

Viktoras Masevičius

Funkcinių grupių apsaugos metodai

1 dalis

Paskaitų konspektas

Vilnius 2010

Recenzavo

Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius
Doc. dr. Albinas Žilinskas

ISBN 978-9955-33-566-5

Turinys

Įvadas	6
1. Funkcinių grupių apsaugos šalinimas: ortogonalumo koncepcija.....	8
1.1 Bazinė solvolizė arba ekvivalentiniu kiekiu bazės šalinamos apsauginės grupės	9
1.1a Skaidymas bazinės solvolizės sąlygomis	9
1.1b Skaidymas specifinėmis bazėmis, nesolvolitinis skaidymas	10
1.2 Rūgštintis, tame tarpe ir rūgštinės solvolizės sąlygomis skaidomos apsauginės grupės.....	10
1.2a Skaidymas Brønsted'o rūgštintis – protonų donorais.....	11
1.2b Skaidymas Lewis'o rūgštintis	12
1.3 Sunkiaisiais metalais šalinamos apsauginės grupės.....	13
1.4 Apsauginės grupės šalinimas veikiant elektrofilais	13
1.5 Fluorido jonais skaidomos apsauginės grupės	14
1.7 Bazių katalizuojamomis β-eliminavimo reakcijomis šalinamos apsauginės grupės.....	15
1.8 Hidrogenolizės reakcijomis šalinamos apsauginės grupės	15
1.9 Oksidatoriais šalinamos apsauginės grupės.....	16
1.10 Apsauga šalinama redukcija amoniake tirpstančiais šarminiais metalais.....	17
1.11 Skaidymu nebaziniais nukleofilais šalinamos apsauginės grupės	17
1.11a C-O ryšio skaidymas nebaziniais nukleofilais.....	17
1.11b Specialūs skaidymo nukleofilais atvejai	17
1.12 Apsauga šalinama reakcijomis, katalizuojamomis pereinamųjų metalų kompleksiniais junginiais.....	18
1.13 Fotolizė skaidomos apsauginės grupės	19
1.14 Fermentais skaidomos apsauginės grupės	19
2. Įvairios metodologijos apsauginių grupių taikyme bei veiksniai įtakoiantys apsaugos būdo pasirinkimą	21
2.1 Apsauginės grupės šalinamos per tarpinę modifikaciją (Relay deprotection)	21
2.2 Apsauginės grupės keitimas kita apsaugine grupe (transprotection)	22
2.3 Kelių funkcinių grupių apsauga vienu metu (mutual protection).....	23
2.4 Laikina funkcinių grupių apsauga (temporary protection)	23
2.5 Funkcinių grupių apsauga gali iššaukti pašalines reakcijas.....	24
2.5a Gretutinių grupių įtaka.....	24
2.5c Kordinaciniai efektai.....	25
2.6 Apsauginės grupės ir kietafazės reakcijos.....	26
3. Karbonilinės grupės apsauga	27
3.1 <i>O,O</i> -Acetaliai	27
3.1a Acetalių skaidymas.....	27
3.1b Acetalių suformavimas	32
3.2 Acikliniai <i>O,O</i> -acetaliai.....	37
3.2a Aciklinių <i>O,O</i> -acetalių skaidymas	37
3.2b Aciklinių <i>O,O</i> -acetalių suformavimas	40
3.3 <i>S,S</i> -acetaliai	41
3.3a <i>S,S</i> -acetalių skaidymas	41
3.3b <i>S,S</i> -acetalių suformavimas.....	45
3.4 <i>O,S</i> -acetaliai	47
3.4a <i>O,S</i> -acetalių skaidymas	47
3.4b <i>O,S</i> -acetalių suformavimas	48
3.5 <i>N,O</i> -acetaliai.....	48
3.6 Cianhidrinai	50
4. Karbonilinės rūgščių bei esterių funkcinės grupės apsauga	51
4.1 <i>O,O,O</i> -ortoesteriai.....	51
4.1a <i>O,O,O</i> -ortoesterių skaidymas.....	51

4.1b <i>O,O,O</i> -ortoesterių suformavimas.....	51
4.2 <i>O,S,S</i> -ortoesteriai	53
4.2a <i>O,S,S</i> -ortoesterių skaidymas	53
4.2b <i>O,S,S</i> -ortoesterių suformavimas	53
4.3 <i>S,S,S</i> -ortoesteriai	54
4.4 Oksazolinai	54
4.4a Oksazolinų skaidymas.....	54
4.4b Oksazolinų suformavimas	54
5. Karboksirūgščių hidroksigrupės apsauga	56
5.1 Metilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje.....	57
5.1a Metilesterių skaidymas	57
5.1b Metilesterių suformavimas	59
5.2 <i>tret</i> -Butilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje.....	59
5.2a <i>tret</i> -Butilesterių skaidymas	60
5.2b <i>tret</i> -Butilesterių suformavimas	62
5.3 Benzilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje	63
5.3a Benzilesterių skaidymas	63
5.3b Benzilesterių suformavimas.....	66
5.4 Alilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje	67
5.4a Alilesterių skaidymas	67
5.4b Alilesterių suformavimas	68
5.5 Fenacilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje	69
5.5a Fenacilesterių skaidymas	69
5.5b Fenacilesterių suformavimas	69
5.5 Alkoksialkilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje.....	70
5.5a Alkoksialkilesterių skaidymas	70
5.5b Alkoksialkilesterių suformavimas	72
5.6 Esteriai, skaidomi β -eliminavimo reakcijomis.....	72
5.6.1 2,2,2-Trichloretilesteriai.....	72
5.6.2 (2-Trimetilsilil)etilesteriai (TMSE).....	73
5.6.3 2-Tozilesteriai (TSE)	73
5.6.4 Sililesteriai	74
Literatūra.....	76
Literatūroje sutinkamos apsauginių grupių santrumpos. Struktūrinės formulės	77
Šiame paskaitų konspekte minimų reagentų ir tirpiklių santrumpos	82

Pratarmė

Organinių junginių sintezė yra taikomasis mokslas, kurio principai pilnai atitinka inžinerijai taikomą apibrėžimą – modeliavimas (projektavimas), analizė ir konstravimo darbai praktiniam pritaikymui. Organinių junginių sintezė – tai įrankis, be kurio šiuo metu neapsieina pagrindinės pasaulio pramonės šakos, iš kurių svarbiausia – farmacija.

Sintetinant polifunkcinius organinius junginius tam tikros šių junginių funkcinės grupės gali būti jautrios sąlygoms, kurios taikomos kitos šioje molekulėje esančios grupės modifikacijoje. Tokiu atveju, funkcinų grupių, kurias norime išsaugoti, reakingumą reikia užmaskuoti įvedant apsauginę grupę. Ši grupė privalo būti visiškai stabili sąlygose, kurios taikomos sintetinant arba modifikuojant minėtą polifunkcinį organinį junginį.

Dauguma organinės sintezės srityje autoritetais laikomų mokslininkų, kalbėdami apie funkcinų grupių apsaugą pripažįsta, kad apsauginių grupių taikymas neišvengiamas. P.J. Kocienski apsauginių grupių taikymą, organinėje sintezėje prilygina tokiems gyvenime neišvengiamiems dalykams kaip mokesčiai ar mirtis. Tačiau kai kas šiai minčiai nenori pritarti teigdami, kad vis tik įmanoma apeiti apsauginių grupių taikymą sėkmingai atlikus retrosintetinę analizę (P. Baran). Funkcinų grupių apsauga reikalauja dviejų papildomų (kai kuriais atvejais ir daugiau) sintezės stadijų, o tai yra papildomos darbo ir medžiagų (reagentų) sąnaudos. Dėl šių priežasčių pramonėje stengiamasi išvengti apsauginių grupių taikymo, tačiau multikilograminės žinomų vaistų sintezės (Oseltamivir, Briostatina 16, įvairūs oligopeptidiniai preparatai) iki šiol atliekamos taikant funkcinų grupių apsaugą, kaip vienintelį kelią norint gauti konkretų biologiškai aktyvų junginį.

Šis paskaitų konspektas skirtas universitetų II pakopos (magistrantūros) chemijos specialybės studentams, tačiau gali būti naudingas ir doktorantams bei mokslo darbuotojams tiesiogiai susiduriantiems su problemomis, išskylančiomis sintetinant polifunkcinius organinius junginius.

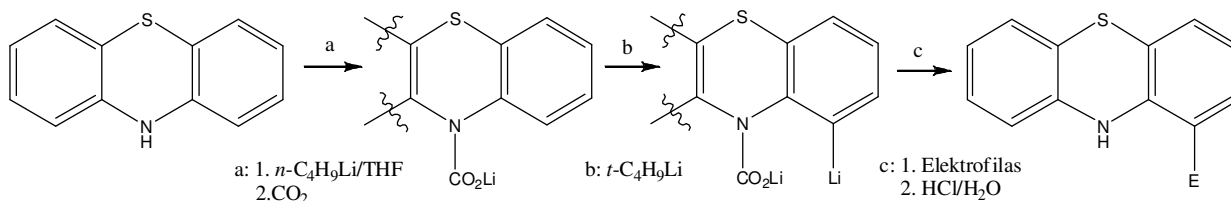
Autorius nuoširdžiai dėkoja kolegoms vienaip ar kitaip prisidėjusiems tobulinant magistrantams skaitomą kursą „Funkcinų grupių blokavimo metodai“, o taip pat G. Petraitytei ir R. Juškėnui už visokeriopą pagalbą bei vertingas pastabas.

Įvadas

Funkcinių grupių nesuderinamumo problemos sintetinant sudėtingos struktūros organinius junginius kėlė problemas organinės sintezės srityje dirbantiems mokslininkams nuo pat XIX amžiaus pabaigos, kai atsirado tikslinė organinė sintezė. Tais atvejais, kai cheminė reakcija turi būti selektyviai atlikta tik su vienu reaktingu centru polifunkciniame junginyje, kiti reaktingi centrai šioje molekulėje privalo būti laikinai apsaugojami. Nepaisant daugiau nei amžių truncančio sintezės metodologijos progreso, funkcinių grupių regioselektyvumas vis dar lieka neišspręsta problema. Taigi čia ir prasideda klausimai, susiję su funkcinių grupių apsaugos metodais.

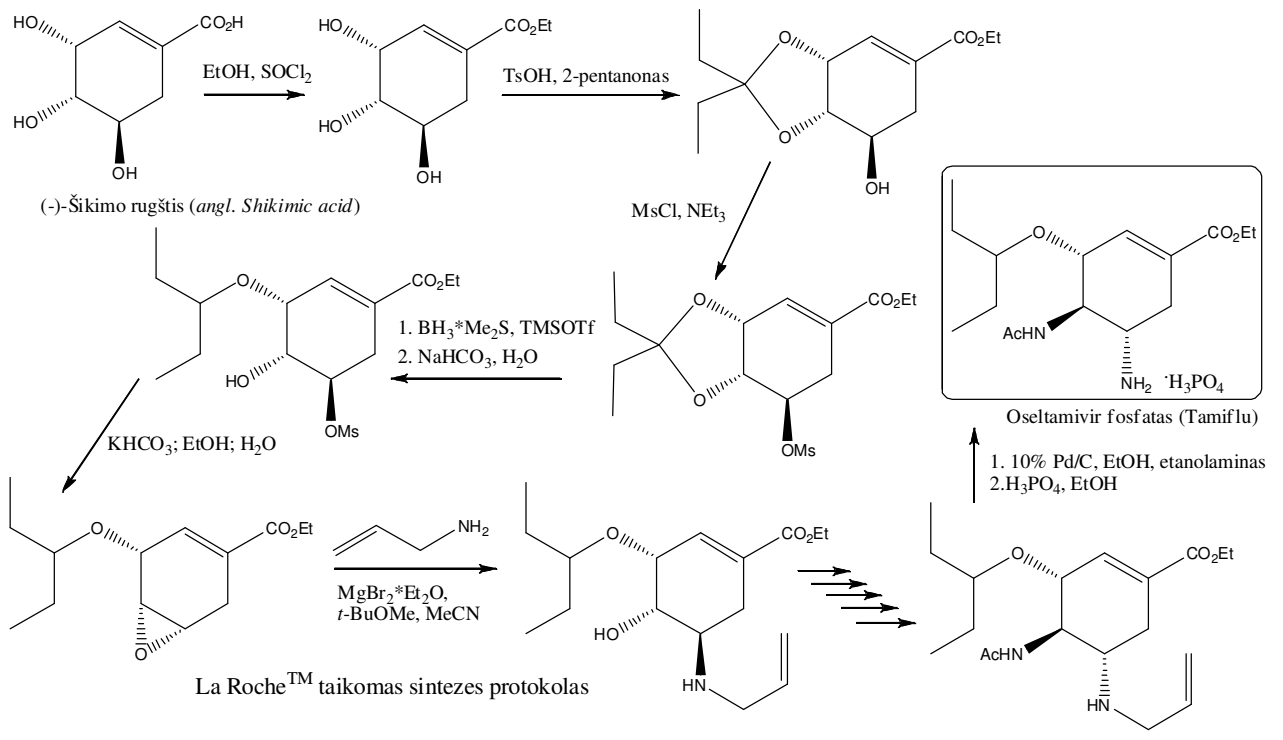
Tam, kad apsauginė grupė būtų laikoma tinkama organinėje sintezėje, apsaugos ir deblokavimo protokolas turėtų atitikti šiuos reikalavimus:

1. *Apsauginės grupės įvedimo būdas turi būti paprastas ir efektyvus.* Ši sąlyga būtina visiems preparatyviniams sintezės metodams, apsauginės grupės - ne išimtis;
2. *Reagentas, kuriuo įvedama apsauginė grupė, turi būti pigus ar lengvai prieinamas.* Kai kuriuos reagentus, naudojamus formuojant apsaugines grupes, dėl mažo jų stabilumo reikia gamintis prieš pat atliekant reakciją arba *in situ*;
3. *Apsauginė grupė turi būti lengvai charakterizuojama.* Pageidautina, kad suformuojant apsauginę grupę neatsirastų naujų stereogeninių centrų. Vienok, nauji stereogeniniai centrai gali būti net ir labai sėkmingai panaudojami enantiomerų atskyrimui arba stereochemijos indukcijai;
4. *Apsauginė grupė privalo būti kiek įmanoma atsparesnė išskyrimo, atskyrimo bei gryninimo metodams (tame tarpe chromatografijai).* Žinoma, šis punktas nėra taikomas laikinajai apsaugai (*temporary protection*);
5. *Apsauginė grupė turi būti stabili kiek įmanoma įvairesnėse reakcijų sąlygose.* Tačiau niekas neatmes ir labai specifinėms sąlygoms pritaikyto bloko – štai, kad ir A.R. Katritzky pasiūlytas NH grupės apsaugos metodas atliekant litinimo reakcijas;



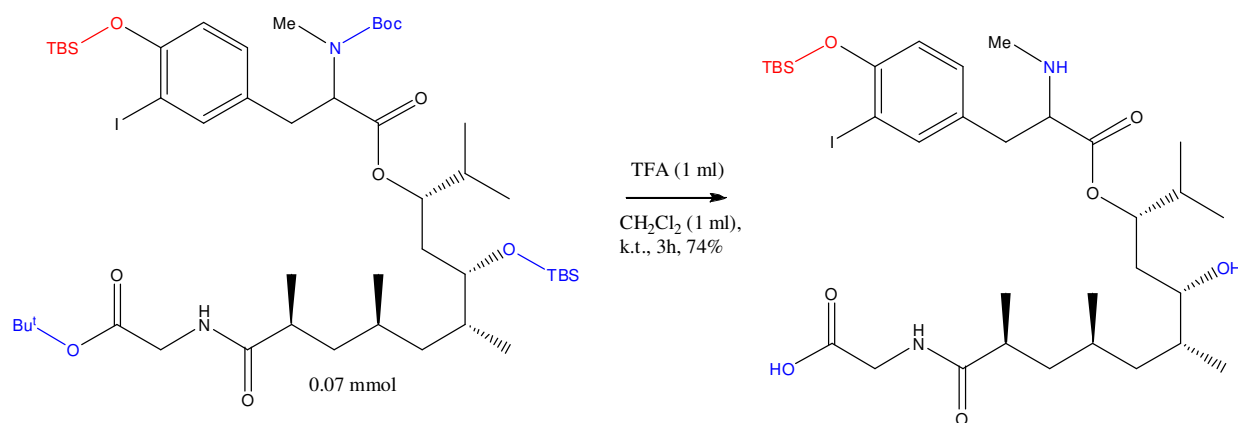
6. *Apsauginė grupė turi būti selektyviai ir efektyviai pašalinama, naudojant – pageidautina - ypač specifines sąlygas.* Vis tik ypač specifinėse sąlygose pašalinama tik dalis apsauginių grupių, tuo tarpu kita dalis - naudojant nespecifines rūgštines ar bazines sąlygas (keičiant tirpalo kuriame atliekamas skaidymas pH vertę, patį rūgštinį ar bazinį reagentą bei temperatūrą);
7. *Apsaugos bei deblokavimo pašaliniai produktai turi būti lengvai atskiriami nuo substrato.* Iš tiesų išsiskyre deblokavimo produktai kartais iššaukia papildomas reakcijas, bet ne visada jos yra nepageidaujamos.

Bene pagrindinis organinės sintezės metodologijos tikslas yra didinti reakcijos centrų reaktingumą (pvz. halogenanhidridų, kaip aktyvesnių karboksirūgšties analogų, sintezė ir pan.), tuo tarpu apsauginių grupių taikymo tikslas yra priešingas. Apsauginių grupių taikymo organinėje sintezėje priešininkai pateikia daug šios metodologijos trūkumų. Pagrindinis jų - ekonomija. Vienok, farmacijos pramonės pelnas ir gaminami populiarūs produktai parodo, kad funkcinių grupių apsaugos taikymas, jei jis yra neišvengiamas, – ekonomiškai naudingas. Tokiu pavyzdžiu galėtų būti, kad ir gerai žinomo vaisto „Tamiflu“ veikliosios medžiagos sintezė.



1. Funkcinių grupių apsaugos šalinimas: ortogonalumo koncepcija

Tipinė sudėtingos struktūros gamtinio junginio retrosintezės schema susideda iš nepriklausomų bei paralelių strategijų, kurių sudėtinės dalys yra: fragmentų sintezė, šių fragmentų sujungimas, chiralinių centrų stereochemija, funkcinių grupių tarpusavio virsmai bei apsauginės grupės. Padarius klaidą vienoje iš šių retrosintezės sudėtinių dalių, dažniausiai nesėkmė išstinka ir visą projektą. Kai kuriais atvejais, žinoma, pavyksta rasti išeitį, bet tokiu atveju paprastai labai išauga viso projekto kaina (neplanuoti reagentai, kelios ar keliolika papildomų stadijų). Taigi vienas iš pagrindinių reikalavimų suformuluoti strategiją, kuria vadovaujantis bus įvedamos bei šalinamos tam tinkamos apsauginės grupės. Viena iš taikomų strategijų vadovaujasi tik informacija apie apsauginės grupės atsparumą eilei reakcijos sąlygų (atsparumas vandeninėje terpėje pagal pH skalę, atsparumas pasirinktoms tipinėms bazėms, pasirinktiems nukleofilams, atsparumas kai kuriems elektrofilams, tipinėms redukcinėms sąlygoms bei inertiškumas įvairiems oksidatoriams). Šis problemos sprendimo būdas yra daugiau schematinis ir reikalaujantis didelio kiekio informacijos, nepaisant to, tokia informacija kartais gali būti naudinga ir pagal galimybes bus pateikiama šioje knygelėje. Vis tik daugiau apimanti metodologija, klasifikuojanti apsaugines grupes – ortogonalų rinkinių koncepcija. Ortogonalios apsaugos strategija leidžia nepriklausomai viena nuo kitos deblokuoti apsaugotas funkcines grupes. Idealiu atveju ortogonaliam rinkiniui priklausančios apsauginės grupės yra pašalinamos bet kokia tvarka ir tokiomis sąlygomis, kurios nepaliečia kitam ortogonaliam rinkiniui priklausančių apsauginių grupių. Ortogonalų rinkinių koncepciją 1977 m. pasiūlė Nobelio premijos laureatas (1984 m.) R. B. Merrifield, dirbęs peptidų sintezėje. Deja, riba tarp ortogonalų rinkinių nėra griežta, taip pat yra skirtingas ir tam pačiam ortogonaliam rinkiniui priklausančių apsauginių grupių labilumas, o tai siek tiek silpnina šią koncepciją. Nepaisant to, tai šiuo metu turbūt geriausias būdas klasifikuoti apsaugines grupes. Bendru atveju, tiek vadovaujantis apsauginių grupių ortogonalumo koncepcija, tiek pasirenkant apsauginę grupę pagal atsparumą konkrečioms sąlygoms, būtina įvertinti ir gretutinių grupių įtaką apsauginės grupės labilumui. Štai alifatinio alkoholio *tert*-butildimetilsilileteris (TBS-eteris) deblokuojamas TFA, tuo tarpu fenolinis TBS-eteris išlieka reakciją atliekant kambario temperatūroje.

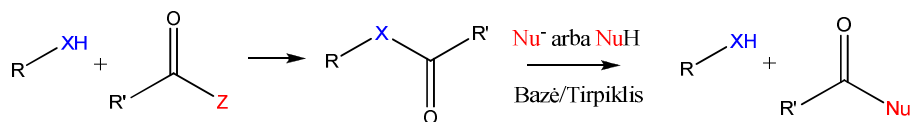


Apsauginės grupės šioje knygelėje suskirstytos į 14 ortogonalų rinkinių, kurių kiekvienas trumpai aprašytas. Didžioji dalis informacijos bus pateikiama kalbant apie apsaugos metodų taikymą konkrečioms funkcinėms grupėms.

Bendru atveju kalbant, kiekvienas apsauginių grupių rinkinys turi savo specifines deblokavimo sąlygas (pvz. sililinės apsauginės grupės specifiskai šalinamos fluorida anijoną turinčiais reagentais), tačiau kiekvienas apsauginių grupių ortogonalus rinkinys gali būti daugiau ar mažiau labilus bazinėms ar rūgštinėms sąlygoms, o kai kurie rinkinio atstovai dėl specifinių struktūrinių elementų gali visapusiškai atstovauti dviem ar daugiau ortogonalų rinkinių.

1.1 Bazinė solvolizė arba ekvivalentiniu kiekiu bazės šalinamos apsauginės grupės

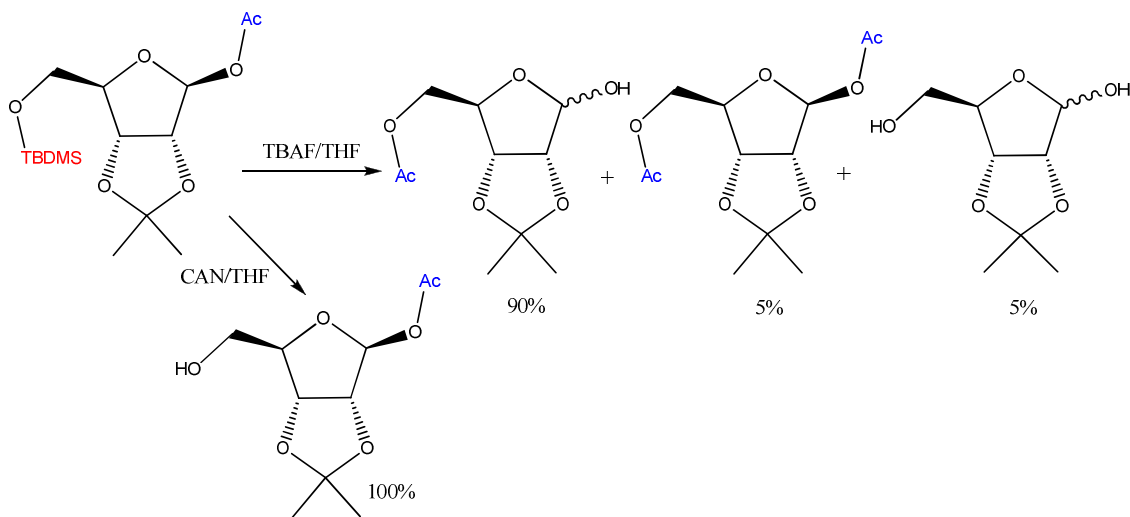
Acilgrupės - seniausios apsauginės grupės. Šios apsauginės grupės iki šiol naudojamos tiolių, aminių bei hidroksidarinių apsaugai. Norimų apsaugoti funkcinių grupių acildariniai paprastai gaunami standartiniais metodais iš aktyvuotų karboksirūgščių darinių. Gautų junginių labilumas bazinės solvolizės sąlygomis yra gana įvairus. Štai, tiolesteriai yra ypač jautrūs nukleofilams, todėl retai galima sutikti tokią tiolio apsaugą, tuo tarpu acetatai, benzoatai bei pivaloatai labai dažnai naudojami, kaip hidroksigrupės apsauga.



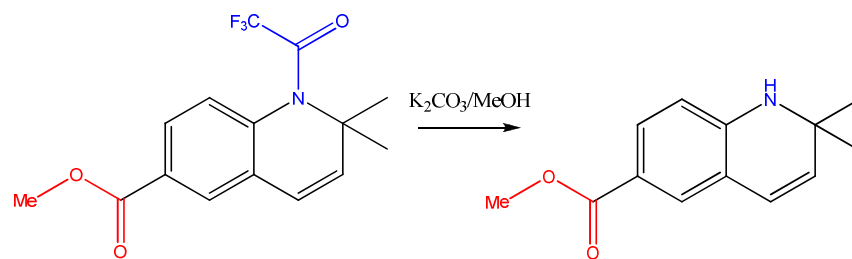
1.1a Skaidymas bazinės solvolizės sąlygomis

Bazinės solvolizės greitį galima įtakoti, tiesiog keičiant acilgrupę. Pavyzdžiui, bazinės solvolizės greitis priklausomai nuo acilgrupės prigimties kinta tokia tvarka: pivaloatai < benzoatai < acetatai < trifluoracetatai. Akivaizdu, kad reakcijos greitis priklauso tiek nuo sterinių, tiek ir nuo elektroninių efektų (santykiniis acildarinių solvolizės greitis: Acetatai(1); chloracetatai(760); dichloracetatai(16·10³); trichloracetatai(100·10³).

Viena iš problemų susijusių su esterių kaip apsauginių grupių naudojimu polifunkciniuose junginiuose - peresterifikavimo reakcijos. Ši problema labai aktuali naudojant acetilgrupę kaip hidroksigrupės apsaugą, tuo tarpu benzoilgrupės peresterifikavimas sutinkamas retai. Bazinėse sąlygose vyksta tiek tarpmolekulinis, tiek intramolekulinis peresterifikavimas. Kai kuriais atvejais keičiant reakcijos sąlygas, galima išvengti problemų susijusių su peresterifikavimu. Štai, pavyzdžiui, atliekant karbohidrato modifikaciją, standartinės silanų deblokavimo sąlygos iššaukė acetilgrupės migraciją (TBAF/THF yra labai stipri bazė), tuo tarpu TBS-eterio deblokavimą atliekant cerio(amonio)nitrato išskirtas tikslinis junginys.

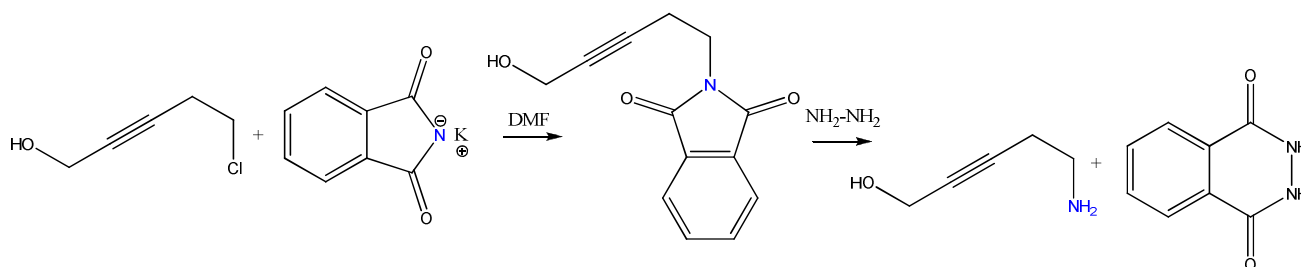


Skirtingai nei esterių, amidų bazinės hidrolizės (solvolizės) sąlygos yra daug griežtesnės, todėl aminių apsaugojimas sudarant amidus yra sutinkamas rečiau, nei kiti, švelnesni aminogrupės apsaugos metodai. Išimtyis šiuo atveju būtų trifluoracetamidai bei ftalimidai. Trifluoracetamidų didelį solvolizės greitį akivaizdžiai nulemia didelis elektronų deficitas ant karbonilinės anglies. Trifluoracetilgrupę lengvai pašalinama atliekant metanolizę, baze naudojant K₂CO₃. Ši trifluoracetilgrupės deblokavimo protokola galima taikyti molekulėje esant karboksirūgščių metilesteriams.



1.1b Skaidymas specifinėmis bazėmis, nesolvolutinis skaidymas

Ftalimidų labilumas bazėms yra labiau specifinis, laisva aminogrupė gaunama atliekant hidrazinolizę ir tai iš principo nelabai galima laikyti solvolize, nes šioje reakcijoje naudojamas tirpiklis (dažniausiai etanolis) nedalyvauja. Ftalimidai, kaip aminogrupės apsauga, ypač retai formuojami iš amino. Dažniausiai šia aminogrupės apsaugos schema pasinaudojama siekiant aminogrupę įvesti į struktūrą blokuotoje formoje.

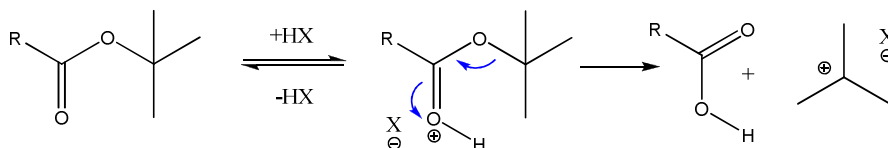


Taigi bazinis rinkinys apima labai platų spektrą sąlygų, taikomų apsauginių grupių šalinime. Didžioji dalis sąlygų atitinka klasikinius bazinės solvolizės principus, tuo tarpu kai kurie variantai specifiškesni. Bazinėmis ortogonalios rinkinio sąlygomis galima laikyti, ir apsauginių grupių skaidymą baziniais nukleofilais, tuo tarpu skaidymas bazinėmis savybėmis nepasižyminčiais (arba turinčiais ypač menkai išreikštas bazines savybes) nukleofilais priklauso kitam ortogonaliam rinkiniui (žr. 1.11 skyrių).

1.2 Rūgštėmis, tame tarpe ir rūgštinės solvolizės sąlygomis skaidomos apsauginės grupės

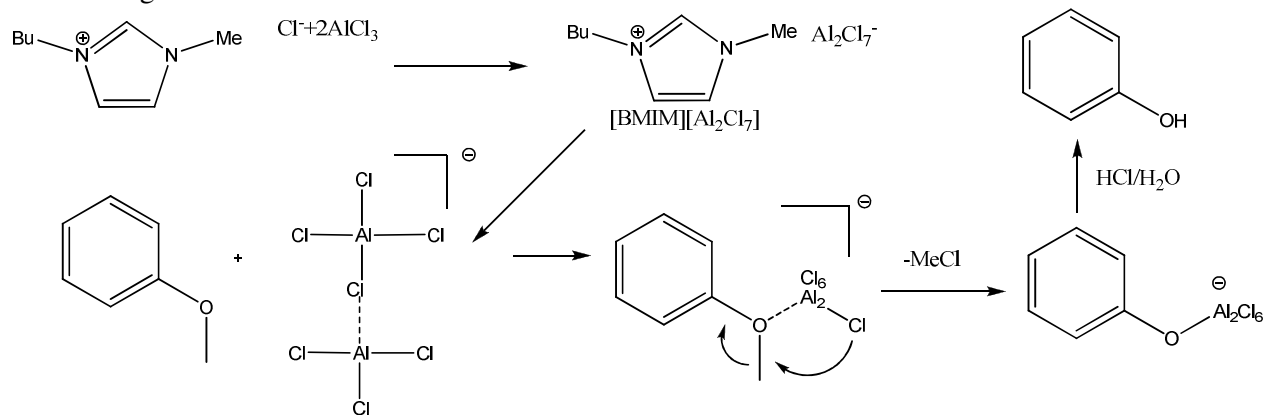
Sudaryti rūgštyse-labilų ortogonalinių apsauginių grupių rinkinį yra ypač sunku, nes praktiškai visos apsauginės grupės gali būti pašalinamos rūgštimis. Tačiau kai kuriais atvejais šių virsmų sąlygos yra ypač griežtos. Rūgštims jautrios apsauginės grupės iš principo gali būti suskirstytos į tris tipus.

Pirmam tipui priklausytų heterolitinis C-O ryšio skaidymas *tert*-alkil- ar benzilesteriuose, esteriuose, uretanuose. Šiuo atveju C-O ryšio skilimas vyksta daug lengviau, kai susidaręs karbokacijonas yra stabilizuojamas indukciniais arba mezomeriniais efektais.

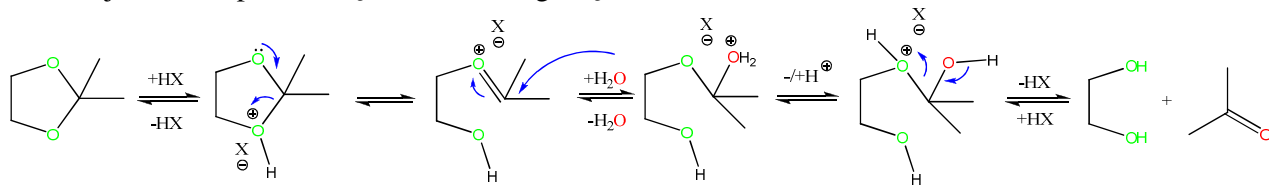


Antram tipui priskirtinas heterolitinis C-O ryšio skilimas nesusidarant stabiliai tarpinei dalelei. Paprasčiausiu atveju tai būtų metil- arba etilesterių rūgštinė hidrolizė protoninėmis rūgštimis. Tačiau tuo atveju, kai skaldomas eterinis C-O ryšys ir nesusidaro stabiliai tarpinė dalelė, reakcijoje dalyvaujantis anijonas privalo būti stiprus nukleofilas arba reakcijoje dalyvaujančio nukleofilo koncentracija turi būti labai didelė. Didelę nukleofilo koncentraciją galima pasiekti, pavyzdžiui, joniniuose skysčiuose, kurių

anijonas gali dalyvauti reakcijoje, kaip nukleofilas. Tokiu atveju skaidymas atliekamas ne Brønsted'o, bet Lewis'o rūgštimis.

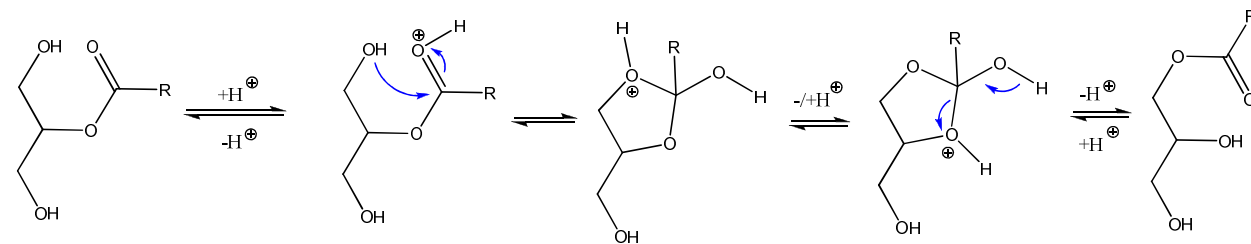


Trečias tipas – yra *O,O*-acetaliai. Kaip ir aukščiau aprašytu atveju *O,O*-acetalų skaidymas gali būti indukuojamas tiek protoninių, tiek Lewis rūgščių.



Acetalų deblokavimo sąlygos labai priklauso nuo jų struktūros. Pavyzdžiui acikliniai acetaliai ir tetrahidropiranileteriai yra labai jautrūs rūgštinei solvolizei (įprastinės deblokavimo sąlygos: acto rūgšties vandeniniai tirpalai arba PPTS metanolyje). Tuo tarpu MOM ir MEM eteriai deblokuojami praskiesta mineraline rūgštimi aukštoje temperatūroje ir/arba reakciją atliekant ilgą laiką. Toks deblokavimo sąlygų griežtumo skirtumas yra nulemtas tarpinių dalelių stabilumo skirtumų. Tokiomis pat griežtomis sąlygomis tektų vykdyti ir BOM bei SEM eterių skaidymą, bet šiuo atveju deblokuojant galime pasitelkti ir kitus ortogonalius rinkinius.

Vienas iš rimtesnių rūgštinio ortogonalaus rinkinio trūkumų yra tai, kad šis rinkinys ypač jautrus įvairiems persigrupavimams. Tačiau, jei baziniame ortogonaliam rinkinyje vyksta tiek tarpmolekulinės, tiek intramolekulinės perestifikavimo reakcijos, rūgštinėse sąlygose vyksta intramolekulinis persigrupavimas ir tik tada, kai tai neįmanoma, sulaukiame tarpmolekulinės peresterifikavimo reakcijos. Tirpaluose 2-palmitinilglicerolis izomerizuojasi į 1-palmitinoilglicerolį, analogiškai virsmai būdingi ir kitiems polifunkciniams esteriams. Tokį virsmą nesunkiai paaikškina pavaizduota schema.

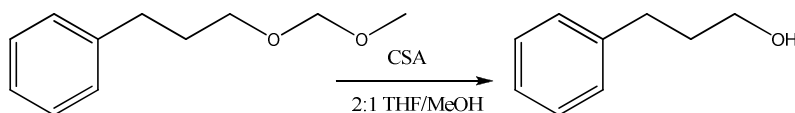


1.2a Skaidymas Brønsted'o rūgštimis – protonų donorais

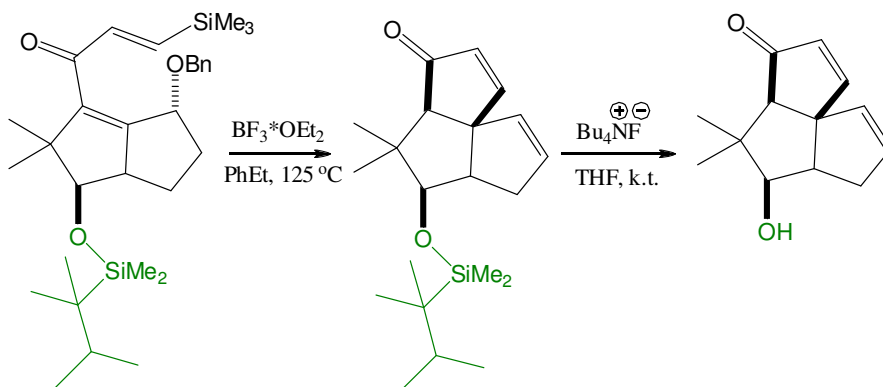
Skaidymas protonų donorais apima labai skirtingas sąlygas, atspindinčias visą pH<7 spektrą. Sąlygos varijuoja nuo PPTS, naudojamo acikliniams acetaliams skaidyti iki HBr/AcOH, taikomo benzileteriams deblokuoti bei TFA, naudojamo *tert*-butilesteriams bei *tert*-butileteriams skaidyti.

Brønsted'o rūgštimis laikomi visi protonų donorai. Protonas, jei į jį žiūrėti kaip į Lewis'o rūgštį yra mažiausia, lengviausia, kiečiausia ir universaliausia Lewis'o rūgštis. Tačiau protonas niekada negali būti

traktuojamas kaip atskira dalelė, protonas visada yra pernešamas nuo vienos Lewis'o bazės ant kitos. Tą reikia turėti omenyje pasirenkant apsauginių grupių deblokavimo sąlygas. Dažniausiai protonų katalizuojama solvolizė atliekama vandens turinčioje terpėje, bet sutinkama solvolizė ir kitais tirpikliais.



Iš principo, renkantis rūgštiniam ortogonaliam rinkiniui deblokavimo sąlygas, pradedama nuo protoninių rūgščių, todėl duomenų kai pasitelkiamos Lewis'o rūgštys nepavykus apsauginės grupės skaidymui pritaikyti protoninių rūgščių yra nemažai. Tuo tarpu aptikti atvirkštinį variantą, kai protoninės rūgštys sėkmingai katalizavo reakciją, o taikant Lewis'o rūgštis norimo rezultato pasiekti nepavyko, yra daug kebliau. Taigi pavyzdžiui silileterių skaidyme, kalbant apie rūgštinio deblokavimo rinkinio sąlygų parinkimą, dominuoja protoninės rūgštys. Pastaruoju atveju tai nesunkiai paaiškinama, nes Lewis'o rūgštys labai blogai koordinuojasi su silileteriniu deguonimi – yra pavyzdžių, kai net ir ypač stiprios Lewis'o rūgštys neskaido silileterių.



1.2b Skaidymas Lewis'o rūgštimis

Lewis'o rūgšties pasirinkimas yra daug komplikuočiau, nei protono donorų atveju. Neprotonines Lewis'o rūgštis pagal jų elektroninę sandarą galima suskirstyti į:

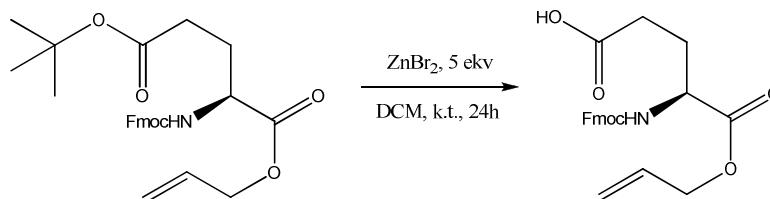
- s-LUMO-Lewis'o rūgštys. Tai I ir II grupės metalų jonų druskos (apsauginių grupių chemijoje dažniausiai sutinkamas reagentas yra $MgBr_2$). Tai yra labai kietos Lewis'o rūgštys.
- p-LUMO-Lewis'o rūgštys. Šiai grupei priklauso periodinės elementų sistemos trečios grupės atomų junginiai (apsauginių grupių chemijoje dažniausiai sutinkamas atstovas yra BF_3). Šiai grupei priskiriamos ir Lewis'o rūgštys apibūdinamos bendra formule R-Nfg (apsauginių grupių chemijoje šiam tipui Lewis'o rūgščių atstovauja alkilinantys junginiai bei kiti elektrofiliniai reagentai, bene dažniausiai sutinkamas iš jų – metiljodidas). Alkilinimui arba elektrofilams jautrios apsauginės grupės šiame konspekte išskirtos į atskirą ortogonalų rinkinį.
- π -LUMO-Lewis'o rūgštys apsauginių grupių skaidyme sutinkamos tik kaip tarpinės dalelės susidarant šalutiniams deblokavimo produktams (pvz. benzilkatijonas).
- Sunkiųjų metalų Lewis'o rūgštys. Ši grupė bene plačiausia, o jai priklauso visi sunkieji metalai bei jų katijonai.

Kietoms Lewis'o rūgštims priskiriamos Fe^{3+} , Ce^{3+} , Ti^{4+} , Sn^{4+} katijonų druskos.

Vidutinio kietumo Lewis'o rūgštims priskiriamos Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Sn^{2+} katijonų druskos.

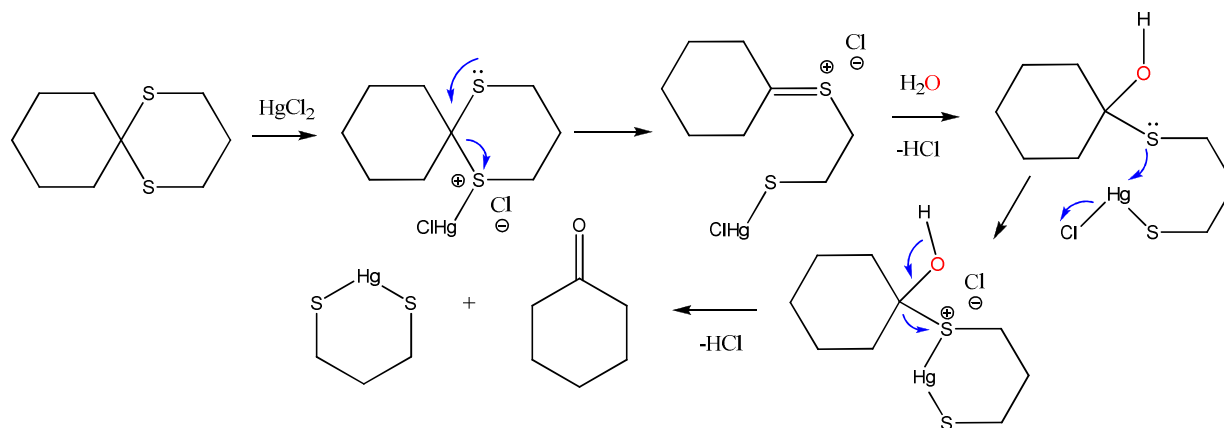
Tuo tarpu minkštomis Lewis'o rūgštims priskiriamos Hg^{2+} , Ag^+ , Tl^{3+} , Cd^{2+} katijonų druskos bei nulinį krūvį turintys sunkiųjų metalų dariniai bei patys metalai. Pastarųjų Lewis'o rūgščių sąveikos specifiškumas nulėmė, kad net trys skirtingi ortogonalūs rinkiniai, plačiai taikomi funkcinių grupių apsaugos schemose, remiasi šių Lewis'o rūgščių cheminėmis savybėmis.

Litaratūroje pateikiama daug pavyzdžių, kai apsauginės grupės šalinamos tokiomis klasikinėmis Lewis'o rūgštims, kaip BF_3 ar $ZnBr_2$. Tokios, neturinčios specifinių savybių Lewis'o rūgštys, šioje knygelėje yra priskirtos rūgštims jautriam ortogonaliam rinkiniui.



1.3 Sunkiaisiais metalais šalinamos apsauginės grupės

Kaip jau buvo minėta, Ag (I) ir Hg (II) druskos yra minkštos Lewis'o rūgštys, todėl sąveika su minkštais nukleofilais yra ypač stipri. Remiantis tuo suformuotas atskiras funkcinių grupių ortogonalus rinkinys. Nepaisant to, kad O,S - ir S,S -acetaliai yra "panašūs" į O,O -acetalius, jie yra beveik visiškai inertiški protoninių rūgščių poveikiui. Šių apsauginių grupių pašalinimui naudojami sunkiųjų metalų – Ag (I) ir Hg (II) dariniai. Dėka sunkiųjų metalų druskų specifinių cheminių savybių O,O -acetaliai lengvai pašalinami junginyje esant S,S -acetaliniam blokui ir atvirkščiai. S,S -acetalų deblokavimo reakcijos dažniausiai atliekamos buferiuose, tam, kad būtų surišta išsiskirianti rūgštis.

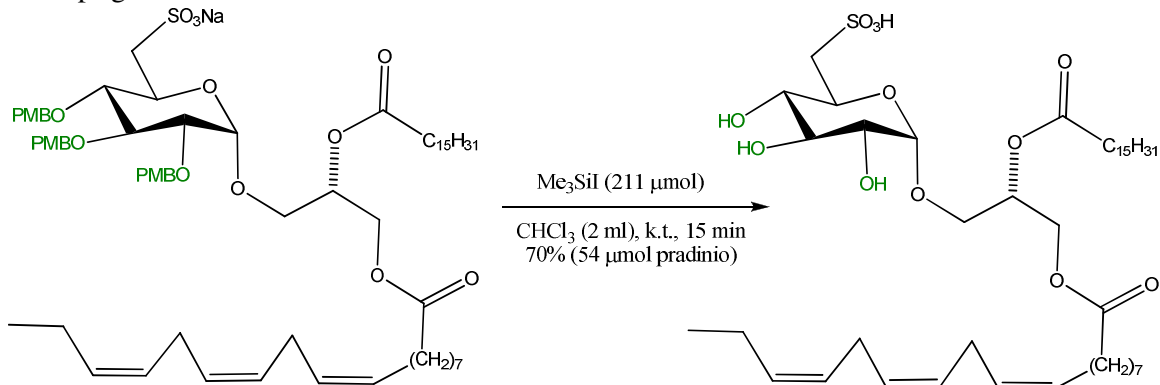


Nemažai autorių šių apsauginių grupių pašalinimą vadina skaidymu sunkiųjų metalų katalize. Tačiau vien tik pasižiūrėjus į mechanizmą pasidaro aišku, kad šis apibūdinimas yra klaidingas. Šiam ortogonaliam rinkiniui priskiriami MTM-eteriai, ditiolanai bei ditianai. Alternatyvūs šių grupių pašalinimo metodai yra S -alkilinimas esant vandens bei oksidacinio rinkinio sąlygų taikymas (dažniausiai naudojamas NBS arba jodas).

1.4 Apsauginės grupės šalinimas veikiant elektrofilais

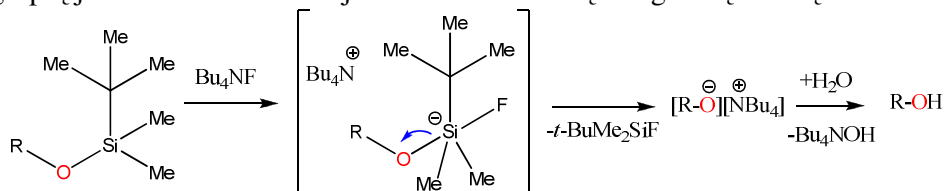
Tokiomis deblokavimo sąlygomis šalinamas apsauginės grupės galima suskirstyti pagal heteroatomą, kurį atakuoja elektrofilas. Štai pavyzdžiui minkštas elektrofilas metiljodidas atakuos sieros atomą, o susidaręs sulfonio jonas bus skaidomas nukleofilu (dažniausiai vandeniui). Tuo tarpu deguonies atomą atakuos oksofiliniai reagentai (paprastai įvairūs sililhalogenidai), susidarę silildariniai bus skaidomi taip pat

nukleofilais. Apibendinant galima teigti, kad didelio ir vienvyčio apsauginių grupių rinkinio, kuris būtų specifiskas šioms sąlygoms, sudaryti nelabai įmanoma, nes ir sąlygos labai priklauso nuo alkilino elemento prigimties.

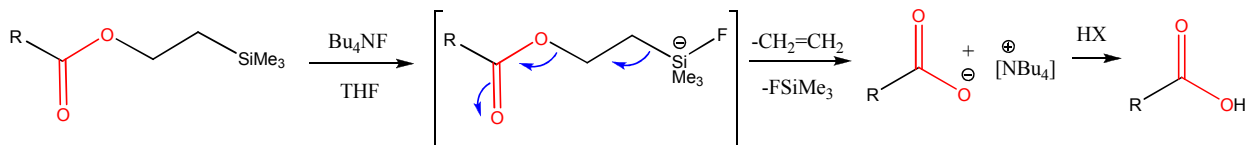


1.5 Fluorido jonais skaidomos apsauginės grupės

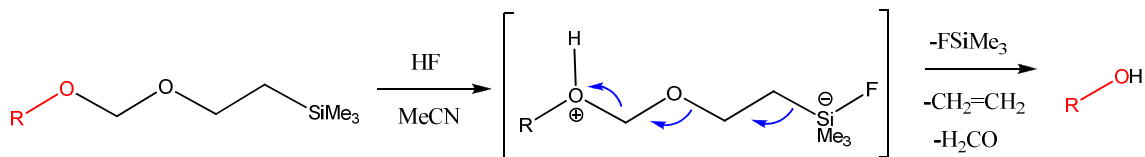
Silildariniai bene dažniausiai naudojami, kaip apsauginės grupės. Visos sutinkamos apsauginės trialkilsililgrupės yra labilios rūgštims bei bazėms skirtingu laipsniu. Šių grupių didesnę ar mažesnę labilumą rūgštinėms-bazinėms sąlygoms apsprendžia pakaitai prie silicio atomo. Tačiau būtent alkilsilil apsauginių grupių jautrumas fluorido anijonui ir suformavo šį ortogonalų rinkinį.



Populiariausios silaninės apsauginės grupės alkoholiams blokuoti yra: TES, TBDMS, TBDPS bei TIPS. Karboksirūgštims ir aminams įprastiniai trialkilsililblokuojantys dėl jų ypač greitos hidrolizės netinka. Rūgštims buvo sukurtas TMSE blokas.

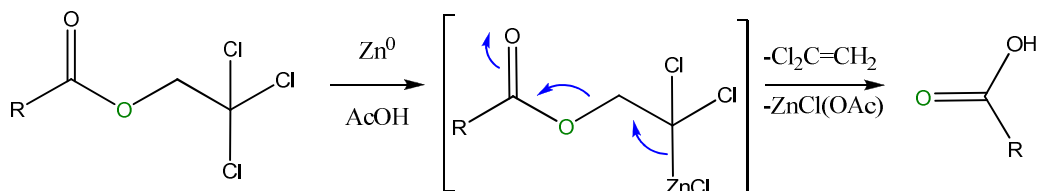


Remiantis tuo pačiu principu buvo sukurtos ir analogiškos apsauginės grupės alkoholiams (karbonatas - TMSEC) bei aminams (karbamatas - TEOC). Visas šias reakcijas galime laikyti specialiu β -eliminavimu atveju, kur silicis gali būti laikomas vandenilio atomo pakaitalu, o fluoridas baze. Yra dar du ortogonalūs rinkiniai, kuriuose deblokavimas vyksta per β -eliminavimą, tačiau skiriasi šių procesų iniciavimo stadija. β -eliminavimu paremtas dar vienas alkoholių apsaugoje naudojamas blokas - SEM.

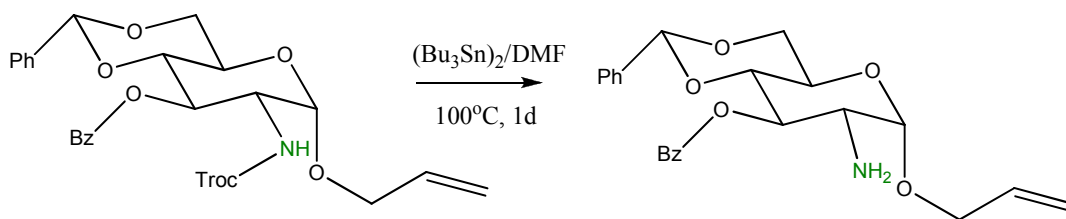


1.6 Apsauginės grupės skaidymas redukciniu eliminavimo reakcija su Zn

Tai antrasis iš β -eliminavimo atvejų, šiuo atveju vyksta 2,2,2-trichloretilesterių redukcinis eliminavimas, veikiant cinko acto rūgštyje arba cinko-vario lydiniu dimetilformamide, išsiskiriant 1,1-dichloretenui (šiam ortogonaliam rinkiniui priklausytų ir 2-brometilapsauginė grupė, tačiau jos taikymo sintezėje pavyzdžių yra labai nedaug). Tarpinis cinko organinis junginys susidaro vykstant pereinamiesiems metalams būdingai oksidacinio įterpimo reakcijai.

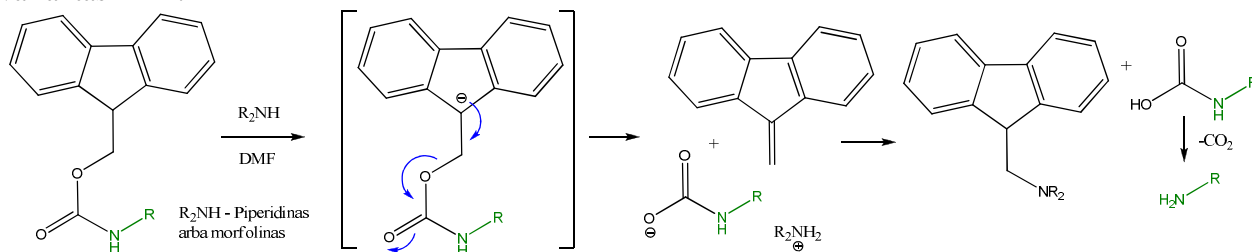


Analogiškai, kaip ir 2-(trimetilsilil)etileterių atveju šį bloką galima pritaikyti tiek alkoholių, tiek ir aminių apsaugai. Viena iš pagrindinių problemų šiame ortogonaliam rinkinyje – pašalinių produktų susidarymas, dėl išsiskiriančio 1,1-dichloreteno. Neseniai buvo pasiūlytas mechanistiškai kitoks Troc grupės šalinimo būdas, tačiau šių deblokavimo sąlygų negalima laikyti redukciniu eliminavimo rinkinio standartinių sąlygų variacija. Šiuo atveju deblokavimas prasideda nuo radikalinio inicijavimo, kuris savo ruožtu gali iššaukti visai kitas pašalines reakcijas nei redukcinis eliminavimas, ir suderinamumas su kitais tipiniais ortogonaliais rinkiniais šiuo atveju yra visai kitoks.



1.7 Bazių katalizuojamomis β -eliminavimo reakcijomis šalinamos apsauginės grupės

Šis ortogonalus rinkinys susideda iš apsauginių grupių šalinamų E1cb reakcijomis. Rinkinį galima laikyti atskiru bazinio deblokavimo variantu, nes apsauginių grupių šalinimas vyksta naudojant katalitinę kiekį bazės, o reakcija atliekama ypač švelniomis sąlygomis. Viena iš dažniausiai naudojamų šios grupės bloką – Fmoc. Šis blokas yra ypač dažnai sutinkamas peptidų sintezėje, kaip peptido *N*-galinės aminogrupės apsauga. Karboksigrupėms peptidų sintezėje blokuoti naudojamas šios apsauginės grupės variantas – Fm.

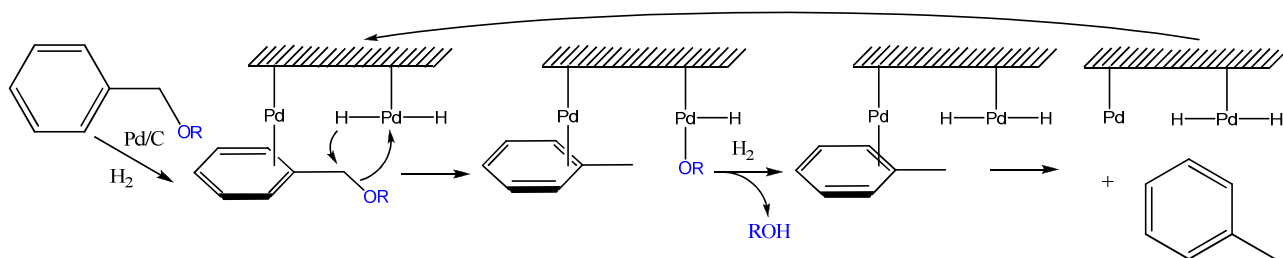


Iš principo, kaip ir baziniame rinkinyje, polifunkcinio junginio jautrumas bazinėms sąlygoms irgi riboja šio ortogonalaus rinkinio taikymą.

1.8 Hidrogenolizės reakcijomis šalinamos apsauginės grupės

Šis skaidymo metodas taikomas benzilesteriams, benzilkarbamatomis bei benzilaminams. Hidrogenolizė atliekama vandeniliu, esant pereinamųjų metalų katalizei (Pd). Vandenilio šaltiniu galima

naudoti ir 1,4-cikloheksadieną, ciklohekseną, skruzdžių rūgštį ar amonio formiatą tuo atveju procesas vadinamas katalitiniu pernašos hidrinimu (*angl. catalytic transfer hydrogenation*).

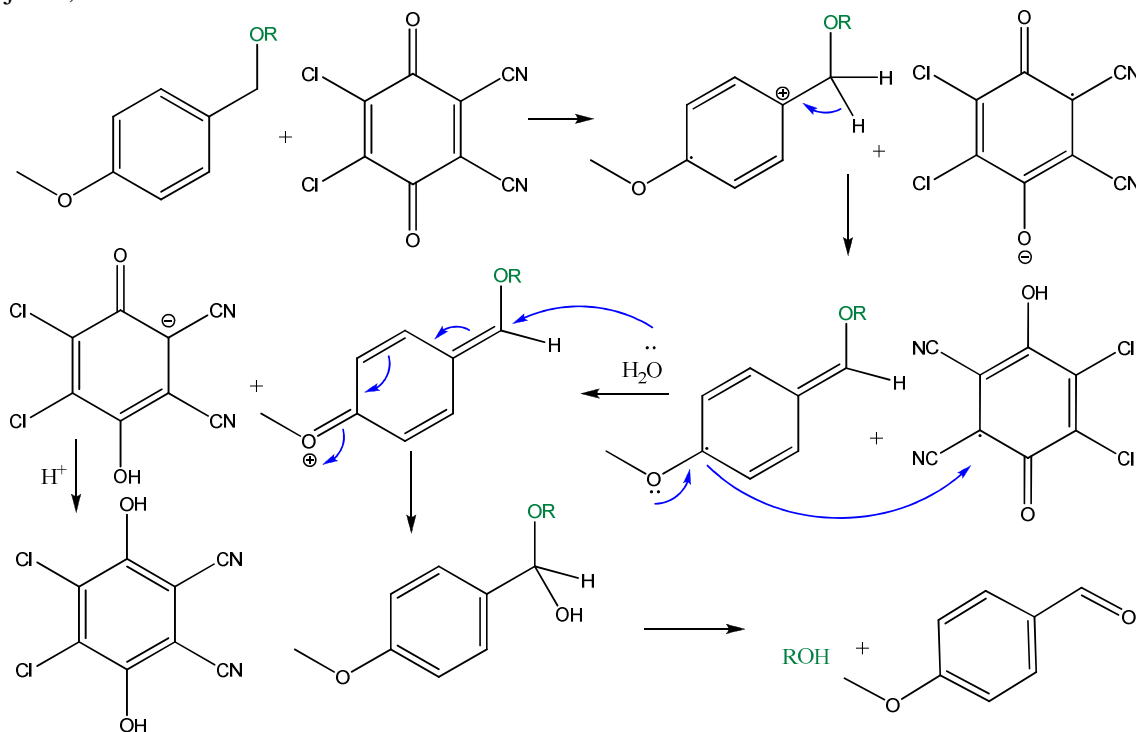


Peptidų sintezėje ypač pasiteisino Cbz apsauginės grupės taikymas, tuo tarpu karbohidratų chemijoje sutinkami šio ortogonalus rinkinio nariai - benzileteriai bei benzilidenacetaliai. Siekiant padidinti efektyvų adsorbicijos plotą, dažniausiai naudojamas paladis ant aktyvuotos anglies.

Deja ne visada mes galime taikyti šias švelnias laikomas sąlygas. Grupės, kurios lengvai pašalinamos šiomis sąlygomis, tenka skaidyti kitais būdais. Sieros ar seleno atomas substrate vienas iš tų atvejų, kai sėkmingai pritaikyti šio deblokavimo būdo dažniausiai nepavyksta. Šiam ortogonaliam rinkiniui priklausančios grupės gali būti skaidomos ir kitiems ortogonaliam rinkiniams taikomomis sąlygomis: rūgštinėmis sąlygomis bei taikant skaidymą tirpstančiais šarminiais metalais. Dažnai šis metodas nesuderinamas su junginiais, turinčiais halogeno atomą, nesočiais bei aromatinį fragmentą turinčiais junginiais.

1.9 Oksidatoriais šalinamos apsauginės grupės

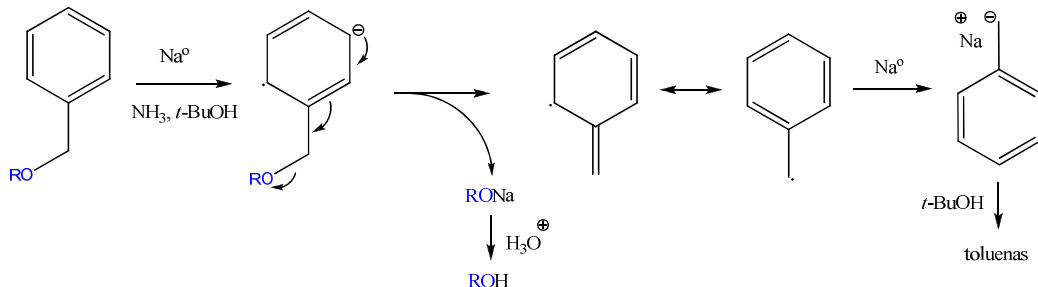
Oksidacinis apsauginių grupių pašalinimas sutinkamas retai. Vienok tokios sąlygos taikomos 4-metoksi- bei 3,4-dimetoksibenzileteriams skaidyti. Šios apsauginės grupės paprastai taikomos apsaugant hidroksigrupę. Tai specifinis ir tuo pačiu švelnus alkoholių apsaugos metodas paremtas tuo, kad minėtos elektronų perteklinės aromatinės sistemos dalyvauja vieno elektrono pernašoje (SET) susidarant oksonio jonui, kuris vėliau suardomas vandens molekule.



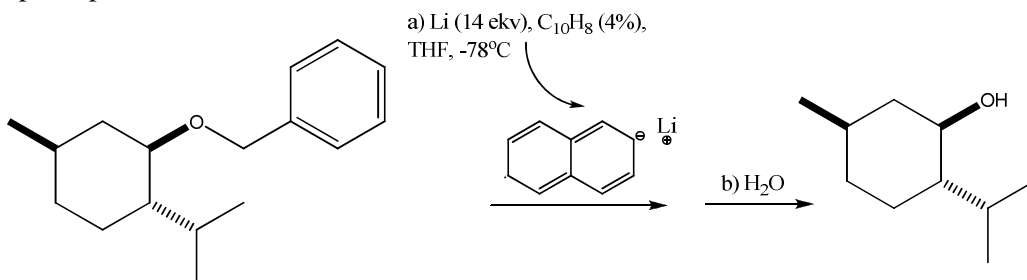
Vietoj 2,3-dichlor-5,6-dician-1,4-benzochinono (DDQ) yra naudojamas dar ir cerio amonio nitratas (CAN).

1.10 Apsauga šalinama redukcija amoniake tirpstančiais šarminiais metalais

Mišinyje esant protonų donorui (dažniausiai *tert*-butanolui), natrijs arba litis skystame amoniake suardo benzileterius bei benzilesterius. Susidarę alkoksidai arba karboksilatai, veikiant rūgštimi (alkoksido atveju ir vanduo yra pakankama rūgštis), virsta atitinkamu alkoholiu arba karboksirūgštimi. Deja, labai didelė dalis funkcinių grupių nėra stabilios tokiose stipriose redukciniuose sąlygose.



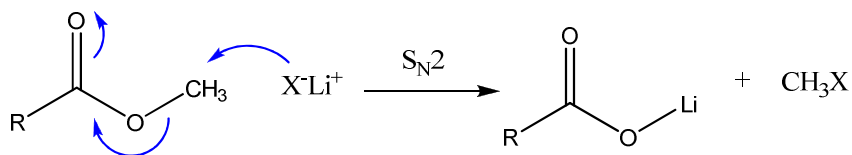
Benzilinių grupių deblokavimą galima atlikti ir sugeneravus naftalenido anijonradikalą *in situ*, bet šiuo daug geriau, kai deblokuojamos apsauginės grupės aromatinė sistema yra elektronų perteklinė. Tačiau sutinkamos reakcijos ir su įprasta benziline apsaugine grupe. Visos šios reakcijos paremtos Birch'o redukcijos principais.



1.11 Skaidymu nebaziniais nukleofilais šalinamos apsauginės grupės

1.11a C-O ryšio skaidymas nebaziniais nukleofilais

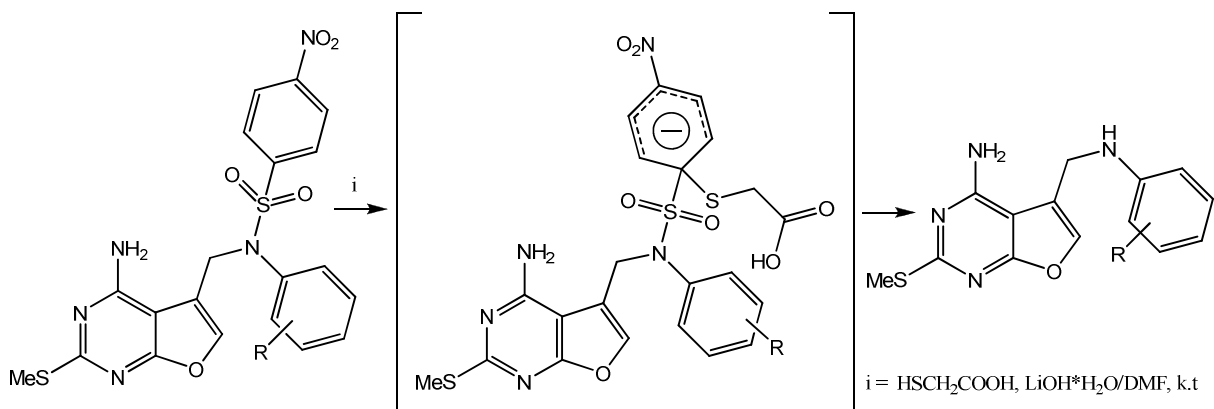
Rezonansinė fenoliatų ir karboksilatų stabilizacija yra pakankama, kad tai būtų gerai nueinančios grupės klasikinėse S_N2 reakcijose. Kaip deblokavimo taktika šis metodas yra labai ribotas ir praktiškai taikomas O-Me (retais atvejais ir O-Et) ryšio skaidyme. Šioje reakcijoje nukleofilais dažniausiai naudojami chloridai, jodidai, cianidai bei feniltiolatai, o tirpikliais - poliniai aprotoniniai tirpikliai aukštose temperatūrose.



Šiose reakcijose priešjoniui nukleofilui dažniausiai būna ličio jonas. Nukleofilais naudojant halogenidus išsiskiria junginiai, turintys stiprių alkilinančių savybių: į tai būtina atsižvelgti taikant šią deblokavimo strategiją.

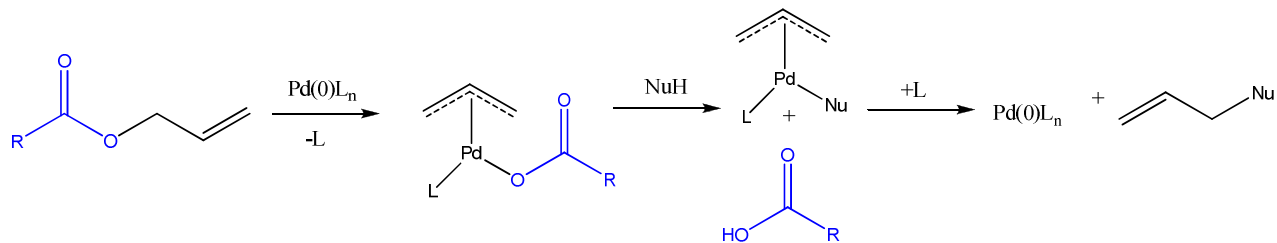
1.11b Specialūs skaidymo nukleofilais atvejai

Kai kurios grupės, nepatenkančios į deblokuojamą per heterolitinį C-O skaidymą grupių tarpą, vis tik gali būti pašalinamos sieros nukleofilais ypač švelniomis sąlygomis. Viena iš tokių grupių – nozilgrupė (4-nitrobenzensulfonilgrupė). Nozilgrupės pašalinimas vyksta per Meisenheimer'io kompleksą.

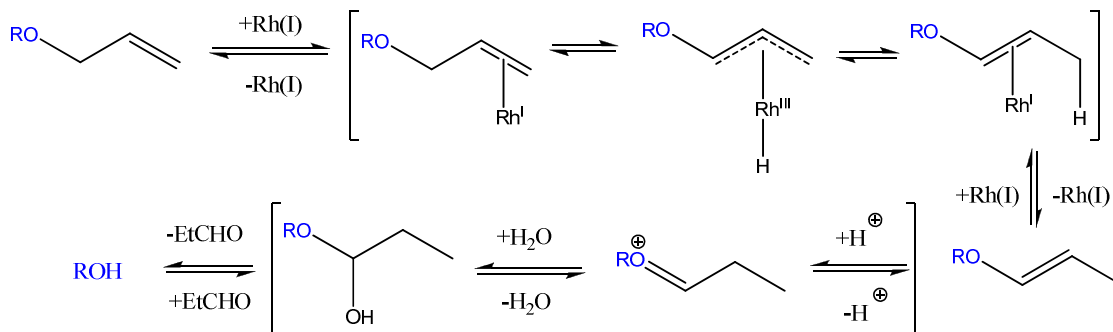


1.12 Apsauga šalinama reakcijomis, katalizuojamomis pereinamųjų metalų kompleksiniais junginiais

Šiam ortogonaliam rinkiniui priklauso įvairios alilinių fragmentą turinčios apsauginės grupės. Alilinių fragmentą turinčios grupės gali būti šalinamos pereinamųjų metalų katalize, o sąlygos šiam deblokavimui yra laikomos švelniomis bei specifinėmis. Šios sąlygos yra tolerantiškos daugumai funkcinių grupių bei puikiai dera su kitais ortogonaliais rinkiniais. Šį rinkinį pagal deblokavimo mechanizmą ir šiek tiek besiskiriančias deblokavimo sąlygas galima suskirstyti į du subrinkinius. Vienas iš jų būtų alilesteriai, karbonatai bei karbamatai. Šie junginiai veikiami Pd(0) katalizatoriais sudaro π -alilpaladžio kompleksus, kurie vėliau suardomi švelniais nukleofilais (morfolinas, barbitūro rūgštis). Akivaizdu, kad sieros nukleofilai šiose reakcijose nenaudojami.



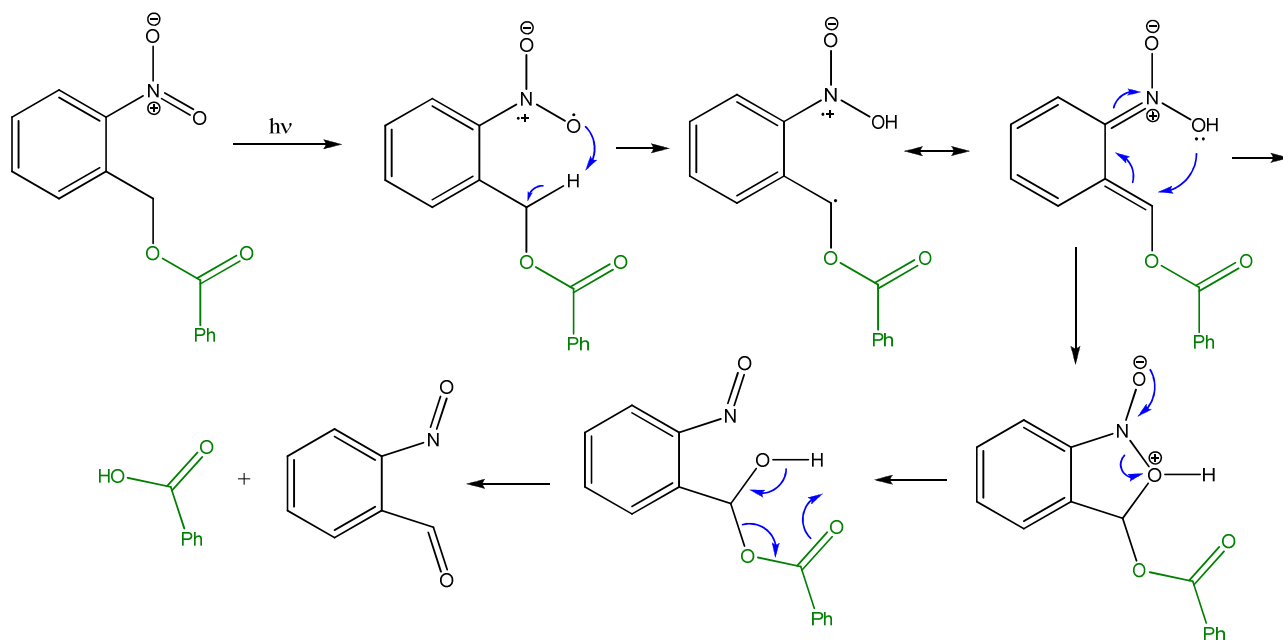
Kita šio ortogonalios rinkinio dalis - alilesteriai. Šiuo atveju negalime taikyti aukščiau aprašytam subrinkiniui naudojamų deblokavimo sąlygų, nes šiuo atveju susidarantis anijonas būtų alkoholiatas, kuris už piperidiną ar kitus aminos būtų daug stipresnė bazė (priešingai nei alilesterių atveju). Alilesterių atveju vykdoma junginio izomerizacija į termodinamiškai stabilesnę enoleterį (tam pasitelkiamas tris[trifenilfosfino]rodžio(I)chloridas). Tais atvejais, kai polifunkciniuose alilesteriuose esančios kitos funkcinės grupės yra atsparios ypač stiprioms bazėms, pereinamųjų metalų katalizės galima atsisakyti ir izomerizaciją į enoleterį atlikti su kalio *tert*-butoksidu DMSO. Nepriklausomai kuriuo keliu gaunamas enoleteris, jis suardomas rūgštinėse sąlygose.



Jei susidaręs enoleteris dėl vienokių ar kitokių priežasčių stabilus rūgštinėse sąlygose, paskutinę deblokavimo stadiją galima atlikti ozonolize arba su OsO₄.

1.13 Fotolize skaidomos apsauginės grupės

Dauguma prieš tai nagrinėtų ortogonalinių rinkinių yra vienaip ar kitaip susiję su rūgštinėmis ar bazinėmis sąlygomis, o ir likę keli ne visada yra pritaikomi. Taigi, kai kuriems polifunkciniams junginiams nei vienas iš ankstesnių ortogonalinių rinkinių netinka. Be to, cheminis modifikavimas biologinėje terpėje yra daug sudėtingesnis ir nevienareikšmiškas – tai tik viena iš priežasčių, kodėl biochemijoje ypač paplitusios fotolabilios apsauginės grupės. Šiuo atveju vienintelis apsauginės grupės destrukcijos šaltinis – šviesa, o principas yra gana paprastas: turinti chromoforą apsauginę grupę absorbuoja atitinkamo intensyvumo tam tikro bangos ilgio šviesą, o tuo metu HOMO orbitalėje esantis elektronas pereina į LUMO orbitalę. Sužadinta singletinė arba tripletinė būseną nulemia apsauginės grupės skaidymą labai įvairiais mechanistiniais keliais (ryšio homolizė, solvolizė, elektronų pernaša, fotociklizacija arba fotooksidacija). Praktikoje naudojamų chromoforų sužadinimo spinduliuotė dažniausiai yra 320-350 nm intervale, nes didžioji dalis funkcinių grupių šioje spektro dalyje neabsorbuoja ir dėl to sumažinamas šalutinių reakcijų pavojus. Pagrindiniai fotolizės trūkumai yra šie: maža kvantinė išeiga (ilgas švitinimo laikas); didelis sužadintų būsenų reakingumas (pašalinės reakcijos); kai kurių skilimo produktų reakcijos su substratu (pašalinės reakcijos); substratas negali turėti kitų, taikomai spinduliuotei jautrių funkcinių grupių. Dažniausiai naudojamos fotolabilios funkcinės grupės yra šios: 2-nitrobenzil-; dezil-(benzoino dariniai); fenacil-.



Problema, kuri paprastai nutylima kalbant apie šiuos blokus – tai konkrečių junginių sintezė, kuri dažniausiai yra sudėtinga ir kiekvienu atveju reikalaujanti papildomų tyrimų, o tai labai padidina sintezės ar tyrimų kaštus.

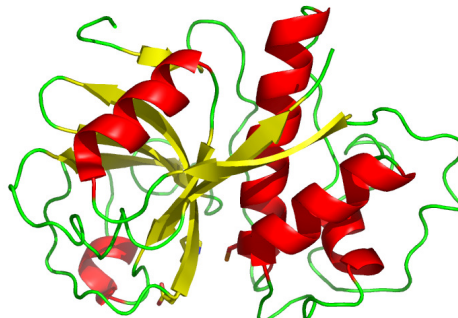
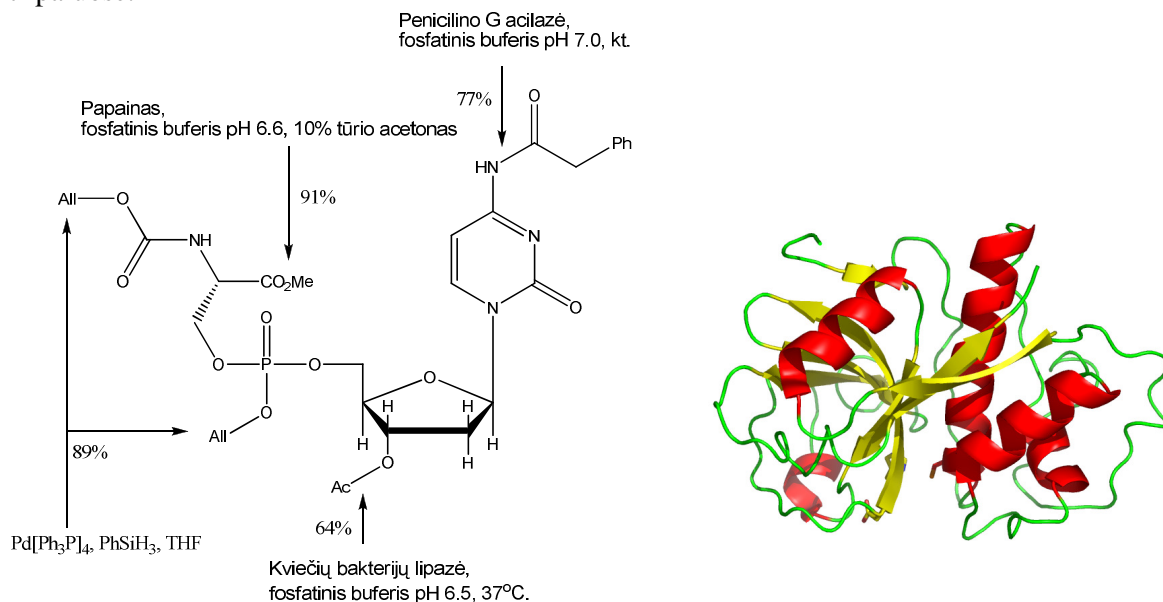
1.14 Fermentais skaidomos apsauginės grupės

Tai yra ypač specifinių deblokavimo sąlygų ortogonalus rinkinys, kuris retai pritaikomas kitam, kiek besiskiriančiam atvejui. Norint realiai pritaikyti šį ortogonalų rinkinį konkretaus junginio sintezei reikia išbandyti daug fermentinių sistemų. Be to reikia turėti informaciją apie pH intervalą, kuriame konkretus

fermentas yra aktyvus. Vien nagrinėjant kelių esterazių bei lipazių aktyvumą skirtingų substratų hidrolizėje, galima išsivaizduoti kiek eksperimentų reiktų atlikti pasirenkant tinkamą esterazę konkrečiam substratui. Tiesa tai atveria ir daug galimybių planuojant retrosintezę.

	Substratas				
	Glicerolio liekana	Alifatinio alkoholio liekana	Aromatinio alkoholio liekana	Cholino liekana	Rūgšties liekana
Acetilcholino esterazė	++	++	+++	+++	etano
Cholino esterazė (plazma)	++	+	+++	+++	butano
Kviečių-bakterijų esterazė	+++	++	+++	+	etano
Serumo A esterazė	++	+	+++	0	etano
Serumo B esterazė	+	+	+++	0	butano
Kasos A esterazė (lipazė)	+++	++	+	0	butano
Žarnų gleivinės A esterazė	+++	++	+	0	butano
Žarnų gleivinės B esterazė	+++	++	++	-	butano

Akivaizdus šio ortogonalus rinkinio privalumas yra tai, kad šis rinkinys gali būti pritaikomas ypač komplikuose situacijose. Vienas tokių pavyzdžių būtų nukleopeptidų sintezė – dauguma iš anksčiau vardintų ortogonalinių rinkinių vienaip ar kitaip susiję su rūgštinėmis ar bazinėmis sąlygomis, tuo tarpu žemiau pavaizduotas nukleopeptidas ypač jautrus bazėms, nestabilus jis ir mažesnes pH vertes turinčiuose tirpaluose.



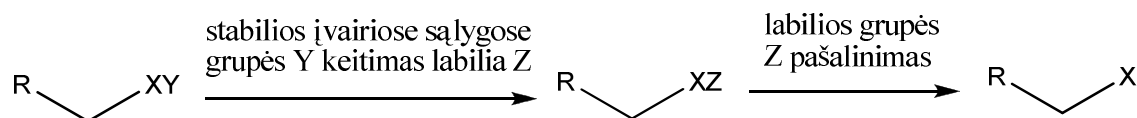
2 pav. Papainas. Įprastai naudojamas peptidiniams ryšiams skaidyti.

2. Įvairios metodologijos apsauginių grupių taikyme bei veiksniai įtakoiantys apsaugos būdo pasirinkimą

Tiesioginis apsauginės grupės įvedimas ir pašalinimas ne visada yra įmanomas, be to nebūtinai tai yra geriausia iš strategijų, planuojant retrosintezę. Todėl yra sukurta keletas strategijų, praplečiančių funkcinių grupių apsaugos galimybes.

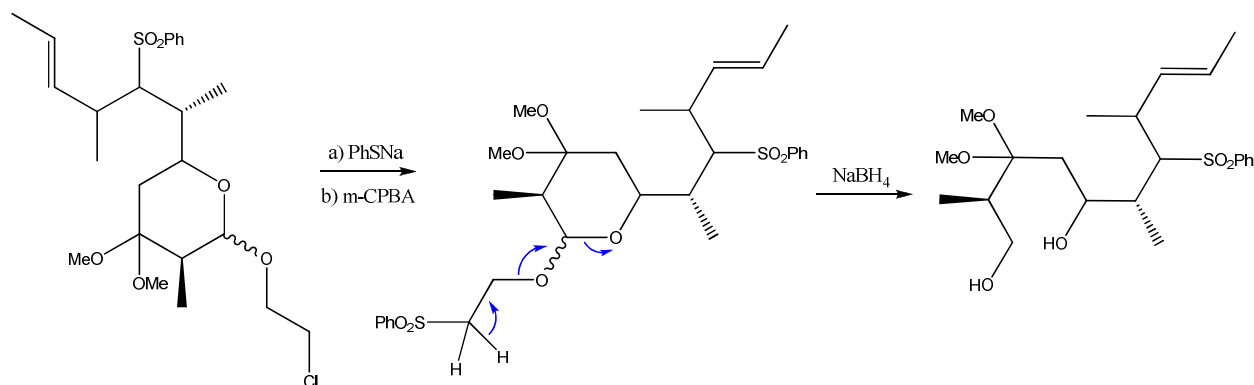
2.1 Apsauginės grupės šalinamos per tarpinę modifikaciją (Relay deprotection)

Šio metodo taikymo principas yra toks: apsauginė grupė Y, kuri yra atspari plačiam spektrui deblokavimo sąlygų, cheminių reakcijų pagalba modifikuojama į labilią funkcinę grupę Z, kurią pašalinus atpalaiduojama funkcinė grupė X.

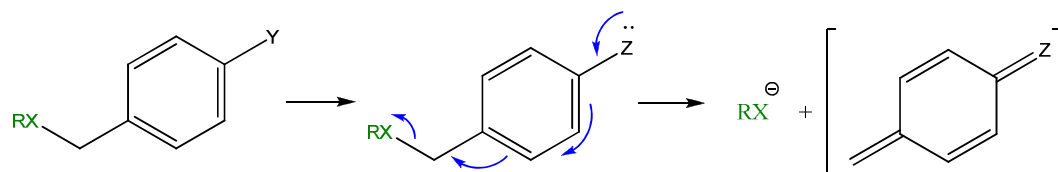


Akivaizdus to trūkumas – papildoma stadija, privalumas – papildomas ortogonalizkumas. Didžiąją dalį tokių apsaugos protokolų galime suskirstyti į tris klases.

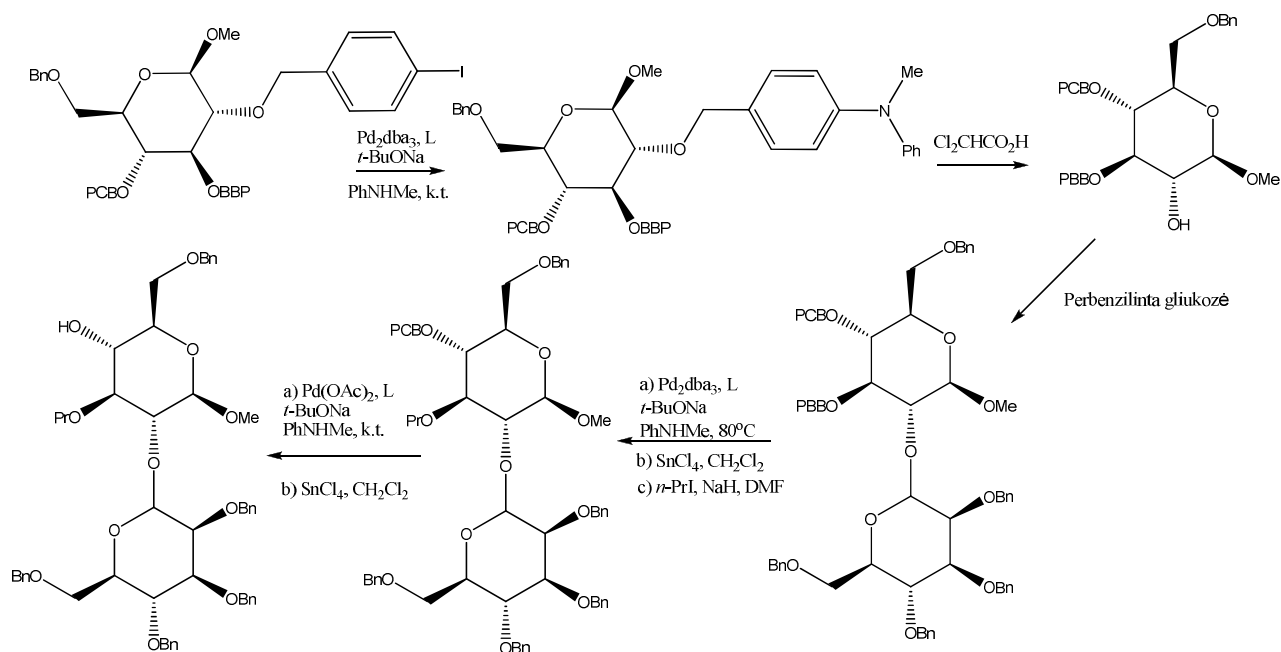
Pirma klasė – bazėms jautrias β -eliminavimo ortogonalus rinkinio grupės galima įvesti latentinėje formoje:



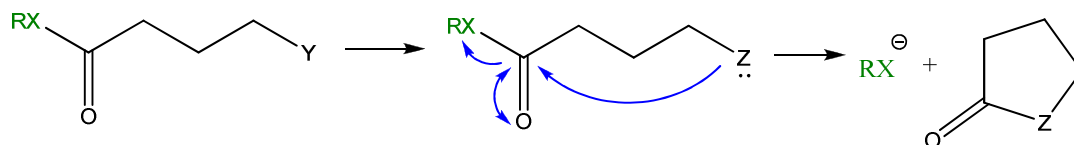
Antra klasė remiasi 4-pakeistų aminobenzileterių aktyvavimu. Šis aktyvavimo principas taikomas tokiose porose: halogenas→aminas; azidas→aminas; nitrogrupė→aminas; acetoksigrupė→fenoliatas bei sulfoksidas→tioliatas.



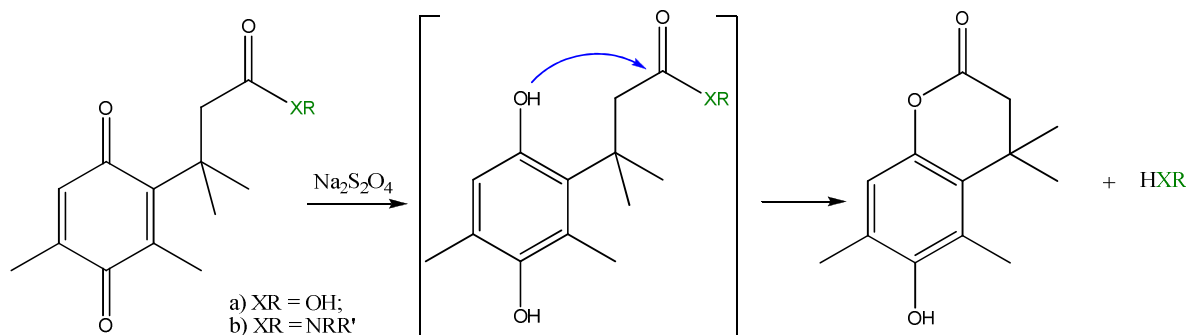
Geru pavyzdžiu, iliustruojančiu antros klasės apsauginės grupės šalinimo per tarpinę modifikaciją pritaikymą labai komplikuoiose situacijose, yra žemiau pateikta sintezės schema. Autoriai sintetindami įvairiai modifikuotus karbohidratus pasitelkė būdą, leidžiantį selektyviai funkcionalizuoti disacharidą. Esminis šio protokolo elementas – skirtingas įvairių aromatinių halogenidų (Cl, Br, I) aktyvumas amino-paladinimo reakcijoje. Siekiant išvengti gauto disacharido hidrolizės, tolimesnėse stadijose pasitelkiama ne Brønsted'o, o Lewis'o rūgštis.



Trečia klasė paremta energetiškai naudinga intramolekuline ciklizacija. Šuo atveju reakcijos metu sugeneruojamas nukleofilas, kuris atakuoja karbonilinę anglį susidarant stabiliam penkianariui ar šešianariui ciklui.

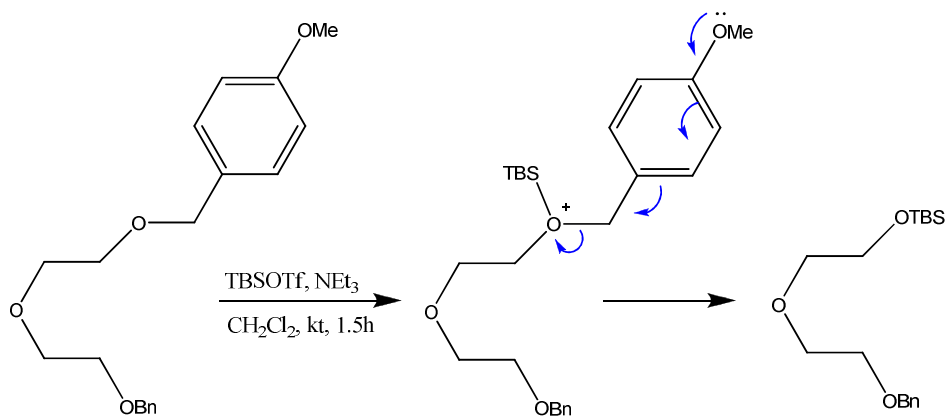


Vienas iš retesnių pavyzdžių – chinono→hidrochinono virsmas. Iš principo šis metodas gali būti pritaikytas labai įvairiuose atvejuose, tačiau dažniausiai naudojama azido→amino pora.



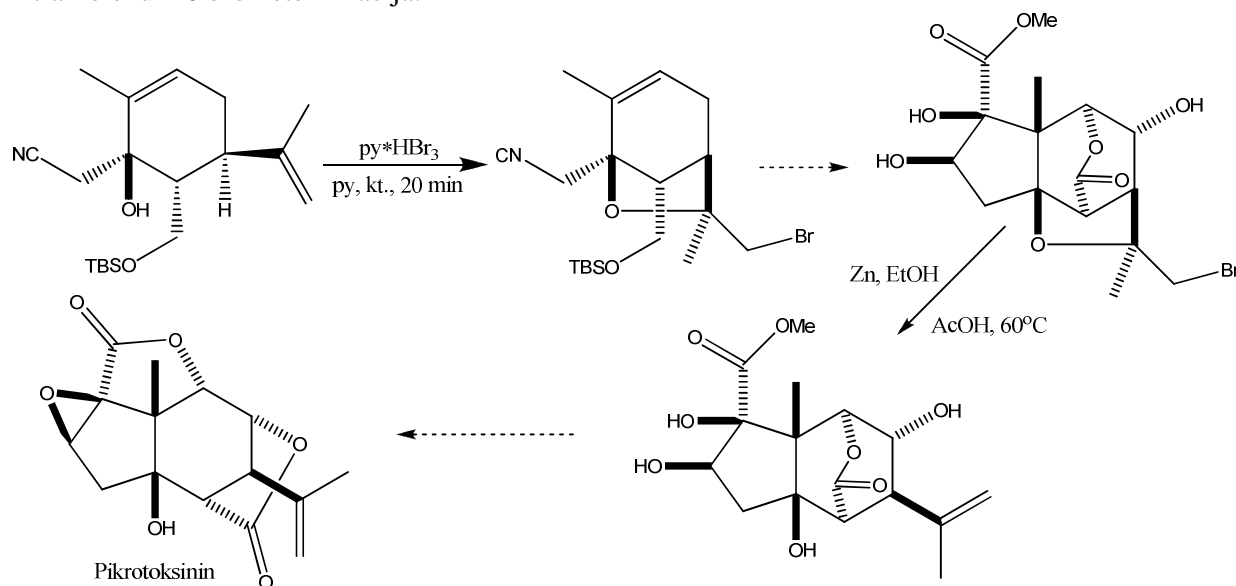
2.2 Apsauginės grupės keitimas kita apsaugine grupe (transprotection)

Tai kažkuo panašu į *relay deprotection*, skirtumas tas, kad šiuo atveju suformuojama nauja apsauginė grupė, dažniausiai priklausanti kitam ortogonaliam rinkiniui, kuris turės apsaugoti funkcinę grupę dar bent keletą stadijų. Akivaizdu, kad tai dar vienas papildomas žingsnis ir tokį sintezės protokolą reikia rinktis tik tuo atveju, kai neįmanoma parinkti apsauginės grupės tinkančios visam tikslinio junginio sintezės keliui.



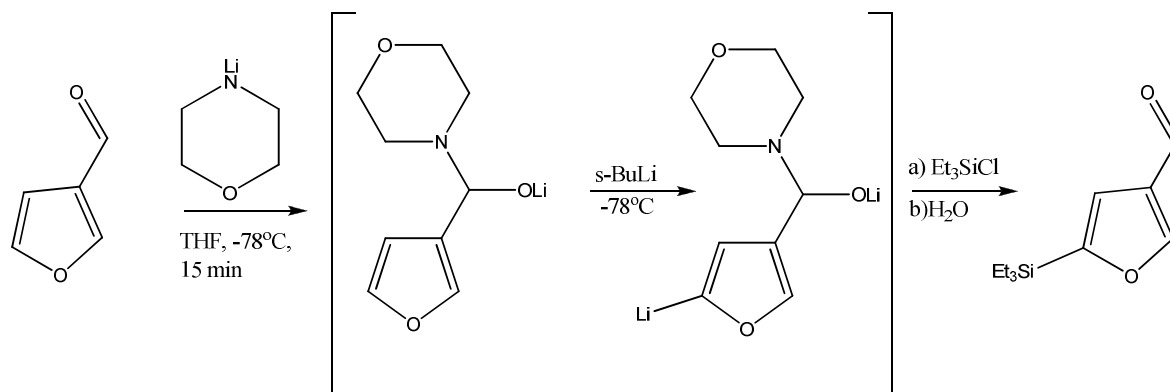
2.3 Kelių funkcinių grupių apsauga vienu metu (mutual protection)

Visose kalbose yra frazė išreiškianti teigiamas emocijas vienu veiksmu nuveikiant du darbus. Artimiausias posakis lietuvių kalboje – „du zuikius vienu šūviu nušovė“. Taigi, tam tikrais atvejais tos pačios cheminės konversijos metu galima apsaugoti dvi funkcines grupes. Vienas iš tokių pavyzdžių būtų intramolekulinė brometerifikacija.



2.4 Laikina funkcinių grupių apsauga (temporary protection)

Apsauginė grupė, kuri savo funkciją turi atlikti 10-20 stadijų, privalo būti ypač inertiška įvairiomis sąlygomis. Tačiau tuo atveju, kai apsauga reikalinga atliekant vienstadinį virsmą, labai labili apsauginė grupė gali būti naudinga. Ypač tai pasiteisina, kai apsauga ir deblokavimas atliekami „vienaime puode“ (*angl. one pot*).

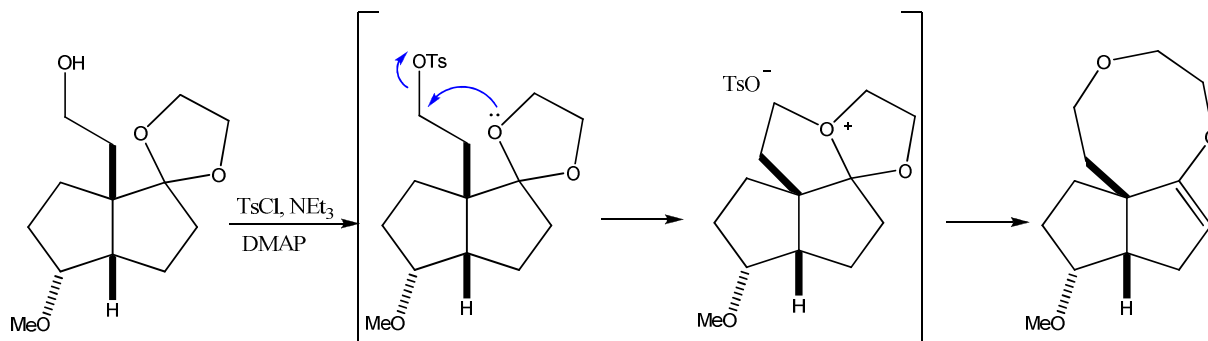


2.5 Funkcinių grupių apsauga gali iššaukti pašalines reakcijas

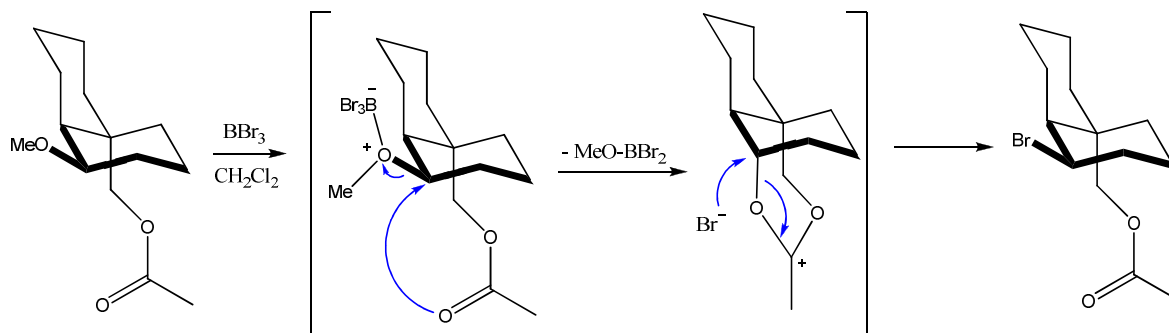
Idealiu atveju apsauginė grupė turėtų būti “nepastebima”, t.y. visiškai neįtakoti bendros tikslinio junginio sintezės schemos. Apsauginė grupė neturėtų įtakoti jokių gretutinių bei nutolusių funkcinių grupių reakcijų stereocheminio rezultato ir aišku apsauginės grupės neturėtų dalyvauti jokiuose cheminiuose virsmuose. Tačiau yra daug pavyzdžių, kur inertiškumo sąlyga neišpildoma... ir tai - nebūtinai į bloga.

2.5a Gretutinių grupių įtaka

Intramolekulinės reakcijos daugeliu atvejų yra daug eilių greitesnės už analogiškas tarpmolekulines reakcijas. Todėl gretutinių grupių įtaka nepageidautinų produktų susidarymui turi didelę reikšmę.

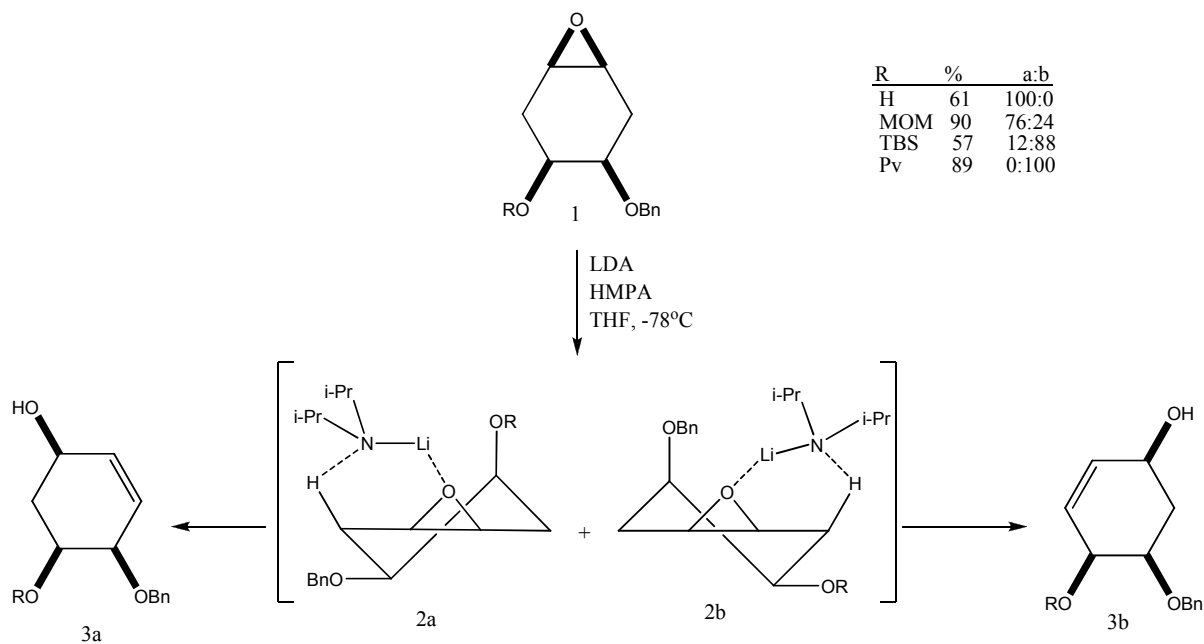


Kaip ir visada tarpinių dalelių stabilizacija visada palengvina, tame tarpe ir nepageidautinos, reakcijos eigą. Įprastas alkoholių, apsaugotų, kaip metileteriai deblokavimo būdas – veikti Lewis'o rūštimis, tokiomis kaip BBr_3 . Tačiau, sprendžiant iš rezultato, vietoj $\text{CH}_3\text{-O}$ ryšio buvo nutrauktas kitas C-O ryšys.



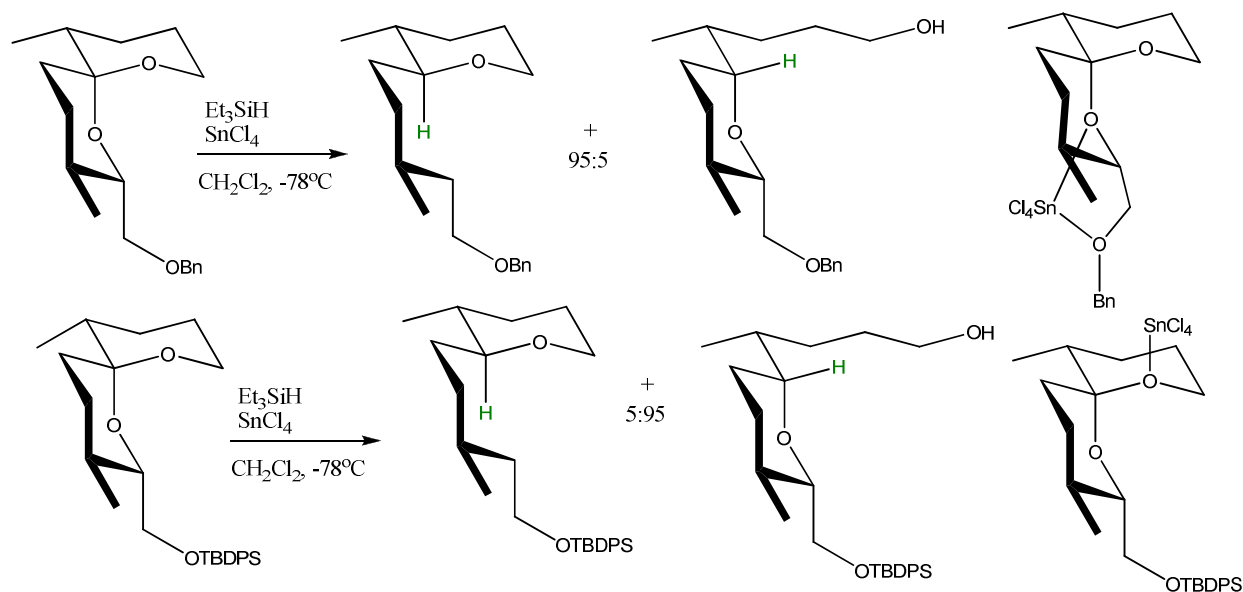
2.5b Konformaciniai ir elektroniniai efektai

Apsauginės grupės gali nulemti stabiliausią molekulės konformaciją ir taip įtakoti nutolusių nuo apsauginės grupės centrų chemines reakcijas. Pavyzdžiui, konformaciniai efektai gali įtakoti cheminės reakcijos regioselektyvumą.

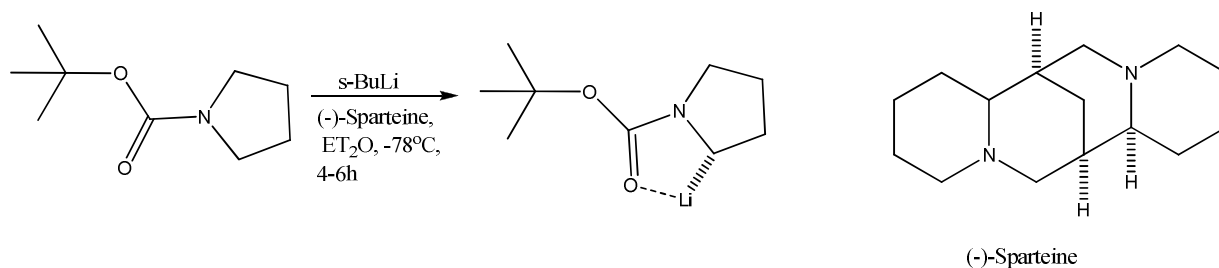


2.5c Kordinaciniai efektai

Eterinio-tipo apsauginės grupės yra geros Lewis'o bazės, kurios gali kordinuotis su organometaliniais reagentais. Iš esmės, susidarant chelatams kontroliuojamos prisijungimo reakcijos yra gerai žinomos. Keičiant elektronų tankį – pereinant prie silpnesnės Lewis'o bazės - galima suardyti chelavimą.

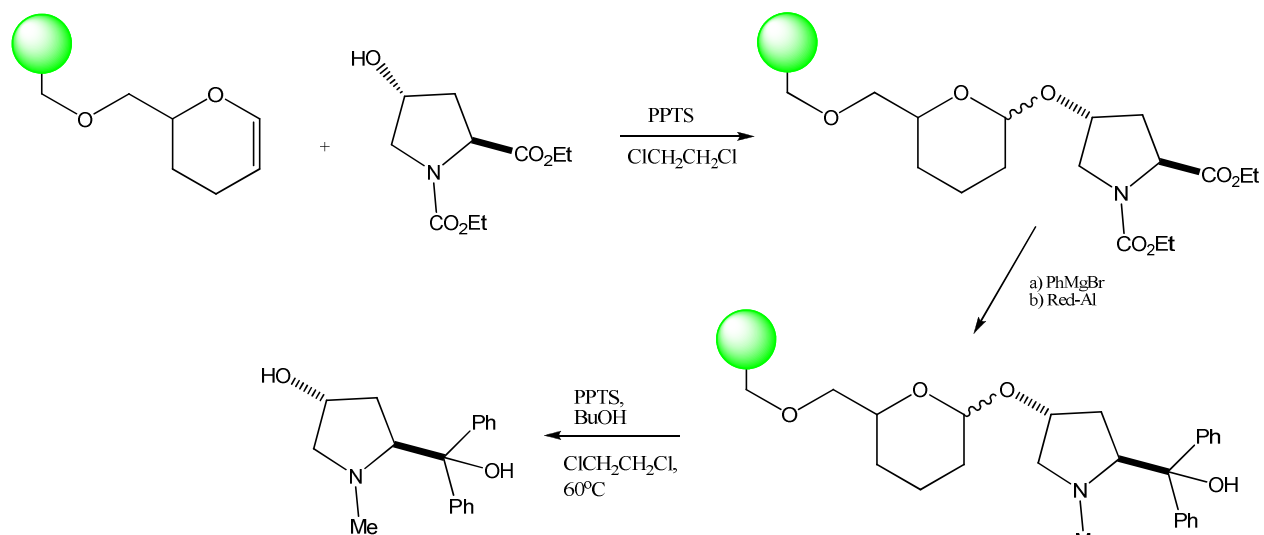


Heteroatomų-indukuojamos metalinimo reakcijos yra gerai žinomos. Taigi, jei apsauginė grupė turi heteroatomą, galintį koordinuoti metalą, atliekamos reakcijose galime stebėti chiralizmo indukciją.



2.6 Apsauginės grupės ir kietafazės reakcijos

Kietafazės reakcijos vyksta fazių sąlyčio riboje, kai viena iš reaguojančių medžiagų yra absoliučiai netirpi kitame reagente ir/arba tirpiklyje. Iš esmės tokios reakcijos organinėje sintezėje sutinkamos retai. Kita vertus, kietafazės reakcijos, pasitelkiant kietą nešiklį (*angl. solid support*), yra paplitusios kombinatorinėje chemijoje ir atliekant sintezę mažais kiekiais. Kietafazėse reakcijose modifikuojamas junginys sujungiamas su polimeriniu nešikliu (*angl. resin*) tiesiogiai, arba kas pasitaiko dažniau – per jungtuką (*angl. linker*). Ryšio su jungtuku nutraukimui galiotų tie patys ortogonalumo principai, kaip ir apsauginių grupių atveju. Daugeliu atvejų apsauginė grupė atlieka ir linkerio vaidmenį. Pavyzdžiui, THP, rūgštiniam setui priklausanti apsauginė grupė, sėkmingai pritaikyta kietafazėms reakcijoms.

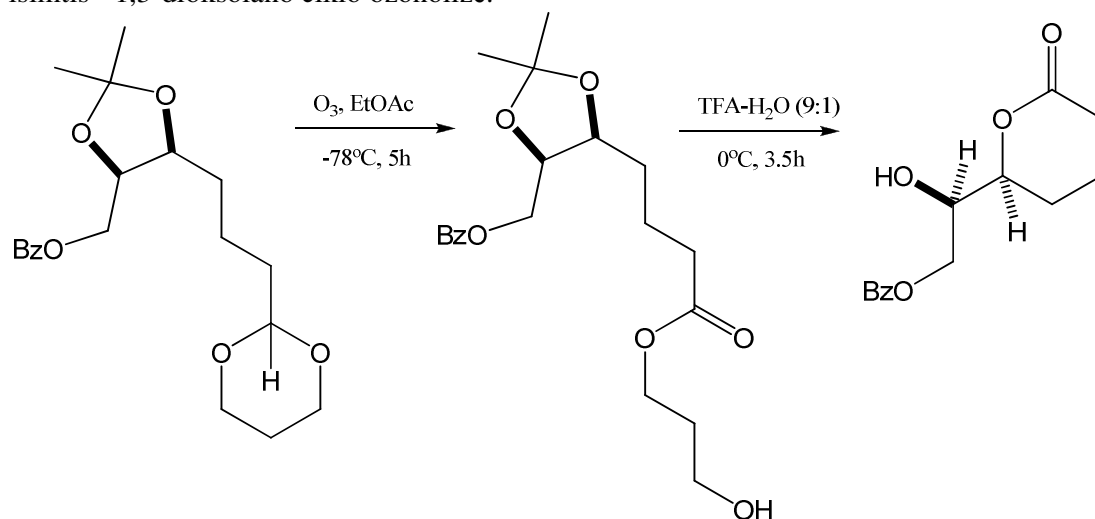


3. Karbonilinės grupės apsauga

Karbonilinė grupė savo funkcionalumo dėka yra labai vertinama organinėje sintezėje. Pagrindinės reakcijos, kuriose dalyvauja karbonilinė grupė, remiasi šios grupės elektrofiliškumu. Todėl vienas iš tikslų planuojant daugiastadijinę sintezę yra apsaugoti karbonilinę grupę nuo nukleofilų atakų tol, kol ateis eilė šios grupės modifikavimui. Pačios karbonilinės grupės prigimtis iš tiesų labai priklauso nuo konkretaus karbonilinio junginio darinio (aldehidai, ketonai, karboksirūgščių dariniai). Teisingai įvertinus šių funkcinių grupių reaktingumą skirtumus, galima individualiai parinkti apsaugos metodus selektyviai įvairių karbonilinių grupių apsaugai.

3.1 *O,O*-Acetaliai

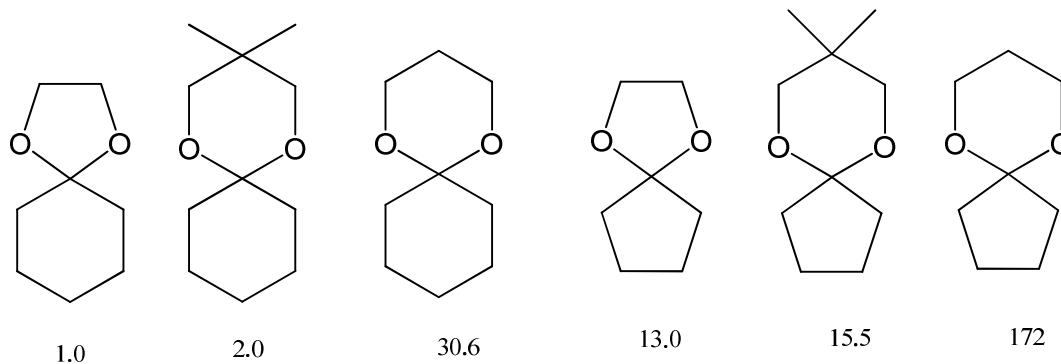
Acetaliai pagal chemines savybes yra skirstomi į gautus iš aldehidų (anksčiau vadinti acetaliais) ir gautus iš ketonų (anksčiau vadinti ketaliais). Acetaliai yra ardomi Lewis'o rūgščių labai skirtingais greičiais ir tai pagrįde priklauso nuo Lewis'o rūgšties prigimties. Dauguma ciklinių acetalių žemoje temperatūroje yra atsparūs ličio, magnio bei cinko halogenidams. Tačiau labiau oksofilinės Lewis'o rūgštys – aliuminio, titano, boro halogenidai bei trialkilsililhalogenidai – indukuoja reakcijas su šiais acetaliais... aišku tokiu skirtumu ne tik galima, bet ir būtina pasinaudoti. Acetaliai, gauti iš arilkarbonildarinių, nebus stabilūs taikant redukcijos tirpstančiais metalais rinkinį. Tačiau acetaliai atsparūs redukcijai metalų hidridais ir ličio organiniams junginiams, jie inertiški stiprioms vandeninėms bei alkoholinėms bazėms ir katalitinei hidrogenolizei (išskyrus benzilacetalius). Dauguma ne rūgštinių oksidacijos metodų acetalių nesuardo, išimtis - 1,3-dioksolano ciklo ozonolizė.



3.1a Acetalių skaidymas

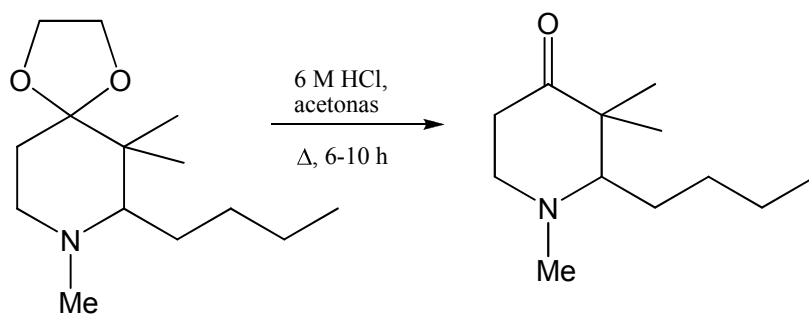
Rūgščių katalizuojama hidrolizė yra dažniausiai pasitaikantis acetalių deblokavimo metodas. Acetalių stabilumas rūgštinėse sąlygose labai priklauso nuo acetalių struktūros. Ciklinių acetalių rūgštinės hidrolizės kinetikos tyrimai davė tokius rezultatus:

1. Iš ketonų gauti acetaliai hidrolizuojasi greičiau nei iš aldehidų gauti acetaliai.
2. Pakaitai stabilizuojantys susidarantį skaidant acetalius karbenio joną (įvertinant rezonansinių formų stabilumą, tiksliau būtų sakyti - padidėjusį teigiamą krūvį ant karbonilinės anglies) greitina hidrolizę.
3. Ciklopentanonų acetaliai hidrolizuojasi greičiau nei analogiški cikloheksanonų acetaliai.
4. Hidrolizės greitis priklauso ir nuo ciklinio acetalių žiedo dydžio – dioksolanai hidrolizuojasi greičiau.
5. *gem*-Dialkilpakeitimas – labai sumažina santykinę acetalių hidrolizės greitį.
6. 1,3-Dioksepanai hidrolizuojasi dar greičiau nei penkianariai bei šešianariai acetaliai.

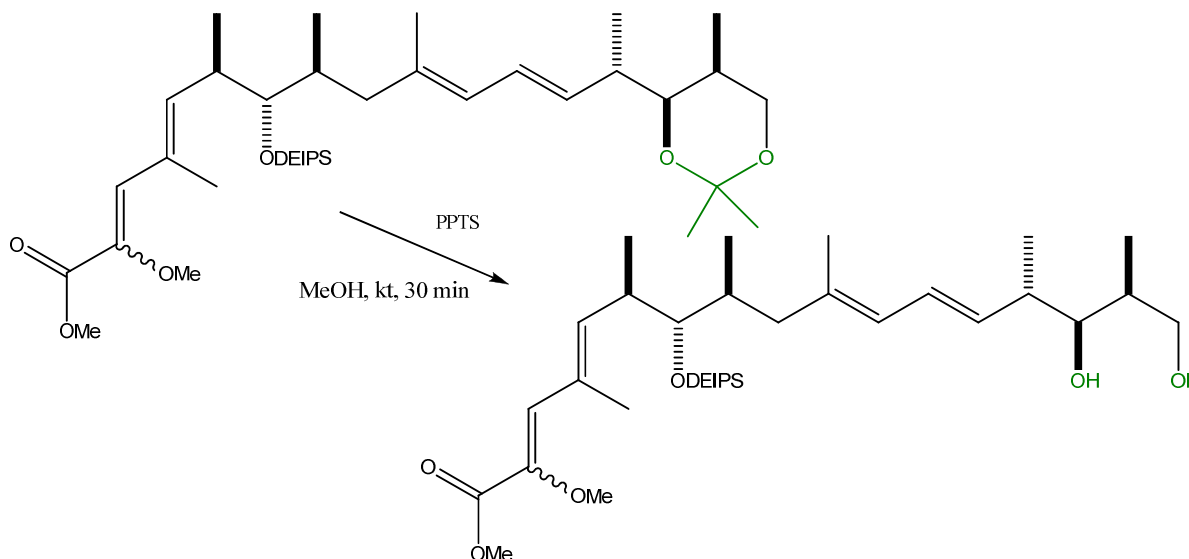


Santykiniai acetalių rūgštinės hidrolizės (0,003M HCl dioksanas/vanduo 7:3, 30 °C) greičiai

Acetalių labilumas hidrolizei gali labai skirtis. Kai kuriais atvejais hidrolizė vyksta taip lengvai, kad jau chromatografuojant produktą stebimas apsauginės grupės skaidymas – vienas tokių pavyzdžių - α,β -nesočių ketonų acetaliai. Kita vertus, acetaliai gali būti tokie patvarūs, kad be mineralinės rūgšties ir ilgalaikio virinimo pilna konversija nebus pasiekama. Žvelgiant į žemiau pavaizduoto junginio struktūrą iškart matosi, kad norint deblokuoti šį acetalį, bus reikalinga dviguba junginio protonizacija.

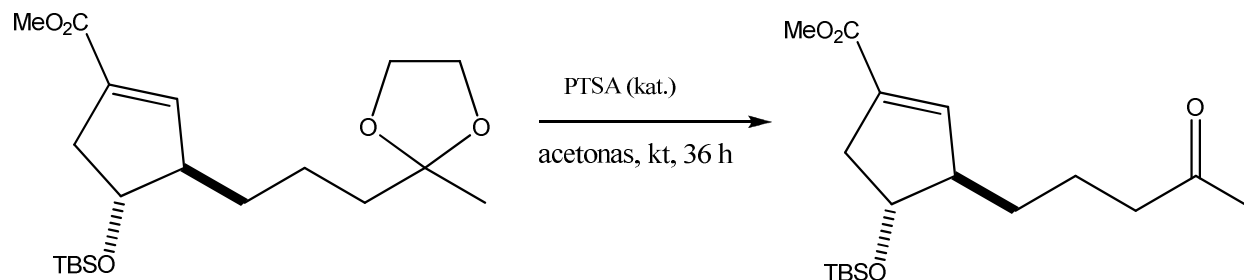


Tuo tarpu švelniausios rūgštinės acetalių hidrolizės sąlygos yra PPTS ($pK_a=5,2$) metanolyje arba acetone.

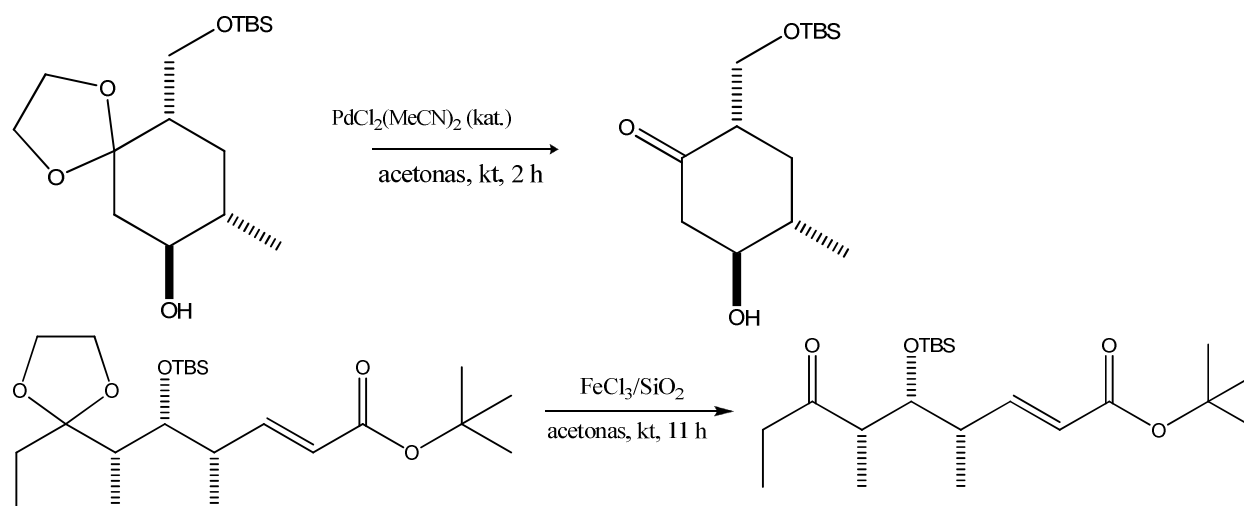


Rūgštinis ortogonalus rinkinys: Įprastinės dioksolanų darinių hidrolizės sąlygos yra PTSA monohidratas su vandeniu besimaišančiuose tirpikliuose (acetonas, acetonitrilas, THF arba dioksanas). Acetalių

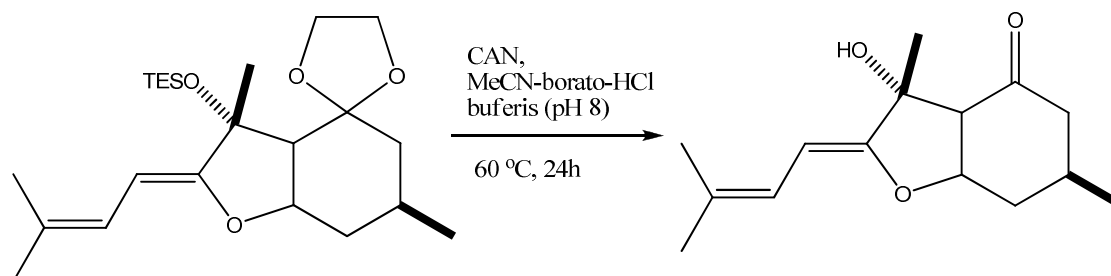
(ketalių) deblokavimo reakcijos labai dažnai atliekamos gryname acetone, tuo tarpu renkantis kitus tirpiklius, naudojami šių tirpiklių mišiniai su vandeniu. Reakciją atliekant acetone vyksta ne hidrolizė, bet peracetalinimo reakcija.



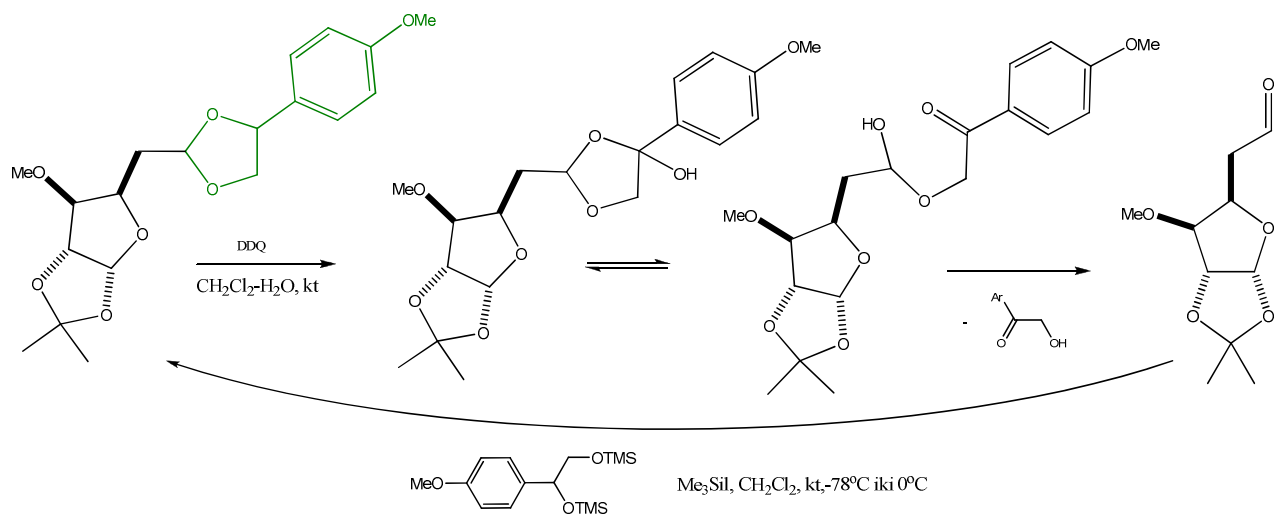
Dioksolanų darinių hidrolizę galima atlikti ir naudojant Lewis'o rūgštis. Tais atvejais, kai įprastinės rūgštinės sąlygos netinka, gali būti naudojamas paladžio chlorido acetonitrilinis kompleksas, geležies trichloridas arba kitos Lewis'o rūgštys.



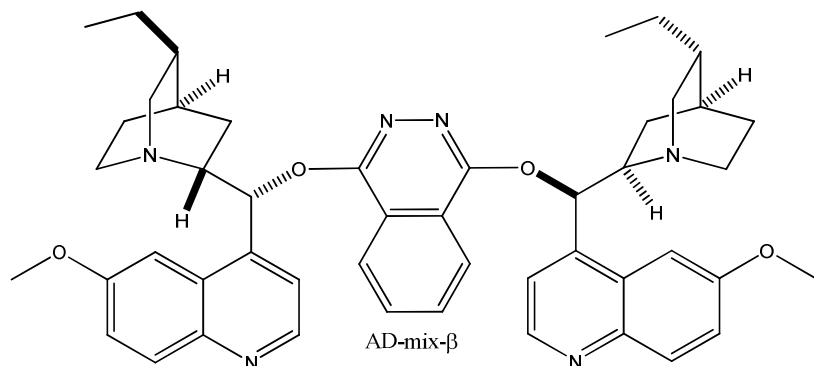
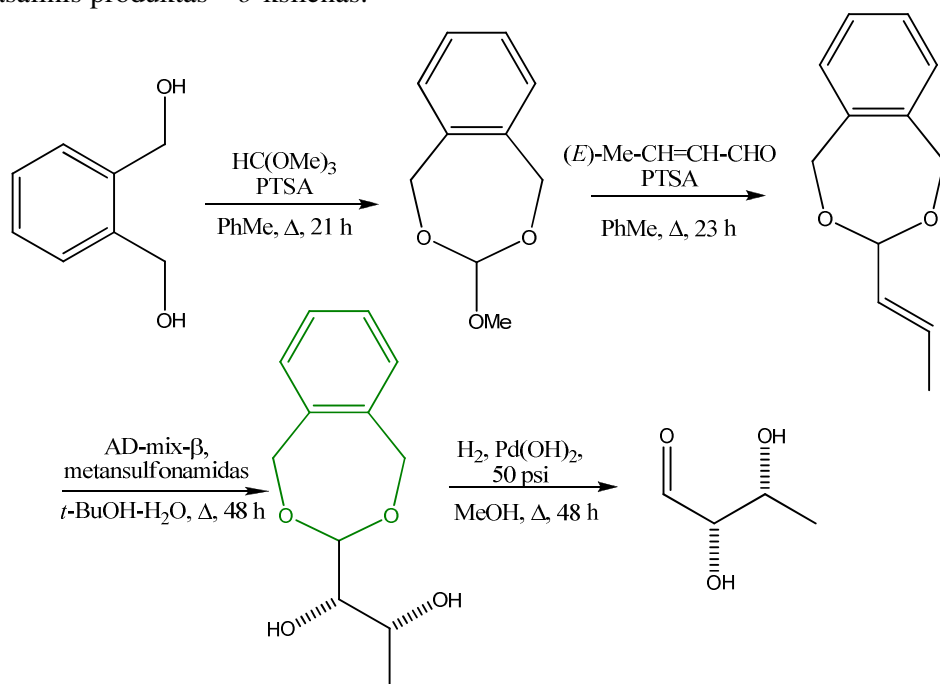
Oksidacinis ortogonalus rinkinys: Priklausomybę vienam ar kitam ortogonaliam rinkiniui priskirti vien tik pažvelgus į naudojamą reagentą nėra gerai. Pavyzdžiui, toks plačiai taikomas oksidatorius, kaip DDQ vandeninėje terpėje yra gana stipri rūgštis ($pK_a=3,42$), todėl iš esmės, jei nevyksta joks oksidacinis procesas – DDQ taikymas skaidyme yra ne kas kitas, kaip rūgštinė katalizė. Kitas dažnai naudojamas oksidatorius CAN gali veikti ir kaip Lewis'o rūgštis. Nustatyta, kad atliekant žemiau pateiktą reakciją, tirpale egzistuoja tik Ce(IV) jonai – todėl šiuo atveju CAN atlieka tik Lewis'o rūgšties vaidmenį.



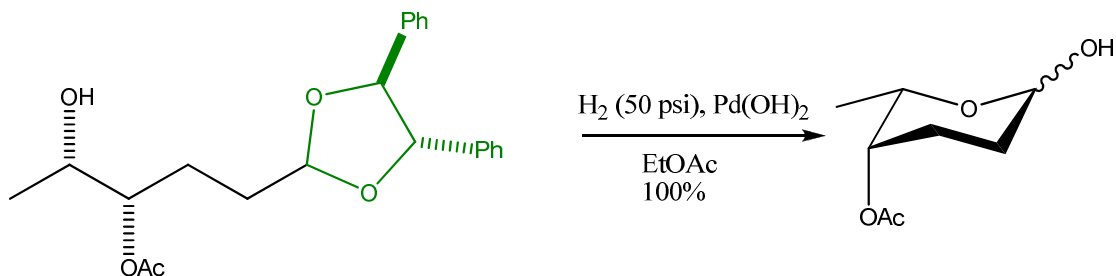
Tuo tarpu aldehydų apsauginė grupė, kurios deblokavimas paremtas 4-metoksibenzileterių jautrumu oksidacijai, yra tikras oksidaciniam setui priklausiančios apsauginės grupės pavyzdys.



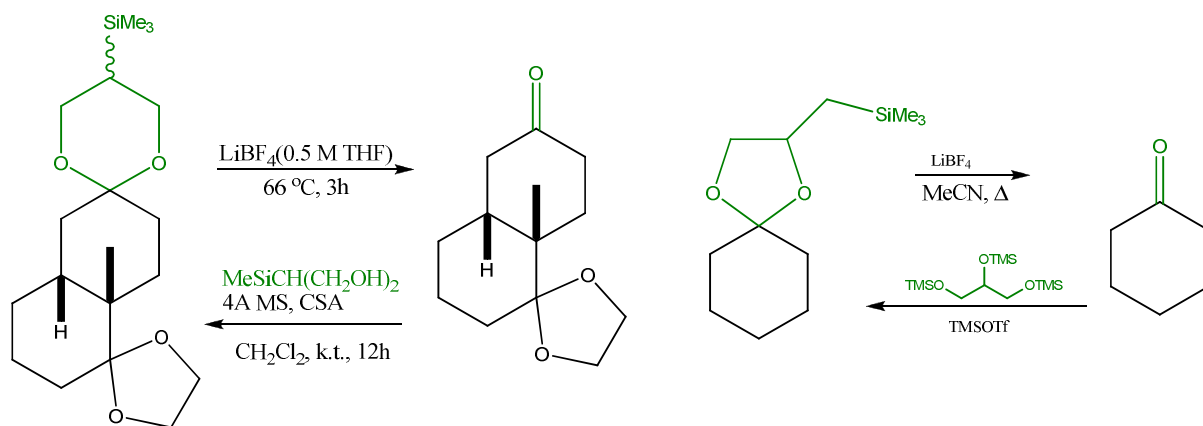
Hidrogenizės ortogonalus rinkinys: Kaip ir oksidaciniam setui, šiam irgi reikia “specifinės” struktūros acetalų. Tačiau skirtingai nei oksidaciniam setui čia skaidymo reagentas aiškiai atstovauja tik hidrogenizės ortogonalų rinkinį. Apsaugai naudojant 1,5-dihidro-3-metoksi-2,4-benzodieksepiną atliekama peracetalinimo procedūra, kurios metu gauname apsaugotą aldehydą. Po hidrogenizės vienintelis pašalinis produktas – *o*-ksilenas.



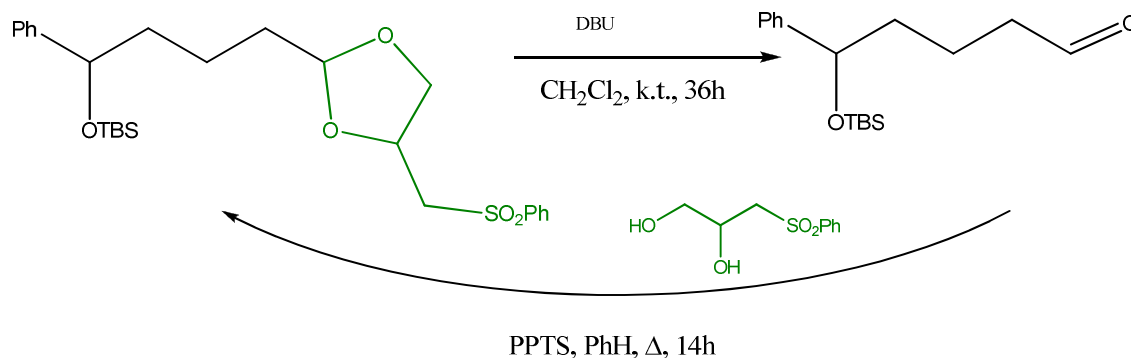
4,5-difenil-1,3-dioksolanai irgi gali būti skaidomi hidrogenolizės pagalba. Palyginus šiuos du metodus, abiejuose galima išvelgti savų plusų – pavyzdžiui, taikant pirmąjį metodą, po reakcijos susidaro lengvai pašalinamas junginys, tuo tarpu antrame metode pasitelktoje apsauginėje grupėje esantys stereocentrai gali būti panaudoti reakcijos specifiškumui indukuoti.



Fluoridinis ortogonalus rinkinys: Akivaizdu, kad šie acetaliai turės silicio atomą β -padėtyje acetaliniam deguoniui. Metodus paprastai taikomas neužstotiems ketonams bei aldehidams.



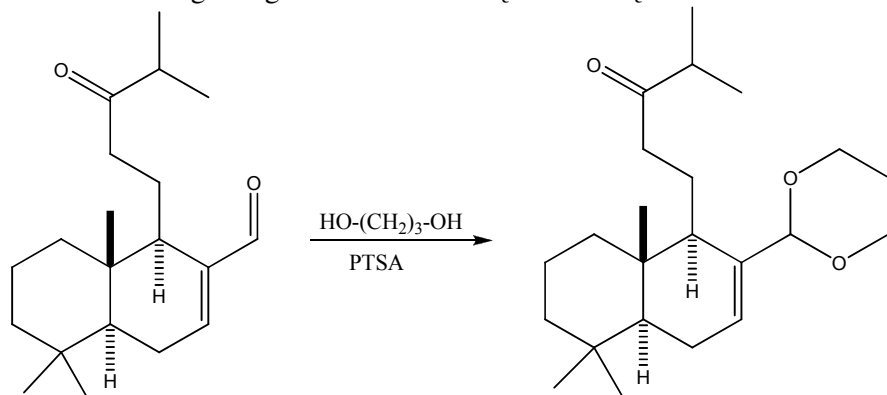
Bazinis β -eliminavimo ortogonalus rinkinys: Tam tikrais atvejais pravartu turėti acetalį, kuris deblokuojamas bazinėmis sąlygomis, kai pagrindinis ortogonalus rinkinys acetaliams yra rūgštinis. Bazėms labili 4-(fenilsulfonil)metil-1,3-dioksolano apsauginė grupė, kaip tik užpildo šią nišą. Apsaugai naudojamas diolis gaunamas dihidroksilinant alilfenilsulfoną. Šis metodas pažymėtinas tuo, kad tokios deblokavimo sąlygos toleruojamos tretbutildimetilsilileterių, PTSR esterių, THP eterių bei karboksieserių. Iš esmės šias sąlygas toleruos visi rūgštinės prigimties setai.



3.1b Acetalių suformavimas

Keletas principų, kuriais vadovaujantis reikėtų planuoti tiek ciklinių, tiek aciklinių acetalių sintezę:

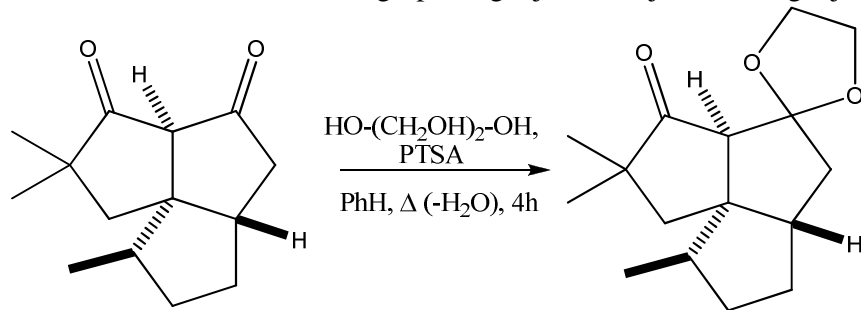
1. Acetaliai lengviau gaunami iš aldehidų nei ketonų.



2. Cikliniai acetaliai susidaro lengviau nei acikliniai analogai.

3. Konjugacija deaktyvuoja karbonilinę grupę susidarant acetaliams.

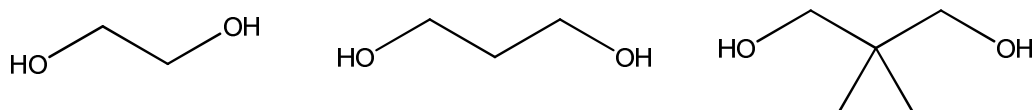
4. Steriška ekranuota karbonilgrupė reaguoja lėčiau, jei išvis reaguoja.



5. Aromatiniuose aldehiduose bei ketonuose didelę įtaką turi pakaitai aromatiniame cikle.

6. *gem*-Dialkil pakeitimas greitina ciklinių acetalių susidarymą.

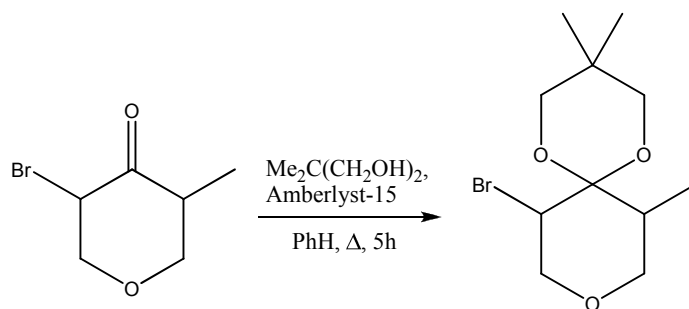
Pagrindiniai reagentai naudojami ciklinių acetalių sintezėje:



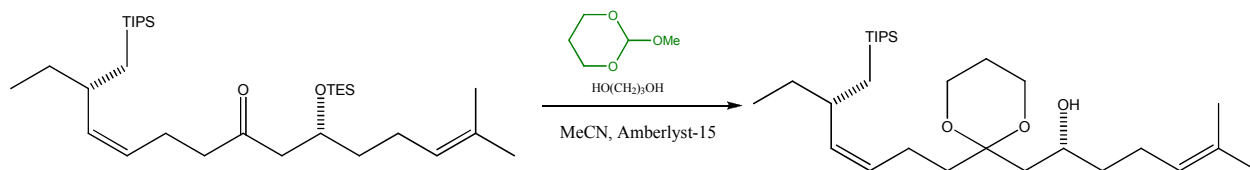
Rūgštiniai sintezės katalizatoriai: PTSA, CSA, PPTS, BF₃, piridinio chloridas.

Vandens surišėjai: MgSO₄, CaSO₄, CuSO₄, Al₂O₃, molekuliniai sietai 4Å.

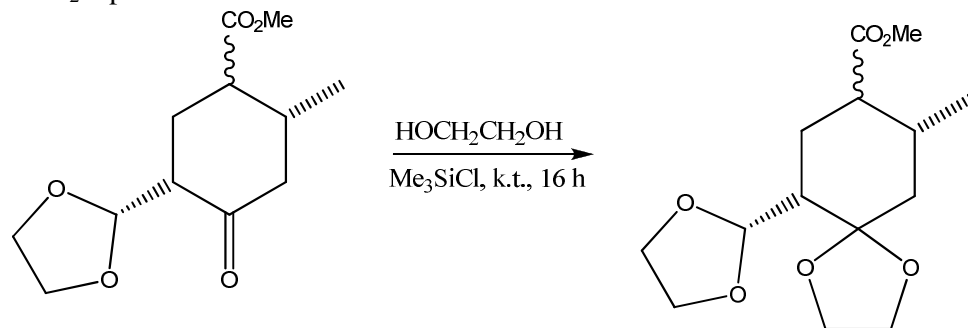
Pastaruoju metu, kaip karbonilinės grupės apsauga, ypač išpopuliarėjo ciklinio acetalio suformavimas iš 2,2-dimetilpropan-1,3-diolio ir atitinkamo ketono. Šiuo atveju privalumai būtų tokie: a) 2,2-dimetilpropan-1,3-diolis pigus ir komerciškai prieinamas kristalinės būsenos (tikslusis dozavimas) reagentas. b) BMR spektre šio bloko signalai bus paprastesni nei nepakeisto 1,3-dioksano atveju. c) rūgštiniu katalizatoriumi naudojama jonitinė derva Amberlyst-15, kaip ir visi jonitai gali būti pašalinta iš reakcijos mišinio nufiltruojant ir vėl regeneruota.



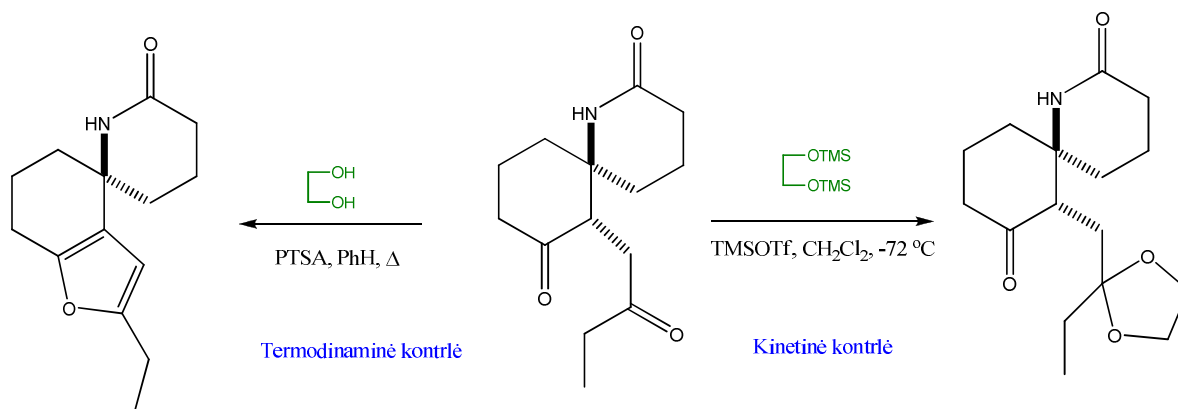
Aukščiau minėtose reakcijose pavaizduoti junginiai nėra jautrūs rūgštims, tačiau kai kuriais atvejais parinkti sąlygos yra gana sudėtinga. Karbonilinei grupei β -padėtyje esanti hidroksigrupė yra ypač jautri dehidratacijai. Problema su dehidratacija buvo išspręsta blokvus hidroksigrupę, tačiau reakcija šiuo atveju vyko labai vangiai. Vandens surišėju šiuo atveju pasirinktas 2-metoksi-1,3-dioksanas.



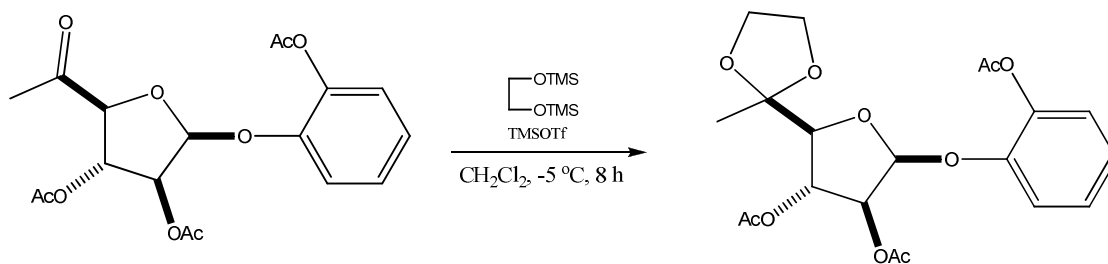
Rūgštiniai katalizatoriai gali pasitelkti ir tokią oksofilinę Lewis'o rūgštį, kaip TMSCl , kuris tuo pačiu pasirodė esąs ir geras vandens surišėjas. Realiai reakciją inicijuoja išsiskiriantis HCl , o vanduo surišamas TMS_2O pavidalu.



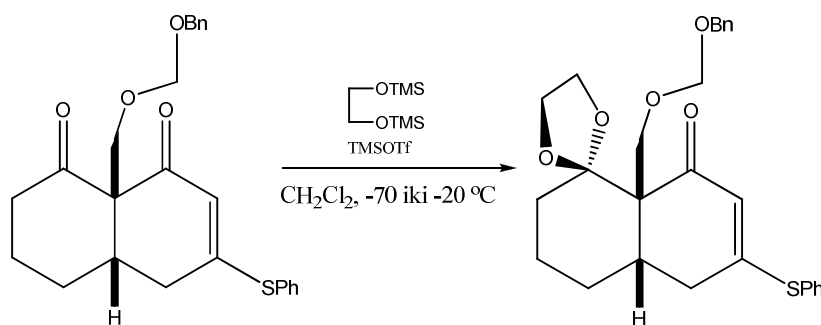
Noyori acetalių sintezės metodas. Noyori pasiūlytas acetalių sintezės protokolą susideda iš karbonilinės grupės aktyvavimo trimetilsililtriflatu žemoje temperatūroje ir po to į reakcijos mišinį pridėdama TMS -aktyvuoto alkoholio. Dioksolano suformavimas šiuo atveju atliekamas vykdant reakcijos kinetinę kontrolę. Šis metodas gali pagelbėti tuo atveju, kai substratai jautrūs rūgštinėms sąlygoms ar sunkiai vyksta dehidratacija. Reakcijos metu vanduo surišamas į heksametildisiloksaną. Noyori metodas leidžia išvengti kai kada termodinaminės kontrolės sąlygomis vykstančių kondensacijos reakcijų.



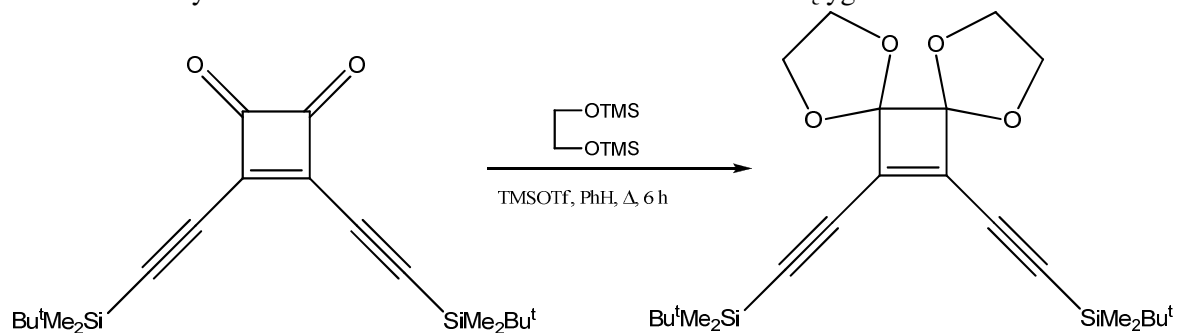
Noyori metodas praverčia ir kai substrate yra rūgštims ypač jautrių grupių. Atliekant reakciją Noyori sąlygomis, acetalis, prie anomerinio anglies atomo išlieka nesuardytas.



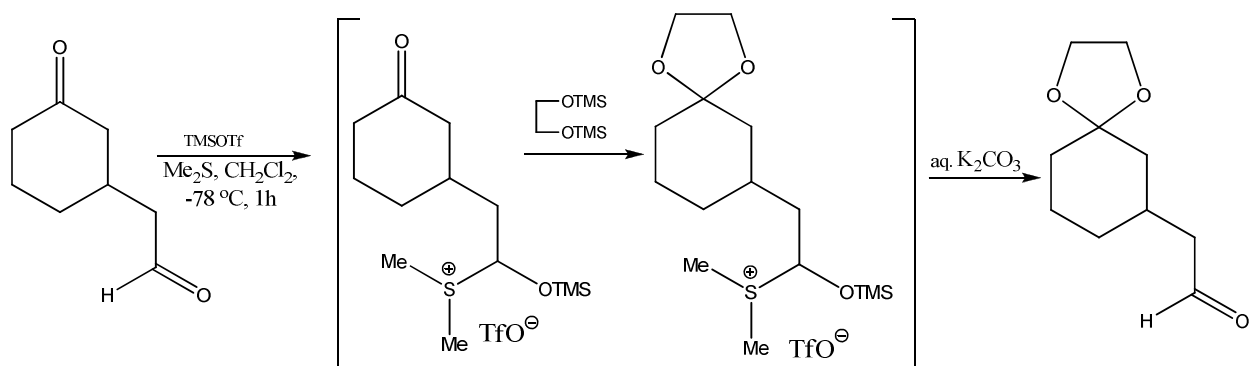
Siekiant apsaugoti ketogrupę įprastomis acetalų formavimo sąlygomis (PTSA, C₆H₆, Δ), žemiau pavaizduoto junginio hidroksigrupės apsauga - BOM blokas – buvo suskaidyta, maždaug to, susidaręs alkoholis dalyvavo retroaldolizacijos reakcijoje. Tuo tarpu Noyori metodu sėkmingai apsaugota aktyvesnė ketogrupė.



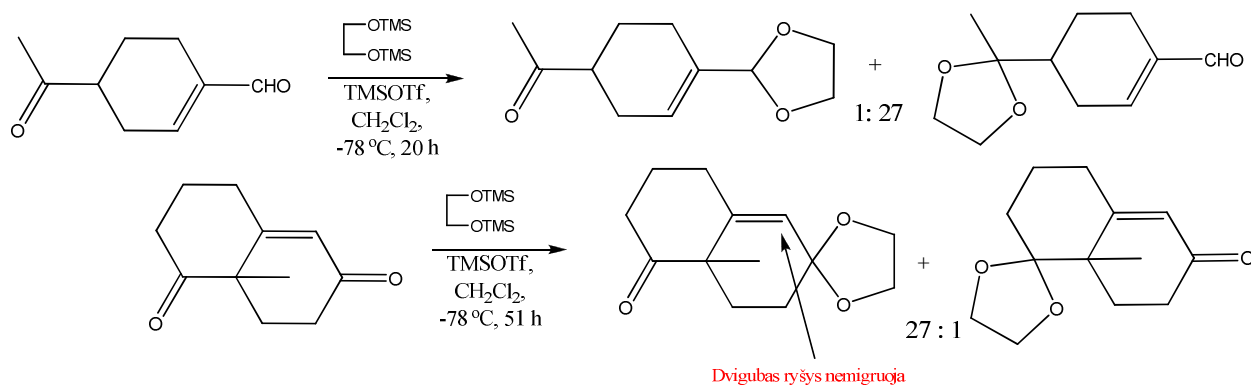
Kiek rečiau Noyori metodas taikomas termodinaminės kontrolės sąlygomis.



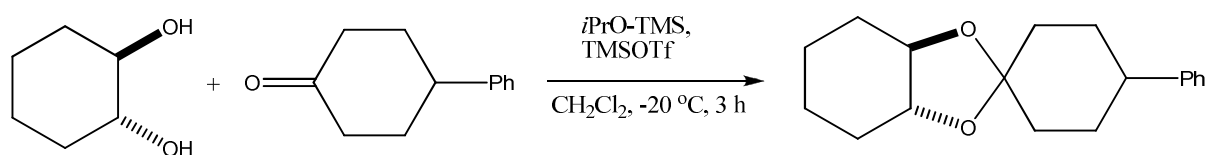
Pastaruosiu metu Noyori metodo pagrindu sukurtas protokolas, leidžiantis apsaugoti ketoną struktūroje esant daug aktyvesnei aldehydinei grupei. Prieš dedant 1,2-bis(trimetilsiloksi)etaną į reakcijos mišinį sudedamas dimetilsulfidas (laikina aldehydo grupės apsauga). Laikina apsauga pašalinama vandeniniu kalio karbonatu.



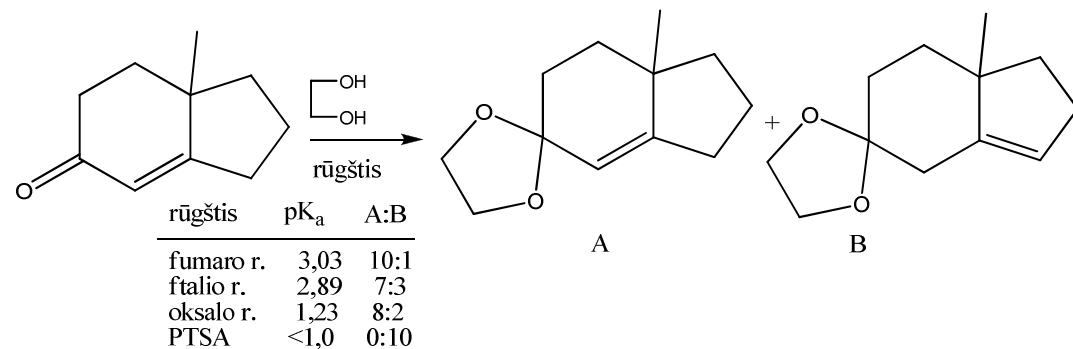
Dar vienas Noyori metodo privalumas – tai selektyvi ketonų apsauga molekulėje esant α,β -nesočių aldehidų arba ketonų. Bet tai galioja tik tuo atveju, kai abiejų grupių steriniai efektai yra lygiaverčiai.



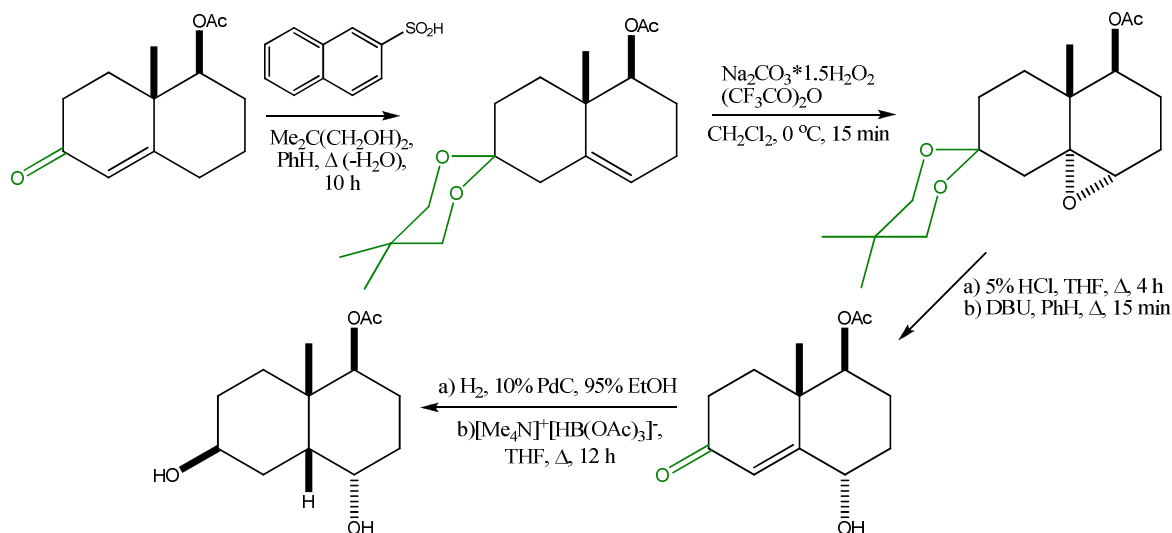
Iš Noyori reakcijai reikalingų silanų komerciškai prieinamas tik 1,2-bis(trimetilsiloksi)etanas, todėl norint modifikuoti šį protokolą, norimas silanas turi būti sintetinamas. Sintezę galima atlikti ir *in situ*.



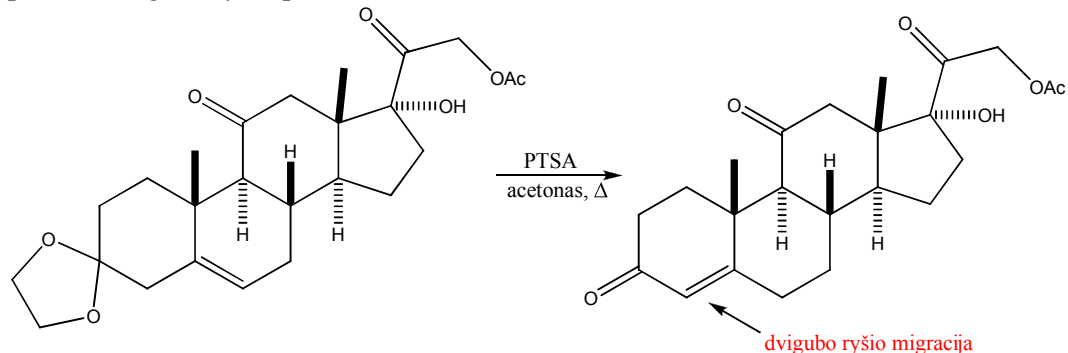
Dioksolanų sintezė iš α,β -nesočių karbonilinių darinių yra dažnai lydima dvigubo ryšio migracijos. Yra pastebėta, kad silpnesnės rūgštys neiššaukia migracijos, tuo tarpu stipresnės rūgštys iššaukia dalinę arba pilną dvigubo ryšio migraciją.



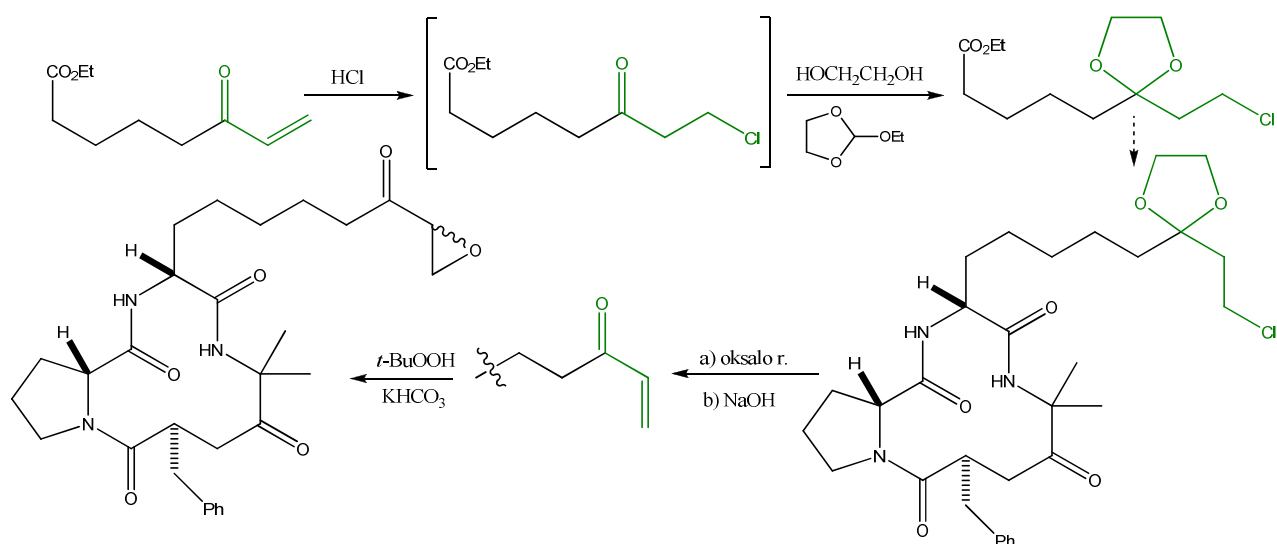
Žinoma, tokia migracija gali būti ne tik sintetinė problema, bet ir dar vienas įrankis organinėje sintezėje, ypač jei ši migracija yra kontroliuojama.



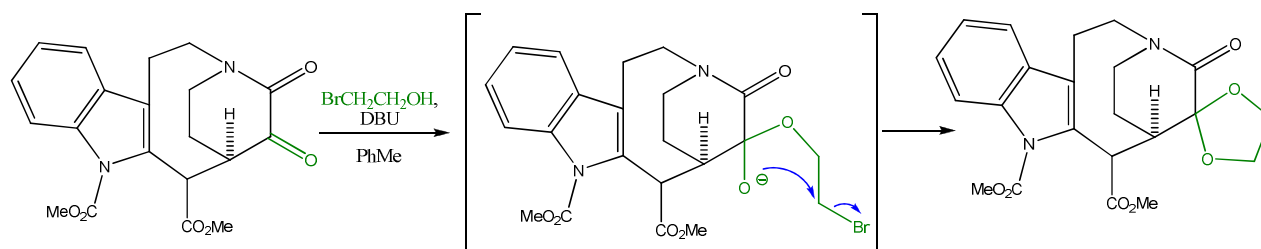
Kita vertus, net ir migruojant dvigubam ryšiui atliekant karbonilinės grupės apsaugą, deblokavus karbonilinę grupę visada susidaro termodinamiškai stabilesnis – konjuguotas produktas. Vadinasi, pirminė dvigubo ryšio padėtis dažniausiai atsistato.



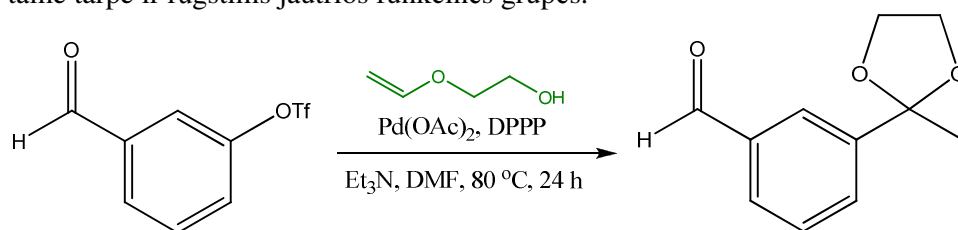
Terminaliniai vinilketonai įprastinėse dioksolanų formavimo sąlygose polimerizuojasi, todėl dažniausiai taikoma bendra alkeno bei karbonilgrupės apsauga.



Nors dažniausiai sutinkamos rūgštinės dioksolanų sintezės sąlygos, juos galima gauti ir bazinėse sąlygose. Viena iš priežasčių, įgalinančių tokio metodo taikymą yra α -okso-karbonilinių junginių ypač didelis elektrofiliškumas. Įprastu atveju 2-brometanolis šiomis sąlygomis sudarytų oksiraną.



Daug svarbesnis ir iš principo sintezėje panaudojamas protokolas yra apsaugotos ketogrupės įvedimas Heck'o reakcijos pagalba. Šiam sintezės protokolui netrukdo junginio struktūroje esančios labai įvairios, tame tarpe ir rūgštims jautrios funkcinės grupės.

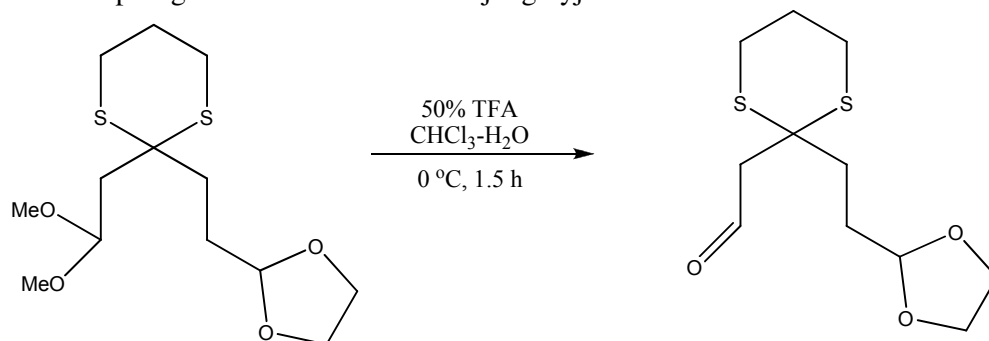


3.2 Acikliniai *O,O*-acetaliai

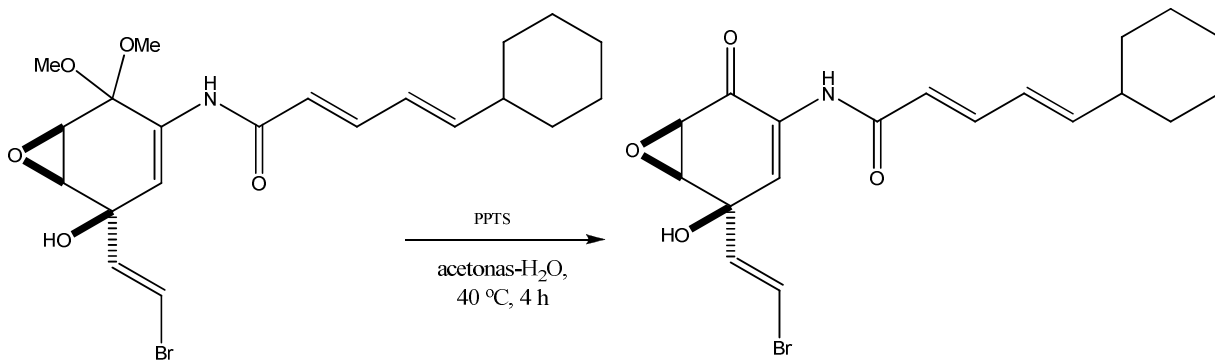
Acikliniai acetaliai naudojami tik tais retais atvejais, kai reikalingos ypač švelnios hidrolizės sąlygos arba kai nepavyksta rasti kitų metodų selektyviai toje pačioje molekulėje esančių karbonilinių grupių apsaugai. Kitais atvejais aciklinių acetalų panaudojimas dėl sudėtingesnės sintezės bei nepatvarumo chromatografiniam gryninimui nepasiteisina. Aciklinių acetalų santykinis hidrolizės greitis labai priklauso nuo pakaitų: $\text{CH}_2(\text{OEt})_2$ [1] < $\text{MeCH}(\text{OEt})_2$ [6000] < $\text{Me}_2\text{C}(\text{OEt})_2$ [$18 \cdot 10^6$]. Akivaizdu, kad acetalų stabilumui labai didelę įtaką turės tiek steriniai, tiek ir elektroniniai grupių, esančių prie prokarbonilinės anglies atomo, efektai.

3.2a Aciklinių *O,O*-acetalų skaidymas

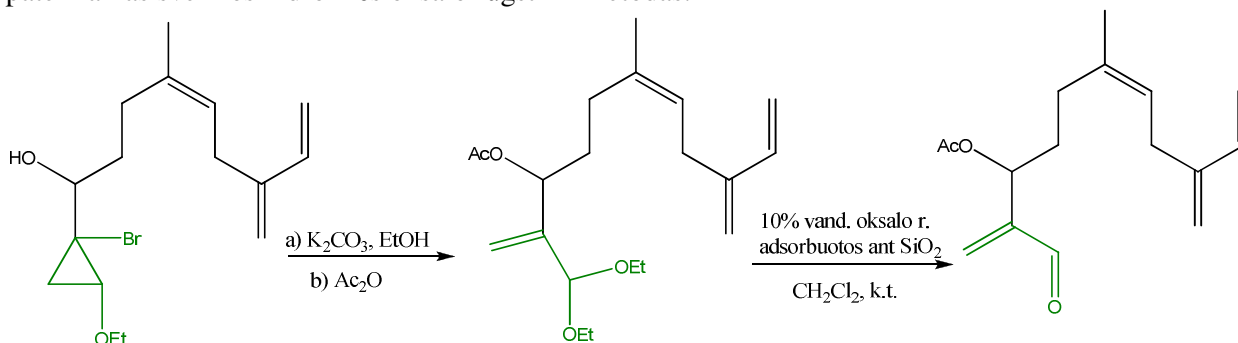
Dėl šių acetalų jautrumo hidrolizei pagrindinė sintetinė užduotis juos taikant yra maksimaliai švelnių pašalinimo sąlygų paieška bei parinkimas. Žinoma, parinkus tinkamas sąlygas acikliniai acetaliai įgalina atlikti modifikacijas keletą karbonilinių grupių turinčiuose junginiuose. Štai, kad ir trimis skirtingais blokais apsaugotame trikarboniliniame junginyje.



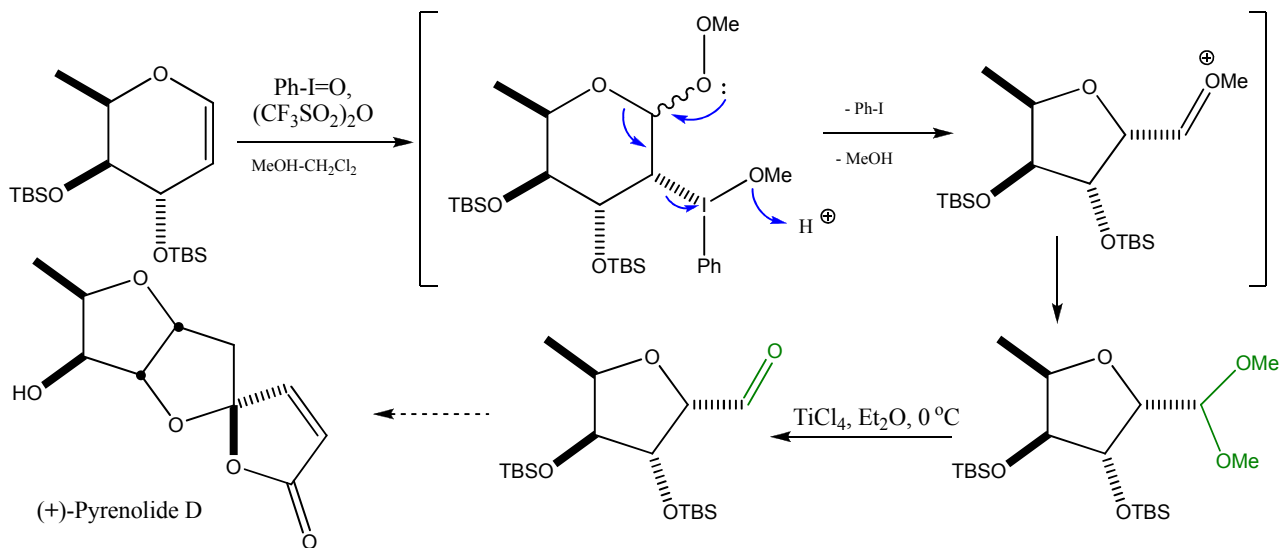
Rūgštinis ortogonalus rinkinys: Akivaizdu, kad šiuo atveju gali būti naudojamos pačios silpniausios rūgštys – PPTS, Lewis’o rūgštys, TFA žemoje temperatūroje. Naudojant tokias silpnas rūgštis kaip PPTS, galime išsaugoti rūgštims jautrius tretinius alkoholius bei epoksidus.



Žemiau pateikta terpeno sintezės seka yra retas bazinės acetalių sintezės pavyzdys: taip pat čia pateikiamas švelnios hidrolizės oksalo rūgštimi metodas.

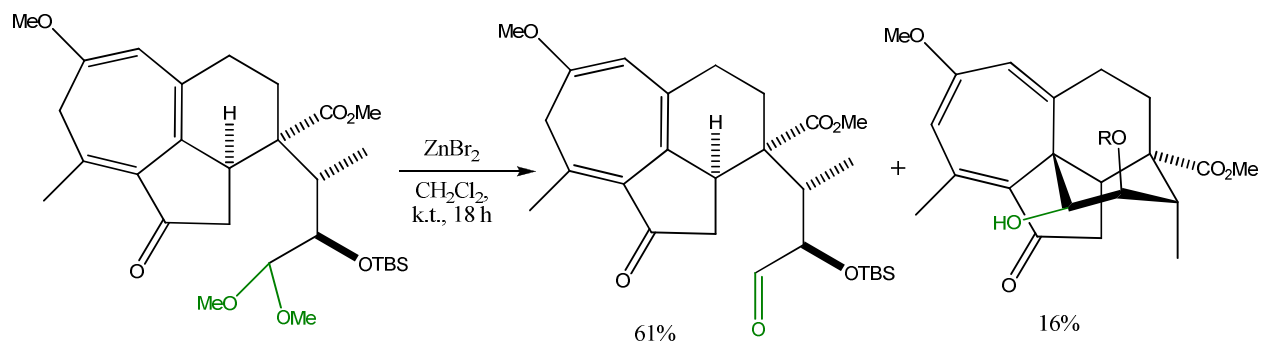


Kitas nestandartinis aciklinių acetalių sintezės metodas, pasitelkiant netipinį jodo elektrofilą, pritaikytas karbohidratų modifikavimui. Šiuo atveju aciklinio acetaliu deblokavimas atliekamas Lewis’o rūgštimi.

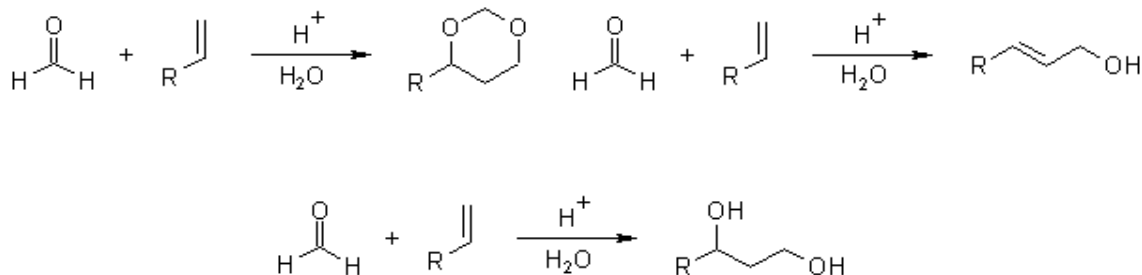


Kai kuriais atvejais aciklinio acetaliu, kaip karbonilinės grupės apsaugos metodo pasirinkimas yra sietinas su reakcijomis, kurios vyksta jau deblokavus karbonilinę grupę. Žemiau pavaizduoto substrato karbonilinės grupės apsaugai taikant ciklinius acetalius vėliau, siekiant deblokuoti pastaruosius

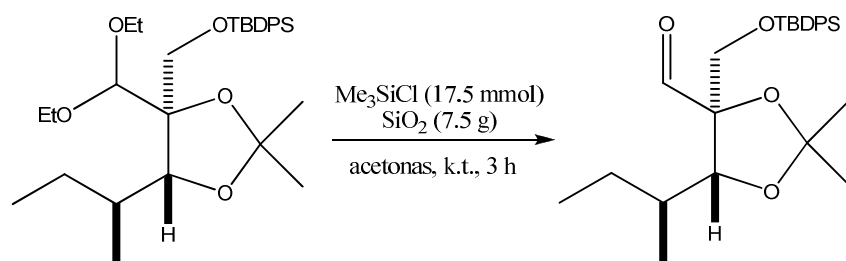
susiduriama su šalutine Prins'o reakcija. Šios reakcijos produktas, deblokuojant ciklinius acetalius, yra dominuojantis. Tuo tarpu daug švelnesnėse sąlygose deblokuojamas aciklinis acetalis leido 61% išeiga išskirti tikslinį produktą.



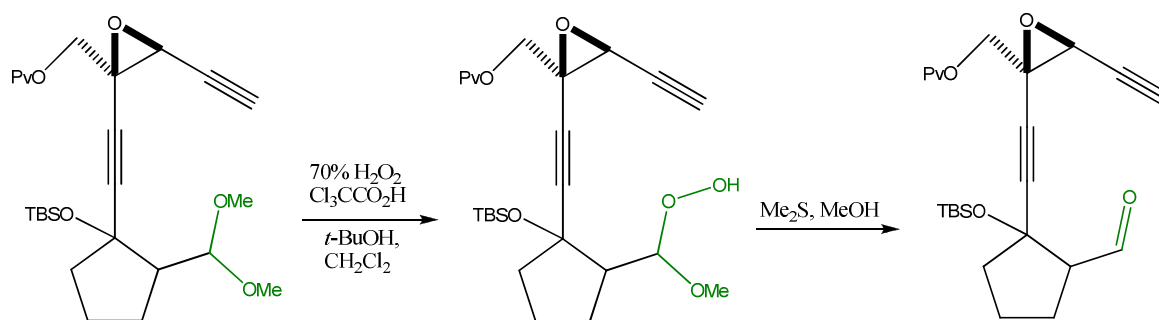
Prins'o reakcija - tai rūgščių katalizuojamas aldehidų prijungimas prie alkenų. Šios reakcijos metu, priklausomai nuo reakcijos sąlygų gaunami skirtingi produktai.



Skaidymo elektrofiliis ortogonalus rinkinys: Oksifiliniai reagentai (įvairūs alkilsilanai) gali būti sėkmingai naudojami aciklinių acetalų deblokavime. Pavyzdžiui, naudojant Me_3SiCl ant silikagelio acetone buvo selektyviai pašalintas aciklinis acetalis molekulyje esant ypač labiliai izopropilidengrupei.

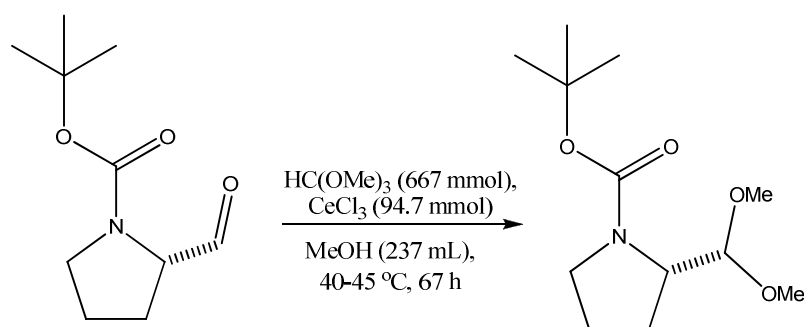


Oksidacinis ortogonalus rinkinys: Iš esmės šias sąlygas verta taikyti tik tuo atveju, jei įprastiniai metodai (rūgštiniam ortogonaliam rinkiniui būdingos deblokavimo sąlygos) dėl vienokių ar kitokių priežasčių nepasiteisina.

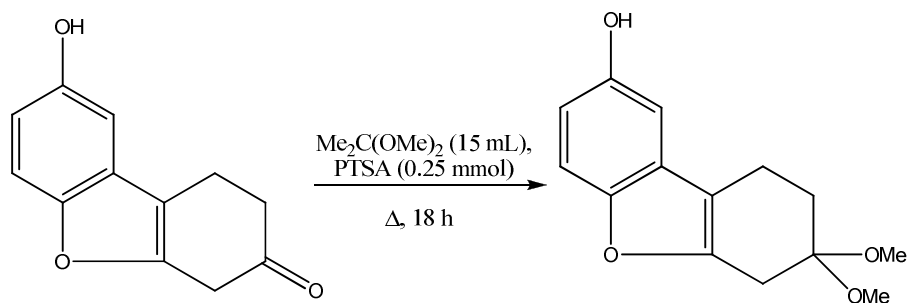


3.2b Aciklinių *O,O*-acetalių suformavimas

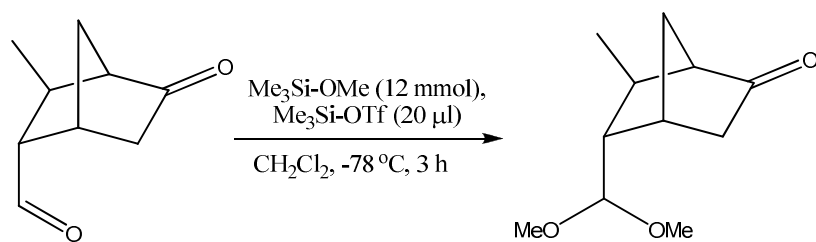
Iš esmės dialkilacetalių sintezė taikoma aldehidams ir tik labiau reakingi ketonai dalyvauja aciklinių acetalių suformavime.



Dažniausiai pasitaikantys aciklinių acetalių sintezės metodai – tai rūgščių katalizuojamas acetalių susidarymas tirpikliu naudojant alkoholius, arba kas yra dar efektyviau – peracetalinimas. Peracetalinimas yra gerai tuo, kad šis metodas yra dar ir geriausias būdas pašalinti reakcijos metu susidarantį vandenį. Tuo atveju, kai molekulėje yra įprastoms rūgštims jautrių grupių, galima pasitelkti ypač švelnias Lewis'o rūgštis (CeCl_3 , LaCl_3 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$). Tais atvejais, kai vis tik bandoma aciklinį acetalį gauti iš ketono, akivaizdu, kad ir acetalis peracetalinimui privalo būti daug reaktingesnis.



Aciklinių acetalių sintezėje pritaikyta ir Noyori acetalinimo reakcija. Reakcijos sąlygos identiškos ciklinių acetalių sintezei.

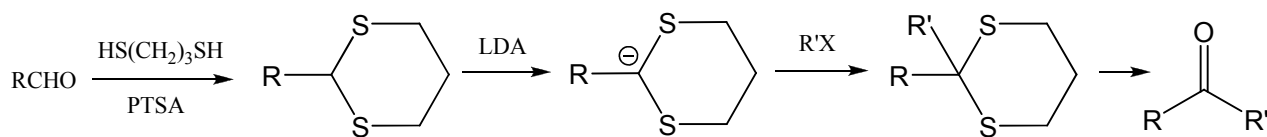


Tai atvejis, kai sintezei naudojamas PPTS, o junginyje yra hidrolizei jautrių funkcinių grupių – naudojamas ypač didelis kiekis peracetalinimoagento.

3.3 *S,S*-acetaliai

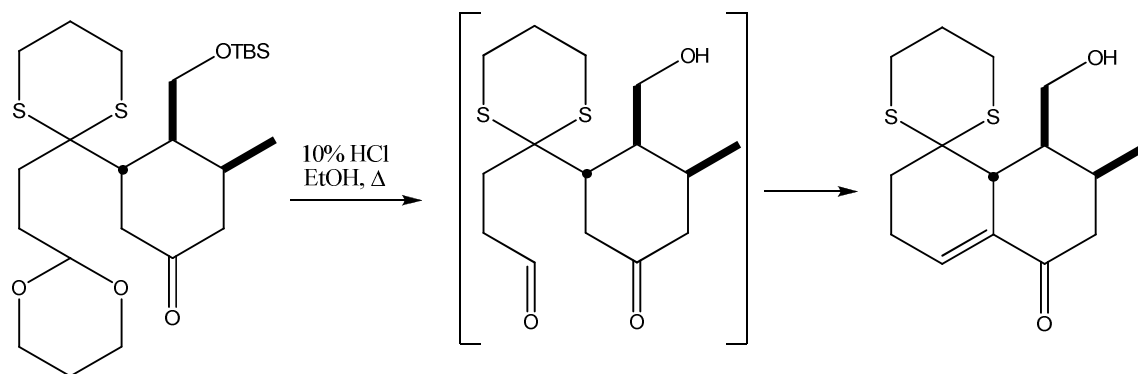
Skirtingai nei *O,O*-acetaliai šie junginiai yra universalesni taikant įvairius ortogonalius rinkinius kitų molekulėje esančių grupių atžvilgiu. Deblokavimo sąlygos yra daug specifiškesnės ir dažnai daug švelnesnės nei analogiškų ciklinių *O,O*-acetalų, tuo tarpu atsparumas rūgštinei hidrolizei yra ypač didelis. Deja, visus *S,S*-acetalų, kaip apsauginės grupės, privalumus labai sumenkina šie *S,S*-acetalų taikymo apsaugoje trūkumai: a) ypač nemalonas tiolių kvapas (daugumos kvapas jaučiamas net ore esant ypač mažoms koncentracijoms); b) populiariausias šios grupės pašalinimo setas – šalinimas sunkiaisiais metalais yra laikomas “nežaliu” (*en. environmental unfriendly*); c) atliekant kai kurias tolimesnes reakcijas sieros pėdsakai junginyje gali būti nemenka kliūtis (pavyzdžiui paladžiu katalizuojamos reakcijos).

Kitaip nei *O,O*-acetalų atveju, tarp įvairių ciklinių ir aciklinių *S,S*-acetalų suformavimo bei stabilumo hidrolizei skirtumų nėra. Cikliniai acetaliai naudojami dažniau jau vien dėl to, kad 1,2-etanditolis ir 1,3-propanoditolis turi aukštas virimo temperatūras, tuo tarpu etantolis verda esant 34°C temperatūrai. Kita svarbi priežastis, sąlygojusi būtent ciklinių *S,S*-acetalų naudojimą, – šių junginių, kaip neigiamo karbonilinės grupės sintono vaidmuo.



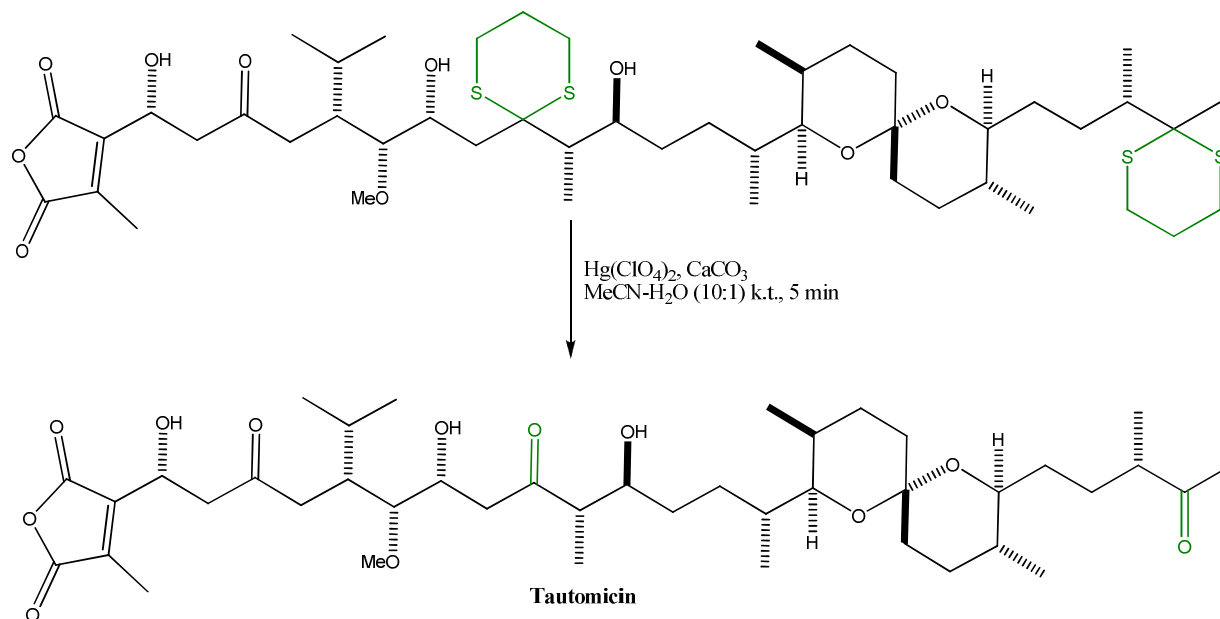
3.3a *S,S*-acetalų skaidymas

Kaip minėta anksčiau, tio-acetaliai yra daug atsparesni rūgštinei hidrolizei nei deguoniniai analogai – to priežastis yra mažesnis sieros atomo baziškumas (nemaišyti su nukleofiliškumu!). Iš tiesų *S,S*-acetalų deblokavimo metodų gausa rodo ne tik platų šio metodo taikymą, bet ir dažnai išskylančias problemas, kai, atrodo, įprastas deblokavimo metodas visiškai netinka konkrečiam junginiui.

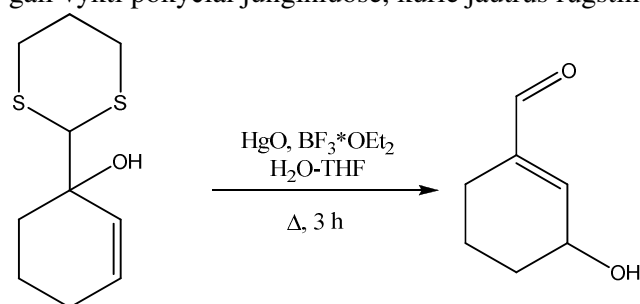


Dažniausiai deblokavimui taikomos šios sąlygos: skaidymo sunkiaisiais metalais, veikimo elektrofilais (alkilinimas) bei oksidacinio ortogonalaus rinkinio sąlygos.

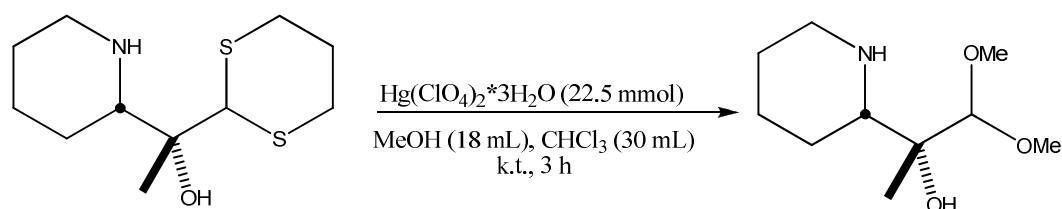
Skaidymas sunkiaisiais metalais: Šis metodas yra pats seniausias *S,S*-acetalų hidrolizės būdas. HgCl_2 sudaro su 1,3-ditianais šiek tiek tirpius kompleksus, kuriuos galima suhidrolizuoti poliniuose tirpikliuose (MeOH, EtOH, THF, acetone, acetonitrile), paprastai šių procesų išeigos siekia 60-90%. Dažniausiai naudojamos šių sunkiųjų metalų druskos: Hg(II) , Ag(I) . Reakcijos metu išsiskirianti rūgštis surišama netirpiomis bazėmis: CaCO_3 , BaCO_3 , CdCO_3 . Taikant šį metodą, būtini tiek du ekvivalentai sunkiųjų metalų druskų, tiek ir du ekvivalentai atitinkamos bazės. Metodas yra tinkamas esant rūgštims ypač jautriems substratams.



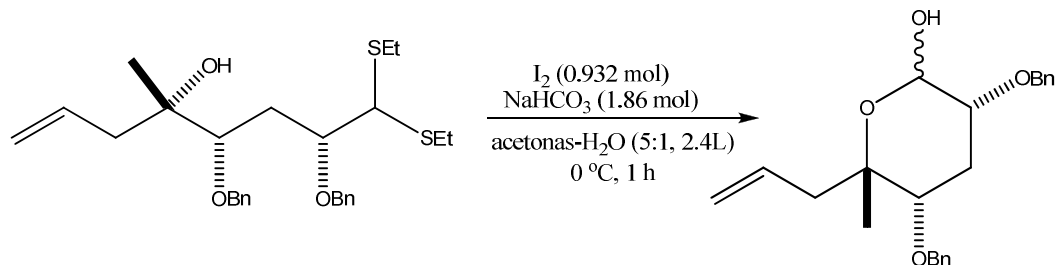
Ardant *S,S*-acetalus, dažnai pasitelkiamas HgO mišinys su $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Tačiau akivaizdu, kad šiuo atveju gali vykti pokyčiai junginiuose, kurie jautrūs rūgštinėms sąlygoms.



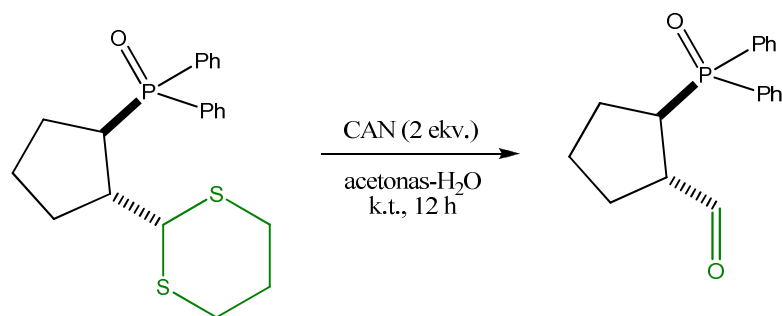
Iš principo, pagal poreikį galima taikyti apsauginės grupės keitimą kita apsaugine grupe (*angl. transprotection*) prieš pašalinant bloką.



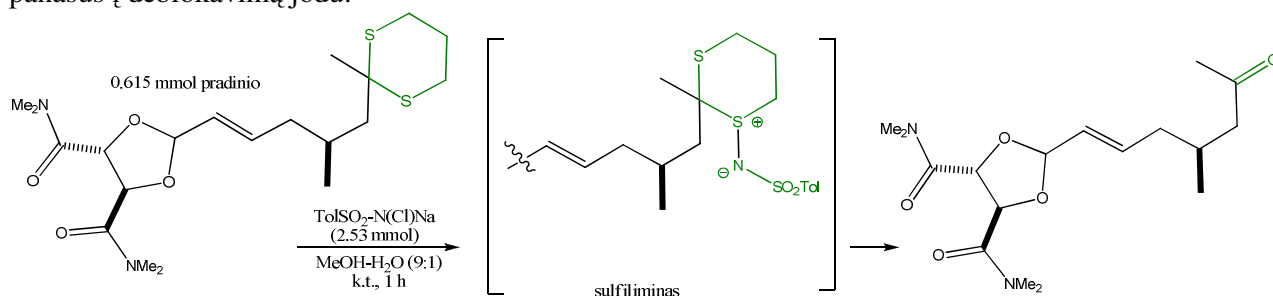
Oksidacinis ortogonalus rinkinys: Oksidacinė *S,S*-acetalių hidrolizė nors ir mažesniu laipsniu nei sunkieji metalai, bet vis tik toleruoja labai platų spektrą ortogonalinių rinkinių. Pirmieji *S,S*-acetalių oks-red deblokavimo metodai – halogenai vandeninėje terpėje. Iš esmės oksidacija chloru bei bromu nelabai tinka, nes vyksta konkurentinė sieros oksidacija iki sulfoksido. Tuo tarpu naudojant jodą vyksta tik apsauginės grupės skaidymas.



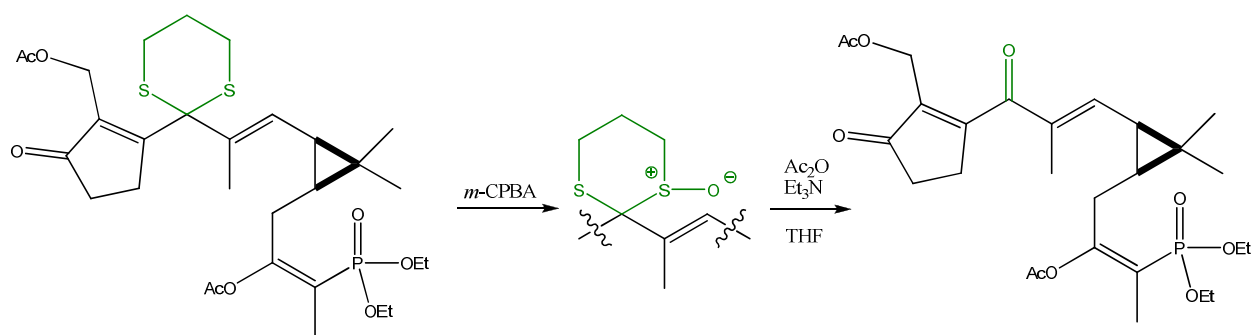
Kai kurios sunkiųjų metalų druskos, pasižyminčios oksidacinėmis savybėmis, irgi yra šio rinkinio dalis. Skirtumas, lyginant su tokių metalų kaip Hg druskomis yra tas, kad šiuo atveju vyksta metalo jono oksidacijos laipsnio pasikeitimas, tuo tarpu gyvsidabrio bei sidabo druskų panaudojimas remiasi koordinacija su sieros atomu.



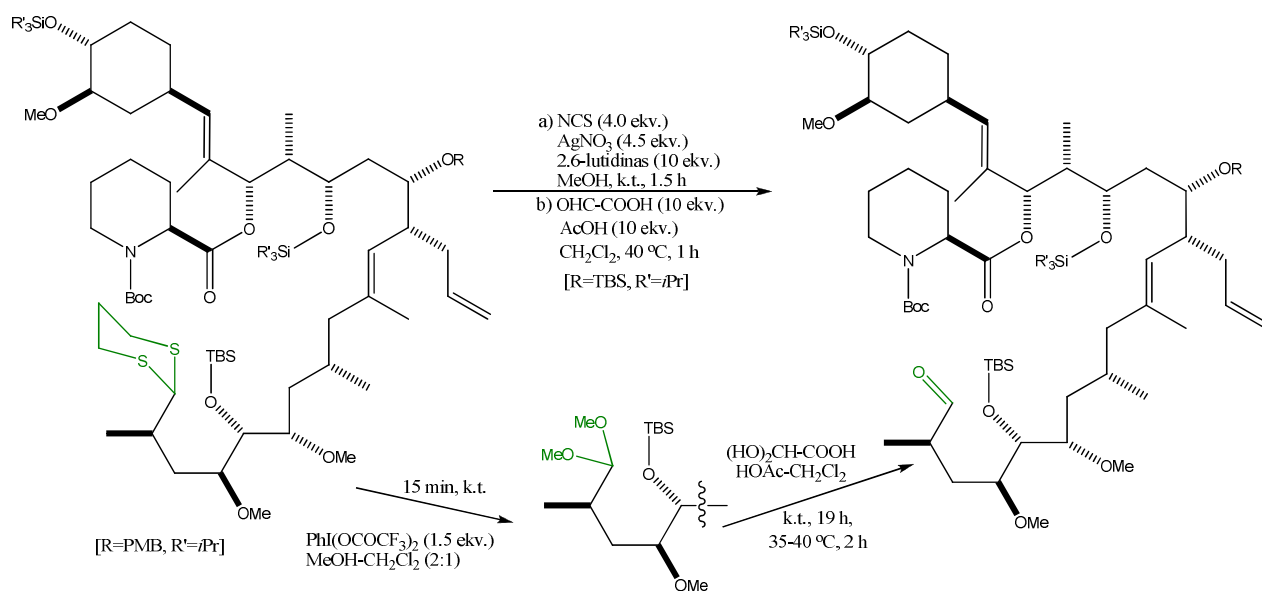
Chloraminas T yra pigus oksidatorius, kuris gali būti naudojamas ditianų deblokavime. Mechanizmas panašus į deblokavimą jodu.



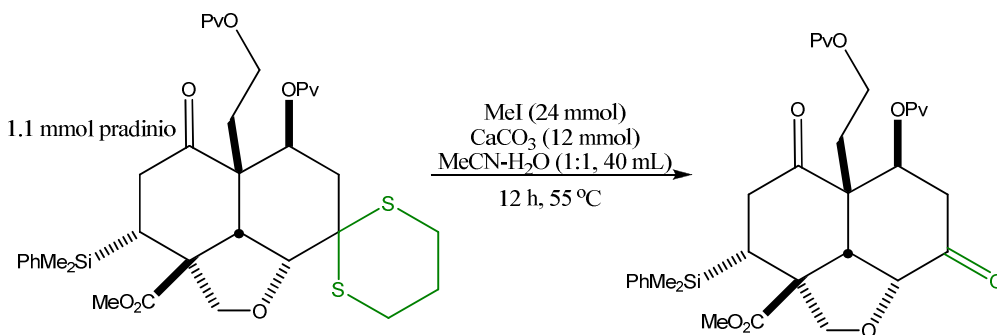
Siekdami atlikti žemiau pavaizduotą kitimą, autoriai išbandė įvairias ditiano deblokavimo sąlygas, ir beveik visose jose susidaręs tarpinis karbokacijonas atakuodavo ciklopropano žiedą ir jį atverdavo. Tikslinis produktas gautas tik pritaikius šalinimą per tarpinę modifikaciją (*angl. relay deprotection*). Iš pradžių ditianą veikiant MCPBA gaunamas sulfoksidas, o pastarąjį veikiant acto rūgšties anhidridu gauname laisvą ketoną.



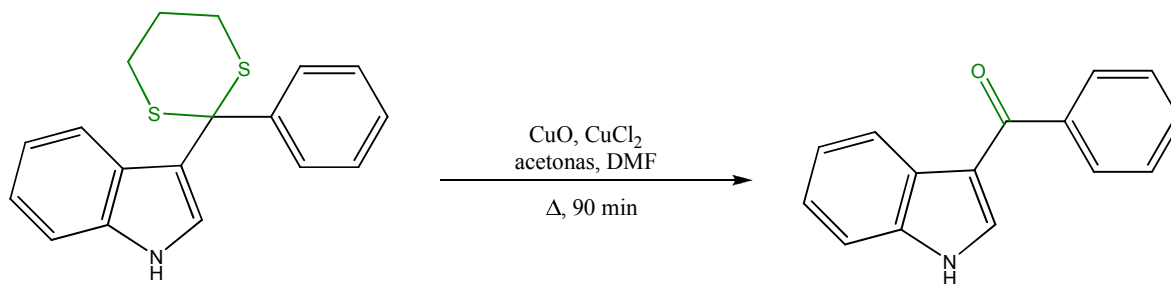
Stork-Zhao oksidacijos metodas naudojant [bis(trifluoroacetoksi)jod]benzeną yra plačiai taikomas *S,S*-acetalių skaidyme – tai vienas iš apsauginės grupės keitimo (*angl. transprotection*) pavyzdžių. Reakcijai pakanka 1,5 ekv. reagento, nenaudojami sunkieji metalai, jei reakcija atliekama mišinyje esant vandens, tarpinis *O,O*-acetalis neišskiriamas.



Skaidymo elektrofilaus ortogonalus rinkinys: Šiuo atveju tai galima laikyti tiesiog alkiliniu, metodas paremtas tuo, kad siera, kaip minkštas nukleofilas lengvai alkilinasi. Alkilinimui naudojami: MeI, Me₃OBF₄ arba metiltriflatas.

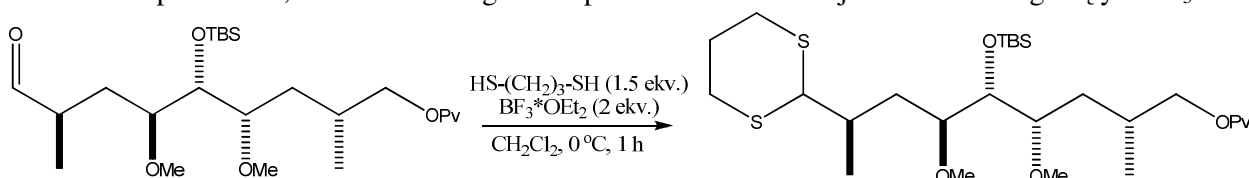


Netipiniai šiai grupei skaidymo metodai. Pašalinimas su gretimos grupės pagalba: Yra pavyzdžių, kai ditiano žiedas suardomas visiškai neįprastomis sąlygomis, tokiomis, kai turėtų būti visiškai stabilus. Yra pavyzdžių neįprastai švelnios rūgštinės hidrolizės, o taip pat sutinkamos ir neįprastai švelnios oksidacinės skaidymo sąlygos. Visos tokios reakcijos paprastai vyksta dėl gretutinių grupių įtakos.

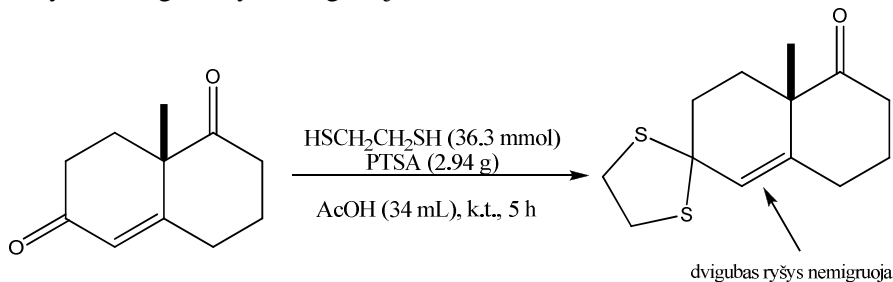


3.3b *S,S*-acetalų suformavimas

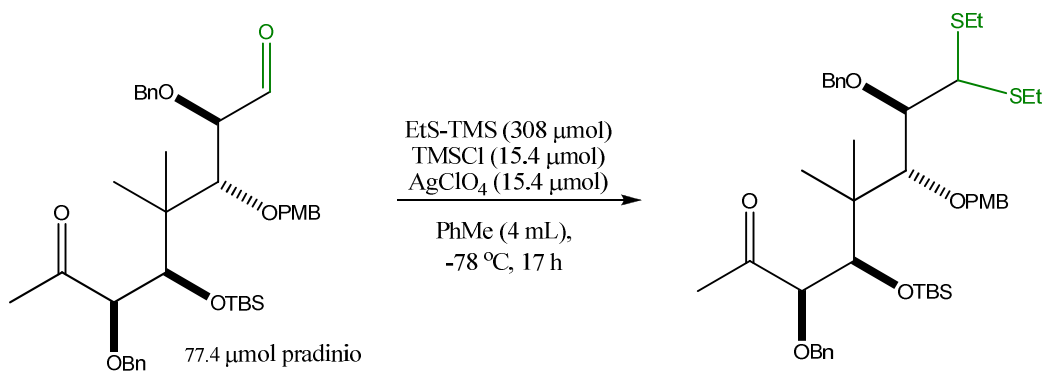
S,S-acetalų sintezės metodai iš principo yra panašūs į deguoninių analogų sintezę - t.y. karbonilinis junginys tiesiog veikiamas tioliu esant rūgštinei katalizei. Skirtumas tas, kad ypatingas *S,S*-acetalų hidrolitinis stabilumas įgalina netaikyti *O,O*-acetalams būtinų vandens surišimo metodų. Katalizei galima naudoti tiek protonines, tiek Lewis'o rūgštis. Populiariausia šiuo atveju iš Lewis'o rūgščių yra BF_3 .



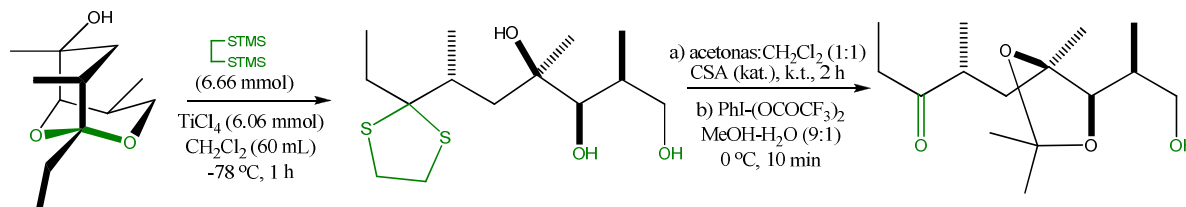
Enonai reaktivesni, lyginant su ketonais šiose reakcijoje, o taip pat skirtingai, nei *O,O*-acetalų atveju – nevyksta dvigubo ryšio migracija.



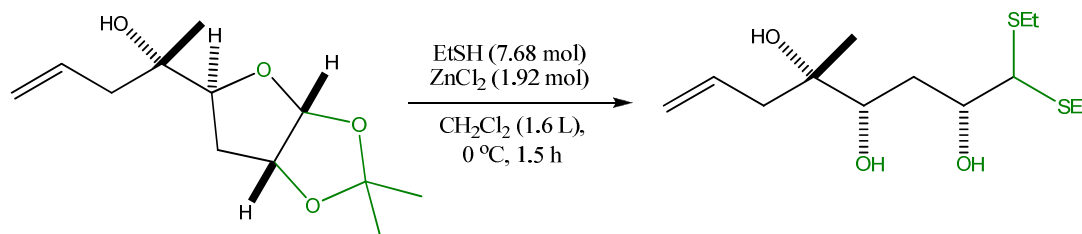
Analogiškai *O,O*-acetalams, aldehidai yra reaktivesni nei ketonai šiose reakcijose. Sintetinant aciklinius *S,S*-acetalus, vietoj tiolių galima naudoti TMS aktyvuotus tiolius. Matomai, tai daroma ne dėl silpnų nukleofilinių tiolių savybių, bet dėl priimtinesnių aktyvuotų tiolių charakteristikų susijusių su pastarųjų kiek švelnesniu kvapu.



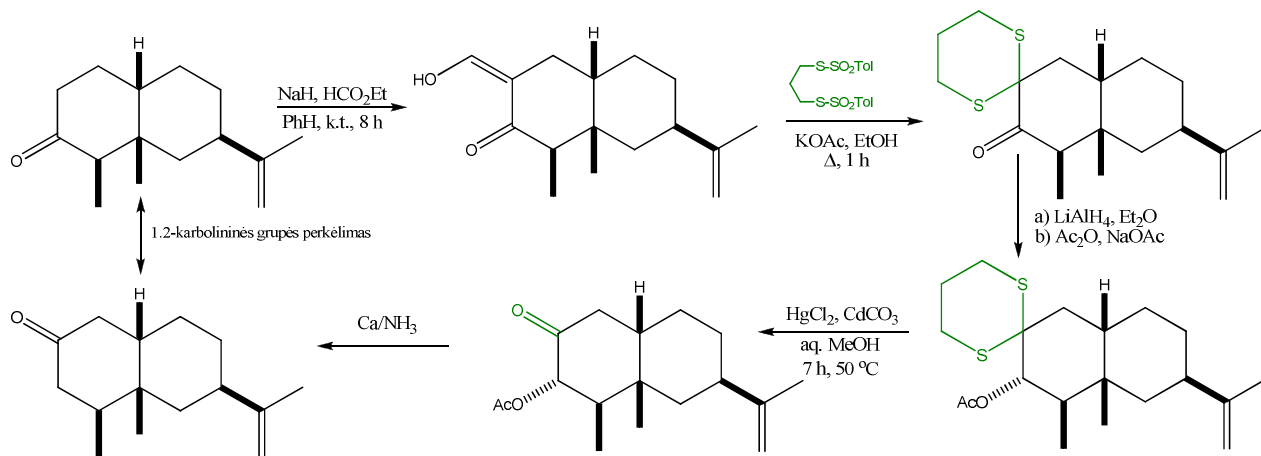
Cikle užfiksuoti acetaliai ir hemiacetaliai kartais būna ypač patvarūs ir gauti aciklinį karbonilinį junginį gali būti nemenka problema. Termodinamiškai daug stabilesni *S,S*-acetaliai gali būti tam panaudoti taikant dviejų stadijų apsauginės grupės keitimo (*angl. transprotection*) protokolą.



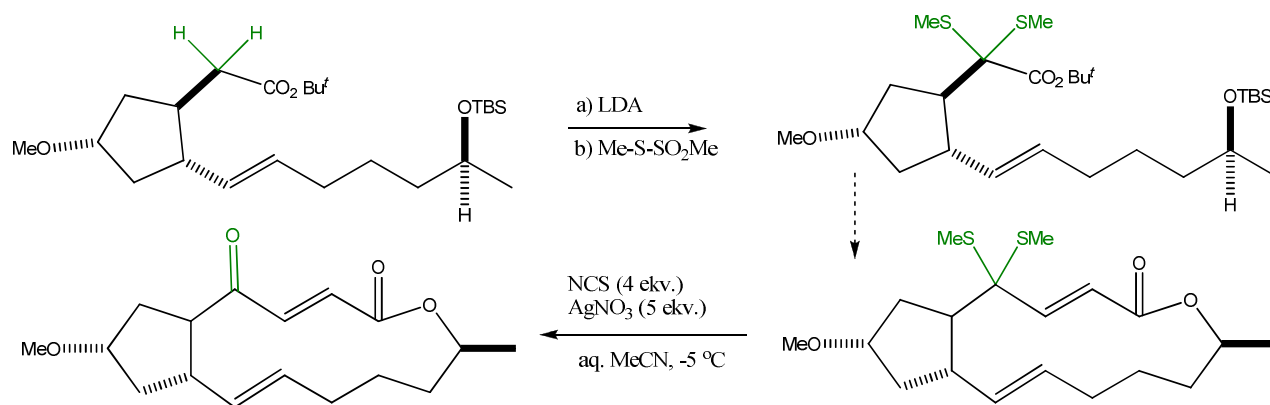
Nors dažniausiai naudojamos Lewis'o rūgštys yra BF_3 ar TiCl_4 , tačiau kai kuriais atvejais pakanka ir tokios silpnos Lewis'o rūgšties kaip ZnCl_2 .



Vienas iš įdomesnių retrosintetinių įrankių, karbonilinės grupės perstūmimas į α -padėtį neapsieina be *S,S*-acetalio suformavimo vienoje iš stadijų. Kaip matome iš šio pavyzdžio, būtent 1,3-dikarbonilinių junginių apsaugoje ir gali kilti daugiausia sintetinių problemų.

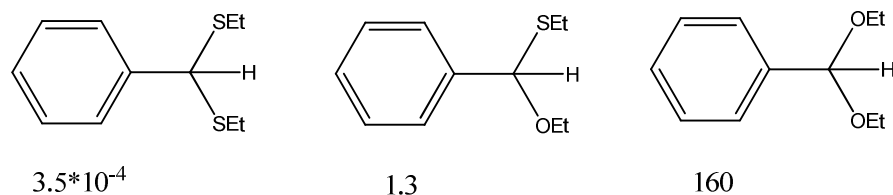


Gana retas bazinis aciklinių *S,S*-acetalų įvedimas taip pat įmanomas, kai tiolinimo reagentas turi ne elektronų perteklinę, o elektronų deficitinę sierą. Analogiškai galima įvesti ir ciklinius ditiolanus naudojant propilenditiozilata (naudotas aukščiau pavaizduotoje reakcijoje), tačiau tokiu atveju substrate turi būti arba aiškūs neigiamas krūvis, arba stipriai aktyvuotas dvigubasis ryšys.



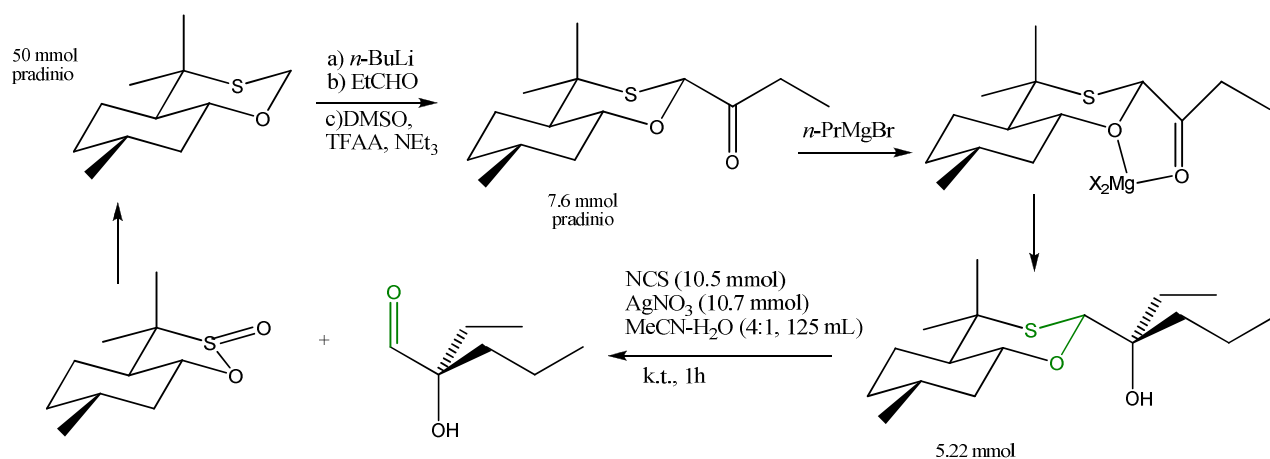
3.4 *O,S*-acetaliai

Akivaizdu, kad tai yra tarpinis variantas tarp *O,O*- bei *S,S*-acetalių. Šie acetaliai stabilesni nei *O,O*-analogai rūgštinės hidrolizės sąlygomis, o skaidymas sunkiaisiais metalais vyksta greičiau nei *S,S*-acetalių.



Santykinis acetalų rūgštinės hidrolizės greitis

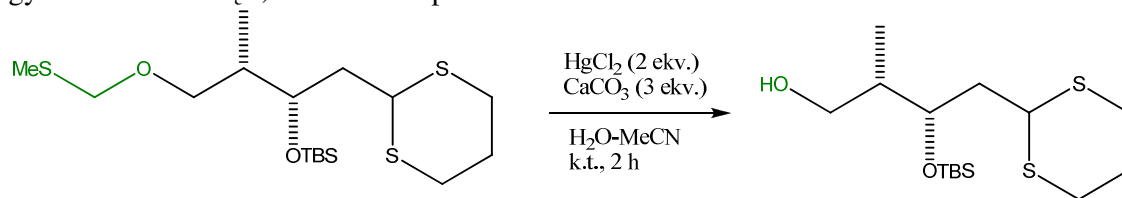
Kaip ir 1,3-ditanai, 1,3-oksatanai gali būti metalinami ličio organiniais junginiais, o rūgštinės hidrolizės greitis 1,3-oksatanų yra $10 \cdot 10^3$ kartų didesnis nei analogiškų 1,3-ditanų. Deja, šių ličio darinių stabilumas yra daug mažesnis nei *S,S*-analogų, taip pat sintetinių problemų gali kilti ir dėl šių darinių asimetriškumo. Beje, galima pasitelkti šio tipo acetalius stereocheminio rezultato indukcijai. Remiantis skirtingu *O* ir *S*-atomų Lewis'o bazingumu, galima atlikti chelavimu kontroliuojamą Grinjaro reakciją.



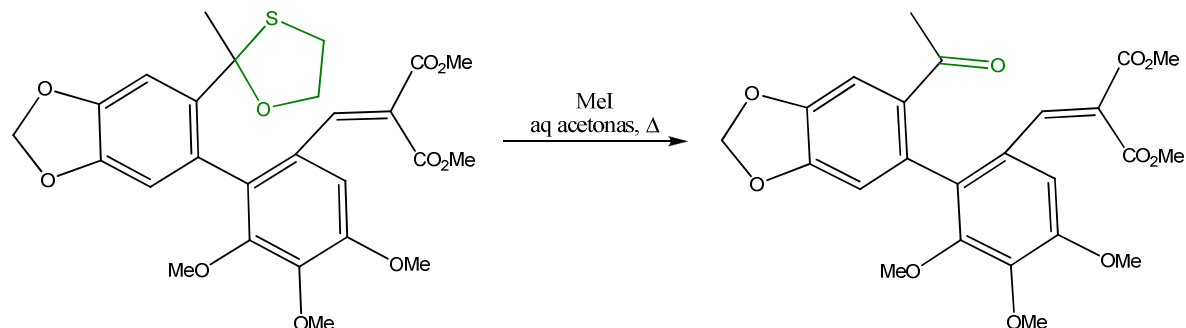
3.4a *O,S*-acetalų skaidymas

Skaidymas sunkiaisiais metalais: Nors šiems acetaliams sėkmingai gali būti taikomos tiek rūgštinio, tiek ir oksidacinio ortogonalaus rinkinio deblokavimo sąlygos, tačiau akivaizdu, kad daug specifiskesnės yra

sunkiųjų metalų ortogonalus rinkinio sąlygos. Atliekant *O,S*-acetalų skaidymą naudojant 2 ekvivalentus gyvsidabrio druskų *S,S*-acetaliai nepaliečiami.

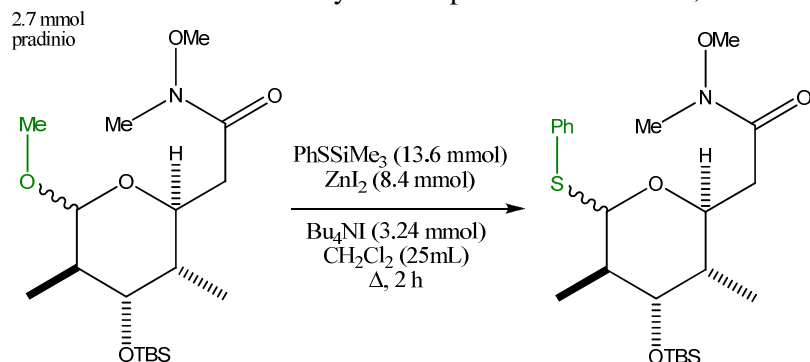


Skaidymo elektrofiliis ortogonalus rinkinys: Panašiai, kaip ir *S,S*-acetaliai, *O,S*-acetaliai gali būti skaidomi alkilinant su po to sekančia susidariusio sulfonio jono hidrolize. Šiomis sąlygomis junginio struktūroje esantis dioksolano žiedas išlieka.



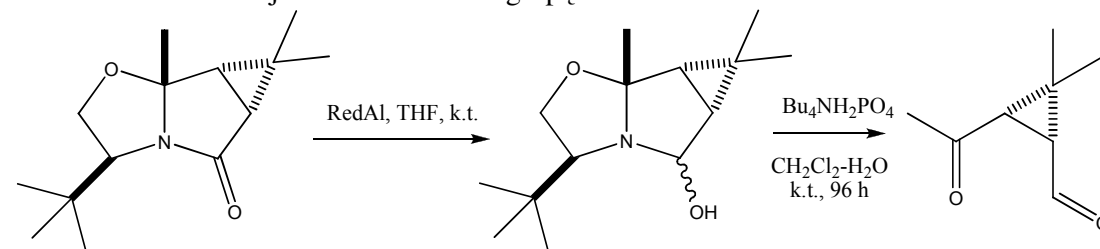
3.4b *O,S*-acetalų suformavimas

Tiesioginė *O,S*-acetalų sintezė - iš atitinkamo tioalkoholio ir karbonilinio junginio - paprastai neatliekama. Dažniausiai vykdomas peracetalinimas iš *O,O*-acetalų.

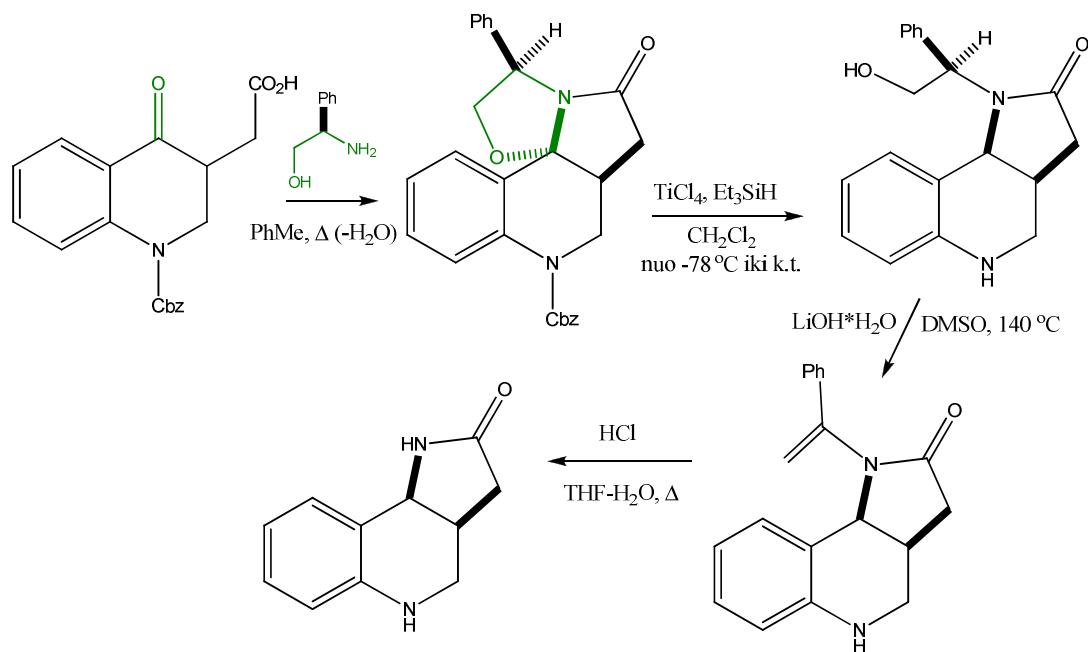


3.5 *N,O*-acetaliai

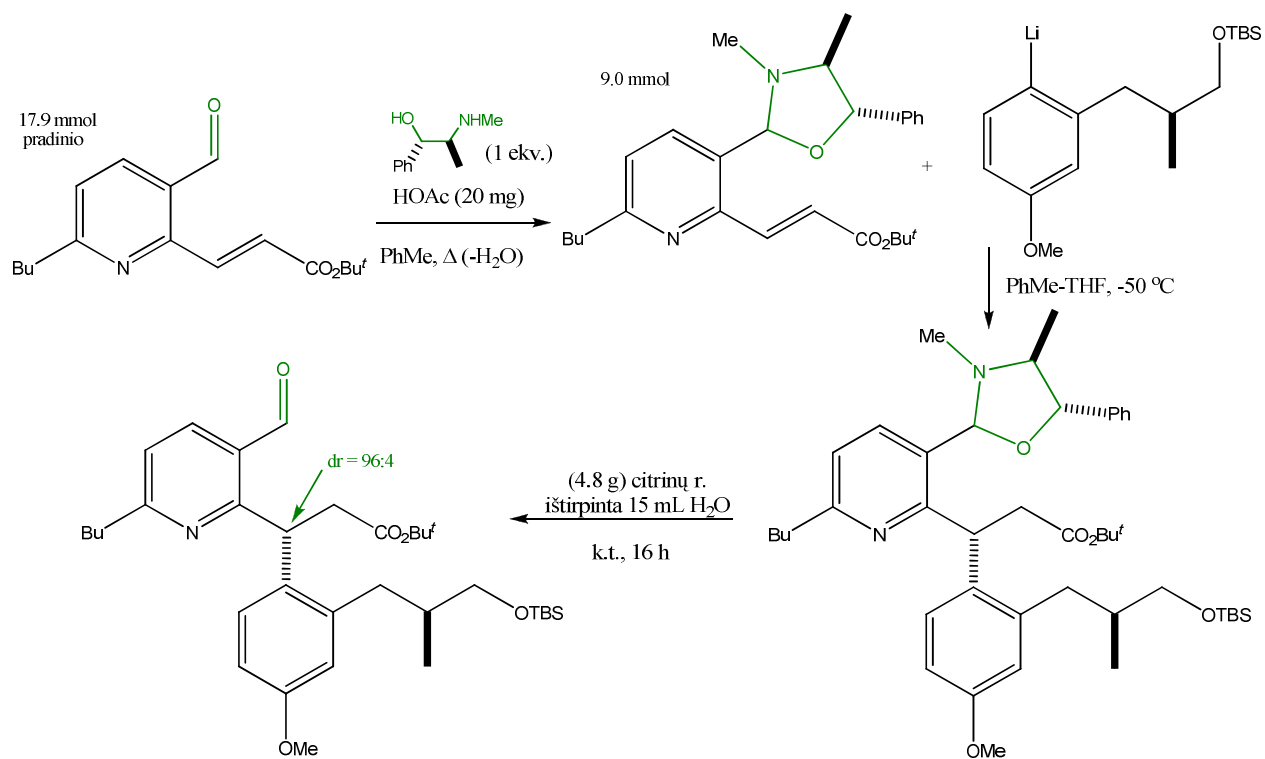
Šie acetaliai yra ypač labilūs hidrolizei, dažniausiai stabilūs tik esant amidiniam azotui. Aišku, toks aktyvumas gali būti tinkamai panaudotas. Pateiktuose pavyzdžiuose *N,O*-acetaliai praverčia formuojant produkto stereochemiją. Atliekant *N,O*-acetalų sintezę, pirmiausia aminoalkoholis reaguoja su karboniline grupe, suformuodamas ypač aktyvų *N,O*-acetalį. Toliau vyksta intramolekulinė azoto ataka link karboksigrupės ir taip suformuojamas stabilus amidinis *N,O*-acetalis. Įprastai amidinis *N,O*-acetalis suardomas suredukuojant amido karbonilgrupę.



Amidinius *N,O*-acetalius galima suardyti ir atliekant pakopinę hidrolizę. Jei taikomos ne ypač griežtos sąlygos amidogrupė išlieka.

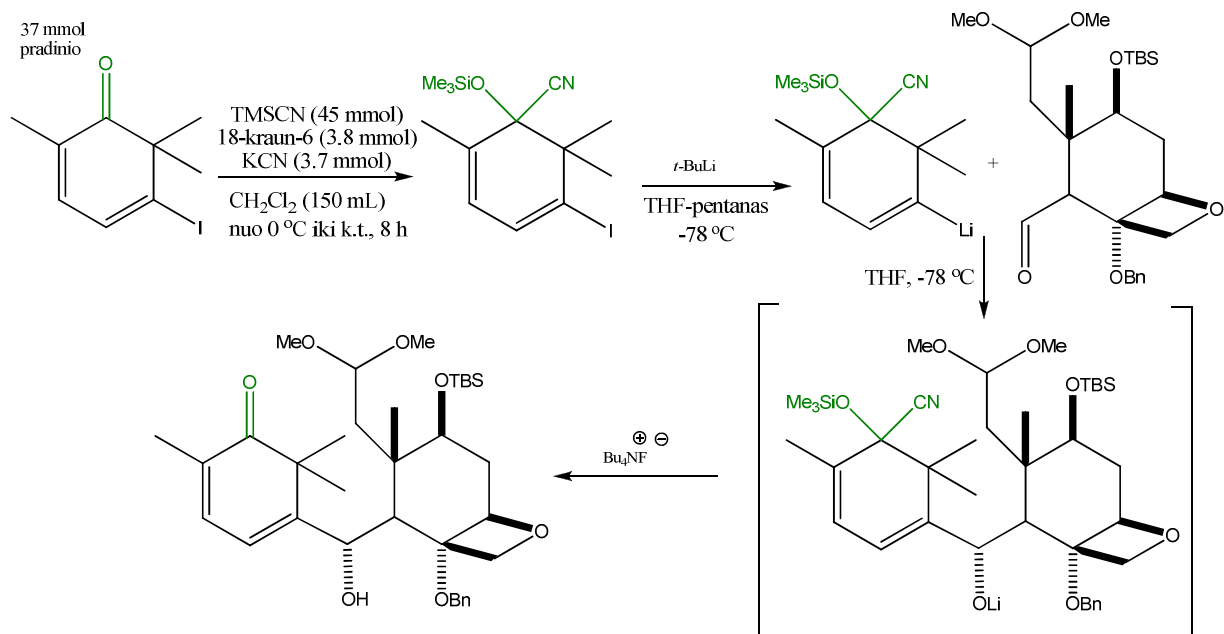


N,O-acetaliai bazinėse sąlygose yra visiškai stabilūs, todėl gali būti panaudoti, kaip aldehidinės grupės blokai reakcijose su metaloorganiniais junginiais. Stereochemijos kontrolė taip pat svarbi šių bloku taikymo srityse.



3.6 Cianhidrinai

Iš pirmo žvilgsnio, cianhidrinų panaudojimas karbonilinės grupės apsaugai – neracionalus sprendimas. Susidariusi hidroksigrupė pati dažniausiai turi būti blokuojama, o ir ciangrupė yra stiprus elektrofilas. Nepaisant to, cianhidrinai, ypač *O*-trimetilsilil cianhidrinai, dažnai taikomi laikinai karbonilinės grupės apsaugai (*angl. temporary protection*) dėl ypač švelnių deblokavimo sąlygų. Šis metodas dažnai taikomas reakcijose su butiličiu, nes tokiose žemose temperatūrose ciangrupės elektrofilinės savybės nepasireiškia.



4. Karbonilinės rūgščių bei esterių funkcinės grupės apsauga

Skirtingai nei aldehidų bei ketonų karbonilinė grupė, esterių arba esterine grupe apsaugotos karboksigrupės karbonilinė anglis yra daug mažiau elektrofilinė. Todėl dauguma sintetinių operacijų su esteriais atliekama be jokios apsaugos. Tačiau esteriai dažniausiai nėra inertiški sąlygose, kuriose naudojami stiprūs nukleofilai, metalų amidai, metalų hidridai (turima omenyje kompleksiniai metalų hidridai), Grinjaro reagentai, ličio organiniai junginiai (iš tiesų žemesnėje nei minus šimtas laipsnių celsijaus temperatūroje butillitis nepasižymi nukleofilinėmis savybėmis, pasireiškia tik bazinės savybės). Taigi, kai kuriais atvejais reikia pasitelkti ir karboksirūgščių darinių apsaugą.

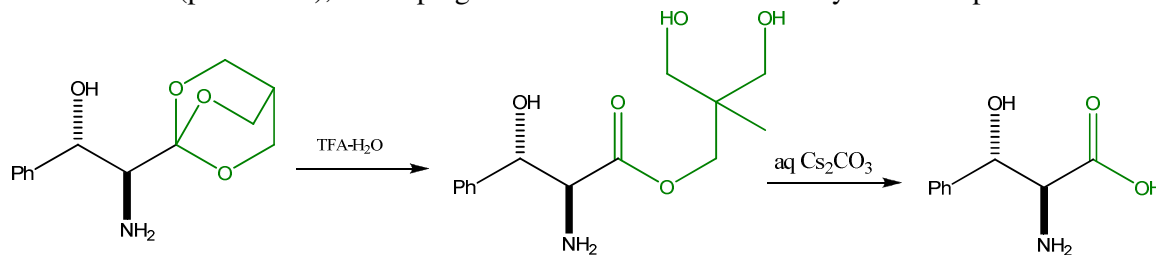
Patikimiausiu karbonilinės rūgščių bei esterių funkcinės grupės apsaugos metodu laikomas įvairių ortoesterių suformavimas. Iš esmės, ortoesteriai visiškai atsparūs stipriems nukleofilams, problema iškyla tada, kada vykstant kai kurioms reakcijoms generuojasi Lewis'o rūgštys, kurios jau gali aukštesnėse temperatūrose skaidyti ortoesterių apsauginę grupę. Tokios reakcijos pavyzdys galėtų būti Grinjaro reakcija.

4.1 *O,O,O*-ortoesteriai

Nors principinė schema apsaugant ortoesteriais gali būti pritaikyta suformuojant įvairius ortoesterius, tačiau šiuo metu tik vienintelis *O,O,O*-ortoesteris – 4-metil-2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2]oktanas (OBO) – tapo apsauginių grupių klasika.

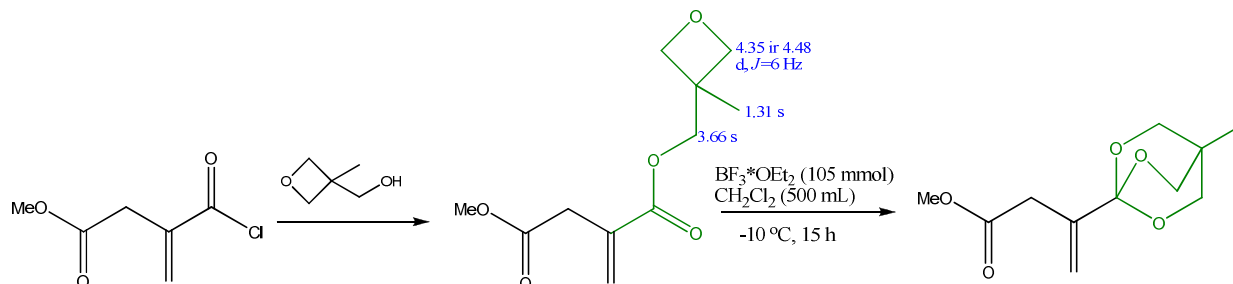
4.1a *O,O,O*-ortoesterių skaidymas

Rūgštinio ortogonalaus rinkinio sąlygų taikymas: Iš principo, šios funkcinės grupės skaidymas yra dvipakopis procesas. Pirmoje pakopoje gaunamas esteris, kuris gali toliau hidrolizuotis tiek rūgštinėmis tiek ir bazinėmis sąlygomis, tačiau būtent pirmoji skaidymo pakopa ir nulemia, kad ši apsauginė grupė priklauso rūgštiniam ortogonaliam rinkiniui. *O,O,O*-ortoesteriai dažniausiai yra skaidomi įprastinėmis *O,O*-acetalų hidrolizės sąlygomis. Dažniausiai šiuos acetalus galime selektyviai deblokuoti molekulėje esant cikliniams *O,O*-acetalams. Pirmos stadijos hidrolizei gali būti taikomas ypač švelnus rūgštinis katalizatorius (pvz. PPTS), tuo tarpu gauto esterio bazinė hidrolizė vyksta esant pH vertei 10-11.

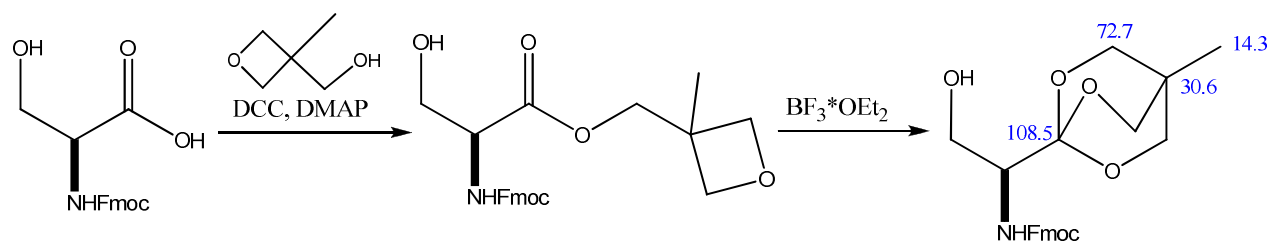


4.1b *O,O,O*-ortoesterių suformavimas

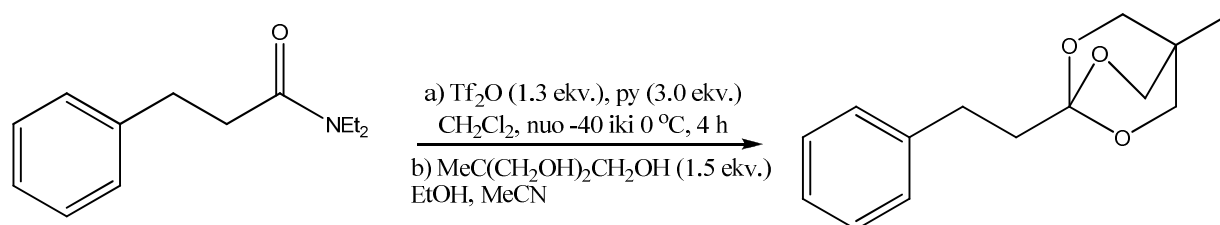
Standartinis OBO darinių sintezės metodas išstobulintas Corey ir Raju. Rūgščių anhidridų reakcija su 3-metil-3-oksetanometanolio.



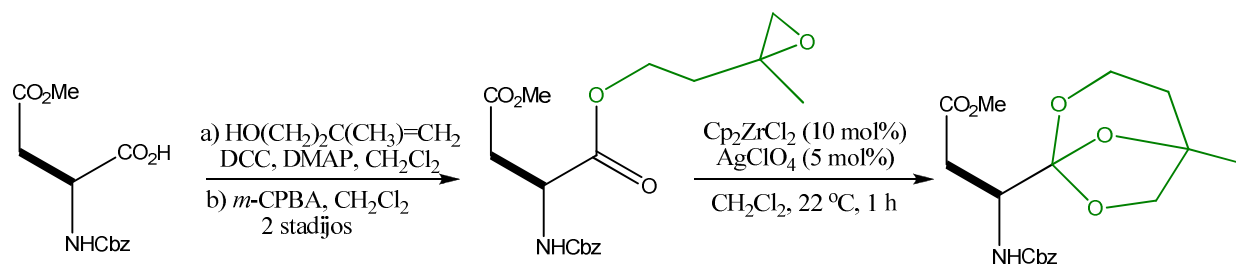
Tuo atveju, kai halogenanhidridų naudoti negalima, dėl molekulės struktūrinių įpatumų, pasitelkiami kiti karboksirūgšties aktyvavimo metodai - tokie kaip aktyvavimas DCC ar CDI.



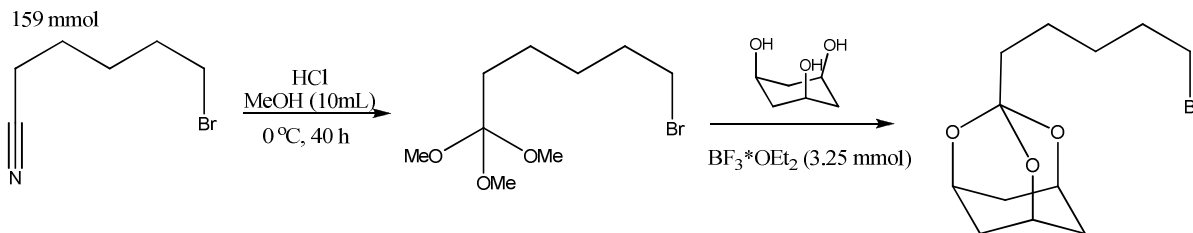
Antrinių bei tretinių amidų imino ar iminio triflatai reaguoja su 1,1,1-2-hidroksimetil-2-metilpropan-1,3-dioliu esant piridinui sudarydami OBO bloką. Pirminiai amidai šioje reakcijoje nedalyvauja.



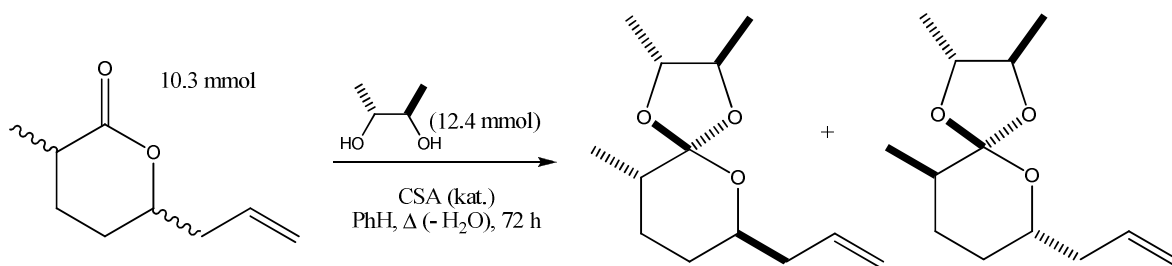
Siekiant gauti kiek stabilesnę rūgštinėse sąlygose apsaugą, buvo pasiūlytas ABO blokas. OBO rūgštinė hidrolizė PPTS vyksta kelias minutes, tuo tarpu ABO blokas šiomis sąlygomis hidrolizuojasi tik per 22 val. Tačiau gautos apsauginės grupės ^1H BMR spektras sudėtingesnis nei OBO bloko.



O,O,O-ortoesterius galima gauti ir atliekant aciklinių analogų peresterifikavimo reakciją. Apačioje siūlomas metodas tinka tik junginiams, kurie ypač atsparūs rūgštinėms sąlygoms.



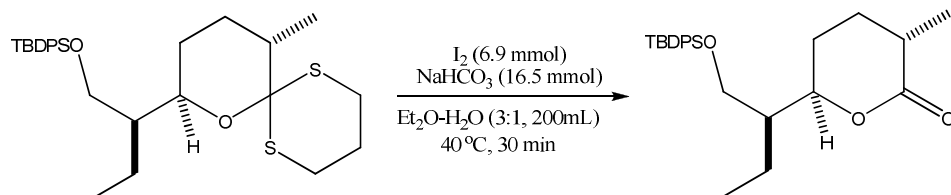
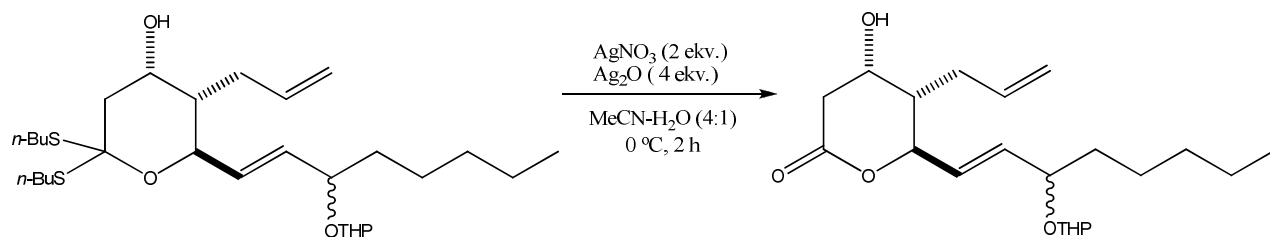
Visų *O,O,O*-ortoesterių sintezė retai atliekama iš atitinkamo alkoholio ir karbonilinio junginio tiesiogiai - taip, kaip tai daroma aldehydų bei ketonų atveju. Aišku, kaip ir visur, yra išimčių. Apačioje pavaizduotos reakcijos metu susidaro 4 diastereomerai santykiu 6:6:1:1. Schemoje pavaizduoti du dominuojantys produktai.



4.2 *O,S,S*-ortoesteriai

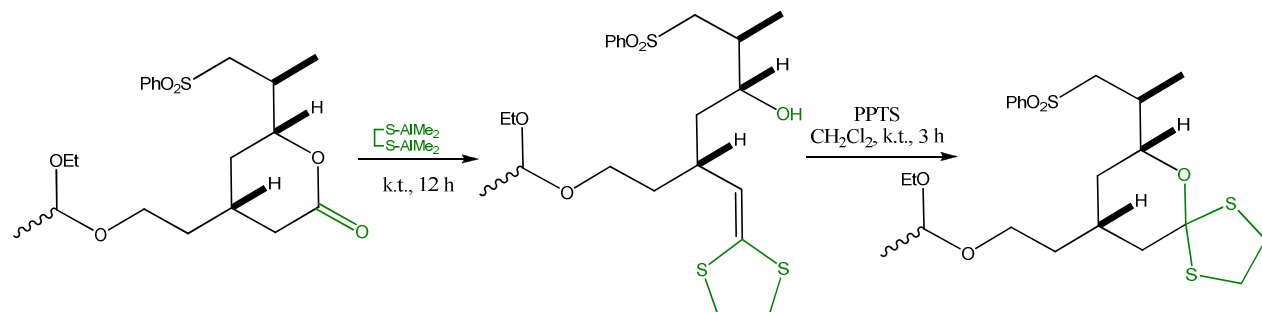
4.2a *O,S,S*-ortoesterių skaidymas

O,S,S-ortoesteriai daug stabilesni rūgštinės hidrolizės sąlygomis nei pilnai deguoniniai analogai. Tačiau, kaip ir *S,S*-acetaliai, gali būti švelniai suskaidomi sunkiaisiais metalais arba oksidacinėmis sąlygomis.



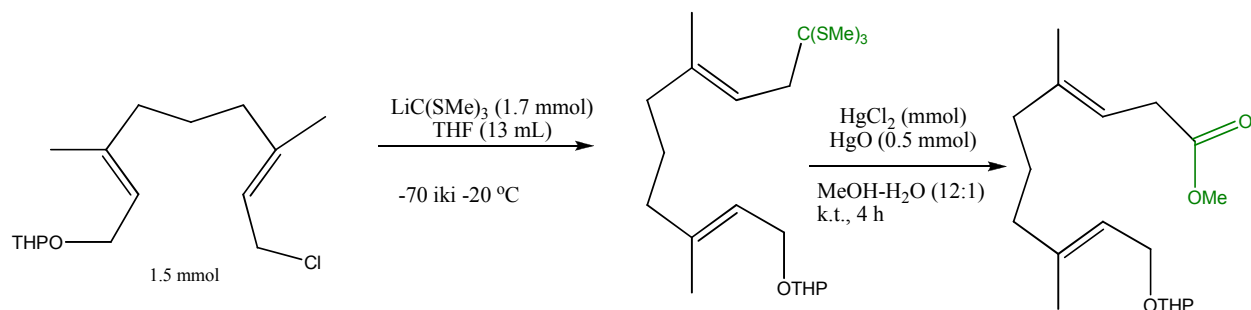
4.2b *O,S,S*-ortoesterių suformavimas

Corey ir Beames pasiūlė labai oksifilinį reagentą, gaunamą iš 1,2-etanditiolio arba 1,3-etanditiolio ir trimetilaliuminio. Šie junginiai reaguoja su esteriais arba laktonais sudarydami keteno ditioacetalus, kurie rūgštinėse sąlygose gali reciklizuoti į atitinkamus *O,S,S*-ortoesterius.



4.3 *S,S,S*-ortoesteriai

S,S,S-ortoesteriai praktiškai sutinkami tik kaip anijoninis karboksigrupės C-atomo ekvivalentas, vienok tai yra dar vienas būdas prailginti grandinę.

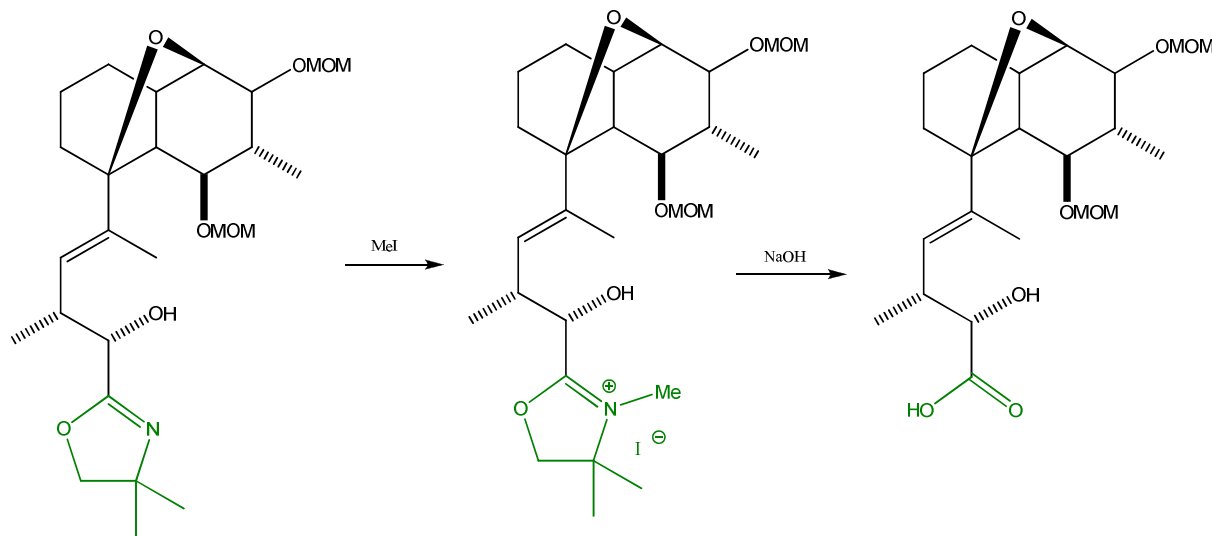


4.4 Oksazolinai

2-pakeisti 1,3-oksazolinai gali būti laikomi užmaskuotais esteriais, kuriuose karbonilinis deguonis pakeistas azotu. Enantiomeriškai gryni oksazolinai naudojami asimetrinėje sintezėje, kaip esterių analogai. Ši apsauga naudinga, kai reakcijose naudojami tokie stiprūs nukleofilai, kaip ličio organiniai junginiai ar Grinjaro reagentai, o taip pat esant stipriems anijoniniams reduktoriams.

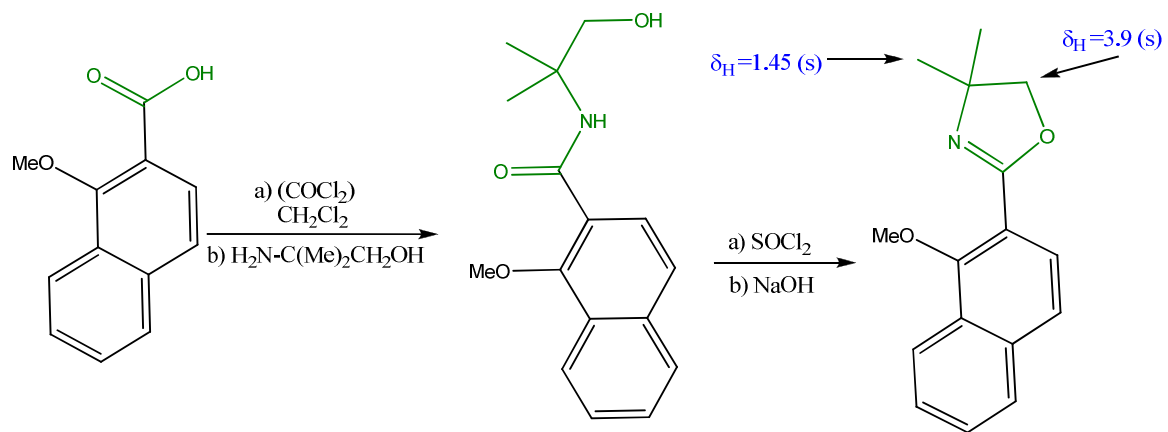
4.4a Oksazolinų skaidymas

Tipinės deblokavimo sąlygos – rūgštiniam ortogonaliam rinkiniui (3M HCl/EtOH) bei skaidymo elektrofilais rinkiniui (a. MeI; b. NaOH) priklausančios sąlygos.

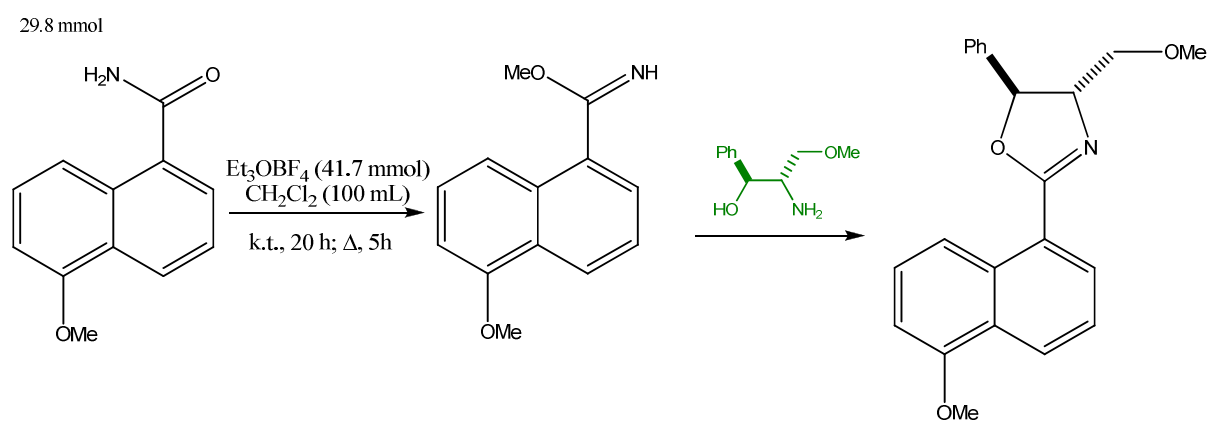


4.4b Oksazolinų suformavimas

Oksazolinai gali būti suformuoti tiesiog virinant rūgštį su 2-amino-2-metil-1-propanoliu toluene, tačiau dažniausiai naudojama rūgšties chloranhidrido reakcija su tuo pačiu alkoholiu, o susidaręs amidas toliau veikiamas sulfinilchlorido pertekliumi.



Alternatyva galėtų būti *ortho*-esterio arba imidatoesterio reakcija su atitinkamu aminoalkoliu

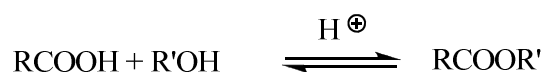


5. Karboksirūgščių hidroksigrupės apsauga

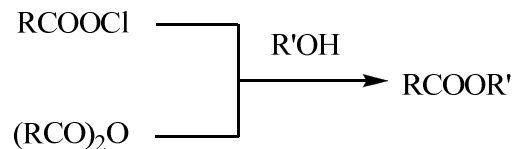
Virš 90 proc. visų karboksirūgšties apsaugos metodų yra paprasti esteriai. Literatūroje galima išskirti karboksigrupės apsaugą į plataus taikymo bei nišines apsaugines grupes (peptidų, nukleotidų sintezėje). Didžioji dalis karboksigrupės apsaugos metodų skirti tiesiog eliminuoti rūgštinio protono (pH 3-6) reakcijas su baziniais reagentais. Todėl dauguma karboksigrupės apsaugos metodų labai panašūs į hidroksigrupės apsaugą, o tais atvejais, kai nuo nukleofilų atakos reikia apsaugoti karbonilinę anglį – naudojami anksčiau minėti *orto*-esteriai arba oksazolinai.

Bendri esterių sintezės metodai: Esterių sintezės metodų pasirinkimas yra labai platus. Tai, kokią sintezę ir esterį renkamės paprastai diktuoja kaina, gautų esterių stabilumas, sintezės kiekiai, pavojingumas ir t.t.

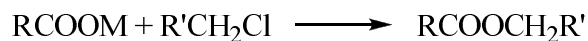
1. Tiesioginė esterio sintezė iš alkoholio ir rūgšties. Kadangi tokioje sintezėje naudojamas didelis perteklius alkoholio, jis turi būti pigus ir reaktingas. Šios reakcijos katalizei naudojama stipri rūgštis – todėl substratas turi būti stabilus rūgštyse.



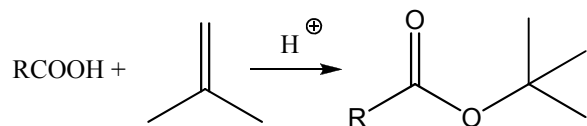
2. Rūgščių anhidridų bei halogenanhidridų reakcija su alkoholiais. Tai turbūt populiariausias metodas, tinkantis labai plačiam spektrui substratų. Šioje reakcijoje gali būti naudojamos švelnios bazės – piridinas arba trietilaminas. Tretinių alkoholių esterifikacija yra lėčiausia ir atliekama naudojant DMAP – šis reagentas reakciją pagreitina 104 kartus lyginant su piridinu.



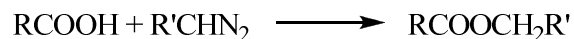
3. Karboksi rūgščių druskų reakcija su alkilhalogenidais. Reakcija vyksta pagal $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmą, todėl akivaizdu, kad tai tinka tik pirminiams halogenidams. Pagrindė šis metodas taikomas metil-, etil-, alil- ir benzilesterių sintezėje. Reakcija atliekama poliniuose aprotoniniuose tirpikliuose. Efektyviausia naudoti cezio arba tetraalkilamonio druskas.



4. Karboksirūgščių reakcija su alkenais. *Tret*-butilesterių sintezė yra geriausias ir bene vienintelis praktiškai naudojamas šio tipo esterių sintezės pavyzdys.



5. Karboksi rūgščių reakcija su diazoalkanais. Tai būtų pats geriausias ir efektyviausias esterių sintezės metodas, švelniausios sąlygos... bet realiai dėl nedidelio diazoalkanų pasirinkimo ir mažo šių junginių stabilumo šis metodas taikomas tik metil- ir difenilmetilesterių sintezėje.



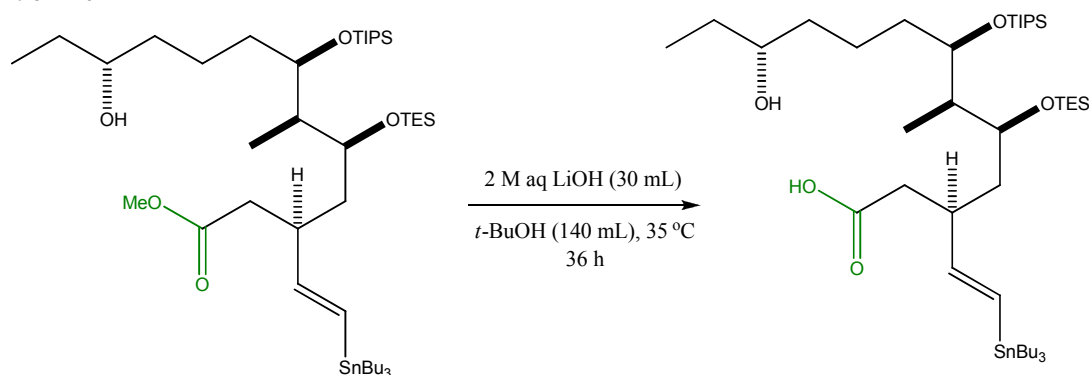
5.1 Metilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

Metilesterių sterinis efektas yra mažas, paprasti BMR spektrai ir nesudėtinga sintezė – tai ir yra pagrindinė priežastis kodėl metilesteriai yra dažniausiai sutinkama karboksigrupės apsauga.

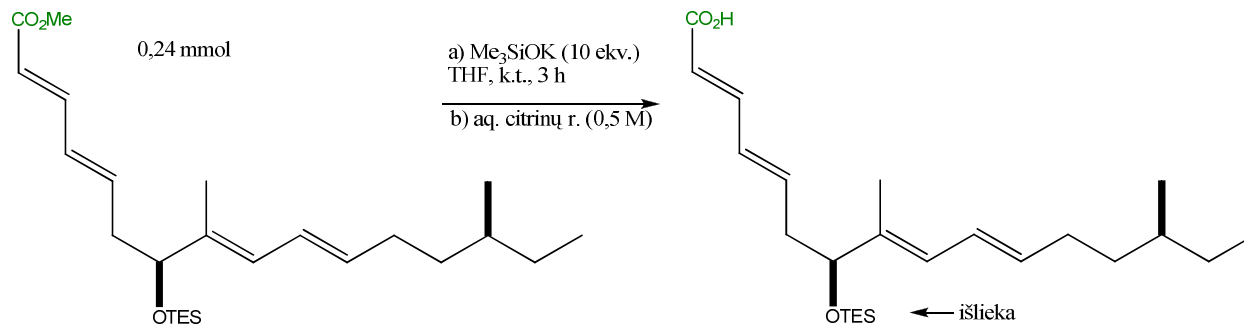
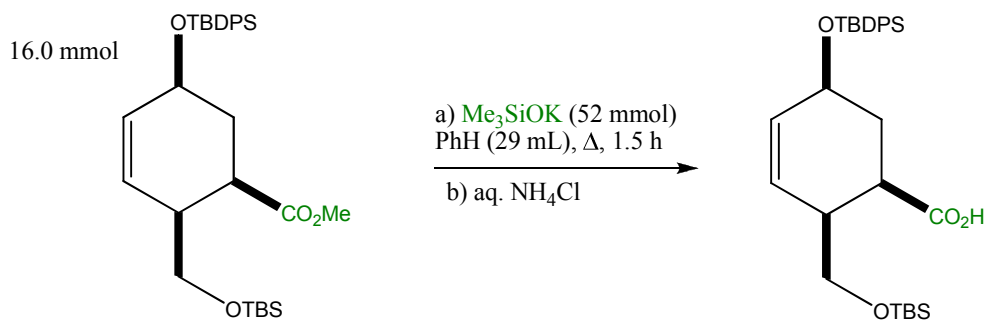
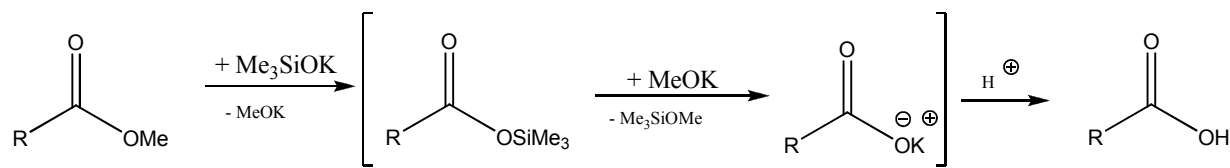
5.1a Metilesterių skaidymas

Bazinio ortogonalaus rinkinio sąlygomis: Bazių katalizuojama hidrolizė, naudojant šarminių metalų hidroksidus arba karbonatus vandeninėje terpėje, kol kas dažniausiai sutinkamas paprastų esterių skaidymo metodas. Sudėtingesniais atvejais naudojamas LiOH, tais atvejais, kai LiOH nukleofiliskumas per mažas – pasitelkiamas ličio hidroperoksidas (LiOH + H₂O₂).

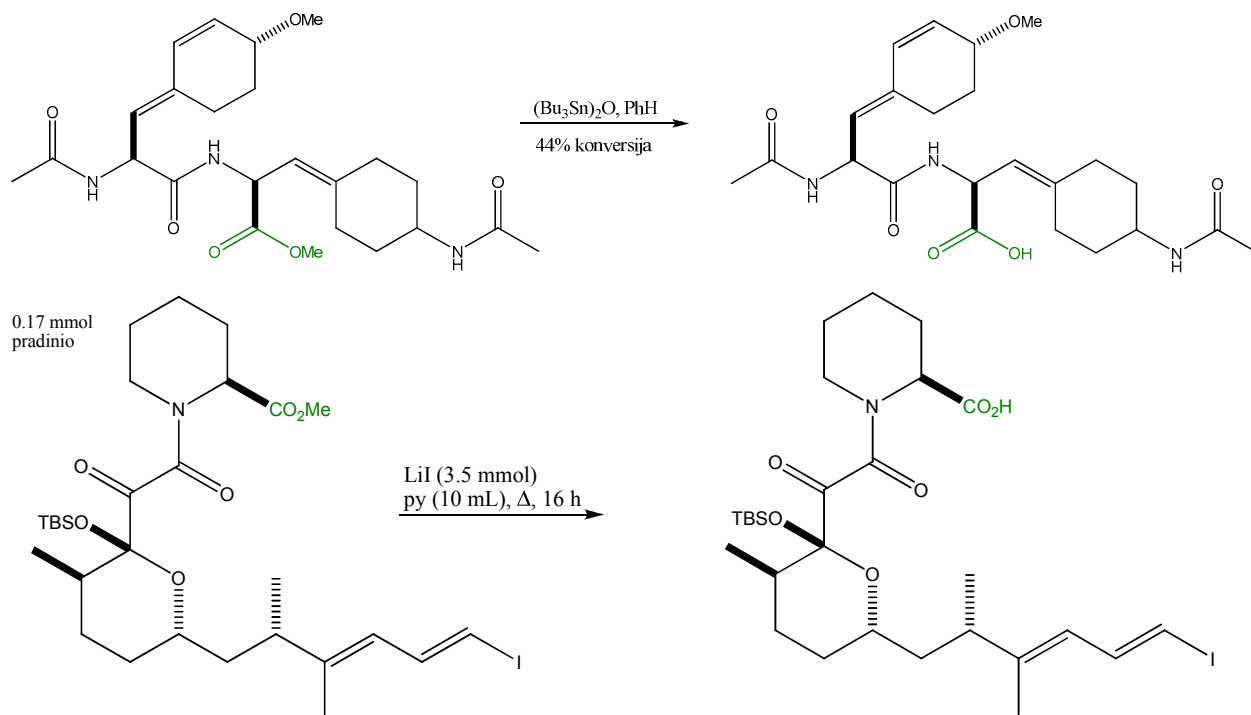
4.25 mmol



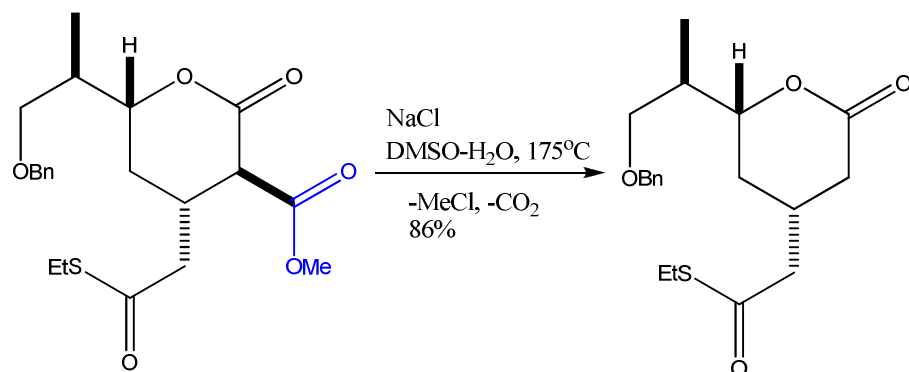
Tais atvejais, kai šarminių metalų hidrolizė nėra tinkama, baze galima naudoti trimetilsilanolatą aprotoniniame tirpiklyje, o karboksirūgšties druską neutralizuoti ypač silpnomis rūgštimis.



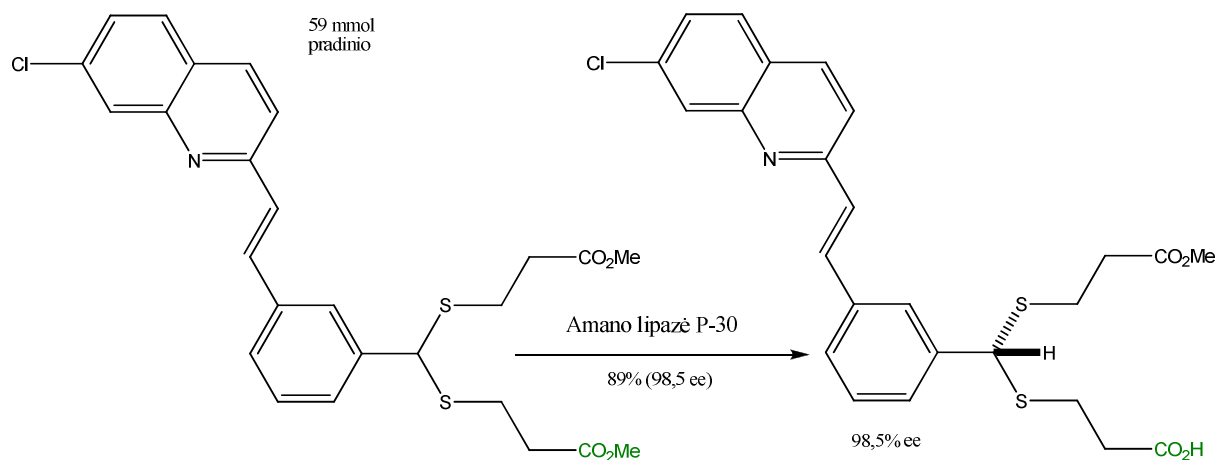
Skaidymas nebaziniais nukleofilais: Tais atvejais, kai negalima taikyti bazinės hidrolizės – galima šį bloką pašalinti neutraliais nukleofilais. Nukleofilas gali atakuoti tiek karbonilinę grupę, tiek esterio alkoholinį fragmentą.



Skaidymas nukleofilais ypač pasiteisina tuo atveju, kai reikalinga ne tik esterio hidrolizė, bet ir dekarboksilinimas. Tokiu būdu lengvai išvengiame retro-Kleizeno kondensacijos reakcijos.



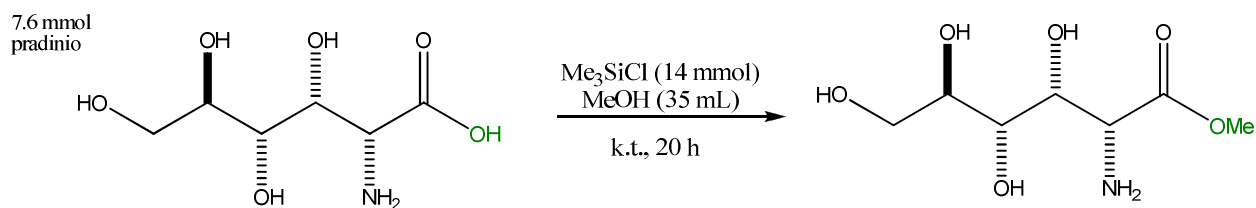
Skaidymas fermentais: Kai kuriais atvejais įprastinė chemija tiesiog nebepadeda. Tikriausiai žemiau pateiktame pavyzdyje esančio substrato selektyviai tik vieno metilesterio hidrolizei nesurasime grynai cheminio metodo. Esant taip toli viena nuo kitos nutolusioms esterinėms grupėms, reikėtų, greičiausiai, griebtis kokių nors specifinę koordinaciją iššaukiančių katalizatorių. Tuo tarpu tiksliai parinktas fermentas puikiomis išiegomis duoda laukiamą rezultatą.



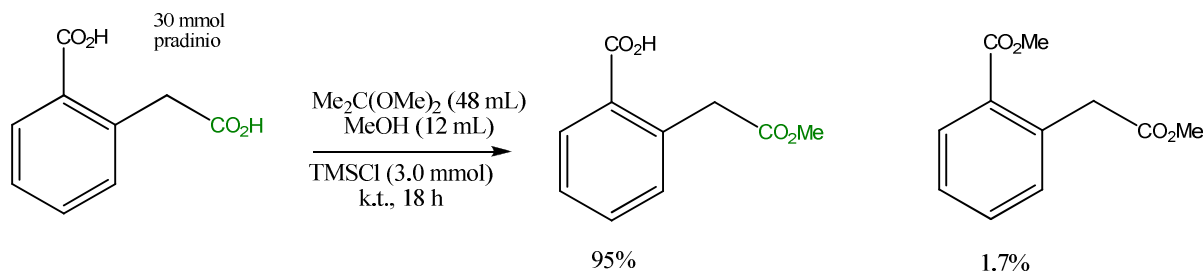
5.2b Metilesterių suformavimas

Be jau išvardintų tradicinių esterių sintezės metodų, metilesterių sintezėje dar taikomi šie:

Vienas iš metodų būtų toks - karboksirūgštis veikiama trimetilsililchloridu metanolyje, susidarant metilesteriui, o reakcija vyksta per tarpinį sililesterį.



Kitas retai sutinkamas metodas – metilesterių sintezė, karboksirūgštį veikiant acetono dimetilacetaliu (katalizatorius TMSCl). Akivaizdu, kad TMSCl atakuoja nukleofiliškesnę alifatinės karboksigrupės deguonį, todėl aromatinė karboksigrupė nesiesterifikuoja.

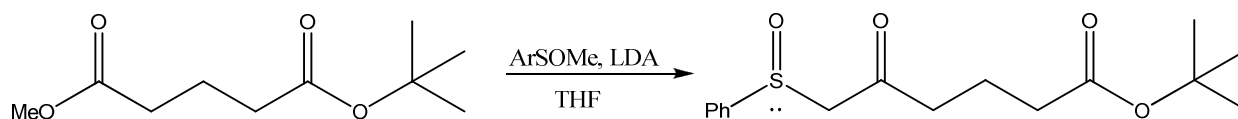


5.2 *tret*-Butilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

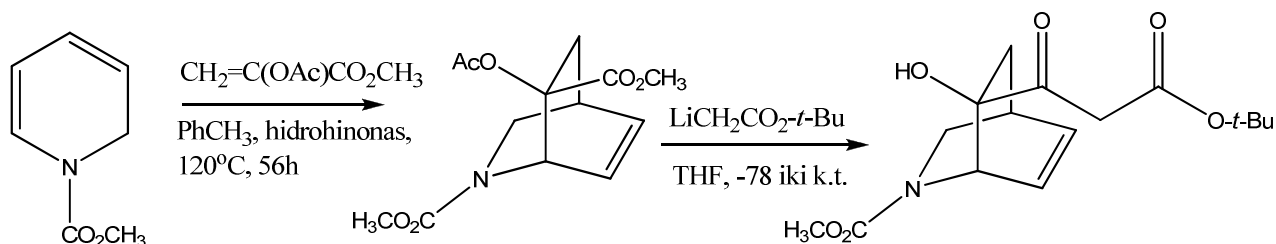
Metilesteriams, kaip karboksirūgščių apsauginėms grupėms, nedaug populiarumu tenusileidžia *tret*-butilesteriai. Metil- bei *tret*-butilesteriai gali būti naudojami selektyviai dviejų karboksigrupių, esančių toje pačioje molekulėje, apsaugai.

Lyginant pirminius alkilesterius su analogiškais *tret*-butilesteriais galima pabrėžti šiuos skirtumus:

1. *tret*-Butilesteriai yra ypač labilūs rūgštinei hidrolizei ir ši grupė gali būti selektyviai pašalinama esant pirminiams alkilesteriams.
2. Tuo tarpu pirminiai esteriai daug greičiau hidrolizuojasi vandeninėse bazėse.
3. Sterinis faktorius *tret*-butilesterį apsaugo nuo stiprių nukleofilų.

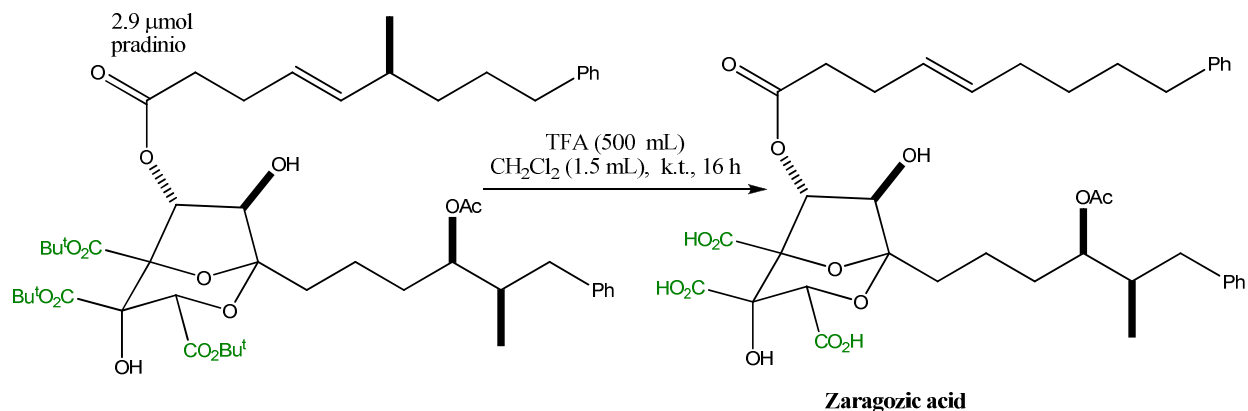


4. *tert*-Butilesterių enoliatai yra daug stabilesni nei paprastesni enoliatai ir todėl dažniau pasitelkiami planuojant retrosintezę.

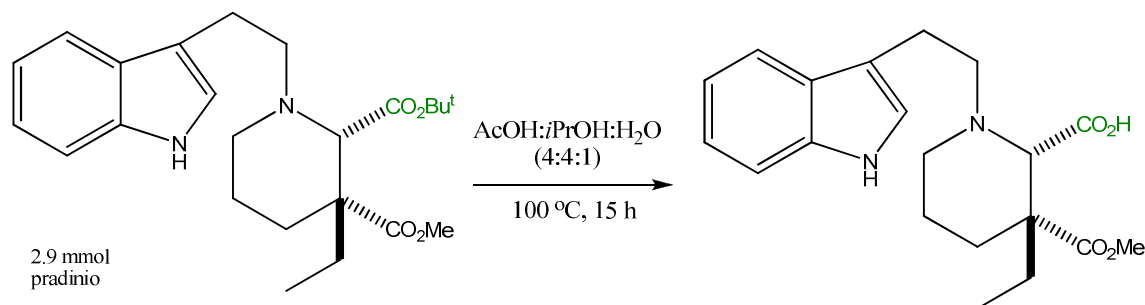


5.2a *tert*-Butilesterių skaidymas

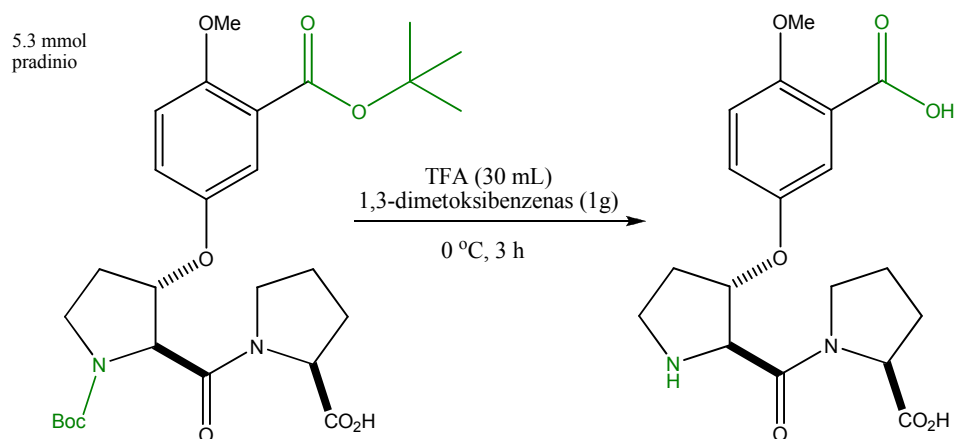
Rūgštinio ortogonalaus rinkinio sąlygos: Standartinės *tert*-butilesterių skaidymo sąlygos yra TFA dichlormetane (kartais grynoje TFA). Mechanizmas – atvirkštinė šių esterių susidarymo reakcija, išsiskiriant izobutenui. Kitos įprastos rūgštinio skaidymo sąlygos: skruzdžių rūgštis arba PTSA (katalitinis kiekis) verdančiame benzene.



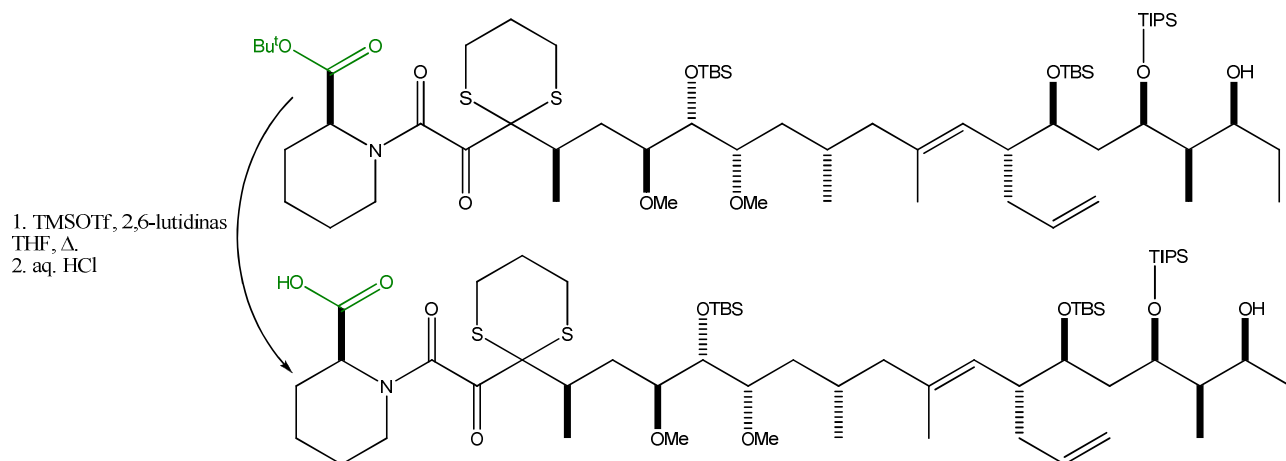
Tais atvejais, kai reikia švelnesnių ne bevandenių sąlygų, naudojama acto rūgštis vandeniniame 2-propanolyje. Tokiose sąlygose metilesteriai nehidrolizuojami.



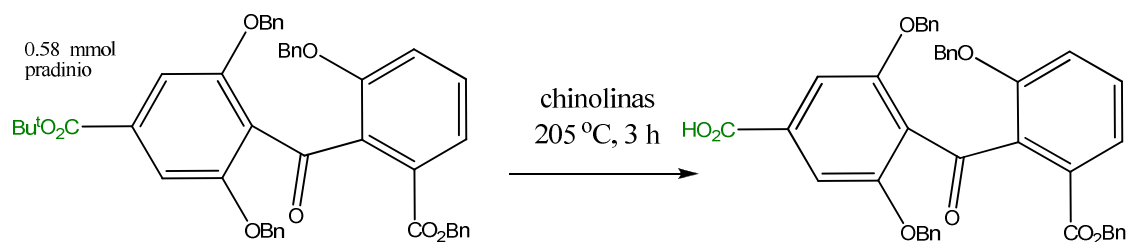
Skaidymo metu išsiskiriantis *tert*-butil-katijonas yra labai stiprus elektrofilas ir gali reaguoti su substratu. Tuo atveju, kai substrate yra elektrofilams jautrių reakcijos centrų, į reakcijos mišinį pridama elektrofilų gaudyklių - anizolo, 1,3-dimetoksibenzeno arba tioanizolo.



Skaidymo elektrofilais rinkinio sąlygos: Veikiant tokiais elektrofilais kaip alkilsililtriflatai susidaro sililesteriai, kurie gali būti suhidrolizuoti tiek švelniomis rūgštinėmis ir kas dar svarbiau – tiek švelniomis bazinėmis ($K_2CO_3/MeOH$).

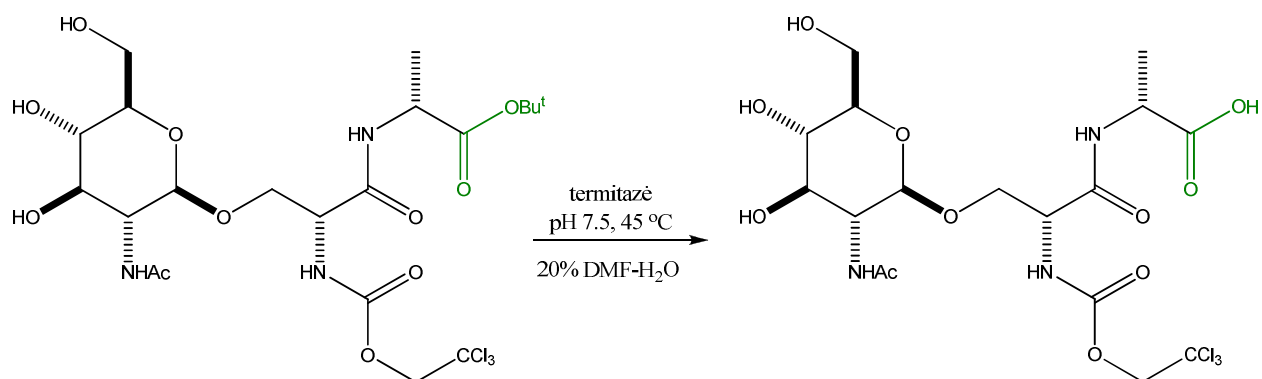


Skaidymas termolizė: Šių sąlygų priskirti kokiam nors ortogonaliam rinkiniui negalima, nes dauguma termolizės reakcijų – tai daugiau išimtis ir retai kada jas galima pritaikyti net ir nedaug pasikeitus substratui.



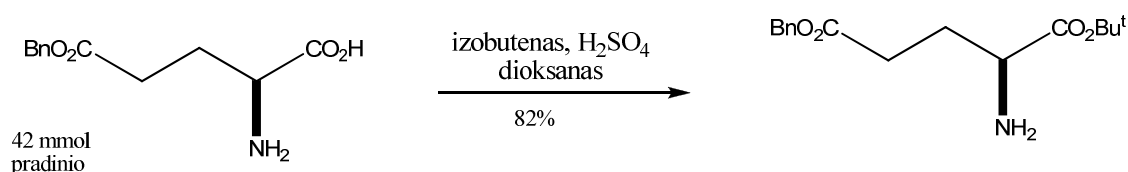
Skaidymas fermentais: Atrodo, kad tai turėtų būti blogiausias metodas deblokuoti *tert*-butilesterius, nes fermentinės reakcijos ypač jautrios steriniams efektams. Iš tiesų dauguma hidrolizę atliekančių fermentų –

steriškai ekranuotų esterių neliečia. Tačiau, pasirodo, termitazė (išskirta iš *Thermactinomyces vulgaris*) geba hidrolizuoti net ir labai steriškai ekranuotus esterius.

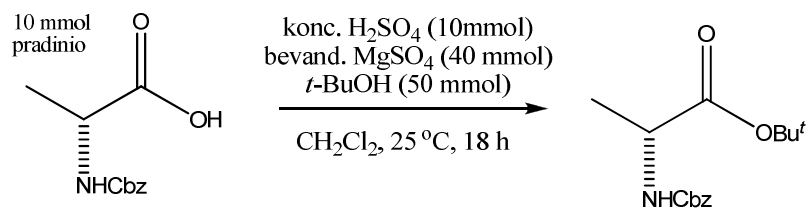


5.2b *tert*-Butilesterių suformavimas

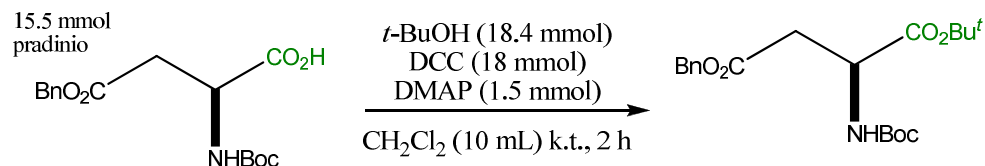
Klasikinis *tert*-butilesterių sintezės metodas – rūgščių katalizuojamas izobuteno prijungimas. Tačiau tai labai griežtos sąlygos, tinkančios tik visiškai elektrofilams nejautrioms struktūroms. Be to reakcija, dėl izobuteno lakumo, turi būti atliekama visiškai sandariuose induose. Atliekant šių esterių sintezę klasikiniuose sąlygose aminorai būna protonizuotoje formoje – todėl toleruoja šią procedūrą.



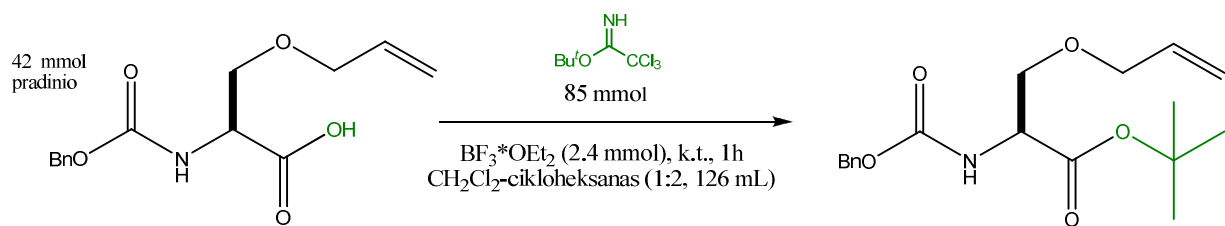
Dėl indų sandarumo kylančią problemą galima išspręsti *tert*-butil karbokatijoną *in situ* generuojant tiesiai iš alkoholio.



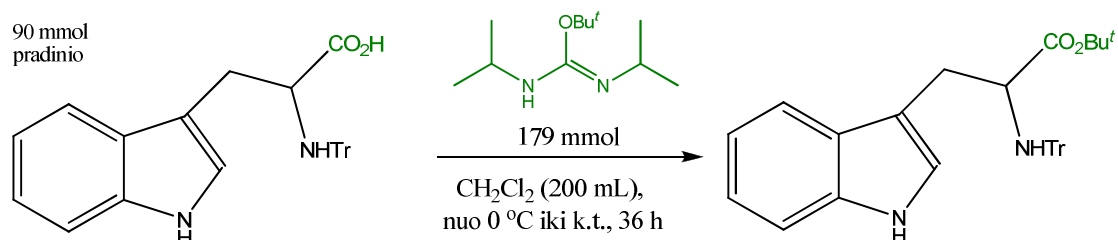
Kitas, kiek subtilesnis *tert*-butilesterių sintezės būdas – karboksigrupės aktyvavimas ir po to sekanti esterifikacija alkoholiu.



Taip pat šių esterių sintezė gali būti atliekama reaguojant karboksirūgščiai su trichloroacetnitrilo ir kalio *tert*-butoksido aduktu.



Norint *tert*-butilesterį gauti neutraliomis sąlygomis, pasitelkiama *N,N'*-di-izopropil-*O-tert*-butilizokarbamidas (DIPC 1ekv; *tert*-butanolis 1,15ekv k.t. 24h esant CuCl 0.01ekv.)

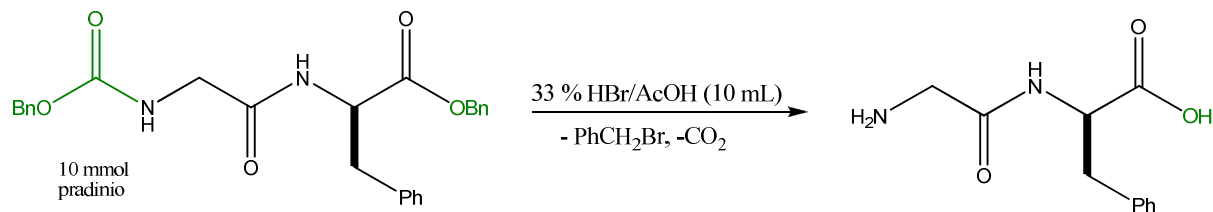


5.3 Benzilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

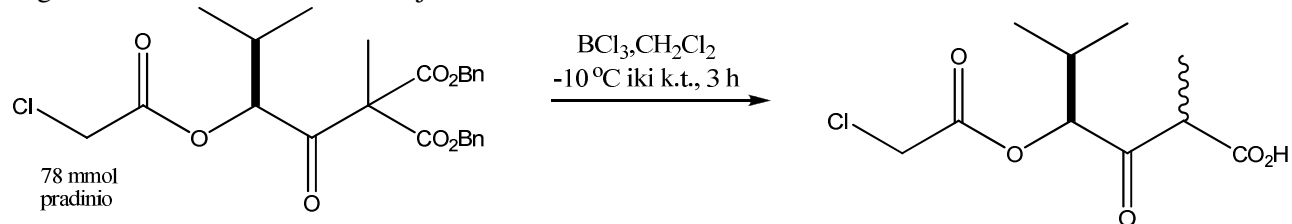
Benzilesteriai yra senai taikomas bei labai įvairiapusis karboksigrupės apsaugos metodas. Jie lengvai suformuojami, lengvai bei kas svarbiausia specifiskai suardomi. Keičiant pakaitus benzeno žiede ar taikant daugiažiedes sistemas, galime modifikuoti šios funkcinės grupės reakingumą.

5.3a Benzilesterių skaidymas

Rūgštinio ortogonalaus rinkinio sąlygos: Peptidų sintezėje labai populiarus deblokavimo metodas 33% HBr acto rūgštyje, tačiau akivaizdu, kad tokios griežtos sąlygos daugumai substratų netinka. Kocienski citata apie deblokavimą HBr/AcOH: “tai, kad peptidai stabilūs tokiose sąlygose yra šių junginių nuopelnas, o ne chemikų, kurie šiuos junginius sintetina.”

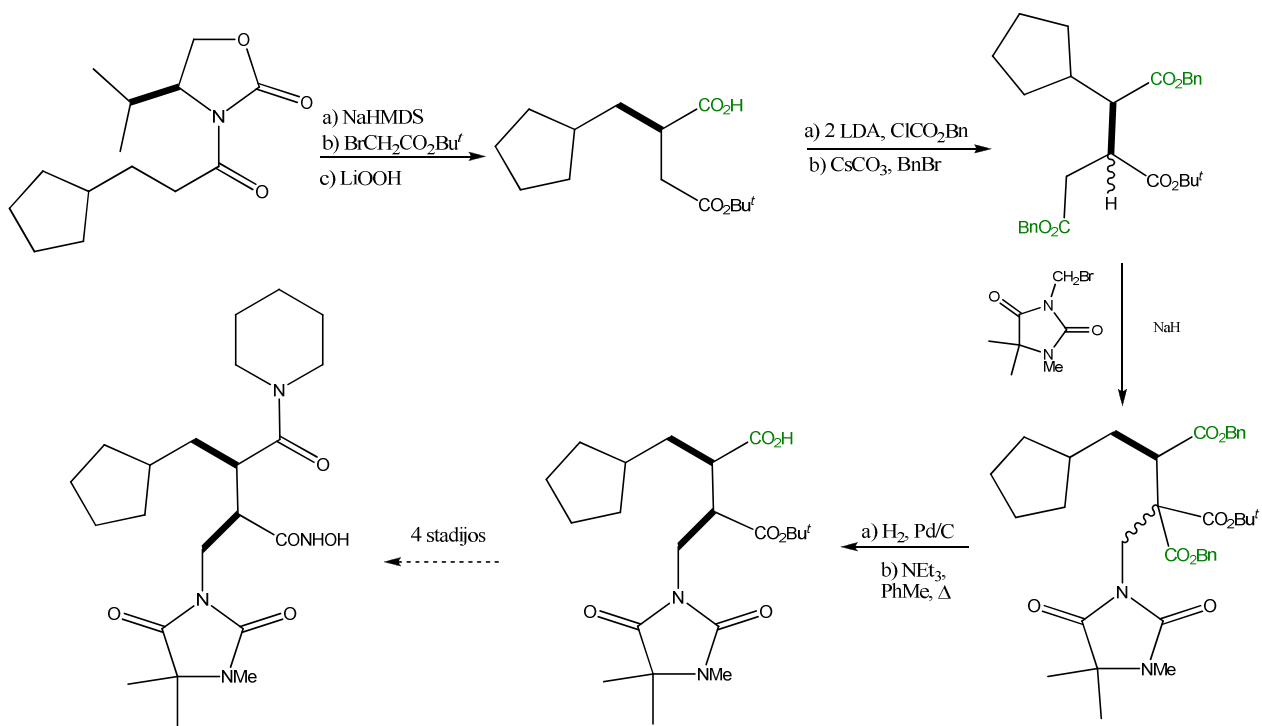


Tais atvejais, kai substrate yra su pagrindinio benzilesterių rinkinio skaidymo sąlygomis (hidrogenolize) nesuderinamų grupių, naudojamos Lewis'o rūgštys. Žemiau esančiame pavyzdyje hidrogenolizės sąlygos negali būti taikomos dėl molekulėje esančio chloro atomo.

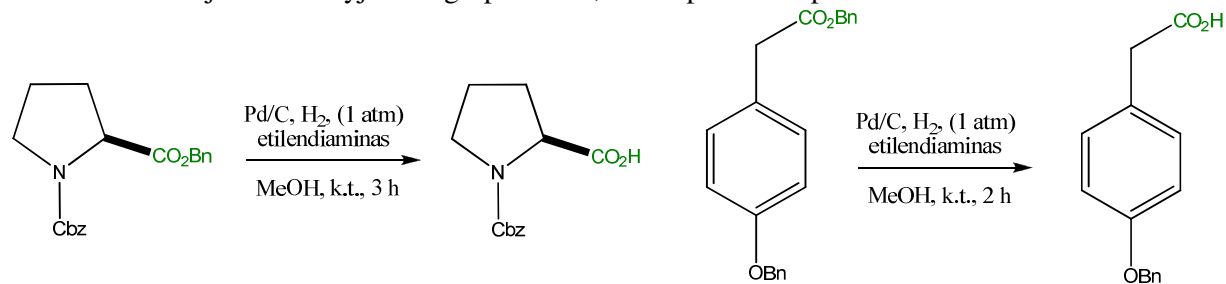


Iš esmės, būdami steriškai neekranuoti, benzilesteriai gali būti šalinami tiek rūgštinės, tiek bazinės hidrolizės sąlygomis.

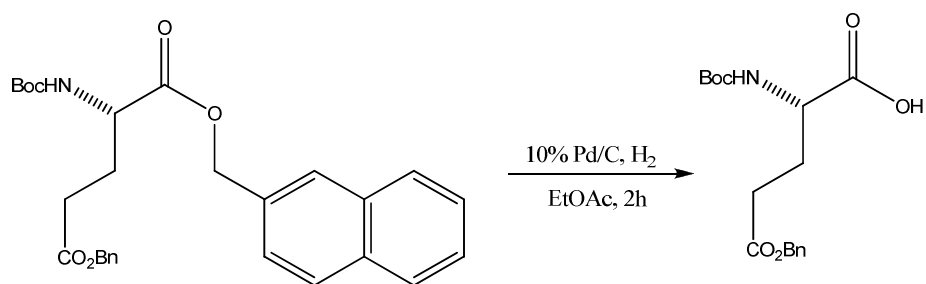
Hidrogenizės ortogonalios rinkinio sąlygos: Šios sąlygos - tai švelniausias ir patraukliausias benzilesterių šalinimo būdas. Dažniausiai reakcija atliekama etanolyje arba etilacetate, katalizatoriumi naudojant Pd/C. Beveik visada šiai reakcijai pakanka 1 atm vandenilio slėgio.



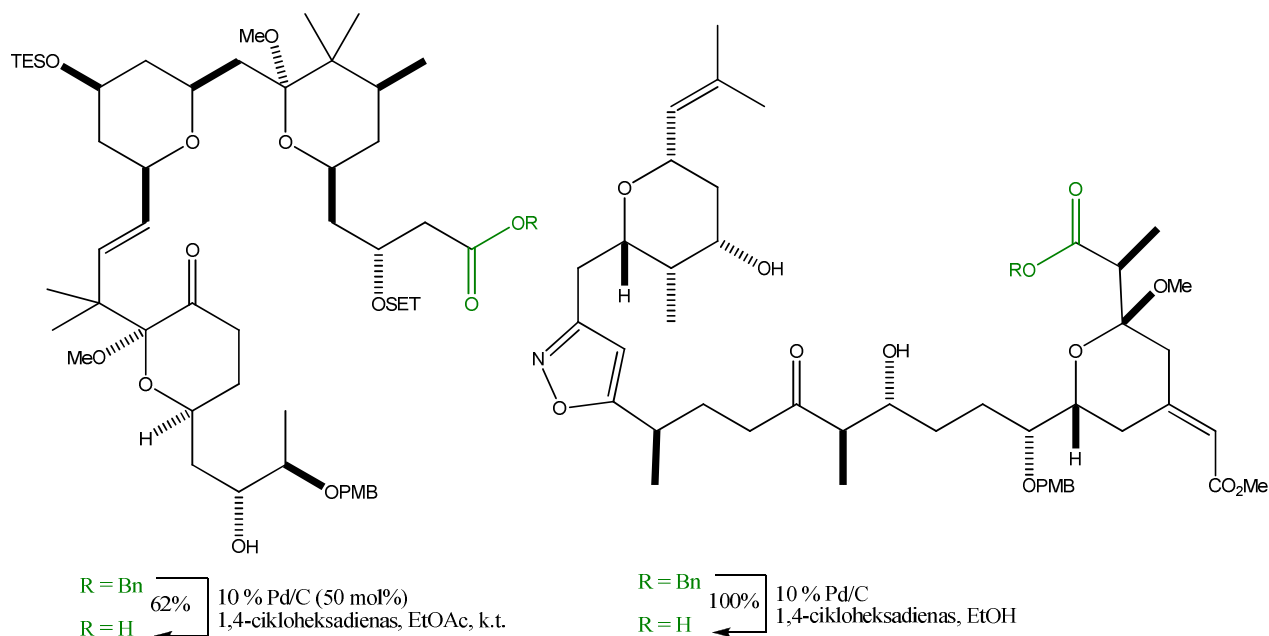
Siekiant padidinti hidrogenizės sąlygų įvairovę, buvo sukurtas hidrogenizės protokolas, katalizatoriumi naudojantis paladžio:etilendiamino (1:1) kompleksą. Šis kompleksas gaunamas 5% Pd/C veikiant etilendiamino pertekliumi metanolyje 48 val. Minėtas kompleksas pasižymi kiek silpnesniu aktyvumu: alkenai, alkinai, nitrogrupės, azidogrupės ir benzilesteriai redukuojami nepaliečiant Cbz bei benzilesterinių fragmentų. Šie subtilūs grupių stabilumo skirtumai labai priklauso ir nuo tirpiklio, kuriame atliekama reakcija. Metanolyje Cbz grupė stabili, tuo tarpu THF – pašalinama.



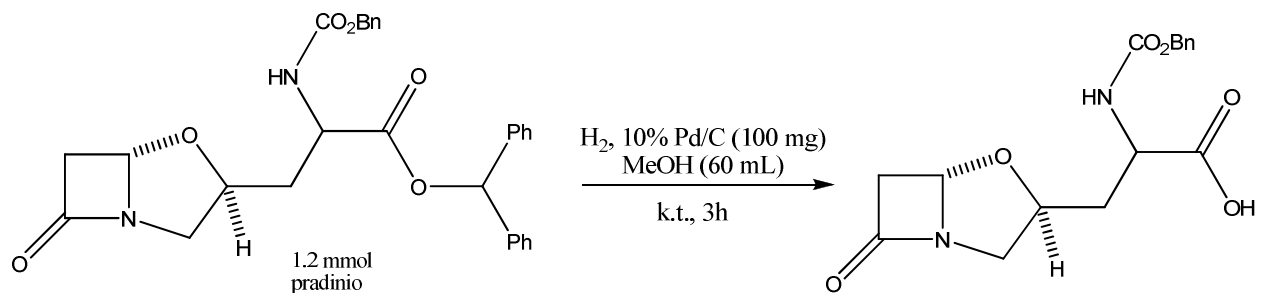
2-Naftilmetilesteriai dažniausiai selektyviai skaidomi substrate esant paprastiems benzilesteriams. Konkuruojančią benzilgrupės pašalinimo reakciją galima visiškai eliminuoti, įvedant elektronų akceptorinę trifluormetilgrupę į benzilinės grupės aromatinį žiedą.



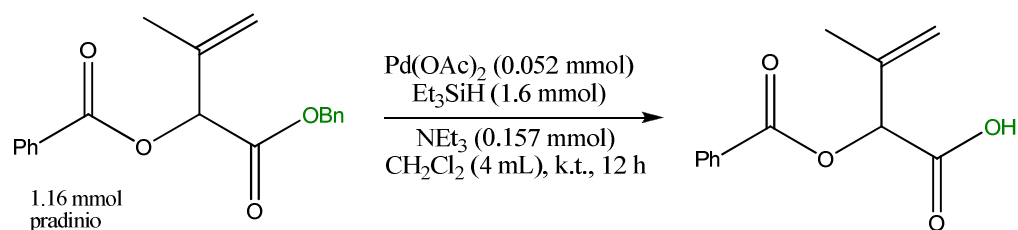
Katalitinė hidrogenolizė yra stipriai inhibuojama sieros arba seleno dariniais, net menkiausi pėdsakai gali visiškai dezaktyvuoti net ir aktyviausią katalizatorių. Tai bene didžiausias hidrogenolizės ortogonalios rinkinio sąlygų trūkumas. Jei turime omenyje tik sieros junginių priemaišas, tai šią problemą galima išspręsti junginių veikiant Ra-Ni dar prieš atliekant hidrogenolizę. Alternatyva - katalitinis pernašos hidrinimas (*angl.* catalytic transfer hydrogenation). Šiuo atveju vandenilio šaltiniu naudojamas 1,4-cikloheksadienas. Šis metodas mažiau jautrus katalizatoriaus užnuodijimui, taip pat patogesnis, nes nereikia naudoti dujinio vandenilio. Taip pat šis metodas leidžia išvengti steriškai ekranuotų alkenų hidrinimo.



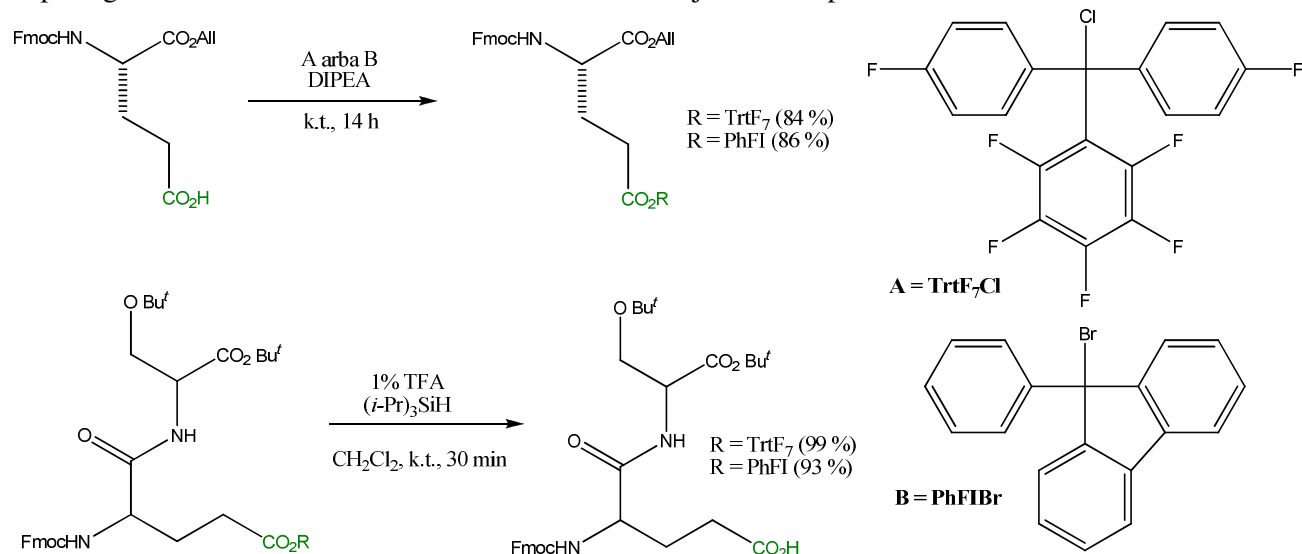
Difenilmetilesteriai yra daug jautresni nei benzilesteriai tiek rūgštinei hidrolizei (jautrumas sulyginamas su *tert*-butilesterių jautrumu rūgštims), tiek ir hidrogenolizei. Pasitelkti hidrogenolizę difenilmetilesterių atveju nėra labai patogu, nes deblokavimo metu susidaręs 1,2-difeniletanas yra kiek sunkiau šalinamas iš reakcijos mišinio nei toluenas.



Elementinį paladį generuojant *in situ*, gaunamos dar švelnesnės hidrogenolizės sąlygos.



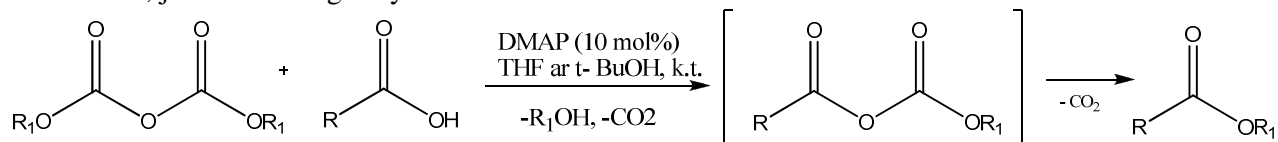
Kitos benzilinės apsauginės grupės. Trifenilmetilesteriai (tritilesteriai) yra per daug labilūs, kad būtų bent kiek naudojami sintezėje. Tačiau modifikavus struktūrą gauname kelias apsaugines grupes, kurios yra realiai taikomos peptidų sintezėje. Šių junginių stabilumas neutraliose sąlygose yra pakankamas, tuo tarpu rūgštinė hidrolizė atliekama bet kokios koncentracijos TFA tirpalu.



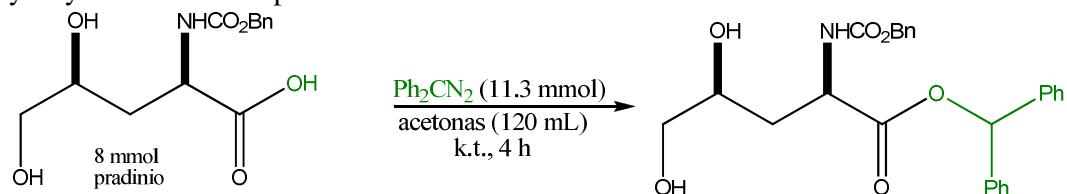
5.3b Benzilesterių suformavimas

Benzil ir 4-nitrobenzilesteriai dažniausiai gaunami klasikiniiais esterių sintezės metodais (anhidridas ar halogenanhidridas su benziliniu alkoholiu), naudojamas ir karbonilinės grupės aktyvavimas su DCC. Taip pat taikomas ir karboksirūgščių druskų alkilinimas benzilbromidu.

Vienas iš naujausių esterių sintezės protokolų - mišrūs karboksirūgščių ir karbonatų anhidridai skyla esant DMAP bei susidaro atitinkami esteriai ir CO_2 . Šis metodas taikomas ir kitų esterių sintezėje. Metodas netinkamas, jei karboksirūgštis yra labai steriškai ekranuota.



Difenildiazometano taikymas difenilmetilesterių sintezėje yra labai specifinis metodas, puikiai tinkantis substratams jautriems tiek rūgštims, tiek bazėms. Šis metodas nėra tinkamas molekulėje esant dvigubų jungčių bei aktyvuotų aromatinių fragmentų. Reakcijos eigą lengva sekti, nes tirpale susidarantis karbonas yra ryškiai raudonos spalvos.

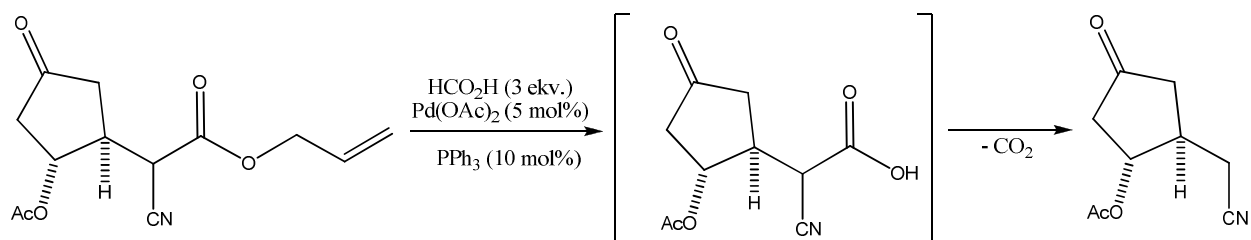


5.4 Alilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

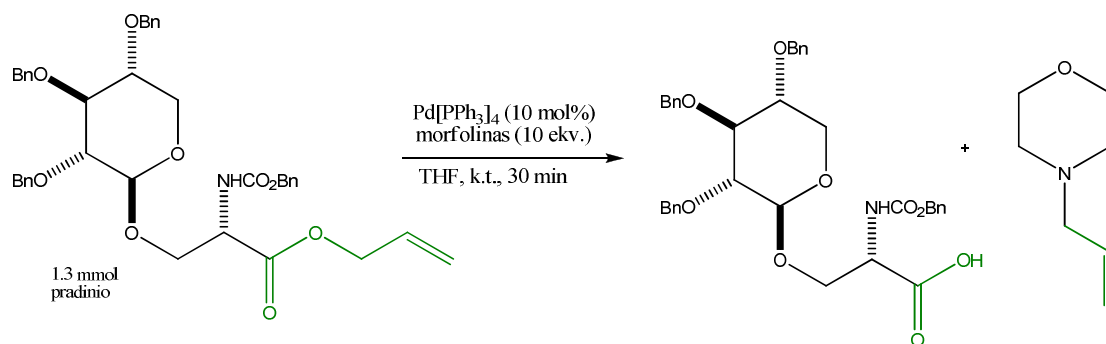
Alilesteriai, katalizuojant pereinamiesiems metalams izomerizuojasi į enolesterius. Būtent izomerizacija į enoldarinius ir remiasi alildarinių, kaip apsauginių grupių taikymas. Viena vertus, enolesterių bei eterių hidrolizė yra labai švelni, tačiau net ir ypač švelnios rūgštinės sąlygos ne visada tinka, todėl antros pakopos sąlygos laikui bėgant buvo kiek patobulintos.

5.4a Alilesterių skaidymas

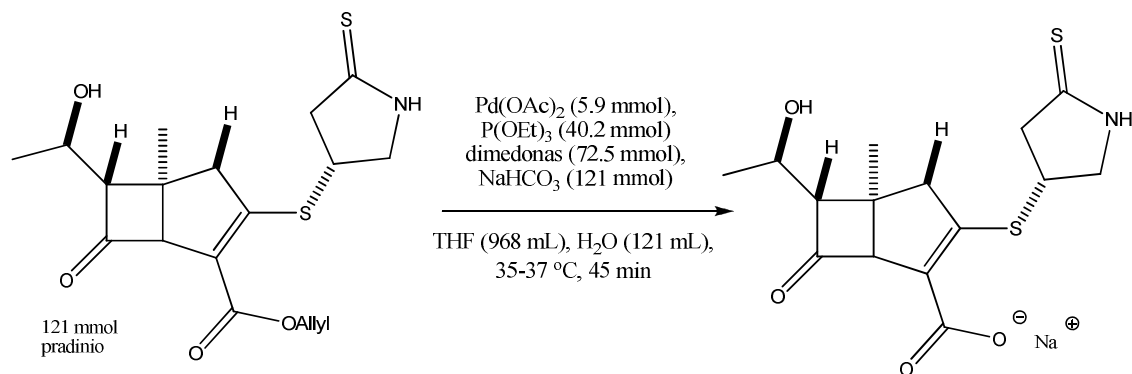
Aliliniam rinkiniui taikomos sąlygos: Pradžioje būdavo taikomos rūgštinės sąlygos po alilesterių izomerizacijos susidariusiems enolesteriams suhidrolizuoti. Dažniausiai rūgštinė hidrolizė būdavo atliekama *in situ*.



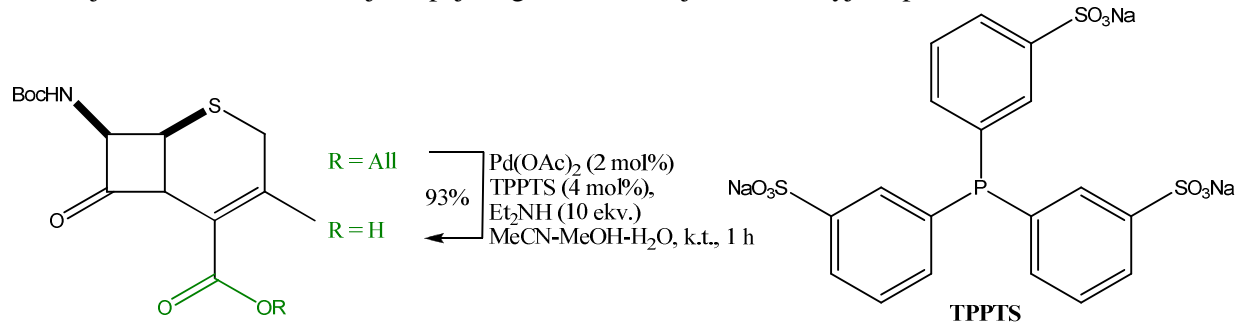
Tačiau šiuo metu šis protokolas yra pritaikytas net rūgštims ypač jautriems glikopeptidams. Žemiau pateikiamas *O*-glikozilserino darinio selektyvaus karboksirūgšties deblokavimo pavyzdys. Vietoj rūgštinės katalizės šiuo metu dažniausiai pasitelkiamas morfolinas, kaip alilgrupės gaudyklė.



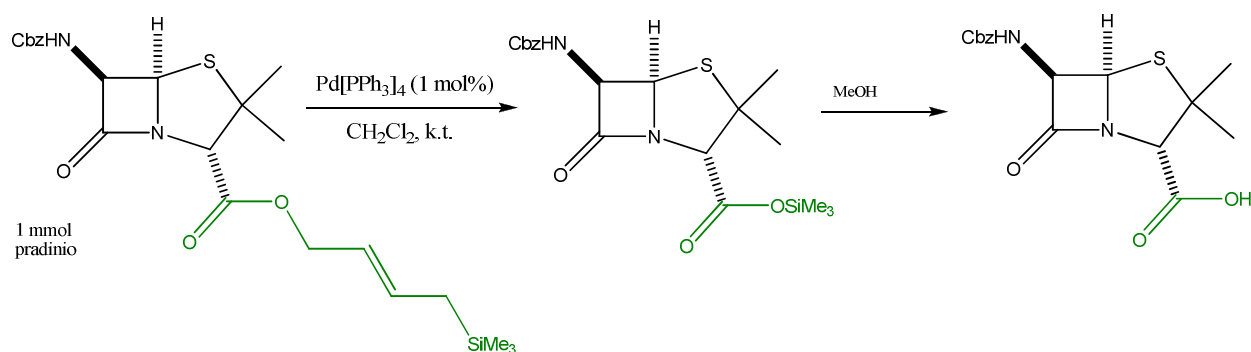
Siekiant patobulinti efektyvumą ir išplėsti šio metodo taikymo ribas, buvo išbandyta eilė nukleofilinių gaudyklių, katalizatorių, su jais susijusių ligandų bei tirpiklių. Vietoj morfolino galima naudoti dimedoną, *N,N'*-dimetilaminobarbitūro rūgštį; vietoj $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ geriau pasitelkti mažiau jautrų oksidacijai katalizatorių – pavyzdžiui: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ arba daug pigesni $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



Reakcijas atliekant vandeninėje terpėje, ligandais naudojami vandenyje tirpūs fosfinai.

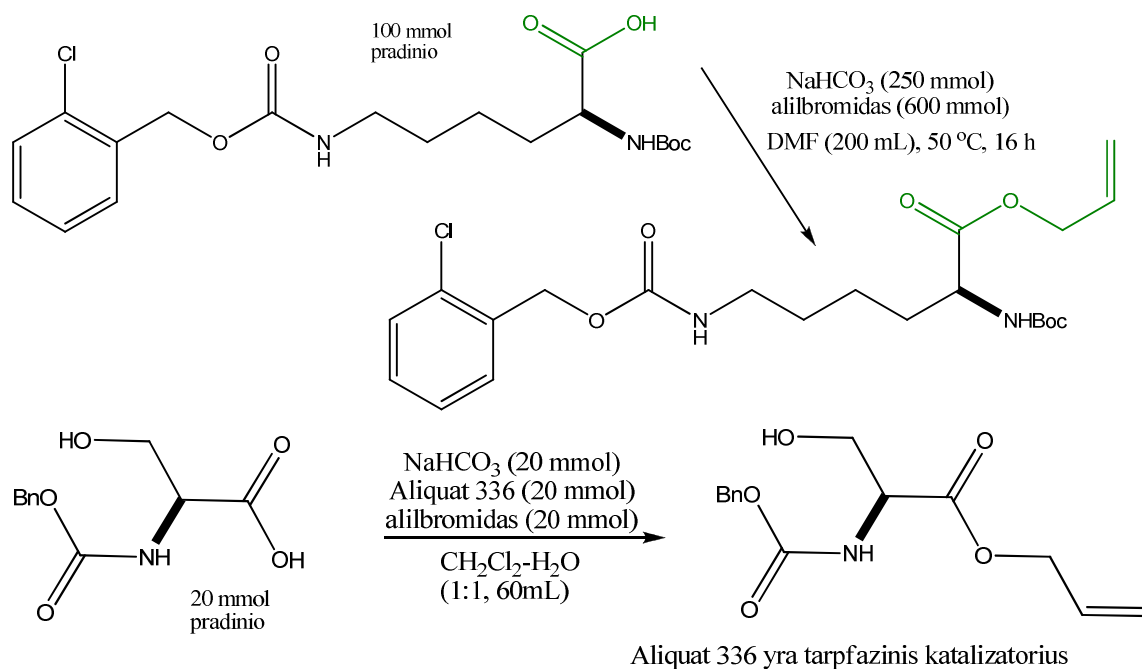


Tuo atveju, kai nei rūgštinė, nei bazinė terpės visiškai netinka, galima pasitelkti 4-(trimetilsilil)-but-2-enilesterius, kurie veikiant pereinamaisiais metalais išstumia butadieną sudarydami ypač labilius sililesterius. Pastariesiems suardyti pakanka metanolio.



5.4b Alilesterių suformavimas

Pagrindinis alilesterių sintezės būdas - rūgščių alkilimas alilhalogenidais bazinėse sąlygose.

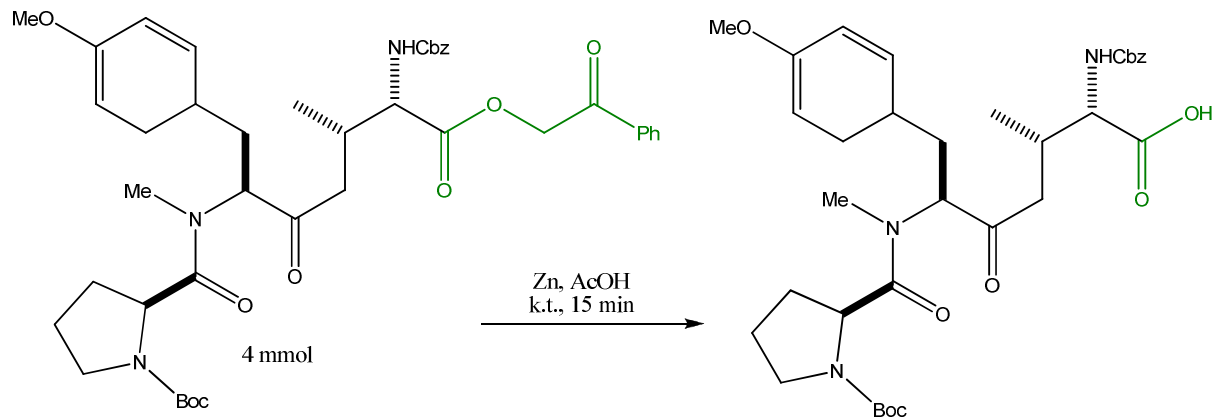


5.5 Fenacilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

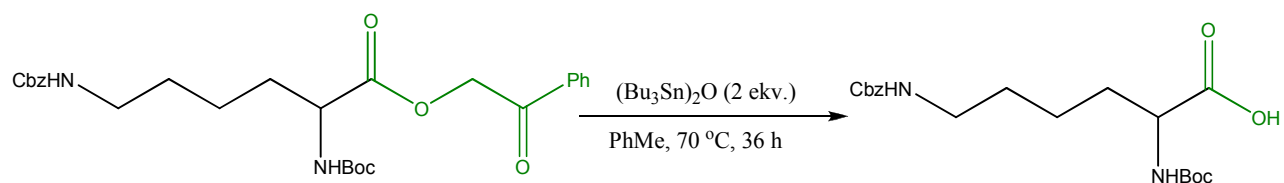
Tai redukcinio eliminavimo cinku ortogonaliam rinkiniui priklausanti funkcinė grupė, kuri naudojama deblokuojant C-galą peptidų sintezėje, tokiomis sąlygomis, kurios nepaliečia tokių N-galo blokų kaip Fmoc, Boc ir Cbz. Fenacilesteriai labiau labilūs nukleofilų atakoms nei įprasti esteriai, tačiau jie yra stabilūs įprastose peptidų sintezei rūgštinėse sąlygose (TFA).

5.5a Fenacilesterių skaidymas

Redukcinio eliminavimo cinku ortogonalus rinkinio sąlygos: Tai - dažniausiai pasitaikantis šios grupės skaidymas.

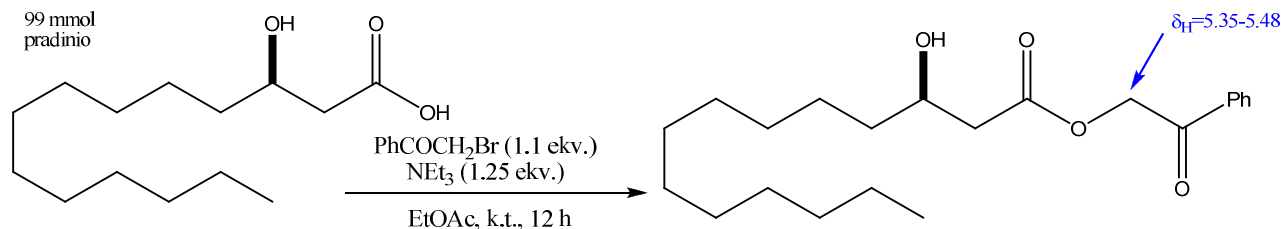


Skaidymo nebaziniais nukleofilais ortogonalus rinkinio sąlygos: Substratas kaitinamas toluene esant $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$. Deja, šios sąlygos dalinai suardo Cbz apsauginę grupę, Boc-apsauga išlieka.



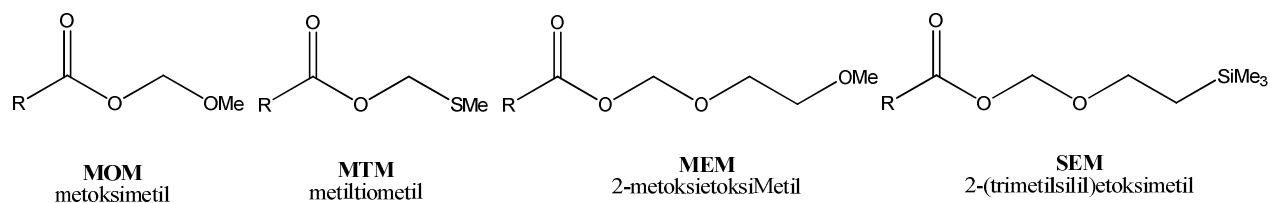
5.5b Fenacilesterių suformavimas

Karboksirūgščių reakcija su fenacilbromidu, baze naudojant trietilaminą arba kalio fluoridą DMF.



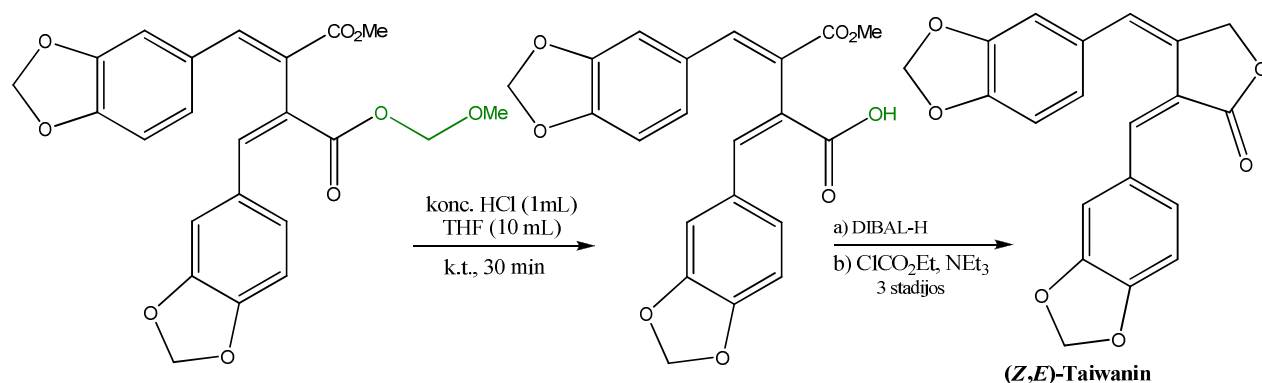
5.5 Alkoksialkilesteriai karboksirūgščių hidroksigrupės apsaugoje

Metilenacetalių apsauginės grupės pirmiausia yra taikomos alkoholių apsaugai, tačiau yra adaptuotos ir karboksigrupės OH apsaugai. Skirtumas lyginant su alkoksietilesteriais yra tas, kad alkoksietilesteriai yra labilesni, be to MOM-esteriai yra nepatvarūs chromatografijai nejudria faze naudojant silikagelį.

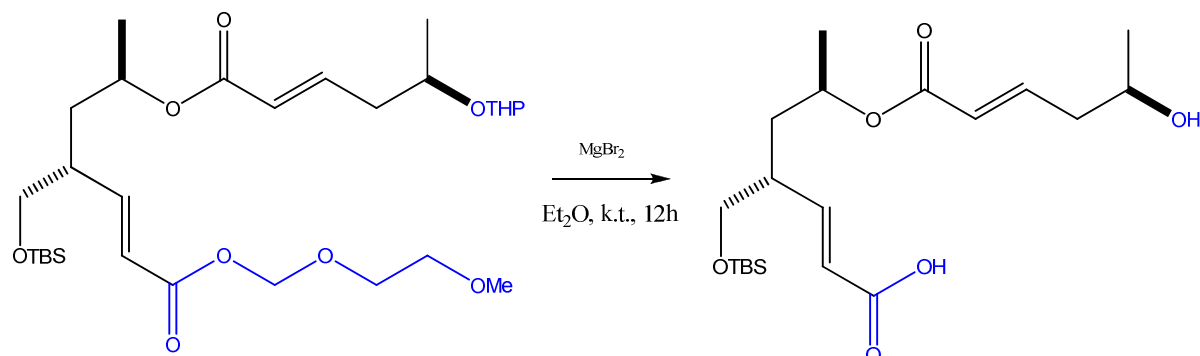


5.5a Alkoksialkilesterių skaidymas

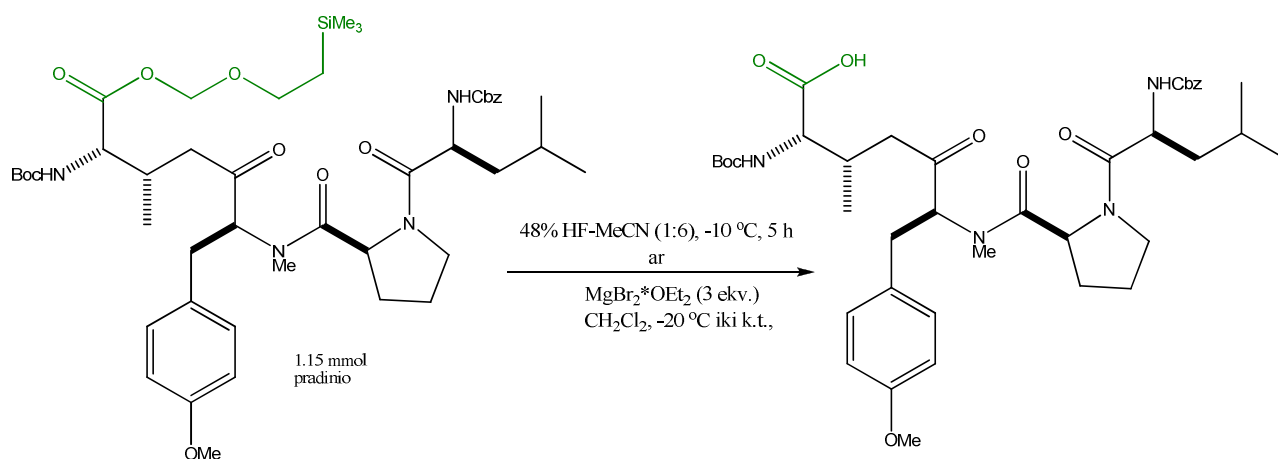
Acetalinių esterių stabilumas įvairiose sąlygose priklauso nuo konkretaus alkoksietilesterio. MEM esteriai stabilesni už MOM, tuo tarpu MTM bei SEM esteriai gali būti šalinami specifinėmis sąlygomis. Atliekant MEM-esterių hidrolizę įprastomis sąlygomis, metilesteriai nesihidrolizuoja.



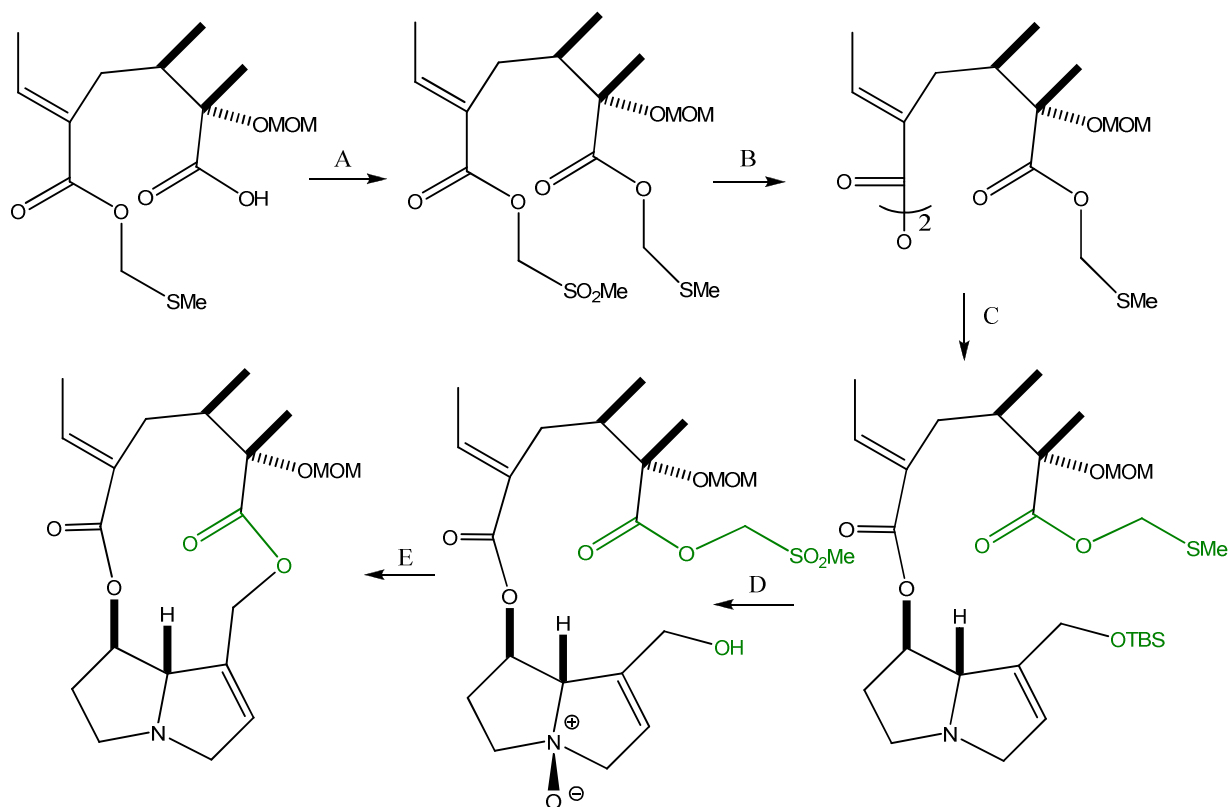
Rūgštinio ortogonalus rinkinio sąlygos: Tai pagrindinis acetalinių esterių hidrolizės setas. Šie junginiai yra jautrūs vandeniniams silpnų rūgščių tirpalams tetrahydrofurane ir silpnoms Lewis'o rūgštims (MgBr₂/Et₂O).



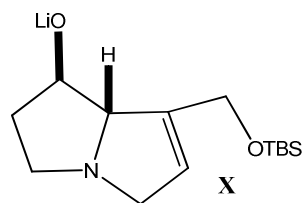
SEM-esterių atveju dažnai taikomi metodai vienaip ar kitaip susiję su fluoridais, tačiau ne visuomet sėkmingai.



Bazinio ortogonalus rinkinio sąlygos: Iš principo alkoksimetilesteriai bazėms atsparūs tiek pat kiek ir įprasti neužstoti esteriai, tačiau MTM labilumą bazėms galima padidinti atlikus deblokavimą per tarpinę apsauginės grupės modifikaciją (*angl. relay-deprotection*). Dvigubo MTM panaudojimo pavyzdys.



- A 71% a) Mo(VI), H₂O₂; b) MeSCH₂Cl, DIPEA, DME, k.t., 6 h
 B 91% a) NaOH, aq.DME, k.t., 5 h
 b) 1-metil-2-chlorpiridinio jodidas, Et₃N, CH₂Cl₂;
 C 81% alkoksidas X, THF, k.t., 4.5 h;
 D 60% a) NH₄F (10 ekv.), MeOH:H₂O (2:1), 60 °C, 6 h; b) Mo(VI), H₂O₂;
 E 24% a) 1 ekv. Ph₃CLi, THF, -78 °C; b) Zn, H₂SO₄, DME, k.t., 1 h (59%),

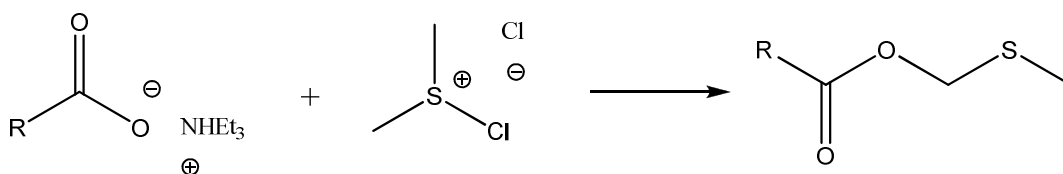


5.5b Alkoksialkilesterių suformavimas

Įprastai alkoksietilesteriai gaunami, atliekant karboksirūgščių druskų reakciją su atitinkamais chlormetilesteriais.



MTM-esteriai gaunami karboksirūgščių trietilamonio druskas veikiant chlordinmetilsulfonio chloridu arba kalio druskas veikiant chlormetilmetilsulfidu.

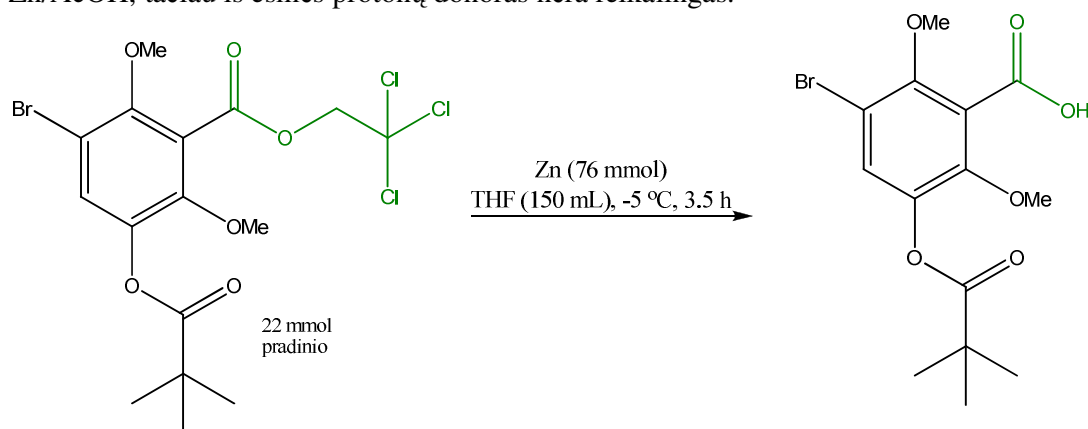


5.6 Esteriai, skaidomi β-eliminavimo reakcijomis

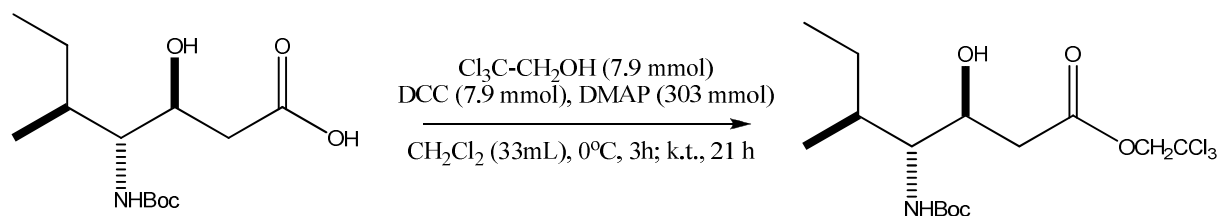
Šiam tipui priklauso labai struktūriškai skirtingos ir daugiau nišinės apsauginės grupės. Šių grupių deblokavimo sąlygos irgi labai skiriasi, tačiau jas visas vienija eliminavimo reakcijos indukuojamos β-padėtyje esteriniam deguoniui suformuojant neigiamą krūvį.

5.6.1 2,2,2-Trichloretilesteriai

Skaidymas redukciniu eliminavimu su Zn: Aštuntame dešimtmetyje Woodward'as su bendraautoriais pasiūlė apsauginę grupę, kuri pašalinama ypač specifinėmis sąlygomis, kurioms dauguma apsauginių grupių yra visiškai inertiškos. Dažniausiai šios apsauginės grupės pašalinime taikomos sąlygos yra Zn/AcOH, tačiau iš esmės protonų donoras nėra reikalingas.

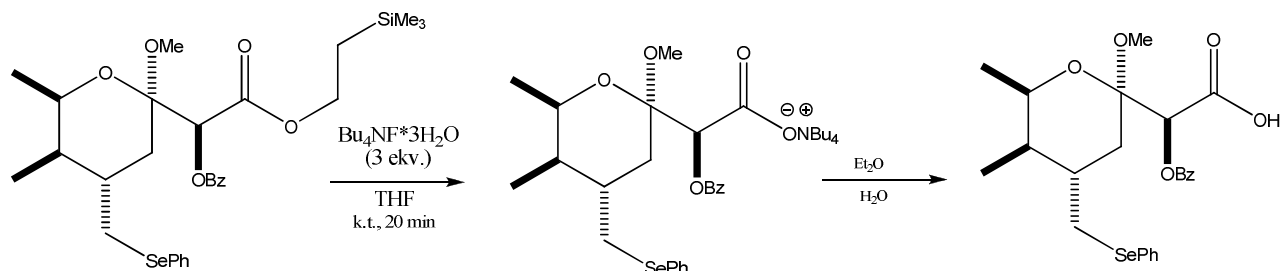


Patogiausia šių esterių sintezė – karboksigrupės aktyvavimas ir po to einanti esterifikacija 2,2,2-trichloretilanoliumi.

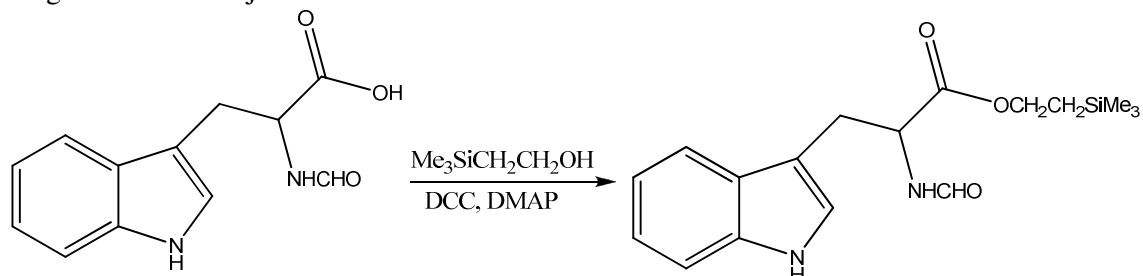


5.6.2 (2-Trimetilsilil)etilesteriai (TMSE)

(2-Trimetilsilil)etilesteriai priklauso fluoridiniam ortogonaliam rinkiniui, o kaip apsauginės grupės yra vertinami dėl švelnių deblokavimo sąlygų. Apsauginių grupių šalinimui naudojamas fluoridinis setas, dažniausiai – $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

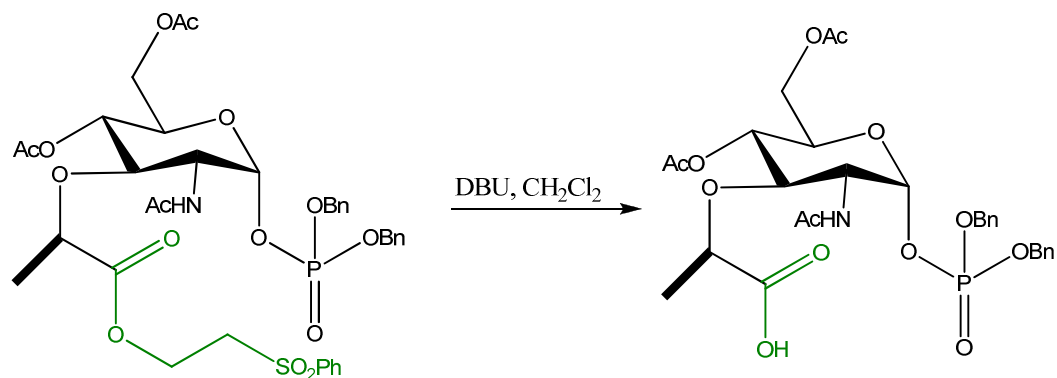


Apsauginės grupės suformavimas atliekamas aktyvuojant karbonilinę anglį. Ši reakcija dar vadinama Steglich esterifikacija.

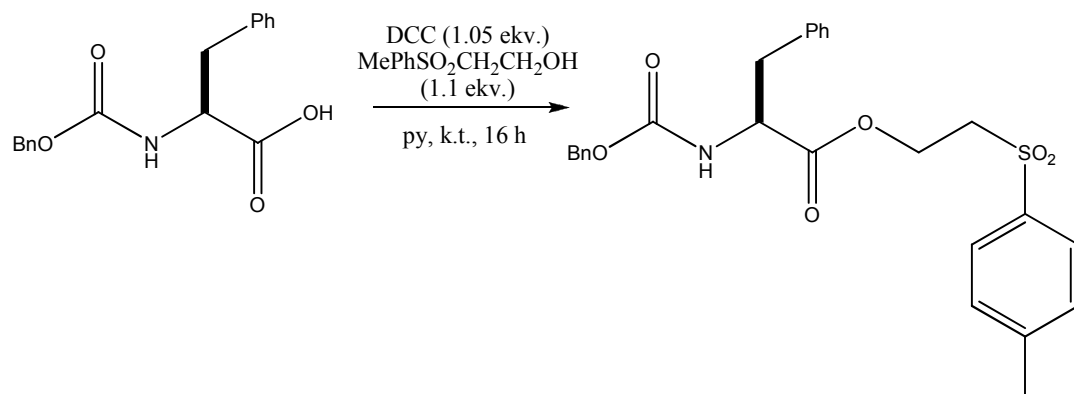


5.6.3 2-Toziletilesteriai (TSE)

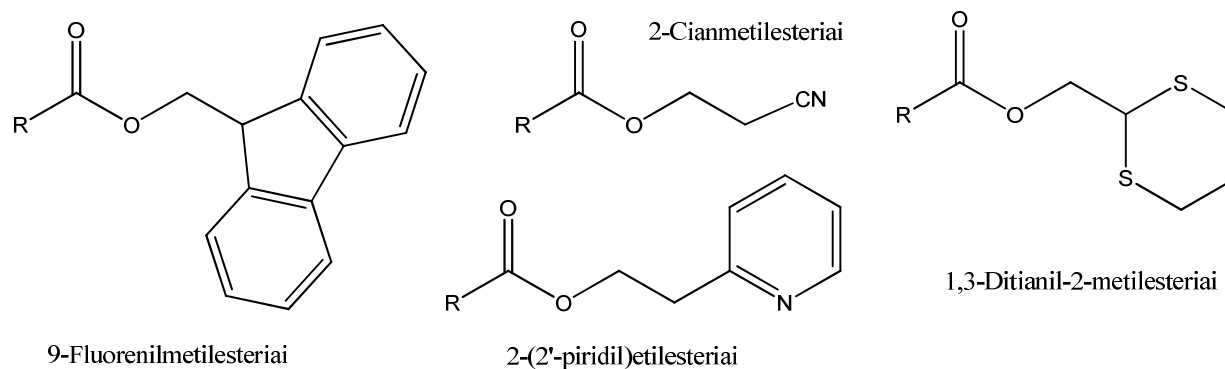
2-Toziletilesteriai priklauso baziniam β -eliminavimo setui, bazinis eliminavimas vyksta 1M NaOH arba Na_2CO_3 vandeniniuose tirpaluose, bet 1M koncentracijos NaHCO_3 vandeniniame tirpale skaidymas nevyksta. Tai praplečia šios apsauginės grupės taikymo sritį. Be to eliminavimą galima atlikti bevandenėje aplinkoje, pasitelkus organines bases.



Ši funkcinė grupė retai kada įvedama tiesiogiai, dažniausiai ji gaunama iš atitinkamo tioanalogo. Tokiu būdu čia vėlgi gauname deblokavimo per tarpinę modifikaciją protokolą (*angl. relay-deprotection*). Kai kada tikslinga šią grupę įvesti tiesiogiai.

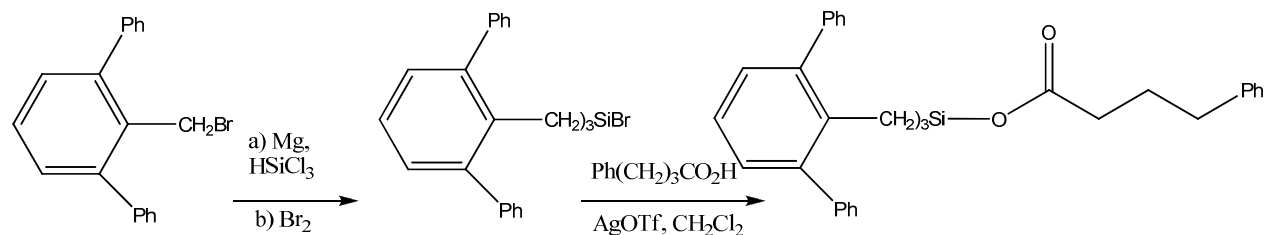


Literatūroje sutinkama ir daugiau apsauginių grupių šalinamų vienokia ar kitokia β -eliminavimo reakcija. Apačioje keletas iš jų.

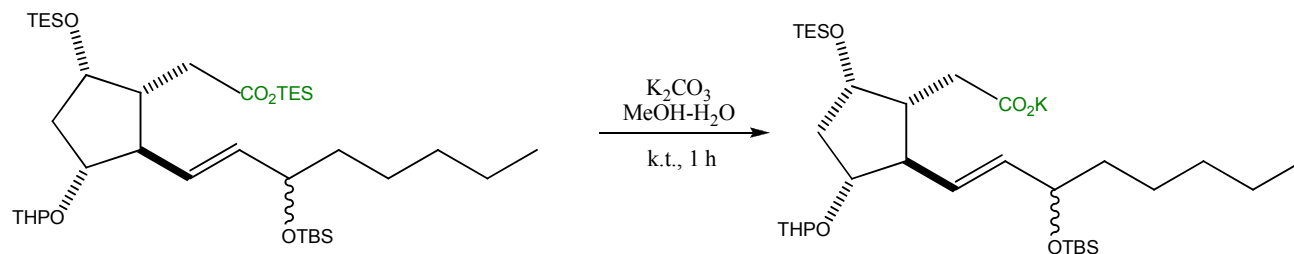


5.6.4 Sililesteriai

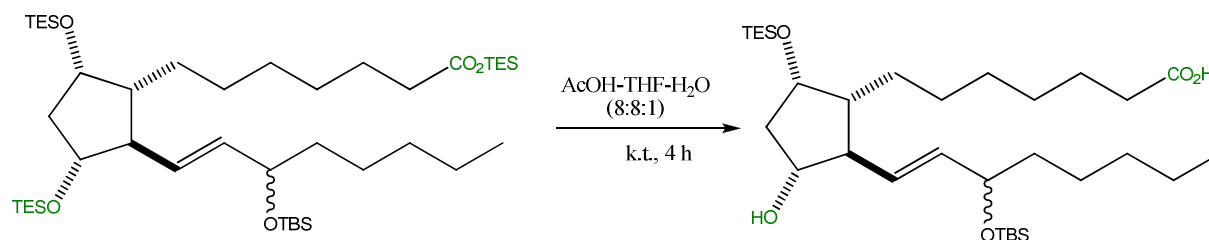
Sililesteriai yra per labilūs, kad būtų naudojami kaip apsauga vienokiai ar kitokiai sintetinei operacijai. Anksčiau buvo minėta, kad sililesteriai gaunami kaip tarpiniai produktai, kurie po to nebeišskiriami iš mišinio. Tačiau, kaip ir kitais silicio organinių junginių atvejais, jų stabilumas priklauso nuo sterinio ekranavimo. Taigi galima sumodeliuoti apsauginę grupę, kuri būtų hidrolizuojama tik per 5 val. veikiant piridinohidrofluoridu, tuo tarpu būtų atspari net 1M HCl/THF. Apačioje kaip tik ir pateiktas tokios neįprastai stabilios sililesterinės grupės pavyzdys.



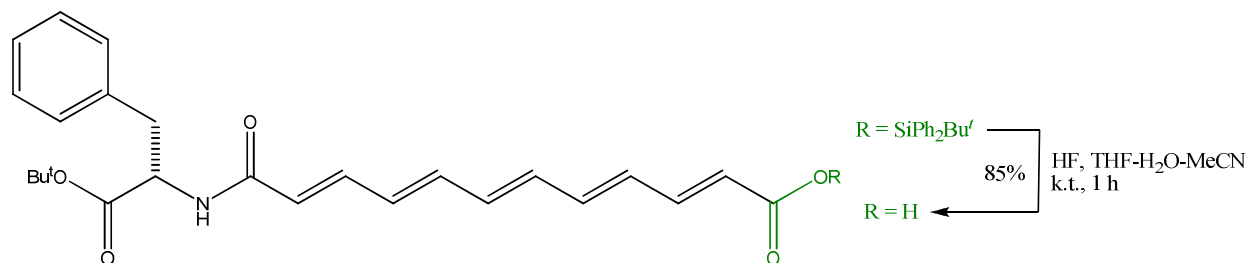
Sililesteriai daug labilesni, nei eteriniai analogai – todėl iš principo galima taikyti schemas, kur selektyviai būtų pašalinama tik sililesterinė grupė.



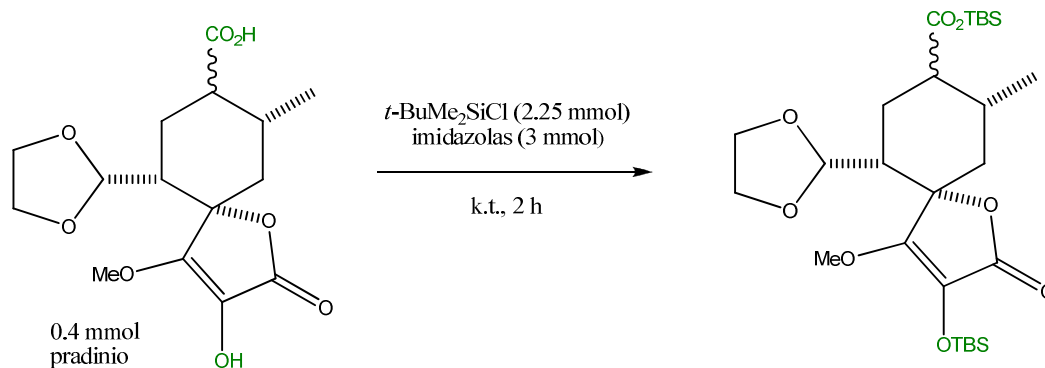
Tačiau dažnai pašalinamos ne tik sililesterinės grupės, bet ir eterinės TES apsaugos.



Kiek platesnio pasisekimo sulaukė bifeniil-*tret*-butilesteriai, kurie dėl sterinio faktoriaus yra kiek stabilesni.



Dažniausiai taikomas metodas suformuojant sililesterius – karboksirūgščių reakcija su įvairiais sililchloridais arba triflatais esant bazėms.

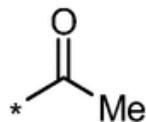


Literatūra

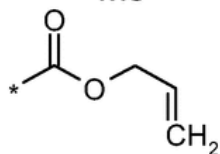
1. Philip j. Kocięński Protecting Groups. 3rd edition, Stuttgart-New York: Thieme, 2004
2. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene Greene's protective groups in organic synthesis. 4th edition, New Jersey: Willey-Interscience, 2007
3. J. F. W. McOmie Protective groups in organic chemistry. London-New York: Plenum Press, 1973
4. Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren and Peter Wothers Organic chemistry. Oxford: Oxford University Press, 2001

Literatūroje sutinkamos apsauginių grupių santrumpos. Struktūrinės formulės

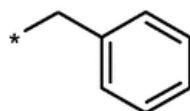
Ac Acetil



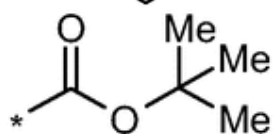
Aloc Aliloksikarbonil



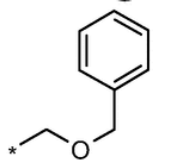
Bn Benzil



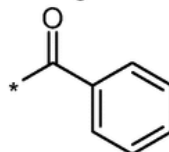
Boc *Tret*-butoksikarbonil



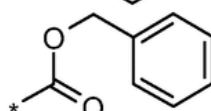
BOM Benziloksimetil



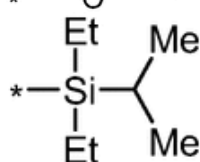
Bz Benzoil



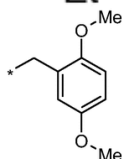
Cbz Benziloksikarbonil



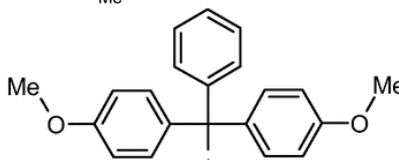
DEIPS Dietilizopropilsilil



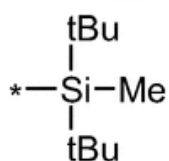
DMB 3,4-dimetoksibenzil



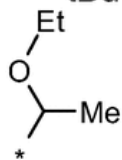
DMTr Di(*p*-metoksifenil)fenilmetil



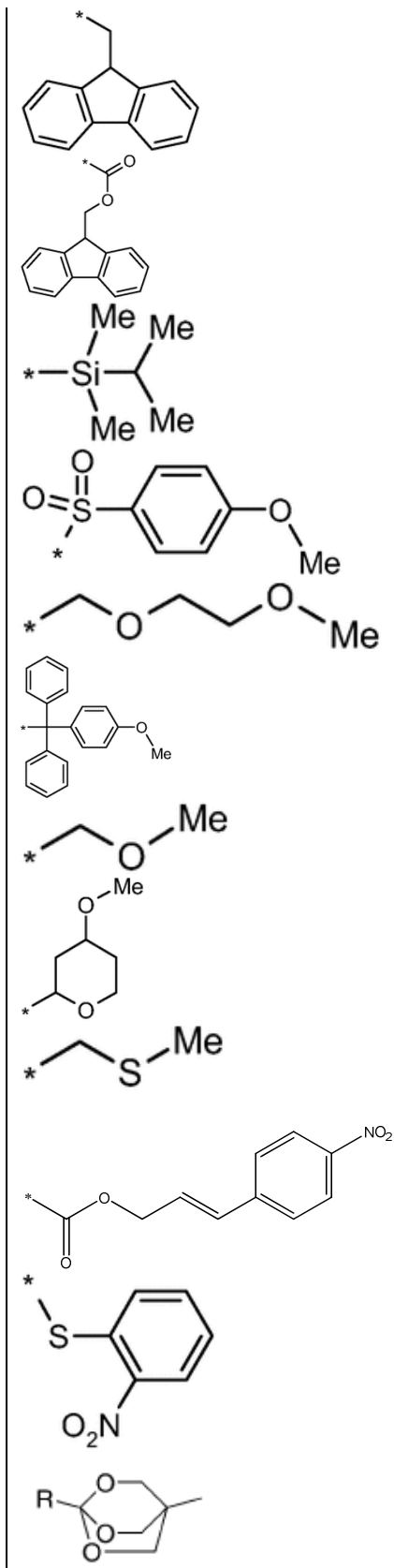
Dtbms Di-*tret*-butilsililen



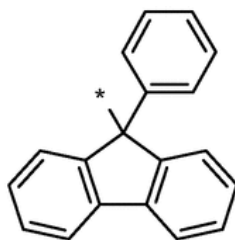
EE 1-etoksietil



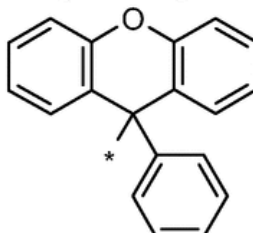
Fm	9-fluorenilmetil
Fmoc	9-fluorenilmetoksikarbonil
IPDMS	Izopropildimetilsilil
MBS	<i>p</i> -metoksibenzensulfonil
MEM	2-metoksietoksimetil
MMTr	<i>p</i> -metoksifenildifenilmetil
MOM	Metoksimetil
MTHP	4-metoksitetrahidropiran-4-il
MTM	Metiltiometil
Noc	<i>p</i> -nitrocinamiloksikarbonil
Nps	<i>o</i> -nitrofenilsulfenil
OBO	2,6,7-trioksabicyklo[2.2.2.]oktil



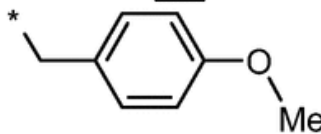
PhFl
(PhF) 9-fenil-9-fluorenil



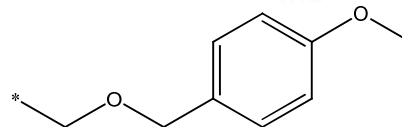
Piksil
(pixyl, Px) 9-fenil-9-ksantenil



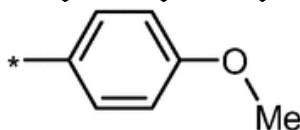
PMB *p*-metoksibenzil



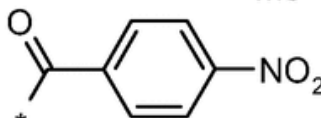
PMBM *p*-metoksibenziloksimetil



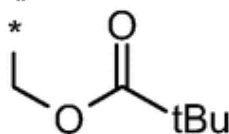
PMP *p*-metoksifenil



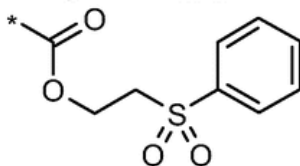
PNB *p*-nitrobenzil



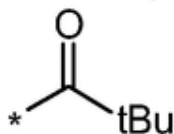
Pom Pivaloiloksimetil



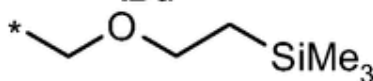
Psec 2-(fenilsulfonil)etoksikarbonil



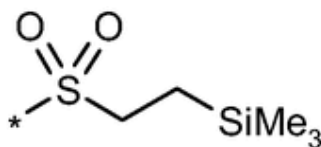
Pv
(Piv) Pivaloil



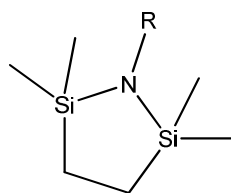
SEM 2-(trimetilsilil)etoksimetil



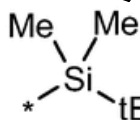
SES 2-(trimetilsilil)etansulfonil



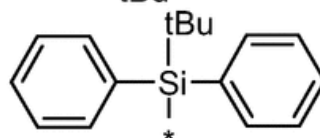
STABASE 2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-disilaciklopentanas



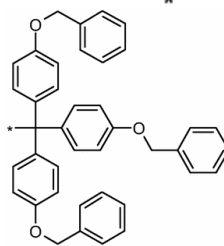
TBS arba
TBDMS *Tret*-butildimetilsilil



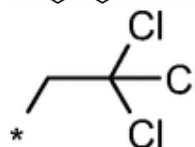
TBDPS
(DPS) *Tret*-butildifenilsilil



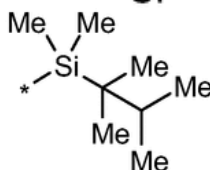
TBTr 4,4',4'' tris(benzoiloksi)tritol



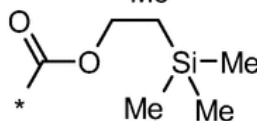
TCE 2,2,2-trichloretil



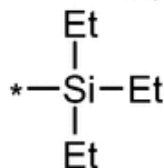
TDS Teksildimetilsilil



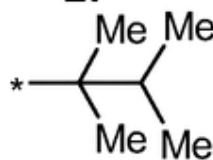
Teoc 2-(trimetilsilil)etoksikarbonil



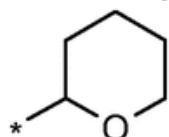
TES Trietilsilil



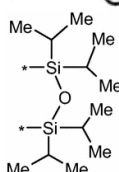
Teksil
(Thex,
thexyl) 1,1,2-trimetilpropil



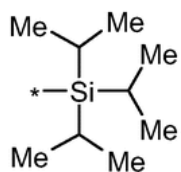
THP arba
Thp Tetrahidropiran-2-il



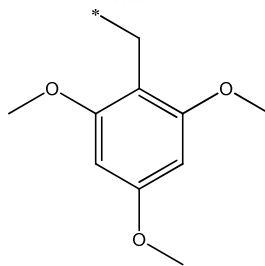
TIPDS 1,1,3,3-tetraisopropildisiloksan-1,3-diil



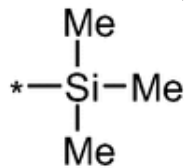
TIPS Triizopropilsilil



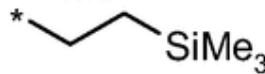
TMOB 2,4,6-trimetoksibenzil



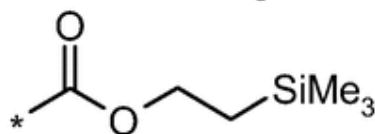
TMS Trimetilsilil



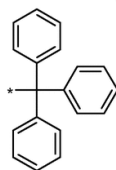
TMSE 2-(trimetilsilil)etil



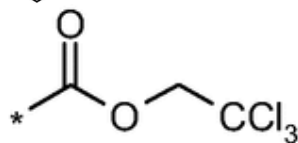
TMSEC 2-(trimetilsilil)etoksikarbonil



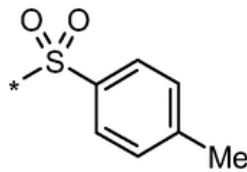
Tr Tritil



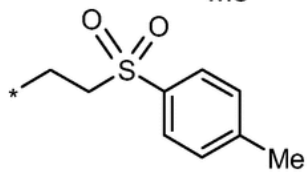
Troc (Tce, Tcec) 2,2,2-trichloretoksikarbonil



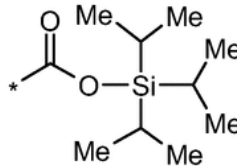
Ts (Tos) Tozil



TSE 2-(p-toluensulfonil)etil



Tsoc 2-(p-toluensulfonil)etoksikarbonil



Šiame paskaitų konspekte minimų reagentų ir tirpiklių santrumpos

9-BBN	9-borabiciklo[3.3.1]nonanas	PCC	Piridinio chlorchromatas
CAN	Cerio amonio nitratas	PDC	Piridinio dichromatas
CSA	Kamparasulfonrūgštis	PPTS	Piridinio <i>p</i> -toluensulfonatas
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas	Pyr	Piridinas
DBN	1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5- enas	TBAF	Tetrabutilamonio fluoridas
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7- enas	TBDPSCI	<i>Tret</i> -butildifenilsililchloridas
DCC	Dicikloheksilkarbodiimididas	TBSCI	<i>Tret</i> -butildimetilsililchloridas
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dician-1,4- benzchinonas	TBSOTf	<i>Tret</i> -butildimetilsililtriflatas
DEAD	Dietilazodikarboksilatas	Tf	Trifluorometansulfonil
DHP	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -piranas	TFA	Trifluoracto rūgštis
DIAD	Diizopropilazodikarboksilatas	TFAA	Trifluoracto rūgšties anhidridas
DIBALH	Diizobutilaliuminio hidridas	TfOH	Triflato rūgštis = trifluormetan- sulfonrūgštis
DMAP	4-dimetilaminopiridinas	THF	Tetrahidrofuranas
DME	1,2-dimetoksietanas	TIPSCI	Triizopropilsililchloridas
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamididas	TIPSOTf	Triizopropilsililtriflatas
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro- 2(1 <i>H</i>)-pirimidinonas	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilen- diaminas
DMSO	Dimetilsulfoksidas	TMSBr	Trimetilsililbromidas
HMDS	1,1,1,3,3,3-heksametildisila- zanas	TMSCl	Trimetilsililchloridas
HMPA	Heksametilfosforo triamididas	TMSI	Trimetilsililjodidas
HOBT	1-hidroksibenzotriazolas	TMSOTf	Trimetilsililtriflatas
LDA	Ličio diizopropilamididas	TPAP	Tetra- <i>n</i> -propilamonio <i>per</i> - rutenatas
mspba	<i>m</i> -chlorperbenzenkarboksi- rūgštis	TBDMSCI	<i>Tret</i> -butildimetilsililchloridas
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimididas		
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimididas		
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimididas		