



Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Химический факультет

Кафедра органической химии

В.П. Дядченко, Г.П. Брусова, Р.С. Алексеев, А.Н. Андресюк

Защитные группы в органическом синтезе

*Учебно-методическое пособие для студентов и аспирантов химических
факультетов университетов*

МОСКВА 2021 г.

Оглавление

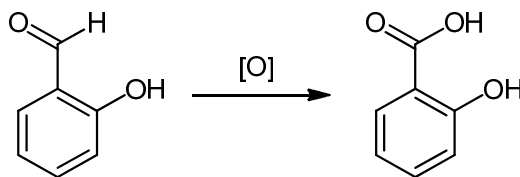
Защита терминальной СН-связи в алкинах-1	4
Защита группы ОН в спиртах.....	9
Кремнийорганические защитные группы для спиртов.....	10
Триметилсилильная защитная группа (TMS)	12
Триэтилсилильная (TES) защита спиртов.....	19
<i>трет</i> -Бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS)	23
Защита спиртов путём превращения их в сложные эфиры.....	27
Ацетатная защита	27
Пивалоильная защита.....	28
Тетрагидропиранильная защита (THP)	28
Бензиловые (Bn) и <i>n</i> -метоксибензиловые (PMB) эфиры.....	31
Защита НО-группы в гликолях	34
Циклические ацетали	35
Циклические карбонаты.....	36
Защитные группы для фенолов	38
Защита двухатомных фенолов	44
Защитные группы для карбоксильной (COOH) функции.....	45
Защита карбонильной группы в альдегидах и кетонах	49
1,3-Диоксолановая и 1,3-дитиановая защиты.....	49
Фотоудаляемые защитные группы	52
Защита аминогруппы	53
Карбаматные защитные группы.....	55
Бензол- и толуолсульфамиды.....	57
Основания Шиффа с бензальдегидом	57
Список цитированной литературы.....	60

Работа химика-синтетика предполагает, как правило, осуществление *многостадийных синтезов*. Планирование таких синтезов – задача непростая. Отметим сразу, что эта задача не имеет однозначного решения. Практически всегда можно предложить несколько вариантов синтеза данного соединения. При этом выбор метода синтеза определяется совокупностью факторов. К ним относятся: доступность исходных веществ, их стоимость, выходы на всех стадиях синтеза, расход растворителей и других реагентов, их токсичность, безопасность работы и, конечно же, затраты времени и труда.

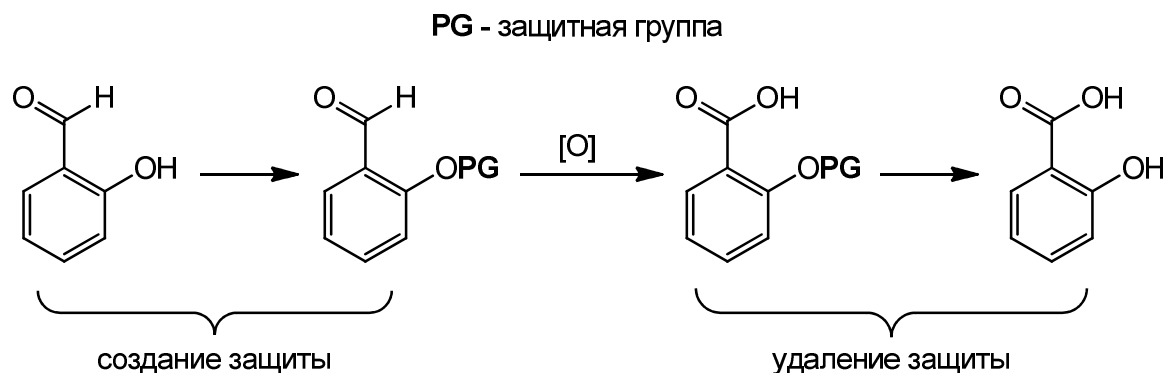
К настоящему времени разработаны специальные подходы, позволяющие путём логических рассуждений найти рациональные пути синтеза искомого соединения. Эти подходы включают использование тех или иных *стратегических линий* или *стратегий* синтеза. Одна из стратегий – использование *защитных групп* для тех или иных функций, присутствующих в молекуле.

Защитные группы в органическом синтезе

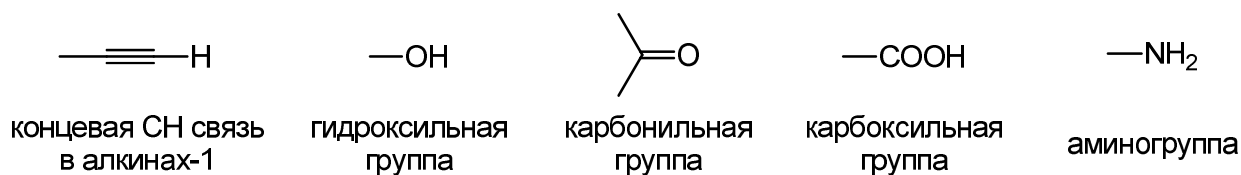
Часто бывает так, что использование какого-либо реагента для модификации данной функциональной группы в молекуле приводит также к изменению другой функциональной группы, что нежелательно. Например, нам нужно окислить альдегидную группу в салициловом альдегиде:



Однако салициловый альдегид является одновременно и фенолом, и при этом может произойти также окисление с участием фенольной группы. Для того, чтобы избежать окисления фенола, гидроксильную группу следует защитить, то есть превратить в группировку, не подверженную действию окислителя. Защита должна быть такой, чтобы после проведения окисления альдегида её можно было удалить, высвобождая гидроксильную группу:



Далее мы рассмотрим приемы, используемые для защиты следующих наиболее часто встречающихся функциональных групп:



Общим требованием к защитным группам является лёгкость их создания и наличие эффективных методов их удаления из молекулы.

Зачастую в процессе синтеза в молекулу приходится вводить несколько разных защитных групп, которые удаляются в разных условиях. Руководящим моментом при этом является принцип *ортогональной стабильности* защитных групп. Этот принцип поясняет рисунок 1.

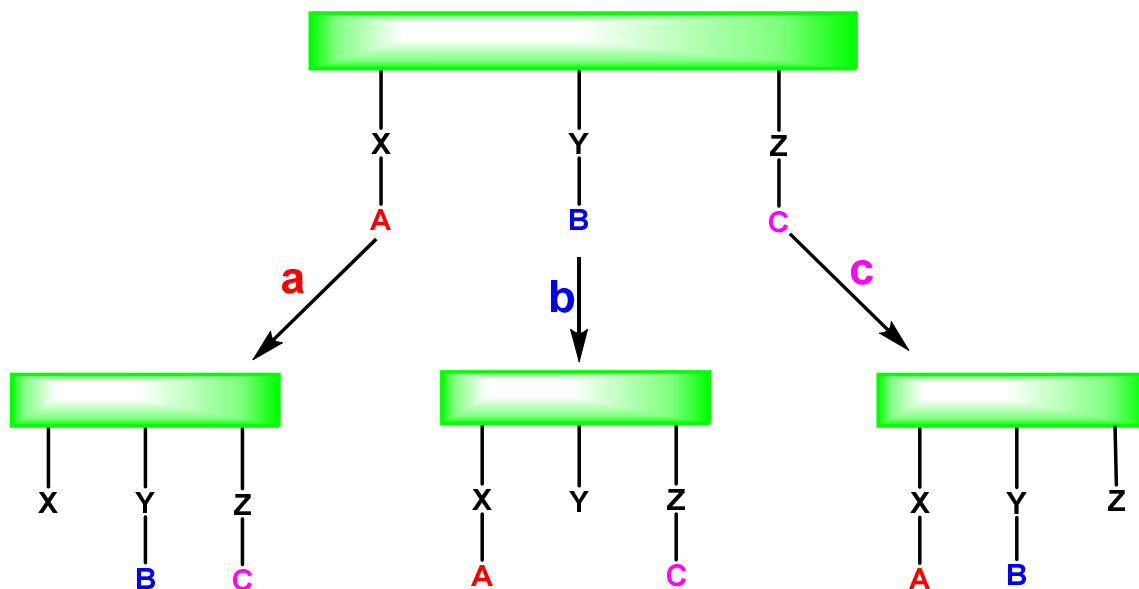


Рисунок 1. Ортогональная стабильность групп А, В и С, используемых для защиты функциональных групп X, Y и Z; а, b и с – реагенты для избирательного удаления защитных групп.

Ортогональная стабильность заключается в том, что каждая из защитных групп: **A**, **B** и **C** – может быть удалена из молекулы реагентом, специфическим именно для этой группы. Так (рис. 1), защитная группа **A** удаляется действием реагента **a**. Две другие защитные группы: **B** и **C** – при этом не затрагиваются. Аналогично обстоит дело с защитными группами **B** и **C**. Такой подход позволяет, избирательно удалив какую-то из защитных групп, провести химическую модификацию только одной функциональной группы, не затронув другие присутствующие в молекуле функциональные группы. Конкретный пример использования такого подхода для защиты нескольких неравноценных гидроксильных групп будет приведен позже, в разделе, посвящённом защитным группам для спиртовой функции.

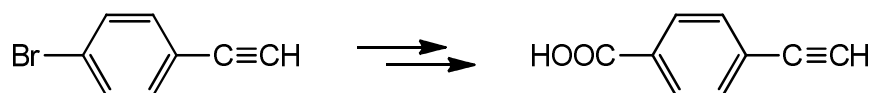
В настоящее время накоплен большой материал по использованию защитных групп. Мы рассмотрим лишь некоторые, наиболее часто встречающиеся случаи. Более подробное изложение читатель может найти в следующих монографиях и статьях:

- 1) *Защитные группы в органической химии*, ред. Дж. МакОми, М., Мир, 1976.
- 2) T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, Wiley, New York, 1991.
- 3) T.W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999.
- 4) P.G.M. Wuts, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Ed., Wiley, Kalamazoo, Michigan, 2014.
- 5) M. Schelhaas, H. Waldman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, v. 35, p. 2056-2083.
- 6) K. Yarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1999, p. 1589-1616.
- 7) K. Yarowicki, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2000, p. 2495-2527.
- 8) G. Theodoridis, *Tetrahedron*, 2000, v. 56, p. 2339-2358.
- 9) V.N. Rajasekharam Pillai, *Synthesis*, 1980, p 1-26.

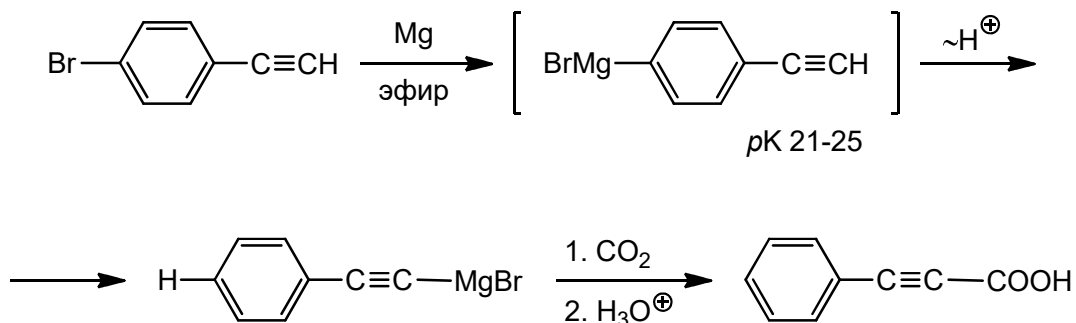
Защита терминальной СН-связи в алкинах-1

Такая защита бывает нужна, если в процессе синтеза на соединение действуют литий- или магнийорганическим соединением.

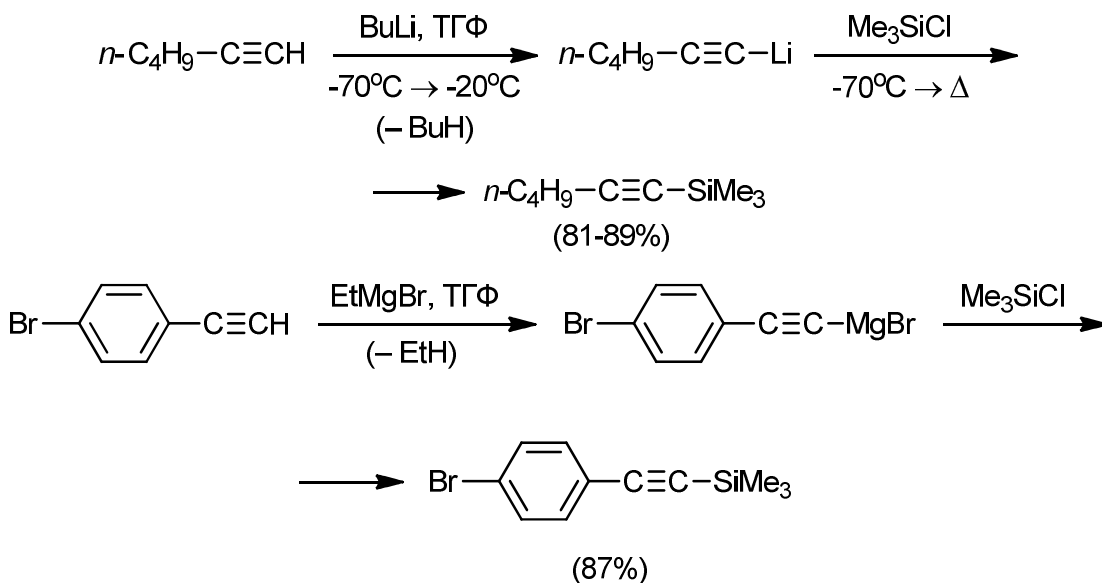
Допустим, нам нужно провести следующую модификацию молекулы:



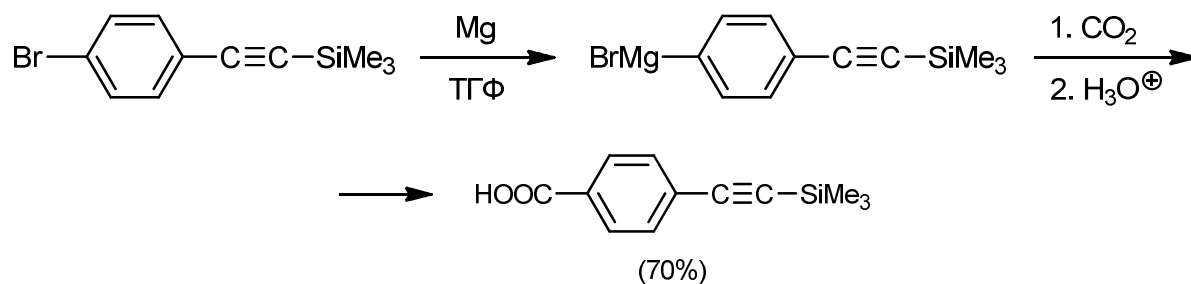
Использование литий- или магнийорганических соединений “напрямую” здесь невозможно, поскольку фрагмент $\equiv\text{C-H}$ обладает высокой кислотностью:



При этом группа COOH окажется совсем в другом положении молекулы. Поэтому для осуществления синтеза терминальную связь C-H алкинового фрагмента следует заблокировать, “защитить”. С этой целью используют введение на место атома водорода кремнийорганической группировки, например, триметилсилильной ($-\text{SiMe}_3$) или триэтилсилильной ($-\text{SiEt}_3$), то есть переходят к *алкинилсиланам*. При этом, в зависимости от строения органического радикала, связанного с тройной связью $\text{C}\equiv\text{C}$, можно воспользоваться синтезом через магний- или литийорганические соединения, например [1,2]:



Защитив терминальную ацетиленовую CH -связь, можно проводить дальнейшие превращения, например [2]:



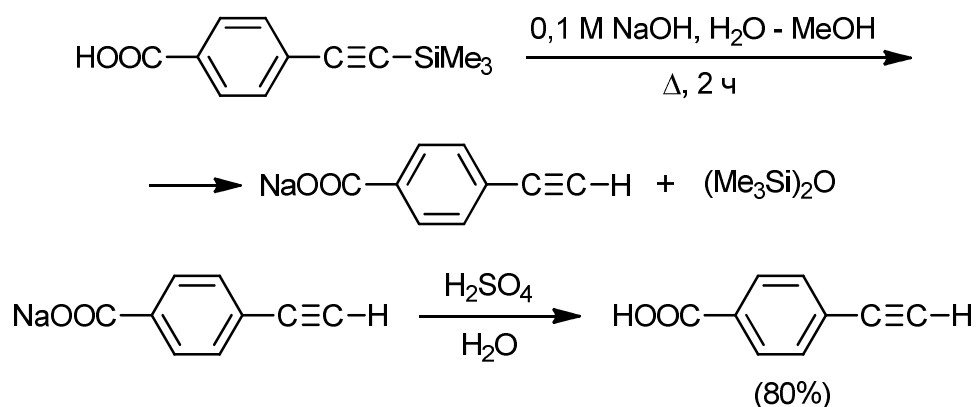
В нашем синтезе группа $-\text{SiMe}_3$ выполнила свою защитную функцию, и теперь её следует удалить. Существует несколько методов удаления кремнийсодержащей группы в алкинилсиланах. Эти методы основаны на выраженной склонности кремния образовывать связи с кислородом и фтором. Связи атома кремния с атомами O и F более прочные, чем с атомами C, это видно из таблицы 1.

Таблица 1. Средние энергии связей элементов IV группы [3].

Элемент IV группы	Энергия связи, ккал/моль						
	H	C	F	Cl	Br	I	O
C	99	85	116	78	68	51	80
Si	77	60-80	139	93	74	56	88
Ge	69	61	111	85	66	51	-
Sn	60	46	-	82	65	45	-

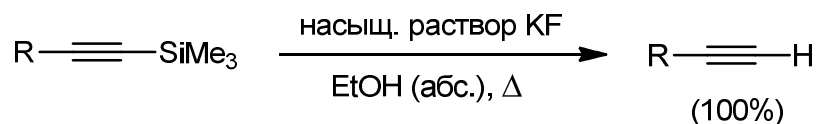
Склонность кремния образовывать связи с кислородом и фтором оказывается решающим фактором и во многих других реакциях производных кремния.

Один из методов удаления защитной группы $-\text{SiR}_3$ из терминального положения алкинилсиланов является кипячение с водно-метанольным раствором щёлочи [2]:

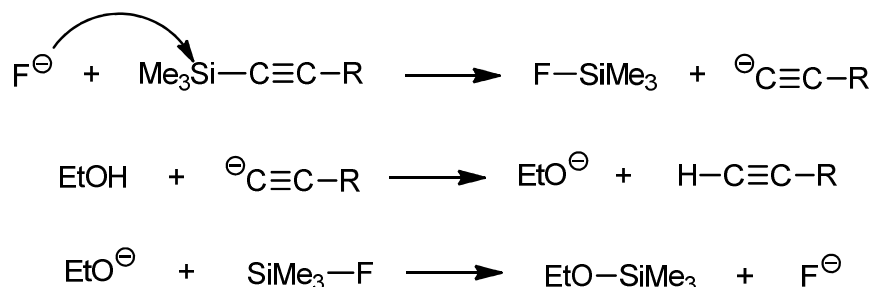


В тех случаях, когда в процессе синтеза требуется кратковременное воздействие щёлочи на какие-то функциональные группы в молекуле с сохранением кремнийорганической защитной группы, более целесообразно использовать другую защитную группу, а именно, триэтилсилильную, $-\text{SiEt}_3$. Эта группа более объёмная и более гидрофобная, чем триметилсилильная, поэтому она более устойчива к щелочному гидролизу.

Связь C–Si в алкинилсиланах очень легко расщепляется также при действии фторида калия в абсолютном спирте [4]:

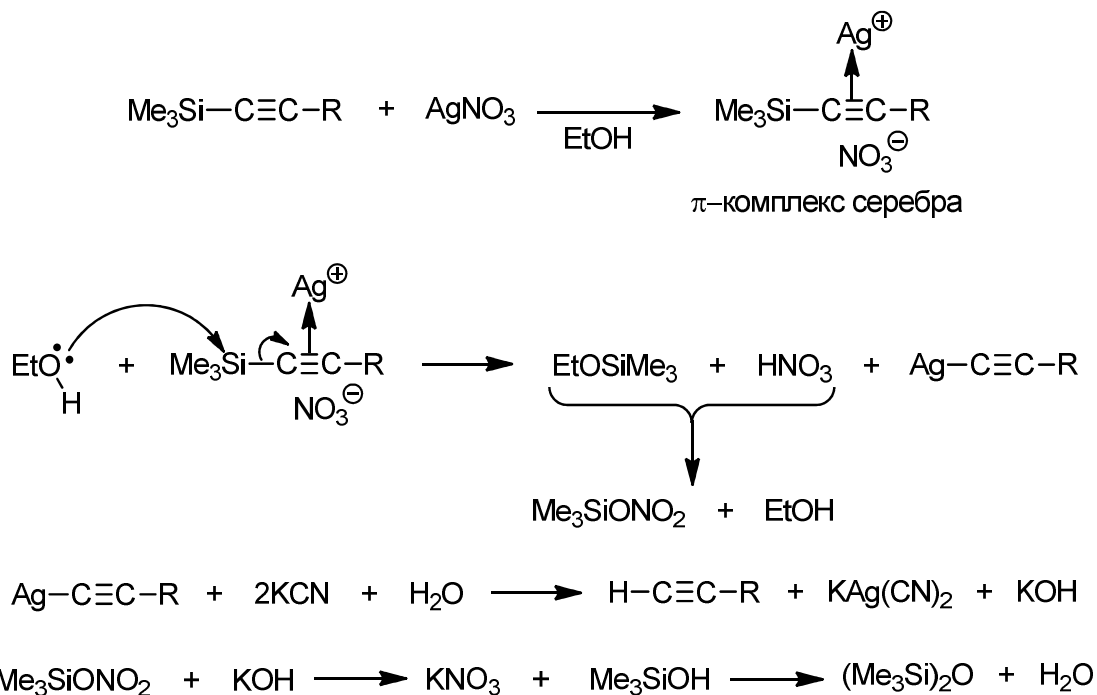


Предполагается следующий механизм этой реакции, основанный на высокой склонности кремния образовывать связь с фтором и кислородом:



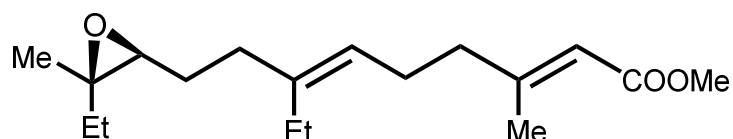
Фторид-ион в данном случае, по сути, играет роль катализатора.

Еще один, как назвал его И. Кори, изящный метод расщепления связи C–Si в алкинилсиланах, это действие спиртового раствора AgNO₃ с последующей обработкой концентрированным водным раствором цианида калия [5]:



Триметилсилильная защита была использована в синтезе ювенильного¹ гормона мотылька *Cecropia* (рис. 2).

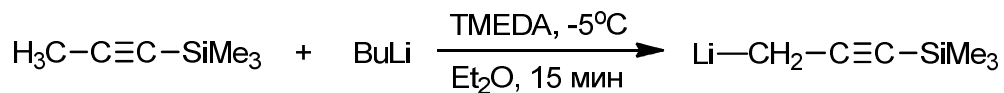
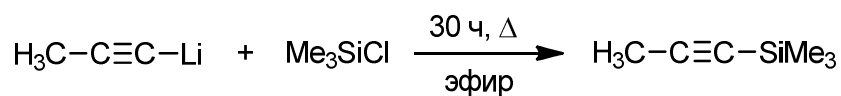
¹ “Ювенильный” – от *лат.* *juventus* – молодой, юный. Ювенильные гормоны – это гормоны насекомых, регулирующие их постадийное развитие. Эти гормоны, способствуя развитию и росту личиночных органов, тормозят превращение личинки в куколку. При искусственной обработке ювенильным гормоном куколка либо не образуется, либо становится нежизнеспособной. Яйца насекомых при обработке ювенильным гормоном погибают, а на взрослые особи ювенильные гормоны действуют как хемотрестерилизаторы.



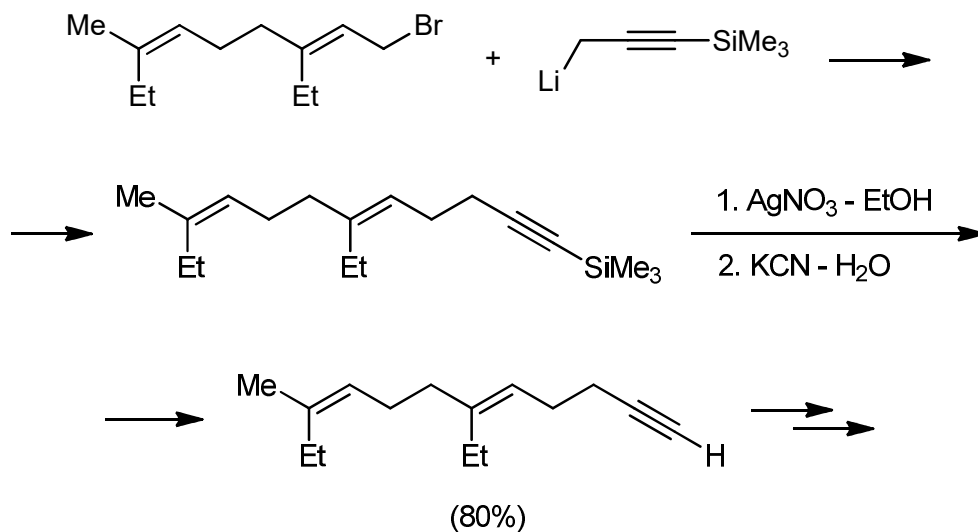
Ювенильный гормон *Cecropia*

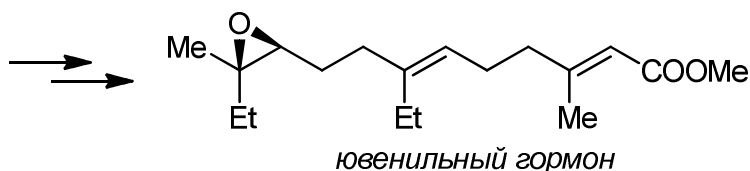
Рисунок 2. Мотылек цекропии (слева), личинка которого (справа) является весьма прожорливым вредителем деревьев и кустарников.

В синтезе этого гормона исходили из литиевого производного пропина [6]:

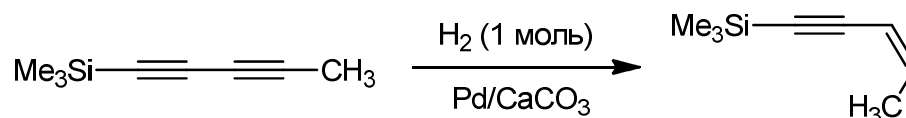


Полученное пропаргильное соединение лития далее ввели в реакцию с соответствующим бромидом [7]:





Важным свойством алкинилсиланов, которое нашло применение в органическом синтезе, является устойчивость алкинового фрагмента $C\equiv C$, непосредственно связанного с атомом кремния, к гидрированию в тех условиях, в которых гидрируется обычная связь $C\equiv C$, например [8]:

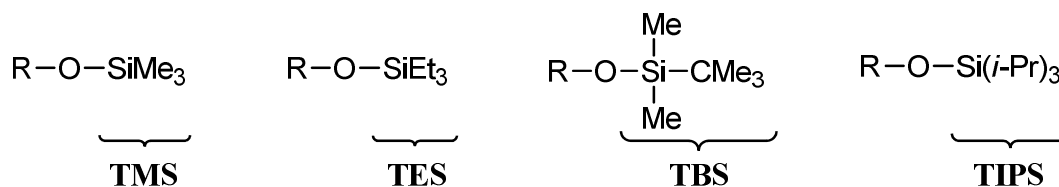


Таким образом, группа $-\text{SiMe}_3$ в данном случае играет роль защитной группы по отношению к тройной связи $C\equiv C$.

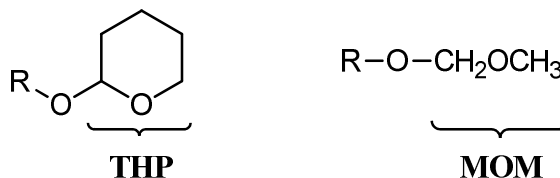
Защита группы OH в спиртах

Для спиртов наибольшее применение нашли защитные группы следующих четырёх типов.

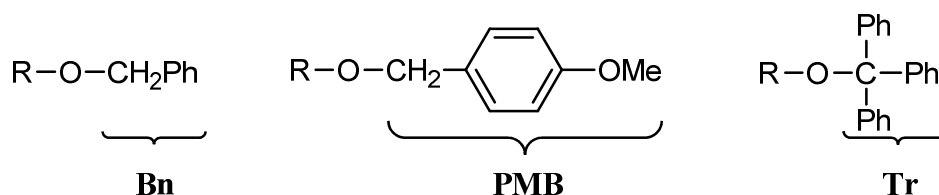
1) Кремнийорганические защитные группы:



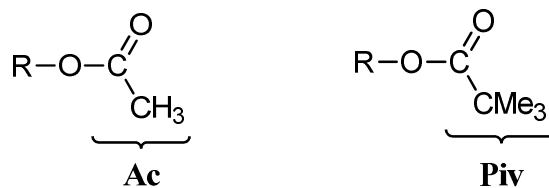
2) Ацетали:



3) Бензиловые эфиры:



4) Сложные эфиры:



Наличие такого разнообразия защитных групп для одной и той же НО-функции в спиртах связано с различной устойчивостью защитных групп по отношению к разным реагентам.

Так, *кремнийорганические* защитные группы легко разрушаются в кислой среде и при действии фторид-иона. *Ацетальные* защиты устойчивы к действию оснований, но легко разрушаются в кислой среде. *Бензиловые эфиры* устойчивы ко многим воздействиям, но разрушаются при гидрогенолизе. *Сложные эфиры* разрушаются при щелочном гидролизе или при действии алюмогидридных восстановителей.

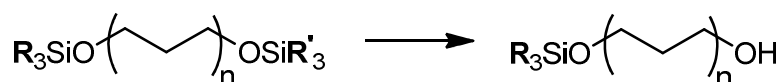
Кремнийорганические защитные группы для спиртов

На эту тему опубликовано несколько обзоров [9].

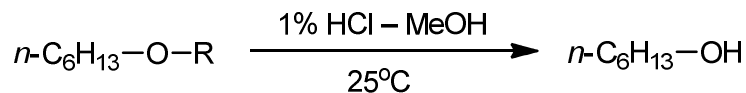
В начале – несколько общих слов о кремнийорганических защитных группах для спиртов. Различие в свойствах и, соответственно, в использовании кремнийорганических защитных групп TMS, TES, TBS и TIPS вызвано различной гидрофобностью и разным эффективным объемом этих групп. Чем больше атомов углерода в органических радикалах, связанных с атомом кремния в защитной группе, тем более гидрофобна эта группа и, как следствие, тем труднее она разрушается при действии как самой воды, так и водных растворов реагентов. Чем больше эффективный объем защитной группы, тем более затруднен подход реагентов к этой группе, тем труднее она удаляется из молекулы.

Кроме того, чем больше эффективный объем реагента для создания защитной группы, тем более избирательным этот реагент оказывается по отношению к первичной, вторичной и третичной спиртовым группам. Так, TBS-защиту можно избирательно создать для первичной спиртовой группы, не затронув присутствующую в молекуле вторичную спиртовую группу.

Перечисленные выше факторы позволяют избирательно удалить одну кремнийорганическую защитную группу в присутствии другой (англоязычный термин для такого процесса – *selective deprotection*):



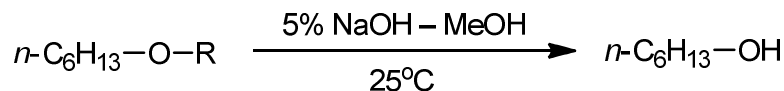
Размер и гидрофобность заместителей при атоме кремния напрямую связаны со скоростью удаления защитной группы. Так, при кислотном гидролизе малые по объёму и менее гидрофобные кремнийорганические группы легче удаляются, чем более объёмные группы, например [10]:



Время полупревращения:

R = SiMe ₃	менее 1 минуты
R = SiMe ₂ (Bu- <i>t</i>)	менее 1 минуты
R = Si(Pr- <i>i</i>) ₃	55 минут

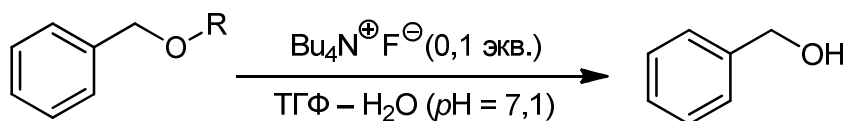
Сходная ситуация наблюдается и при гидролизе в щелочной среде, например [10]:



Время полупревращения:

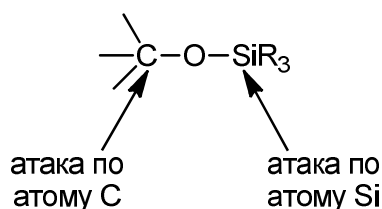
R = SiMe ₃	менее 1 минуты
R = SiMe ₂ (Bu- <i>t</i>)	не изменяется в течение 24 ч

Аналогично ведут себя кремнийорганические защитные группы при действии фторид-иона [11]:



R	Время превращения
SiMe ₃	30 мин.
Si(Pr- <i>i</i>) ₃	24 часа
$\begin{array}{c} \text{SiMe}_2 \\ \\ \text{t-Bu} \end{array}$	42 часа

При оценке устойчивости кремнийорганических защитных групп к различным воздействиям важно анализировать два направления атаки нуклеофильным реагентом:



В обоих случаях важную роль играет *пространственная доступность* атомов углерода и кремния. Чем более стерически затруднена та или иная атака, тем устойчивее защитная группа.

Далее обсудим условия создания и особенности конкретных кремнийорганических защитных групп для спиртов.

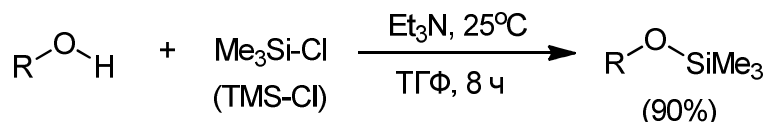
Триметилсилильная защитная группа (TMS)

Эта группа нашла широкое применение для защиты группы HO в спиртах, углеводах, стероидах и других соединениях, в которых присутствует спиртовая HO-группа. Введение фрагмента SiMe₃ на место атома водорода спиртовой HO-группы существенно *понижает полярность соединения*, а, следовательно, повышает растворимость соединения в неполярных растворителях. Для этой группы принято сокращенное написание: TMS.

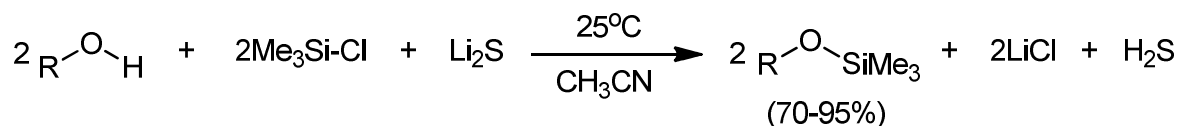
Триметилсилиловые эфиры, как правило, легко перегоняются. Их легко можно выделить хроматографическими методами и проанализировать с помощью масс-спектрометрии.

Известно много способов создания TMS-защиты для спиртов. Остановимся на наиболее употребительных.

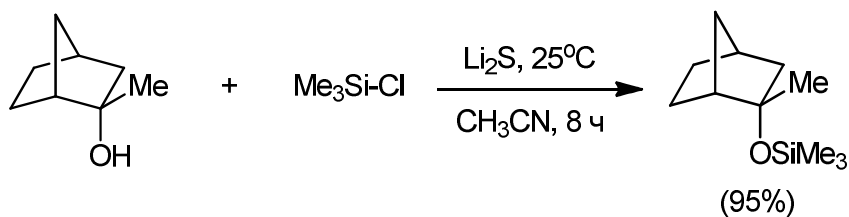
1) Действие на спирт триметилхлорсилана (TMS-Cl) в присутствии третичного амина [12]:



2) Действие на спирт триметилхлорсилана в присутствии сульфида лития [13]:

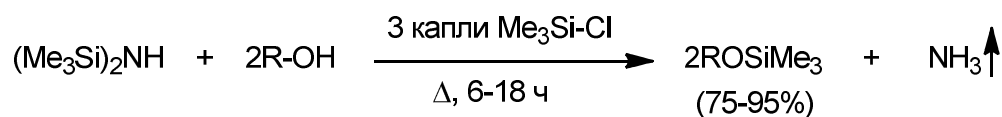


Этим методом можно создать защиту НО-группы в первичных, вторичных и третичных спиртах. Особенно пригоден данный метод в случае стерически затруднённых спиртов, для которых другие методы требуют жестких условий, например [13]:

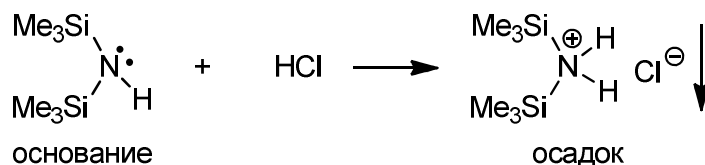


3) Действие гексаметилдисилазана, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$.

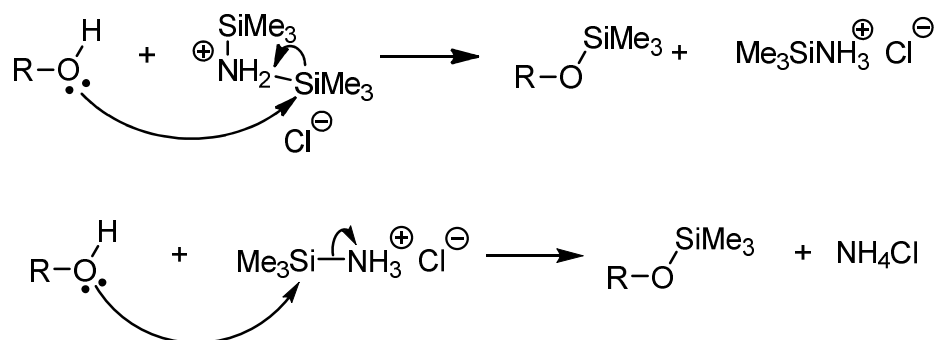
В первоначальном варианте реакцию проводили без растворителя при температуре кипения спирта [14]:



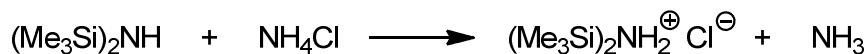
Добавление каталитических количеств триметилхлорсилана приводит к образованию HCl, который сразу же образует соль с гексаметилдисилазаном как с основанием [14]:



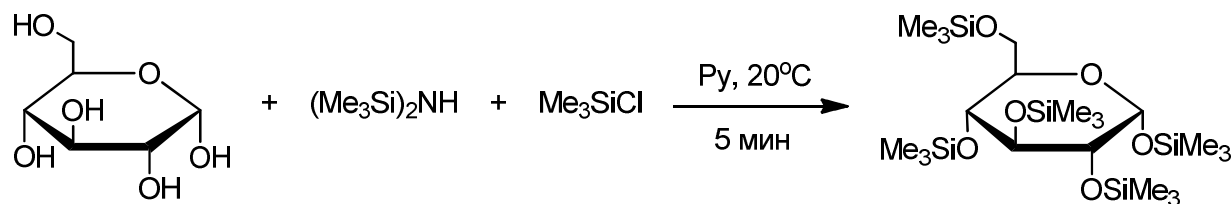
Далее, по-видимому, происходят следующие реакции:



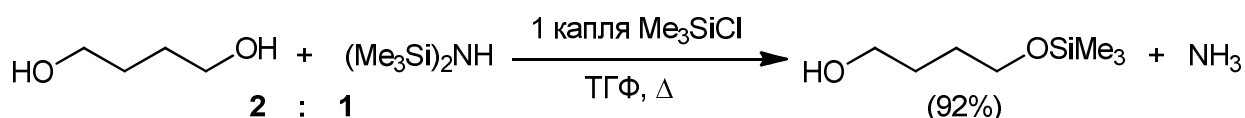
Образующийся в последней реакции хлорид аммония протонирует гексаметилдисилазан, и все повторяется вновь:



Позже реакцию спирта с гексаметилдисилазаном в присутствии TMS-Cl стали проводить в пиридине как растворителе. Такой вариант требует гораздо более мягких условий и позволяет создавать TMS-защиту в углеводах, например [15]:

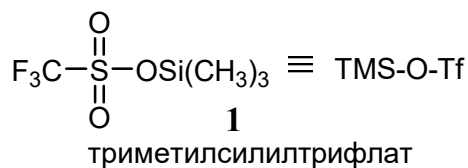
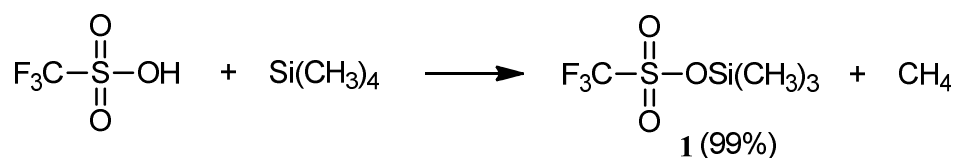


Гексаметилдисилазан можно использовать для “статистической” защиты одной из двух *эквивалентных* спиртовых групп. При этом используют большой избыток спирта и в качестве катализатора – 1 каплю триметилхлорсилана. В приведенном ниже примере реакцию смесь кипятят до прекращения выделения аммиака [16]:

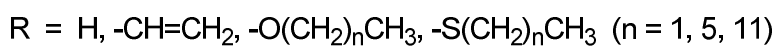
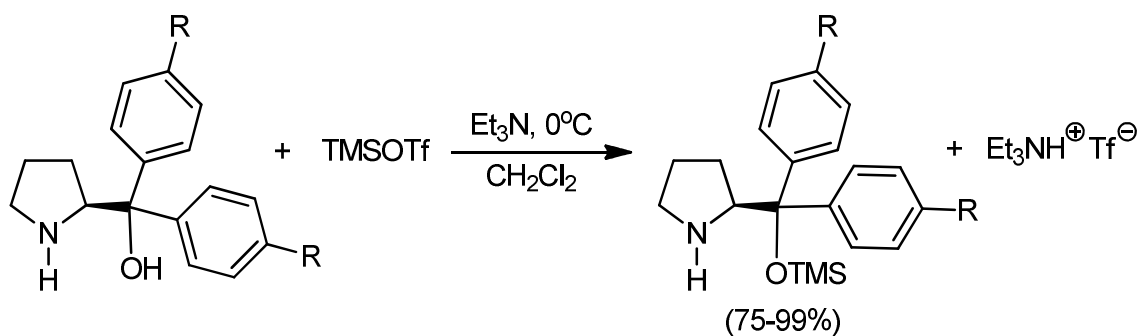


Однако избирательно создать защиту на одной из двух *неэквивалентных* HO-групп гораздо труднее, особенно если требуется защитить менее реакционноспособную группу. В таких случаях эффективное решение можно найти, по-другому спланировав весь синтез. Пример такой альтернативы будет рассмотрен в конце настоящей главы.

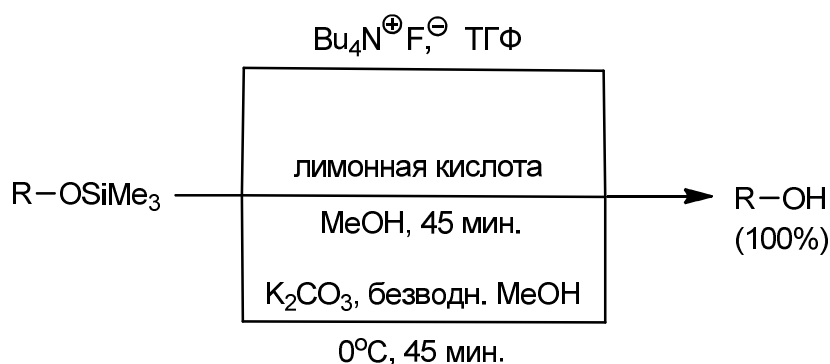
4) Во многих случаях пространственно затруднённых спиртов универсальным способом введения TMS-защитной группы является использование TMS-трифлата (**1**), который легко получается при взаимодействии трифторметансульфокислоты с тетраметилсиланом [17]:



Ниже приведены примеры использования этого реагента в случае третичных спиртов – диарилпропинолов [18]:

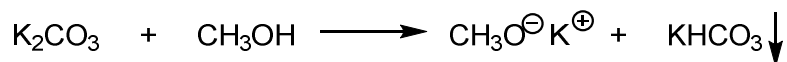


Удаляется TMS-защита в очень мягких условиях [2,19]:

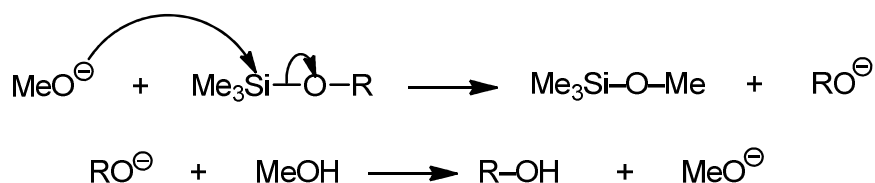


Удаление TMS-защиты при действии фторид-иона вызвано высокой склонностью кремния к образованию связи с фтором. Разрушение защитной группы при действии лимонной кислоты еще раз свидетельствует о высокой чувствительности триметилсилиловых эфиров к кислотам.

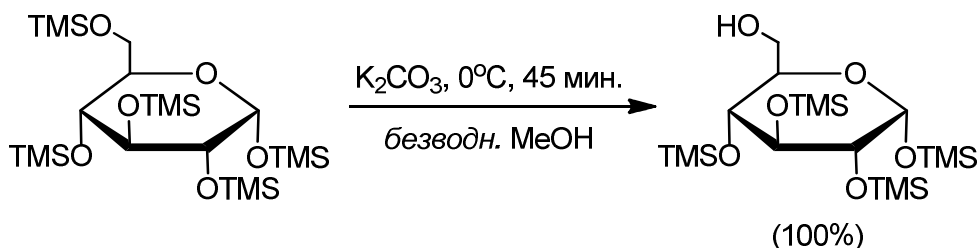
Отдельно следует остановиться на удалении TMS-защиты при действии карбоната калия в метаноле в безводных условиях. Растворимость карбоната калия в метаноле невелика (1,61 г в 100 г метанола при 25°C). Тем не менее, растворившаяся часть карбоната калия реагирует с метанолом в соответствии с уравнением [20]:



Основное количество растворившегося карбоната калия превращается в метилат калия, находящийся в растворе. Эта реакция становится возможной благодаря очень низкой растворимости в метаноле гидрокарбоната калия (0,012 г в 100 г метанола при 25°C). На этом основан запатентованный метод получения метилата калия из карбоната калия [21]. Поэтому реальным реагентом, который расщепляет связь Si-O при действии K₂CO₃ в метаноле, является метоксид-ион:

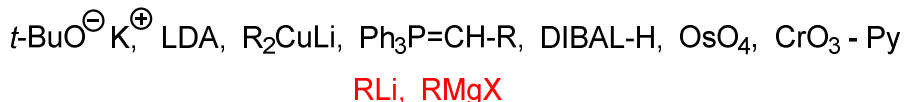


Таким путём можно удалить TMS-защиту с первичной спиртовой группы, оставив защищенными вторичные [22]:

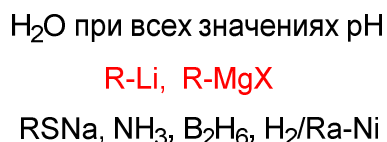


При использовании тех или иных защитных групп важно знать, к каким реагентам данная защитная группа устойчива, а какие реагенты её разрушают.

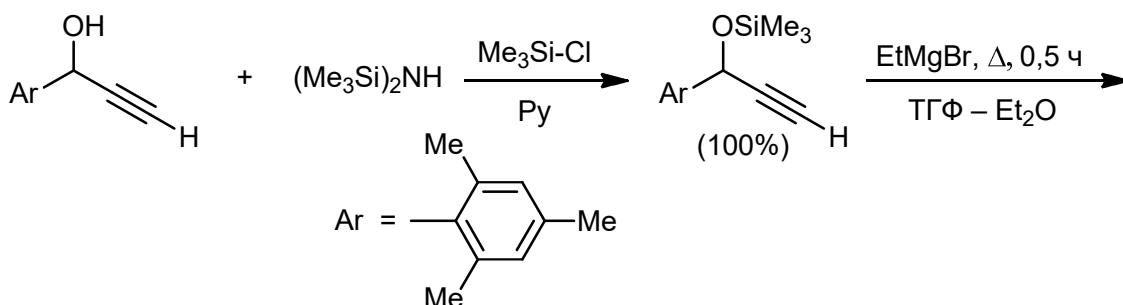
Так, TMS-защита устойчива к действию следующих реагентов:

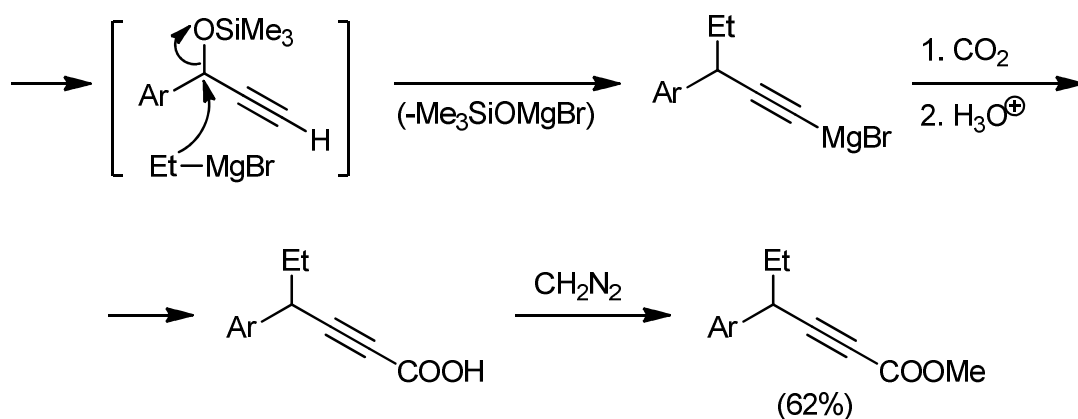


Разрушается TMS-защита при действии перечисленных ниже реагентов:



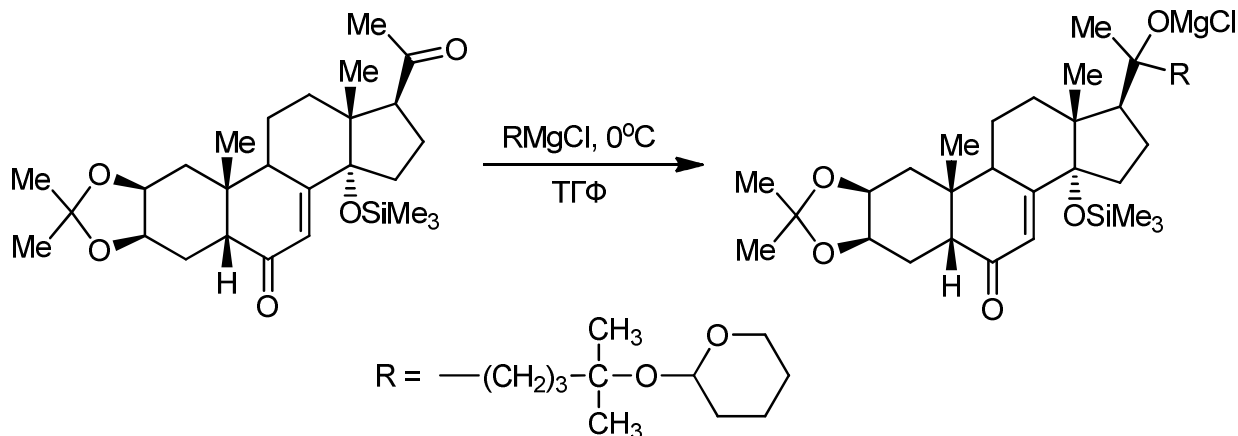
В обоих случаях литий- и магнийорганические соединения выделены красным цветом. Такое выделение обусловлено тем, что TMS-защита в каких-то случаях устойчива к действию этих реагентов, а в каких-то – неустойчива. Это зависит от природы радикала R, с которым связан атом кислорода фрагмента $\text{Me}_3\text{Si}-\text{O}-\text{R}$. Так, если TMS-защита была создана для спирта аллилового или пропаргилового типа, то такая защита не выдерживает действия RLi и RMgX , например [23]:



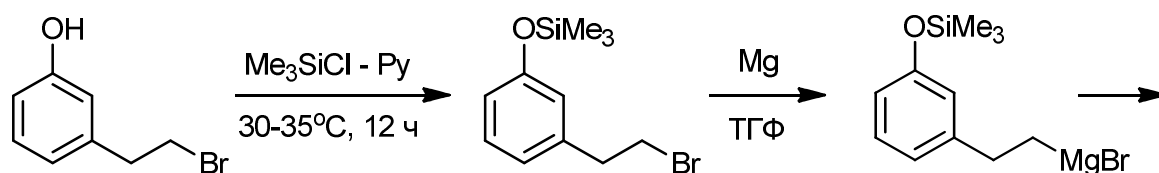


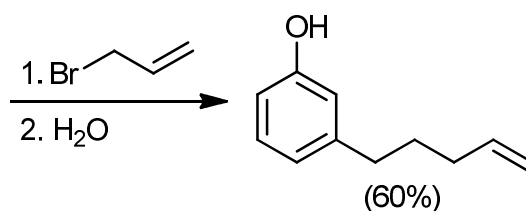
В данном случае процесс замещения группы Me_3SiO на этильную группу облегчается двумя факторами. Во-первых, анион Me_3SiO^- является хорошей уходящей группой (связь кремния с кислородом очень прочная связь). Кроме того, здесь мы имеем дело с нуклеофильным замещением в пропаргильном положении. Такое замещение идёт столь же легко, как и замещение в аллильном положении.

Во многих других случаях TMS-защита устойчива к действию литий- и магнийорганических реагентов, особенно если защита была создана для пространственно затруднённого третичного спирта, например [24]:

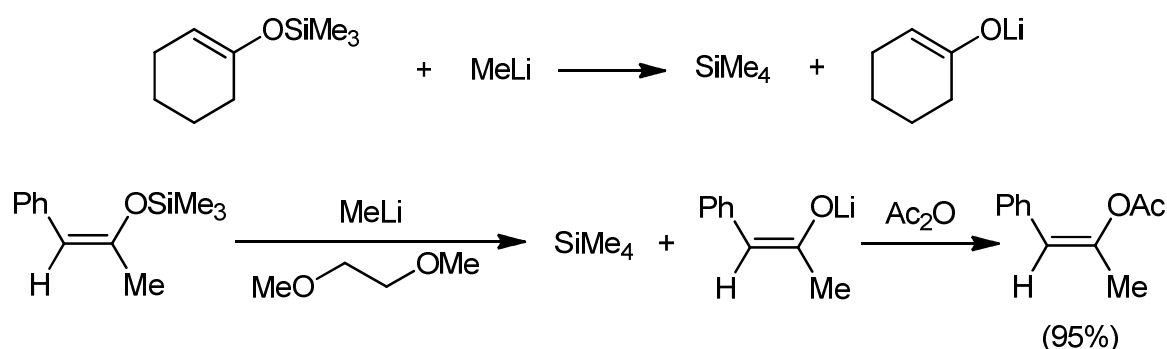


В случае фенолов TMS-защита HO -группы не затрагивается при действии магнийорганических соединений, поскольку нуклеофильное замещение в неактивированном бензольном кольце требует особых условий. Так, например, возможны следующие превращения [25]:

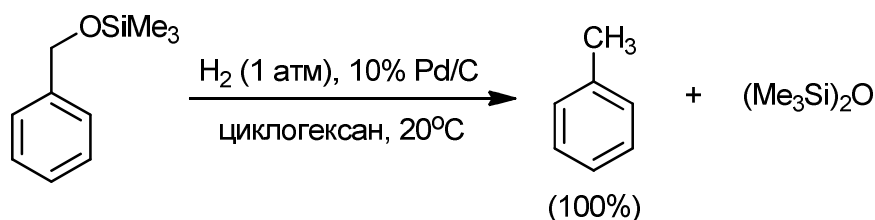




В случае триметилсилиловых эфиров енолов очень легко происходит нуклеофильное замещение при атоме кремния, а уходящей группой при этом является енолят-анион. Ниже приведены два примера реакций такого типа [26]:

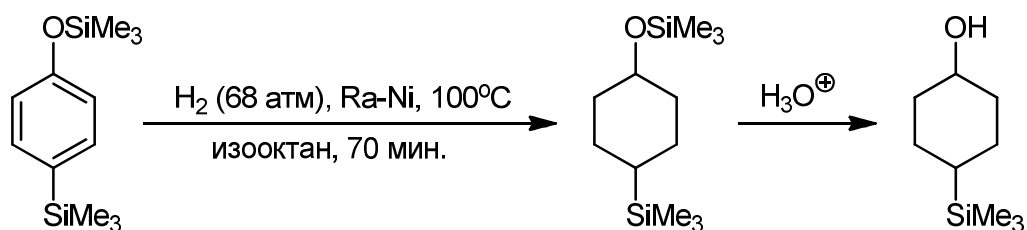


Триметилсилиловые эфиры спиртов бензильного типа очень легко подвергаются гидрогенолизу на палладиевом катализаторе [27]:

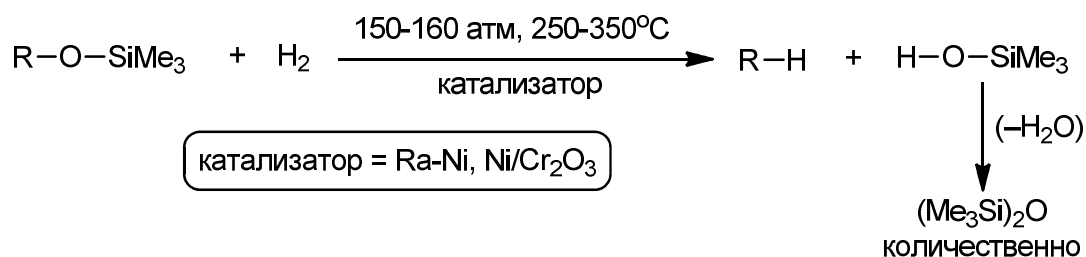


При этом разрывается связь C-O, а связь Si-O остается незатронутой.

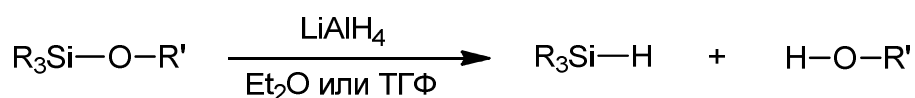
Напротив, TMS-защита фенолов выдерживает достаточно жесткие условия гидрирования, например [28]:



В этих условиях происходит гидрирование бензольного кольца. Тем не менее, известно, что при высокой температуре и давлении гидрирование на никелевых катализаторах приводит к расщеплению связей Si-O-C в простых силиловых эфирах [29]:

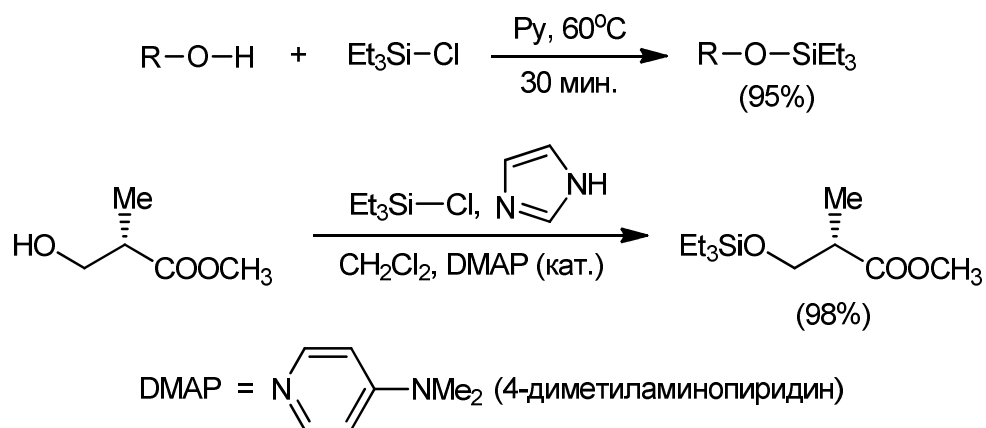


Следует помнить также, что соединения со связью Si-O восстанавливаются алюмогидридом лития до силанов [30]:

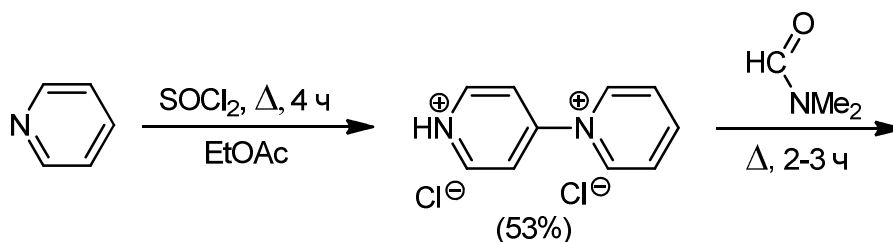


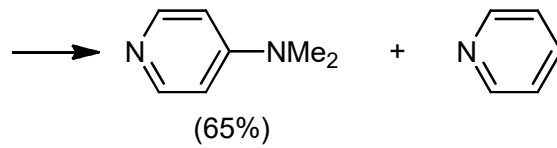
Триэтилсилильная (TES) защита спиртов

Методы создания этой защитной группы аналогичны методам создания TMS-защиты, например [31]:

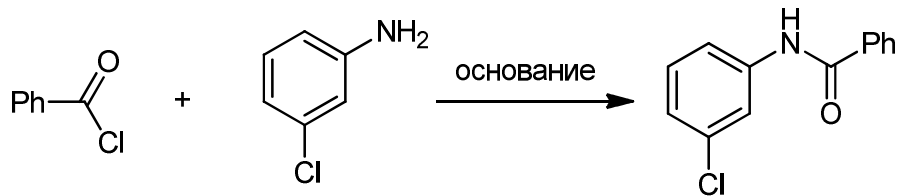


Использованный в последнем примере реагент DMAP является так называемым *гипернуклеофильным катализатором* [32]. Этот реагент получают, исходя из пиридина [33]:

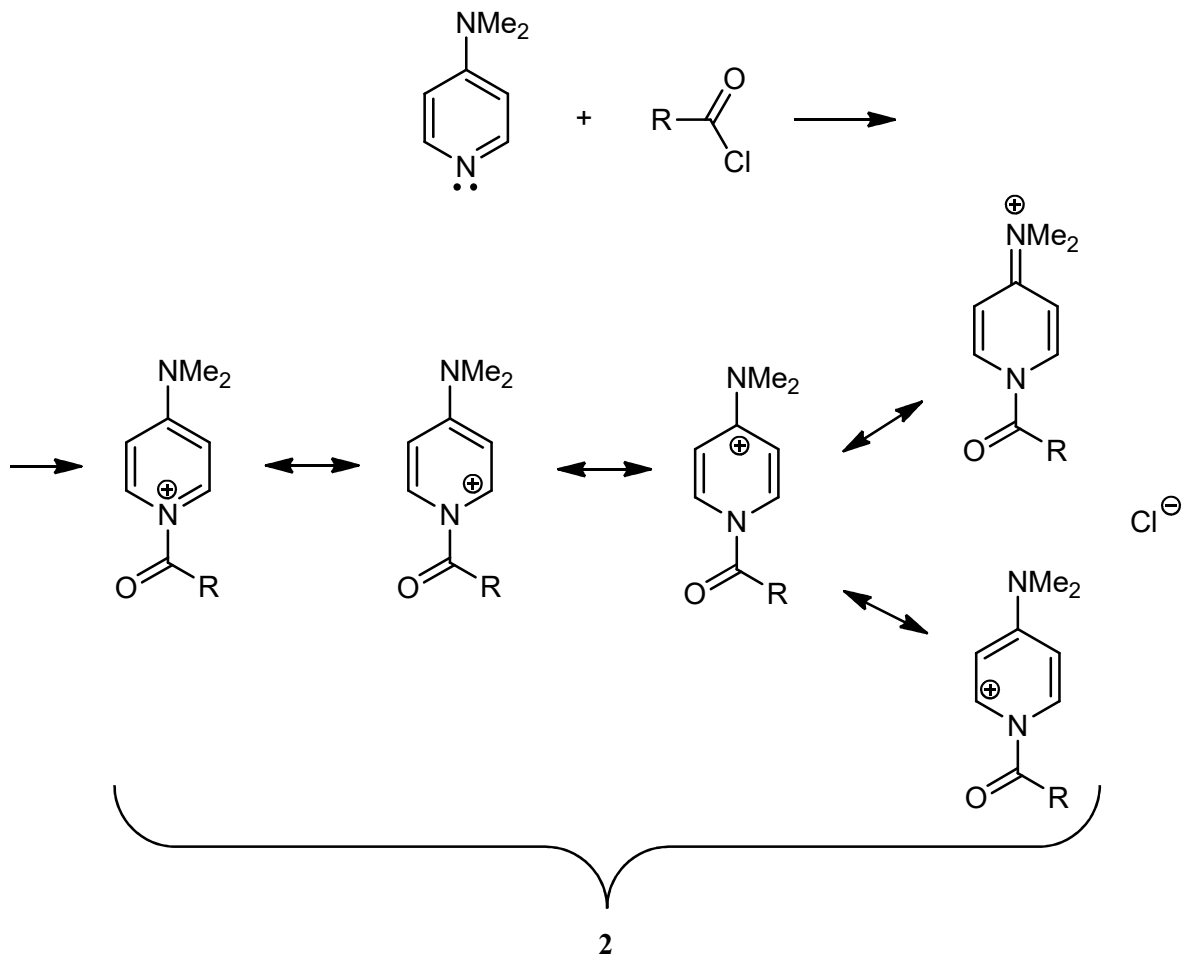




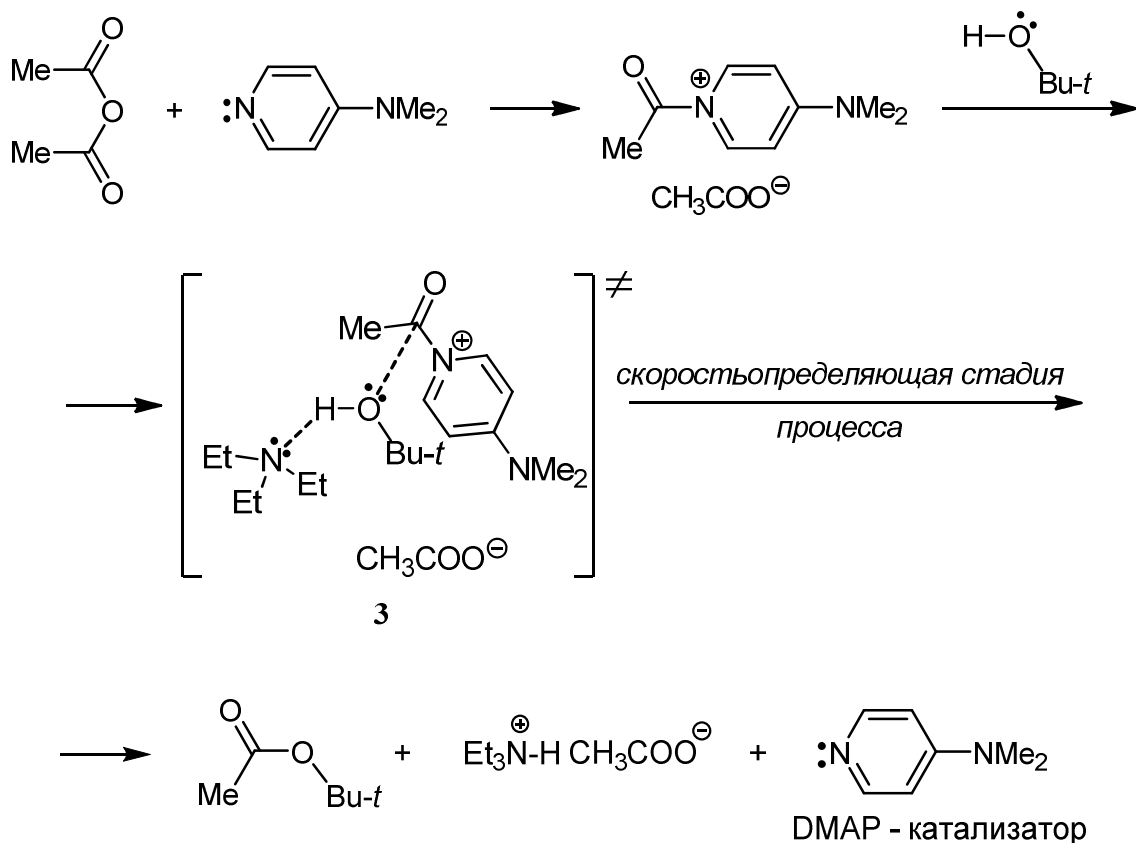
В 1967 г. советские химики Л. М. Литвиненко и А. И. Кириченко исследовали влияние добавок различных оснований на скорость реакции нуклеофильного замещения:



Они впервые обнаружили [34], что в присутствии DMAP эта реакция идёт в 10^4 раз быстрее, чем в присутствии пиридина. Поэтому DMAP и назвали гипернуклеофильным катализатором. Ранее [32] ускорение реакции объясняли эффективностью образования ацилиевой соли **2** в случае DMAP, которая и является ацилирующим агентом:

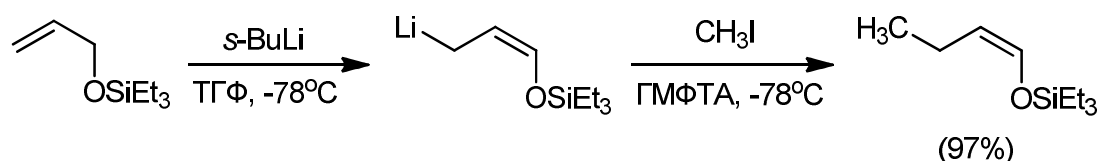


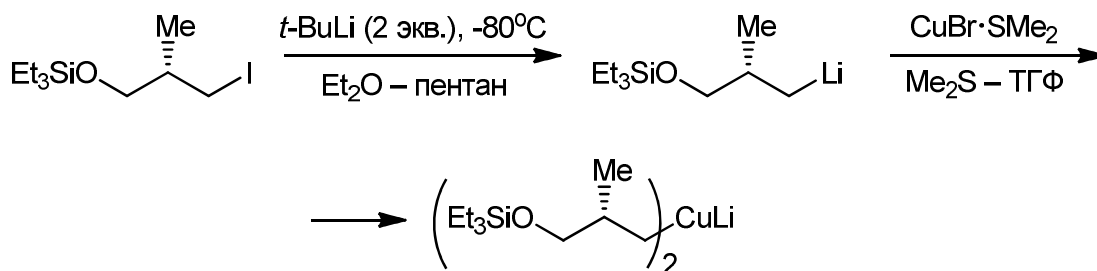
Более поздние исследования и расчеты [35,36] показали, однако, что роль ацилиевой соли заключается в *активации нуклеофила*, которая облегчает его *депротонирование* в скоростьопределяющей стадии процесса. Обычно катализ DMAP осуществляется в реакциях, в которых участвует независимое основание, как правило, триэтиламин, который берется в количествах, больших стехиометрических [35]:



Именно координация *tert*-бутилового спирта с карбонильной группой ацилиевой соли в комплексе **3** приводит к тому, что отрыв протона от молекулы спирта под действием триэтиламина облегчается. Расчет методом DFT показывает [37], что $\Delta H_{\text{активации}}$ этого процесса составляет 8,3 ккал/моль (34,8 кДж/моль).

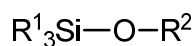
TES-защитная группа приблизительно в 10-100 раз более устойчива к воздействию многих реагентов, чем TMS-группа [38]. Так, TES-защита выдерживает действие литийорганических соединений при низкой температуре, что видно из приведенных ниже примеров [39]:





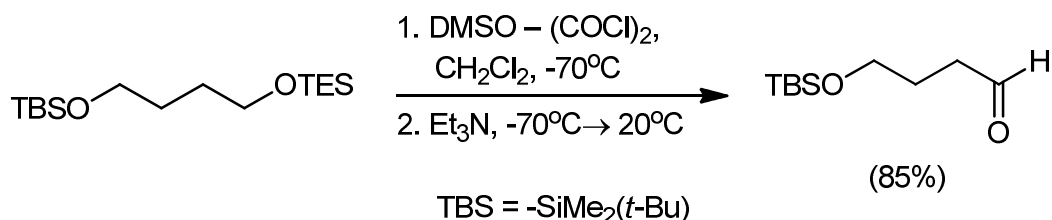
В отношении кремнийорганических защитных групп справедливо следующее общее правило [40]:

устойчивость защитной группы возрастает как при увеличении объёма групп R^1 при атоме кремния, так и при увеличении пространственных затруднений в радикале R^2 спирта:

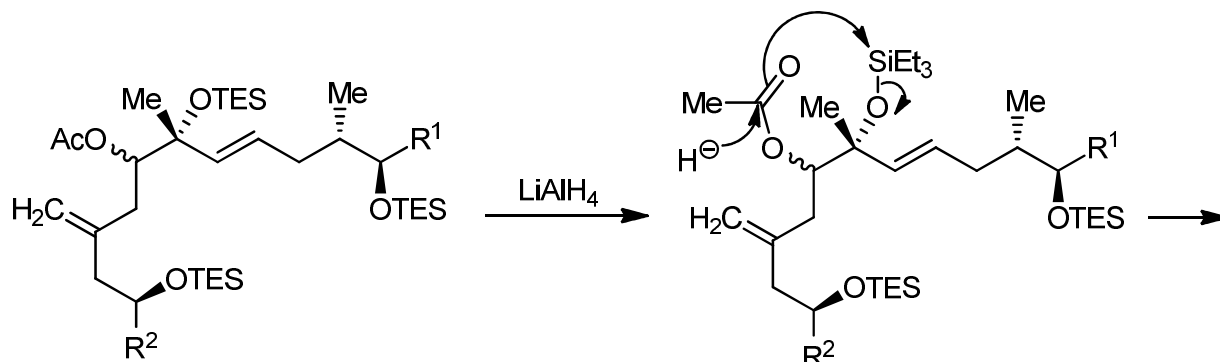


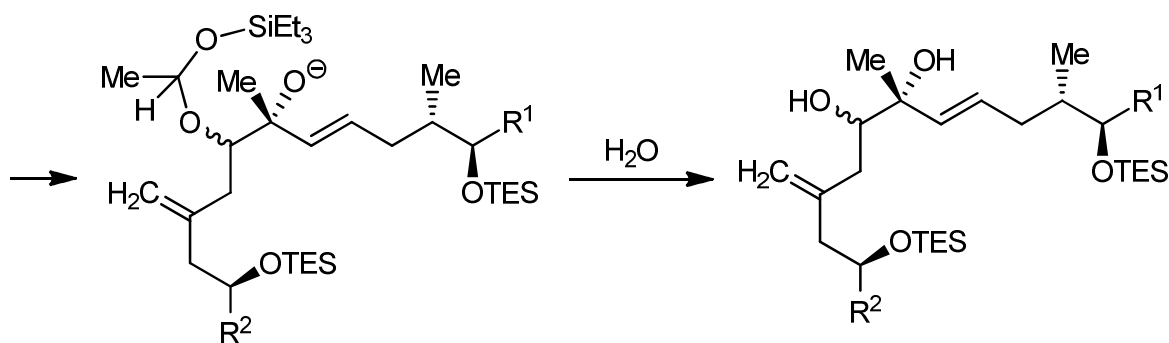
Все кремнийорганические защитные группы спиртов, как и следовало ожидать, не выдерживают условий окисления по Джонсу. При действии реагента Джонса вначале происходит гидролиз силилового эфира, а затем окисление образовавшегося спирта [41].

TES-защита, как и TMS-защита не выдерживает условий окисления по Сверну. В то же время другая, более пространственно затруднённая *трет*-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS или TBDMS) не изменяется при окислении по Сверну, например [42]:



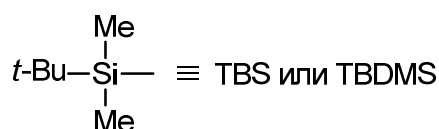
Действие алюмогидрида лития TES-защита спиртов выдерживает, за исключением тех специфических случаев, когда по соседству генерируется кислородный нуклеофил [43]:





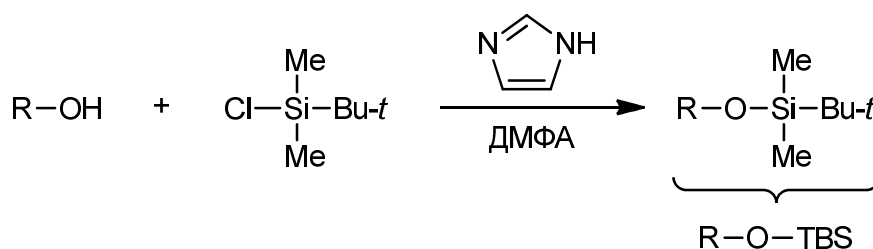
TES-защита удаляется действием тех же реагентов, которые удаляют TMS-защиту (кислоты, фторид-ионы), но в несколько более жестких условиях. Поэтому *иногда*, но не всегда, можно удалить TMS-защиту, не затронув TES-защиту.

трет-Бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS или TBDMS)

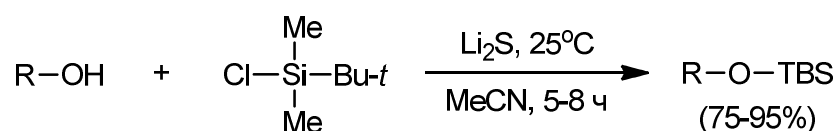


Впервые такую защиту использовал И. Кори [43]. Во всех случаях создания этой защиты исходным соединением кремния является *трет*-бутилдиметилхлорсилан, TBS-Cl. Ниже перечислены способы создания TBS-защиты, различающиеся другими используемыми при этом реагентами.

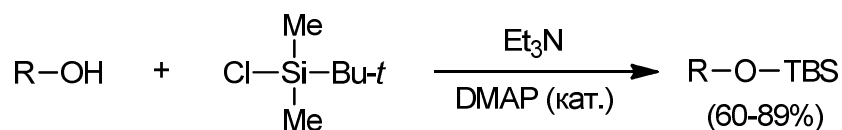
1) Создание защиты в присутствии имидазола [43,44]. Это самый распространённый способ создания данной защитной группы:



2) Другой эффективный метод создания TBS-защиты – использование в качестве основания сульфида лития [13]:



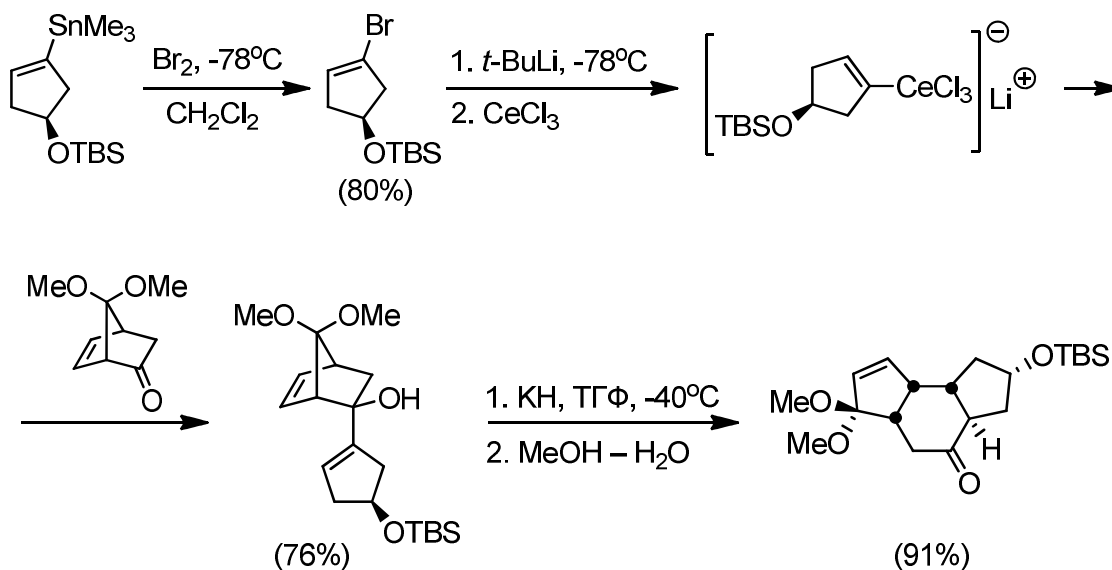
3) Очень хороший метод создания TBS-защиты – проведение реакции в присутствии триэтиламина как основания и 0,04-0,33 эквивалента DMAP в качестве гипернуклеофильного катализатора [45]:



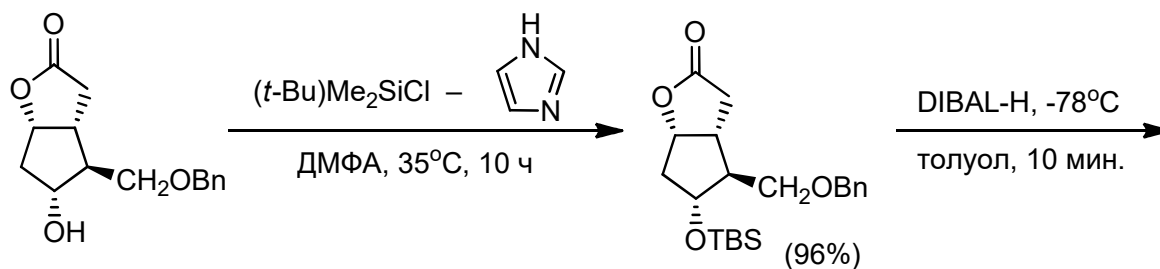
tert-Бутильный фрагмент, входящий в состав TBS-защитной группы, создает пространственные препятствия атаке нуклеофильных реагентов по атому кремния. Это обстоятельство, в сочетании с гидрофобностью, приносимой группой *t*-Bu, приводит к тому, что TBS-защита в 10^4 раз более устойчива к гидролизу, чем группа TMS и выдерживает действие воды в следующем интервале значений pH:

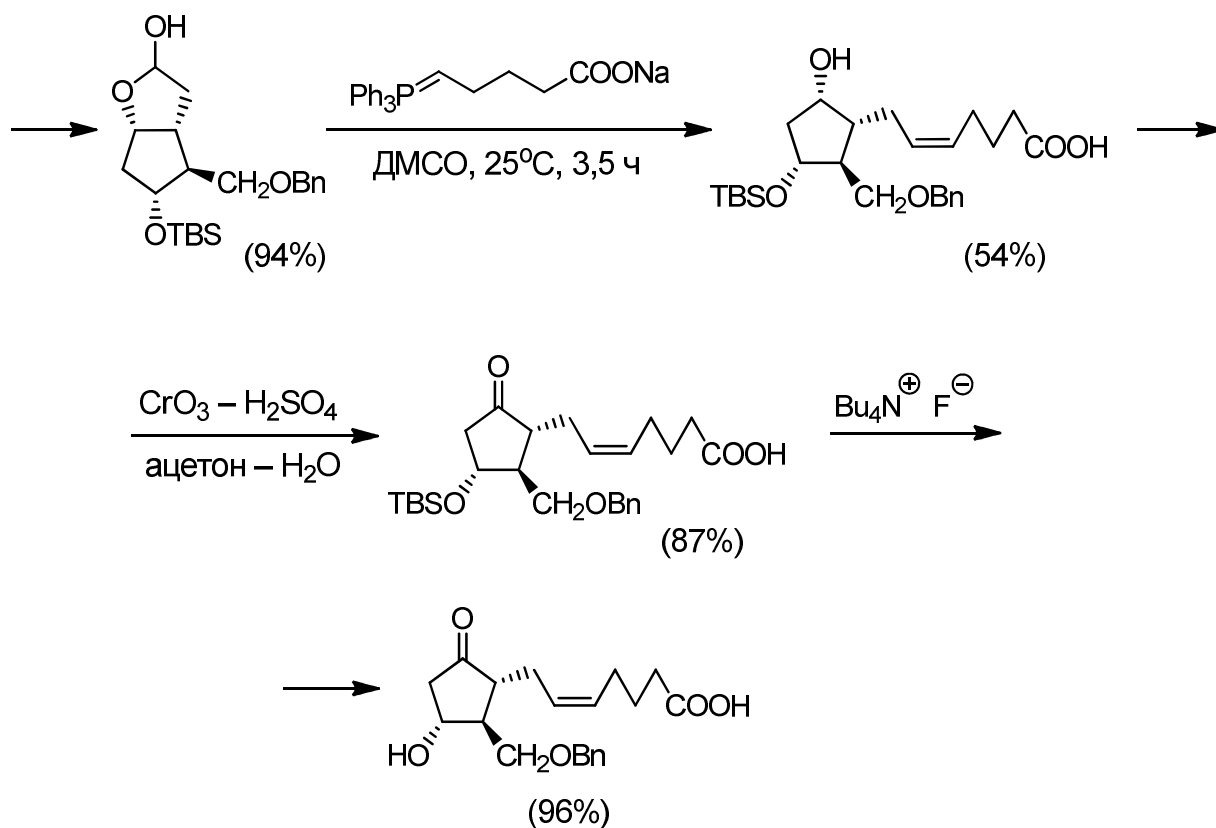
$$6 < \text{pH} < 12.$$

При $\text{pH} < 6$ и $\text{pH} > 12$ данная защита разрушается. В то же время, она выдерживает многие стадии синтеза без изменения, например [46]:



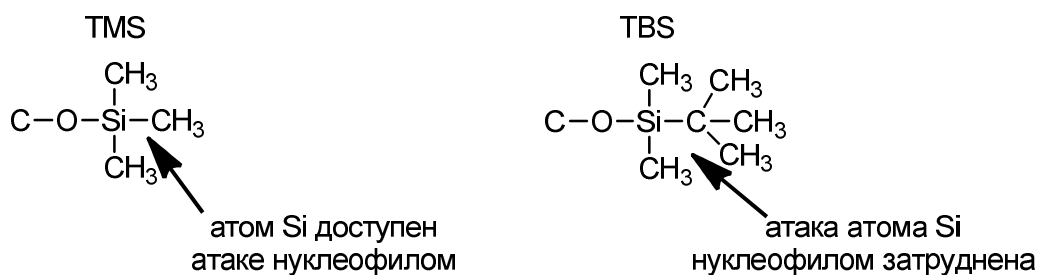
Ниже приведен еще один пример, который показывает устойчивость TBS-защиты спиртов по отношению к различным реагентам в ходе синтеза простагландина [43]:





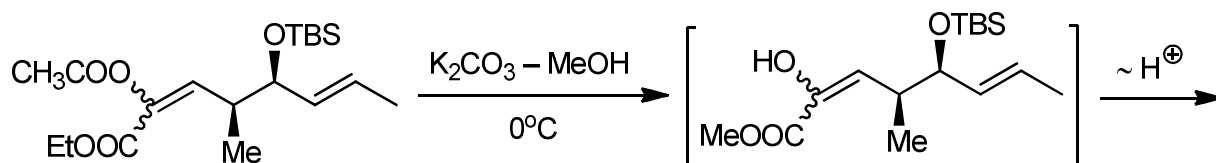
Важным отличием данной защитной группы является также её устойчивость к действию соединений R-Li и R-MgX.

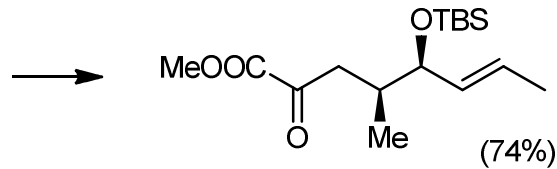
Такая устойчивость является следствием пространственных затруднений атаке нуклеофила по атому кремния:



Достоинствами TBS-защиты, кроме того, являются:

1) устойчивость к действию водно-спиртовых растворов оснований, например, к сочетанию $K_2CO_3 - MeOH$ в тех условиях, в которых происходит расщепление ацетатов, например [47]:



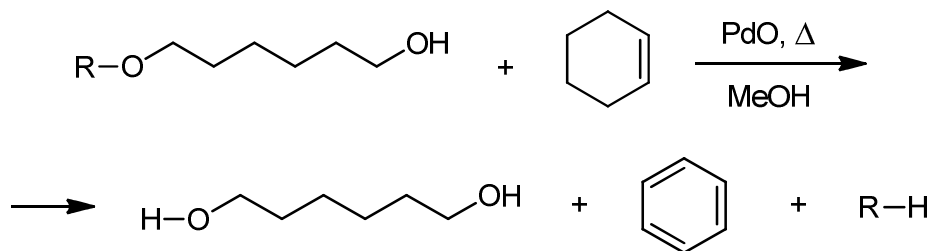


2) устойчивость к действию таких восстановителей, как LiAlH_4 , DIBAL-H, Na/NH_3 (жидк.);

3) устойчивость в условиях окисления по Джонсу (об этом свидетельствует приведенный выше пример синтеза простагландина);

4) устойчивость в условиях расщепления тетрагидропираниловых эфиров действием бромида магния в эфире [48].

TBS-защита, как и TMS-защита, не выдерживает условий гидрирования на палладиевом катализаторе. В этом отношении гораздо более устойчива триизопропилсилильная (TIPS) защита [49]:



R = TBS 1 ч (95%)

R = TIPS 18 ч (92%)

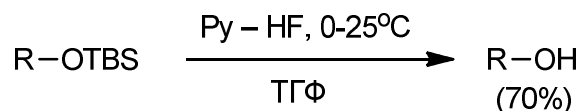
Неустойчива TBS-защита также к действию следующих реагентов:



Если же нужно целенаправленно удалить TBS-защитную группу, следует воспользоваться теми же реагентами, которые применяются для удаления TMS-защитной группы, а именно [43, 50]:



Удобный метод удаления TBS-защитной группы – действие HF и пиридина в ТГФ [51]:



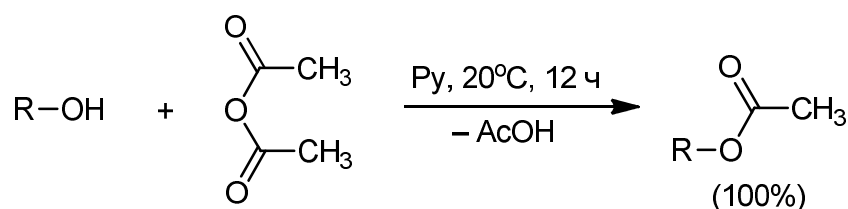
В этих условиях не разрушаются циклические ацетали и ТНР-эфиры [52].

Помимо спиртов, TBS-группу можно использовать также для защиты тиолов, аминов и карбоновых кислот [53].

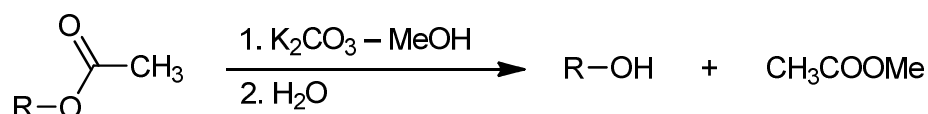
Защита спиртов путём превращения их в сложные эфиры

Ацетатная защита

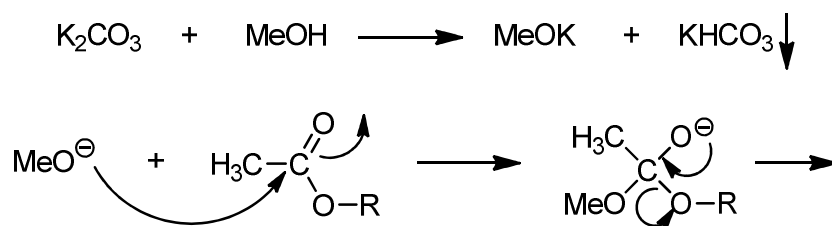
Спиртовую группу можно защитить, превратив её в сложноэфирную. Наиболее распространённый способ создания ацетатной защиты заключается в действии уксусного ангидрида [54]:

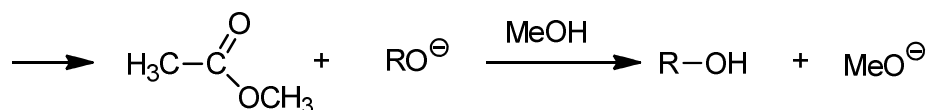


Превращение спирта в ацетат защищает его от окисления. Удаляется ацетатная защита легко – действием безводного карбоната калия в метаноле [55]:



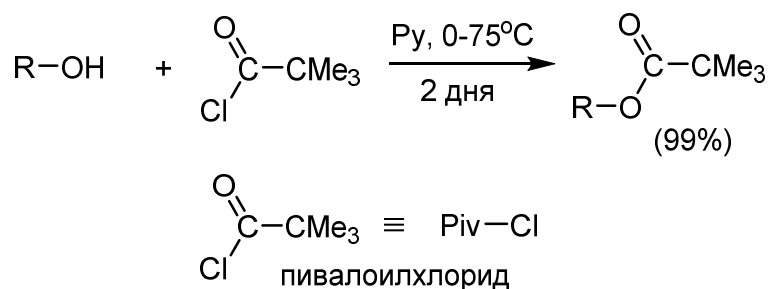
Эта реакция представляет собой, по сути, переэтерификацию, катализируемую основанием, в роли которого выступает метилат калия, образующийся при взаимодействии карбоната калия с метанолом [20, 21]:



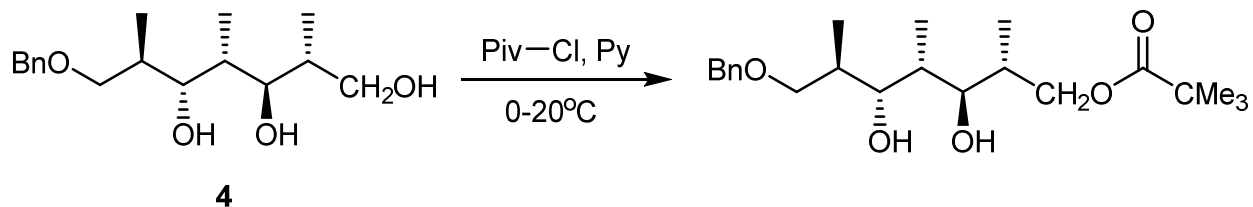


Пивалоильная защита

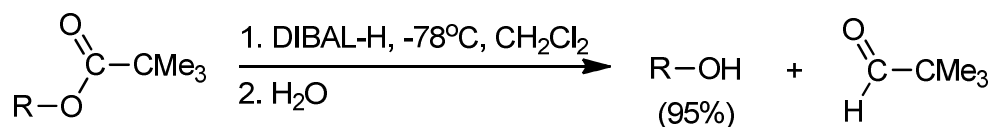
Это удобная защита, позволяющая ввиду пространственных затруднений защищать первичные спиртовые группы в присутствии вторичных. Создаётся защита следующим путём [56]:



Так, в соединении **4** сложный эфир пивалево́й кислоты создаётся только с участием первичной спиртовой группы:

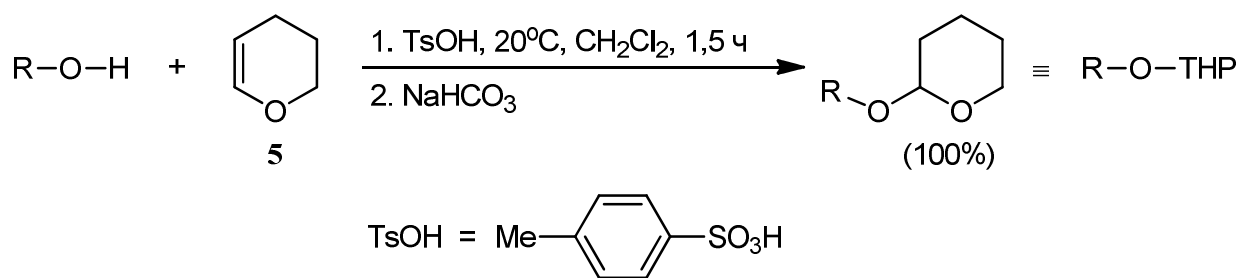


Удаляется пивалоильная защитная группа восстановлением – действием DIBAL-H [51]:

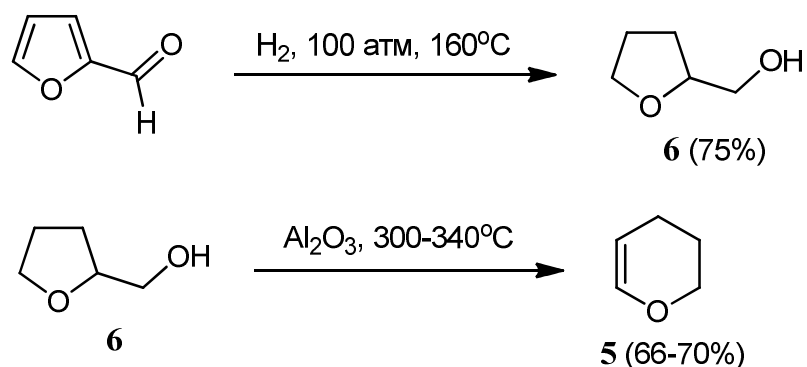


Тетрагидропиранильная защита (THP)

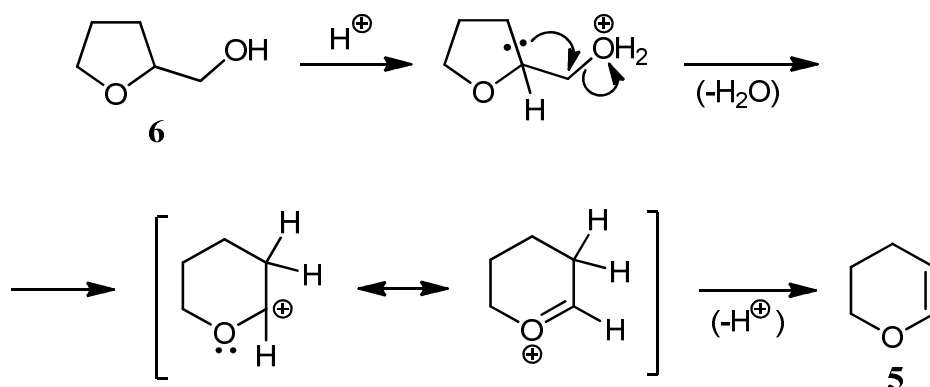
Тетрагидропиранильная защитная группа для спиртов очень популярна. Она легко создаётся, устойчива ко многим воздействиям и легко удаляется. Защита создаётся действием на спирт дигидропирана (**5**) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [57]:



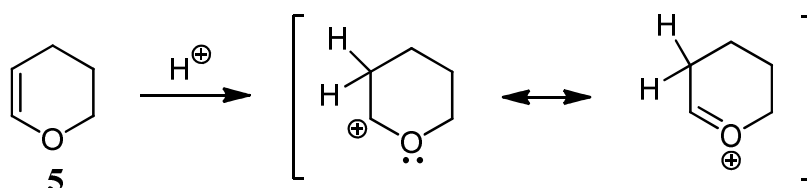
Дигидропиран (**5**) – доступный реагент. В одном из методов его получения исходят из фурфуrolа, который вначале гидрируют до тетрагидрофурфурилового спирта (**6**). Дегидратация последнего, сопровождающаяся перегруппировкой, приводит к соединению **5** [58].

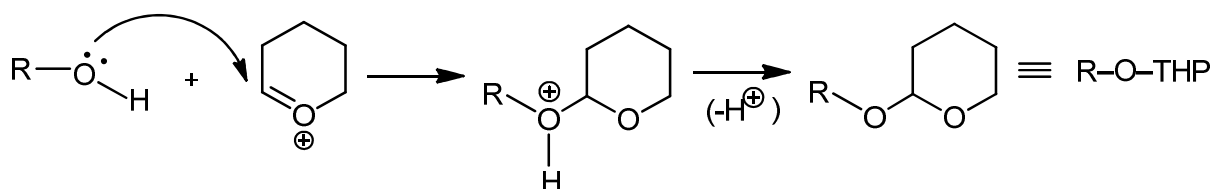


Механизм дегидратации **6** можно представить следующей схемой:



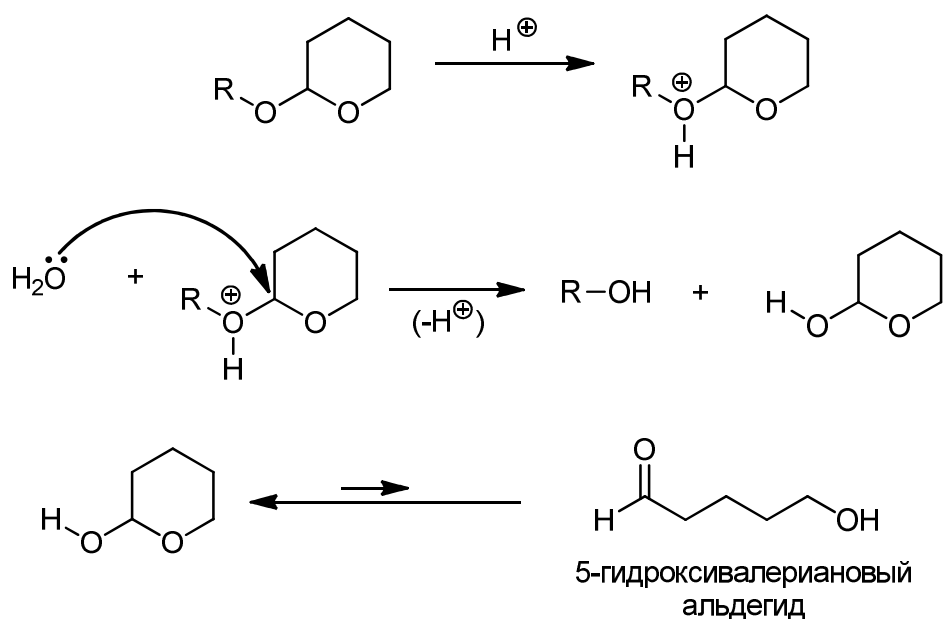
Дигидропиран (**5**) – это, по сути, виниловый эфир. Он легко присоединяет воду и спирты при катализе кислотой:



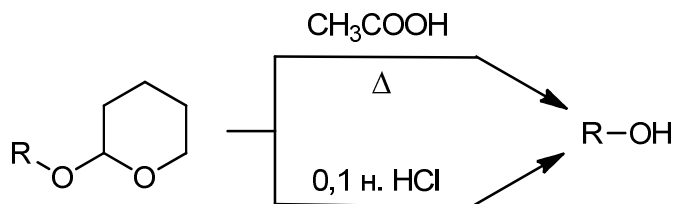


Это обстоятельство позволяет легко создавать ТНР-защиту для спиртов и карбоновых кислот.

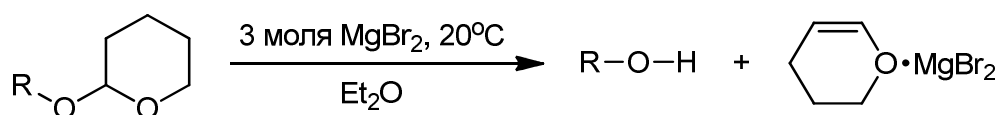
Защита устойчива к действию многих щелочных агентов и легко удаляется действием воды при $\text{pH} < 6$, поскольку ТНР-защищенный спирт представляет собой, по сути, ацеталь. При действии на него водной кислоты происходят следующие превращения:



Для удаления защиты обычно используют такие методы:



Эта защита удаляется также кислотами Льюиса, например, безводным бромидом магния [48]:



Следует отметить, что в этих условиях не разрушаются TBS- и MOM-эфиры.

Поскольку тетрагидропираниловые эфиры очень чувствительны к воздействию кислот, их следует получать непосредственно перед использованием и хранить в сухом состоянии при возможно более низкой температуре. При использовании THP-защиты следует помнить, что:

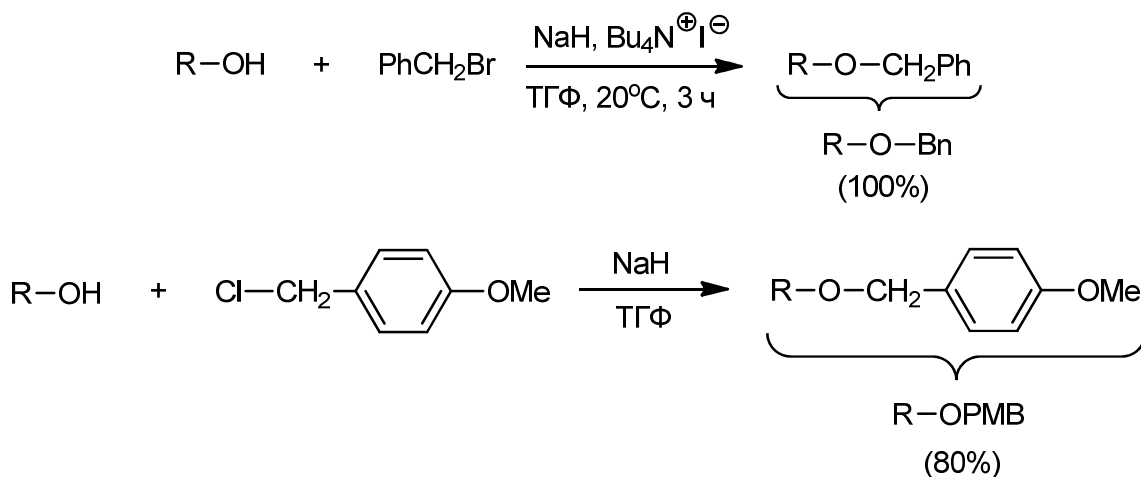
THP-защита устойчива
к гидролизу при pH 6 -12;
к действию различных оснований,
RLi, RMgX, LiAlH₄, DIBAL-H, CrO₃-Py

THP-защита разрушается
при pH < 4;
при действии
AlCl₃, O₃ при -50°, MgBr₂, RCOOH при 50°,
Br₂ - CCl₄;
при нагревании выше 250°C

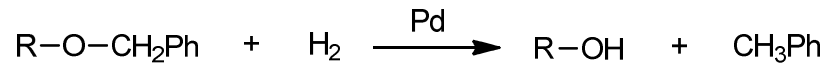
Из других защитных групп для спиртов следует, прежде всего, назвать бензиловые и *n*-метоксибензиловые эфиры.

Бензиловые (Bn) и *n*-метоксибензиловые (PMB) эфиры

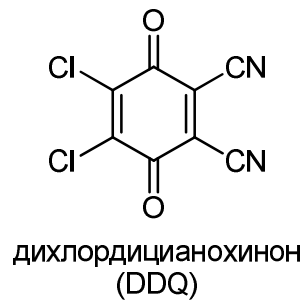
Создаются эти защитные группы в сходных условиях, а именно, действием на спирт соответственно, бензилбромид или *n*-метоксибензилхлорида в присутствии основания [59]:



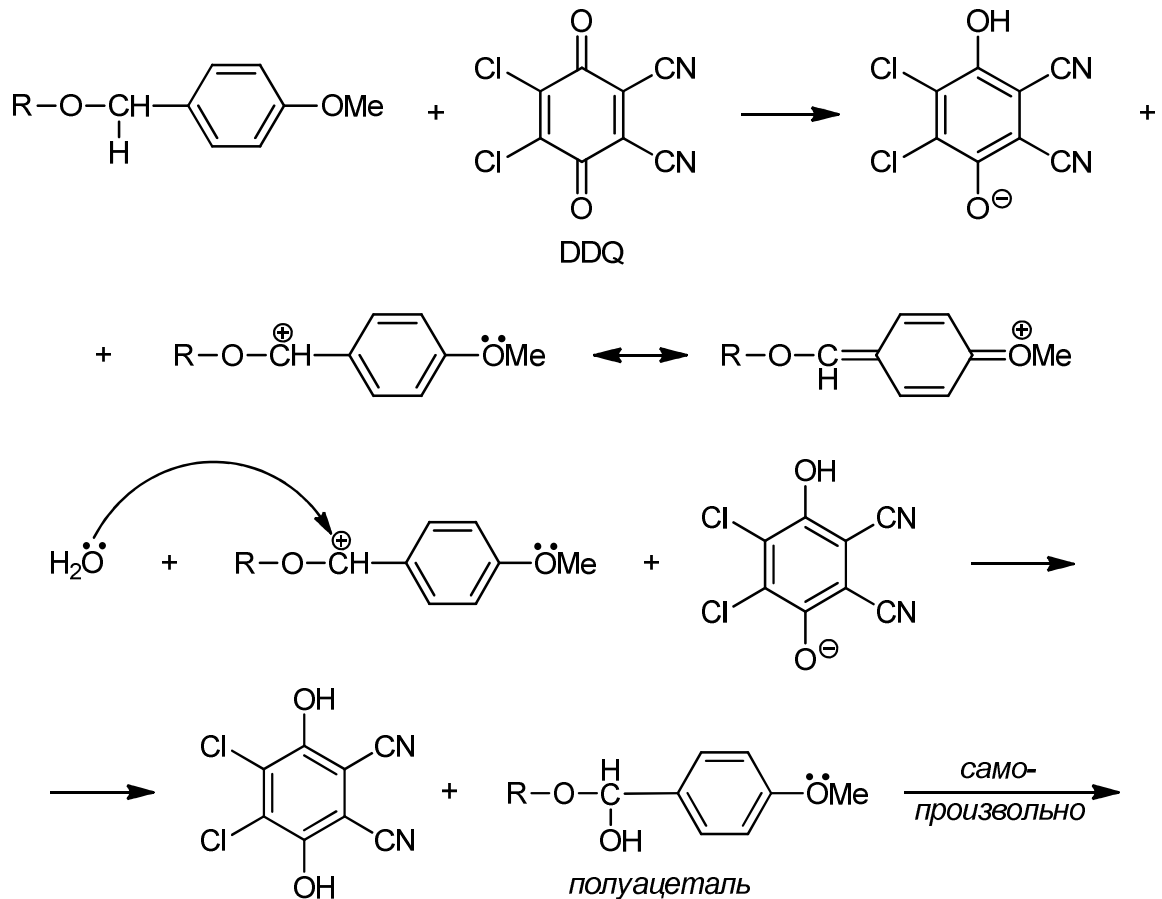
Поскольку бензиловые эфиры легко подвергаются гидрогенолизу, и Вп-, и РМВ-защиты удаляются при действии водорода в присутствии катализатора:

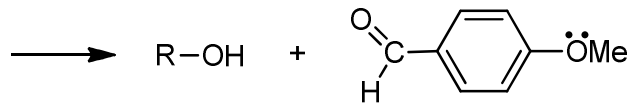


Особенность и, одновременно, достоинство РМВ-эфиров состоит в том, что эти эфиры разрушаются при действии окислителя – специфического хинона – дихлордицианохинона (DDQ) [60]:



Удаление РМВ-защиты происходит за счет отрыва окислителем гидрид-иона из бензильного положения. Этот отрыв облегчается присутствием в молекуле *n*-метоксигруппы, резонансно стабилизирующей образующийся бензильный карбокатион:



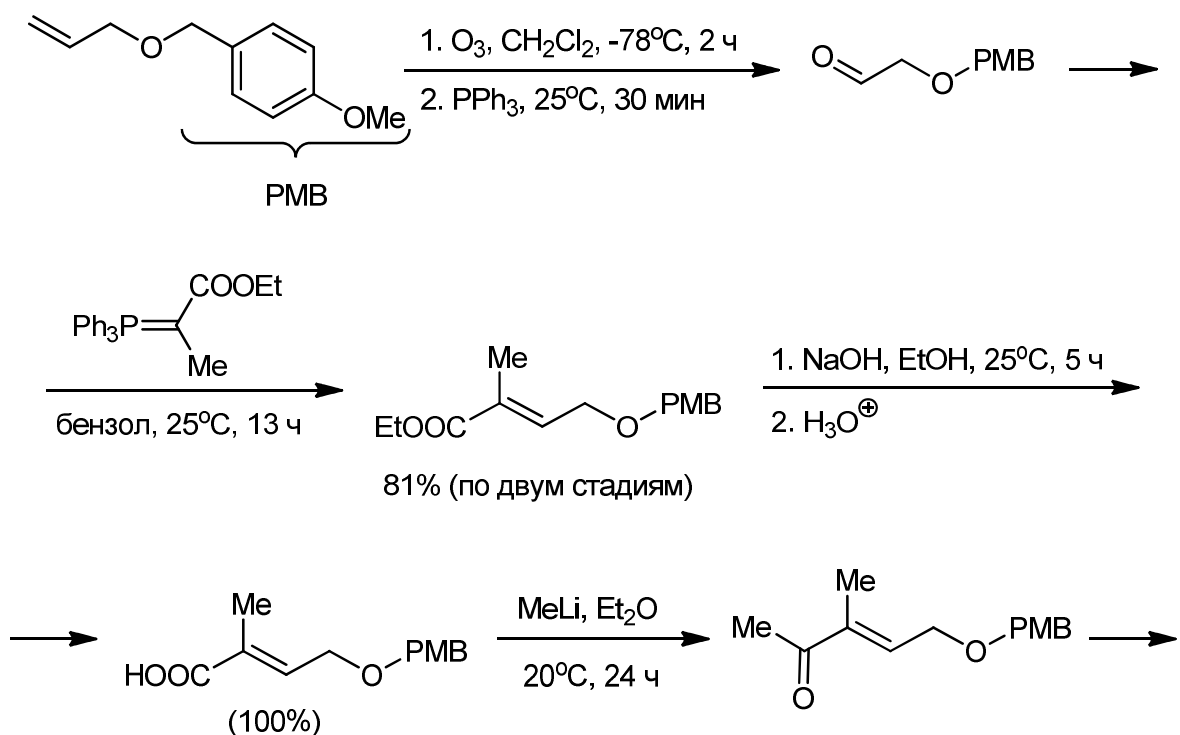


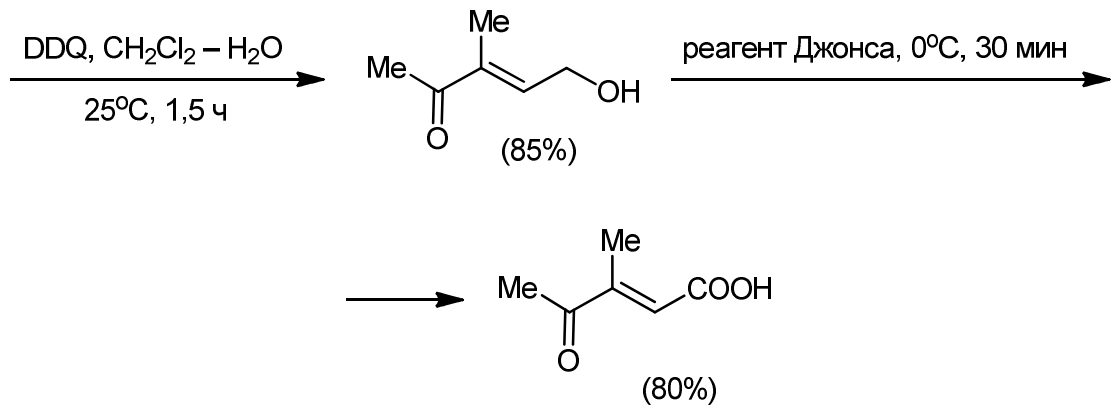
Такой вариант удаления защитной группы свойственен *только для п-метоксибензиловых* (PMB), но не *бензиловых* (Bn) эфиров, которые устойчивы к действию окислителей. За исключением этого момента, устойчивость *п*-метоксибензиловых эфиров к воздействию различных реагентов аналогична устойчивости бензиловых эфиров, а именно:

Бензиловые эфиры устойчивы
в кислой и щелочной среде ($2 < \text{pH} < 12$);
к действию RLi, RMgX, Zn/HCl, Al/Hg,
восстановителей и окислителей

Бензиловые эфиры разрушаются
при гидрировании: H_2/Ni , Pd, Pt;
при действии Na - NH_3 , AlCl_3 , HBr

Ниже приведен пример использования PMB-защитной группы, демонстрирующий устойчивость этой защитной группы на различных стадиях синтеза [61]:





Защитные группы для спиртов позволяют показать пример ортогональной стабильности таких групп (рис. 3). Использование различных защитных групп, способных к удалению в различных условиях и с помощью разных по химической природе реагентов, позволяет провести избирательную модификацию соответствующих спиртовых групп в целевом субстрате.

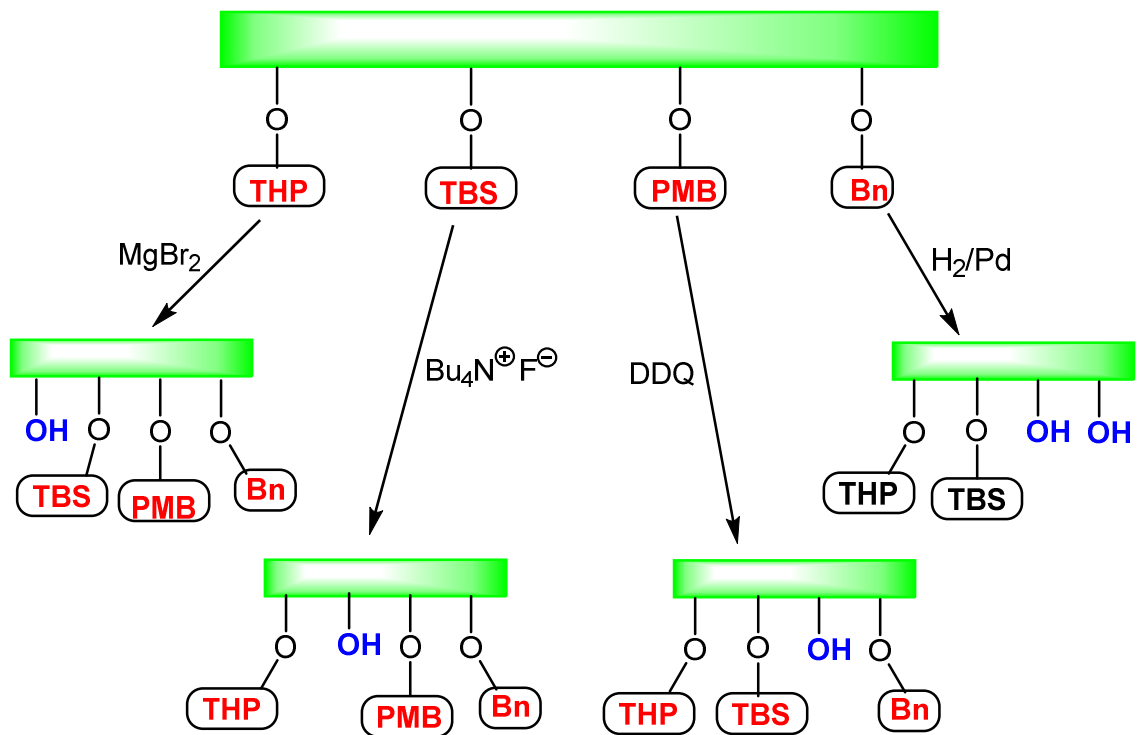
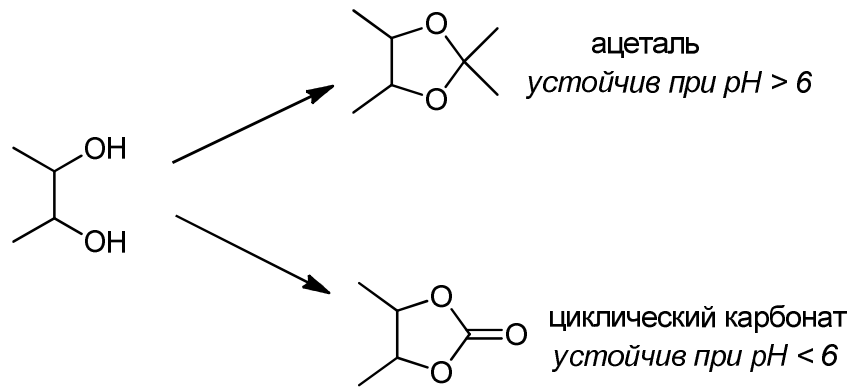


Рисунок 3. Ортогональная стабильность защитных групп для спиртов.

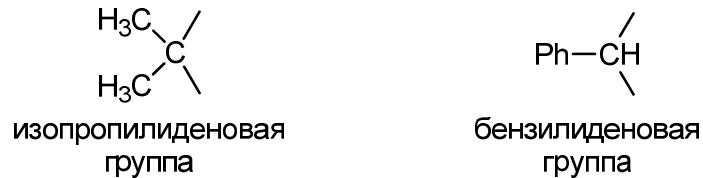
Защита НО-группы в гликолях

Для защиты гликолей используют два существенно различных подхода: превращение гликоля в циклический ацеталь, либо в циклический карбонат:

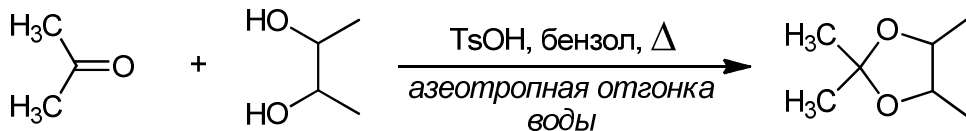


Циклические ацетали

Наибольшее применение находят изопропилиденная и бензилиденная защитные группы:

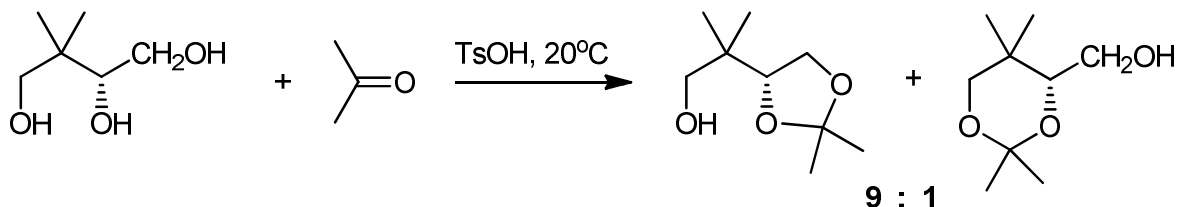


Образование изопропилиденной защиты:

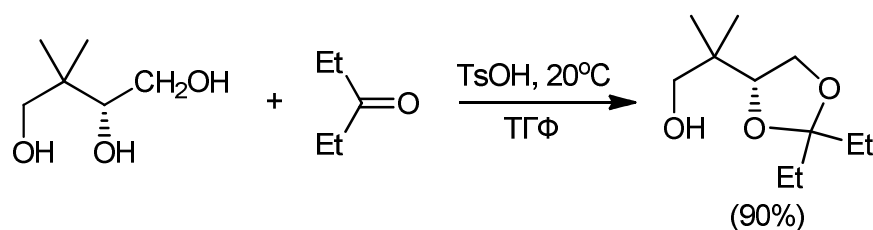


Аналогично, исходя из бензальдегида, создаётся бензилиденная защитная группа.

Если в соединении присутствуют 1,2- и 1,3-диольные фрагменты, то изопропилиденная защита создаётся преимущественно по 1,2-диолу [62]:



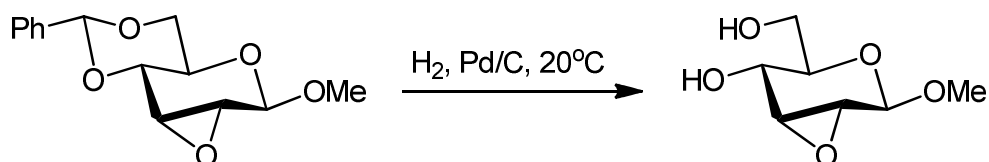
Диэтилкетон в тех же условиях дает производное *только* по 1,2-диолу [63]:



Ацетальные защитные группы
устойчивы в нейтральной и щелочной среде;
они устойчивы к действию:
LiAlH₄, NaBH₄, RLi, RMgX
CrO₃·2Py, NaIO₄, Pb(OAc)₄, Ag₂O

Ацетальные защитные группы
разрушаются в кислой среде;
Бензильденные производные
разрушаются также при гидрировании

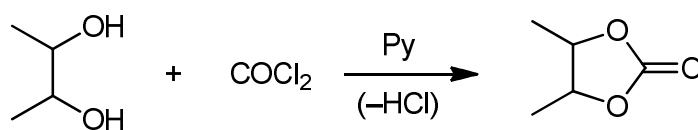
Так, бензильденная защита, помимо действия кислоты, легко удаляется при встряхивании раствора соединения с палладием на угле в атмосфере водорода:



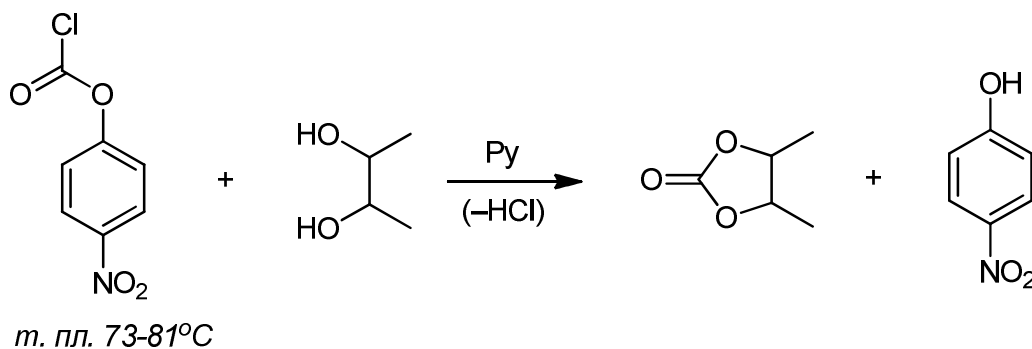
Циклические карбонаты

Циклические карбонаты легко образуются из *цис*-1,2-диолов, однако известны также карбонаты – производные *транс*-1,2-диолов [64], а также 1,3-диолов [65].

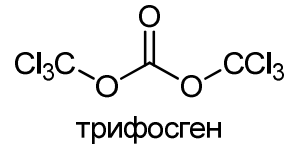
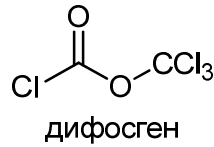
Первоначальный способ создания такой защиты заключался в действии на диол фосгена в присутствии пиридина:



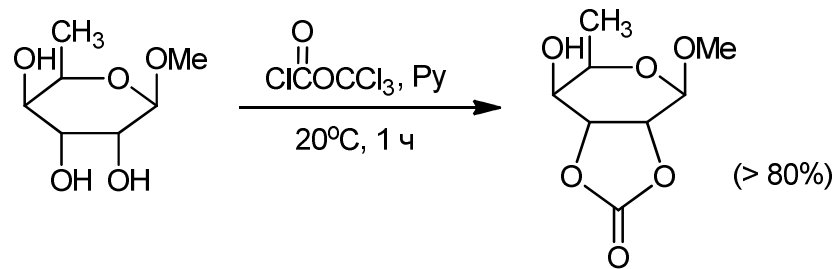
Однако этот способ неудобен ввиду опасности работы с фосгеном. Сейчас используются другие реагенты, например, *n*-нитрофенилхлоругольный эфир:



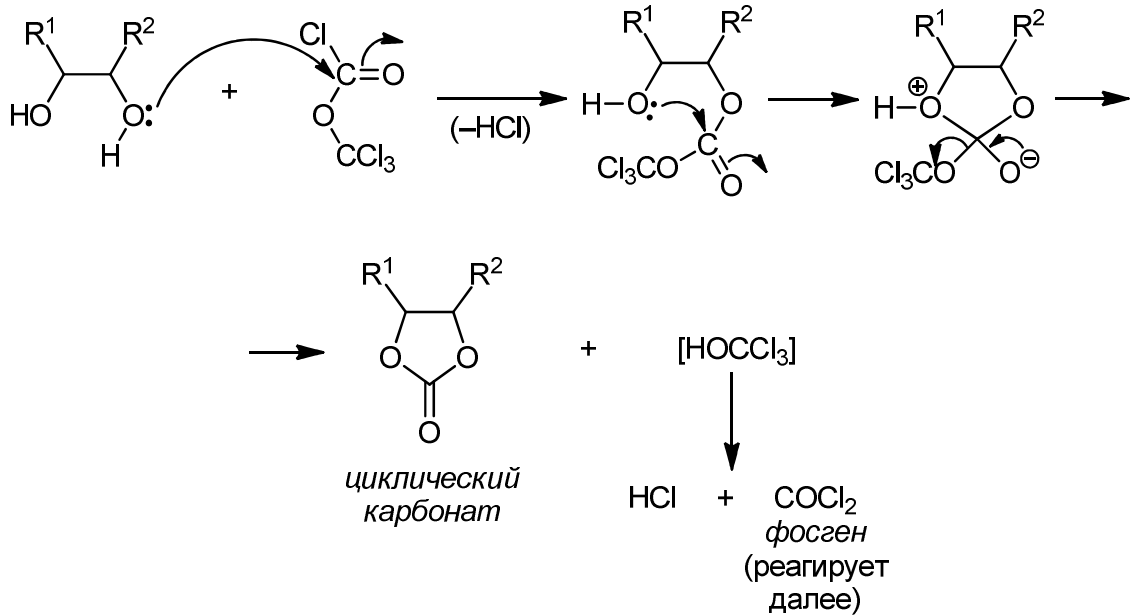
Удобными реагентами являются также специфические эфиры угольной кислоты – дифосген и трифосген:



Так, например, действует дифосген [66]:

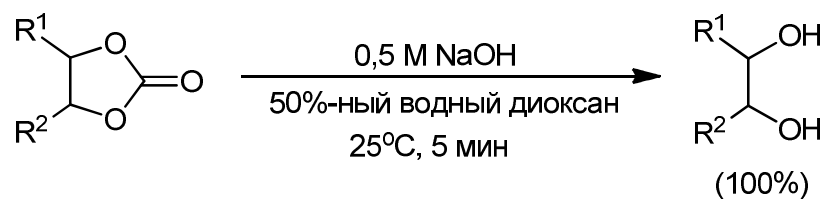


Реакция происходит по следующему механизму:



Циклические карбонаты устойчивы к кислотному гидролизу (AcOH , HBr , $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-MeOH}$) [67]. Они более устойчивы к щелочному гидролизу, чем обычные сложные эфиры.

Удаляется такая защитная группа при действии щёлочи, например, [68]:

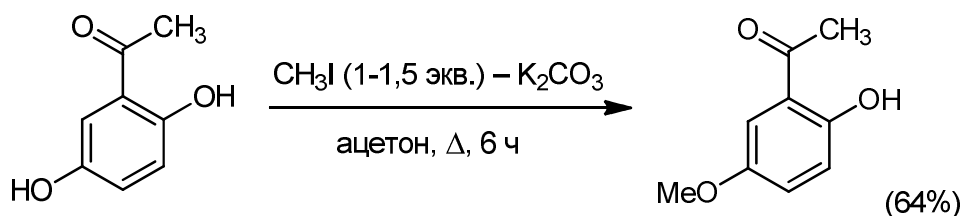


Защита устойчива к гидрированию

Защита не выдерживает действия:
MeONa, RLi, RMgX, LiAlH₄, димсил-Na.

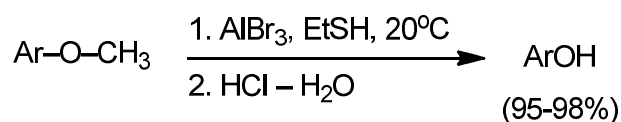
Защитные группы для фенолов

Проще всего создаётся CH₃O-защитная группа, которая весьма устойчива к самым разным воздействиям [69,70].

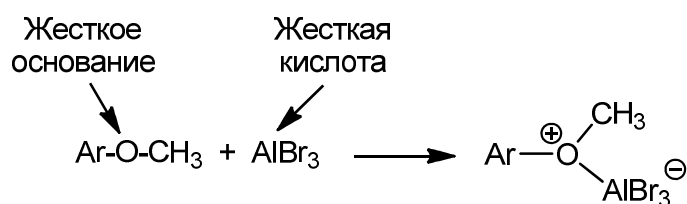


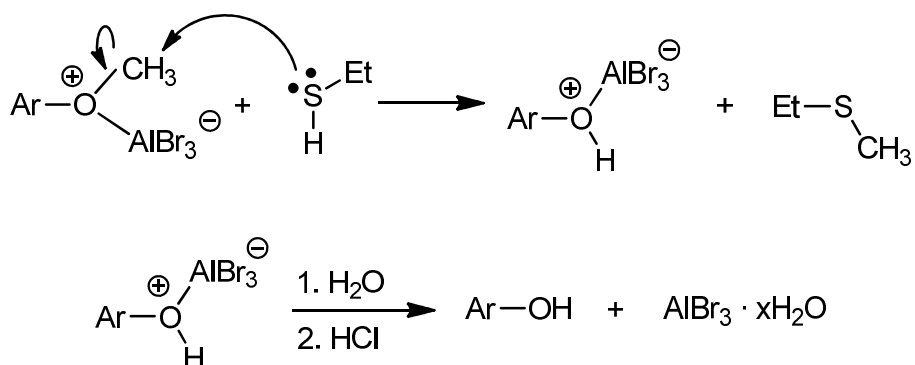
Для этих же целей можно использовать действие диметилсульфата в присутствии NaOH [71].

Защитная группа Ar-O-CH₃ разрушается с трудом. Обычно для этого необходимы сильные кислоты Льюиса, такие как AlCl₃, AlBr₃, BBr₃, BCl₃:

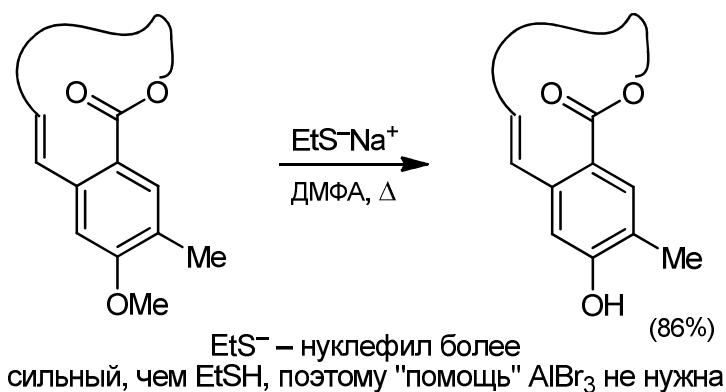


Расщепление эфира проводят в присутствии мягкого нуклеофила EtSH [72] или Me₂S [73]. Эти нуклеофилы служат «ловушкой» (trap) CH₃-группы. Тот же эффект достигается и в случае метилалкиловых эфиров, причем эфиры вторичных спиртов реагируют с сохранением стереохимической конфигурации хирального центра [74,75]. На основании этого предложен возможный механизм расщепления метиловых эфиров фенолов в этих условиях [76]:

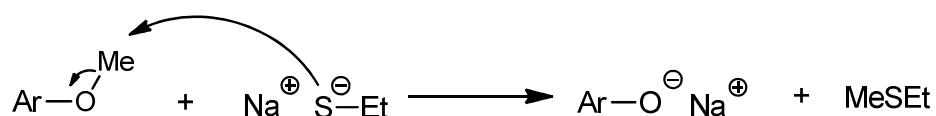




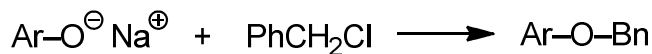
Наиболее удобным способом расщепления ариметилловых эфиров является нагревание этих эфиров с $\text{EtS}^- \text{Na}^+$ в ДМФА [77,78]. Данный подход был использован в синтезе макролидного антибиотика Мильбемицина β_3 [79].



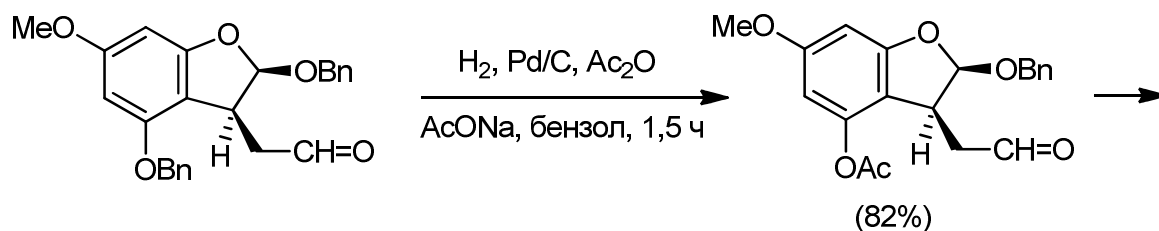
Механизм реакции, по-видимому, такой:

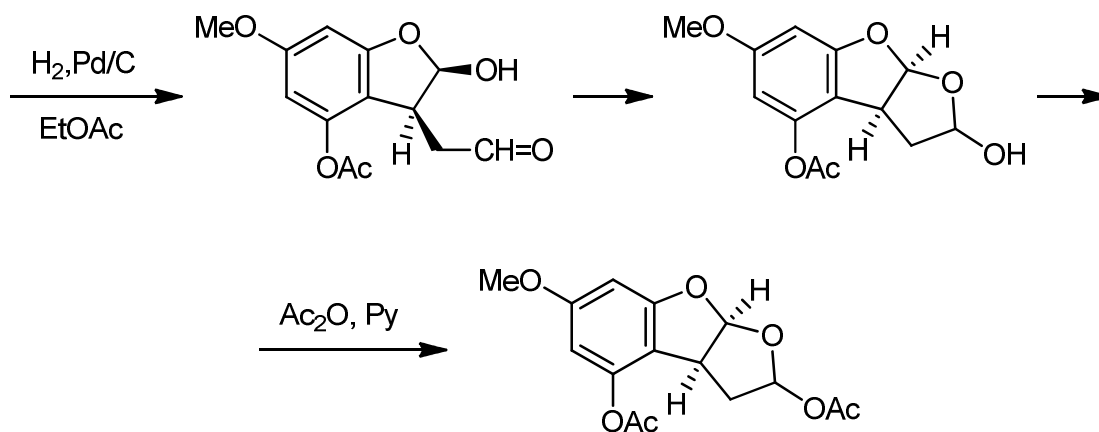


Сложность с удалением защиты отсутствует в случае бензиловых эфиров, которые очень легко образуются, например [80]:



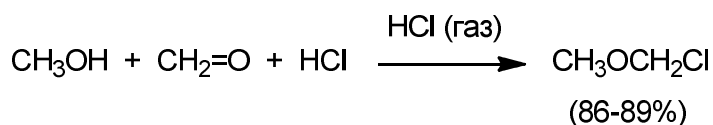
Эти эфиры легко расщепляются гидрогенолизом, например, [81]:



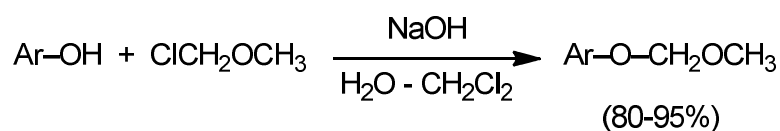


Это соединение потребовалось Г. Бюхи для синтеза афлатоксина M_1 – канцерогенного метаболита *Aspergillus* и *Penicillium*. Гидрогенолиз в данном случае проводят в две стадии. На каждой из стадий процесс заканчивают после поглощения эквимольного количества водорода.

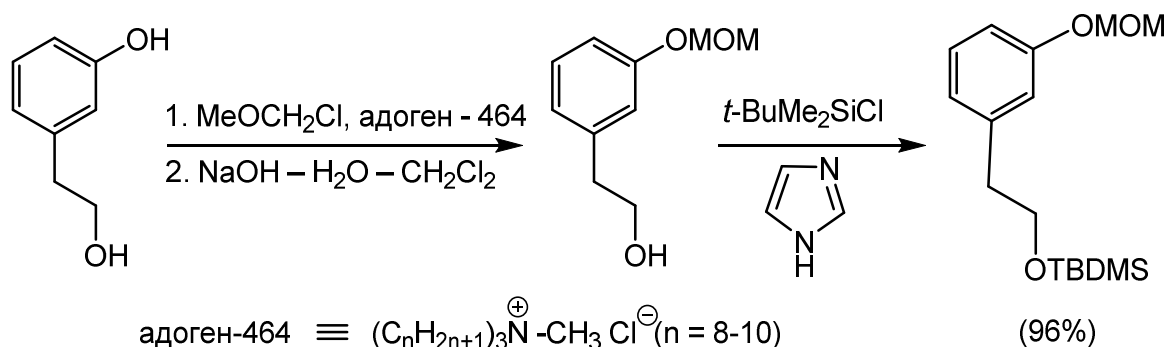
Еще одна защитная группа, используемая для фенолов – метоксиметильная (MOM)-группа. Для её создания используют метилхлорметиловый эфир, который легко доступен [82]:



Защита фенола создаётся при действии этого эфира на фенолят натрия [83]:



Данный метод позволяет создать MOM-защиту фенольной HO-группы и оставить незатронутой спиртовую HO-группу [41]:



МОМ-защита устойчива к гидролизу
в щелочной и слабокислой среде:

$$4 < \text{pH} < 12$$

МОМ-защита устойчива
к LiAlH_4 , NaBH_4 , RLi , RMgX

При значениях $\text{pH} < 2$ защита разрушается
очень легко, не выдерживает действия кислот
Льюиса (AlCl_3 , SnCl_4), медленно реагирует
с надкислотами и совершенно не выдерживает
условий окисления по Джонсу.

МОМ-защита устойчива ко многим реагентам и сохраняется на протяжении нескольких стадий синтеза, как это видно на примере синтеза 13-дезоксидельфонина из *o*-крезола [84] (см. схемы 1 и 2).

Схема 1. Синтез 13-дезоксидельфонина [84].

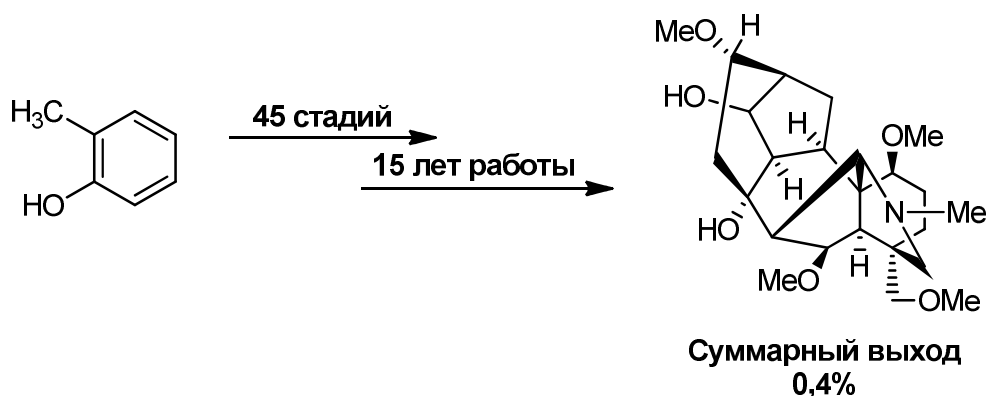
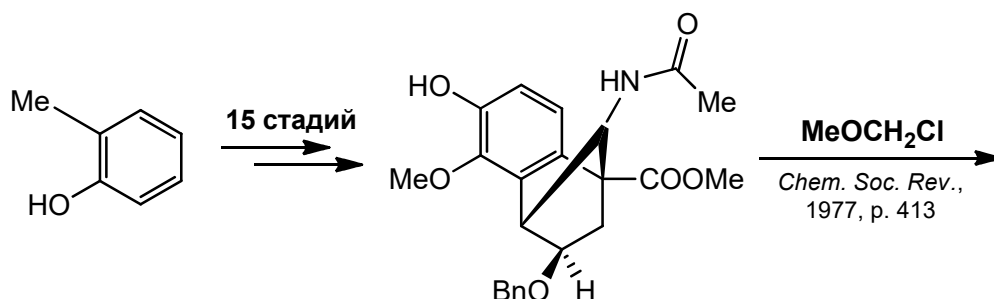
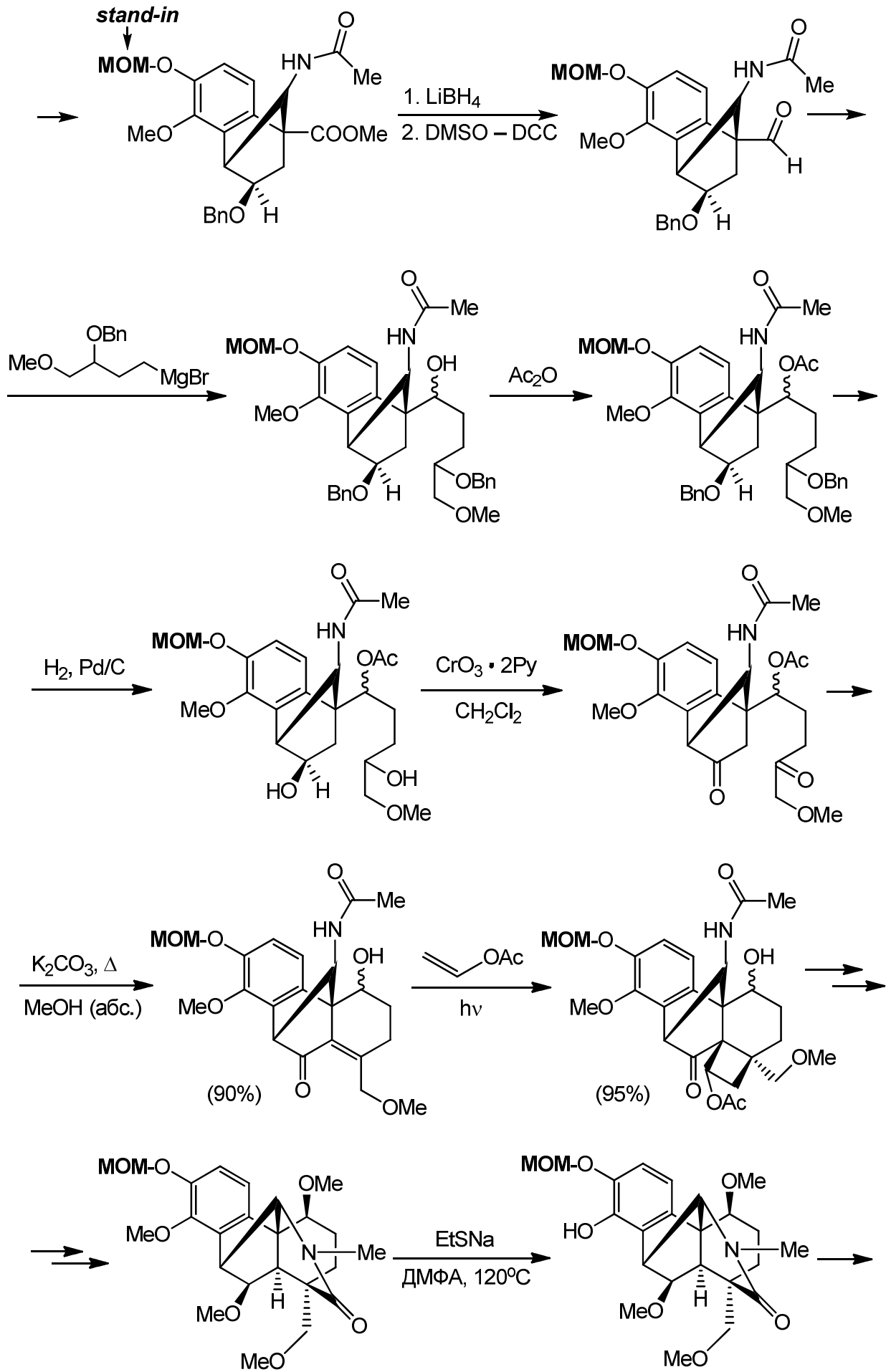
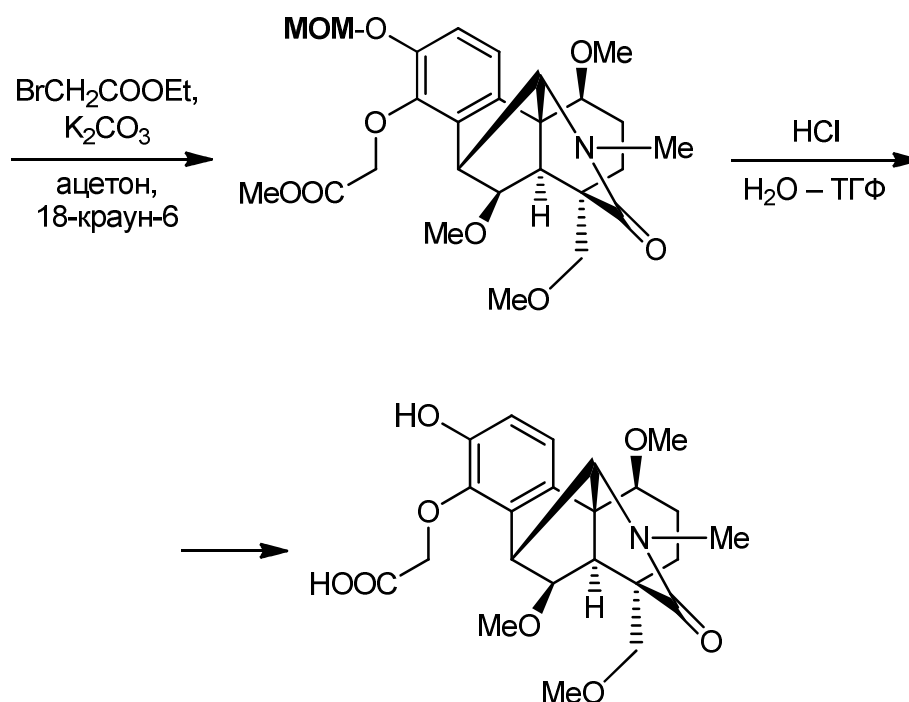


Схема 2.

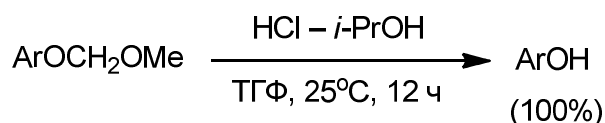






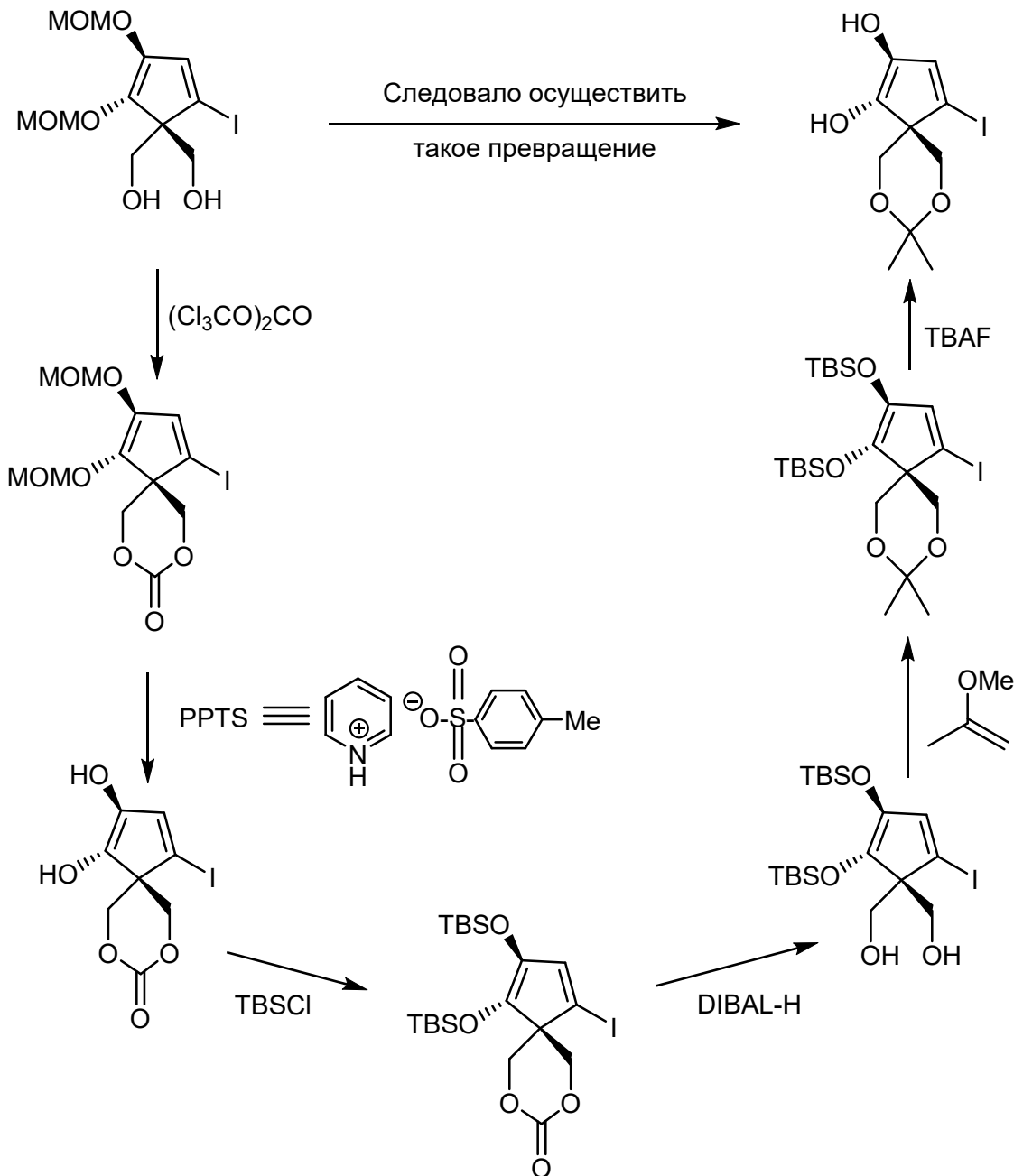
MOM-защиту называют защитой типа “*stand-in*” (дублер). Это кинематографическая терминология. При подготовке съемки эпизода в процессе настройки освещения, расположения декораций функции актера выполняет другой человек – дублер (*stand-in*). После того, как все детали налажены, его место занимает собственно актер. Так и в приведенном примере синтеза дезоксидельфонина MOM-защита охраняла одну из фенольных HO-групп до тех пор, пока все окружение было создано нужным образом. После этого защиту удалили и продолжили синтез, используя открывшуюся фенольную HO-группу.

Удаляется MOM-защита в кислой среде, например [85]:



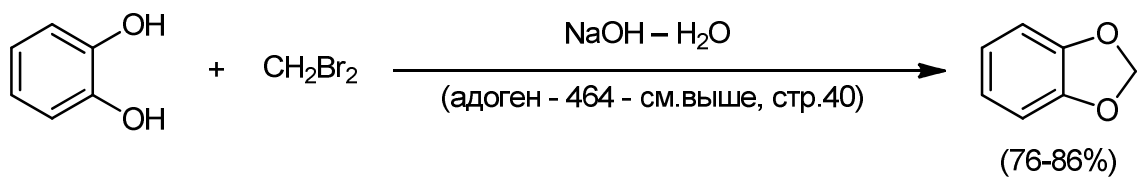
Для фенолов используют также ТНР и фенацильную (PhCOOCH_2-) защитные группы.

Ниже приведен показательный пример ортогональной стабильности защитных групп с использованием MOM-защиты [86]:

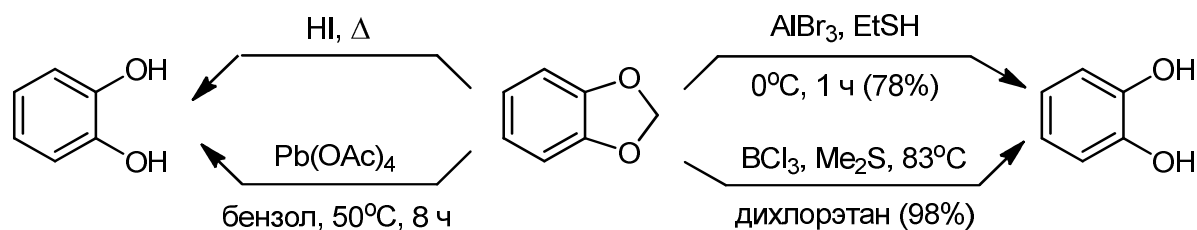


Защита двухатомных фенолов

Весьма эффективна здесь метилендиокси-защита – образование метиленацетала
[87]:



Ранее использовавшиеся методы создания этой защиты требовали безводных условий и апротонных растворителей. Метилendiокси-защита устойчива ко многим реагентам. Она не выдерживает действия HI при 100°C, иногда магнийорганических соединений. Защита разрушается при действии Na/NH₃, AlCl₃, HBr.



Защитные группы для карбоксильной (COOH) функции

Как правило, группа COOH создаётся в синтезе на таком этапе, что её защита не требуется. Всё же потребность в защите карбоксильной группы встречается. При этом можно выделить два случая:

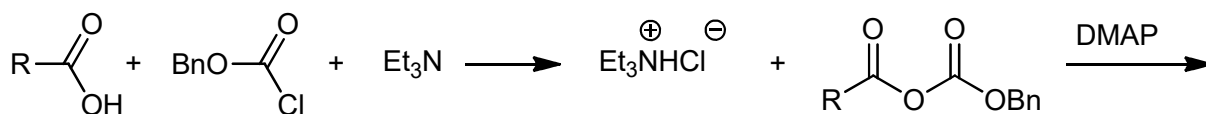
- 1) требуется создать защиту по отношению к действию B₂H₆, R₂CuLi, NaBH₄.
- 2) требуется создать защиту по отношению к действию RLi и RMgX.

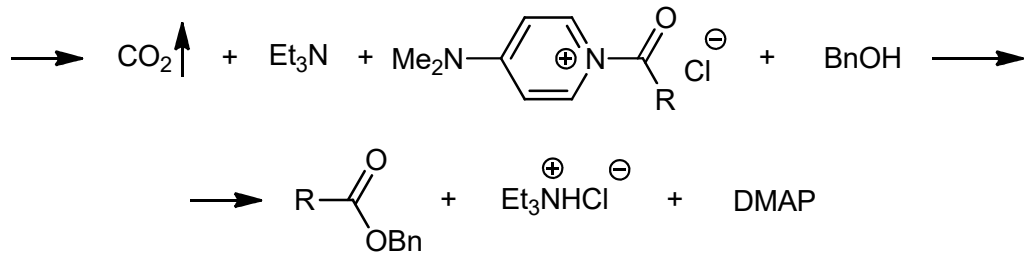
Легко создаются бензиловые эфиры карбоновых кислот. Они легко могут быть разрушены в мягких условиях – гидрогенолизом. При этом не затрагиваются многие другие функциональные группы. Есть два метода получения бензиловых эфиров карбоновых кислот.

а) Действие бензилхлорформиата (Cbz-Cl) [88]:



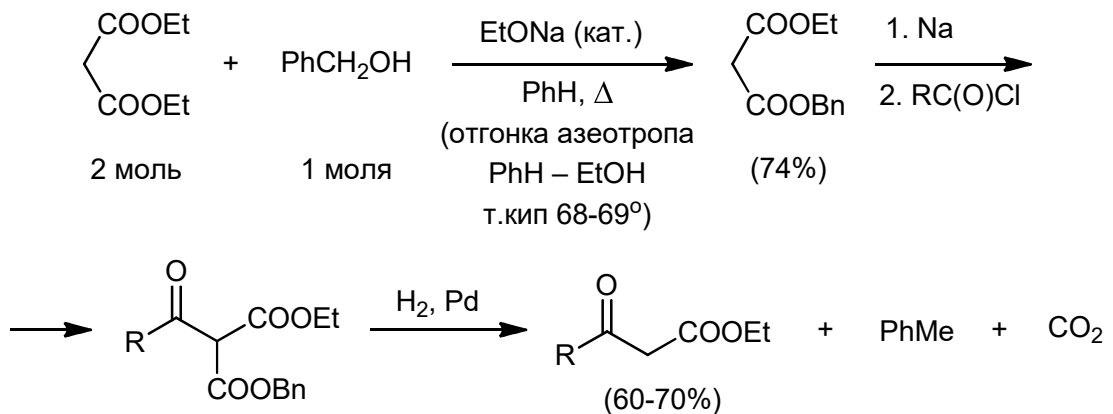
Реакция идёт по следующему механизму [89]:



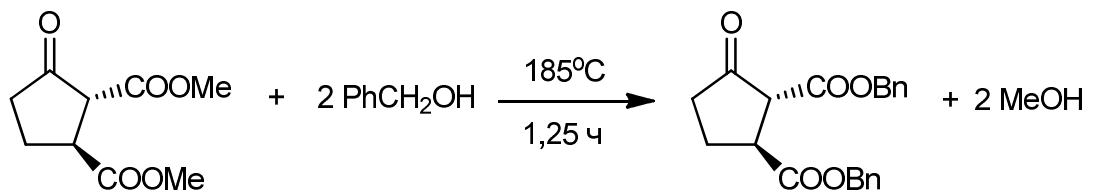


б) Переэтерификация

Для переэтерификации используются метиловые эфиры карбоновых кислот. Стандартный вариант – переэтерификация, катализируемая основанием, например [90]:



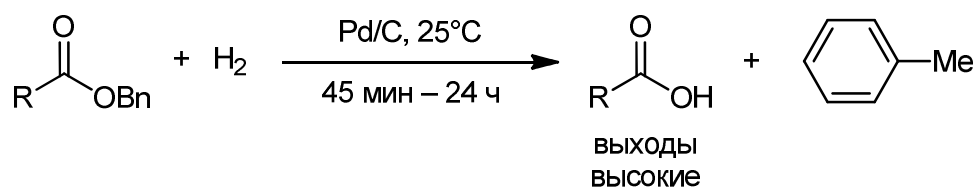
Другой вариант – термическая переэтерификация метиловых эфиров, например [91]:



Бензиловые эфиры устойчивы к действию H_2O в интервале $1 < \text{pH} < 10$, а также B_2H_6 , NaBH_4 , R_2CuLi , окислителей.

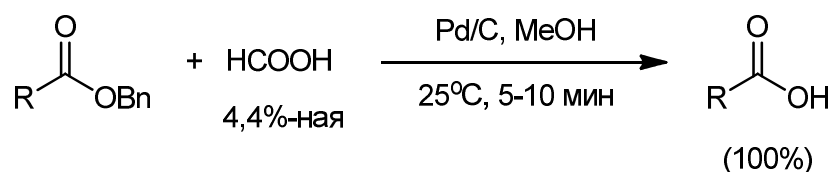
Бензиловые эфиры разрушаются при действии H_2O при $\text{pH} < 1$ и $\text{pH} > 10$, а также RLi , RMgX , LiAlH_4 , DIBAL-H , $\text{H}_2/\text{Ra-Ni}$, Pd , Pt ; Na/NH_3

Бензиловые эфиры разрушаются гидрогенолизом [92]:

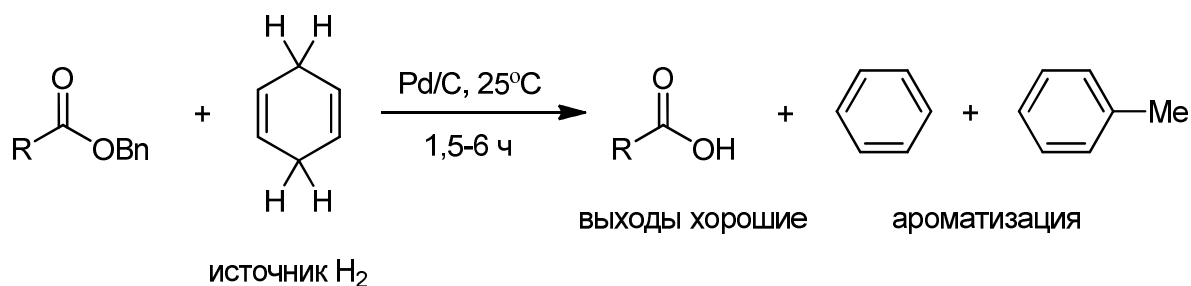


Удобные варианты гидрогенолиза бензильных производных (связи Bn-O и Bn-N) – использование в качестве источника водорода:

муравьиной кислоты [93]:

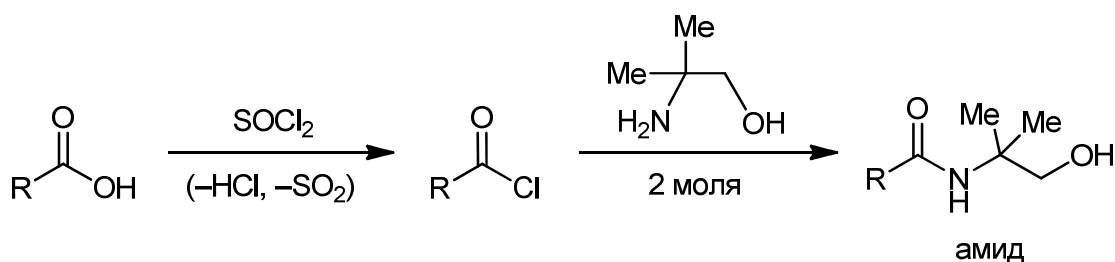


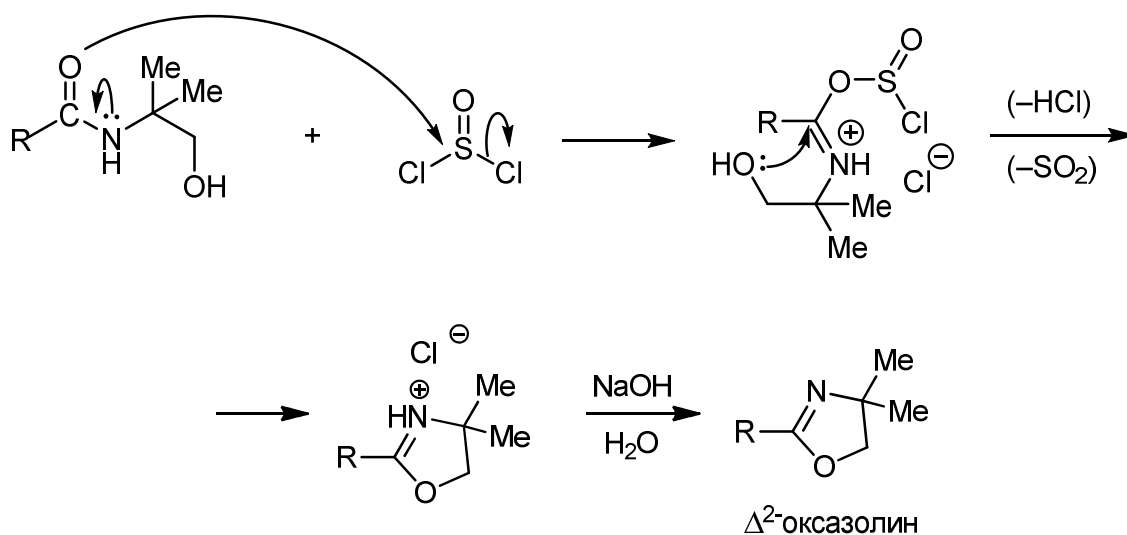
циклогексена [94] или - лучше – *1,4-циклогексадиена* [95]:



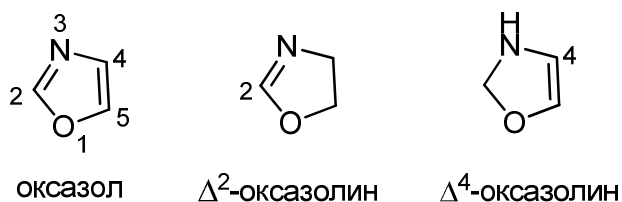
Защита COOH-функции с помощью бензиловых эфиров нужна, например, в том случае, если в молекуле (в другой её части) хотят произвести изменения под действием таких реагентов, как NaBH₄ или B₂H₆.

Преимущество бензиловых эфиров перед метиловыми или этиловыми – легкость удаления защиты в мягких условиях, щадящих группы, чувствительные к щелочам и кислотам. Если же целью является защита COOH-группы к действию Li- и Mg-органических соединений, то используют другую защитную группу: карбоксильную функцию превращают в оксазолин [96,97]:

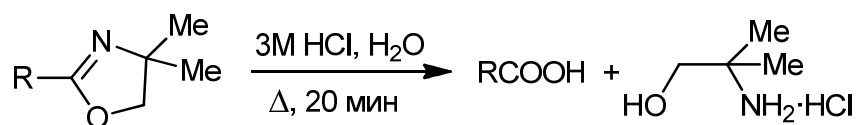




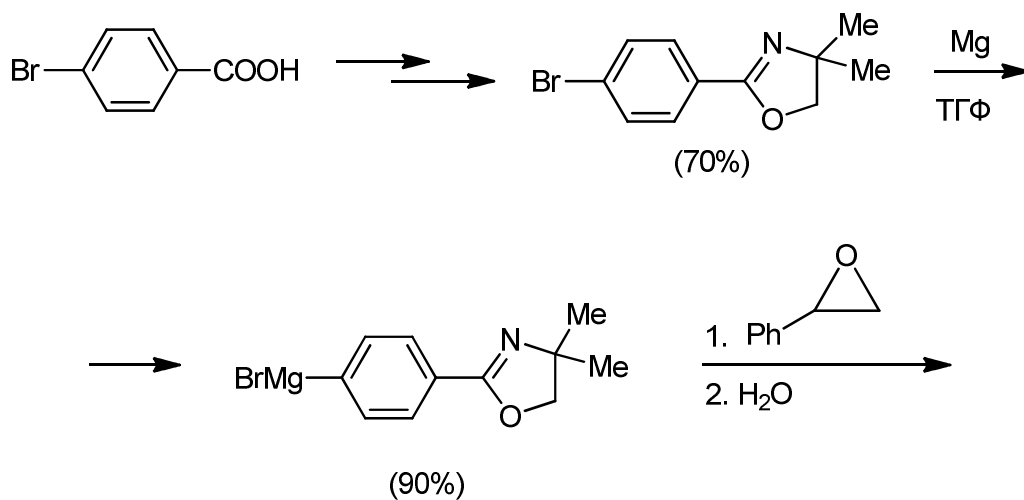
Термин Δ^2 -оксазолин поясняют следующие три структуры:

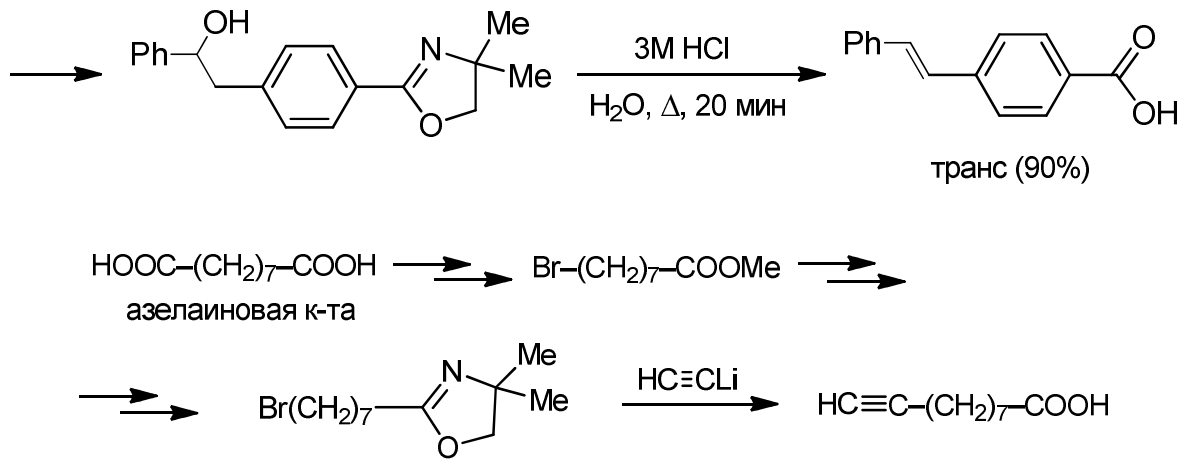


Регенерируются COOH-группа очень легко при действии кислоты:



Оксазолиновая защита выдерживает действие Li- и Mg-органических соединений, например [96]:



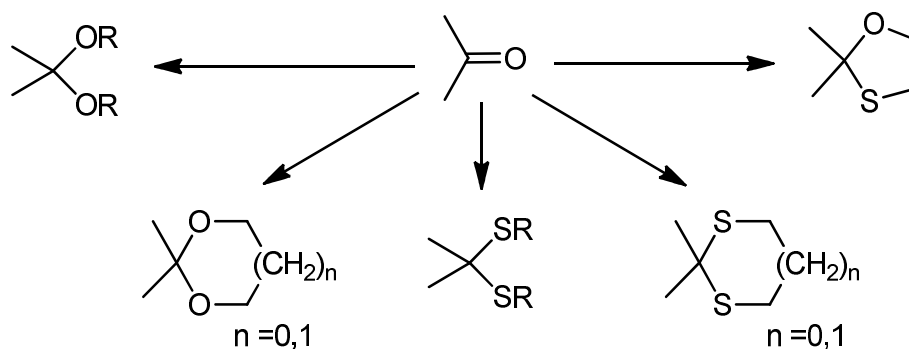


Защита карбонильной группы в альдегидах и кетонах

Карбонильная группа в альдегидах и кетонах – одна из наиболее чувствительных и реакционноспособных функциональных групп. Поэтому способам её защиты уделяется много внимания. Основные требования к таким защитным группам:

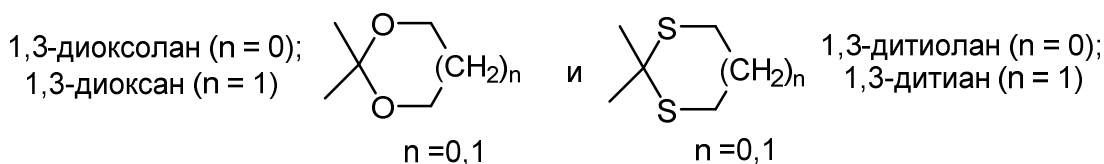
- 1) защита должна легко создаваться, причем в мягких условиях;
- 2) защита должна быть инертной к активным соединениям, преимущественно, к нуклеофилам;
- 3) защита должна легко удаляться.

Для защиты карбонильной группы применяют следующие варианты:

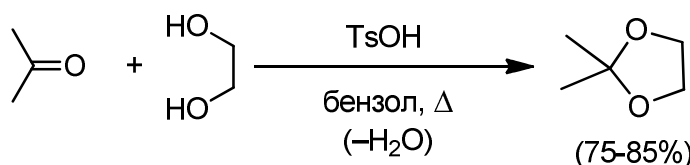
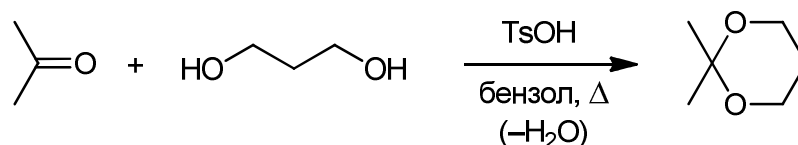


1,3-Диоксолановая и 1,3-дитиановая защиты

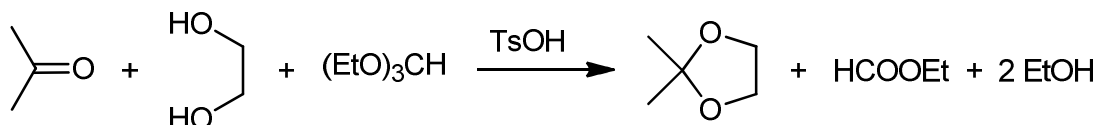
Эти два типа защит карбонильной группы - наиболее часто используемые.



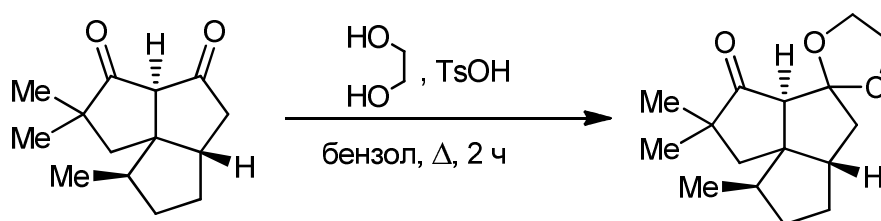
Создание защит осуществляется в следующих условиях [98,99]:



В каждом из этих процессов используют азеотропную отгонку воды. Если реакцию проводить в присутствии ортоэфира, то отгонка воды не нужна [100]:

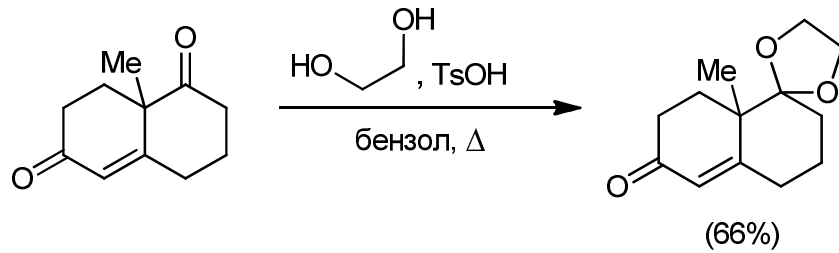


Диоксолановая защита – наиболее популярная. Для создания защиты C=O-группы в соединениях, содержащих чувствительные к кислотам функции, следует использовать низкую кислотность, либо соли пиридиния, например, PyH^+Cl^- . Если в молекуле присутствуют несколько карбонильных групп, защиту можно с успехом создать для менее стерически затруднённой C=O-группы, например [101]:

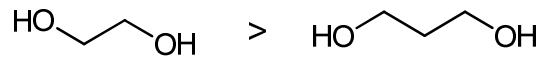


Этот способ защиты был использован, например, в синтезе абсцизовой кислоты [102].

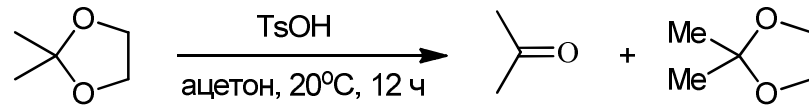
Если молекула содержит как C=O-группу, сопряжённую с двойной C=C-связью, так и несопряжённую, избирательно защищается несопряжённая с C=C-связью карбонильная группа, например [103]:



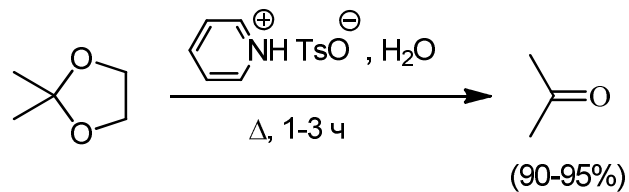
Легкость создания защиты изменяется в следующем ряду [104]:



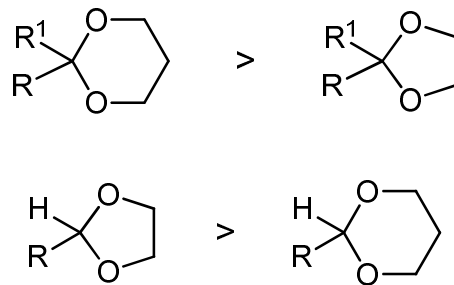
Удаление защиты осуществляется двумя способами:



либо:



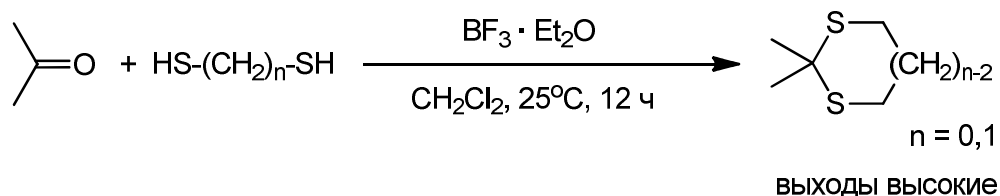
Легкость удаления защиты изменяется следующим образом [104]:



Защиты рассматриваемого типа устойчивы в нейтральной и щелочной среде (pH=4-12), к действию оснований (*t*-BuOK, NaNH₂ и др.), нуклеофилов (NaOMe, RNH₂, NaCN, и др.), Li- и Mg-органических соединений (без кипячения), окислителей (кроме CrO₃, pH<1, Br₂, Cl₂, SeO₂), Bu₃SnH.

Защиты разрушаются при pH = 1,
сернистые защиты - при действии H₂/Ra-Ni, H₂/Pt,
H₂/Pd , иногда B₂H₆,
AlCl₃, SnCl₄, CrO₃ (pH=1), Br₂, Cl₂, SeO₂ (pH=2-4).

Циклические 1,3-дителиоланы и 1,3-дитианы получают следующим путём [105]:

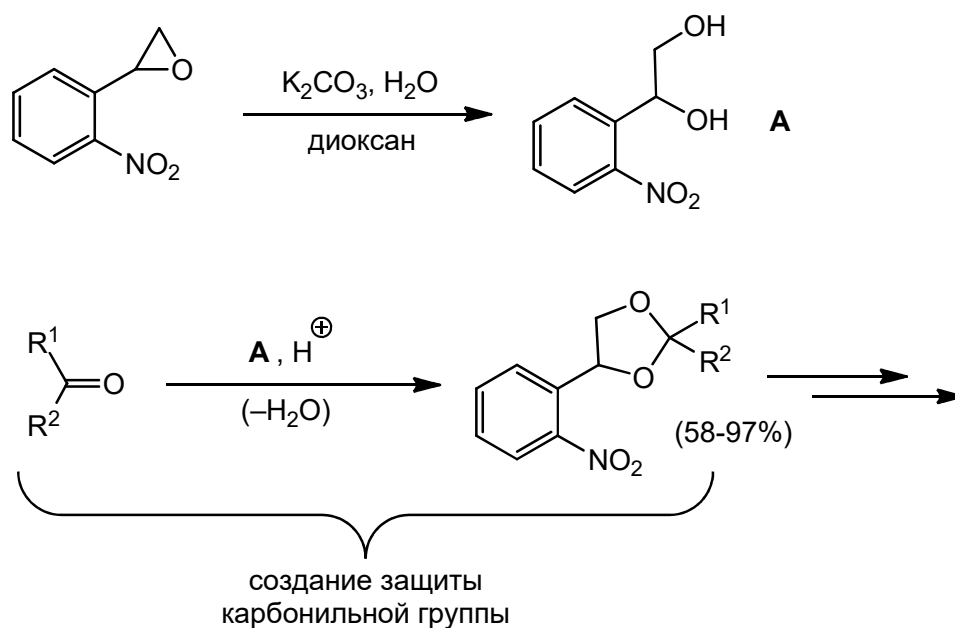


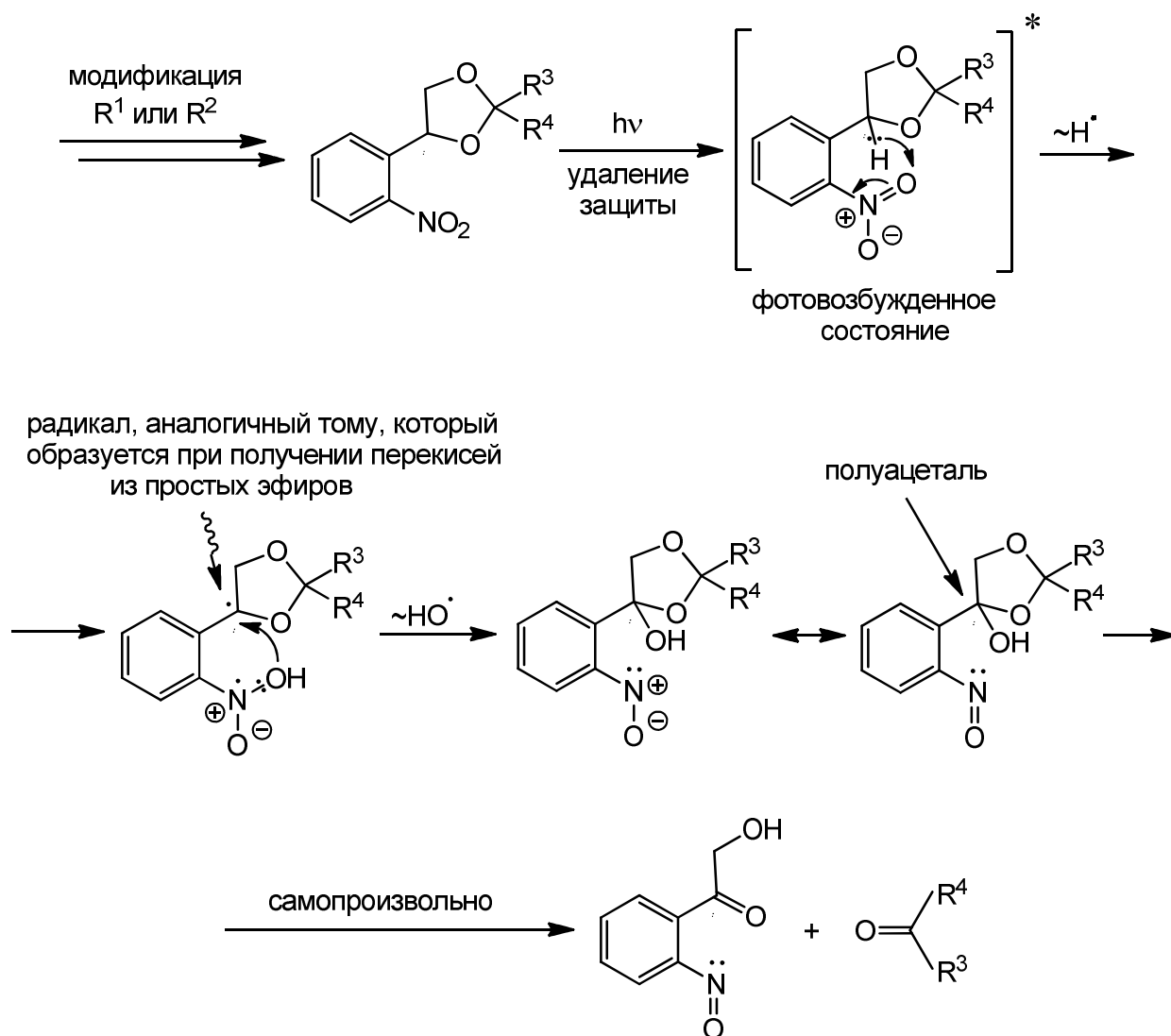
Альдегиды при этом избирательно защищаются в присутствии кетона. Также следует помнить, что TBDMS-защита спиртовой группы этих условий не выдерживает. Другие варианты создания дитиановой защиты описаны в [106].

Фотоудаляемые защитные группы

Существуют защитные группы, которые можно удалить как обычными химическими реакциями, так и без применения дополнительных реагентов. Эти защитные группы удаляются при облучении. Принцип такого удаления понятен из примера [107]:

Схема 6.





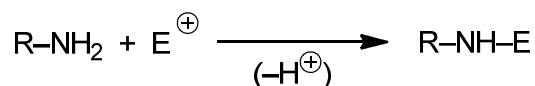
По отношению к кетону мы имеем дело с образованием ацетала и последующим его разрушением. По отношению к гликолю **A** (см. схему 6) мы имеем дело с внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакцией: группа NO₂ восстановилась до NO, а группа OH окислилась до карбонильной.

В настоящее время известны и другие фотоудаляемые защитные группы.

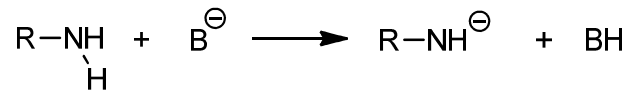
Защита аминогруппы

Аминогруппу следует защищать в двух случаях:

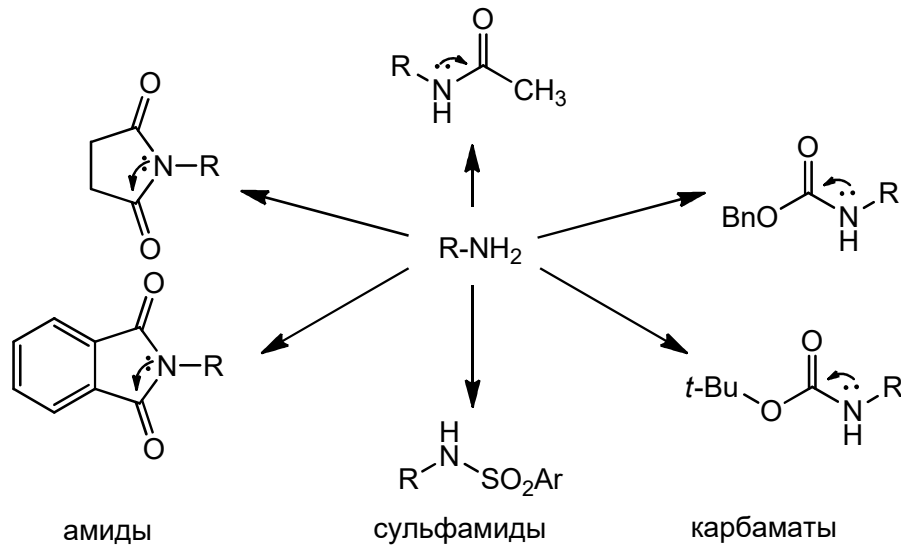
- 1) по отношению к действию электрофилов:



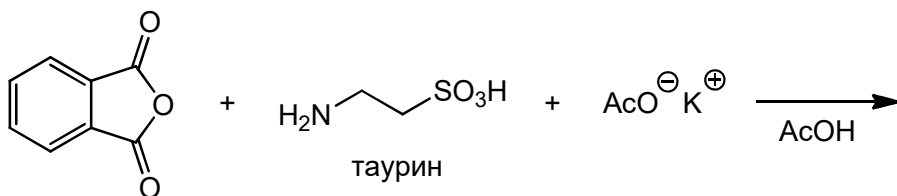
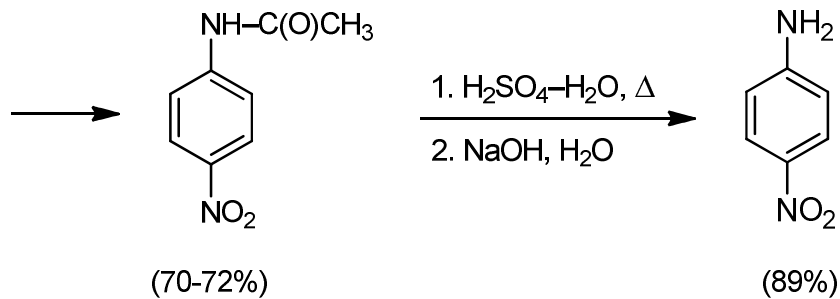
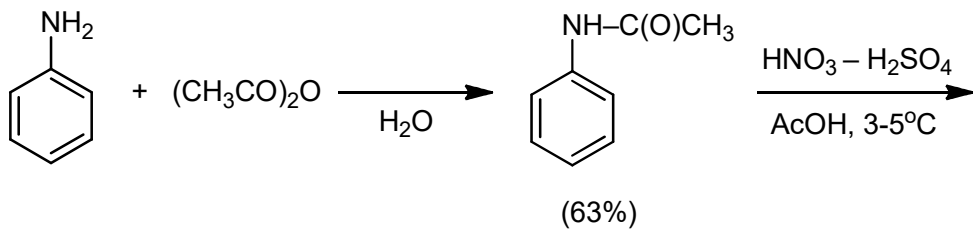
2) по отношению к действию оснований:

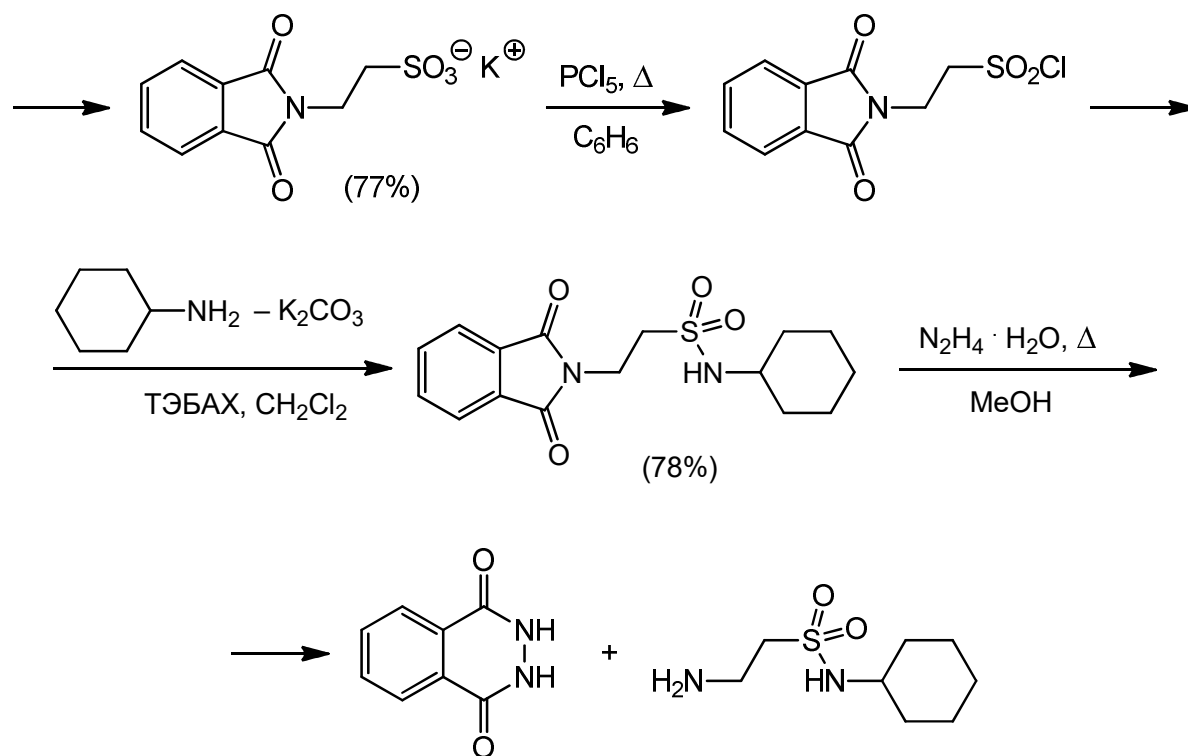


Случай 1) предполагает многие варианты введения групп, понижающих нуклеофильность атома азота:



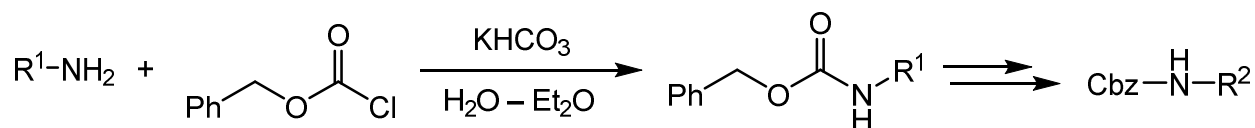
Примеры разного рода защит описаны в [108,109,110]:



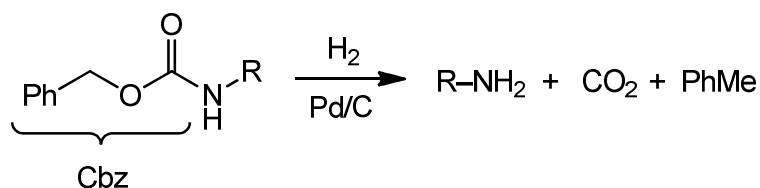


Карбаматные защитные группы

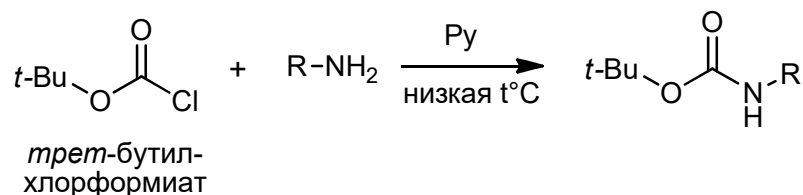
Наиболее употребительны две защиты для группы NH_2 : бензилоксикарбонильная (Cbz) и *tert*-бутилоксикарбонильная (Boc). Cbz-защита используется в пептидных синтезах. Создание этого вида защиты представлено ниже [111,112]. При этом лучше в качестве основания использовать KHCO_3 , а не NaHCO_3 , поскольку растворимость в 100 г H_2O при 20°C NaHCO_3 – 9,6 г, а KHCO_3 – 33,5 г.



Удаление Cbz-защиты производится каталитическим гидрогенолизом [113]:



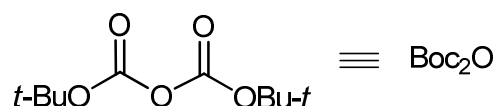
Boc-защита используется, начиная с 1957 года [113], и является наиболее употребительной. В первоначальном варианте эту защитную группу создавали следующим образом [114]:



Однако этот метод неудобен, поскольку реагент нестабилен:



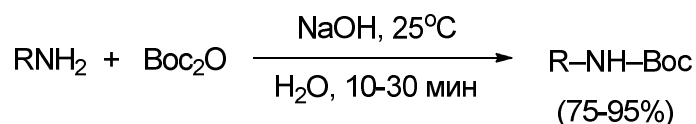
В 1974 году советскими учеными был получен ангидрид [115]:



Ди-трет-бутилдикарбонат – устойчивая жидкость, т.пл. 21-22°, т. кип. 56-57°/0,5 мм Нг.

Синтез этого ангидрида описан в работе [116]. Реагент получают, исходя из t-BuOK^+ , CO_2 и фосгена. Сейчас это коммерчески доступный широко используемый в синтезе реагент.

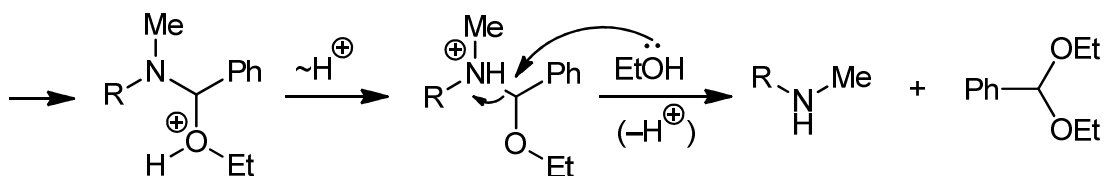
Создание защиты осуществляется по следующей схеме [117,118]:



Вос-защита устойчива при pH = 4-12, к действию многих нуклеофильных реагентов, например, NaBH_4 , DIBAL-H, LiAlH_4 при $t < 0^\circ\text{C}$.

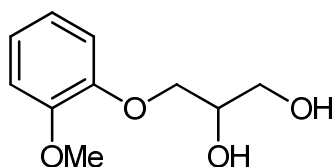
Вос-защита разрушается при pH < 1, при действии RLi и RMgX , при окислении по Джонсу, при действии LiAlH_4 (медленно при $t > 0^\circ\text{C}$), а также легко разрушается при действии CF_3COOH и HCOOH

Удаление Вос-защиты [113,119]:



Следует помнить, что использование защитных групп в синтезе требует проведения дополнительных операций (protection-deprotection). Это удлиняет и удорожает синтез. Кроме того, применение защитных групп, как правило, отрицательно сказывается на выходе целевого продукта.

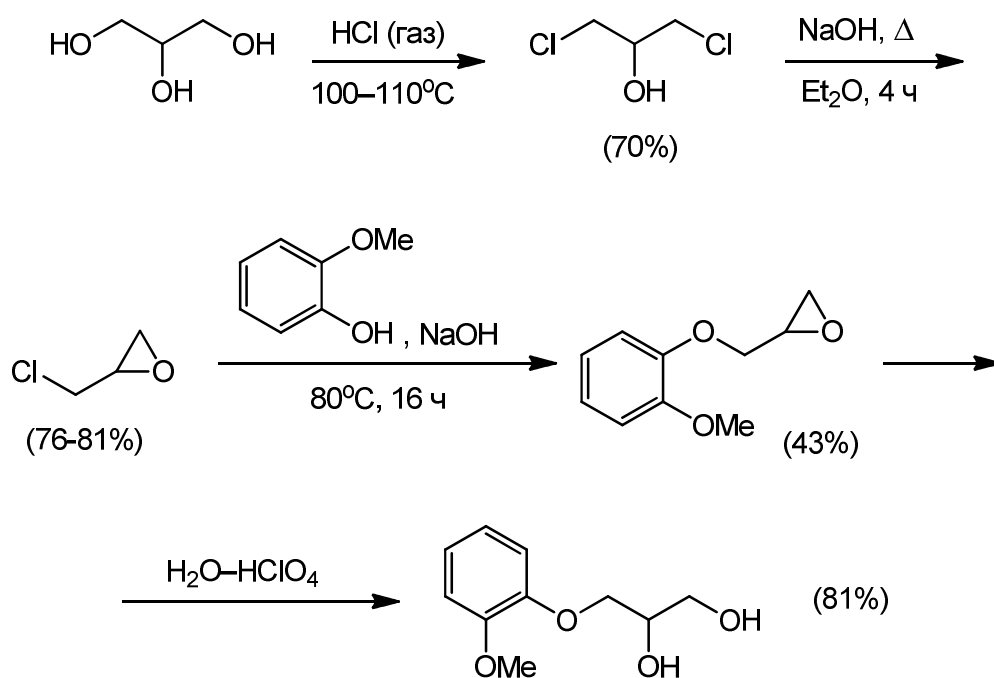
В качестве примера рассмотрим синтез *гвайфенезина* – одного из компонентов *аскорила* – лекарственного препарата для лечения бронхита и пневмонии:



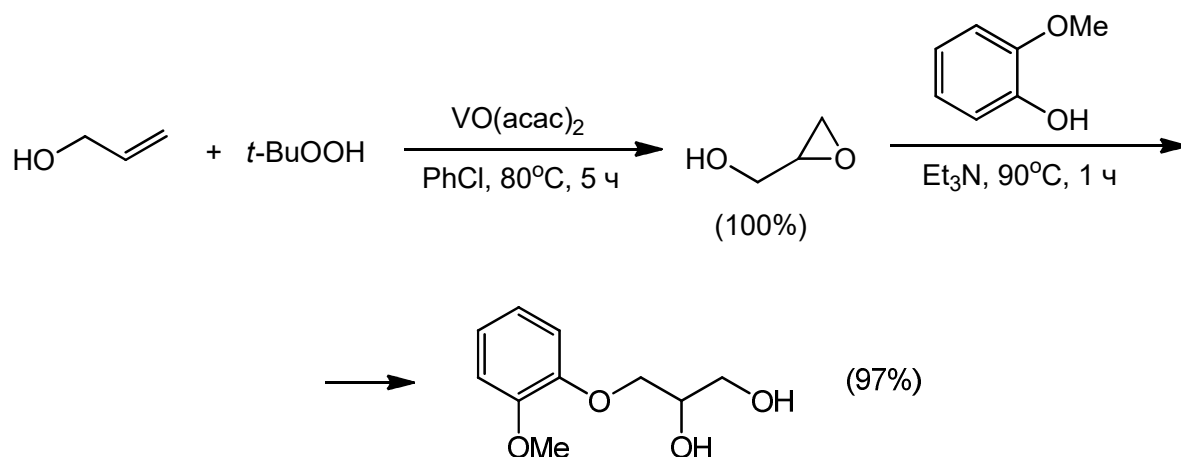
гвайфенезин

Первая мысль, которая возникает при виде этой формулы – синтез надо планировать, взяв в качестве исходного соединения глицерин. Однако в этом случае потребуется защитить центральную ОН-группу, оставив незащищенными две более реакционноспособные концевые ОН-группы, что весьма непросто.

Однако гораздо лучше спланировать синтез иначе, например [123,124,125]:



Другой вариант синтеза основан на эпоксидировании аллилового спирта [126]:



* * *

Конечно, на данном этапе развития органической химии известно значительно больше различных защит для самых разных функциональных групп. В настоящем учебно-методическом пособии мы ограничились лишь рассмотрением самых основных защитных групп, широко применяющихся в тонком органическом синтезе на сегодняшний день, а также методами их создания и удаления. Только полноценно включившись в синтетическую работу, можно узнать и прочувствовать всё многообразие защитных групп и условий их применения на практике.

Список цитированной литературы.

1. P. J. Stang, T. Kitamura, *Org. Synth. Coll.* v. 9, 1998, p.477
2. C. Eaborn, A.R. Thompson, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, p.1364
3. F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th Ed., Wiley, 1999, p. 259
4. C. S. Kraihanzel, J. E. Poist, *J. Organomet. Chem.*, 1967, v. 8, p. 239
5. H. M. Schmidt, J. F. Arens, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1967, v.86, p. 1138
6. E. J. Corey, H. A. Kirst, *Tetrahedron Lett.*, 1968, v. 9, p. 5041
7. E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, N. W. Gilman, S. A. Roman, B. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, p. 5618
8. Б. Г. Шаховский, М. Д. Стадничук, А. А. Петров, *Ж. общ. химии*, 1964, т. 34, с. 2625
9. M. Lalonde, T. H. Chan, *Synthesis*, 1985, p. 817; T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis*, 1996, p. 1031; S. Higashibayashi, K. Shinko, T. Ishitsu, K. Hashimoto, H. Shirahama, M. Nakata, *Synlett*, 2000, p. 1306; R. D. Crouch, *Tetrahedron*, 2004, v. 60, p. 5833; R. D. Crouch, *Tetrahedron*, 2013, v. 69, p. 2383; M. Bols, C. M. Pedersen, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2017, v. 13, p. 93
10. J. S. Davies, C. L. Higginbotham, E. J. Tremeer, C. Brown, R. C. Treadgold, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1992, p. 3043
11. A. M. Dilauro, W. Seo, S. T. Phillips, *J. Org. Chem.*, 2011, v. 76, p. 7352
12. E. J. Corey, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 2549
13. G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 4272
14. S. H. Langer, S. Connell, I. Wender, *J. Org. Chem.*, 1958, v. 23, p. 50
15. C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, v. 85, p. 2497
16. P. K. Kanjolia, V. D. Gupta, *Z. Naturforsch. B*, 1980, v. 35B, p. 767
17. M. Demuth, G. Mikhail, *Synthesis*, 1982, № 10, p. 827
18. S. S. Chow, M. Navalainen, C. A. Evans, C. W. Johannes, *Tetrahedron Lett.*, 2007, v. 48, p. 277; B. G. Wang, B. C. Ma, O. Wang, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, v. 352, p. 2923; K. S. Feu, A. M. Deobald, S. Narayanaperumal, A. G. Corrêa, M. W. Paixão, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, v. 26, p. 5917
19. G. L. Bundy, D. C. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, 1978, v. 19, p. 41; D. T. Hurst, A. G. McInnes, *Canad. J. Chem.*, 1965, v. 43, p. 2004
20. A. Yu. Platonov, A. N. Evdokimov, A. V. Kursin, H. D. Maiygorova, *J. Chem. Eng. Data*, 2002, v. 47, p. 1175
21. D. J. Loder, D. D. Lee, *US Patent 2.278.550*; 7.04.1942; *Chem. Abstr.* 1942, v 36, 4830
22. D. T. Hurst, A. G. McInnes, *Canad. J. Chem.*, 1965, v. 43, p. 2004

23. J. M. Midgley, J. S. Milliership, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1976, p. 1384
24. M.N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, *Chem. Commun. (London)*, 1968, p. 466
25. C. Moreau, F. Rouessax, *Tetrahedron Lett.*, 1970, v. 11, p. 3527
26. G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, p. 4462; H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 2324
27. A. Holt, A. W. P. Jarvice, J. J. Mallabar, *J. Organomet. Chem.*, 1973, v. 59, p. 141
28. J. L. Speier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, v. 74, p. 1003
29. Б. А. Болотов, Н. П. Харитонов, Е. Я. Батяев, Е. Г. Румянцева, *Ж. общ. химии*, 1967, т. 37, с. 2113
30. R. Fritzsche, F. Seidel, T. Ruffer, R. Buschbeck, A. Jakob, H. Freitag, *J. Organomet. Chem.*, 2014, v. 755, p. 86; Y. Ojima, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, v. 351, № 9, p. 1405; M. Campagna, M. Trzoss, S. Bienz, *Org. Lett.*, 2007, v. 9, № 19, p. 3793
31. T. W. Hart, D. A. Metcalfe, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, p. 156; N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *Synthesis*, 1996, p. 652
32. G. Höffe, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.*, 1978, v. 90, p. 602; *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 1978, v. 17, p. 569
33. M. Kumar, S. K. Singh, A. Agarwal, *US Patent*, US2004/106801 A1, 2004
34. Л. М. Литвиненко, А. И. Кириченко, Докл. АН СССР, 1967, т. 176, с. 97
35. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, 2004, v. 43, p. 5436
36. S. Xu, I. Held, B. Kempt, H. Meyr, W. Steglich, H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, 2005, v. 11, p. 4751
37. C. E. Peishoff, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, p. 1970
38. W. C. Still, T. L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, v. 96, p. 5561; N. D. Smith, P. J. Kocienski, S. D. A. Street, *Synthesis*, 1996, p. 652
39. T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis*, 1996, p. 1031
40. J. Muzard, *Synthesis*, 1993, p. 11
41. Г. А. Толстикова, М. С. Мифтахова, Н. С. Востриков, Н. Г. Комиссарова, М. Е. Адлер, О. М. Кузнецов, *Ж. орг. химии*, 1988, т. 24, с. 202
42. J. Xe, Y. Ma, D. A. Horne, *Tetrahedron*, 2011, v. 67, p. 7485
43. E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 6190
44. K. K. Olgilvie, *Canad. J. Chem.*, 1973, v. 51, p. 3799; K. K. Olgilvie, D. J. Iwacha, *Tetrahedron Lett.*, 1973, v. 14, p. 317; K. K. Olgilvie, E. A. Thompson, M. A. Quillian, J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.*, 1974, v. 15, p. 2865
45. S. K. Graudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, 1979, v. 20, p. 99

46. L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, v. 120, p. 2543
47. H. Helmboldt, D. Köhler, M. Hiersmann, *Org. Lett.*, 2006, v.8, p. 1573
48. S. Kim, J. H. Park, *Tetrahedron Lett.*, 1987, v. 28, p. 439
49. J. F. Cormier, M. B. Isaak, L. F. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 1993, v. 34, p. 243
50. L. A. Carpino, A. C. Sau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, p. 514
51. K. C. Nicolaou, S. E. Webber, *Synthesis*, 1986, p. 453
52. S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, p. 5523
53. J. M. Aizpurua, C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, 1985, v. 26, p. 475
54. H. Weber, H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.*, 1972, v. 72, p. 219; R. I. Zhdanov, S. M. Zhenodarova, *Synthesis*, 1975, p. 222
55. J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 8613
56. M. J. Robins, S. D. Hawrelak, T. Kanai, J.-M. Siefert, R. Mengel, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 1317
57. K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 1438
58. А. А. Пономарев, *Синтезы и реакции фурановых веществ*, Изд. Саратовского ун-та, 1960, с. 107; Р. Соьер, Д. Андрюс, *Синтезы органических препаратов, сб. 3*, М., ИЛ, 1952, с. 176
59. S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.*, 1976, v. 17, p. 3535; K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, v. 60, p. 1529; J. L. Marco, J. A. Hueso-Rodriquez, *Tetrahedron Lett.*, 1988, v. 29, p. 2459
60. K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, 1986, v. 42, p. 3021
61. J. Ishihara, J. Miyakawa, T. Tsujimoto, A. Murai, *Synlett.*, 1997, p. 1417-1419
62. P. Lavallée, R. Ruel, L. Grenier, M. Bissonnette, *Tetrahedron Lett.*, 1986, v. 27, p. 679
63. S. Hanessian, *Aldrichimica Acta*, 1989, v. 22, p. 3
64. J. B. C. Corrêa, A. Dmytraczenko, J. H. Duarte, *Carbohydrate Res.*, 1967, v. 4, p. 445
65. L. Hough, J. E. Priddle, R. S. Theobald, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1960, v. 15, p. 91
66. K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Annaka, Y. Ohno, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, v. 58, p. 1699
67. V. Amarnath, A. D. Broom, *Chem.Rev.*, 1977, v. 77, p. 183
68. R. L. Letsinger, K. K. Olgilvie, *J. Org. Chem.*, 1967, v. 32, p. 296
69. G. N. Vyas, N. M. Shah, *Org. Synth. Coll.*, 1963, v. IV, p. 836
70. A. R. McKenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron*, 1986, v. 42, p. 3245

71. A. McKillop, J.-C. Fiand, R. P. Hug, *Tetrahedron*, 1974, v. 30, p. 1379; J. M. Miller, K. H. So, J. H. Clark, *Can. J. Chem.*, 1979, v. 57, p. 1887
72. M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, p. 4275-4277
73. P. G. Williard, C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.*, 1980, v. 21, p. 3731
74. M. Node, H. Hori, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans1*, 1976, p. 2237
75. E. Fujita, M. Node, H. Hori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans1*, 1977, p. 611
76. K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 1661-1664
77. G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.*, 1970, p. 1327; G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Austral. J. Chem.*, 1972, v. 25, p. 1719, 1731
78. A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron Lett.*, 1981, v. 22, p. 1779
79. A. B. Smith, S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, v. 104, p. 4015
80. M. C. Venuti, B. E. Loe, G. H. Jones, J. M. Young, *J. Med. Chem.*, 1988, v. 31, p. 2132
81. G. Buchi, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 33, p. 746-752
82. Синтезы органических препаратов, под ред. Казанского Б.А., Сб.1, М., ИЛ, 1949, с. 278
83. F. R. van Heerden, J. J. van Zyl, G. J. H. Rall, E. V. Brandt, D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1978, p. 661
84. K. Wisner, *Pure Appl. Chem*, 1979, v. 51, p. 689-703
85. J. P. Yardley, H. Fletcher, 3rd Ed, *Synthesis*, 1976, p. 244
86. Y. Koyama, M. J. Lear, F. Yoshimura, I. Ohashi, T. Mashimo, M. Hirama, *Org. Lett.*, 2005, v. 7, p. 267-270
87. A. P. Bashall, J. F. Collins, *Tetrahedron Lett.*, 1975, v. 16, p. 3489
88. S. Kim, Y. C. Kim, J. L. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1983, v. 24, p. 3365
89. S. Kim, J. L. Lee, Y. C. Kim, *J. Org. Chem.*, 1985, v. 50, p. 560
90. R. E. Bowman, W. D. Fordman, *J. Chem. Soc.*, 1951, p. 2758
91. W. L. White, P. B. Anzeveno, F. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1982, v. 47, p. 2379
92. W. H. Hartung, R. Simonoff, *Org. React.*, VII, 1953, p. 263-326
93. B. El. Amin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, G. E. Means, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 3442
94. G. M. Anantharamaiah, K. M. Sivanandiah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1977, p. 490
95. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, 1978, v. 45, p. 4194
96. A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, 1974, v. 39, p. 2787-2793

97. S. R. Show, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 2662-2674
98. J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins, J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1962, p. 244; H. Okawara, H. Nakai, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 1982, v. 23, p. 1087
99. R. A. Daignault, E. L. Eliel, *Org. Synth. Coll.*, v. V, 1973, p. 303
100. F. F. Caserio, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 5837
101. M. T. Grimmius, J. A. DeLoach, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, v. 108, p. 800-806
102. M. G. Constantino, P. M. Donate, N. Petraghani, *J. Org. Chem.*, 1986, v. 51, p. 253-254
103. E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, v. 83, p. 1251-1253
104. M. S. Newman, R. J. Harper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 6350; S. W. Smith, M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, v. 90, p. 1249, 1253
105. R. P. Hatch, J. Shringarpuro, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 4172; J. A. Marshall, J. L. Belletiro, *Tetrahedron Lett.*, 1971, p. 871
106. T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley, New York, 1991, p. 202
107. J. Herbert, D. Gravel, *Canad. J. Chem.*, 1974, v. 52, p. 187
108. А.Е. Агрономов, Ю.С. Шабаров, *Лабораторные работы в органическом практикуме*, М., Химия, 1974, с. 94
109. *Препаративная органическая химия*, ред. В. Полячкова, М., 1959, с. 228
110. *Препаративная органическая химия*, ред. В. Полячкова, М., 1959, с. 553
111. M. Bergmann, L. Zervas, *Chem. Ber.*, 1932, v. 65, p. 1192
112. M. Carrasco, R. J. Jones, S. Kamel, H. Rapoport, T. Truong, *Org. Synth. Coll.*, 1998, v. 9, p. 63
113. L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, v. 79, p. 98
114. A. P. Choppin, J. W. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, v. 70, p. 2967
115. В. Ф. Позднев, *Химия природных соединений*, 1974, т. 10, с. 764
116. B. M. Pope, Y. Yamamoto, D. S. Tarbell, *Org. Synth. Coll.*, 1988, v. 6, p. 419
117. D. S. Tarbell, Y. Yamamoto, B. M. Pope, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 1972, v. 69, p. 730
118. E. Ponnusamy, U. Fotadar, A. Spisni, D. Fiat, *Synthesis*, 1986, p. 48
119. S. Kaplson, G. Linderberg, J. Porath, U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand.*, 1970, v. 24, p. 1010
120. W. H. Carothers, C. F. Bickford, G. J. Hurwitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1927, v. 49, p. 2908
121. G. Wittig, W. Joos, P. Rathfelder, *Lieb. Ann.*, 1957, v. 610, p. 180
122. K. Kindler, W. Peschke, *Arch. Pharm.*, 1932, v. 270, p. 353-362

123. Синтезы органических препаратов, под ред. Казанского Б.А., Сб.1, М., 1949, с. 213
124. Синтезы органических препаратов, под ред. Казанского Б.А., Сб.1, М., 1949, с. 527
125. G. W. Gokel, D. M. Dishong, C. J. Diamond, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, p. 1053
126. W. P. Shum, H. Mazurek, J. Chen, *US Patent*, US 5495052, A1, 1996, Arco Chemical Technology, L. P.