

# Schutzgruppen in der organischen Synthesechemie

## Warum Schutzgruppen?

- Umgehen die Inkompatibilität funktioneller Gruppen bei der Synthese komplexer organischer Strukturen.

Schutzgruppen sollen eine funktionelle Gruppe sowohl vor Zerstörung, als auch vor der unerwünschten Reaktion mit anderen funktionellen Gruppen schützen.

## Anforderungen an effiziente Schutzgruppen:

- käuflich oder leicht darstellbar
- einfache und effiziente Einführung in das Molekül
- Stabil ggü. einem breitem Spektrum von Reaktionsbedingungen, Aufarbeitungs- und Reinigungsmethoden (z.B. Chromatographie)
- einfach und selektiv unter hochspezifischen Bedingungen abspaltbar

# Schutzgruppen in der organischen Synthesechemie

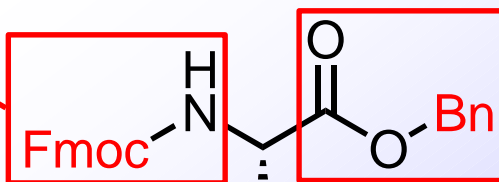
## Orthogonalitätsprinzip:

- In einem Satz orthogonaler Schutzgruppen ist im Idealfall jede Schutzgruppe in beliebiger Reihenfolge unter solchen Reaktionsbedingungen abspaltbar, die keine der anderen Schutzgruppen angreifen.

## Beispiel: Orthogonal geschütztes L-Tyrosin

9-Fluorenylmethoxy-carbonyl-Amin:

Basisch spaltbar



Benzyl-Ester:

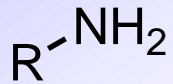
Hydrogenolytisch spaltbar

*t*-Butyl-Ether:

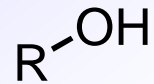
Sauer spaltbar

# Schutzgruppen in der organischen Synthesechemie

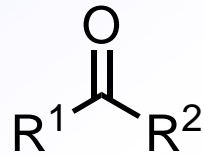
Welche funktionellen Gruppen sind zu „schützen“?



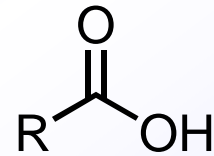
Amine



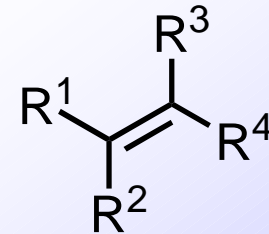
Alkohole



Carbonyl-  
gruppen



Carboxyl-



Alkene



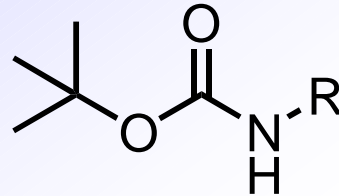
Alkine

# Aminschutzgruppen

## Carbamate

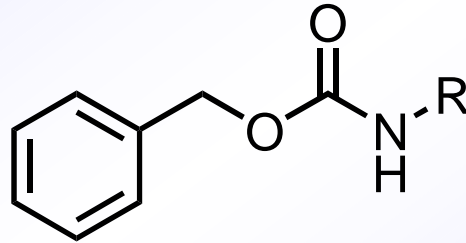
## Abspaltung

*tert*-Butyl (Boc)



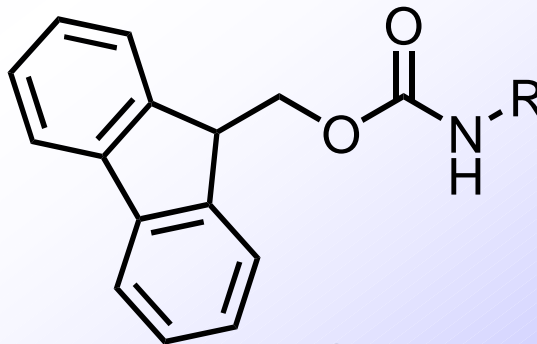
sauer

Benzyl (Cbz/Z)



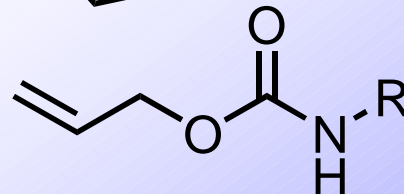
hydrogenolytisch

9-Fluorenylmethyl  
(Fmoc)



basisch

Allyl (Alloc)



metallkatalysiert

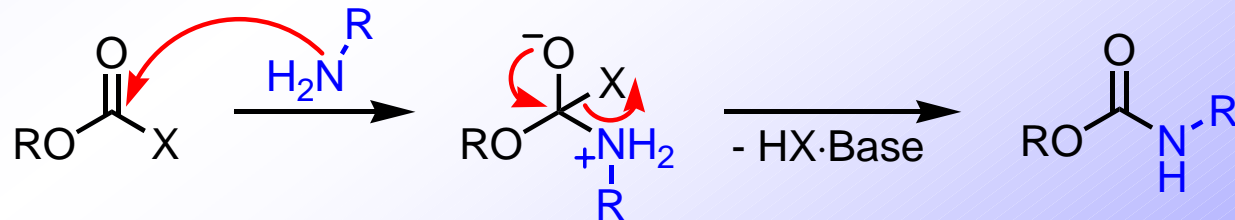
# Carbamat-Schützung

Reagenzien:

- Anhydride
- Chloride
- Azide
- Succinimidoester (OSu)

Bedingungen:

basisch z.B. Aminbase,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$   
neutral (bei OSu)

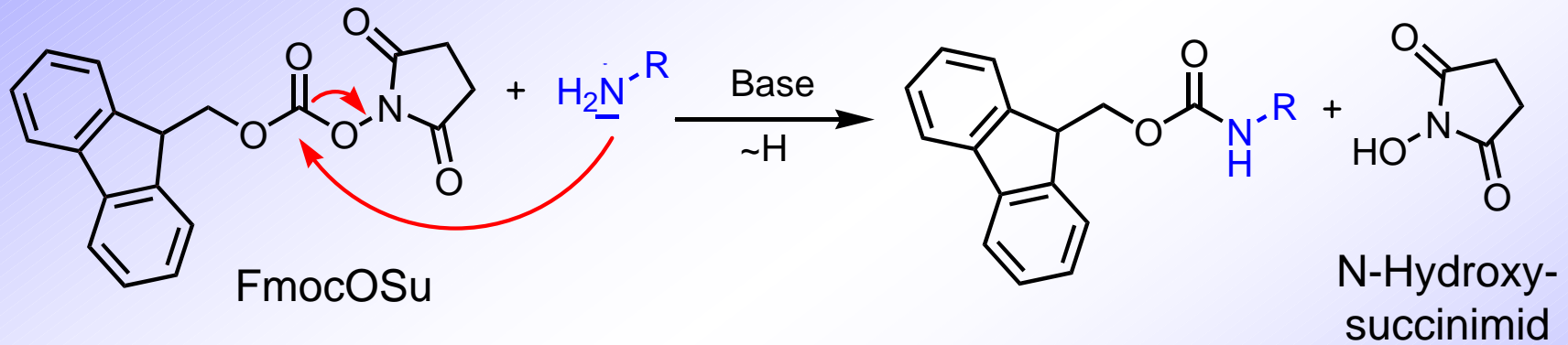


# 9-Fluorenylmethylcarbammat (Fmoc)

Schützung:

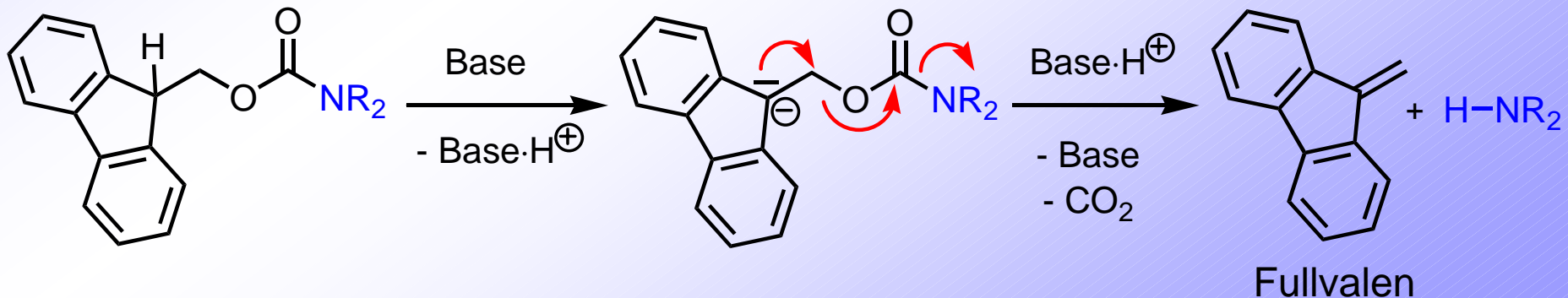
X = Cl, N<sub>3</sub>, OSu

Base = schwache Basen z.B. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>



Abspaltung:

Base = Stickstoffbase z.B. **Piperidin**

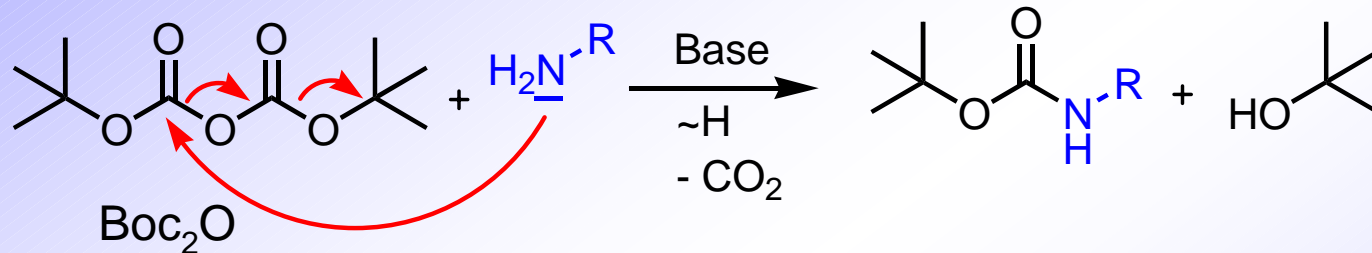


# tert-Butylcarbammat (Boc)

Schützung:

X =  $\text{OCO}_2t\text{Bu}$ ,  $\text{N}_3$ ,  $\text{ONH}_2$

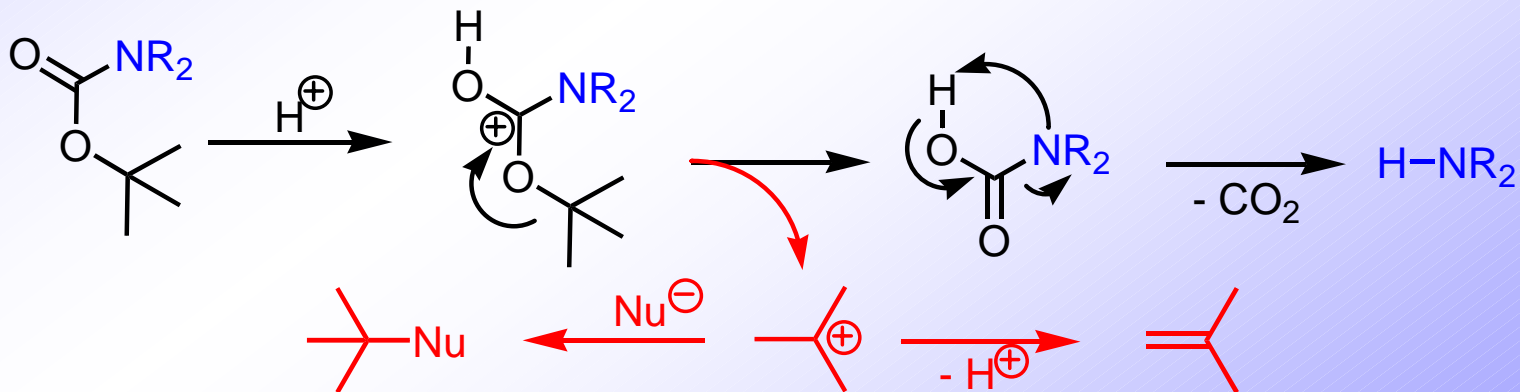
Base =  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{OH}^-$ , TEA



Abspaltung:

sauer, z.B.  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{HBr}$

neutral, z.B.  $\text{TMS-I}$



Externes  $\text{Nu}^-$  („Scavenger“) z.B. Thiophenolat oder andere Thiolalkoholate:  
Wird zugesetzt, wenn Substrat nucleophile Funktionalitäten enthält (z.B. bei Trp)

# Benzylcarbammat (Cbz / Z)

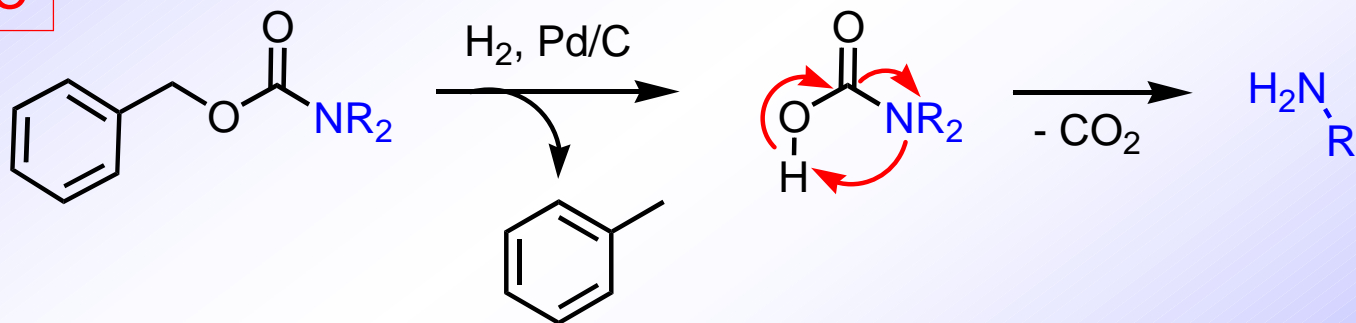
Schützung:



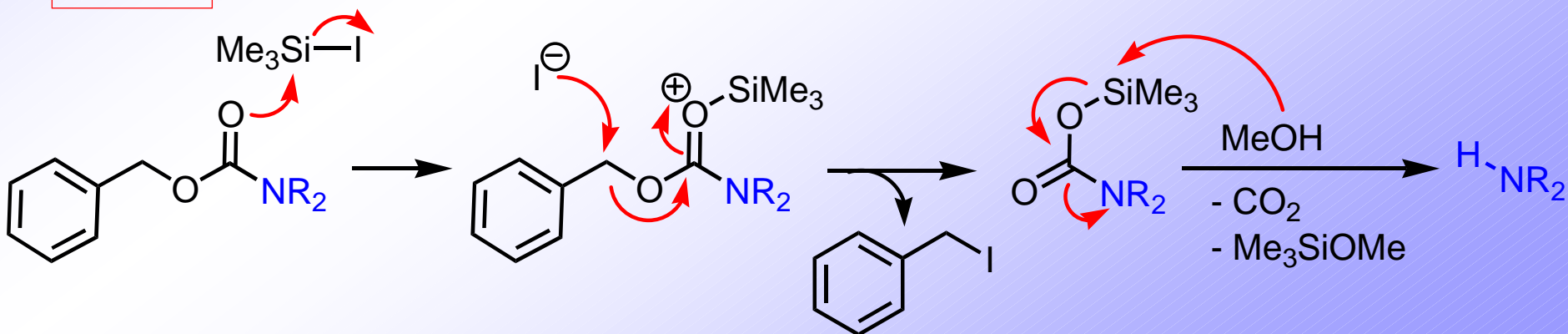
Abspaltung:



$\text{H}_2$ , Pd/C



TMS-I



# Allylcarbammat (Alloc)

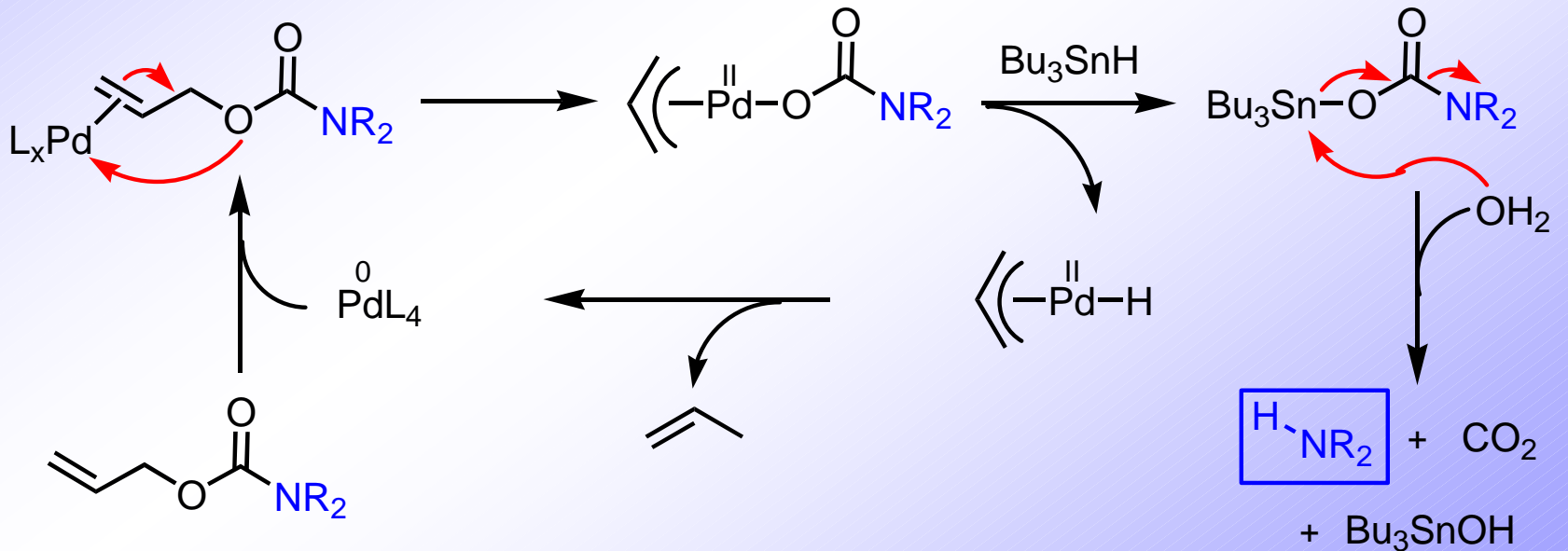
Schützung:

X =  $\text{OCO}_2\text{Allyl}$ , Cl

basisch (Py) / neutral

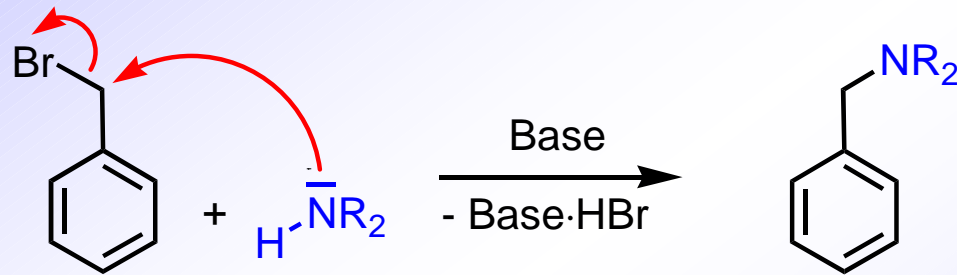
Abspaltung:

metallkatalysiert Ni(0), Pd(0)



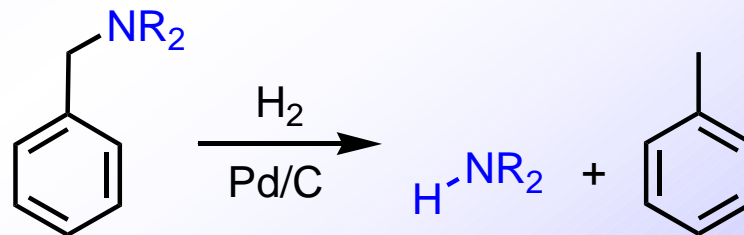
# Schützung als tertiäres Amin am Beispiel von Benzylaminen ( $\text{BnNR}_2$ )

Einführung der Schutzgruppe



Abspaltung der Schutzgruppe

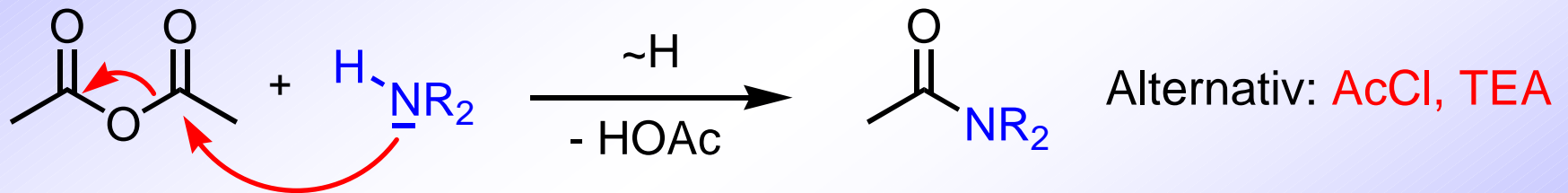
$\text{H}_2, \text{Pd/C}$



alternativ:  
Birch

# Schützung als Amid am Beispiel von Acetamiden (AcNR<sub>2</sub>)

## Einführung der Schutzgruppe



## Abspaltung der Schutzgruppe

Sauer:

z.B. HCl<sub>aq</sub>, reflux

Basisch:

z.B. NaOBu, 120°C

# Alkoholschutzgruppen

## Alkohole

- Silylether: z.B. **TMS** (Trimethyl~), **TBDMS** (*t*-Butyl-dimethyl~), **TES** (Triethyl~), **TBDPS** (*t*-Butyl-diphenyl~), **TIPS** (Triisopropyl~).
- Ether: z.B. **Me**, **Bn**, **PMB** (p-Methoxybenzyl~), **MOM** (Methoxy-methyl~), **Trityl** (Triphenylmethyl~).
- Ester: z.B. **Acetyl**, **Pivaloyl**, **Benzoyl**
- [Carbonate]
- [Sulfonate: **Tosyl** (p-Toluensulfonat), **Mesyl** (Methylsulfonat)].

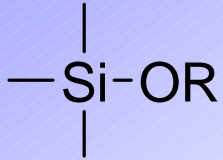
**Reaktivität von Alkoholen:**  $R_{ar}\text{-OH} > R_{prim}\text{-OH} > R_{sek}\text{-OH} > R_{tert}\text{-OH}$

→ Alkohole können z.T. aufgrund ihrer unterschiedlichen Reaktivität differenziert und somit selektiv geschützt werden.

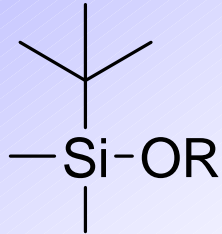
## 1,2- bzw. 1,3-Diole

- Acetale / Ketale: z.B. mit Aceton (**Isopropylidenketal**) oder Benzaldehyd (**Benzylidenacetal**).

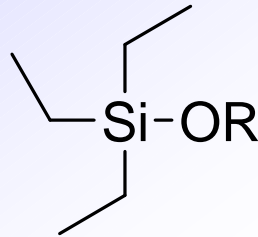
# Silylether



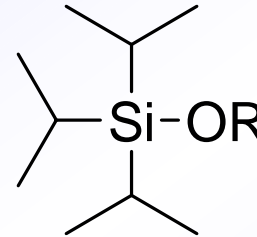
TMS



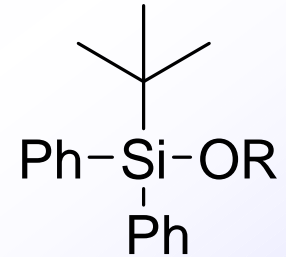
TBDMS  
(TBS)



TES



TIPS



TBDPS

## Stabilität gegenüber Säuren:

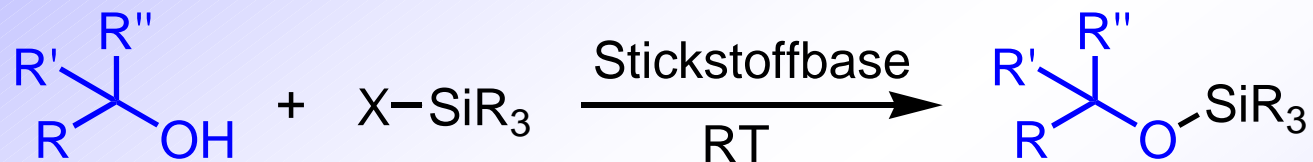
TMS (1) < TES (64) < TBDMS ( $2 \cdot 10^4$ ) < TIPS ( $7 \cdot 10^5$ ) < TBDPS ( $5 \cdot 10^6$ ).

## Stabilität gegenüber Basen:

TMS (1) < TES (10-100) < TBDMS ~ TBDPS ( $2 \cdot 10^4$ ) < TIPS ( $1 \cdot 10^5$ ).

# Einführung/Abspaltung der Silylgruppe

## Einführung:



Reagenzien: X = Cl, Br, I, OTf

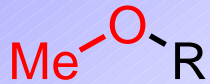
Base: TEA, Pyridin, Imidazol

## Abspaltung:

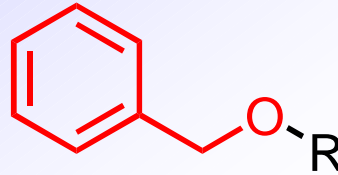
- **Fluorid**, z.B. TBAF, HF·Py (nicht selektiv)
- **Säuren**, z.B. AcOH, H<sub>2</sub>O, THF (3:1:1, nicht TBDPS und TIPS), Zitronensäure (selektiv TMS)
- **Basen**, z.B. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (TMS)

# Ether

Beispiele für Ether als Alkoholschutzgruppen:



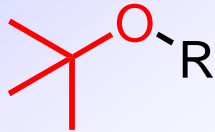
Methylether<sup>#</sup>



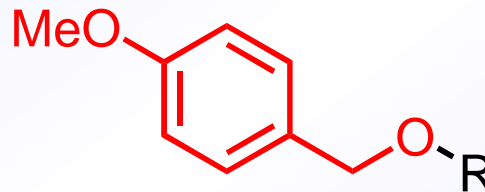
Benzylether



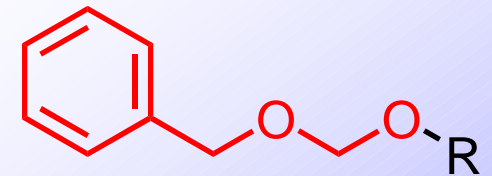
Methoxymethyl  
**(MOM)** ether



*t*-Butylether<sup>#</sup>



*p*-Methoxy-benzyl  
**(PMB)** ether

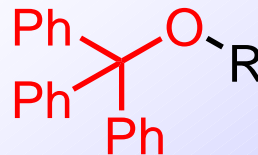


Benzyloxymethyl  
**(BOM)** ether

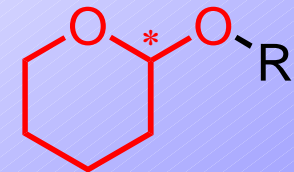
<sup>#</sup>vorwiegend für Phenole



Allylether



Triphenylmethyl  
**(Tr bzw. Trityl)** ether

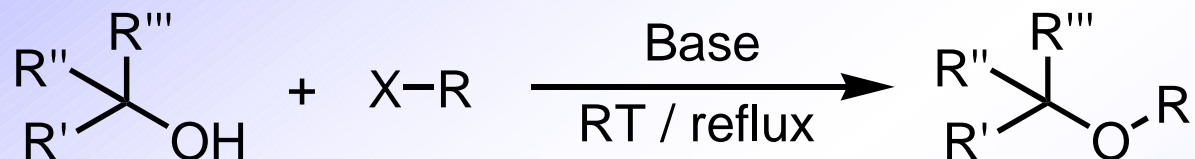


Tetrahydropyranyl  
**(THP)** ether

# Ethersynthese

Einführung oft über *Williamson-Ethersynthese*

z. B. für R = **Me**, **Allyl**, **Benzyl**, **PMB**, **MOM**

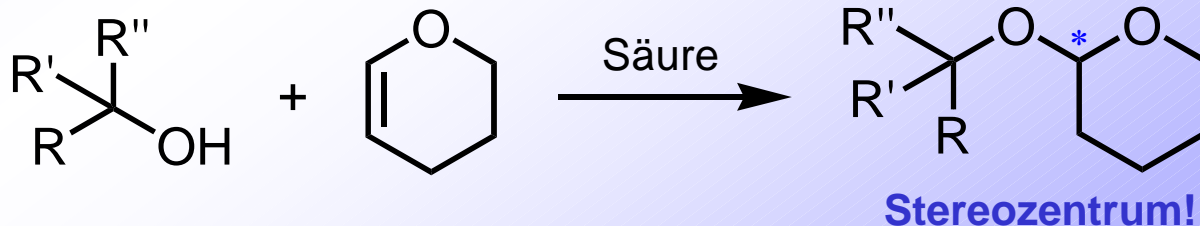


X = Cl (v.a. MOM), Br, I, für Me auch Dimethylsulfat

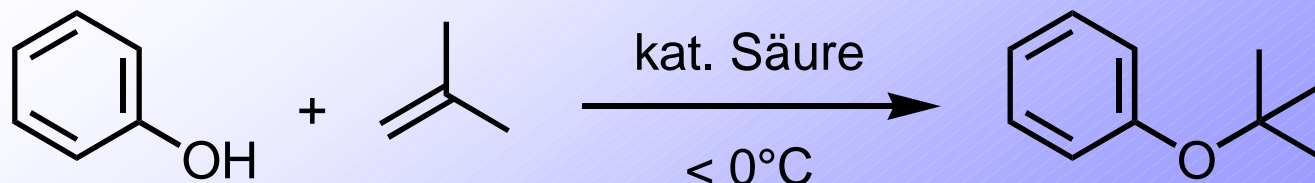
Base = NaH, NaOH (auch Stickstoffbase)

Einführung von **BOM**, **Trityl** analog, aber immer mit Stickstoffbase

THP Ether



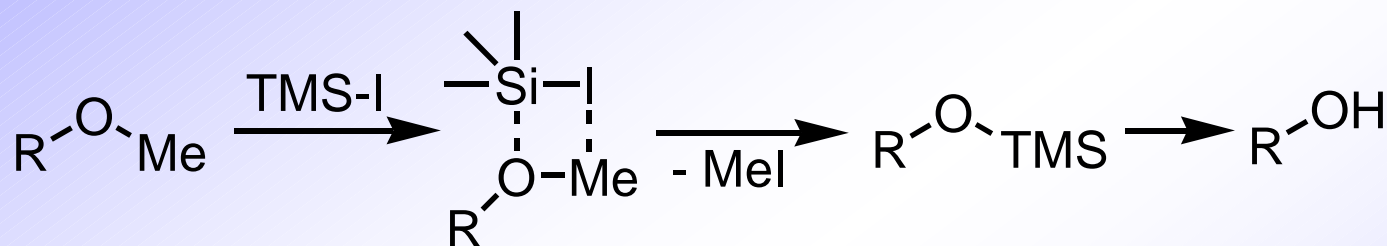
*t*-Bu Ether



# Etherspaltung

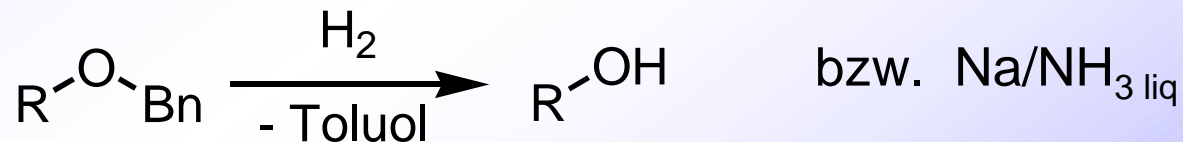
## TMS-I

(z.B. Me, Bn,  
PMB)



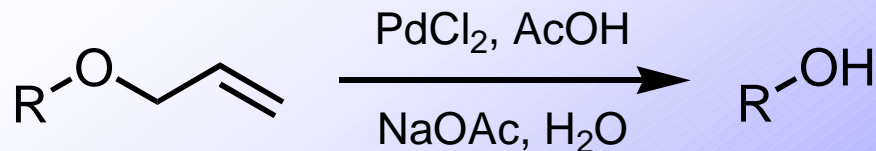
## Hydrogenolytisch/ reduktiv

(z.B. Bn, PMB,  
BOM, Trityl)



## Metallkatalysiert

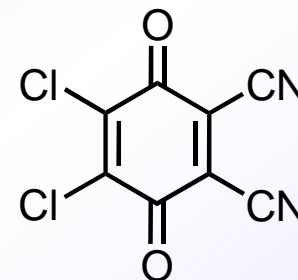
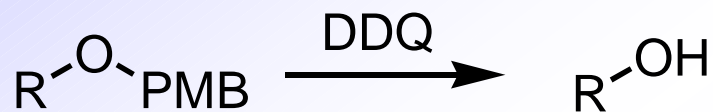
(Allyl)



Spaltung von **Allylethern** auch über Isomerisierung zum **Vinylether** möglich.

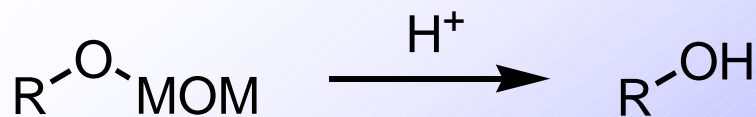
# Etherspaltung

**Oxidativ**  
(z.B. PMB, THP)



**DDQ:** 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzochinon

**Sauer/LS**  
(z.B. Me, *t*-Bu, MOM,  
THP, [Bn], Trityl)



**THP:** mild sauer abspaltbar (TsOH, PPTS)

# Ester (z.B. Ac, Piv)

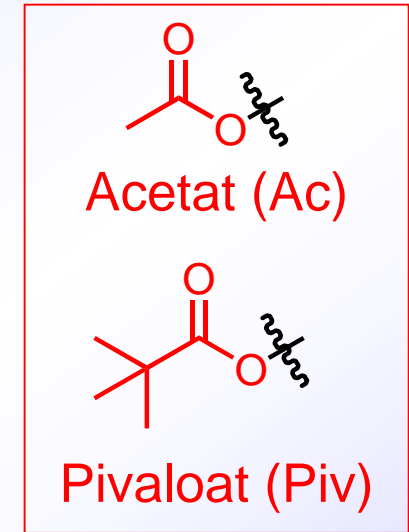
Veresterung:

Reagenzien: z.B. Säurechloride, Anhydride

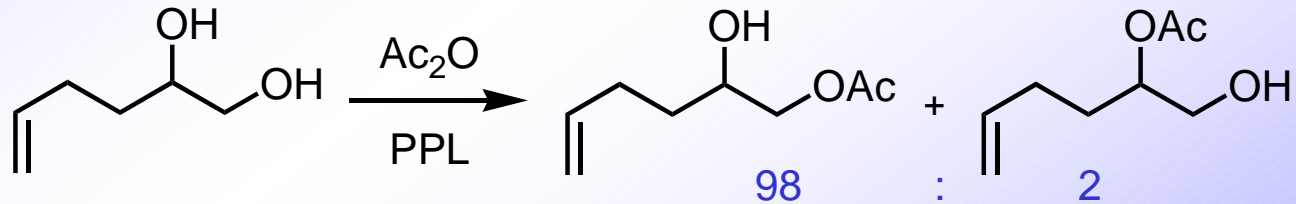
Basen: meist Pyridin, TEA

Esterspaltung:

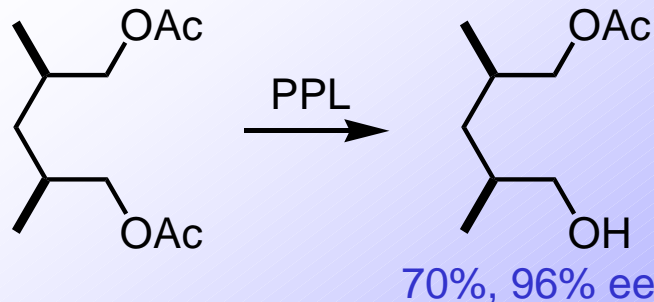
Reagenzien:  $\text{CO}_3^{2-}$  (nur Ac),  $\text{OH}^-$ , etc.



Enzyme (z.B. Lipasen) zur selektiven Einführung und Abspaltung v.a. von **Acetaten** ( $\rightarrow$  Racematspaltung).



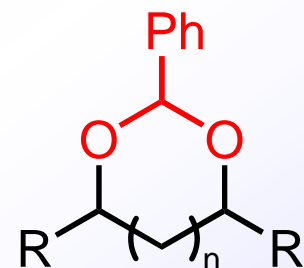
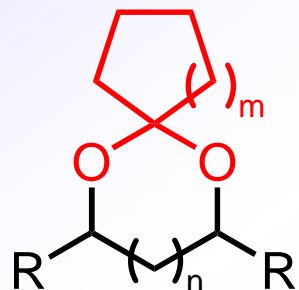
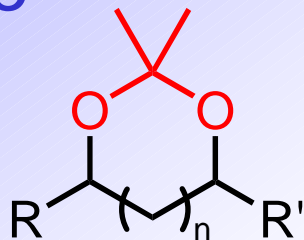
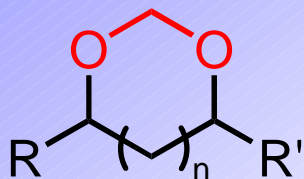
PPL = Porcine pancreatic lipase



Desymmetrisierung einer *meso*-Verbindung

# Schutzgruppen für 1,2- bzw. 1,3-Diole

## Acetale/Ketale



$n = 0$  (1,2-Diol),  $1$  (1,3-Diol)

Methylenacetal

Isopropylidenketal  
(Acetonid)

$m = 1$  Cyclopentyliden-,  
 $m = 2$  Cyclohexyliden-,  
 $m = 3$  Cycloheptyliden-  
ketal

Benzyliden-  
acetal

Bildung (reversibel):

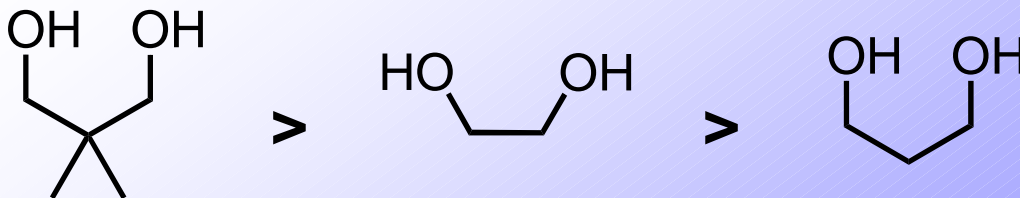
Reagenzien:

entsprechende Aldehyde / Ketone, auch  $R_2C(OMe)_2$

Katalysatoren:

TsOH, LS, PPTS (Pyridinium-*p*-toluensulfonat)

Rel. Bildungsgeschwindigkeiten für Acetale/Ketale:



# Schutzgruppen für 1,2- bzw. 1,3-Diole

Spaltung:

allgemein:

(stark) sauer, LS

Bsp. C<sub>6</sub>: HCl<sub>aq</sub> bzw. TFA, RT; BCl<sub>3</sub>, -80°C.

C<sub>5</sub>: AcOH/H<sub>2</sub>O (2:1), RT.

Bn-Derivate:

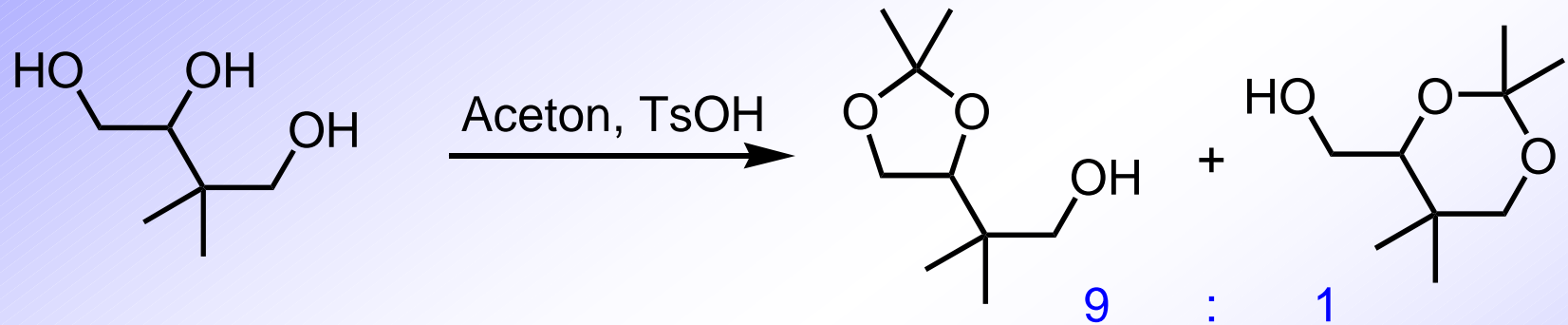
H<sub>2</sub>, Birch, schwach reduktiv (z.B. RedAl, NaBH<sub>3</sub>CN, BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>).

Stabilität ggü. saurer Hydrolyse

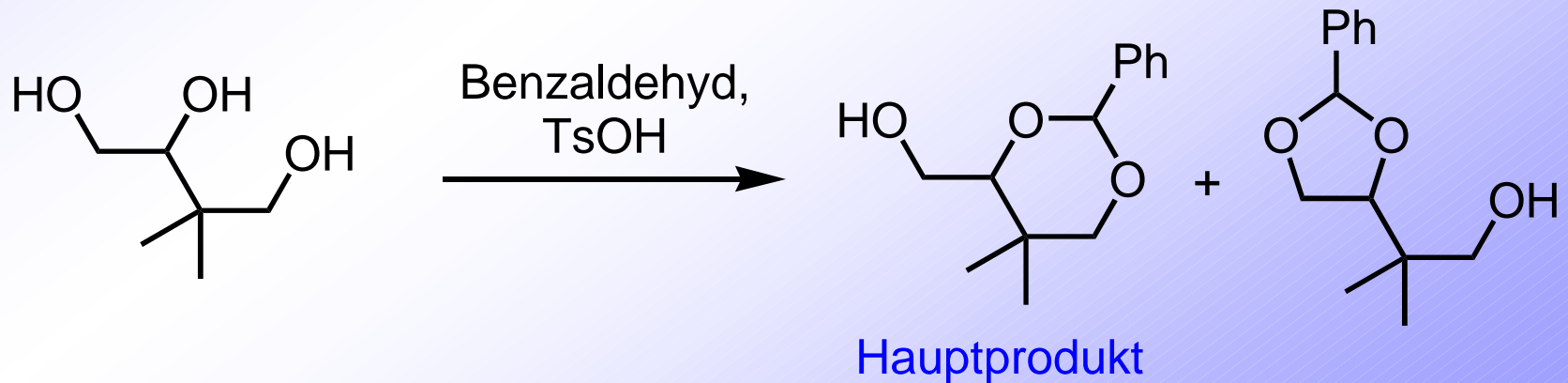
Methylen > C<sub>6</sub> >> Acetonid > C<sub>5</sub> ≈ C<sub>7</sub>

# Selektivitäten

## 5-Ring versus 6-Ring



## Umkehrung der Selektivität





# Carboxylschutzgruppen

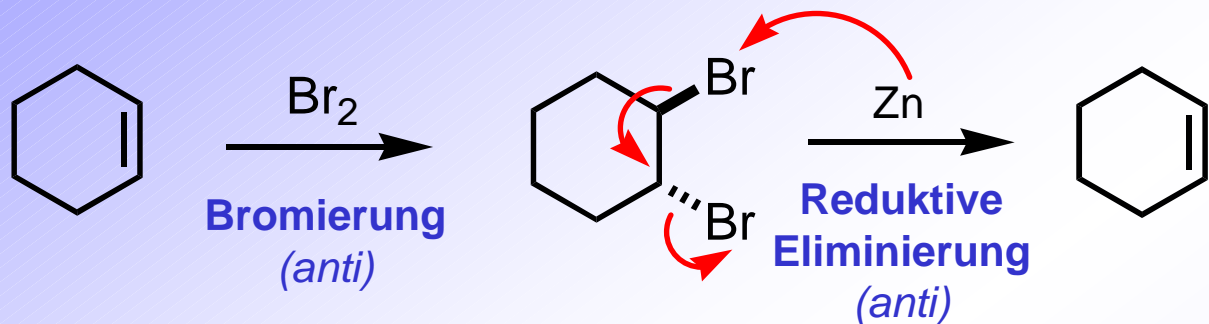
Ester:

- a) **sauer** abspaltbar (z.B. *t*-Bu)
  - b) **basisch** abspaltbar (Me, Et, Bu, ...)
  - c) **metallkatalysiert** abspaltbar (Allyl)
  - d) **hydrogenolytisch** abspaltbar (z.B. Bn)
- (→ vgl. Alkoholschutzgruppen)

[Amide]

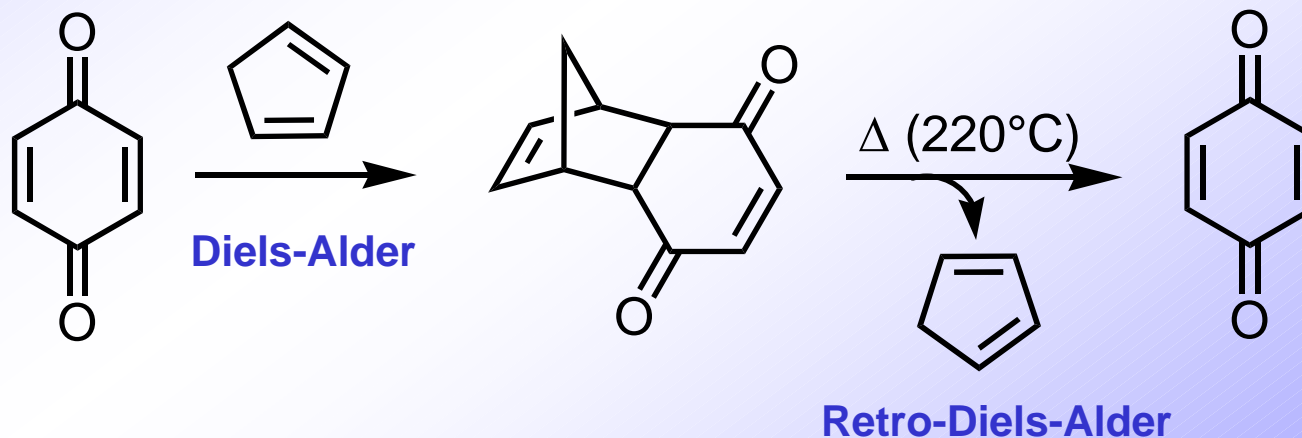
# Alken-“Schutzgruppen“

## Bromierung



Konfiguration der  
Doppelbindung  
bleibt erhalten  
(auch bei acyclischen  
Substraten)

## Diels-Alder



Alken-“Schutzgruppen“ können sinnvoll sein, wenn Substrat sterisch und/oder elektronisch unterscheidbare Doppelbindungen enthält.

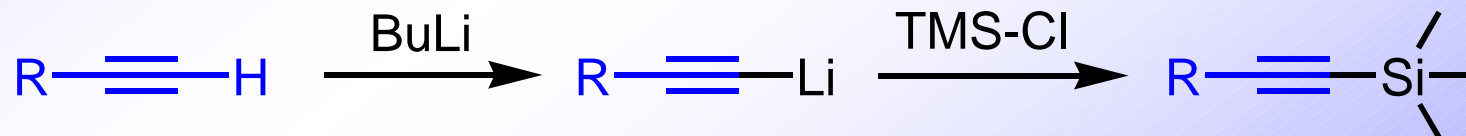
# Alkylschutzgruppen

## Terminale Alkine

sp-Hybridisierung  $\Rightarrow$  hoher s-Anteil  $\Rightarrow$  **azides** Proton

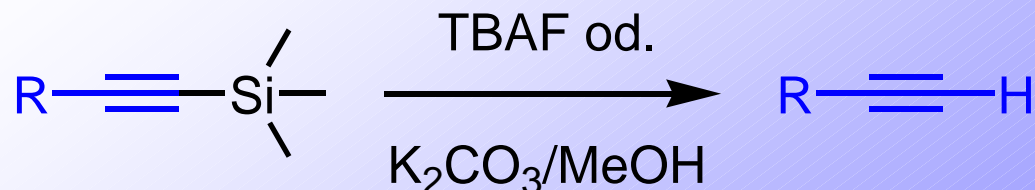
Wichtiges Beispiel: **TMS**-Gruppe

Einführung:

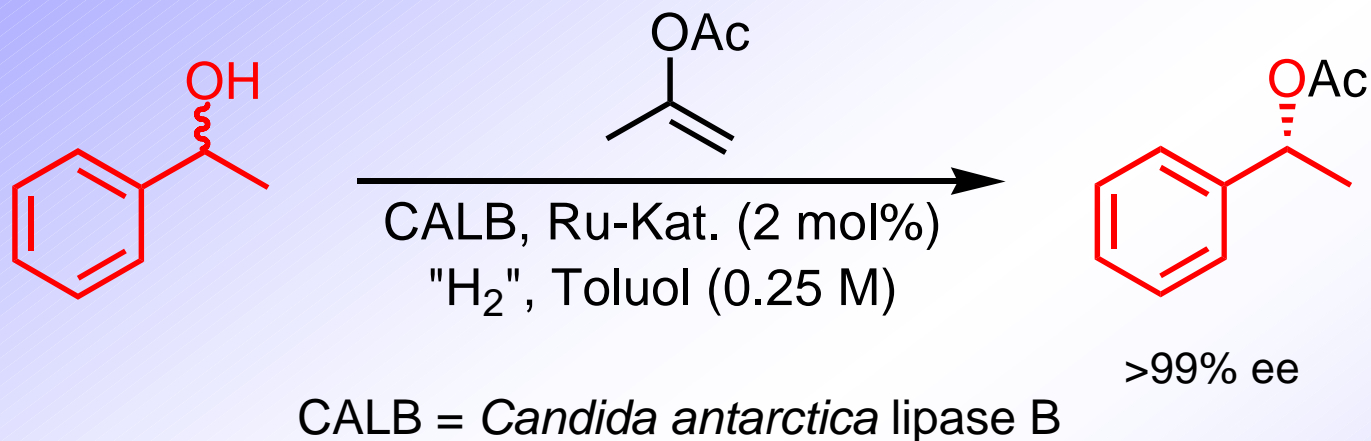


Abspaltung:

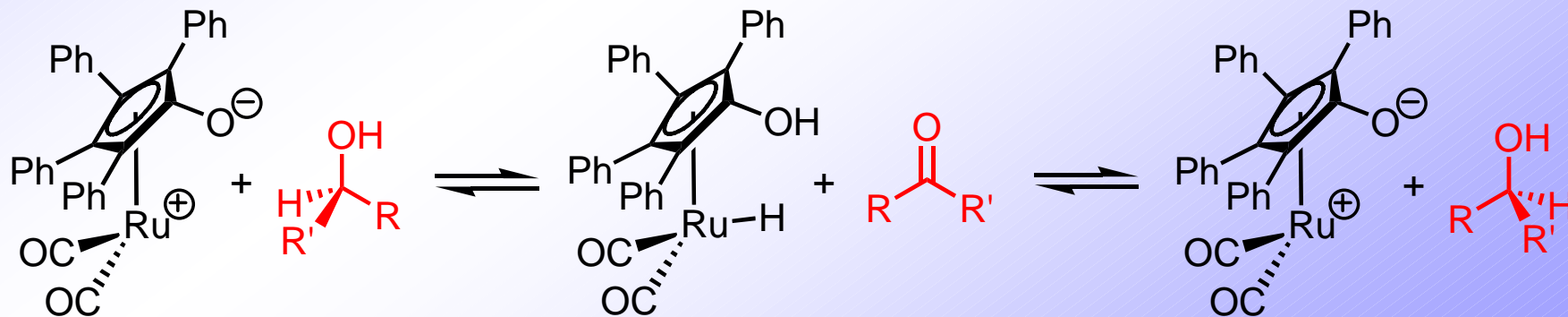
Vgl. TMS-Ether



# „Schutzgruppen“ zur Racematspaltung



## Mechanismus der Ru-katalysierten Racemisierung des Alkohols



Chem. Rev. **2003**, 103, 3247–3261

# Literatur

- Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition* (John Wiley & Sons, Inc. 1999)
- Philip J. Kocienski in *Protecting Groups 3rd Edition* (Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2005)
- H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192.