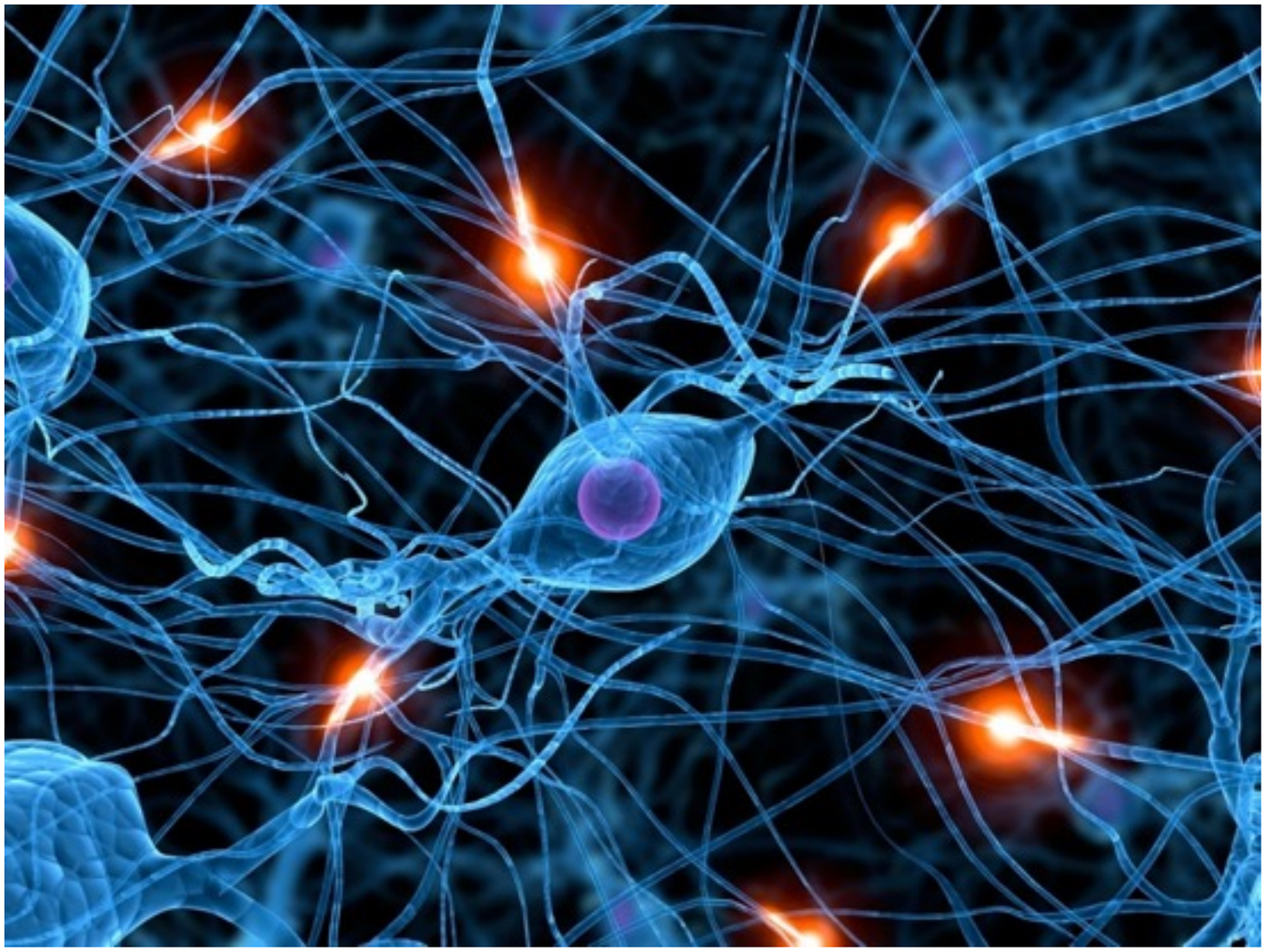


Universitat de Barcelona

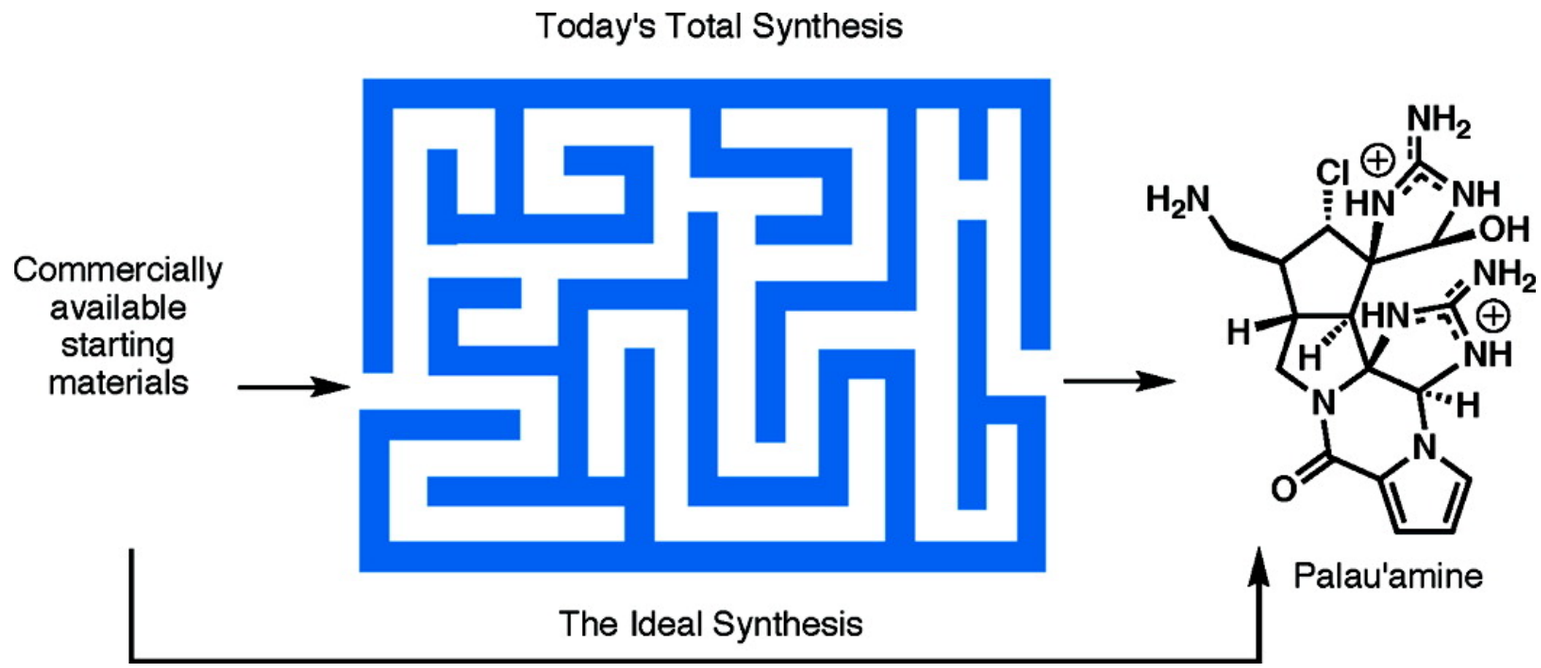
Dr. Pere Romea
Department of Organic Chemistry

1. Introduction. Selectivity

Organic Synthesis 2014-2015 Autumn Term

- *Irrespective of the target,*

  there is an endless pursuit of the ideal synthesis



Aiming for the Ideal Synthesis

Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657

The Ideal Synthesis: An Endless Pursuit

Environmentally acceptable

avoidance of problematic waste (the greenest route)
avoidance of toxic intermediates (the healthiest route)

Safe

avoidance of risking procedures (the safest route)

Economically acceptable

cost of materials (the cheapest route)
novelty (the patent route)

Robust

easily scale-up, reproduibility

Ideal Synthesis

Highly efficient

Simple, high yield, a few steps

- *... sequence of only construction reactions involving no intermediary refunctionalizations, and leading directly to the target, not only its skeleton but also its correctly placed functionality*

Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784

...The construction of the carbon backbone and the introduction of functional groups (FG)

must be carried out in a coordinated and progressive manner

taking advantage of the most selective synthetic methods

The key word: SELECTIVITY

The discrimination shown by a reagent in competitive attack

on two or more substrates or on two or more positions or faces in the same substrate.

Chemoselectivity

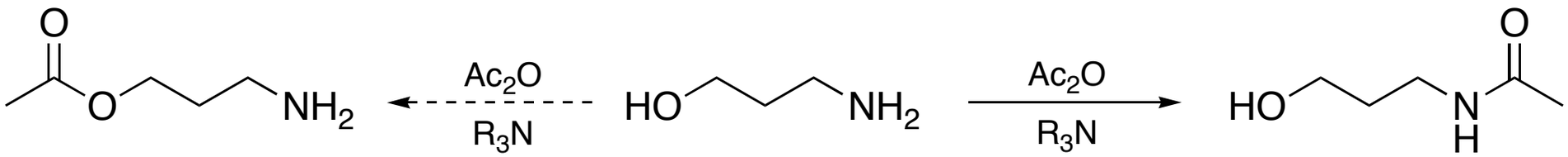
Regioselectivity

Stereoselectivity

A process becomes Chemoselective

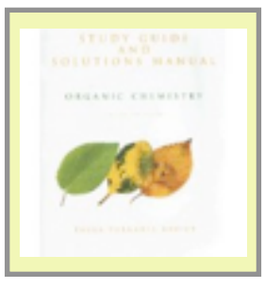
when it mainly affects one among different functional groups in a molecule

Chemoselectivity = FG Discrimination

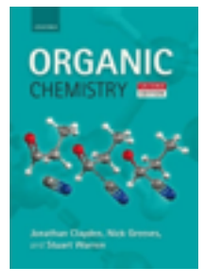


The amino group is better nucleophile than the alcohol

Concepts: nucleophile/electrophile, base/acid



Chaps. 1/3

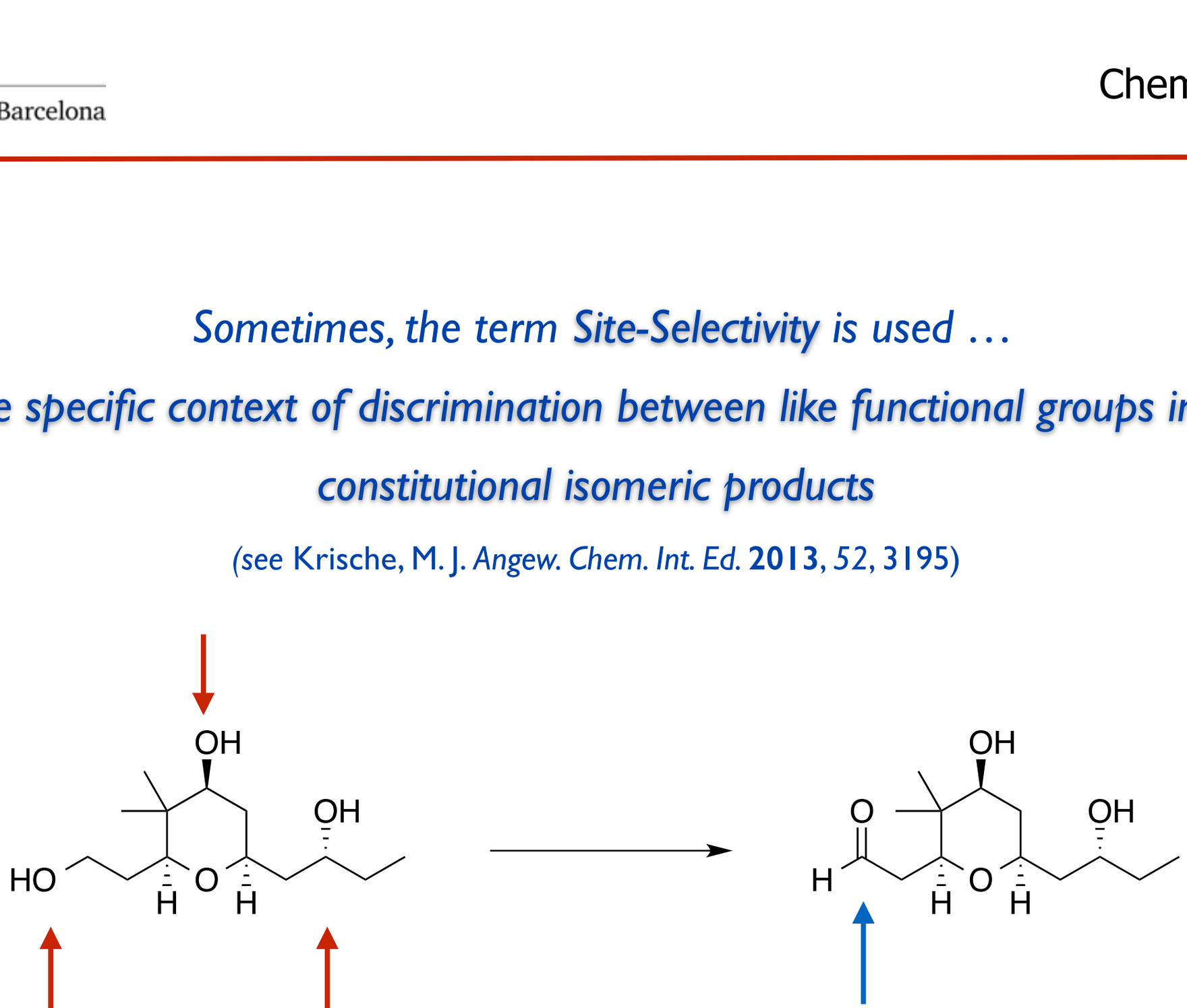


Chaps. 5/6/8/12

Sometimes, the term Site-Selectivity is used …

in a more specific context of discrimination between like functional groups in route to constitutional isomeric products

(see Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3195)



Three hydroxy groups

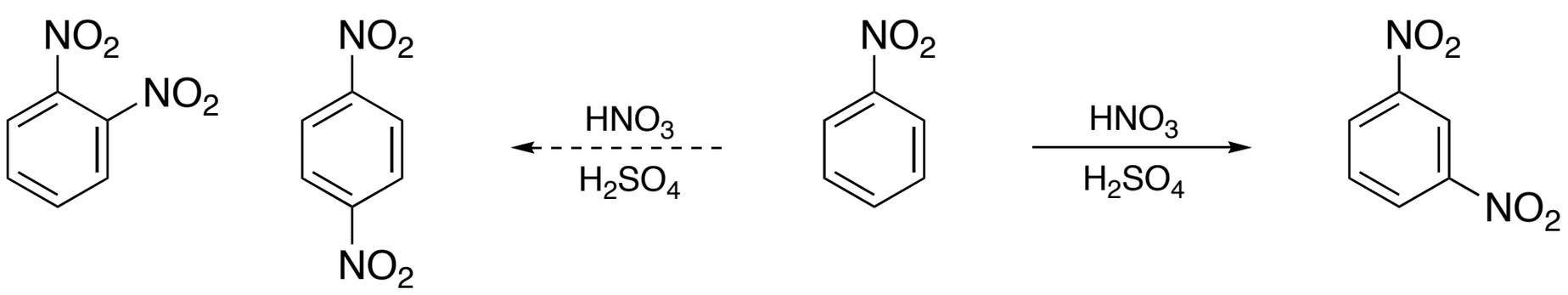
Just this one is oxidized

See *also* Burke, M. D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 996

A Regioselective process

is one in which the bond making or breaking occurs preferentially at one site

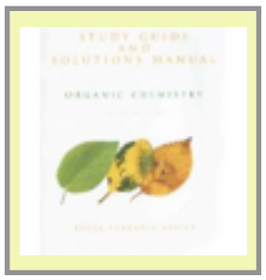
Regioselectivity = Reacting Site Discrimination



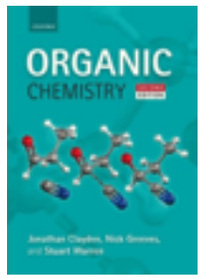
orto- *para-* *meta-*

The nitro group is a meta-director group in S_EAr

Concepts: structure, electronic/steric effects, kinetic/thermodynamic control



Chaps. 1/7/8/15



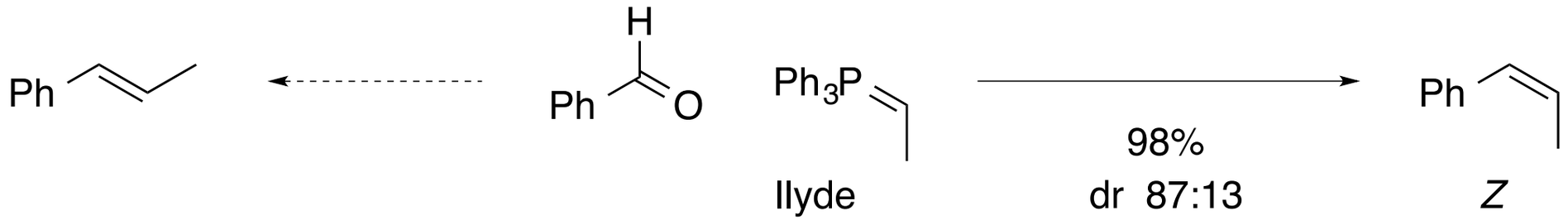
Chaps. 4/6/7/21

The preferential formation in a chemical reaction of one stereoisomer over another

defines a Stereoselective Process

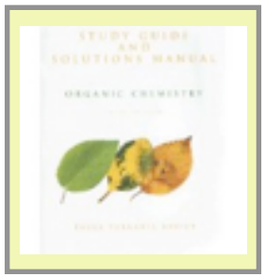
Depending on the stereoisomers, it can be enantio- o diastereoselective.

Stereoselectivity = Configuration Discrimination

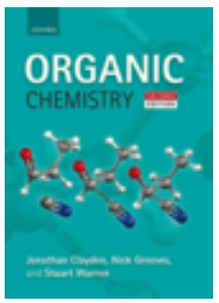


The Wittig reaction from non-stabilized ilydes mainly affords the corresponding Z alkene

Concepts: structure, stereochemistry (chirality, configuration, conformation,...)



Chap. 5



Chaps. 14/16

Chemoselectivity: *which functional group will react*

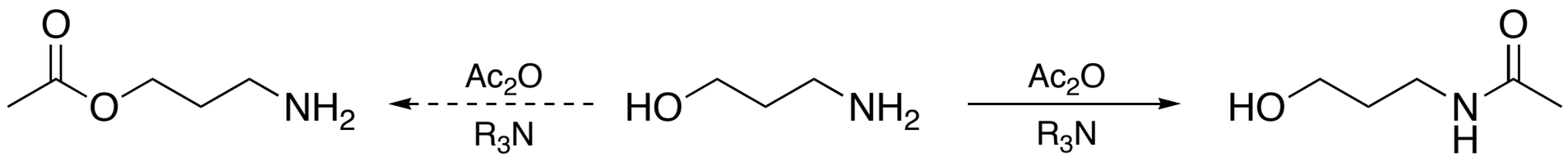
Regioselectivity: *where it will react*

Stereoselectivity: *how it will react (stereochemistry)*

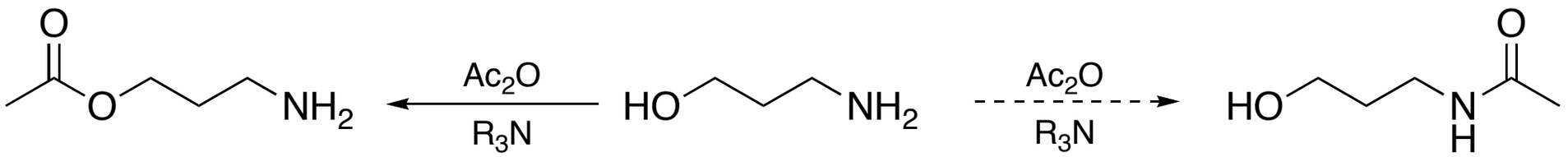
SELECTIVITY: a challenge, a chance

- *Two FG with different reactivities,*

  the most reactive can be transformed in a selective manner



- *How can the less reactive FG be transformed selectively?*

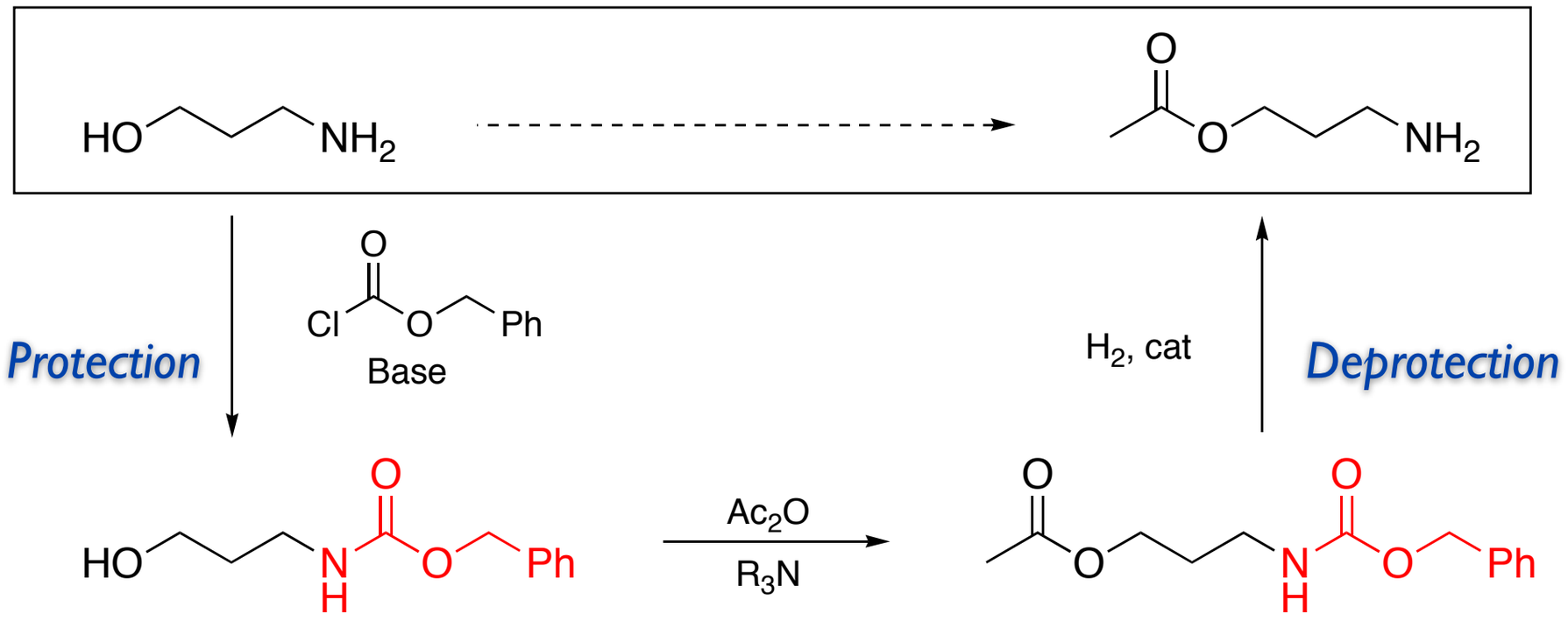


- *Occasionally, the product of a reaction can compete with the starting material, which must be avoided*

- *Development of new and more selective synthetic methods*
- *Use of Protecting Groups*

Protection of a FG: reversible transformation

that suppress or, at least, reduces its reactivity



Carbamate is a protecting group of amines

For Protecting Groups, see the supplementary material

Any practitioner of Organic Synthesis should know:

1. Reactivity (Structure-Mechanism)

Chapters 2 – 7

The path that molecules are assumed to follow in order to account for the various factors on the course and rate of a reaction is called

the mechanism of the reaction

***Organic Chemistry Principles in Context,* by Mark M. Green, p 98**

Therefore, understanding the idea of mechanism must involve understanding the chemical bonding and structure concepts

Any practitioner of Organic Synthesis should know:

1. Reactivity (Structure-Mechanism)

Chapters 2 – 7

2. Design Tools (Retrosynthetic Analysis)

The ultimate goal of Organic Synthesis is to assemble a

*given organic compound (**target**)*

from readily available starting materials and reagents in the most efficient way.

*This process usually begins with the design of a synthetic plan (**Strategy**)*

Chapter 8

Protecting Groups
Supplementary Material

2014-2015 Autumn Term

Quan es porta a terme la síntesi d'un compost orgànic apareixen molt problemes. Sovint, la molècula objectiu té més d'un grup funcional i si aquests grups funcionals poden reaccionar competitivament o poden interferir les reaccions de l'altre grup, la síntesi pot tenir seriosos problemes. Per exemple, la presència d'un aldehid i una cetona en la mateixa molècula és un punt obvi de problemàtica ja que ambdós grups reaccionen de manera similar amb nucleòfils com ara els RMgX. D'altra banda, la presència d'un alcohol i una amina també generarà molts problemes ja que ambdós grups són nucleòfils i són possibles reaccions análogues.

A voltes, sovint també cal diferenciar dos grups funcionals idèntics situats en diferents posicions de la molècula; per exemple, quan hi ha dos grups alcohols i es vol fer reaccionar només un d'ells. En resum, apareix ***un problema de quimioselectivitat.***

Una solució pràctica a ambdós problemes es bloquejar una de les posicions reactives per transformació del grup funcional en un nou grup funcional que no interfereixi amb la reacció que es desitja realitzar. Aquest nou grup bloquejant s'anomena ***grup protector****. Ara bé, aquest procés requereix dues noves reaccions en la sequència sintètica.*

La introduccció del grup protector, la ***protecció****, i la transformació d'aquest protector en el grup original, la* ***desprotecció****.*

*Per tant, l'****ús de grups protectors allarga la sequència sintètica*** *i cal minimitzar-ho quan sigui possible. Ara bè, sovint la seva utilització és imprescindible i apareix una nova discussió: quan cal introduir el grup protector (per tal de minimitzar-ne el nombre) i quin grup protector és el més adequat. Ambdues questions són fonamentals i no tenen una resposta fàcil ni sistemàtica..*

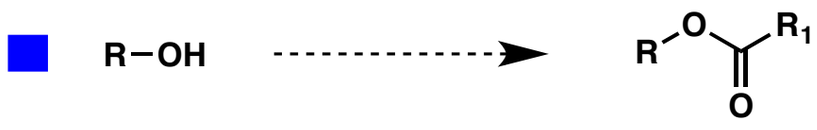
Tàcticament, ***un grup protector ideal***

- *ha de ser barat o fàcilment accesible*
- *s'ha d'introduir en condicions suaus i amb rendiments elevats*
- *ha de donar lloc a productes fàcils de caracteritzar i ha d'evitar complicacions com ara la creació de nous centres estereogènics*
- *ha de ser estable en una àmplia gama de condicions de reacció, de tractaments de reacció i de tècniques de separació i purificació*
- *s'ha d'eliminar selectivament, en condicions específiques i amb excel.lent rendiment*
- *els productes de la desprotecció han de ser fàcilment separables del compost que estem sintetitzant*

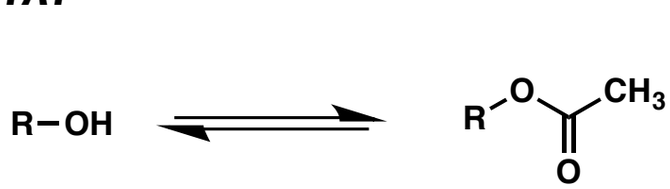
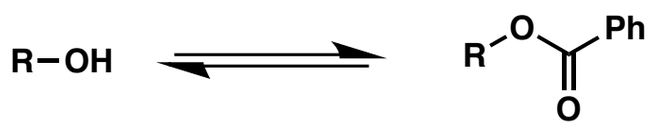
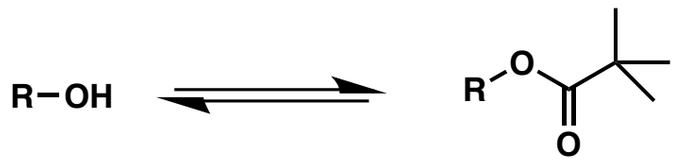
T. W. Greene, P. G. M. Wutts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3er ed., Wiley, New York, 1999

P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 1994

El grup OH és nucleòfil, té caracter àcid (pK_a 10-19) i és fàcilment oxidable amb una amplia varietat de reactius.
Com que pot participar amb una munió de transformacions en condicions molt suaus, un problema central en SO és assegurar que un grup hidroxil específic de una molecula multifuncionalitzada es pugui protegir selectivament per evitar reaccions indesitjables i es pugui desprotegir selectivament quan en calgui la seva presència.
Una alternativa són els ***esters***



En general, són estables en medi àcid (en absència d'aigua o alcohols) i en condicions oxidatives.
Ara bè, reaccionen amb nucleòfils forts (organometàl.lics), hidrurs i s'hidrolitzen en medi bàsic.

		Protecció	Desprotecció
ACETAT		*Reaccions d'esterificació:* • *Ac_2O, Pyr, DMAP cat* • *CH_3COCl, Et_3N, DMAP cat*	***Medi bàsic (Saponificació):*** • *CH_3ONa o K_2CO_3/CH_3OH* ***Reducció:*** • *$LiAlH_4$*
BENZOAT		*Reaccions d'esterificació:* • *PhCOCl, Et_3N, DMAP cat* • *$(PhCO)_2O$, pyr, DMAP cat*	***Medi bàsic (Saponificació):*** • *CH_3ONa o K_2CO_3/CH_3OH* ***Reducció:*** • *$LiAlH_4$*
PIVALOAT		*Reaccions d'esterificació:* • *tBuCOCl, pyr, DMAP cat* *(pot ser selectiva en el cas d'un ROH 1ari en presència d'un o més ROH 2aris)*	***Reducció:*** • *DIBAL-H* *(és força estable en front d'àcids i bases)*

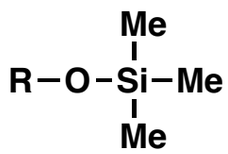
Nota: quan l'impediment estèric en l'alcohol és molt gran cal utilitzar agents acilants més reactius (DCC, anhídrids mixtos,...) o transformar-lo en un alcòxid (si és possible)

Grups Protectors: Alcohols

- *Una segona alternativa són els* ***silil èters***

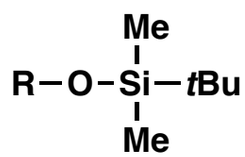
R–OH ⟶ R–OSiR$_3$

Són estables en medi bàsic, amb àcids moderats, en front d'RMet i oxidants...



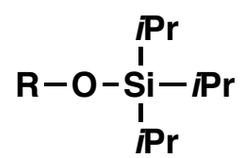
ROTMS

trimetilsilil



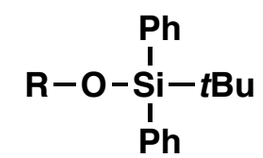
ROTBDMS, ROTBS

tert-butildimetilsilil



ROTIPS

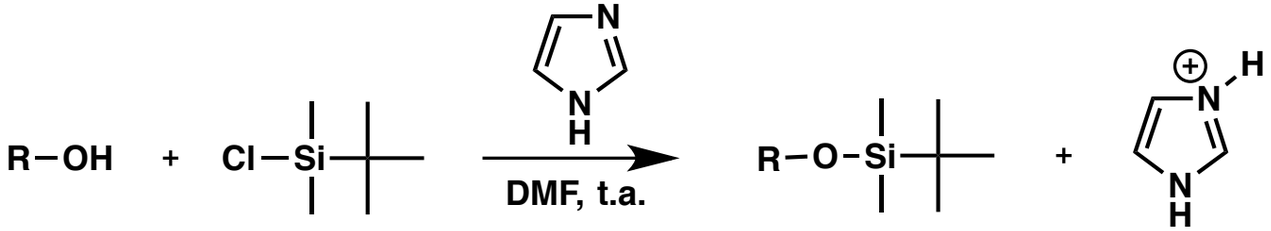
triisopropilsilil



ROTBDPS

tert-butildifenilsilil

Protecció



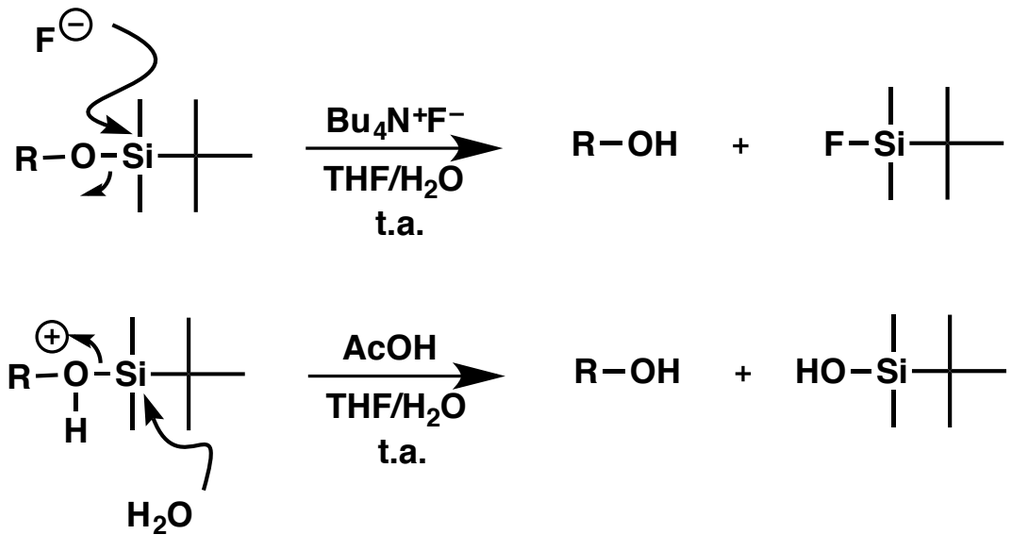
- *R_3SiCl, imidazole (2 eq), DMF, t.a.*
- *R_3SiCl, Et_3N, DMAP cat, CH_2Cl_2, t.a.*
- *R_3SiOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2, 0°C*

Desprotecció

Fluorur:
- *TBAF ($Bu_4N^+F^-$), THF*
- *HF, CH_3CN*
- *HF•pyr, CH_3CN*

Medi àcid: només per OTBS i OTMS
- *AcOH, THF, H_2O, t.a.*

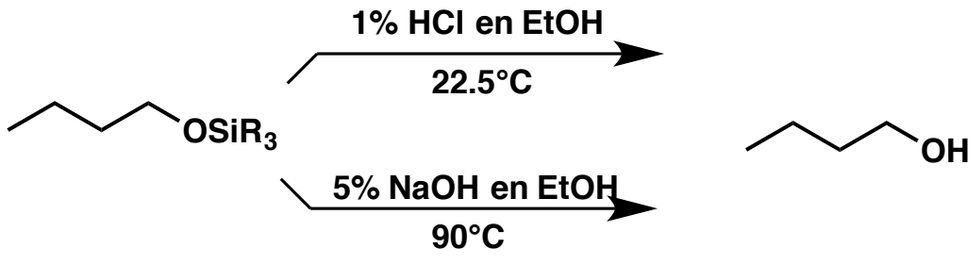
For selective deprotection of silly ethers:
Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383



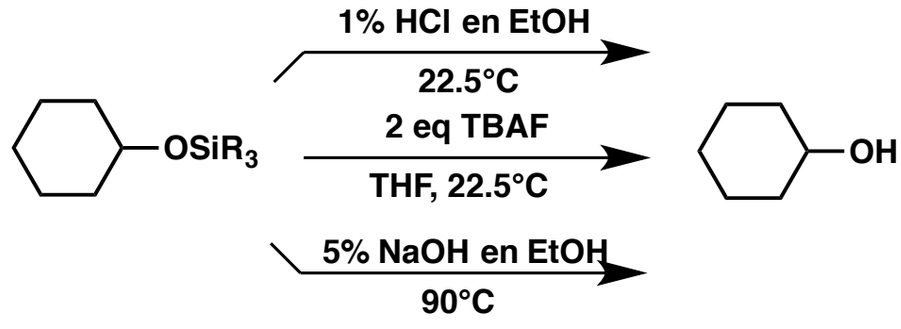
L'enllaç Si–F és 30 kcal/mol més fort que l'enllaç Si–O

Si–F, 142 kcal/mol
Si–O, 112 kcal/mol)

- *Reactivitat relativa dels **silil èters: regioselectivitat?***



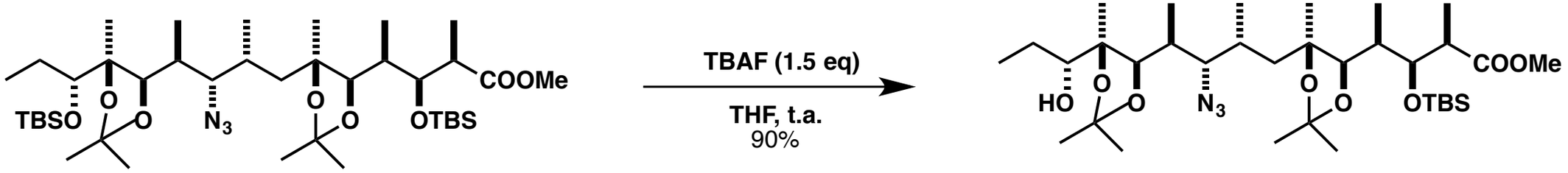
SiR_3	Vida mitja (H^+)	Vida mitja (HO^-)
TBS	1 min	1 h
TIPS	18 min	14 h
TBDPS	244 min	< 4 h



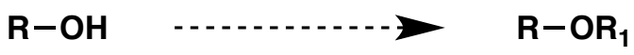
SiR_3	Vida mitja (H^+)	Vida mitja (HO^-)	Vida mitja (F^-)
TBS	4 min	26 h	76 min
TIPS	100 min	44 h	137 min
TBDPS	360 min	14 h	—

Protecció selectiva

Desprotecció selectiva

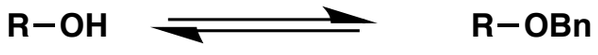


- *Una tercera alternativa són els **alquil èters***



Els alquil èters sovint no són grups protectors adequats, ja que si bé es poden introduir amb bons rendiments per alquilació de l'alcohol i són molt estables, la seva eliminació requereix reactius molts electròfils com ara BBr_3, BF_3... per desprotegir, per exemple, un èter metílic.

BENZIL ÈTERS (ROBn)



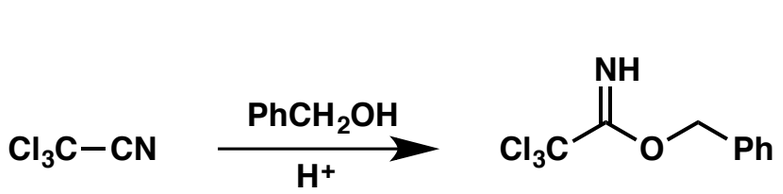
Estabilitat: àcids, bases, oxidants, reductors, agents alquilants, nucleòfils (organometàl.lics i hidrurs)

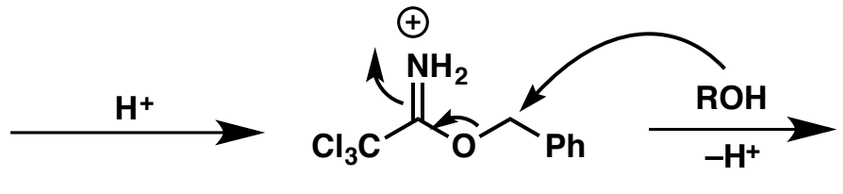
Protecció:

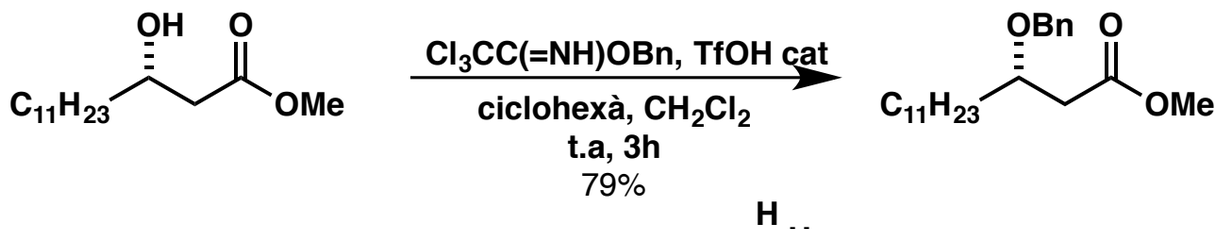
Síntesi de Williamson

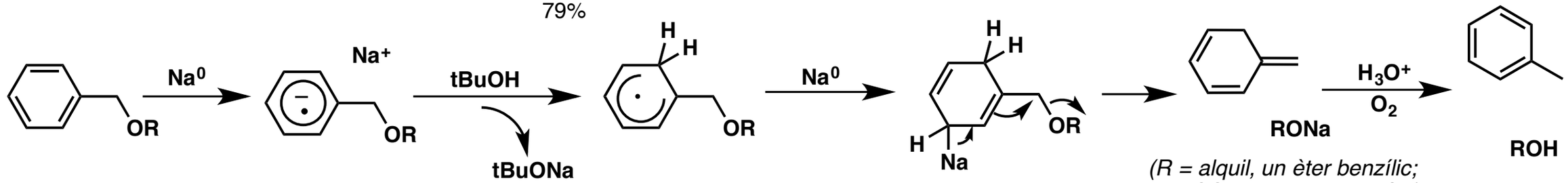
- *i) NaH, ii) $PhCH_2Br$, KI cat, THF, t.a.*

- *Tricloroacetimidat de benzil, TfOH cat (per prodcuctes sensibles a les bases)*









(R = alquil, un èter benzílic;
R = COR, un ester benzílic)

Desprotecció

Hidrogenació (hidrogenòlisi)

- H_2/Pd-C, EtOH o EtOAc

Reducció amb metalls

- Na/NH_3 liq, -33°C

Àcids de Lewis (amb nucleòfils)

- BF_3•OEt_2, RSH

p-METOXI BENZIL ÈTER i (ROPMB)

3,4-DIMETOXI BENZIL ÈTER (RODMB)

Estabilitat: bases, hidrurs metàl.lics; menys estables als àcids que els benzílics i sensibles als oxidants

Protecció

Síntesi de Williamson

- *i) NaH, ii) PMBCl, THF, t.a.*

- *tricloroacetimidat d'OPMB, TfOH cat*

Desprotecció

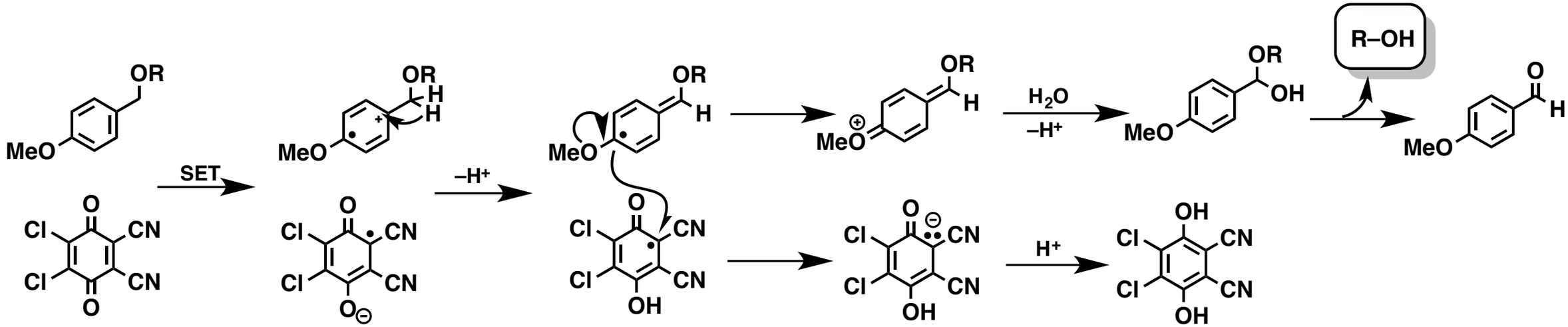
Hidrogenació (hidrogenòlisi)

- H_2/Pd-C, EtOH o EtOAc

Oxidació:

- DDQ, CH_2Cl_2, H_2O
- CAN $[(NH_4)_2Ce(NO_3)_6]$, CH_2Cl_2, H_2O

Condicions molt específiques que no afecten altres protectors d'alcohols, però són incompatible amb sistemes aromàtics o molt conjugats



*dicloro**d**iciano**q**uinona*

ÈTERS DE TRIFENILMETIL o TRITIL (ROTr)

Estabilitat: bases, oxidants, organometàl.lics, agents alquilants

Protecció

- Ph_3CCl, piridina, DMAP (S_N1)

Desprotecció

Medi àcid (molt làbil) via S_N1

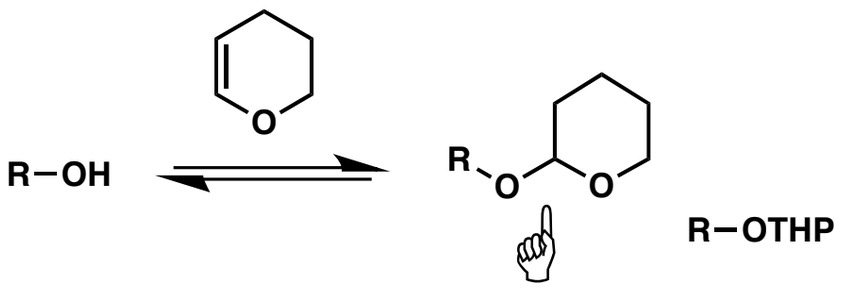
- HCl aq 1 M, 1,4-dioxà
- Amberlyst-15H, MeOH

Reducció

- Na, NH_3 liq, –33°C

- *Una quarta alternativa són els* ***acetals***

TETRAHIDROPIRANILS



Protecció

Addició electròfila

- *dihidropirà (DHP), TsOH cat, CH_2Cl_2, t.a.*

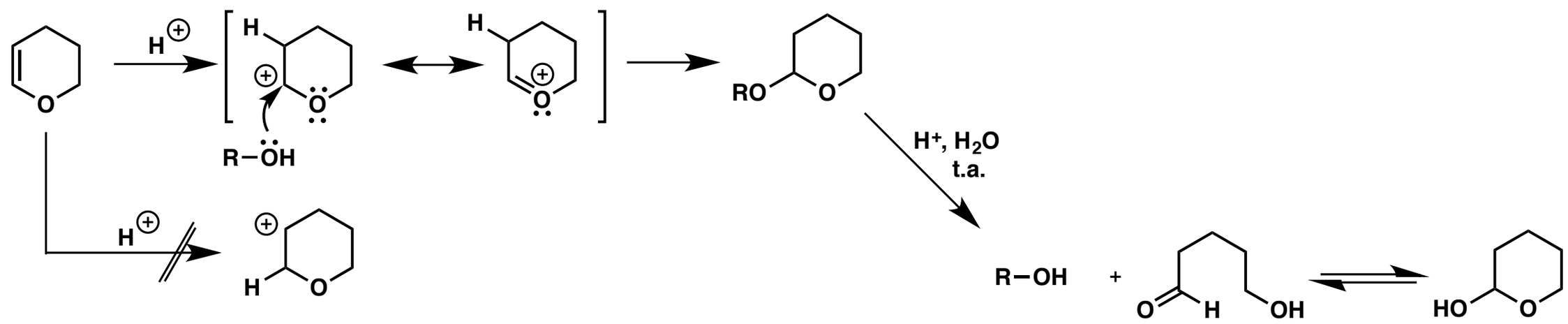
Desprotecció

Medi àcid

- *AcOH, THF, H_2O, t.a*
- *TsOH, MeOH, t.a.*
- *PPTS, EtOH, t.a.*

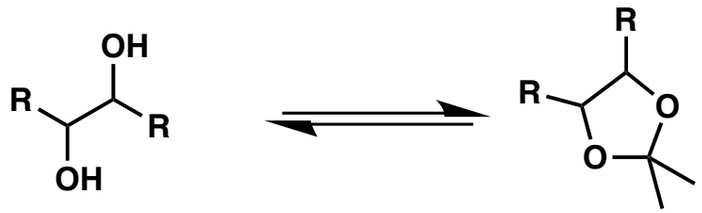
Estabilitat: bases fortes, organometàl.lics, nucleòfils, reductors, oxidants

En aquesta reacció es genera un nou estereocentre...
si el substrat és aquiral s'obté una mescla racèmica
si el substrat és quiral es formen dos diastereòmers fet que pot generar problemes de purificació



Els 1,2-diols i els 1,3-diols es poden protegir individualment però també es poden protegir formant acetals cíclics amb aldehids o cetones sempre que la ciclació sigui possible estructuralment.
Com a regla general, els aldehids tendeixen a dona anells de 6 (1,3-dioxans) mentre que les cetones forneixen anells de 5 (1,3-dioxolans), bàsicament perquè el substituient axial en el C acetàlic desestabilitza el corresponent 1,3-dioxà

1,2-DIOLS: ACETALS ISOPROPILIDÈNICS (ACETÒNIDS)



Estables amb reactius bàsics, organometàl.lics, nucleòfils, oxidants i reductors

Protecció

Reacció amb acetona o derivats en medi àcid

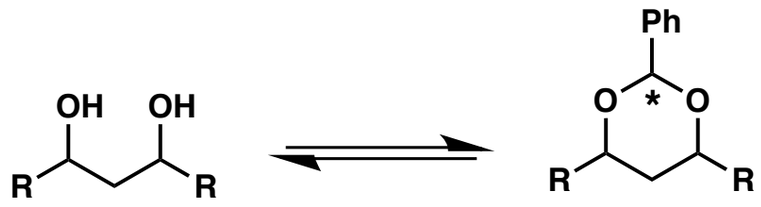
- *acetona, PTSA cat o CSA cat, MS 4Å o $CuSO_4$*
- *$Me_2C(OMe)_2$, Dowex 50 o CSA cat*
- *$MeC(OMe)=CH_2$, TsOH*

Desprotecció:

Medi àcid fort

- *HCl aq, THF, t.a.*
- *H_2SO_4, MeOH, H_2O, t.a.*
- *TFA, H_2O*

1,3-DIOLS: ACETALS BENZILIDÈNICS



Estables amb reactius bàsics, oxidants suaus i hidrurs

Protecció

Reacció amb PhCHO o derivats en medi àcid

- *PhCHO, $ZnCl_2$*
- *$PhC(OMe)_2$, PTSA cat, C_6H_6*

Desprotecció

Medi àcid fort

- *H_2SO_4, MeOH, H_2O, Δ*

Hidrogenació (hidrogenòlisi)

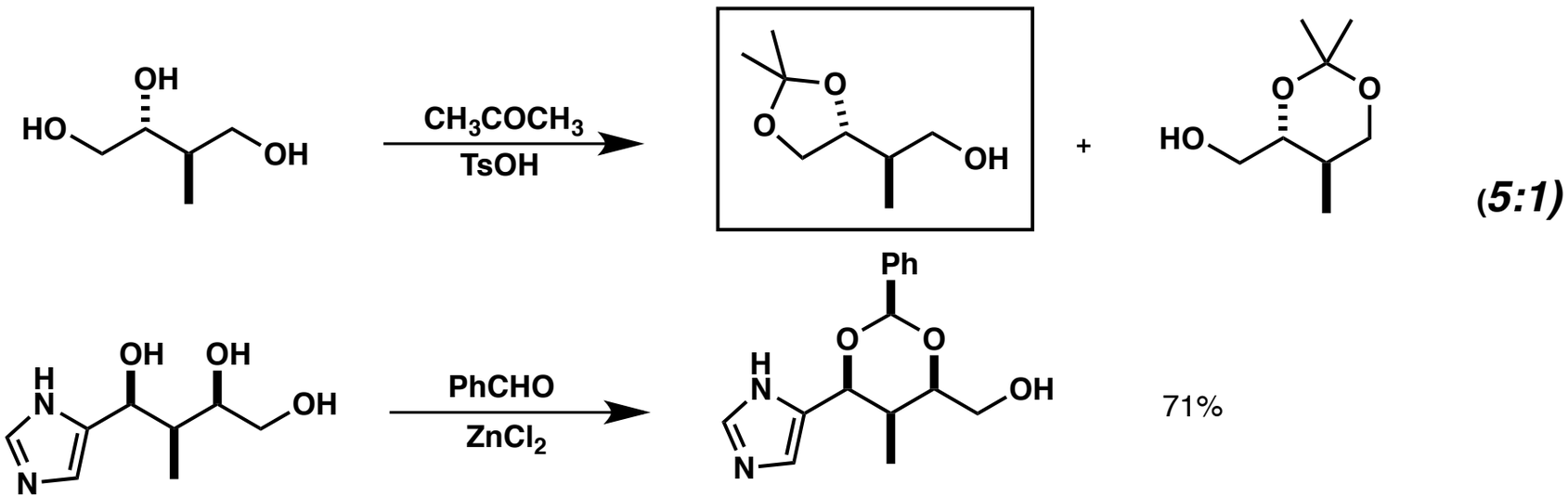
- *H_2, $Pd(OH)_2$ cat, EtOH*

Reducció a èter benzílic amb hidrurs amb caracter d'AL

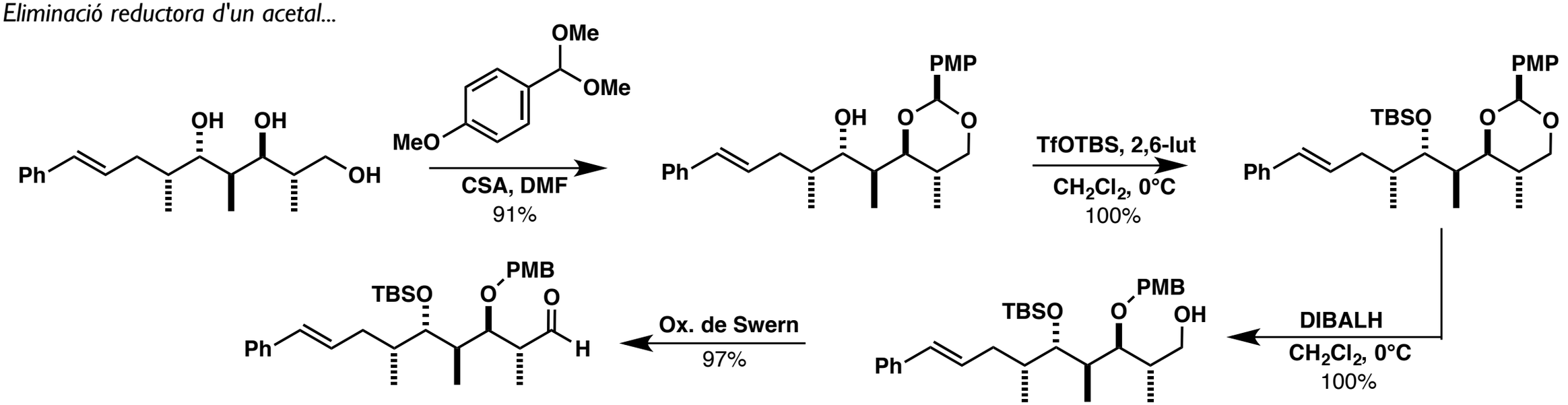
- *DIBAL (la reducció té lloc pel grup hidroxil menys impedit, s'obté l'èter mes impedit)*

Protecció selectiva de poliols

En general, la formació de l'acetònid amb 1,2-diols té lloc preferentment a la protecció dels 1,3-diols; per contra, el benzilidenacetals actuen de forma inversa



Eliminació reductora d'un acetal...

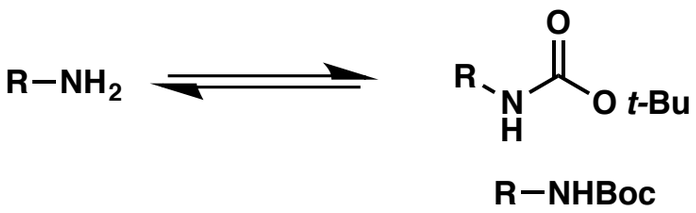


Les amines l àries i 2àries són bàsiques, nucleòfiles i fàcilment oxidables i aquesta reactivitat implica la utilització de PGs.
La millor manera és l'acilació de l'amina que porta a una disminució important de la nucleofilia...

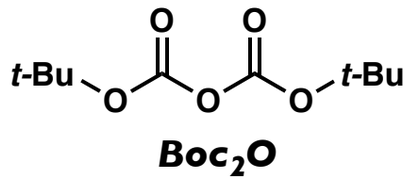
Les amides són resistents a la hidròlisi i per tant difícils d'eliminar,
per això és millor utilizar amides amb grups R_1 molt atractors d'electrons...

- *Una primera opció és la dels* ***carbamats***

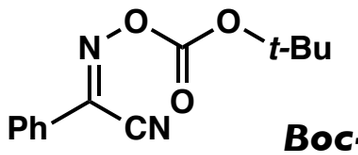
(tert-BUTOXICARBONIL (RNHBoc)



Estabilitat: bases i nucleòfils



Boc_2O



Boc-ON *2-(2-tert-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetonitril*

Protecció

Reacció amb Boc_2O
- *Boc_2O, NaOH, tBuOH-H_2O*

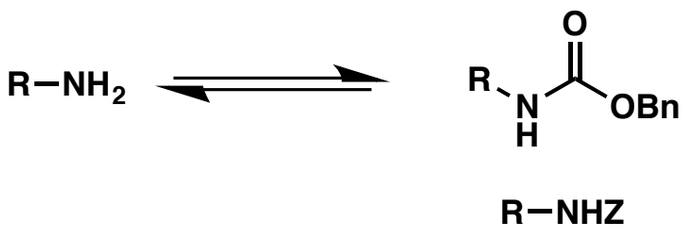
Reacció amb Boc-ON
- *Boc-ON, NEt_3, dioxà-H_2O*

Desprotecció

Medi àcid fort
- *TFA, CH_2Cl_2*
- *HCl aq 3 M*

Àcids de Lewis
- *BF_3•OEt_2*
- *TfOTBS, 2,6-lutidina*

BENZILOXICARBONIL (RNHCbz, RNHZ)



Protecció

Reacció amb cloroformiat de benzil

- *BnOCOCl, NaOH aq 2 M*
- *BnOCOCl, piridina*

Desprotecció

Medi àcid fort

- *HBr, AcOH*

Àcids de Lewis (amb nucleòfils)

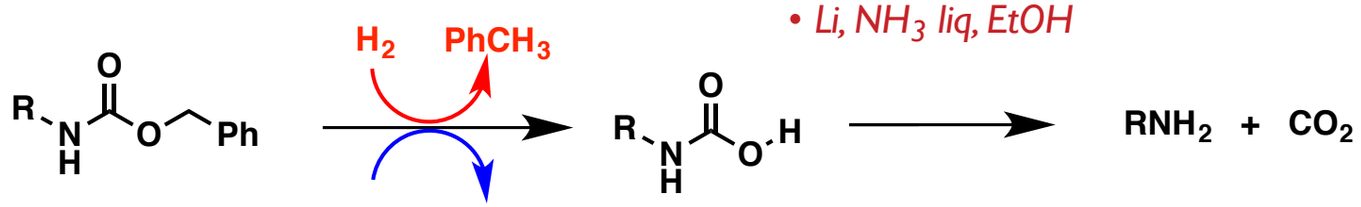
- *BF_3•OEt_2, Me_2S*

Hidrogenació (hidrogenolisi)

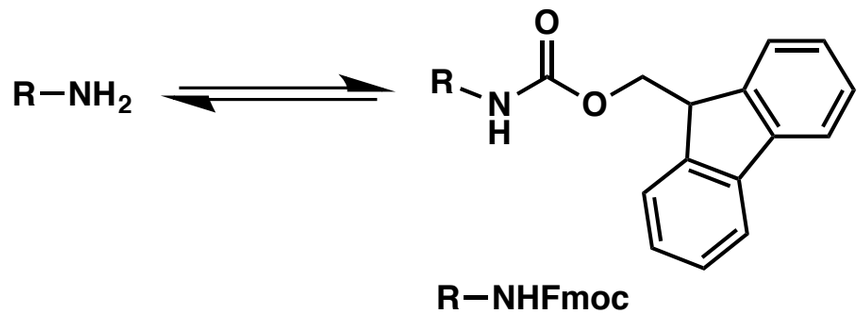
- *H_2, Pd/C, EtOH*

Reducció amb metalls en solució

- *Li, NH_3 liq, EtOH*



9-FLUORENILMETOXICARBONIL (RNHFmoc)



Protecció

Reacció amb cloroformiat de fluorenilmetil

- *FmocOCOCl, $NaHCO_3$, dioxà-H_2O*
- *FmocOCOCl, Et_3N*

Desprotecció

Medi bàsic

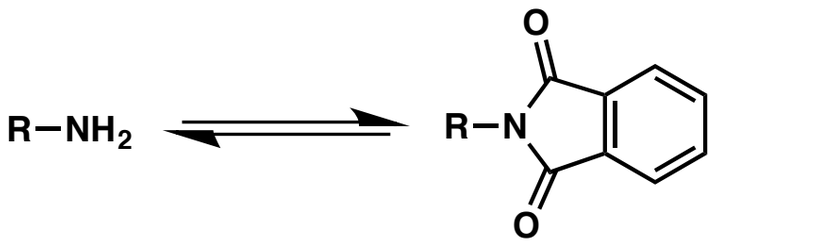
- *piperidina o morfolina, DMF*

és molt estable en medi àcid

El Fmoc i i el Boc són elements fonamentals en la síntesi de pèptids
Per a una discussió mecanística, veieu Problemes

- *Una segona opció és la de les* ***imides***

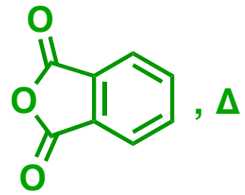
FTALIMIDA (RNPhth)



Estabilitat: àcids i oxidants

Protecció

Reacció amb anhídrid ftàlic

- 

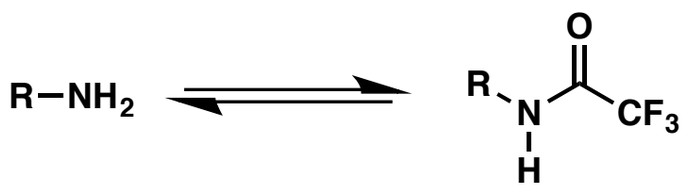
Desprotecció

Hidrazina

- *NH_2NH_2, EtOH, Δ (específic)*

- *Una última alternativa està constituïda per les* ***amides activades***

TRIFLUOROACETAMIDA (RNHTFA)



Protecció

Reacció amb anhídrid trifluoroacètic

- *$(CF_3CO)_2O$, Py, CH_2Cl_2*

Desprotecció

Medi bàsic

- *K_2CO_3 , MeOH, H_2O*
- *$Ba(OH)_2$, MeOH, H_2O*
- *NH_3, MeOH*

La gran electrofilia del grup carbonil domina la seva reactivitat i fa que sigui un grup funcional molt versàtil i important en Q.O.
Per aquesta raó, representa un problema seriòs en la síntesi de qualsevol TGT perquè sovint cal bloquejar-lo per evitar atacs nucleòfillcs, ...

- *Una primera opció és la dels* ***acetals (cetals)***

Consideracions generals:

1. Els acetals d'aldehids es preparen més ràpidament que els de cetones

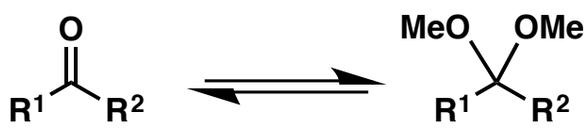
2. Els acetals cíclics son més fàcils de preparar que els acíclics

3. La conjugació desactiva l'electrofilia del carbonil i dificulta l'acetalització

4. L'impediment estèric disminueix la velocitat de reacció i, fins i tot, pot fer que la reacció no funcioni

Establlitat: bases, oxidants, reductors, organometàl.lics (sense àcids de Lewis), nucleòfils, hidrurs

ACETALS DIMETiLICS



Utilitzats amb els aldehids i les cetones més reactives

Protecció

Reacció amb MeOH i catàlisi àcida

- *MeOH, TsOH cat, toluè, dest. azeotròpica d'H_2O*
- *MeOH, $HC(OMe)_3$, Dowex, Δ*

reacció de transacetilització

- *$Me_2C(OMe)_2$, TSOH, Δ*

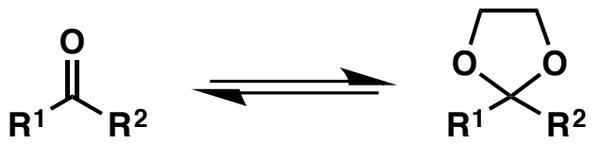
Desprotecció

Hidròlisi àcida

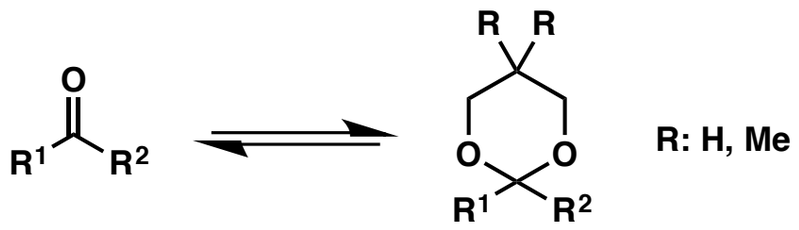
- *AcOH-H_2O*
- *CF_3COOH, $CHCl_3$-H_2O*

Són molt sensibles al medi àcid (aquòs o àcids de Lewis)

1,3-DIOXOLANS



1,3-DIOXANS



Protecció

Reacció amb diols i catàlisi àcida

- *diol, TsOH cat, toluè, dest. azeotròpica d'H_2O*
- *diol, Amberlyst o Dowex, toluè, dest. azeotròpica d'H_2O*

Desprotecció

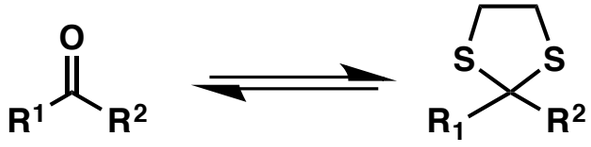
Hidròlisi àcida

- *HCl aq, THF*
- *PPTS, acetona-H_2O*

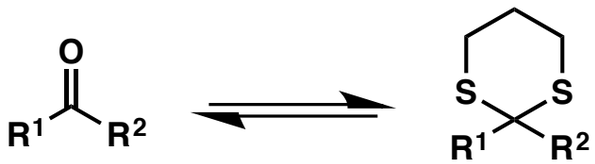
Velocitat de formació:: 2,2-dimetil-1,3-propandiol > 1,2-etandiol > 1,3-propandiol

- *Una altra alternativa és la dels* ***tioacetals***

1,3-DITIOLANS



1,3-DITIANS



Estabilitat: àcids, reductors, organometàl.lics, alguns oxidants (atenció amb els RLi en els tioacetals derivats d'aldehids)

Protecció

Reacció amb ditiols i catàlisi àcida

- *ditiol, BF_3•OEt_2, CH_2Cl_2, t.a.*
- *ditiol, TsOH, AcOH, t.a.*

Desprotecció

Solvomercuriació

- *HgO, $HgCl_2$, acetona*

Alquilació-hidròlisi

- *MeI, $CaCO_3$, MeCN-H_2O*

Oxidació-hidròlisi

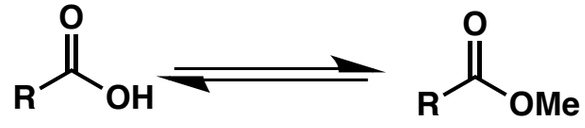
- *NBS, MeOH*

La gran majoria dels grups protectors dels àcids carboxílics intenten evitar la reacció de l'hidrogen àcid del grup carboxil amb reactius bàsics. En conseqüència els grups protectors més emprats són els esters i, en menor mida, els ortoesters.

- *Habitualment se solen emprar* ***esters***

En general, són estables en medi àcid (en absència d'aigua o alcohols) i en condicions oxidatives. Ara bè, reaccionen amb nucleòfils forts (organometàl.lics), hidrurs i s'hidrolitzen en medi bàsic.

ESTER METÍLIC



Protecció

Reacció d'esterificació:

- *MeOH (excés), 2 eq TMSCl o $SOCl_2$*

Reacció amb diazometà

- *CH_2N_2, E_2O*

Via S_N2

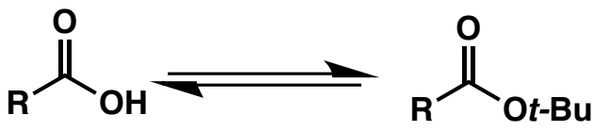
- *MeI, $KHCO_3$ (Cs_2CO_3), DMF*

Desprotecció:

Hidròlisi bàsica:

- *NaOH, MeOH-H_2O*

ESTER tert-BUTÍLIC



Protecció

Reacció amb isobutè:

- *CH_2=C(CH_3)$_2$, H_2SO_4, dioxà*

Reacció amb DCC

- *t-BuOH, DCC*

Reacció amb triclorOacetimidat de t-butil

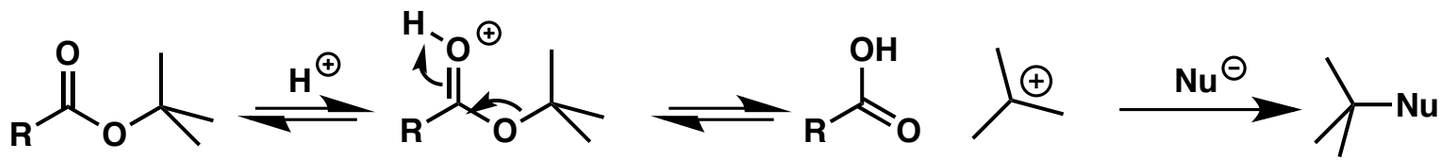
- *CCl_3–C(=NH)OtBu, BF_3 cat*

Desprotecció

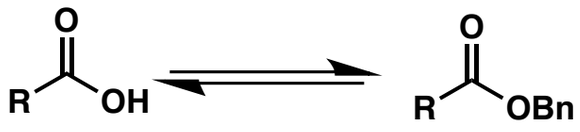
Hidròlisi àcida:

- *CF_3COOH, CH_2Cl_2*
- *AcOH, iPrOH, H_2O, 100°C*
- *TMSOTf, 2,6-lutidina, THF, Δ; HCl aq*

(hidròlisi ester silílic)



ESTER BENZÍLIC



Protecció

Esterificació amb agents acilants:
- *BnOH, DCC, DMAP, CH_2Cl_2*

Via S_N2
- *BnBr, $KHCO_3$ (Cs_2CO_3), DMF*

Desprotecció:

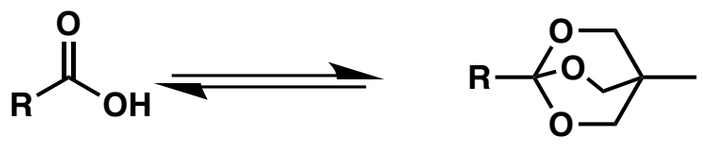
Hidrogenolisi
- *H_2, Pd/C, MeOH*

Trencament nucleofílic
- *LiI, col.lidina, Δ*

Els esters asseguren la possibilitat de treballar amb reactius bàsics pero són electròfils i no permeten treballar amb nucleòfils forts i reactius de transferència d'hidrur. En aquest context, es força important la protecció integral del grup carboxil...

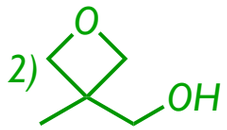
- *Els **ortoesters** són una alternativa*

2,4,7-TRIOXABICICLO[2.2.2]OCTÀ (OBO)



Protecció

1) Clorur d'àcid

2)  *, pyr*

3) BF_3•OEt_2

Desprotecció

Trencament àcid-Saponificació
- *1) TsOH•pyr 2) NaOH, MeOH*