

Organische Chemie 2B

Reaktivitäten und Anwendungen in der Organischen Synthese

Kapitel 4: Schutzgruppen in der organischen Synthese

Prof. Dr. Anja Hoffmann-Röder
SS 2025

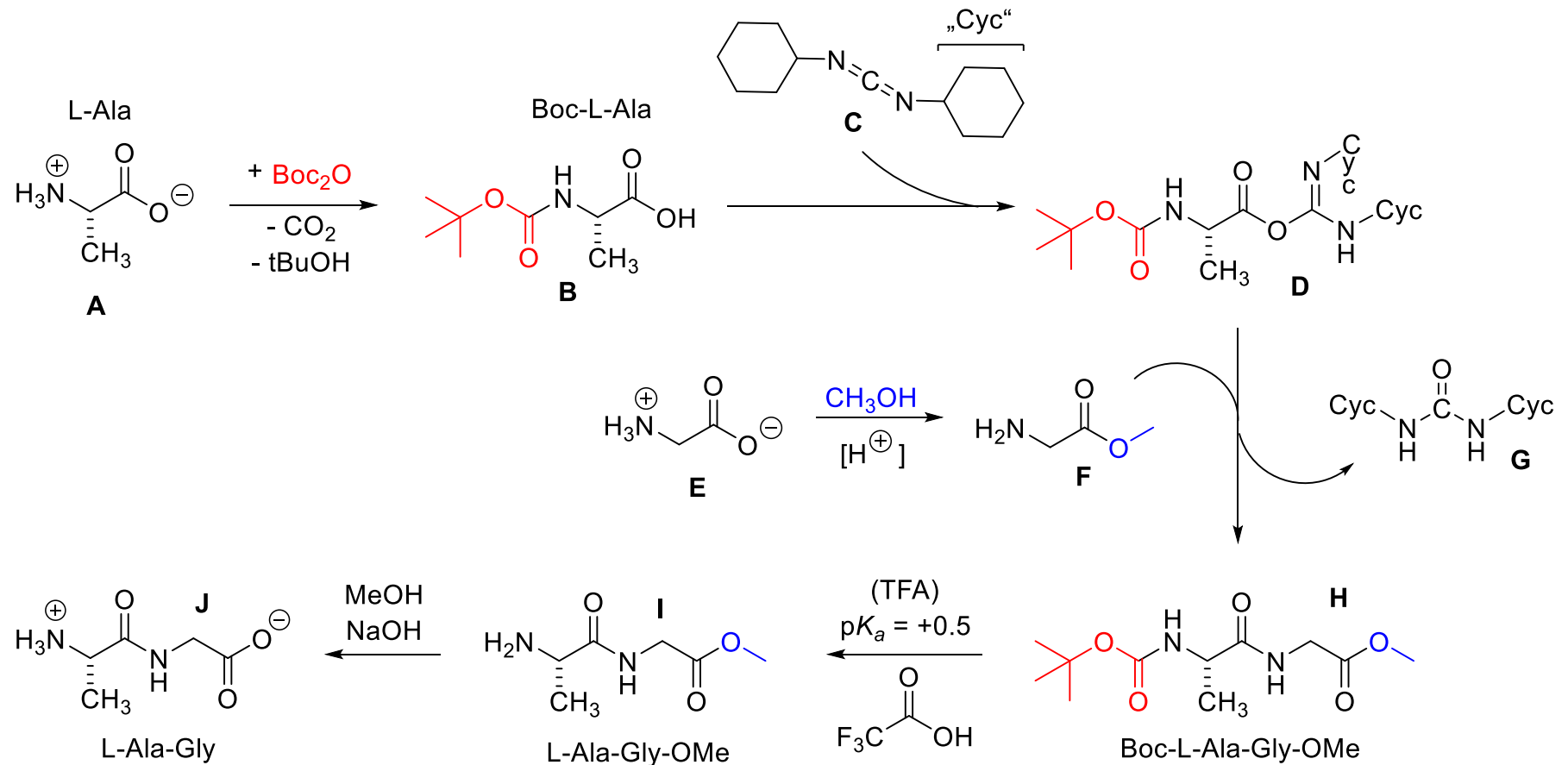


4.1 Konzepte in der Schutzgruppenchemie



Die gezielte Synthese/Umsetzung polyfunktioneller Moleküle erfordert geeignete Schutzgruppenstrategien!

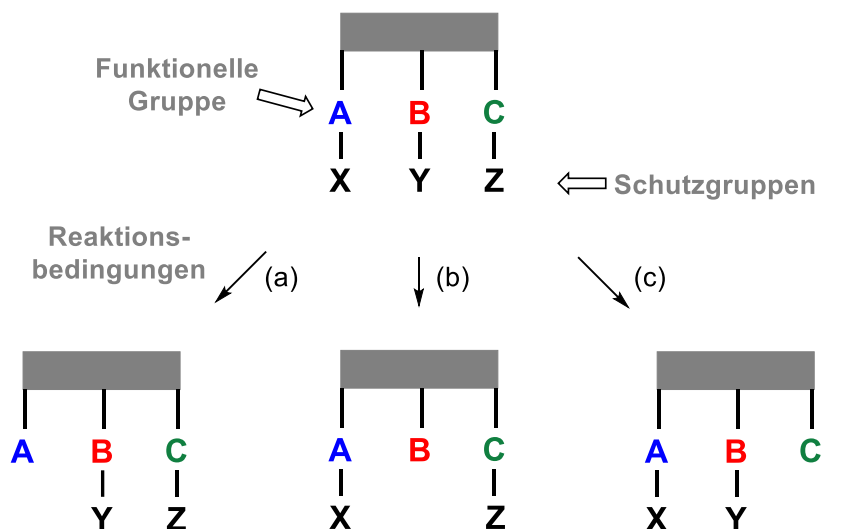
Beispiel: Peptid-Synthese von L-Ala-Gly in flüssiger Phase



Grundlegende Anforderungen:

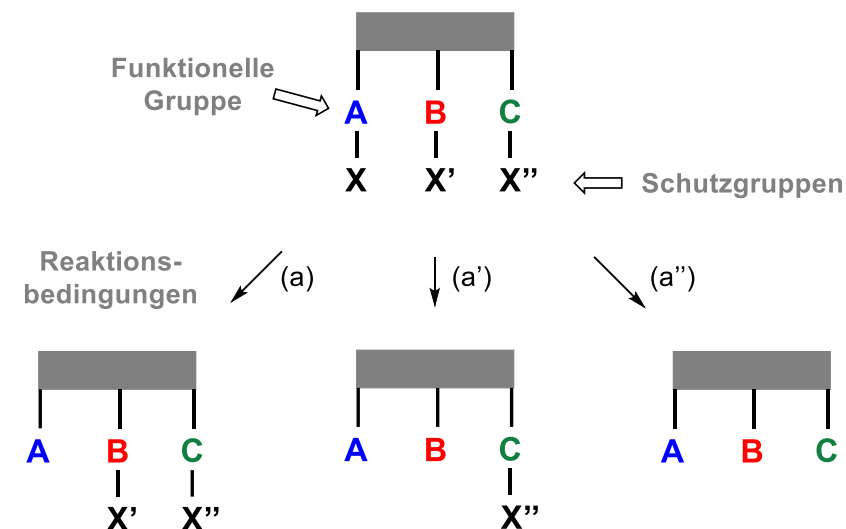
- Schutzgruppen dienen primär der (reversiblen) Maskierung von spezifischen Funktionalitäten, um gezielt Reaktionen an der ungeschützten Funktion zu erlauben.
- Schutzstrategien erfordern spezielle Kenntnisse über die verschiedenen Schutzgruppen und den Reaktionsbedingungen für deren Einbau und Entfernung.
- Die Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen muss möglichst unter milden Reaktionsbedingungen ohne Schädigung von Edukten und Produkt erfolgen.
- Für die Dauer des Schutzes sollte die eingeführte FG unter allen folgenden Reaktionsbedingungen und Reinigungsoperationen stabil sein.
- Schutzgruppen beeinflussen häufig die allgemeine Reaktivität einer Verbindung und können sich auf das stereochemische Resultat einer Umsetzung auswirken.
- Der Einsatz von Schutzgruppen ermöglicht die Implementierung zusätzlicher Funktionen (z.B. Visualisierung, Umpolung, Reinigung).

Orthogonale Stabilität



- Schutzgruppen, die durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen abgelöst werden, wobei andere Gruppen unangetastet bleiben.
- Können zu jedem Zeitpunkt der Synthese in beliebiger Reihenfolge selektiv entfernt werden.

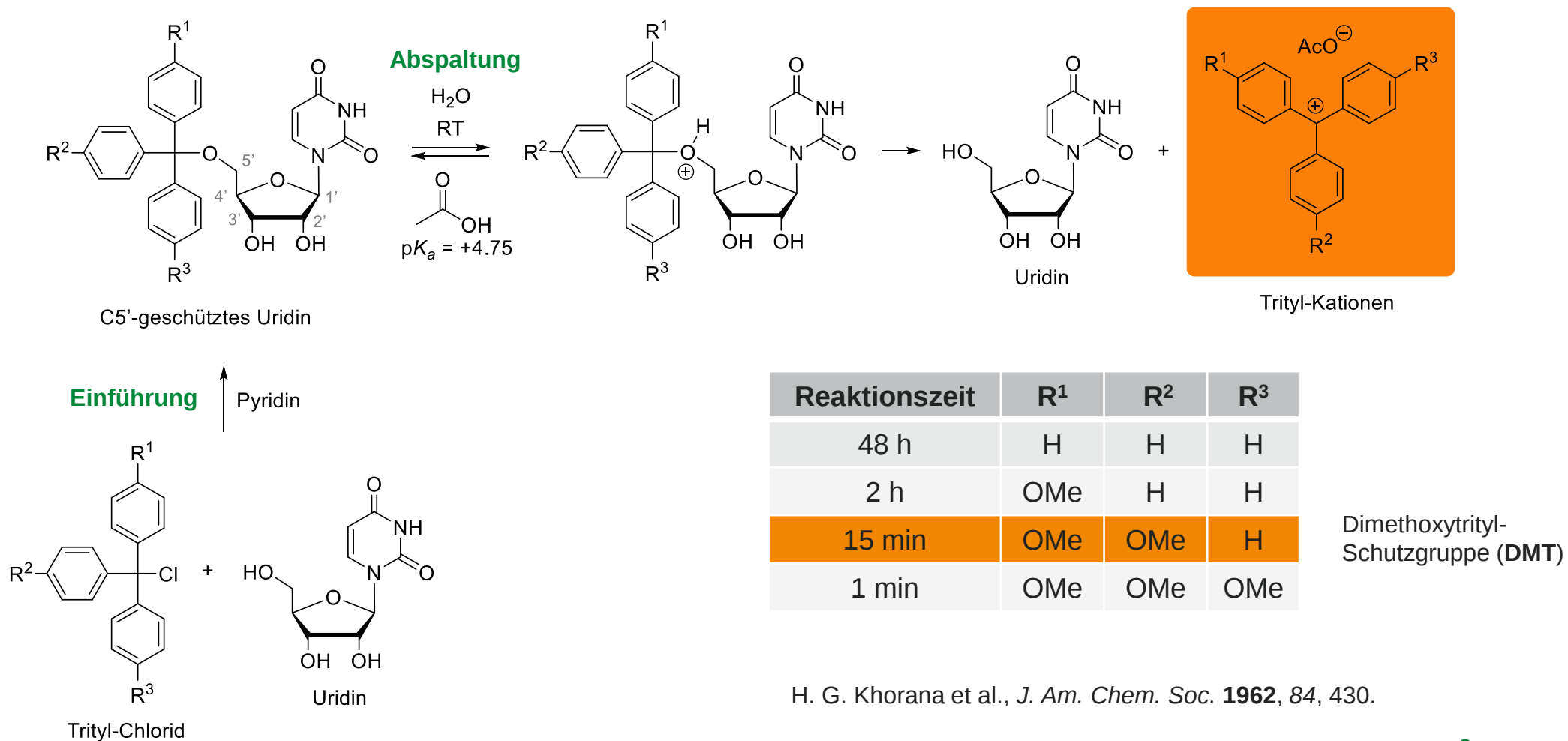
Abgestufte Reaktivität



z.B. (a) Saure Hydrolyse bei unterschiedlicher Säurestärke

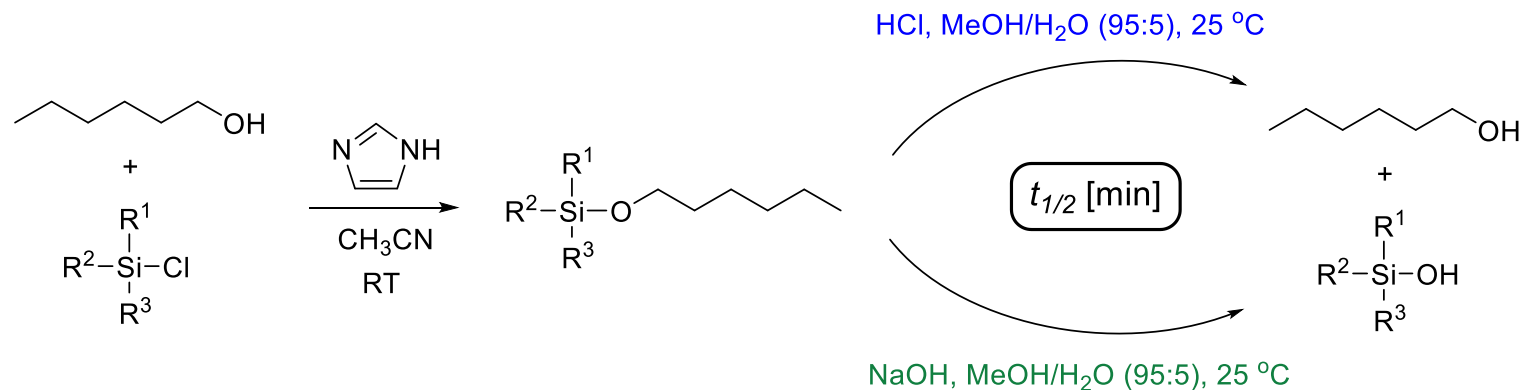
- Schutzgruppen mit einer gemeinsamen, aber unterschiedlich stark ausgeprägten Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Reaktionsbedingungen.

Abgestufte Reaktivität – Entschützung von Trityl-Ethern



Abgestufte Reaktivität – Entschützung von Silyl-Ethern

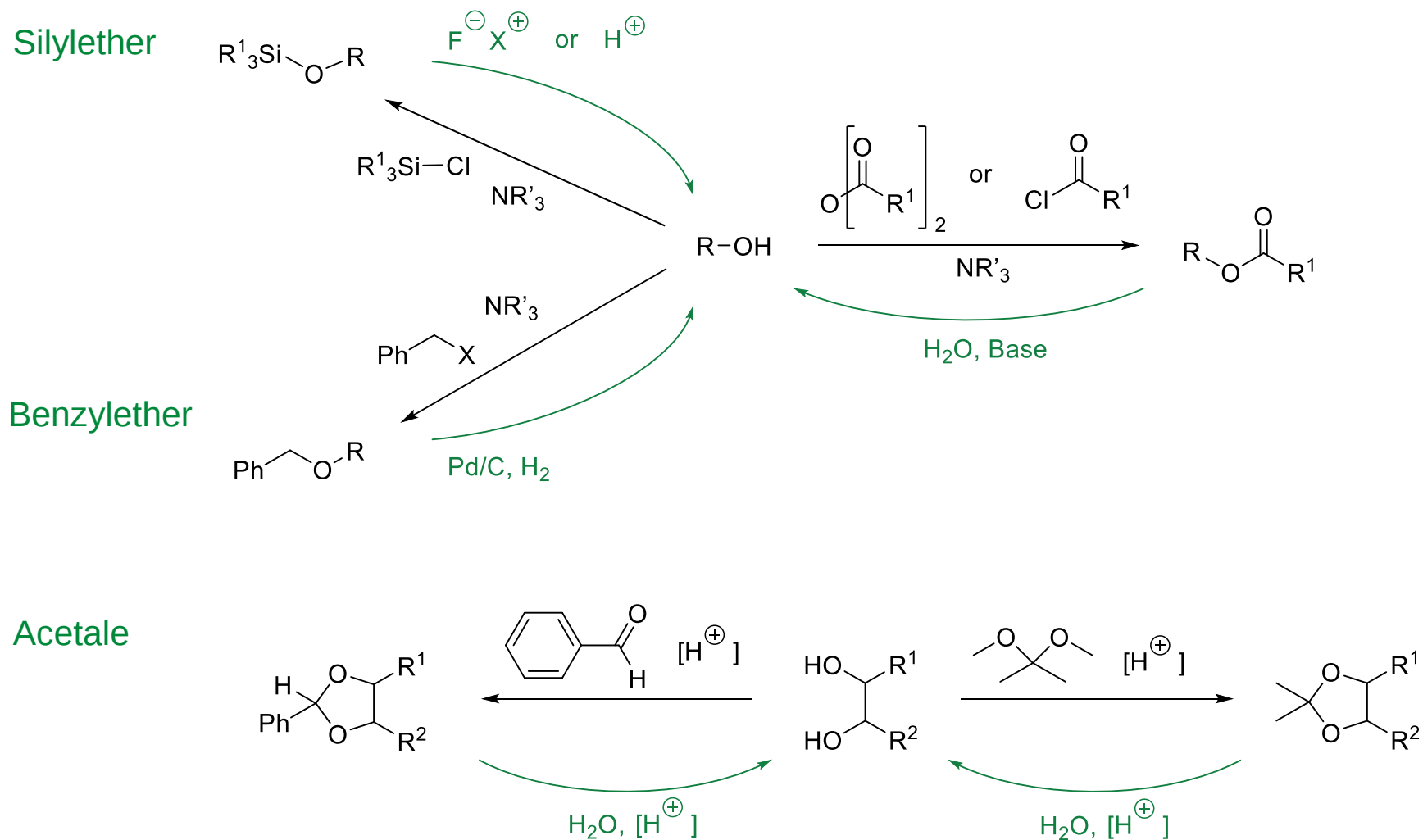
J. S. Davies et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3043.



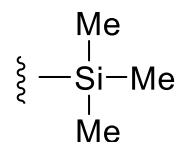
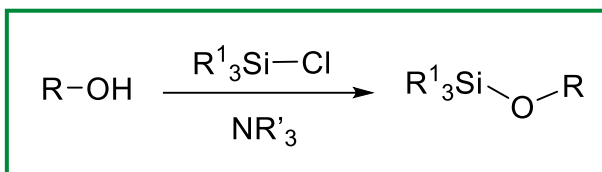
	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{---Si---Me} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{---Si---tBu} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{---Si---Me} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{iPr} \\ \\ \text{---Si---iPr} \\ \\ \text{iPr} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{---Si---tBu} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$
$t_{1/2}$ (sauer)	< 1 min	< 1 min	14 min	55 min	225 min
$t_{1/2}$ (basisch)	< 1 min	> 24 h	< 1 min	> 24 h	> 24 h

4.2 Schutzgruppen für Alkohole

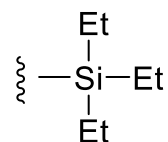




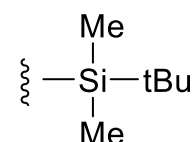
Häufig Verwendete Silyl-Schutzgruppen



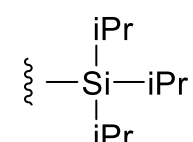
Trimethylsilyl-
TMS



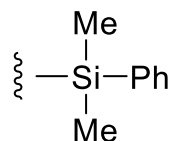
Triethylsilyl-
TES



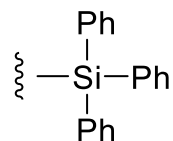
tert-Butyldimethyl
silyl- **TBS**



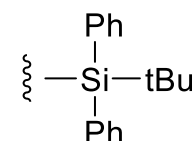
Triisopropylsilyl-
TIPS



dimethylphenyl-
silyl- **DMPS**



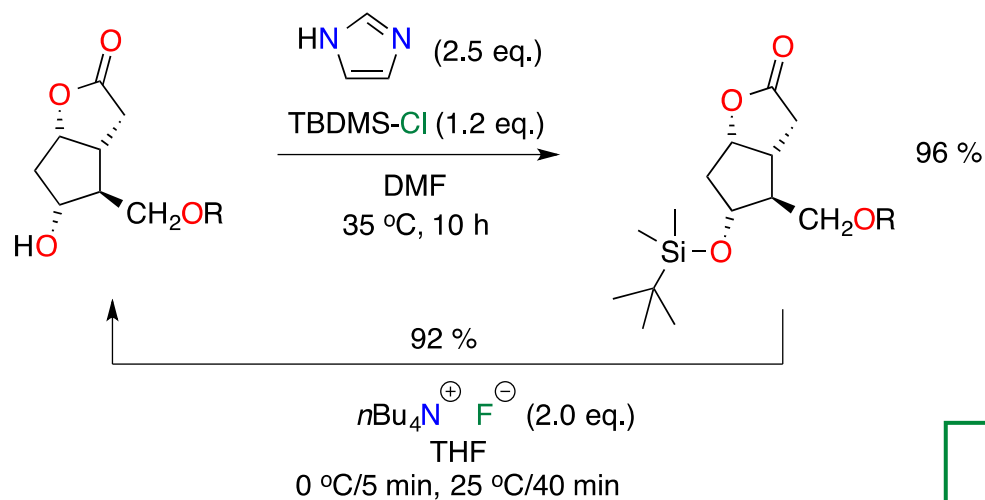
Triphenyl-
silyl- **TPS**



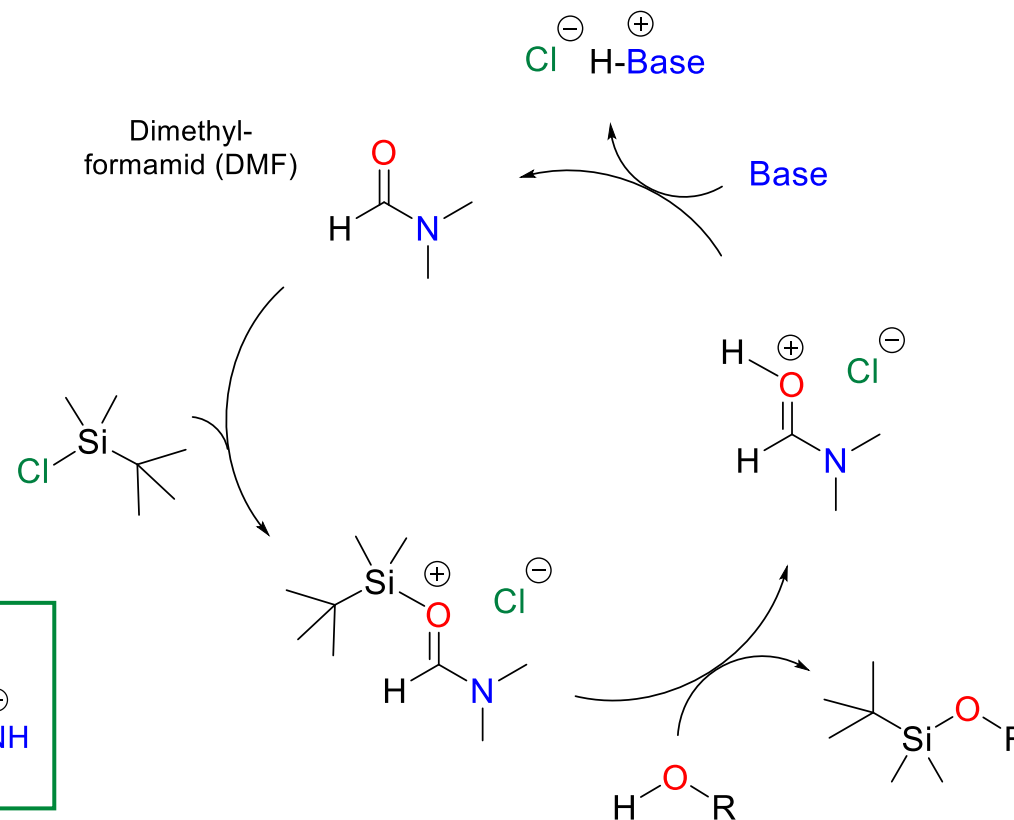
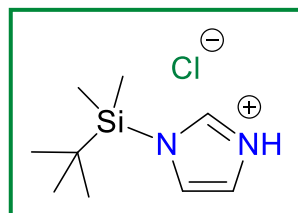
tert-Butyldiphenyl-
silyl- **TBDPS**

Lewis-Basen-katalysierte Silylierung von Alkoholen

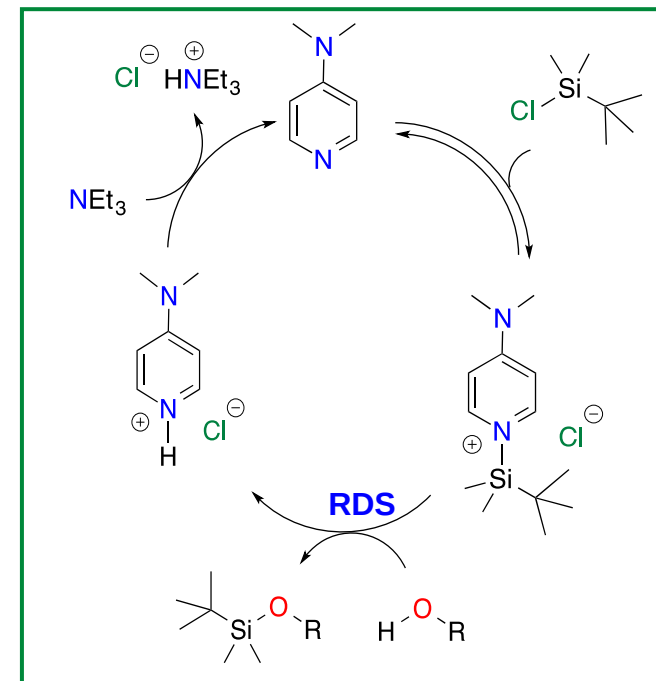
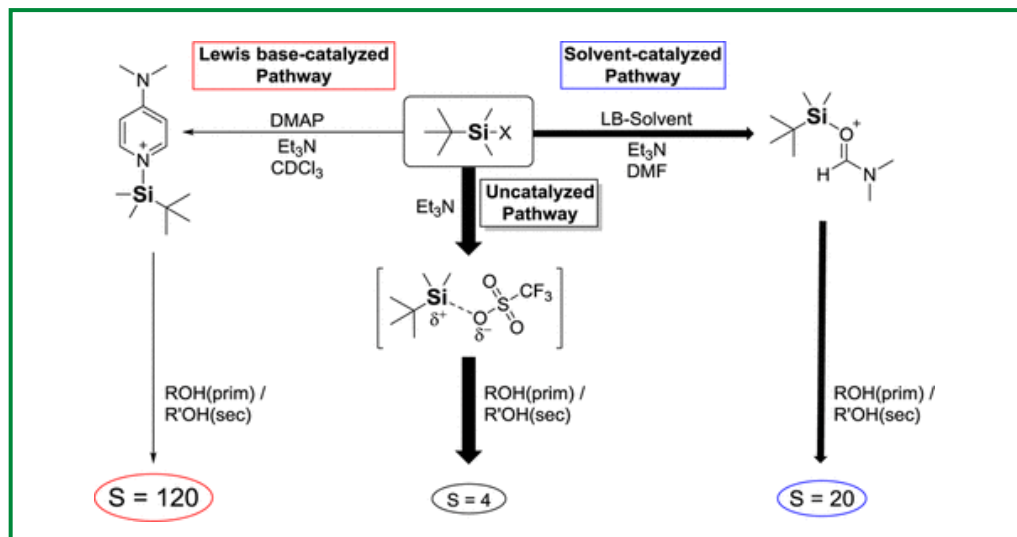
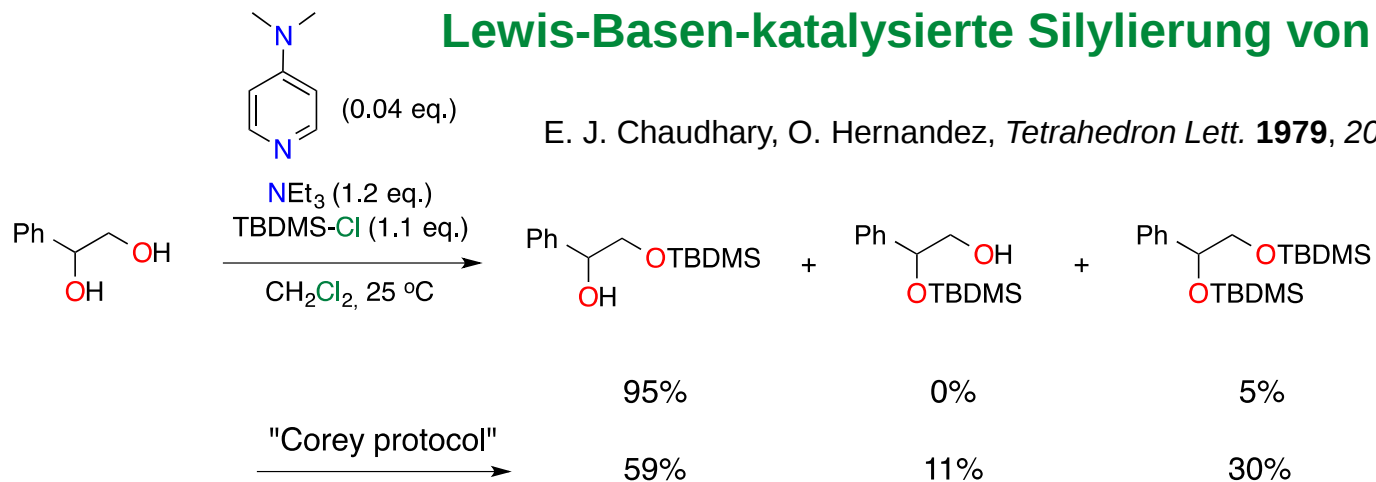
E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190.



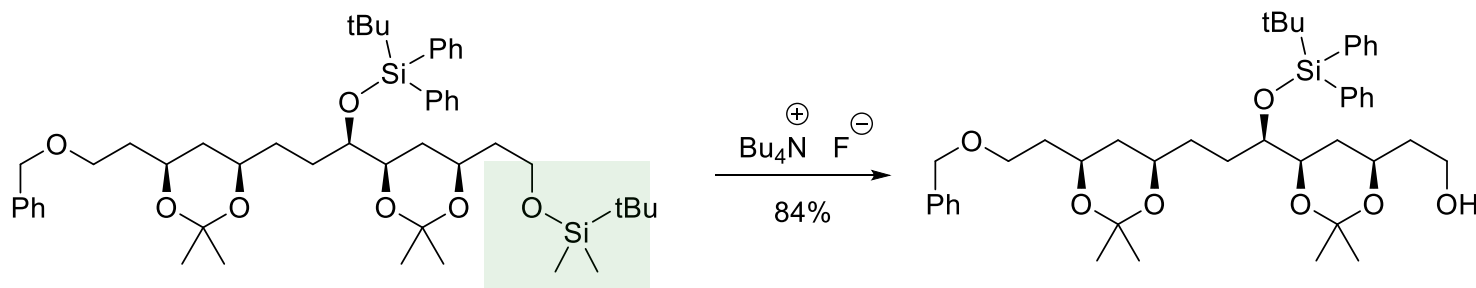
(7) This process seems likely to proceed *via* *N*-dimethyl-*tert*-butylsilylimidazole, the conjugate acid of which can be expected to be a very reactive silylating agent.



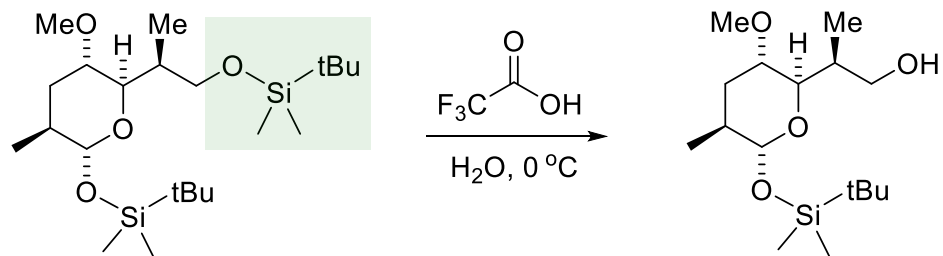
Lewis-Basen-katalysierte Silylierung von Alkoholen

E. J. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.P. Patschinski, H. Zipse, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3314.

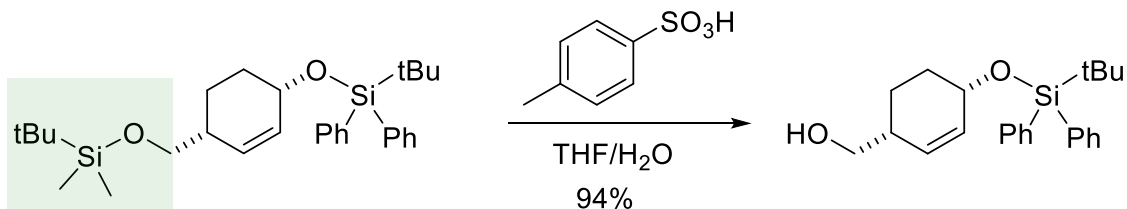
Entschützen von Silylethern



- Entschützung mit Fluorid-Salzen ist selektiv gegenüber anderen säurelabilen Gruppen.
- Grosse Silylsubstituenten reagieren langsamer als kleine Silylsubstituenten.

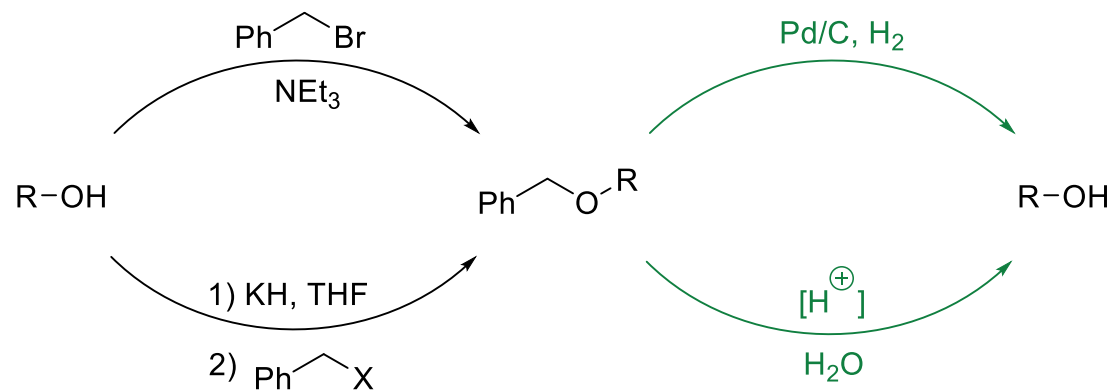


- Primäre Silylether reagieren schneller unter sauren Bedingungen als sekundäre Silylether.

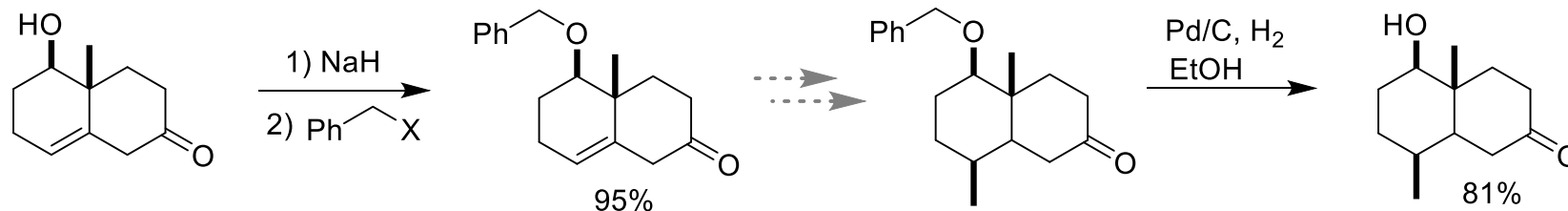
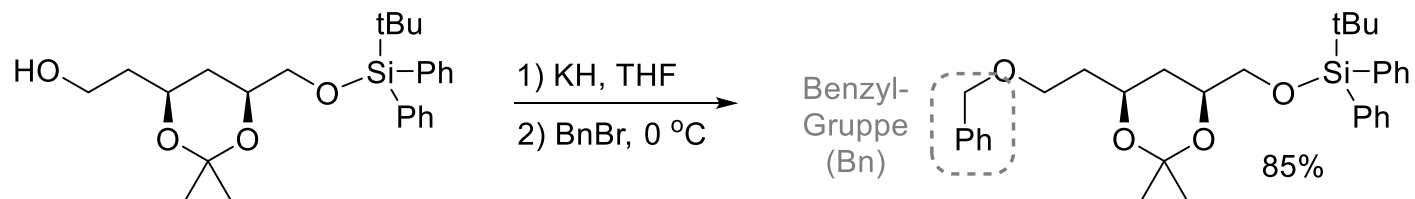


- Grössere Silylsubstituenten reagieren unter sauren Bedingungen langsamer als kleinere Silylsubstituenten.
- Primäre Silylether reagieren schneller unter sauren Bedingungen als sekundäre Silylether.

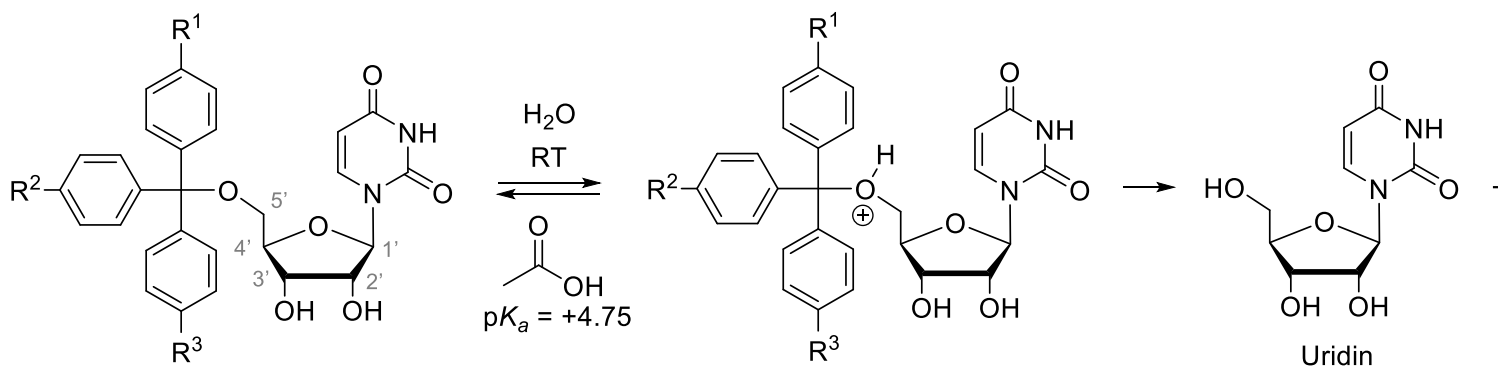
Benzylierung von Alkoholen



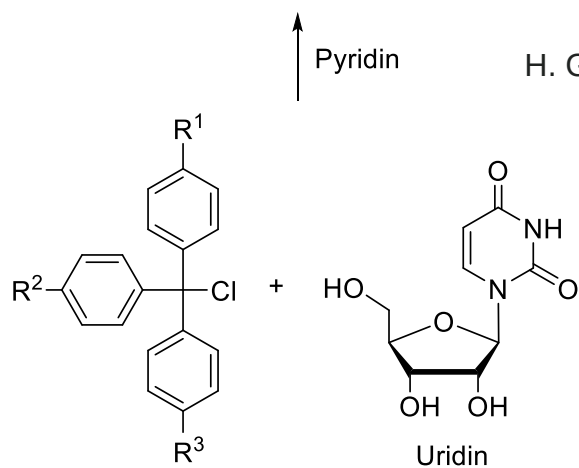
Synthese-Beispiele



Unterschiedliche Reaktivität von Trityl-Ethern



C5'-geschütztes Uridin

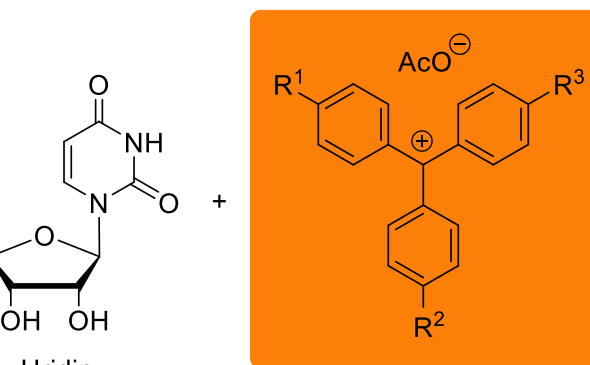


Trityl-Chlorid

Uridin

Pyridin

H. G. Khorana et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 430.



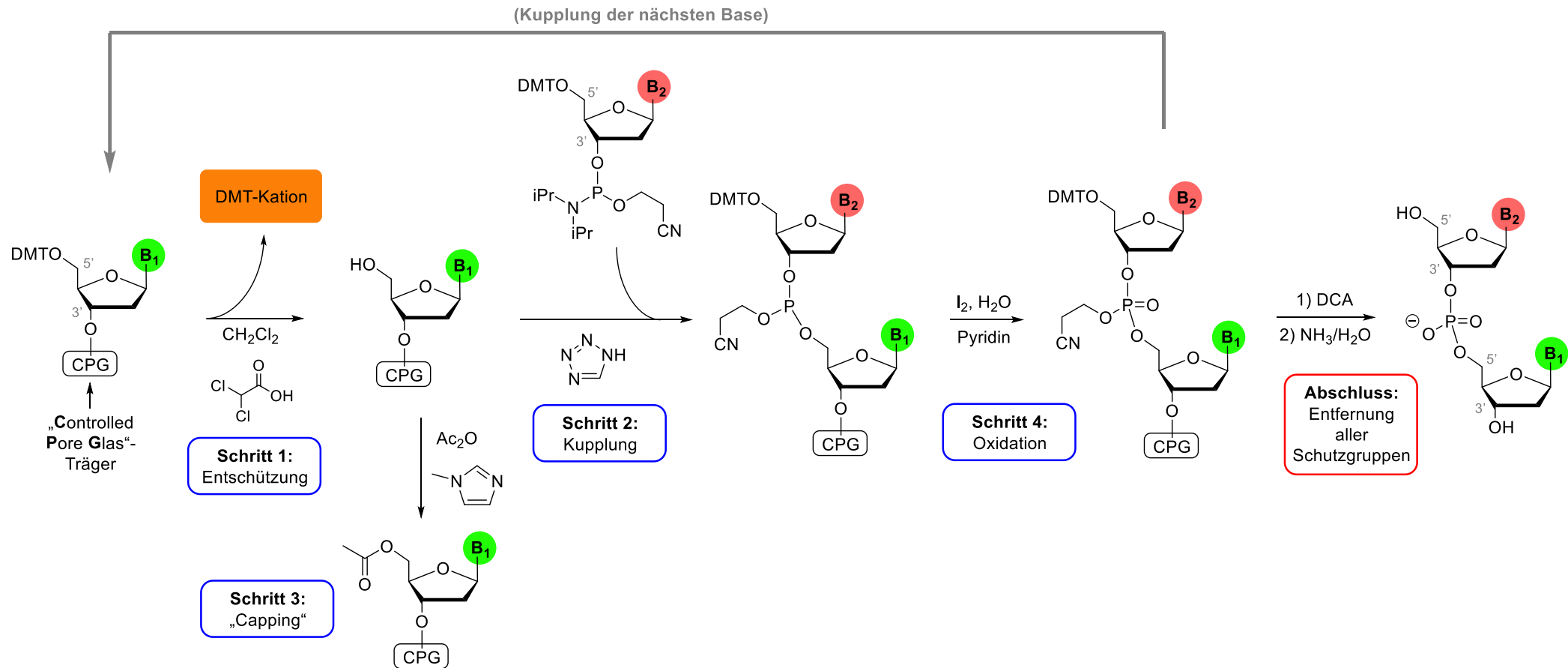
Trityl-Kationen

Reaktionszeit	R ¹	R ²	R ³
48 h	H	H	H
2 h	OMe	H	H
15 min	OMe	OMe	H
1 min	OMe	OMe	OMe

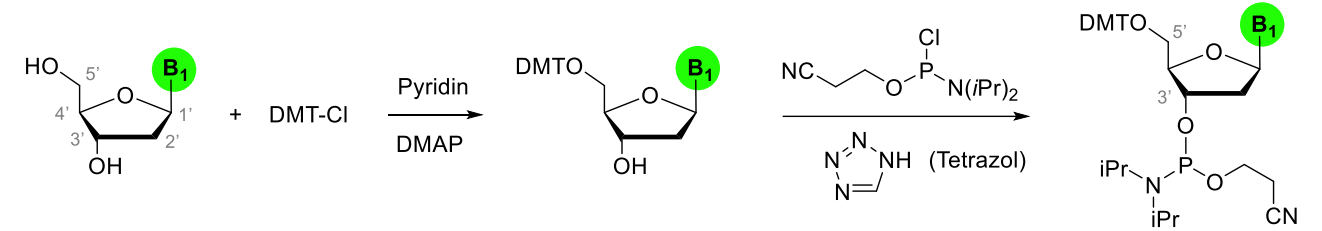
Dimethoxytrityl-Schutzgruppe (DMT)

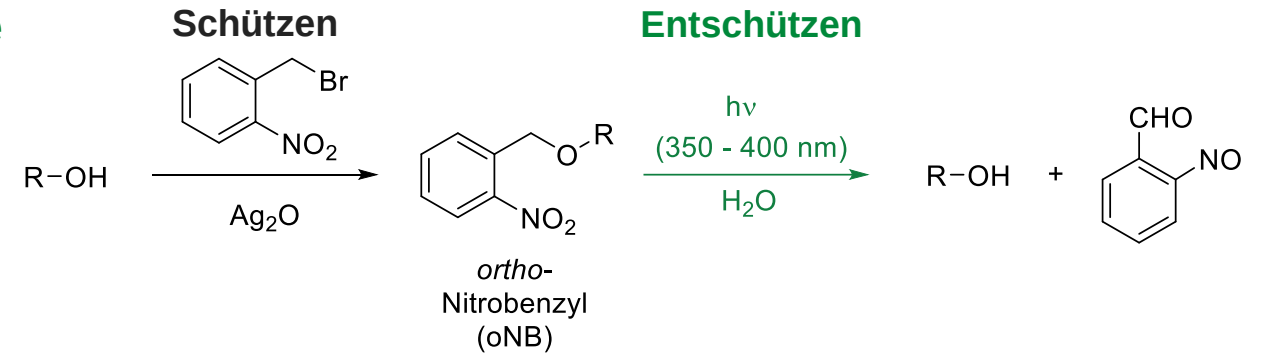
Künstliche DNA-Synthese

Automatisierte DNA-Festphasensynthese

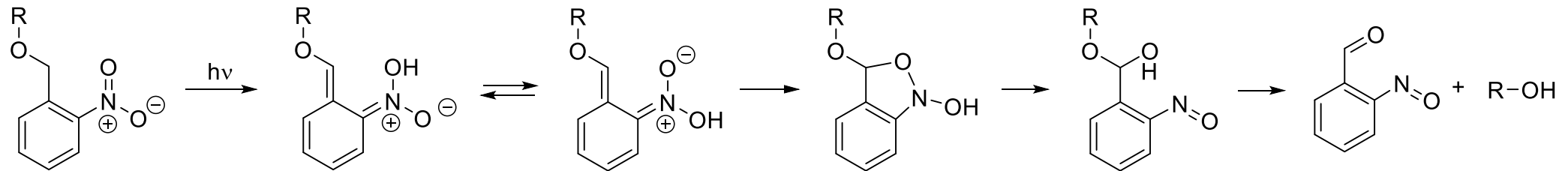


Synthese von Phosphoramidit-Bausteinen

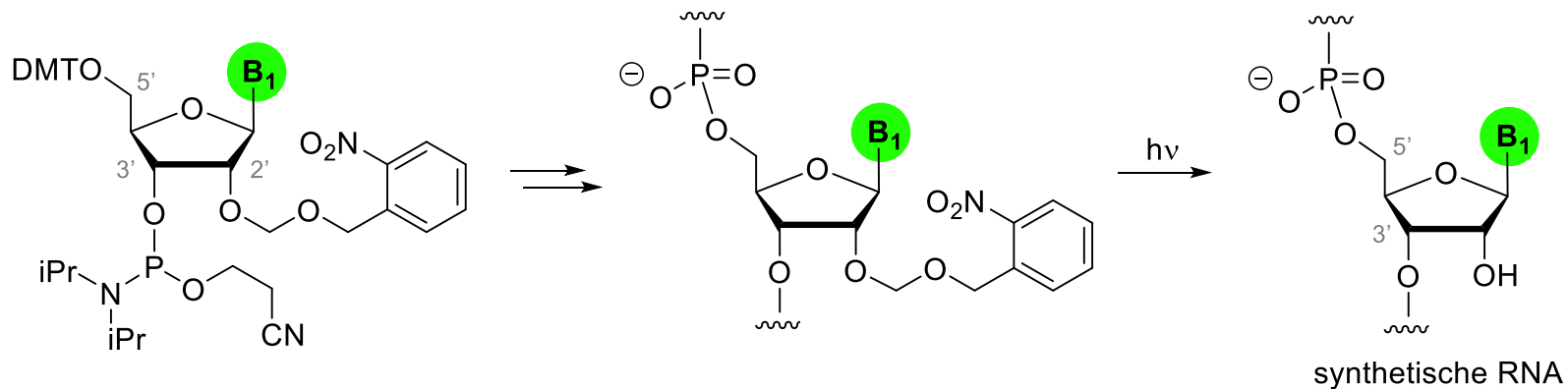


Die *ortho*-Nitrobenzyl-Schutzgruppe für Alkohole

Mechanismus der Entschützung

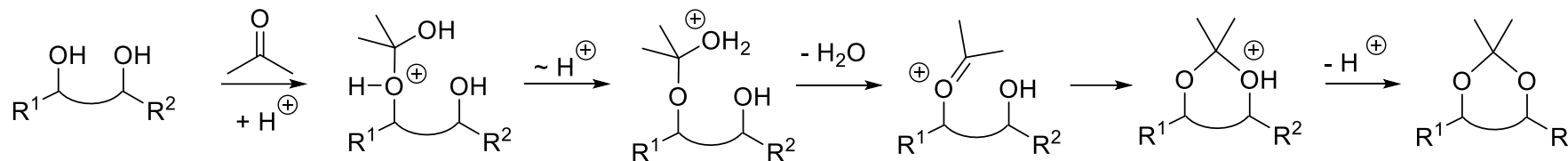


Synthese-Beispiel

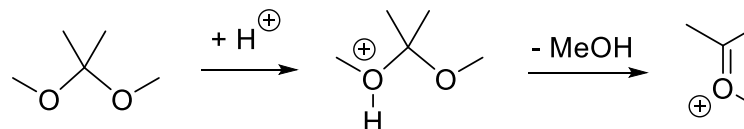


Schutzgruppen für 1,2- und 1,3-Diole

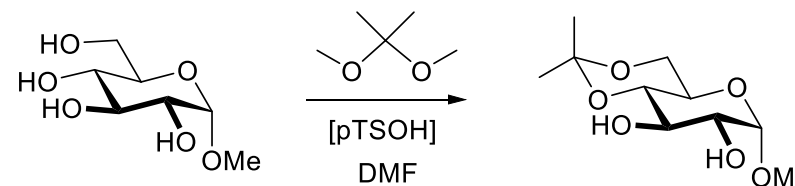
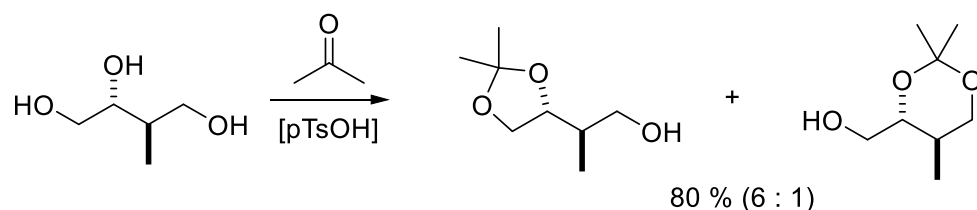
Bildung von Ketalen
(reversibel)



sehr ähnlich mit
2,2-Dimethoxypropan (DMP):

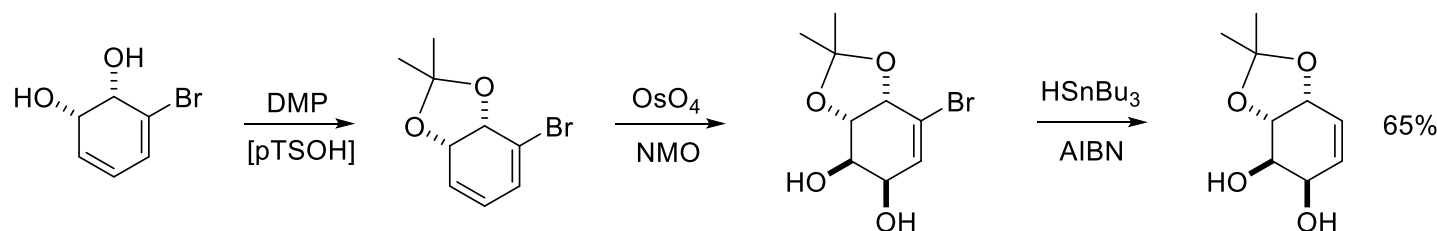


Synthese-Beispiele



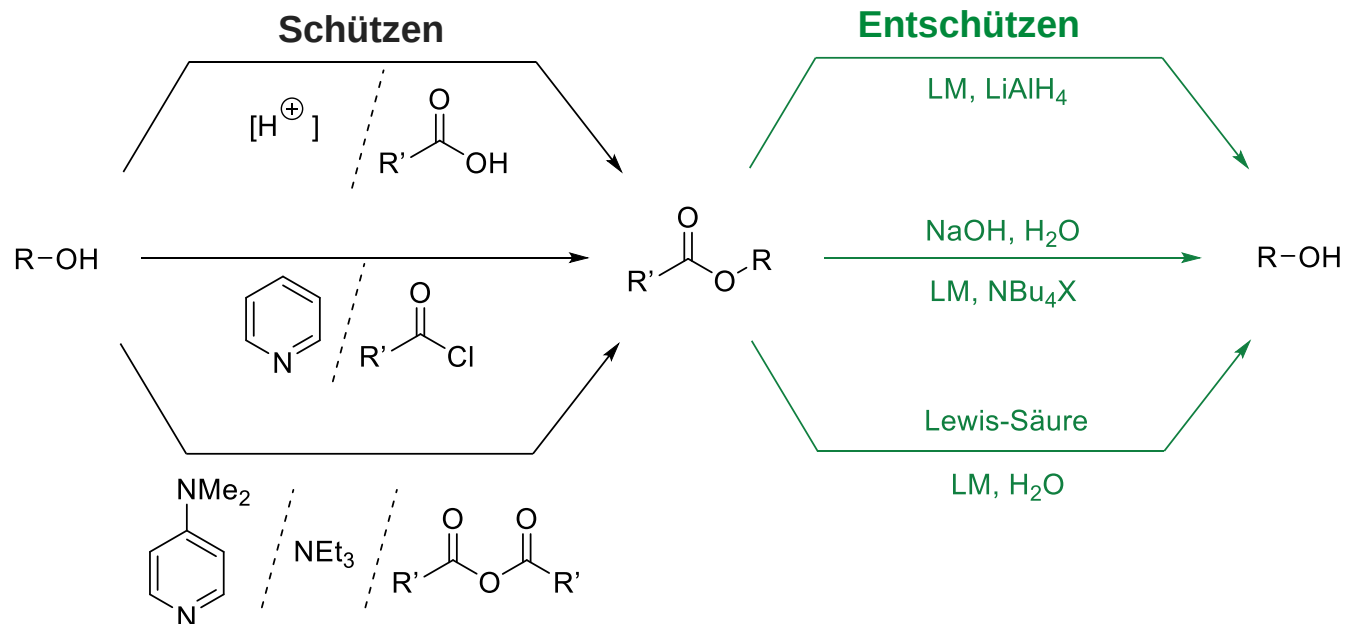
- Ketale von 1,2-Diolen sind stabiler als die von 1,3-Diolen.

- Ketale von *trans*-ständigen 1,2-Diolen sind weniger stabil als die von 1,3-Diolen.

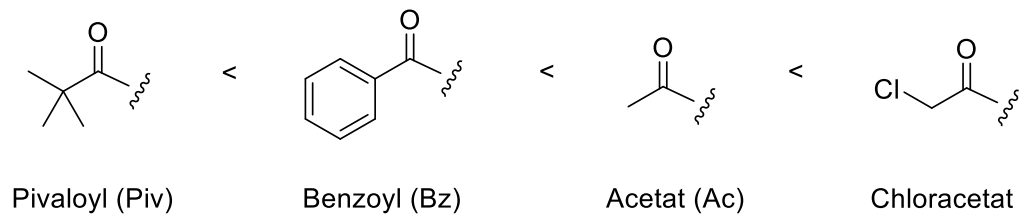


- Ketale sind stabil gegen basische oder oxidative Reaktionsbedingungen.

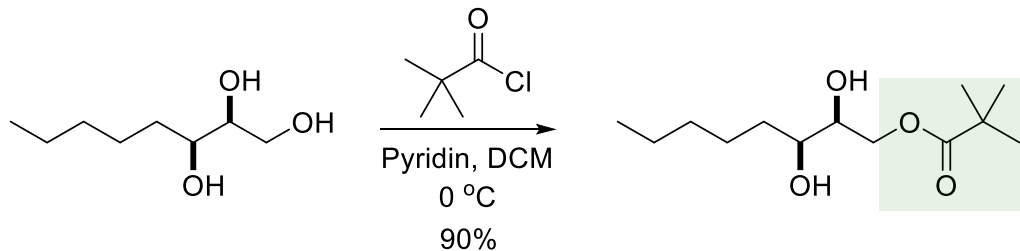
Esterschutzgruppen für Alkohole



Reaktivität von Estern bei der basischen Entschützung

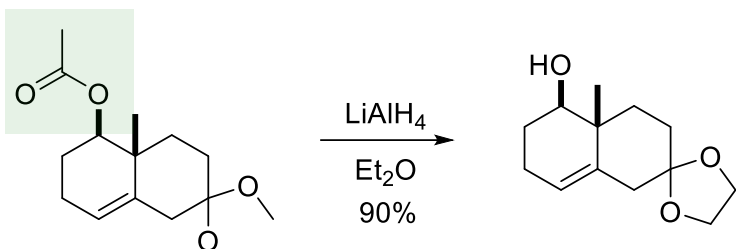
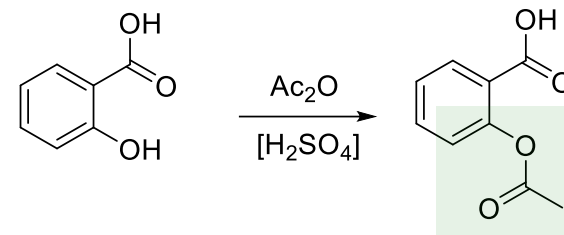


Beispiele für den Einsatz von Ester-Schutzgruppen



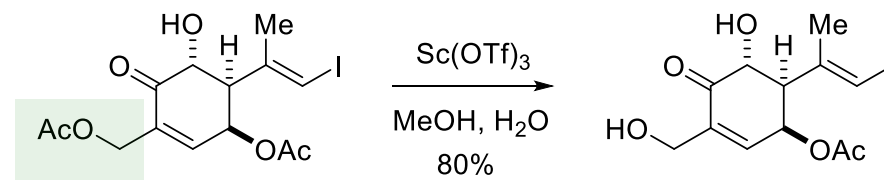
- Primäre OH-Gruppen reagieren mit Pivaloylchlorid schneller als sekundäre OH-Gruppen.

- Phenole lassen sich oft mit den gleichen Methoden verestern wie aliphatische Alkohole.



- Bei der Entschützung mit Metallhydriden wie LiAlH_4 werden Basen-induzierte Nebenreaktionen (Eliminierungen) vermieden.

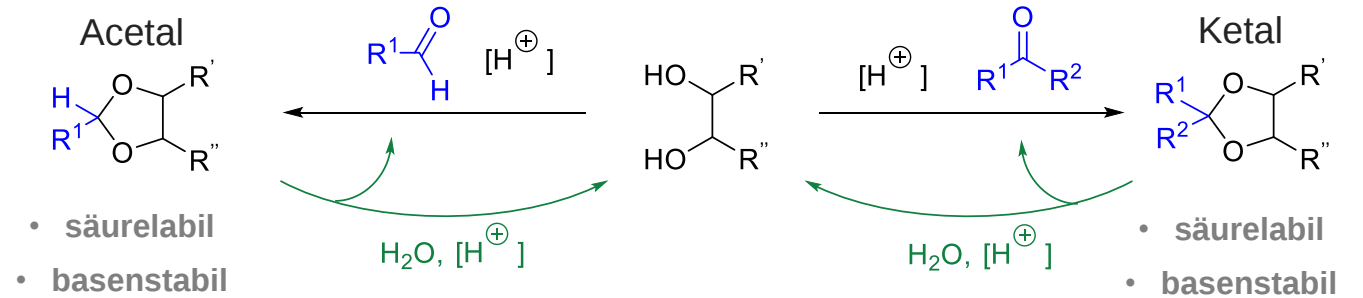
- Die Lewis-Säure-katalysierte Hydrolyse erlaubt die selektive Spaltung primärer gegenüber sekundärer Ester.



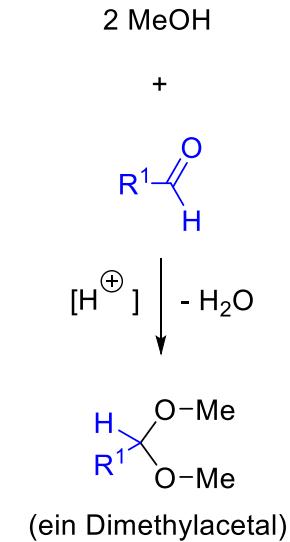
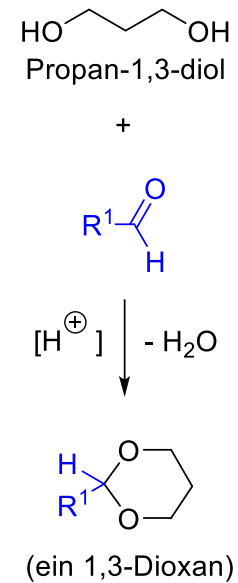
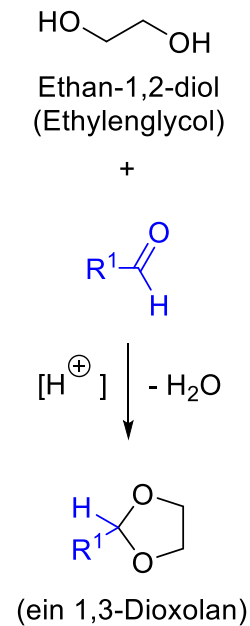
4.3 Schutzgruppen für Carbonylgruppen



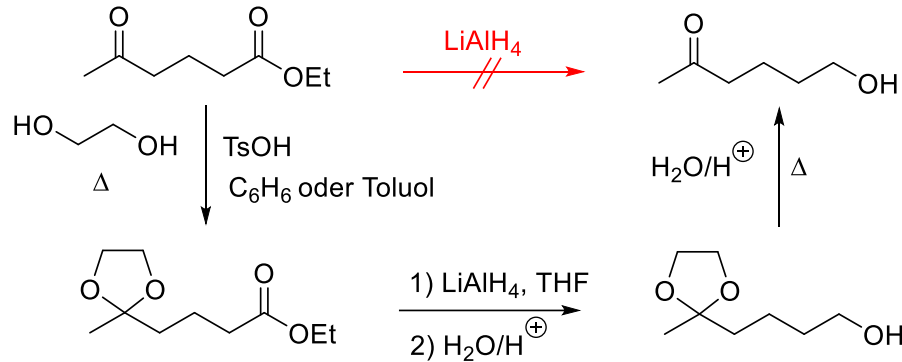
Schutzgruppen für Aldehyde und Ketone



Typische Schutzgruppen

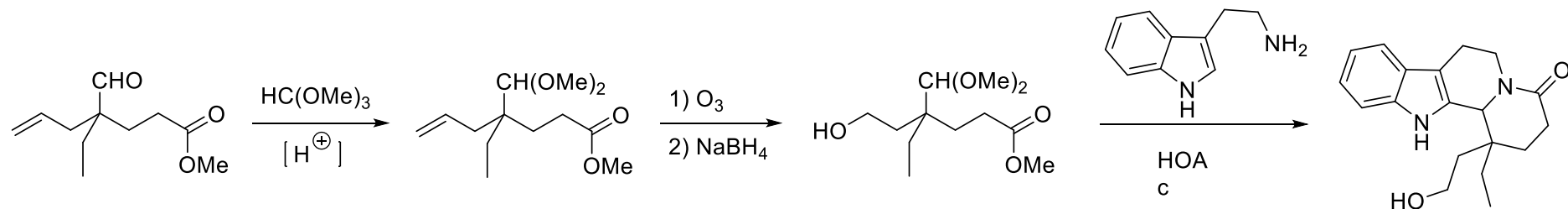
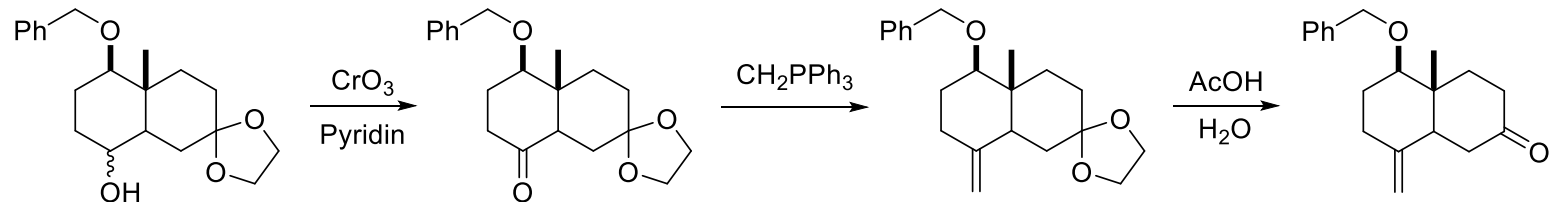


Beispiele



- Ketone lassen sich mit Ethylenglycol unter sauren Bedingungen als 1,3-Dioxolane schützen.
- Unter basischen/reduktiven Bedingungen sind 1,3-Dioxolane stabil.

- 1,3-Dioxolane sind unter oxidativen und basischen Reaktionsbedingungen stabil und lassen sich unter schwach sauren/wässrigen Bedingungen abspalten.



- Dimethylacetale lassen sich durch Reaktion von Aldehyden mit Trimethylorthoformate unter wasserfreien Bedingungen bilden.
- 1,2-Dimethylacetale sind stabil unter oxidativen und reduktiven Bedingungen, werden aber unter mild/sauren Bedingungen gespalten.