

Chapter 8 Protection Groups in Organic Synthesis

4.1 Introduction

"The whole basis of organic chemistry, and especially organic synthesis, depends upon the selectivity which can be achieved in organic reactions.

- **Selectivity: Discrimination** observed in a reaction involving competitive attack on two or more substrates, or positions, groups or faces in the same substrate.
- **Selectivity leads to good yields of ONE product.**

Selectivity

Substrate Selectivity

Product Selectivity

Chemoselectivity

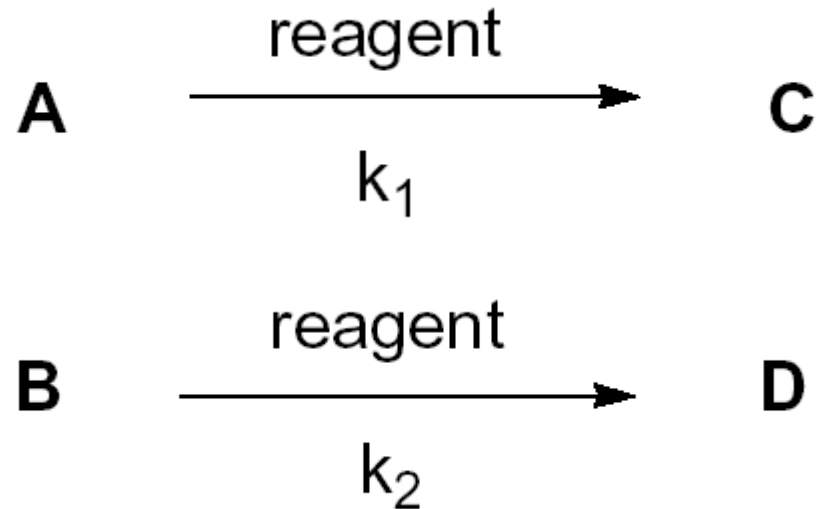
Regioselectivity

Stereoselectivity

Enantioselectivity

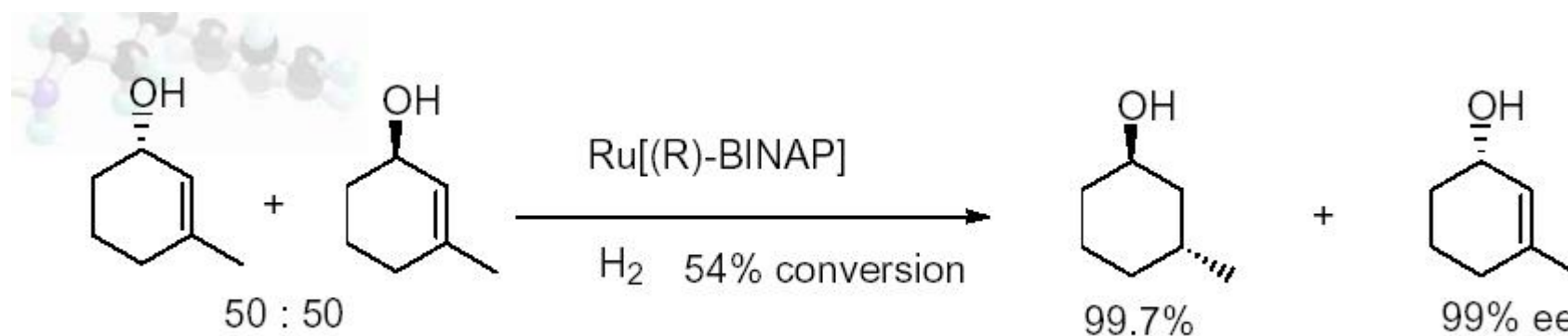
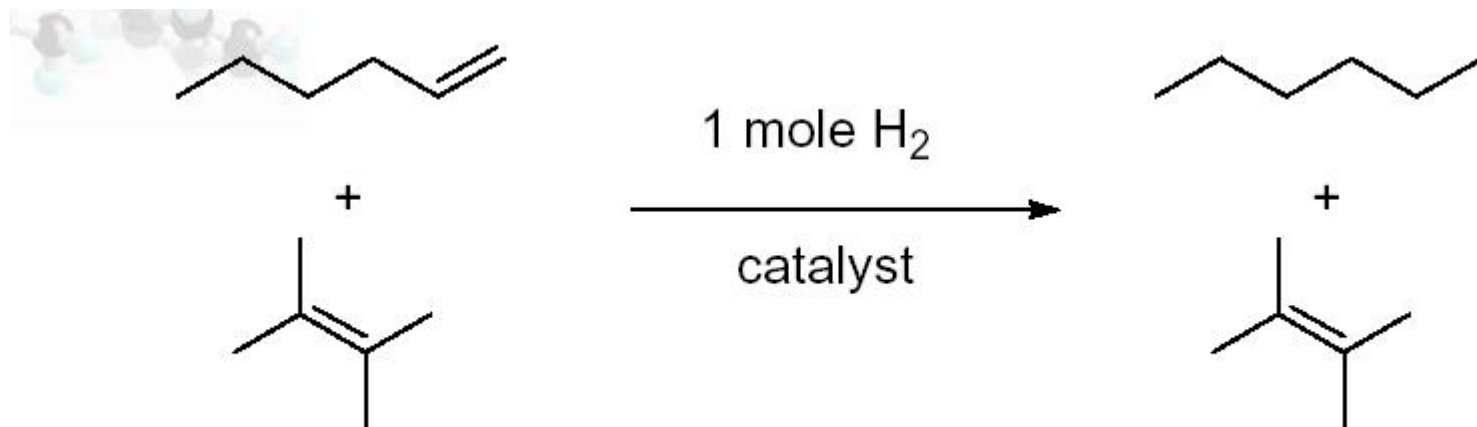
Diastereoselectivity

Substrate Selectivity



- If $k_1 > k_2$, this reaction is **selective** for substrate A
- Only product C will be formed
- This applies only when the starting material is a mixture of A + B

Substrate Selectivity



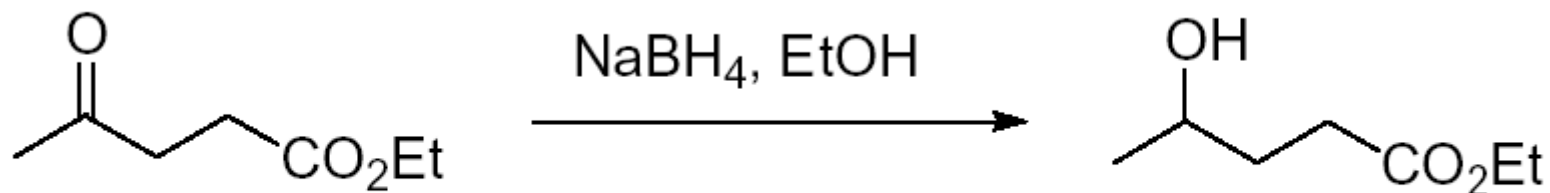
Product Selectivity



- The reaction of A could in theory produce a number of products B, C, D....
- If outcome is that $[\text{B}] \neq [\text{C}] \neq [\text{D}]$, then this reaction shows product selectivity
- The reagent is a selective reagent
- There are several categories of selectivity

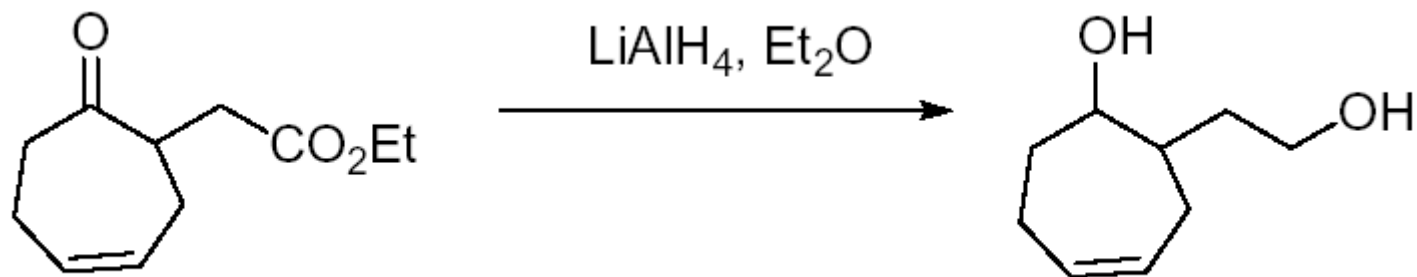
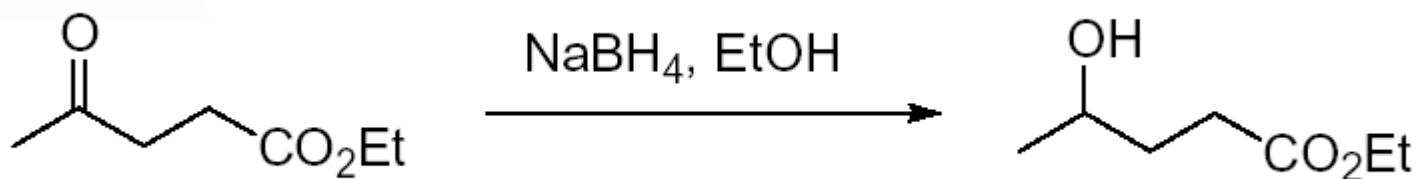
Chemoselectivity

- **Chemoselectivity:** Discrimination by a reagent in its reaction with different functional groups



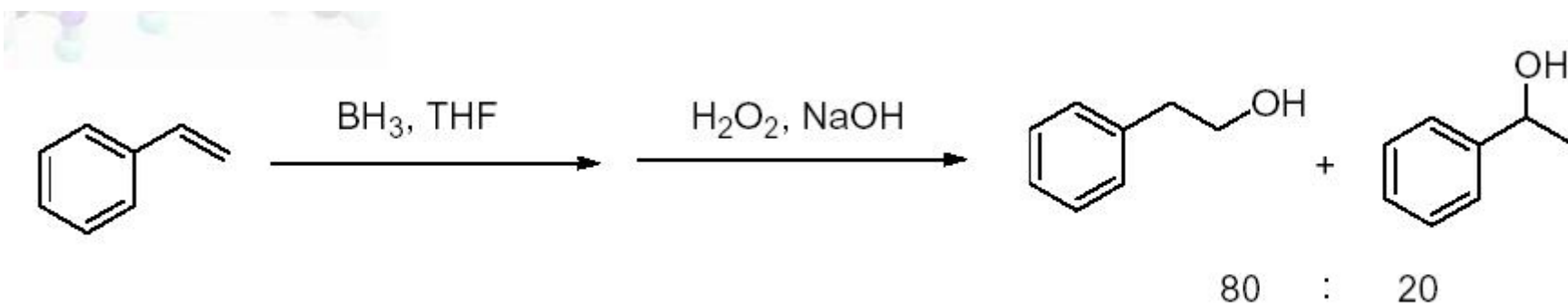
- **NaBH₄** is chemoselective for reduction of ketones over esters

Chemoselectivity



- **LiAlH_4 is not chemoselective for ketone vs. esters, but is selective for polar double bonds over non-polar double-bonds**

Regioselectivity



- **Regioselectivity:** Discrimination by a reagent to react with one functional group at one reaction site preferentially to form one out of several possible structural or constitutional isomers
- Borane reduction is regioselective for oxidation at the less substituted carbon

Stereoselectivity

Stereoselectivity

Enantioselectivity

Preferential formation of one enantiomer

Measurement: e.e.
"Enantiomeric excess"

$$\text{e.e.} = \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \times 100$$

Diastereoselectivity

Preferential formation of one diastereomer

Measurement: d.e.
"Diastereomeric excess"

$$\text{d.e.} = \frac{[S...R] - [S...R]}{[S...R] + [S...R]} \times 100$$

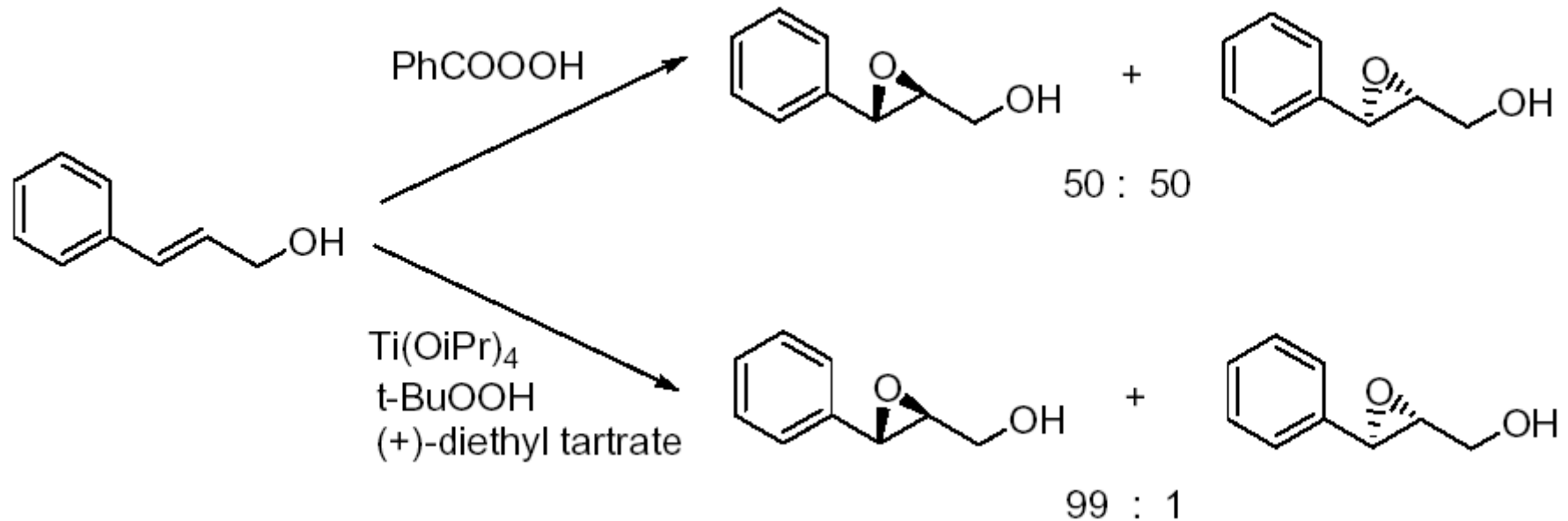
A ball-and-stick molecular model showing several atoms connected by bonds, representing a chemical structure. The atoms are colored in shades of grey, blue, and red.

Stereoselectivity

- **Stereoselectivity:** Discrimination by a reagent to react preferentially to give one out of several possible stereoisomers

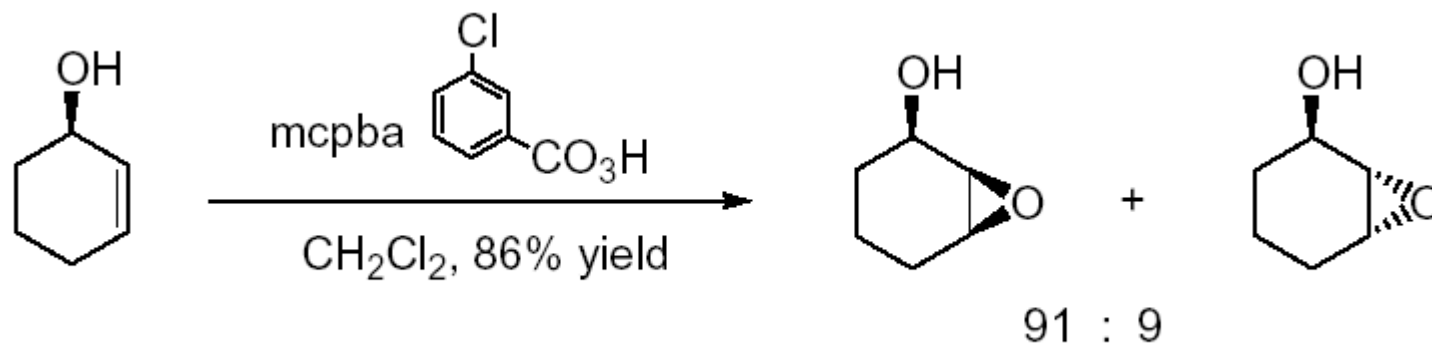
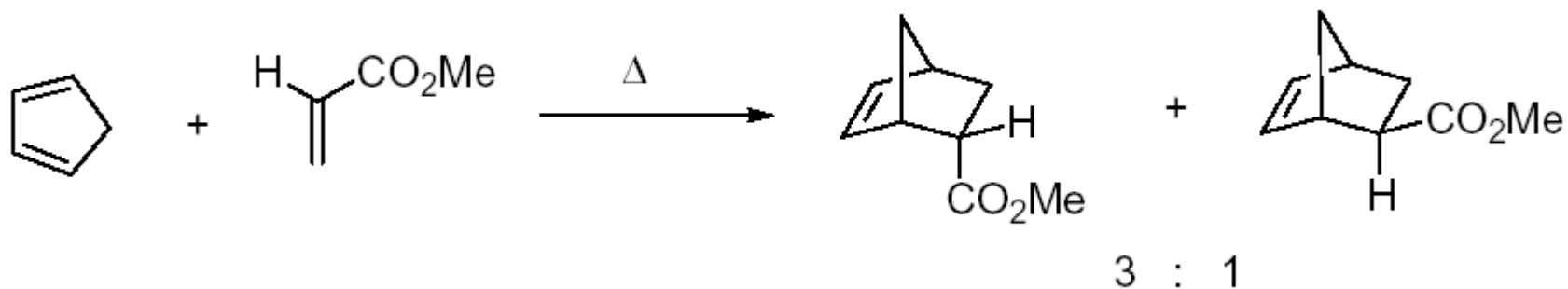
Enantioselectivity

Example:



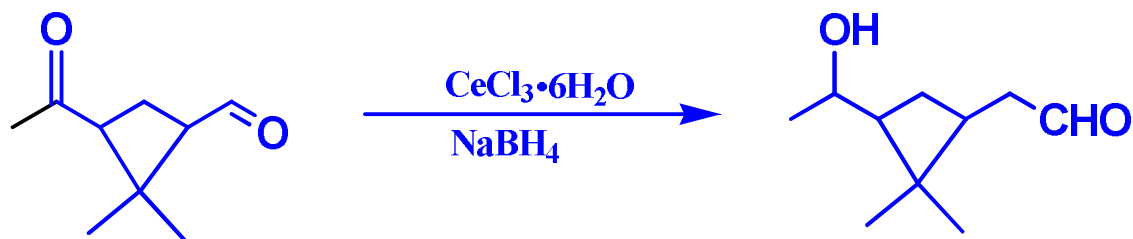
Diastereoselectivity

Examples:



4.2 化学选择性

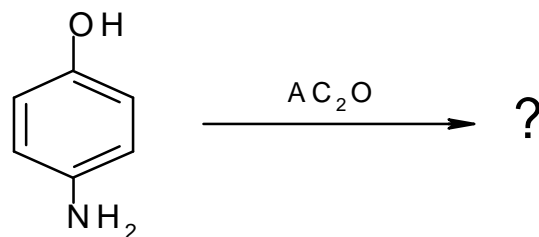
在不使用保护基团的情况下，区分多官能团分子中不同官能团的能力，构成化学选择性。（称为：**functional group differentiation**）



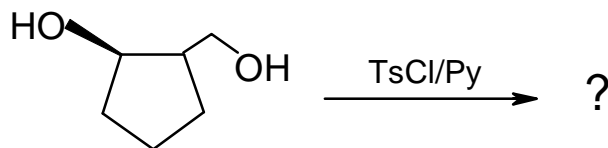
Yields: 78%

分子中如有两个或两个以上的活性官能团，要使其中一个起反应，就要考虑：

(一) 两种不同官能团的相对活性，如：



(二) 两个同类官能团中一个的反应，如：

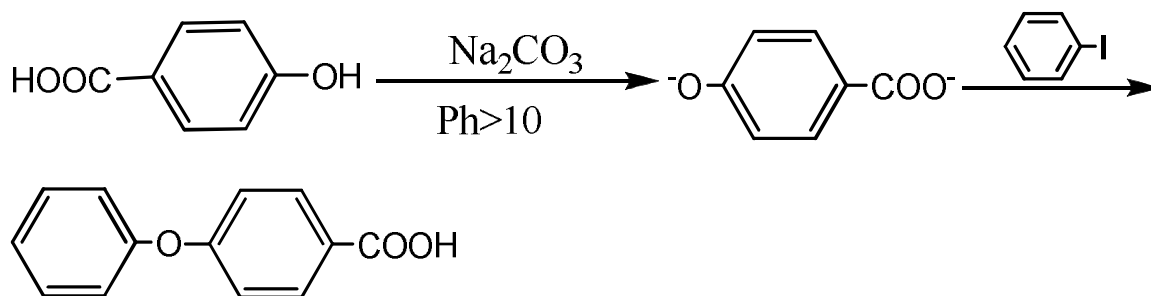
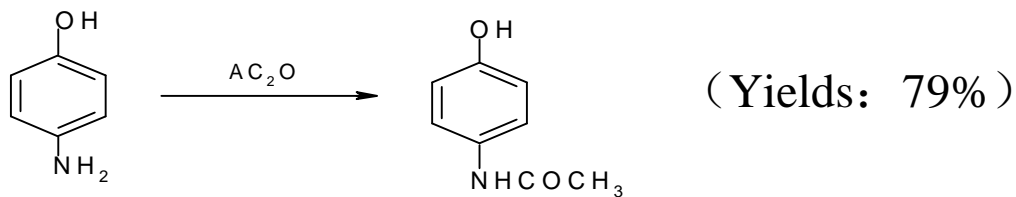


(三) 一个能重复反应的基团的反应，如硫醇的合成：

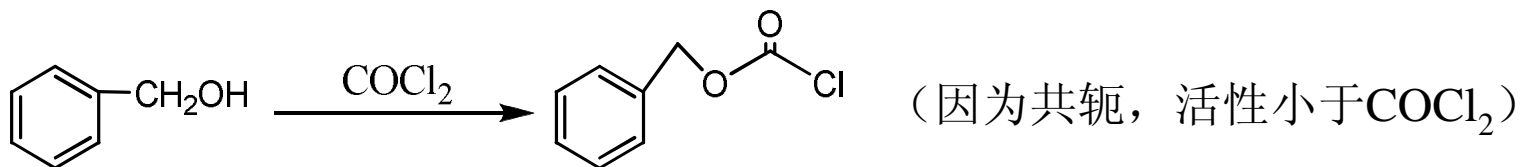


判断准则:

(一) 当有两种活性不同的官能团时, 可以使较活泼的基团单独起反应。



(二) 当苯基官能团能起两次反应时, 只有第一产物的活性小于起始原料时, 反应才能成功:



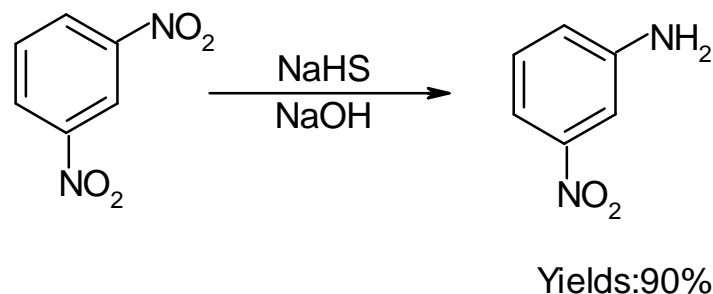
(三) 要使两个不同官能团中较不活泼的官能团进行指望的反应，一般要把较活泼的基团保护起来。



B中受共轭作用大于**A**，因而活性低。

故：不宜用 H_2S 直接烷基化来合成硫醇，因为进一步可生成硫醚，可用 $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{S}$ 代替 H_2S 。

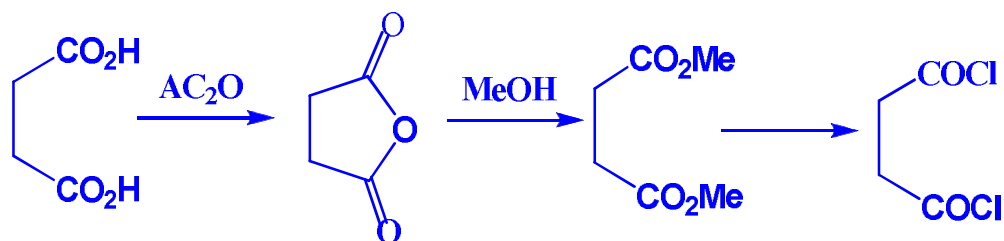
(四) 如果产物的活性小于起始原料，可以使两个相同基团之一起反应。



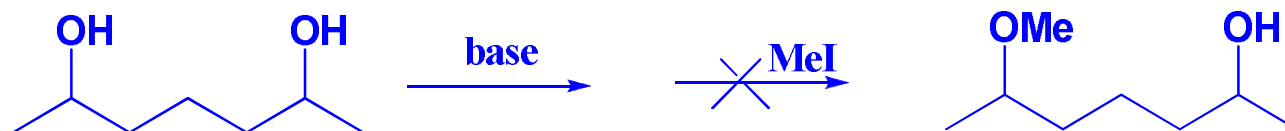
(五) 运用统计学效应，可以使两个相同的官能团之一与当量试剂起反应，一般要求两个基团是隔开的。



(六) 将两个相等的官能团变成一种衍生物（如酸酐）后者只能起一次反应：



(七) 如果两个基团近乎相等，一般不能使他们之一反应。



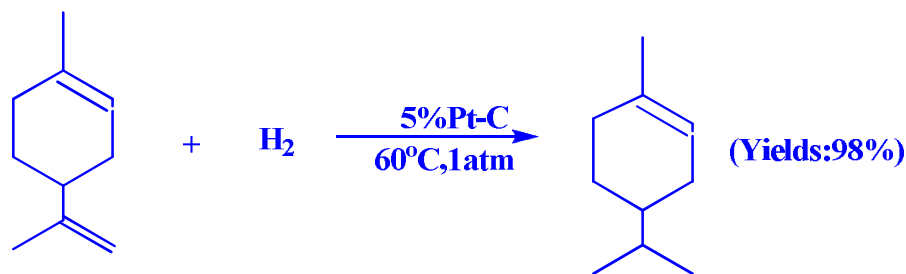
一、选择还原

Basic information

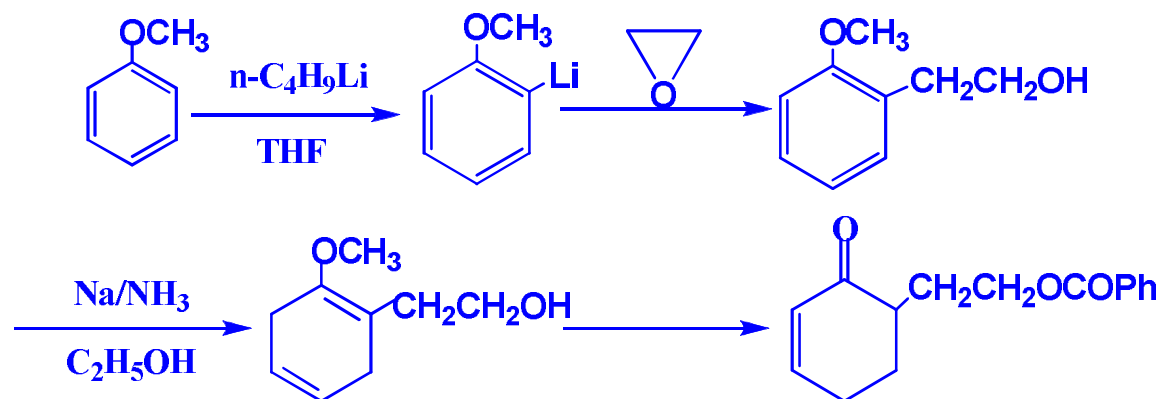
还原的定义：有机化合物分子中央去氧或加氢的反应称为还原反应。

1.催化氢化，试剂是金属催化剂Ni、Pd、Pt、Ru、Rh存在下加氢。

烯、炔烃和芳烃含有不饱和C-C键，可以用催化氢化法还原。氢化中常用的催化剂是非均相催化剂和均相催化剂。非均相催化剂：Pt、Pd，Raney Ni，Lindlar催化剂等。均相催化剂：三苯基膦氯化铑 [(Ph₃P)₃RhCl]



2.电子转移试剂，是用金属Na、Li、Mg、Zn、Fe、Zn等作电子源，是质子性溶剂如水，醇中试剂。



3.氢转移试剂，是用金属氢化物 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 B_2H_2 及其衍生物。

4.低价氨和低价硫化合物，是用 NH_2NH_2 （肼）， N_2H_2 （双亚胺）， Na_2S ， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 等。

1. 优先还原醛、羰基（保护酮羰基）

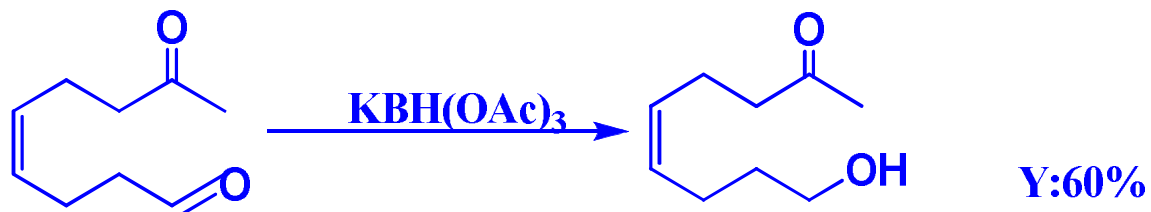
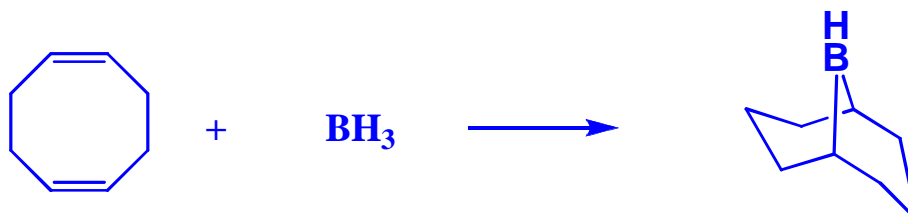
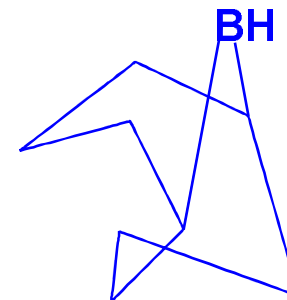
有若干试剂，优先还原酮：

$\text{NaBH}_4/\text{Me}_2\text{CHOH}$ Brown, T 1, 214 (1957)

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ J.C.S. Chem. Commun 535(1975)

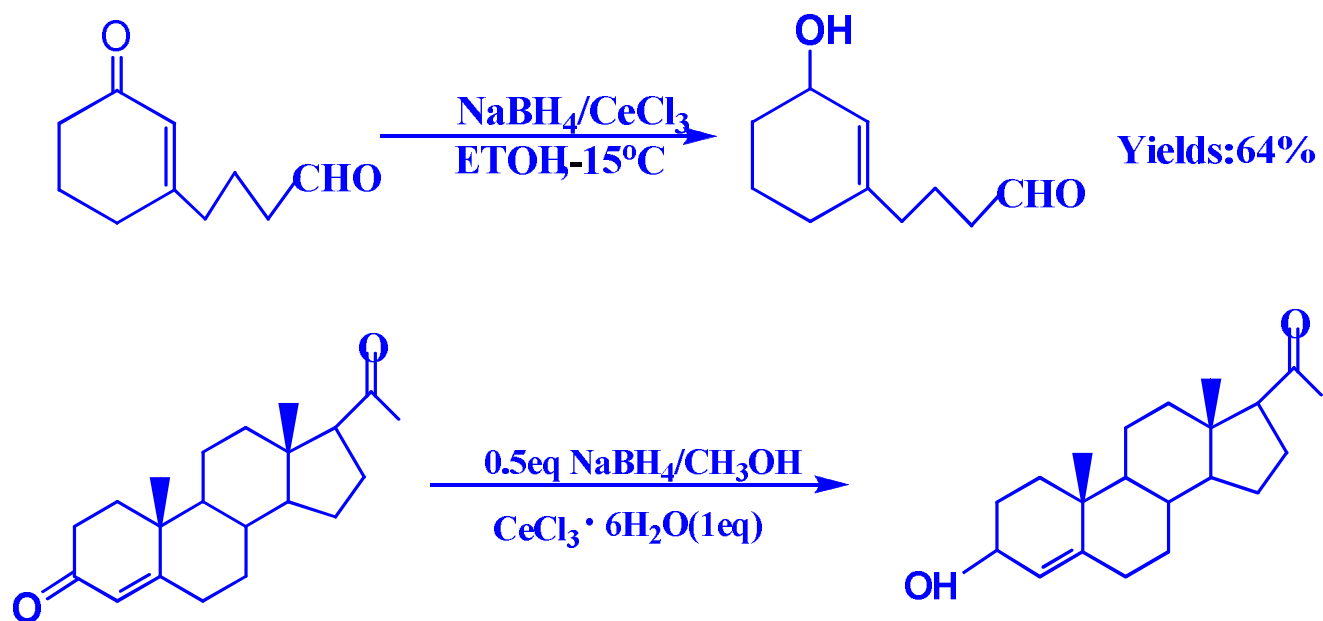
9BBN/Py J.O.C. 42 4169(1977)

9-硼杂双环[3.3.1]壬烷



2. 优先还原酮羰基

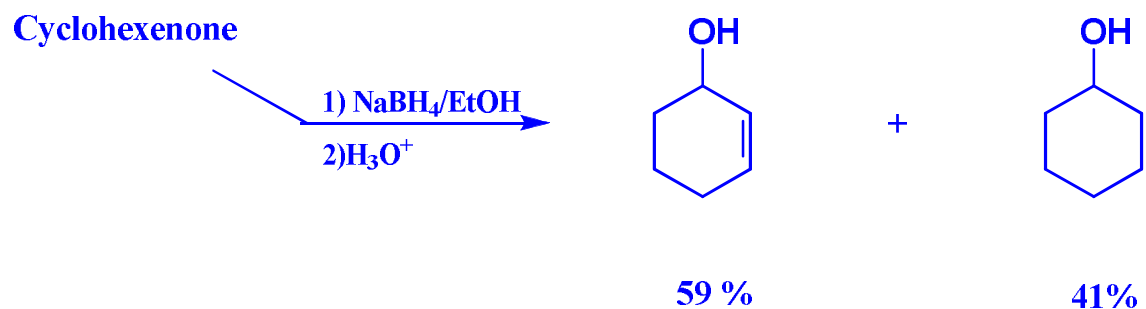
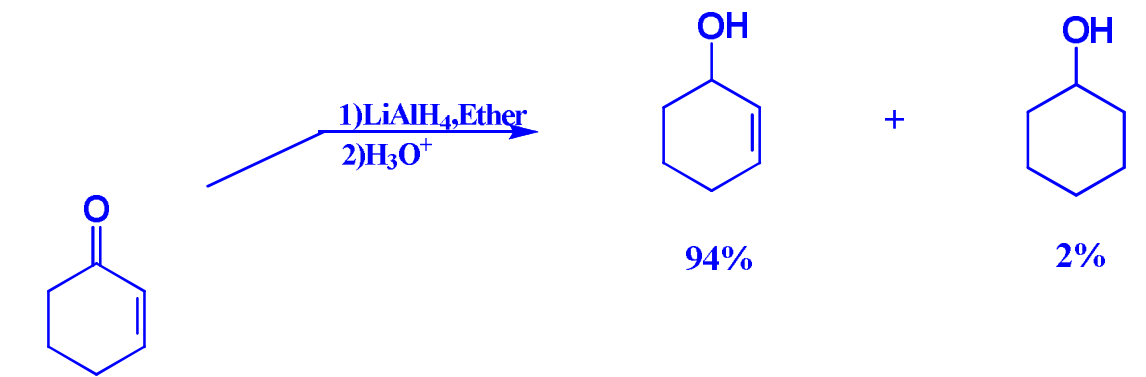
在 CeCl_3 (Cerium trichloride) 存在下, NaBH_4 可以区别不同的酮羰基及醛羰基。



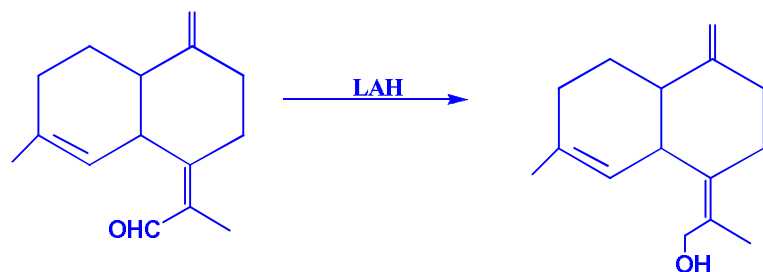
还原较不活泼二酮羰基。

3. 不饱和羰基化合物的选择还原

1) 有一些还原试剂，能选择性还原羰基，而保留烯键。



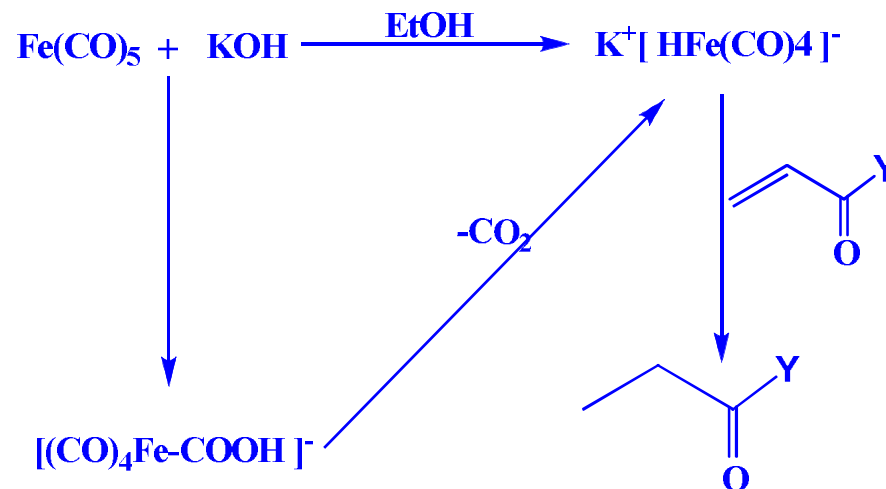
2-Cyclohexenol



(LAH : LiAlH_4)

2) 选择还原碳碳双键，而保留碳氧双键

过渡金属的化学计量反应 (stoichiometric)
Reaction of Transition Metal Hydrides.

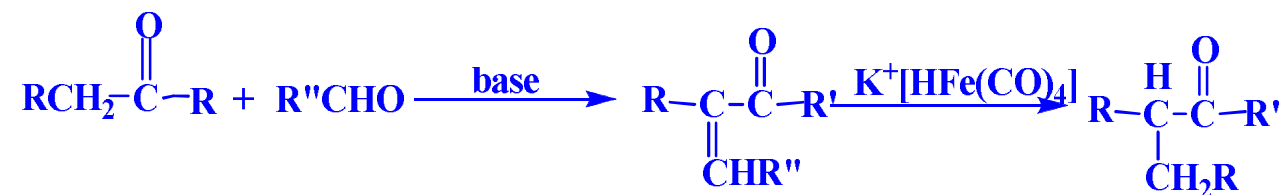


Unsaturated aldehydes, ketones, esters, lactones nitriles and diesters undergo clear reduction of the double bond with no reduction of the carbonyl group.

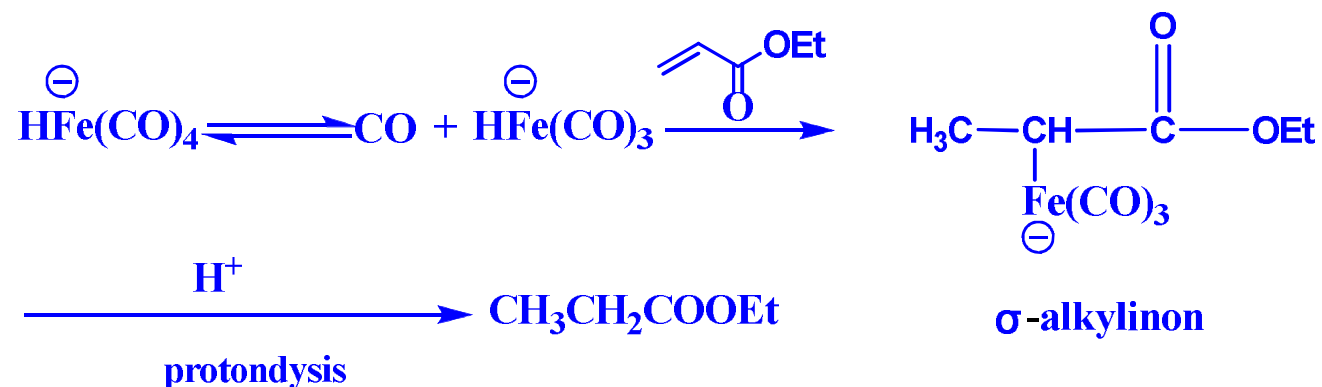
主要限制:

1. 有空间阻碍; 共轭烯酮反应显著减慢。 2. 不适用于对碱敏感的底物。

Application:



Mechanism:



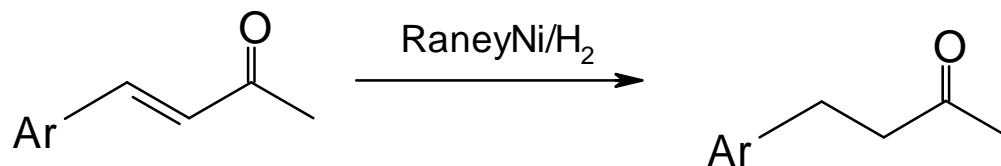
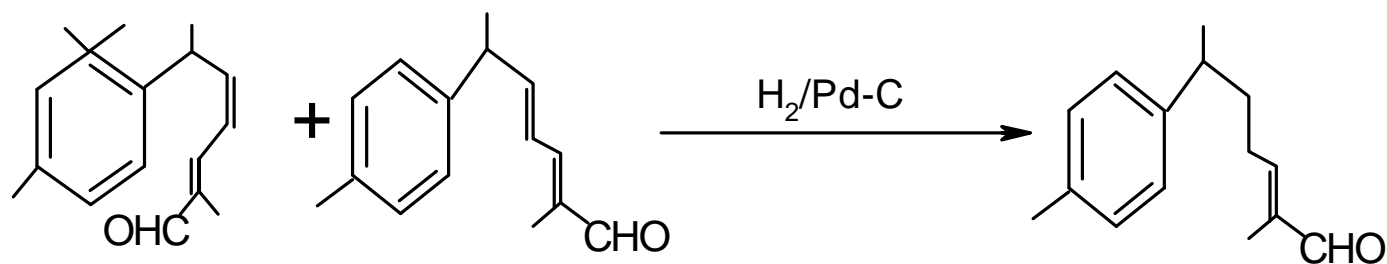
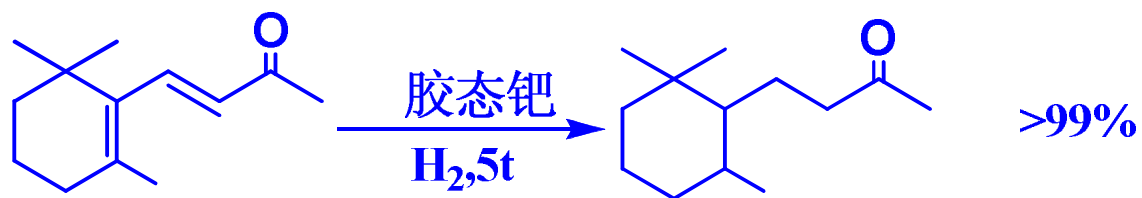
注意：铁的价数及 $\text{HFe}(\text{CO})_4$ 结构

该反应被过量的CO强烈抑制，说明第一步为解离作用。

催化氢化：在有机化学中，大多数不饱和基团如： >C=C< -NO_2 >C=O

$\text{-C}\equiv\text{N}$ 、 -COOR 、 $\text{-C}\equiv\text{CH}$ 以芳杂环等在适当条件下被催化还原，但被还原的难易程度不同。因此，选择活性催化剂和较低反应活性可以实现 C=C 的优先还原，近几年。

出现了一些价格便宜，选择性好，效率高的新型催化剂，如铜-三氯化铝等。



选择性氧化

1. 选择性氧化仲醇羟基，保留伯醇羟基

有一些氧化试剂，可以优先氧化仲醇羟基。

如：**Cl₂-Pyridine** T.L. 3059(1974)

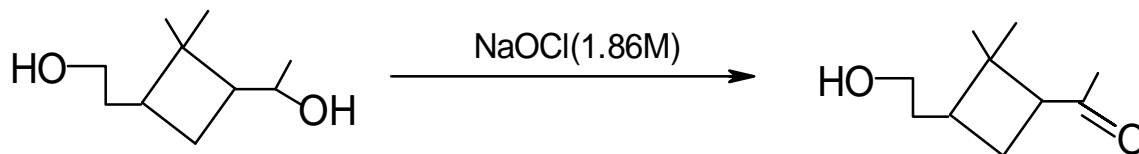
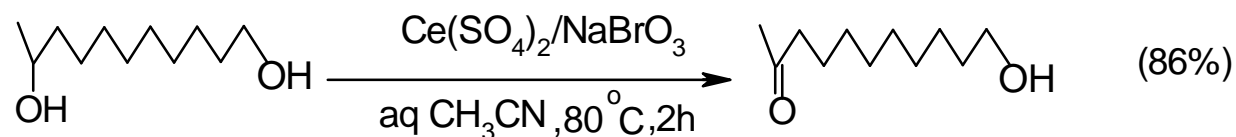
(Bu₃Sn)₂O-Br₂ T.L. 4597

NaBrO₃-CAN T.L.23 539 (1982)

CAN: Ceric Ammonium Nitrate

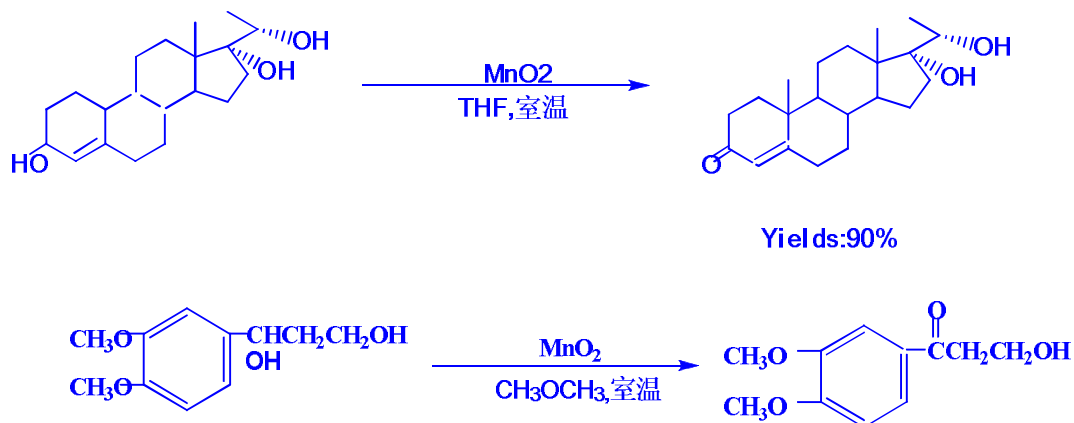
NaOCl in HOAc T.L. 4647(1982)

e. g.



2. 优先氧化烯丙醇羟基

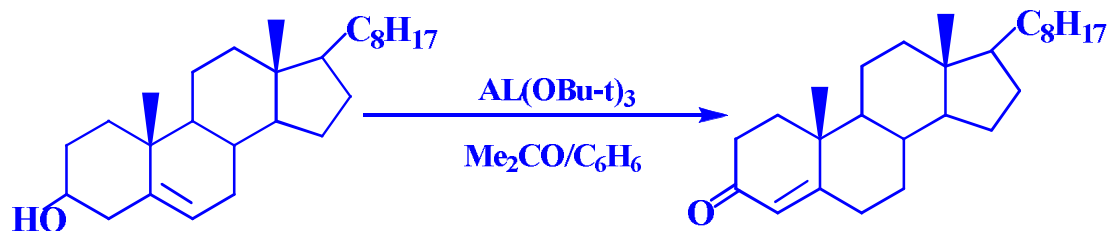
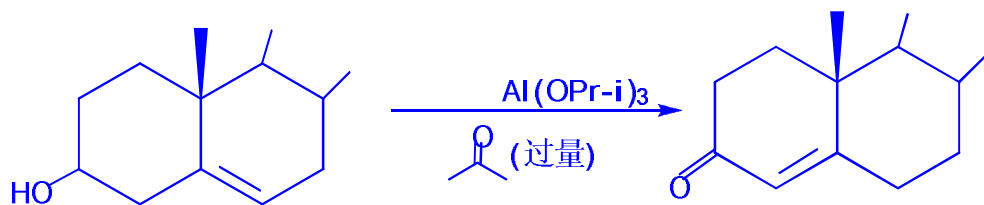
(1) 用 MnO_2 作氧化剂：二氧化锡是一种特别适用于氧化苄醇、烯丙基醇的氧化剂，在中性溶液中进行反应，生成相应的醛、酮，而不饱和键无影响。常用 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 CH_3COCH_3 、THF、DMSO等作溶剂，所用 MnO_2 应具有活性，必须新制新用，可由硫酸锰和高锰酸钾在碱性条件下反应干燥得到。



(1) Oppenauer氧化

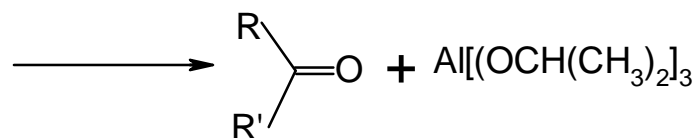
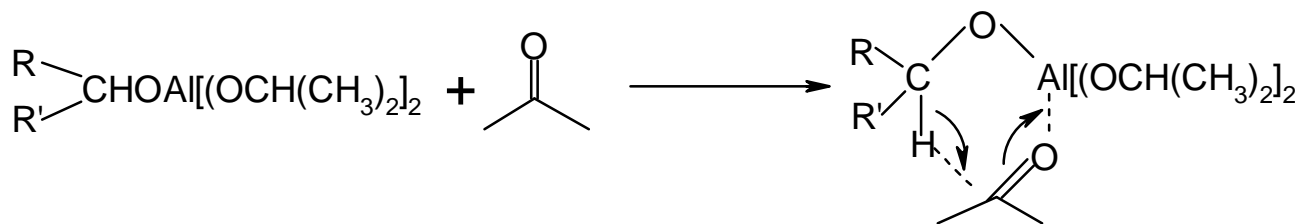
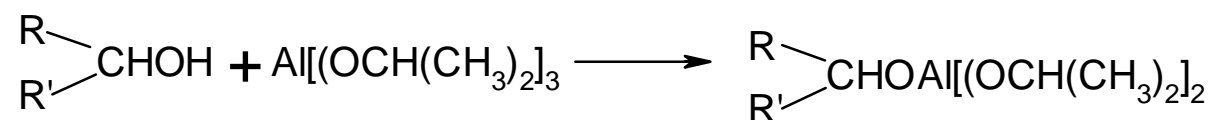
Oppenauer氧化是Meerwein-Ponndorf-Verley还原的逆反应。在醇铝化合物存在下，用羟基化合物丙酮或其他酮作为氢受体，使醇氧化成酮。分子中如有不饱和键，对酸敏感的基团以及易被氧化的基团（酚等）均无影响。

如：



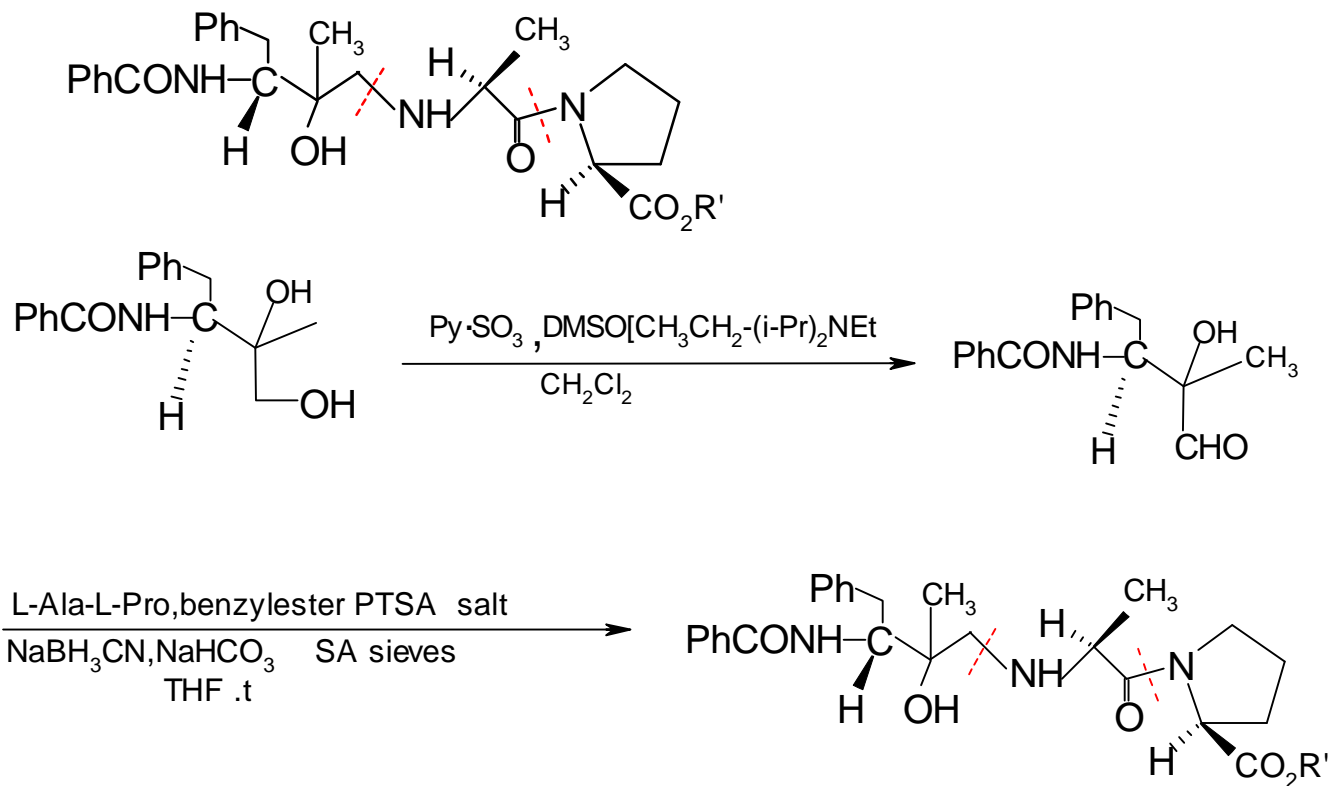
注：在该反应中， β ， γ -双键一般迁移成羟基共轭。主要用于甾体化合物的合成。

其机理为：



3. 优先氧化伯醇羟基

血管紧张素的合成是通过优先氧化伯醇羟基得到。



其中: **L-Ala**≡L-丙氨酸

L-Pro≡脯氨酸

benzyl ≡ PhCH_2

PTSA≡P-toluenesulfonic acid

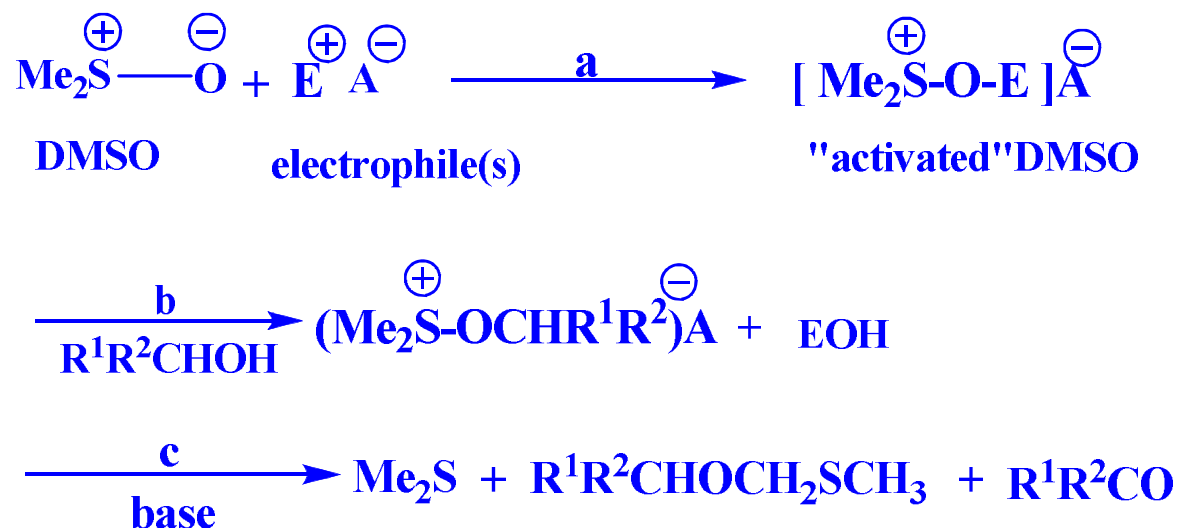
注意: 一级比二级快

(1) TL 1973(1976)

(2) TL 28 1603(1987) (1)、(2)均说明一级比二级快

4. Swern Oxidation 将敏感的醇氧化成醛酮

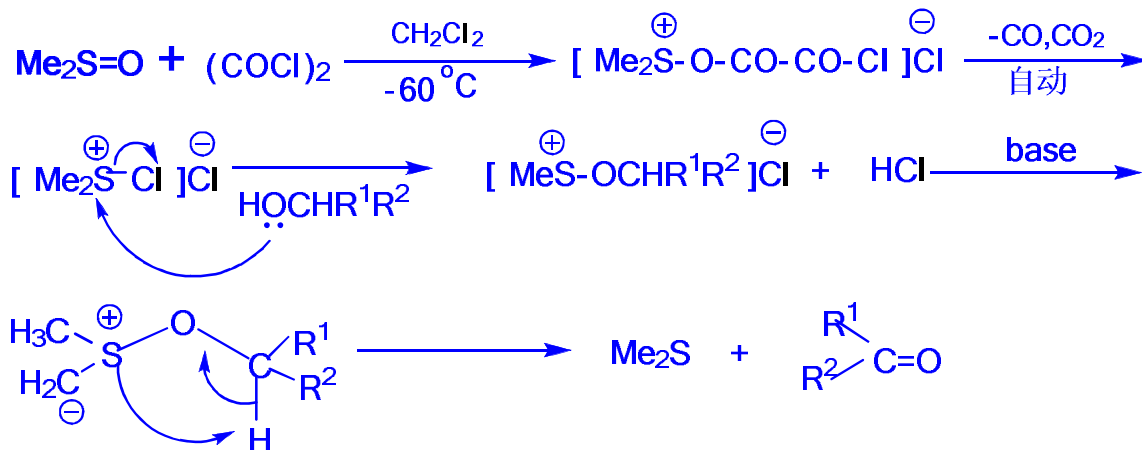
二甲亚砜与二环己基碳二亚胺（DCC）、乙酐、三氧化硫等生成的加合物具有氧化能力，使醇氧化为醛、酮，产率高，此反应可用于核苷、甾体、生物碱、碳水化合物中羟基的氧化。



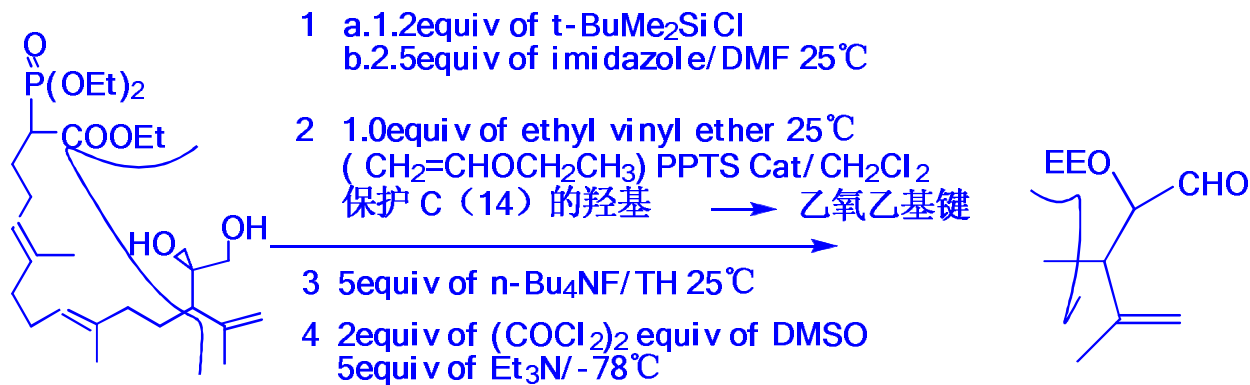
见:Tetrahedron,1978,34(1651-1660)

用草酸二酰氯（oxalyl chloride）作活化剂（activator）为佳。

如：

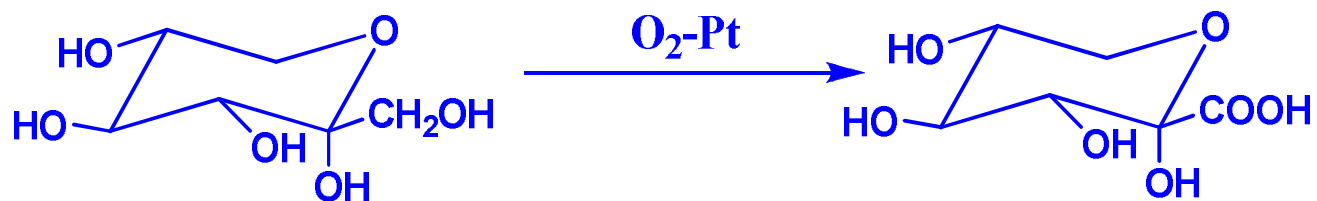


又: $1^\circ > 2^\circ$, ROH, DMSO, (COCl)₂/Et₃N
 J.A.C.S. 108 1035, 1986



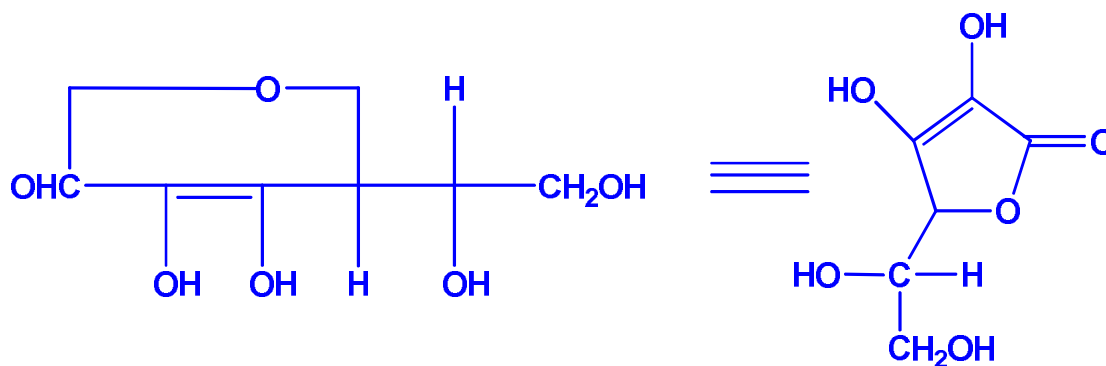
See: E.T. Corey et al, J.A.C.S., 1972, 94, 6190

5. 用 O_2 -Pt (cat) 选择氧化伯醇羟基



A. Sorbopgranose
山梨吡喃糖

B. 用于合成Vitamin C
抗坏血酸 (ascorbic acid)

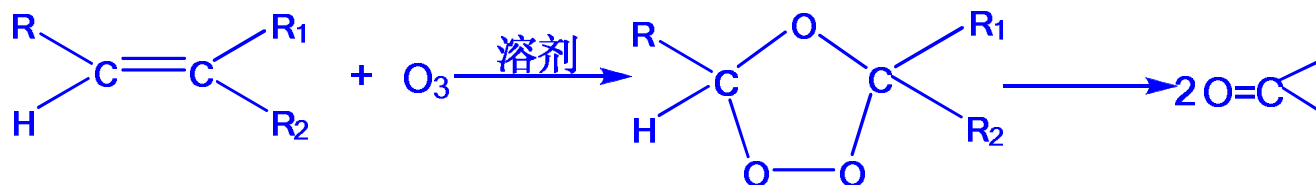


Vitamin C

L-ascorbic acid

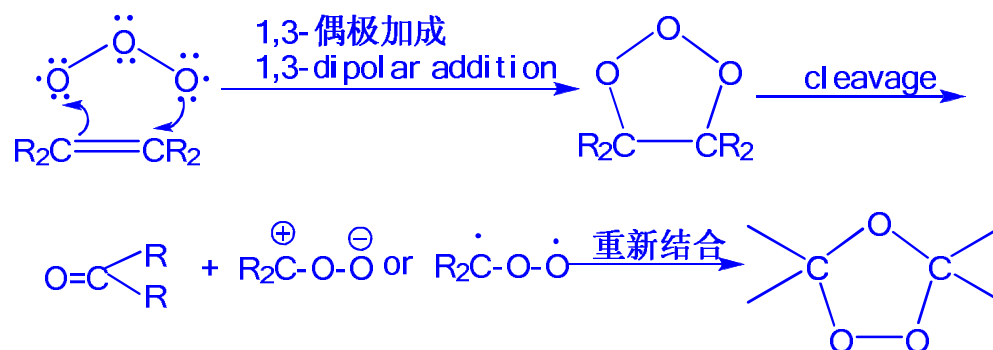
6. 选择性臭氧裂解

用含臭氧7~15%的氧气与烯烃在低温下反应，生成臭氧化合物。



臭氧是由氧气通过臭氧发生器经高压放电制得，臭氧浓度可由臭氧于碘化钾溶液反应后，用硫代硫酸钠标准溶液滴定碘测出。

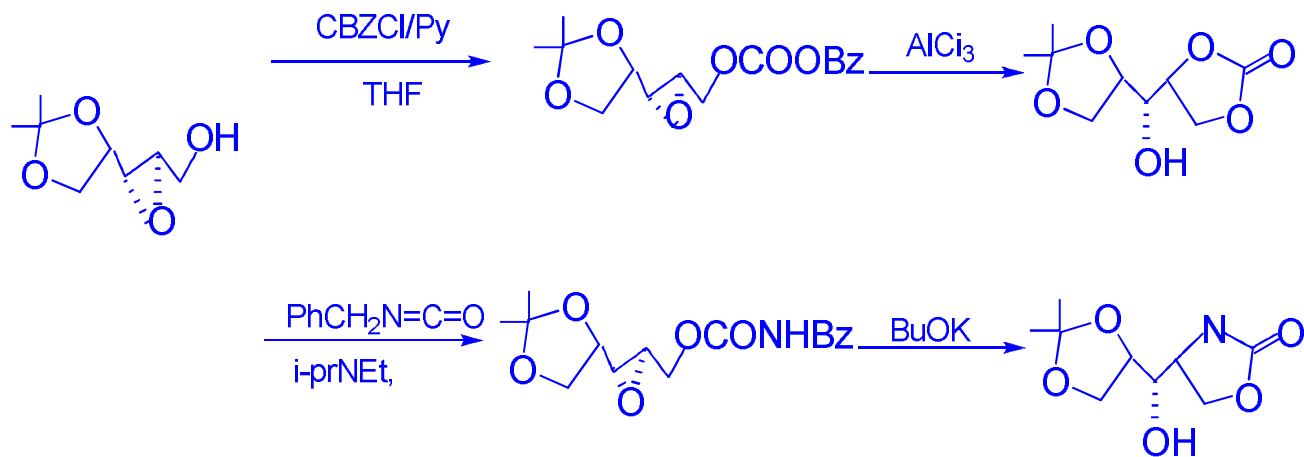
The mechanism of Ozonization (formation 05 B):



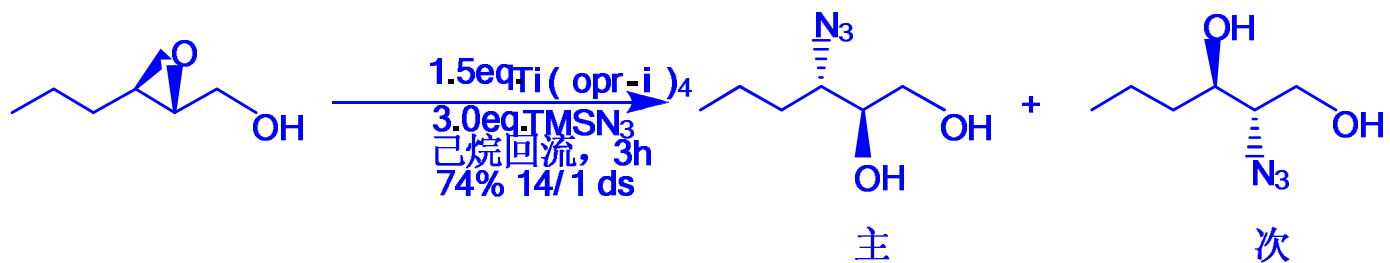
See: Acc.Chem.Res 16 421(1923) Argew Chem.Inted Engl. 14 745 1975

环氧化物选择性开环

(1) 分子内开环反应



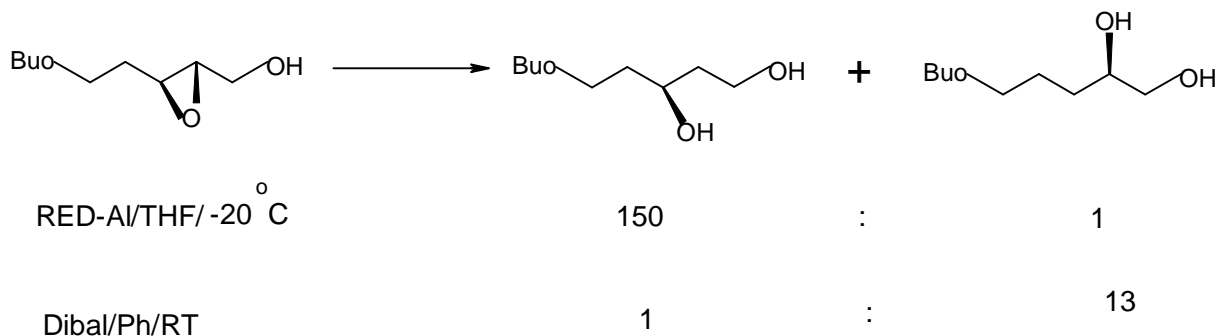
(2) 外来亲核试剂进攻



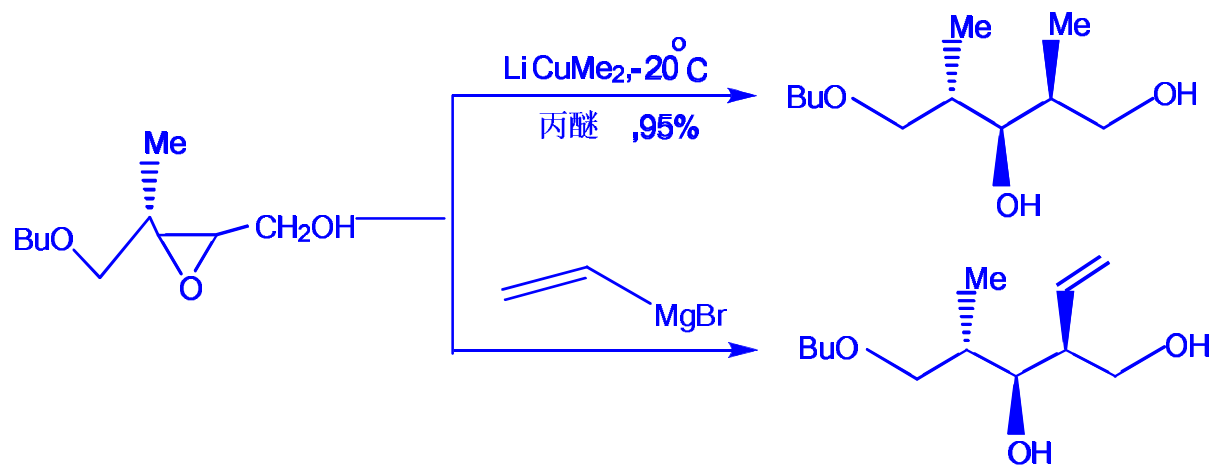
在Lewis acid的协助下。

(3) 金属氢化物的选择性开环

对2, 3-环氧醇体系, 用Red-Al试剂得到高选择性的1, 3-二醇, 用Diabal或LiBH₄/Ti(OPr-i)₄, 则得到以1, 2-二醇为主的产物。



(4) 在Cu(I)存在下, 碳负离子亲核试剂对2, 3-环氧醇的反应一般都是选择优势进攻2-位, 例如:



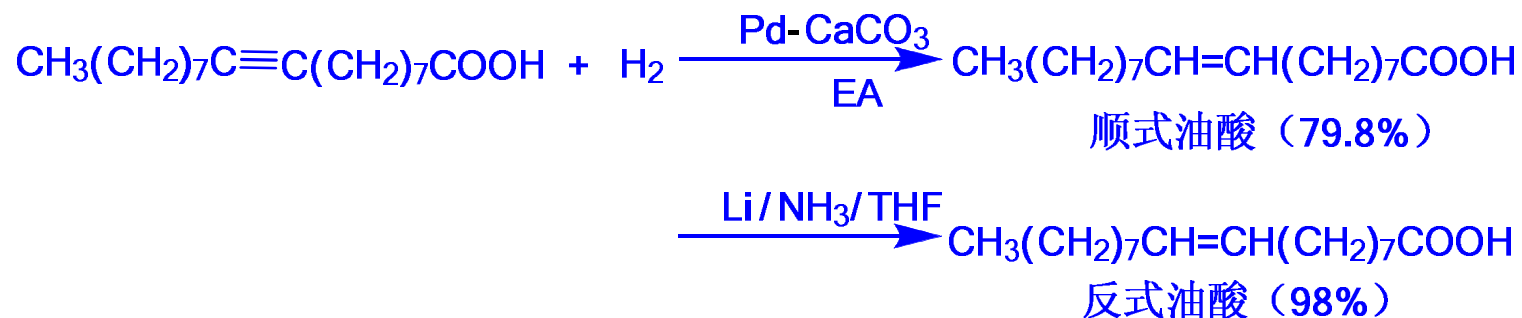
双键顺反式立体控制

(1) 通过炔烃的立体控制性还原

我们已知的：炔烃的非均相催化氢化得到顺式烯烃，而炔烃的化学还原法得到反式烯烃。

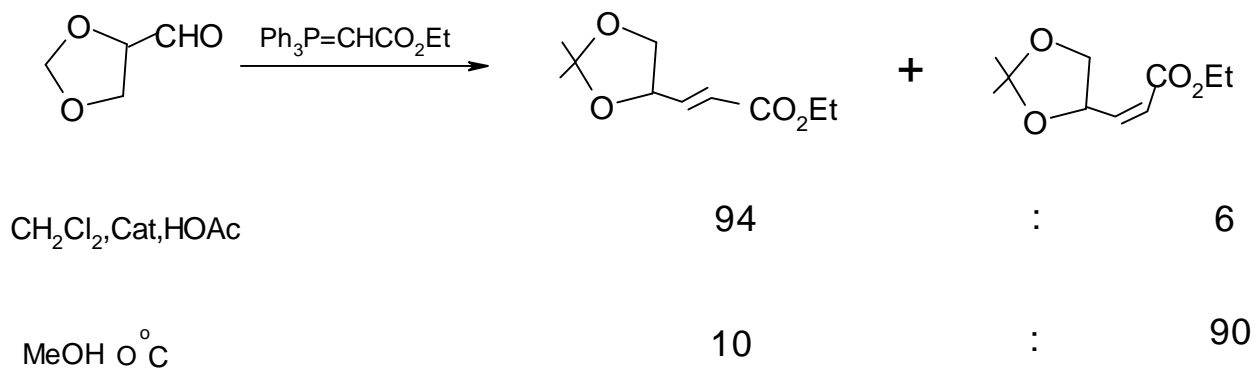
催化氢化试剂：**Lindlar**催化剂和**P-2Ni**催化剂

化学还原法：**Li-NH₃** (1) , **LiAlH₄**和**Red-Al**



(2) Wittig反应

醛与稳定的Ylide得到E产物为主，而与不稳定的Ylide主要生成Z产物。在不同溶剂中也不同，如 α -烷氧基醛在甲醇与稳定Ylide主要生成Z式，如在苯或DCM中则易生成E烯烃。



(3) 通过硫/硒氧化物等热消除等也可以达到几何立体异构体的要求。

化学选择性加成

选择的原则：软亲软、硬亲硬

硬酸：具有较高的正电荷，亲电中心的原子小，极化度低，电负性高、用分子轨道理论描述是LUMO的能量高。常见： H^+ ，碱金属正离子，碱土金属正离子， Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 BF_3 、等。

硬碱：亲核中心的原子电负性高，极化度低，难以被氧化，HOMO能量低。如： F^- 、 OH^- 、 AcO^- 、 Cl^- 、 CO_3^{2-} 、 RO^- 、 RNH_2 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 等。

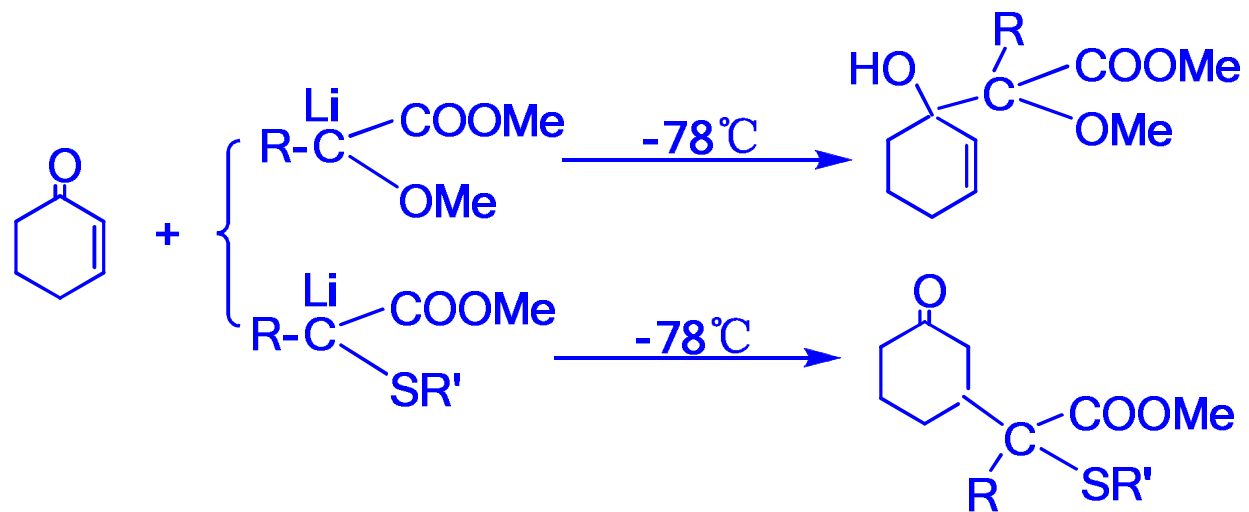
软酸：：具有较低的正电荷，亲电中心的原子较大，极化度大，电负性低。如：过渡金属离子 Cu^+ 、 Ag^+ 、 Pd^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Hg^{2+} 、 BH_3 、 I_2 、 Br_2 、 π -酸，卡宾等。它们的LUMO能量低。

软碱：亲电中心的原子电负性较低，极化度较大，易被氧化，它们的HOMO能量高。如： R_2S 、 I^- 、 $(\text{RO})_3\text{P}$ 、 CN^- 、 CO 、 PhH 、 H^- 、 SR^- 等。

e. g.



CN⁻:soft base



硬

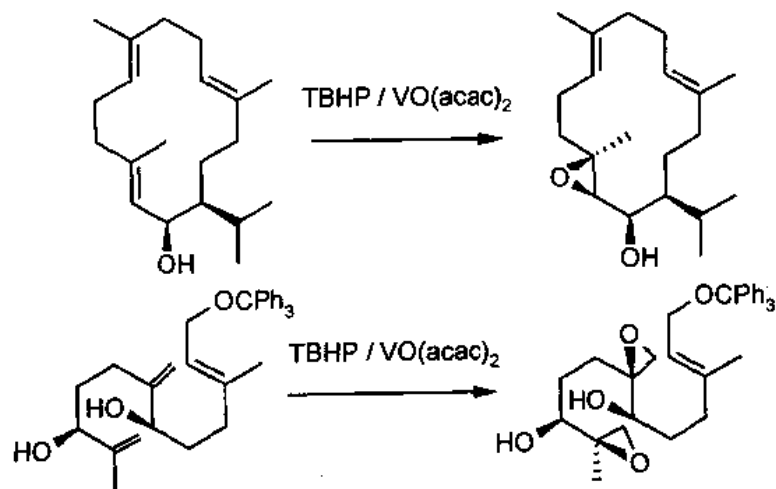
软

其中: R=Me,Et, R'=Et,Ph

邻基参与反应和模板反应

Template Reaction

一、邻基参与反应

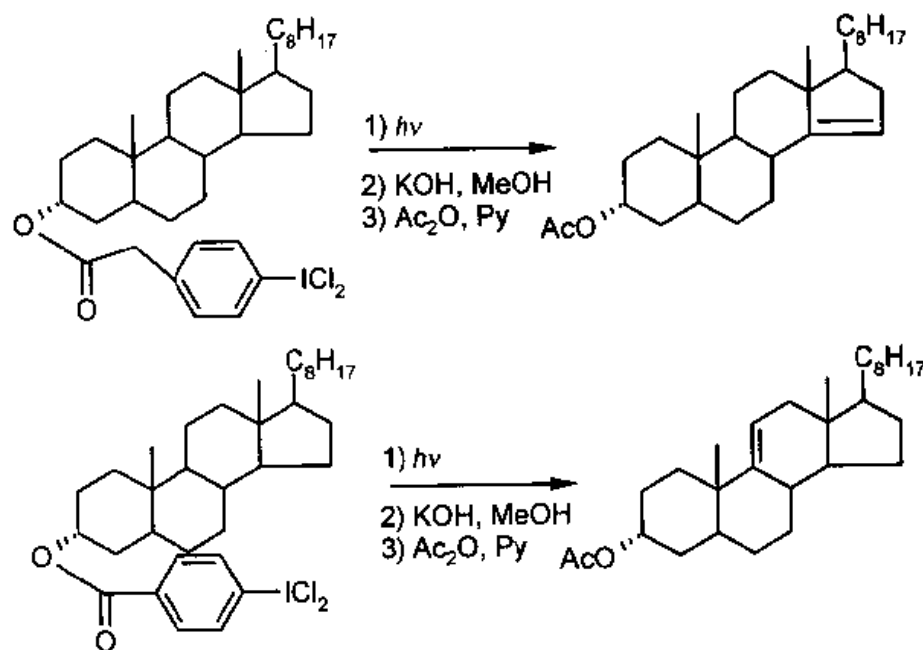


另外在糖苷化反应中，常常利用邻位或空间因素的影响选择性地糖苷化。

二、模板反应

Breslow等运用仿生手段，引入模板实现对选择性反应的控制。

- (一) 将分子间的反应转换为分子内的反应，将试剂通过一硬链连接于控制基团上。
- (二) 通过链长短的调节从而实现不同距离的区域控制。

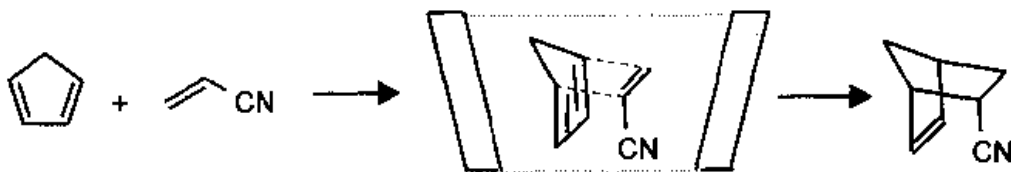


分子识别、超分子和选择性反应

分子之间的弱相互作用力：氢键、简单的Coulombian作用力、 $\pi - \pi$ 堆集效应、疏水亲酯作用、拓扑键

一、主客体、微环境的反应控制

Breslow在环糊精上的工作，从主客体化学（Host-Guest Chemistry）设计一些人工酶并获得控制反应选择性。



大大促进反应，而且增加了endo产物的选择性。

Cause: 两底物均在环糊精的空穴中，有利于过渡态的形成，如果空穴大小与底物不匹配，则不行。

二、分子互补与分子识别

这是近来有机合成化学的特色之一。所谓的“纳米化学”在很大程度上是分子之间相互作用或超分子体系的科学。

新概念：合成位置专一性的“DNA剪刀”， Kempf酸的自我复制，共价键与非共价键的卟啉装配、两亲分子的装配以及发散型分子胶束。

最近报道的：D-A反应的exo选择性反应是分子识别的成功应用。

