

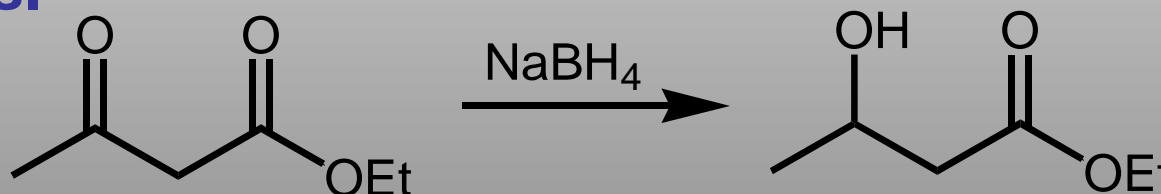
QUIMIOSSELETIVIDADE E GRUPOS PROTETORES

Literatura Específica: Greene, T. W. and Nuts, P. G. M.
Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a ed. Wiley, **1999**.

QUIMIOSSELETIVIDADE

Uma síntese elegante é aquela que evita o uso de grupos protetores (PG) e utiliza, sempre que possível, reações quimiosseletivas. Quando se utiliza um processo de proteção temporário, por mais que se encontre PG apropriados, são introduzidas duas etapas sintéticas adicionais, levando à diminuição de rendimento.

Reação quimiosseletiva é aquela em que um grupo funcional da molécula reage sem que outras funcionalidades potencialmente reativas sejam afetadas.



Redução quimiosseletiva de uma carbonila

Reações Quimiosseletivas: Oxidações

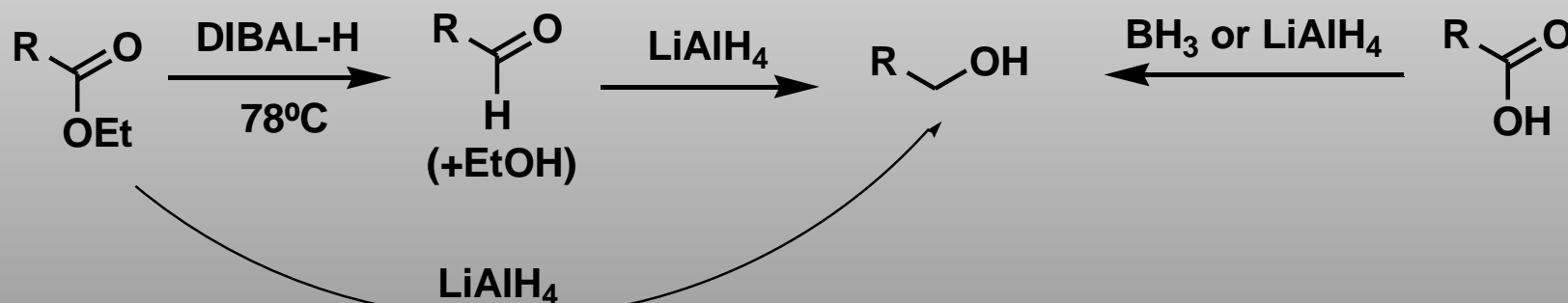
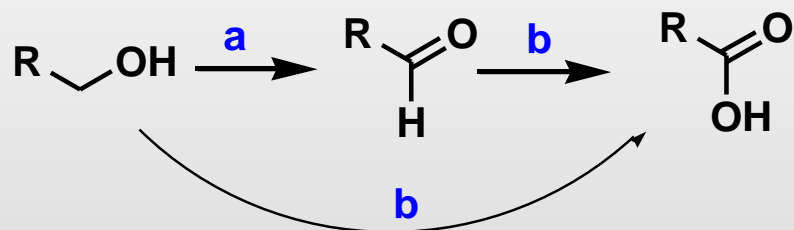
a: PCC=clorocromato de piridinium;

PDC= dicromato de piridinium;

Swern oxidation (cloreto de oxalila, DMSO, trietilamina);

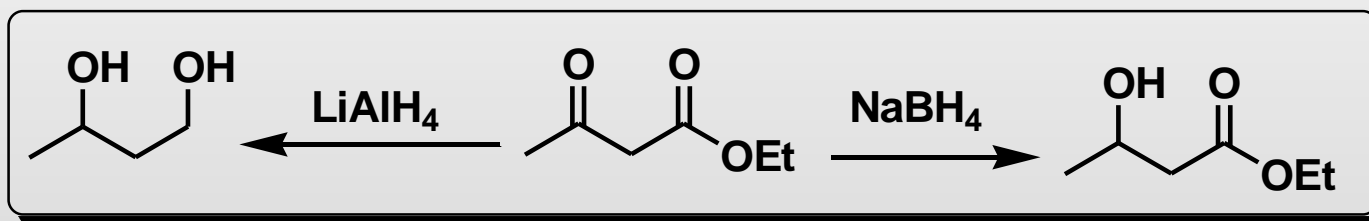
b:- Jones reagent (CrO_3 , H_2SO_4);

- Dicrom. de K, H_3O^+ ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)

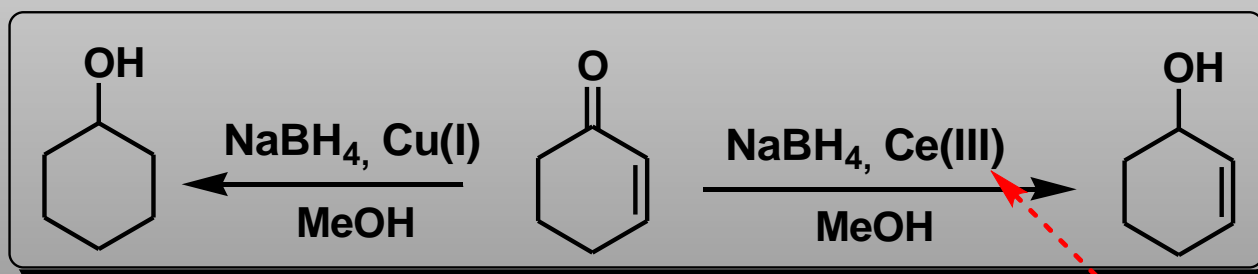


Chemoselective reactions: reduction

Redução Quimiosseletiva de cetoésteres

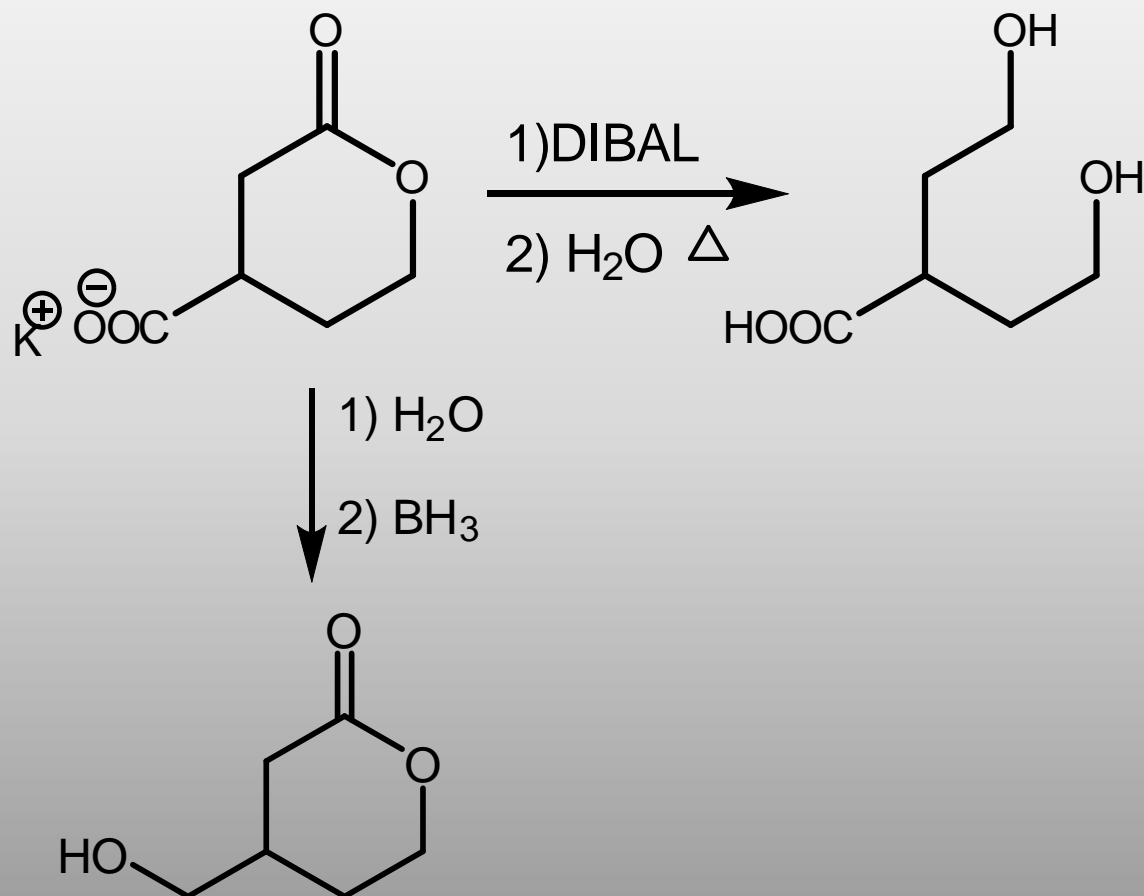


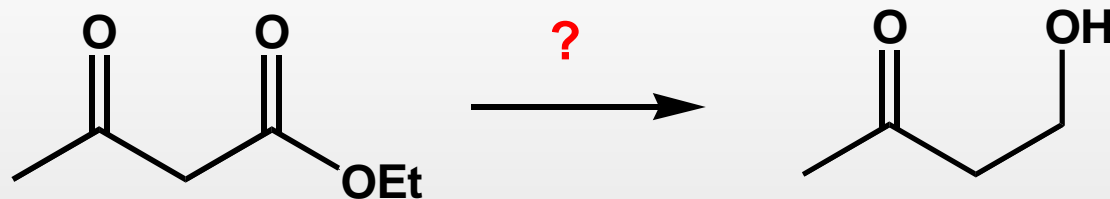
Redução Quimiosseletiva de enonas



Redução de Luche

Reações Quimiosseletivas: Reduções

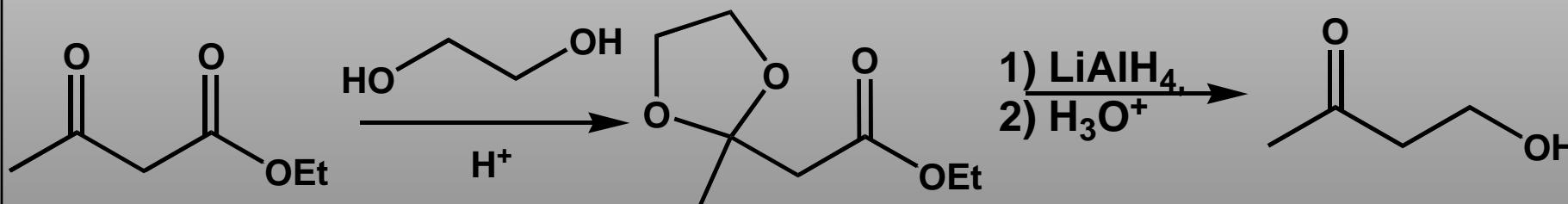




É impossível reduzir o grupo éster do acetoacetato de etila diretamente sem afetar a cetona presente

Solução: usar Grupos Protetores (GP)

Quando não é possível realizar uma reação quimiosseletiva, a escolha de grupos protetores torna-se um dos fatores decisivos na realização bem sucedida de um projeto sintético complexo e desafiador.



Os seguintes critérios devem ser considerados quando selecionar um grupo protetor apropriado para uma funcionalidade particular.

O grupo protetor deve ser:

- i. Facilmente introduzido em elevados rendimentos;**
- ii. Estável sob as condições reacionais seguintes;**
- iii. Fácil de ser removido em elevados rendimentos.**

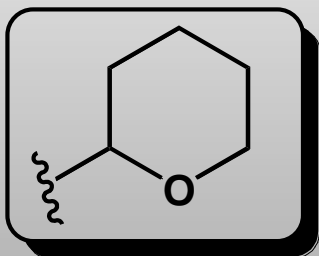
Desde que este tópico é extremamente vasto, serão abordados somente grupos protetores estáveis e associados com as seguintes funcionalidades:

- 1. Álcool**
- 2. Cetonas e Aldeídos**
- 3. Aminas**
- 4. Ácidos Carboxílicos**

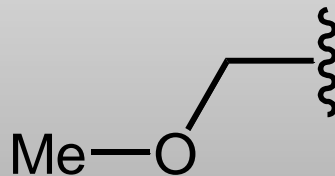
PROTEÇÃO DE ÁLCOOIS (R-O-H)

A proteção de álcoois é frequentemente necessária para evitar que:

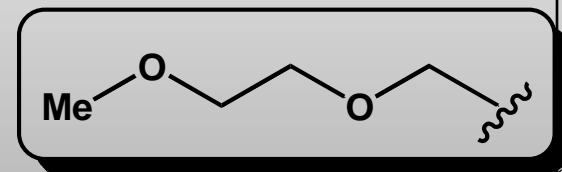
- os pares de elétrons do $\{\text{-}\ddot{\text{O}}\text{-}\}$ reajam com eletrófilos;
- o próton seja removido do $\{\text{O-H}\}$ ácido por bases (ex: Grignard, NaH);
- o $\{\text{O-H}\}$ seja oxidado por vários reagentes



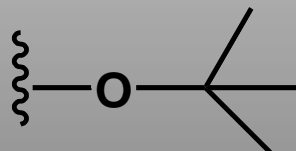
Tetra-hidropiraniil (THP)



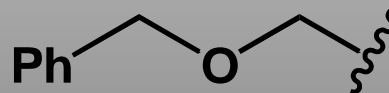
Metoximetil (MOM)



Metoxietoximetil (MEM)



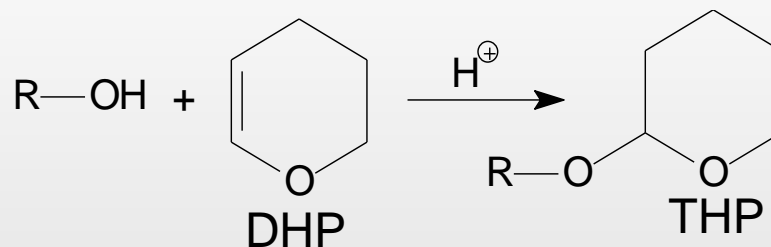
t-Butóxi (*t*Bu)



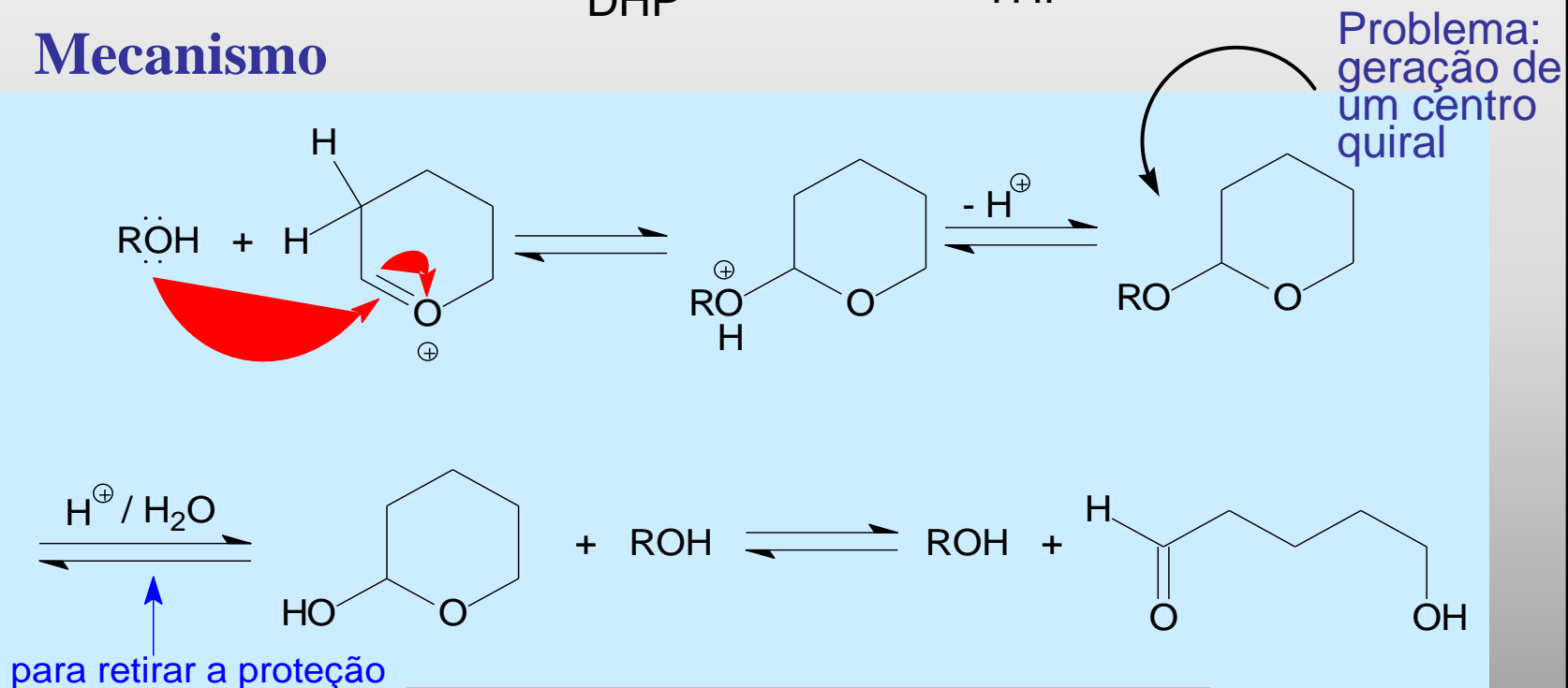
Benziloximetil (BOM)

Ex de protetores
acíclicos para álcool
na forma de acetal

Di-hidropirano

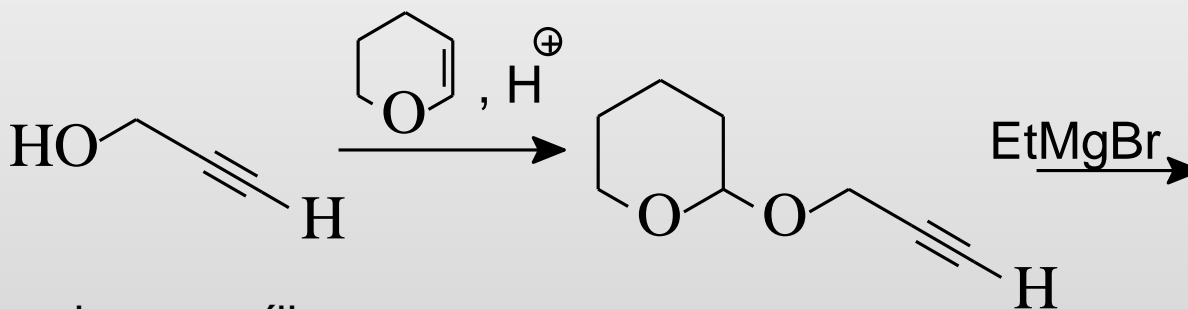


Mecanismo

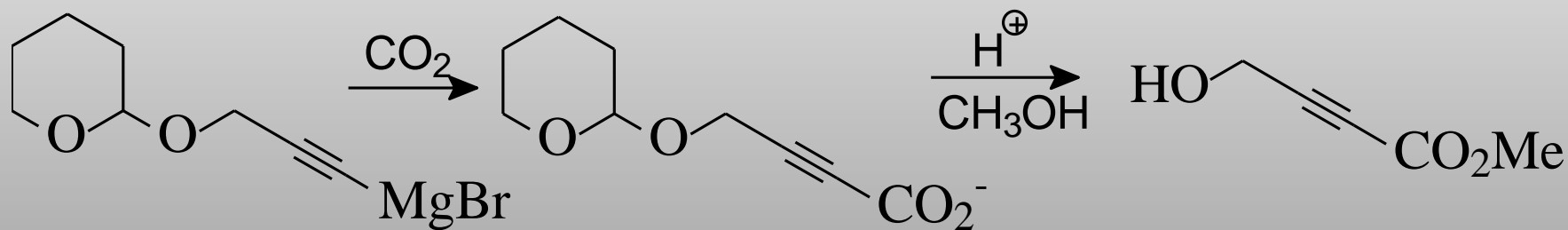


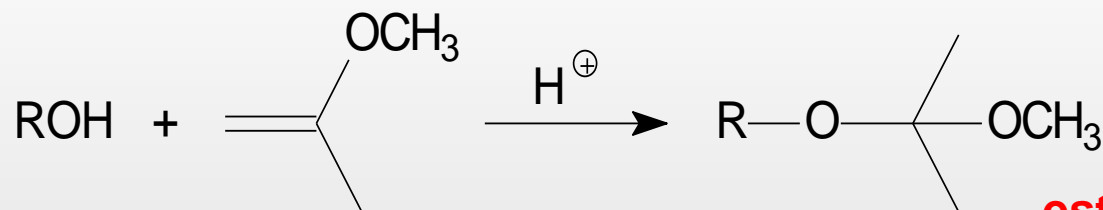
Esse grupo protetor é resistente a agentes redutores, agentes oxidantes, reagentes de Wittig, reagentes de Grignard e organolítio

Exemplo

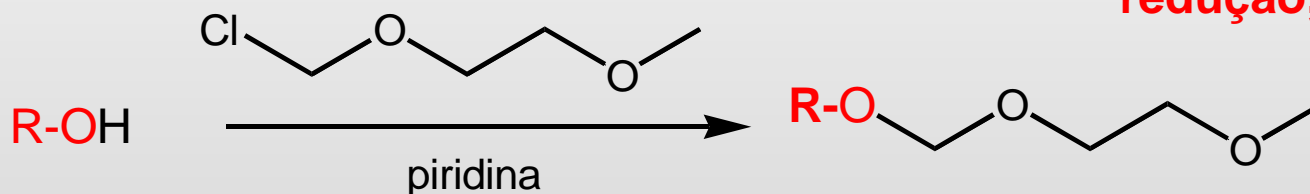


Álcool propargílico

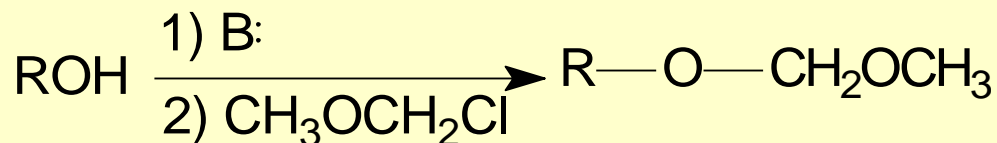
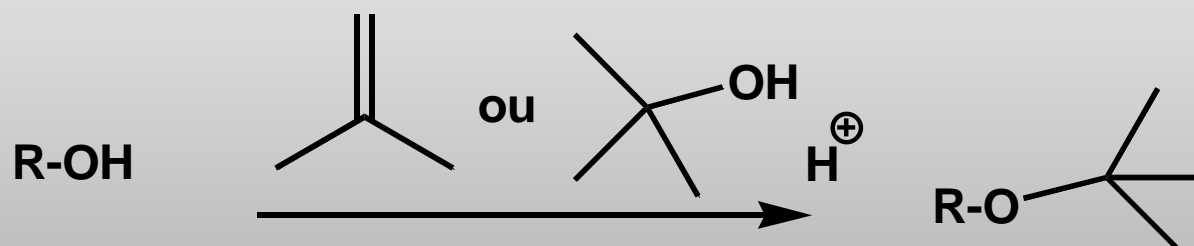




estáveis a oxidação
redução, base

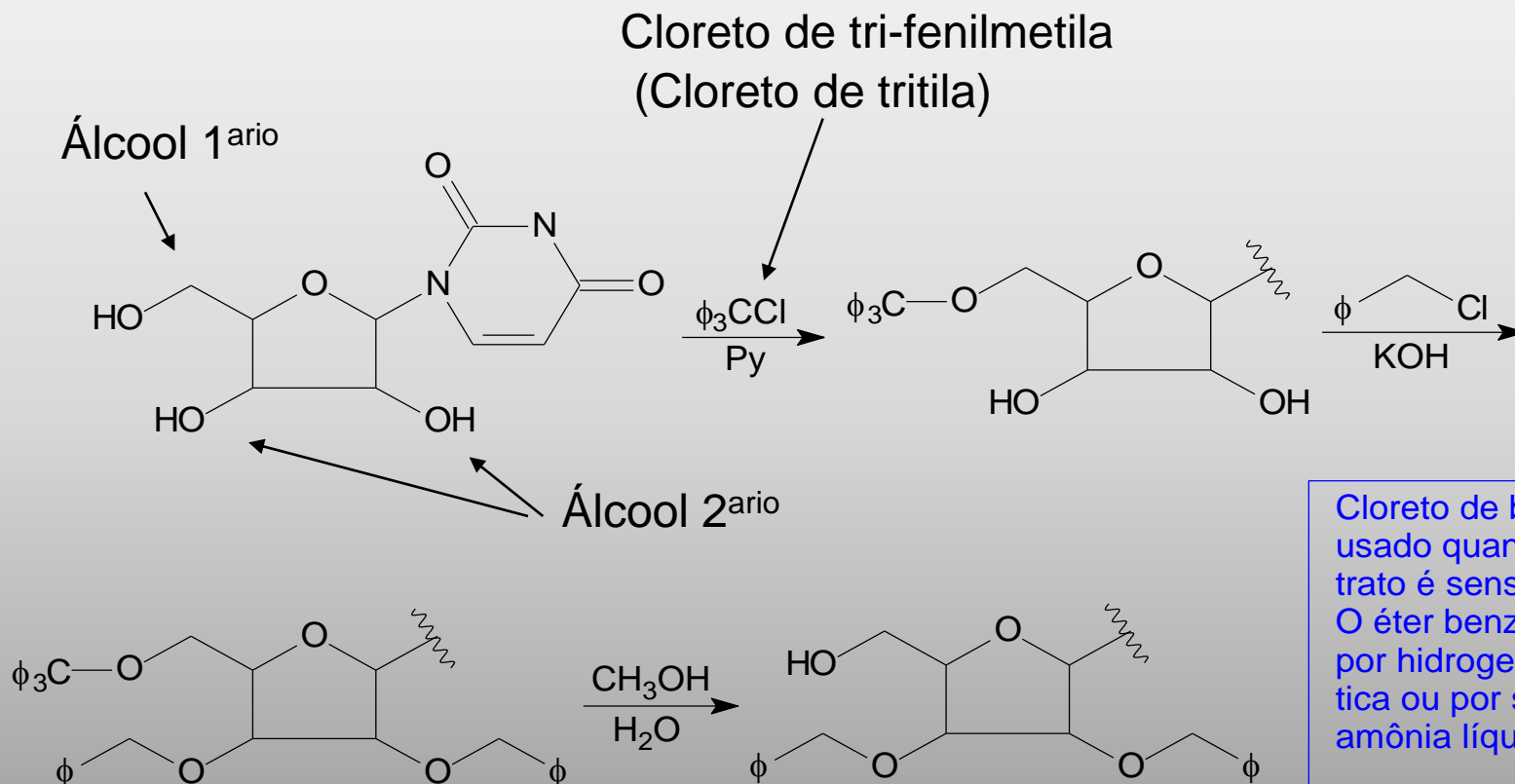


Removíveis
com $\text{H}_3\text{O}^{\oplus}$

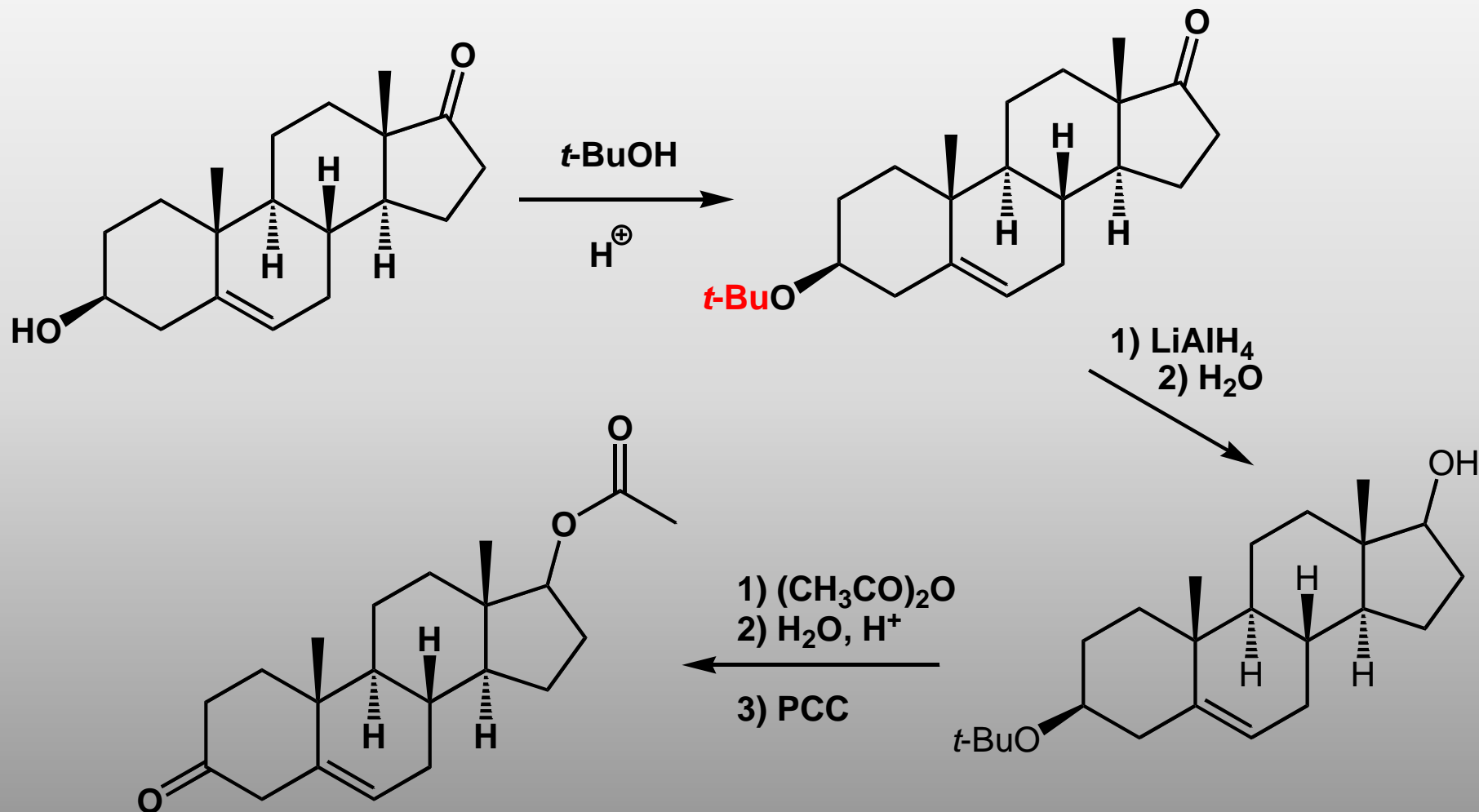


- Desvantagem: $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ é altamente cancerígeno

Cloreto de tri-arilmetila (Ar_3CCl) e cloreto de benzila

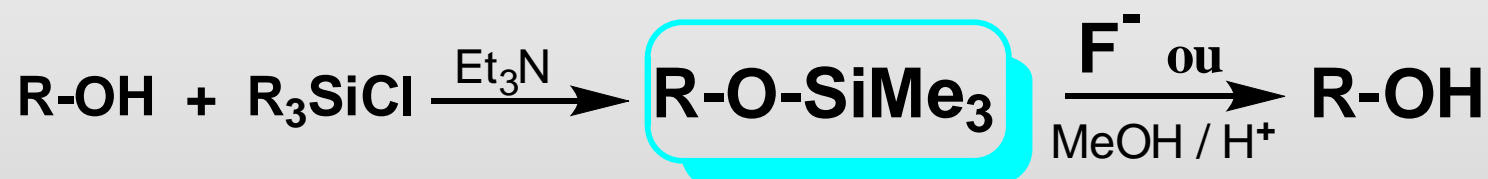


Cloreto de benzila é usado quando o substrato é sensível a ácido. O éter benzílico é clivado por hidrogenação catalítica ou por sódio em amônia líquida.

Proteção usando *t*-BuOH

Cloretos de Trialquilsilano

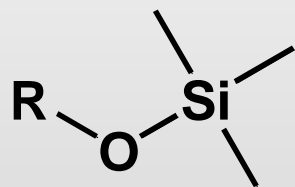
Têm sido largamente usados ultimamente. Os mais utilizados são Me_3SiCl e $\text{Me}_2\text{Si}(-t\text{-Bu})\text{Cl}$.



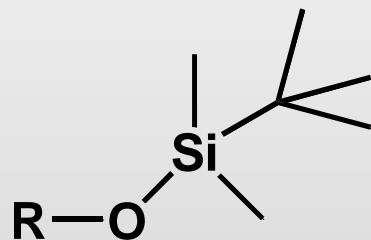
Para retirar a proteção usa-se meio ácido ou íon fluoreto. Os éteres de silício mais lábeis são clivados por metanol ou metanol + íon metóxido (cat).

O grupo t-butila aumenta a estabilidade do éter de silício. Esse grupo resiste a condições de oxidação, reduções com hidretos, reações de *Wittig* e hidrogenações catalíticas.

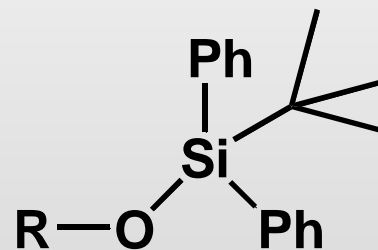
muito usado em GC e GC-MS



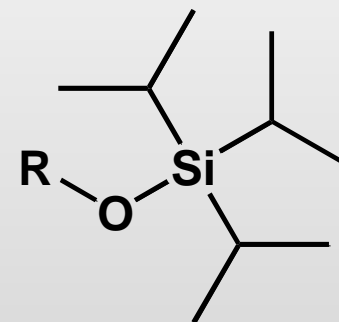
TMS
(trimetilsilano)



TBDMS
(*t*-butildimetilsilano)



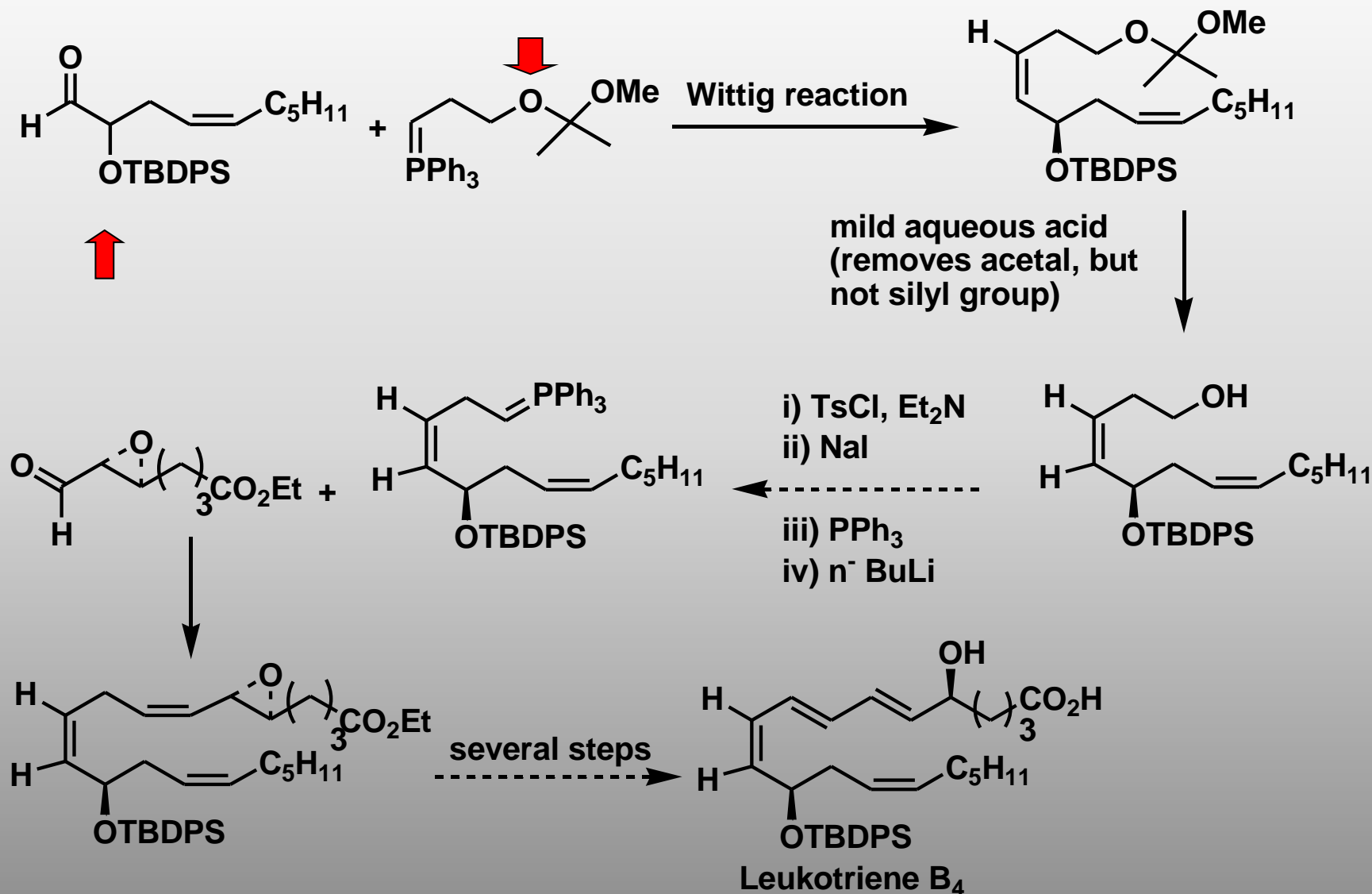
TBDPS
(*t*-butildifenilsilano)



TIPS
(triisopropilsilano)

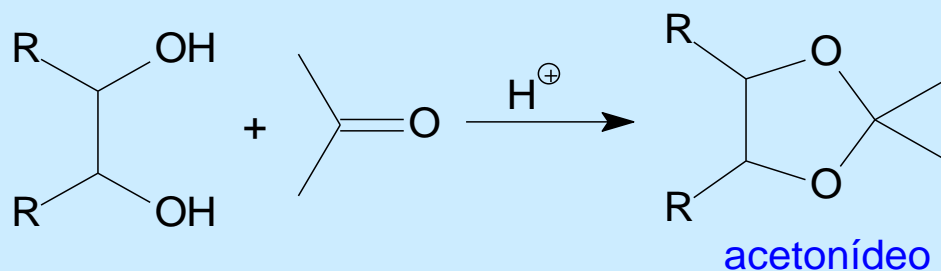
Fontes de Fluor = $\text{Bu}_4\text{N}^{\oplus} \text{F}^{\ominus}$, **HF**

Exemplo de Proteção de Álcoois



Proteção de dióis 1,2 e 1,3

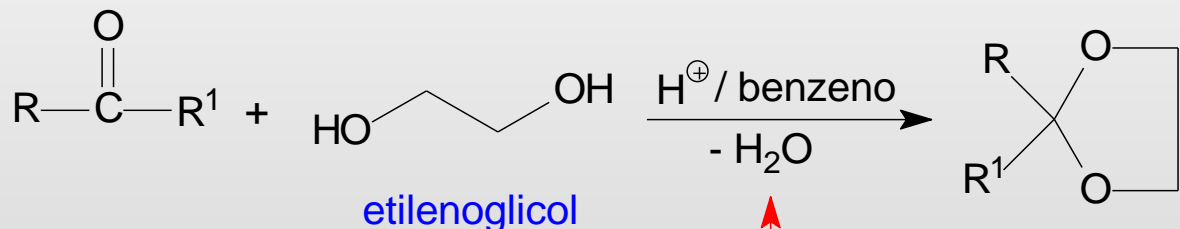
Usa-se acetona, formaldeído, acetaldeído ou benzaldeído. O composto carbonílico mais usado é a acetona.



Resiste às mesmas condições de reação que o grupo tetrahidropirano (bases, organometálicos, oxidantes e redutores); não resiste a condições ácidas. É retirado por hidrólise ácida.

PROTEÇÃO DE ALDEÍDOS E CETONAS

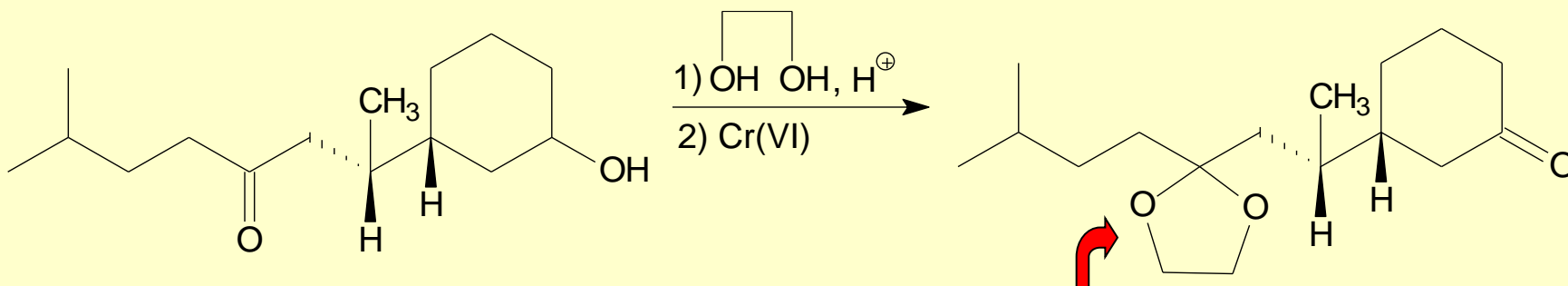
Os mais usados são os Acetais



Resiste a bases, hidretos, oxidantes, hidrogenação catalítica, organometálicos, reagentes de *Wittig*.

destilação azeotrópica de H₂O desloca o equilíbrio para a direita

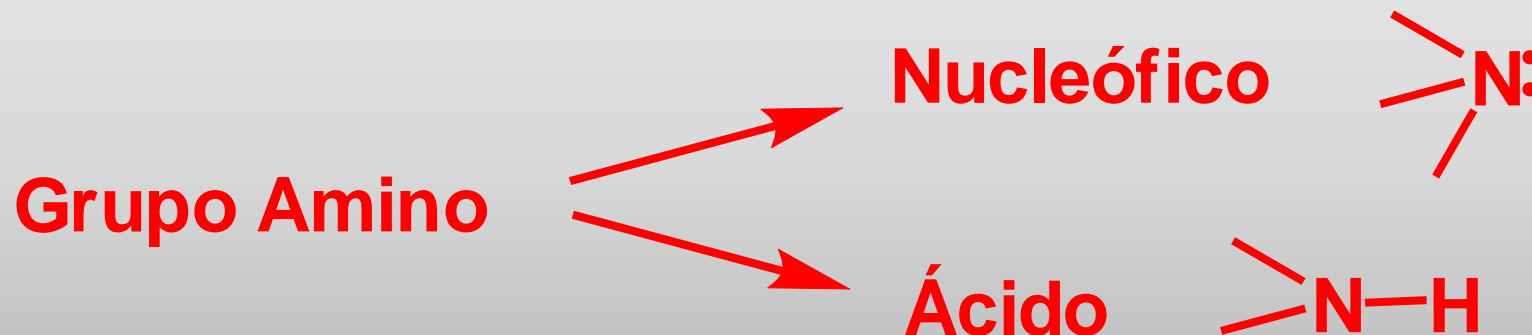
Exemplo:



É facilmente retirado por hidrólise ácida

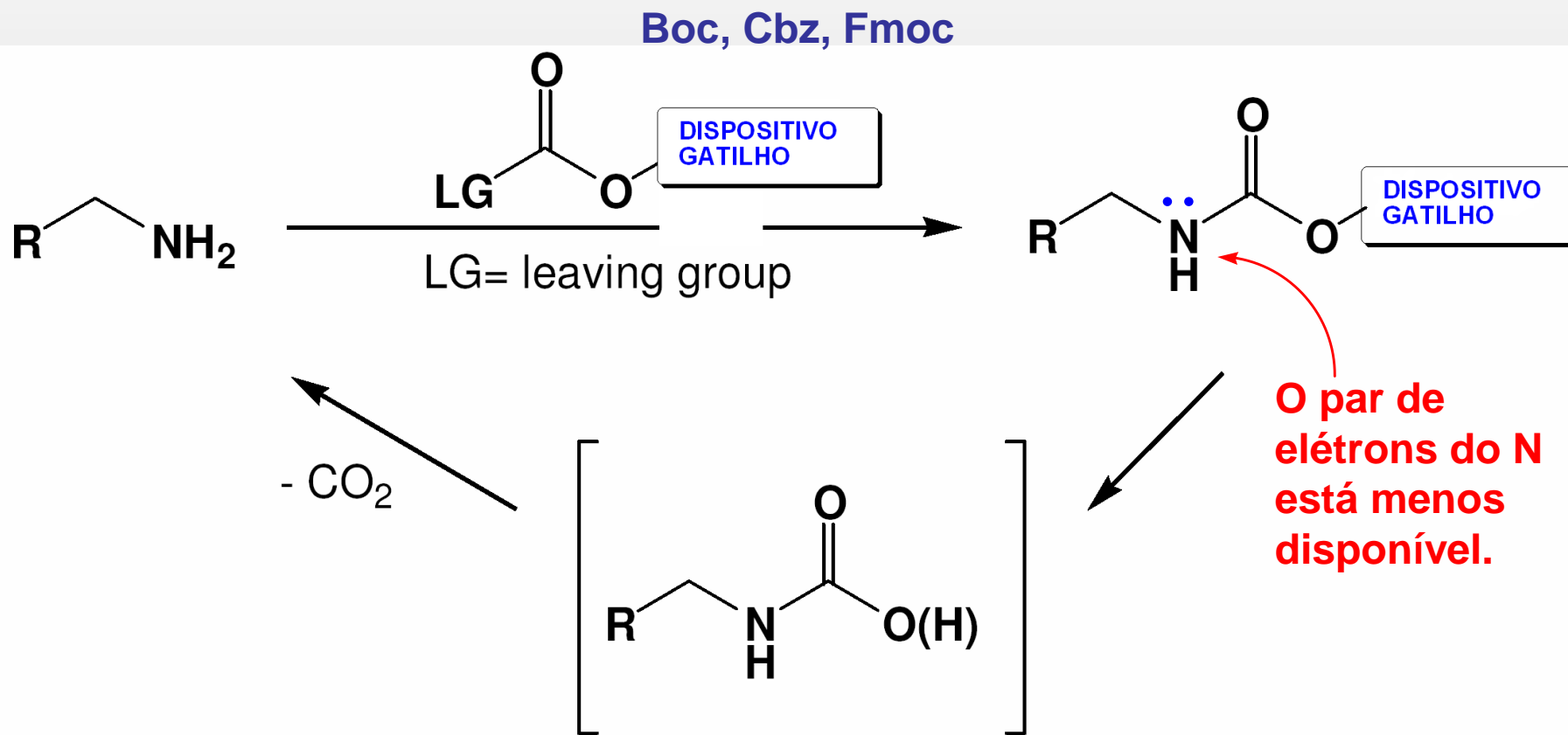
PROTETORES DE AMINAS

As Aminas necessitam ser protegidas por razões similares aos álcoois (embora sejam mais nucleofílicas, e o próton do **NH** da amina é muito menos ácido do que o do **OH** do álcool). Assim, diversas estratégias de proteção utilizadas para os álcoois funcionam, também, para as aminas [Ex. 1. formação de Benzilaminas; 2. conversão para amidas.]



Entretanto, há uma classe distinta de PG geralmente usada para aminas - o **grupo carbamato**. Útil, há diversos diferentes tipos que podem ser removidos sob condições complementares. Todos consistem de um grupo (“dispositivo gatilho”) que é facilmente removido para permitir a perda de CO_2 , regenerando a amina livre.

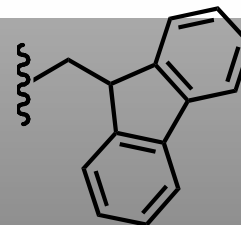
Esq. geral de proteção de aminas como Carbamatos



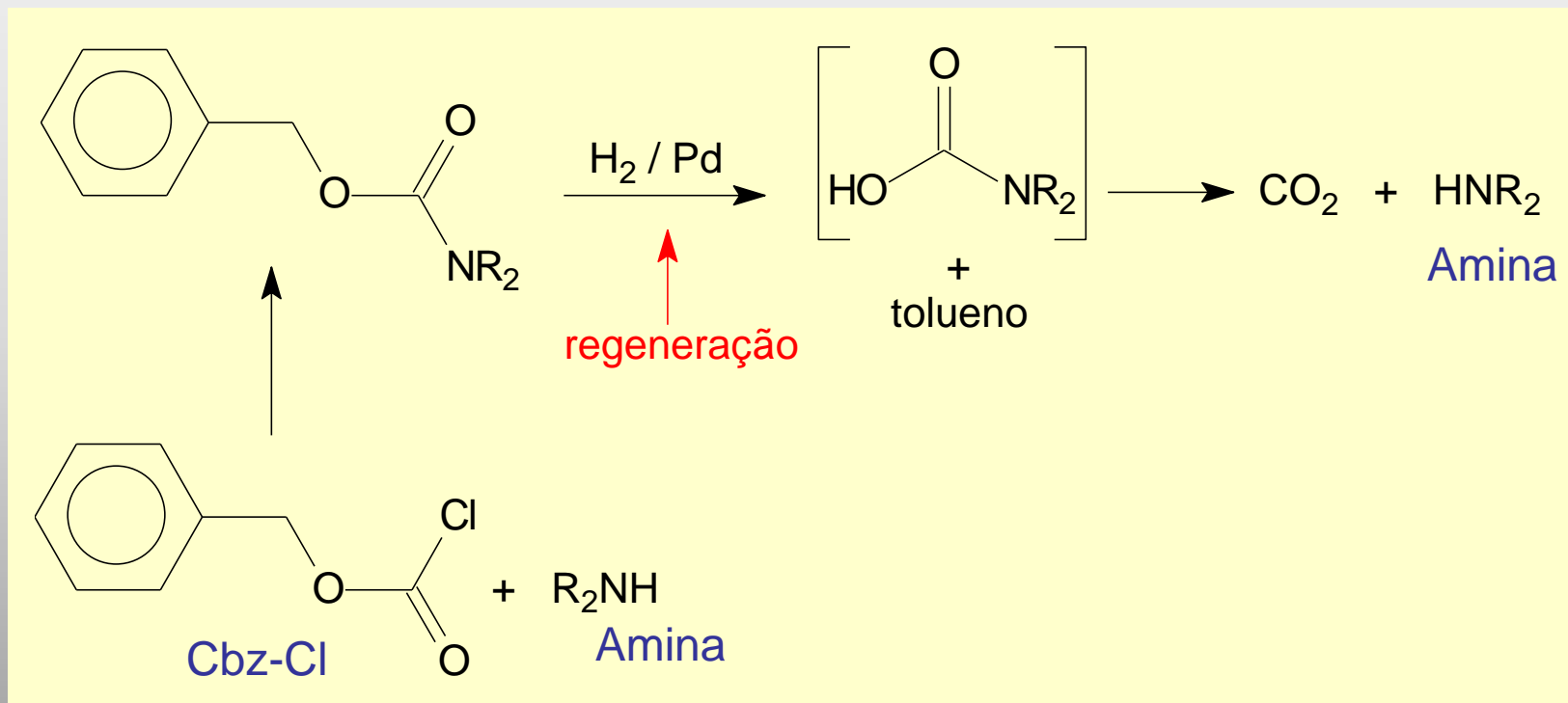
Dispositivo Gatilho

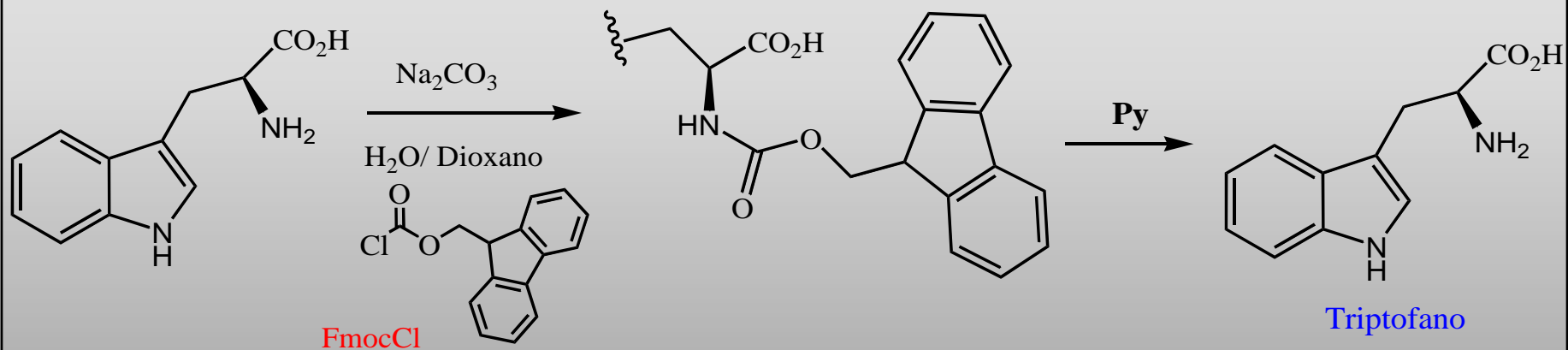
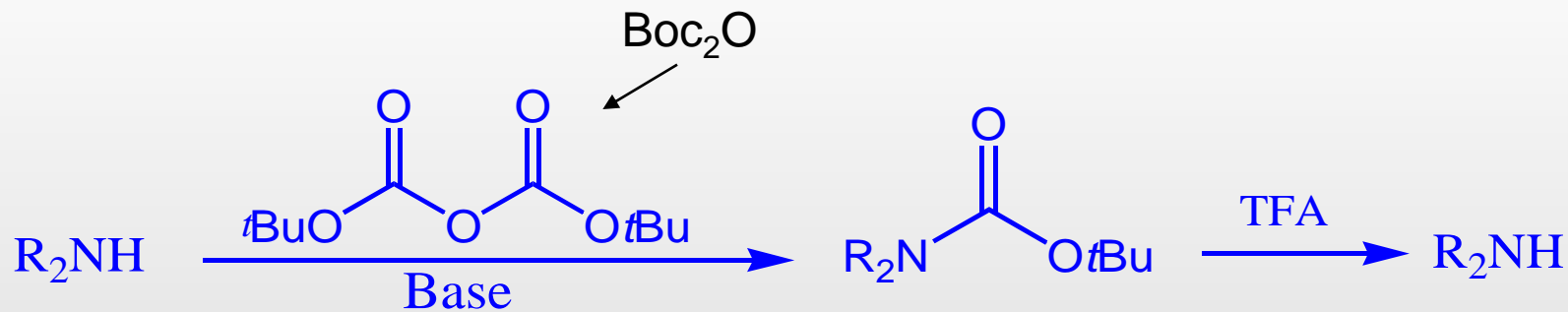
=

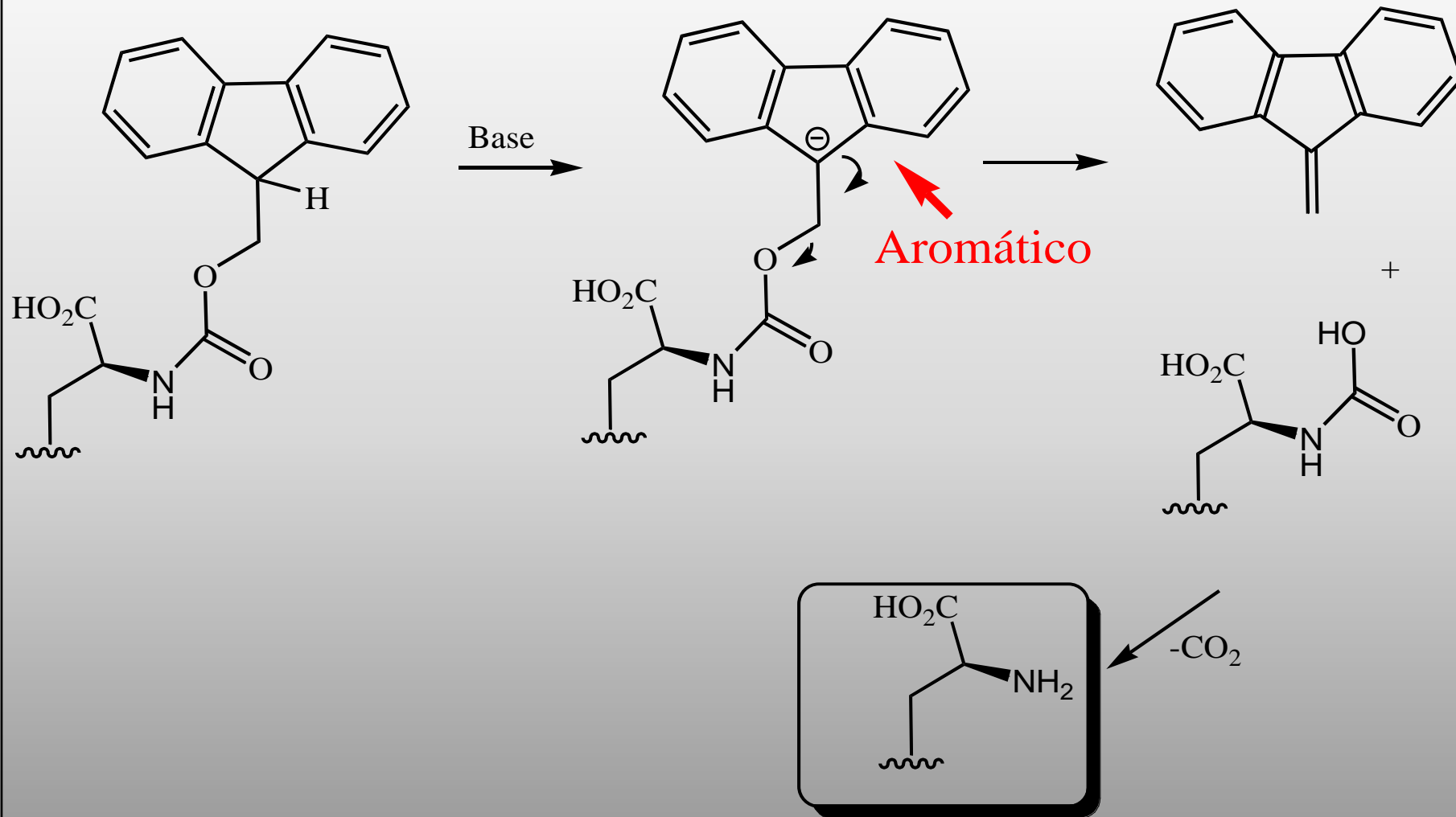
*t*Bu, Benzila,



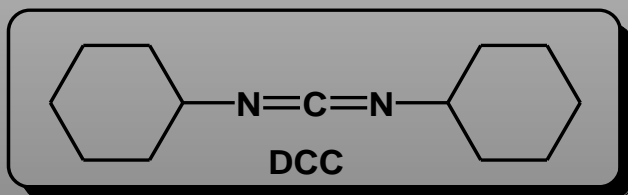
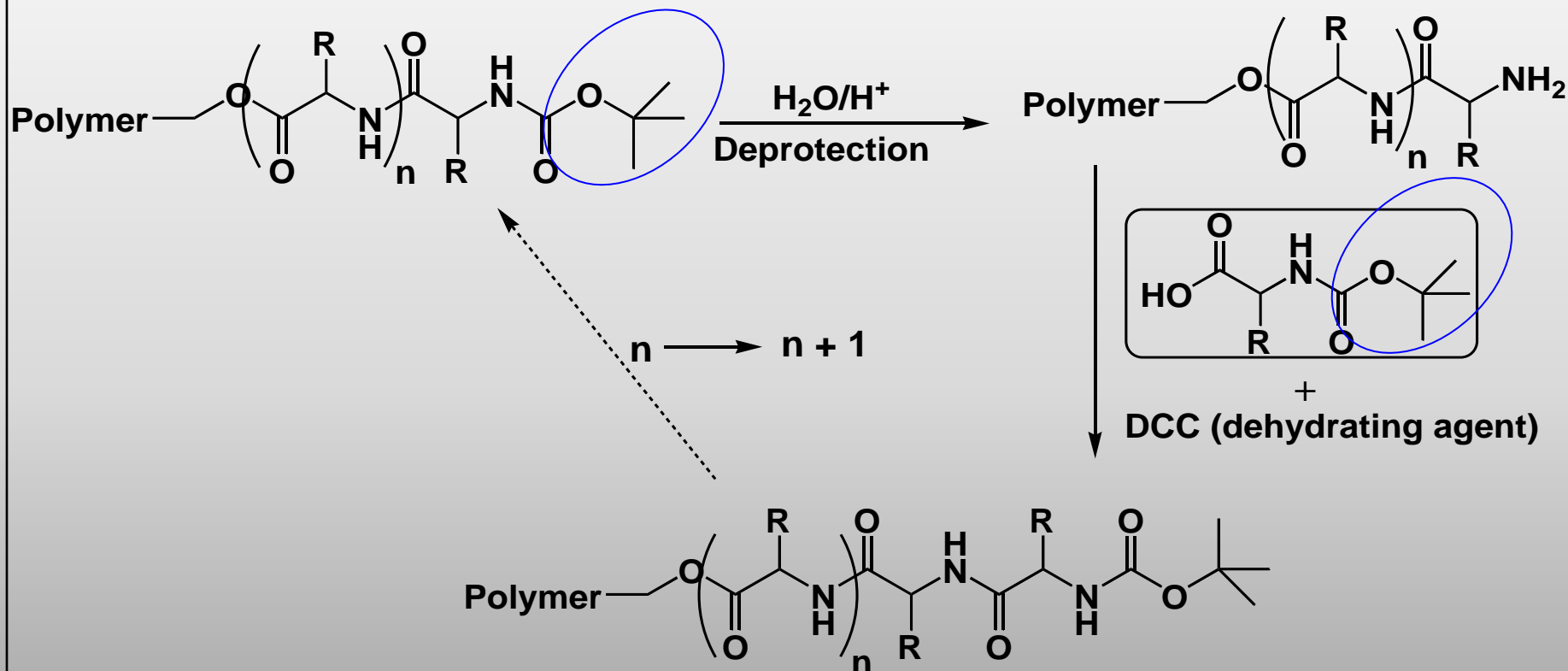
Benzyloxycarbonyl (Cbz)







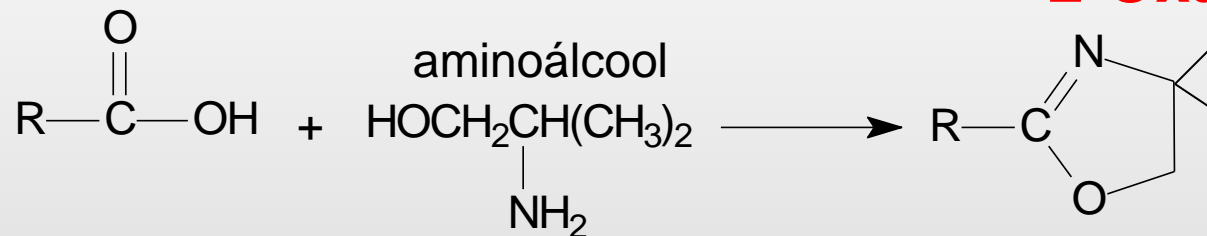
SÍNTESE DE AMINOÁCIDOS EM FASE SÓLIDA



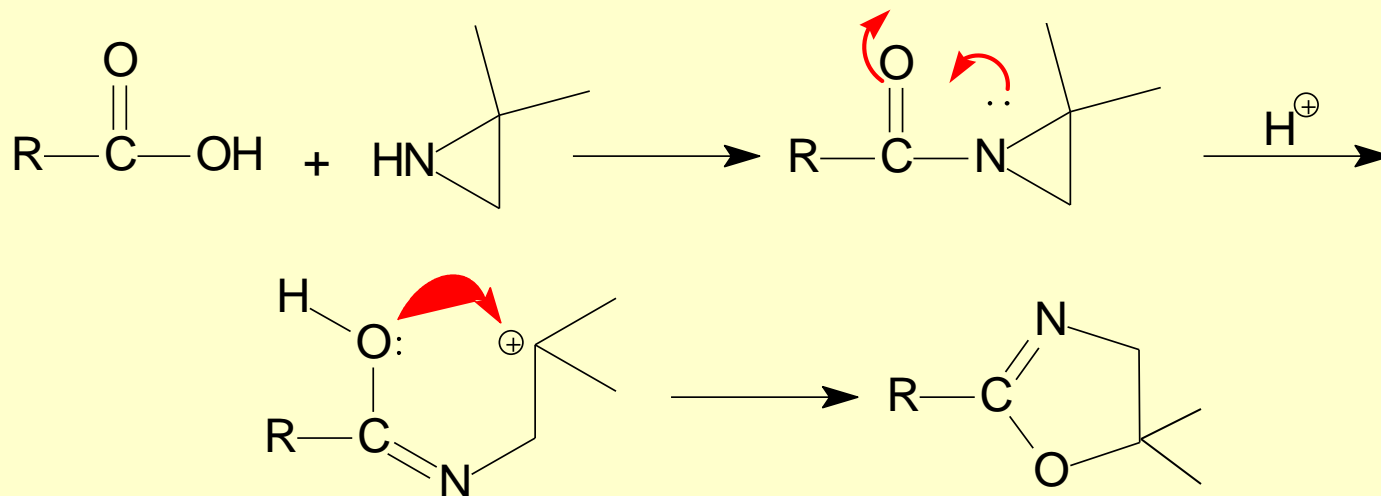
dicyclohexylcarbodiimide,
a versatile dehydrating agent

PROTETORES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

2-Oxazolininas



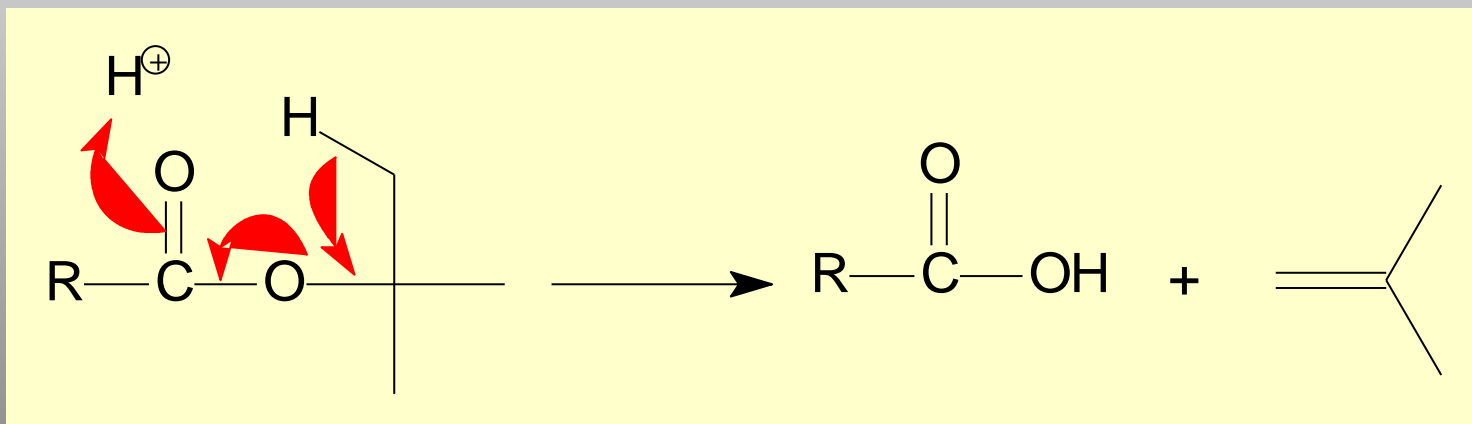
2-oxazolininas são resistentes a reagentes de Grignard e hidretos complexos. Hidrólise ácida de 2-oxazolininas regenera o ácido carboxílico.



Quando apenas o hidrogênio ácido deve ser protegido, o ácido carboxílico pode ser transformado em éster.

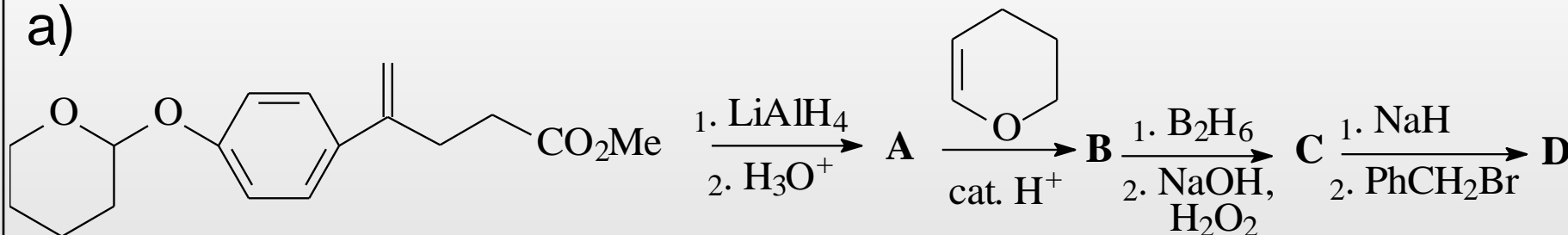
Ésteres etílicos e metílicos são os mais utilizados; usa-se hidrólise *básica* para regenerar o ácido; mais recentemente usa-se Me_3Si em condições *neutras*.

- Ésteres benzílicos: retirado por hidrogenólise com H_2 / cat.
- Ésteres *t*-butílicos: sofrem hidrólise ácida facilmente.



Exercícios

a)



J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 930.

b)

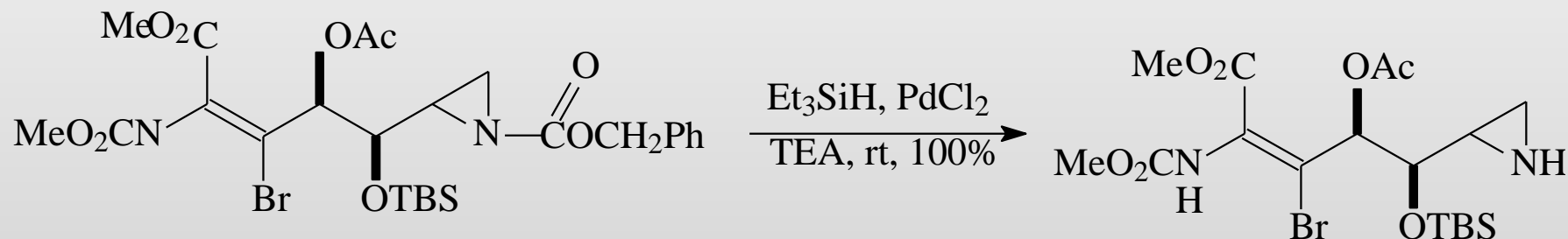
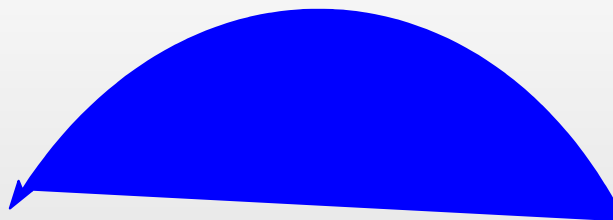
como desproteger ?



J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103,2108

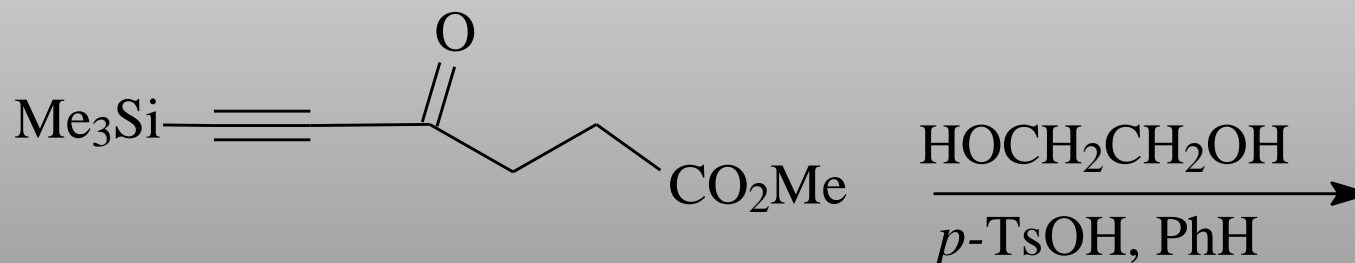
Exercícios

c)



J. Org. Chem. **1992**, *57*, 5813

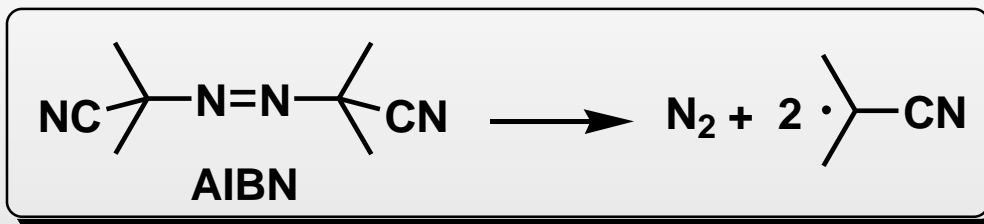
d)



J. Org. Chem., **1984**, *49*, 4786

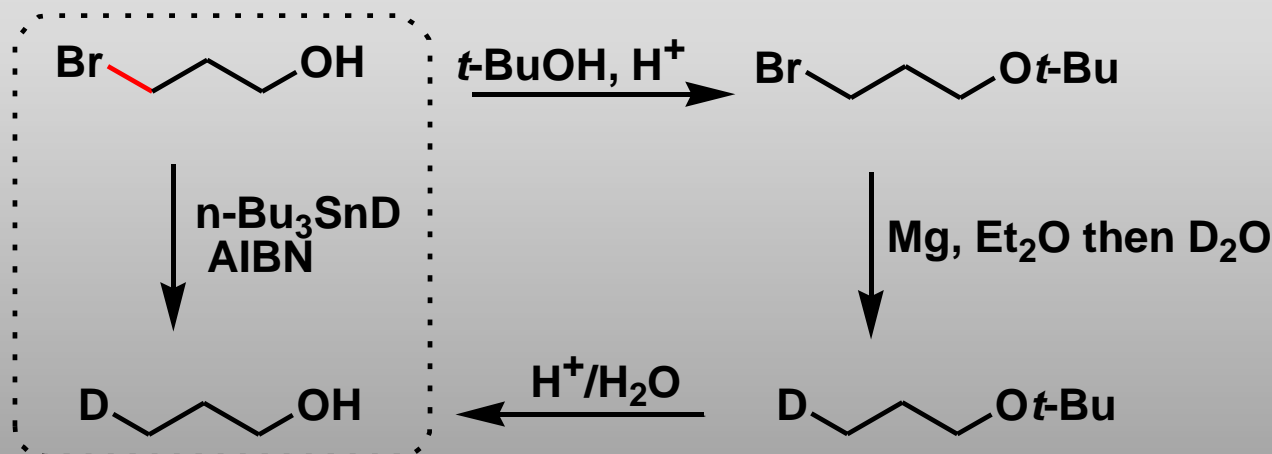
Evitando o uso de grupos protetores

Evitando o uso de grupos protetores



Azo-iso bis-
butironitrila

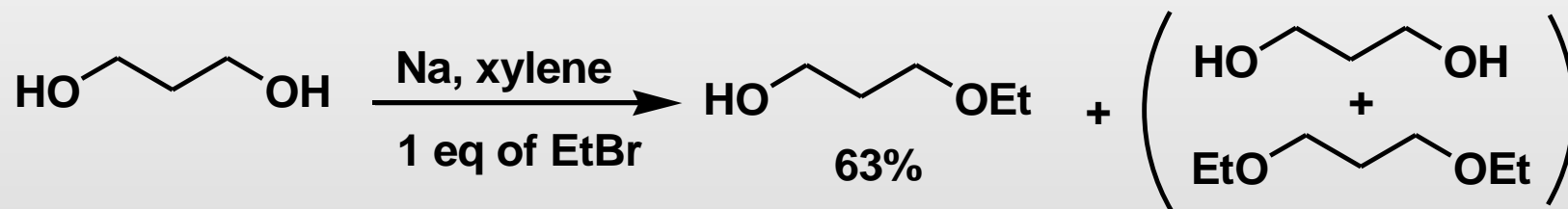
o uso de uma reação radicalar permitiu a transformação de um brometo em deutério na presença de um álcool



sem uso de
grupos protetores

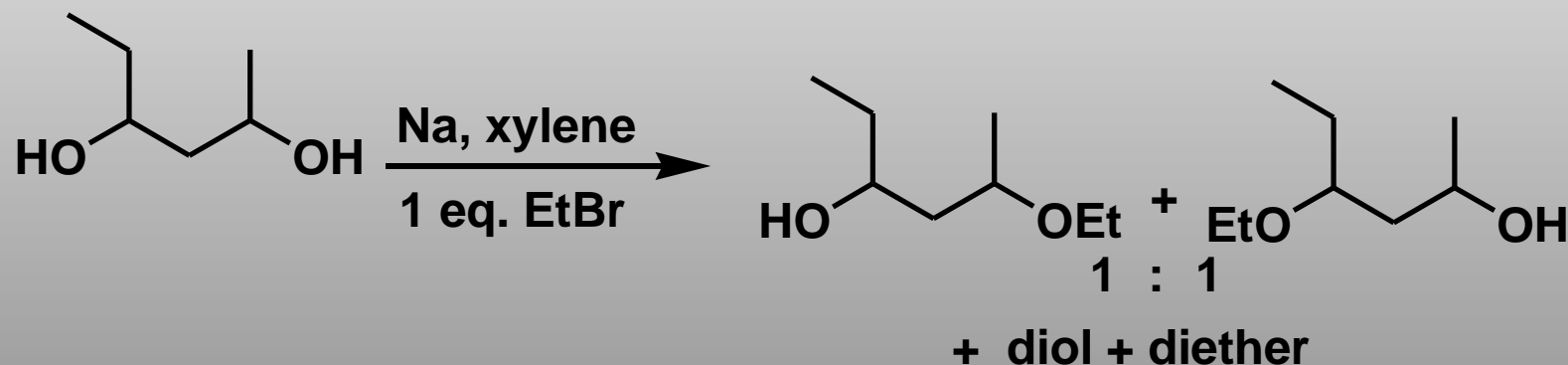
Reação de apenas um de dois grupos funcionais idênticos

Monoalquilação de diois usando um equiv. de brometo de etila



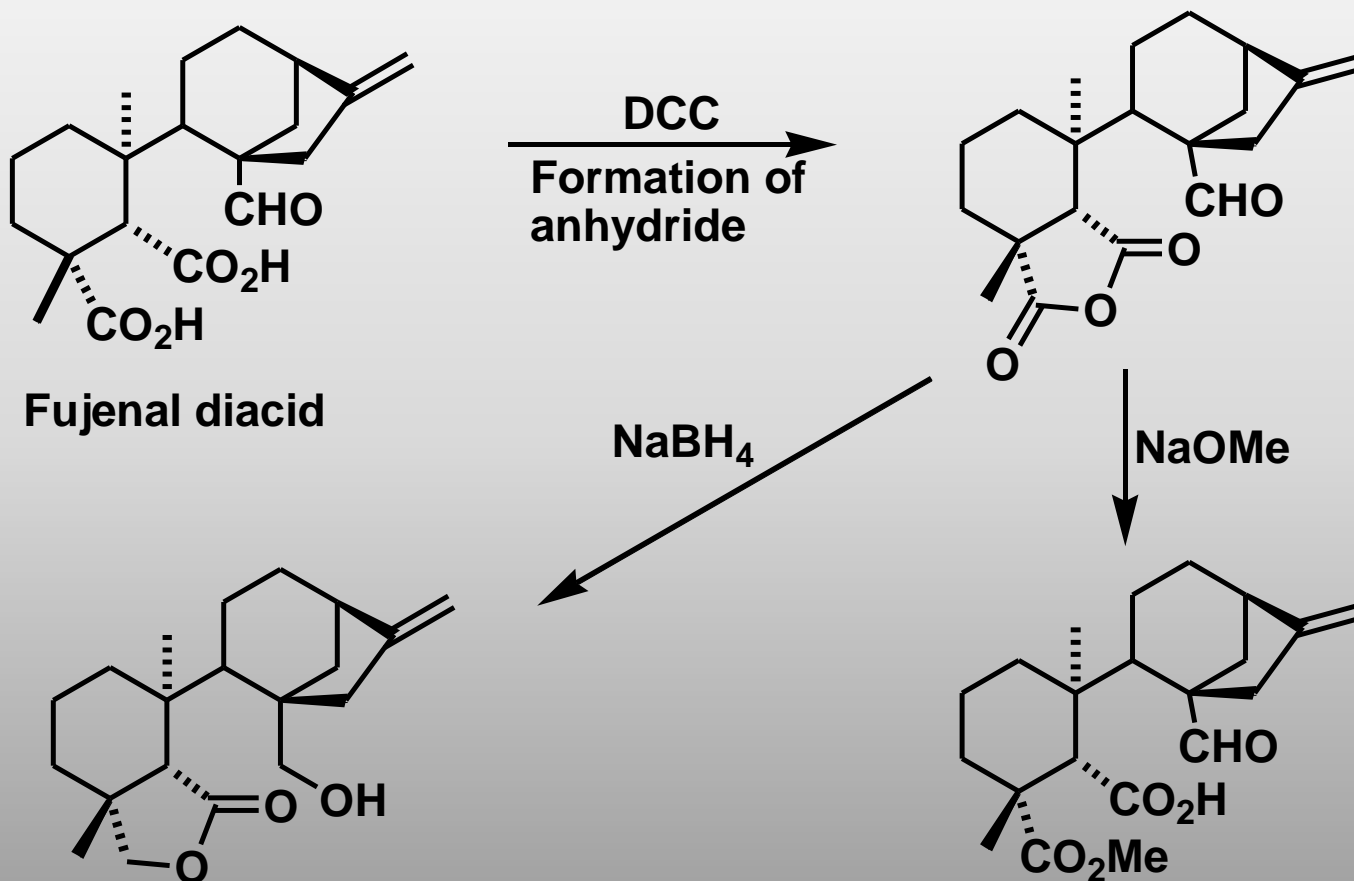
easily separated from
the required product

Diois não simétricos



(difficult to separate)

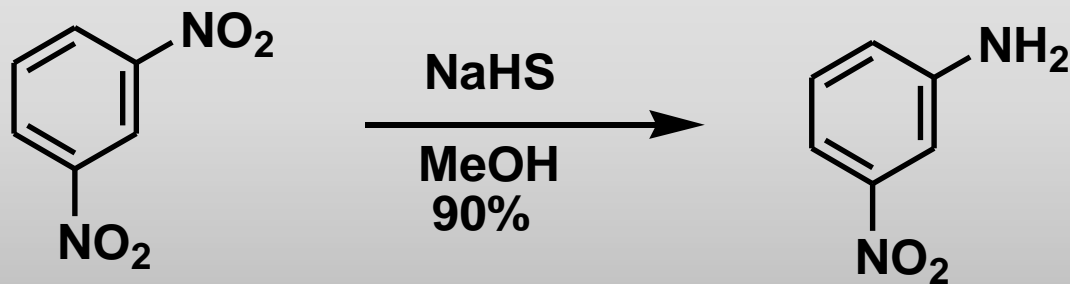
Reação de apenas um de dois grupos funcionais Idênticos



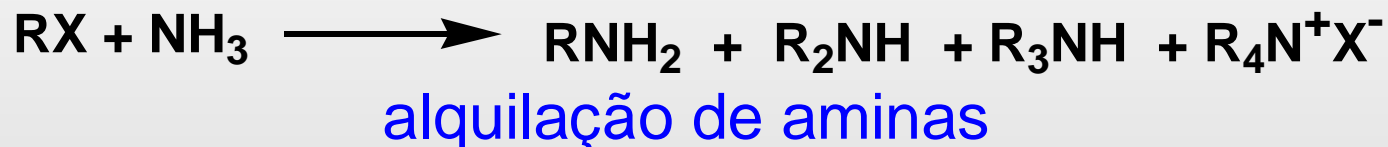
Quimiosseletividade na síntese de produtos naturais

Reação de apenas um de dois grupos funcionais idênticos

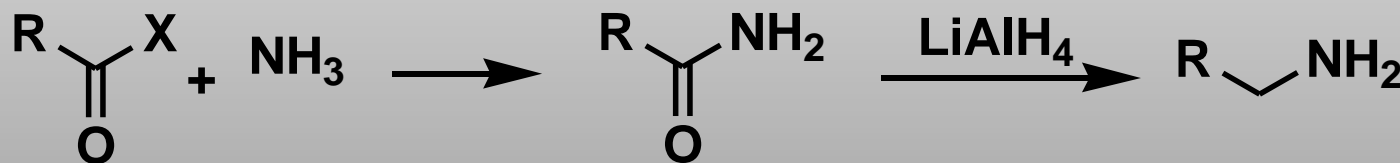
Redução seletiva pela formação de um produto menos reativo



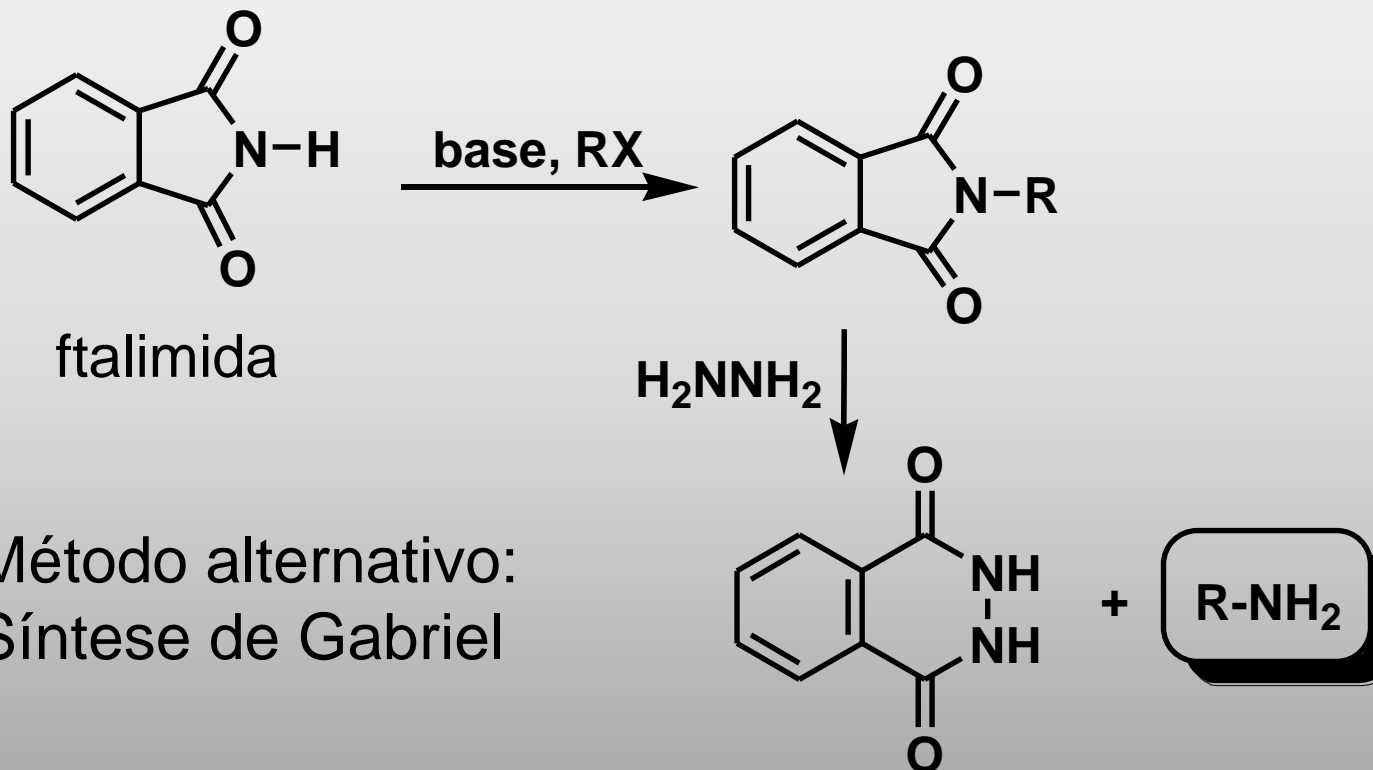
Grupos funcionais que podem reagir duas ou mais vezes



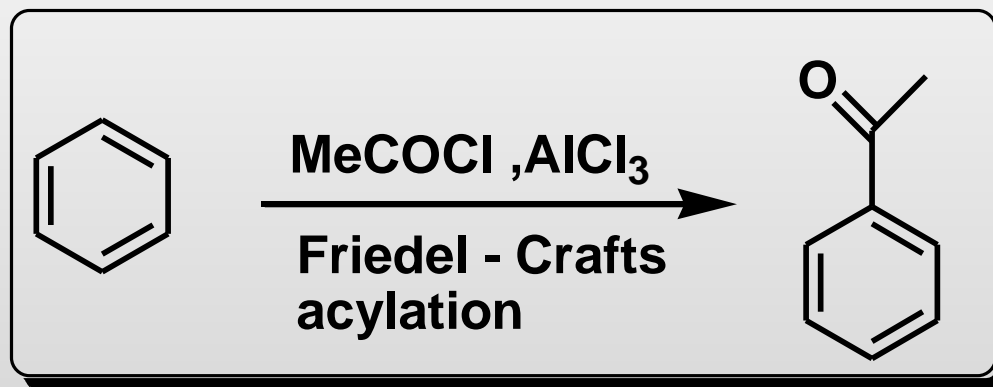
Estratégia para alquilação de aminas



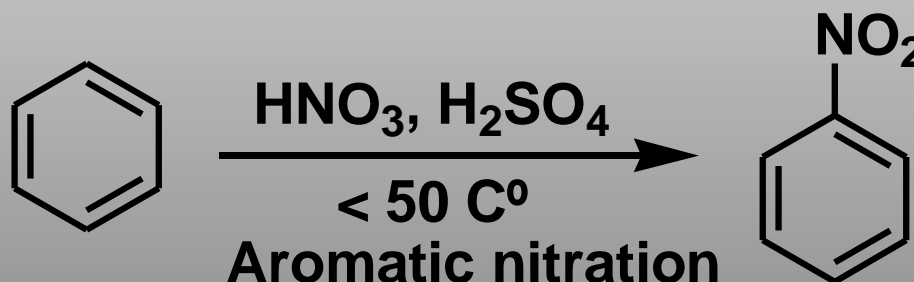
Estratégia para alquilação de aminas



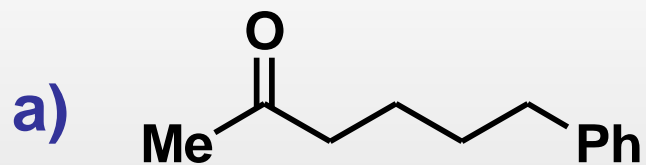
Controle quimiosseletivo na alquilação e nitração de compostos aromáticos



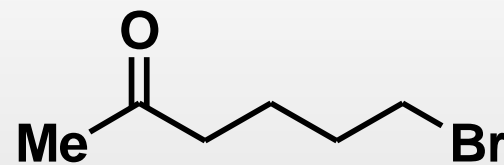
Seletividade conseguida porque o produto é menos reativo que o MP



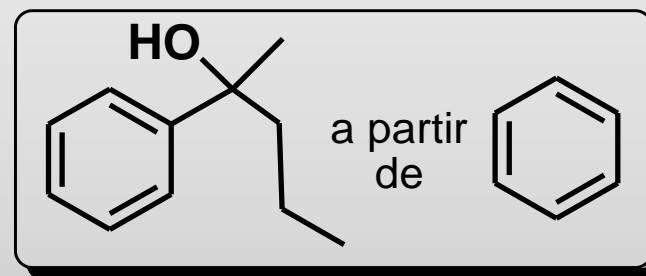
Exercícios



a partir
de



b)



c)

