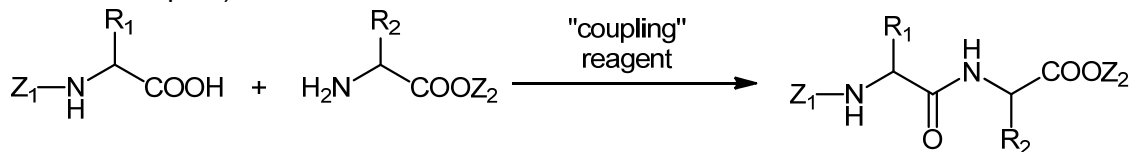


## ZAŠČITNE SKUPINE

Pri organski sintezi se običajno srečujemo z reaktanti z več funkcionalnimi skupinami (polifunkcionalni reaktanti) z enakimi ali podobnimi lastnostmi. Posamezna funkcionalna skupina v prisotnosti drugih lahko le v posebnih reakcijskih pogojih (npr. sinteza paracetamola) reagira selektivno. Običajno se srečamo s problemom, da v danih reakcijskih pogojih reagira več funkcionalnih skupin. Da se nastanku množice produktov izognemo, funkcionalne skupine, ki naj bi ostale nespremenjene, na primeren način pretvorimo v manj reaktivno. To pomeni, da funkcionalne skupine, ki naj ostanejo začasno zaščitimo s t.i. zaščitnimi skupinami. Te naj izpolnjujejo naslednje pogoje:

- **uvajanje:** reagent za uvajanje zaščite naj bo dostopen, sama uvedba naj bo hitra, selektivna in enostavna;
- **stabilnost zaščitne skupine:** zaščitna skupina mora biti stabilna pri različnih reakcijskih pogojih oziroma vsaj pri pogojih, pri katerih poteka načrtovana reakcija ter pri različnih postopkih izolacije in čiščenja spojin;
- **odstranjevanje zaščitne skupine:** zaščitna skupina se mora odstraniti pod specifičnimi (milimi) reakcijskimi pogoji;
- **stranski produkti:** vsi stranski produkti, ki nastajajo pri uvajanju in odstranjevanju zaščite skupine, se morajo dati enostavno odstraniti.

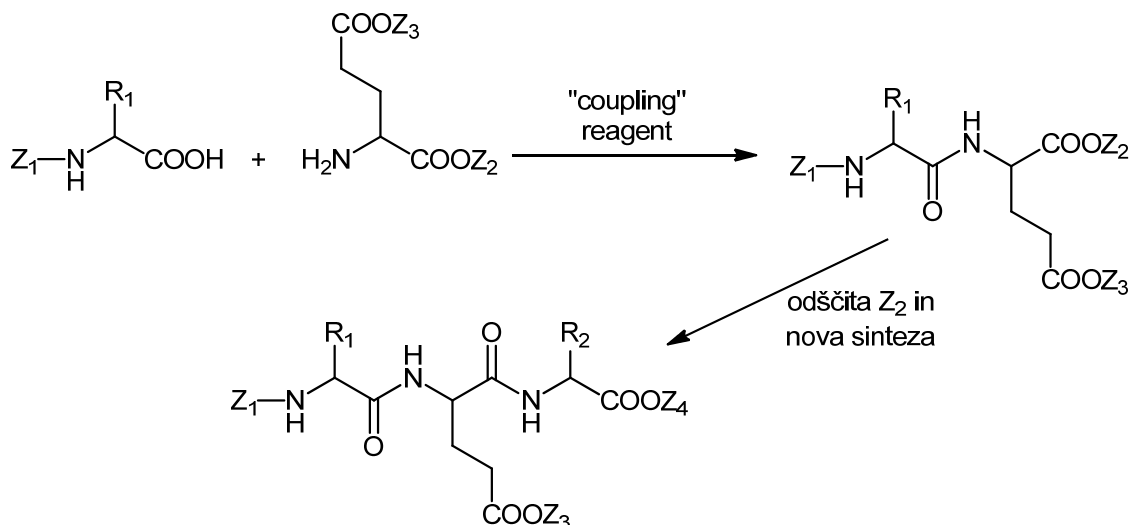
Primer sinteze dipeptida z uporabo aminokislina z zaščiteno amino skupino in aminokislina z zaščiteno karboksilno skupino ( $Z_1$  in  $Z_2$  sta zaščitni skupini za amino skupino oziroma karboksilno skupino):



Sintezo v zgornjem primeru lahko zaključimo ali vodimo naprej na 2 načina:

- če je končni produkt dipeptid, potem je ugodno, da se obe zaščitni skupini odstranujeta pod istimi pogoji in odščita poteče sočasno,
- če želimo nadaljevati sintezo do oligopeptida je ugodno, da se zaščitni skupini  $Z_1$  in  $Z_2$  odstranujeta pod različnimi pogoji, saj sintezo lahko nadaljujemo bodisi na N- ali C-terminalnem koncu peptida.

Če bi bila ena izmed aminokislin glutaminska kislina, bi pri podaljšanju na C-terminalnem koncu morali odščititi zaščito  $Z_2$ , ne da bi ob tem odstranili zaščito  $Z_3$ :



### Farmacevtska kemija III

#### Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje

Iz navedenih primerov lahko ugotovimo, da potrebujemo znanje o:

- zaščitnih skupinah za različne funkcionalne skupine, ki se odstranjujejo pod enakimi pogoji in
- zaščitnih skupinah za enake funkcionalne skupine, ki se odstranjujejo pod različnimi pogoji.

V zadnjem primeru govorimo o **ortogonalnih zaščitnih skupinah** – gre za različne zaščitne skupine za zaščito enakih funkcionalnih skupin, ki pa se selektivno odstranjujejo pod različnimi pogoji. Za vrsto reaktivnih funkcionalnih skupin so razvili zaščitne skupine, ki ustrezajo vsaj večini prej omenjenih pogojev: najpogosteje zaščitimo aminske, hidroksilne, karboksilne in karbonilne skupine. V nadaljevanju podajamo skrčen pregled najpogosteje uporabljenih zaščitnih skupin za posamezno funkcionalno skupino.

#### 1. Zaščita amino skupine

Amini so srednje močne baze in odlični nukleofili, zaradi česar jih moramo zaščititi, kadar imamo opravka z elektrofilom ali s kislimi reakcijskimi pogoji.

##### 1.1 Amidi kot zaščita amino skupine

Amide ponavadi sintetiziramo iz aminov z uporabo kislinskih kloridov ali anhidridov. Amidi so večinoma stabilni tako v kislem kot v bazičnem, zato so običajni amidi le redko primerna zaščita za amino skupino. Izjema so amidi z močnimi elektronakceptorskimi skupinami. Tako v vrsti acetamidov odpornost na kislno hidrolizo pada v naslednjem vrstnem redu:

acetamid < kloroacetamid < dikloroacetamid < trikloroacetamid < trifluoroacetamid.

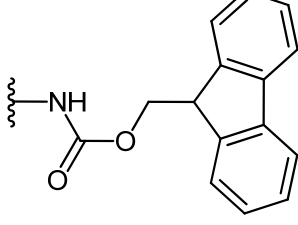
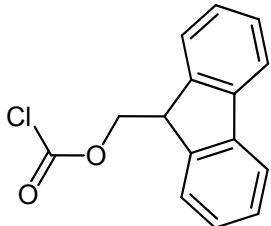
To pomeni, da bomo pri spojinah, kjer smo amino skupine pretvorili v derivate trifluoroacetamida brez težav izvajali reakcije v kislinskih pogojih, v alkalnih pa bomo zlahka odstranili trifluoroacetno skupino.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>Acetamid:</b> <b>-NHCOCH<sub>3</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O</li><li>• CH<sub>3</sub>COCl, baza</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kislina hidroliza (&gt; 1M HCl)</li><li>• hidrazinoliza</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pH 1-12</li><li>• proti oksidantom</li><li>• pri katalitskem hidrogeniranju</li><li>• neobstoja proti organolitijevim spojinam, Grignardovim reagentom</li><li>• <b>agresivni pogoji odščite!</b></li></ul>
<b>Trifluoroacetamid:</b> <b>-NHCOF<sub>3</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ali Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / MeOH, H<sub>2</sub>O</li><li>• NH<sub>3</sub>/MeOH</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• pH 0-9</li><li>• <b>neobstoja v alkalnem vodnem mediju!</b></li><li>• v oksidativnih medijih</li><li>• pri katalitskem hidrogeniranju</li><li>• neobstoja napram hidridom in raznim nukleofilom</li></ul>

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

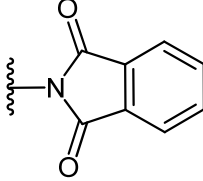
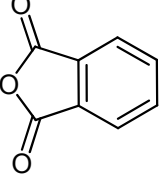
### 1.2 Karbamati

Karbamate ponavadi sintetiziramo iz aminov z uporabo kloroformatov ali dikarbonatov. V nasprotju z amidi se odstranjujejo pod milejšimi pogoji, zato so bolj primerni kot zaščitne skupine.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>t-butil karbamat ali Boc:</b> -NHCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	• ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO) <sub>2</sub> O	• acidoliza (HCl/AcOH ali CF <sub>3</sub> COOH)	• pH 4-12 • pri katalitskem hidrogeniranju • proti hidridom in oksidantom
<b>benzil karbamat ali Cbz</b> -NHCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	• PhCH <sub>2</sub> OCOCl, baza	• H <sub>2</sub> , Pd/C (kat. hidrogeniranje)	• pH 1-12 • proti oksidantom in hidridom
<b>9-fluorenilmetil karbamat ali Fmoc:</b> 	• 9-fluorenilmetil kloroformat (FmocCl), baza 	• organske baze (piperidin, morfolin)	• pH 1-12 • <b>neobstojna v nevodnih raztopinah baz!</b> • proti hidridom in oksidantom • pri kat. hidrogeniranju

### 1.3 Imidi

Imidi so ponavadi zelo stabilne spojine, zato se le redko uporabljajo za zaščito aminske skupine. Izjema so ftalimidi. Amino skupino zaščitimo v obliki ftalimidnega derivata z reakcijo primarnega amina s ftalanhidridom, z reakcijo med primarnim aminom in *N*-etoksikarbonilftalimidom z reakcijo alkil halogenida s kalijevim ali natrijevim ftalimidom. V slednjem primeru gre za uvedbo zaščitene skupine v molekulo (glej sinteze aminov!).

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>*Ftalimid:</b> 	• Ftalanhidrid 	• Močno alkalna hidroliza (> 1M KOH) • Hidrazinoliza	• pH 1-12 • proti oksidantom • pri katalitskem hidrogeniranju • proti hidridom • <b>agresivni pogoji odščitite!</b>

## 2. Zaščita alkoholne (hidroksilne) skupine

Hidroksilne skupine delimo na alifatske (primarne, sekundarne ali terciarne), aromatske, 1,2- in 1,3-diole ter katehole. Reaktivnost hidroksilne skupine je odvisna od narave molekule, kamor je hidroksilna skupina pripeta. Načeloma velja, da je hidroksilna skupina nukleofilna, šibko kislja s pK<sub>a</sub> = 10 (fenoli) -18 (alifatski alkoholi). Zaščititi jo moramo pri reakcijah aciliranja, alkiliranja, halogeniranja, oksidacije, eliminacije vode ter pri reakcijah z Grignardovimi ali organokovinskimi reagenti.

### 2.1 Etri

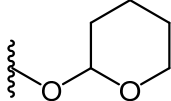
Alkilni etri so ponavadi zelo obstojni. Tako npr. metilne etre odstranujemo pod zelo agresivnimi pogoji, kot so HBr/H<sub>2</sub>O ali z uporabo močnih Lewisovih kislin (BBr<sub>3</sub>) v nevodnih medijih. Zaradi tega metilne etre le redko uporabljamo kot zaščitne skupine, uporabljajo pa

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

se posebni etri. Med temi so pomembni sililni etri, ki sodijo med najbolj občutljive zaščitne skupine za hidroksilno skupino. Njihova uporabna posebnost je v tem, da alkilsilil kloridi selektivno reagirajo s hidroksilno skupino ob prisotnosti aminov. V odvisnosti od substituentov na Si atomu lahko sililne etre razvrstimo po občutljivosti na s kislino ali bazo katalizirano hidrolizo v sledeči vrsti:



Trimetilsililni etri so izjemno nestabilni v vodnih medijih. Ravno pravo mero obstojnosti pa ponujajo *t*-butildimetilsililni etri.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b><i>t</i>-butilni eter:</b> -O <i>t</i> Bu	<ul style="list-style-type: none"> <li>izobuten/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (BF<sub>3</sub> x OEt<sub>2</sub> ali H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidoliza (HCl/AcOH ali CF<sub>3</sub>COOH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;1</li> <li>proti oksidantom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti hidridom</li> <li>proti organokovinskim reagentom</li> <li>bolj obstojni od Boc- ali <i>t</i>Bu-estrov</li> </ul>
<b>benzilni eter:</b> -OCH <sub>2</sub> Ph	<ul style="list-style-type: none"> <li>PhCH<sub>2</sub>Cl, NaH (NaNH<sub>2</sub>, KOH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>2</sub>, Pd/C (kat. hidrogeniranje)</li> <li>Na/NH<sub>3</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;1</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti hidridom</li> <li>proti organokovinskim reagentom</li> <li>težje odstranjevanje od Cbz ali Bn-estrov</li> </ul>
<b>trifenilmetilni ali tritilni eter ali tritileter:</b> -OC(Ph) <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ph<sub>3</sub>CCl, baza, <b>izključno s primarnimi alkoholi!</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidoliza (HCl/AcOH ali CF<sub>3</sub>COOH)</li> <li>H<sub>2</sub>, Pd/C (kat. hidrogeniranje)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;4</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti hidridom</li> <li>proti organokovinskim reagentom</li> </ul>
<b>tetrahidropiranilni eter</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>dihidropiran, pTsOH, Δ, <b>izključno s primarnimi alkoholi!</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidoliza (HCl/AcOH ali CF<sub>3</sub>COOH)</li> <li>vodne raztopine kislin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 6-14</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti hidridom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju, razen H<sub>2</sub>/Pt</li> </ul>
<b><i>t</i>-butildimetilsililni eter ali TBDMSO:</b> -OSi( <i>t</i> Bu(Me) <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>t</i>-BuMe<sub>2</sub>SiCl, baza (piridin, E<sub>3</sub>N)</li> <li><i>t</i>-BuMe<sub>2</sub>SiOSO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup></li> <li>KF</li> <li>AcOH/H<sub>2</sub>O</li> <li>BF<sub>3</sub> x Et<sub>2</sub>O</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Selektivna odščita s fluorida!</b></li> <li>pH 4-12</li> <li>proti oksidantom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti hidridom</li> <li>proti organokovinskim reagentom</li> </ul>

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

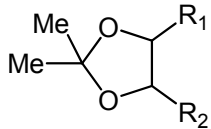
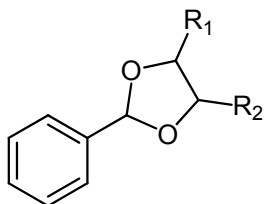
## 2.2 Estri

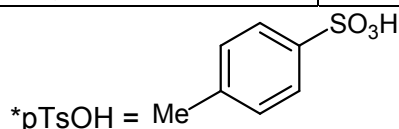
Estri so ponavadi odlične zaščitne skupine zaradi selektivnih in razmeroma milih pogojev odstranjevanja.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>Acetat ali AcO:</b> -OCOCH <sub>3</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O</li> <li>CH<sub>3</sub>COCl, baza</li> <li>AcOC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Et<sub>3</sub>N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH<sub>(aq)</sub></li> <li>NH<sub>3</sub>/MeOH<sub>(aq)</sub></li> <li>kat. NaOMe/MeOH – Zemplénova metoda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 4-8</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti oksidantom</li> <li>neobstojni napram hidridom, organokovinskim reagentom</li> </ul>
<b>Benzoat ali BzO:</b> -OCOPh	<ul style="list-style-type: none"> <li>PhCOCl ali (PhCO)<sub>2</sub>O, piridin</li> <li>PhCOCN, Et<sub>3</sub>N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NaOH/MeOH<sub>(aq)</sub></li> <li>NH<sub>3</sub>/MeOH<sub>(aq)</sub></li> <li>Mg/MeOH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 1-10</li> <li><b>bolj obstojni od acetatov!</b></li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti oksidantom</li> <li>neobstojni napram hidridom, organokovinskim reagentom</li> </ul>

## 2.3 Acetali in ketali – zaščita 1,2-diolov, 1,3-diolov in kateholov

V primeru zaščite 1,2 ali 1,3 diolov in kateholov zaščitimo obe hidroksilni skupini naenkrat s tvorbo acetalov ali ketalov.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>Izopropiliden ketal:</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>aceton, H<sup>+</sup></li> <li>2,2-dimetoksipropan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kisli vodni pogoji (razredčena HCl, AcOH, pTsOH)</li> <li>BCl<sub>3</sub>, Br<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;4</li> <li>v alkalnem</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti hidridom in oksidantom</li> </ul>
<b>Benziliden acetal:</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>PhCHO, kisel katalizator (pTsOH*, ZnCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>2</sub>, Pd/C</li> <li>Na/NH<sub>3</sub></li> <li>Lewisove kisline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;4</li> <li>načeloma v alkalnem, razen izjem</li> <li>proti hidridom in oksidantom</li> </ul>



## 3. Zaščita karbonilne skupine

Karbonilna skupina je dober elektrofil in zato reaktivna funkcionalna skupina, zato jo moramo zaščititi pred nukleofili, organokovinskimi reagenti, reducenti in oksidanti. Zaporedje reaktivnosti karbonilnih spojin je naslednje:

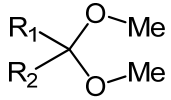
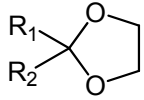
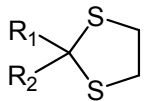
alifatski aldehidi > aromatski aldehidi > neciklični ketoni in cikloheksanoni > ciklopentanoni > nenasičeni ketoni ali disubstituirani ketoni >> aromatski ketoni.

Najpogosteje jo zaščitimo v obliki acetalov ali ketalov, tioacetalov ali tioketalov, manj pa v obliki hidrazonov in oksimov.

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

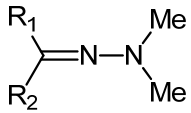
**3.1 Acetali (ketali)**

Acetali (ketali) predstavljajo odlične zaščitne skupine zaradi relativno enostavne hidrolize v kislem.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>Dimetil acetali (ketali)</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>MeOH, kisel katalizator (HCl)</li> <li>Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, baza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kisla hidroliza (pTsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</li> <li>MeSiH<sub>3</sub>, diklorometan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;2</li> <li>v alkalnem</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti hidridom in oksidantom</li> </ul>
<b>1,3-dioksolan</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-hidroksietanol (etilenglikol), kisli katalizator (pTsOH, AcOH, HCl, organske kisline), Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vodne raztopine kislin (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, pTsOH)</li> <li>pTsOH, acetone<sub>(aq)</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH &gt;4</li> <li>v alkalnem</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> <li>proti hidridom in oksidantom</li> </ul>
<b>1,3-ditiolan</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>etan-1,2-ditiol, kisli katalizator (pTsOH, BF<sub>3</sub> x EtO<sub>2</sub>), Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub></li> <li>CuCl<sub>2</sub>, Cu/acetone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-13</li> <li>v alkalnem</li> <li>proti hidridom</li> <li>neodporni na katalitsko hidrogeniranje in proti oksidantom</li> </ul>

**3.2 Hidrazoni**

Hidrazoni so dobro obstojni v različnih vodnih okoljih, reagirajo pa z reducenti in oksidanti, zaradi česar so omejeno uporabni.

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>N,N-dimetilhidrazon</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>N,N-dimetilhidrazin / etanol, AcOH, Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cu(OAc)<sub>2</sub></li> <li>NaIO<sub>4</sub>/MeOH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-13</li> <li>v kislem in alkalnem</li> <li>neodporni na katalitsko hidrogeniranje, proti hidridom (večinoma) in oksidantom</li> </ul>

**4. Zaščita karboksilne skupine**

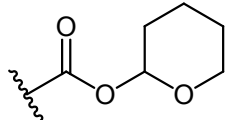
Karboksilne skupine ščitimo zaradi več razlogov:

- karboksilna skupina je kislina, zato lahko vpliva na potek bazično katalizirane reakcije,
- karboksilna skupina lahko v kislem reagira z nukleofili,
- karboksilna skupina (karboksilat) v alkalnem lahko reagira kot kompetitivni nukleofil,
- karboksilne skupine zaradi polarnosti lahko vplivajo na slabo topnost spojin v organskih topilih, z zaščito pa se temu izognemo.

**4.1 Estri**

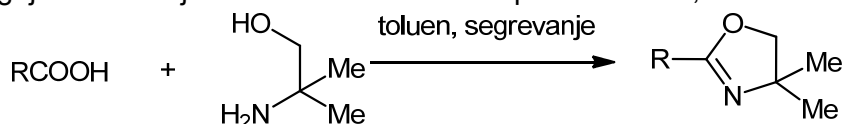
Sinteze estrov so podrobno opisane v poglavju *N*- in *O*-aciliranje. Velja omeniti, da so estri najbolj splošno uporabljana zaščita za karboksilne kisline zaradi hidrolitske nestabilnosti. Estri se v alkalnem zlahka hidrolizirajo (velja za vse estre!), hidrolitska odpornost pa je odvisna od alkilnega (arilnega) substituenta. Estri reagirajo z nukleofili (hidrazin, amini, tBuO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>), hidrolizirajo tudi v kislem ter jih odščitimo z močnimi Lewisovimi kislinami (BBr<sub>3</sub>).

**Farmacevtska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>metilni (etilni) ester:</b> –COOMe(Et)	<ul style="list-style-type: none"> <li>različne metode O-aciliranja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 M NaOH/dioksan, voda</li> <li>1M NaOH/EtOH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 1-10</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti določenim hidridom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> </ul>
<b>t-butilni ester:</b> - COOtBu	<ul style="list-style-type: none"> <li>izobuten/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (BF<sub>3</sub> x OEt<sub>2</sub> ali H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)</li> <li>različne metode O-aciliranja s t-butanolom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidoliza (HCl/AcOH ali CF<sub>3</sub>COOH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 4-12</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti določenim hidridom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju</li> </ul>
<b>benzilni ester:</b> – COOCH <sub>2</sub> Ph	<ul style="list-style-type: none"> <li>BnOH, pTsOH/toluen, Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>H<sub>2</sub>, Pd/C (kat. hidrogeniranje)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 1-10</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti določenim hidridom</li> </ul>
<b>tetrahidropiranični ester</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>dihidropiran, pTsOH, Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>acidoliza (HCl/AcOH ali CF<sub>3</sub>COOH)</li> <li>vodne raztopine kislin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 4-10</li> <li>proti oksidantom</li> <li>proti določenim hidridom</li> <li>pri katalitskem hidrogeniranju, razen H<sub>2</sub>/Pt</li> </ul>

#### 4.2 1,3-oksazolini

V določenih primerih, npr. kadar izvajamo reakcije z močnimi nukleofili ali redukcije s hidridi, zaščita karboksilnih kislin v obliki estrov ni primerna, ker le-ti ravno tako reagirajo v omenjenih pogojih. Rešitev je zaščita karboksilne skupine v obliki 1,3-oksazolina:



Zaščitna skupina	Uvedba	Selektivna odstranitev	Obstojnost
<b>4,4,-dimetil-1,3-oksazolin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-amino-2-metilpropanol/toluen, Δ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCl/EtOH<sub>(aq)</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pH 2-8</li> <li>proti hidridom in oksidantom</li> <li>neobstojni v alkalnem</li> <li>neobstojni pri katalitskem hidrogeniranju</li> </ul>

#### Pomni!

Pri sintezi večfunkcionalnih končnih produktov je izbor ustreznih zaščitnih skupin ponavadi najtežji in najzahtevnejši del realizacije načrtovane sinteze.

Ne glede na tip funkcionalne skupine, ki jo ščitimo pogosto velja, da se zaščitne skupine z enakim alkilnim/arilnim substituentom odstranjujejo pod enakimi pogoji.

**Farmaceutvska kemija III**  
**Vaje in seminarji: Dodatne vsebine za razumevanje**

---

Primeri:

<b>Fragment zaščitne skupine</b>	<b>Selektivna odstranitev</b>
<i>t</i> -butil, tBu-	acidoliza (HCl/AcOH ali CF <sub>3</sub> COOH)
benzil, PhCH <sub>2</sub> - (Bn-)	H <sub>2</sub> , Pd/C (kat. hidrogeniranje)
<i>t</i> -butildimetilsilil (TBDMSO) tBu(Me) <sub>2</sub> Si-	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup></li><li>• KF</li></ul>

**LITERATURA:**

---

1. Bodanszky, M: Principles of Peptide Synthesis. Springer Verlag, Berlin, 1984.
2. March, J.: Advanced organic chemistry, 4<sup>th</sup> ed., John Wiley&Sons, New York, 1992.
3. Greene, T.W.: Protective groups in organic synthesis, J. Wiley&Sons, New York, 1981.
4. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers, P. Organic Chemistry, Oxford University Press, New York, 2001.