

Schutzgruppenstrategien in der Naturstoffsynthese

1 Schutzgruppen

1.1 Begriffsbestimmung und Anforderungen

Bei der Planung und Durchführung mehrstufiger Synthesen – wie sie z.B. zur Darstellung zum Teil sehr komplexer Naturstoffe nötig sind – muss berücksichtigt werden, inwieweit bereits in einem Intermediat vorhandene funktionelle Gruppen mit den Reaktionsbedingungen der nachfolgenden Synthesestufen vereinbar sind. Oftmals ist es notwendig eine funktionelle Gruppe zu modifizieren, um Störungen der nachfolgenden Reaktionen in der Synthesesequenz zu vermeiden. Die zur Modifikation verwendeten Schutzgruppen sind Reste, mit denen bestimmte funktionelle Gruppen eines mehrere aktive Zentren enthaltenden Moleküls so geschützt werden können, dass sie durch nachfolgende Reaktionen nicht verändert werden. Die durch Schutzgruppen nur vorübergehend reaktionsunfähig gemachten funktionellen Gruppen nennt man latent.

Jedes Einführen und Entfernen einer Schutzgruppe bedingt jedoch zwei zusätzliche Reaktionsstufen in der Synthesesequenz, somit beeinflusst die Wahl einer geeigneten Schutzgruppenstrategie die Länge und Effizienz der Synthese.

An eine Schutzgruppe werden im Allgemeinen folgende Anforderungen gestellt:

- Sie sollte unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute in das zu schützende Molekül einzuführen sein, andere funktionelle Gruppen dürfen dabei nicht angegriffen werden.
- Sie muss für die Dauer des Schutzes unter allen Reaktions- und Reinigungsbedingungen stabil sein und sollte einen möglichst stabilisierenden Einfluss auf den Rest des Moleküls ausüben.
- Sie sollte unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute abspaltbar sein, weitere im Molekül vorhandene funktionelle Gruppen müssen dabei unangetastet bleiben.

Zusätzlich sollte eine Schutzgruppe dem geschützten Intermediat vorteilhafte physikalische Eigenschaften – z.B. die Löslichkeit in einem bestimmten Lösemittel – verleihen und so einzuführen und abzuspalten sein, dass die Produkte beider Umsetzungen leicht gereinigt werden können. In der Praxis muss ein Kompromiss zwischen diesen Anforderungen gefunden werden, der den jeweils wichtigsten Ansprüchen Rechnung trägt.

Bei der Planung einer Schutzgruppenstrategie muss neben den auf die Synthese abgestimmten Anforderungen an die Schutzgruppen auch ein aktiver Einfluss auf den Verlauf der Umsetzungen betrachtet werden. So können Schutzgruppen neben ihrer eigentlichen Funktion z.B. zugleich als Auxiliare eingesetzt werden.

1.2 Einteilung von Schutzgruppen

Meist erfolgt die Einteilung von Schutzgruppen nach der zu schützenden funktionellen Gruppe, wie z.B. der Carbonylfunktion, der Alkoholfunktion usw.. Für die Entwicklung von Strategien zum Einsatz von Schutzgruppen erweist sich eine Einteilung nach ihrer Labilität als günstig, hierbei wird insbesondere der Empfindlichkeit der zu schützenden Verbindung Rechnung getragen:

- Säurelabile Schutzgruppen. Die Abspaltung von Schutzgruppen durch säurekatalysierte Hydrolyse zählt zu den häufigsten Methoden; man unterscheidet Schutzgruppen vom Acetal-Typ von Schutzgruppen, bei deren Abspaltung stabilisierte Kationen gebildet werden.
- Basenlabile Schutzgruppen. Bei der Abspaltung von Schutzgruppen unter basischen Bedingungen wird zwischen Schutzgruppen die durch Hydrolyse und die durch β -Eliminierung entfernt werden unterschieden.
- Enzymlabile Schutzgruppen. Enzyme können Schutzgruppen unter milden Bedingungen und mit einer hohen Chemo- und Regioselektivität einführen sowie abspalten und halten immer mehr Einzug in die organische Synthese.
- Weitere Schutzgruppen. Weiterhin gehören fluoridlabile, reduktionslabile, oxidationslabile und photolabile Schutzgruppen sowie Schutzgruppen, die mit Hilfe von Schwermetallsalzen abgespalten werden können, zum Standard in der organischen Synthese.

2 Schutzgruppenstrategien

2.1 Keine Schutzgruppen

Die Einführung und Abspaltung von Schutzgruppen verlängert prinzipiell die Synthese, so dass der Nutzen des Schutzgruppeneinsatzes – z. B. eine höhere Ausbeute durch weniger Nebenreaktionen – gegenüber dessen Nachteilen – z. B. Ausbeuteverluste durch die zusätzlichen Stufen und Reinigungen – abgewogen werden muss. Durch Ausnutzung von Reaktivitätsunterschieden der im Intermediat befindlichen funktionellen Gruppen kann u. U. die Zahl der Schutzgruppenmanipulationen klein gehalten werden.

Dieser Minimalschutz-Strategie steht die Maximalschutz-Strategie gegenüber, bei der möglichst alle funktionellen Gruppen, die Nebenreaktionen verursachen können, durch Schutzgruppen blockiert werden; dies bedingt jedoch meist einen höheren Aufwand für die Herstellung der Syntheseintermediate.

2.2 Platzhalter

Die Wahl der Schutzgruppenstrategie kann durch die Labilität der Syntheseintermediate und eine geringe Auswahl an unterschiedlichen Schutzgruppen für eine spezielle zu schützende funktionelle Gruppe erschwert werden. Oft hilft die Strategie, vorläufig einen Platzhalter für die benötigte funktionelle Gruppe einzuführen. Auf diese Weise wird zwar das Problem, eine weitere Schutzgruppe in der Synthese mitführen zu müssen, nicht umgangen, doch für den Platzhalter kann es durchaus eine größere Zahl an Schutzgruppen als für die letztendlich gewünschte funktionelle Gruppe geben.

2.3 Strategie der Schutzgruppenmuster-Vereinheitlichung

Gegen Ende einer Synthese ist der Einsatz von Schutzgruppen, die unter stark variierenden Reaktionsbedingungen und damit in mehreren Reaktionen abgespalten werden müssen, wegen Ausbeuteverlusten ungünstig. Zudem müssen die jeweiligen Intermediate unter allen zur Deblockierung verwendeten Bedingungen stabil sein.

In komplexen, vielstufigen Synthesen wird daher oft die Strategie der Schutzgruppenmuster-Vereinheitlichung verfolgt. Dabei werden frühzeitig Schutzgruppen verwendet, die gegen Ende der Synthese unter gleichen Bedingungen – d. h. in einer Reaktion – abgespalten werden können.

2.4 Strategie der abgestuften Labilität

Bei der Strategie der abgestuften Labilität werden Schutzgruppen verwendet, die eine gemeinsame, aber unterschiedlich stark ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Reaktionsbedingungen zeigen. Schutzgruppen abgestufter Labilität kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn mehrere gleiche funktionelle Gruppen in dem zu maskierenden Molekül vorhanden sind. Im Prinzip können Schutzgruppen abgestufter Labilität für jede unter 1.2 erwähnte Klasse von Schutzgruppen entwickelt werden.

Die Abb. 1 veranschaulicht das Prinzip: Von den drei Schutzgruppen A', A'', und A''' – die z. B. alle säurelabil sind – könnte die labilste selektiv ohne Angriff der anderen Gruppen abgespalten werden, eine selektive Ablösung einer der anderen Gruppen ist hingegen nicht möglich.

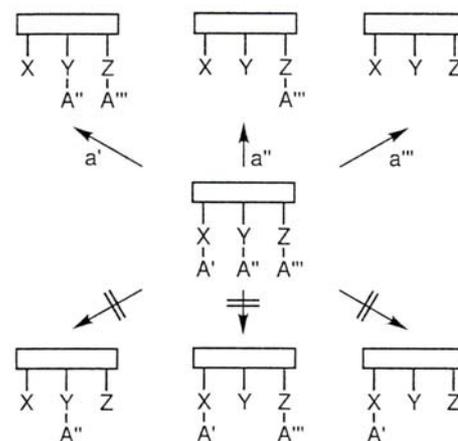


Abb. 1. Abgestufte Labilität. – Schema.

2.5 Strategie der orthogonalen Labilität

Die Strategie der orthogonalen Labilität verlangt den Einsatz verschiedener Schutzgruppen – die unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen abgelöst werden – und gewährleistet somit eine große Flexibilität. Die Abb. 2 veranschaulicht das Prinzip: Drei Schutzgruppen A, B und C – die z. B. durch Fluoridionen, im Säuren bzw. im Basischen angegriffen werden – könnten zu jedem Zeitpunkt der Synthese in beliebiger Reihenfolge selektiv entfernt werden.

Besonders bei multifunktionellen Molekülen wird es schwer, eine entsprechende Zahl orthogonal stabiler Gruppen zu finden. Zudem ist am Ende einer Synthese, in der nur noch wenige funktionelle Gruppen gezielt freigesetzt werden müssen, eine strenge orthogonale Stabilität aller Schutzgruppen unnötig, zumal eine Verlängerung der Gesamtsynthese die Folge wäre. So wird oft in einem frühen Synthesestadium auf die orthogonale Labilität und in einem späteren Stadium auf andere Konzepte gesetzt (siehe 2.3).

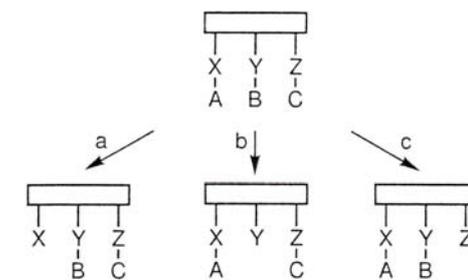


Abb. 2. Orthogonale Labilität. – Schema.

3 Schutzgruppen für die Carbonylfunktion

3.1 Carbonylgruppe

Die Carbonylgruppe ist Aldehyden und Ketonen gemeinsam. Ihre Reaktivität beruht im Wesentlichen auf dem (-)-M-Effekt des Carbonyl-Sauerstoffatoms, welcher das Carbonyl-Kohlenstoffatom zum elektrophilen Reaktionszentrum polarisiert (siehe Abb. 3). Infolgedessen verlaufen die meisten Reaktionen der Aldehyde und Ketone unter nucleophiler Addition am Carbonyl-Kohlenstoffatom.

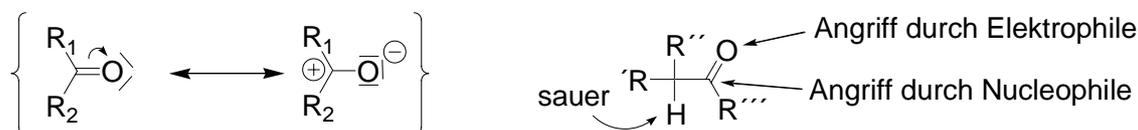


Abb. 3. Carbonylfunktion. – links: (-)-M-Effekt und Polarität; rechts: Reaktionsmöglichkeiten.

Die Carbonylgruppe muss außer gegen starke Nucleophile – einschließlich organometallischer Reagenzien – zudem gegen Säuren, Basen, reduzierenden und einigen oxidierenden Reagenzien geschützt werden.

Aufgrund der abgestuften Reaktivität verschiedener Carbonylgruppen – bedingt durch elektronische und sterische Effekte (siehe Abb. 4) – ist es auch möglich, eine reaktive neben einer weniger reaktiven Carbonylgruppe selektiv zu schützen bzw. im Syntheseverlauf durch gezielte Umsetzung auf Schutzgruppen zu verzichten.

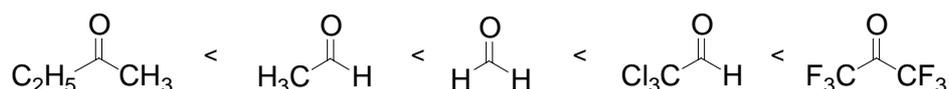


Abb. 4. Abgestufte Reaktivität der Carbonylfunktion. – Ordnung nach zunehmender Reaktivität.

Eine weit verbreitete Methode zum Schutz der Carbonylfunktion gegenüber Hydridreduktion, wässrigen und nicht wässrigen Basen und Nucleophilen – einschließlich Organometallverbindungen – besteht in der Überführung in Acetale. Neben der gängigen Derivatisierung mit Diolen ist zudem die Umsetzung mit Dithiolen, Diaminen, Aminoalkoholen und Aminothiolen zu fünf- und sechsgliedrigen Heteroalicyclen geeignet, wobei aufgrund sterischer Gründe Ketone bevorzugt die Fünfringe und Aldehyde bevorzugt die Sechsringe bilden (1,3-diachsiale Wechselwirkung versus Ringspannung). Acyclische Acetale finden als labilere Spezies Verwendung (s.u.). – Andere Schutzmethoden werden seltener benutzt, möglich ist u. a. der Einsatz von substituierten Hydrazonen und Enaminen; die Entfernung der Schutzgruppe stellt jedoch meist ein nicht leicht lösbares Problem dar.

Als Platzhalter für die Carbonylgruppe dienen Alkohole, die nach ihrer Deblockierung zu Aldehyden oder Ketonen oxidiert werden können.

3.2 Acetalisierung und verwandte Methoden

Für die Darstellung von Acetalen bzw. verwandter Verbindungen stehen eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung, von denen zwei im Folgenden aufgezeigt werden:

- Acyclische Acetale können leicht durch einen säurekatalysierten Austausch mit einem Orthoester – z. B. Trimethylorthoformiat – gewonnen werden (siehe Abb. 5).

Sie sind in der Regel thermodynamisch instabiler als cyclische Acetale und eignen sich somit mit diesen zusammen zum kombinierten Einsatz, um die Strategie der abgestuften Labilität zu verwirklichen.

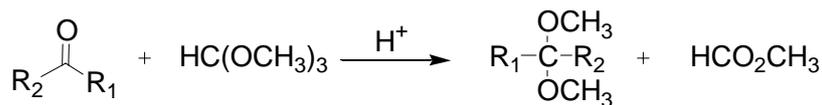


Abb. 5. Bildung acyclischer Acetale durch säurekatalysierten Austausch.

- Einfache Heteroalicyclen werden in Gegenwart eines sauren Katalysators unter azeotroper Entfernung des entstehenden Wassers dargestellt (siehe Abb. 6). Aufgrund der nicht negativen Reaktionsentropie bilden sie sich mit einer höheren Triebkraft als die acyclischen Acetale. Besonders stabil sind aus elektronischerischen Gründen der *O,O*-Acetal-Fünfring und der *S,S*-Acetal-Sechsring.

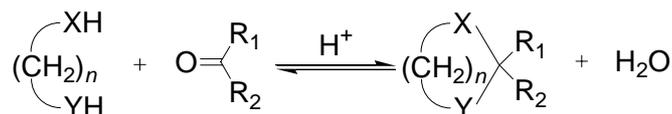


Abb. 6. Heteroalicyclenbildung. – X und Y können unabhängig voneinander O, S oder NH sein.

Die reversible Bildung von *O,O*-Acetalen erfolgt meist durch Mineralsäuren oder Sulfonsäuren, die von *S,S*-Acetalen meist durch Lewis-Säuren katalysiert. *S,S*-Acetale weisen gegenüber *O,O*-Acetalen eine größere thermodynamische Stabilität auf und können zudem leicht mit Quecksilber(II)- oder Silber(I)-salzen in die Carbonylfunktion umgewandelt werden, vergiften jedoch u.U. in der Synthese verwendete Katalysatoren. Durch Umsetzung mit Metallorganylanen ist bei ihnen eine Umpolung des Carbonylkohlenstoff-Atoms möglich, wodurch die Schutzgruppe zum aktiven Zentrum für Reaktionen umgewandelt werden kann.

3.3 Synthesebeispiel

Bei der Darstellung des Prostaglandinvorläufers **4** wurde das Prinzip der abgestuften Labilität von acyclischen und cyclischen *O,O*-Acetalen sowie das Prinzip der orthogonalen Labilität ausgenutzt (siehe Abb. 7). Im Intermediat **1** gelang die selektive Spaltung des Dimethylacetals in nahezu quantitativer Ausbeute unter milden Bedingungen, so dass der freigesetzte Aldehyd **2** zur Verlängerung der Kohlenstoffkette zur Verfügung stand. Die Dithiangruppe im Intermediat **3** wurde anschließend mittels *N*-Chorsuccinimid und Silbernitrat entfernt.

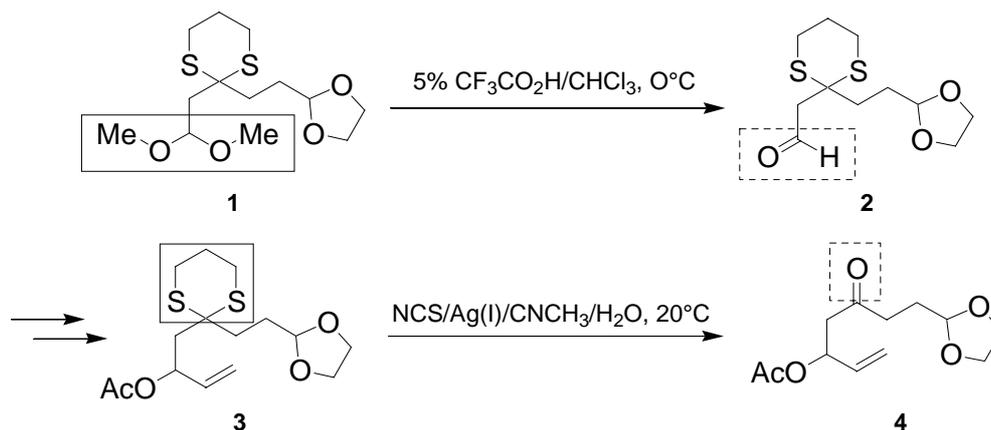


Abb. 7. Strategie der abgestuften und orthogonalen Labilität bei der Darstellung einer Prostaglandinvorstufe gemäß [4].

4 Literatur

- [1] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192-2219.
- [2] T.W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**.
- [3] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [4] R. A. Ellison E.R. Lukenbach, C. W. Chiu, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 499-502.