

МАТЕМАТИЧКА ГИМНАЗИЈА

**МАТУРСКИ РАД**

из ХЕМИЈЕ

ЗАШТИТНЕ ГРУПЕ

**УЧЕНИК**

Дамјан Чубраковић

**МЕНТОР**

Аника Влајић

Београд, јун 2018.

## Садржај

1. Увод .....	- 2 -
2. Заштитне групе .....	- 2 -
2.1. Заштитна хидроксилне групе .....	- 2 -
2.1.1. Алкил-етри .....	- 2 -
2.1.2. Арил-етри .....	- 4 -
2.1.3. Силицијум-етри .....	- 5 -
2.1.4. Ацетали .....	- 6 -
2.2. Заштита карбонилне групе .....	- 7 -
2.2.1. Ацетали (кетали) .....	- 7 -
2.2.2. Тиоацетали (тиокетали) .....	- 8 -
2.3. Заштитне аминок групе .....	- 10 -
2.3.1. Карбамати .....	- 10 -
2.3.2. Амиди .....	- 13 -
2.4. Заштита карбоксилне групе .....	- 15 -
2.4.1. Естри .....	- 15 -
3. Стратегије са заштитним групама .....	- 16 -
3.1. Фотолабилне заштитне групе .....	- 16 -
3.2. „Two-Stage“ и „Safety-Catch“ заштитне групе .....	- 16 -
4. Закључак .....	- 17 -
5. Референце .....	- 18 -
6. Литература .....	- 19 -
7. Списак скраћеница .....	- 19 -

## 1. Увод

Током последњих 20 година, органска хемија се доста развила. Како би се могли синтетисати сложени молекули са великим бројем функционалних група, сваки корак синтезе мора бити врло селективан, тј. само група коју желимо да изменимо сме учествовати у реакцији. Код тоталних синтеза, које имају преко 20 корака, принос сваке реакције је битан, па се реагенси за реакције морају пажљиво бирати.

Једна могућност јесте изабрати реагенс који је сам по себи селективан – реагенс који може да реагује на жељеном месту, али са осталим функционалним групама не реагује због одређених особина, на пример стерне заклоњености, недовољне реактивности, итд. Међутим, овако селективан реагенс често не постоји или није доступан.

Због тога се молекули дериватизује, тј. уводе се заштитне групе које спречавају неке функционалне групе да реагују. Заштитна група мора имати неколико особина: са супстратом гради дериват у добром приносу (без формирања нових стереогених центара) који се лако може одвојити од незаштићеног супстрата; заштитна група мора бити стабилна у условима реакције, и мора постојати начин да се једноставно и селективно одвоји од супстрата, у великом приносу, без коришћења токсичних реагенаса.<sup>1</sup>

Мана употребе заштитних група јесте то што употреба сваке заштитне групе додаје синтези бар два корака (протекцију и депротекцију), а самим тим, и принос реакције. Такође, употребом погрешне функционалне групе може доћи до додатних нус-реакција.<sup>2</sup>

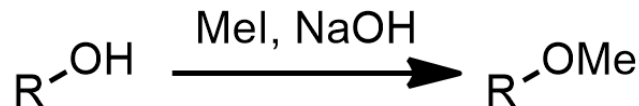
## 2. Заштитне групе

### 2.1. Заштитна хидроксилне групе

Хидроксилна група је врло нуклеофилна, кисела (поготово у случају фенола), и лако се може оксидовати, као и учествовати у разним адицијама и супституцијама. Због ове реактивности битно је заштитити хидроксилну групу пре трансформације молекула.

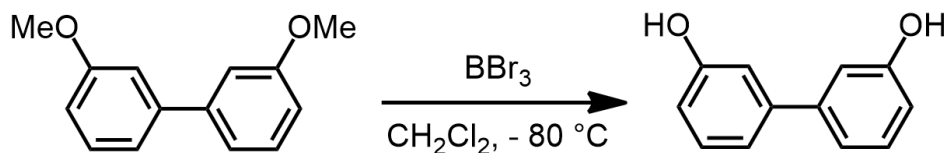
#### 2.1.1. Алкил-етри

Неке од најједноставнијих, а истовремено и најдоступнијих заштитних група за алкоhole јесу мањи алкил-етри. Најпростија заштитна група јесте **метил-етар**. Најчешће се синтетише Вилијамсоновом синтезом, тј. у базној средини, уз метил-јодид.



Слика 1: Формирање метил-етра у базној средини

Мана ове заштитне групе јесте што се отклања под доста грубим условима. Због тога се не користи толико често, сем у случају фенола - феноли заштићени као метил-етри се могу депротектовати под релативно благим условима. Отклањање ове заштитне групе са фенола врши се помоћу Луисових киселина, нпр. алуминијум-хлорида ( $\text{AlCl}_3$ ), бор-трихлорида ( $\text{BCl}_3$ ) или бор-трибромида ( $\text{BBr}_3$ ).<sup>3</sup>



Слика 2: Депротекција фенола Луисовом киселином

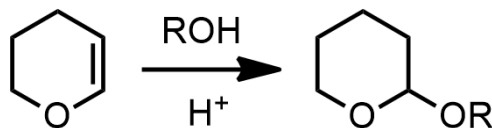
**Метоксиметил-етри** (MOM,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{R}$ ) су једни од најпростијих заштитних група ацеталног типа. Главна предност MOM етара јесте то што се врло лако уводе, а имају приличну стабилност. Протекција се врши слично као код метил-етара, у базној средини помоћу хлорометил-метил-етра (MOMCl). Депротекција се може извести на више начина, нпр. коришћењем халосилана (нпр.  $\text{Me}_3\text{SiBr}$ ).

Феноли заштићени MOM групом могу се депротектовати у врло благим условима, уз натријум-хидрогенсулфат на силика-гелу, у метилен-хлориду.<sup>4</sup>

**Тетрахидропиранил-етри** (THP) су једни од првих заштитних група за алкоhole, а користе се у великој мери и данас, због низа позитивних особина. THP група се лако уводи, дихидропиран потребан за заштиту је јефтин, прилично је стабилан у већини

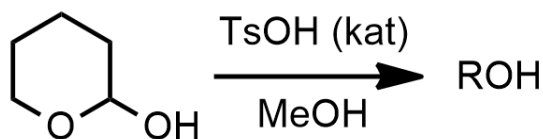
услова, и коначно, лако се отклања. Стабилна је у врло базним условима, и могу се користити органометали и литијум-алуминијумхидрид без нарушавања ове групе.

Увођење групе се врши тако што се, уз одговарајући катализатор, у алкохол дода дихидропиран, као и киселина (углавном толуен-сулфонска киселина), у метилен хлориду.



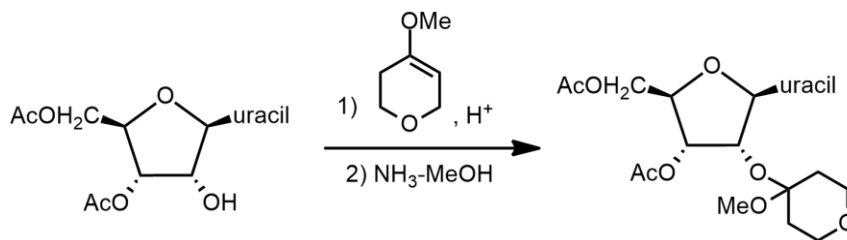
Слика 3: Формирање тетрахидропиранил-етра

Депротекција се врши такође у киселим условима, уз метанол, тако да долази до алкохолизе.



Слика 4: Депротекција алкохола заштићеног ТНР-етром

Проблем може настати уколико је алкохол хиралан, јер при протекцији настаје још један хиралан центар услед несиметричности дихидропирана. Заштићено једињење онда формира дијастереомере. Због тога је нађен симетрични аналог ТХП заштитне групе: тетрахро-4-пирон.<sup>5</sup> Он је симетричан, па не формира дијастереоизомере.

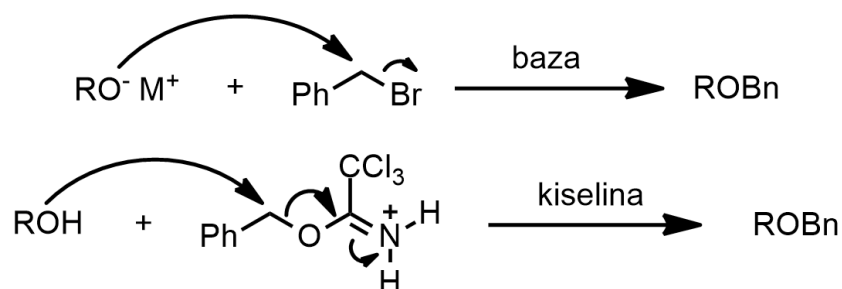


Слика 5: Заштита хидроксилне групе симетричним реагенсом

## 2.1.2 Арил-етри

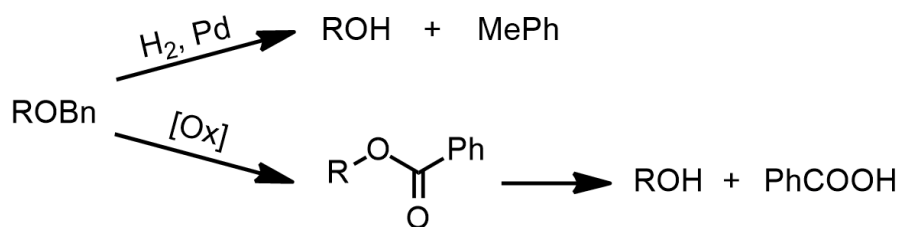
**Бензилни-етри** (*BzOR*) су једна од најчешће коришћених група за заштиту алкохола. Стабилни су на већину реагенаса, сем на водоник и одређене халогене.

Протекција се врши најчешће Вилијамсоновом синтезом етара, користећи врло доступан бензил-хлорид или бензил-бромид као реагенс. Уколико је супстрат нестабилан у базним условима, протекција се може вршити и у киселим условима, уз бензил-трихлороацетимидат.



**Слика 6:** Синтеза бензил-етара на два начина, у бази и киселини

Депротекција се може вршити на два начина. Прва могућност је додавањем водоника уз катализу паладијумом, дајући алкохол и толуен. Друга могућност јесте оксидација бензилног етра до естра, који се затим у базним условима хидролизује до алкохола и бензоеве киселине.



**Слика 7:** Уклањање бензил групе хидрогенизацијом и оксидацијом

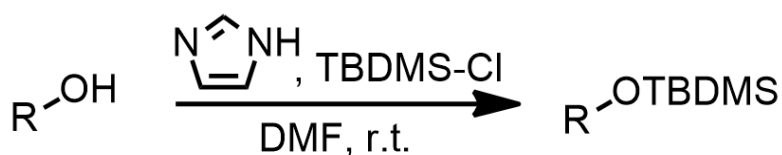
Додатне могућности донела је модификација ове групе, 2-нитробензил група, која омогућава депротекцију радијацијом од 308 nm. Ово је врло корисна опција у биолошким системима где би хемијска депротекција била немогућа.<sup>6</sup>

### 2.1.3. Силицијум-етри

Постоје бројне заштитне групе које формирају силил-етре, али неки, као што је триметилсилил-етар, нису довољно стабилни. Протекција је слична у свим случајевима: силил-хлорид и аминска база реагују са алкохолом. Депротекција је генерално блага, јер су силил-етри осетљиви на флуоридне јоне, услед афинитета силицијума за флуор.

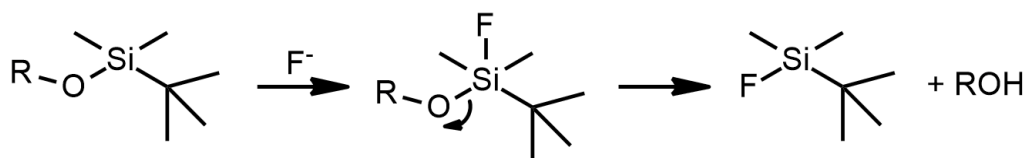
**Терц-бутилдиметилсилил-етри (TBDMS-OR)** су једни од најпознатијих силицијумових заштитних група за алкоhole. Ова група је 10000 пута стабилнија у воденој средини од триметилсилил-етар групе, највећим делом због стерне заклоњености.<sup>7</sup>

Протекција се врши помоћу терц-бутилдиметилсилил-хлорида, као и одговарајуће аминске базе, најчешће 4-диметиламинопиридина (DMAP) или формамида (DMF).



Слика 8: Заштита алкохола као силицијумовог етра

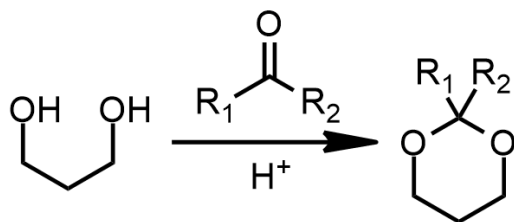
Депротекција је врло блага, уз тетрабутиламонијум-флуорид (TBAF). Јон флуора нуклеофилно напада силицијумов атом. Силицијум због празних d орбитала може да има 5 веза, али убрзо се издваја алкокси-група, тј. депротектован алкохол. Вучна сила ове реакције јесте настајање јаке везе Si-F (565 kJ/mol).



Слика 9: Принцип разлагања терц-бутилдиметилсилил-етра

#### 2.1.4. Ацетали

1,2-диоли и 1,3-диоли се могу заштитити у виду ацетала. Ово је нарочито корисно у раду са полихидроксилиним једињењима попут шећера. Видети поглавље о карбонилној заштити.



Слика 10: Заштита 1,3-диола у виду цикличног ацетала

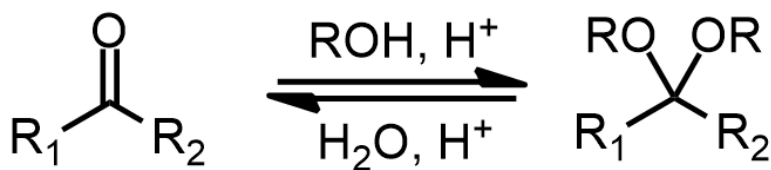
## 2.2. Заштита карбонилне групе

Карбонилна група се сматра најбитнијом групом у органској хемији. Омогућава стварање нових С-С веза, добијање алкохола и карбоксилних једињења, итд. Из ових разлога неопходно је врло селективно заштитити ову групу, пошто је осетљива на бројне реагенсе. Карбонилна група се преводи у ацетале, тј. кетале (цикличне и ацикличне), затим дитиоацетале (дитиокетале), као и одређене цијанохидрине.

### 2.2.1. Ацетали (кетали)

Ацетали су врло стабилни у базним, неутралним и благо киселим условима. Отпорни су на јаке базе, као и на јаке нуклеофиле, који представљају највећу опасност за карбонилну групу. Такође су отпорне на оксидативна средства.

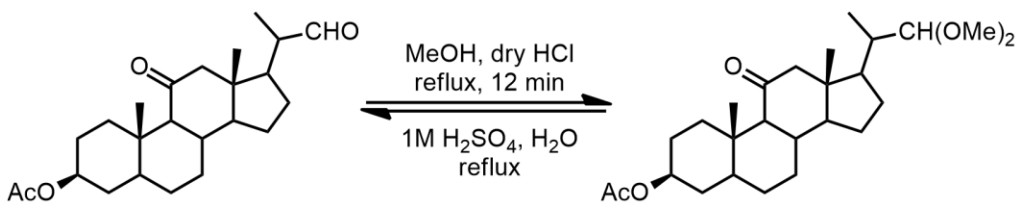
Ацетали се праве додавањем одређеног алкохола у раствор супстрата, у киселој средини, уз вишак алкохола и уклањање воде. За депротекцију користи се бишак воде, опет у киселој средини. Једна од предности ове методе заштите јесте доступност алкохола, као и њихова ниска цена. Као киселина се најчешће користи TsOH.



Слика 11: Реакција настајања ацетала

**Диметил-ацетали** се често користе због своје једноставности. Један од примера јесте корак у синтези кортизола. на овом примеру се може видети и кратко време реакције.<sup>8</sup>

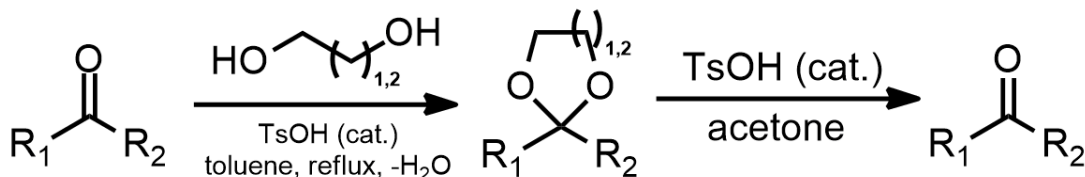




**Слика 12:** Селективна заштита алдехидне групе у присуству кето групе

Циклични ацетали показују додатну стабилност. Одабиром диалкохола, тј. величином прстена цикличног ацетала може се променити брзина хидролизе ацетала.

**1,3-диоксолани** и **1,3-диоксани** су најчешће коришћени за заштиту карбонилних група. Пружају заштиту од свих нуклеофила и база. Формирају се додавањем 1,2-етандиола и 1,3-пропандиола у супстрат, уз Луисову киселину као катализатор. 1,3-диоксани су стабилнији, али обе групе једињења се користе.



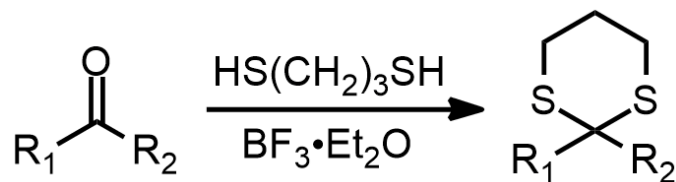
**Слика 13:** Протекција и депротекција кетона у виду цикличних ацетала

### 2.2.2. Тиоацетали (тиокетали)

Тиоацетали имају одређене предности у односу на ацетале. Једна од најбитнијих предности тиоацетала јесте стабилност у киселој средини. Мана тиоацетала јесте то што се теже уклањају, тј. за депротекцију су често потребни екстремнији услови, па се због тога ова група углавном депротектује на крају синтезе. Још једна мана тиоацетала је осетљивост на оксидациона средства.

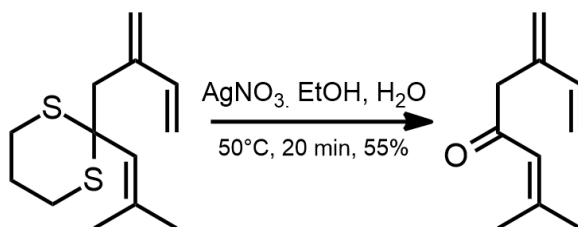
**1,3-дитиолани** и **1,3-дитиани** се најчешће користе, јер су најстабилнији и најједноставнији за увођење (по аналогији са диоксоланима и диоксанима).

Формирање се одвија по истом механизму као и код ацетала, уз Луисове киселине као што су  $\text{BF}_3$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$  итд.



Слика 14: Формирање 1,3-дителиана из карбонила и цикличног дителиола

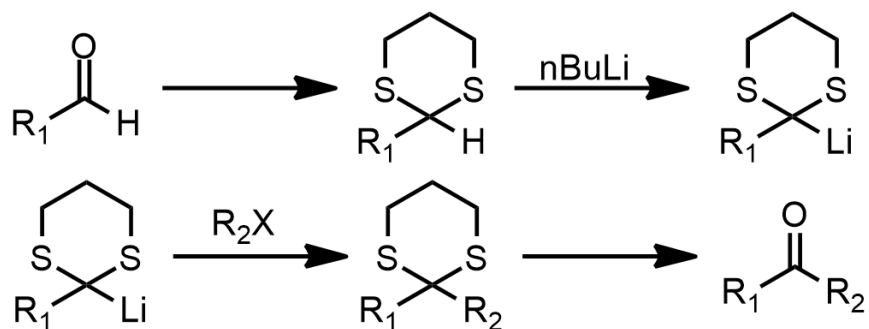
Депротекција се може вршити оксидацијом. Приказан је корак синтезе феромона тврдокрилца *Ips Confusus*, где се уклања тивоацетална заштитна група.<sup>9</sup>



Слика 15: Оксидативна депротекција кетона феромона

Уклањање тивоацеталне групе се може извршити и помоћу соли живе(II), због афинитета сумпора за живу - по теорији меких и тврдих киселина и база (Пирсонова теорија киселина и база, HSAB теорија), сумпор је мека база, а жива мека киселина, па одлично интерагују.

Додатна предност ових заштитних група јесте то што су дителиани врло корисни реагенси. На пример, дителиани алдехида се могу депротонувати јачим базама као што је *n*-BuLi, градећи нуклеофилни органолитијум. Ово једињење може се алкиловати, да би при депротекцији дало кетон. Ова реакција је позната као *Corey-Seebach* реакција.

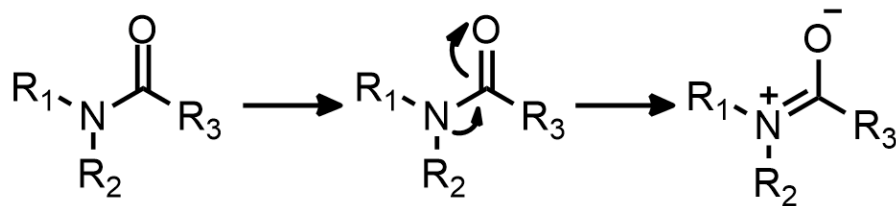


### Слика 16: Превођење алдехида у кетоне преко 1,3-дитианског интермедијера

Карбонилна група се такође може уклонити када је у форми дитиана. Довољно је додати Рејни-никл.

### 2.3. Заштитне аминок групе

Амини се често морају заштитити током реакција на другим функционалним групама, због нуклеофилности азота, тј. азотовог слободног пара електрона. Када се амин преведе у амид (>NCOR) или карбамат (>NCO<sub>2</sub>R), азотов слободни пар електрона се делокализује, и тиме се смањује реактивност (нуклеофилност) азота.

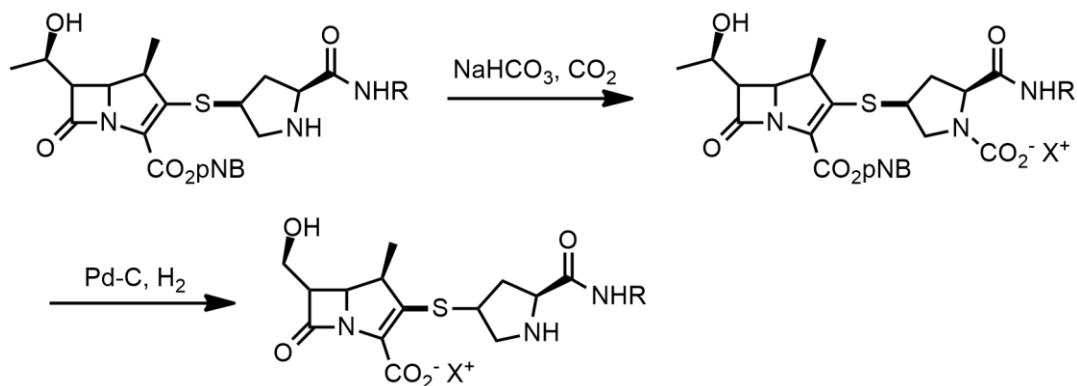


Слика 17: Резонанција код амида

#### 2.3.1. Карбамати

Угљен-диоксид се може користити за заштиту амина. Амин нуклеофилно напада угљеников атом у угљен-диоксиду, градећи најједноставнији карбамат. Ово није честа заштитна група, али понекад може бити прилично корисна.

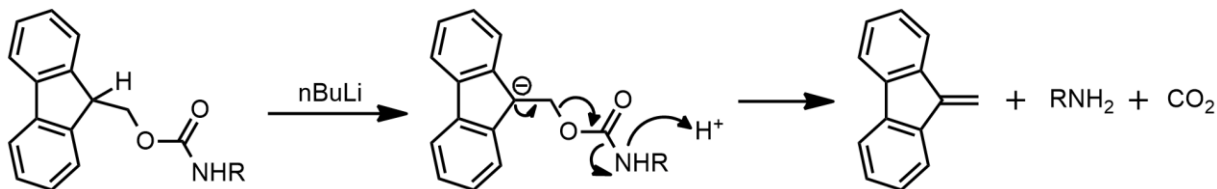
У следећем примеру може се видети примена ове заштитне групе, у реакцији редукције 4-нитробензилестра. Амини деактивирају Pd-C, па је зато аминок група преведена у карбамат.<sup>10</sup>



Слика 18: Заштита секундарног амина угљен-диоксидом, у виду карбамата

**9-Флуоренилметил-карбамати** (Fmoc-NR<sub>2</sub>) су једни од најпознатијих заштитних група за аminer. Врло су стабилни у киселим условима, па се у присуству Fmoc заштитне групе могу уклонити Boc и сличне групе. Делимилно је стабилна на хидрогенизацију.

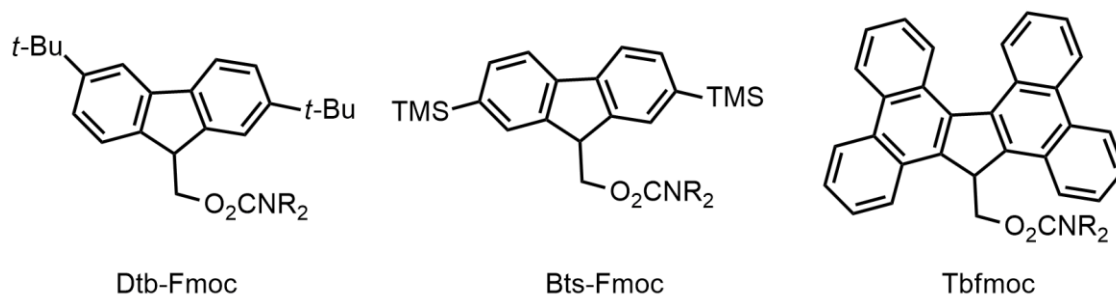
Протекција се врши додатком Fmoc-Cl, а депротекција се врши додатком јаке базе. Након депротоновања настаје карбанјон стабилизован коњугацијом, који се распада на алкен, угљен-диоксид и амин. Вучна сила ове реакције је управо настајање гаса.



Слика 19: Разградња Fmoc карбамата у присуству базе

Сем Fmoc-а, користе се и његови бројни деривати. На пример, 2,6-ди-*t*-бутил-9-флуоренилметил карбамати (Dtb-Fmoc) и 2,7-бис(триметилсилил)флуоренилметил карбамати (Bts-Fmoc) се користе јер су растворљивији.

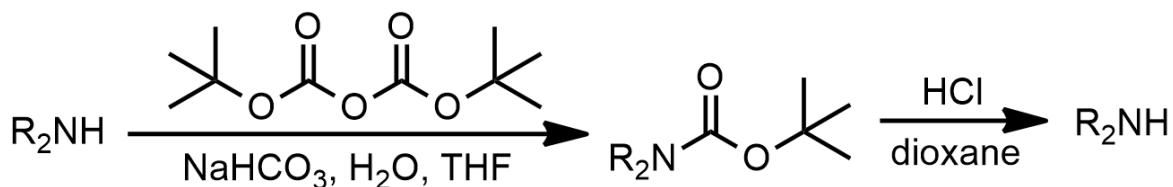
17-тетрабензо[а,с,г,и]флуоренилметил карбамати (Tbfmoc) се такође користе, јер због великог ароматичног система снажно интерагују са одређеним угљеничним колонама за хроматографију. Синтетисана су како би се пептиди лакше раздвајали на колони.



Слика 20: Три деривата Fmoc групе

**Терц-бутил-карбамати** (BOC-NR<sub>2</sub>) се бирају код синтеза пептида и хетероцикала, за заштиту амина. Релативно су стабилни на базе, и генерално, сматрају се нереактивним дериватима.

Формирају се најчешће мешањем амина са (BOC)<sub>2</sub>O, у тетраhydroфурану, води или алкохолу, уз благо загревање. Депротекција се врши хлороводоничном киселином.

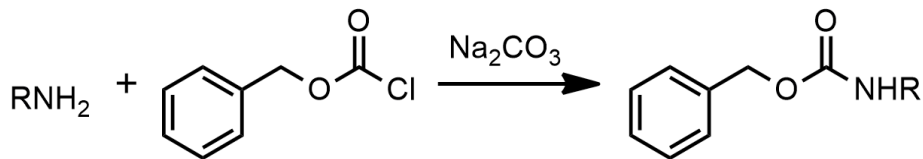


Слика 21: Пример BOC протекције и депротекције секундарног амина

Протекција се може вршити и без растварача, уз каталитичку количину јода и (BOC)<sub>2</sub>O.<sup>11</sup>

**Бензил-карбамати** (Cbz-NR<sub>2</sub>) су најкоришћенија заштитна група за аmine, и користе се за синтезу разних једињења (али не пептида). Ова група је популарна због лаког отклањања и стабилности на одређене услове.

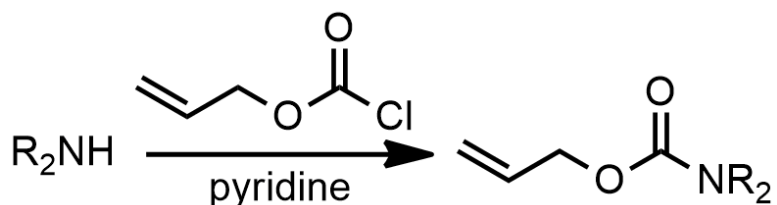
Протекција се врши из бензил-хлороформата и амина, уз присуство блаже базе.



Слика 22: Формирање бензил-карбамата из ацил-хлорида и амина

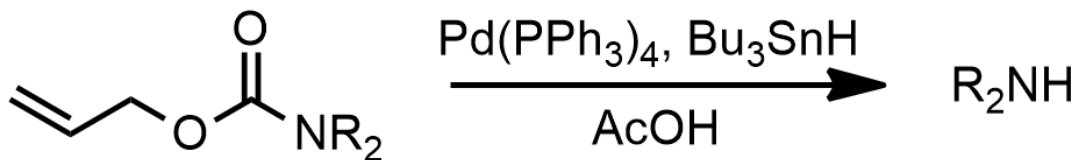
Депротекција се може вршити водоником ( $H_2 / Pd-C$ ), натријумом у амонијаку, Рејнијевим никлом ( $RaNi$ ), трибромбором, 6M хлороводоничном киселином итд.

**Алил-карбамати** ( $Alloc-NR_2$ ) се такође користе због благих услова отклањања ове заштитне групе. Један од најчешћих поступака којим се врши заштита је из карбаматовог аналога ацил-хлорида, у пиридину.<sup>12</sup>



Слика 23: Формирање алил-карбамата у пиридину

Уклањање алил-карбамата је прилично специфично – користи се паладијум, најчешће у виду  $Pd(PPh_3)_4$ , заједно са одређеним нуклеофилима и извором протона.<sup>13,14</sup>



Слика 24: Депротекција амино групе помоћу паладијума(0)

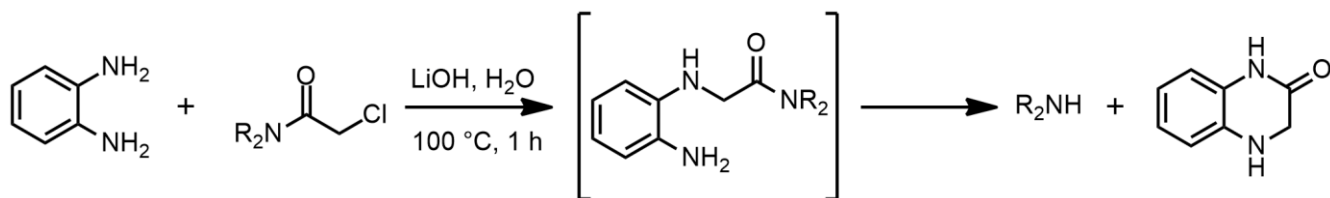
### 2.3.2. Амиди

Једноставни амиди се праве из ацил-хлорида или анхидрида. Такође постоје и бројни реагенси за купловање, као и разне методологије које се користе за добијање амида.

Амиди су веома отпорни на киселу и базну хидролизу, тј. за хидролизу су потребни врло екстремни услови, као што су кључање врло базног или киселог раствора амида. То је уједно и предност и мана ове класе заштитних група.

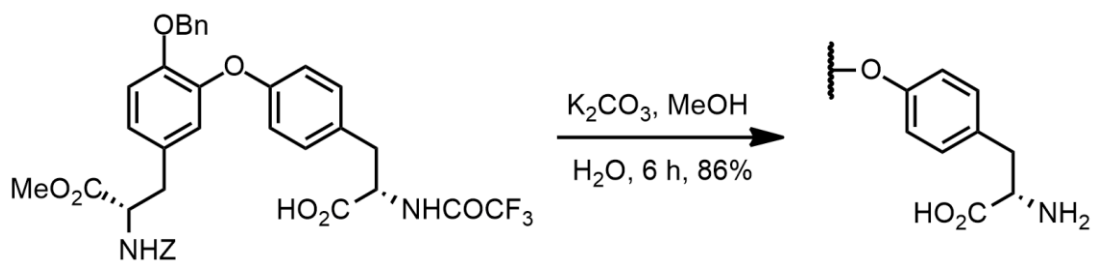
**Формаид** и **ацетаид** се формирају лако, додатком анхидрида ових киселина. Проблем ових група јесте то што су за депротекцију потребни екстремни услови који често нарушавају друге функционалне групе.

**Хлороацетамиди** ( $R_2NCOCH_2Cl$ ) имају посебну функционалност у односу на ацетамиде: могу се склонити помоћу тзв. „потпомогнутог отклањања“ (eng. *assisted removal*), у реакцији са једињењима са две нуклеофилне групе. Прва нуклеофилна група супституише хлор из хлороацетамида, а затим долази до брзог интрамолекулског напада друге нуклеофилне групе на амид. Најчешће се користе о-фенилдиамин, тиоуреа, 1-пиперидинтиокарбоксиамид, 3-нитропиридин-2-тион.



**Слика 25:** Потпомогнуто отклањање хлороацетамидске групе

**Трифлуороацетамид** ( $R_2NCOCHCl_3$ ) се користи зато што хидролизује у благо базним условима, за разлику од ацетамида. За протекцију користе се етил-естри и анхидриди трифлуоросирћетне киселине. Депротекција се врши у присуству алкалних карбоната, база, као и натријум-борхидрида. Благи услови се могу видети у следећем примеру, где је селективно хидролизована трифлуороацетамидна група у присуству метил-естра.<sup>15</sup>



**Слика 26:** Хидролиза трифлуороацетамидне групе у присуству метил-естра

**N-фталимид** се често користи за заштиту примарних амина. Углавном се врло лако уводи, али осетљива је на нуклеofile, па већ у разблаженом раствору базе долази до отварања прстена. Прстен се тада може затворити једноставно рефлуксом са киселином и неким алкохолом.

Протекција се врши из анхидрида фталне киселине, углавном без додатних реагенса. Депротекција се врши хидразином или дериватима хидразина.

## 2.4. Заштита карбоксилне групе

Карбоксилне киселине се штите из неколико разлога:

- 1) да би се маскирао кисели протон, како не би утицао на реакције катализоване базом
- 2) да би се маскирала карбонилна група, како би се спречила нуклеофилна адиција
- 3) да би било лакше руковање једињењем (на НМР-у, да би било мање растворно итд.)

Карбоксилна група се углавном штити као естар. Иако се естри могу разградити хидролизом, за заштитне групе су развијене и бројне друге методе за отклањање.

### 2.4.1. Естри

Добијање естара дели се на две главне категорије:

- 1) Активација карбоксилне групе помоћу добре одлазеће групе
- 2) Нуклеофилна замена карбоксилата на алкил-халиду или сулфонату

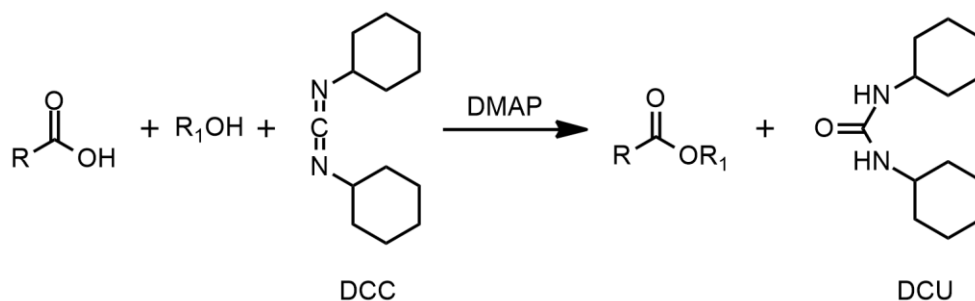
За једноставне естре и обична естерификација уз отклањање воде даје солидан принос, али већ за мало сложеније естре, приноси су недовољни.

Најједноставнији начин за естерификацију јесте да се карбоксилна група претвори у ацил-хлорид помоћу  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{POCl}_3$ , а затим да се дода алкохол. Код супституисаних алкохола ова реакција је спора, али може се убрзати додатком диметиламинопиридина (DMAP), где долази до нуклеофилне катализе.

Друга опција јесте да се карбоксилна киселина естерификује уз помоћ оксалил-хлорида уз каталитичке количине DMF-а у метилен-хлориду.

Естри се такође могу добити естерификацијом уз DCC и DMAP. Ова реакција је брза, даје добре приносе и често се користи. Име ове реакције је Штајглихова естерификација.



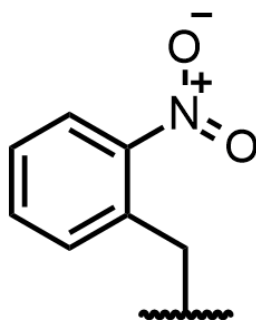


Слика 27: Штајглихова естерификација

### 3. Стратегије са заштитним групама

#### 3.1. Фотолабилне заштитне групе

Фотолабилне групе садрже хромофору велике хемијске стабилности, која се може селективно активирати осветљавањем одређене таласне дужине. Једна од најпознатијих јесте *o*-нитробензил група, која се користи у виду етра, естра, карбоната, карбамата и ацетала.



Слика 28: Фотолабилна *o*-нитробензил група

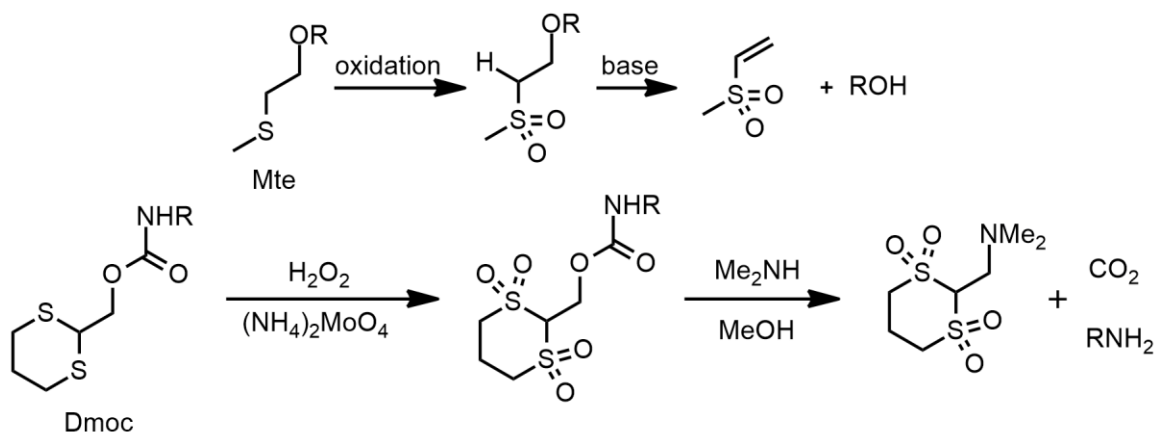
И поред лаког отклањања и свих предности, фотолабилне групе се користе много ређе него класичне, хемијске заштитне групе.

#### 3.2. „Two-Stage“ и „Safety-Catch“ заштитне групе

Заштитне групе се често делимично разграде у неком кораку синтезе због осетљивости на базне или киселе услове. Уколико у молекулу постоји више заштитних група сличне реактивности, селективно отклањање једне може бити врло тешко. Овај проблем може се

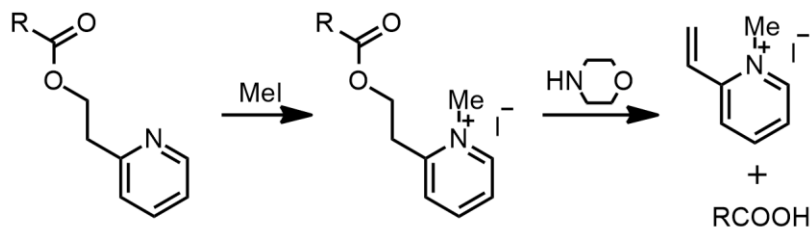
решити коришћењем заштитних група које иницијално постоје у хемијски стабилној форми и могу се трансформисати у лабилну групу када их треба отклонити. Ове заштитне групе се зову „Two-Stage“ заштитне групе.

Најбољи примери за овакве групе јесу **метилтиоетил** (Mte) и **1,3-дитианилметоксикарбонил** (Dmoc) групе, које су отпорне на киселине и базе, али које, када се сумпор оксидује до сулфона, лако фрагментују β-елиминацијом помоћу базе.



Слика 29: Депротекција алкохола и примарног амина „Two-Stage“ сумповим групама

Такође се користе и 2-пиридилетил и 4-пиридилетил групе, које, након што се алкилује пиридински азот, могу да се отклоне морфолином.



Слика 30: Уклањање пиридилетил заштитне групе у два корака

#### 4. Закључак

Заштитне групе су омогућиле разне нове синтетичке путеве и бројне методологије. Иако свака заштитна група додаје најмање два корака свакој синтези, ово је често неизбежно, и тешко је замислити иједну тоталну синтезу без употребе ових помагала.

Велики број различитих заштитних група и велики број различитих начина и услова за протекцију и депротекцију једињења, омогућава нам да врло селективно трансформишемо жељени молекул. Фотолабилне и квази-стабилне „Two-Stage“ групе омогућавају додатну селективност. Са добрим познавањем ове области, сваки синтетичар може користити читав дијапазон нових секвенци и реакција.

## 5. Референце

1. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**.
2. Baran, P. S.; Maimone, T. J.; Richter, J. M. Total synthesis of marine natural products without using protecting groups. *Nature* **2007**, 446 (7134), 404.
3. McOmie, J. F.; West, W. *Org. Syntheses Coll.* **1973**, 5, 412. (BBr3)
4. Ramesh C.; Ravindranath, N.; Das, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7101-7103. (2.1.2)
5. Reese, C.; Saffhill, R.; Sulston, J. J. Symmetrical alternative to the tetrahydropyranyl protecting group. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89(13), 3366-3368.
6. Klán, P.; Šolomek, T.; Bochet, C.G.; Blanc, A.; Givens, R.; Rubina, M.; Popik, V.; Kostikov, A; Wirz, J. Photoremovable protecting groups in chemistry and biology: reaction mechanisms and efficacy. *Chemical reviews* **2012**, 113(1), 119-191.
7. Corey, E. J., Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94(17), 6190-6191.
8. Cameron, A. F. B.; Hunt, J. S.; Oughton, J. F.; Wilkinson, P. A.; Wilson, B. M. Studies in the synthesis of cortisone. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3864.
9. Reese, C.A.; Rodin, J.O.; Brownlee, R.G.; Duncan, W.G.; Silverstein, R.M. Synthesis of the principal components of the sex attractant from male *Ips confusus* frass: 2-methyl-6-methylene-7-octen-4-ol, 2-methyl-6-methylene-2, 7-octadien-4-ol, and (+)-cis-verbenol. *Tetrahedron* **1968**, 4249-4256.
10. Williams, J. et al. Practical Synthesis of the New Carbapenem Antibiotic Ertapenem Sodium. *J. Org. Chem.* **2005**, 70(19), 7479-7487.
11. Varala, R., Nuvula, S., Adapa, S.R. Molecular Iodine-Catalyzed Facile Procedure for N-Boc Protection of Amines. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8283-8286.

12. Corey, E. J., Suggs, J. W. Selective cleavage of allyl ethers under mild conditions by transition metal reagents. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3223.
13. Isidro-Llobet, A., Alvarez, M., Albericio, F.. Amino acid-protecting groups. *Chemical reviews* **2009**, 109(6), 2455-504.
14. Dangles, O., Guibe, F., Balavoine, G., Lavielle, S. and Marquet, A. Selective cleavage of the allyl and (allyloxy) carbonyl groups through palladium-catalyzed hydrostannolysis with tributyltin hydride. Application to the selective protection-deprotection of amino acid derivatives and in peptide synthesis. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(22), 4984-4993.
15. Boger, D.L., Yohannes, D. Total synthesis of K-13. *J. Org. Chem.* **1989**, 54(11), 2498-2502.

## 6. Литература

1. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Organic chemistry; Oxford University Press: Oxford, **2001**.
2. Kocienski, P.J. Protecting Groups, 3<sup>rd</sup> ed.; Thieme, **1994**.
3. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**.

## 7. Списак скраћеница

Me - метил

Et - етил

iPr – изопропил, 2-пропил

t-Bu – терц-бутил

Ac - ацетил

Ts – тозил, толуенсулфонил

Ph - фенил

Bn - бензил

nBuLi – н-бутиллитијум

RaNi – Рејнијев никл (*Raney Nickel*), водоник на површини финог никла

DMF – диметилформаид, N,N-диметилформаид

Pd-C – паладијум на угљенику

Fmoc - 9-флуоренилметил