

เคมีอินทรีย์สังเคราะห์
Organic Chemistry Synthesis
(Chem 451)

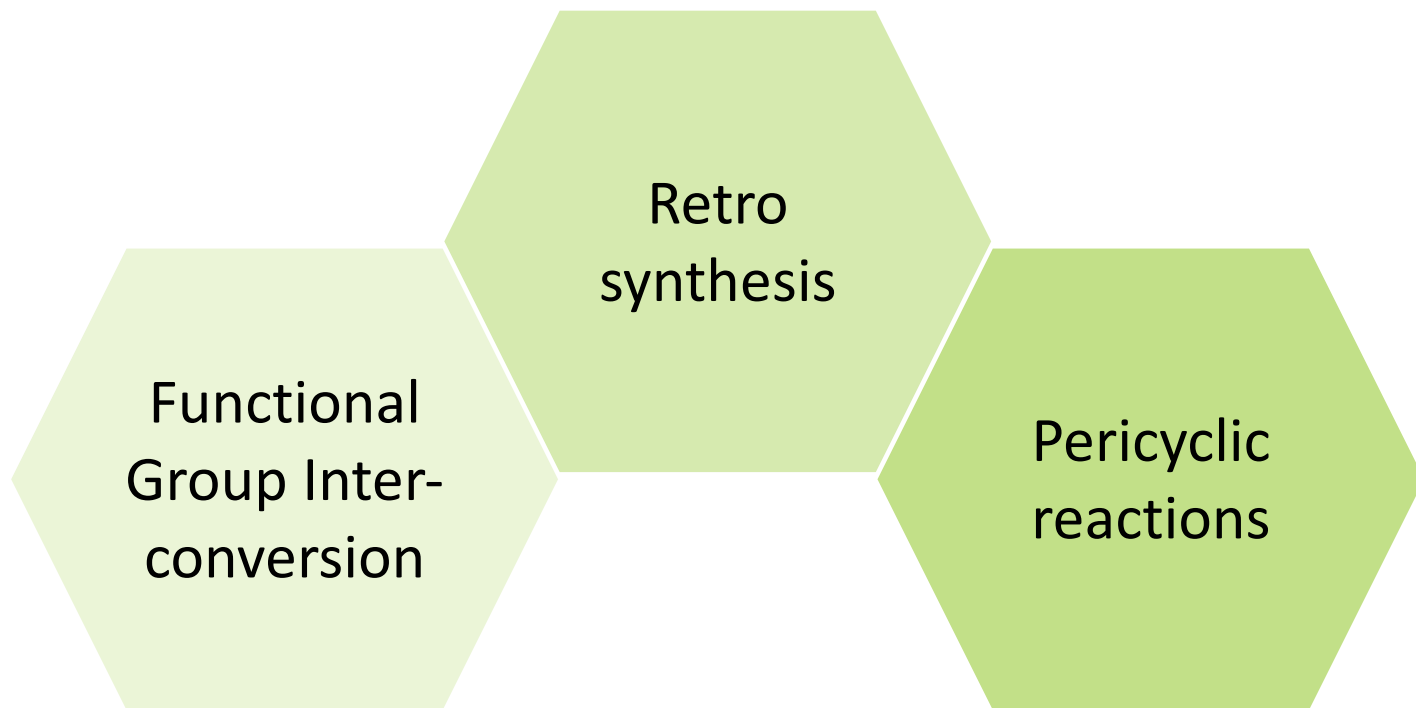
Semester 2/2563

อ.ดร. ปิยธิดา กล้าภู

E-mail: kpiyatida@gmail.com



Course outline

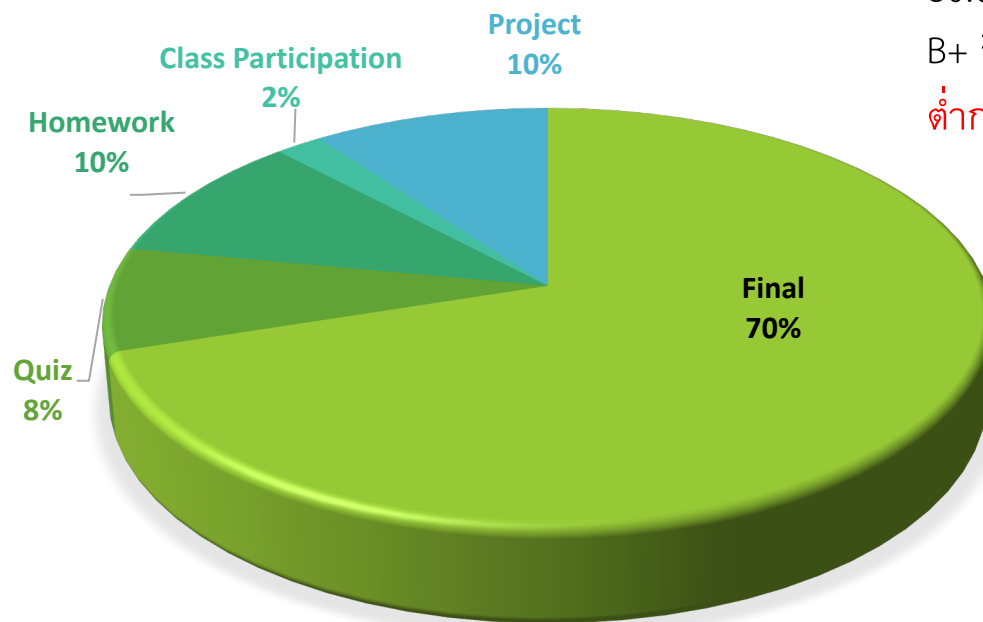


Course syllabus

Week	Date	Topic	Note
1	1 ธ.ค. 63	Class 1: Functional gr. Interconversion I	
	4 ธ.ค. 63	Class 2: Functional gr. Interconversion II	
2	8 ธ.ค. 63	Class 3: Functional gr. Interconversion III	
	11 ธ.ค. 63	No class	Holiday
3	15 ธ.ค. 63	Class 4: Functional gr. Interconversion III	
	18 ธ.ค. 63	Class 5: Retrosynthesis I	Quiz I (Functn gr.)
4	22 ธ.ค. 63	Class 6: Retrosynthesis II	
	25 ธ.ค. 63	Class 7: Retrosynthesis III	
5	29 ธ.ค. 63	Class 8: Retrosynthesis III	
	1 ม.ค. 64	No class	New Year Holiday
6	5 ม.ค. 64	Class 7: Pericyclic reactions	Quiz II (Retro syn)
	8 ม.ค. 64	Class 8: Electrocyclic reactions	
7	12 ม.ค. 64	Class 9: Cycloaddition reactions	
	15 ม.ค. 64	Class 10: Sigmatropic rearrangement	
8	19 ม.ค. 64	Project presentation	Quiz III (Pericyclic)
	22 ม.ค. 64	Final Review	



Grading (50% of final grade)



80.00 % ขึ้นไป ระดับคะแนน A
 B+ ถึง D อิงกลุ่ม
 ต่ำกว่า 38 % ระดับคะแนน F

List	Percentage (of 50%)	Total of final grade
Final exam	70%	35
Homework	10%	5
Quiz	8%	4
Class attendant	2%	1
Project	10%	5
Total	100%	50



Resources

Book

- บุญส่ง คงคาทิพย์, งามพ่อง คงคาทิพย์, กลยุทธ์การสังเคราะห์สารอินทรีย์, กรุงเทพฯ, พิมพ์ครั้งที่ 1, 2552.
- Francis A. Carey ,Richard J. Sunberg, **Advanced Organic Chemistry-Part B- Reactions and Synthesis**, 5th ed, 2007.
- Michael B. Smith, **Organic Synthesis**, 2nd ed, 2002.

Reference websites

<http://www.organic-chemistry.org>

<http://www.masterorganicchemistry.com>

Sciencedirect, SciFinder

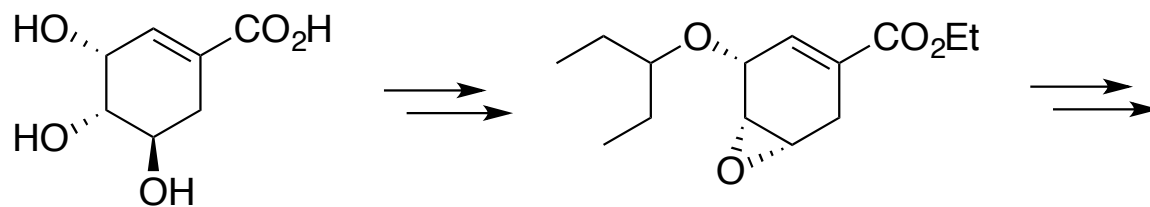
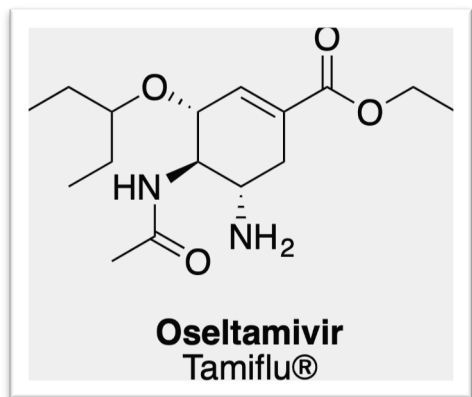
Microsoft team

Course Webpage

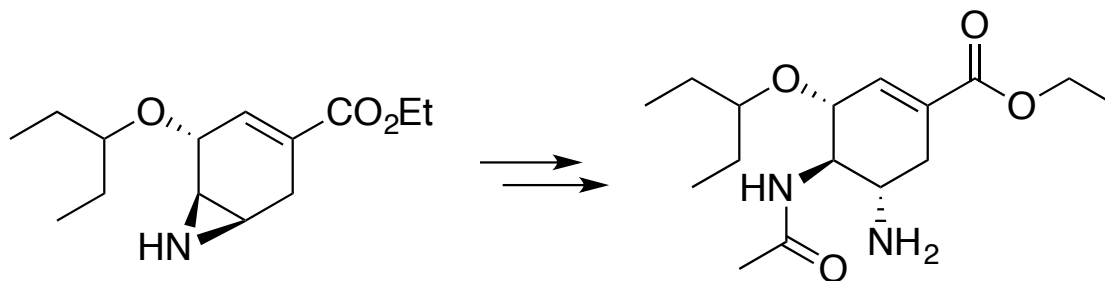
Microsoft team (team code:)



Multistep organic synthesis



(-)-Shikimic acid



Oseltamivir
Tamiflu®

ยาต้านไวรัสไข้หวัดนก
และไข้หวัด 2009
ผลิตโดยบริษัท Roche



[https://en.wikipedia.org/wiki/Oseltamivir#/media/File:A_Tamiflu_\(oseltamivir\)_capsule.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Oseltamivir#/media/File:A_Tamiflu_(oseltamivir)_capsule.jpg)

Multistep organic synthesis

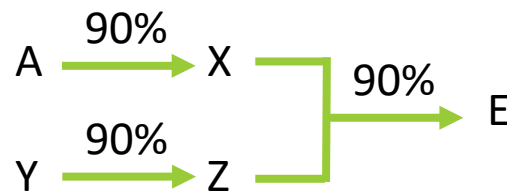
Multistep synthesis

Linear synthesis



$$\begin{aligned} \text{Overall \%yield} &= 90\% \times 90\% \times 90\% \times 90\% \times 90\% \\ &= \mathbf{59\%} \end{aligned}$$

Convergent synthesis



$$\text{Overall \%yield} = 90\% \times 90\% = \mathbf{81\%}$$



Retrosynthesis



The Nobel Prize in Chemistry 1990 was awarded to
Elias James Corey

"for his development of the theory and methodology of organic synthesis".

“Retrosynthetic analysis”

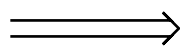
Past method

Trials and errors

Retrosynthesis

Logical and systematic

Target molecule
(Desired product)

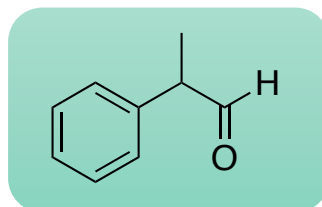


Building blocks)
(Starting materials)

The 1990 Nobel Prize in Chemistry (<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1990/index.html>)

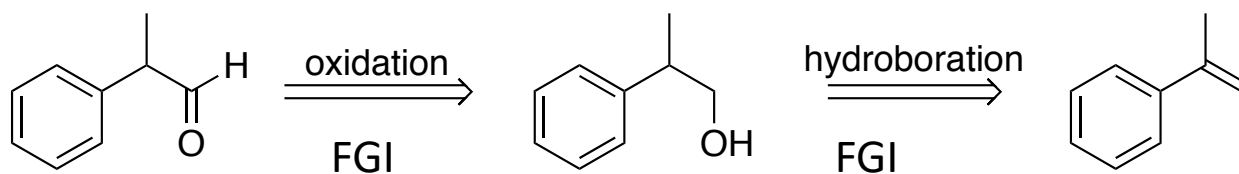


Retrosynthesis

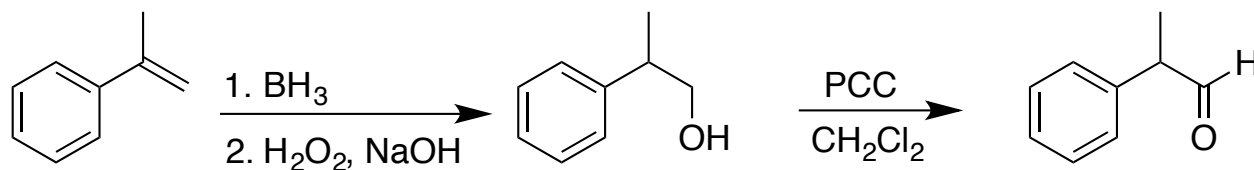


How to make this molecule?

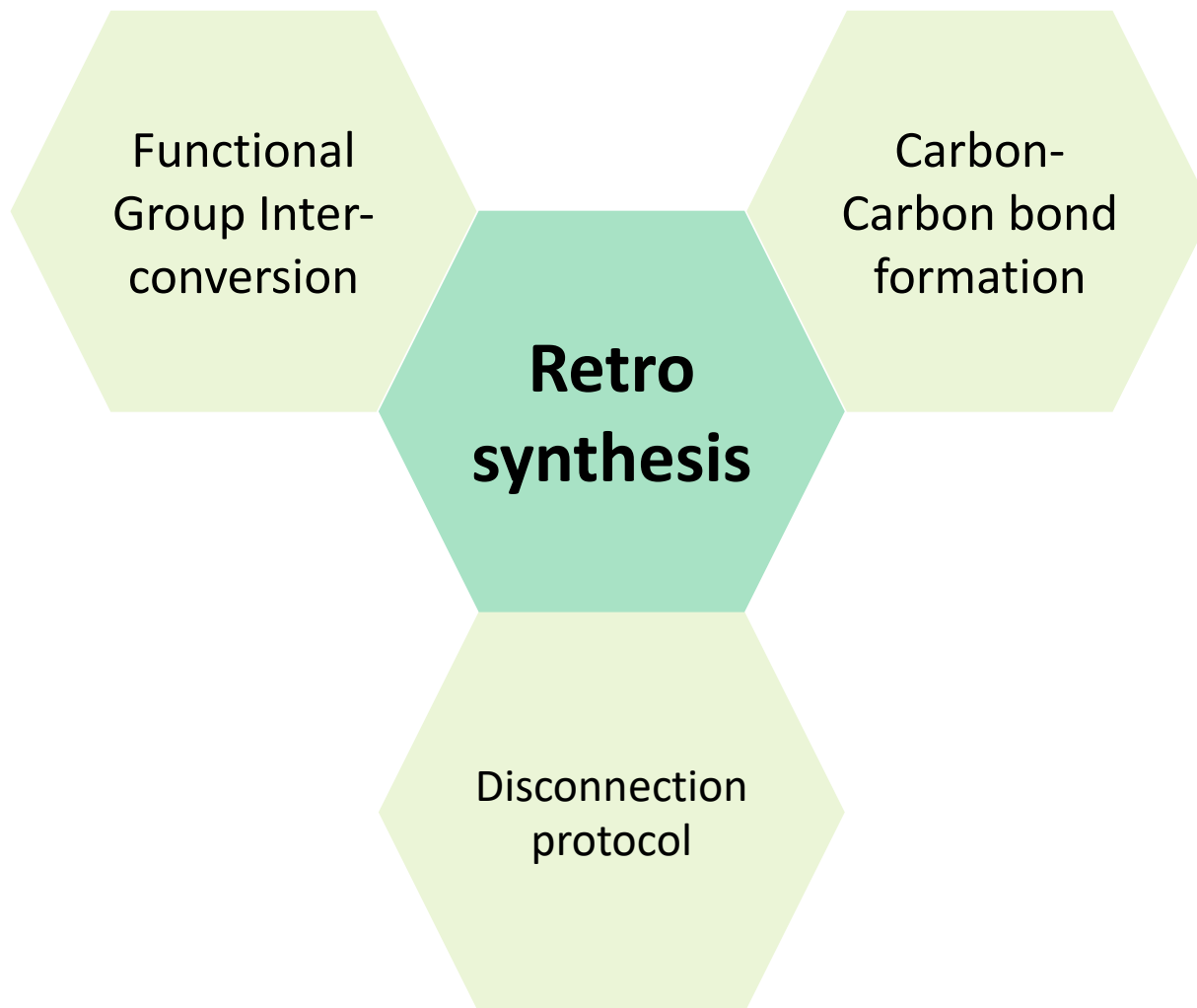
Retrosynthesis



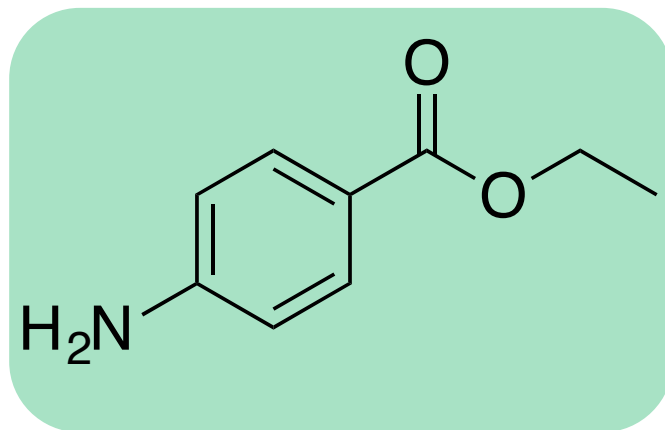
Forward direction



Retrosynthesis

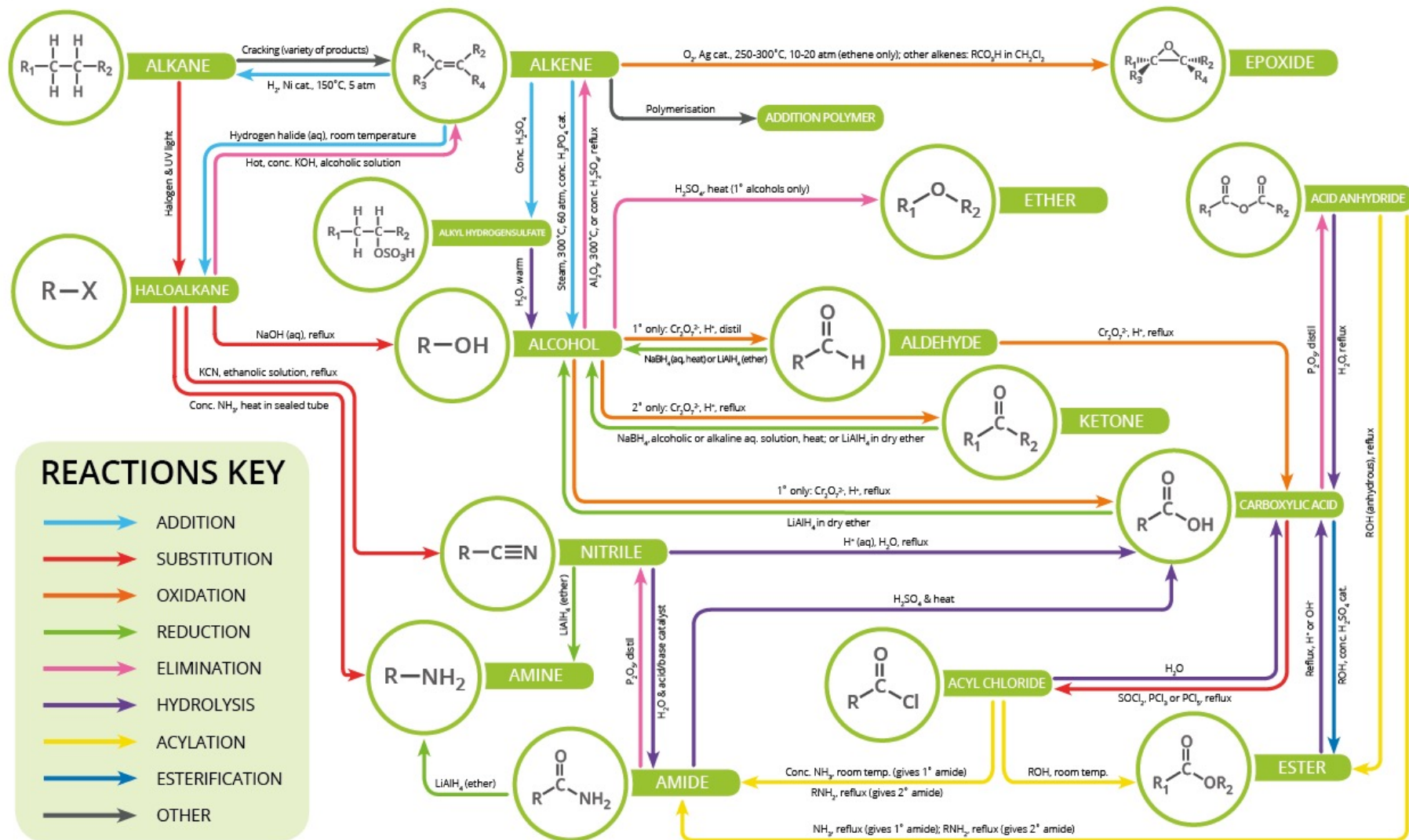


Molecule of the day



Benzocaine
(local anesthetics)

ORGANIC FUNCTIONAL GROUP INTERCONVERSIONS



Functional Group Interconversion (FGI)

❖ Alcohols

❖ Olefins

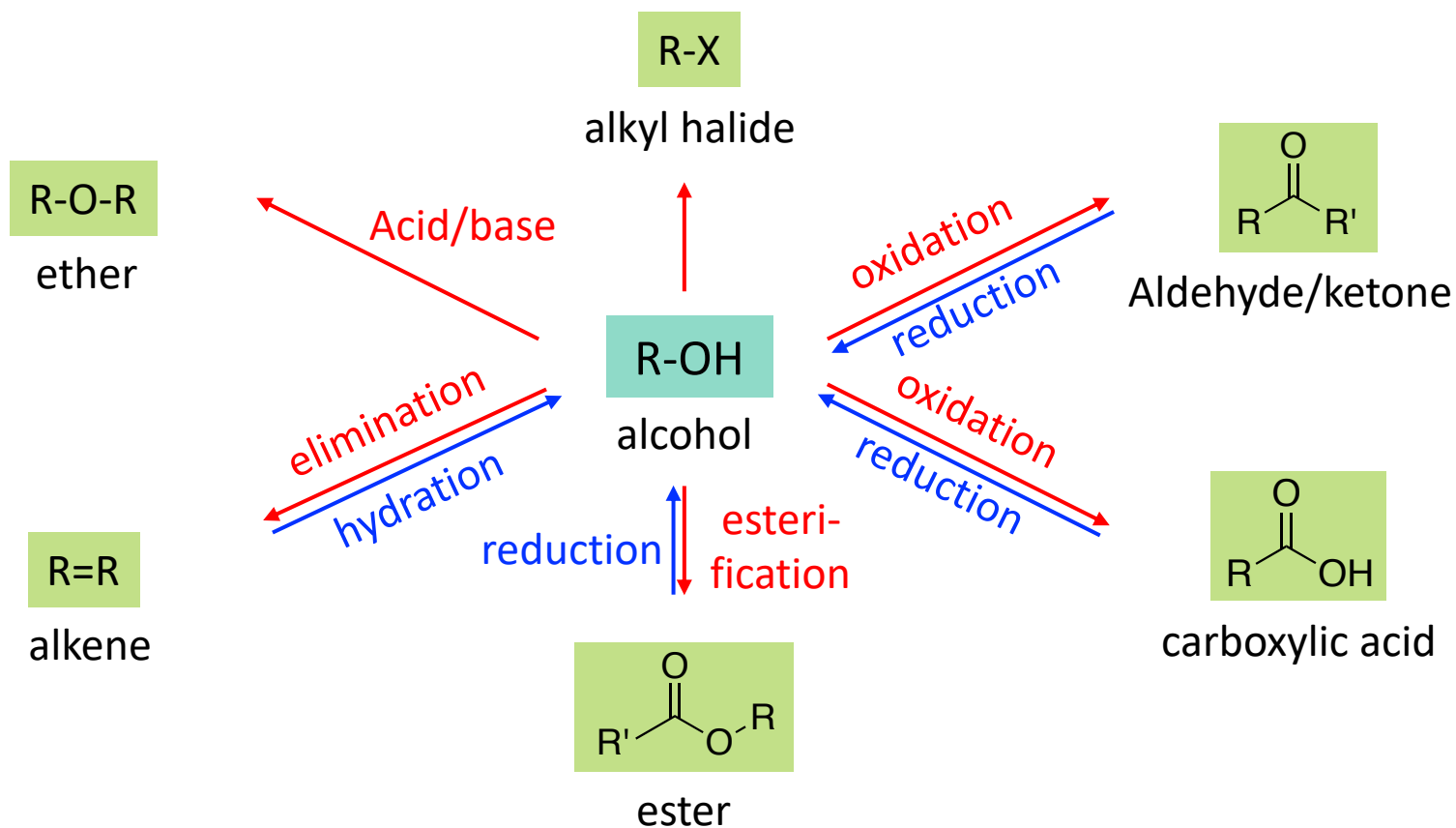
❖ Carboxylic acid and derivative

❖ Aromatic compounds

❖ Carbonyl compounds



FGI of alcohol

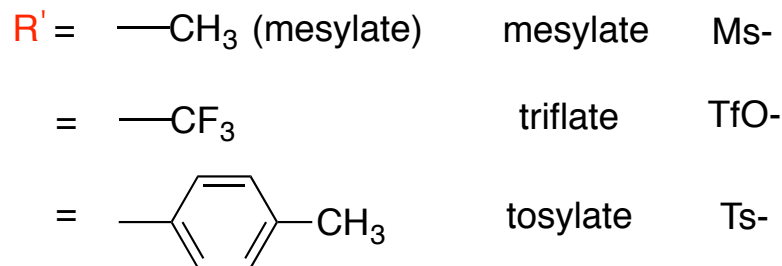
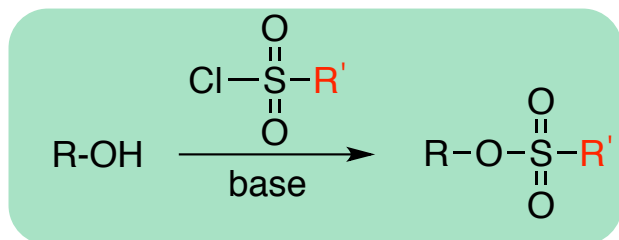


R-OH to R-X

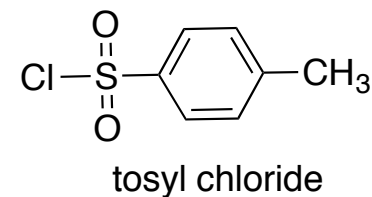
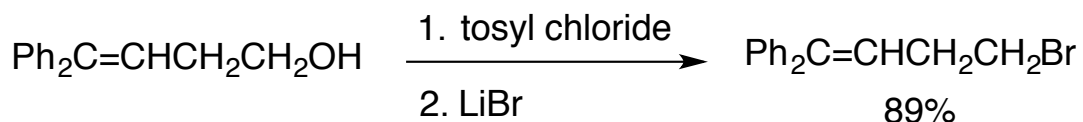
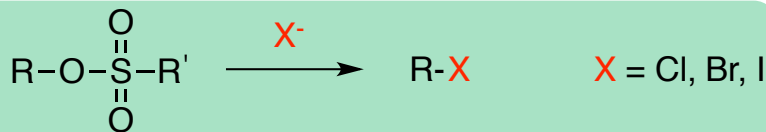
Substitution reaction

Sulfonate ester

Good leaving group



Sulfonate ester to halide



R-OH to R-X

Substitution reaction



Halides

R-OH to R-Cl

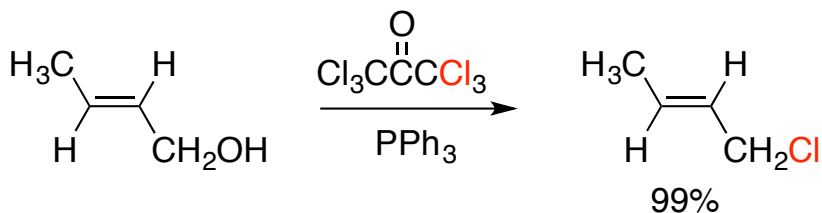
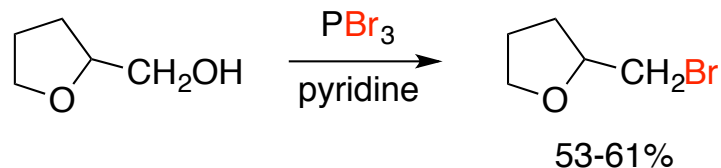
- SOCl₂
- Ph₃P, CCl₄
- Ph₃P, Cl₂
- Ph₃P, Cl₃CCOCCl₃

R-OH to R-Br

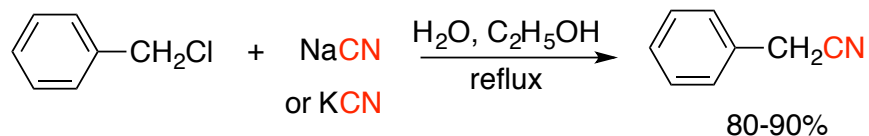
- PBr₃, pyridine
- Ph₃P, CBr₄
- Ph₃P, Br₂

R-OH to R-I

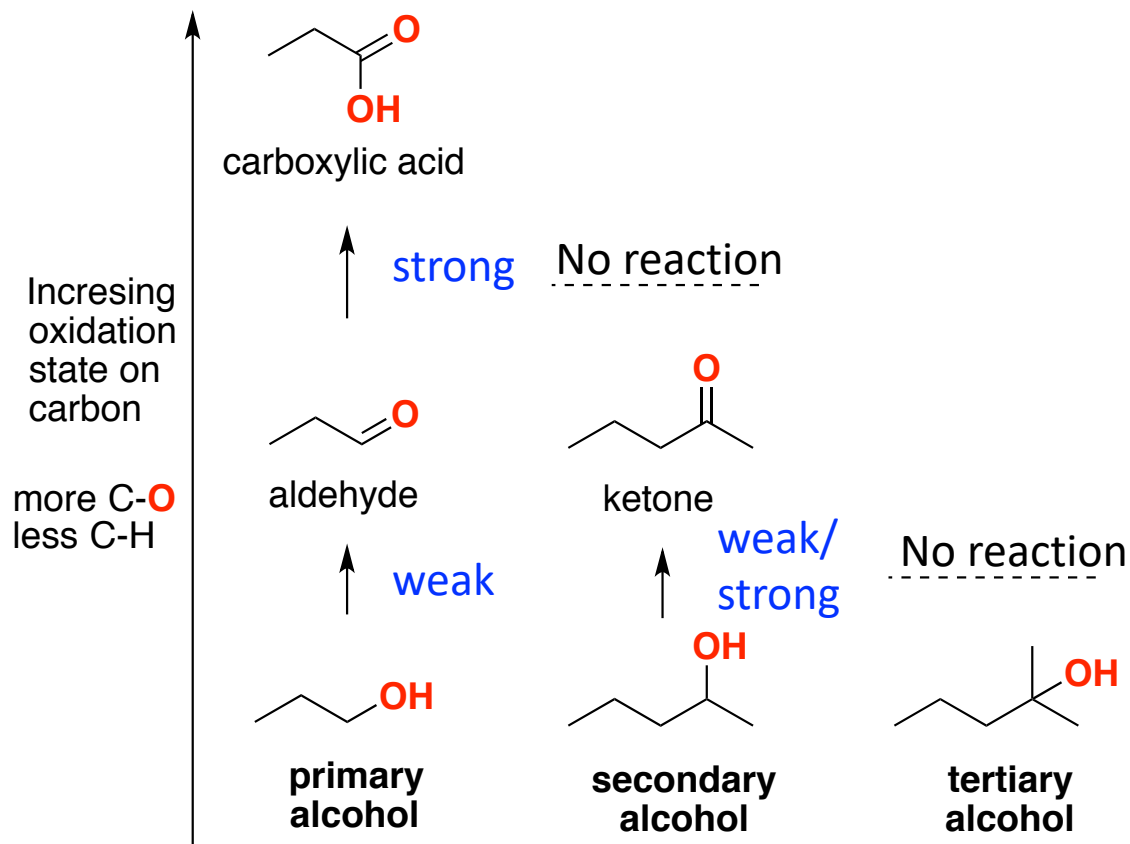
- Ph₃P, DEAD, CH₃I
(Mitsunobu reaction)



Nitrile

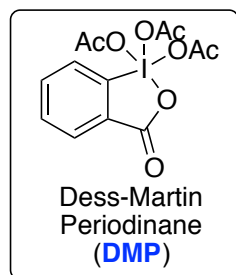
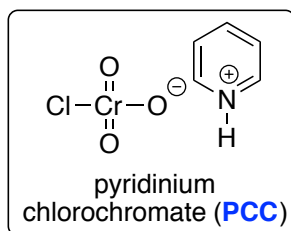
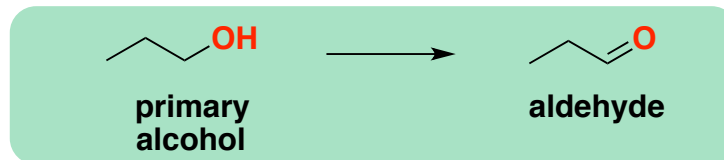


Oxidation of alcohol



Oxidation

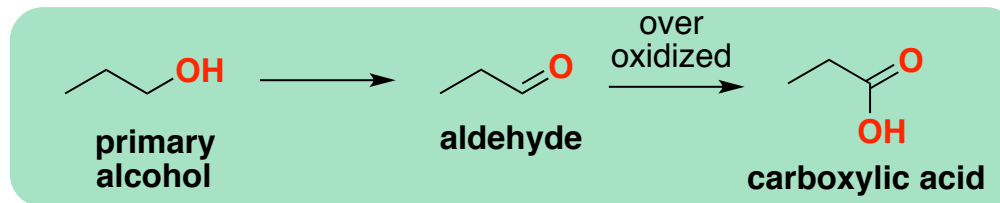
Weak oxidants



CrO_3 , pyridine
Collins reagent

1. $(\text{COCl})_2$, DMSO
 2. Et_3N
Swern oxidation

Strong oxidants



KMnO_4
potassium permanganate

H_2CrO_4
chromic acid

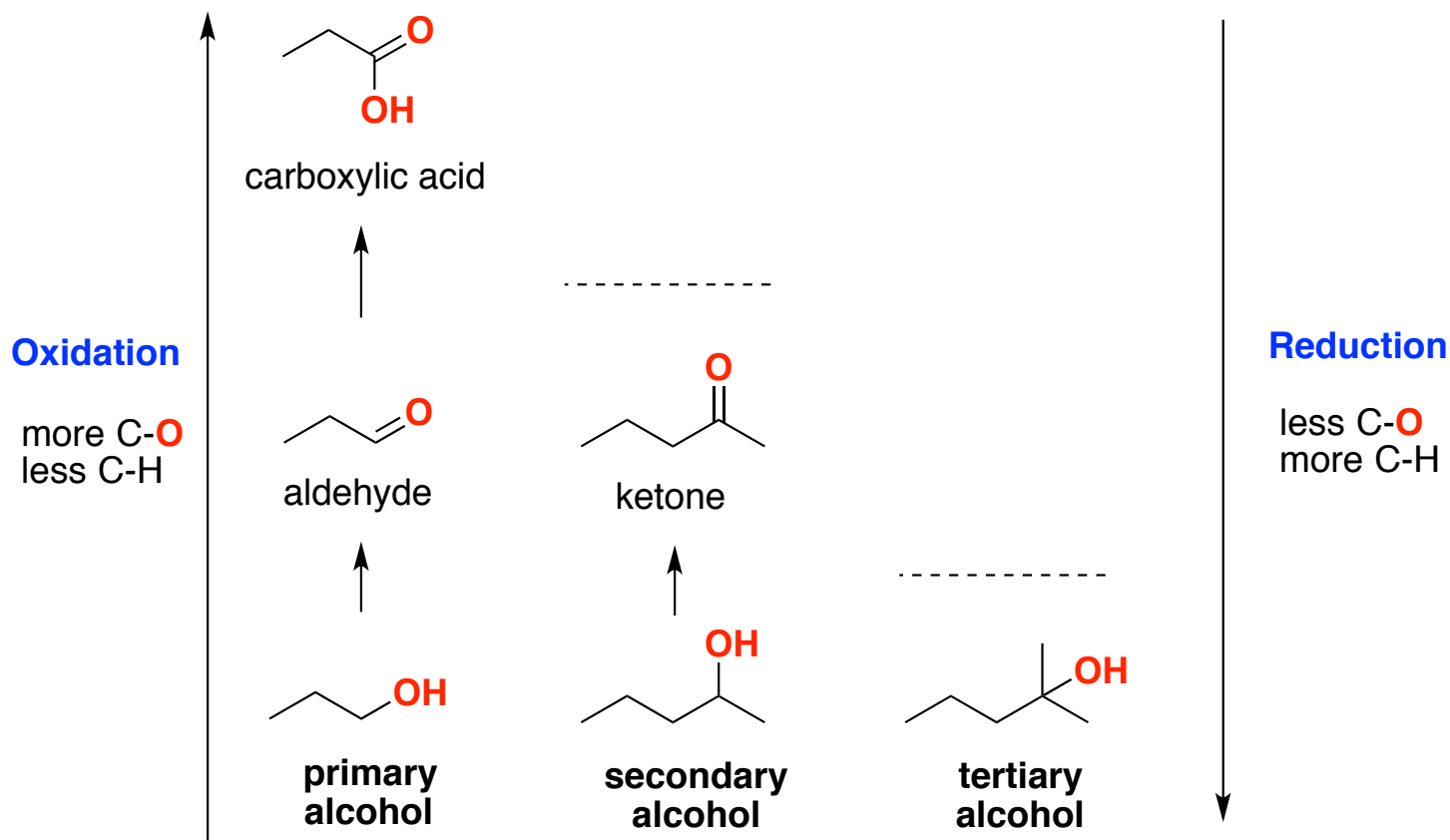
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4
 K_2CrO_4 , H_2SO_4

CrO_3 , H_2SO_4
Jones reagent

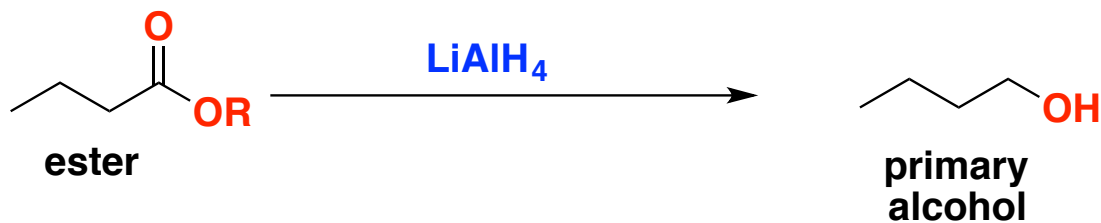
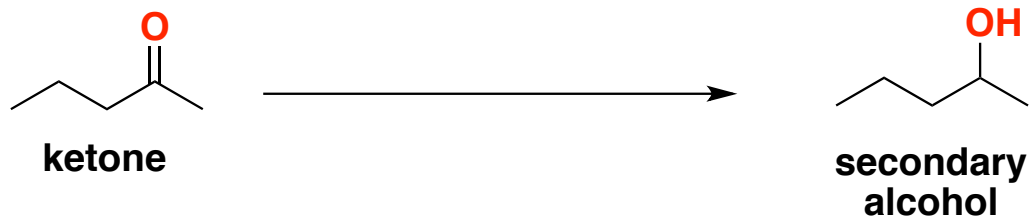
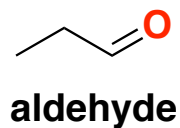
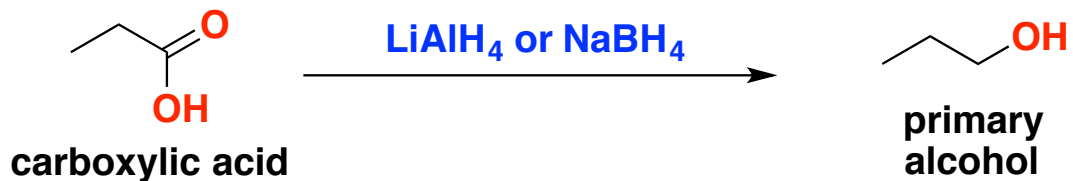
$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4
 Na_2CrO_4 , H_2SO_4

CrO_3 , H_3O^+

Reduction to alcohol

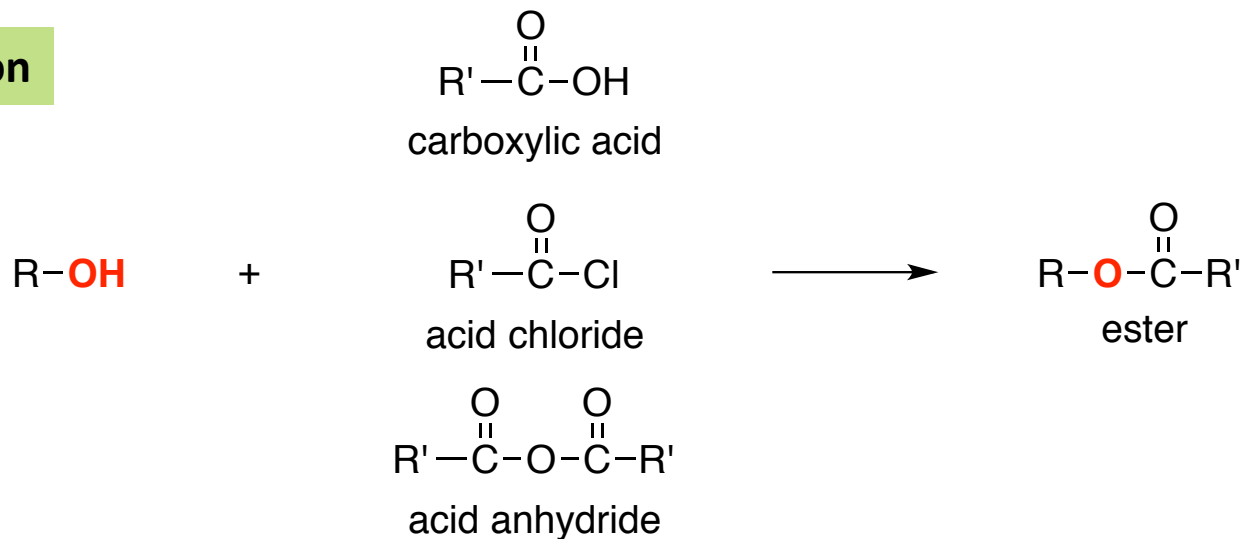


Reduction to alcohol

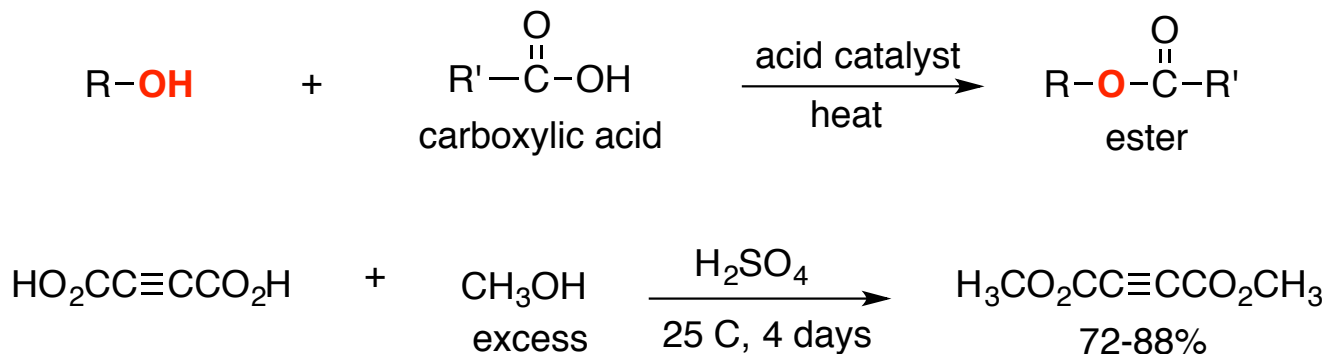


Alcohol to ester

Esterification

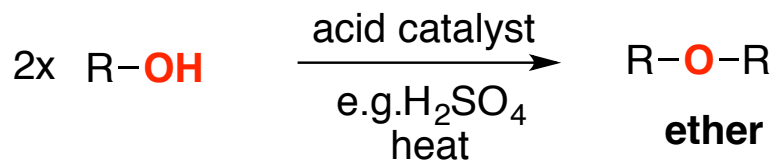


Fisher esterification



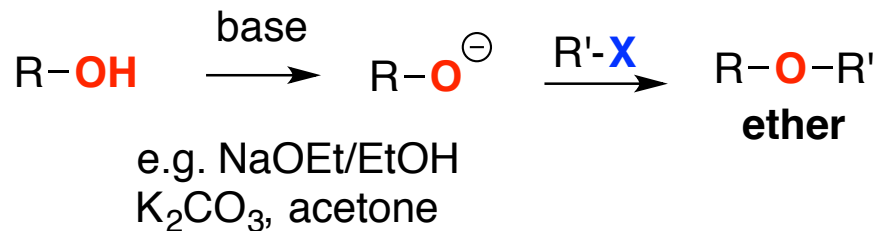
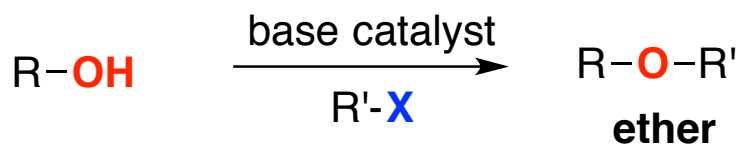
Alcohol to ether

Acid-catalyzed



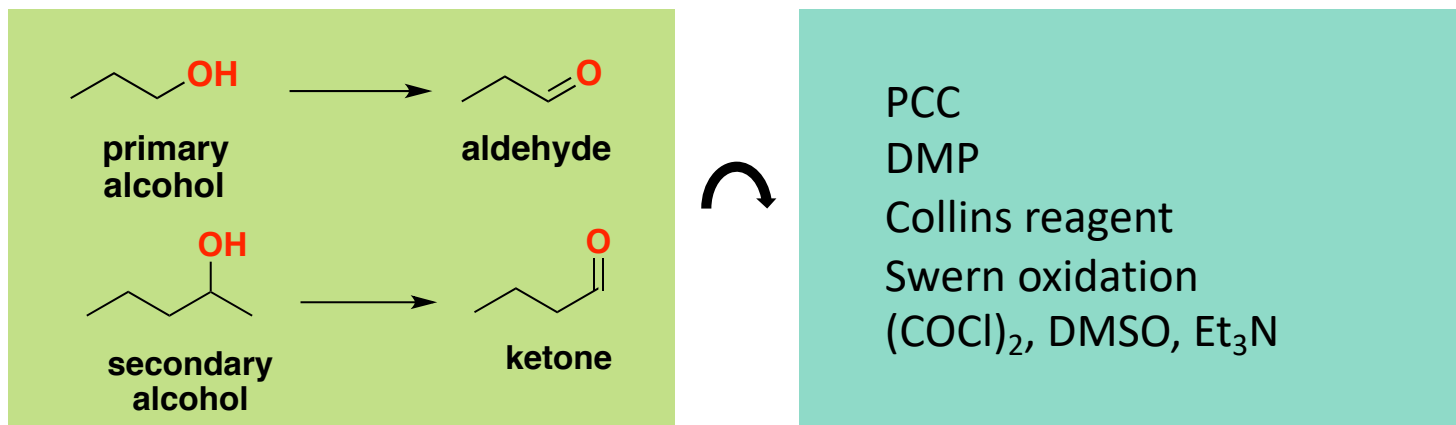
limit to synthesis of
symmetrical ether

Williamson ether synthesis

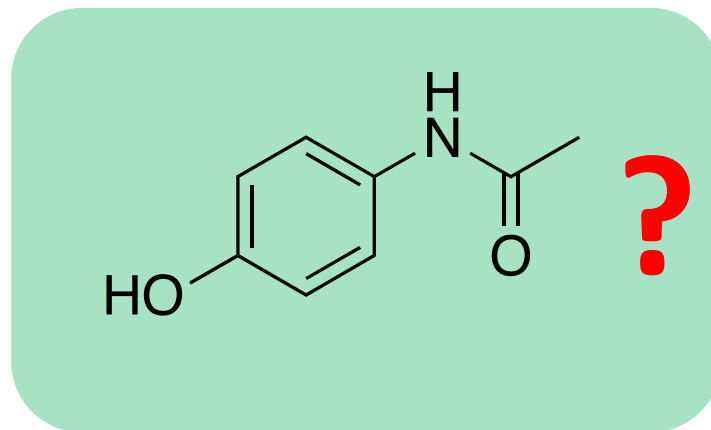


Take home

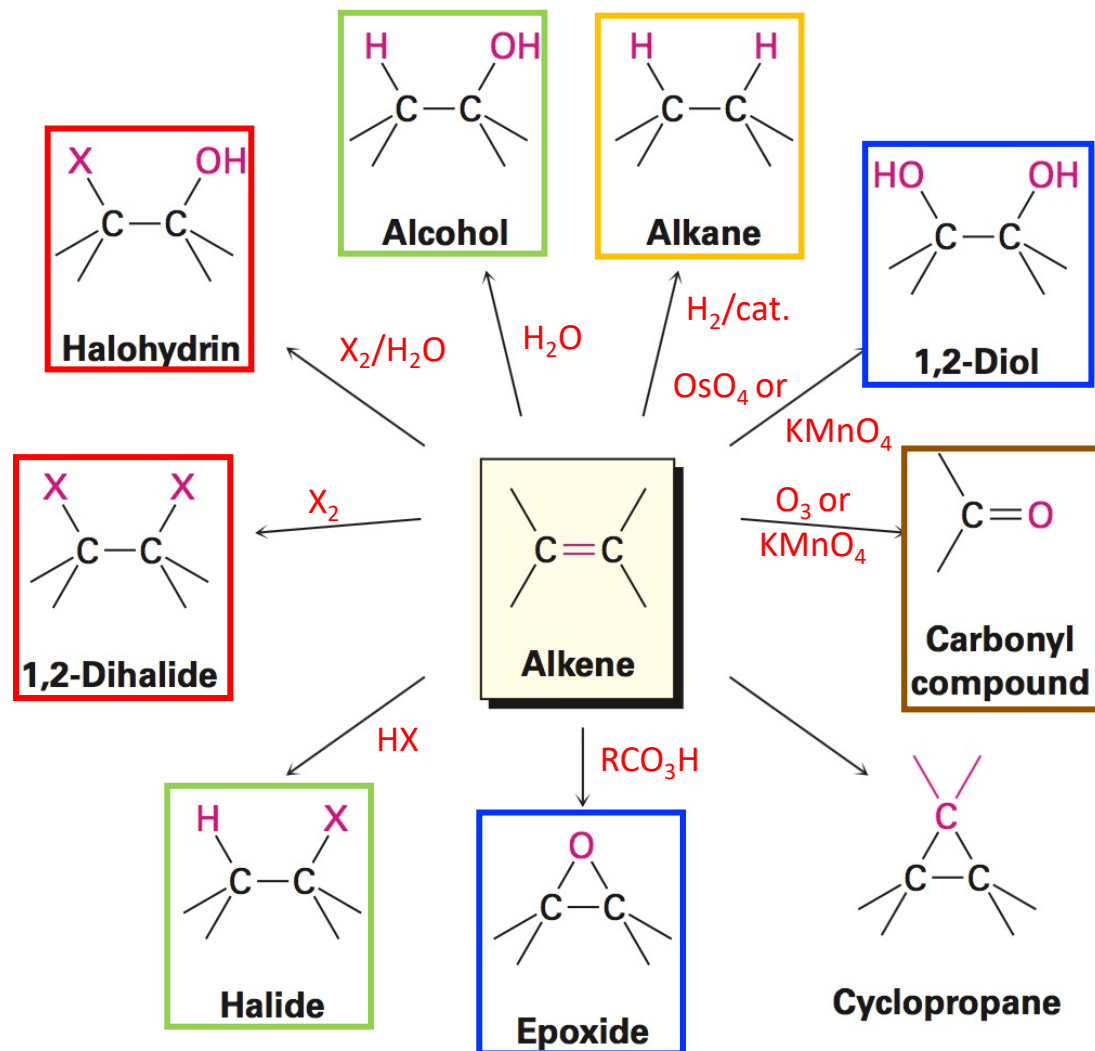
- Make 10 or more **flash cards**
- Finish **Homework 1** before next class



Molecule of the day

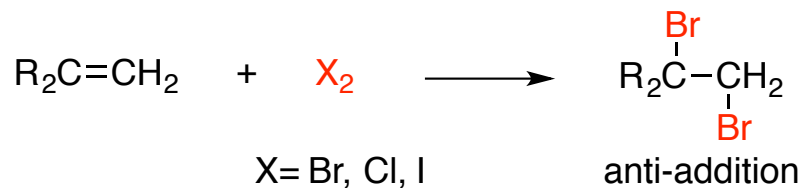


FGI of Alkene



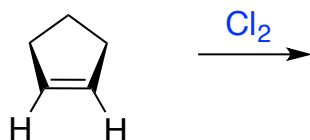
FGI of Alkene-Alkyl halide

Halogenation

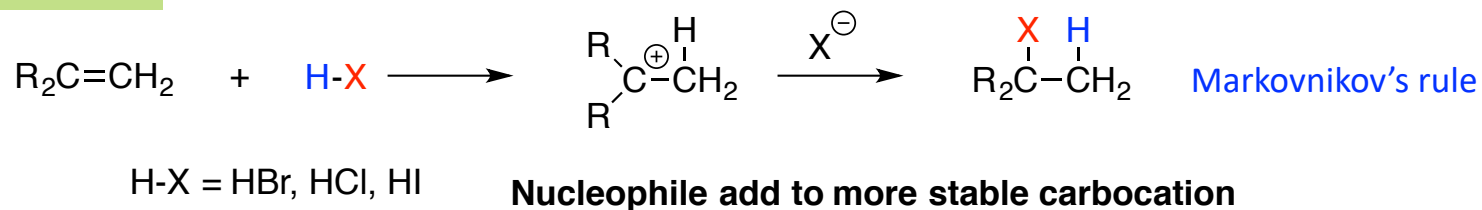


Halogen atoms are on the opposite site

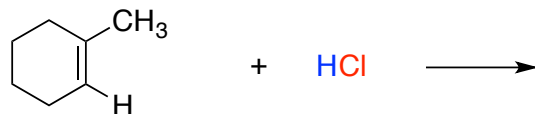
Example



Hydrohalogenation

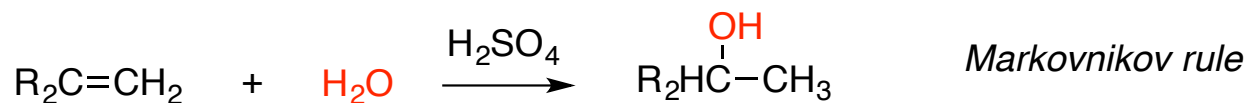


Example

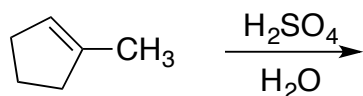


FGI of Alkene-Alcohol

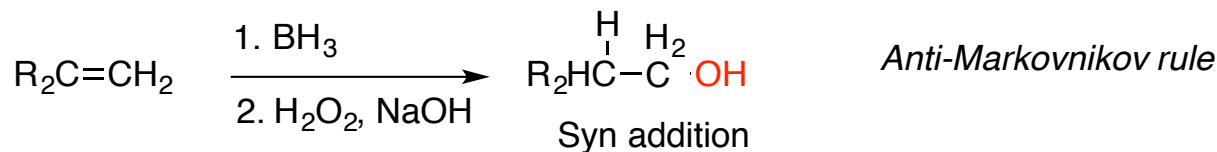
Hydration



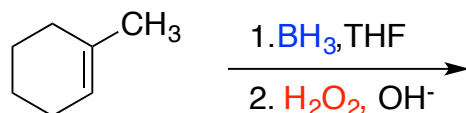
Example



Hydroboration

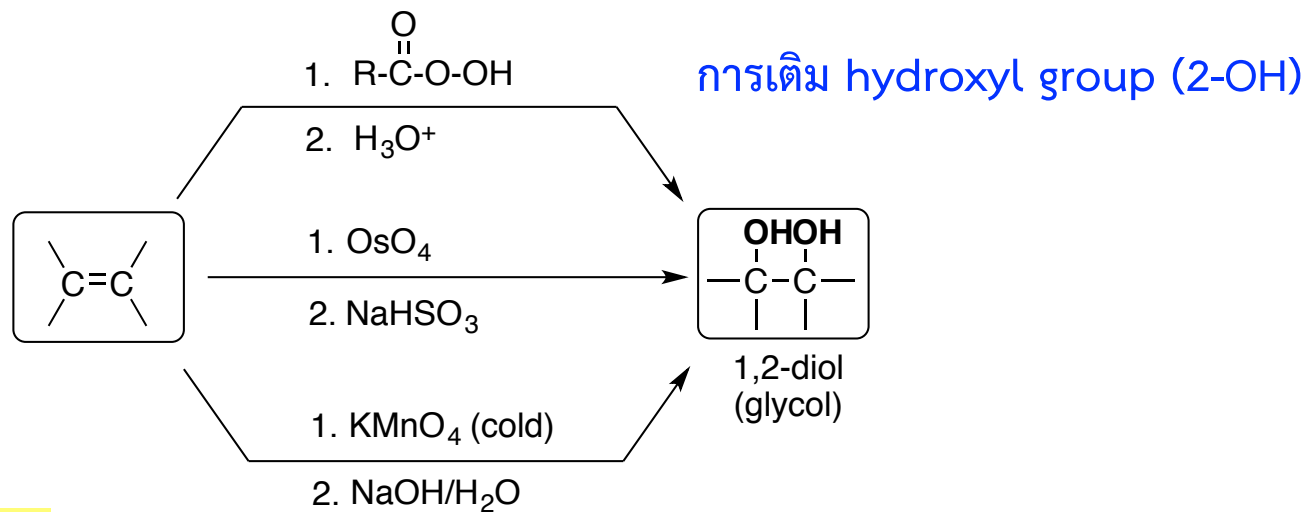


Example

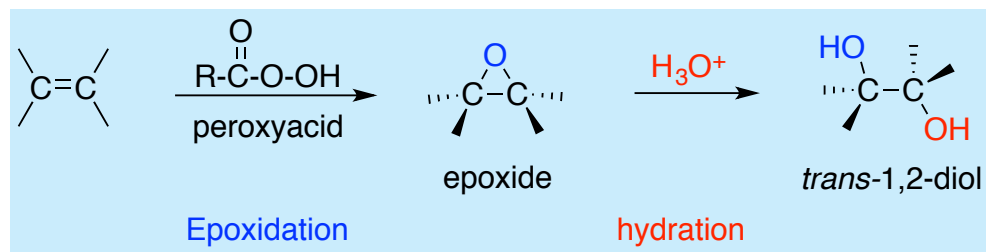


FGI of Alkene

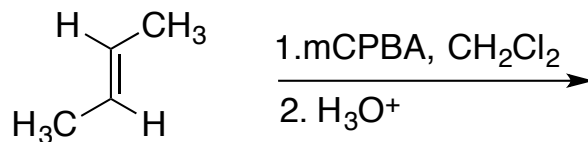
Hydroxylation



Epoxydation \rightarrow hydration



Example

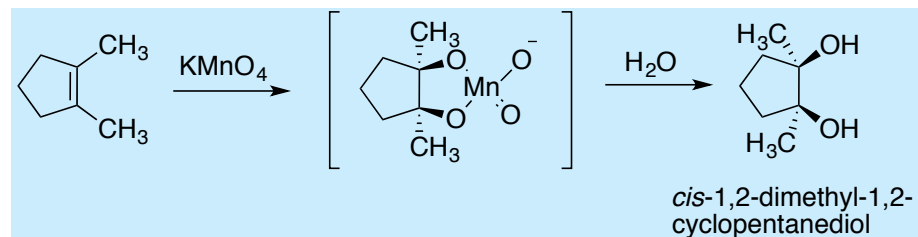
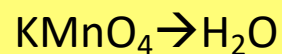
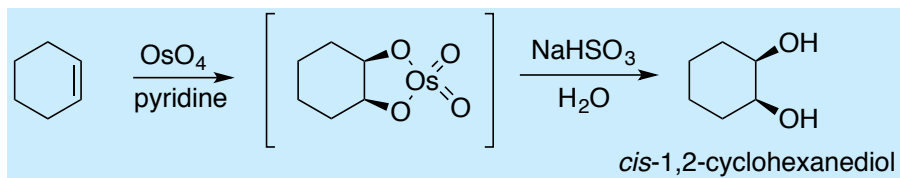


FGI of Alkene

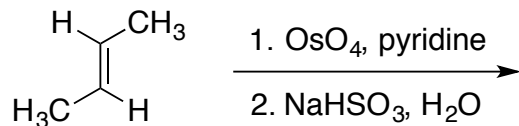
Hydroxylation



Example



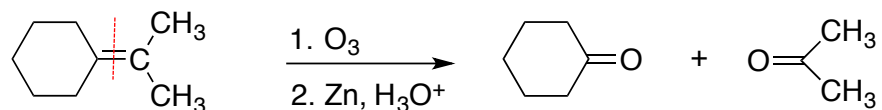
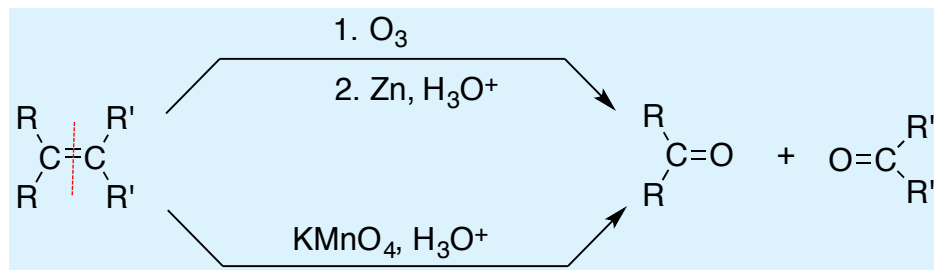
Example



FGI of Alkene

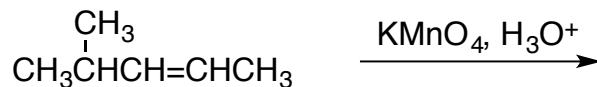
Oxidative cleavage

การตัด Alkene → Ketone



cleavage=cutting

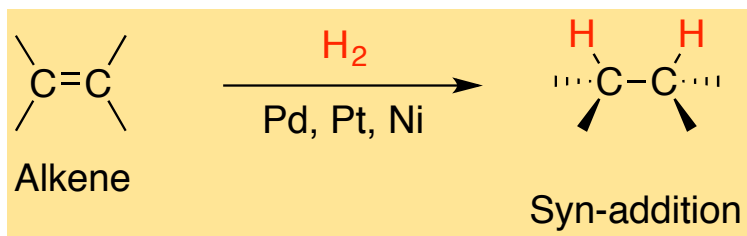
Example



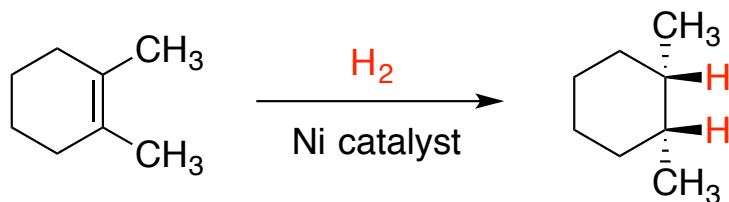
FGI of Alkene

Hydrogenation

Alkene \rightarrow Alkane

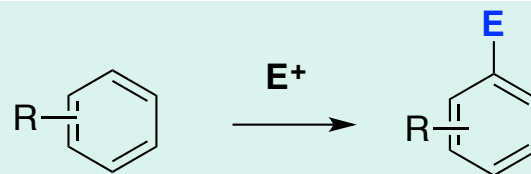


Example



FGI of aromatic

Electrophilic substitution

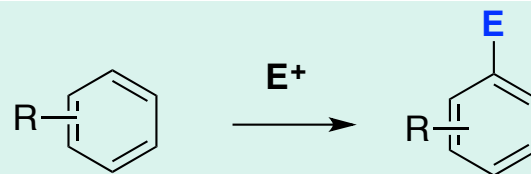


$\text{E} = \text{NO}_2, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{SO}_3\text{H}, \text{SO}_2\text{Cl}, \text{R}, \text{RC}=\text{O}$

Electrophile (E)	Reagent	
NO_2	$\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$	
Cl	$\text{Cl}_2, \text{AlCl}_3$ $\text{Cl}_2, \text{FeCl}_3$ NCS, HClO_4	
Br	Br_2, Fe Br_2, HCl NBS, CH_3CN	
I	I_2, HIO_4 ICl, HCl	
R(alkyl)	$\text{R-Br}, \text{AlBr}_3$ $\text{R-Cl}, \text{AlCl}_3$	Friedel-Crafts Alkylation
$\text{RC}=\text{O}$ (acyl)	anhydride, AlCl_3 acid chloride, AlCl_3	Friedel-Crafts Acylation
CH_2Cl	$\text{CH}_2\text{O}, \text{HCl}, \text{ZnCl}_2$	Chloromethylation
CHO(formyl)	$\text{CO}, \text{HCl}, \text{AlCl}_3$ $\text{Me}_2\text{NCHO}, \text{POCl}_3$	Formylation Vilsmeier-Haack formylation

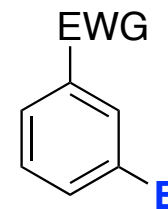
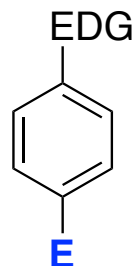
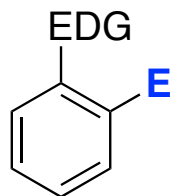
FGI of aromatic

Electrophilic substitution



E = NO₂, F, Cl, Br, I, SO₃H, SO₂Cl, R, RC=O

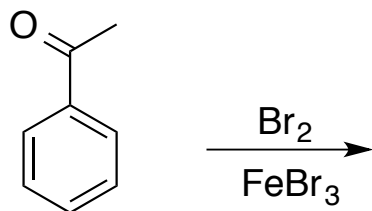
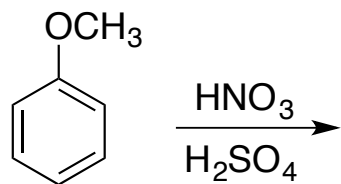
	R= EDG (Alkyl-, RO-, HO-, X-)	R= EWG (R-C=O, -NO ₂)
Substitution Directing position	ortho-, para-	meta-



FGI of aromatic

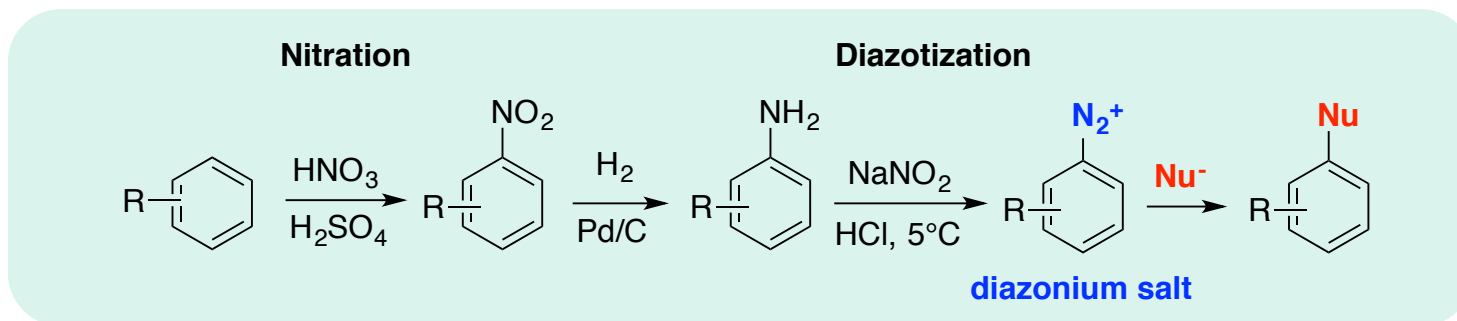
Electrophilic substitution

Example



FGI of aromatic

Nucleophilic substitution



Nucleophile (Nu)

HO
RO
CN
Cl
Br
I
Ar
H
N₃

Reagent

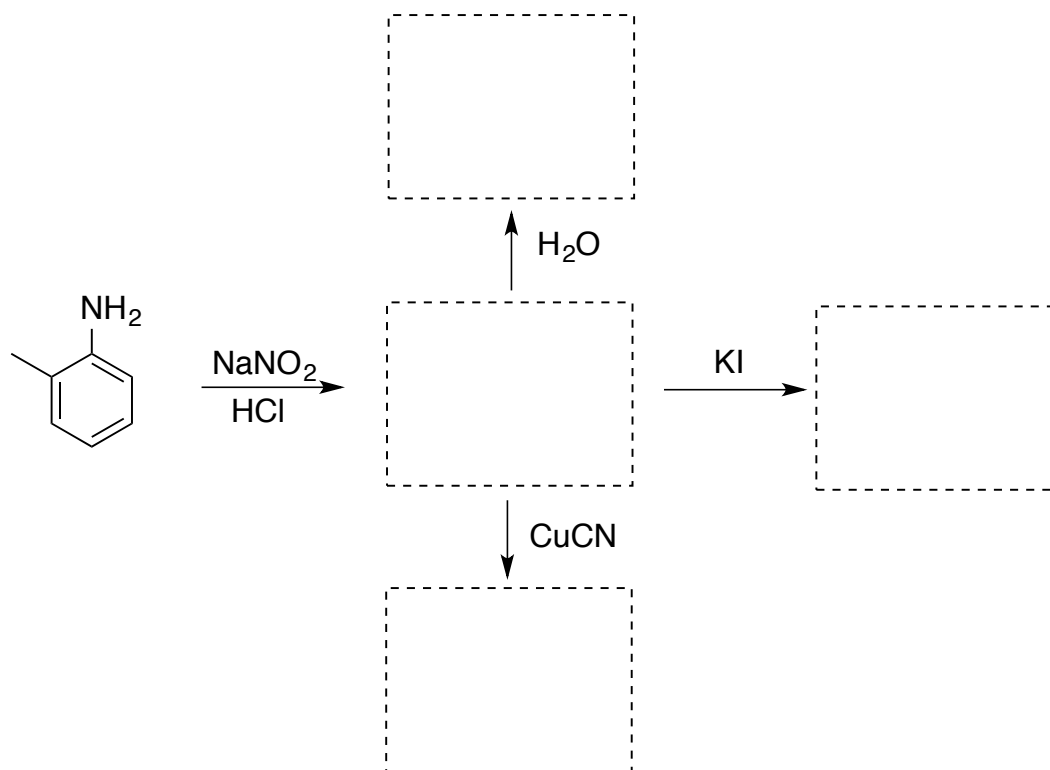
H₂O
R-OH
Cu(I)CN
Cu(I)Cl
Cu(i)Br
KI
Ar-H
H₃PO₂
NaN₃



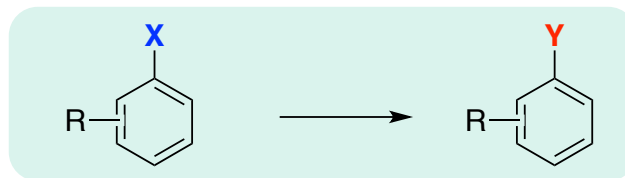
FGI of aromatic

Nucleophilic substitution

Example



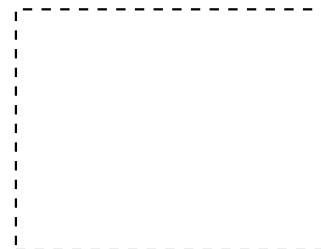
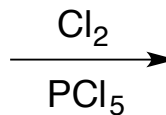
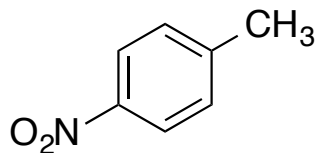
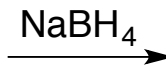
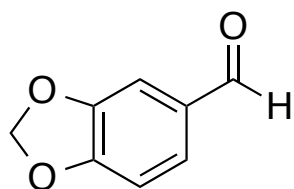
FGI of aromatic



	X	Reagent	Y
Reduction	$-\text{NO}_2$	$\text{H}_2/\text{Pd-C}$	$-\text{NH}_2$
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	NaBH_4	$-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{R}$
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	Zn/Hg, HCl	$-\text{CH}_2\text{R}$
Oxidation	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	hexamethylenetetramine	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$
	$-\text{CH}_2\text{R}$ $-\text{CH}_3$	KMnO_4	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	$\text{R}'\text{CO}_3\text{H}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$
Substitution	$-\text{CH}_3$	$\text{Cl}_2, \text{PCl}_5$	$-\text{CCl}_3$
	$-\text{CCl}_3$	SbF_5	$-\text{CF}_3$
	$-\text{CN}$	$\text{OH}^-, \text{H}_2\text{O}$	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$

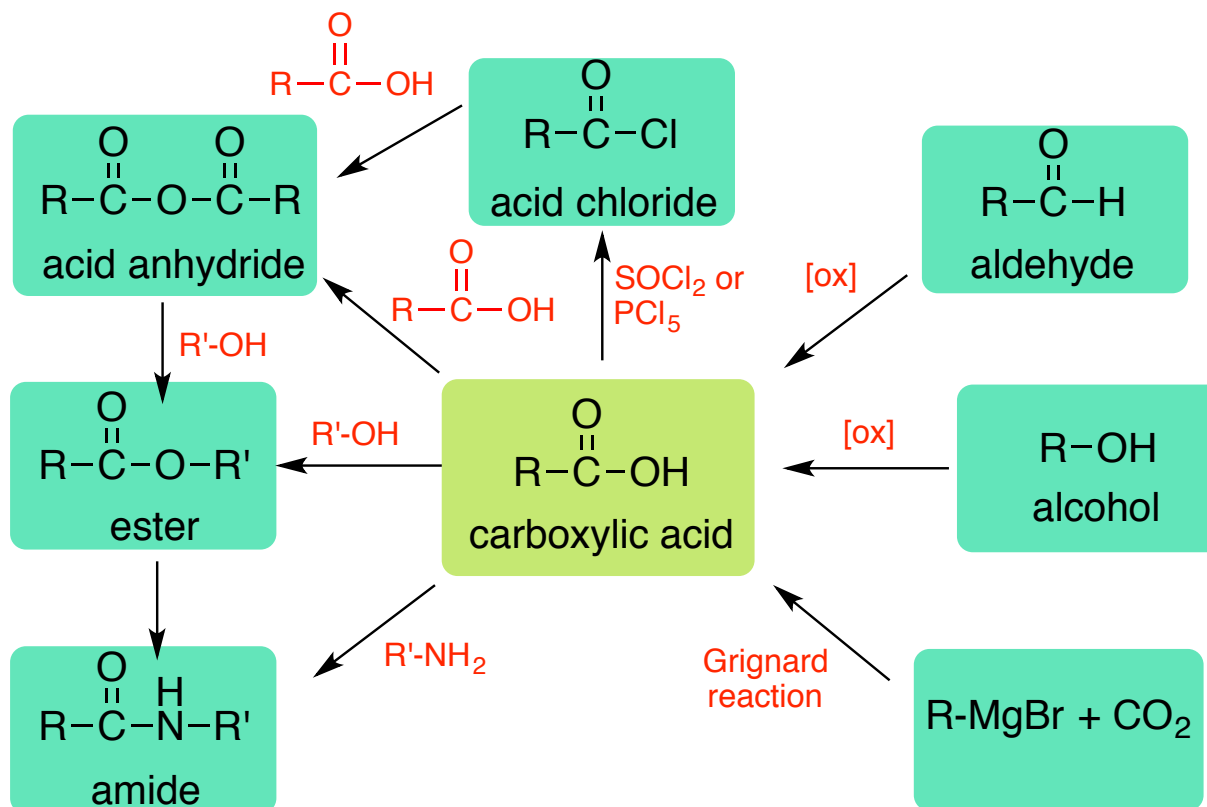
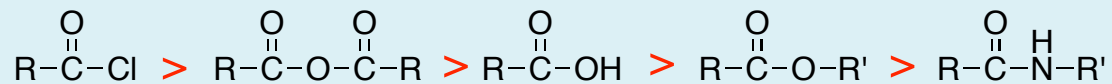
FGI of aromatic

Example



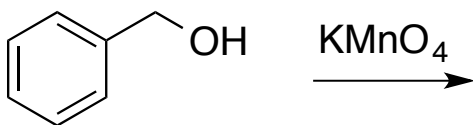
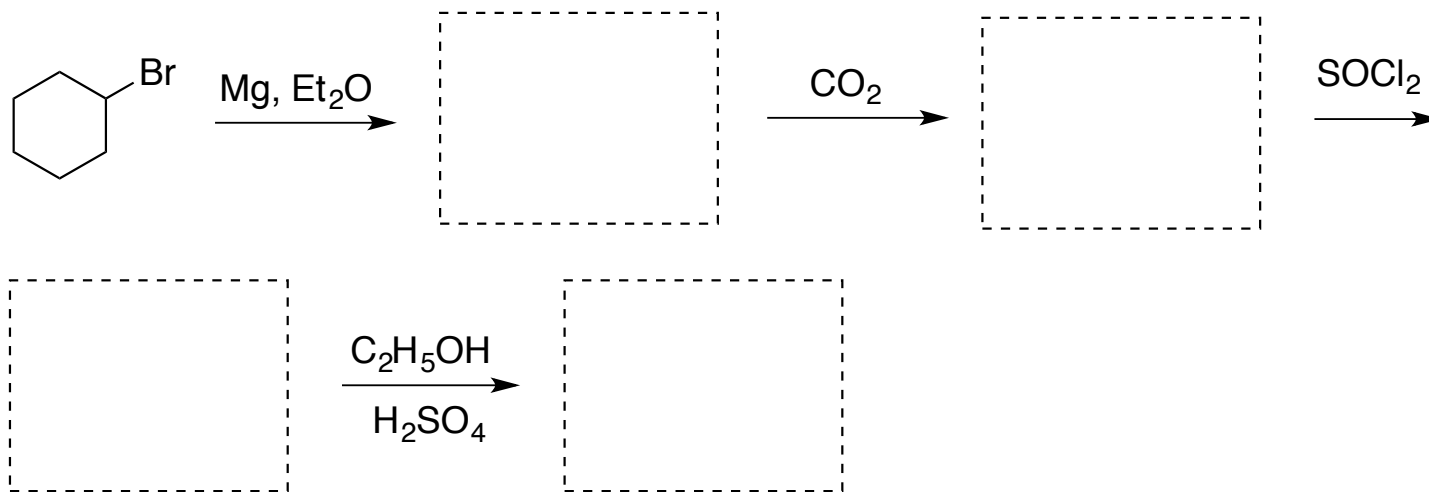
FGI of carboxylic acid and derivatives

Reactivity

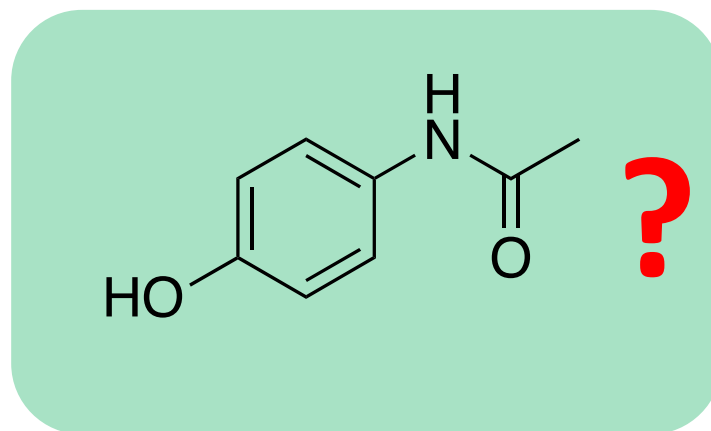


FGI of carboxylic acid and derivatives

Example



Molecule of the day



How to make this molecule?

Retrosynthesis

- Functional group interconversions (FGI) การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน
- Bond formations การสร้างพันธะ
- Disconnection protocol การแตกโมเลกุล
 - Disconnection strategy
 - Aromatic compounds
 - One function compounds
 - Chemoselectivity
 - Asymmetric synthesis



Bond formation

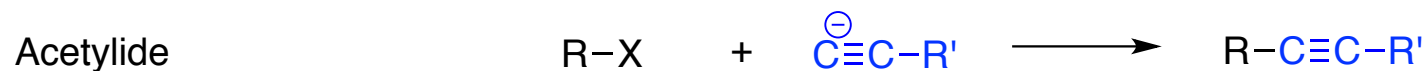
1. Nucleophilic substitution
2. Organometallic reactions
3. Enolate chemistry
4. Friedel-Crafts reaction
5. Wittig reaction
6. Diels-Alder reaction



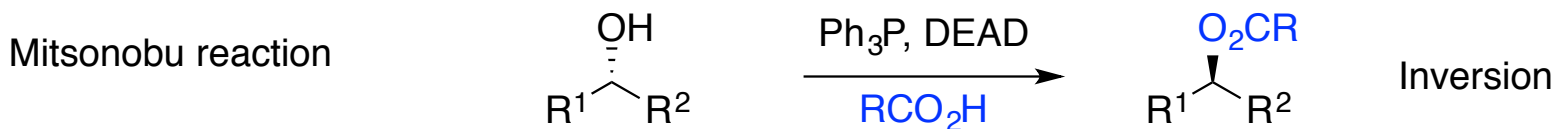
Bond formation

1. Nucleophilic substitution

Carbon Nucleophile



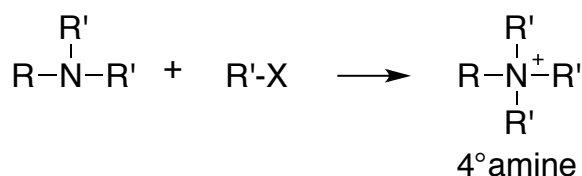
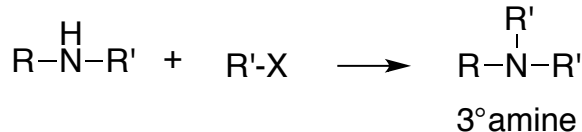
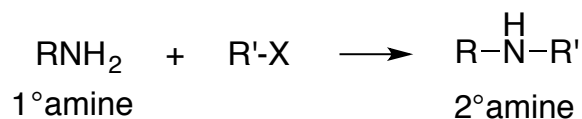
Oxygen Nucleophile



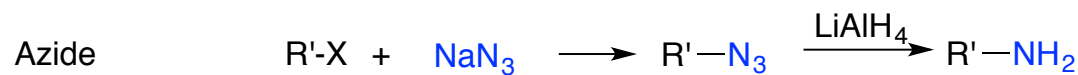
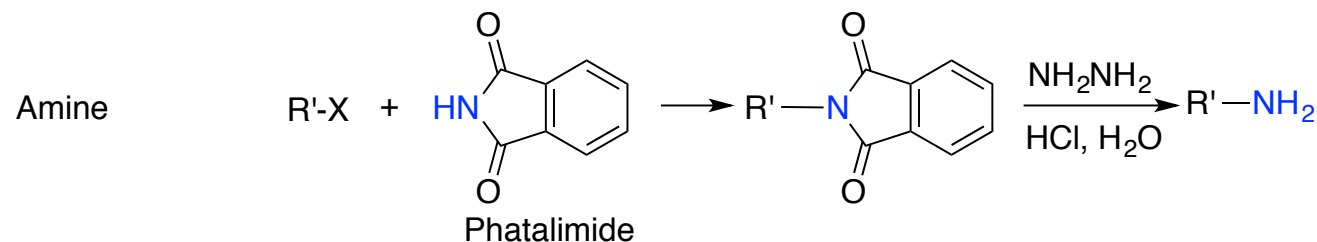
Bond formation

Nucleophilic substitution

Nitrogen Nucleophile



Non-selective
get mixture of 1°, 2°, 3°, 4° amine



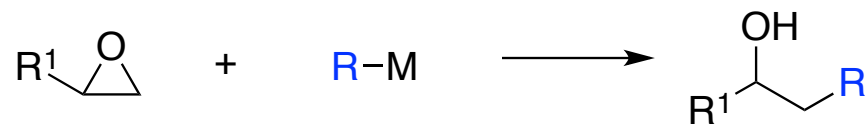
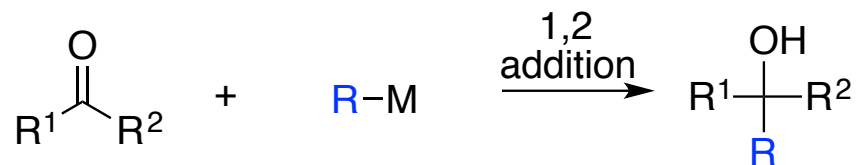
Bond formation

2. Organometallic reactions

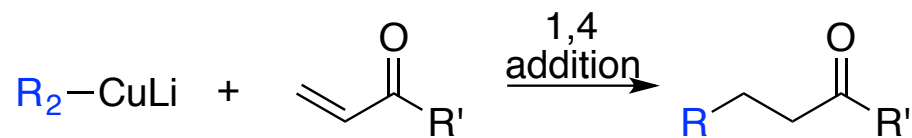
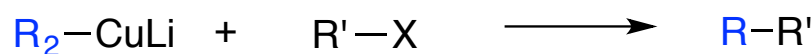
$= R^- =$ carbon nucleophile

Organometallic reactions

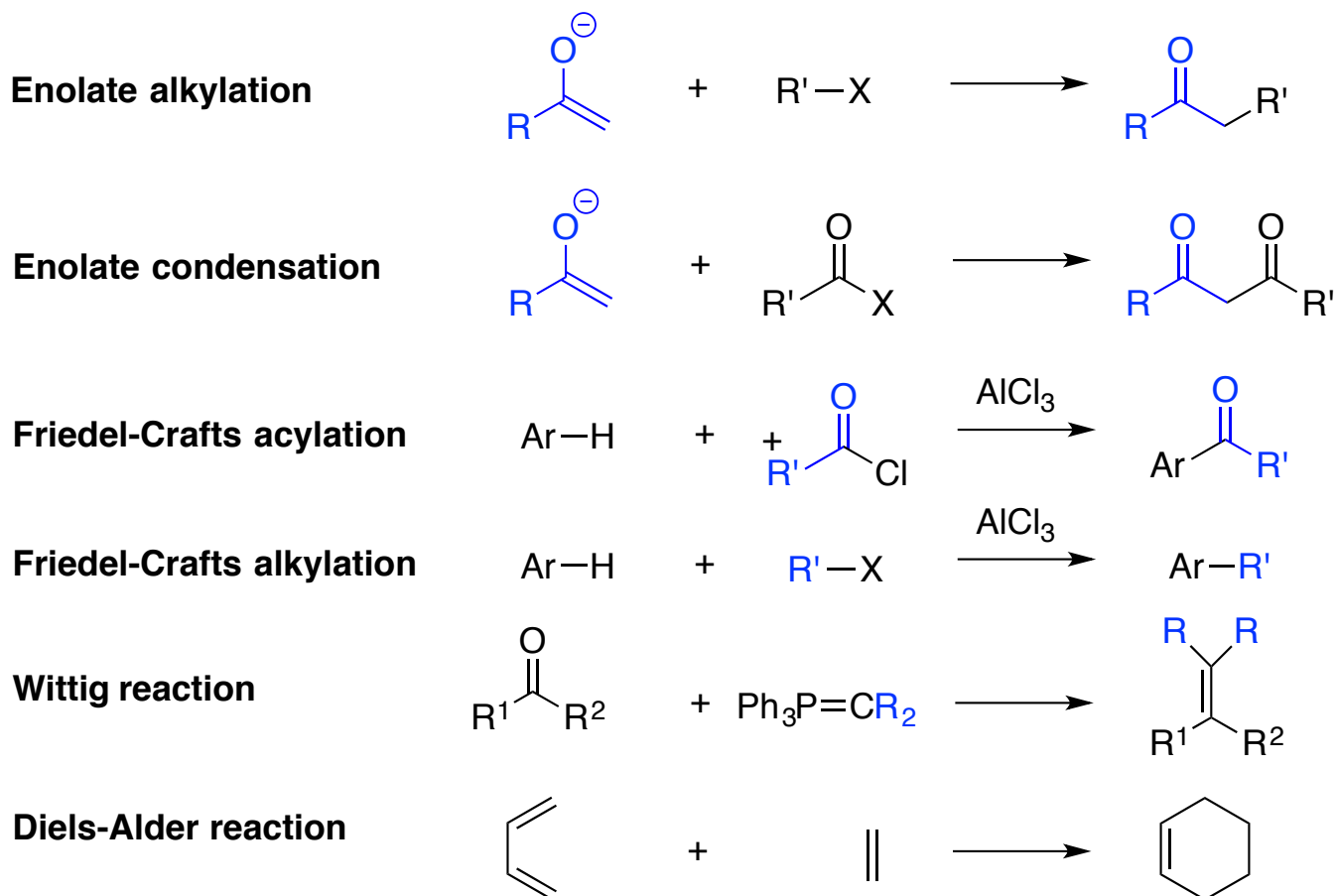
M = MgX, Li, ZnX



Organocuprate reactions



Bond formation



Disconnection strategy เทคนิคการแตกโมเลกุล

1. ได้ขั้นตอนการสังเคราะห์สั้นที่สุด

2. ได้ปฏิกิริยาที่คุ้นเคย

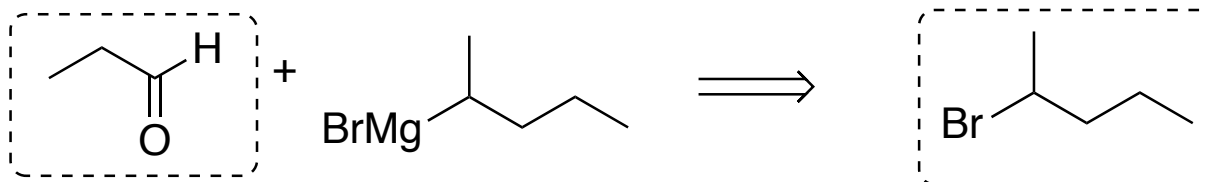
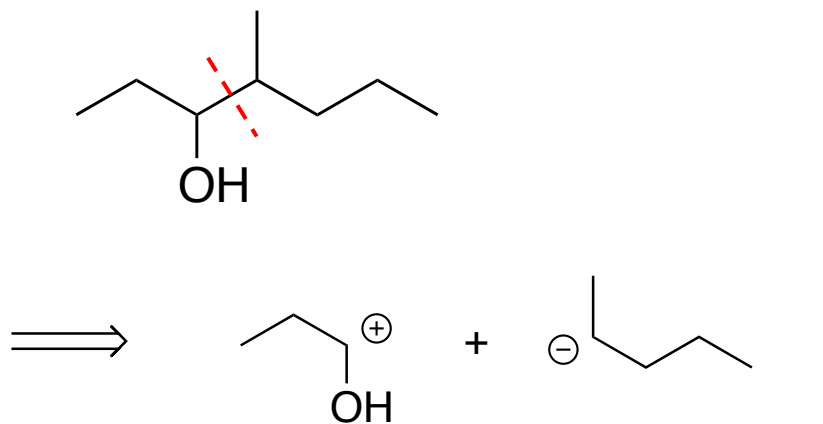
3. ได้สารตั้งต้นที่คุ้นเคย หาง่าย ราคาถูก



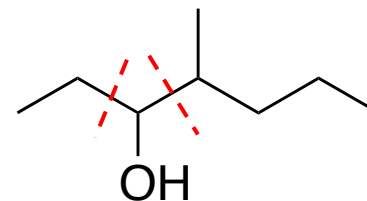
Where to disconnect?

1. แยกให้ได้สารที่โครงสร้างง่ายขึ้น

A. แยกกลางโมเลกุล



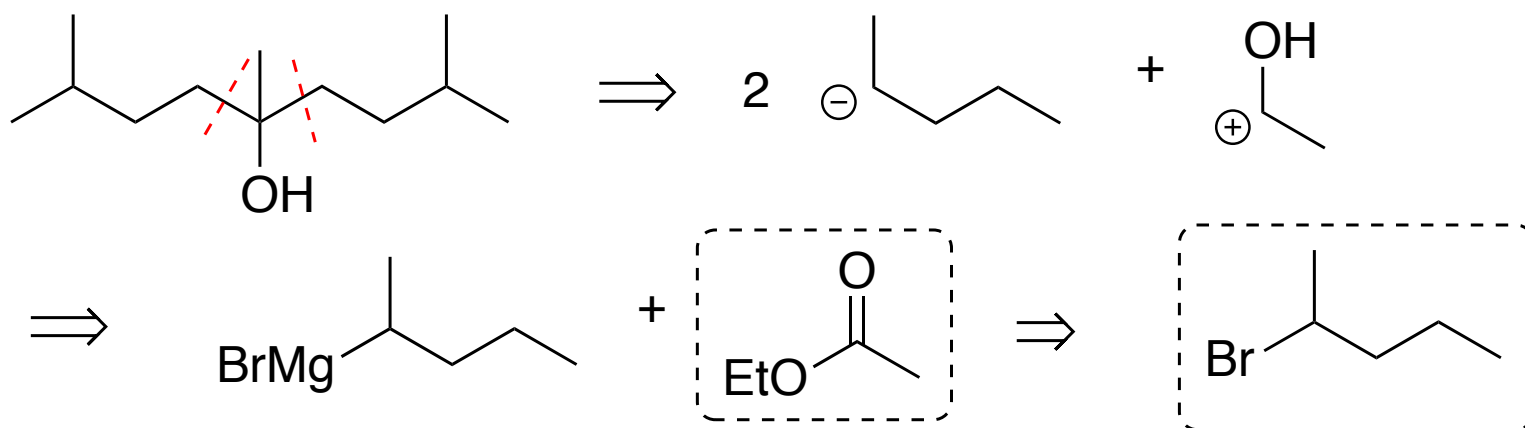
B. แยกที่สาขา (Branch point)



Where to disconnect?

2. สมมาตร (Symmetry)

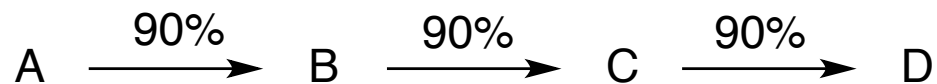
โมเลกุลที่มีสมมาตร (สองด้านเหมือนกัน) ให้ตัดพร้อมกันทั้งสองด้าน ได้มาจากสารตัวเดียวกัน



Where to disconnect?

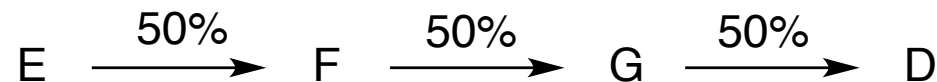
3. ปฏิกิริยาแต่ละขั้นจะต้องได้ yield สูง

(1) แต่ละขั้น Yield สูง



$$\text{Overall yield} = 90 \times 90\% \times 90\% = 72.9\%$$

(2) แต่ละขั้น Yield ต่ำ



$$\text{Overall yield} =$$

(3) Yield สูง+การสังเคราะห์สั้น



$$\text{Overall yield} =$$



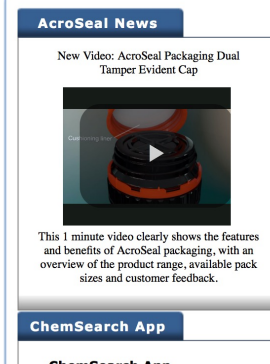
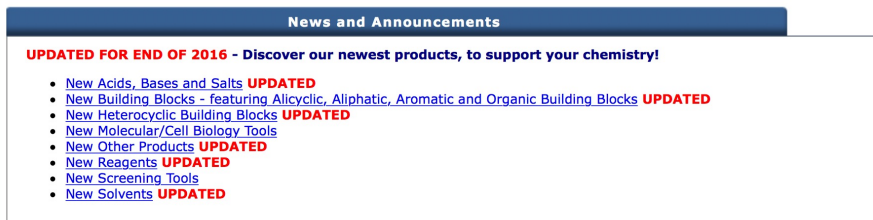
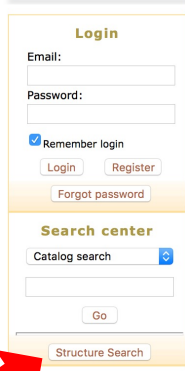
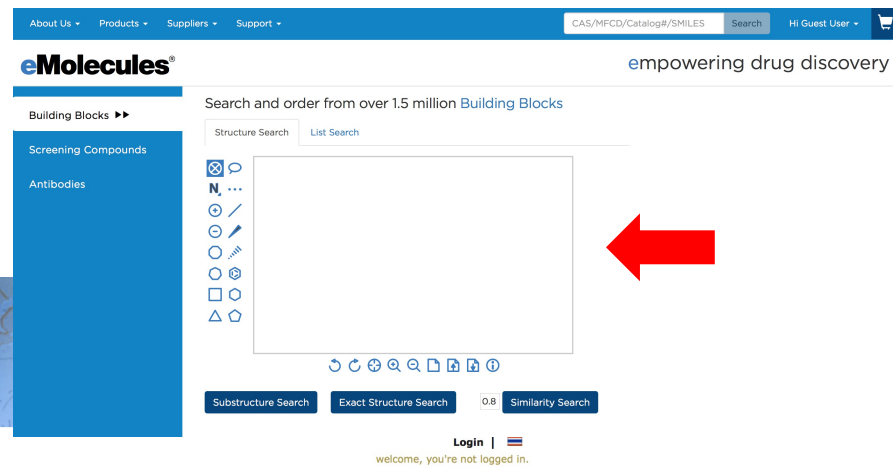
Where to disconnect?

4. แยกให้ได้สารตั้งต้นที่หาซื้อง่าย ราคาถูก

Acros Organics: <http://www.acros.com>

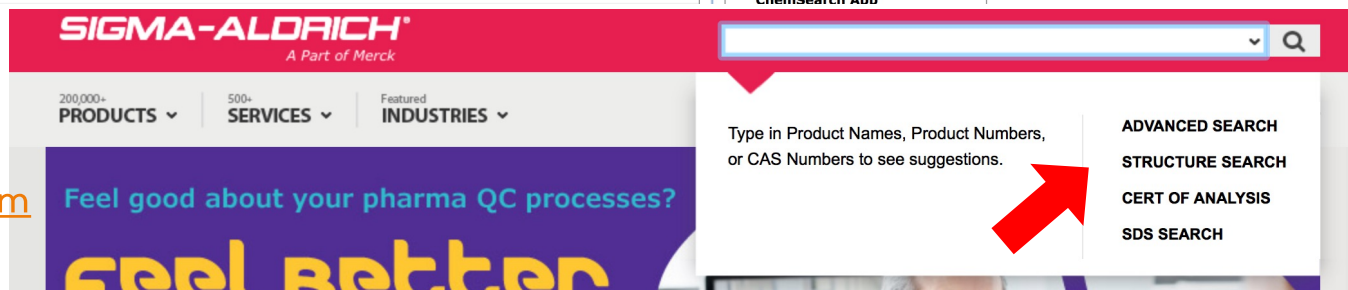


Emolecules : <https://www.emolecules.com>

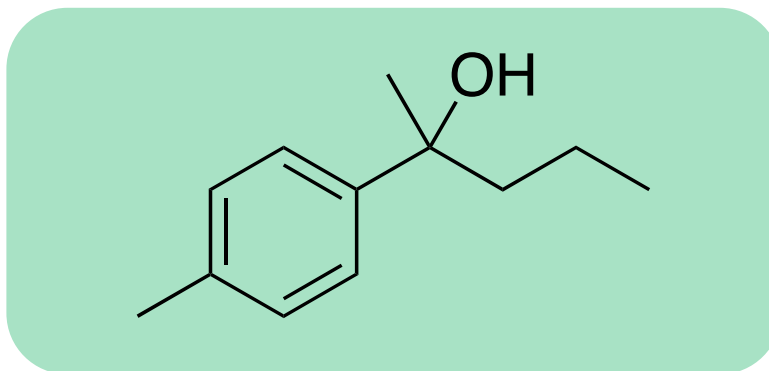


Sigma Aldrich:

<http://www.sigmaaldrich.com>



Where to disconnect?



Disconnection protocol

1. Aromatic compounds
2. One group disconnection
3. Two group disconnection

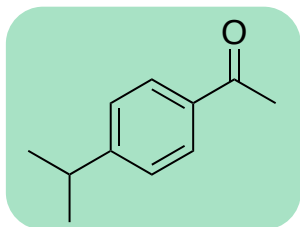


Disconnection protocol

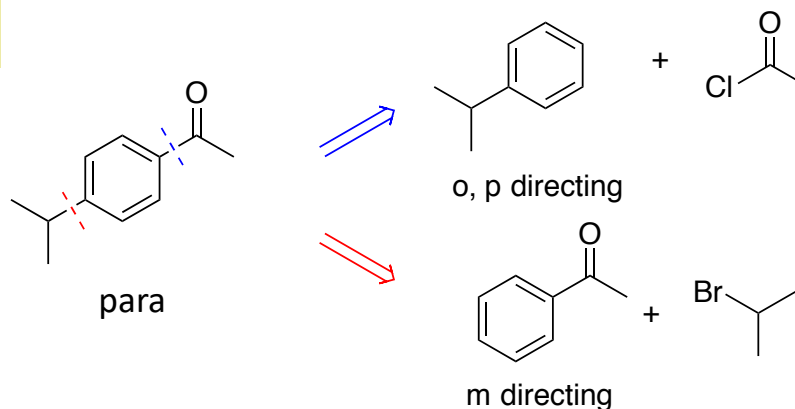
Aromatic compounds

Protocol 1: ดูความสัมพันธ์ของหมู่แทนที่ทั้งสอง (ortho, meta, para) แล้วพิจารณาลำดับการแตกโมเลกุลที่เหมาะสม

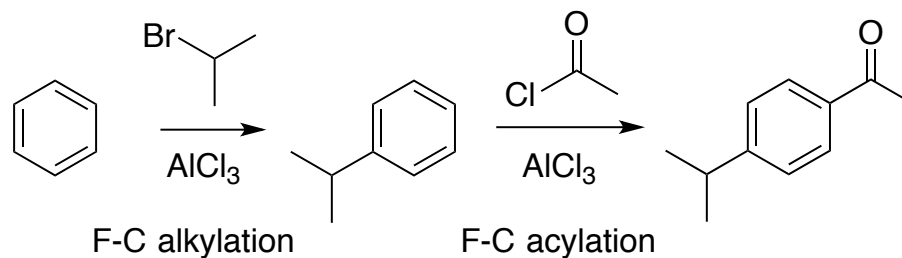
Example



Retrosynthesis



Synthesis

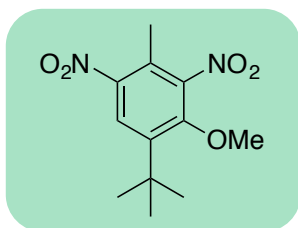


Disconnection protocol

Aromatic compounds

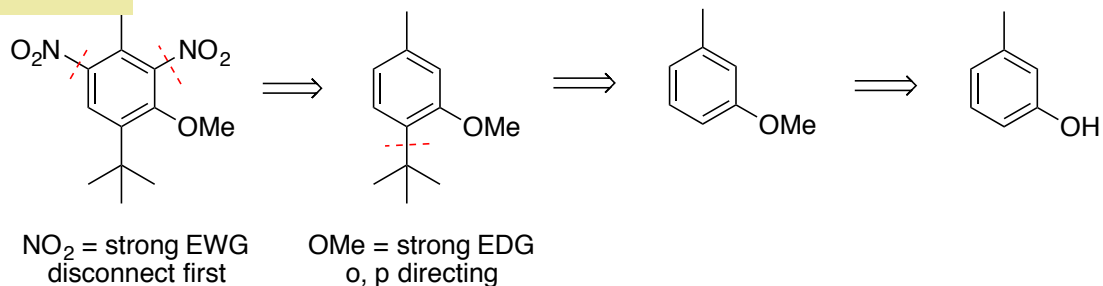
Protocol 2: เลือกแตกหมู่ดึงอิเล็กตรอนแรงๆ ก่อน (strong EWG) หมู่ EWG จะทำให้ใส่หมู่อื่นเข้าไปในวงยากขึ้น

Example

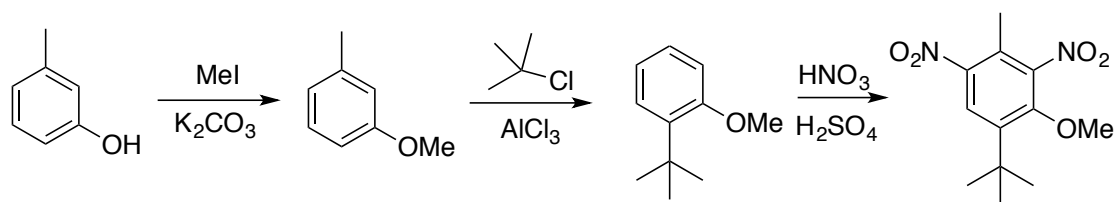


Musk ambrette
Perfume industry

Retrosynthesis



Synthesis



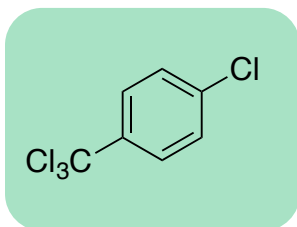
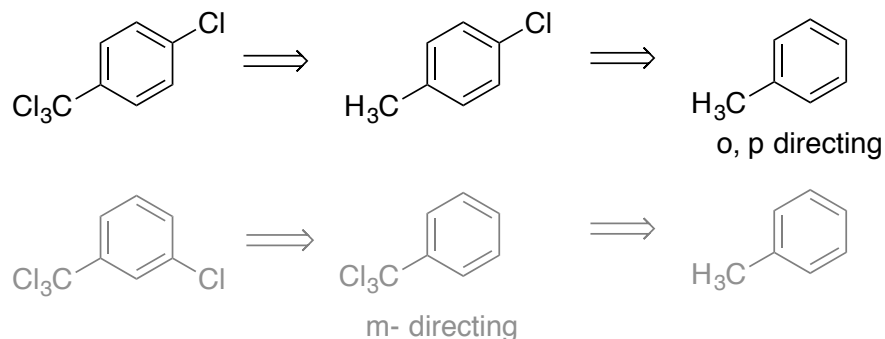
Disconnection protocol

Aromatic compounds

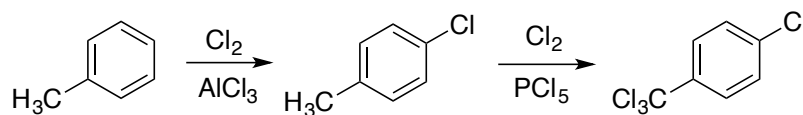
Protocol 3: พิจารณาลำดับการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน (FGI) ให้เหมาะสม

Example

Retrosynthesis



Synthesis

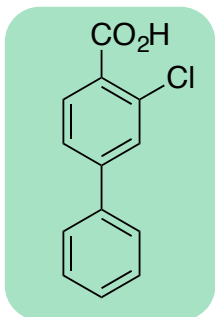


Disconnection protocol

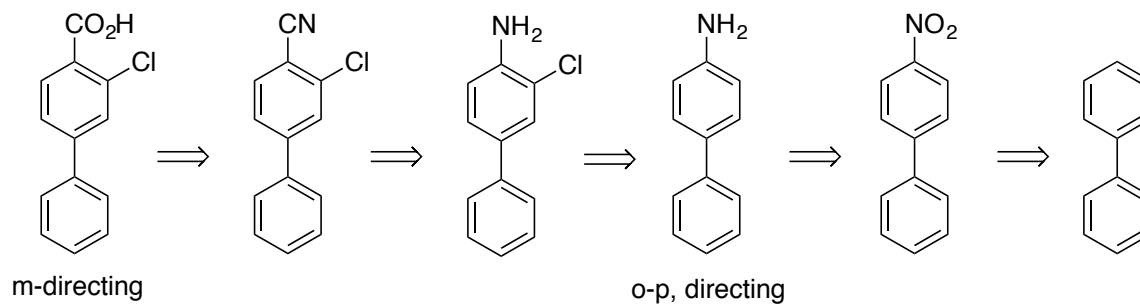
Aromatic compounds

Protocol 4: ใช้หมู่อะมิโน $-NH_2$ ในการเติมหมู่แทนที่อื่นเข้าไปในวง (*o*, *p*-directing) ผ่านการเกิด diazonium salt

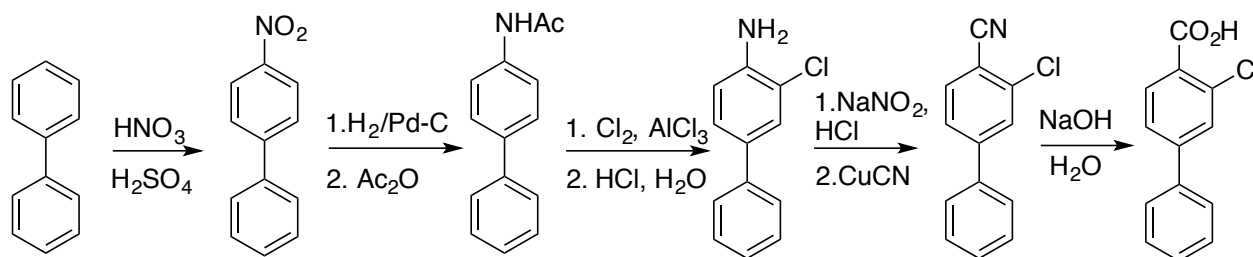
Example



Retrosynthesis



Synthesis

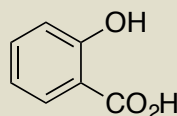
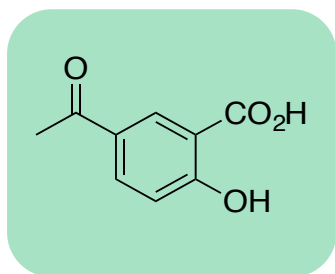


Disconnection protocol

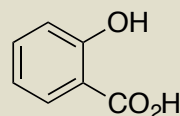
Aromatic compounds

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

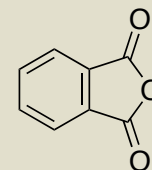
Example



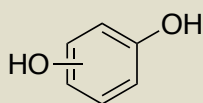
salicylic acid



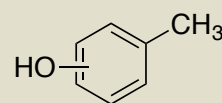
anthranilic acid



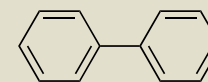
phthalic anhydride



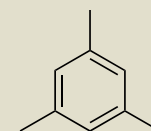
ortho, meta, and para compounds



ortho, meta, and para cresols

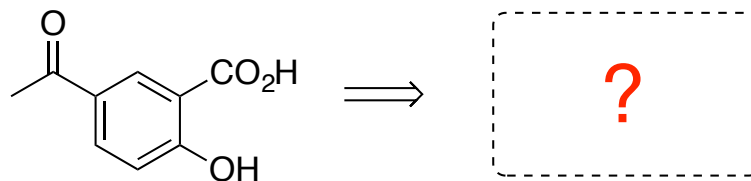


diphenyl



mesitylene

Retrosynthesis

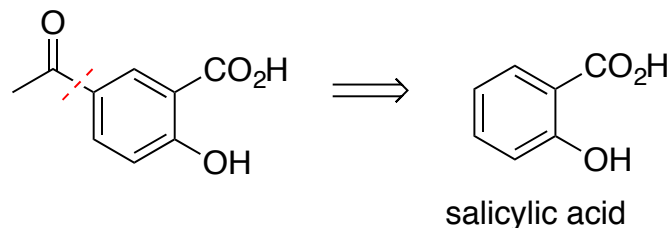
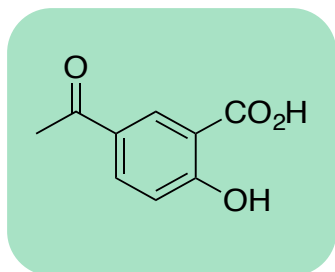


Disconnection protocol

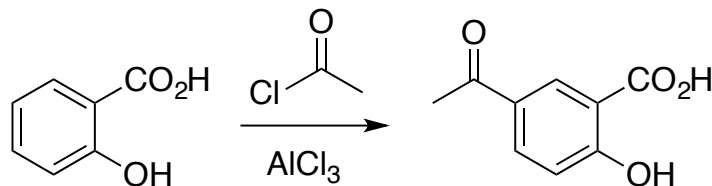
Aromatic compounds

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

Retrosynthesis



Synthesis



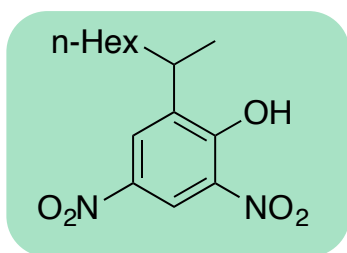
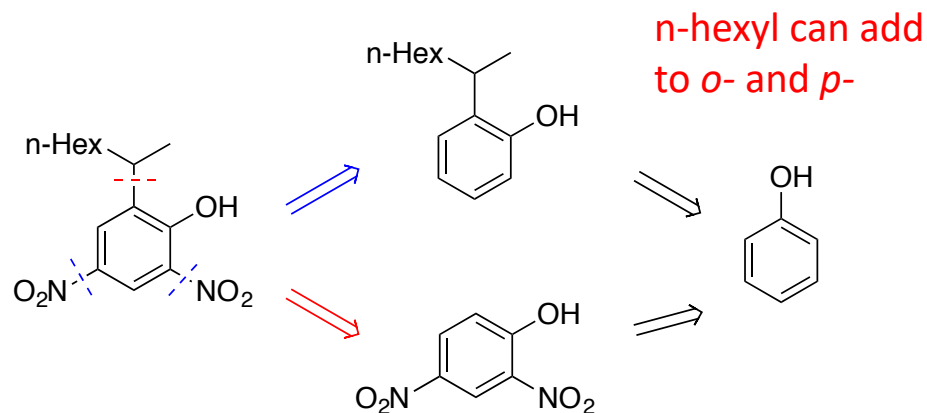
Disconnection protocol

Aromatic compounds

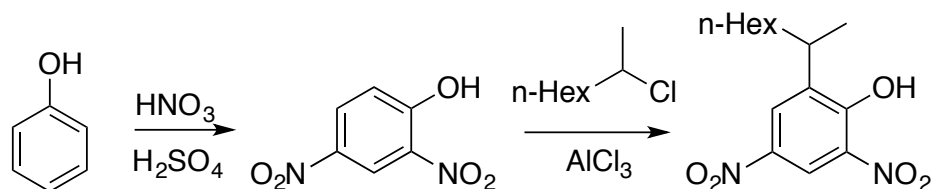
Protocol 6: หลีกเลี่ยงการเกิดสารผสมของ *ortho* และ *para* โดยการปิด (block) ตำแหน่งที่ไม่ต้องการ

Example

Retrosynthesis



Synthesis



-NO₂ blocks one *ortho*- position so alkylation occurs at only one position

Disconnection protocol

Aromatic compounds

Protocol 1: ดูความสัมพันธ์ของหมู่แทนที่ทั้งสอง (ortho, meta, para) แล้วพิจารณาลำดับการแตกโมเลกุลที่เหมาะสม

Protocol 2: เลือกแตกหมู่ดึงอิเล็กตรอนแรงๆ ก่อน (strong EWG) หมู่ EWG จะทำให้ใส่หมู่อื่นเข้าไปในวงยากขึ้น

Protocol 3: พิจารณาลำดับการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน (FGI) ให้เหมาะสม

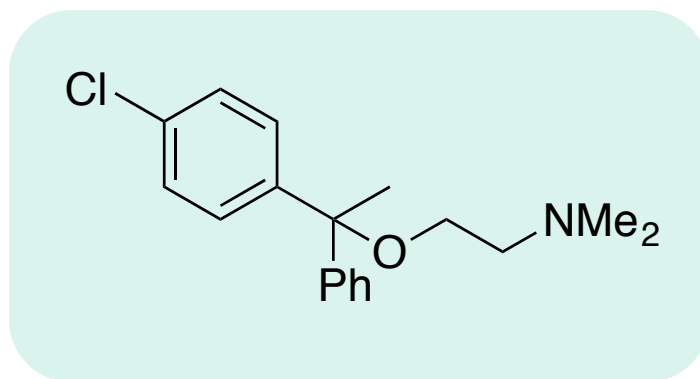
Protocol 4: ใช้หมู่อะมิโน $-NH_2$ ในการเติมหมู่แทนที่อื่นเข้าไปในวง (*o*, *p*-directing) ผ่านการเกิด diazonium salt

Protocol 5: หาสารตั้งต้นที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการอยู่แล้ว เพื่อใช้สังเคราะห์ต่อ

Protocol 6: หลีกเลี่ยงการเกิดสารผสมของ ortho และ para โดยการปิด (block) ตำแหน่งที่ไม่ต้องการ



Molecule of the day



Antihistamine drug

Add slide class 3 here

Retrosynthesis

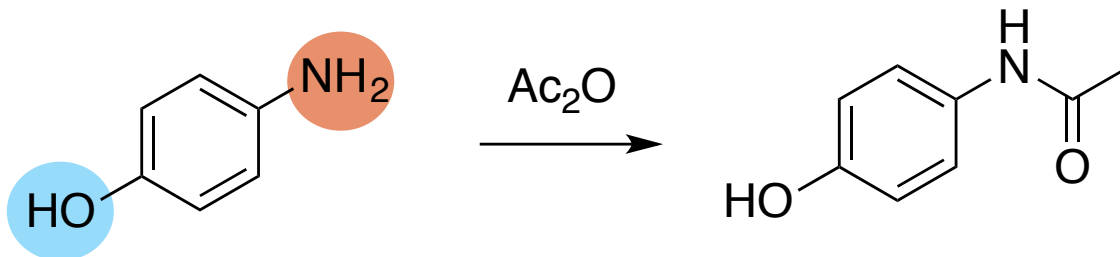
- Functional group interconversions (FGI) การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน
- Bond formations การสร้างพันธะ
- Disconnection protocol การแตกโมเลกุล
 - Disconnection strategy
 - Aromatic compounds
 - One function compounds
 - Chemoselectivity
 - Asymmetric synthesis



Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

1. สองหมู่ฟังก์ชันมีความว่องไวไม่เหมือนกัน หมู่ที่ไวกว่าจะเกิดได้ดีกว่า

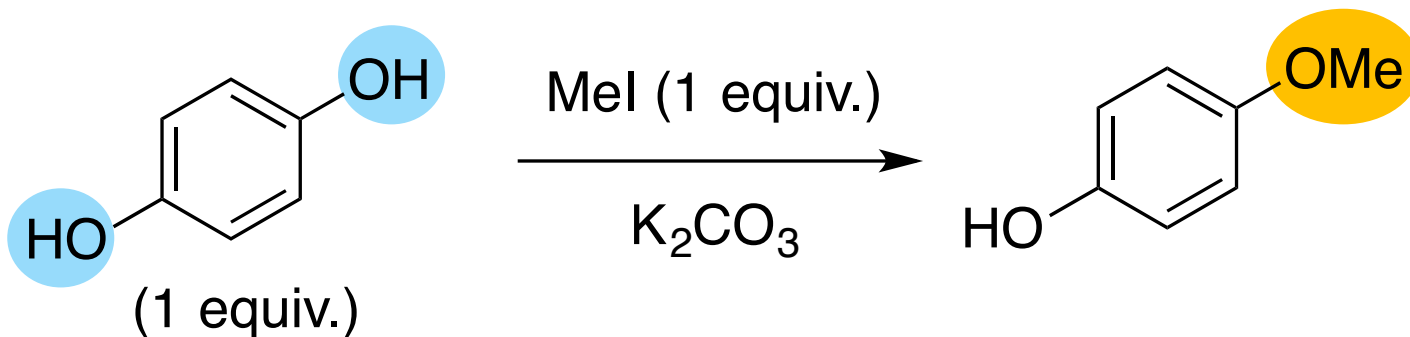


$-\text{NH}_2$ ว่องไวกว่า $-\text{OH}$ ได้ amide ไม่ได้ ester

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

2. สองหมู่เหมือนกัน แต่ต้องการให้ทำปฏิกิริยาที่หมู่เดียว



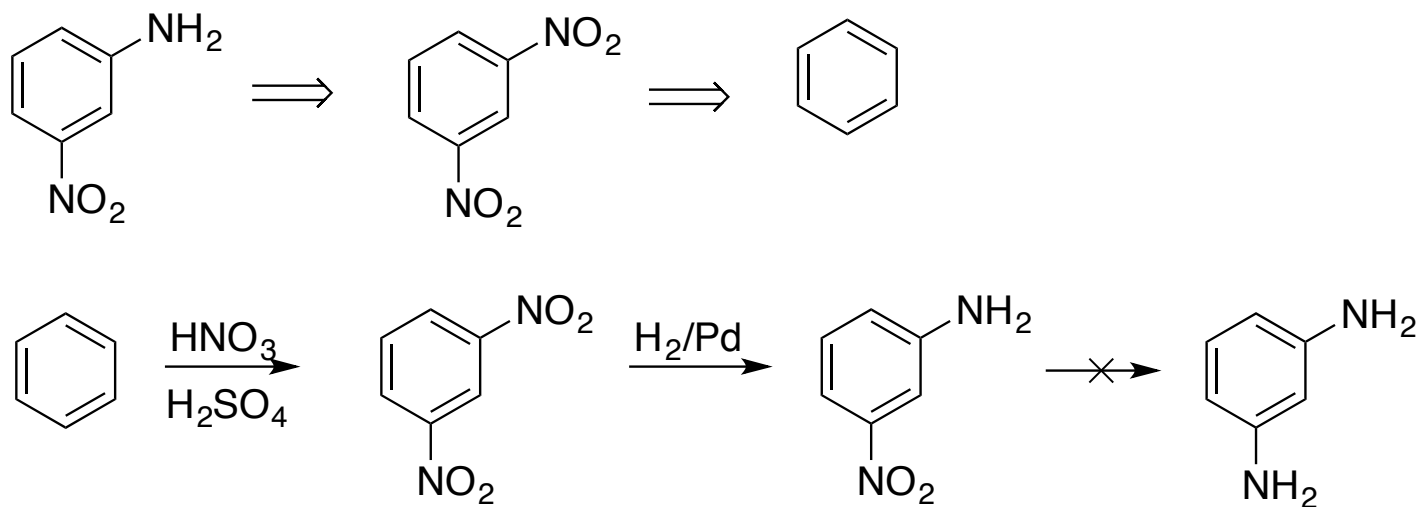
ใช้ reagent : reactant 1:1

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

2. สองหมู่เหมือนกัน แต่ต้องการให้ทำปฏิกิริยาที่หมู่เดียว

ทำได้ เมื่อ product วงไวน้อยกว่าสารตั้งต้น



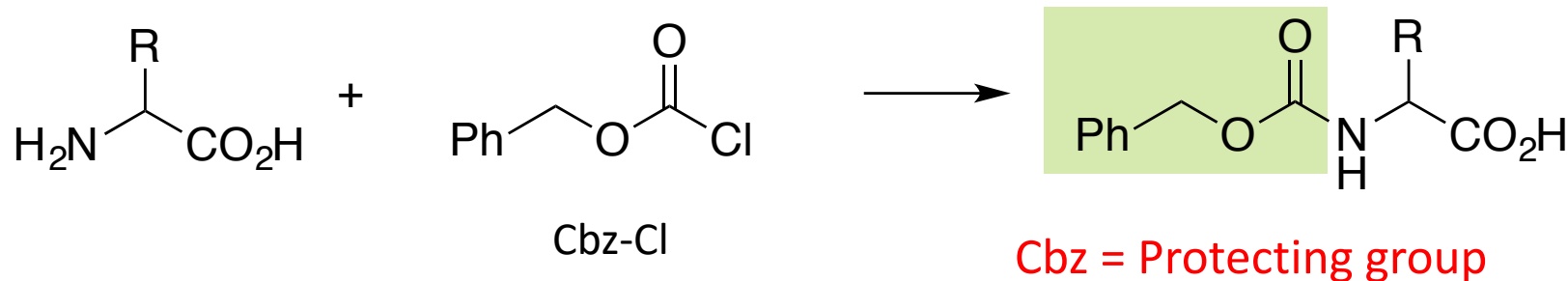
-NH₂ ทำให้ reduction ที่ -NO₂ หมู่ที่ 2 เกิดได้ยากขึ้น

Chemoselectivity

เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

3. สองหมู่ไม่เหมือนกัน ต้องการให้หมู่ที่ว่องไวน้อยกว่าเกิดปฏิกิริยา

ทำได้ โดยการ block หมู่ที่ไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยา (Protection)



-NH_2 ว่องไวกว่า $\text{-CO}_2\text{H}$

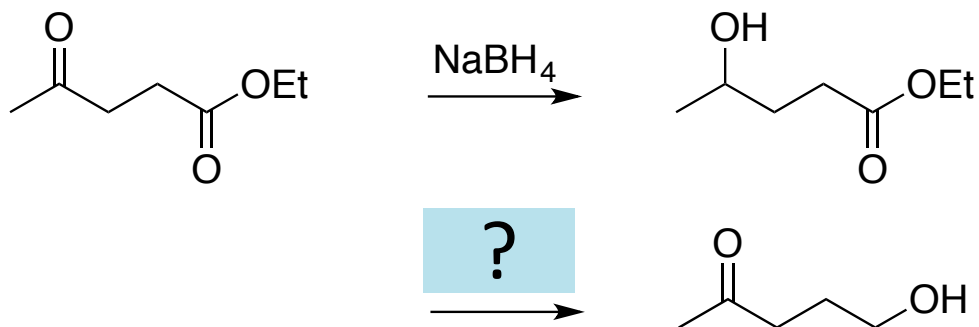
ต้องการไม่ให้หมู่ -NH_2 เกิดปฏิกิริยา ต้อง protect หมู่ -NH_2 ด้วย Cbz- group
ทำให้หมู่ -NH_2 ว่องไวน้อยลง

Chemoselectivity

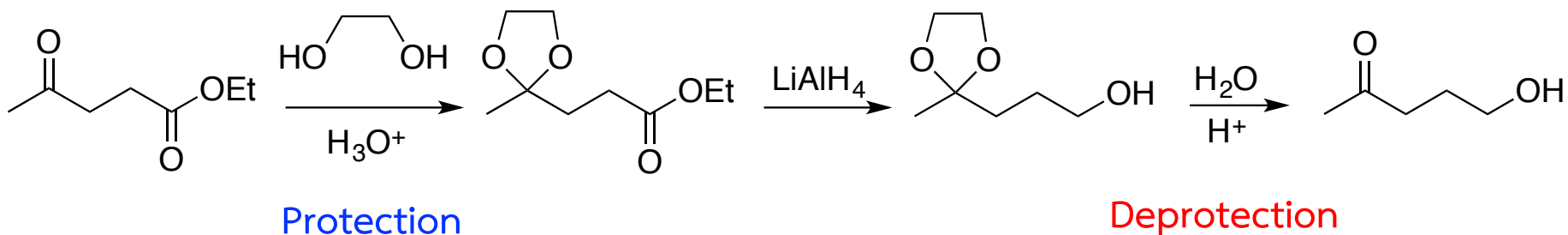
เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะหมู่ฟังก์ชันที่ต้องการ

Protecting group

- ใส่เข้าง่าย เอาออกง่าย
- ไม่ทำปฏิกิริยากับ reagent ที่ต้องการให้ทำกับหมู่ที่ต้องการ



ต้อง Protect หมู่ ketone จากการ reduction



Protecting group

ตารางที่ 7.1 หมู่ปกป้อง (Protecting group)

หมู่ฟังก์ชัน	หมู่ปกป้อง	รีเอเจนต์		ทนทานต่อ
		ที่ใช้เตรียม	ที่ใช้ขจัดออก	
อัลดีไฮด์ RCHO	Acetal RCH(OR') ₂	R'OH, H ⁺	H ⁺ /H ₂ O	นิวคลีโอไฟล์, เบส รีดิวซิ่งเอเจนต์
คีโตน RCOR'	Acetal (ketal) RCH(OR'') ₂	R''OH, H ⁺	H ⁺ /H ₂ O	นิวคลีโอไฟล์, เบส รีดิวซิ่งเอเจนต์
กรด RCO ₂ H	เอสเทอร์ RCO ₂ R'	CH ₂ N ₂ หรือ R'OH/H ⁺	HO ⁻ /H ₂ O	เบสอ่อน, อิเล็กโตรไฟล์,
	RCO ₂ CH ₂ Ph	PhCH ₂ OH/H ⁺	H ₂ , cat. หรือ HBr	
	RCO ₂ Bu-t	t-BuOH/H ⁺	t-BuOH/H ⁺	
	RCO ₂ CH ₂ CCl ₃	CCl ₃ CH ₂ OH/H ⁺	Zn, MeOH	
	แอนไฮไดรด์ RCO ₂ ⁻	เบส	กรด	นิวคลีโอไฟล์
แอลกอฮอล์ ROH	อีเทอร์ ROCH ₂ Ph	PhCH ₂ Br, เบส	H ₂ , cat หรือ BBr ₃ /CCl ₄	อิเล็กโตรไฟล์, เบส, ออกซิเดชัน
	Acetals			
	THP	H ⁺ /H ₂ O	H ⁺ /H ₂ O	เบส
	MEM		ZnBr ₂	เบส
	Esters			
	RCO ₂ R'	R'COCl, Py	NH ₃ , MeOH	อิเล็กโตรไฟล์ เบส, ออกซิเดชัน
ฟีนอล ArOH	Ether ArOMe	Me ₂ SO ₄ K ₂ CO ₃	HI, HBr หรือ BBr ₃	เบส, อิเล็กโตรไฟล์อ่อน

ตารางที่ 7.1 (ต่อ)

หมู่ฟังก์ชัน	หมู่ปกป้อง	รีเอเจนต์		ทนทานต่อ
		ที่ใช้เตรียม	ที่ใช้ขจัดออก	
	Acetal ArOCH ₂ OMe	MeOCH ₂ Cl, เบส	HOAc, H ₂ O	เบส, อิเล็กโตรไฟล์อ่อน
อะมีน RNH ₂	เอไมด์ RNHCOR'	R'COCl	HO ⁻ /H ₂ O H ⁺ /H ₂ O	อิเล็กโตรไฟล์
	Urethanes RNHCO. OR'	Chloroformates R'OCOCl	R'=CH ₂ Ph H ₂ , cat หรือ HBr	อิเล็กโตรไฟล์
	Phthalimides	Phthalic anhydride	NH ₂ , NH ₂	
ไทออล RSH	AcSR	RSH + AcCl + เบส	HO ⁻ /H ₂ O	อิเล็กโตรไฟล์

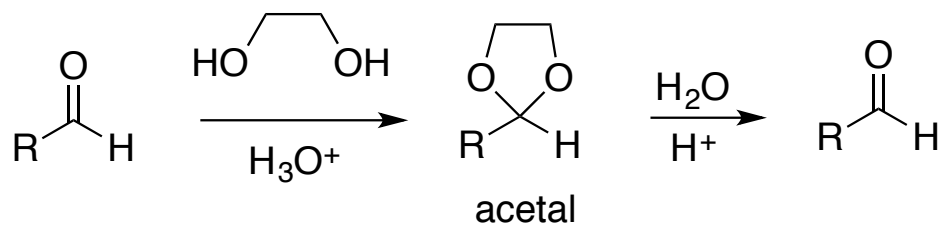
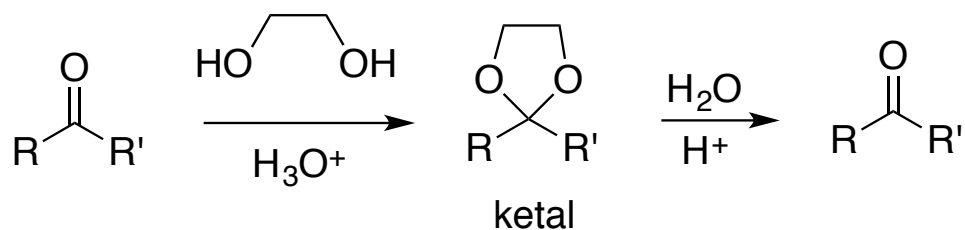
บุญส่ง คงคาทิพย์, งามผ่อง คงคาทิพย์, กลยุทธ์การสังเคราะห์สารอินทรีย์, กรุงเทพฯ, พิมพ์ครั้งที่ 1, 2552



Protecting group

1. Aldehyde/Ketone

Protect ด้วย acetal/ketal



Protection

Deprotection

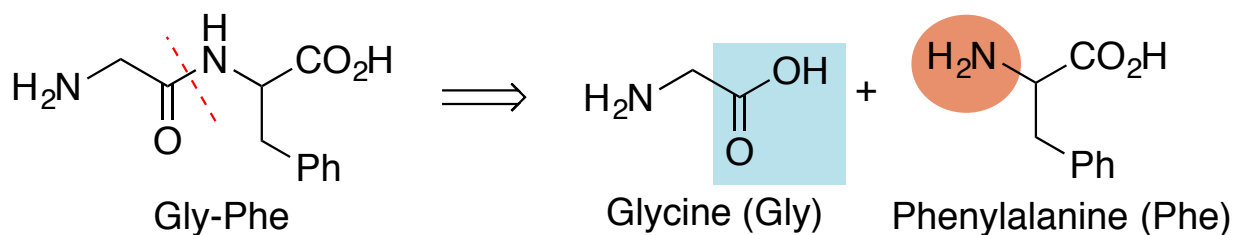
ป้องกันจาก Nucleophile, base, reduction

Protecting group

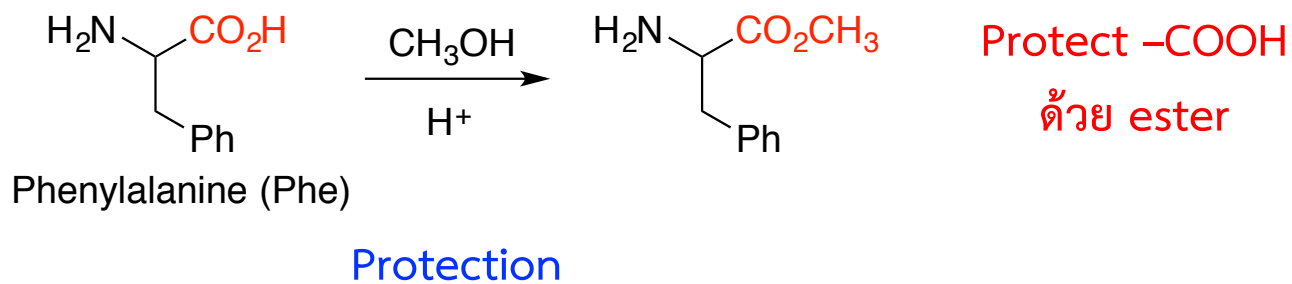
2. Carboxylic acid

Protect ด้วย ester

Example: การสังเคราะห์ peptide จาก amino acid 2 molecules



ต้องการให้ $-\text{COOH}$ ของ Glycine ทำปฏิกิริยากับ $-\text{NH}_2$ ของ Phenylalanine เท่านั้น

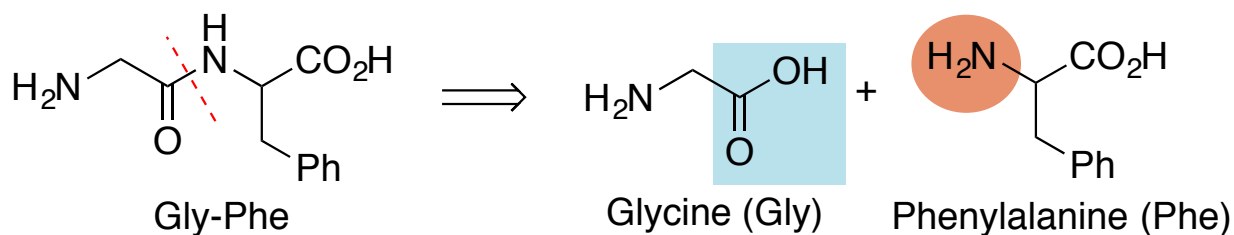


Protecting group

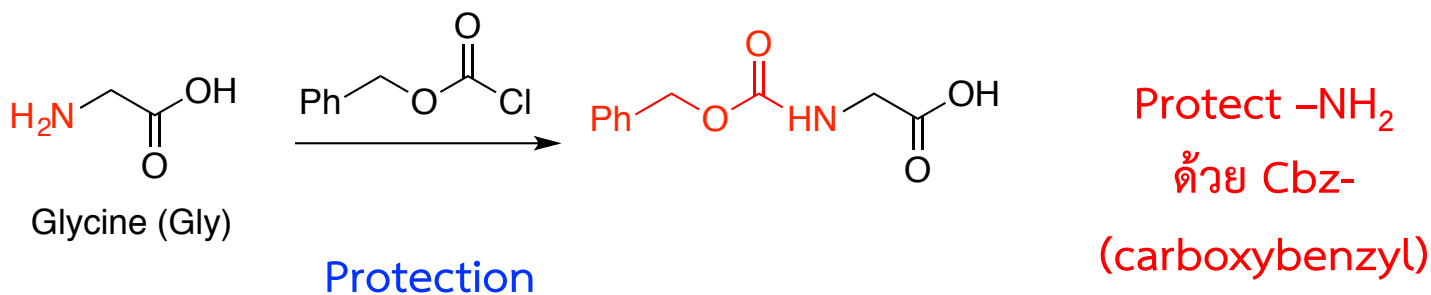
3. Amine

Protect ด้วย urethane

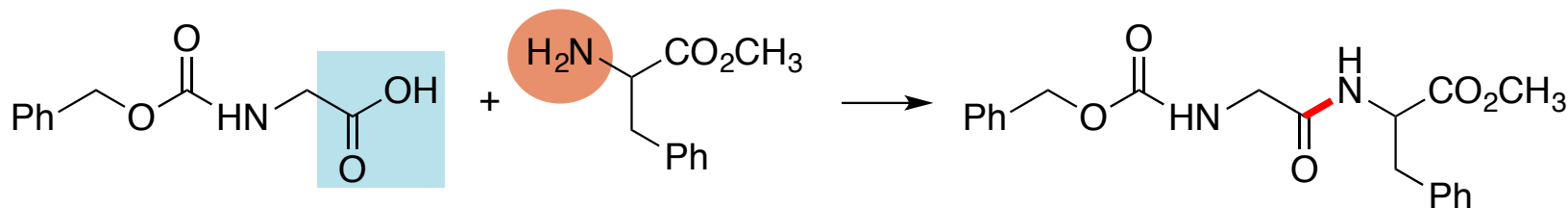
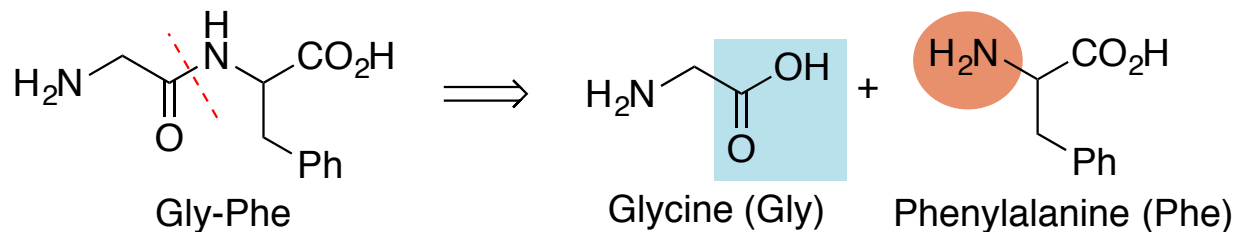
Example: การสังเคราะห์ peptide จาก amino acid 2 molecules



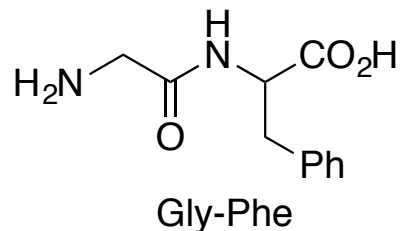
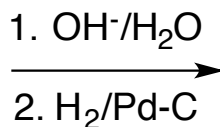
ต้องการให้ $-\text{COOH}$ ของ Glycine ทำปฏิกิริยากับ $-\text{NH}_2$ ของ Phenylalanine เท่านั้น



Protecting group



Deprotection ester



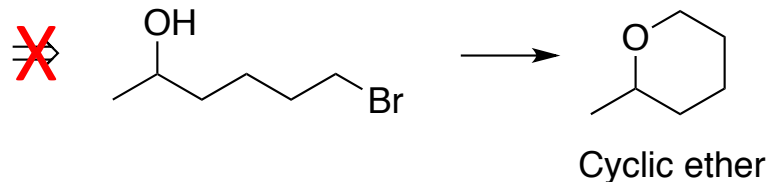
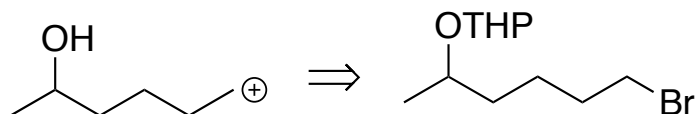
Deprotection Cbz-



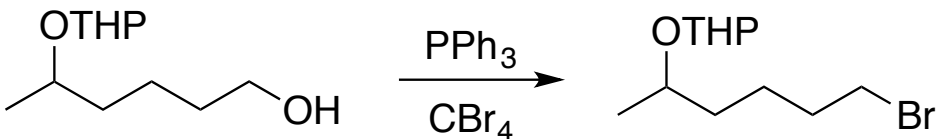
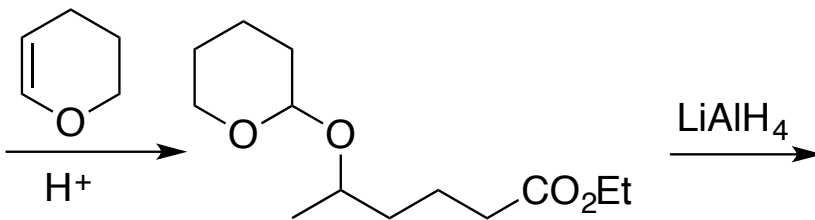
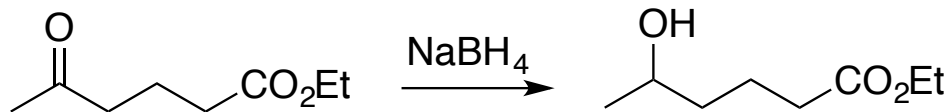
Protecting group

4. Alcohol

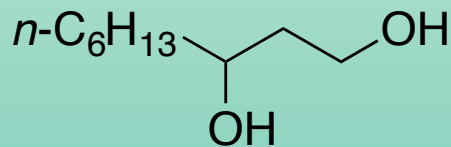
Protect ด้วย THP



Protection



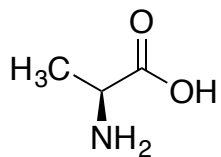
Practice problems



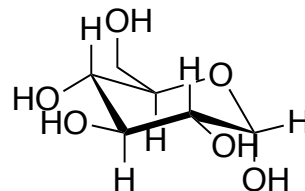
Asymmetric synthesis

การสังเคราะห์สารที่มี enantiomer เดียว

1. เริ่มจากสารตั้งต้นที่เป็น optically active



L-Alanine
amino acid



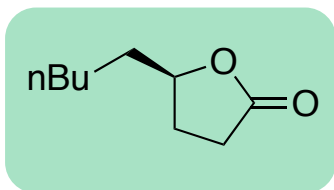
D-Glucose
 α -pyranose form

2. แยกในระหว่างขั้นตอนการสังเคราะห์

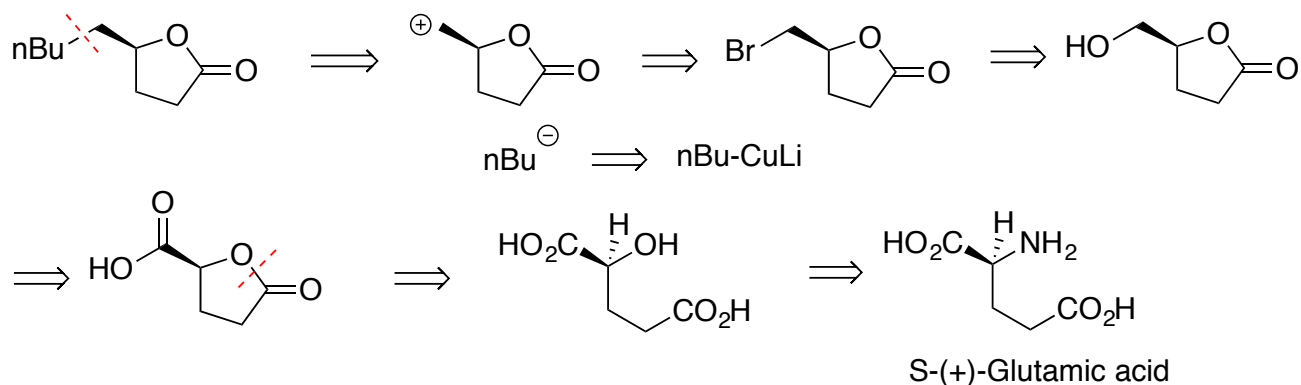
Asymmetric synthesis

1. เริ่มจากสารตั้งต้นที่เป็น optically active

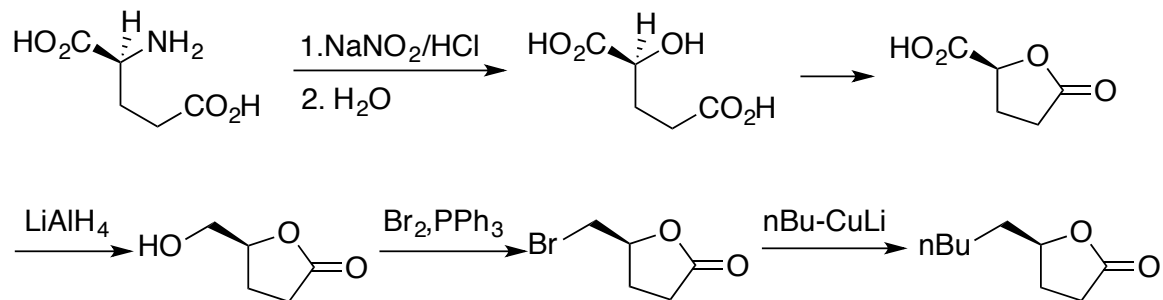
Example: amino acids, sugars



Analysis

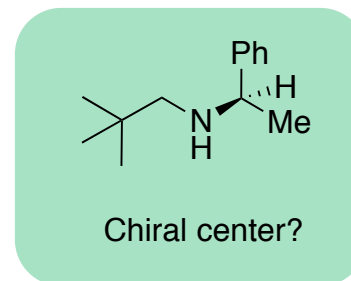


Synthesis

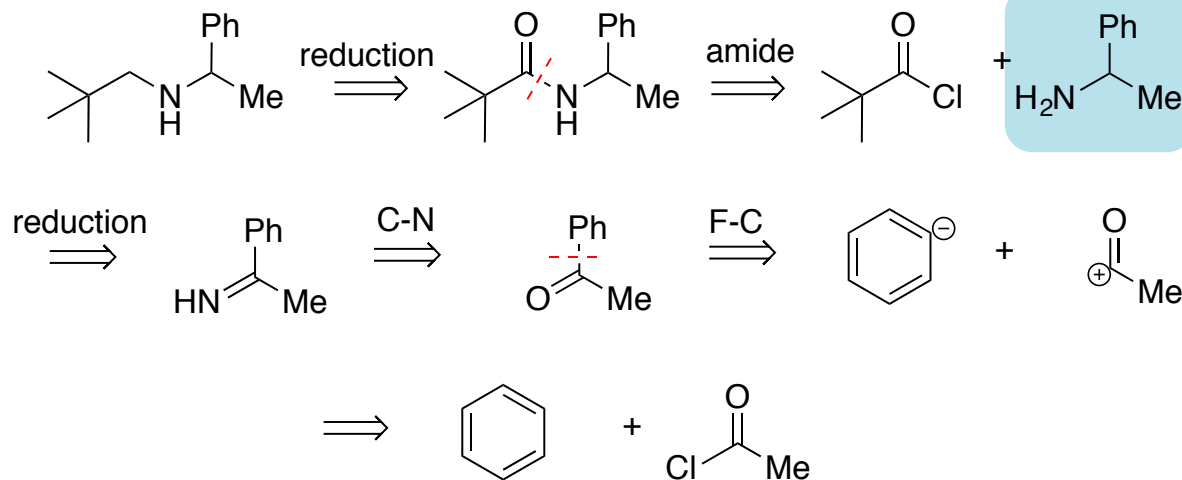


Asymmetric synthesis

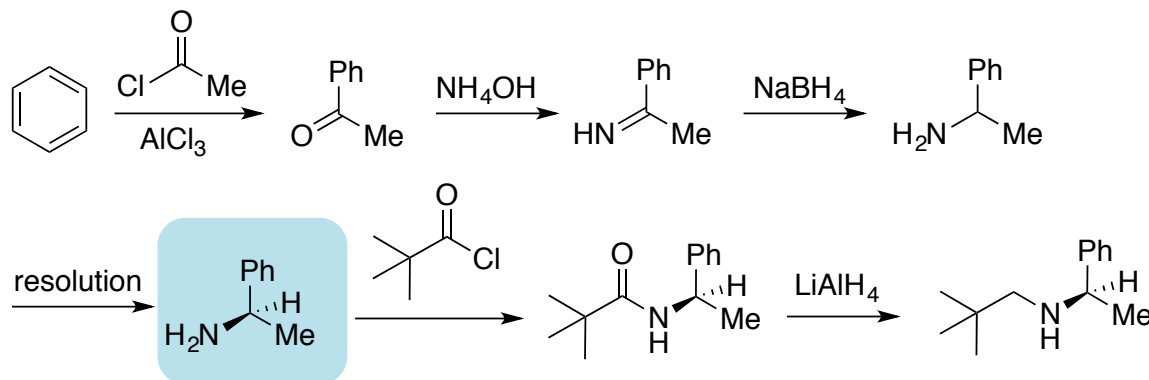
2. แยกในระหว่างขั้นตอนการสังเคราะห์



Analysis



Synthesis



Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity

การได้ stereoisomer หนึ่งมากกว่าอีก stereoisomer เนื่องจาก isomer นั้น
เกิดปฏิกิริยาได้เร็วกว่า (Kinetic control) หรือมีความเสถียรมากกว่า (Thermodynamics control)

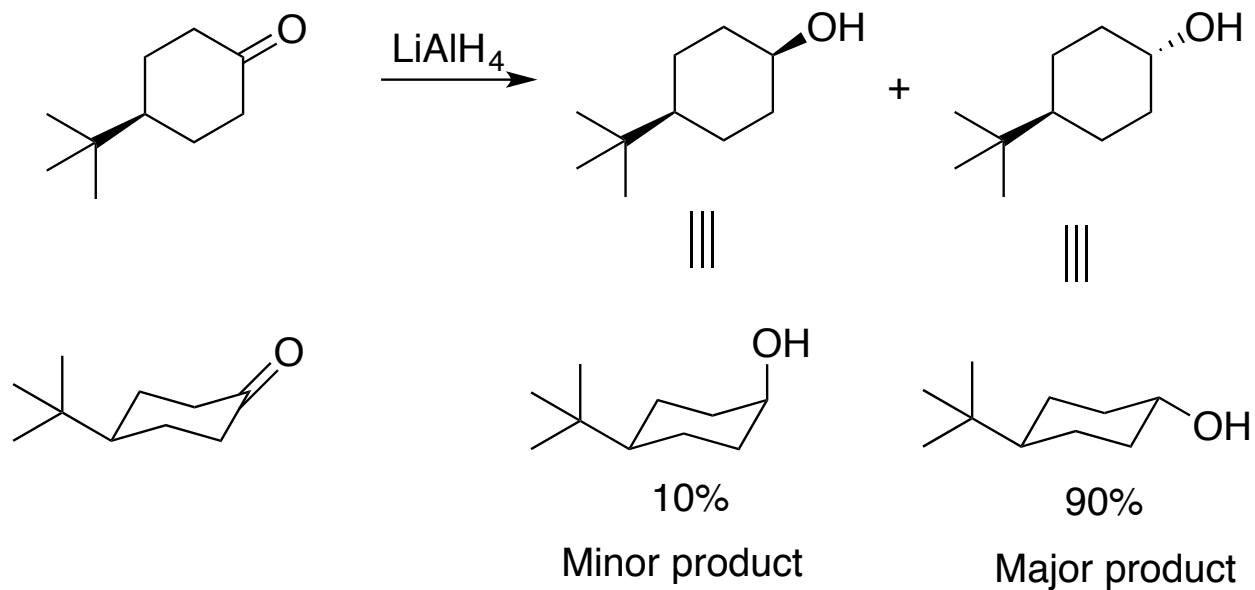
2. Stereospecificity

กลไกของปฏิกิริยาควบคุมให้สามารถเกิด stereoisomer ได้แบบเดียว



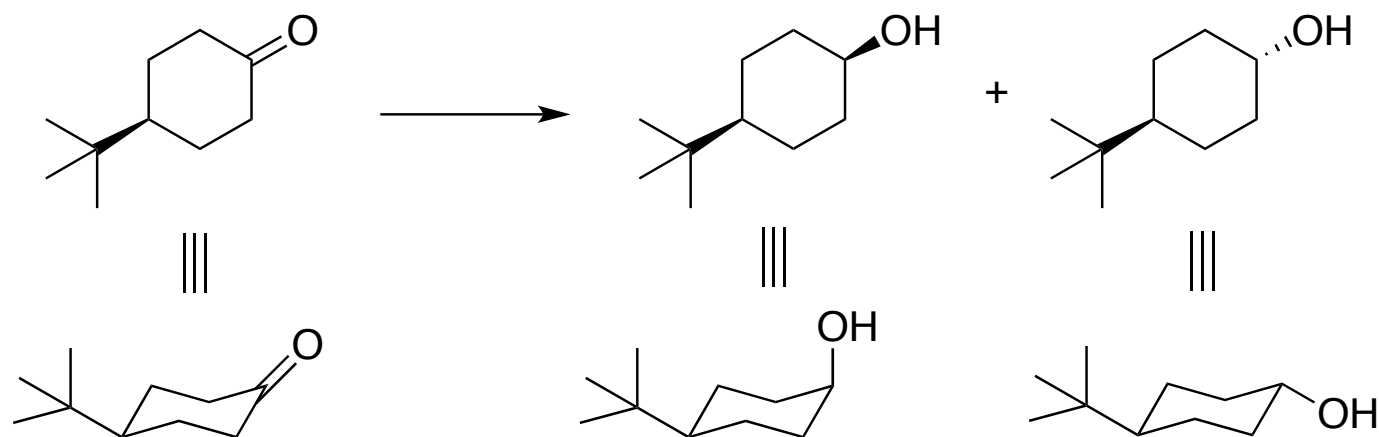
Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity



Asymmetric synthesis

1. Stereoselectivity



LiAlH_4

minor

major

Thermodynamic
control

$\text{LiAlH}(\text{OBu-}t)_3$

major

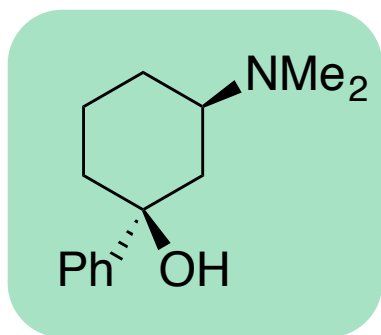
minor

Kinetic control



Asymmetric synthesis

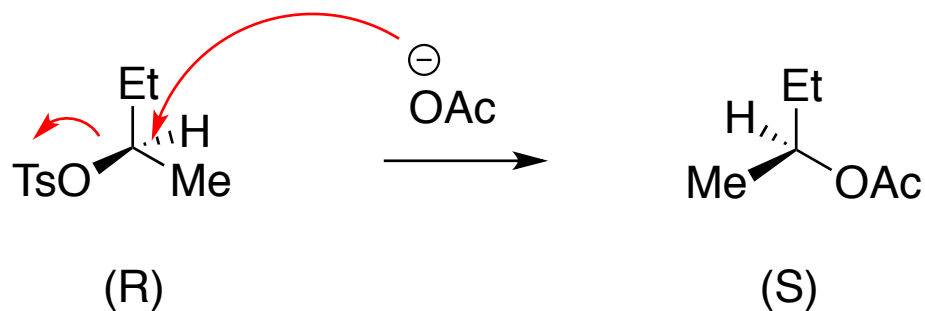
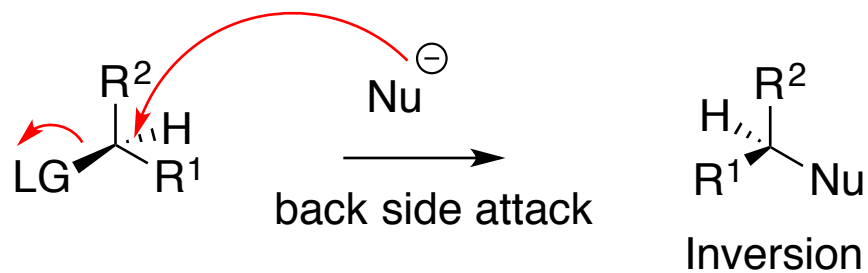
1. Stereoselectivity



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

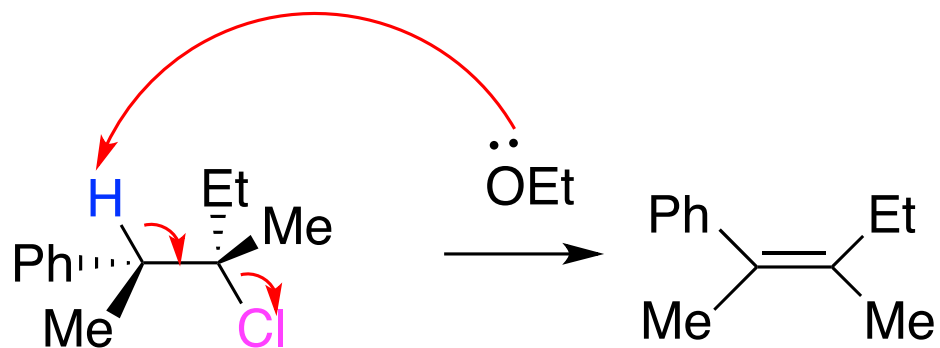
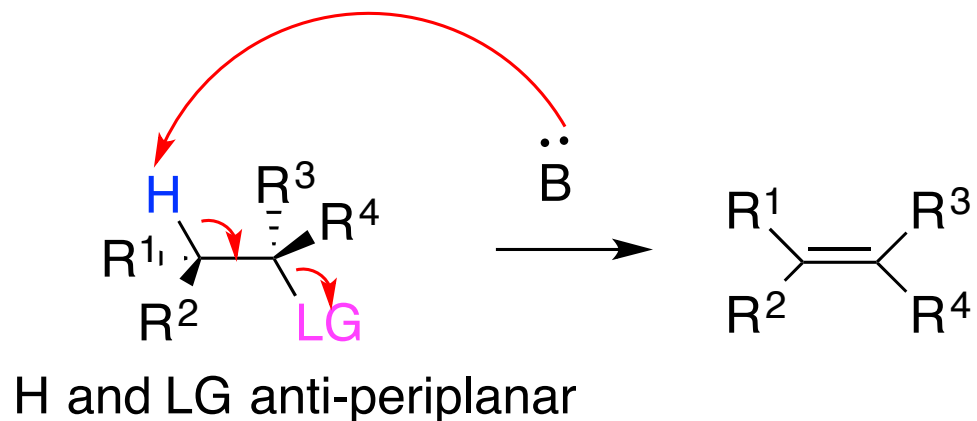
S_N2



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

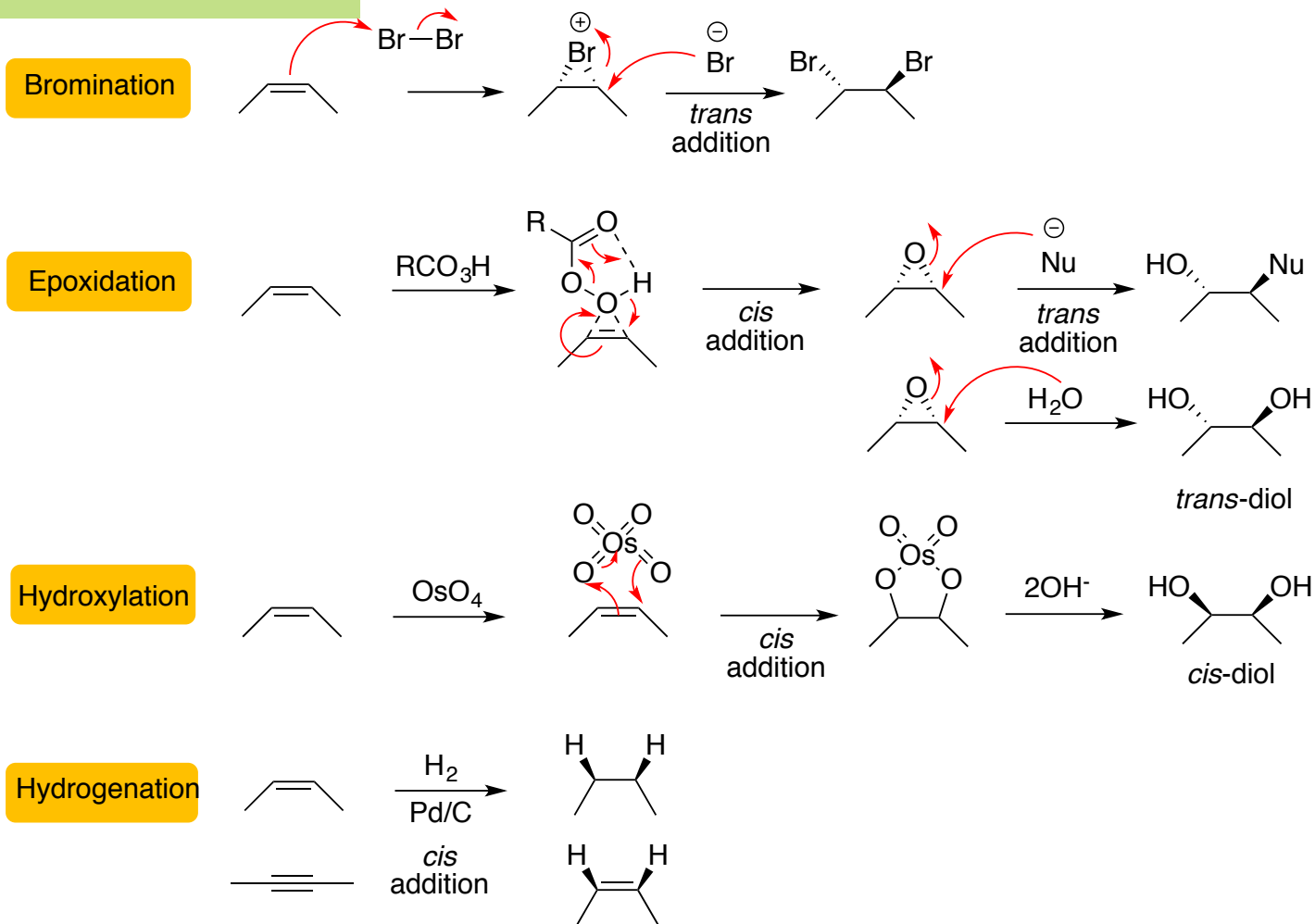
E2



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

Addition to alkene



Asymmetric synthesis

2. Stereospecificity

