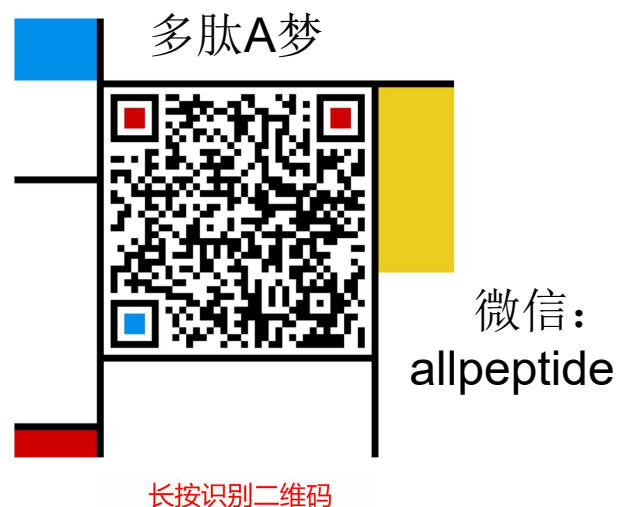


有机合成中的常用保护基



参考书目

- 《保护基化学》，武钦佩、李善茂编著，化学工业出版社，**2007**
- 《有机合成中的保护基》，原著**Greene T. W., Wuts P. G. M.**;华东理工大学出版社，**2004**
- 《有机合成中的保护基》，格林著;范如霖译，上海科学技术文献出版社，**1985**

复杂分子的合成策略

- 把目标分子切割为若干合成片断及其连接策略
- 手性中心的选择合成策略
- 官能团保护策略

选择保护基的基本原则

- 保护基容易得到、价格便宜
- 保护和脱保护的反应条件温和，操作方便，不会引起其他反应，且产物易于分离纯化
- 官能团被保护后具有一定的稳定性，在脱除保护之前的反应条件下能稳定存在
- 核磁共振谱简单，不产生新的手性中心
- 综合考虑官能团被保护后的反应条件，选择适当的保护基

常用的保护基团

➤ 硅烷类

- TMS、TES、TBDMS、TBDPS, DIPS、DPS、TIPDS
- 保护羟基、羧基、氨基（不常用）
- F-脱保护

➤ 缩醛类

- 保护羟基、羰基

➤ 酯类

- 保护羟基、羧基的常用方法

➤ 酰胺类

- 保护氨基

常用的脱保护基方法

➤ 酸脱除保护

质子酸、Lewis酸

➤ 碱脱除保护

酯类水解

➤ 氢化脱除保护

苄基保护基，Pd-C

➤ 氧化脱除保护

- DDQ、CAN、I₂

➤ 还原脱保护

保护基的组合使用原则

- 酸、碱和氢解脱除的保护基组合使用
- 硅烷保护基与其它保护基组合使用

一、羟基的保护

- 最常见，亲核性较高，易氧化
- 在较温和条件下，易发生多种官能团转化
- 研究最多，保护方法最多（**150**多种）

1. 硅烷醚类保护法

- 酸性条件下的稳定性:

TMS<TES<TBDMS<TIPS<TBDPS

1 64 20000 700000 5000000

- 碱性条件下的稳定性:

TMS<TES<TBDMS=TBDPS<TIPS

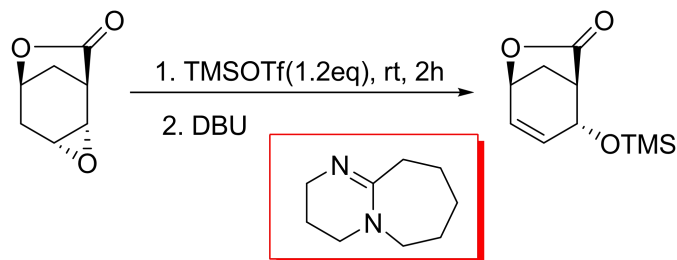
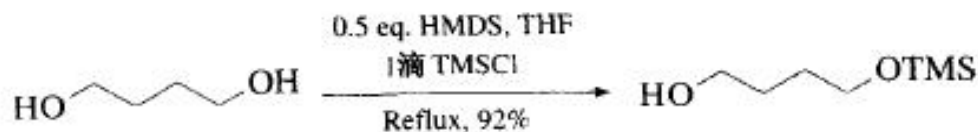
1 10~100 20000 100000

- 反应活性: **ROH>ArOH>COOH>NH>CONH>SH>CH**
- 不同位置上相同保护基的稳定性: **1° < 2° < 3°**
- Si-O键能: 112kcal/mol, Si-F键能: 142kcal/mol**

三甲基硅氧醚 (TMS-OR)

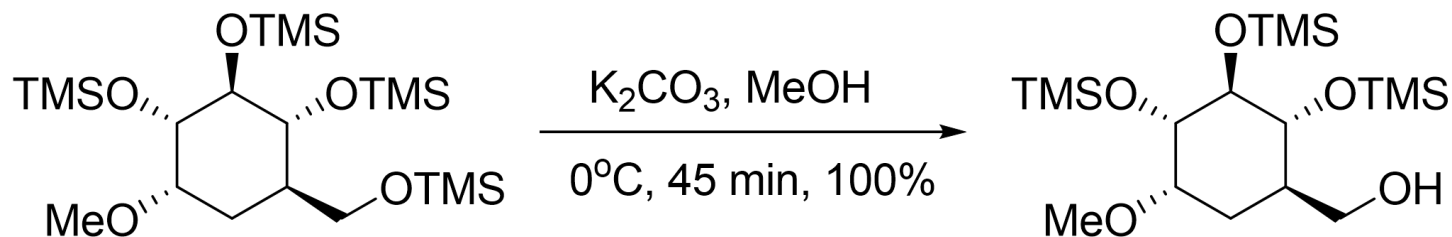
形成保护

- TMS-Cl、TMS-OTf、HMDS[(Me₃Si)₂NH]
- 胺催化：吡啶、三乙胺、二异丙基乙基胺、咪唑、DBU
- 常用溶剂：THF、DCM、MeCN、DMF、Py
- 遇水不稳定，暂时性保护基



脱除保护

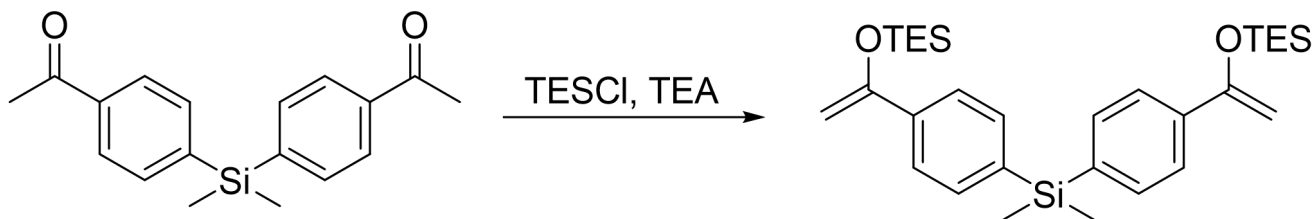
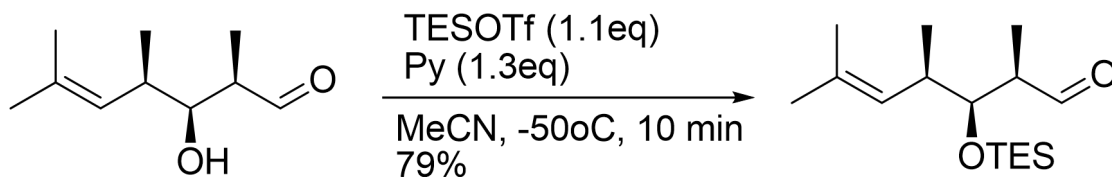
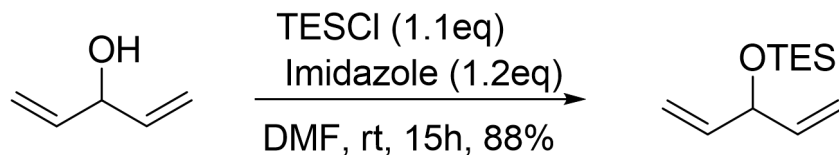
- 水、饱和 NaHCO_3 溶液、 K_2CO_3 的甲醇溶液
- HOAc、酸性树脂
- FeCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$
- DDQ
- 位阻越大，水解速度越慢；带吸电子基团，水解加快



三乙基硅氧醚 (TES-OR)

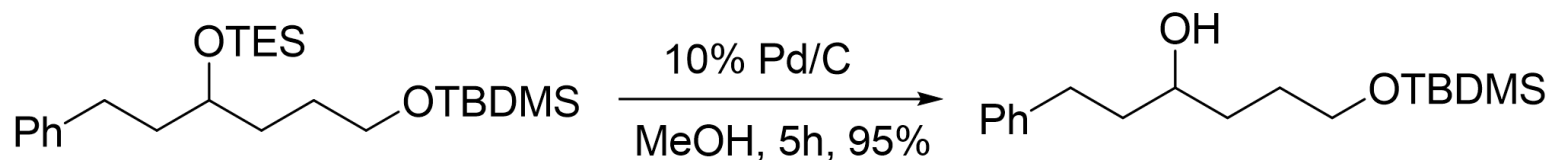
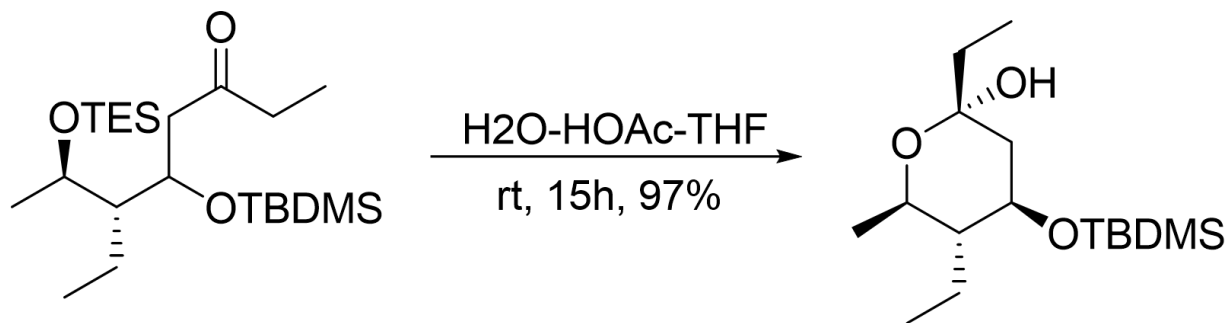
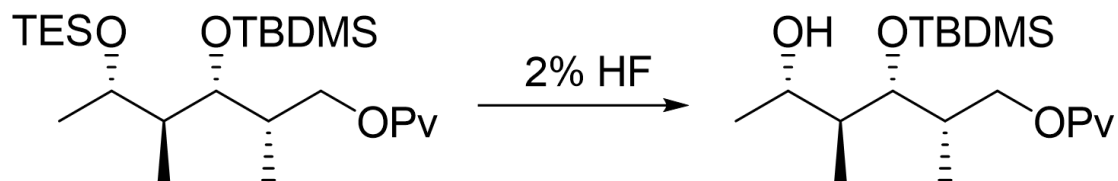
形成保护

- TES-Cl、TES-OTf

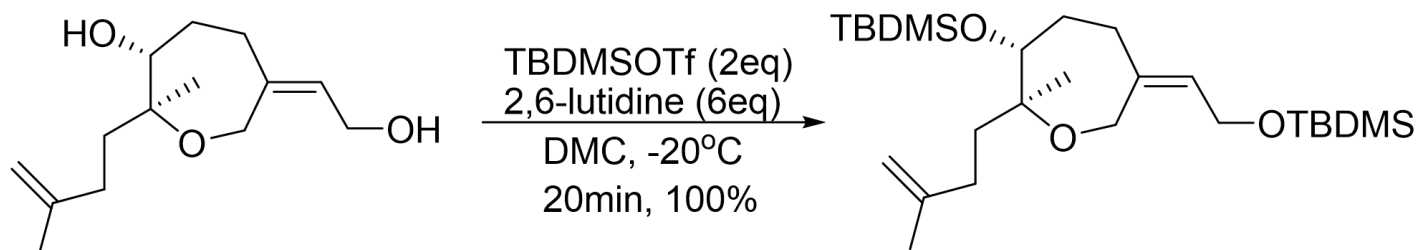
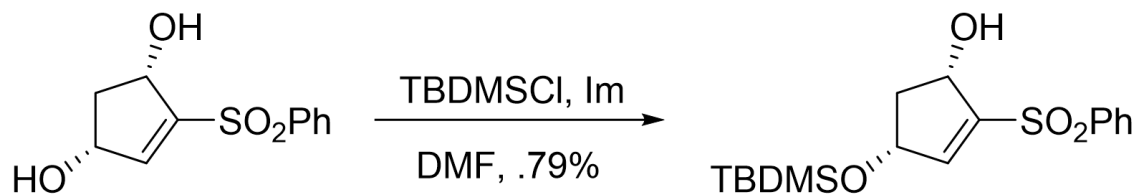
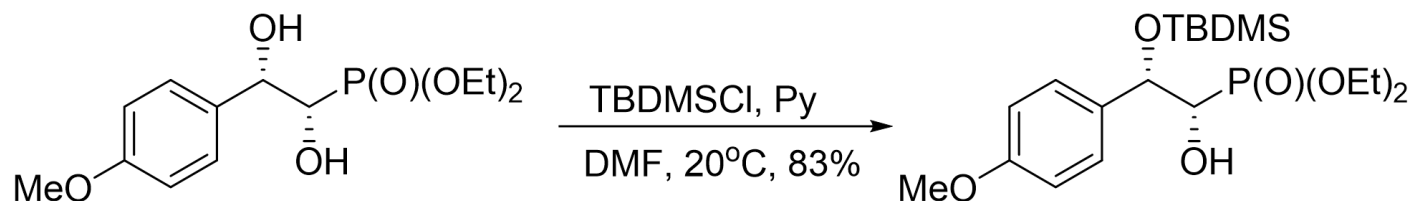
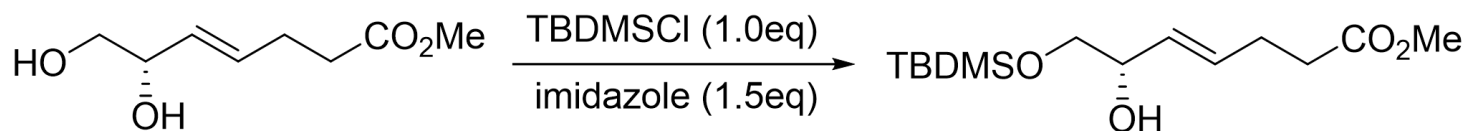


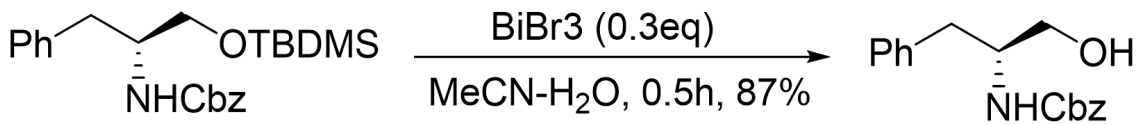
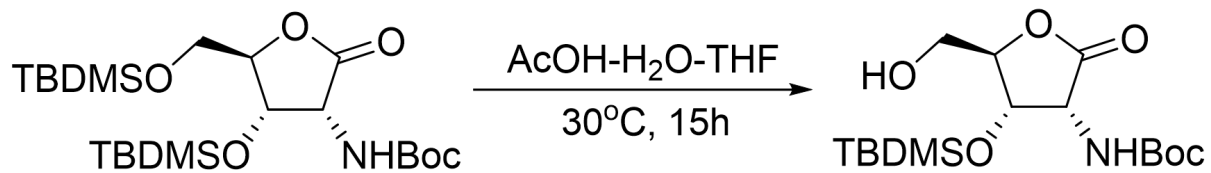
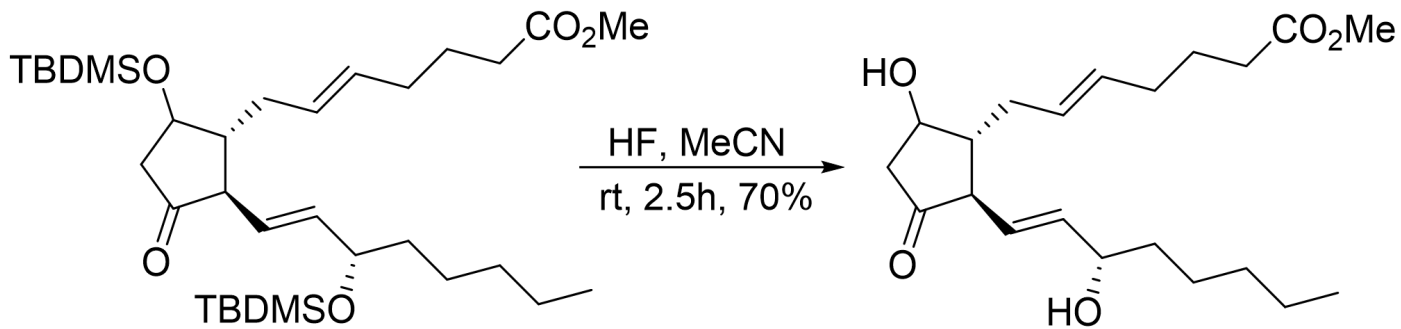
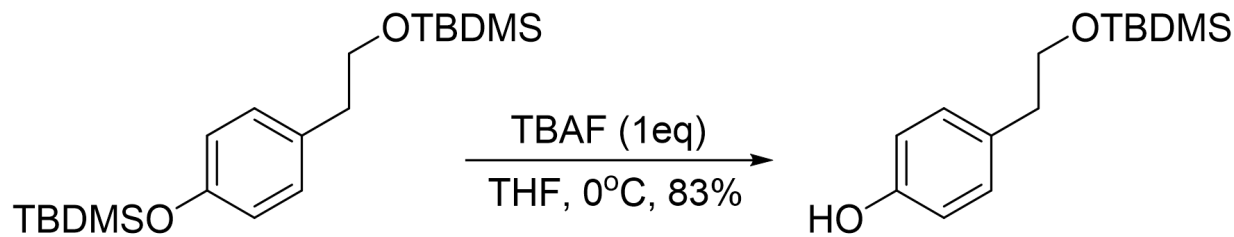
脱除保护

- 对Swern、Dess-Martin、DDQ氧化，格氏试剂稳定
- 2%HF-MeCN、H₂O-HOAc-THF (3:5:11)、10%Pd-C

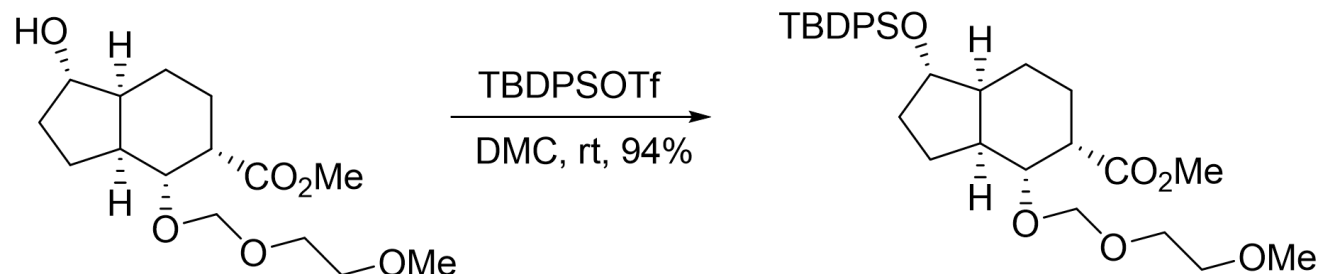
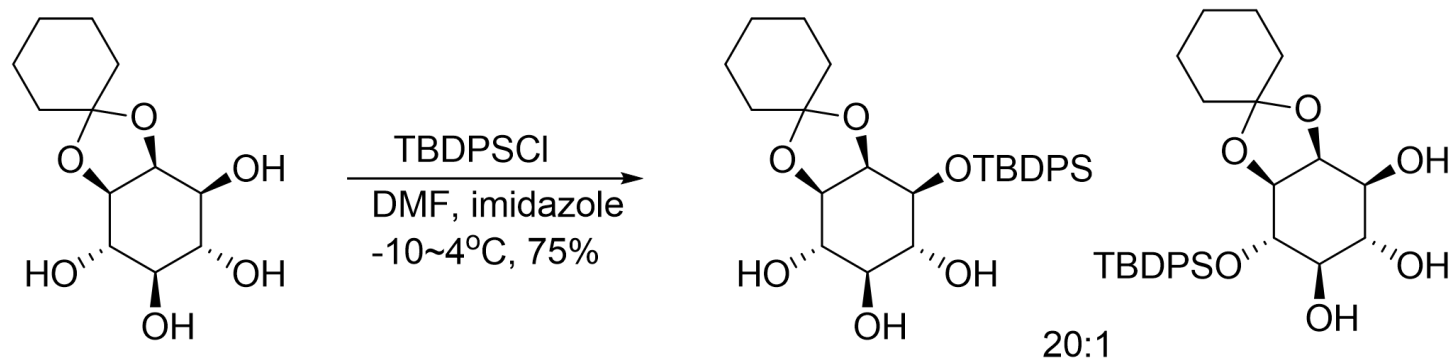
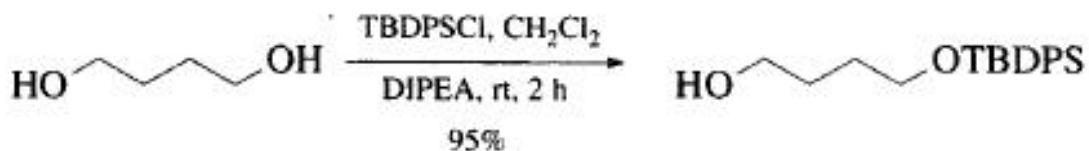


叔丁基二甲基硅氧醚 (TBDMS-OR)

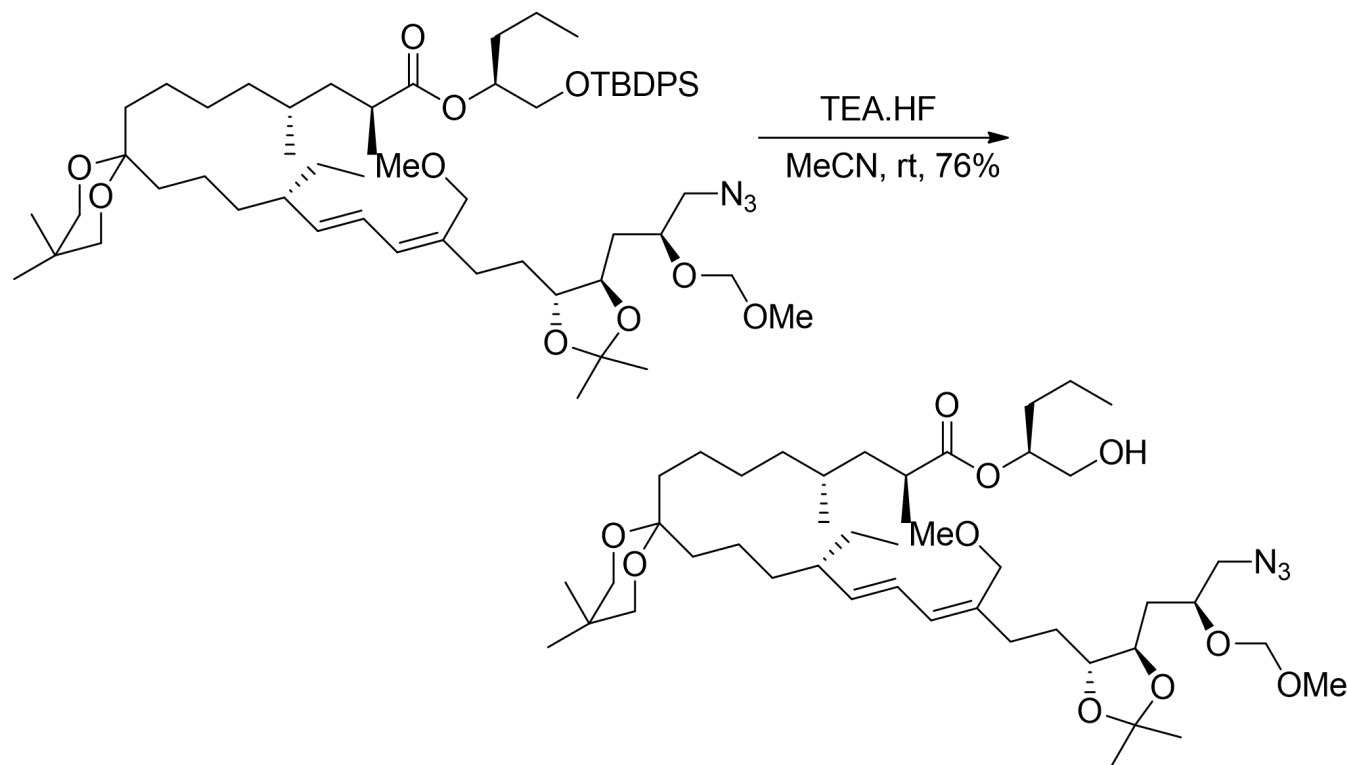




叔丁基二苯基硅氧醚 (TBDPS-OR)



脱除**TBDMS**的质子酸和碱都可以脱除**TBDPS**，但反应时间较长。



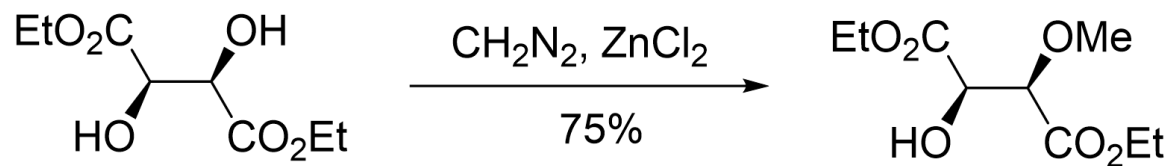
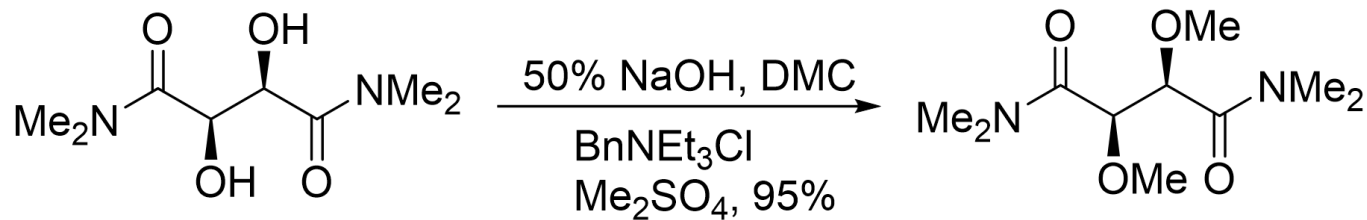
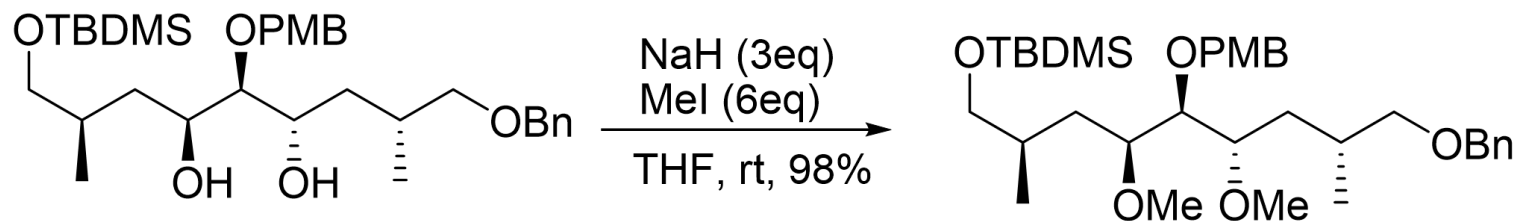
2. 烷基醚保护法

- 甲醚、苄醚、三苯甲基醚、叔丁基醚
- 甲氧基甲醚(MOM)、苄氧基甲醚(BOM)
- 甲硫基甲醚(MTM)
- 四氢呋喃醚(THP)

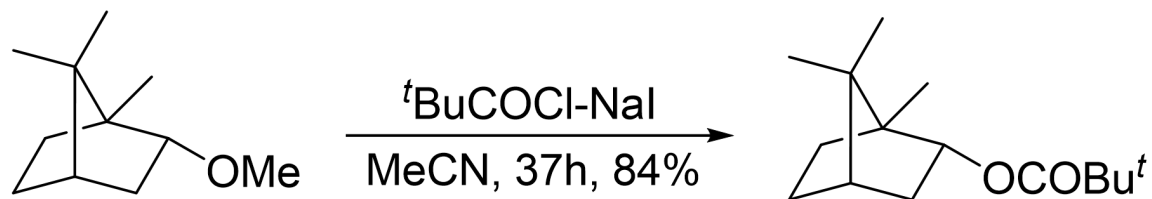
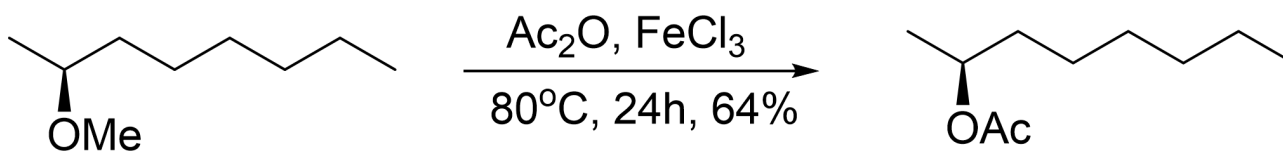
甲基醚 (MeOR)

- 甲基化试剂: **MeI**、**Me₂SO₄**、**MeOTf**、**CH₂N₂**
- 强碱: **MeI/KOH**、**NaOH**、**NaH**, **Me₂SO₄/KOH**、**NaOH**
- 对强碱、亲核试剂、有机金属试剂、氧化剂、氢化物还原剂、催化清华等稳定
- 常用**BCl₃**或**BBr₃/CH₂Cl₂**, **TMSI/CHCl₃**、**CH₂Cl₂**或**MeCN**脱除
- 也可以**BF₃/RSH**, **AlBr₃**或**AlCl₃/EtSH**等试剂脱除

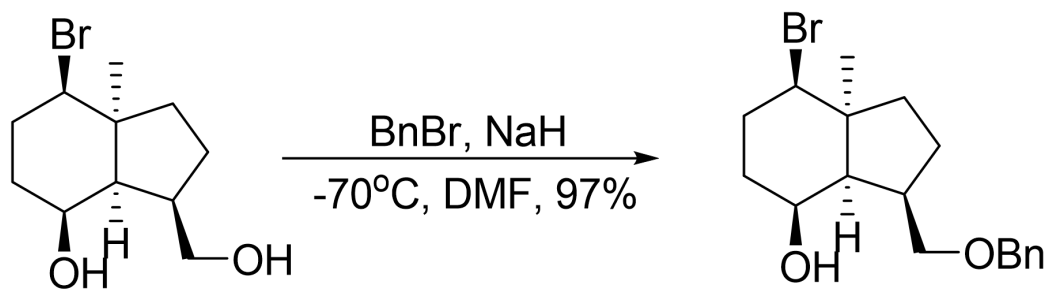
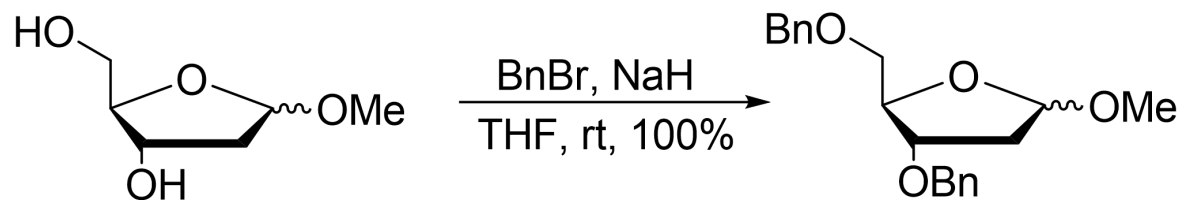
形成保护

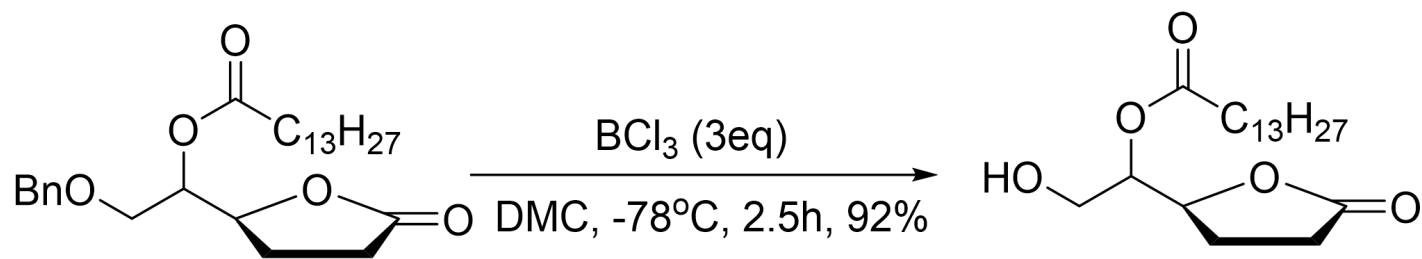
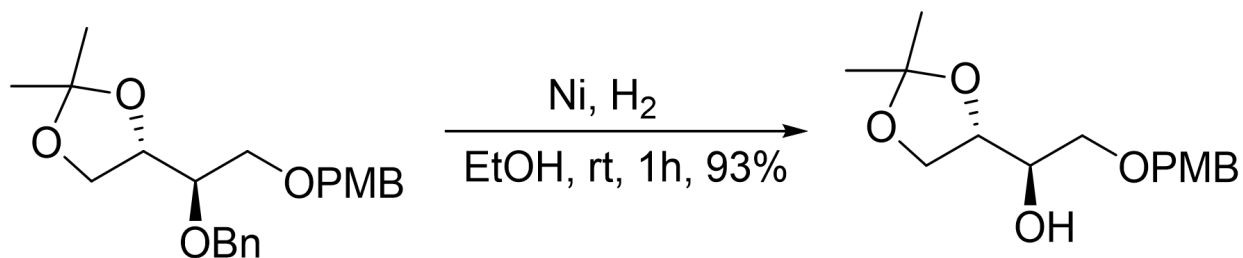
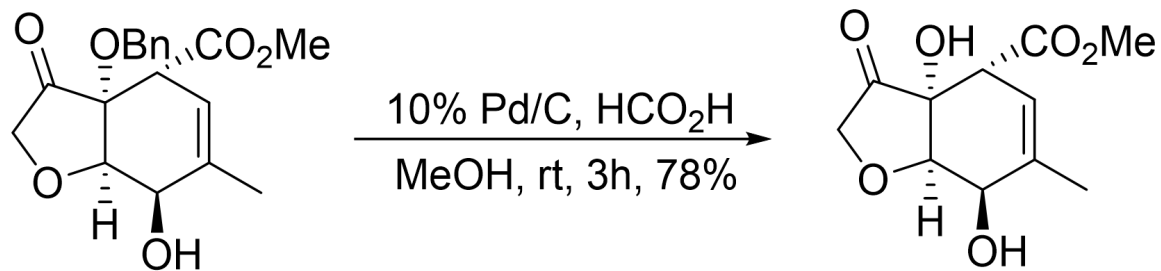


脱除保护

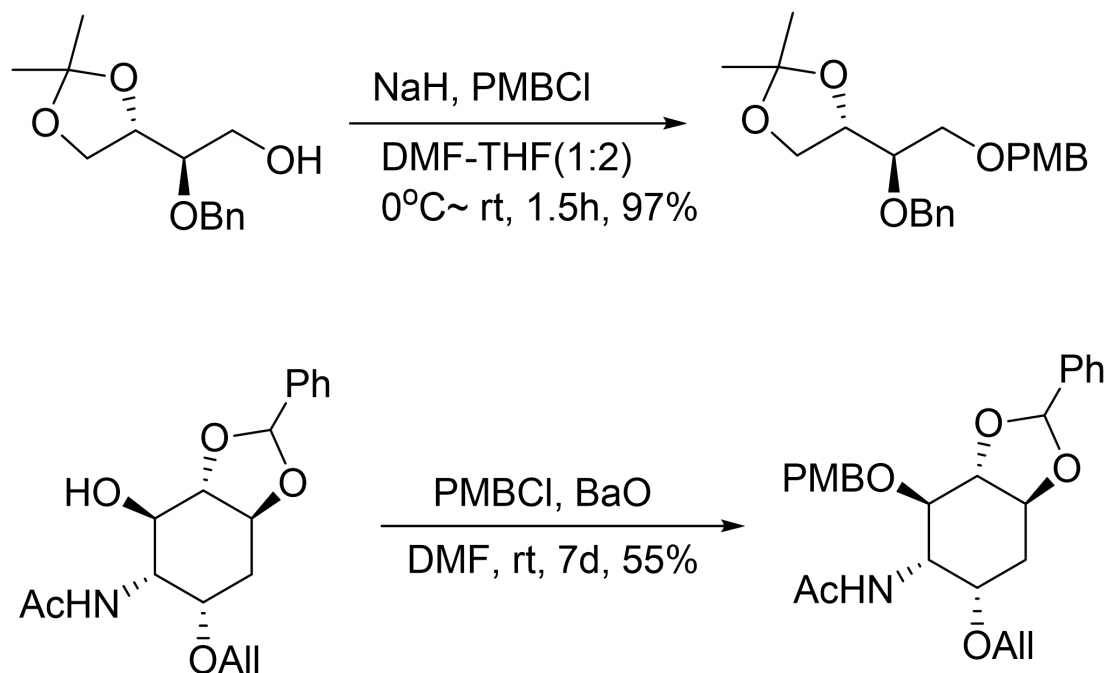


苄基醚 (BnOR)

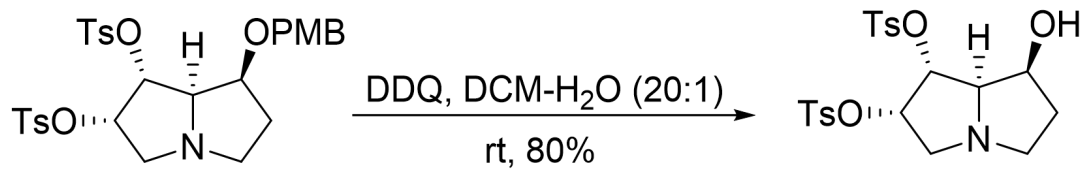
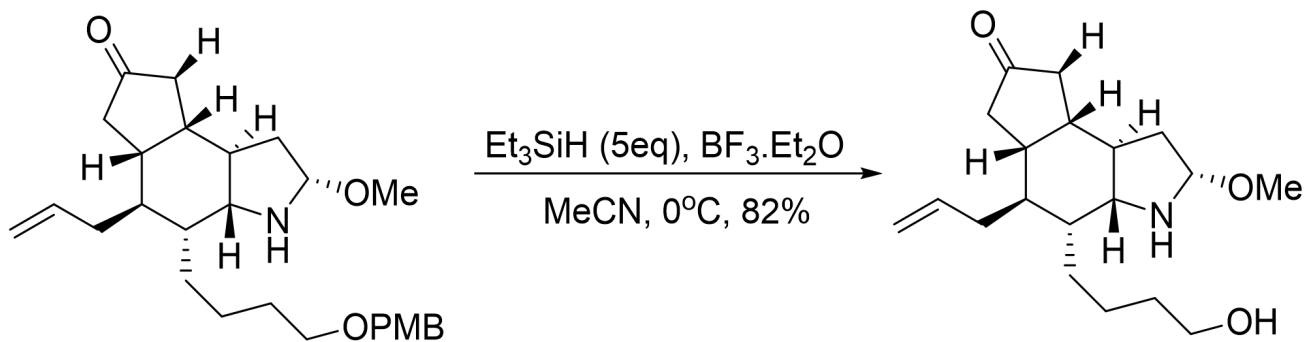
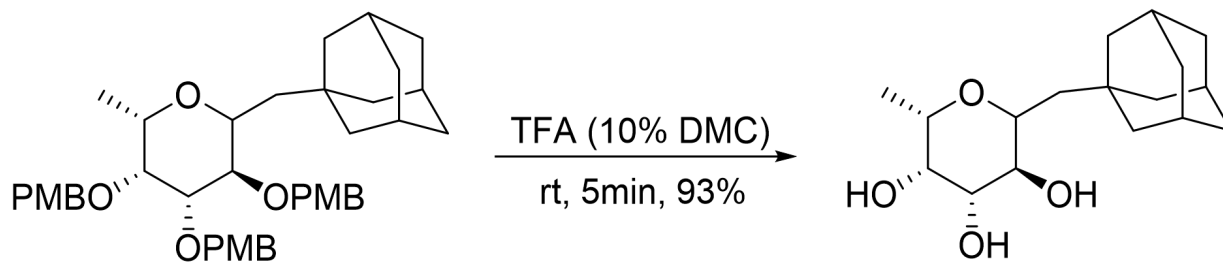




对甲氧苄基醚 (PMB-OR)

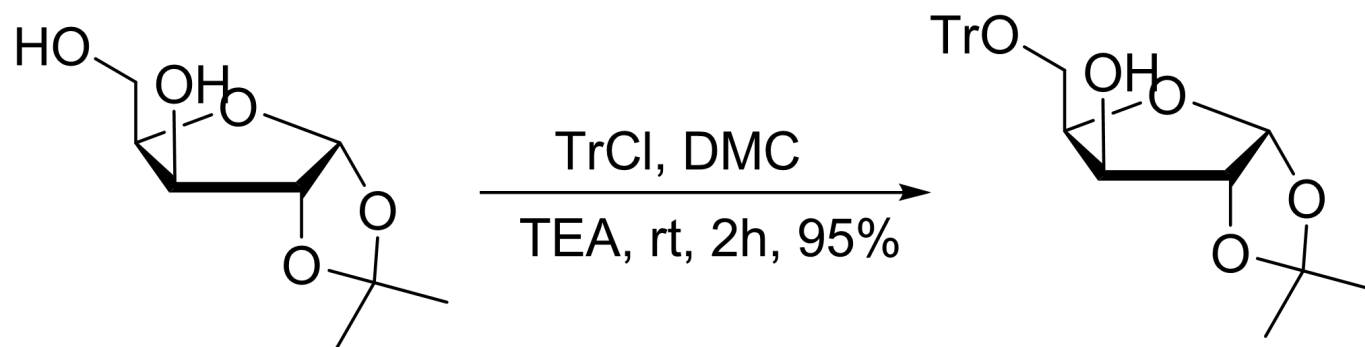


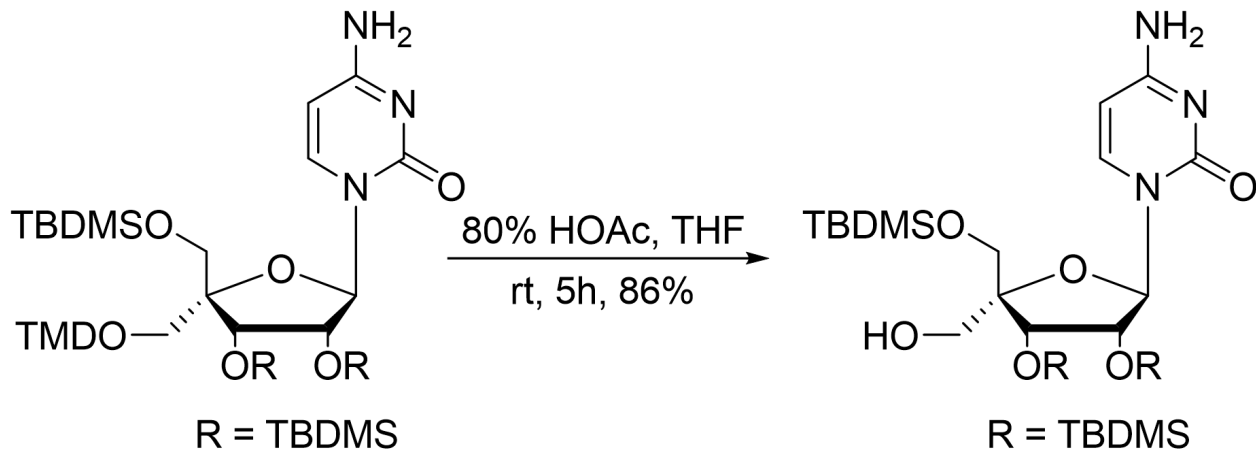
3,4-二甲氧苄基 (DMB) 与PMB类似



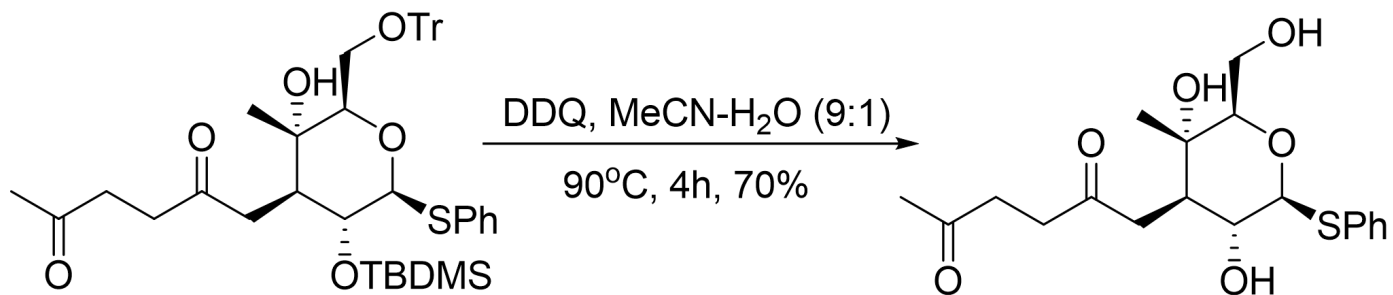
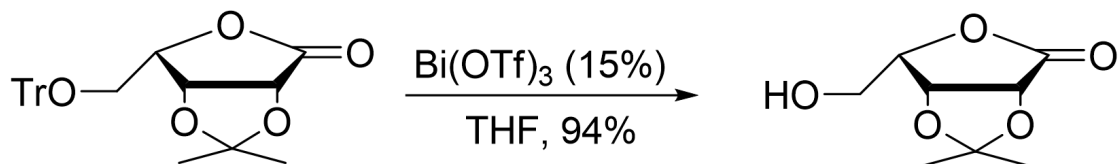
三苯甲基醚 (Tr-OR)

- 三苯甲基 (Tr)、对甲氧基三苯甲基 (MMT)、二甲氧基三苯甲基 (DMT)
- 保护糖、核苷、核酸等伯羟基





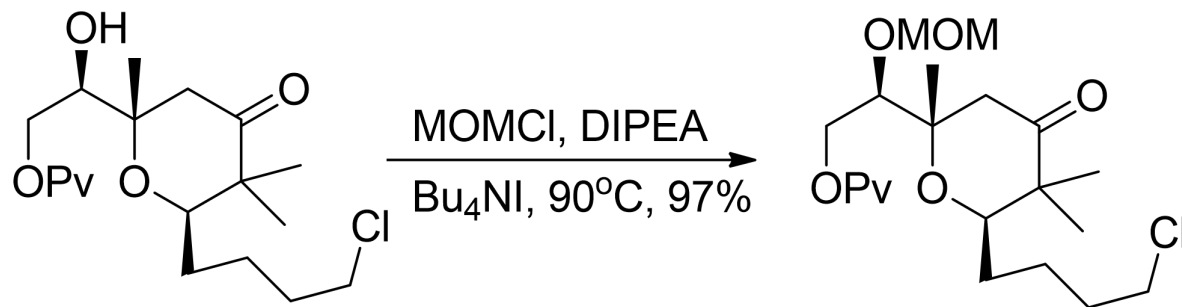
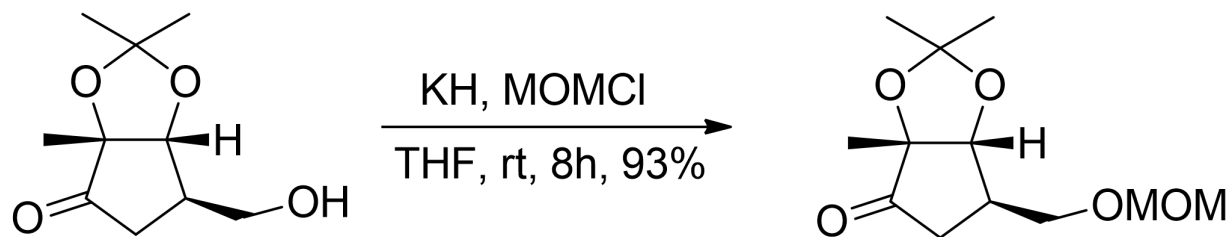
80% HOAC, HCOOH, TFA, NaHSO₄-SiO₂

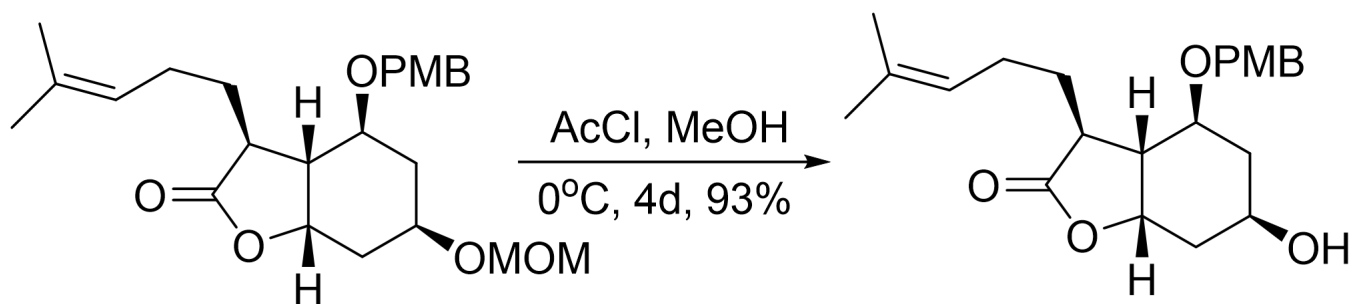
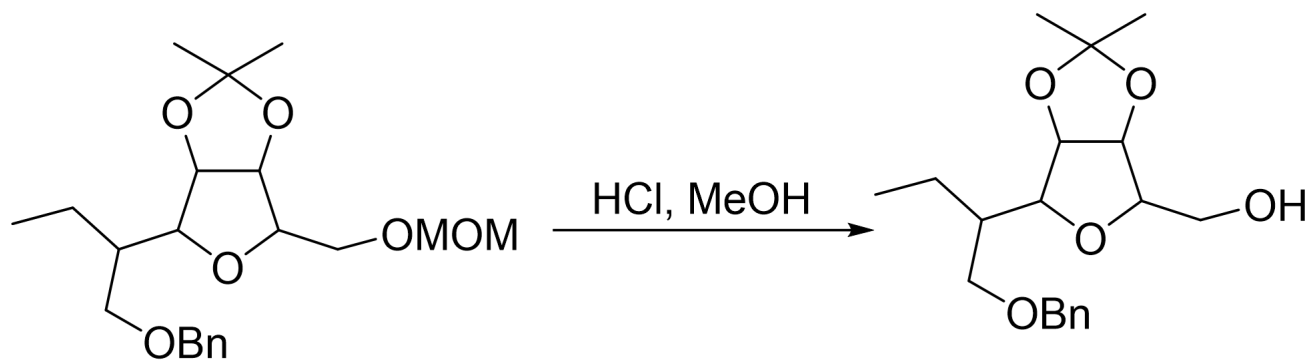


3. 烷氧基甲基醚保护法

- 甲氧基甲基醚 (**MOM**)、2-甲氧基乙氧基甲基醚 (**MEM**)、苄氧基甲基醚 (**BOM**)、对甲氧基苄氧基甲基醚 (**PMBOM**)
- 以强碱如**NaH**、有空间位阻的弱碱性胺如 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 为催化剂

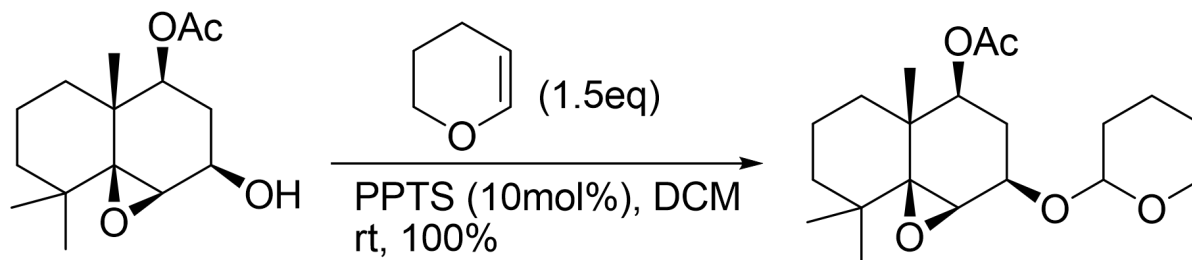
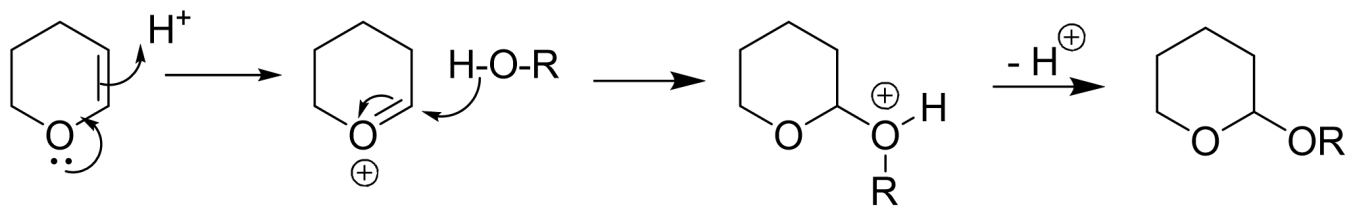
甲氧基甲基醚 (MOM)

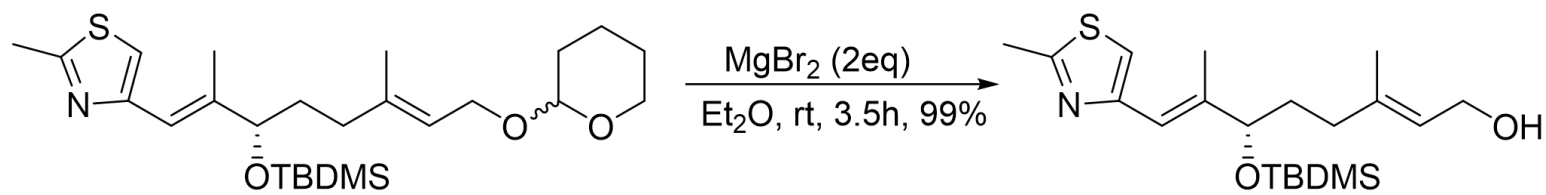
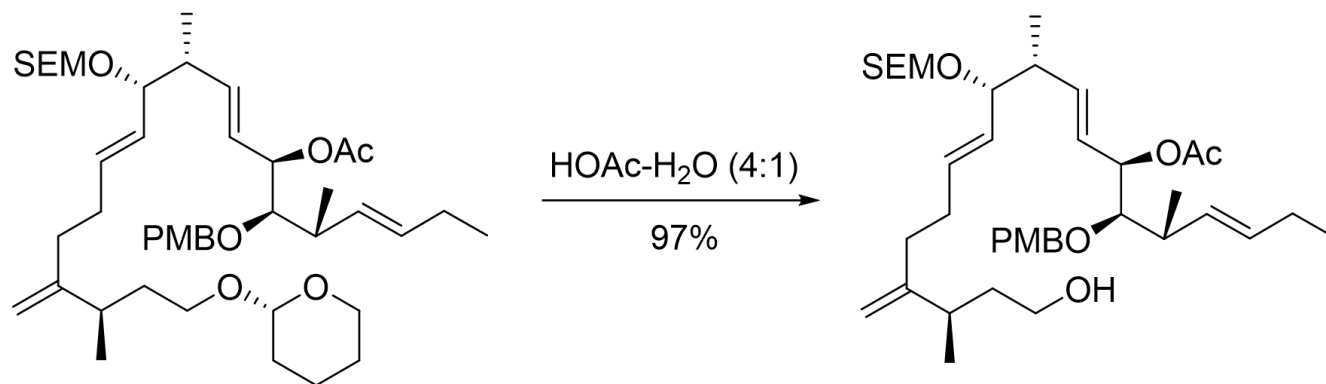




四氢吡喃 (THP-OR)

- 酸催化: **p-TsOH**、**CSA**、甲基苯磺酸吡啶盐、三甲基碘化硅、三氟化硼、三氯氧磷等
- 在水解酯的碱性条件下稳定

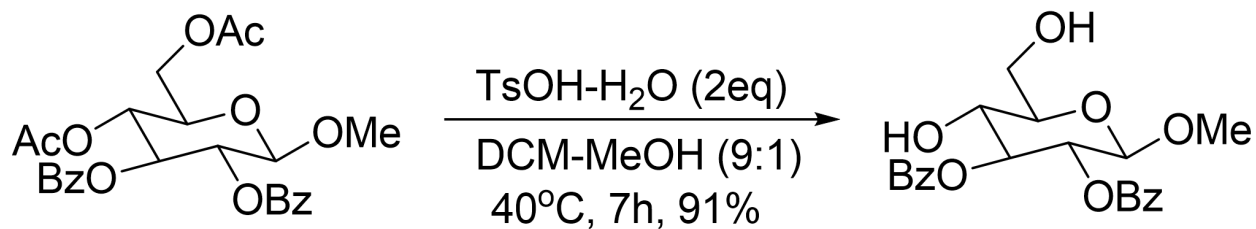
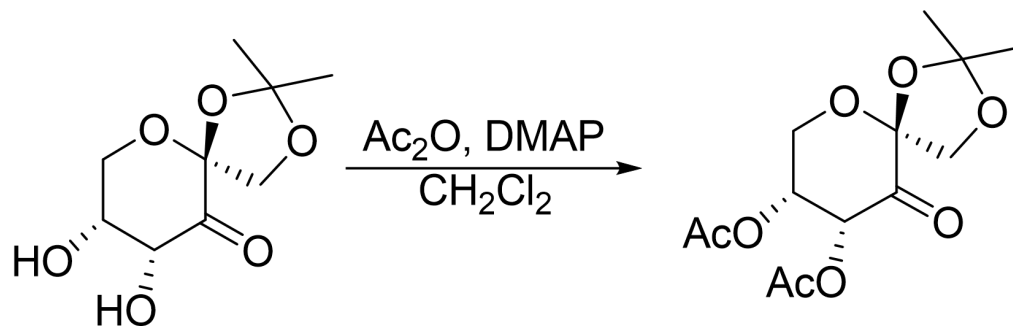
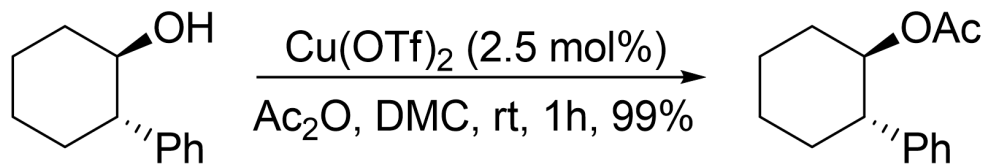




4. 酯类保护法

- 羧酸酯：乙酸酯(**Ac**)、二氯乙酸酯(**CAC**)、苯甲酸酯(**Bz**)、叔丁基甲酸酯(**Pv**)
- 碳酸酯：叔丁氧基甲酸酯(**Boc**)、苄氧基甲酸酯(**Cbz**)、9-芴甲氧基甲酸酯(**Fmoc**)

乙酸酯

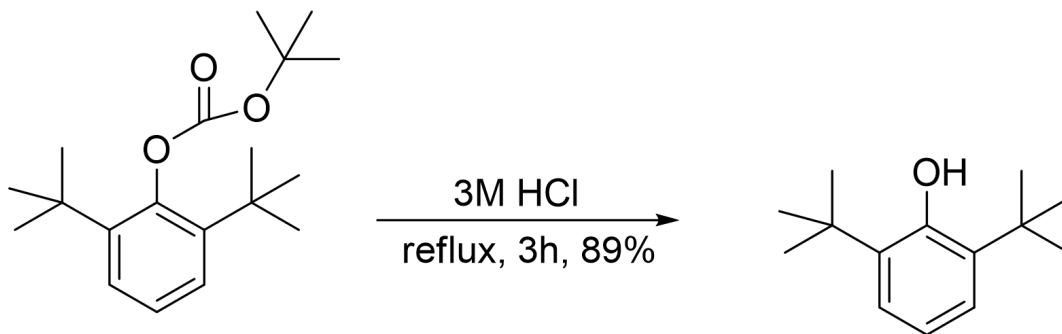
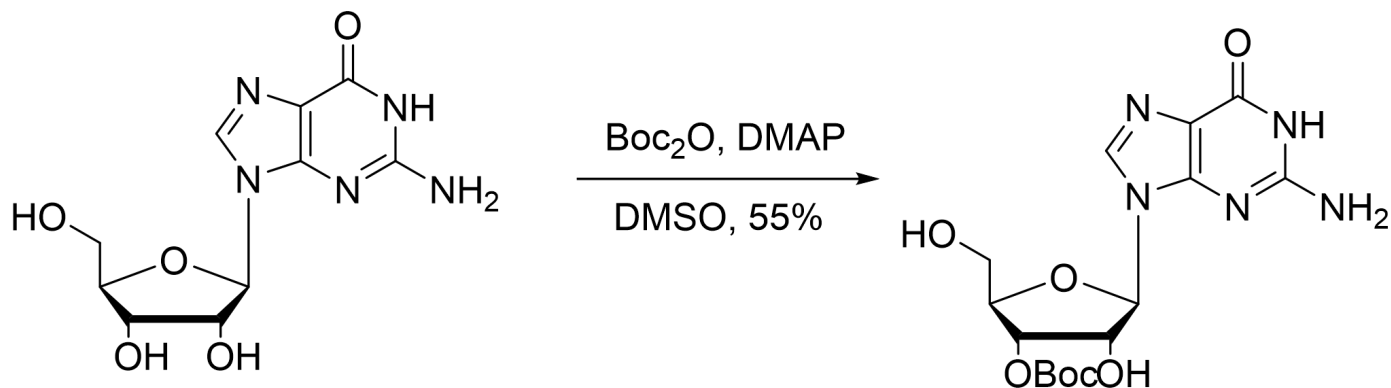


氯乙酸酯

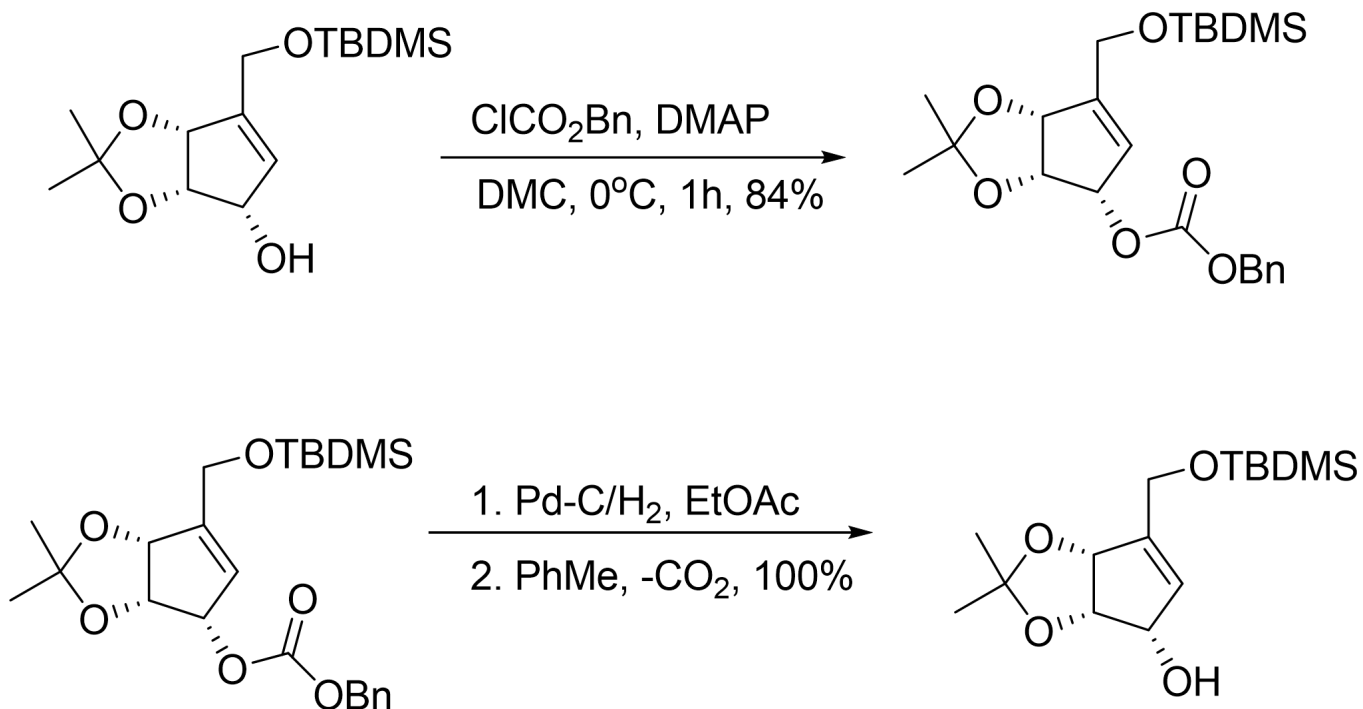
- 氯原子具有较高的电负性
- 在碱性条件下比乙酸酯易水解
- 乙酰基保护基团的水解活性：氯乙酰酯的水解速度是乙酰酯的**760**倍；二氯乙酰酯的水解速度是乙酰酯的**16000**倍；三氯乙酰酯的水解速度是乙酰酯的**1000000**倍。

碳酸酯类

Boc



Cbz

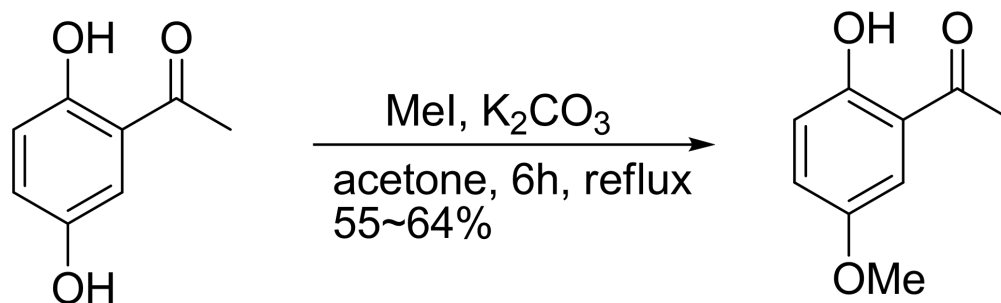
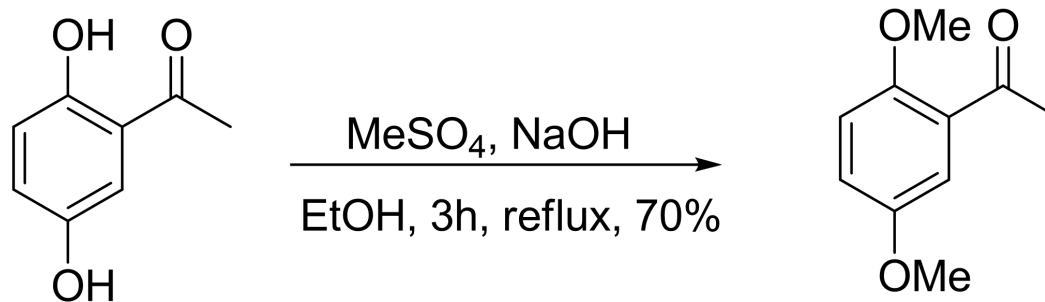


二、酚羟基的保护

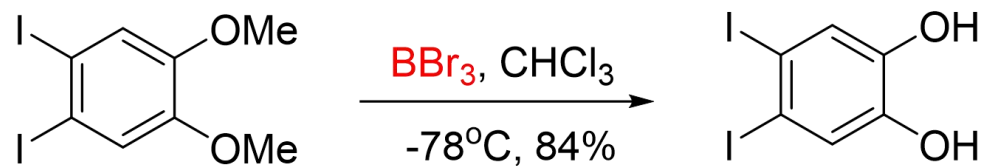
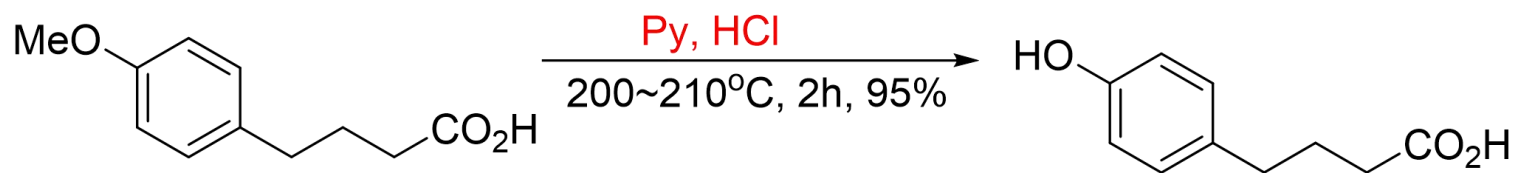
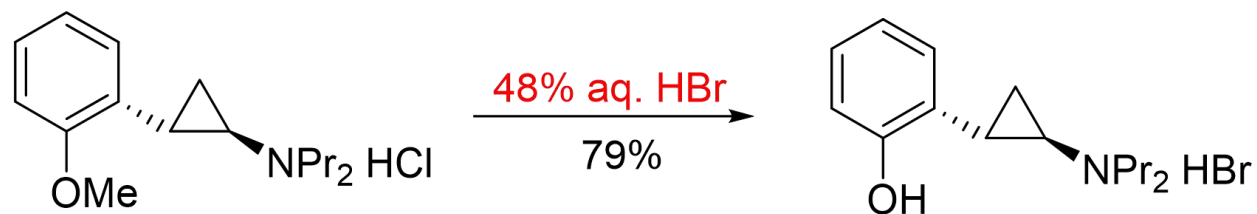
- 酚羟基易氧化
- 酚羟基 ($pK_a = 10$) 的酸性强于烷基醇 ($pK_a = 15$)
- 酚醚、酚酯
- 比烷基醚、烷基醇酯易水解

1. 酚醚类保护法

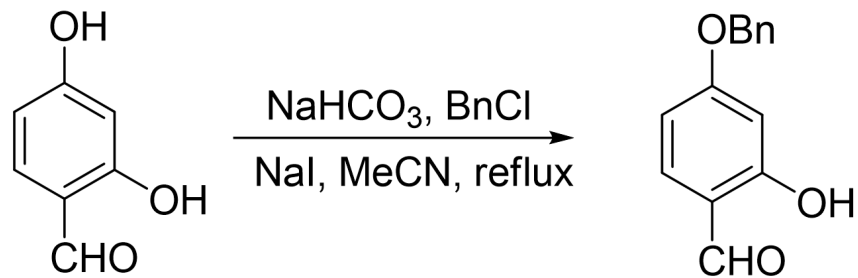
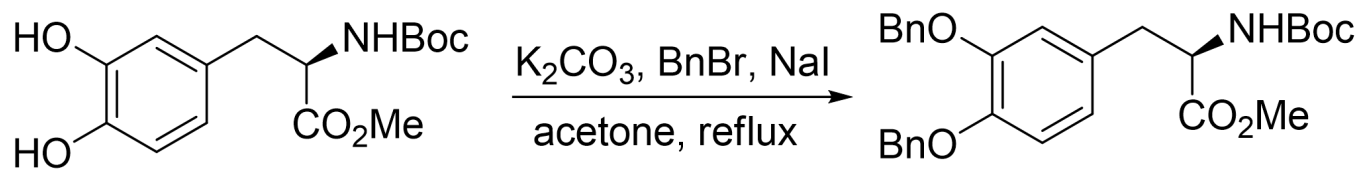
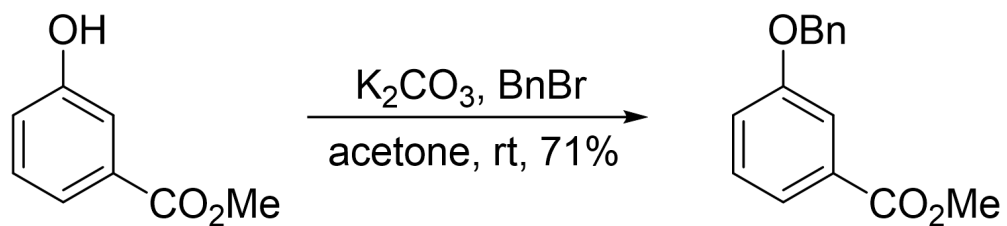
- 甲基酚醚

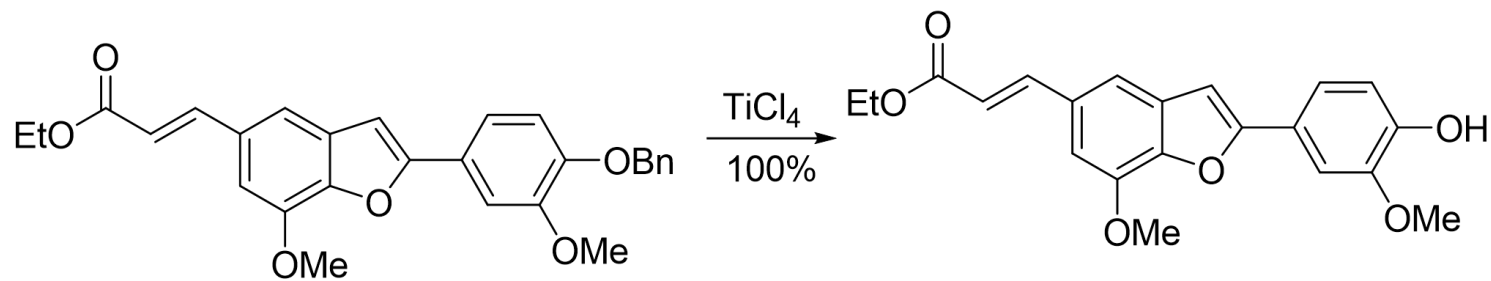
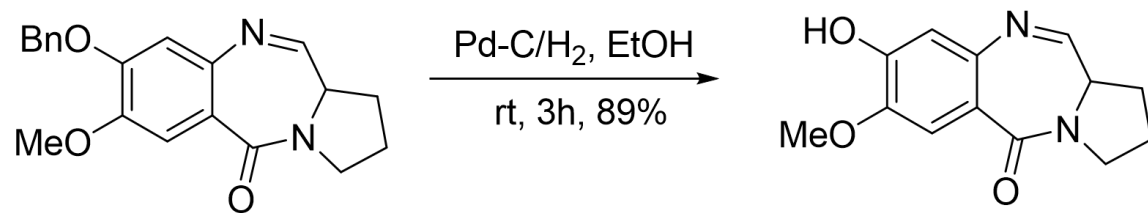


脱保护：质子酸、Lewis酸

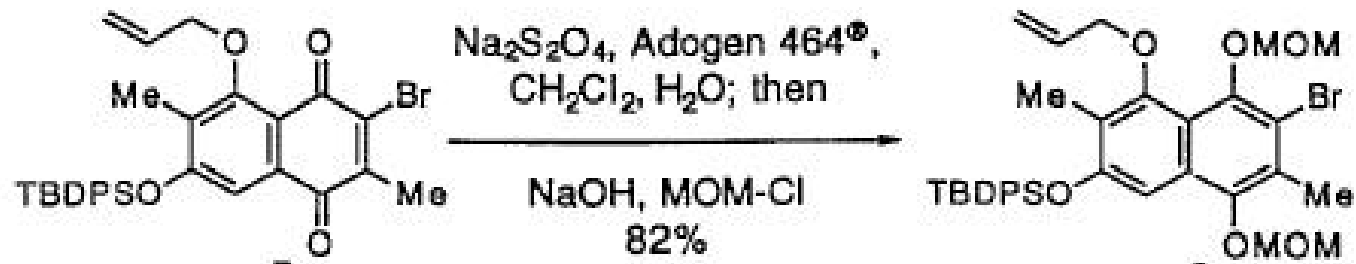
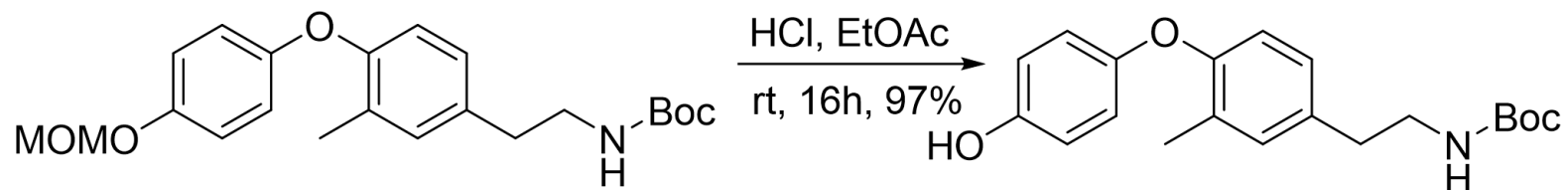
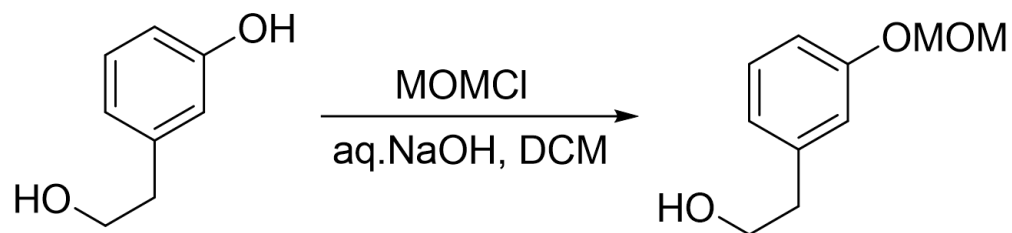


• 苄基酚醚



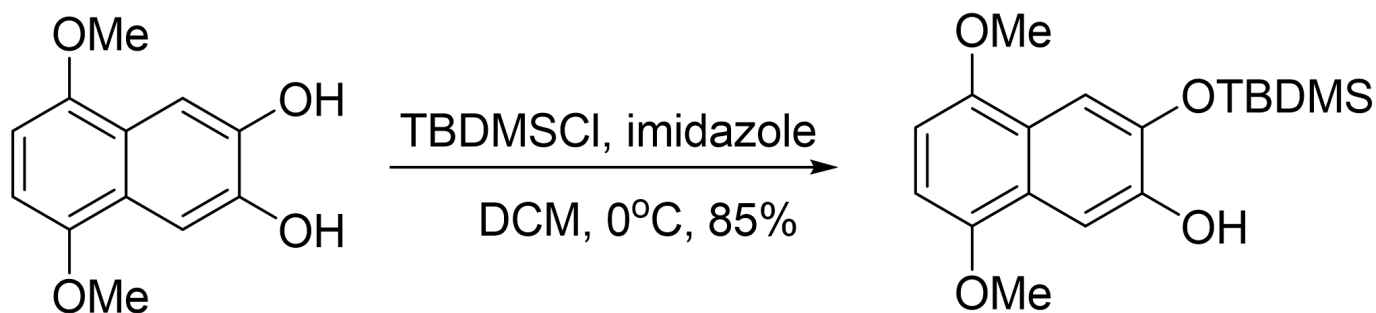


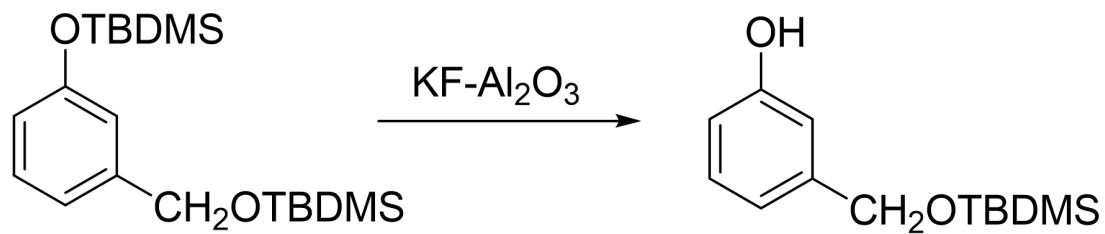
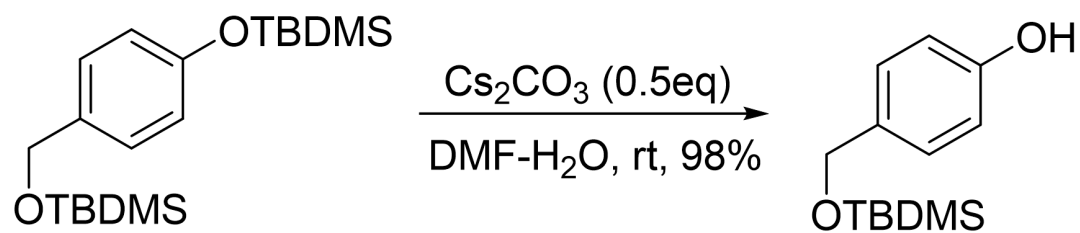
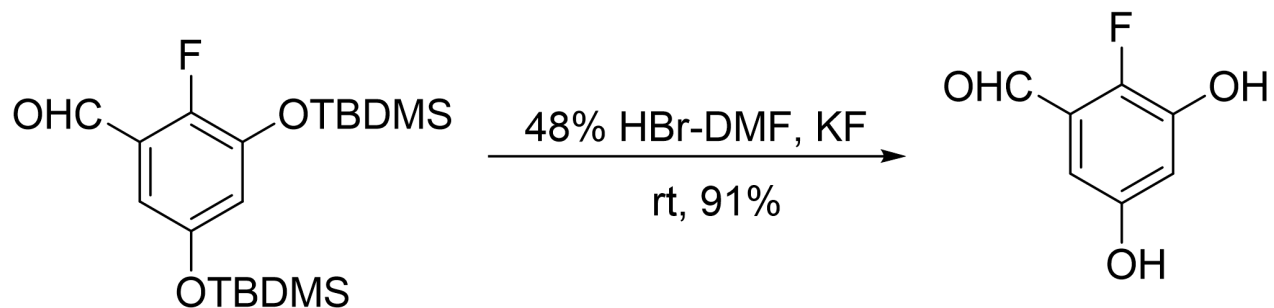
• MOM醚



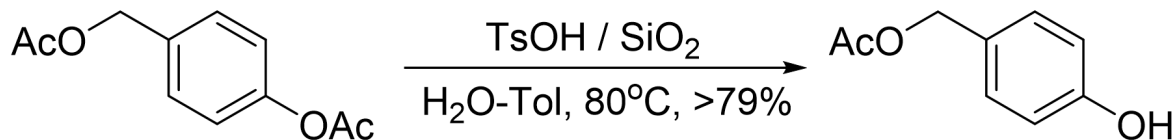
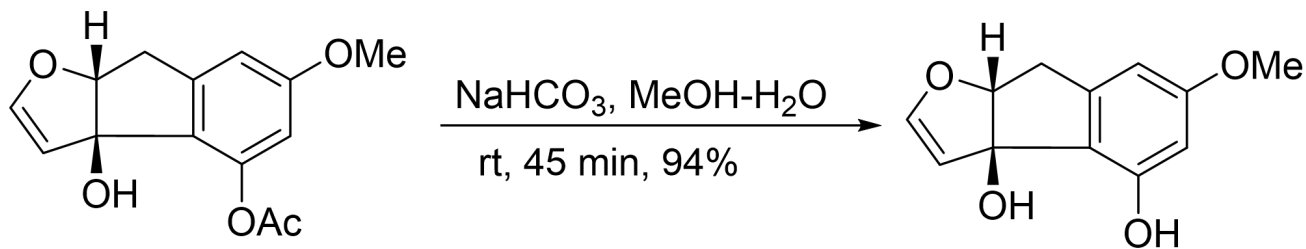
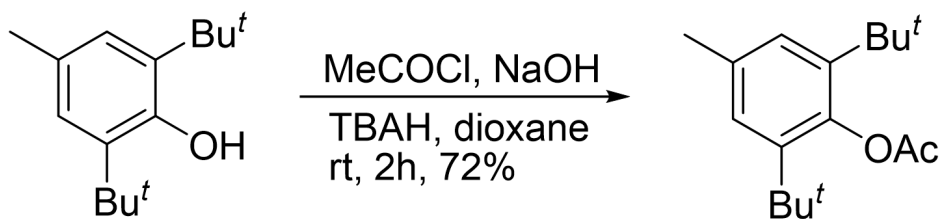
2. 硅烷醚保护法

- 保护和去保护的方法与醇相似。
- 酸性条件下，烷氧基硅烷醚先被水解。
- 碱性条件下，酚羟基硅烷醚先被水解。

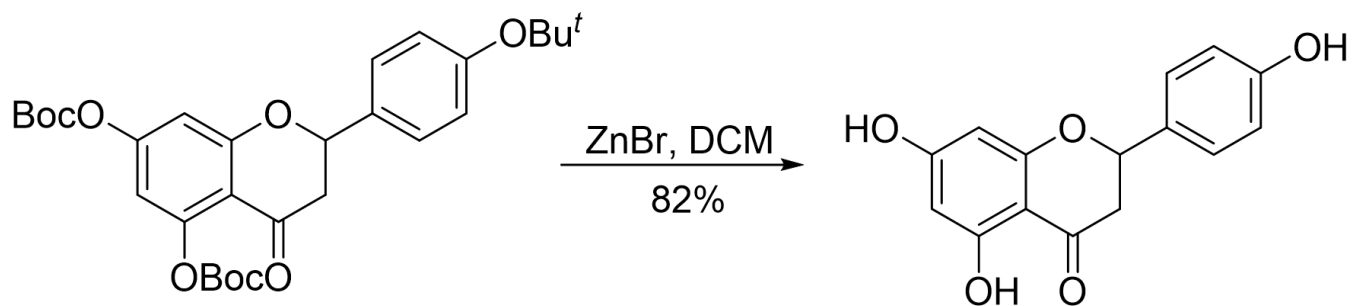
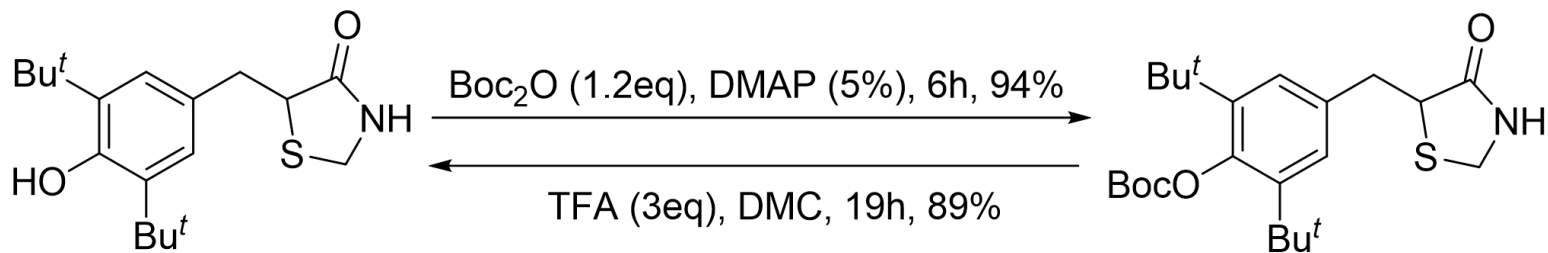




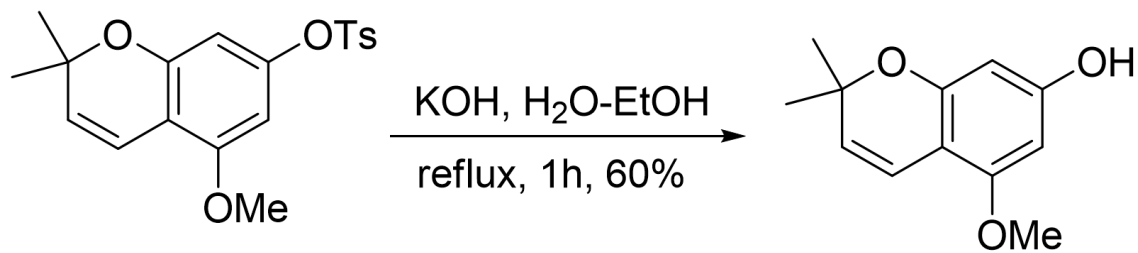
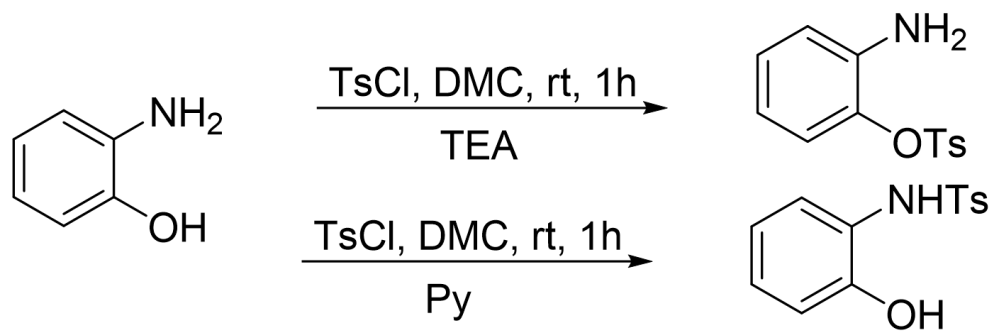
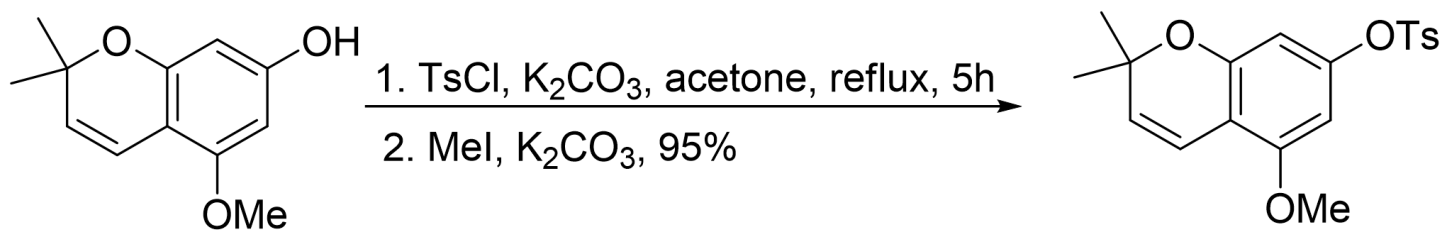
3. 酚酯的保护法



碳酸酯

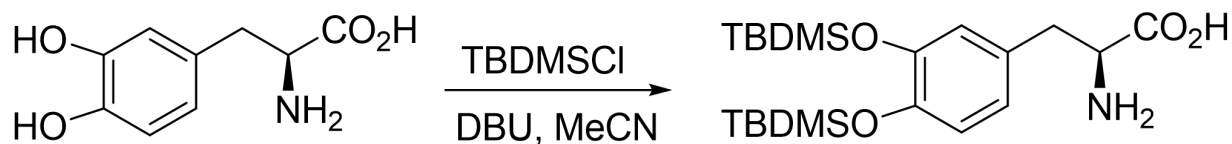
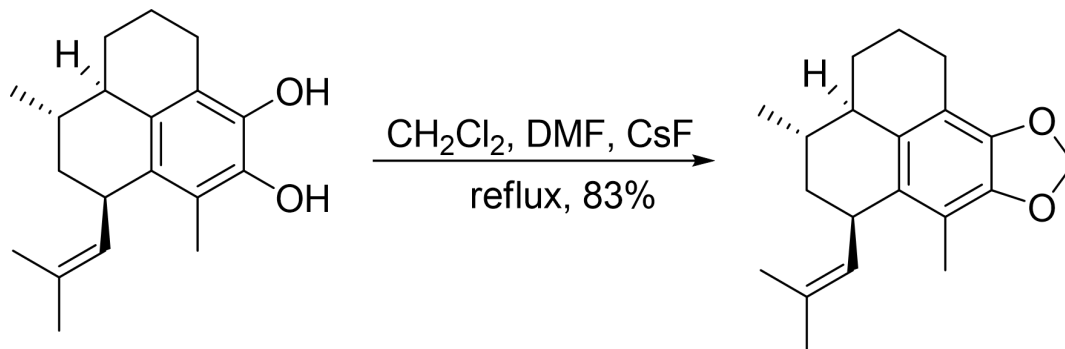
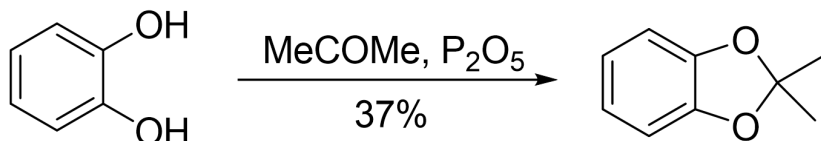


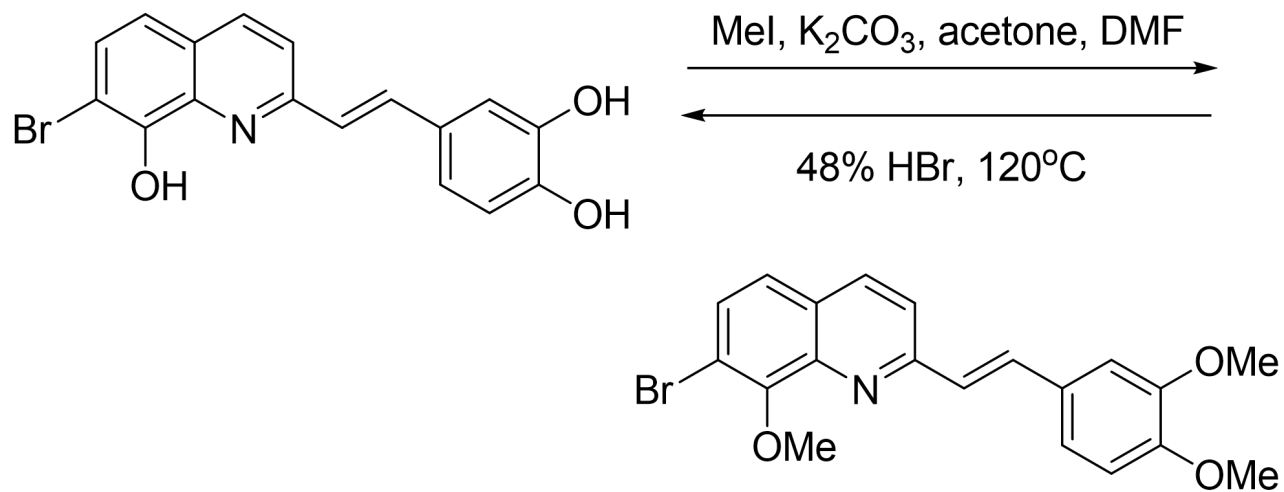
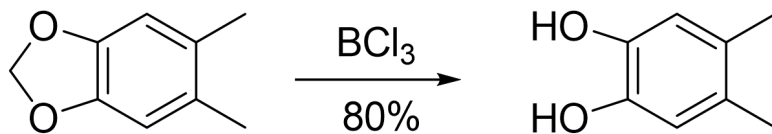
磺酸酯



4. 邻二酚的保护

- 二醚、二酯、环缩醛、环酯



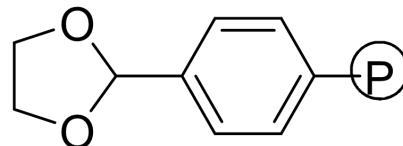
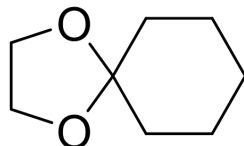
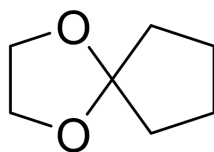
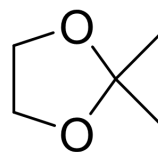
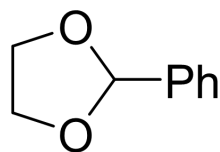
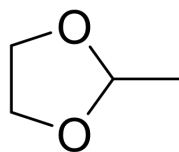
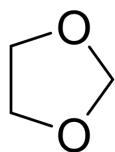


三、二醇的保护

- 1,2-二醇、1,3-二醇、邻苯二酚
- 糖类、核苷、核酸、生物碱
- 缩醛保护法（最早为丙酮保护糖）
- 二齿硅烷类保护基

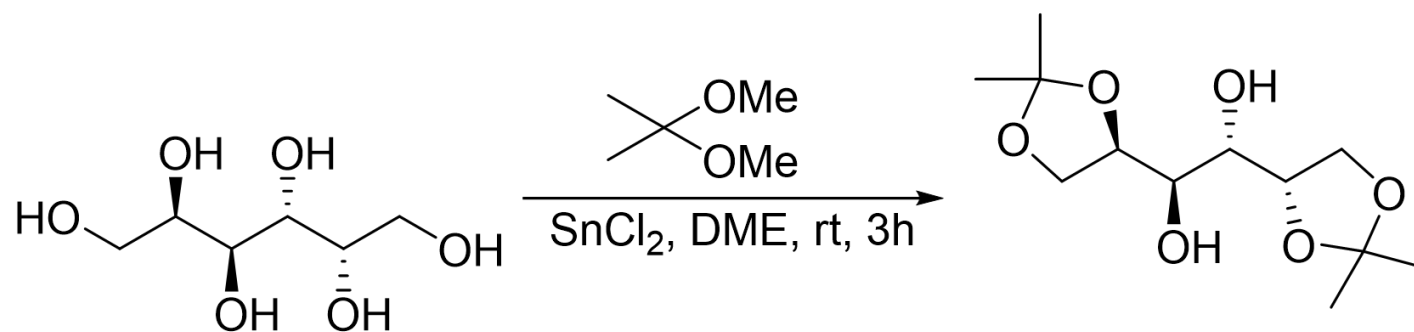
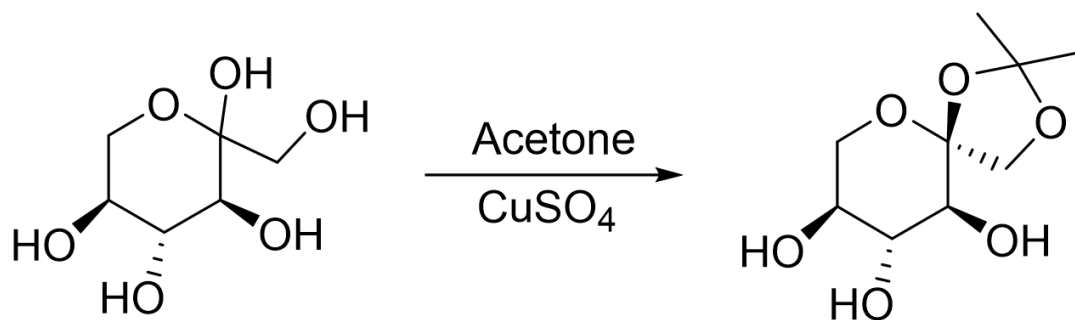
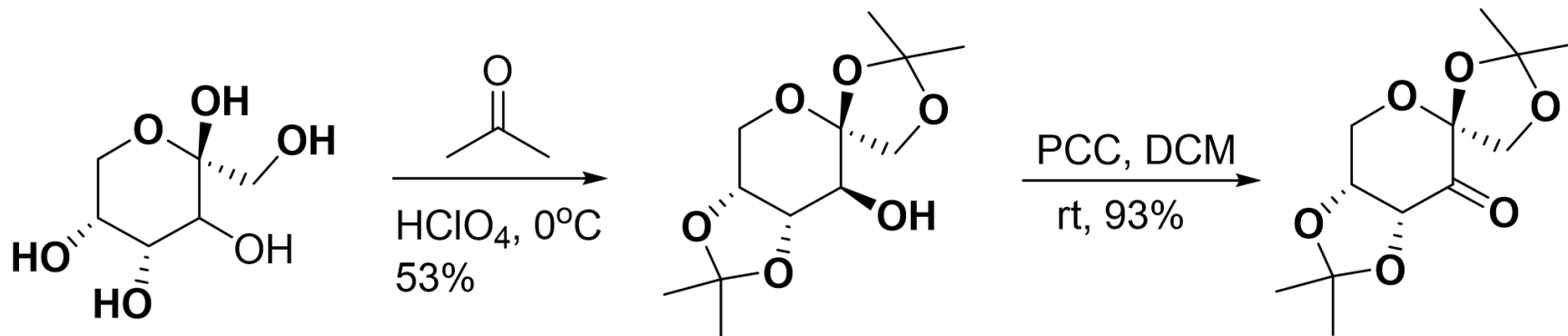
1. 缩醛保护法

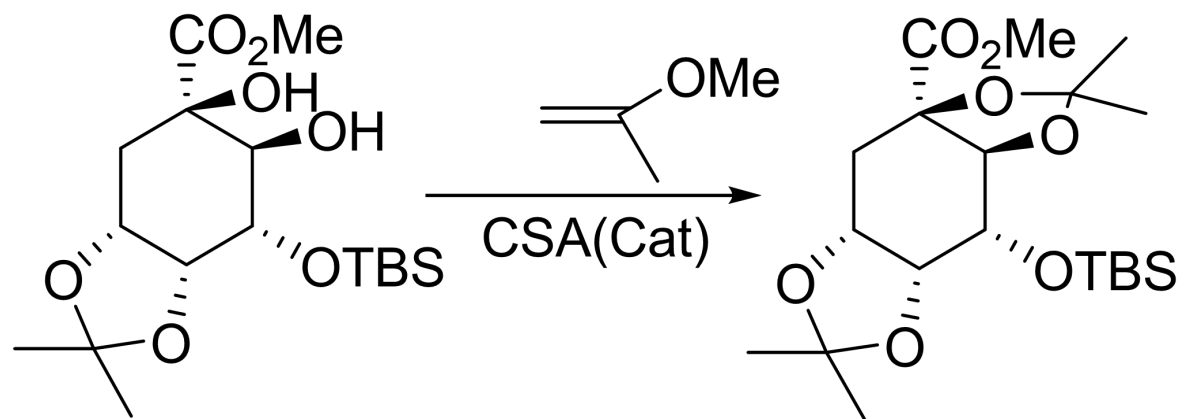
- 在质子酸或**Lewis**酸的催化下，醛或酮的羰基与二醇形成环状缩醛
- 缩醛在质子酸或**Lewis**酸的催化下水解呈羰基化合物和二醇
- 对碱性条件、金属氢化物等稳定

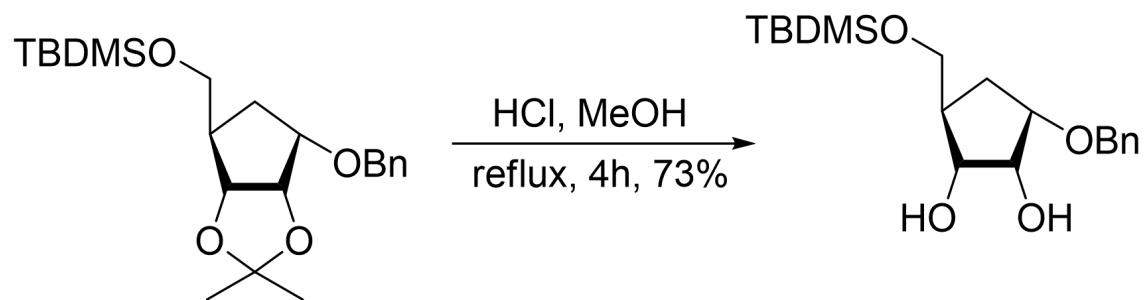
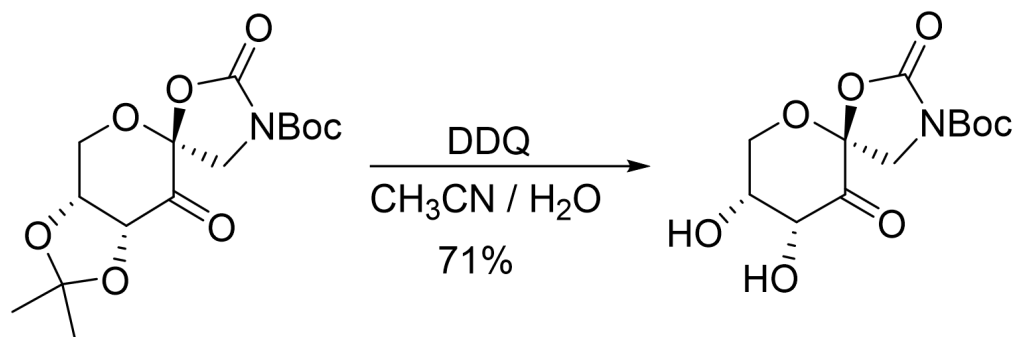
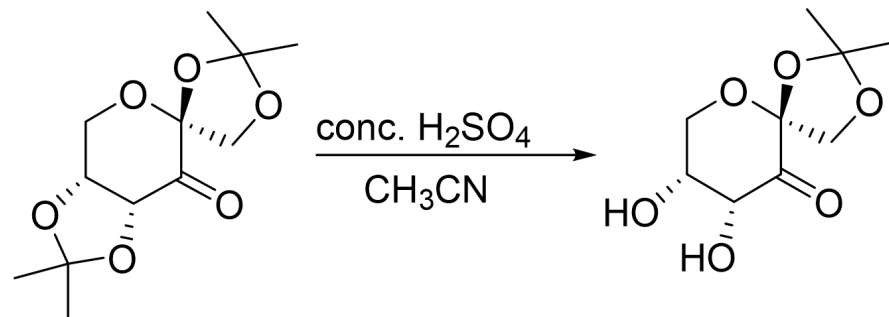
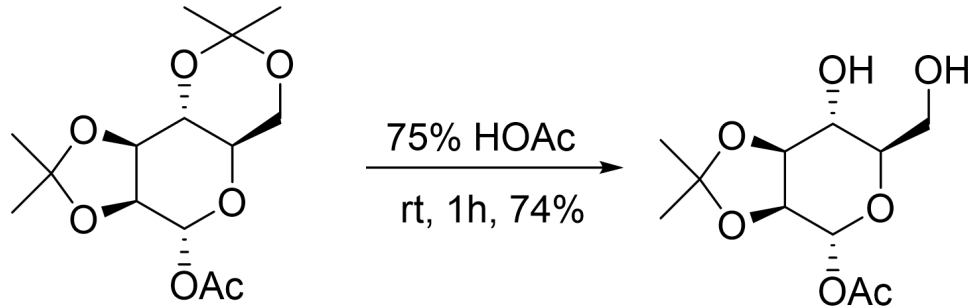


丙酮化合物

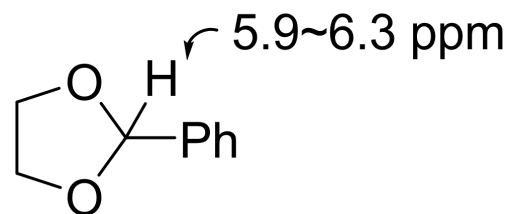
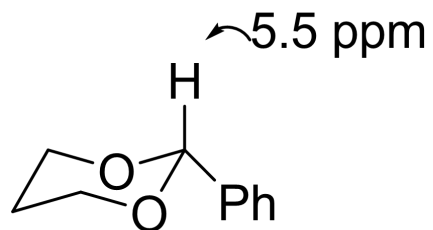
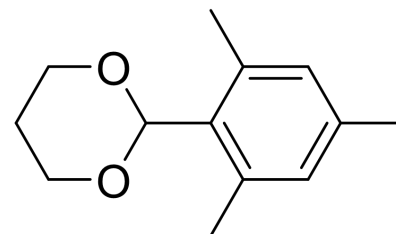
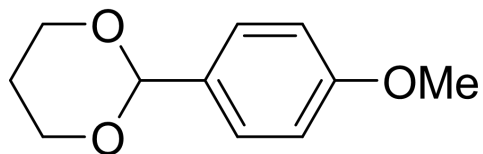
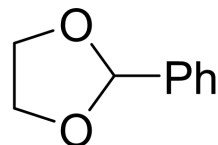
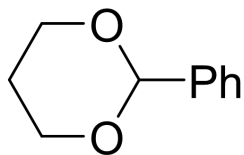
- 丙酮、**2,2-二甲氧基丙烷**、**2-甲氧基丙烯**
 - 硫酸、**p-TsOH**、**CSA**。 。 。
 - **CuSO₄**、**ZnCl₂**、**AlCl₃**、**FeCl₃**、**SnCl₄**。 。 。
- (催化+脱水)

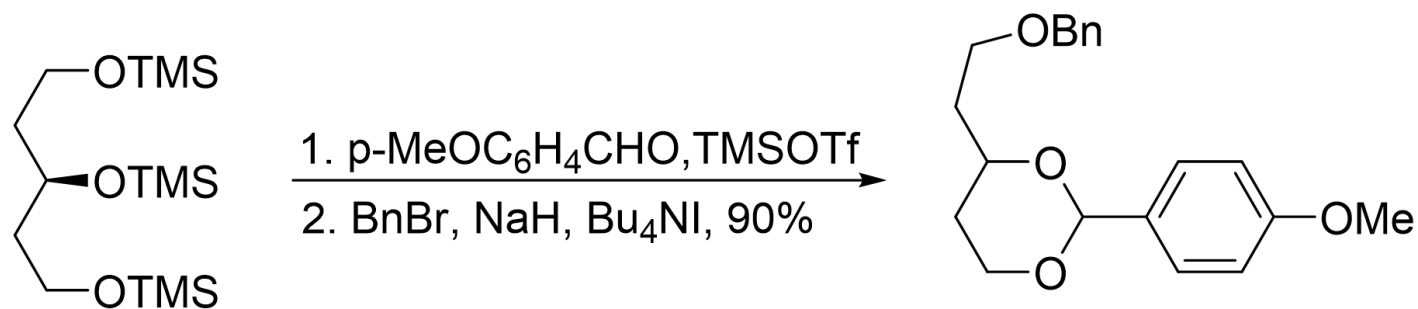
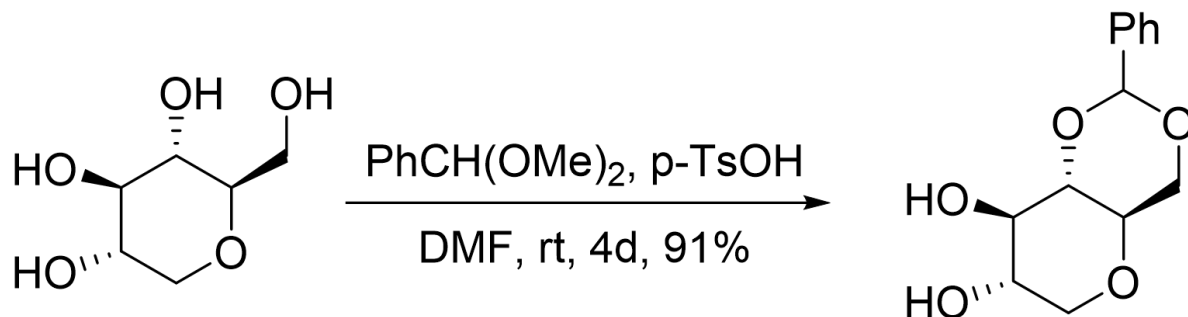
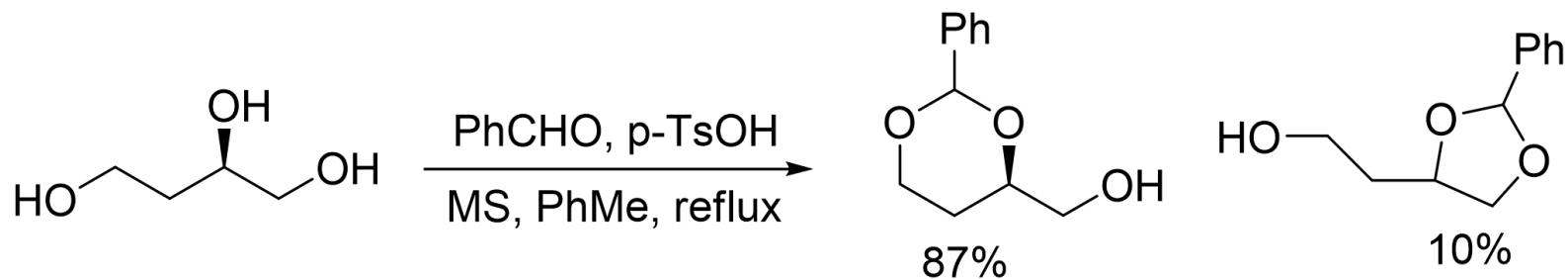


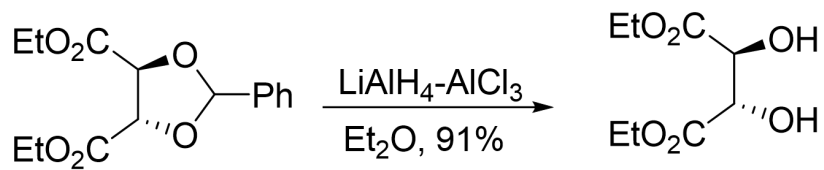




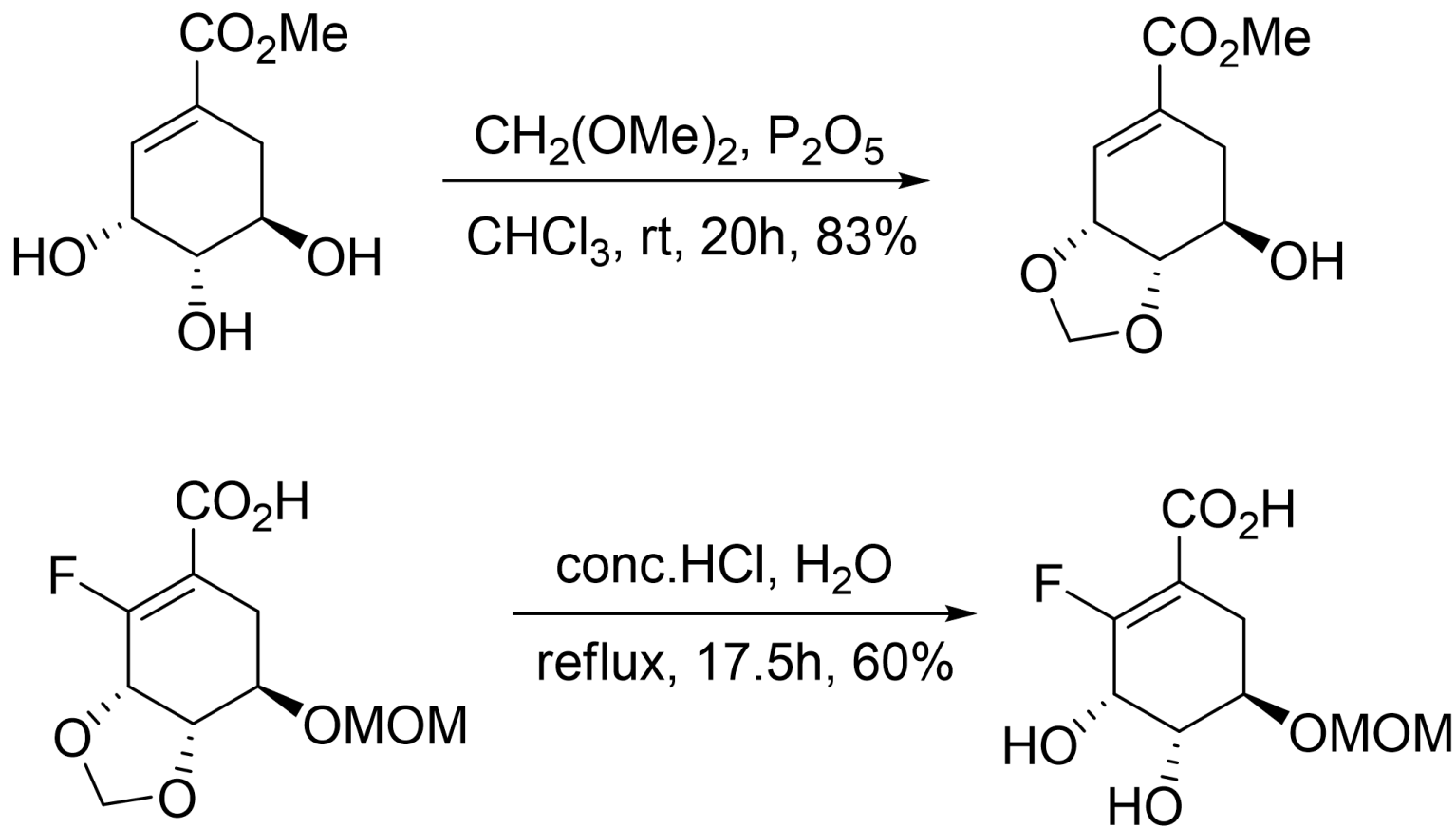
芳香亚甲基缩醛



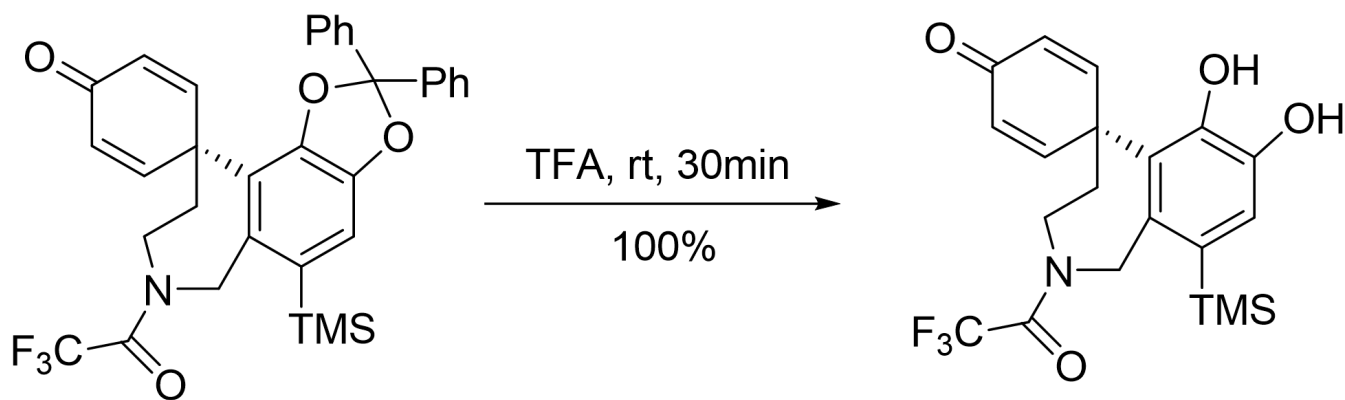
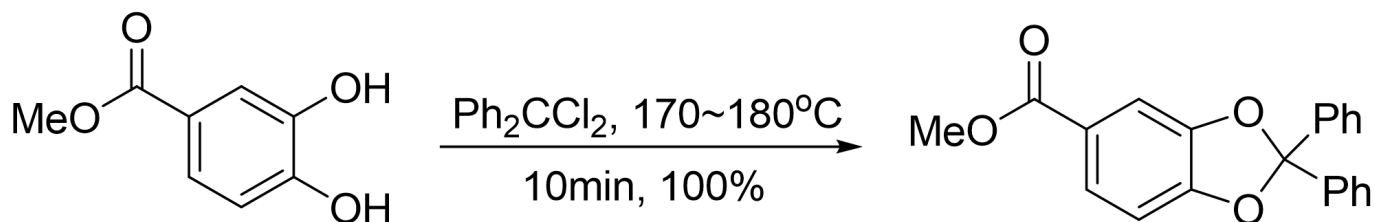
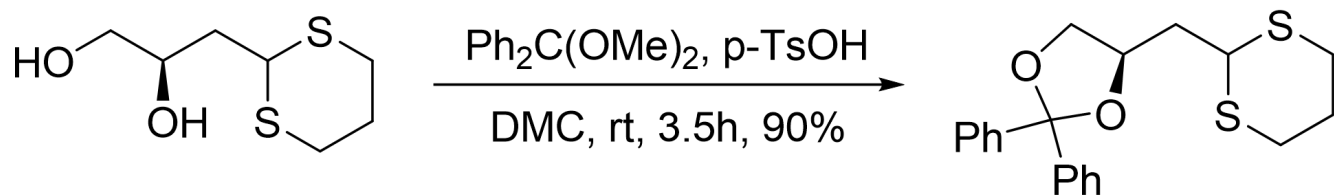




亚甲基缩醛



二苯基亚甲基缩醛



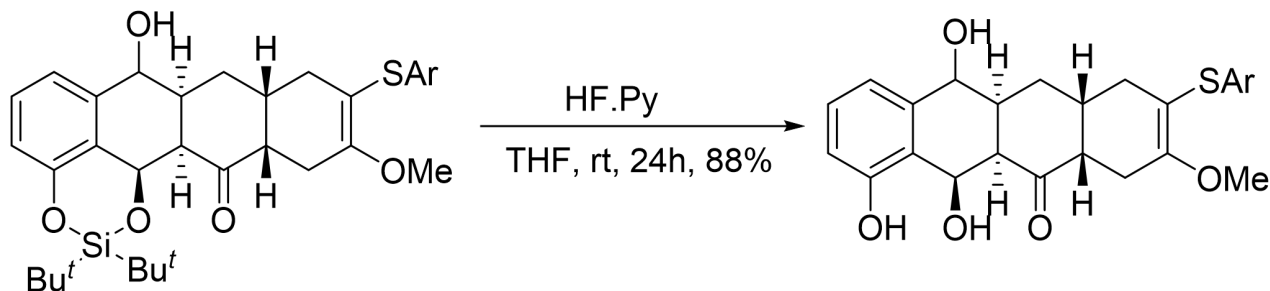
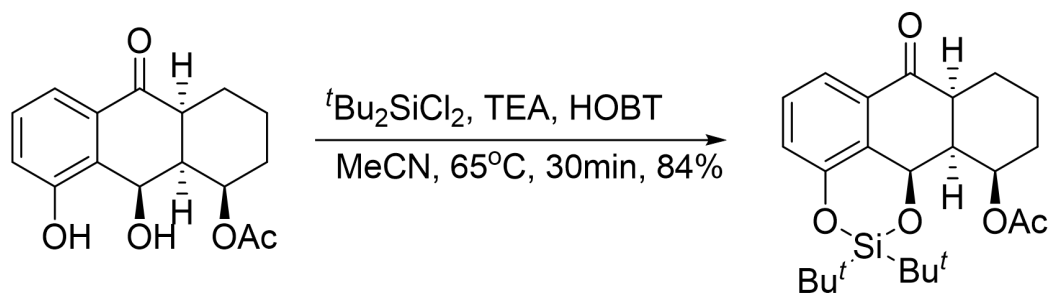
Pd/C-H₂, Li-NH₃

2. 硅烷类保护法

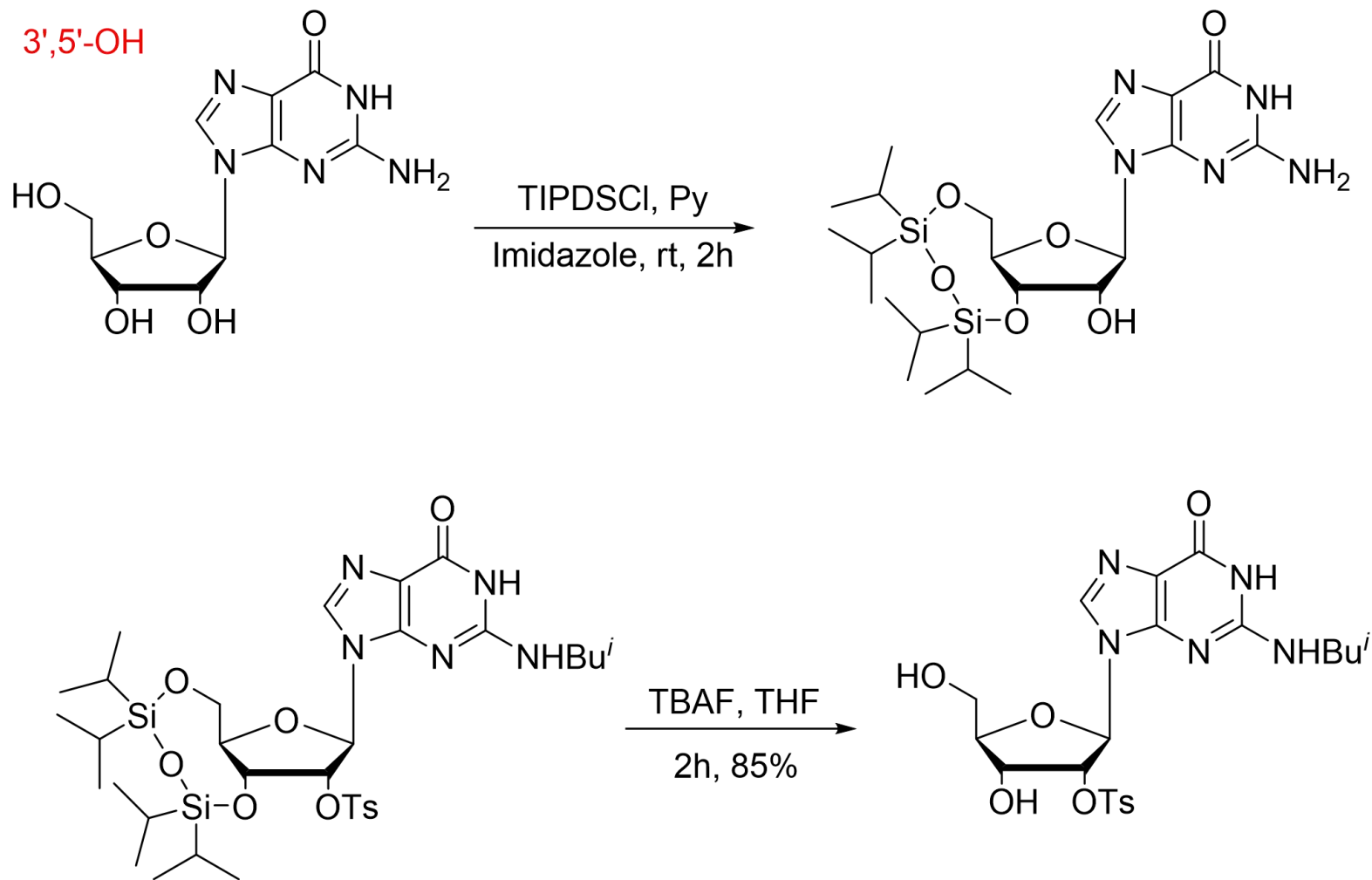
- 二叔丁基亚硅醚 (**DBS**)
- 1,1,3,3-四异丙基二硅氧醚 (**TIPDS**)

二叔丁基亚硅醚

- 保护1,2、1,3-二羟基
- 稳定性较丙酮化合物、苯基亚甲基缩醛差
- 在温和氧化剂（**DDQ**、**Dess-Martin**）、**LA**（**BF₃**、**TiCl₄**）、质子酸（**CSA**）等条件下稳定



1,1,3,3-四异丙基二硅氧醚



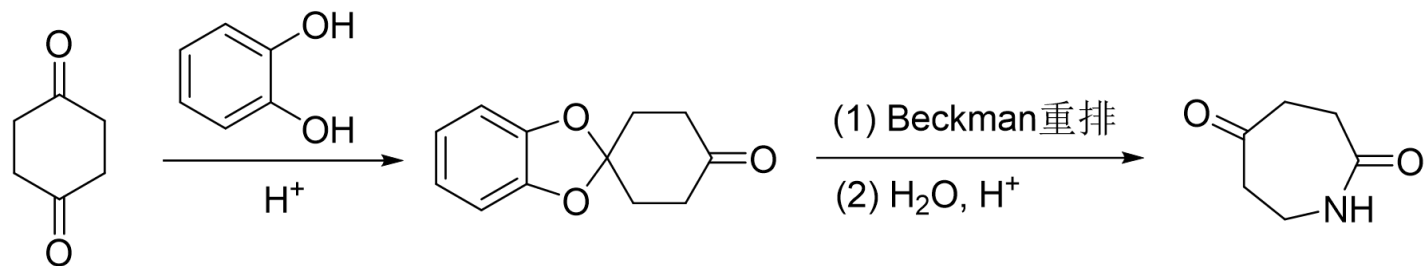
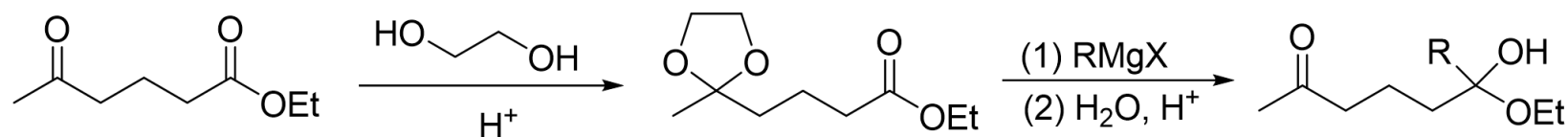
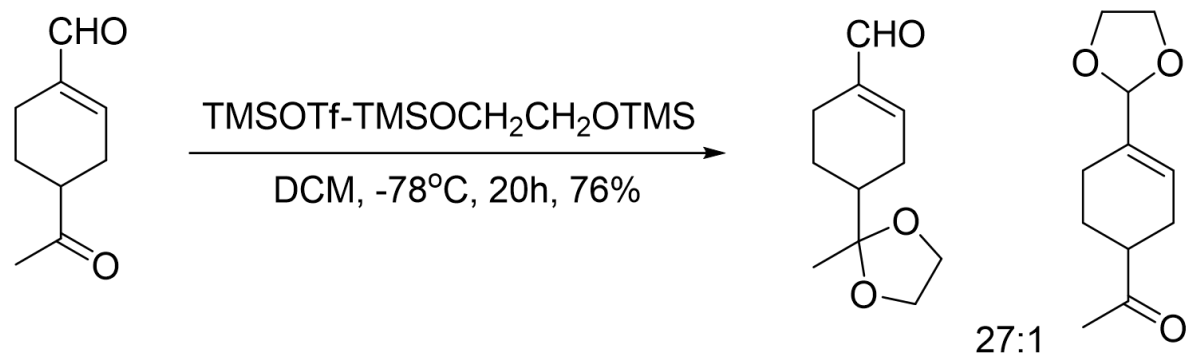
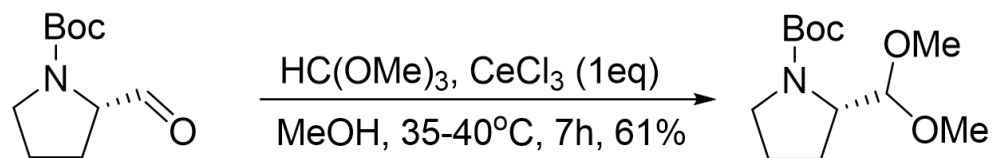
四、羰基的保护

- 醛、酮、酸、酯和酰胺
- 具有良好的亲电性
- 反应活性：醛（脂肪醛>芳香醛）>支链酮和环己酮>环戊酮> α,β 不饱和酮或 α,α 二取代酮>>芳香酮
- 缩醛：O,O-缩醛、S,S-缩醛、O,S-缩醛、O,N-缩醛

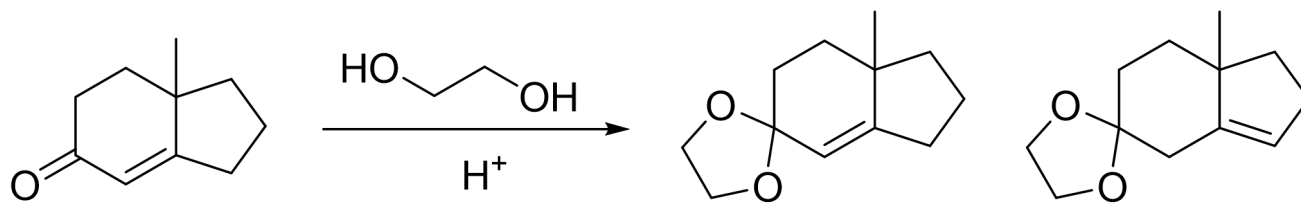
1. O,O-缩醛

➤ 形成保护

- 质子酸或Lewis酸催化
- 醛比酮容易更形成缩醛
- 环状缩醛比非环状缩醛更容易形成
- 非共轭羰基比共轭羰基容易形成缩醛
- 有空间位阻的羰基不易形成缩醛
- 对于芳香醛或酮，有吸电子取代基时易形成缩醛，有给电子取代基时不易形成缩醛
- 同一个碳原子上有两个取代基的二醇更容易与羰基形成环状缩醛
- 对很多的还原试剂、氧化试剂、碱性条件等稳定。

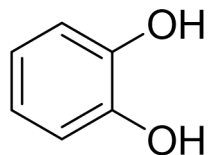


共轭酮基的双键移位；脱除保护基后能复位



P-TsOH
HCOOH

HOOC-CH₂-CH₂-COOH

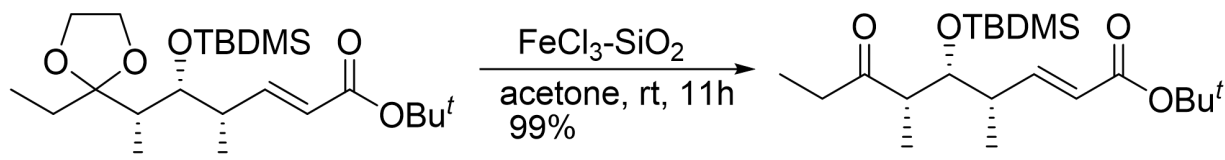
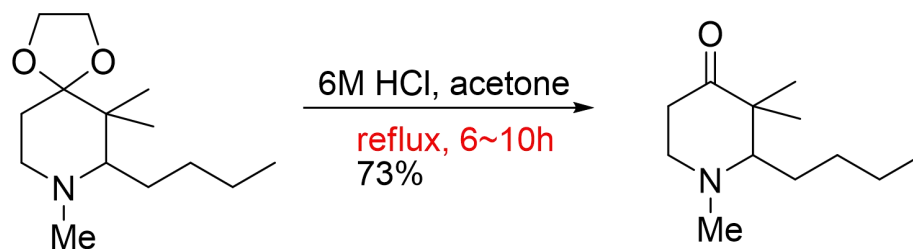
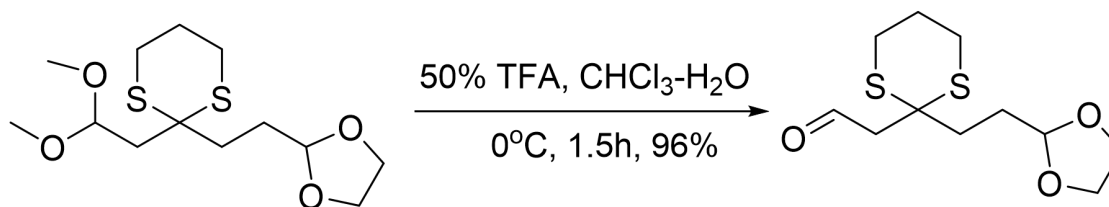
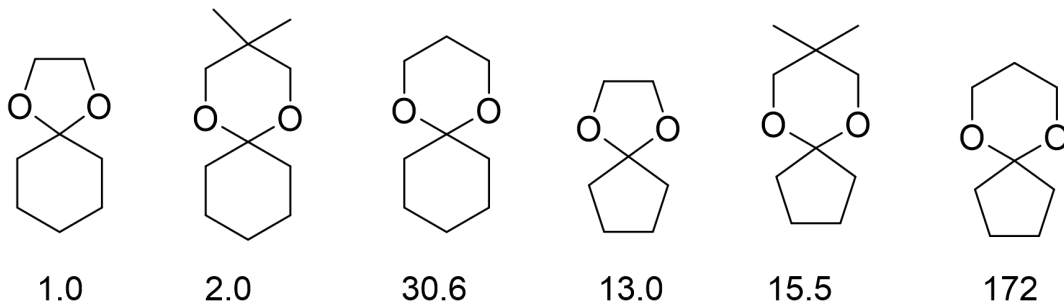


0	:	10
10	:	0
8	:	2
7	:	3

► 脱除保护

- 质子酸或Lewis酸催化
- 酮的缩醛比醛的缩醛水解速率快
- 缩醛的碳原子上的取代基，能否稳定碳正离子，则有利于水解反应；如果不能稳定碳正离子（羰基、硝基、三氟甲基），则不利于水解反应。
- 环状缩醛的水解速率与环的大小有关，1,3-二氧戊烷的水解速率小于1,3-二氧六环
- 环戊酮的缩醛水解速率大于环己酮的缩醛水解速率
- 有取代基的环状缩醛水解速率小于没有取代基的相应的环状缩醛。
- 非环状缩醛比环状缩醛容易水解

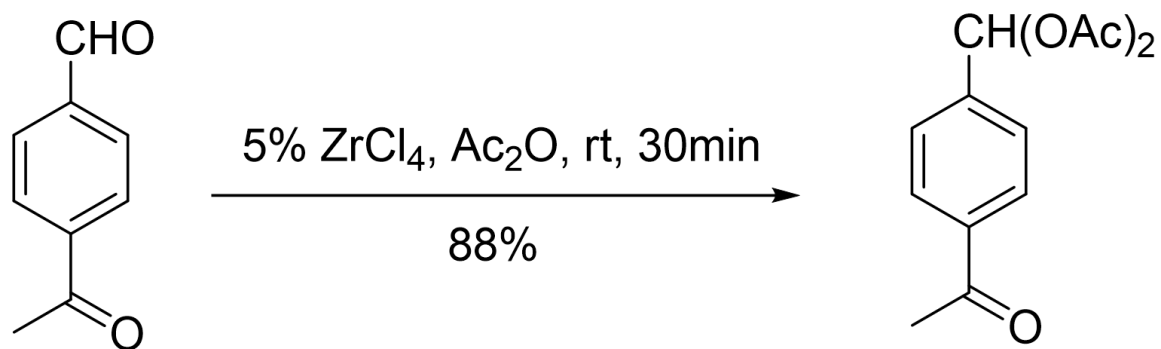
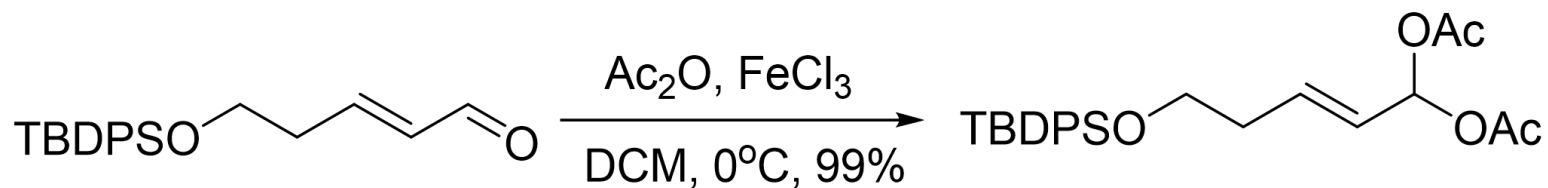
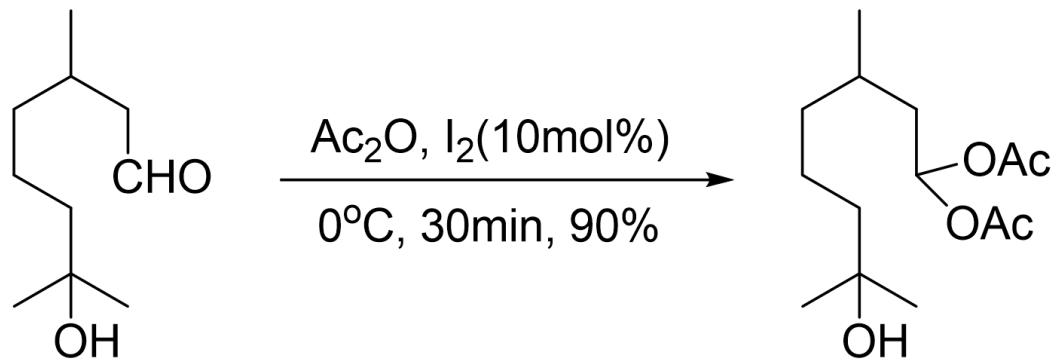
- 0.003M HCl的二氧六环-水溶液中(7:3), 30°C下的相对水解速率:



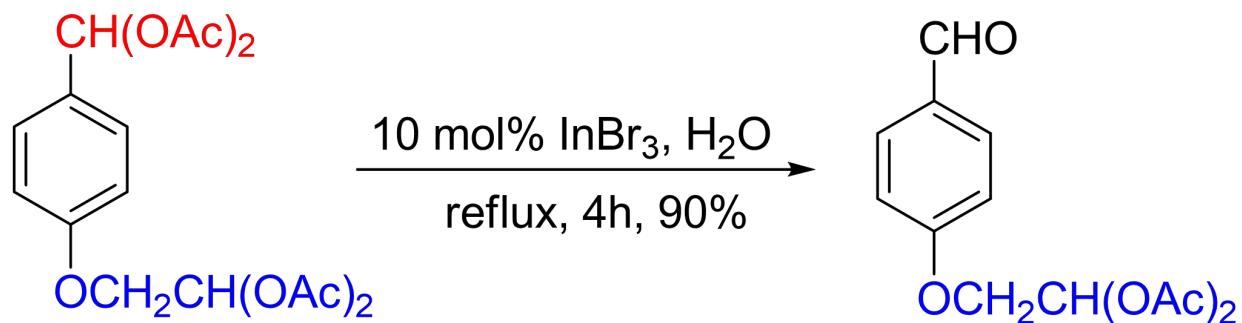
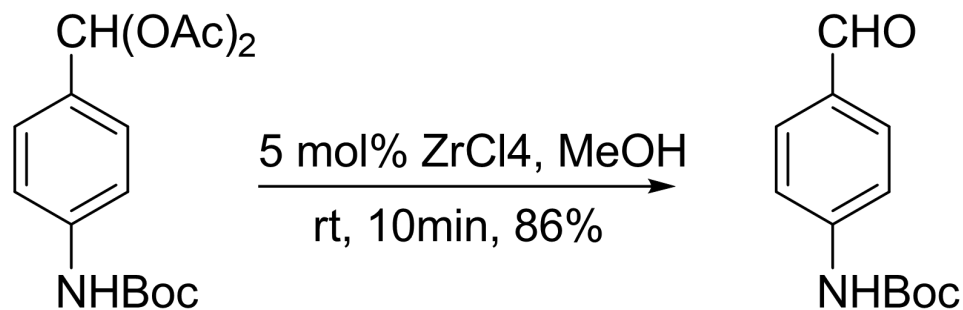
2. O,O-二乙酰基缩醛

- 也称为1,1-二乙酸酯
- **Lewis**酸催化乙酸酐与醛基反应形成保护
- 质子酸和**Lewis**酸催化其水解而脱除保护
- 在中性和碱性条件下稳定

➤ 形成保护



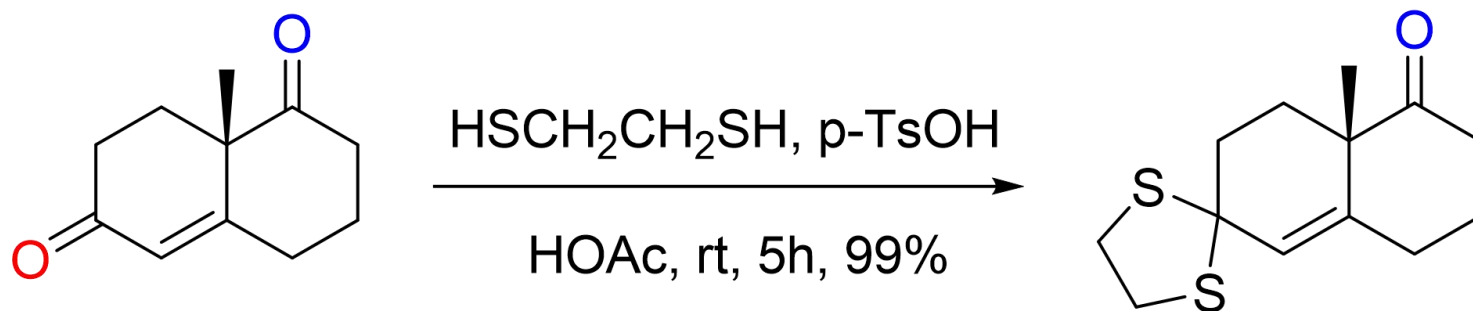
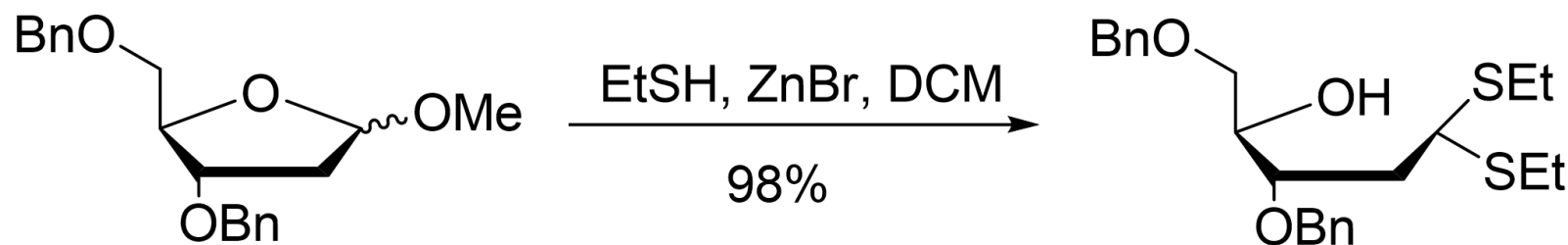
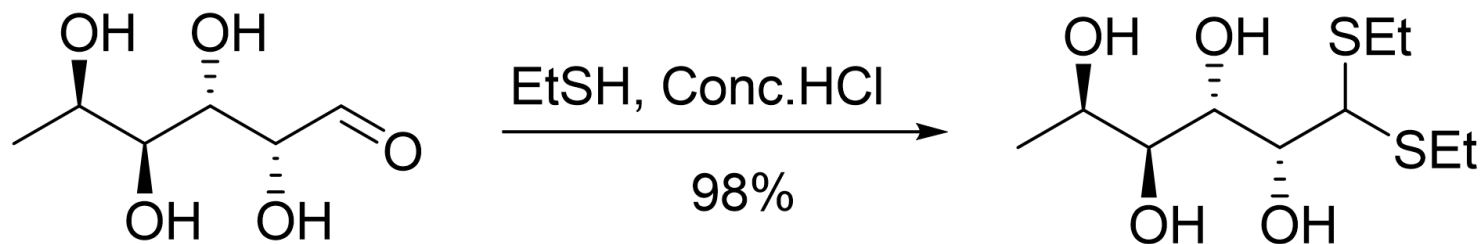
► 脱除保护



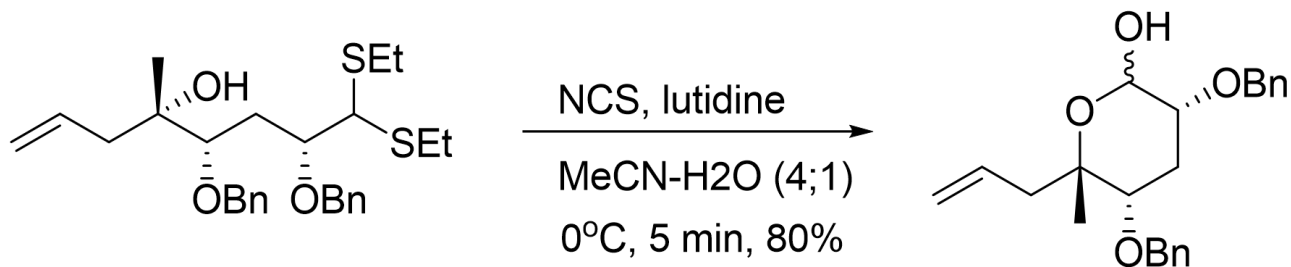
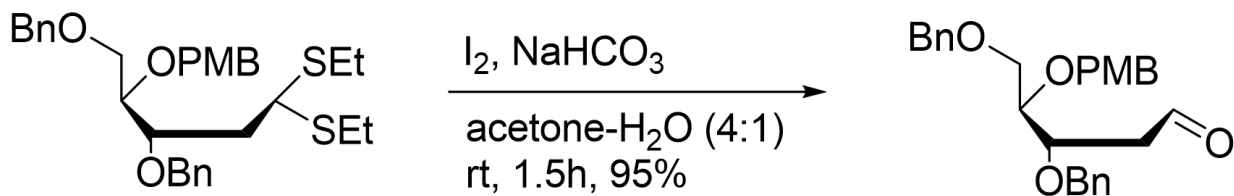
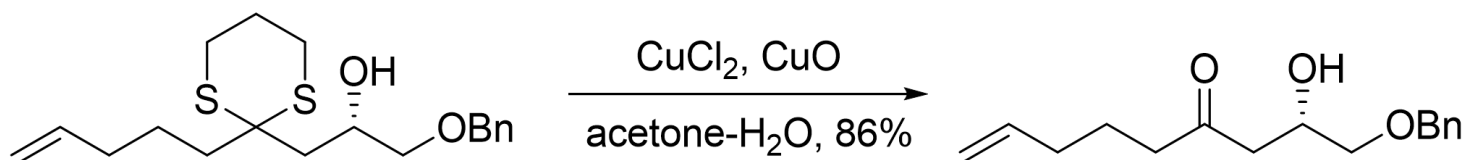
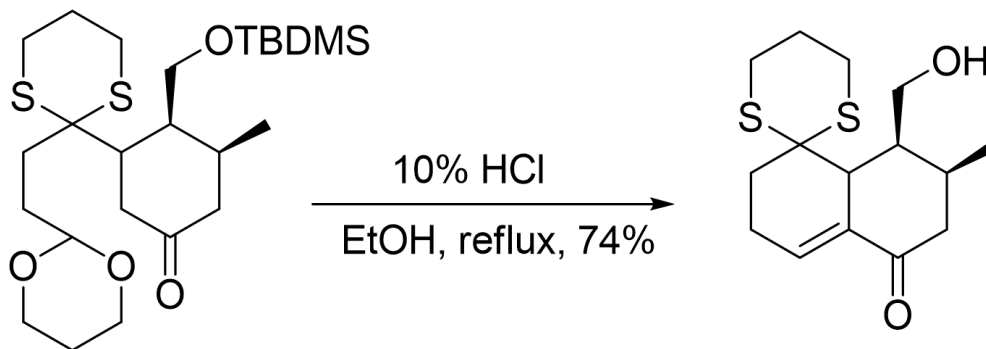
3. S,S-缩醛

- S,S-缩醛比O,O-缩醛更稳定，易形成
- 在酸性和碱性条件下都稳定
- 形成：质子酸、LA，硫醇、二硫醇
- 脱除：氧化法、重金属参与法
- 气味
- 催化剂中毒

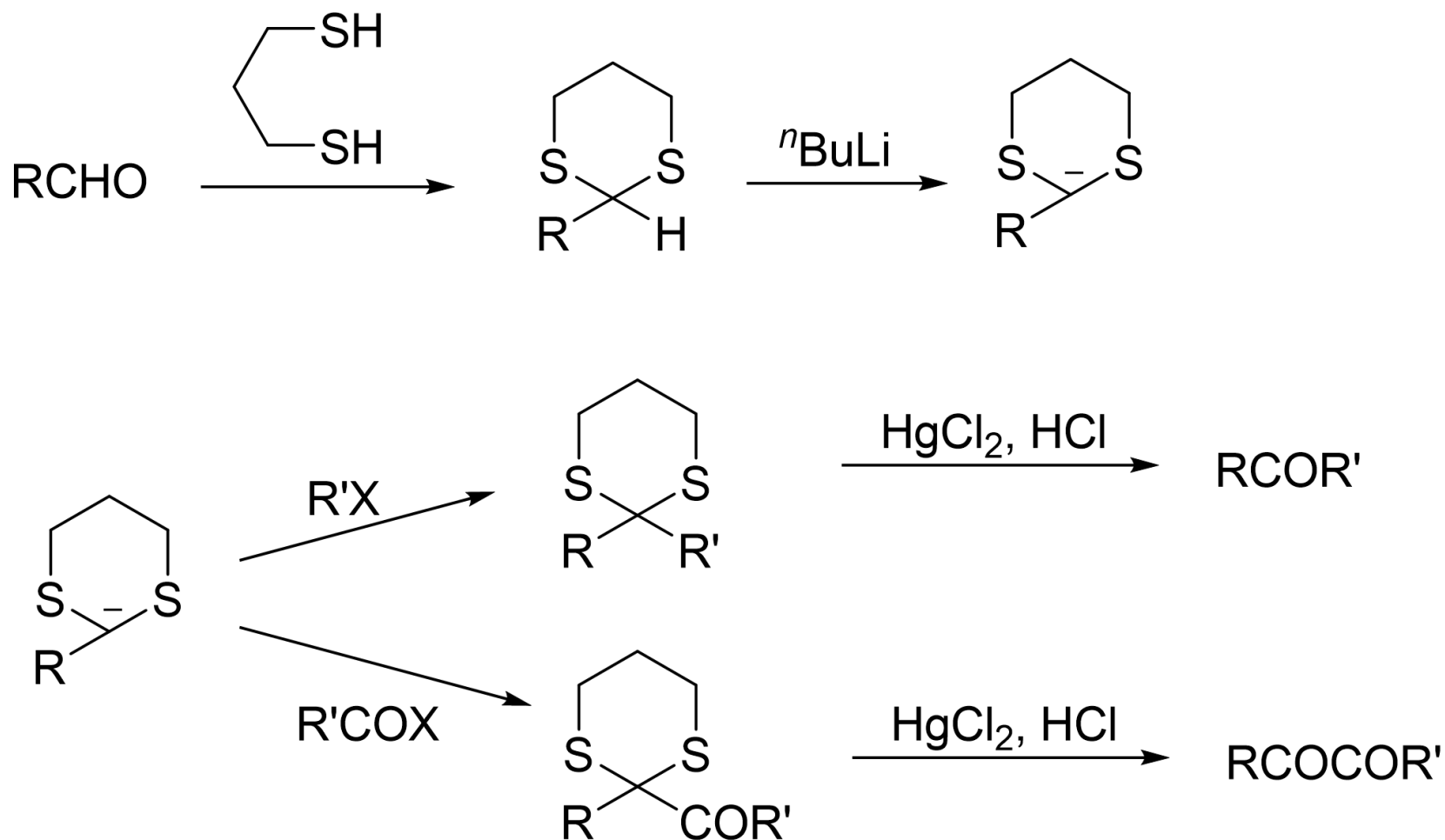
► 形成保护



► 脱除保护

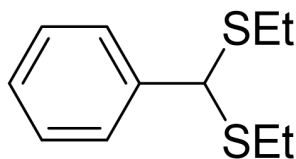


应用

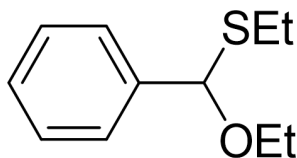


4. O,S-缩醛

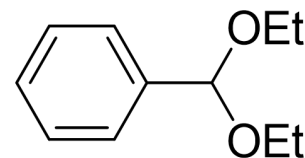
- 稳定性介于O,O-缩醛和S,S-缩醛之间
- 酸性水溶液中，比O,O-缩醛稳定，但比S,S-缩醛活泼很多
- 对于 Hg^{2+} 、 Ag^{+} 促进的脱保护反应，比S,S-缩醛活泼很多



3.5×10^{-4}

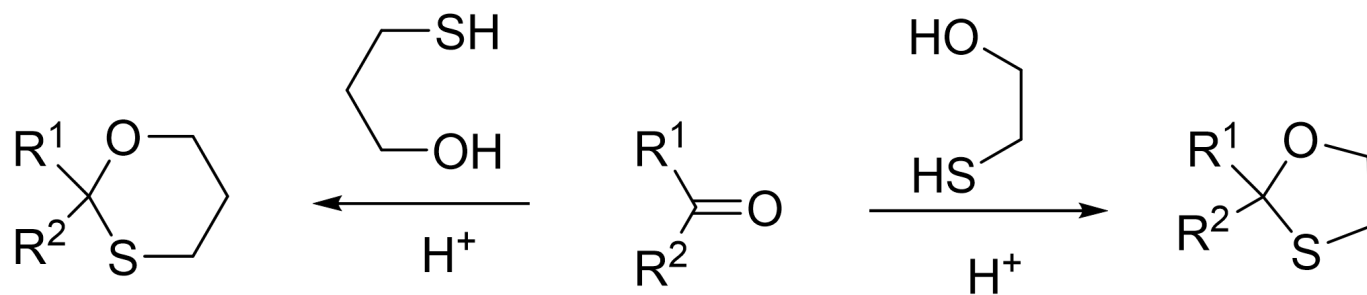
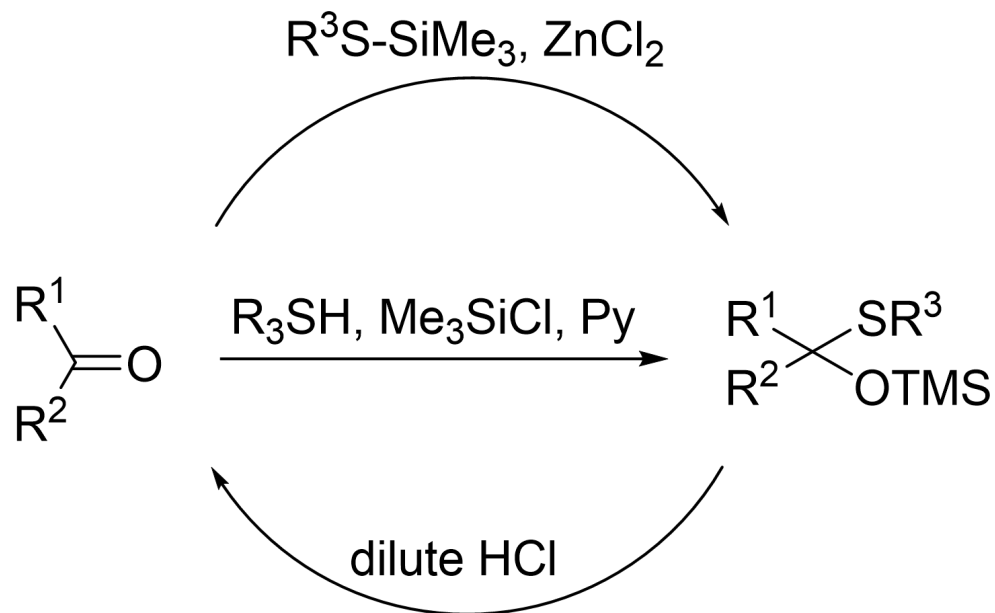


1.3



160

► 形成和脱除



五、羧基的保护

- 酸性 (pK_a 约为 3~6)
- 易与碱或 **LB** 发生反应 (保护首先是遮盖其酸性)
- 亲电性 (抑制亲电性, 可使用较大空间位阻的保护基)
- 主要是保护羧基的质子, 以形成酯类化合物为主
- 脱除保护的主要方法是水解
- 水解速率取决于空间因素和电子因素

合成羧酸酯的通用方法

- 酸与醇反应

催化剂：质子酸、弱酸、**DEAD-PPh₃**（Mitsunobu反应）、**DCC-DMAP**（Steglich酯化法）、**CAN**、**TMSCl**、**DMAP-Boc₂O**

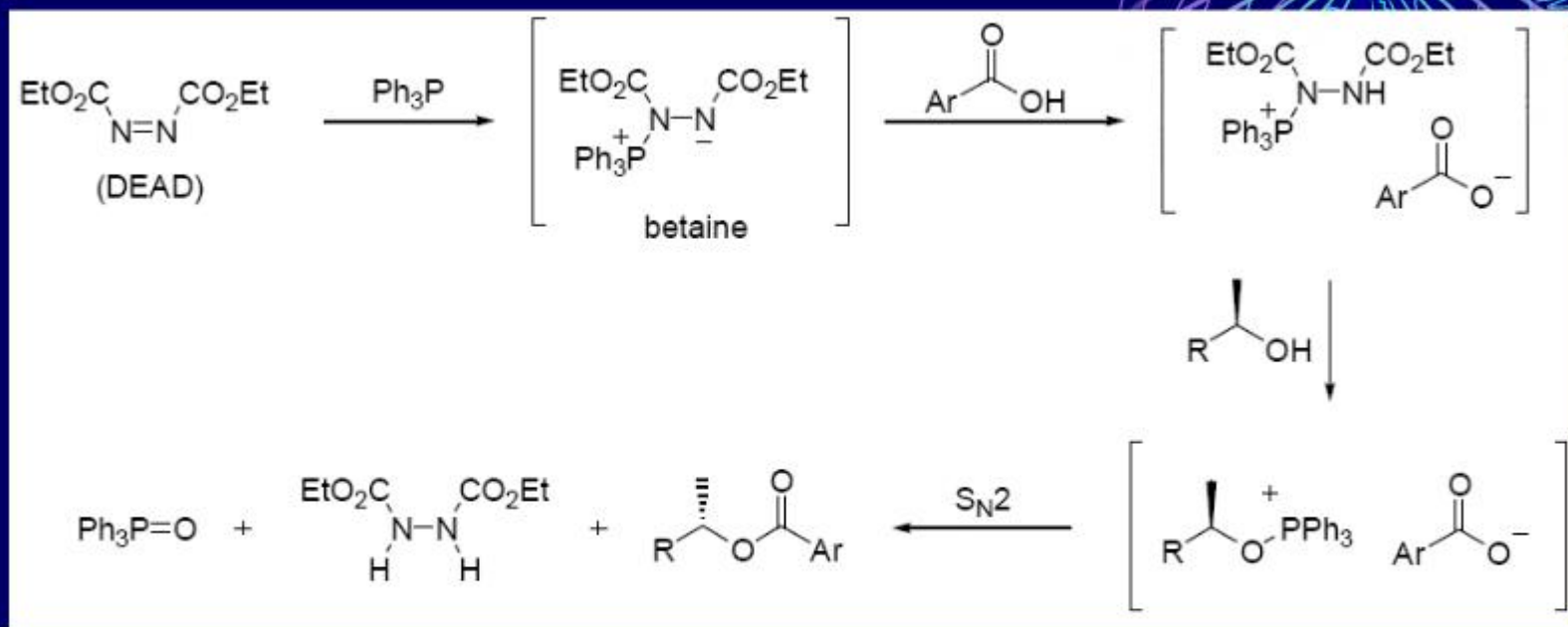
- 酰氯、酸酐与醇反应

加入弱酸来中和形成的酸，**DMAP**、甲基咪唑、**LA**催化

- 其他方法

羧酸与卤代烃反应、羧酸盐与卤代烃反应、羧酸与重氮烷反应、羧酸与烯烃反应

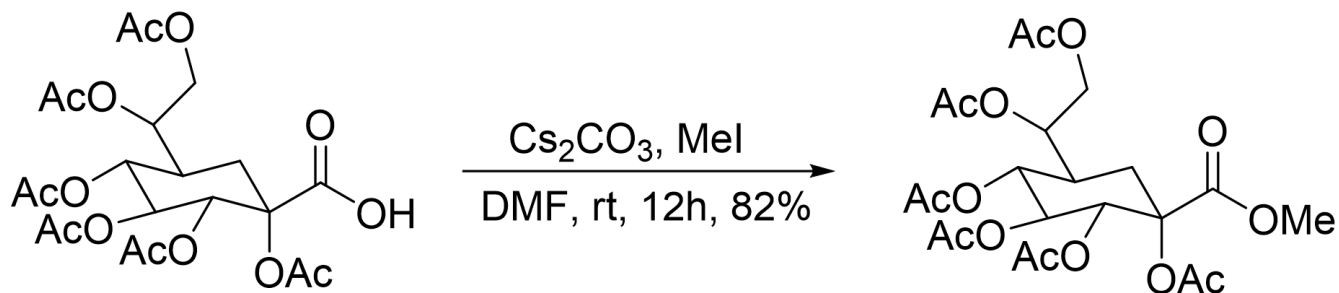
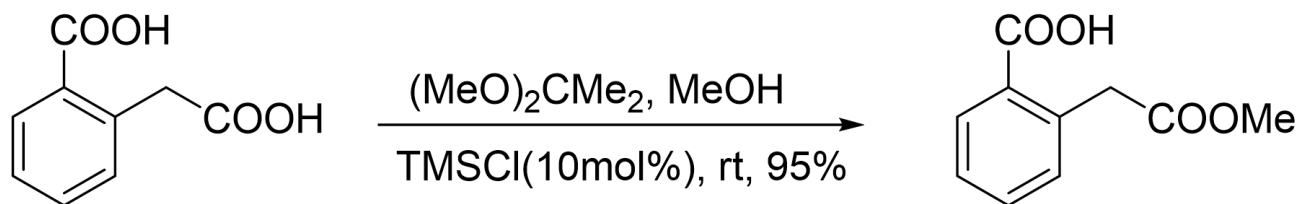
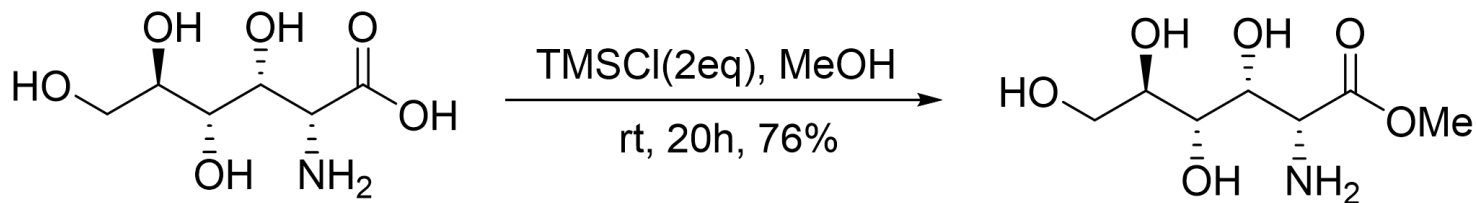
Mitsunobu反应原理简介



- DEAD 和三苯膦首先生成一个活性的甜菜碱式 (betaine) 中间体
- 活性中间体夺取作为亲核试剂的酸的质子并同时活化醇
- 亲核试剂质子的pKa值必须小于甜菜碱式中间体的pKa 值 (~ 13) , 否则亲核试剂的质子不能被该中间体夺取, 反应不能进行.

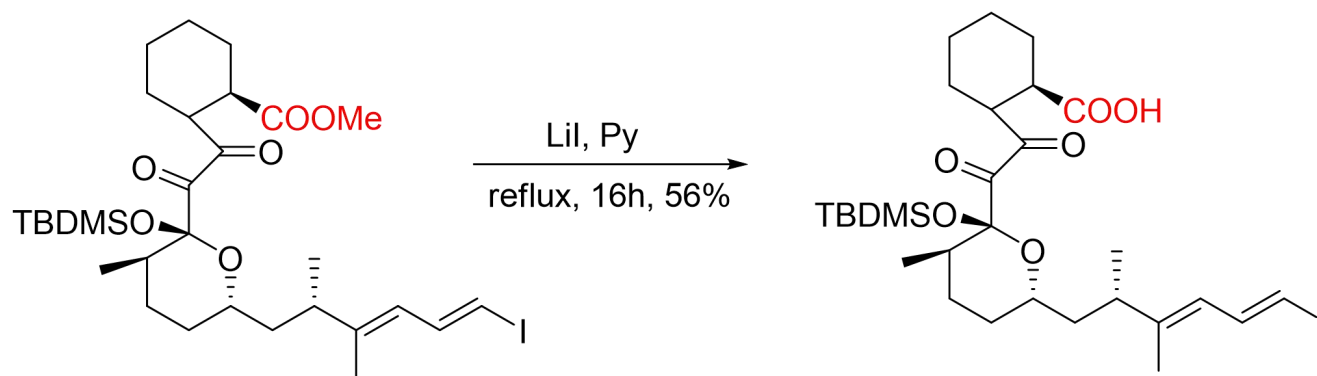
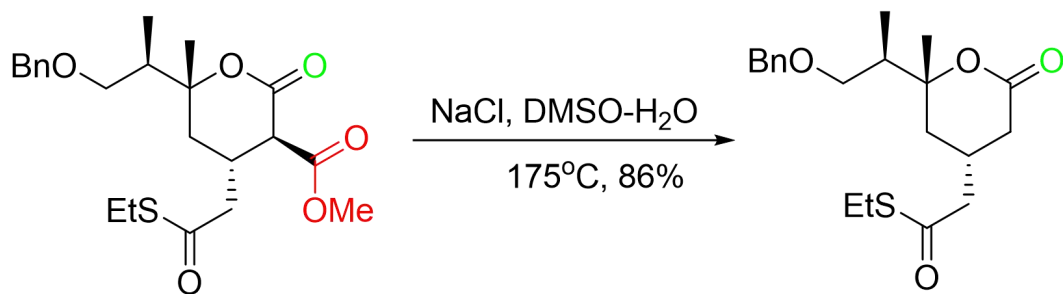
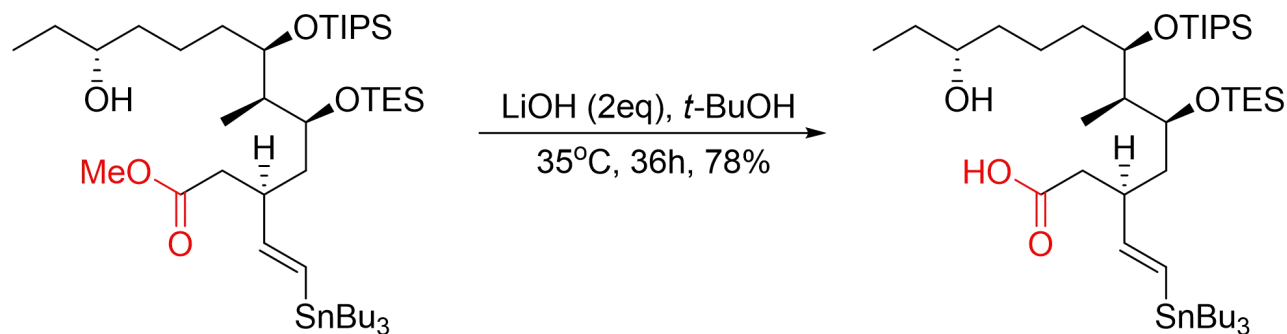
1. 甲酯保护法

➤ 形成保护



► 脱除保护

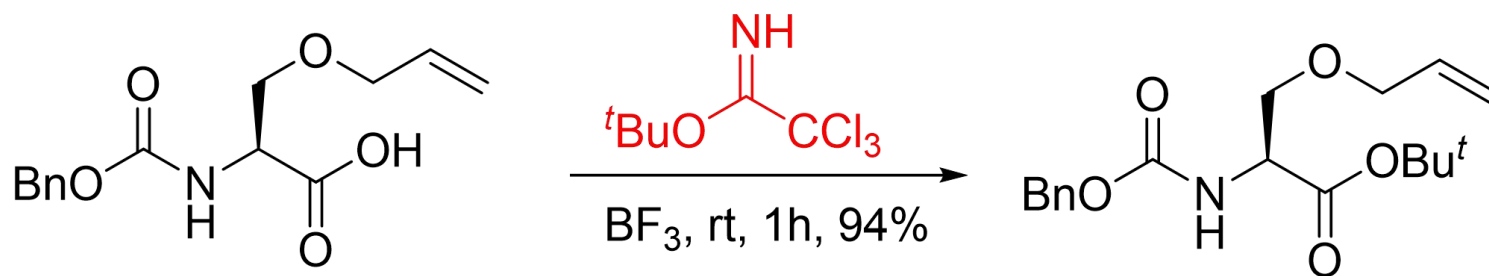
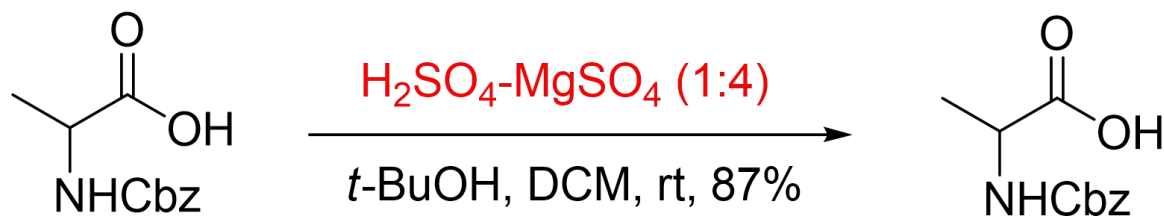
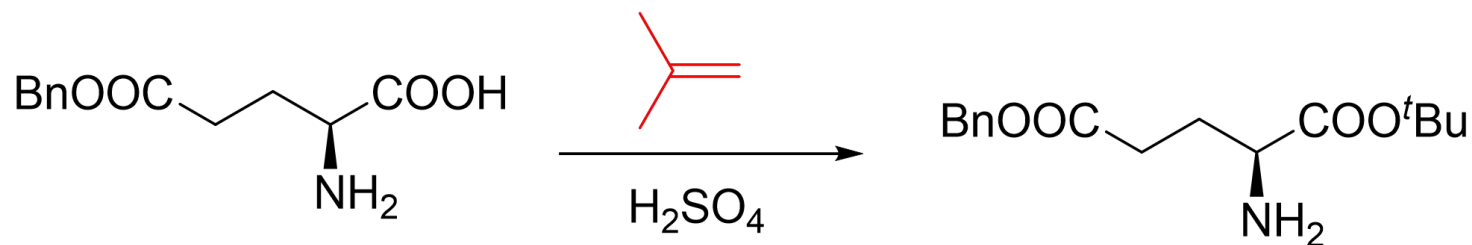
碱金属的氢氧化物或碳酸盐



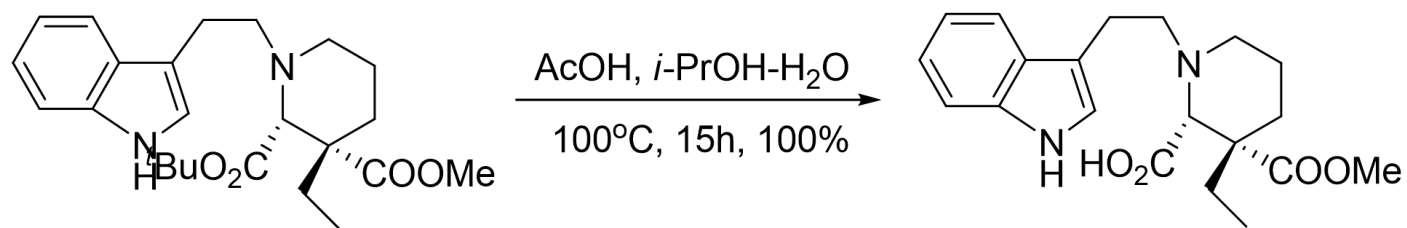
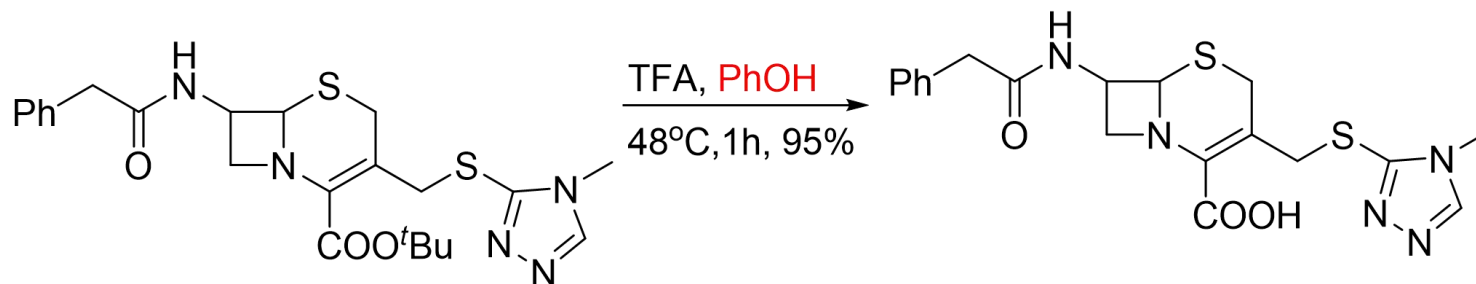
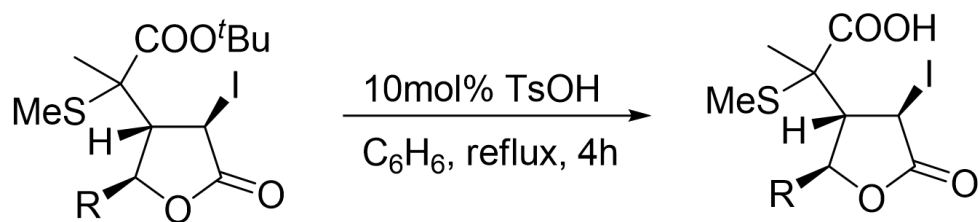
2. 叔丁酯保护法

- 空间阻碍大，亲核试剂不宜进攻其羰基
- 碱性溶液中水解速率慢
- 叔丁基碳正离子稳定，酸性条件下易水解

► 形成保护

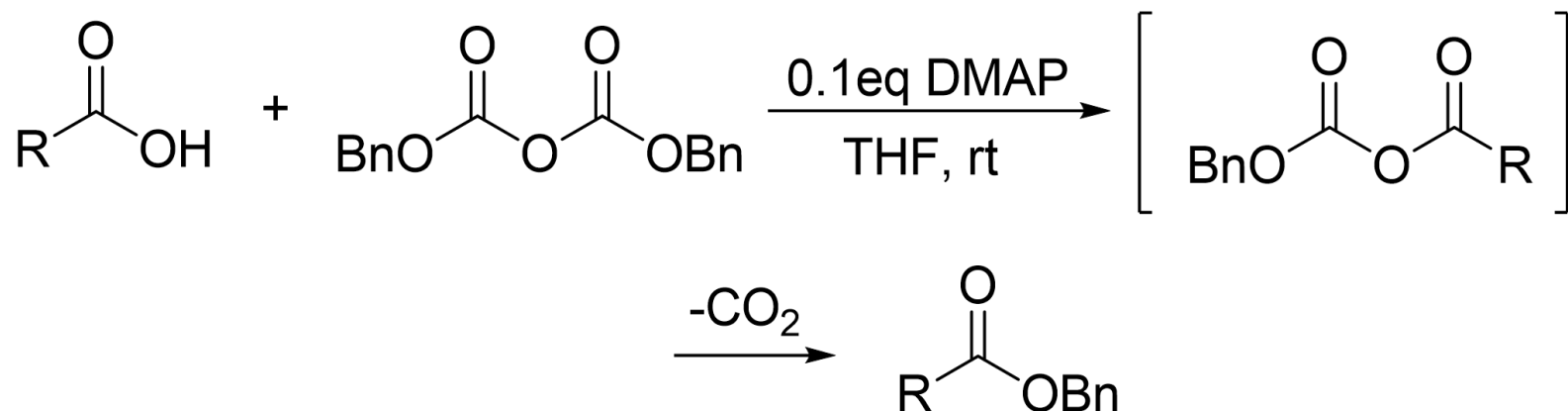


► 脱除保护

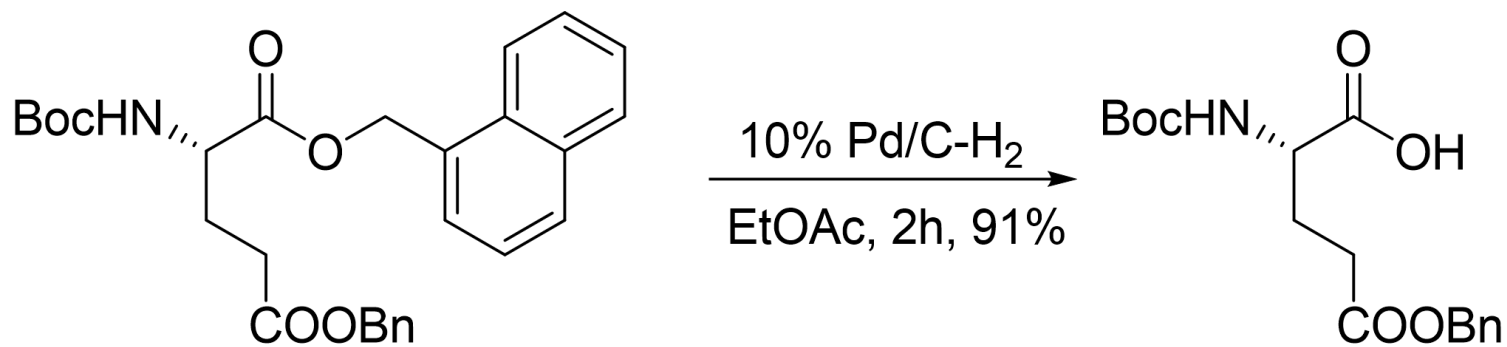
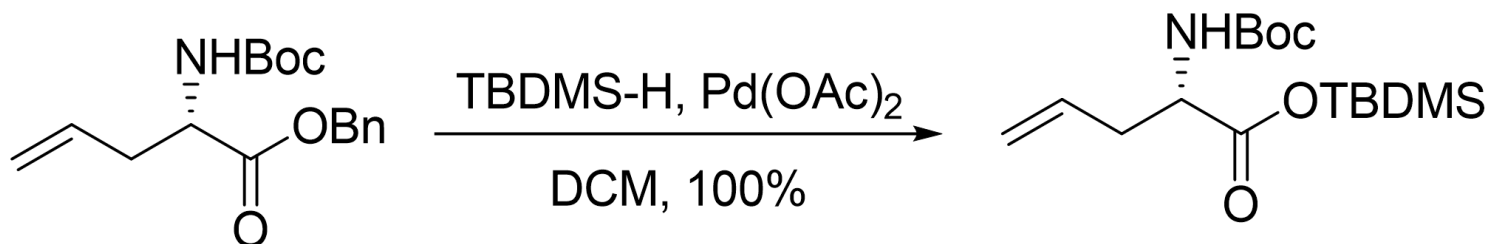
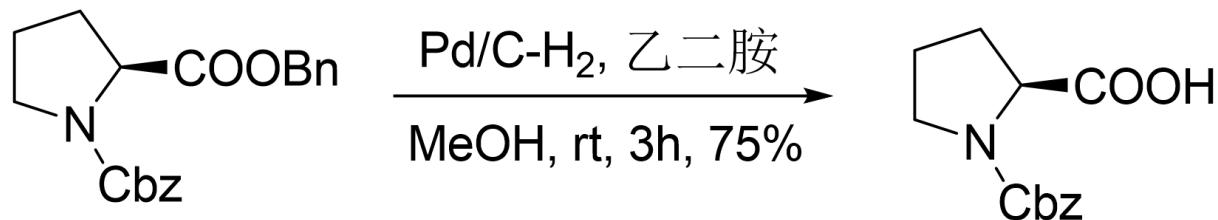


3. 苄基酯保护法

➤ 形成保护



► 脱除保护



用于羧基的其他保护基

- 取代甲基酯
- 乙酯、乙基酯
- 烯丙基酯
- 硅烷酯类
- 酰胺
- 。 。 。

六、氨基的保护

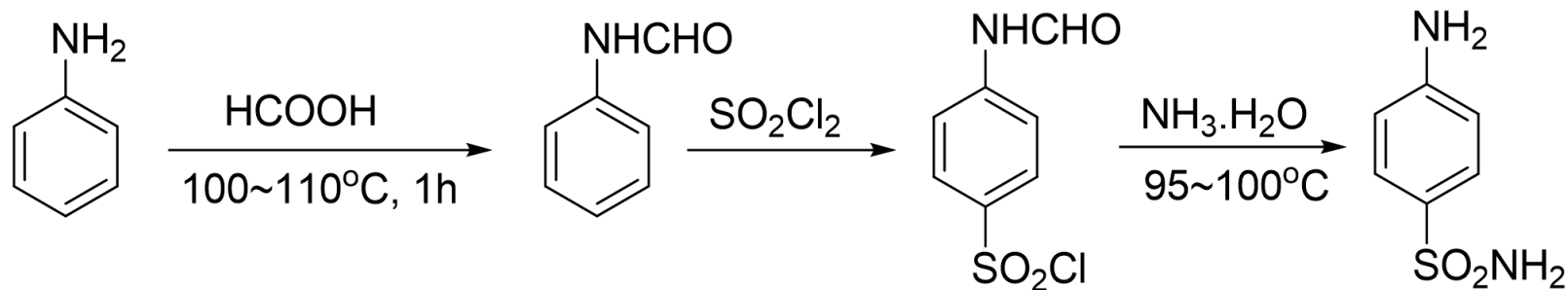
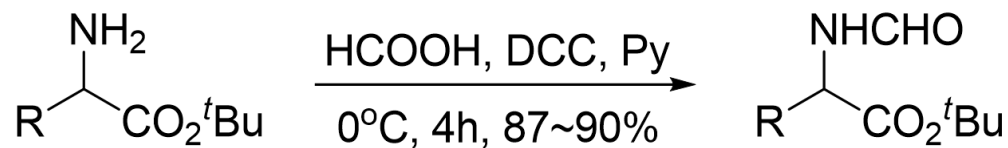
- 含孤对电子
- 易取代反应和氧化反应
- 氨基甲酸酯（肽、蛋白质的合成）
- 酰胺（生物碱、核苷酸的合成）
- 磺酰胺
- **N**-烷基
- 亚胺

1.酰胺类保护法

- 常用酰化试剂：酰氯、酸酐
- 稳定性好，较强的酸、碱溶液和加热水解
- 稳定性顺序：

**$\text{PhCONHR} > \text{CH}_3\text{CONHR} > \text{HCONHR};$
 $\text{CH}_3\text{CONHR} > \text{ClCH}_2\text{CONHR} > \text{Cl}_2\text{CHCONHR}$
 $> \text{Cl}_3\text{CCONHR} > \text{F}_3\text{CCONHR}$**

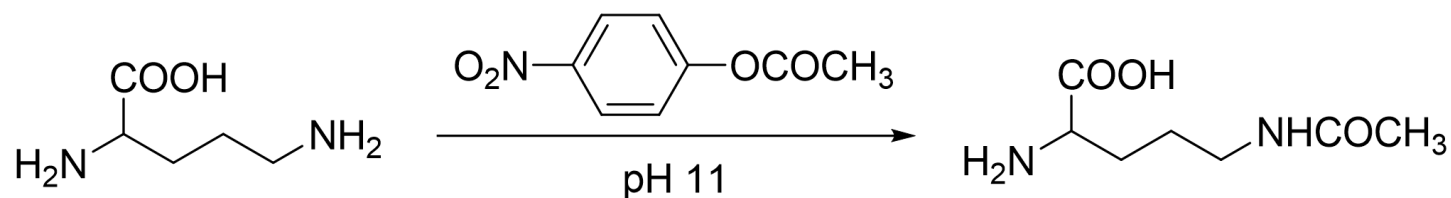
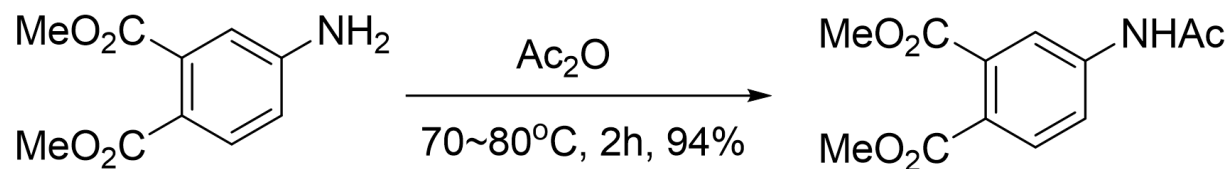
➤ 甲酰胺



盐酸、碱水解、**Pd-C/H₂**等方法脱除保护

➤ 乙酰胺

乙酰氯、卤代乙酸酐、以酸酐、乙酸苯酯等



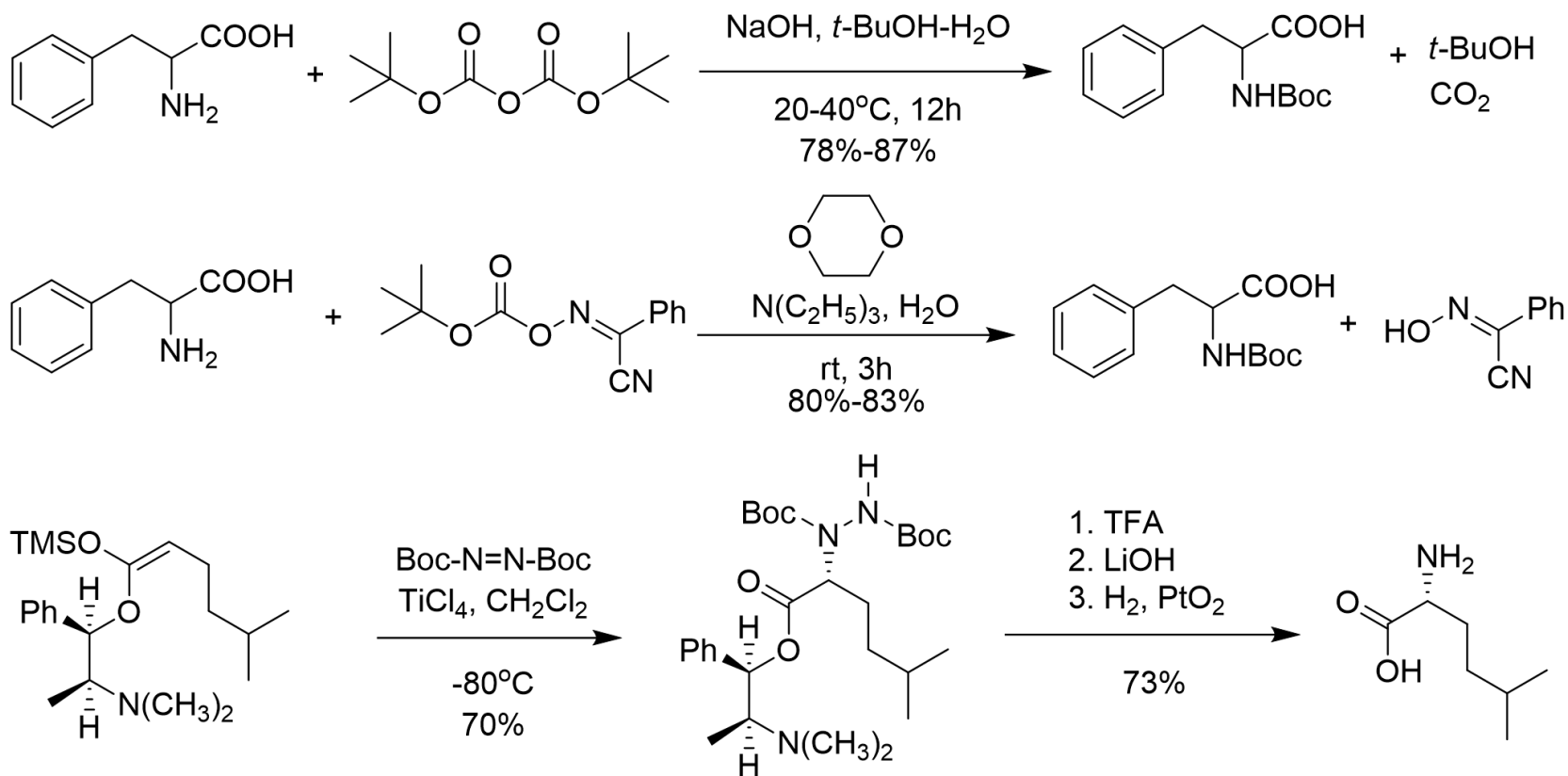
酸、碱均能脱除保护

2. 氨基甲酸酯类保护法

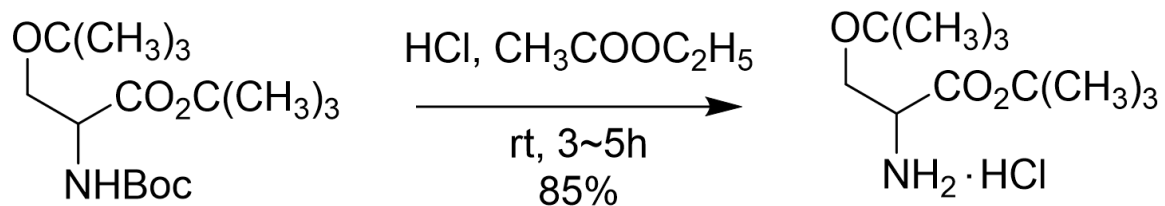
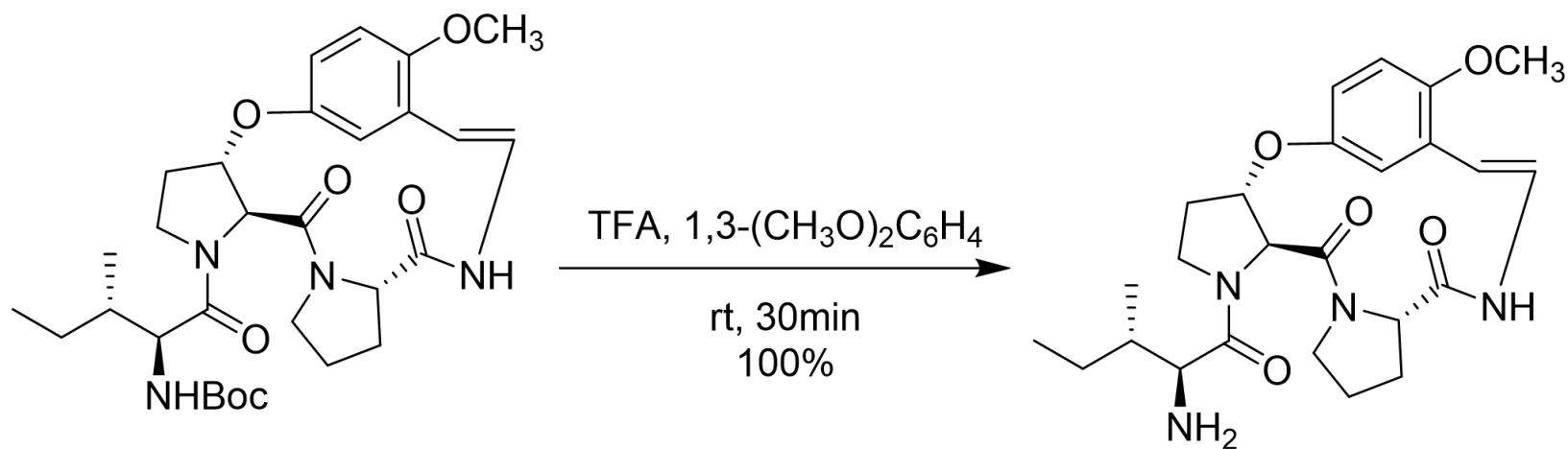
- 由氨基与氯代甲酸酯、重氮甲酸酯或各类碳酸酯反应制备
- 脱除方法：催化氢解（**Cbz**）、酸性水溶液（**Boc**）、碱性消除（**Fmoc**、**Teoc**、**Troc**）、金属参与（**Alloc**）

叔丁氧甲酰基 (Boc)

➤ 形成保护

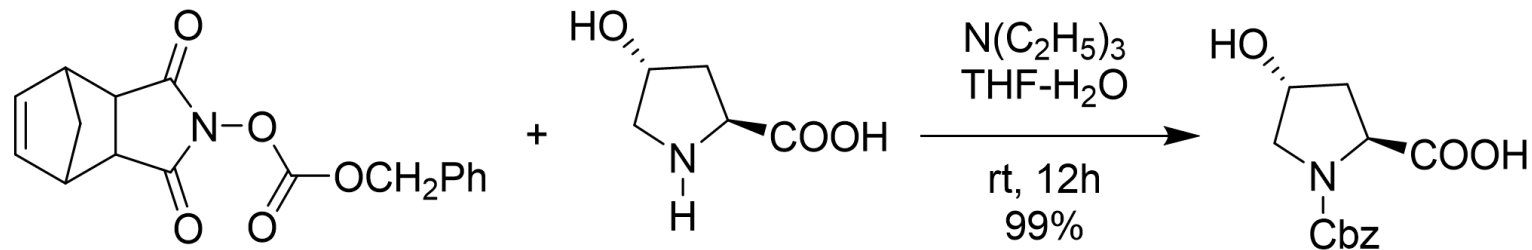
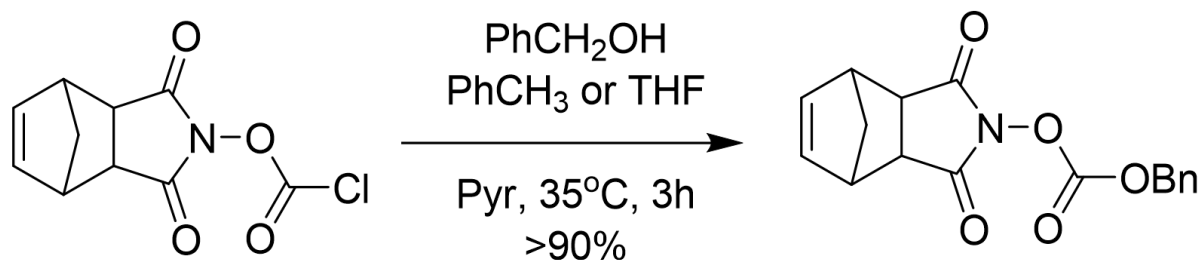
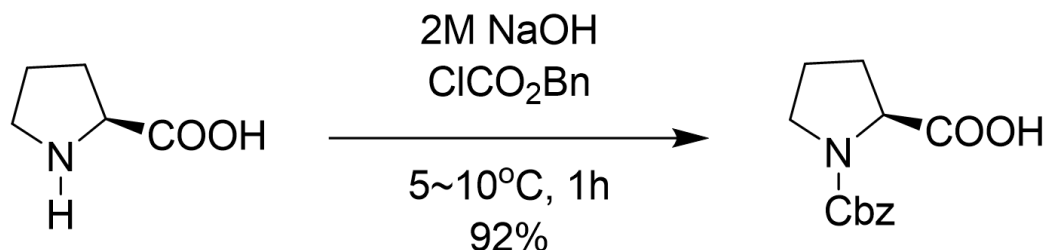


► 脱除保护

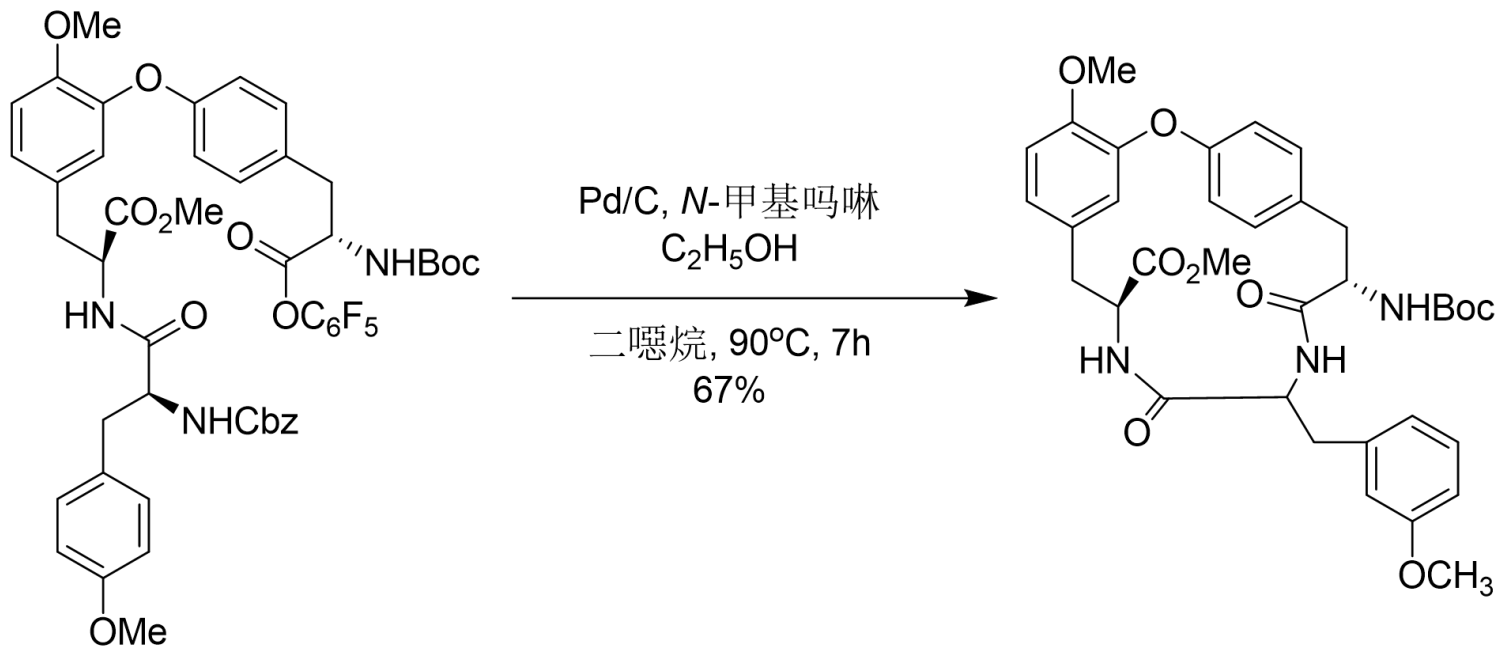
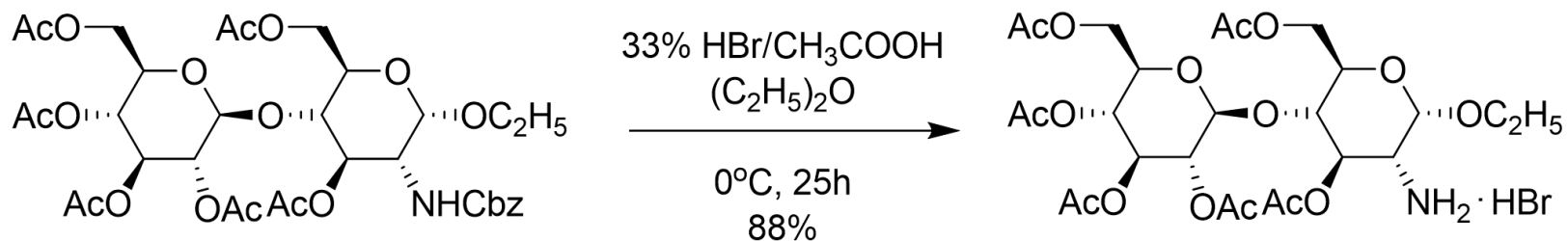
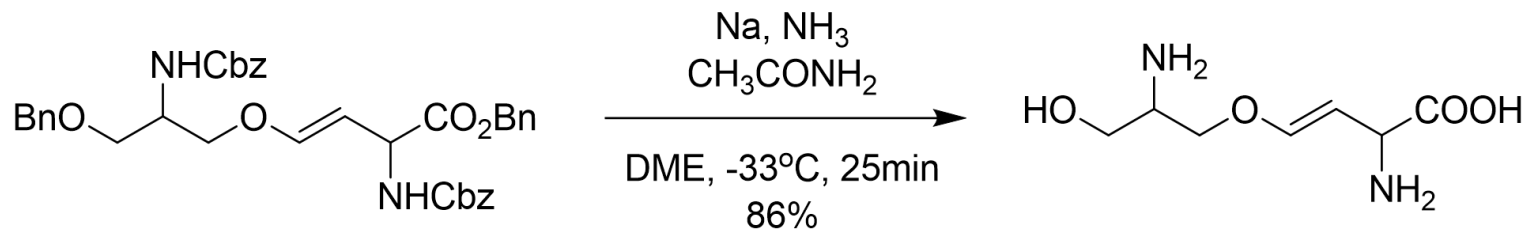


苄氧甲酰基 (Cbz)

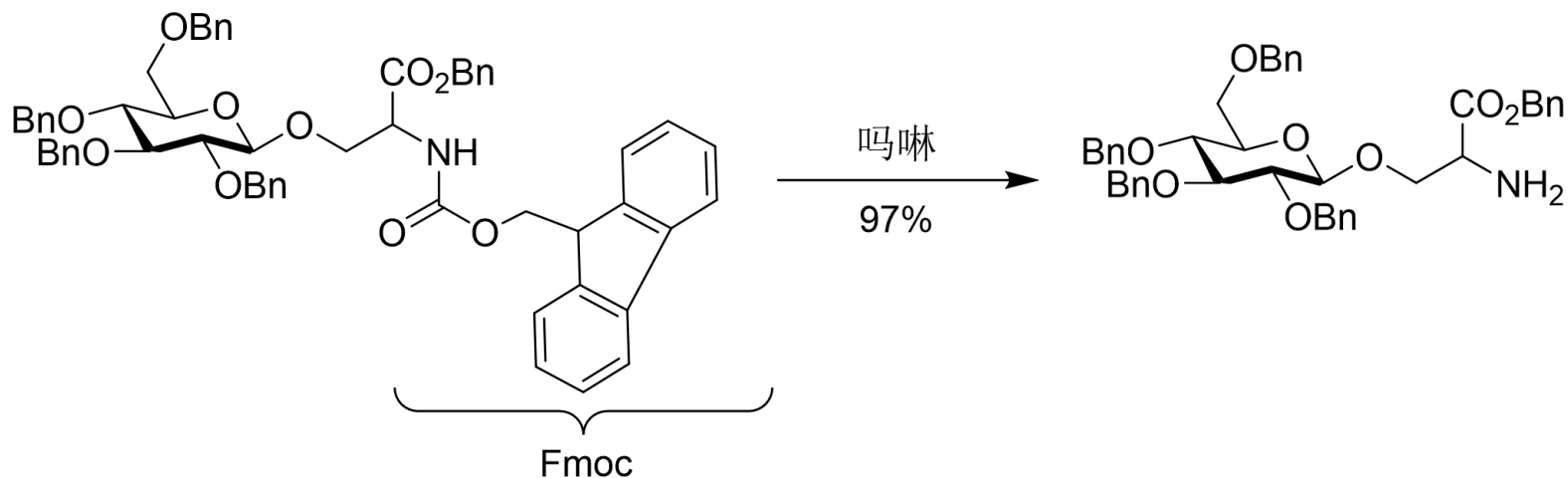
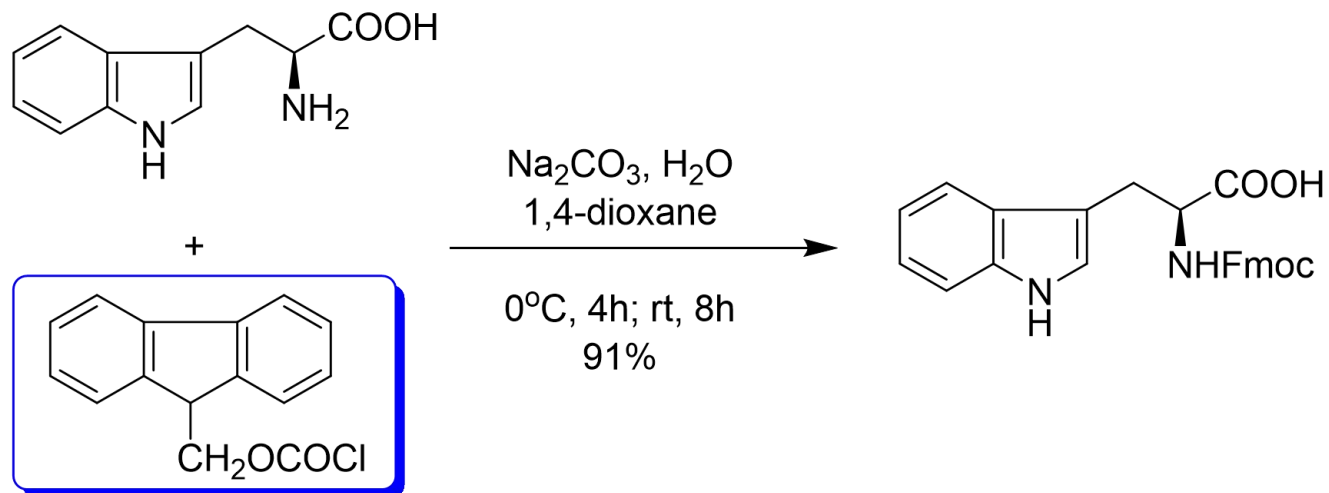
➤ 形成保护



▶ 脱除保护



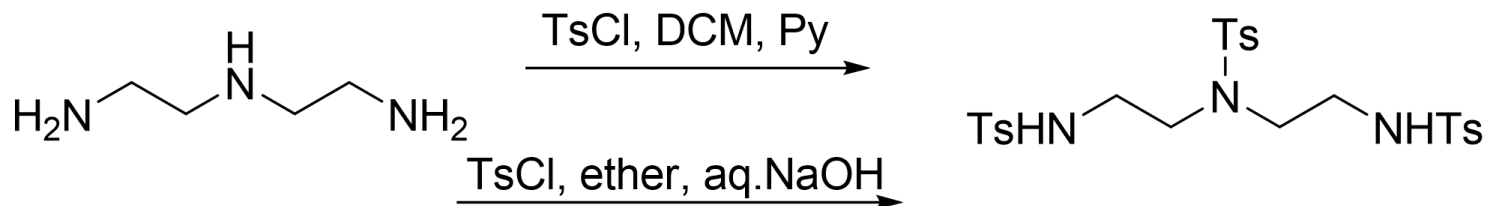
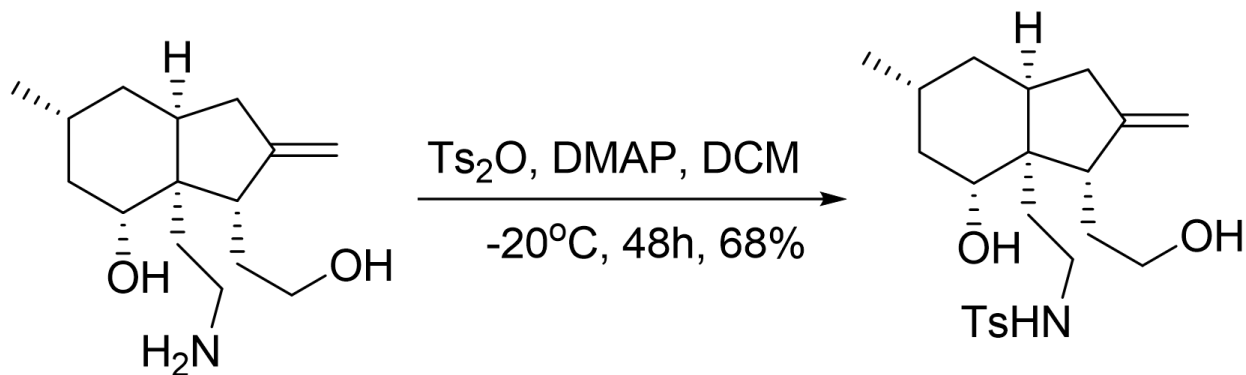
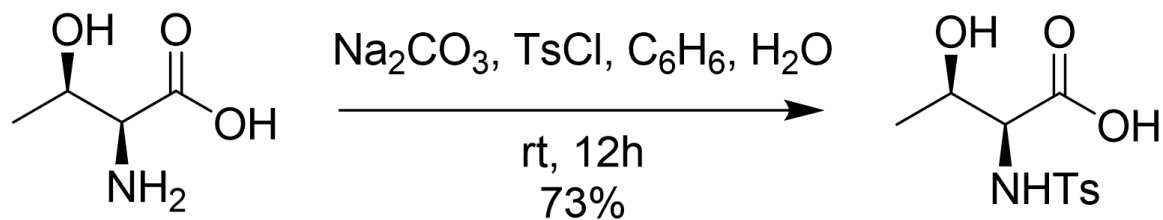
9-芴甲氧甲酰基 (Fmoc)

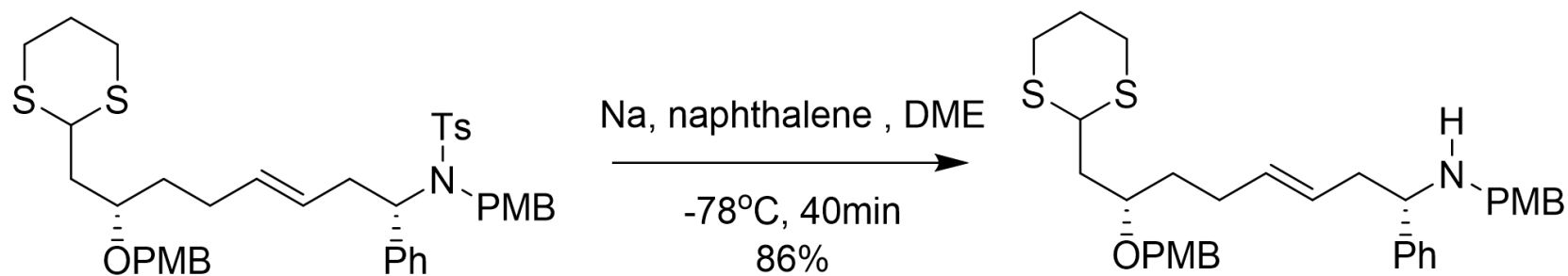
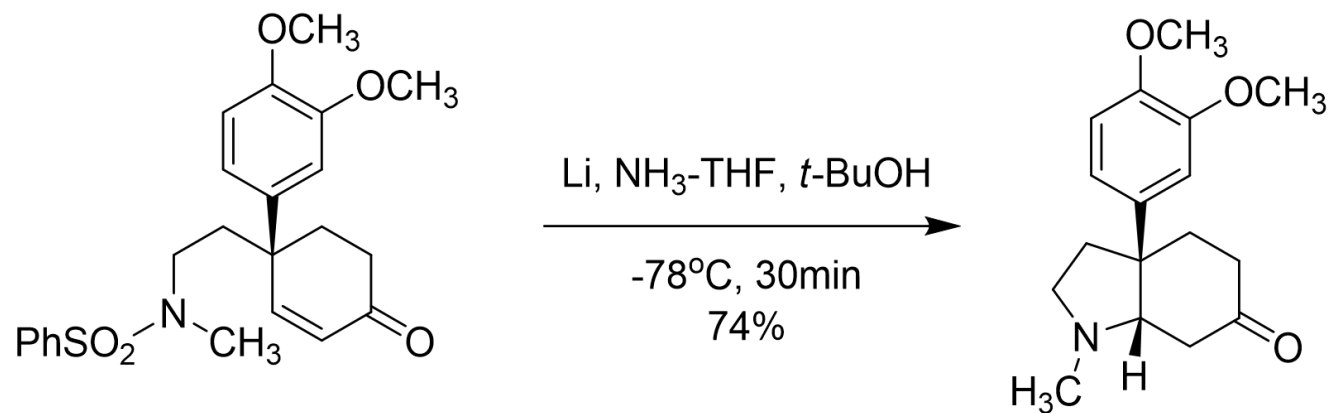


3.磺酰胺类保护法

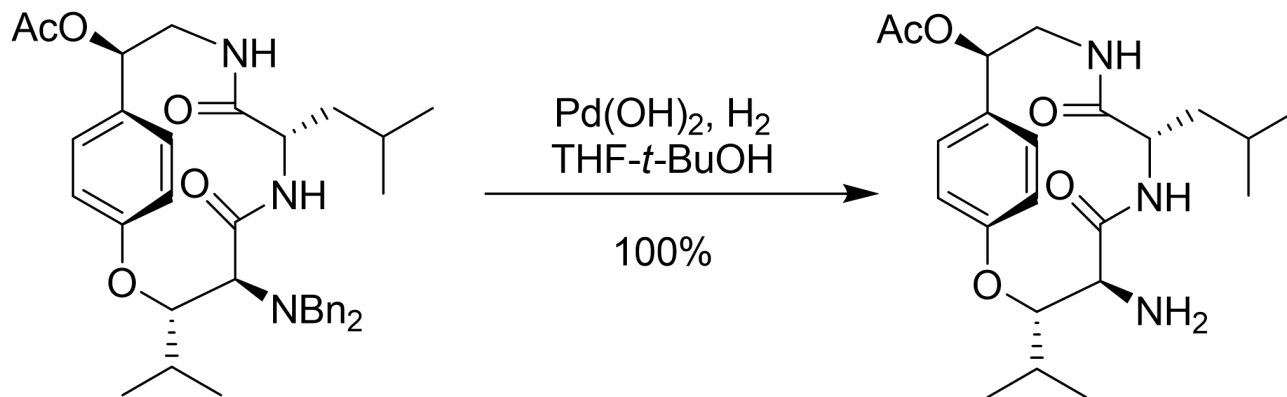
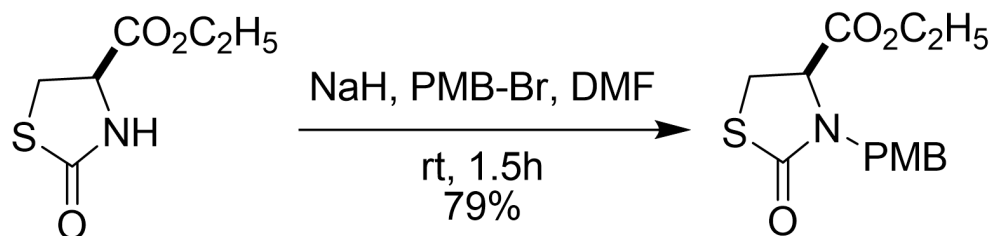
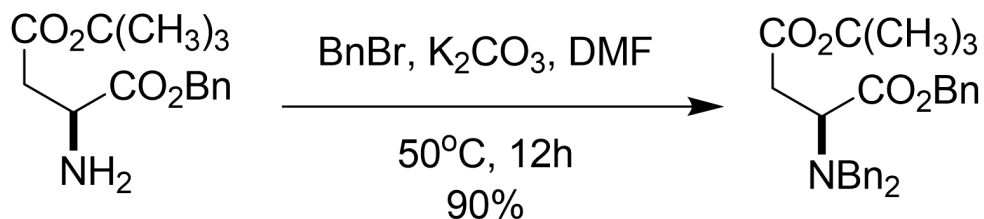
- **N**保护基中最稳定的
- 脱除保护的难易程度与胺的结构有关
- 弱碱性胺（如吡啶、吡咯、咪唑）的磺酰胺可通过简单的碱性水解脱除
- 伯胺或仲胺的磺酰胺则需要强烈的还原条件
- 对强酸条件稳定

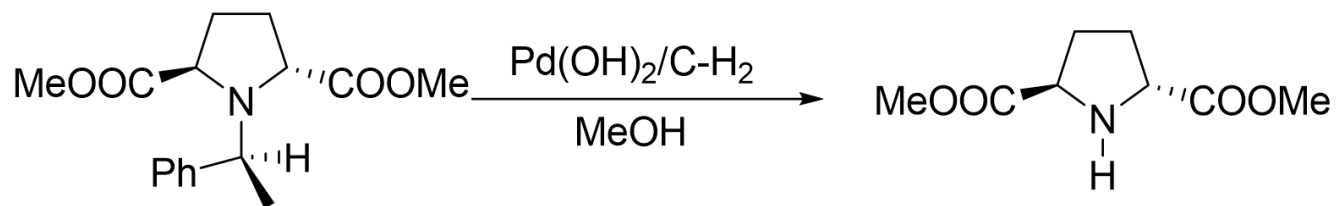
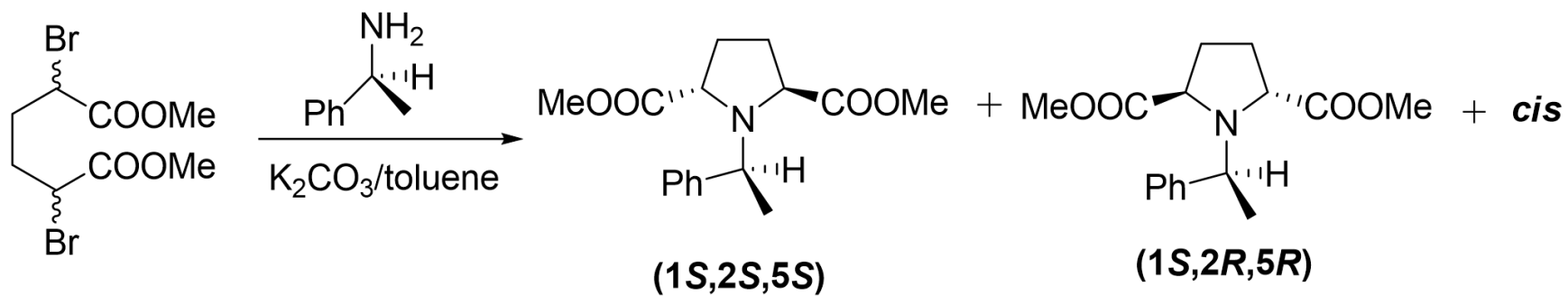
芳香磺酰胺



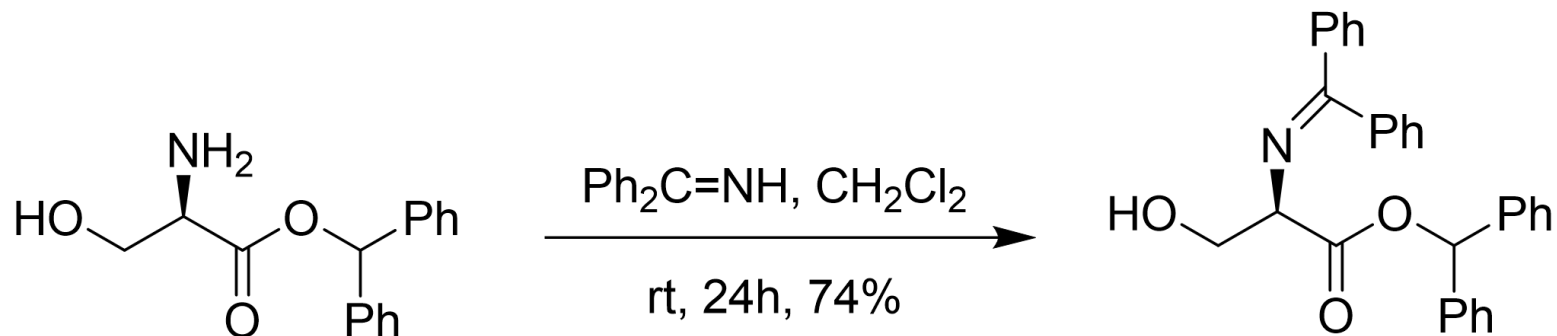
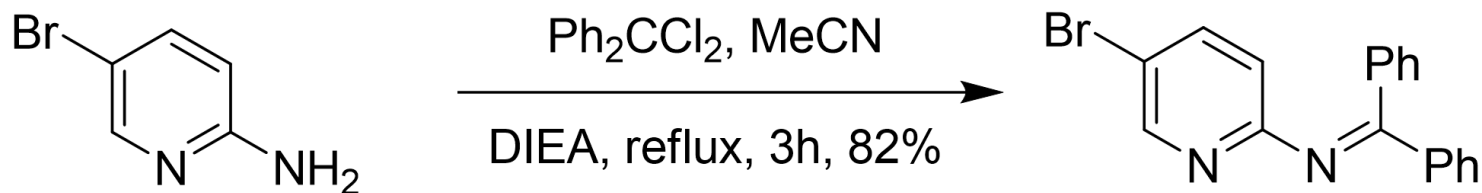


4.N-烷基胺类保护法

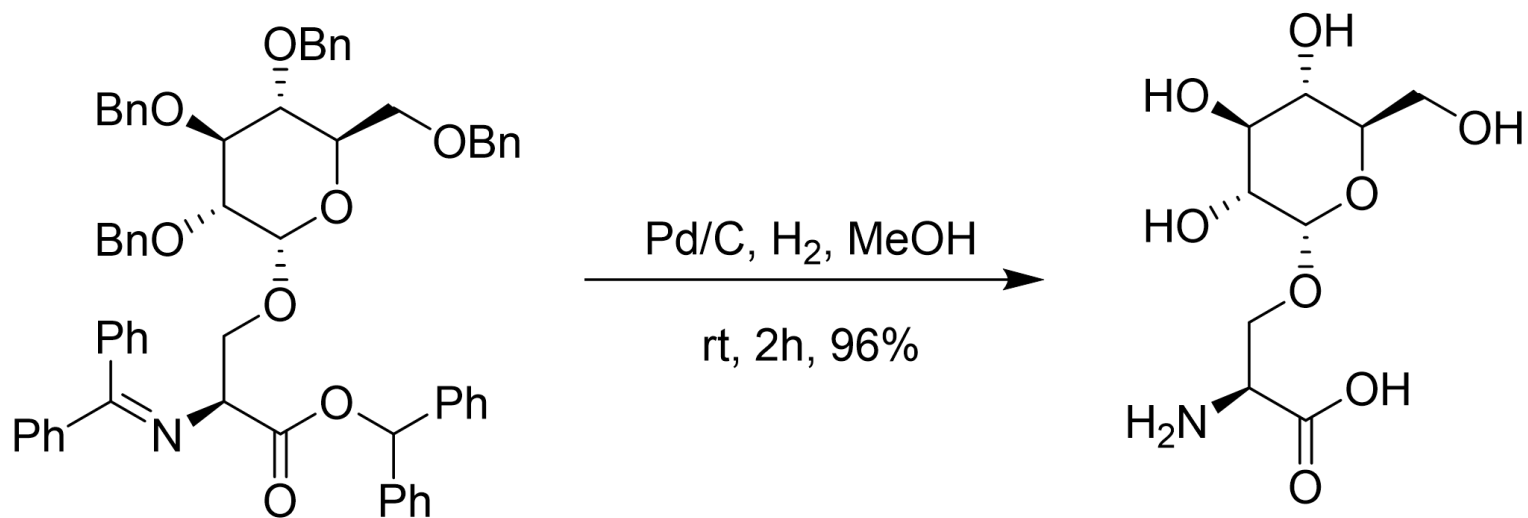
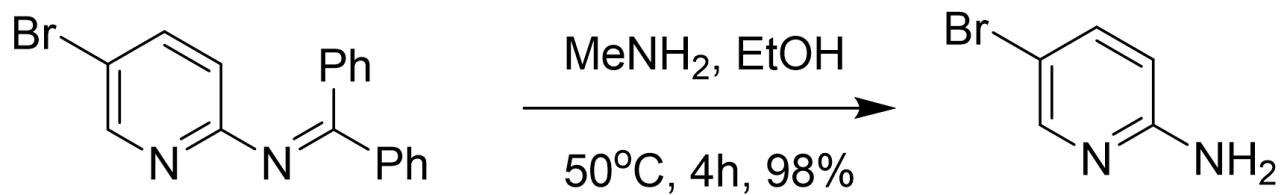
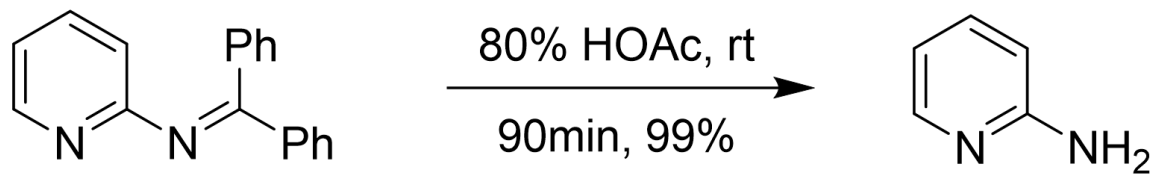




5.亚胺类保护法



芳香醛、芳香酮、脂肪酮与伯胺形成的亚胺是稳定的
脂肪醛与与伯胺形成的亚胺是不稳定的



其他基团的保护

- 硫醇、硫酚：与醇、酚类似
- 磷酸：磷酸酯