

PROTECTING

保护基化学

武钦佩 李善茂 编著

GROUPS



化学工业出版社

保护基化学

武钦佩 李善茂 编著



化学工业出版社

·北 京·

本书较为详尽地介绍了常见官能团的常用保护方法,包括保护基团的性质,形成保护的方法,脱除保护的方法及有关反应机理;收录了大约 700 个反应,1000 余篇参考文献和相关综述文献。第 1 章概括地介绍了常用(经典)保护基团,特征脱除保护方法和官能团保护策略等;第 2~7 章分别介绍了羟基、酚羟基、邻二羟基、羰基、羧基和氨基的保护和脱保护方法。

本书适于从事有机化学与药物合成化学的研究生、科研人员及合成工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

保护基化学/武钦佩,李善茂编著. —北京:化学工业出版社,2007.1
ISBN 978-7-5025-9984-3

I. 保… II. ①武…②李… III. 官能团-有机化学
IV. O621.12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 017910 号

责任编辑:李晓红 路金辉

装帧设计:潘 峰

责任校对:王素芹

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷:大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市延风装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 18 1/2 字数 349 千字 2007 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:39.00 元

版权所有 违者必究

前 言

对于复杂化合物和多官能团化合物的合成，除了参与反应的官能团外，其余的官能团都需要被“保护”起来；在需要参与反应的时候，再脱去“保护”释放出官能团，这就是官能团保护化学。至今，已经有大约 800 种保护基团被用于保护常见的官能团：羟基、羰基、氨基、羧基和巯基等。脱除保护基的方法数不胜数，新方法还在不断地被报道。官能团保护已经成为现代合成化学的重要组成部分，也是天然产物合成策略和合成技术不可缺少的部分，有时是成功地合成目标化合物的决定因素。

在这本书里，我们系统地介绍了常见官能团的常用保护基团，包括保护基团的性质，形成保护的方法，脱除保护的方法和有关反应机理。在众多的保护基团中，我们重点介绍了使用频率最高的和经典的保护基团；在无法计算的脱去保护基的方法中，我们重点叙述特征脱除方法和选择性脱除方法，以便初学者在实际工作中能够在较短的时间内认识和使用“官能团保护”。第 1 章概括地介绍了常用（经典）保护基团和特征脱除保护方法（由此派生其他保护基团和脱除保护方法），为的是让读者整体认识官能团保护化学。其他章节分别介绍了常见官能团的保护和脱除保护方法，比如：羟基、邻二羟基、羰基、羧基和氨基；多官能团化合物的选择保护和选择脱除保护方法，这些是合成复杂化合物不可缺少的。

书中收录了大约 700 个反应实例和 1000 余篇参考文献，而且列出了相关综述文献，为读者的工作和学习提供方便。

写作过程中，赵立兰女士做了部分录入和核校工作；杨振军、郭炳南和张青山教授提出了有益的意见和建议；还有其他人士提供了直接和间接的帮助，我们在此表示由衷的感谢。

尽管我们在写作过程中力求减少错误，也希望能够满足每一位读者的需要，但可能仍有不周之处。我们诚挚地希望您多提宝贵的意见和建议。

编著者

2007 年 1 月

缩 略 语

A	adenine/adenosine 腺嘌呤/腺苷
Ac	acetyl 乙酰基
AcOH	acetic acid 乙酸
Ad	1-adamantly 1-金刚烷基
Adoc	1-adamantylloxycarbonyl 1-金刚烷氧羰基
Adpoc	1-(1-adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl 1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙氧基羰基
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile) 2,2'-偶氮二异丁腈
All	allyl 烯丙基
Alloc	allyloxycarbonyl 烯丙氧甲酰基
aq.	aqueous 水,水溶液
Ar	aryl 芳基
Bipy	2,2'-bipyridine 2,2'-联吡啶
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷
Bn	benzyl 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl 叔丁氧羰基
BnOM	benzyloxymethyl 苄氧甲基
Bu	butyl 丁基
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl 叔丁基
<i>i</i> -Bu	isobutyl 异丁基
Bz	benzoyl 苯甲酰基
BMB	<i>o</i> -(benzyloxymethyl)benzoyl 邻(苯甲酰氧甲基)苯甲酰基
CAC	chloroacetic 氯乙酰基
CAN	ceric ammonium nitrate 硝酸铈铵
Cat.	catalyst 催化剂
Cbz	benzyloxycarbonyl 苄氧羰基
CE	2-cyanoethyl 2-氰基乙基
Ch	cyclohexyl 环己基
Cpba	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid 间氯过氧化苯甲酸
Cpep	1-(4-chlorophenyl)-4-ethoxy-4-piperidine 1-(4-氯苯基)-4-乙氧基-4-哌啶
CSA	camphorsulfonic acid 樟脑磺酸

Cys	cysteine 半胱氨酸
DAM	di- <i>p</i> -anisylmethyl or bis(4-methoxyphenyl)methyl 二(4-甲氧基苯基)甲基
DAST	diethylaminosulfur trifluoride, Et ₂ NSF ₃ 二乙氨基硫三氟化物
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DBS	di(<i>t</i> -butyl)silyl 二叔丁基亚硅基
DCA	dichloroacetic acid 二氯乙酸
DCC	dicyclohexylcarbodiimide 二环己基碳酰二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate 偶氮二甲酸二乙酯
DEIPS	diethylisopropylsilyl 二乙基异丙基硅基
DEM	diethoxymethyl 二乙氧基甲基
DIBALH	diisobutylaluminum 二异丁基氢化铝
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate 偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	diisopropylethylamine 二异丙基乙基胺
DMA	dimethylamine 二甲胺
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine 4-(<i>N,N</i> -二甲氨基)吡啶
DMB	2,4-dimethoxybenzyl 2,4-二甲氧基苄基
DME	1,2-dimethoxyethane 1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl formamide 二甲基甲酰胺
DMPS	dimethylpropylsilyl 二甲基丙基硅基
DMSO	dimethyl sulfoxide 二甲基亚砜
DMT	<i>p</i> -dimethoxytrityl 对二甲氧基三苯甲基
DMIPS	dimethylisopropylsilyl 二甲基异丙基硅基
DMB	3,4-dimethoxybenzyl 3,4-二甲氧基苄基
DNP	2,4-dinitrophenyl 2,4-二硝基苯基
DPIPS	diphenylisopropylsilyl 二苯基异丙基硅基
DPM	diphenylmethyl 二苯基甲基
DPMS	diphenylmethylsilyl 二苯基甲基硅基
DTBMS	di- <i>t</i> -butylmethylsilyl 二叔丁基甲基硅基
DTBS	di- <i>t</i> -butylsilylene 二叔丁基亚硅基

DTS	dithiosuccinoyl 连二硫代丁二酰基
EE	1-ethoxyethyl 1-乙氧基乙基
EOM	ethoxymethyl 乙氧基甲基
Et	ethyl 乙基
Fm	9-fluorenylmethyl 9-芴甲基
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl 9-芴甲氧羰基
Fmpm	1-(2-fluorophenyl)-4-methoxy-4-piperidine 1-(2-氟苯基)-4-甲氧基-4-哌啶
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane 1,1,1,3,3,3-六甲基二氮硅烷
HMPA	hexamethylphosphoramide 六甲基磷酰胺
HMPT	hexamethylphosphorous triamide 六甲基亚磷酰三胺
Hoc	cyclohexyloxycarbonyl 环己氧基羰基
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid 间碘酰苯甲酸
Im	Imidazole 咪唑
<i>i</i> -Bu	isobutyryl 异丁酰基
KHMDS	potassium hexamethyl disilazane 六甲基二硅胺钾
LAH	lithium aluminum hydride 氢化铝锂
LDA	lithium diisopropylamide 二异丙基氨基锂
Lev	levulinoyl(4-oxopentanoyl) 3-(乙酰基)丙酰基
M	metal 金属
Mac	methoxyacetic 甲氧基乙酰基
MDIPS	methyldiisopropylsilyl 甲基二异丙基硅基
MDPS	methyldipropylsilyl 甲基二丙基硅基
Me	methyl 甲基
MEM	2-methoxyethoxymethyl 2-甲氧基乙氧基亚甲基
Mes	mestyl(2,4,6-trimethylphenyl) 2,4,6-三甲基苯基
MI	1-methylimidazole 1-甲基咪唑
MS	molecular sieves 分子筛
MMT	<i>p</i> -methoxytrityl 对甲氧基三苯甲基
MOM	methoxymethyl 甲氧基亚甲基
Ms	methanesulfonyl 甲磺酰基
Naph	2-naphthyl 2-萘基
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide <i>N</i> -溴代丁二酰亚胺
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide <i>N</i> -氯代丁二酰亚胺

NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide <i>N</i> -碘代丁二酰亚胺
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -甲基吗啉
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide <i>N</i> -甲基吗啉氮氧化物
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidinone <i>N</i> -甲基吡咯烷酮
OBO	4-methyl-2,6,7-tioxabicyclo[2.2.2]octane 4-甲基-2,6,7-三氧二环[2.2.2]辛烷
PCC	pyridinium chlorochromate 吡啶氯铬酸盐
PDC	pyridinium dichromate 吡啶重铬酸盐
PEG	polyethylene glycol 聚乙二醇
Ph	phenyl 苯基
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium 三(二亚苄基丙酮)二钯
Pyr	pyridine 吡啶
PMBC	<i>p</i> -methoxybenzyloxycarbonyl 对甲氧基苄氧羰基
PMP	<i>p</i> -methoxyphenyl 对甲氧基苯基
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl 对甲氧基苄基
PNB	<i>p</i> -nitrobenzyl 对硝基苄基
PNP	<i>p</i> -nitrophenyl 对硝基苯基
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate 对甲苯磺酸吡啶盐
<i>i</i> -Pr	isopropyl 异丙基
Pv	pivaloyl 新戊酰基
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl 2-(三甲基硅)乙氧基甲基
SES	2-(trimethylsilyl)ethansulfonyl 2-(三甲基硅)乙基磺酰基
TBAF	tetrabutylammonium fluoride 四丁基氟化铵
TBDMS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl 叔丁基二甲基硅基
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl 叔丁基二苯基硅基
TBDMSOTf	<i>t</i> -butyldimethylsilyl triflate 叔丁基二甲基硅基三氟甲磺酸酯
TEA	triethylamine 三乙胺
TEAF	tetraethylammonium fluoride 四乙基氟化铵
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl 2-(三甲基硅)乙氧基羰基
TES	triethylsilyl 三乙基硅基
TESOTf	triethylsilyl triflate 三乙基硅基三氟甲磺酸酯
Tf	trifluoromethanesulfonyl 三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetic acid 三氟乙酸
TFAA	trifluoroacetic anhydride 三氟乙酸酐

THF	tetrahedronfurane 四氢呋喃
THP	tetrahydropyran-2-yl 2-四氢吡喃基
TIPS	triisopropylsilyl 三异丙基硅基
TIPDS	1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxane)-diyl 1,3-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧醚基)
TMS	trimethylsilyl 三甲基硅基
TMSE	2-(trimethylsilyl)ethyl 2-(三甲基硅)乙基
TMSOTf	trimethylsilyl triflate 三甲基硅基三氟甲磺酸酯
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine <i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
Tr	triphenylmethyl 三苯基甲基
Troc	2,2,2-trichloroethoxy formate 2,2,2-三氯乙氧基甲酰基
TSE	2-(<i>p</i> -toluenesulfonyl)ethyl 2-对甲苯磺酰基乙基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl 对甲苯磺酰基

目 录

第 1 章 概论	1
1.1 常用的保护基团	2
1.1.1 硅烷类保护基团	2
1.1.2 烷基类保护基团	5
1.1.3 缩醛类保护基团	5
1.1.4 酯类和酰胺类保护基团	6
1.2 保护基的脱除	7
1.2.1 酸脱除保护	8
1.2.2 碱脱除保护	9
1.2.3 氢化脱除保护	11
1.2.4 氧化脱除保护	11
1.2.5 还原脱除保护	12
1.3 官能团保护策略	12
1.3.1 官能团的组合使用原则	13
1.3.2 合成实例	15
综述文献	22
参考文献	23
第 2 章 羟基的保护	24
2.1 硅烷醚类保护法	24
2.1.1 三甲基硅氧醚 (TMS-OR)	25
2.1.2 三乙基硅氧醚 (TES)	27
2.1.3 叔丁基二甲基硅氧醚 (TBDMS-OR)	29
2.1.4 叔丁基二苯基硅氧醚 (TBDPS-OR)	37
2.2 硅烷醚的选择性脱除	39
2.2.1 伯醇硅烷醚之间的选择性脱保护	40
2.2.2 伯、仲醇硅烷醚之间选择脱伯羟基保护	42
2.2.3 伯叔醇醚之间选择脱除伯羟基保护	44
2.2.4 伯、仲醚之间选择脱除仲羟基保护	44
2.2.5 仲醇醚之间选择脱除保护	45

2.2.6	仲、叔醇醚之间选择脱除仲羟基保护	46
2.2.7	伯、叔醇醚之间选择脱除叔羟基保护	46
2.2.8	仲、叔醇醚之间选择脱除叔羟基保护	47
2.2.9	烷基硅醚与酚硅醚之间选择脱除烷基硅醚保护	48
2.3	烷基醚保护法	49
2.3.1	苄基醚	49
2.3.2	对甲氧基苄基和 3,4-二甲氧基苄基醚	54
2.3.3	甲基醚	59
2.3.4	叔丁基醚	60
2.3.5	三苯甲基醚	61
2.4	烷氧基甲基醚保护法	65
2.4.1	甲氧基甲基醚 (MOM)	66
2.4.2	苄氧基甲基醚 (BnOM)	69
2.4.3	四氢吡喃 (THP)	71
2.5	酯类保护法	74
2.5.1	酯化	74
2.5.2	乙酸酯 (Ac)	77
2.5.3	氯乙酸酯 (CAc)	79
2.5.4	甲氧基乙酸酯 (MAc)	80
2.5.5	新戊酸酯 (Pv)	81
2.5.6	碳酸酯类	82
	综述文献	84
	参考文献	84

第 3 章	酚羟基的保护	101
3.1	酚醚类保护法	101
3.1.1	甲基酚醚 (CH_3OAr)	101
3.1.2	异丙基和叔丁基酚醚 ($i\text{PrOAr}$, TBOAr)	104
3.1.3	苄基酚醚 (BnOAr)	105
3.1.4	对甲氧基苄基酚基醚 (PMB-OAr)	107
3.1.5	酚的缩甲醛化物 ($\text{ROCH}_2\text{-OAr}$, ROM-OAr)	109
3.2	硅烷醚保护法 (TMS-OAr)	110
3.2.1	在烷烃与酚类硅烷醚之间选择脱除酚的保护	112
3.2.2	在酚醚之间的选择脱保护	114
3.3	酚酯的保护法	115
3.4	邻二酚的保护	118

综述文献	121
参考文献	121
第4章 邻二羟基的保护	127
4.1 缩醛保护法	127
4.1.1 丙酮化物	127
4.1.2 芳香亚甲基缩醛	138
4.1.3 亚甲基缩醛	150
4.1.4 二苯基亚甲基缩醛	152
4.2 硅烷类保护法	155
4.2.1 二叔丁基亚硅醚	155
4.2.2 Markiewicz 保护基	158
综述文献	162
参考文献	163
第5章 羰基的保护	168
5.1 <i>O,O</i> -缩醛	168
5.2 <i>O,O</i> -缩醛与立体合成	181
5.3 <i>O,O</i> -二乙酰基缩醛	183
5.4 <i>S,S</i> -缩醛	185
5.5 <i>O,S</i> -缩醛	195
5.6 原酸酯类保护法	197
5.6.1 <i>O,O,O</i> -原酸酯	197
5.6.2 <i>O,S,S</i> -原酸酯	199
5.6.3 <i>S,S,S</i> -原酸酯	200
5.6.4 噁唑啉 (Oxazolines)	201
综述文献	203
参考文献	205
第6章 羧基的保护	210
6.1 合成羧酸酯的通用方法	210
6.1.1 酸与醇反应	210
6.1.2 酰氯、酸酐与醇反应	211
6.1.3 其他合成酯的方法	211
6.2 羧酸甲酯保护法	212
6.3 叔丁基酯保护法	214

6.4	苄基酯保护法	218
6.5	烯丙基酯保护法	221
6.6	2-(对甲苯磺酰)乙基酯保护法	224
6.7	2-(三甲基硅基)乙基酯保护法	226
6.8	2,2,2-三氯乙基酯保护法	228
6.9	烷氧基亚甲基缩醛酯保护法	229
6.10	硅烷酯类保护法	231
	综述文献	233
	参考文献	233

第7章	氨基的保护	239
7.1	酰胺类保护法	239
7.1.1	甲酰基 (formyl)	240
7.1.2	乙酰基及其衍生物	242
7.1.3	苯甲酰基及其衍生物	247
7.1.4	环状酰亚胺衍生物	248
7.2	氨基甲酸酯类保护法	254
7.2.1	甲(乙)氧甲酰基	255
7.2.2	叔丁氧甲酰基 (Boc)	256
7.2.3	苄氧甲酰基 (Cbz)	258
7.2.4	烯丙氧甲酰基 (Alloc)	260
7.2.5	9-芴甲氧甲酰基 (Fmoc)	262
7.3	磺酰胺类保护法	264
7.3.1	芳香磺酰基	265
7.3.2	2-(三甲基硅)乙磺酰基	267
7.4	N-烷基胺类保护法	270
7.4.1	苄基	270
7.4.2	三苯甲基	274
7.4.3	烯丙基	275
7.5	亚胺类保护法	277
	综述文献	279
	参考文献	279

第 1 章 概 论

官能团保护化学是一个既古老又年轻的学科，早在 19 世纪，Hermann Emil Fischer (1902 年诺贝尔化学奖获得者) 在研究糖和核苷的化学合成时就研究了羟基的保护。经过约一个世纪的缓慢发展，至 20 世纪 60 年代，合成多官能团化合物需求的增加，比如核苷、核酸、多肽、多糖、糖蛋白、生物碱和糖脂类化合物的合成，大大促进了官能团保护化学的发展。官能团的保护与脱保护是当今和未来很长一个时期内在合成化学领域无法回避的问题。

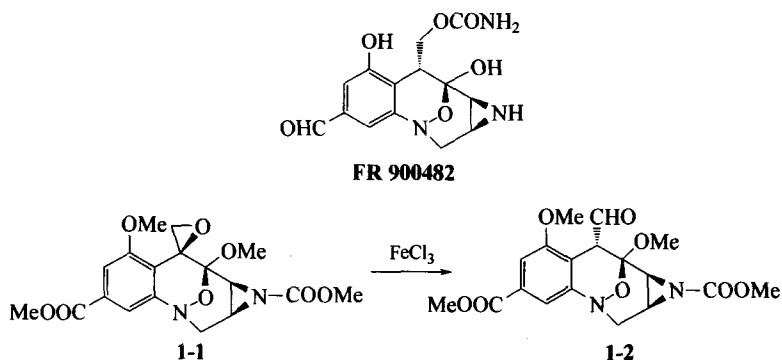
近几十年来，大量天然产物被分离和鉴定了分子结构，合成多官能团复杂化合物随之增加，促进了合成技术的飞速发展，使得官能团保护化学成为了一个研究领域。由于篇幅所限，我们不能详述各种保护基团，实际工作中只有少数保护基团被经常使用，并且可以基本满足常见反应的需要。本书将详细介绍常用保护基团的性质、保护方法和脱除保护的方法。

复杂化合物和多官能团化合物的合成由合成技术与合成策略两大部分组成。合成策略包括：①把目标分子切割为若干合成片段及其联结策略；②手性中心的选择合成策略；③官能团保护策略。这些因素决定着是否能够成功地合成目标化合物，任何一个部分处理不当都可能导致合成失败。此外，选用适当的保护基团，也是实现立体选择性合成的一条途径。

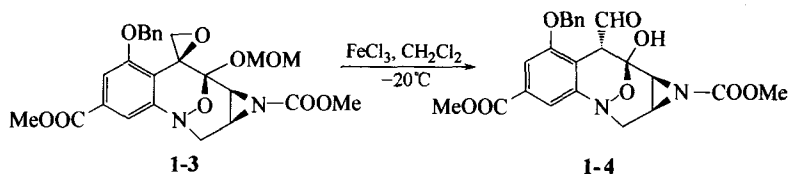
通常情况下，被选用的保护基团需要在以后的数步反应条件下，能够稳定存在；在脱除保护之前，保护基团不会因为后续反应、反应后处理、分离与纯化（色谱柱）等丢失或者部分丢失。在有些情况下，如果只需要为一步反应钝化官能团活性，则可以用暂时性保护法。官能团保护策略主要是选择使用合适的保护基团，这是一个复杂的问题，仅从官能团的保护方面考虑，下面几条是使用官能团的基本原则：

- (1) 保护基容易得到、价格便宜。
- (2) 保护和脱除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。
- (3) 官能团被保护之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。
- (4) 核磁共振简单，不产生新的手性中心。
- (5) 综合考虑官能团被保护后的反应条件，选择适当的保护基。

首要考虑的因素是：保护基团在形成保护时，反应条件温和，操作方便，不引起不希望的反应，对于需要保护的官能团具有选择性或专一性；脱除保护的反应条件温和、具有专一性和不引起其他副反应。总之，这两步反应的得率越高越好。选用合适的保护基团是官能团保护策略中最重要和最复杂的问题。许多合成工作已经证明保护基团的选择时常对合成的成败起决定作用。比如：在 **Mitomycin FR 900482** 的合成中，Danishefsky^[1] 研究组用 FeCl_3 成功地把化合物 **1-1** 转化为化合物 **1-2**；但是，在以后脱除甲基酚醚的保护转化为目标化合物时遇到了麻烦，三元氮杂环被破坏了。



为了解决这个问题，甲基保护被苄基 (Bn) 和甲氧基亚甲基 (MOM) 代替，得到化合物 **1-3**^[2]。但是又遇到了新问题，当 **1-3** 与 FeCl_3 反应时，MOM 保护基被脱除，生成了不希望的化合物 **1-4**；换用其他的 Lewis 酸代替 FeCl_3 也发生了类似的反应。最后，用 Pd/C 催化氢化把环氧成功地转化为希望的醇，同时苄基醚也被脱除保护，但是不影响以后的反应，顺利地合成了目标化合物。

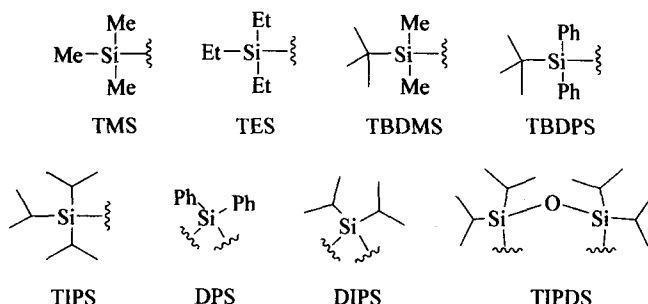


1.1 常用的保护基团

1.1.1 硅烷类保护基团

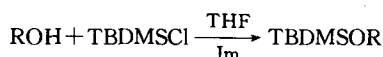
自从 1972 年 Corey^[3] (1990 年诺贝尔化学奖) 报道叔丁基二甲基硅 (TB-

DMS) 保护羟基以来, 这类基团已经成为研究和使用的最多的保护基团。常用的这类保护基团有三甲基硅 (TMS), 三乙基硅 (TES), 叔丁基二甲基硅 (TB-DMS), 叔丁基二苯基硅 (TBDPS), 三异丙基硅 (TIPS) (详见第 2 章); 保护邻二羟基的二齿硅烷类保护基有: 二异丙基硅 (DIPS), 二苯基硅 (DPS) 和 1,1,3,3-四异丙基二硅氧基 (TIPDS) 等 (详见第 4 章)。

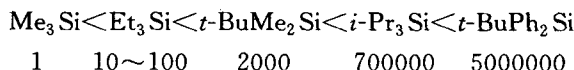


(1) 硅烷类保护基用于羟基的保护

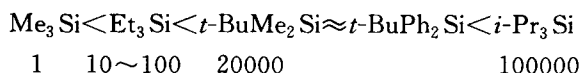
这类保护基主要用于保护羟基 (详见第 2 章和第 3 章) 形成比较稳定的 Si—O 键。自从 Corey 报道了硅烷醚的制备方法和具有专一性地脱除硅烷保护基的方法以来, 这类保护基团用于羟基的保护得到了迅速发展。保护基的种类数最多, 脱除反应的方法研究也最为广泛和深入。二齿类保护基用于保护 1,2-或者 1,3-二羟基。硅烷的卤化物常被用作硅烷化试剂与醇反应, 在咪唑或者吡啶催化下可以高产率地转化为相应的醚, 如下面的反应式。此外, 硅烷的卤化物价格偏高, 对水蒸气有一定的敏感性。硅醚的稳定性随着与硅原子相连基团的增大而增加。



酸性条件下, 硅醚的稳定性次序:



碱性条件下, 硅醚的稳定性次序:

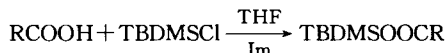


硅烷保护基也被经常用于保护酚羟基。用硅烷保护这两类羟基的保护方法和脱除方法相似。在酸性条件下, 烷氧基硅烷醚优先于酚基硅烷醚被水解; 碱性条件下, 酚基硅烷醚先于烷氧基硅烷醚被水解。

(2) 硅烷类保护基用于羧基的保护

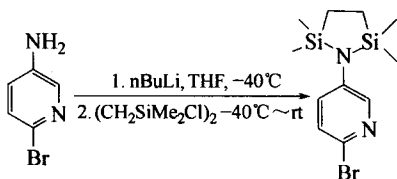
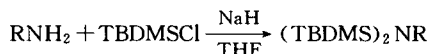
氯硅烷与羧酸反应生成羧酸硅酯的反应如下。同一个硅烷保护基形成的醇醚

比相应的羧酸酯更加稳定(详见第6章),不同的保护基团形成的酯的稳定性也不同,稳定性随着与硅原子相连基团的增大而增加,有如下的规律: TBDPS> TBDMS> TIPS> TES> TMS。TMS 酯只能暂时保护羧基,在水溶液中分解。



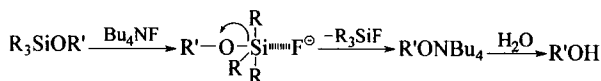
(3) 硅烷类保护基用于氨基的保护

硅烷类保护基也可以保护氨基,由于 Si-N 的键能较小,保护后产物的稳定性远比硅醚弱,所以这一类保护法不常见,仅用于暂时性保护氨基。TBDPS 保护氨基具有一定的稳定性,在碱性条件下(20% KOH-MeOH 溶液回流)能够稳定存在,但是遇酸(80% AcOH)即分解。尽管氯硅烷可用作反应物与胺反应,但是需要用氢化钠或者丁基锂作为另一个反应物,首先与胺形成氨基钠或者氨基锂,再与氯硅烷反应形成保护(见下式)。弱碱性条件即可脱除保护。环型二硅胺烷的稳定性高于非环型二硅胺烷^[4]。



(4) 脱除硅烷类保护基的特征反应

化学家已经对硅烷类保护基团作了较为系统地研究,较多的同类保护基团能够满足几乎各种羟基保护的需求,比如,在同一个分子中选择性保护伯羟基、仲羟基和叔羟基(详见第2章)。丰富的脱除保护的方法也使得选择脱除该类保护基团较为容易实现,这些都极大地丰富了有机合成技术。在众多的脱除保护的方法中, F⁻ 脱保护法为特征脱保护反应。常用的试剂有四丁基氟化铵、四乙基氟化铵和氢氟酸等。在这种反应条件下,多数官能团和保护基团都能够稳定存在。因为 Si-F 的键能(890kJ/mol) 大于 Si-O 的键能(530kJ/mol)。



除了 F⁻ 的特征脱保护反应外,质子酸、Lewis 酸和碱性物质也能够脱除硅烷类保护。