

有机化学中的 保护基团

科学出版社

有机化学中的保护基团

赵知中 周 瑾 鲁桂琛 姜芸珍 编译

梁晓天 校

科 学 出 版 社

1 9 8 4

内 容 简 介

在有机化学中,为了提高反应的专属性,往往需要对某些敏感功能基进行保护。本书介绍并讨论了 C—H 键、氨基(包括叔胺)、醇羟基、酚羟基、羧基、磷酸基、巯基、双键、三键、醛及酮等功能基的保护方法。此外,还介绍了“潜在功能基”的概念与应用。潜在功能基以潜在的形式存在,在适当的时候才用某种方法使之出现,因而可以不采用保护基。保护基与潜在功能基是有机化学中用以提高反应专属性的两种相辅相成的方法。

本书可供有机化学、药物化学及化学工业等方面的研究人员、科技工作者、大专院校有机化学专业教师及高年级学生和研究生参考。

有机化学中的保护基

赵知中 周 瑾 鲁桂琛 曹芸珍 编译

梁晓天 校

责任编辑 操时平

化学工业出版社 出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1984 年 8 月第 一 版 开本: 850×1168 1/32

1984 年 8 月第一次印刷 印张: 15

印数: 0001—8,000 字数: 389,000

统一书号: 13031·2487

本社书号: 3418·13—4

定 价: 2.80 元

编 译 者 序

在有机化学反应中,往往只需要对分子中个别基团进行加工.若能达到只在需要加工的部位进行反应,则表明所用试剂有较好的选择性.但实际上很多试剂常常达不到这种选择性的要求.为了不使一些分子中敏感部位的基团受到影响,必须有相应的保护方法.保护的妥善与否,有时甚至关系到反应的成败.

以肽的合成为例.为了避免消旋,缩合反应及脱保护基反应都需要比较温和的条件.为此目的而设计的保护氨基及亚胺基的各种办法,其数量之多,远远超过其他任何功能基.这种进展在一些突出的成就中已有所体现,其中有胰岛素和牛核糖核酸酶(分子量为 13,700)的全合成.

但保护基的应用,一般都散见于文献中,查阅比较困难.为此,我们选用 McOmie 主编的有关保护基团的一本专著作为依据进行编译^[1].该书共分十章,分别由周瑾、鲁桂琛、姜芸珍三同志翻译.对其中的主要功能基,我们补充了一些近期文献(1972—1978).

编译者认为,翻译科技书籍的首要要求是使读者能正确理解文意.根据这种观点,原书有很多地方难以照直翻译,否则将容易引起误解,因此经常酌加增删.原书第七章讨论巯基的保护,篇幅太长,已加以压缩.

本书的第十一章(潜在功能基)由赵知中同志译自另外一书^[2].要保护某一个基团,不得不在原合成路线中增加两步,其一是引进保护基,其二是去掉保护基.因此必然带来操作步骤的增加,以及产率上的损失,这些都是因利用保护基而产生的缺点.换言之,由于试剂的选择性不高,采用保护基其实是一种不得已的办法.所谓“潜在功能基”是指某一基团在起初并不存在,而只有它

的潜在形式,因而也不存在保护问题,而只是在反应后期,才用适当的方法使之出现。这种设想有一定的优越性,可以作为保护基的一种补充措施。

名词的翻译是一个难题。例如,核苷的“苷”,糖甙的“甙”,一物二名,是不同专业(生化、植化)的不同叫法。本书未加以统一,希读者见谅。

书的前面列有“本书所用缩写符号”,在文中将不另行注明。

编译者

1979年7月

- 1 J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973).
- 2 D. Lednicher, "Advances in Organic Chemistry", Vol. 8, 179—293 (1972)

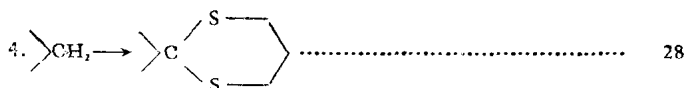
本书所用缩写符号

- A = adenine 腺嘌呤
 Ac = acetyl 乙酰基
 AcM = acetamidomethyl 乙酰胺基苯甲基
 AOC = *t*-amyloxy carbonyl 叔戊氧羰基
 Ar = aryl 芳基
 -BM = isobutyloxymethyl 异丁氧甲基
 BhOC = benzhydryloxycarbonyl 二苯甲氧羰基
 BMD = bismethylenedioxy 双[次甲二氧基]
 BOC = *t*-butyloxycarbonyl 叔丁氧羰基
 Btm = benzylthiomethyl 苄硫甲基
 -Bu(Buⁱ) = isobutyl 异丁基
n-Bu (Buⁿ) = *n*-butyl 正丁基
t-Bu (Bu^t) = *t*-butyl 叔丁基
 Bz = benzoyl 苯甲酰基(在表 9-1 至 9-5 中代表苯)
 Bzh = benzhydryl (diphenylmethyl) 二苯甲基
 Bzl = benzyl 苄基; 苯甲基
c = *cis* 顺式
 DEA = diethylamine 二乙胺
 DCC = N,N'-dicyclohexylcarbodi-imide N,N'-双环己基碳二亚胺
 Dce = diethoxycarbonylethyl 二乙氧羰基乙基
 DMBS = dimethyl-*t*-butylsilyl 二甲基叔丁基硅基
 DMF = N,N-dimethylformamide N,N-二甲基甲酰胺
 DMSO = dimethylsulphoxide 二甲基亚砷
 DNP = 2,4-dinitrophenylhydrazine 2,4-二硝基苯肼
 Dts = dithiasuccinoyl (—CO—S—S—CO—) 2,3-二硫代丁二酰
 Ec = ethylcarbamoyl 乙氨羰基
 Et = ethyl 乙基
 For = formyl 甲酰基
 Hal = halogen 卤素
 HMPT = hexamethylphosphoric triamide 六甲磷三酰胺
 LAH = lithium aluminum hydride 氢化锂铝
 MBzl = *p*-methoxybenzyl 对甲氧基苄基
 Me = methyl 甲基
 MEM = (methoxy ethoxyl) methyl (CH₃OCH₂CH₂OCH₂—) (甲氧乙氧基)甲基

Mes = methane sulphonyl 甲磺酰
 MTM = methylthiomethyl 甲硫甲基
 NMP = N-methylpyrrolidone N-甲基丁内酰胺
 NPS = *o*-nitrophenylsulphenyl 邻硝基苯磺基
 Ph = phenyl 苯基
 Phth = phthaloyl 邻苯二甲酰
 Pr = propyl 丙基
i-Pr(Prⁱ) = isopropyl 异丙基
 Py = pyridine 吡啶
 SCZ = semicarbazide 氨基脒
t = trans 反式
 T = thymine 胸腺嘧啶
 TFA = trifluoroacetic acid 三氟乙酸
 THF = tetrahydrofuran 四氢呋喃
 Thp (THP) = 2-tetra hydropyranyl 2-四氢吡喃基
 TMEDA = N,N,N',N'-tetra methylethylenediamine N,N,N',N'-四甲基乙二胺
 Tr = trityl (triphenylmethyl) 三苯甲基
 Ts = *p*-toluenesulphonyl (tosyl) 对甲苯磺酰
 TsOH = *p*-toluenesulphonic acid 对甲苯磺酸
 WSC = 1-ethyl-3 (3-N,N-dimethylaminopropyl) carbodi-imide hydrochloride
 1-乙基-3 (3-N,N-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
 (Et-N=C=NCH₂CH₂CH₂NMe₂ · HCl)
 Z = benzyloxycarbonyl 苄氧羰基
 Z(NO₂) = *p*-nitrobenzyloxycarbonyl 对硝基苄氧羰基

目 录

第一章 C—H 键的保护	1
I. 炔属中 C—H 键的保护	1
A. 格氏反应和有机锂合成中的保护	1
B. 含铜衍生物偶合反应的保护	4
1. 羧基	4
2. 醇类和四氢呋喃 (Thp) 醚	5
3. 三烷基硅基	6
C. 杂类	9
II. 芳香族中 C—H 键的保护	9
A. 间位定位基	10
1. 羧基	10
2. 三卤乙酰基	11
3. 硝基	12
4. 磺酸和磺酰胺基	12
B. 邻-,对-位定位基	13
1. 胺基	13
2. 溴、氯和碘	14
3. 硫醚和有关的基团	19
C. 间接保护法	20
1. 叔丁基和异丙基	20
2. Diels-Alder 加成物	22
III. 脂肪族中 C—H 键的保护	24
A. 直接保护法	24
1. $\text{>CH}_2 \longrightarrow \text{>C=CHAr}$	24
2. $\text{>CH}_2 \longrightarrow \text{>C=CHX}$ ($\text{X}=\text{NMePh}; \text{OPr}^i; \text{S Bu}^n$)	26
3. $\text{>CH}_2 \longrightarrow \text{>CH-CHO}$	27



5. 其他 29

B. 间接保护法 29

参考文献 33

第二章 N—H 和 N—R₃ 基的保护 39

I. 一级胺和二级胺, C—NH₂ 和 C—NH—C 的保护 ... 39

A. 质子化反应和螯合反应 39

1. 质子化反应 39

2. 螯合反应 40

B. 用形成 N—C 键来保护 41

1. 酰基衍生物 41

2. 尿素和氨基甲酸酯型衍生物 50

3. 烷基和芳香基衍生物 57

C. 用形成 N=C 键来保护 61

1. 甲亚胺衍生物 61

2. 1,3-双羰基衍生物 63

D. 用形成 N—N 键来保护 64

1. N-亚硝基衍生物 64

2. N-硝基衍生物 64

E. 用形成 N—P 键进行保护 65

1. 磷酰基衍生物 65

F. 用形成 N—S 键进行保护 67

1. 硫苯衍生物 67

2. 硫酰酯衍生物 67

3. N-磺酸 69

G. 用形成 N—Si 键进行保护 69

1. 三烷基硅基衍生物 69

II. 胍类 N—NH₂ 的保护 70

III. 羟胺类 O—NH₂ 的保护 74

IV. 三级胺 N—R₃ 的保护 76

A. 质子化反应和形成季铵盐 76

B. 形成 N-氧化物 76

参考文献	78
第三章 醇羟基和二醇系统的保护	89
I. 醇羟基的保护	89
A. 醚类	89
1. 甲醚类	89
2. 叔丁醚类	90
3. 烯丙醚类	90
4. 苄醚类	91
5. 三芳甲基醚类	93
6. 三甲基硅醚类	95
7. 其他醚类	97
B. 缩醛和缩酮	97
1. 四氢吡喃醚	97
2. 其它缩醛类	100
3. 缩酮类	100
C. 羧酸和其他酸的酯	102
1. 乙酸酯类	103
2. 苯甲酸酯类	104
3. 甲酸酯类	105
4. 三氟-、氯-、甲氧基-和苯氧基-乙酸酯类	106
5. 碳酸酯类和有关衍生物	108
6. 其他羧酸酯类	110
7. 非羧酸酯类	112
II. 二醇系统的保护	113
A. 环缩醛、缩酮和原酸酯	114
1. 甲叉缩醛	115
2. 乙叉缩醛	116
3. 苄叉缩醛	116
4. 取代苄叉缩醛	118
5. 异丙叉缩酮	119
6. 环己叉和其它缩酮	121
7. 环原酸酯	122
B. 环酯类	124
1. 碳酸环酯类	124
2. 苯硼酸环酯类	126

参考文献	127
第四章 酚和邻苯二酚的保护	136
I. 引言	136
II. 酚的烷基化	137
A. 应用重氮烷类	138
B. 应用卤代烷和硫酸酯	139
C. 叔丁醚和四氢吡喃醚	146
D. 三甲基硅醚	146
III. 酚醚的脱烷基化	146
A. 酸性试剂	146
B. 氧化试剂	152
C. 卤化硼和卤化铝	152
D. 格氏试剂和碘化镁	155
E. 亲核试剂以及碱催化	155
F. 还原剂	156
IV. 邻苯二酚的脱烷基化作用	157
V. 酚基的酰化和脱酰作用	159
参考文献	165
第五章 羧基的保护	170
I. 引言	170
II. 酯化法	170
A. 从酸和醇直接制备(方法A)	170
B. 酰卤和醇作用(方法B)	173
C. 酸酐与醇作用(方法C)	173
D. 卤化物与羧酸盐作用(方法D)	174
E. 酯交换(方法E)	174
F. 羧酸与烯作用(方法F)	174
G. 重氮烷类与羧酸作用(方法G)	174
H. 其他方法(方法H)	175
III. 酯保护基的应用和除去	178
A. 甲酯和乙酯	178
B. 叔丁酯	181

C. 苄基、取代苄基和二苯甲基酯类	182
D. 苯酰甲酯和酞酰亚胺基甲酯	184
E. 其他酯和酰胺基	184
IV. 酯的保护	193
参考文献	195
第六章 磷酸及有关酸的保护	201
I. 磷酸单酯的保护	201
A. 用碱脱保护基	201
B. 用酸脱保护基	203
C. 用氧化脱去保护基	204
D. 还原脱保护基	206
E. 照射脱保护基	207
II 磷酸双酯的保护	207
A. 还原脱去保护基	209
B. 阳离子型去烷基化反应脱保护基	210
C. 碱脱保护基	210
III. 硫代磷酸的保护	211
IV. 膦酯的保护	213
V. 膦酰胺酯的保护	214
参考文献	215
第七章 硫醇的保护	217
I. 引言	217
A. 一步法引入胱氨酸残基	217
B. 分步法形成胱氨酸	218
II. 硫醚及有关保护基	222
A. 保护基的制备	222
B. 脱去保护基	225
(a) 金属与胺或氨	225
(b) 酸催化裂解	225
(c) 用重金属脱保护基	231
(d) 直接转化成二硫化物	233
III. 单硫缩酮、双硫缩酮及有关衍生物	234
A. 保护基的制备	234

B. 脱去保护基	235
(a) 用金属氢处理	235
(b) 用酸处理	236
(c) 用金属处理	237
(d) 直接转化成二硫化物	237
IV. 四氢噻唑及有关衍生物	238
A. 保护基的制备	238
B. 脱去保护基	238
(a) 与酸作用	238
(b) 用金属离子	239
(c) 直接转化成二硫化物	239
V. 硫醇酯及有关衍生物	240
A. 保护基的制备	240
B. 脱去保护基	241
(a) 用金属-氮的联合作用	241
(b) 用酸处理	241
(c) 用碱处理	242
参考文献	244
第八章 碳-碳多键的保护	249
I. 烯类	249
A. 二卤化物	249
B. 单卤化物和卤代醇	250
C. 环氧化物和二醇	251
D. 二烯加成物	252
E. 金属复合物	253
F. 其他方法	254
II. 共轭二烯	255
III. 炔类	256
参考文献	257
第九章 醛基及酮基的保护	262
I. 缩醛及缩酮	262
A. 1,3-二氧戊环	262
(a) 直接形成二氧戊环	263

(b) 二氧戊环交换反应	263
(c) 其他方法	264
B. 其他的环状缩醛与缩酮	264
C. 二烷基缩醛及缩酮	265
D. 在碱性条件下形成缩酮及缩醛	266
E. 从 α, β -不饱和酮形成的二氧戊环	266
F. 缩醛与缩酮的裂解	267
G. 其他类型的缩醛及缩酮	268
II. 单硫及二硫缩醛、缩酮	269
A. 1,3-氧硫戊环(单硫缩酮)	269
B. 二硫缩醛及缩酮	270
C. 单硫及二硫缩醛、缩酮: 杂类	271
III. 烯醇及烯胺衍生物	274
A. 烯醇醚及硫代烯醇醚	274
B. 乙烯醇乙酸酯	275
C. 烯胺及烯亚胺盐	276
D. 烯醇负离子	277
IV. 缩胺脲、肟及取代脞	277
A. 缩胺脲	277
B. 肟	278
C. 取代脞	279
V. 杂类保护基	280
A. 氰醇	280
B. Schiff 碱及四氢噁唑	280
C. 四氢噻唑	281
D. 四氢咪唑	281
E. 二氰亚甲基衍生物	282
VI. 芳香羰基化合物的保护	282
A. 在还原情况下保护	282
B. 金属-有机试剂的作用	284
C. 其他各种反应条件	284
VII. β -(或 α -)二羰基化合物的选择性保护和反应	286

A. β -二羰基化合物	286
B. α -二羰基化合物	288
VIII. α, α' -二羟酮的保护	290
表 9-1 二氧戊环及二烷基缩醛(酮)保护基的制备及应用举例	291
表 9-2 单硫及二硫缩醛(酮)保护基的制备及应用举例	304
表 9-3 烯醇醚、硫代烯醇醚, 烯胺及烯亚胺盐保护基的制备 及应用举例	311
表 9-4 缩胺脲、肟及取代脞保护基的制备及应用举例	318
表 9-5 β -及 α -二羰基化合物选择性保护应用实例	322
参考文献	329
第十章 其他基团的保护	341
I. 酰胺和酰亚胺基	341
A. 转变成氰化物	341
B. N-叔丁基-酰胺和酰亚胺	342
C. N-9-咕吨衍生物	343
D. N-二苯甲基和 N-4,4'-二甲氧基二苯甲基衍生物	343
E. N-苄基和 N-甲氧苄基衍生物	344
F. N-苄氧基衍生物	345
II. 氰基	346
III. 磺酸	346
A. 磺酰胺基	346
B. 苯酯	346
IV. 磺酰胺基	347
V. N-羟基	347
VI. 硫醚	348
参考文献	349
第十一章 潜在功能基	350
I. 引言	350
II. 碳-碳双键的断裂	351
A. 由末端双键转化为单羰基化合物	351
1. 甲代丙烯基作为潜在的丙酮基	351
2. 丙烯基作为潜在的乙酸基	355

3. 丙烯基作为潜在的醛基	356
4. 末端甲烯基在生物碱合成中的应用	358
5. 末端丙烯基的非裂解氧化	360
B. 内部双键形成双羰基化合物	361
1. 随环合成碳环化合物	361
2. 进一步环合成杂环	370
C. 苯酚醚及二氢苯酚醚裂解成酯	374
D. 双键上嵌入氮烯 (nitrene)	376
III. 酮的裂解	377
A. 氧化裂解成双羰基化合物	377
1. 环己酮到甲基环戊酮的反应程序	377
2. α -羟基酮及 α -二酮的断裂	380
3. 其他断裂	383
B. 断裂成羟基酮衍生物	384
1. 生物碱合成	384
2. 羟基酸的其他应用	387
C. 逆醇醛缩合反应	389
IV. 非氧化的开环反应	392
A. 碱引起的碎裂	392
1. 1,3-二醇类化合物	392
2. 有关的碎裂反应	397
B. “二级” Beckmann 重排	399
C. 生物碱合成中的开环反应	401
D. 环丙基甲醇离子用于合成	404
E. 扩环反应法	407
V. 酚醚作为潜在的环己环	410
A. 还原成环己烯酮	410
1. 酚醚的还原用于甾体合成	411
2. 酚醚的还原用于三环萜合成	417
3. 非共轭烯酮的角烷基化反应	421
B. 从酚制备4-螺环己二烯酮	423
VI. 合成中的 π -键环状 (electrocyclic) 重排	425
A. Claisen 重排	425

1. 丙烯乙醚重排	426
2. 其他不饱和丙烯醚的重排	431
B. 苯骈环丁烯的开环反应	433
VII. 杂环化合物在合成中的应用	436
A. 保存氮原子的烯胺反应	436
1. 用烯胺及亚胺盐形成四级碳原子	436
2. 烯胺的添环反应	438
3. 3-酰基-1,4,5,6-四氢吡啶合成中间体	441
B. 单环杂环作为潜在的双功能基	444
1. 呋喃作为潜在的双羰基化合物	444
2. 吡内酯用于合成	448
3. 异噻唑用于合成	450
参考文献	454