有机合成中的保护基

Protective Groups in Organic Synthesis

原著　GREENE T. W.
WUTS P. G. M.

华东理工大学有机化学教研组　译
荣国斌　校

华东理工大学出版社

本书为 John Wiley & Sons, Inc. 出版公司授权的独家简体中文译本，翻印必究。

图书在版编目(CIP)数据

有机合成中的保护基/(美)格林(Greene, T. W.),(美)伍兹(Wuts, P. G. M.)著:华东理工大学有机化学教研组译. —上海:华东理工大学出版社,2004.10

书名原文:Protective Groups in Organic Chemistry

ISBN 7-5628-1607-7

Ⅰ.有… Ⅱ.①格…②伍…③华… Ⅲ.有机合成一官能团 Ⅳ.0621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 093824 号

著作权合同登记号:"图字:09-2004-239 号"

Translation from the English language edition:

PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS (THIRD EDITION)

By Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.

有机合成中的保护基

华东理工大学有机化学教研组 译　　荣国斌 校

出版	华东理工大学出版社	**开本**	787×960 1/16
社址	上海市梅陇路 130 号	**印张**	51.5 插页 4
邮编	200237 **电话**(021)64250306	**字数**	965 千字
网址	www.hdlgpress.com.cn	**版次**	2004 年 10 月第 1 版
发行	新华书店上海发行所	**印次**	2004 年 10 月第 1 次
印刷	上海长阳印刷厂	**印数**	1-4050 册

ISBN 7-5628-1607-7/O·119　　精装定价:88.00 元

中文版序

有机合成中大量的反应涉及到对某个基团的保护或对某个被保护的基团进行去保护的工作。不能做好官能团的保护/去保护,也肯定完成不了或做不好合成工作。不少保护/去保护工作是实现合成目标而必须进行的,但也有许多保护/去保护工作的进行是一种无奈,反映出了我们对化学反应的把握离随心所欲还差得很远。这也是一种挑战,推动我们朝着最终能完全了解并控制各种分子中原子间的成断键过程前进。

由 Greene T. W. 和 Wuts P. G. M. 所编著的《Protective Groups in Organic Synthesis》一书是在国际化学界很有影响的专著。本书中译本是根据原作第 3 版翻译而成的。全书按官能团分类,对各种保护/去保护方法附有简要的说明和评述,此外还列出了 5400 多篇原始参考文献,方便读者更好地获取相关过程的所有信息和实验条件。译校工作对英文原作中的一些差错作了改正。英文人名和参考文献部分;一些常用的缩略词和符号,如表示邻位和对位的 *o*-、*p*-;时间的 s(秒)、min(分)、h(小时);表示室温的 rt;表示回流或参考文献的 ref、Ref;表示构型的 *cis*/*trans*、*syn*/*anti*、表示催化(剂)的 cat、表示水溶液的 aq. 等和某些商品名在某些场合下未作翻译。某些非法定计量单位如大气压(atm)和、psi、*M*、*N*、eq 等浓度单位也未换算成 SI 制单位。索引部分是按照试剂或方法的英文词头为序而编排的。

译校者希望本书中文版也能成为我国的化学工作者和学习者身边常备常用和不可或缺的一本工具参考书。参加本书翻译工作的有华东理工大学有机化学教研组的田中玉、孙笑宾、胡方、郑世红、荣国斌、施小新、徐琴、徐师兵、秦川、薛晓莺、俞晔、蔡良珍和窦清玉。全书由荣国斌校阅定稿。药明康德公司的马汝建博士和中国科学院上海有机化学研究所的朱士正研究员也对翻译工作提出了不少中肯的意见。某些化合物和试剂的译名比较困难,可能不够确切甚至是错误的,还请读者不吝指正为盼。

荣国斌(ronggb@online.sh.cn)
华东理工大学. 2004.6.

第 三 版 序

在天然产物和非天然产物的合成中，有机合成尚未成熟到可以不必应用保护基团这一步。因此，官能团的保护和去保护的新方法仍在不断发展。经电子检索和手工检索，本版所增加的新方法可追溯到在 1997 年底前的主要期刊上所发表的工作。我们发现，用化学文摘（CA）的电子检索会难以发现一些在合成过程中发展出来的方法，同时，选择性问题也常常未予标注。与第二版一样，我们仍尝试强调对选择性地保护和去保护都具有非同寻常的有效例子。在某些地方所给出的方法可能看似仍然是繁烦的，如不少对 THP 的保护和去保护方法，我们之所以关注它们是想努力做到详尽无遗。比较一下看看，本书初版包括 1500 篇文献和 500 个保护基，第二版新增了 1500 篇文献和 206 个新的保护基，第三版再加了 2349 篇文献和 348 个新的保护基。

新增的两章是关于膦酸酯和炔基 CH 的保护。本书其它章节也已不同程度有所扩展。有关醇的保护章节增加最多，反映出 90 年代合成乙酸酯和丙酸酯类衍生天然产物的倾向。用酶来保护和去保护的方法也已更多努力在做，其中有许多是和醇、酯、羧酸的保护有关。在此我们并未试图求全，但还是提供了足够数量的例子来说明这一技术的真正实力，读者也可通过阅读参考文献中所给出的一些优秀的章节和综述看到这一点。第 10 章有关反应性的图表与初版是相同的。当某个保护基团首次出现时，图表的编号会出现在该基团的命名边上。这些图表并未做到最为及时更新是因为其并非绝对重要，而且在一个二维图表上要能完整地显示出在一个特定的保护或去保护过程中的电子和体积效应几乎是不可能的。由 L. Zadeh 所描绘的模糊轮廓还是适用于这一点的。

本书的完成依赖于许多人士的参与。我要感谢 R. Virkhaus 和 G. Callen，他们多年来一旦发现有参考文献就通知我；J. Fisher 在膦酸酯保护方面提供了信息；T. Nelson 提供我在硅醚去保护方面所撰写的尚未发表的优秀综述。我还要衷心地感谢 T. Greene 对厚达 15cm 的稿件中的拼法、前后一致及文献出处的准确校对。我感谢 F. Greene 审读书稿和他对第一章中有关 Himastatin 合成中保护基团的使用及第 9 章中膦酸酯的导言的论述所作的贡献。我感谢我的妻子 Lizzie 鼓励我做好第三版。她花费了大量时间在图书馆里寻找和复印几百篇参考文献。在 2 年多的时间里，当我一夜又一夜地和无数个周末坐在计算机前时她始终理解我，她真是最伟大的。

Peter G. M. Wuts
Kalamazoo, Michigan
1998 年 7 月

第 二 版 序

自从本书第一版于 1981 年出版以来，许多新的保护基团和新的引入或除去保护基团的方法又已经发展出来，有 206 个新的基团和约 1500 篇新的参考文献已被加入。第一版中所表达的信息仍被保留。为节省空间，用于描述生成/开裂反应的结构式已被一根反应条件线段所取代，但有时候也会有一段说明性的评论，特别在涉及到选择性问题时更是如此。一些新的信息来自于化学文摘(CA)的在线搜索，但效果是有限的。如，只有当保护这个词出现在标题上时，CA 索引才会收入这篇有关保护基团的综述论文。参考文献一直列到 1989 年止。某些文献可追溯到并非广为人知的 1990 年的期刊上。

有二章新内容涉及对吲哚、咪唑和吡咯的保护及对酰胺 NH 的保护。它们被从相关的胺部分游离出来是因为它们的化学性质与影响保护和去保护的化学有很大差别。第 8 章的反应图式仍与第一版相同。当某个保护基团的名字首次出现时，在它的边上会对图表标号。

有许多人为完成这本书作出了贡献，他们应该得到感谢。我要感谢 G. Bundy，他贷给我他的卡号，从而得到计算机上也难以发现的许多参考文献。B. Williams、S. Knapp 和 T. Fukuyama 提供了许多有关胺和酰胺保护的参考文献。我感谢 T. Greene，他对拼法、前后一致性及大量文献作了准确的校对而毫无怨言，使第 3 和第 8、第 7 和第 9 等不会搞错。我感谢 F. Greene，他阅读了手稿并对改进提出了许多富有价值的建议。我的妻子 Lizzie 是本书得以完成的主要贡献者，她查寻和复印论文，在晚上打开计算机，打印许多原作中的章节，这使得增改易于实现。没有她的理解和鼓励，本书可能是难以完成的。

Peter G. M. Wuts
Kalamazoo, Michigan
1990 年 5 月

第 一 版 序

保护基团的选择在有机合成方法学上是重要的一步，有关新的保护基团形成的报告也不断出现。本书提供了针对 5 组主要的官能团（—OH、—NH、—SH、—COOH 和 ⟩C═O ）在合成上非常有用的约 500 个保护基团的信息。参考文献列到 1979 年，涉及每个保护基团的生成、裂解、适用范围和局限性。这些保护基团都是最为常用的并首先被考虑置于反应图式上，反应图式给出了对 108 个典型的有保护功能的试剂反应活性。

第 1 章讨论了保护基团化学的一般方面：保护基团的性质、新保护基团的发展，怎么从本书所讨论的来选择一个保护基团及保护基团在 Brefeldin 合成中保护基团的使用说明。本书是依照被保护的官能团来组织的，每章前面列出了可能的保护基团。在每一章内保护基团是根据结构的复杂程度予以排列的（如甲基、乙基、叔丁基……苄基）。最有效的生成或开裂方法首先被介绍。重点放在最新的文献上，因为旧有的方法可能已经得到改进。因此，原有的文献未必会被列入，对此我向这些已经作出贡献但未被认可的作者表示歉意。第 8 章解释了反应活性和试剂的关系，反应图式是按每一族保护基团来制作的。

本书的编撰得益于 E. J. Corey 教授的合作，他提出对保护基团的研究可用于计算机辅助的有机合成分析上。我感谢他长久的帮助和鼓励。我也感谢对该主题表现出兴趣并进行了一些信息交流的 J. F. W. McOmie（Protective Groups in Organic chemistry, Plenum Press1973）博士和阅读了文稿的 M. Fieser 女士、F. D. Greene 教授及 J. A. Moore 教授。特别的感谢还要给予绘制结构式的 Halina 和 P. Starewitz 及打印文稿的 K. Chen、R. Emery、J. Smith 和 A. Wicker。

Harvard University　　T. W. Greene

1980 年 9 月

缩　写　词

保护基

某些场合下,同一个保护基有几个缩写词。我们在此所列出的缩写词是根据原文作者所采用的包括大写字母和小写字母在内的缩写词形式。偶尔也有一个缩写词被用于不同的保护基上的情况出现。

ABO	2,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octyl 2,7,8-三氧双环[3.2.1]辛基
Ac	acetyl 乙酰基
ACBZ	4-azidobenzyloxycarbonyl 4-叠氮苄氧羰基
AcHmB	2-acetoxy-4-methoxybenzyl 2-乙酰氧基-4-甲氧基苄基
Acm	acetamidomethyl 乙酰氨甲基
Ad	1-adamantyl 1-金刚烷基
Adoc	1-adamantyloxcarbonyl 1-金刚烷氧基羰基
Adpoc	1-(1-adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl 1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙氧基羰基
Alloc or AOC	allyloxycarbonyl 烯丙氧羰基
Als	allylsulfonyl 烯丙基磺酰基
AMB	2-(acetoxymethyl)benzoyl

	2-乙酰氧甲基苯甲酰基
AN	4-methoxyphenyl or anisyl
	4-甲氧基苯基
Anpe	2-(4-acetyl-2-nitrophenyl)ethyl
	2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基
p-AOM	*p*-anisyloxymethyl or (4-methoxyphenoxy)methyl
	4-甲氧基苯氧基甲基
Azb	*p*-azidobenzyl
	对叠氮基苄基
Bam	benzamidomethyl
	苯甲酰氨基甲基
BBA	butane-2,3-bisacetal
	2,3-双缩酮丁烷
BDMS	biphenyldimethylsilyl
	联苯基二甲基硅基
Bdt	1,3-benzodithiolan-2-yl
	1,3-苯并二硫环戊-2-基
Betsyl or Bts	benzothiazole-2-sulfonyl
	苯并噻唑-2-磺酰基-
Bic	5-benzisoxazolylmethoxycarbonyl
	5-苯并异吡咯基甲氧基羰基
Bim	5-benzisoxazolylmethylene
	5-苯并异噁唑亚甲基
Bimoc	benz[*f*]inden-3-ylmethoxycarbonyl
	苯并[*f*]茚-3-甲氧基羰基
BIPOSOP	*N*-2,5-bis(triisopropylsiloxy)pyrrolyl
	N-2,5-双-三异丙基硅氧基吡咯基
BMB	*o*-(benzoyloxymethyl)benzoyl
	邻(苯甲酰氧甲基)苯甲酰基
Bmpc	2,4-dimethylthiophlenoxycarbonyl
	2,4-二甲硫基苯氧羰基
Bmpm	bis(4-methoxyphenyl)-1′-pyrenylmethyl
	(双-4-甲氧基苯基)-1′-芘(基)甲基
Bn	benzyl
	苄基
Bnpeoc	2,2-bis(4′-nitrophenyl)ethoxycarbonyl
	2,2-(4′-硝基苯)乙氧(基)羰基

BOC	*t*-butoxycarbonyl 叔丁氧羰基
BOM	benzyloxymethyl 苄氧甲基
Bpoc	1-methyl-1-(4-biphenyl)ethoxycarbonyl 1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧羰基
BSB	benzoSTABASE 苯并(1,1,4,4-四甲基-1-氮-2,5-二硅杂环戊基)
Bsmoc	1,1-dioxobenzo[*b*]thiophene-2-ylmethoxycarbonyl 1,1-二羰基苯并噻吩-2-甲氧羰基
B^tSE	2-*t*-butylsulfonylethyl 2-叔丁基磺酰乙基
Bum	*t*-butoxymethyl 叔丁氧甲基
t-Bumeoc	1-3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-methylethoxycarbonyl 1-(3,5-双叔丁基苯基)-1-甲基乙氧羰基
Bus	*t*-butylsufonyl 叔丁基磺酰基
Bz	benzoyl 苯甲酰基
CAEB	2-[(2-chloroacetoxy)ethyl]benzoyl 2-(2-氯乙酰氧基)-乙基苯甲酰基
Cam	carboxamidomethyl 氨甲酰基甲基
CAMB	2-(chloroacetoxymethyl)benzoyl 2-(氯代乙酰氧甲基)苯甲酰基
Cbz or Z	benzyloxycarbonyl 苄氧羰基
CDA	cyclohexane-1,2-diacetal 环己基-1,2-二缩酮
CDM	2-cyano-1,1-dimethylethyl 2-氰基-1,1-二甲基乙基
CE or Cne	2-cyanoethyl 2-氰基乙基
Cee	1-(2-chloroethoxy)ethyl 1-(2-氯乙氧基)乙基
cHex	cyclohexyl

	环己基
Climoc	2-chloro-3-indenylmethoxycarbonyl
	2-氯-3-茚(基)甲氧羰基
Cms	carboxymethylsulfenyl
	羧甲基亚磺酰基
Cne or CE	2-cyanoethyl
	2-氰基乙基
Coc	cinnamyloxycarbonyl
	肉桂氧基羰基
Cpeoc	2-(cyano-1-phenyl)ethoxycarbonyl
	2-(氰基-1-苯基)乙氧羰基
CPTr	4′,4″-tris(4,5-dichlorophthalimido)triphenylmethyl
	4,4′,4″-三-(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺)三苯基甲基
CTMP	1-[(2-chloro-4-methyl)phenyl]-4-methoxypiperidin-4-yl
	1-(2-氯-4-甲基苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基
Cys	cysteine
	半胱氨酸
DAM	di-*p*-anisylmethyl or bis(4-methoxyphenyl)methyl
	二(4-甲氧苯基)甲基
DATE	1,1-di-*p*-anisyl-2,2,2-trichloroethyl
	1,1-二(4-甲氧苯基甲基)-2,2,2-三氯乙基
DB-*t*-BOC	1,1-dimethyl-2,2-dibromoethoxycarbonyl
	1,1-二甲基-2,2-二溴乙氧羰基
DBD-Tmoc	2,7-di-*t*-butyl[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetra = hydrothioxanthyl)] methoxycarbonyl
	2,7-二叔丁基[9-(10,10-二羰基-10,10,10,10-四氢噻吨)]甲氧羰基
DBS	dibenzosuberyl
	二苯并环庚基
Dde	2-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl
	2-(4,4-二甲基-2,6-二羰基环己亚基)乙基
Ddz	1-methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxycarbonyl
	1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙氧羰基
DEM	diethoxymethyl
	二乙氧基甲基
DEIPS	diethylisopropylsilyl
	二乙基异丙基硅基
Desyl	2-oxo-1,2-diphenylethyl

	2-羰基-1,2-二苯基乙基
Dim	1,3-dithianyl-2-methyl
	2-(1,3-二硫杂环已基)甲基
Dmab	4-{*N*-[1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)-3-methylbutyl]amino}benzyl
	4-*N*-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧业坏已基)-3-甲基丁基)]胺基苄基
DMB	"3′,5′-dimethoxybenzoin"
	3′,5′-二甲氧基苯偶姻
Dmb	2,4-dimethoxybenzyl
	2,4-二甲氧基苄基
DMIPS	dimethylisopropylsiyl
	二甲基异丙基硅基
Dmoc	dithianylmethoxycarbonyl
	二(1,3-二硫杂环已基)甲氧羰基
Dmp	2,4-dimethyl-3-pentyl or dimethylphosphinyl
	2,4-二甲基-3-苯基 或 二甲基氧膦基
DMPM	3,4-dimethoxybenzyl
	3,4-二甲氧基苄基
DMT or DMTr	di(*p*-methoxyphenyl)phenylmethyl or dimethoxytrityl
	双(对甲氧基苯基)苯基甲基
DNB	*p*,*p*′-dinitrobenzhydryl
	4,4′-二硝基二苯基甲基
DNMBS	4-(4′,8′-dimethoxynaphthylmethyl)benzenesulfonyl
	4-(4′-8′-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰基
DNP	2,4-dinitrophenyl
	2,4-二硝基苯基
Dnpe	2-(2,4-dinitrophenyl)ethyl
	2-(2,4-二硝基苯基)乙基
Dnpeoc	2-(2,4-dinitrophenyl)ethoxycarbonyl
	2-(2,4-二硝基苯基)乙氧羰基
DNs	2,4-dintrobenzenesulfonyl
	2,4-二硝基苯磺酰基
Dnseoc	2-dansylethoxycarbonyl
	2-(1-二甲胺基萘基-5-磺酰基)乙氧羰基
Dobz	*p*-(dihydroxyboryl)benzyloxycarbonyl
	4-(二羟基硼烷基)苄氧羰基
Doc	2,4-dimethylpent-3-yloxycarbonyl

	2,4-二甲基-戊-3-氧羰基
DOPS	dimethyl[1,1-dimethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propyl]silyl
	二甲基[1,1-二甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-氧-)丙基]硅基
DPA	diphenylacetyl
	二苯基乙酰基
DPIPS	diphenylisopropylsilyl
	二苯基异丙基硅基
DPM or Dpm	diphenylmethyl
	二苯基甲基
DPMS	diphenylmethylsilyl
	二苯基甲基硅基
Dpp	diphenylphosphinyl
	二苯基氧膦基
Dppe	2-(diphenylphosphino)ethyl
	2-(二苯基氧膦基)乙基
Dppm	(diphenyl-4-pyridyl)methyl
	(二苯基-4-吡啶基)甲基
DPSE	2-(methyldiphenylsilyl)ethyl
	2-(甲基二苯基硅基)乙基
Dpt	diphenylphosphinothioyl
	二苯基硫膦基
DPTBS	diphenyl-*t*-butoxysilyl or diphenyl-*t*-butylsilyl
	二苯基叔丁氧基硅基 或 二苯基叔丁基硅基
DTBMS	di-*t*-butylmethylsilyl
	二叔丁基甲基硅基
DTBS	di-*t*-butylsilylene
	二叔丁基硅烯基
DTE	2-(hydroxyethyl)dithioethyl or "dithiodiethanol"
	2-(羟乙基)二硫代乙基 或 二硫代二乙醇
Dts	dithiasuccinimidyl
	二硫杂丁二酰亚胺基
EE	1-ethoxyethyl
	1-乙氧基乙基
EOM	ethoxymethyl
	乙氧基甲基
Fcm	ferrocenylmethyl
	二茂铁基甲基

Fm	9-fluorenylmethyl 9-芴基甲基
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl 9-芴基甲氧羰基
GUM	guaiacolmethyl 邻甲氧基酚甲基
HBn	2-hydroxybenzyl 2-羟基苄基
HIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-phenylisopropyl 1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基
Hoc	cyclohexyloxycarbonyl 环己氧基羰基
HSDIS	(hydroxystyryl)diisopropylsilyl (酚羟基苯乙烯基)二异丙基硅基
HSDMS	(hydroxystyryl)dimethylsilyl (酚羟基苯乙烯基)二甲基硅基
hZ or homoZ	homobenzyloxycarbonyl 高苄氧羰基
IDTr	3-(imidazol-1-ylmethyl)-4′,4″-dimethoxytriphenylmethyl 3-(咪唑-1-甲基)-4′,4″-二甲氧基三苯甲基
IETr	4′,4″-dimethoxy-3″-[*N*-(imidazolylethyl)carbamoyl]trityl 4′,4″-二甲氧基-3″-[*N*-(咪唑基乙基)氨基甲酰基]三苯甲基
iMds	2,6-dimethoxy-4-methylbenzenesulfonyl 2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰基
Ipaoc	1-isopropylallyloxycarbonyl 1-异丙基烯丙氧羰基
Ipc	isopimocamphenyl 异松莰烷基
IPDMS	isopropyldimethylsilyl 二甲基异丙基硅基
Lev	levulinoyl 乙酰(基)丙酰基
LevS	4,4-(ethylenedithio)pentanoyl or levulinoyldithioacetal ester 4,4-(乙二硫代)戊酰基 或 二硫代缩酮乙酰丙酰基
MAQ	2-(9,10-anthraquinonyl)methyl or 2-methyleneanthraquinone 2-(9,10-蒽醌甲基) 或 2-亚甲基蒽醌
MBE	1-methyl-1-benzyloxyethyl

	1-甲基-1-苄氧乙基
MBF	2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl
	2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基
MBS or Mbs	*p*-methoxybenzenesulfonyl
	对甲氧苯磺酰基
Mds	2,6-dimethyl-4-methoxybenzenesulfonyl
	2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基
MEC	α-methylcinnamyl
	α-甲基肉桂基
MEM	2-methoxyethoxymethyl
	2-甲氧基乙氧基甲基
Menpoc	α-methylnitropiperonyloxycarbonyl
	α-甲基硝基-(3,4-亚甲二氧苯甲氧基)羰基
MeOZ or Moz	*p*-methoxybenzyloxycarbonyl
	对甲氧基苄氧羰基
Mes	mesityl or 2,4,6-trimethylphenyl
	2,4,6-三甲基苯基
MIP	methoxyisopropyl or 1-methyl-1-methoxyethyl
	甲氧基异丙基
MM	menthoxymethyl
	薄荷甲基
MMT or MMTr	*p*-methoxyphenyldiphenylmethyl
	对甲氧基苯基二甲基
MOM	methoxymethyl
	甲氧基甲基
MOMO	methoxymethoxy
	甲氧基甲氧基
Moz or MeOZ	*p*-methoxybenzyloxycarbonyl
	对甲氧苄氧羰基
MP	*p*-methoxyphenyl
	对甲氧苯基
MPM or PMB	*p*-methoxylphenylmethyl or *p*-methoxybenzyl
	对甲氧苄基
Mps	*p*-methoxyphenylsulfonyl
	对甲氧苯磺酰基
Mpt	dimethylphosphinothioyl

	二甲基硫膦基
Ms	methanesulfonyl or mesyl
	甲磺酰基
Msib	4-(methylsulfinyl)benzyl
	4-甲亚磺酰基苄基
Msz	4-methylsulfinylbenzyloxycarbonyl
	4-甲亚磺酰基苄氧羰基
Mtb	2,4,6-trimethoxybenzenesulfonyl
	2,4,6-三甲氧基苯磺酰基
Mte	2,3,5,6-tetramethyl-4-methoxybenzenesulfonyl
	2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰基
MTHP	4-methoxytetrahydropyranyl
	4-甲氧基四氢吡喃基
MTM	methylthiomethyl
	甲硫甲基
MTMB	4-(methylthiomethoxy)butyryl
	4-甲硫甲氧基丁酰基
MTMECO	2-(methylthiomethoxy)ethoxycarbonyl
	2-(甲硫甲氧基)乙氧羰基
MTMT	2-(methylthiomethoxymethyl)benzoyl
	2-(甲硫甲氧甲基)苯甲酰基
Mtpc	4-(methylthio)phenoxycarbonyl
	4-甲硫基苯氧羰基
Mtr	2,3,6-trimethyl-4-methoxybenzenesulfonyl
	2,4,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基
Mts	2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl or mesitylenesulfonyl
	2,4,6-三甲基苯磺酰基
NBOM	nitrobenzyloxymethyl
	硝基苄氧甲基
Ne	2-nitroethyl
	2-硝基乙基
Noc	4-nitrocinnamyloxycarbonyl
	4-硝基肉桂氧羰基
Nosyl or Ns	2- or 4-nitrobenzenesulfonyl
	2-或4-硝基苯磺酰基
Npe or npe	2-(nitrophenyl)ethyl
	2-(硝基苯)乙基

Npeoc	2-(4-nitrophenyl)ethoxycarbonyl 2-(4-硝基苯)乙氧羰基
Npes	2-(4-nitrophenyl)ethylsulfonyl 2-(4-硝基苯)乙磺酰基
NPS or Nps	2-nitrophenylsufenyl 2-硝基苯亚磺酰基
NpSSPeoc	2-[(2-nitrophenyl)dithio]-1-phenylethoxycarbonyl 2-[2-硝基苯二硫代]-1-苯基乙氧羰基
Npys	3-nitro-2-pyridinesulfenyl 3-硝基-2-吡啶亚磺酰基
Ns or Nosyl	2- or 4-nitrobenzenesulfonyl 2-或4-硝基苯磺酰基
NVOC or Nvoc	3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyloxycarbonyl or 6-nitroveratryloxycarbonyl 3,4-二甲氧基-6-硝基苄氧羰基
OBO	2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octyl 2,6,7-三氧双环[2.2.2]辛基
ONB	*o*-nitrobenzyl 2-硝基苄基
PAB	*p*-acylaminobenzyl 4-乙酰胺基苄基
PAC_H	2-[2-(benzyloxy)ethyl]benzoyl 2-[2-苄氧乙基]苯甲酰基
PAC_M	2-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl]benzoyl 2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酰基
Paloc	3-(3-pyridyl)allyloxycarbonyl or 3-(3-pyridyl)prop-2-enyloxycarbonyl 3-(3-吡啶基)烯丙氧羰基
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethyldihyldrobenzofuran-5-sulfonyl 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基
Peoc	2-phosphonioethoxycarbonyl or 2-(triphenylphonsphonio) ethoxycarbonyl 2-磷鎓乙氧羰基 或 2-(三苯基磷鎓)乙氧羰基
Peoc	2-ctriphnioethoxycarbonyl
Pet	2-(2′-pyridyl)ethyl 2-(2′-吡啶基)乙基
Pf	9-phenylfluorenyl 9-苯基芴基
Phamc	phenylacetamidomethyl 苯乙酰胺基甲基

Phenoc	4-methoxyphenacyloxycarbonyl 4- 甲氧基苯甲酰甲氧羰基
Pim	phthalimidomethyl 苯二甲酰亚胺甲基
Pixyl or Px	9-(9-phenyl)xanthenyl 9-(9-苯基)呫吨基
PMB or MPM	*p*-methoxybenzyl or *p*-methoxyphenylmethyl 对甲氧苄基
PMBM	*p*-methoxybenzyloxymethyl 对甲氧苄氧甲基
Pmc	2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl 2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基
Pme	pentamethylbenzenesulfonyl 五甲基苯磺酰基
PMP	*p*-methoxyphenyl 对甲氧苯基
PMS	*p*-methylbenzylsulfonyl 对甲苄基磺酰基
PNB	*p*-nitrobenzyl 对硝基苄基
PNP	*p*-nitrophenyl 对硝基苯基
PNPE	2-(4-nitrophenyl)ethyl 2-(4-硝基苯基)乙基
POM	4-pentenyloxymethyl or pivaloyloxymethyl 4-戊烯氧甲基 或 新戊酰氧甲基
Pp	2-phenyl-2-propyl 2-苯基-2-丙基
Ppoc	2-triphenylphosphonioisopropoxycarbonyl 2-三苯基磷 鎓基异丙氧羰基
Ppt	diphenylthiophosphinyl 二苯基硫代膦基
PSE	2-(phenylsulfonyl)ethyl 2-苯磺酰基乙基
Psec	2-(phenylsufonyl)ethoxycarbonyl 2-苯磺酰基乙氧羰基
PTE	2-(4-nitrophenyl)thioethyl

	2-(4-硝基苯硫基)乙基
PTM	phenylthiomethyl
	苯硫甲基
Pv	pivaloyl
	新戊酰基
Px or poxyl	9-(9-phenyl)xanthenyl
	9-(9-苯基)呫吨基
Pyet	1-(α-pyridyl)ethyl
	1-(α-吡啶基)乙基
Pyoc	2-(2′- or 4′-pyridyl)ethoxycarbonyl
	2-(2′-或4′-吡啶基)乙氧羰基
Qm	2-quinolinylmethyl
	2-喹啉甲基
SATE	*S*-acetylthioethyl
	乙酰硫代乙基
Scm	*S*-carboxymethylsulfenyl
	硫羧基甲亚磺酰基
SEE	1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]ethyl
	1-(2-三甲硅基)乙氧羰基
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
	2-三甲硅基乙氧甲基
SES	2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl
	2-三甲硅基乙磺酰基
Sisyl	tris(trimethyl)silyl
	三-(三甲基硅基)硅基
SMOM	(phenyldimethylsilyl)methoxymethyl
	苯基二甲基硅基甲氧甲基
Snm	*S*-(*N*′-methyl-*N*′-phenylcarbamoyl)sulfenyl
	N′-甲基-*N*′-苯基氨基甲硫酰亚磺酰基
STABASE	1,1,4,4-tetramethyldisilylazacyclopentane
	1,1,4,4-四甲基1,3-二硅2-氮杂环戊烷
Tacm	trimethylacetamidomethyl
	三甲基乙酰胺甲基
TBDMS or TBS	*t*-butyldimethylsilyl
	叔丁基二甲基硅基
TBDPS	*t*-butyldiphenylsilyl
	叔丁基二苯基硅基

Tbf-DMTr	4-(17-tetrabenzo[*a*, *c*, *g*, *i*]fluorenylmethyl-4′,4″-dimethoxytrityl 4-(17-四苯并[*a*, *c*, *g*, *i*]芴甲基-4′,4″-二甲氧基)三苯甲基
Tbfmoc	17-tetrabenzo[*a*, *c*, *g*, *i*]fluorenylmethoxycarbonyl 17-四苯并[*a*, *c*, *g*, *i*]芴甲氧羰基
TBDS	tetra-*t*-butoxydisiloxane-1,3-diylidene 四叔丁氧基二硅氧烷-1,3-二基
TBMPS	*t*-butylmethoxyphenylsilyl 叔丁基甲氧基苯基硅基
TBS or TBDMS	*t*-butyldimethylsilyl 叔丁基二甲基硅基
TBTr	4,4′,4″-tris(benzyloxy)triphenylmethyl 4,4′,4″-三苄氧基三苯甲基
TCB	2,2,2-trichloro-1,1-dimethylethyl 2,2,2-三氯-1,1-二甲基乙基
TcBOC	1,1-dimethyl-2,2,2-trichloroethoxycarbonyl 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基
TCP	*N*-tetrachlorophthalimido 四氯邻苯二甲酰亚胺基
Tcroc	2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethyleneoxycarbonyl 2-三氟甲基-6-苯并-r-吡喃酮基亚甲氧羰基
Tcrom	2-(trifluoromethyl)-6-chromonylmethylene 2-三氟甲基-6-苯并-r-吡喃酮基(亚)甲基
TDE	(2,2,2-trifluoro-1,1-diphenyl)ethyl 2,2,2-三氟-1,1-二苯基乙基
TDS	thexyldimethylsilyl 二甲基-(2,3-二甲基-2-丁基)硅基
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl 2-三甲基硅基乙氧羰基
TES	triethylsilyl 三乙基硅基
Tf	trifluoromethanesulfonyl 三氟甲磺酰基
TFA	trifluoroacetyl 三氟乙酰基
Tfay	4,4,4-trifluoro-3-oxo-1-butenyl 4,4,4-三氟-3-羰基-丁烯基
Thexyl	2,3-dimethyl-2-butyl

	2,3-二甲基-2-丁基
THF	tetrahydrofuranyl
	四氢呋喃
YHP	tetrahydropyranyl
	四氢吡喃
TIBS	triisobutylsilyl
	三异丁基硅基
TIPDS	1,3-(1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxanylidene)
	1,3-(1,1,3,3-四异丙基)二硅-2,4,8-三氧杂环辛烷
TIPS	triisopropylsilyl
	三异丙基硅基
TLTr	4,4′,4″-tris(levulinoyloxy)triphenylmethyl
	4,4′,4″-三(乙酰丙酰氧基)三苯甲基
Tmb	2,4,6-trimethylbenzyl
	2,4,6-三甲基苄基
Tmob	trimethoxybenzyl
	三甲氧基苄基
TMPM	trimethoxyphenylmethyl
	三(甲氧基苯基)甲基
TMS	trimethylsilyl
	三甲基硅基
TMSE or TSE	2-(trimethylsilyl)ethyl
	2-(三甲基硅基)乙基
TMSEC	2-(trimethylsilyl)ethoxycatbonyl
	2-(三甲基硅基)乙氧羰基
TMSP	2-trimethylsilylprop-2-enyl
	2-三甲基硅基-丙-2-烯基
TMTr	tris(*p*-methoxyphenyl)methyl
	三(对甲氧基苯基)甲基
Tos or Ts	*p*-totuenesulfonyl
	对甲苯磺酰基
TPS	triphenylsilyl
	三苯基硅基
TPTE	2-(4-triphenylmethylthio)ethyl
	2-(4-三苯基甲硫基)乙基
Tr	triphenylmethyl or trityl
	三苯甲基

Tritylone	9-(9-phenyl-10-oxo)anthryl 9-(9-苯基-10-羰基)蒽基
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl 2,2,2-三氯乙氧羰基
Ts or Tos	*p*-toluenesulfonyl 对甲苯磺酰基
TSE or TMSE	2-(trimethylsilyl)ethyl 2-三甲硅基乙基
Tse	2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl 2-对甲苯磺酰基乙基
Voc	vinyloxycarbonyl 乙烯氧羰基
Z or Cbz	benzyloxycarbonyl 苄氧羰基

REAGENTS 试剂

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane 9-硼杂双环[3.3.1]壬烷
bipy	2,2′-bipyridine 2,2′-联吡啶
BOP Reagent	benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphonium hexafluorophosphate 苯并三唑-1-氧三(二甲胺基)磷 锑六氟磷酸酯
BOP-Cl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride 双(2-羰基-3-噁唑烷基)次膦酰氯
BroP	bromotris(dimethylamino)phosphonium 溴代三(二甲胺基)磷 锑六氟膦酸酯
Bt	benzotriazol-1-yl or 1-benzotriazolyl 苯并三唑基
BTEAC	benzyltriethylammoniunm chloride 苄基三乙基氯化铵
CAL	*Candida antarctica* lipase *Candida antarctica* 脂酶
CAN	ceric ammonium nitrate 硝酸铈铵
CMPI	2-chloro-1-methylpyridinium iodide 碘化2-氯-1-甲基吡啶盐
cod	cyclooctadiene

	环辛二烯
cot	cyclooctatetraene
	环辛四烯
CSA	camphorsulfonic acid
	樟脑磺酸
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBAD	di-*t*-butyl azodicarboxylate
	偶氮二甲酸二叔丁酯
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
	1,5-二氮双环[4.3.0]壬-5-烯
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	1,8-二氮双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
	双环已基碳二亚胺
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
	2,3-二氯-5,6-二腈基-1,4-苯醌
DEAD	diethyl azodicarboxylate
	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
	偶氮二甲酸二异丙酯
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
	二异丁基氢化铝
DIPEA	diisopropylethylamine
	二异丙基乙胺
DMAC	*N*,*N*-dimethylacetamide
	N,*N*-二甲基乙酰胺
DMAP	4-*N*,*N*-dimethylaminopyridine
	4-*N*,*N*-二甲胺基吡啶
DMDO	2,2-dimethyldioxirane
	2,2-二甲基二氧戊环
DME	1,2-dimethoxyethane
	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
	N,*N*-二甲基甲酰胺
DMPU	1,3-dimethy1-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone
	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1*H*)-嘧啶酮

DMS	dimethyl sulfide 二甲硫醚
DMSO	dimethyl sulfoxide 二甲亚砜
dppe	1,4-bis(diphenylphosphino)butane 1,4-双(二苯膦基)丁烷
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane 1,2-双(二苯膦基)乙烷
DTE	dithioerythritol 赤藓硫代糖
DTT	dithiothreitol 苏阿硫代糖
EDC or EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide(or 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodimide)hydrochloride 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亚胺盐酸盐
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid 乙二胺四乙酸
HATU	*N*-[(dimethylamino)(3*H*-1,2,3-triazolo(4,5-*b*)pyridin-3-yloxy)methylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate, previously known as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate *N*-[(二甲胺基)(3*H*-1,2,3-三氮(4,5-b)吡啶-3-氧)亚甲基]-*N*-甲基甲铵六氟膦酯酯,原来该缩写代表 *O*-(7-氮杂苯并三唑基-1,1,3,3-四甲基乌洛托品六氟膦酸酯)
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅胺
HMPA	hexamethylphosphoramide 六甲基磷酰胺
HMPT	hexamethylphosphorous triamide 六甲基亚磷酰三胺
HOAt	7-aza-1-hydroxybenzotriazole 7-氮-1-羟基苯并三唑
HOBT	1-hydroxybenzotriazole 1-羟基苯并三唑
Im	imidazol-1-yl or 1-imidazolyl 咪唑基
IPA	isopropyl alcohol

	异丙醇
IPCF(=IPCC)	isopropenyl chloroformate (isopropenyl chlorocarbonate)
	氯甲酸异丙烯酯
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
	六甲基二硅胺钾盐
LAH	lithium aluminum hydride
	锂铝氢
LDBB	lithium 4,4′-di-*t*-butylbiphenylide
	4,4′-二叔丁基联苯基锂
MAD	methylaluminumbis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxide)
	甲基双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧基)铝
MCPBA	*m*-chloropetoxybenzoic acid
	间氯过氧苯甲酸
MoOPH	oxodiperoxymolybdenum(pyridine) hexamethylphosphoramide
	氧代双过氧吡啶钼六甲基膦酰铵
ms	molecular sieves
	分子筛
MSA	methanesulfonic acid
	甲磺酸
MTB	methylthiobenzene
	甲硫苯
MTBE	*t*-butyl methyl ether
	叔丁基甲基醚
NBS	*N*-bromosuccinimide
	N-溴代丁二酰亚胺
$Ni(acac)_2$	nickel acetylacetonate
	双乙酰丙酮镍
NMM	*N*-methylmorpholine
	N-甲基吗啉
NMO	*N*-methylmorpholine *N*-oxide
	N-甲基吗啉氮氧化物
NMP	*N*-methylpyrrolidinone
	N-甲基吡咯烷酮
P	polymer support
	聚合物载体
Pc	phthalocyanine
	酞菁

PCC	pyridinium chlorochromate 吡啶铬酸盐
$PdCl_2(tpp)_2$	dichlorobis[tris(2-methylphenyl)phosphine]palladium 双[三(2-甲基苯基)膦]二氯化钯
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium 三(二亚苄基丙酮)二钯
PG	protective group:保护基团
PhI(OH)OTs	[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene 羟基对甲苯磺酰氧基碘化苯
PPL	porcine pancreatic lipase porcine pancreatic 脂酶
PPTS	puridinium *p*-toluenesulfonate 对甲苯磺酸吡啶鎓盐
proton sponge	1,8-bis(dimethylamino)naphthalene 1,8-双二甲胺基萘(质子海棉)
Pyr	pyridine 吡啶
$Rh_2(pfb)_4$	rhodium perfluorobutyrate 全氟丁酸铑
ScmCl	methoxycarbonylsulfenyl chloride 甲氧羰基磺酰氯
SMEAH	sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride 双(2-甲氧基乙氧基)铝氢化钠
Su	succinimidyl 丁二酰亚胺基
TAS-F	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate 三-(二甲胺基)-二氟三甲基硅酸锍盐
TBAF	tetrabutylammonium fluoride 四丁基氟化铵
TEA	triethylamine 三乙胺
TEBA or TEBAC	triethylbenzylammonium chloride 三乙基氯化苄基铵
TESH	triethylsilane 三乙基硅烷
TFA	trifluoroacetic acid 三氟乙酸

TFAA	trifluoroacetic anhydride 三氟甲酸酐
TFMSA or TfOH	trifluoromethanesulfonic acid 三氟甲磺酸
TfOH or TFMSA	trifluoromethanesulfonic acid 三氟甲磺酸
THF	tetrahydrofuran 四氢呋喃
THP	tetrahydropyran 四氢吡喃
TMEDA	*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethylethylenediamine *N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基乙二胺
TMOF	trimethyl orthoformate 原甲酸三甲酯
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate 四丙基过钌酸铵
TPP	tetraphenylporphyrin 四苯基卟啉
TPPTS	sulfonated triphenylphosphine 磺酰化三苯膦
TPS	triisopropylbenzensulfonyl chloride 三异丙基苯磺酰氯
$Tr^+BF_4^-$ or $Ph_3C^+BF_4^-$	triphenylcarbenium tetradfluoroborate 三苯基碳四氟硼酸盐
$TrS^-Bu_4N^+$	tetrabutylammonium triphenylmethanethiolate 四丁基(三苯甲硫醇)铵
Ts	toluenesulfonyl 对甲苯磺酰基

目　　录

缩写词　I

1　保护基在有机合成中的作用　1

2　羟基及1,2-二醇和1,3-二醇的保护　17
醚,23
酯,149
1,2-二醇和1,3-二醇的保护,201

3　苯酚和邻苯二酚的保护　246
苯酚的保护,249
醚,249
酯,276
邻苯二酚的保护,287
环缩醛和缩酮,287
环酯,290

4　羰基的保护　293
缩醛和缩酮,297
其他衍生物,348
二羰基化合物的单保护,364

5　羧基的保护　369
酯,373

酰胺和酰肼,442

6 硫醇的保护 **454**

硫醚,457

硫代酯,482

其他衍生物,487

7 胺基的保护 **494**

氨基甲酸酯,503

酰胺,550

特殊的 -NH 保护基,573

咪唑、吡咯、吲哚和其他芳香杂环的保护,615

酰胺 -NH 的保护,632

8 炔键≡CH 的保护 **654**

9 磷酸酯基团的保护 **660**

10 反应活性,试剂和反应活性表 **701**

反应活性,701

试剂,702

反应活性表,706

1 羟基的保护:醚,708

2 羟基的保护:酯,712

3 1,2-二醇和 1,3-二醇的保护,716

4 苯酚和邻苯二酚的保护,720

5 羰基的保护,724

6 羧基的保护,728

7 硫醇的保护,732

8 胺基的保护:氨基甲酸酯,736

9 胺基的保护:酰胺,740

10 胺基的保护:特殊的 -NH 保护基,744

索引 **748**

1

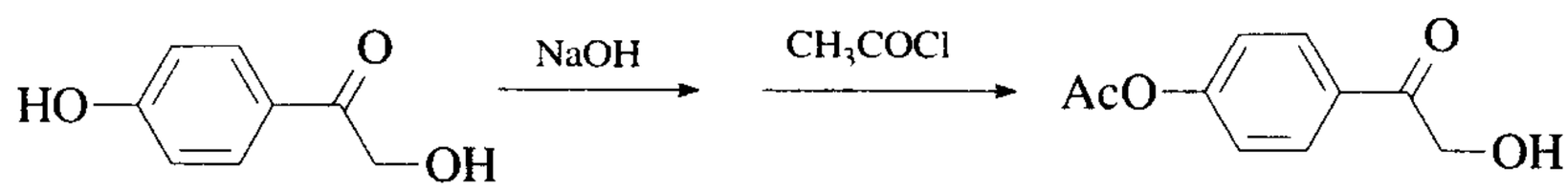
保护基团在有机合成中的应用

一个保护基团的性质

在一个多官能团化合物上要选择性地在某一个反应点上进行化学反应时，另外的官能团总是会要被临时屏蔽起来。许多保护基团也就是为此目的而发展起来并仍在发展着的。一个保护基团要满足一系列要求。它必须有选择地反应后高产率地生成一个被保护的底物以适于参加接下来所要进行的反应。保护基团必须高产率地通过与易于得到的无害试剂反应被选择性移去，这些试剂也不会进攻再生的官能团。保护基团将产生一个衍生物（不涉及新手性中心的生成），该衍生物是易于从伴随着它而形成或裂解的副产物中分离出来的。保护基团应该几乎不会产生外加的官能团特性以防止发生其它反应。所有这些因素都是必须考虑的，也没有一个保护基团可以被称为是最好的。目前的情况是，有人并不认同有机合成是一门科学和艺术的观点。一个多官能团化合物的合成工作是需要大量应用保护基团的，这也表明，离我们能够把有机合成说成是一个完美的有规律的方法还有很长的路要走。在构筑天然的和非天然的结构多样而又美妙的分子时有大量化学控制工作要做，多步保护和去保护的反应步骤也仍然是必需的。

历史的进展

在构筑一个底物时有限的几个保护基团并不能满足要求，大量的互补性的保护基团的确是需要的并且也的确是能够得到的。早期的合成中，化学家们选择一个已知对随后的反应也是稳定的标准的衍生物。在合成 Callistephin Chloride 时，1 中的酸羟基被以乙酸酯的形成加以保护。[1] 在银离子存在下，2 中脂肪族羟基被溴代糖苷中的溴离子取代。乙酸酯在最后一步由碱性水解除去，其它经典的裂解方式包括酸性水解（方程式 1）、还原（方程式 2）和氧化（方程式 3）。



1 2

(1) $ArO-R \rightarrow ArOH$

(2) $RO-CH_2Ph \rightarrow ROH$

(3) $RNH-CHO \rightarrow [RNHCOOH] \rightarrow RNH_3^+$

在碳水化合物领域中一些早期的工作显露出许多有关羰基和羟基的保护工作。如，葡萄糖的一个环状双丙酮化物被选择性地除去生成单丙酮化物。[2] 有一篇综述描述了在 1870 年合成龙胆二糖时用三苯甲基醚对伯醇和仲醇进行选择性保护的工作。[3]

新保护基团的发展

化学家们所从事的合成分子的结构日趋复杂，他们也发展出更令人满意的保护基团和更有效的进行保护和去保护的方法。四氢吡喃的缩醛在刚制备出来时，[4] 是通过酸性催化二氢吡喃的反应来保护一个羟基的。缩醛很易由温和的酸性水解裂解，但生成这个缩醛时又引入了一个新的手性中心。4-甲氧基四氢吡喃缩酮的生成就解决了这个问题。[5]

苄氧保护基的催化氢解是由 Bergmann 和 Zervas 所发展出的温和且有选择性的方法，[6] 可被用于裂解在肽合成中保护胺基所需的氨基甲酸苄酯。（$>NCO \rightarrow OCH_2C_6H_5 \rightarrow >NH$）。这个方法也已用于裂解一个稳定的烷基苄基醚，后者是保护烷基醇所用的。苄酯的裂解也可在中性条件下由催化氢解实行。

有三类选择性地除去保护基的方法引起人们注意，即“辅助性的”、电解法和光解法。举例来说明一下“辅助性除去”的方法，一个稳定的烯丙基官能团可被转变为一个易变的烯基醚官能团（方程式4）；[7] β-卤代烷氧基（方程式5）[8] 或β-硅基乙烷氧基衍生物（方程式6）[9] 衍生物可以通过对β-位的进攻而得以除去；一个稳定的邻硝基苯衍生物可还原为邻胺基化合物，再由亲核取代予以除去（方程式7）。[10]

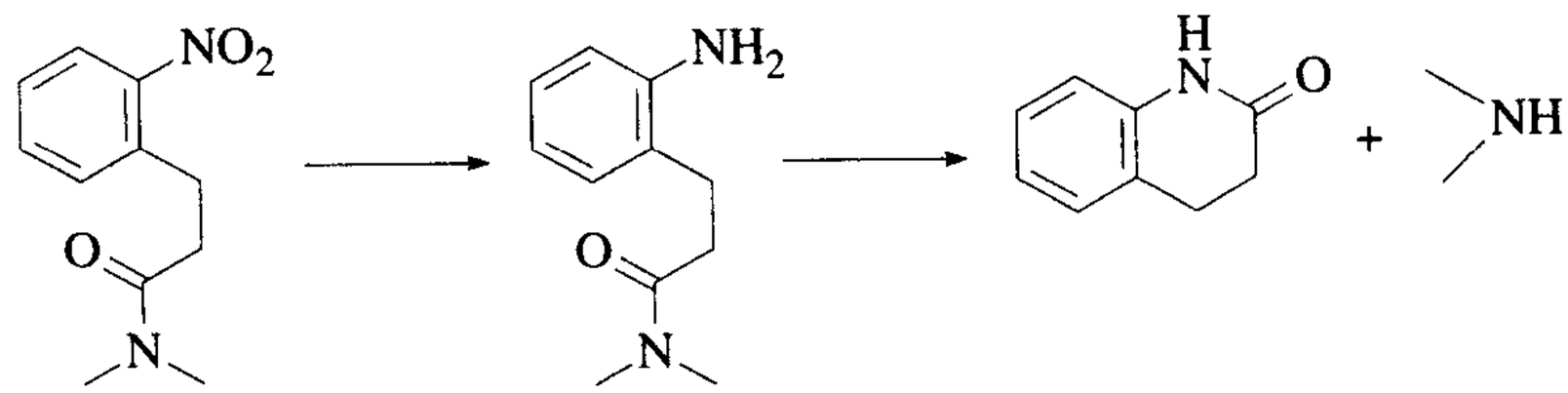
(4) $ROCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{t\text{-}BuO^-} [ROCH{=}CHCH_3] \xrightarrow{H_3O^+} ROH$

(5) $RO{-}CH_2{-}CCl_3 + Zn \longrightarrow RO^- + CH_2{=}CCl_2$

(6) $RO{-}CH_2{-}CH_2{-}SiMe_3 \xrightarrow{F^-} RO^- + CH_2{=}CH_2 + FSiMe_3$

R＝烷基，芳基，R′CO－，or R′NHCO－

(7)



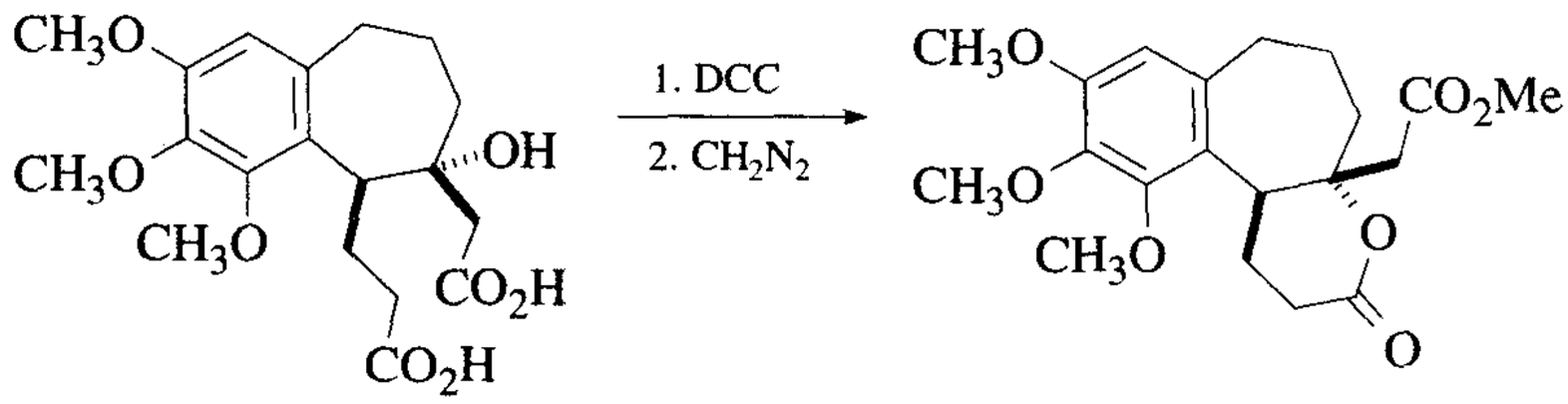
由“辅助除去”法进行裂解的新保护基团的设计是富有挑战性的并且值得研究。

通过电解氧化还原除去一个保护基团在某些场合下是很用的。其优点是可以避免使用化学氧化剂或还原剂（铬或铅盐；Pt 或Pd/C）。随官能团不同，还原裂解在 －1V ~ －3V（相应于 SCE）之间能以高产率地进行，氧化裂解则在 1.5V ~2V 之间也有很好的产率。有两个或更多在电化学性能上不稳定的保护基团的除去也是有选择性的，只要半电位 $E_{1/2}$ 有明显差别就可。在电势差为 0.25V 这一级时能看到很好的选择性结果。本书会在某些地方谈及被电解氧化或还原所除去的保护基团，由 Mairanovsky[11] 所撰写的一篇综述讨论了电化学除去保护基的这个主题。[12]

高产率的光裂解反应可对保护了的化合物（邻硝基苄基、苯甲酰甲基、硝基苯、基亚磺酰基等衍生物）在 254 ~ 350nm 处照射几小时得以实现。如，用来保护醇[13]、胺[14]和羧酸[15]的邻硝基苄基就能被光解除去。本书也会在某些地方谈及被光解除去的保护基团。另外，读者还可以参阅几篇综述性论文。[16~20]

保护操作中一个被广泛应用的方法是固相合成。[21~24] 这个方法的优点是只要一步简单的过滤操作，在多肽、核苷和多糖的自动化合成中特别有用。

Tamalen 在秋水仙碱合成中用到的内部保护也是一个合适的工作。[25]



本书中某个保护基的选择

选择一个专用保护基时，化学家们必须仔细考虑到所有的反应物，反应条件及在所设计的反应过程中会涉及到的所有官能团。首先，他要对所有的反应官能团作出评估，以确定哪些在所设定的反应条件下是不稳定的并需要加以保护。然后，他要看一下在反应图表中所列出的所有可能的保护基以决定某个保护基是能和反应条件相匹配的。这些考虑的导引可以在第 10 章中找到。（该章所列出的反应活性表是在 1979 年所制作时应用最为广泛的基团并得到 Corey 教授研究组成员的合作）。化学家还应查阅相关章节中所包含的完整的保护基并注意到它们的性质。将一个保护基去用于众多官能团的设想是非常可取的。（如，2,2,2-三氯乙基可保护羟基为醚，保护羧酸为酯，保护氨基为氨基甲酸酯）。当几个保护基要同时被除去时，用相同的保护基来保护不同的官能团是有益的。（如，保护醇和羧酸的苄基都可以氢解除去）。当需要选择性除去时，则要用到不同种类的保护基。（如，一个苄基醚可氢解除去，但对保护一个醇所用到的碱性水解是稳定的。烷基酯可由碱性水解裂解除去，但对保护一个羧酸时要用到的氢解是稳定的。）人们常常要从电子和立体的环境出发检查一下所选用的保护基，这些因素会对保护的生成和去除速率产生很大的影响 。一个明显的例子是羧酸叔醇酯远比伯醇酯难以生成或除去。

如果在本书中难以找到合适的保护基团,化学家还有其它几个选择:调整一下反应过程使官能团不再需要保护或使原来那个在程序中会起反应的保护基成为稳定的;重新设计合成,看是否有可能应用潜伏官能团[26](即,一个官能团是前体形式,如,苯甲醚是环己酮的前体。);在总的计划中合成一个新的保护基;或更好的是设计出新的不需要保护基的化学过程来。

有一些书本和章节的内容也和保护基化学有关。有的较为全面,[27,28] 有的则仅仅涉及有限的内容。保护基在三类主要的天然产物的合成中是特别显得重要的,即多肽[22],糖[23]和聚核苷酸[24]化学,在包括自动化程序的固相合成中也有明显的优势[22-24]。酶在官能团的保护和去保护中的应用也已有综述发表。[29] 有关硅醚的选择性去保护的综述也是值得注意的。[30]

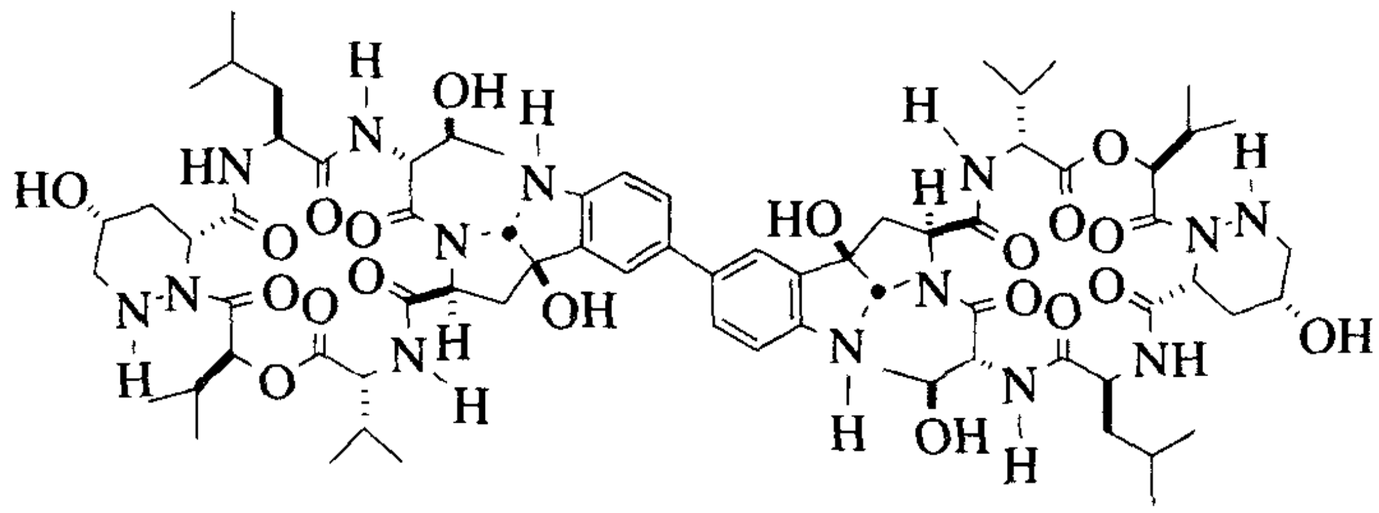
复杂物质的合成:保护基的选择、引入和除去的两个例子(在 Himastatin 和 Palytoxin 中的应用)

Himastatin 的合成

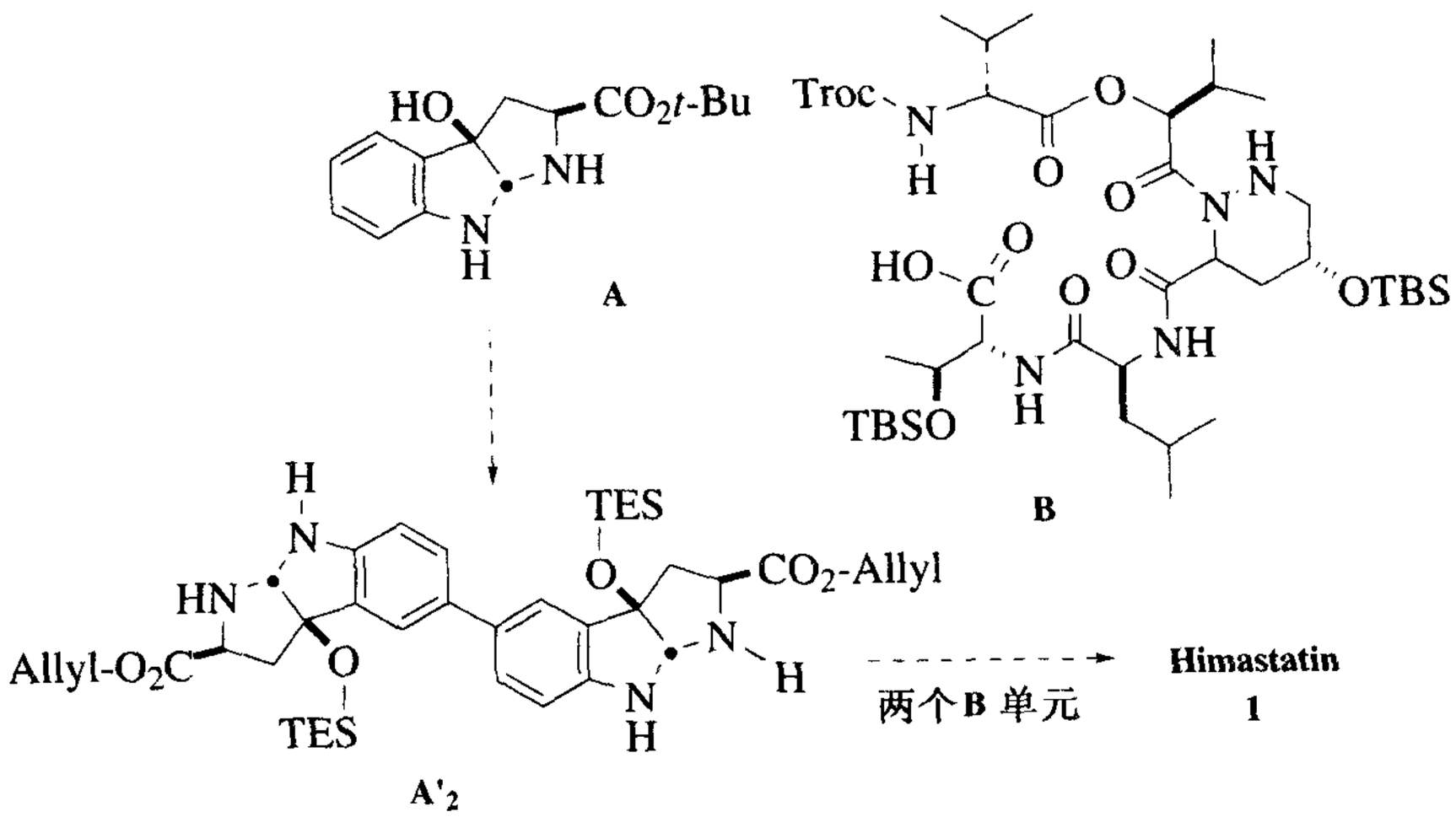
Himastatin **1**,分子式 $C_{72}H_{104}N_{14}O_{20}$,是从产于印度 Himachal Pradesh 邦的一个放线菌系(ATCC)中分离出的,这是一个活性微生物种,可用于一些肿瘤体系的探针。[31] 它有一个全新的双吲哚结构,分子两半部分是相同的。每半个部分都包含一个环状的肽酯,肽酯中有 L-色氨酰基单元、D-苏氨酸、L-亮氨酸、D-(*R*)-5-羟基哌嗪酸、(*S*)-2-羟基异戊酸和 D-缬氨酸。Himastatin 的合成,[32] 包括吡咯并吲哚部分(**A**),**A** 再转化为双吲哚单元($\mathbf{A}'_2$);肽酯(**B**)部分的合成。二组分 **B** 再和 $\mathbf{A}'_2$ 相接;然后环化形成 Himastatin,整个合成过程可以看到涉及保护基功能的某些重要的方面。下面的简述集中于合成中用到的保护基工作。

单元 A(Scheme 1)

第一个课题是要将 L-色氨酸转变为一个衍生物,后者能转化为吡咯并吲哚 **3**,**3** 有一个 *cis* 骈环,羧基和羟基呈 *syn* 排列。该过程可由 **scheme 1** 所示,**e** 是关键的一步。经各种尝试后发现,色氨酸氨基上的三苯甲基和羧基上的叔丁基在以高产率得到 *cis*,*syn* 关系的立体选择性氧化环化反应中是能够应用的。



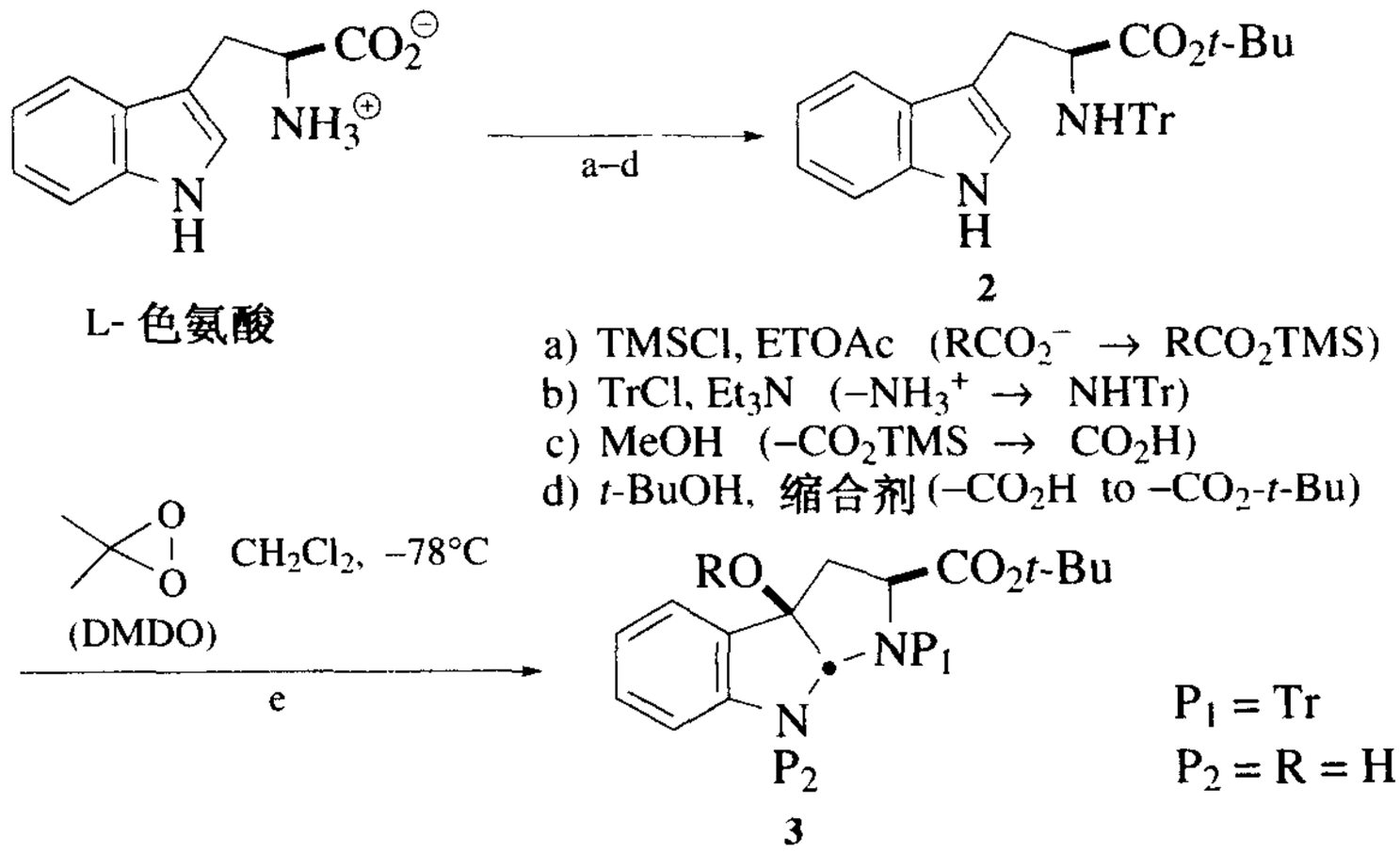
Himastatin
1



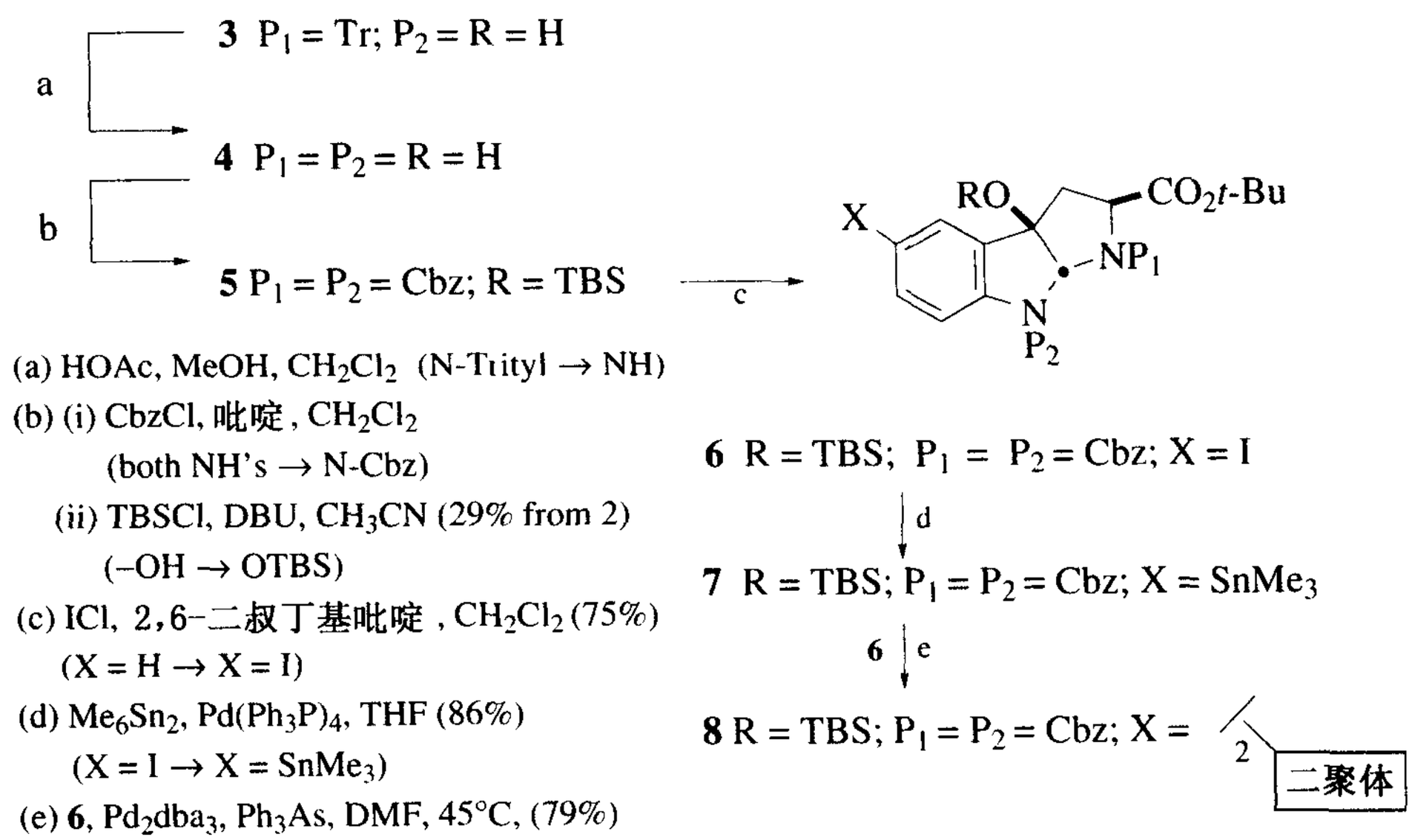
双吲哚单元 A′$_2$(scheme 2 和 3)

3 到 8 的转化如 **scheme 2** 所示。三苯甲基(体积大,对接下来的反应步骤中的酸性条件极为敏感)从 N 上除去,两个 N 原子均由 Cbz 予以保护。叔羟基以极有效的 TBS 基保护被证明对后续的芳香亲电取代反应(5 到 6)和 Stille 偶联反应(6 + 7→ 8)是必需的。

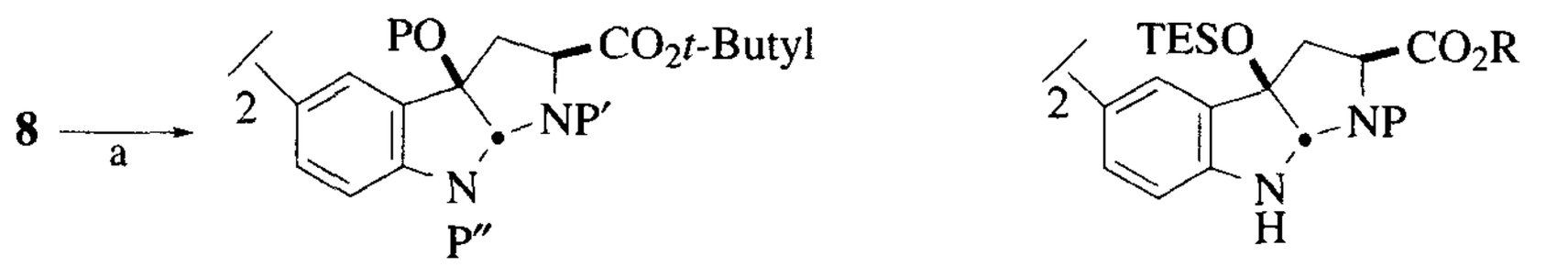
TBS 基然后由更易消去的 TES 基所取代(**scheme 3** 中的 **a**,**b** 两步)以使 Himastatin 的合成最后一步成为可行。在双吲哚单元和肽酯单元结合之前,8 中的两个 N 和羧基的保护状态还需作进一步改变(**scheme 2** 和 **scheme3**)。两个 N 上的 Cbz 保护基被除去,更活泼的四氢吡咯 N 用 FMOC 基保护。羧基上的叔丁基换成烯丙基。(较小的烯丙基对后面 15 中相邻的四氢吡咯氮和 24 中的苏氨酸羧基的缩合是需要的,烯丙基同时还可以被$(Ph_3P)_4Pd$-$PhSiH_3$ 所除去,在该条件下许多保护基,当然也包括 **scheme 6** 25 中的其它保护基都是稳定的。回到 **scheme 3** 来看,两个四氢吡咯氮上的 FMOC 基被除去后生成 15。



Scheme 1



Scheme 2



9 P = H; P′ = P″ = Cbz

b

10 P = TES; P′ = P″ = Cbz

c

11 P = TES; P′ = P″ = H

d

12 P = TES; P′ = FMOC; P″ = H

e

13 P = FMOC; R = H

f

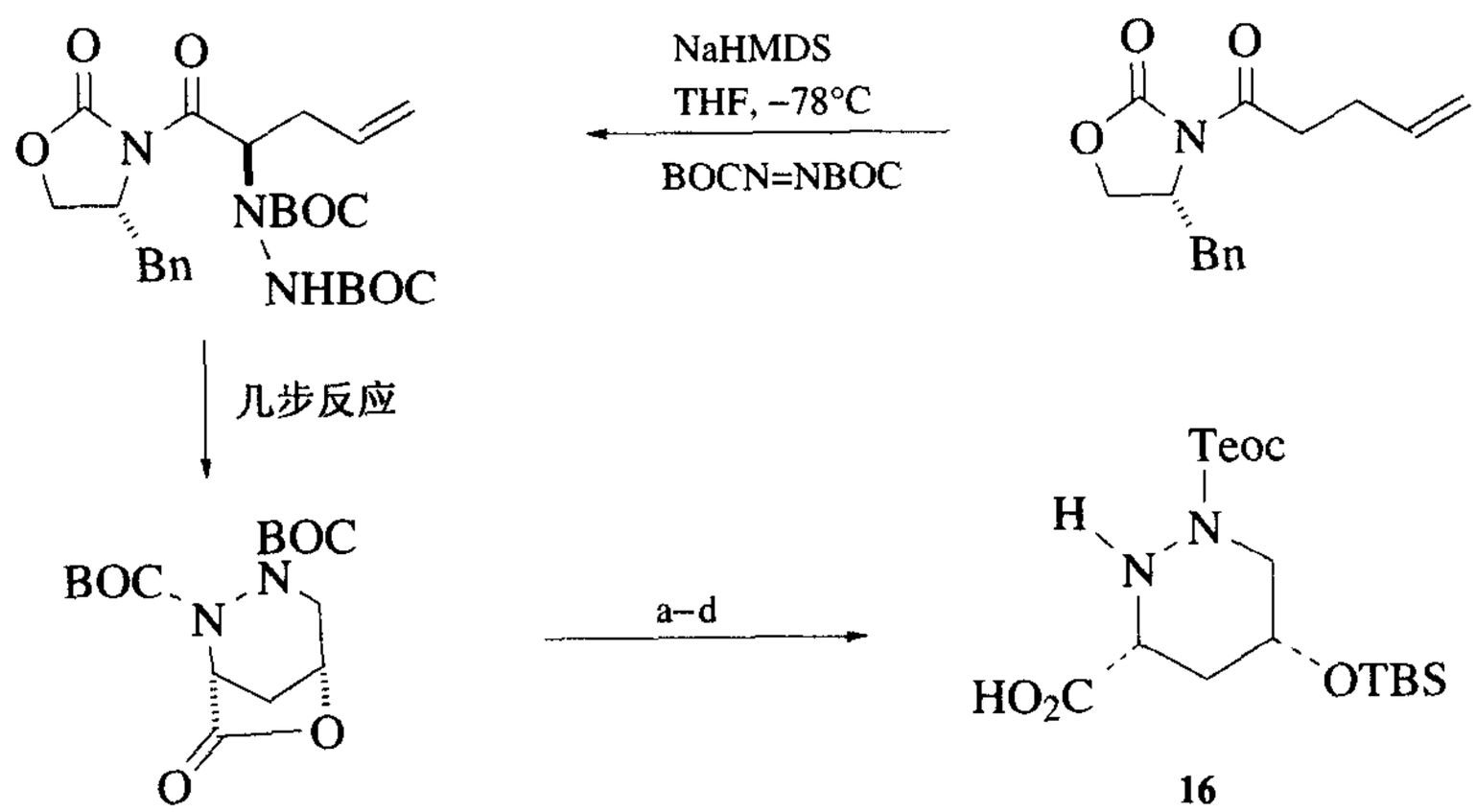
14 P = FMOC; R = allyl

g

15 P = H; R = allyl

(a) TBAF, THF (91%) (TBSO– → HO–)
(b) TESCl, DBU, DMF (92%) (HO– → TESO–)
(c) H_2, Pd/C, EtOAc (100%) (both NCbz's → NH)
(d) FMOC-HOSU, 吡啶, CH_2Cl_2 (95%) (NH → NFMOC)
(e) TESOTf, 二甲基吡啶, CH_2Cl_2 (–CO_2–*t*-Bu → –CO_2H)
(f) 烯丙醇, DBAD, Ph_3P, CH_2Cl_2 (90% from **12**) (–CO_2H → –CO_2–烯丙基
(g) 哌啶, CH_3CN (74%) (NFMOC → NH)

Scheme 3

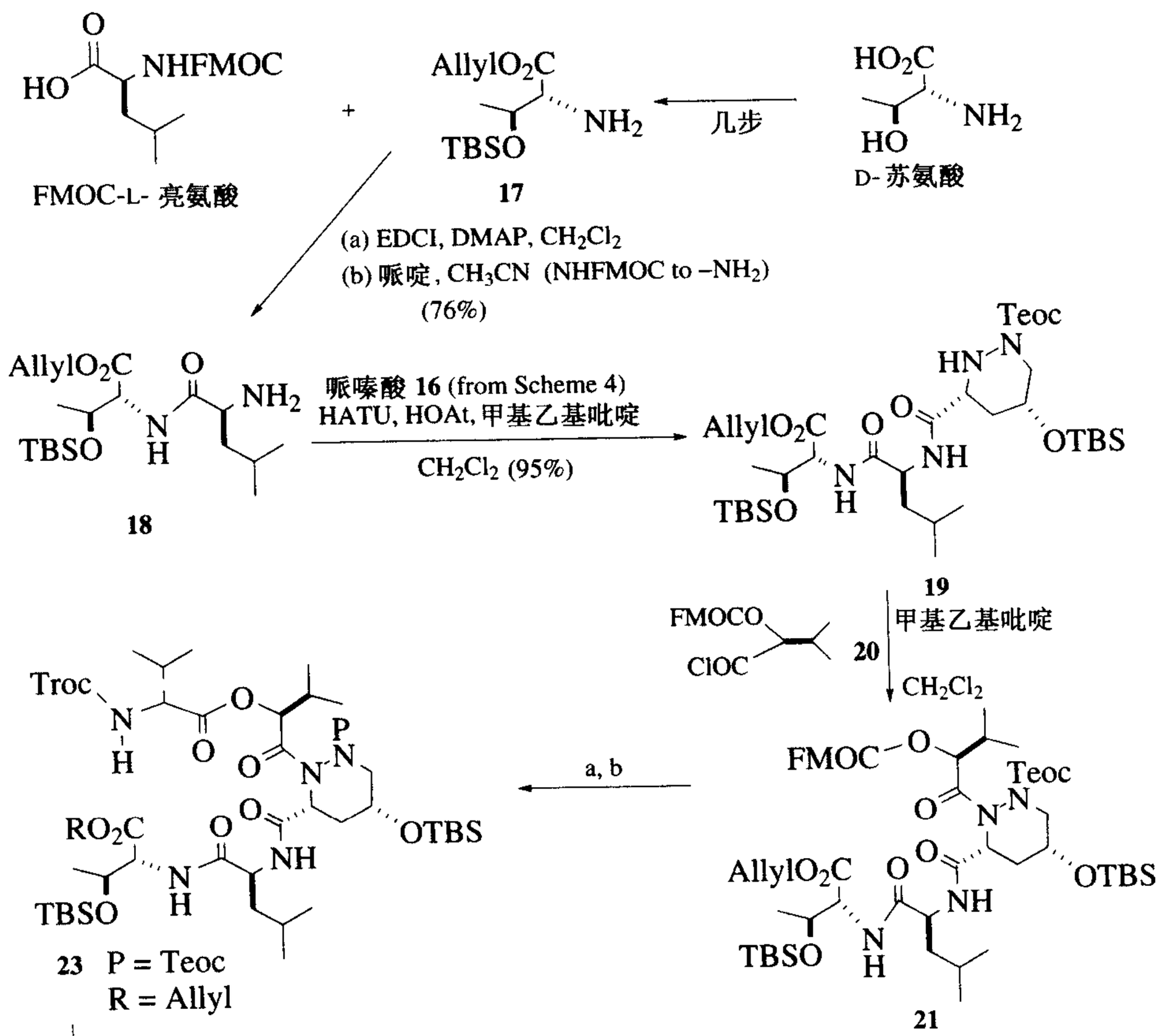


(a) TFA (both –NBOC's → NH)
(b) TeocCl, 吡啶 (–NH → NTeoc)
(c) LiOH (内酯→ –CO_2^- + HO–)
(d) TBSOTf, 二甲基吡啶 (–OH → –OTBS)

Scheme 4

肽酯单元 B(scheme 4 和 scheme 5)

这些步骤在肽的合成时都有普遍性和标准性。注意看一下 5-羟基哌嗪酸。其合成很有意思,以 BOC 形式被保护的两个氮原子在同一步被引入。除去 BOC 基,离羧基最远的 N 被选择性地转为 N-Teoc 基,接着内酯和羟基上的 TBS 保护基被水解除去,形成**16** 中的派嗪酸部分,该部分与二肽**18** 结合时是稳定的(**scheme 5**)。由于**18** 中亮氨酸部分的 NH_2 基的活性与**16** 中哌嗪上的—$N_\alpha H$ 相

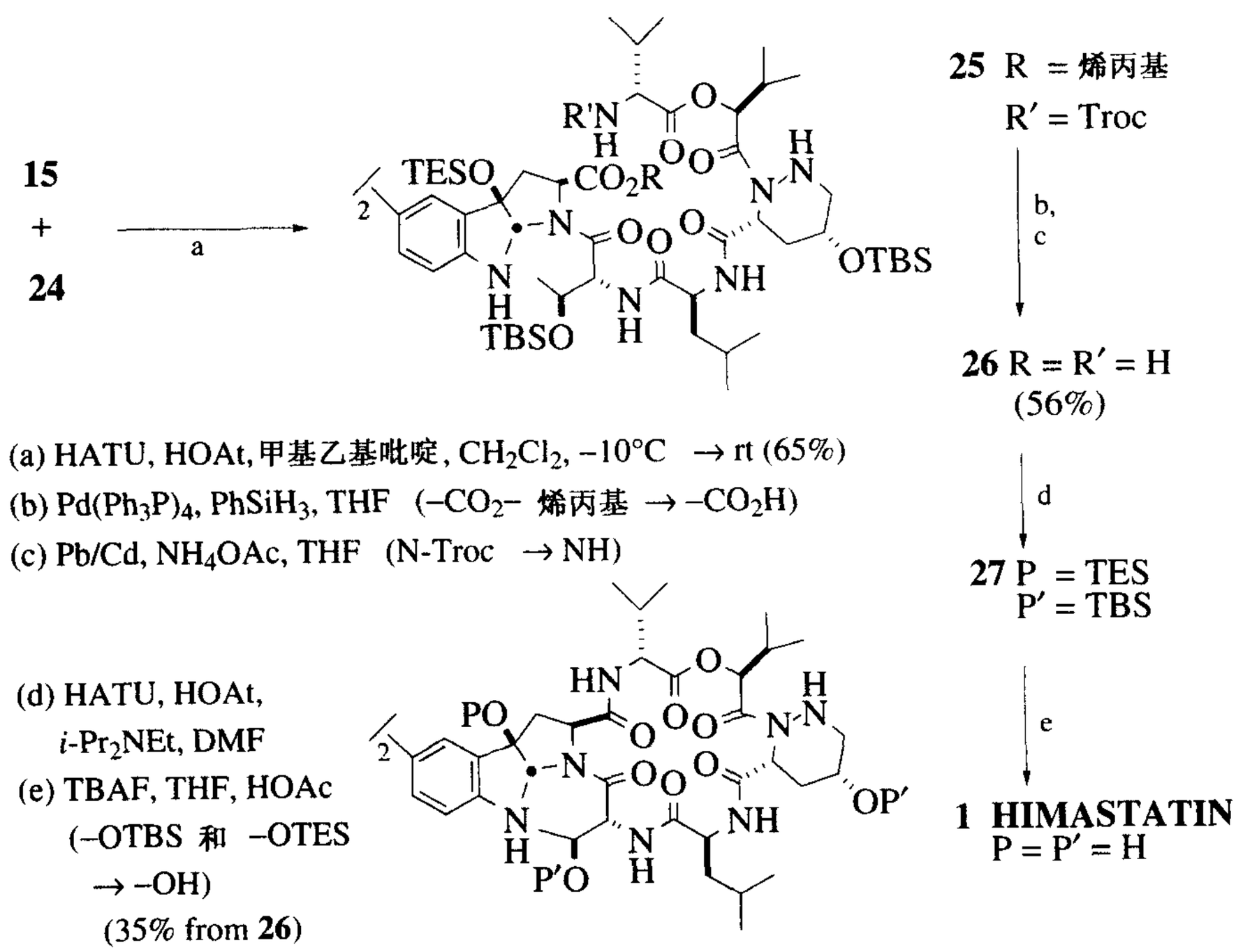


Scheme 5

比较是足够强的，所以当 **18** 和 **16** 缩合生成 **19** 时哌嗪 NH 是不必保护的。在接下来的一步反应中（**19** + **20** → **21**），有点位阻的 NH 与 **20** 中的酰氯缩合。注意，**20** 中的羟基以 FMOC 基得到保护，这在一般羟基的保护中不常见到。该羟基上的保护要求能在除去时对原有的—COO—烯丙基、N-Teoc、OBS 基没有影响（**21** + **22** → **23** 的反应）。FMOC 基可被哌啶除去，它能满足这个要求。缬氨酸上 N 的保护用 Troc 基是基于被除去时不会影响到 OTBS 基和 OTES 基，同时也考虑到从—COO—烯丙基移去烯丙基时应有的稳定性（该去保护易于由 $Pd(PPh_3)_4$ 来实现）。

Himastatin 1 (scheme 6)

合成中缩合剂和反应条件的选择应用是极为重要的。[33] HATU-HOAt[34] 在最后的几步中很有价值。**24** 中苏氨酸的羟基和双吲哚化合物 **15** 中的四氢吡咯氮结合生成 **25**。从色氨酸羧基中除去烯丙基和从缬氨酸中除去 Troc 基后接着缩合（大环化）给出 **27**。用 F^- 移去 6 个硅基（2 个是位阻较大的 TES 基，4 个是较易移去的 TBS）后得到 Himastatin。



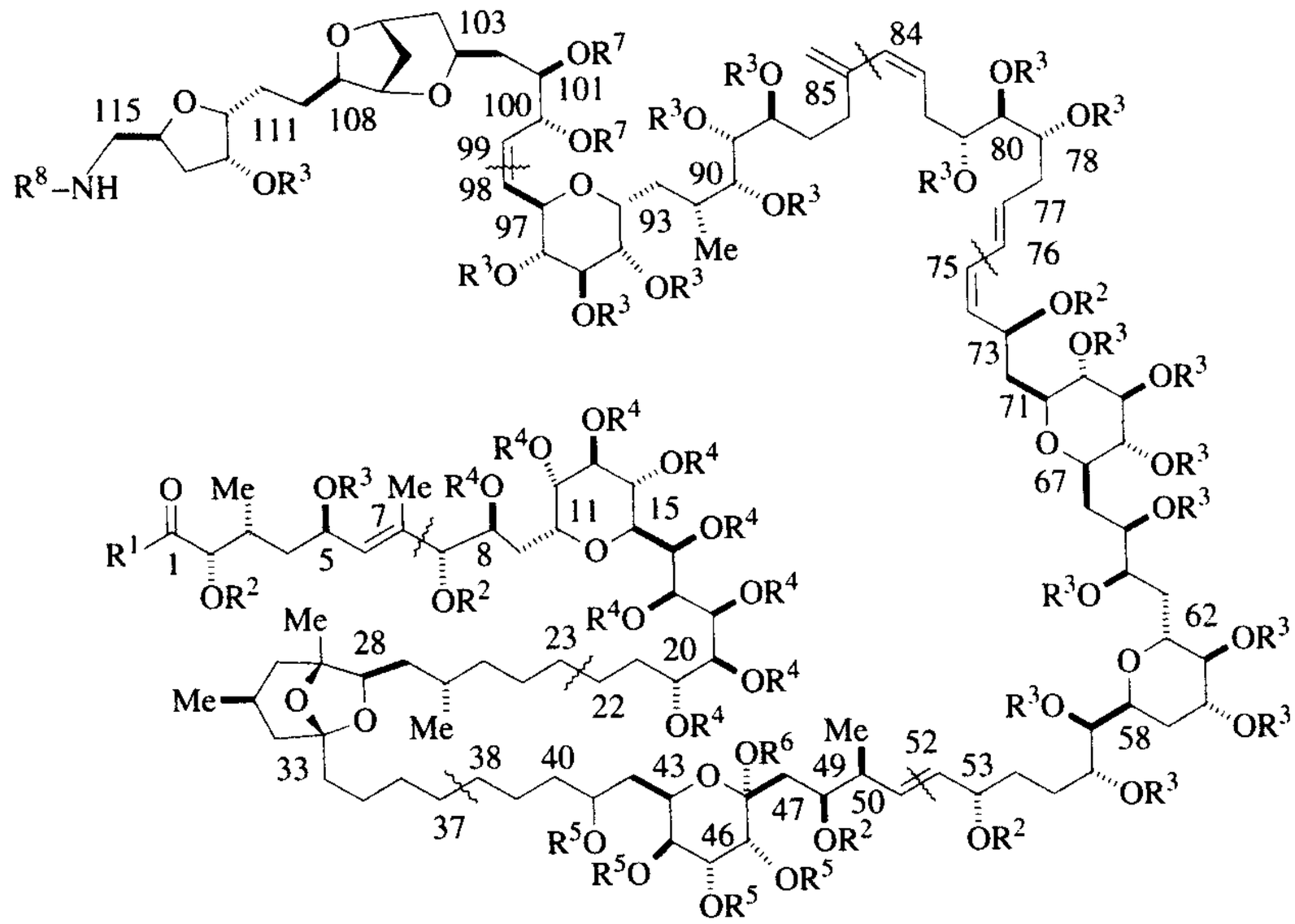
Scheme 6

沙海葵毒素酸(Palytoxin Carboxylic Acid)的合成

沙海葵毒素酸 **1**,$C_{123}H_{213}NO_{53}$($R^1 \sim R^8$:H)是沙海葵毒素$C_{129}H_{223}N_3O_{54}$的衍生物,有 41 个羟基,一个胺基,一个缩酮,一个半缩酮和一个羟基,加上几个双键和醚基链接。

其全合成是通过合成 8 个不同的片段而实现的,每个片段都大量用到保护技术。接下来片段之间以被保护的形式偶联起来。

每个片段中保护基的选择基于如下三点:(a) 能实现每个片段的合成;(b) 能用于各种片段的偶联;(c) 能适应除去 42 个砌块时用到的反应条件以完成



1: $R' = OMe$, $R^2 = Ac$, $R^3 = (T\text{-}Bu)Me_2Si$, $R^4 = 4\text{-}MeOC_6H_4CH_2$, $R^5 = Bz$, $R^6 = Me$, $R^7 =$ 丙酮化物, $R^8 = Me_3SiCH_2CH_2OCO$

2: 沙海葵毒素酸: $R^1 = OH$, $R^2 - R^8 = H$

图 1. 沙海葵毒素酸

沙海葵毒素酸未保护的原型(这些反应条件必须是已被去保护了官能团对接下来的去砌块的反应也是稳定的)。Kishi 在完全被保护的沙海葵毒素酸的 42 个官能团中只用了 8 种不同的保护基(图 1)。其它几个保护基被用于合成最终的基团和 8 个不同片段之间的偶联顺序反应。通过 5 个不同的方法除去所有的保

护基后完成了合成工作。接下来看一下这些基团的选择性、生成和除去。

合成 C(1) -C(7) 片段时,C(1) 上的羧基以甲酯的形式保护。C(5) 羟基以 TBS 基保护。选择这个硅功能基是由于它能改善由Ni(Ⅱ)/Cr(Ⅱ)促进酶在C(1) -C(7) 片段和 C(8) -C(51) 片段之间发生偶联反应的产率和立体化学。9 个羟基以 MPM 醚保护,这个基团在合成 C(8) -C(22) 片段时是稳定的,最终可用 DDQ 处理后氧化除去。

C(2) 羟基以乙酸酯保护,因为 C(2) 上的 MPM 醚的裂解被证明是非常慢的。在合成分子的右半部分 C(52) -C(115) 时乙酸酯也被用于保护 C(73) 上的羟基,而无论是 MPM 醚还是 TBS 醚对此都不能令人满意。因为 C(73) 上用 DDQ 氧化裂解 MPM 醚时导致C(78) -C(73) 上的 *cis-trans* 二烯醇被氧化为 *cis-trans* 二烯酮。若用 TBS 醚保护,将引起 C(53) -C(75) 与 C(76) -C(115) 之间的 Suzuki 偶联反应太慢[C(75) 上是烯基碘]。合成 C(38) -C(51) 片段时,C(49) 羟基同样用乙酸酯保护以阻止 C(46) 发生的苯甲酯迁移。C(8) 和 C(53) 上的羟基以乙酸酯形式保护则是出于实验的可操作性。苯甲酸酯比乙酸酯的吸电性更强,可用于 C(46) 上的羟基以防止 C(43) 和 C(51) 在合成片段 C(38) -C(51) 时发生的螺缩酮化反应。C(46) 上的苯甲酸酯保护还增加了 C(47) 上甲氧基(半缩酮)在酸性裂解条件下的稳定性。在合成 C(38) -C(51) 片段时用苯甲酸酯而非乙酸酯则是因为它们是稳定的并且在提纯和检测时有更好的发色性。

另外几个保护基用于 8 个不同片段的偶联。THP 用于 C(8) -C(22) 片段中 C(8) 上的羟基;TBDPS 则用于 C(23) -C(37) 片段中 C(37) 上的羟基。在 MPM 基存在时,TBDPS 基最好用$Bu_4N^+F^-$/THF除去。C(8) -C(37) 片段和 C(38) -C(51) 片段偶联后 C(8) 上的 THP 醚用 PPTS 在甲醇-醚溶液中于 42℃下除去,而此时 C(28) -C(33) 片段上的双环缩酮和 C(43) -C(47) 上的环状缩酮将仍然存在。[正如先前曾提到的,这些缩酮可以忍受这些酸性条件是由于C(46) 上的苯甲酸酯产生的吸电子效应]。C(49) -C(51) 中存在的一个环状丙酮缩合物(1,3-二氧六环)在这一步被除去并在C(8) -C(51) 片段和 C(1) -C(7) 片段之间进行偶联之前再次产生(用丙酮/PPTS)。这些片段偶联生成 C(1) -C(51) 后,C(8) 上新的羟基以乙酸酯保护。C(49) -C(51) 上的丙酮缩合物再次除去而不会影响到 C(28) -C(33) 上的双环缩酮和 C(43) -C(47) 上的环状缩酮,这也是由于 C(46) 上苯甲酸酯产生的稳定化作用所致。

从片段 C(77) -C(84) 和 C(85) -C(115) 合成 C(77) -C(115) 的过程包括从 C(85) 上的二硫缩醛 $RCH(SEt)_2$ 以稳和的氧化去砌块法($I_2/NaHCO_3$,丙酮,水)还原出醛基和以 MMTr 基保护 C(77) 上的羟基。C(77) 上的 MMTr 醚

接下来转变为一个伯醇时（PPTS/CH_3OH/CH_2Cl_2，rt）不会影响到 C(19)上的 TBS 醚或C(100)－C(101)上的环状丙酮缩合物。

C(100)－C(101)上的二羟基用丙酮缩合物保护，它对生成C(98)－C(99)顺式双键时所要用到的 Wittig 反应和构建 C(99)－C(115)片段到完全保护的**1**时所用的所有条件都是稳定的。

C(115)胺基以胺基甲酸三甲基硅基乙基酯（$Me_3SiCH_2CH_2OCONHR$）保护，该基团对合成所用条件和除去 TBS 醚时所用的条件都是稳定的。

这样，在沙海葵毒素酸中存在的 42 个官能团（39 个羟基，一个二醇，一个胺基和一个羧酸）被 8 种不同的官能团所保护，它们是：一个甲基酯（—CO_2H）、5 个乙酯酯（—OH）、20 个 TBS 醚（—OH）、9 个 MPM 醚（—OH）、4 个苯甲酸酯（—OH）和一个甲基醚（一个半缩酮上的 OH）、一个丙酮缩合物（1,2-二醇）和一个三甲基硅基乙基酯（—NH_2）。

保护基依下列程序所得的 5 个方法除去：

1. 除去 MPM 醚：DDQ/Bu^tOH/CH_2Cl_2/磷酸酯缓冲液 pH 7.0，4.5h。
2. 除去丙酮缩合物：1.18*M* $HClO_4$/THF，25℃，8 天。
3. 乙酸酯和苯甲酸酯水解：0.08*M* LiOH/H_2O/MeOH/THF，25℃，20h。
4. 除去 TBS 醚和胺基甲酸酯：Bu_4N^+ F^-/THF，22℃，18h→THF/DMF，22℃，72h。
5. 不再被 C(46)上的苯甲酸酯所稳定的 C(47)上的甲基缩酮的水解：HAc/H_2O，22℃，36h。

该次序的排列是由于 DDQ 处理将不会氧化在 C(73)上去保护了的烯丙基醇，C(47)上的半缩酮在第 3 步中的碱性水解条件下也仍将得到保护。

因此，对 12 个不同保护基的精细选择、引入和除去在成功地对沙海葵毒素酸的全合成中（图 1，**2**）发挥了主要作用。

1. A. Robertson and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1460 (1928).
2. E. Fischer, *Ber.*, **28**, 1145–1167 (1895); see p. 1165.
3. B. Helferich, *Angew. Chem.*, **41**, 871 (1928).
4. W. E. Parham and E. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4187 (1948).
5. C. B. Reese, R. Saffhill, and J. E. Sulston, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3366 (1967).
6. M. Bergmann and L. Zervas, *Chem. Ber.*, **65**, 1192 (1932).
7. J. Cunningham, R. Gigg, and C. D. Warren, *Tetrahedron Lett.*, 1191 (1964).
8. R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, and H. Vorbruggen; *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 852 (1966).
9. P. Sieber, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2711 (1977).
10. I. D. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, 555 (1979).
11. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
12. See also M. F. Semmelhack and G. E. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5139 (1972).
13. S. Uesugi, S. Tanaka, E. Ohtsuka, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2396 (1978).
14. S. M. Kalbag and R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 440 (1975).
15. L. D. Cama and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8006 (1978).
16. V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1–26 (1980).
17. P. G. Sammes, *Quart. Rev., Chem. Soc.*, **24**, 37–68 (1970); see pp. 66-68.
18. B. Amit, U. Zehavi, and A. Patchornik, *Isr. J. Chem.*, **12**, 103–113 (1974).
19. V. N. R. Pillai, "Photolytic Deprotection and Activation of Functional Groups," *Org. Photochem.*, **9**, 225–323 (1987).
20. V. Zehavi, "Applications of Photosensitive Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **46**, 179–204 (1988).
21. (a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149 (1963); (b) P. Hodge, *Chem. Ind. (London)*, 624 (1979); (c) C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 327 (1978); (d) E. C. Blossey and D. C. Neckers, Eds., *Solid Phase Synthesis*, Halsted, New York, 1975; P. Hodge and D. C. Sherrington, Eds., *Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1980 (A comprehensive review of polymeric protective groups by J. M. J. Fréchet is included in this book); (e) D. C. Sherrington and P. Hodge, *Synthesis and Separations Using Functional Polymers*, Wiley-Interscience, New York, 1988.
22. **Peptides**: (a) M. W. Pennington and B. M. Dunn, Eds., *Methods in Molecular Biology, Vol 35: Peptide Synthesis Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, 1994, pp. 91–169; (b) G. Grant, Ed., *Synthetic Peptides*, W. H. Freeman & Co.; New York, 1992; (c) *Novabiochem 97/98, Catalog*, Technical Section S1-S85 (this section contains many valuable details on the use and manipulation of protective groups in the amino acid–peptide area); (d) J. M. Stewart and J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d ed., Pierce Chemical Company, Rockford, IL, 1984; (e) E. Atherton and R. C. Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach*, Oxford-IRL Press, New York, 1989; (f) R. Epton, Ed., *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis: Peptides, Polypeptides and Oligonucleotides; Collected Papers, First International Symposium: Macro-Organic Reagents and Catalysts*, SPCC, U.K., 1990; R. Epton, Ed., *Collected Papers, Second International Symposium*,

Intercept Ltd, Andover, U.K., 1992; (g) V. J. Hruby and J.-P. Meyer, "The Chemical Synthesis of Peptides," in *Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins*, S. M. Hecht, Ed., Oxford University Press, New York, 1998, Chapter 2, pp. 27–64.

23. **Oligonucleotides**: (a) S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **48**, 2223 (1992); **49**, 1925 (1993); **49**, 6123 (1993); **49**, 10441 (1993); (b) J. W. Engels and E. Uhlmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 716 (1989); (c) S. L. Beaucage and M. H. Caruthers, "The Chemical Synthesis of DNA/RNA," in *Bioorganic Chemistry: Nucleic Acids*, S. M. Hecht, Ed., Oxford University Press, New York, 1996, Chapter 2, pp. 36–74.
24. **Oligosaccharides**: (a) S. J. Danishefsky and M. T. Bilodeau, "Glycals in Organic Synthesis: The Evolution of Comprehensive Strategies for the Assembly of Oligosaccharides and Glycoconjugates of Biological Consequence," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1380 (1996); (b) P. H. Seeberger and S. J. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 685 (1998); (c) P. H. Seeberger, M. T. Bilodeau, and S. J. Danishefsky, *Aldrichchimica Acta*, **30**, 75 (1997); (d) J. Y. Roberge, X. Beebe, and S. J. Danishefsky, "Solid Phase Convergent Synthesis of *N*-Linked Glycopeptides on a Solid Support," *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3915 (1998); (e) B. Frasier-Reid, R. Madsen, A. S. Campbell, C. S. Roberts, and J. R. Merritt, "Chemical Synthesis of Oligosaccharides," in *Bioorganic Chemistry: Oligosaccharides*, S. M. Hecht, Ed., Oxford University Press, 1999, Chapter 3, pp. 89–133; (f) K. C. Nicolaou and N. J. Bockovich, "Chemical Synthesis of Complex Carbohydrates," in *Bioorganic Chemistry: Oligosaccharides*, S. M. Hecht, Ed., Oxford University Press, 1999, Chapter 4, pp. 134–173.
25. E. E. van Tamelen, T. A. Spencer, Jr., D. S. Allen, Jr., and R. L. Orvis, *Tetrahedron*, **14**, 8 (1961).
26. D. Lednicer, *Adv. Org. Chem.*, **8**, 179–293 (1972).
27. (a) H. Kunz and H. Waldmann, "Protecting Groups," in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, Ed., Pergamon Press, Oxford, U.K., 1991, Vol. 6, 631–701; (b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Theime Verlag, Stuttgart and New York, 1994; (c) J. F. W. McOmie, Ed., *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum, New York and London, 1973.
28. *Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, *Collect. Vols. I–IX*, 1941–1998, **75**, 1997; W. Theilheimer, Ed., *Synthetic Methods of Organic Chemistry*, S. Karger, Basel, Vols 1–52, 1946–1997; E. Müller, Ed., *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vols. 1–21f, 1958–1995; *Spec. Period. Rep.: General and Synthetic Methods*, Royal Society of Chemistry, **1–16** (1978–1994); S. Patai, Ed., *The Chemistry of Functional Groups*, Wiley-Interscience, Vols. 1–51, 1964–1997.
29. (a) H. Waldmann and D. Sebastian, "Enzymatic Protecting Group Techniques," *Chem. Rev.*, **94**, 911 (1994); (b) K. Drauz and H. Waldmann, Eds., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, VCH, 1995, Vol. 2, 851–889.
30. T. D. Nelson and R. D. Crouch, "Selective Deprotection of Silyl Ethers," *Synthesis*, 1031 (1996).
31. (a) K.-S. Lam, G. A. Hesler, J. M. Mattel, S.W. Mamber, and S. Forenza, *J. Antibiot.*, **43**, 956 (1990); (b) J. E. Leet, D. R. Schroeder, B. S. Krishnan, and J. A. Matson, *ibid.*, **43**, 961 (1990); (c) J. E. Leet, D. R. Schroeder, J. Golik, J. A. Matson, T. W.

Doyle, K. S. Lam, S. E. Hill, M. S. Lee, J. L. Whitney, and B. S. Krishnan, *ibid.* **49**, 299 (1996); (d) T. M. Kamenecka and S. J. Danishefsky, "Studies in the Total Synthesis of Himastatin: A Revision of the Stereochemical Assignment," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2993 (1998).

32. T. M. Kamenecka and S. J. Danishefsky, "The Total Synthesis of Himastatin: Confirmation of the Revised Stereostructure," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2995 (1998). We thank Professor Danishefsky for providing us with preprints of the himastatin communications here and in ref. 31(d).
33. (a) J. M. Humphrey and A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, **97**, 2241 (1997); (b) A. Ehrlich, H.-U. Heyne, R. Winter, M. Beyermann, H. Haber, L. A. Carpino, and M. Bienert, *J. Org. Chem.*, **61**, 8831 (1996).
34. HOAt, 7-aza-1-hydroxybenzotriazole; HATU (CAS Registry No. 148893-10-1), *N*-[(dimethylamino) (3*H*-1,2,3-triazolo(4,5-*b*)pyridin-3-yloxy)methylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate, previously known as *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate. [Note: Assignment of structure to HATU as a guanidinium species rather than as a uronium species, i.e., attachment of the $(Me_2NC{=}NMe_2)^+$ unit to N_3 of 7-azabenzotriazole 1-*N*-oxide instead of to the *O*, is based on X-ray analysis (ref. 33b)].
35. R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, YOSHITO KISHI, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, and M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7530–7533 (1989). [See also *idem.*, *ibid.*, **111**, 7525–7530 (1989).]

2

羟基及1,2-二醇和1,3-二醇的保护

醚 23

甲基,23

取代的甲基醚 27

甲氧基甲基,27

甲硫基甲基,33

(苯基二甲基硅基)甲氧基甲基,35

苄氧基甲基,36

对-甲氧基苄氧基甲基,37

对-硝基苄氧基甲基,38

邻-硝基苄氧基甲基,38

(4-甲氧基苄氧基)甲基,38

邻-甲氧基酚甲基,39

叔丁氧基甲基,39

4-戊烯氧基甲基,40

硅氧基甲基,41

2-甲氧基乙氧基甲基,41

2,2,2-三氯乙氧基甲基,44

双(2-氯乙氧基)甲基,44

2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,45

苯氧基甲基,48

四氢吡喃基,49

3-溴四氢吡喃基,54

四氢噻喃基,54

1-甲氧基环己基,54

4-甲氧基四氢吡喃基,54

4-甲氧基四氢噻喃基,55

S,*S*-二氧4-甲氧基-四氢噻喃基,55
1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基,55
1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基,56
1,4-二噁烷-2-基,57
四氢呋喃基,57
四氢噻吩基,58
2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基,58

取代的乙基醚 59
1-乙氧基乙基,59
1-(2-氯乙氧基)乙基,60
1-[2-(三甲硅基)乙氧基]乙基,61
1-甲基-1-甲氧乙基,61
1-甲基-1-苄氧乙基,62
1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基,62
1-甲基-1-苯氧乙基,63
2,2,2-三氯乙基,63
1,1-二甲氧基苯基-2,2,2-三氯乙基,63
1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基,64
2-三甲硅基乙基,64
2-(苄硫)乙基,65
2-苯硒乙基,65
叔丁基,65
烯丙基,67
炔丙基,74
对氯苯基,74
对甲氧基苯基,75
对硝基苯基,76
2,4 二硝基苯基,76
2,3,5,6 四氟-4-(三氟甲基)苯基,76
苄基,76

取代的苄基醚 86
对甲氧基苄基 86
3,4-二甲氧基苄基 91
邻硝基苄基 93
对硝基苄基 93
对卤代苄基 95
2,6-二氯苄基 95
对氰基苄基 96
对苯基苄基 96
2,6-二氟苄基 97
对乙酰胺苄基 97
对叠氮基苄基 97
4-叠氮基-3-氯苄基 98
2-三氟甲基苄基 98
对-(甲亚磺酰基)苄基 98
2-和4-吡啶甲基 99
3-甲基-2-吡啶甲基-N-氧化物 99
2-喹啉甲基 100

1-芘基甲基 100
二苯甲基 100
二(对硝基苯基)甲基 101
5-二苯并环庚基 102
三苯甲基 102
α-萘基二苯甲基 104
对甲氧基苯基二苯基甲基 105
二(对甲氧基苯基)苯基甲基 105
三(对甲氧基苯基)甲基 105
4-(4′-溴苯酰氧基)苯基二苯基甲基 106
4,4′,4″-三(4,5-二氯邻苯酰亚胺苯基)甲基 106
4,4′,4″三(乙酰丙酸苯基)甲基 107
4,4′,4″-三(苯甲酰氧苯基)甲基 107
4,4′-二甲氧基-3″-N-咪唑甲基)三苯甲基 107
4,4′-二甲氧基-3″-[N-(咪唑乙基)胺甲酰基]三苯甲基 107
1,1′-双(4-甲氧苯基)-1′-芘甲基 108
4-(17-四苯并[*a*,*c*,*g*,*i*]芴甲基)-4,4′-二甲氧基三苯甲基 108
9-蒽基 109
9-(9-苯基)呫吨基 109
9-(9-苯基-10-氧代)蒽基 110
1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基 112
苯并异噻唑基-*S*,*S*-二氧代 113

硅醚 **113**
硅基的迁移 114
三甲基硅基 116
三乙基硅基 121
三异丙基硅基 123
二甲基异丙基硅基 125
二乙基异丙基硅基 126
1,1,2-三甲基丙基二甲基硅基 127
叔丁基二甲基硅基 127
叔丁基二苯基硅基 141
三苄基硅基 144
三 对甲苄基硅基 144
三苯基硅基 144
二苯基甲基硅基 145
二叔丁基甲基硅基 146
三(三甲基硅基)硅基 146
2-羟基苯乙烯基-二甲基硅基 147
2-羟基苯乙烯基-二异丙基硅基 147
叔丁基甲氧基苯基硅基 147
叔丁氧基二苯基硅基 148

硅醚转化为其它形式的官能团 **148**

酯 **149**
甲酸酯 149
苯甲酰甲酸酯 149

乙酸酯 150
氯乙酸酯 160
二氯乙酸酯 163
三氯乙酸酯 163
三氟乙酸酯 164
甲氧基乙酸酯 165
三苯甲氧基乙酸酯 165
酚氧乙酸酯 165
对氯苯氧乙酸酯 166
苯乙酸酯 166
p-***P***-苯乙酸酯 166
二苯乙酸酯 167
尼古丁酸酯 167
3-苯丙酸酯 167
4-戊烯酸酯 167
4-乙酰丙酸酯 168
4,4-(乙二巯基)戊酸酯 168
5-[3-双(4-甲氧苯基)羟甲基酚基]乙酰丙酸酯 169
新戊酸酯 170
1-金刚烷甲酸酯 172
巴豆酸酯 173
4-甲氧基巴豆酸酯 173
苯甲酸酯 173
对苯基苯甲酸酯 178
2,4,6-三甲基苯甲酸酯 178

碳酸酯 **179**
甲酯 179
甲氧甲酯 180
9-芴甲酯 180
乙酯 181
2,2,2-三氯乙酯 181
1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯 181
2-(三甲硅基)乙酯 182
2-(苯磺酰基)乙酯 182
2-(三苯膦鎓)乙酯 183
异丁酯 183
乙烯酯 183
烯丙酯 184
对硝基苯酯 185
苄酯 186
对甲氧苄酯 186
3,4-二甲氧苄酯 186
邻硝基苄酯 186
对硝基苄酯 186

β-消除反应脱碳酸酯 **187**
2-丹酰乙基 187
2-(4-硝基苯基)乙基 187

2-(2,4-二硝基苯基)乙基 187
2-氰基-1-苯基乙基 188
S-苄基硫代酯 188
4-乙氧基-1-萘基 188
二硫代碳酸甲酯 189

辅助去保护方法 189
2-碘苯甲酸酯 189
4-叠氮丁酸酯 190
4-硝基-4-甲基戊酸酯 190
邻(二溴甲基)苯甲酸酯 190
2-甲酰基苯磺酸酯 190
2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸酯 191
4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯 191
2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯 191
2-(氯乙酰氧基甲基)苯甲酸酯 191
2-[2-(氯乙酰氧基)乙基]苯甲酸酯 192
2-[2-(苄氧基)乙基]苯甲酸酯 192
2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酸酯 192

其它各种酯类 193
2,6-二氯-4-甲基苯氧乙酸酯 193
2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧乙酸酯 193
2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧乙酸酯 193
氯代二苯基乙酸酯 193
异丁酸酯 193
丁二酸单酯 193
(*E*)-2-甲基-2-丁烯酸酯(巴豆酸酯) 193
邻-(甲氧羰基)苯甲酸酯 193
p-***P***-苯甲酸酯 193
α-萘甲酸酯 193
硝酸酯 193
N,*N*,*N*′,*N*′-四甲基磷酰二胺 193
2-氯苯甲酸酯 193
4-溴苯甲酸酯 193
4-硝基苯甲酸酯 193
3′,5′-二甲氧基安息香碳酸酯 194
一种对光极其敏感的荧光酯 195
N-苯基氨基甲酸酯 195
硼酸酯 196
二甲基硫代膦酸酯 196
2,4-二硝基苯亚磺酸酯 196

磺酸酯 197
硫酸酯 197
烯丙基磺酸酯 198
甲磺酸酯 198
苄基磺酸酯 198
对甲苯磺酸酯 199
2-(4-硝基苯基乙基)磺酸酯 199

1,2-二醇和1,3-二醇的保护 201

环状缩醛和缩酮 201

亚甲基 201
亚乙基 204
1-叔丁基亚甲基 205
1-叔丁基亚乙基 205
1-苯基亚乙基 205
1-(4-甲氧苯基)亚乙基 205
2,2,2-三氯亚乙基 206
烯丙基 206
丙酮化物(异丙亚基)207
环戊基亚基 215
环己基亚基 215
环庚基亚基 215
苄亚基 217
对甲氧苯基亚甲基 224
2,4-二甲氧苯基亚甲基 227
3,4-二甲氧苯基亚甲基 227
2-硝基苯基亚甲基 228
4-硝基苯基亚甲基 228
1,3,5-三甲基苯基亚甲基 228
1-萘甲缩醛 229
二苯甲酮缩酮 229
邻苯二甲基二醚 230

手性酮 230

樟脑 230
薄荷酮 230

环状原酸酯 231

甲氧基亚甲基和乙氧基亚甲基缩醛 231
二甲氧基亚甲基酯 232
1-甲氧基亚乙基酯 232
1-乙氧基亚乙基酯 232
亚甲基酯 233
2-苯并呋喃酮酯 233
1,2-二甲氧基亚乙基酯 234
α-甲氧基苯基亚甲基酯 234
1-(*N*,*N*-二甲胺基)亚乙基衍生物 234
α-(*N*,*N*-二甲胺基)苯基亚甲基衍生物 234
2-氧代环戊亚基酯 234
丁烷-2,3-二缩酮 235
环己烷-1,2-二缩酮 235
二螺缩醛 236

硅衍生物 237

二叔丁基亚硅基团 237

二烷基亚硅基 238
1,1,3,3-四异丙基二硅氧基衍生物 239
1,1,3,3-四叔丁氧基二硅氧基衍生物 240
环状碳酸酯 **241**
环状硼酸酯 **243**
乙基硼酸酯 243
苯基硼酸酯 244
邻乙酰胺基苯基硼酸酯 244

醚

羟基存在于在许多在生理上和合成上有意义的化合物中,如核苷、碳水化合物、甾族化合物、大环内酯类化合物、聚醚、某些氨基酸的侧链。[1a]在这些化合物的氧化、酰基化、用卤化磷或卤化氢的卤化、脱水等反应中,羟基都必须被保护起来。对于多官能团分子,选择性保护已成为许多新化合物开发时的关键点所在。在有机合成中,醚是最常用的保护基团之一,可以是最简单、最稳定的甲基醚,也可以是更复杂的、如用于核苷酸合成的三苯甲基醚等。醚的保护或去保护可以在各种条件下进行。表一中已列出了一些醚,这些醚在保护羟基时得到了广泛的应用。

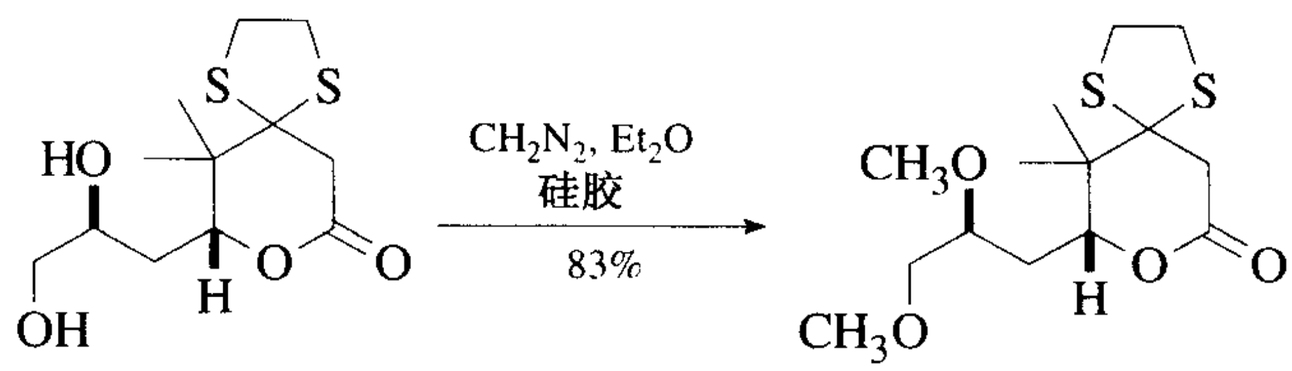
1. (a) See references 23 (**Oligonucleotides**) and 24 (**Oligosaccharides**) in Chapter 10; (b) see also C. B. Reese, "Protection of Alcoholic Hydroxyl Groups and Glycol Systems," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum, New York and London, 1973, pp. 95–143; H. M. Flowers, "Protection of the Hydroxyl Group," in *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, S. Patai, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1971, Vol. 10/2, pp. 1001–1044; C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143–3179 (1978), see pp. 3145–3150; V. Amarnath and A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183–217 (1977), see pp. 184–194; M. Lalonde and T. H. Chan, "Use of Organosilicon Reagents as Protective Groups in Organic Synthesis," *Synthesis*, 817 (1985); and P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, New York, 1994, see p. 21.

甲基醚:ROMe(表 1)

保护

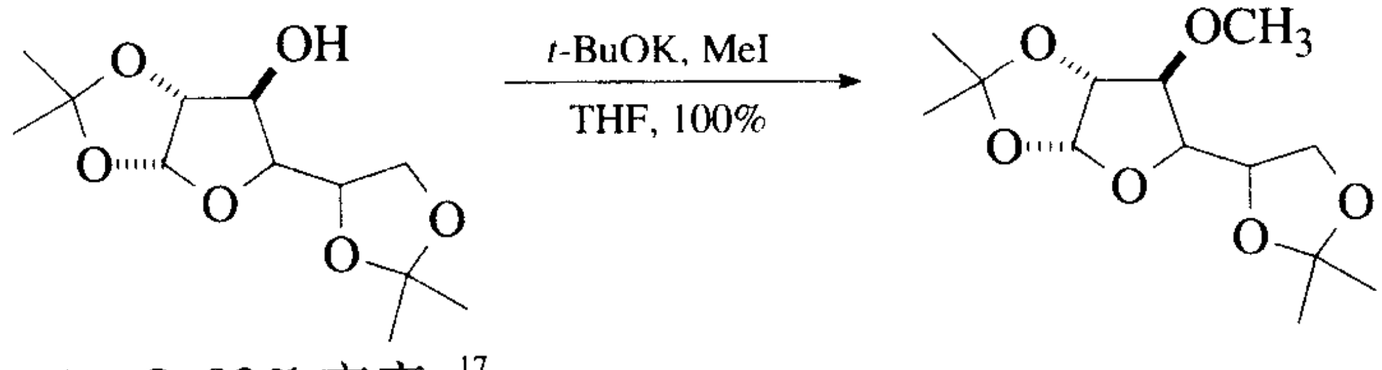
1. Me_2SO_4,NaOH,$Bu_4N^+ I^-$,有机溶剂,产率 60% ~90%。[1]
2. MeI 或 Me_2SO_4,[2] NaH 或 KH,THF,这是在有位阻和没有位阻的醇上引入甲基醚官能团的标准方法。

3. CH_2N_2,硅胶,0℃~10℃,100%产率。[3]

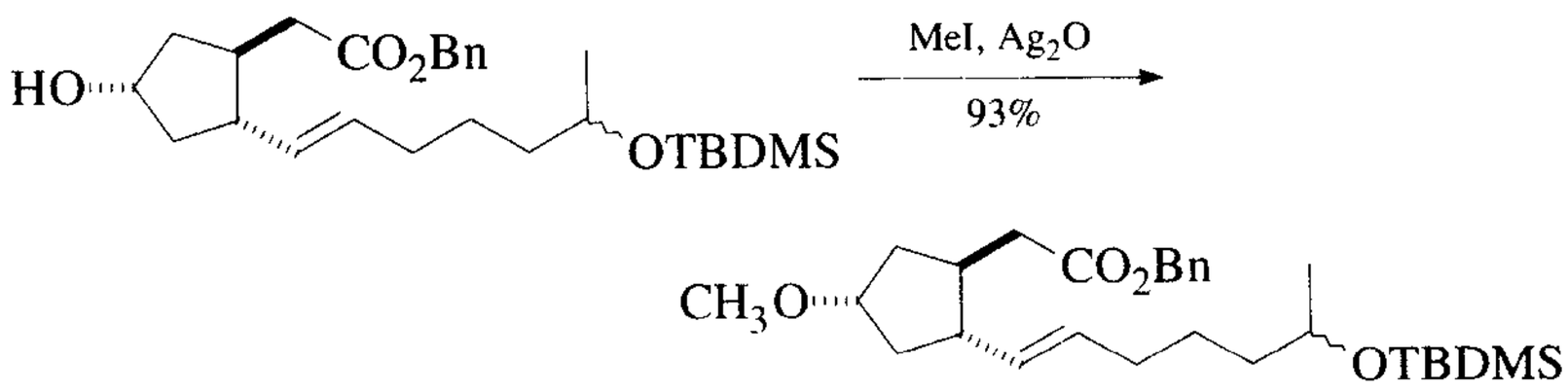


Ref. 4

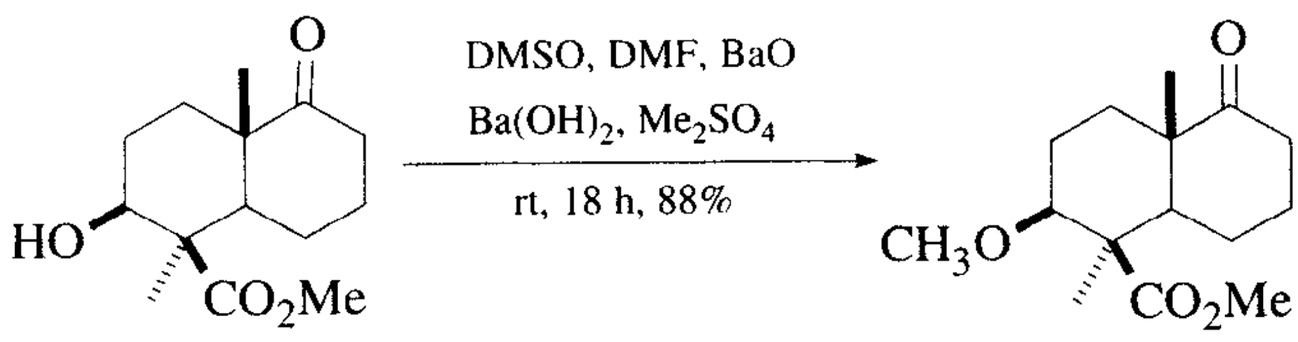
4. CH_2N_2,HBF_4,CH_2Cl_2,Et_3N,25℃,1h,95%产率。[5,6]无酸催化,羟胺将发生*O*-烷基化。[7] $TMSCHN_2$ 作为安全稳定的试剂可以取代重氮甲烷(74%~93%产率)。[8]
5. MeI,固体KOH,DMSO,20℃,5~30分钟,85%~90%产率。[9]
6. $(MeO)_2POH$,催化量TsOH,90℃~100℃,12h,60%产率。[10]
7. $Me_3O^+BF_4^-$,3天,55%产率,[11] 一种简单及大量地制备该试剂的方法已有报道。[12]
8. CF_3SO_3Me,CH_2Cl_2,Pyr,,80℃, 2.5h, 85%~90%产率。[13,14] 2,6-二叔丁基4-甲基-吡啶用作碱也非常有效。[15]
9. 因为碳水化合物中羟基的酸性增加,立体要求降低,所以用叔丁醇钾作为碱以促进醚的生成。[16]

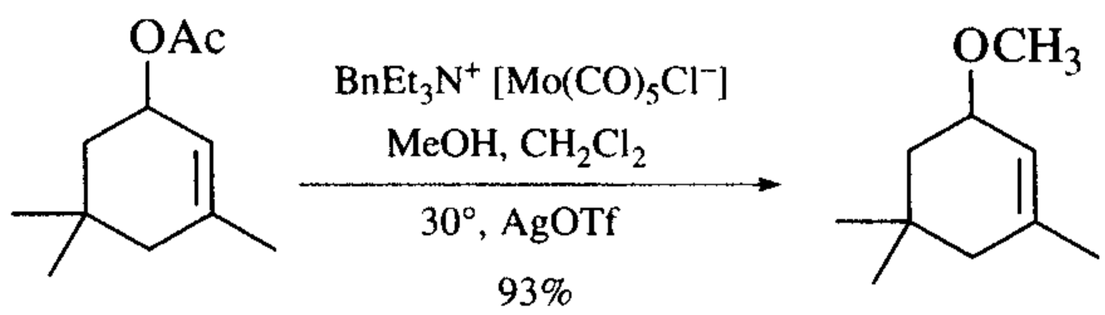


10. MeI, Ag_2O,93%产率。[17]



11. $MeSO_4$,DMSO,DMF,$Ba(OH)_2$,BaO,室温,18小时,88%产率。[18]

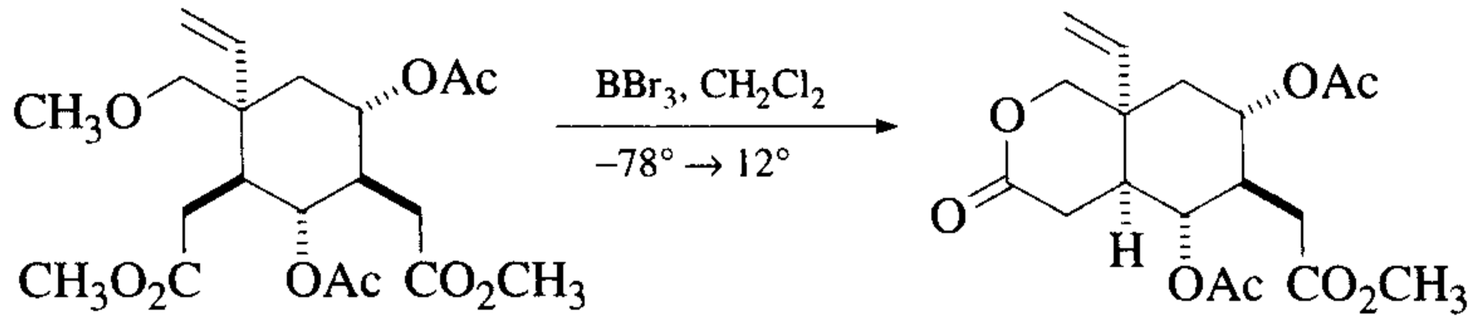


12. 以乙醛为起始物：MeOH，Pd－C，H_2，100℃，40 巴，80% ~90% 产率。[19] 用其它醇可制备相应的醚。
13. AgOTf，MeI，2，6-二叔丁基吡啶，得率 39% ~96%。制备烷基、苄基、烯丙基醚时可以用此方法。
14. 由 MOM 醚制备：$Zn(BH_4)_2$，TMSCl，得率 87%。[24]
15. 

Ref. 22

去保护[23]

1. Me_3SiI，$CHCl_3$，25℃，6 小时，得率 95%。[24] 由于 Me_3SiI 的处理比较敏感，文献报道有许多 Me_3SiI 在原位产生进行保护的方法。[25] 这个试剂也能对许多其它醚类保护基团去保护，反应条件的控制及官能团之间固有的反应速度差别决定了反应的选择性。
2. BBr_3，NaI，15-冠-5。[26] 在这种条件下不能对甲基醚去保护。[27]
3. BBr_3，EtOAc，1 小时，得率 95%。[28]
4. BBr_3，CH_2Cl_2，高产率。[29]

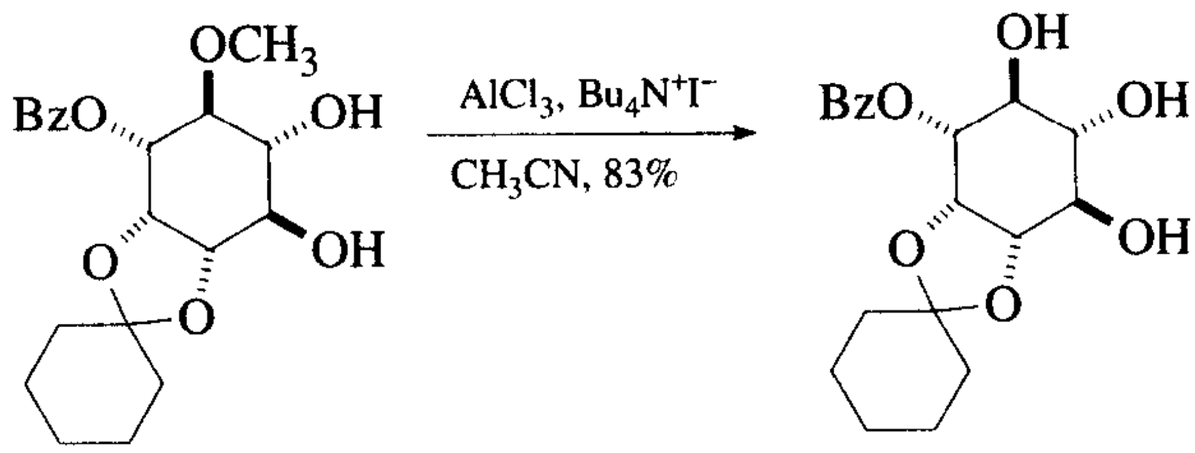


这是最常用的甲基醚的去保护方法，对于大量的结构类型通常它都有极好的产率。也可用更容易处理的固体络合物 $BBr_3 \cdot Me_2S$。[30] BBr_3 可用于对缩醛的去保护。

5. $BF_3 \cdot Et_2O$，$HSCH_2CH_2SH$，HCl，15 小时得率为 82%。[31,32]
6. $MeSSiMe_3$ 或 $PhSSiMe_3$，ZnI_2，BuN^+I^-。[33] 在这个条件下，可以对全甲基化葡萄糖中的 6-*O*-甲基醚去保护。
7. $SiCl_4$，NaI，CH_2Cl_2，CH_3CN，得率为 80% ~100%。[34]
8. AlX_3（X＝Br，Cl），EtSH，25℃，0.5 ~3 小时，得率为 95% ~98%。[36]
9. *t*-BuCOCl 或 AcCl，NaI，CH_3CN，37 小时，室温，得率为 84%。[35] 在这个反应中，甲基醚可以被新的戊酯或乙酸酯代替，后者可以用碱水解。
10. AC_2O，$FeCl_3$，80℃，24 小时，[37] 甲基醚转化成为乙酸酯。反应完全外消旋

化。亦可将醚的苄基、烯丙基保护基去除。

11. AcCl,NaI,CH_3CN。[38]
12. Me_2BBr,CH_2Cl_2,0~5℃,3~8小时,得率75%~93%。叔甲基醚得到叔溴化物。[39]
13. BI_3-Et_2NPh,苯,室温,3~4小时,产率94%。[40]
14. TMSCl,催化量H_2SO_4,Ac_2O,产率71%~89%。[41]
15. $AlCl_3$,BuN^+I^-,CH_3CN,产率83%。[42,43]



16. 用$RuCl_3$,$NaIO_4$处理甲基醚,醚转化成为酮。[44]

1. A. Merz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 846 (1973).
2. M. E. Jung and S. M. Kaas, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 641 (1989).
3. K. Ohno, H. Nishiyama, and H. Nagase, *Tetrahedron Lett.*, 4405 (1979).
4. T. Nakata, S. Nagao, N. Mori, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6461 (1985).
5. M. Neeman and W. S. Johnson, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 245 (1973).
6. A. B. Smith, III, K. J. Hale, L. M. Laakso, K. Chen, and A. Riera, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6963 (1989).
7. M. Somei and T. Kawasaki, *Heterocycles*, **29**, 1251 (1989).
8. T. Aoyama and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5507 (1990).
9. R. A. W. Johnstone and M. E. Rose, *Tetrahedron*, **35**, 2169 (1979).
10. Y. Kashman, *J. Org. Chem.*, **37**, 912 (1972).
11. H. Meerwein, G. Hinz, P. Hofmann, E. Kroning, and E. Pfeil, *J. Prakt. Chem.*, **147**, 257 (1937).
12. M. J. Earle, R. A. Fairhurst, R. G. Giles, and H. Heaney, *Synlett*, 728 (1991).
13. J. Arnarp and J. Lönngren, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **32**, 465 (1978).
14. R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, and T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.*, **61**, 6856 (1996).
15. J. A. Marshall and S. Xie, *J. Org. Chem.*, **60**, 7230 (1995).
16. P. G. M. Wuts and S. R. Putt, unpublished results.
17. A. E. Greene, C. L. Drian, and P. Crabbe, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7583 (1980).
18. J. T. A. Reuvers and A. de Groot, *J. Org. Chem.*, **51**, 4594 (1986).
19. V. Bethmont, F. Fache, and M. Lemaive, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4235 (1995).
20. R. M. Burk, T. S. Gac, and M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8111 (1994).

21. H. Kotsuki, Y. Ushio, N. Yoshimura, and M. Ochi, *J. Org. Chem.*, **52**, 2594 (1987).
22. H. Dvořáková, D. Dvořák, J. Šrogl, and P. Kočovský, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6351 (1995).
23. For a review of alkyl ether cleavage, see B. C. Ranu and S. Bhar, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 371 (1996).
24. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977).
25. M. E. Jung and T. A. Blumenkopf, *Tetrahedron Lett.*, 3657 (1978); G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, and S. C. Narang, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 690 (1981); T.-L. Ho and G. Olah, *Synthesis*, 417 (1977). For a review on the uses of Me_3SiI, see A. H. Schmidt, *Aldrichimica Acta*, **14**, 31 (1981).
26. H. Niwa, T. Hida, and K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4239 (1981).
27. M. E. Kuehne and J. B. Pitner, *J. Org. Chem.*, **54**, 4553 (1989).
28. H. Shimomura, J. Katsuba, and M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 131 (1978).
29. M. Demuynck, P. De Clercq, and M. Vandewalle, *J. Org. Chem.*, **44**, 4863 (1979); P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke, and N. Marinovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5773 (1977).
30. P. G. Williard and C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3731 (1980).
31. G. Vidari, S. Ferrino, and P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3539 (1984).
32. M. Node, H. Hori, and E. Fujita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2237 (1976).
33. S. Hanessian and Y. Guindon, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2305 (1980); R. S. Glass, *J. Organomet. Chem.*, **61**, 83 (1973); I. Ojima, M. Nihonyangi, and Y. Nagai, *J. Organmet. Chem.*, **50**, C26 (1973).
34. M. V. Bhatt and S. S. El-Morey, *Synthesis*, 1048 (1982).
35. M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Ichikawa, K. Fuji, and E. Fujita, *Chem. Lett.*, 97 (1979).
36. A. Oku, T. Harada, and K. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 681 (1982).
37. B. Ganem and V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.*, **39**, 3728 (1974).
38. T. Tsunoda, M. Amaike, U. S. F. Tambunan, Y. Fujise, S. Ito, and M. Kodama, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2537 (1987).
39. Y. Guindon, C. Yoakim, and H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2969 (1983).
40. C. Narayana, S. Padmanabhan, and G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6977 (1990).
41. J. C. Sarma, M. Borbaruah, D. N. Sarma, N. C. Barua, and R. P. Sharma, *Tetrahedron*, **42**, 3999 (1986).
42. T. Akiyama, H. Shima, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5593 (1991).
43. E. D. Moher, J. L. Collins, and P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2764 (1992).
44. L. E. Overman, D. J. Ricca, and V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12031 (1997).

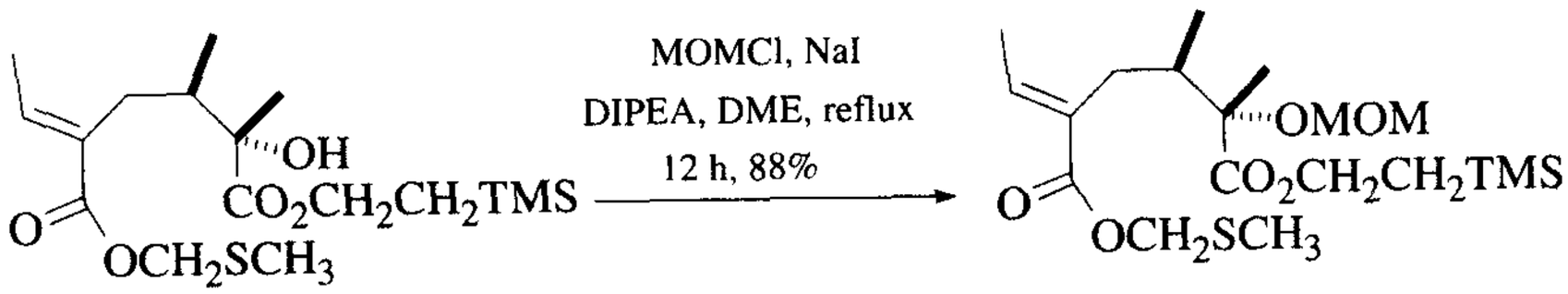
取代的甲基醚

甲氧基甲基醚(MOM)：CH_3OCH_2-OR(表 1)

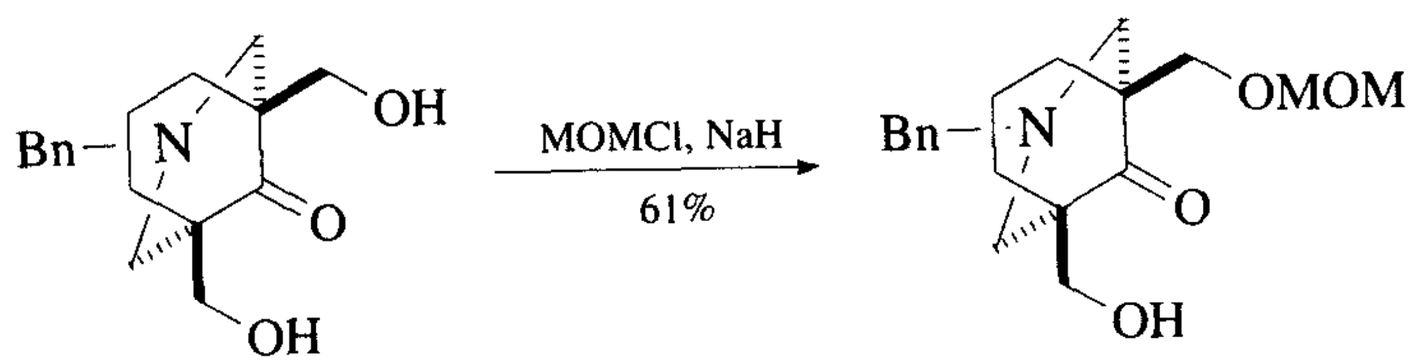
保护

1. CH_3OCH_2Cl,[1] NaH, THF, 产率 80%。[2]

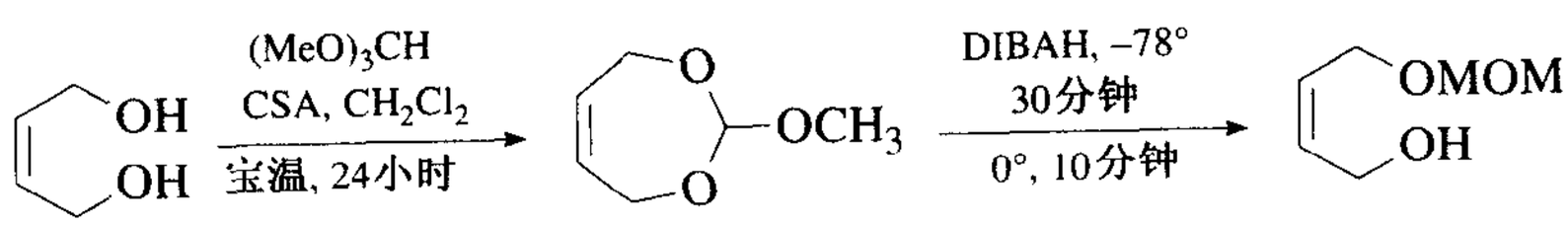
2. CH_3OCH_2Cl, i-Pr_2NEt, 0℃, 1 小时→25℃, 8 小时, 产率 86%。在引入 MOM 基团时,这是最常用的步骤。据报道,氯甲基甲基醚是致癌物,而它在制备时的副产物—二氯甲基甲基醚的毒性更大。不产生任何二氯醚的制备方法已有报道。[4]
3. MOMBr, DIPEA, CH_2Cl_2, 0℃, 6 小时, 产率 72%[3,5]
4. NaI 增加 MOMCl 的反应活性,它通过原位产生的 MOMI 促进叔醇的保护反应。



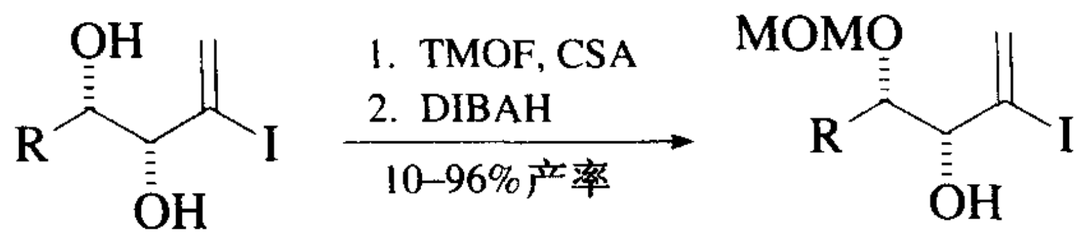
5. 对二醇的选择性保护:Bu_2SnO,苯,回流,MOMCl,$Bu_4N^+I^-$,室温,产率 87%。[7]
6. $CH_2(OMe)_2$, Nafion H。[8]
7. $CH_2(OMe)_2$, CH_2Cl_2, TfOH, 4 小时, 25℃, 产率 65%。[9] 这方法适合于生成伯、仲、烯丙基和丙炔基的 MOM 醚。叔醇不能完全反应,1,3-二醇得到亚甲基缩醛。(产率 89%)。
8. $CH_2(OMe)_2$, $CH_2=CHCH_2SiMe$, MeSiOTf, P_2O_5, 93% ~99% 产率。[10]该法用于保护核糖核苷和脱氧核糖苷的 2′-OH,同时也可用于其它许多官能团化的碳水化合物,如酯、酰胺和丙酮化合物。
9. $CH_2(OEt)_2$,蒙脱土(H^+),非烯丙醇产率 72% ~80%,丙炔醇产率 56%。[11]
10. 二醇体系中的 MOM 醚的选择性生成也已实现。[12]



11. 二醇的单 MOM 衍生物通过氢化二异丁基铝对原酸酯的还原来制备。通常,位阻最大的被保护。[13]



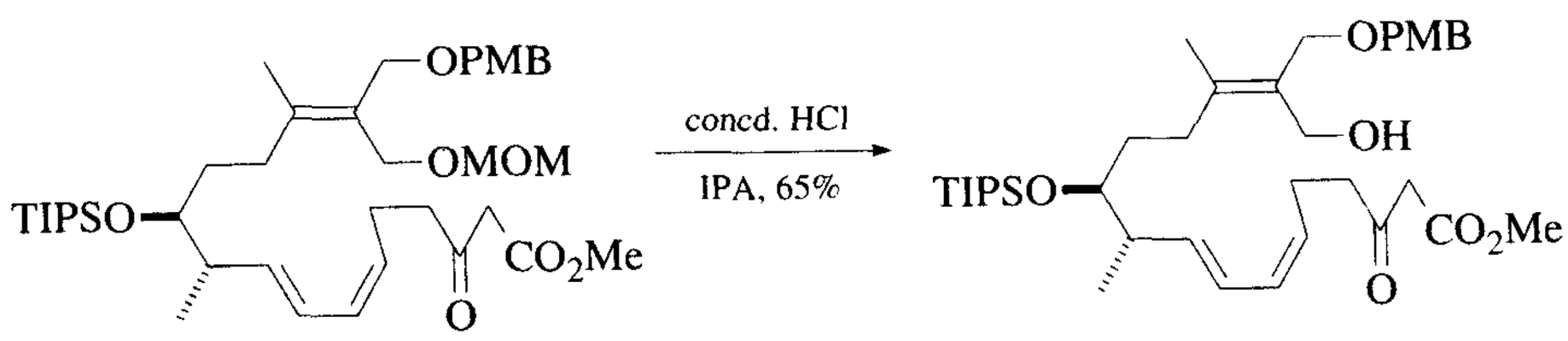
在烯丙基或丙炔基二醇的情况下，非烯丙基（丙炔基）醇被保护。[14]



12. $CH_3OCH_2CH_3$，无水 $FeCl_3$-ms（3Å）1～3 小时，70%～99%产率。[15]
13. MOMCl，Al_2O_3，超声波，68%～92%产率。[16]
14. $CH_2(OMe)_2$，TsOH，LiBr，9 小时，室温，71%～100%产率。[17]
15. $MoO_2(acac)_2$，$CH_2(OMe)_2$，$CHCl_3$，回流，63%～95%产率。[18]
16. MOMCl，CH_2Cl_2，Na－Y 沸石，回流，70%～91%产率。[19]
17. 从 PMB 醚：$SnCl_2$，CH_2Cl_2，室温，24 小时，13%～81%产率。[20]
18. 从甲锡烷基醚：电解，MeOH，90%产率。[21]
19. 从三甲硅基糖苷：TMSOTf 或 TFA 或 BF_3-Et_2O，$CH_3OCH_2OCH_3$，54%～66%产率。[22]
20. $CH_2(OMe)_2$，催化剂，P_2O_5，$CHCl_3$，25℃，30 分钟，95%产率。[23]
21. $CH_2(OMe)_2$，Me_3SiI 或 $CH_2=CHCH_2SiMe_3$，I_2，76%～95%产率。[24]
22. $CH_2(OMe)_2$，TsOH，LiBr，9 小时，室温，71%～100%产率。[17]
23. 从 PMB 醚：$CH_2(OMe)_2$，MOMBr，$SnBr_2$，$ClCH_2CH_2Cl$，室温。57%～81%产率，酚的 PMB 醚不能有效地转化，BOM 醚可用此方法制备。[20]

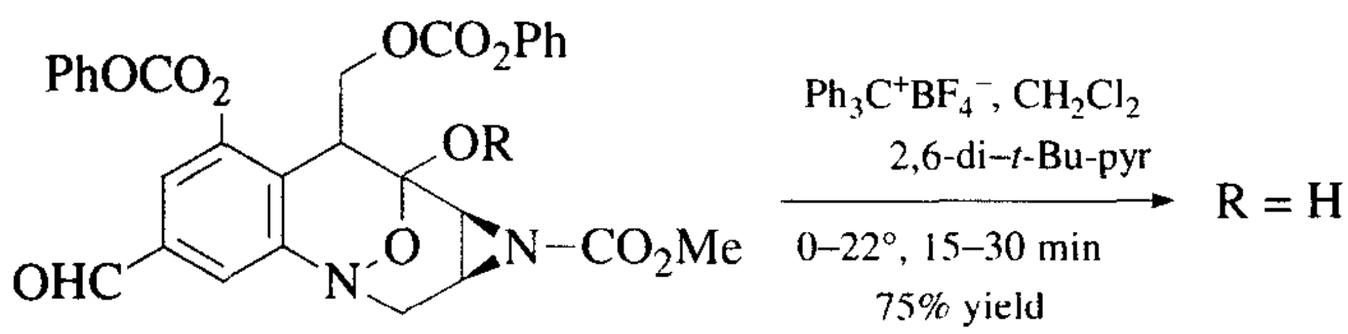
去保护

1. 少量浓 HCl，MeOH，62℃，15 分钟。[25]
2. 6MHCl，含水 THF。50℃，6～8 小时，95%产率。[26] 当二甲基缩醛存在时，用酸对 MOM 基团脱除反应的结果是两个基团都被分解，这也许是通过分子内的作用产生的。[27]
3. 浓 HCl，异丙醇（IPA），65%产率。[28] MOM 基团脱保护的其它方法都没有成功。



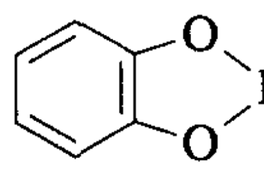
4. 50% AcOH，催化剂，H_2SO_4，回流，10～15 分钟，80%产率。[29]
5. PhSH，$BF_3\cdot Et_2O$，98%产率。[30]

6. $Ph_3C^+BF_4^-$,CH_2Cl_2,25℃。[31]



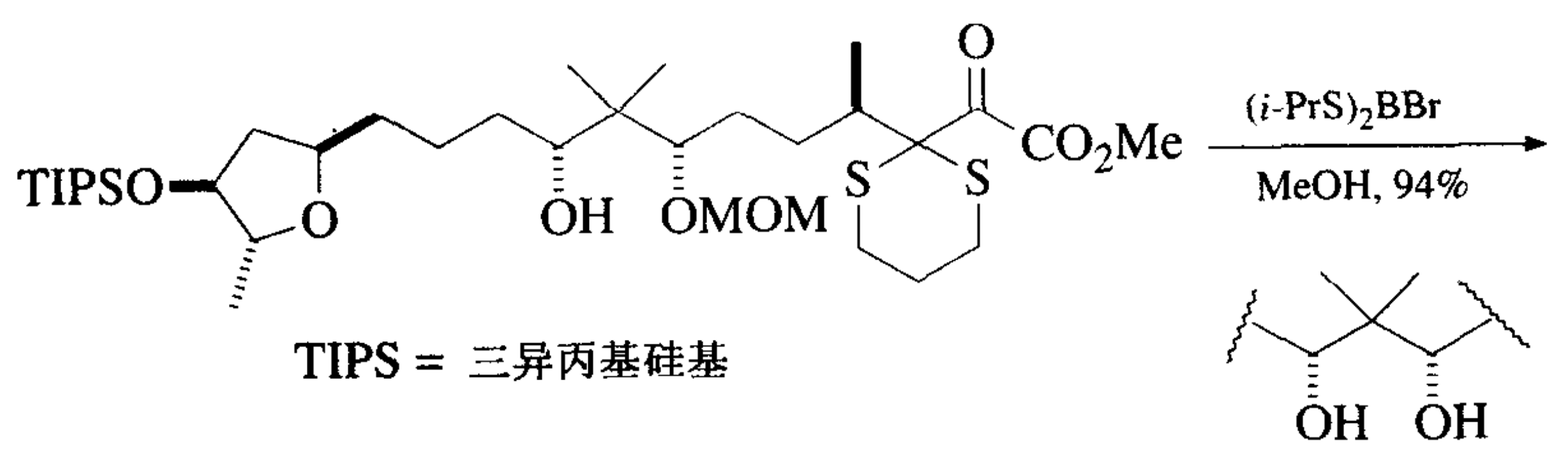
R = MOM　　Ref. 32

7. 对甲基磺酸吡啶盐,*t*-BuOH 或 2-丁酮,回流,80% ~99% 产率。[33] 这个方法对烯丙醇很有用。MEM 醚也可在此条件下脱保护。

8. 

卤代邻苯二酚硼—尤其是溴代物—是 MOM 醚脱保护的有效试剂。溴代物也可以下列次序使下列基团脱保护:MOMOR ≈ MEMOR > *t*-BOC > Cbz ≈ t-BuOR > BnOR > $H_2C=CHCH_2OR$ > *t*-BuO_2CR ≈ 2°R′OR > BnO_2CR > 1°R′OR≫R′O_2CR。叔丁基二甲基硅基(TBDMS),叔丁基二苯基硅基(TBDPS),PMB 基团对该试剂是稳定的。[34] 氯代物反应活性低,因此在多官能团的取代物的选择性方面更有用。通常产率 >83%。[35]

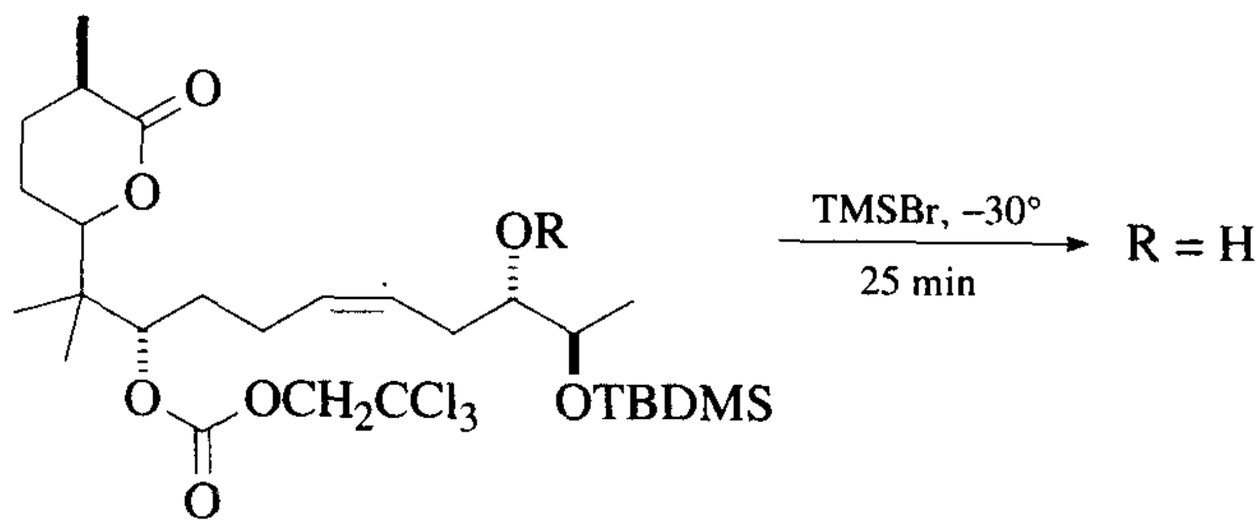
9. $(i\text{-PrS})_2BBr$,MeOH,94% 产率。[36] 这个方法的优点是 1,2 和 1,3-二醇不会得到甲酰化的缩醛,在邻羟基的 MOM 基团脱保护有时会有这种情况出现。这个试剂也可以分解 MEM 基团,同时,在碱性条件下生成 *i*-Pr-SCH_2OR 衍生物。



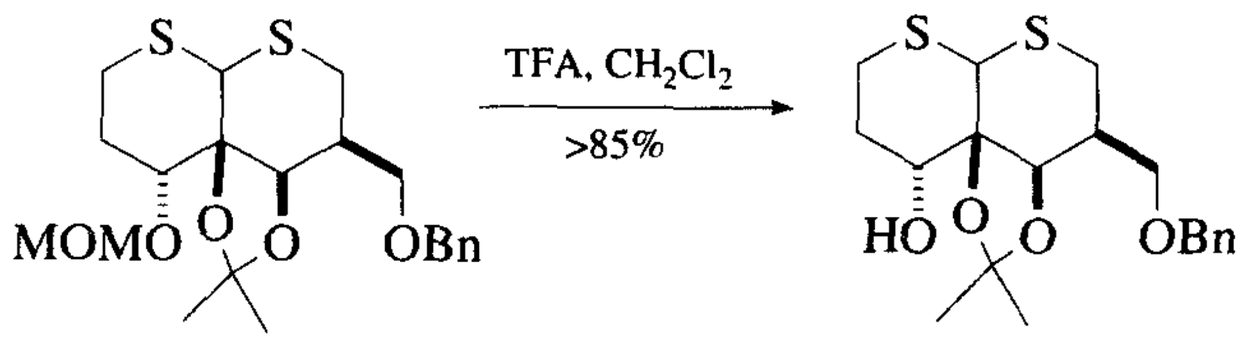
TIPS = 三异丙基硅基

10. Me_2BBr,CH_2Cl_2,−78℃,然后加 $NaHCO_3/H_2O$,87% ~95% 产率。[38] 这个试剂也可以分解 MEM,MTM 和缩醛。酯对该试剂稳定。

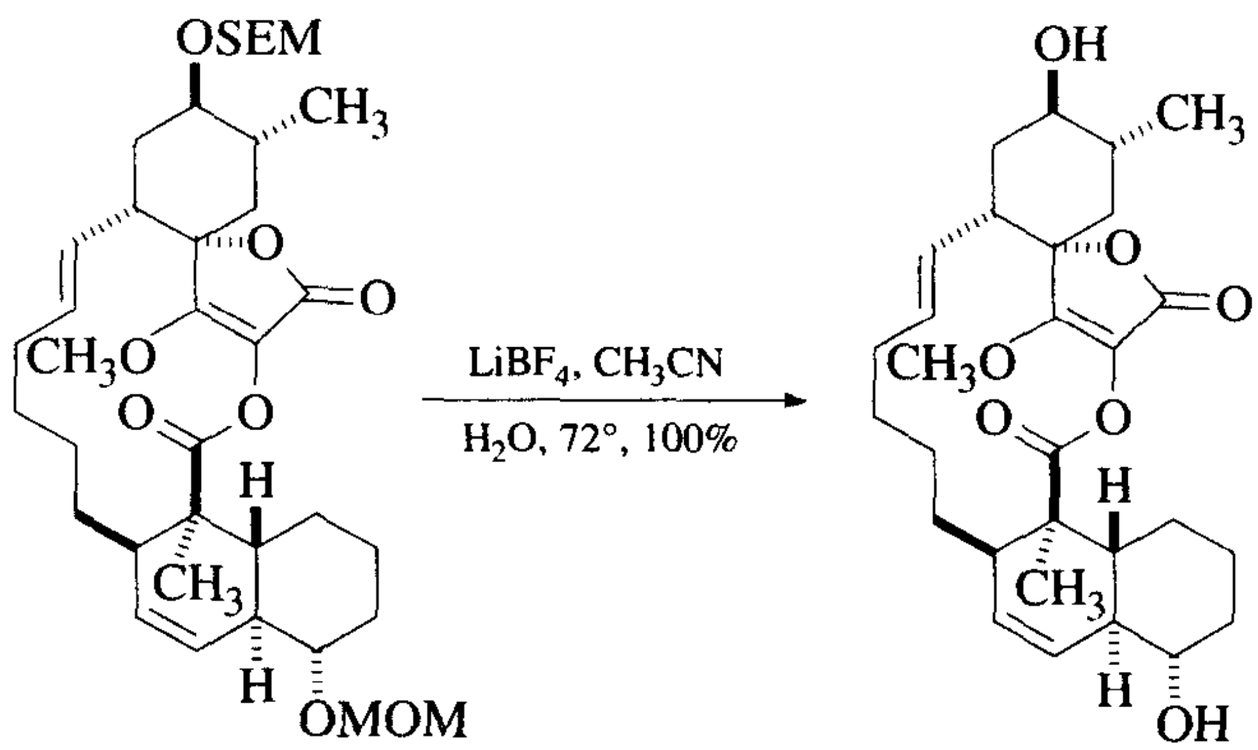
11. Me_3SiBr,CH_2Cl_2,0℃,8 ~9 小时,80% ~97% 产率。[39] 这个试剂同样可以分解丙酮化物、THP、三苯甲基和 *t*-$BuMe_2Si$ 基团。酯、甲基和苄基醚、叔丁基二苯基硅醚及酰胺是稳定的。



12. CF_3COOH，CH_2Cl_2，>85%产率。[40]

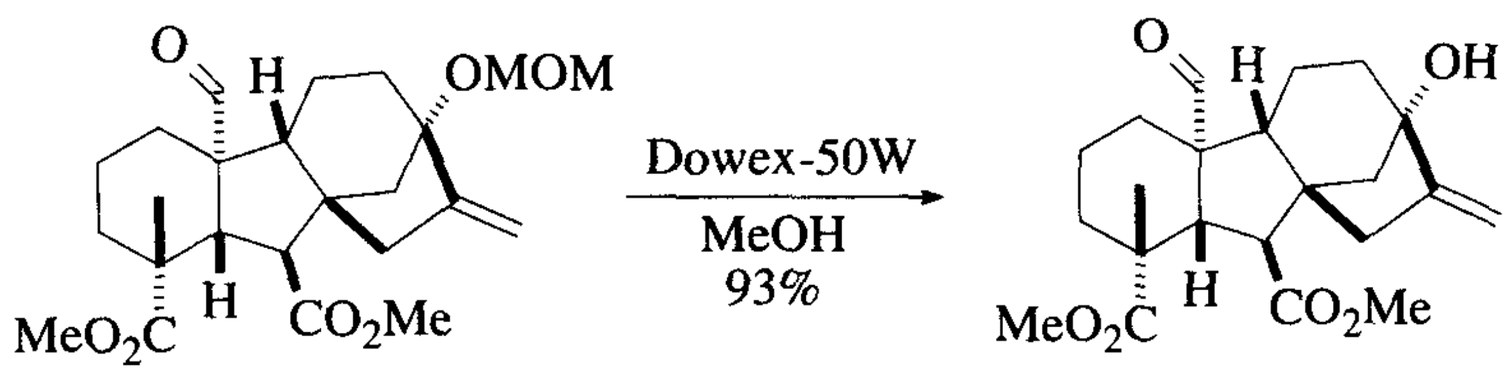


13. $LiBF_4$，CH_3CN，H_2O，70℃，100%产率。[41]



14. $MgBr_2$，醚，BuSH，室温，40% ~97%产率。叔丁基和烯丙基 MOM 衍生物得到低的产率。MTM 和 SEM 醚也分解。但 MEM 醚稳定。[42]

15. Dowex-50W-X2，MeOH 水溶液，42% ~97%产率。[43]



其它的方法会有骨架重排出现。这个研究也表明了酸催化的 MOM 基团脱保护的反应速率按下列次序增加：伯(30 小时) < 仲(8 小时) < 叔(0.5 ~2 小时)。叔醇的脱保护产率极好(94% ~97%)。

16. $AlCl_3$, NaI, CH_3CN, CH_2CH_2, 0℃, 25 分钟, >77% 产率。[44]

1. For a review of α-monohalo ethers in organic synthesis, see T. Benneche, *Synthesis*, 1 (1995).
2. A. F. Kluge, K. G. Untch, and J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7827 (1972).
3. G. Stork and T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1275 (1977).
4. R. J. Linderman, M. Jaber, and B. D. Griedel, *J. Org. Chem.*, **59**, 6499 (1994).
5. D. Askin, R. P. Volante, R. A. Reamer, K. M. Ryan, and I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 277 (1988).
6. K. Narasaka, T. Sakakura, T. Uchimaru, and D. Guédin-Vuong, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2954 (1984).
7. S. David, A. Thieffry, and A. Veyrières, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1796 (1981).
8. G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, and S. C. Narang, *Synthesis*, 471 (1981).
9. M. P. Groziak and A. Koohang, *J. Org. Chem.*, **57**, 940 (1992).
10. S. Nishino and Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 313 (1986).
11. U. A. Schaper, *Synthesis*, 794 (1981).
12. M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, T. Kametani, and C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1963 (1988).
13. M. Takasu, Y. Naruse, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1947 (1988).
14. R. W. Friesen and C. Vanderwal, *J. Org. Chem.*, **61**, 9103 (1996).
15. H. K. Patney, *Synlett*, 567 (1992).
16. B. C. Ranu, A. Majee, and A. R. Das, *Synth. Commun.*, **25**, 363 (1995).
17. J.-L. Gras, Y.-Y. K. W. Chang, and A. Guerin, *Synthesis*, 74 (1985).
18. M. L. Kantam and P. L. Santhi, *Synlett*, 429 (1993).
19. P. Kumar, S. V. N. Raju, R. S. Reddy, and B. Pandey, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1289 (1994).
20. T. Oriyama, M. Kimura, and G. Koga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 885 (1994).
21. J.-i. Yoshida, Y. Ishichi, K. Nishiwaki, S. Shiozawa, and S. Isoe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2599 (1992).
22. K. Jansson and G. Magnusson, *Tetrahedron*, **46**, 59 (1990).
23. K. Fuji, S. Nakano, and E. Fujita, *Synthesis*, 276 (1975).
24. G. A. Olah, A. Husain, and S. C. Narang, *Synthesis*, 896 (1983).
25. J. Auerbach and S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 298 (1974).
26. A. I. Meyers, J. L. Durandetta, and R. Munavu, *J. Org. Chem.*, **40**, 2025 (1975).
27. M. L. Bremmer, N. A. Khatri, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **48**, 3661 (1983).
28. D. G. Hall and P. Deslogchamps, *J. Org. Chem.*, **60**, 7796 (1995).
29. F. B. Laforge, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3040 (1933).
30. G. R. Kieczykowski and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1938 (1978).
31. T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2933 (1978).

32. J. M. Schkeryantz and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4722 (1995).
33. H. Monti, G. Léandri, M. Klos-Ringquet, and C. Corriol, *Synth. Commun.*, **13**, 1021 (1983).
34. L. A. Paquette, Z. Gao, Z. Ni, and G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1271 (1997).
35. R. K. Boeckman, Jr., and J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1411 (1985).
36. E. J. Corey, D. H. Hua, and S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3 (1984).
37. B. C. Barot and H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.*, **46**, 2981 (1981).
38. Y. Guindon, H. E. Morton, and C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3969 (1983).
39. S. Hanessian, D. Delorme, and Y. Dufresne, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2515 (1984). For *in situ* prepared TMSBr, see R. B. Woodward and 48 co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3213 (note 2) (1981).
40. R. B. Woodward and 48 co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210 (1981).
41. R. E. Ireland and M. D. Varney, *J. Org. Chem.*, **51**, 635 (1986).
42. S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, and J. H. Park, *Synlett*, 183 (1991).
43. H. Seto and L. N. Mander, *Synth. Commun.*, **22**, 2823 (1992).
44. E. D. Moher, P. A. Grieco, and J. L. Collins, *J. Org. Chem.*, **58**, 3789 (1993).

甲硫基甲基(MTM)醚: CH_3SCH_2OR(表1)。

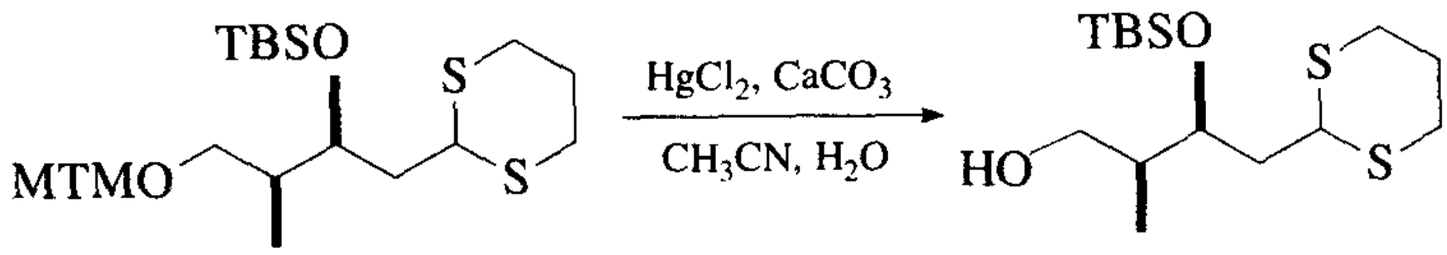
甲硫基甲基醚在酸性条件下相当稳定。大多数醚和1,3-二噁烷对中性的氯化汞稳定,后者可用来去除MOM基团。对MTM基团而言,有一个问题是它有时难以引入。

保护

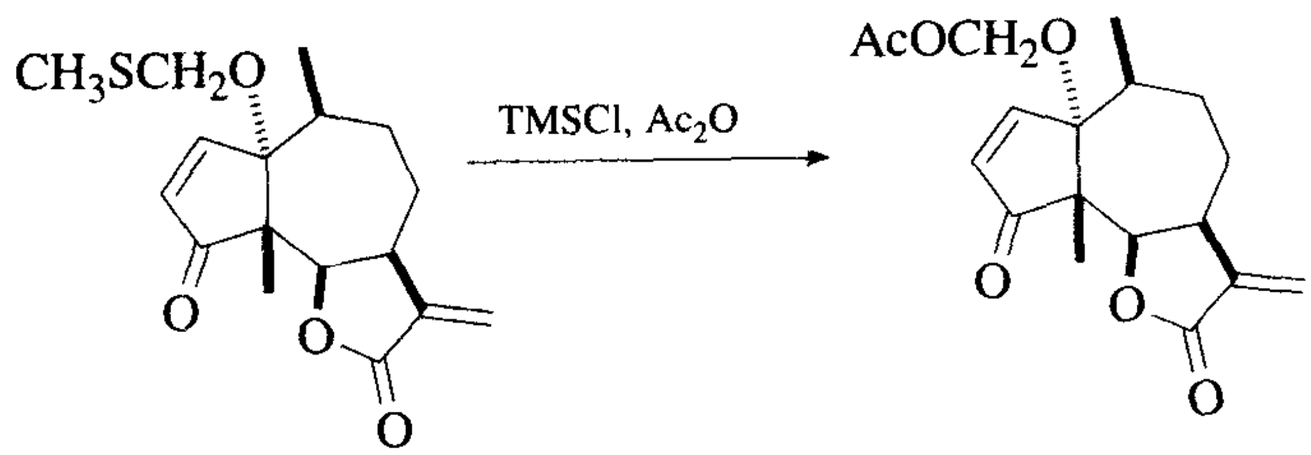
1. NaH,DMF,CH_3SCH_2Cl,NaI,0℃,1小时→25℃,1.5小时,>86%产率。[1]
2. CH_3SCH_2I,DMSO,Ac_2O,20℃,12小时,80% ~90%产率。[2]
3. DMSO,Ac_2O,AcOH,20℃,1~2天,80%。[3]
4. CH_3SCH_2Cl,$AgNO_3$,Et_3N,苯,22℃~80℃,4~24小时,60% ~80%产率。[4]
5. DMSO,过氧化钼,回流,7~20小时,≈60%产率。[5] 这个方法用于单保护1,2-二醇。方法不常用,原因是在某些物质作用下会发生α-羟基酮及二酮的氧化。从反应机理和反应结果来看,过度氧化作用的发生与构象有很大关系。
6. MTM醚可以从MEM和MOE制备而来:用Me_2BBr处理以形成溴甲基醚,而溴甲基醚可以被MeSH和$(i\text{-Pr})_2NEt$所捕获。由于直接制备MTM醚常常不是那么简单,所以上述的方法具有一定的优越性。[6]
7. CH_3SCH_3,CH_3CN,$(PhCO)_2O_2$,0℃,2小时,75% ~95%产率。[7,8] 丙酮化物,THP醚,烯烃,酮以及环氧化合物都适用此条件。
8. $(COCl)_2$,DMSO,−78℃→50℃;Et_3N,−78℃→15℃。[9]

去保护

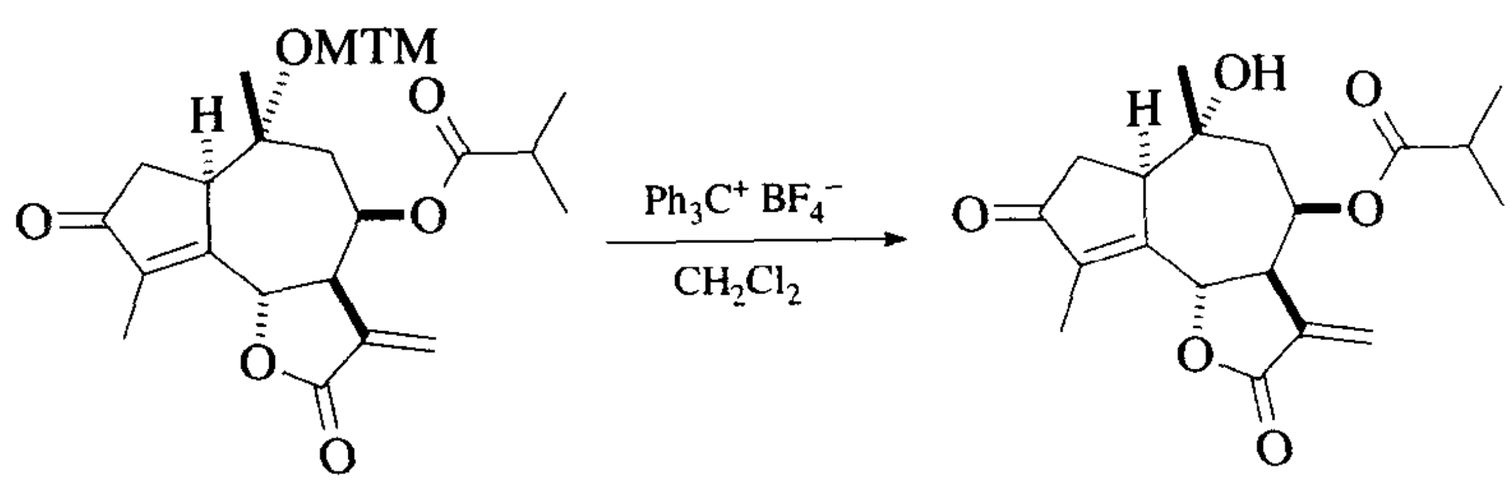
1. $HgCl_2$,CH_3CN,H_2O,25℃,1~2小时,88%~95%产率。[1] 如果2-甲氧基乙基醚代替水,则MTM醚转化成为MEM醚。同样地,用甲醇取代会产生MOM醚。[10] 如果MTM醚有相邻的羟基,就有可能产生脱保护的副产物甲基缩醛化物。
2. $HgCl_2$,$CaCO_3$,MeCN,H_2O。[1] 对酸敏感的物质,碳酸钙可用作酸清除剂。



3. MeI,丙酮,H_2O,$NaHCO_3$,加热数小时,80%~85%产率。[3]
4. 电解,应用电压为10V,AcONa,AcOH;K_2CO_3,MeOH,H_2O,80%~95%产率。[12]
5. Me_3SiCl,Ac_2O,90%。[13] 用酸或碱处理得到的乙酰氧甲基醚迅速生成游离的醇。



6. $Ph_3C^+BF_4^-$,CH_2Cl_2,5~30分钟,80%~95%产率。[14] 已经证实,这个分解反应的机理包括复杂的三苯甲基正离子与硫的形成,随即水解,而不是夺氢。[15]



在这个反应中,使用$HgCl_2$,$AgNO_3$和NeI,可以得到彻底的分解。

7. $Hg(OTf)_2$,CH_2Cl_2,H_2O,$NaHPO_4$。[16]
8. MgI,醚,AC_2O,室温,90%~100%产率。脱保护时产生一个羧酸酯及乙酸氧甲基醚的混合物,该物质据报道对酸及碱极其敏感。[17]

9. $AgNO_3$, THF, H_2O, 2,6-二甲基吡啶, 25℃, 45 分钟, 88% ~95% 产率。[1] 这个条件可用于二噁烷存在时对 MTM 醚的分解。[18]
10. $MgBr_2$, *n*-BuSH, Et_2O, 室温, 0.5 ~3 小时, 83% ~85% 产率。[19]

1. E. J. Corey and M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, 3269 (1975).
2. K. Yamada, K. Kato, H. Nagase, and Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.*, 65 (1976).
3. P. M. Pojer and S. J. Angyal, *Aust. J. Chem.*, **31**, 1031 (1978).
4. K. Suzuki, J. Inanaga, and M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1277 (1979).
5. Y. Masuyama, M. Usukura, and Y. Kurusu, *Chem. Lett.*, 1951 (1982).
6. H. E. Morton and Y. Guindon, *J. Org. Chem.*, **50**, 5379 (1985).
7. J. C. Medina, M. Salomon, and K. S. Kyler, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3773 (1988).
8. P. Garner and J. U. Yoo, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1275 (1993).
9. D. R. Williams, F. D. Klinger, and V. Dabral, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3415 (1988).
10. P. K. Chowdhury, D. N. Sarma, and R. P. Sharma, *Chem. Ind. (London)*, 803 (1984).
11. M. P. Wachter and R. E. Adams, *Synth. Commun.*, **10**, 111 (1980).
12. T. Mandai, H. Yasunaga, M. Kawada, and J. Otera, *Chem. Lett.*, 715 (1984).
13. D. N. Sarma, N. C. Barua, and R. P. Sharma, *Chem. Ind. (London)*, 223 (1984); N. C. Barur, R. P. Sharma, and J. N. Baruah, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1189 (1983).
14. P. K. Chowdhury, R. P. Sharma, and J. N. Baruah, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4485 (1983).
15. H. Niwa and Y. Miyachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 716 (1991).
16. G. E. Keck, E. P. Boden, and M. R. Wiley, *J. Org. Chem.*, **54**, 896 (1989).
17. P. K. Chowdhury, *J. Chem. Res., Synop.*, 68 (1992).
18. E. J. Corey, D. H. Hua, B.-C. Pan, and S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6818 (1982).
19. S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, and J. H. Park, *Synlett*, 183 (1992).

(苯基二甲基硅基)甲氧基甲基醚: (SMOM – OR):

$C_6H_5(CH_3)_2SiCH_2OCH_2OR$

保护

1. SMOMCl, *i*-$PrEt_2N$, CH_3CN, 3 小时, 40℃, 87% ~91% 产率。[1] 二醇用甲锡亚烷基操作法选择性地来保护。

去保护

1. AcOOH, KBr, AcOH, NaOAc, 1.5 小时, 20℃, 82% ~92% 产率。[1] SMOM 基团对 $Bu_4N^+F^-$、NaOMe/MeOH、4*N* NaOH/二噁烷/甲醇以及 *N*-碘代丁二酰亚胺、催化剂、三氟甲磺酸都是稳定的。

1. G. J. P. H. Boons, C. J. J. Elie, G. A. van der Marel, and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2197 (1990).

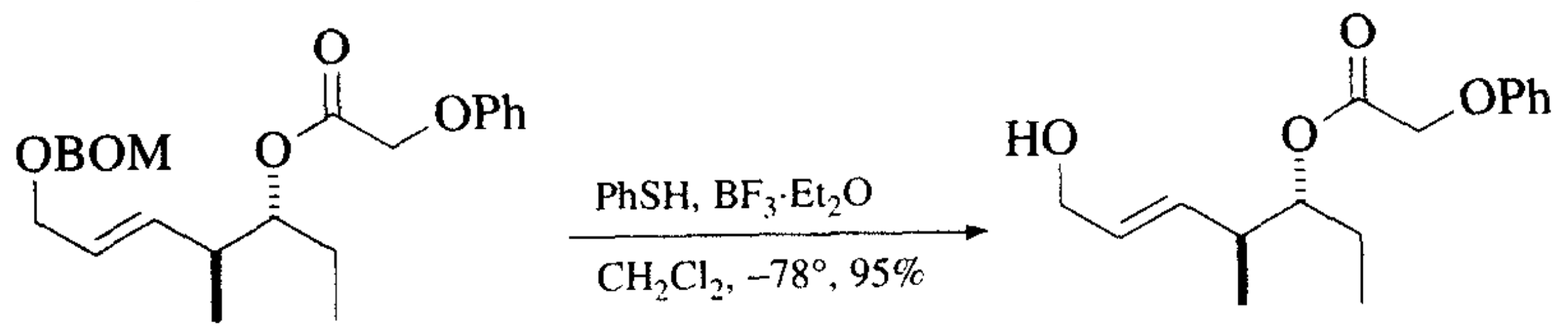
苄氧基甲基醚(BOM－OR)：$PhCH_2OCH_2OR$

保护

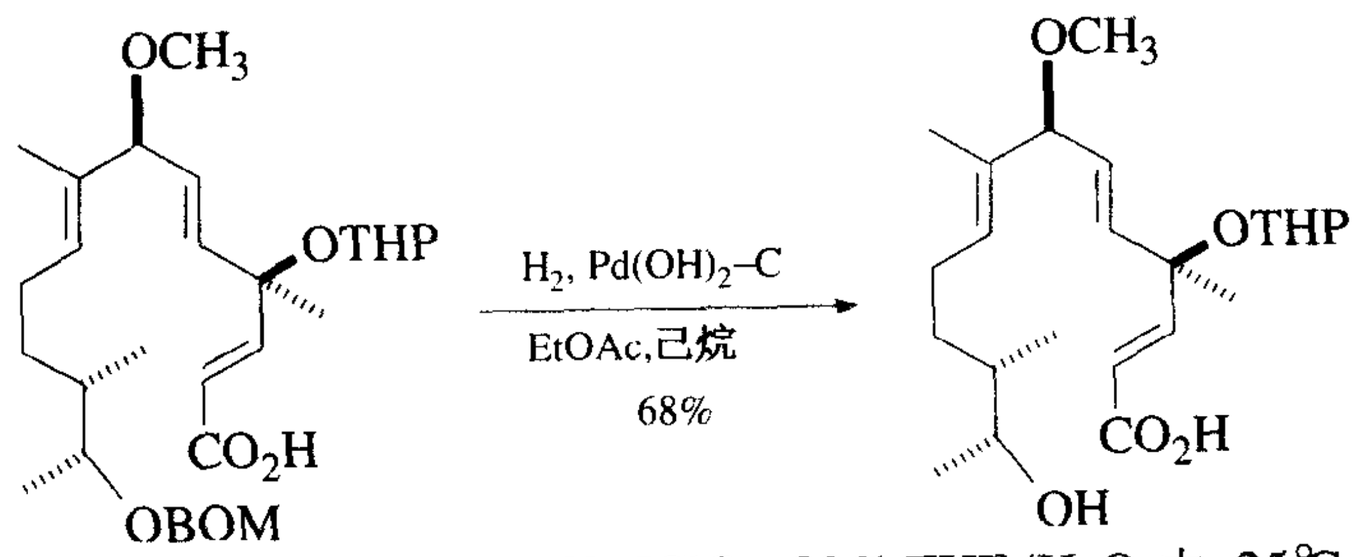
1. $PhCH_2OCH_2Cl$，$(i\text{-}Pr)_2NEt$，10℃～20℃，12小时，95%产率。[1] 可以加入$Bu_4N^+I^-$以增加有较多位阻的醇的选择性保护。
2. $PhCH_2OCH_2Cl$，NaI，质子海绵[1,8-双(二甲胺基)萘]，84%产率，[2] BOMBr也可应用。[3]

去保护

1. Na，NH_3，EtOH。[1]
2. Li，NH_3。[4]
3. PhSH，$BF_3\cdot Et_2O$，CH_2Cl_2，－78℃，95%产率。[5,6]



4. H_2，1大气压，Pd/C，EtOAc-环己烷，68%产率。[7]



5. H_2，1大气压，10% Pd/C，0.01*N* $HClO_4$，80% THF/H_2O中，25℃。[8]
6. HCl，MeOH，56%产率。[9]
7. MeOH，Dowex，50W-X8，室温，5～6天，90%产率。[10]
8. AlH_2Cl，$AlHCl_2$，或BH_3，在甲苯或THF中。见SEM醚章节中关于这个试剂与SEM，MTM，EOM(乙氧甲基)和*p*-AOM基团反应的选择性的研究。[11]
9. HCl，NaI，按67%转化率计，97%产率。[12]

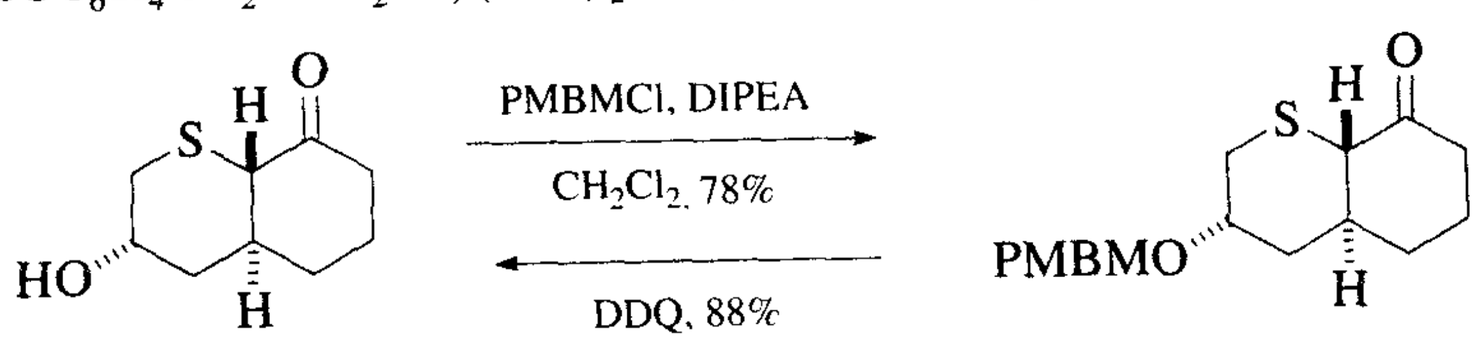
1. G. Stork and M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6260 (1975).
2. S. F. Martin, W.-C. Lee, G. J. Pacofsky, R. P. Gist, and T. A. Mulhern, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4674 (1994).

3. D. A. Evans, S. L. Bender, and J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2506 (1988).
4. H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7962 (1980).
5. K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsumoto, and G.-P. C. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5221 (1986).
6. K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, D. A. Nugiel, Y. Abe, K. B. Reddy, S. A. DeFrees, D. R. Reddy, R. A. Awartani, S. R. Conley, F. P. J. T. Rutjes, and E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10227 (1995).
7. D. Tanner and P. Somfai, *Tetrahedron*, **43**, 4395 (1987).
8. D. A. Evans, S. L. Bender, and J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2506 (1988).
9. R. S. Coleman and E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8795 (1994).
10. W. R. Roush, M. R. Michaelides, D. F. Tai, and W. K. M. Chong, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7575 (1987).
11. I. Bajza, Z. Varga, and A. Liptak, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1991 (1993).
12. P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, and R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2757 (1997).

对甲氧基苄氧甲醚(PMBM－OR)：p-$MeOC_6H_4CH_2OCH_2OR$

保护

1. p-$MeOC_6H_4CH_2OCH_2Cl$，(i-Pr)$_2$NEt(DIPEA)，CH_2Cl_2，78%～100%产率。[1,2]



2. 醇的锂盐与 PMBMCl 反应生成醚。[3]

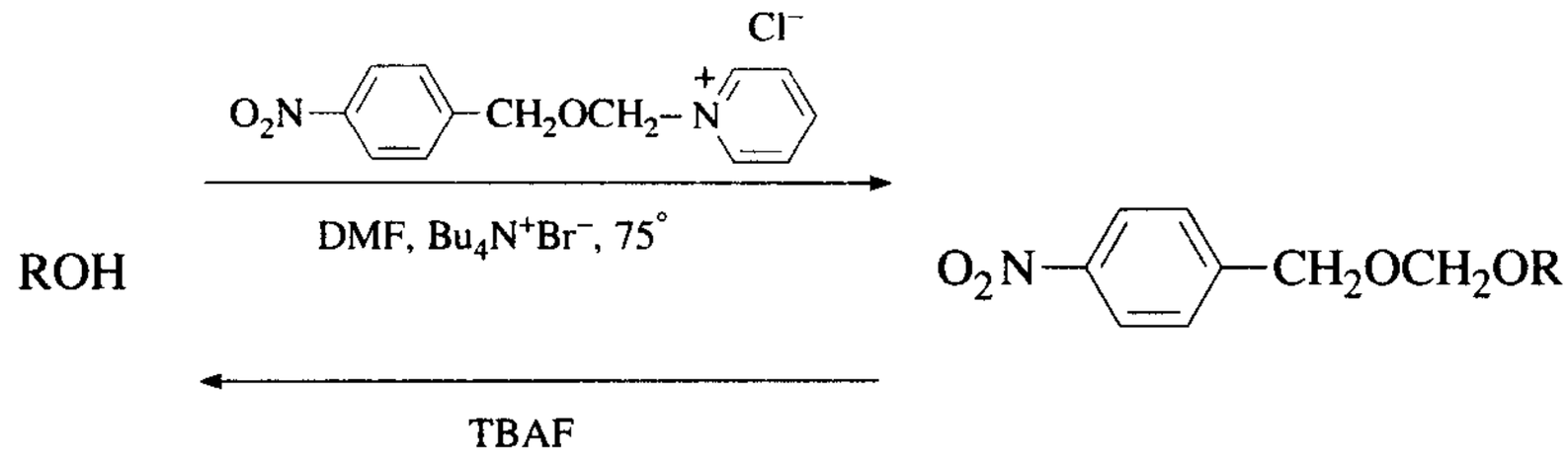
去保护

1. DDQ，H_2O，室温，1～10 小时，63～96%产率。[2]
2. 3:1THF～6M HCl，50℃，6 小时。[1]
   相关基团 3,4-二甲氧基苄氧甲基也同样可以使用，如预期的其更容易脱保护(DDQ，CH_2Cl_2，t-BuOH，磷酸盐缓冲剂，pH 6.0，23℃，110 分钟，88%产率)。[4]

1. G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, and S. Thea, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6943 (1991).
2. A. P. Kozikowski and J.-P. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5125 (1987).
3. J. A. Marshall and W. Y. Gung, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7349 (1989).
4. H. Kigoshi, K. Suenaga, T. Mutou, T. Ishigaki, T. Atsumi, H. Ishiwata, A. Sakakura, T. Ogawa, M. Ojika, and K. Yamada, *J. Org. Chem.*, **61**, 5326 (1996).

对硝基苄氧基甲基醚：4-$NO_2C_6H_4CH_2OCH_2OR$

保护/去保护[1]



1. G. R. Gough, T. J. Miller, and N. A. Mantick, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 981 (1996).

邻-硝基苄氧甲基醚(NBOM－OR)：2-$NO_2C_6H_4CH_2OCH_2OR$

保护[1]

1. 从二醇：Bu_2SnO，然后加2-$NO_2C_6H_4CH_2OCH_2Cl$

去保护[1]

1. *T*-BuOH，H_2O，pH 3.7，长波UV，4.5小时

1. M. E. Schwartz, R. R. Breaker, G. T. Asteriadis, J. S. deBear, and G. R. Gough, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1019 (1992).

(4-甲氧基苯氧甲基醚)(*p*-AOM－OR)：$ROCH_2OC_6H_4$－4-OCH_3

保护[1]

1. *p*-AOMCl，$PhCH_2N^+Et_3Cl^-$，CH_3CN，50% NaOH，室温，45%～91%。
2. *p*-AOMCl，$(i\text{-Pr})_2NEt$，CH_2Cl_2，回流。
3. *p*-AOMCl，DMF，18-冠-6，K_2CO_2，室温。

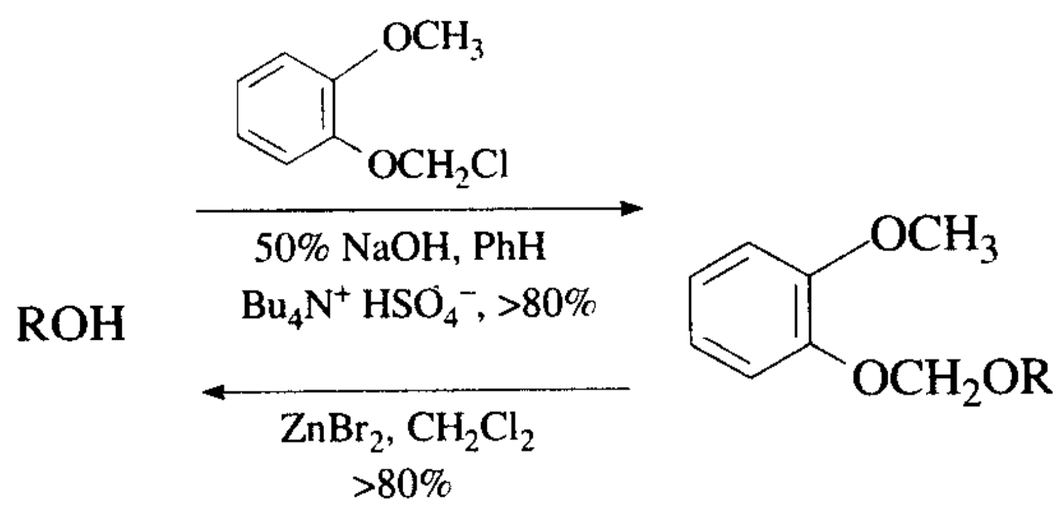
去保护

1. CAN，CH_3CN，H_2O，0℃，0.5小时，60%～98%产率。[1] 在某些情况下，吡啶的加入可以提高产率。
2. BH_3/甲苯将*p*-AOM醚转化为甲基醚。该基团与MTM，SEM，BOM及、EOM对氢化试剂的稳定性的比较，见SEM醚的章节。[2]

1. Y. Masaki, I. Iwata, I. Mukai, H. Oda, and H. Nagashima, *Chem. Lett.*, 659 (1989).
2. I. Bajza, Z. Varga, and A. Liptak, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1991 (1993).

邻甲氧基酚甲基醚(愈创木酚甲基醚)(GUM－OR)：2-$MeOC_6H_4OCH_2OR$

保护/去保护[1]



当仲醇存在时，可以选择性地将这个基团引入到伯醇上面。其衍生物对$KMnO_4$，间氯过氧苯甲酸，$LiAlH_4$ 及 CrO_3－Pyr 稳定。这个基团与对甲氧基苯基醚相似，它应该也可以氧化除去。GUM 醚在酸作用下稳定性小于 MEM 醚，但具有与 SEM 醚相当的稳定性。在 MEM 醚存在下除去 GUM 是完全可能的。

1. B. Loubinouz, G. Coudert, and G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1973 (1981).

叔丁氧甲基醚：*t*-$BuOCH_2OR$

保护

1. *t*-$BuOCH_2Cl$，[1] Et_3N，－20℃→20℃，3 小时，54% ~80% 产率。[2]
2. *t*-$BuOCH_2SO_2Ph$，LiBr，TEA，甲苯，2 ~4 天，70% ~92% 产率。[3]

去保护

1. CF_3COOH，H_2O，20℃，48 小时，85% ~90% 产率。[2] 叔丁氧甲基醚对热的冰乙酸、乙酸水溶液(20℃)、无水三氯乙酸稳定。

1. For an improved preparation of this reagent, see J. H. Jones, D. W. Thomas, R. M. Thomas, and M. E. Wood, *Synth. Commun.*, **16**, 1607 (1986).
2. H. W. Pinnick and N. H. Lajis, *J. Org. Chem.*, **43**, 3964 (1978).
3. M. Julia, D. Uguen, and D. Zhang, *Synlett*, 503 (1991).

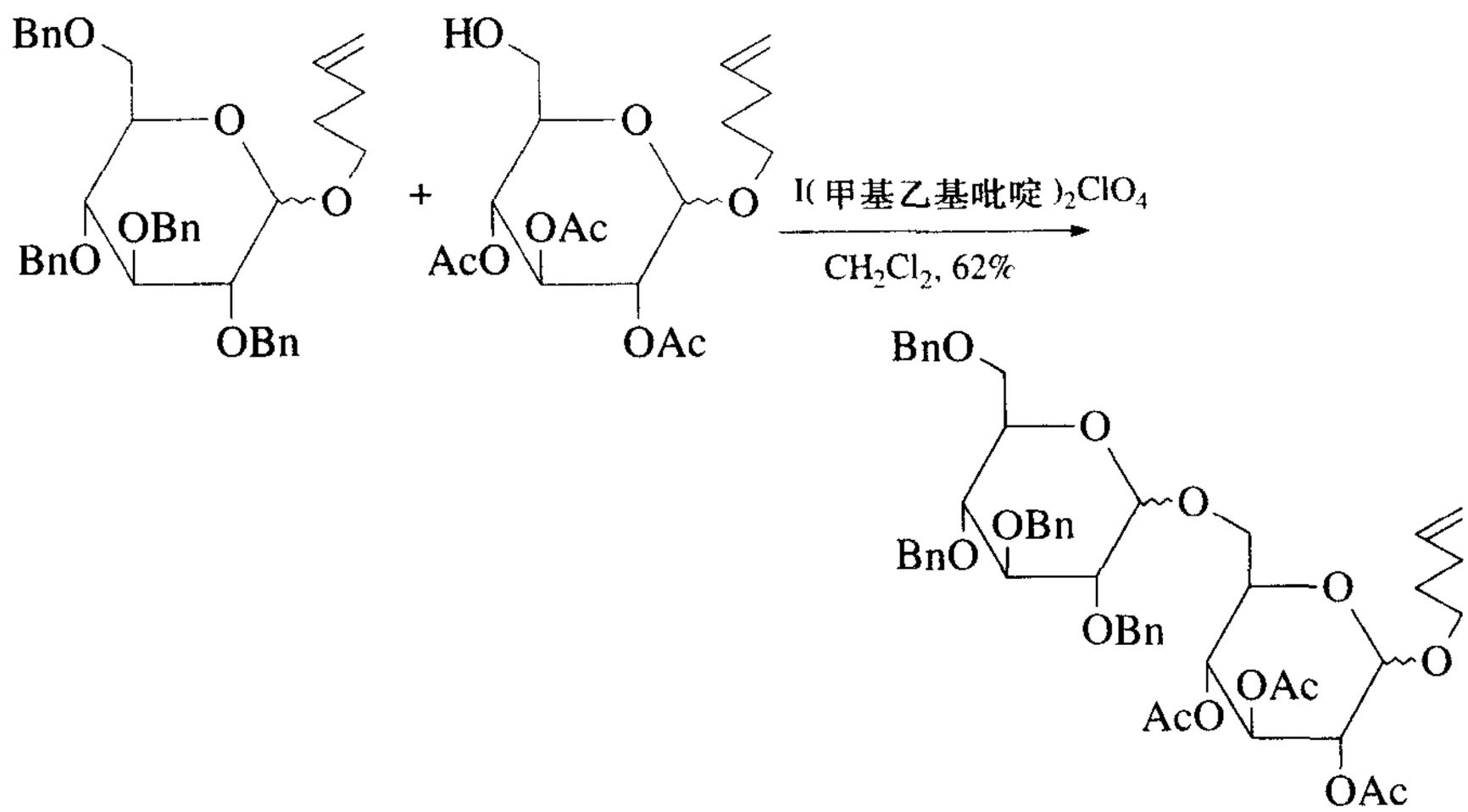
4-戊烯氧甲基醚(POM－OR)：[1] $CH_2=CHCH_2CH_2OCH_2OR$

保护

1. POMCl,$(i\text{-Pr})_2NEt$,CH_2Cl_2。[2] 用常用的方法制备的相关戊烯基糖苷常被用于保护异头中心。[2]

去保护

1. NBS,CH_3CN,H_2O,62% ~90%产率。[2,3,4] 存在下列基团时,POM基团也可以选择性地去除:乙氧乙基醚,TBDMS醚,苄基醚,对-甲氧基苄基醚,乙酸酯,烯丙基。因为戊烯基-2-乙酰氧基苷比戊烯基-2-苄氧糖苷水解速度慢,所以2-苄基的衍生物可以在2-乙酰氧基衍生物存在下被选择性地除去。POM基团对75% AcOH稳定,但可以用5% HCl脱保护。



POM基团在有邻羟基存在下的醚键断裂会导致亚甲基缩醛的生成。

1. The chemistry of the 4-pentenyloxy group has been reviewed by B. Fraser-Reid, U. E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J. R. Merritt, C. S. Rao, C. Roberts, and R. Madsen, *Synlett*, 927 (1992).
2. Z. Wu, D. R. Mootoo, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6549 (1988).
3. D. R. Mootoo, V. Date, and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2662 (1988).
4. For a discussion of the factors that influence the rate of NBS-induced *n*-pentenylglycoside hydrolysis, see C. W. Andrews, R. Rodebaugh, and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **61**, 5280 (1996).

5. D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5583 (1988).

硅氧甲基醚：RR'_2SiOCH_2OR''，R′ = Me，R = *t*-Bu；R = 1，1，2-三甲丙基，R′ = Me；R = *t*-Bu，R′ = Ph

保护[1]

1. RR'_2SiOCH_2Cl，(*i*-Pr)$_2$NEt，CH_2Cl_2，73% ~92% 产率。

去保护[1]

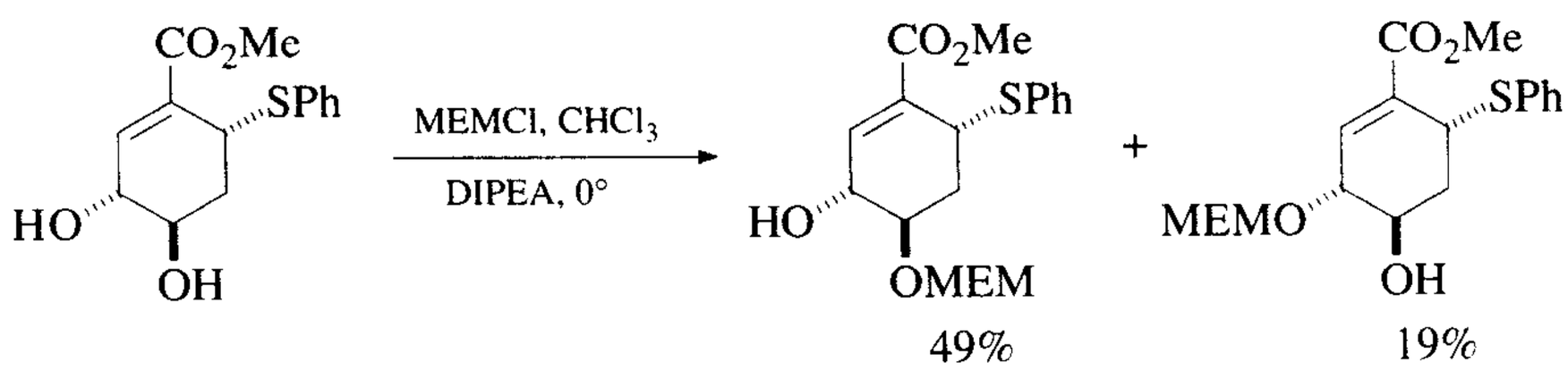
1. $Bu_4N^+F^-$，THF，70% ~80% 产率。
2. $Et_4N^+F^-$，CH_3CN，rt，64% ~75% 产率。
3. AcOH，H_2O。

1. L. L. Gundersen, T. Benneche, and K. Undheim, *Acta Chem. Scand*, **43**, 706 (1989).

2-甲氧乙基甲基醚(MEM－OR)：$CH_3OCH_2CH_2OCH_2OR$(表 1)

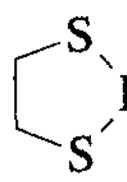
保护

1. NaH 或 KH，MEMCl，THF 或 DME，0℃，10 ~60 分钟，>95% 产率。[1]
2. $MEMN^+Et_3Cl^-$，CH_3CN，回流，30 分钟，>90% 产率。[1]
3. MEMCl，(*i*-Pr)$_2$NEt(DIPEA)，CH_2Cl_2，25℃，3 小时，定量。[1]
4. MEM 基团可以引入到空间状况相似但电子情况不同的 1，2-二醇中二个基团中的一个上面。[2]

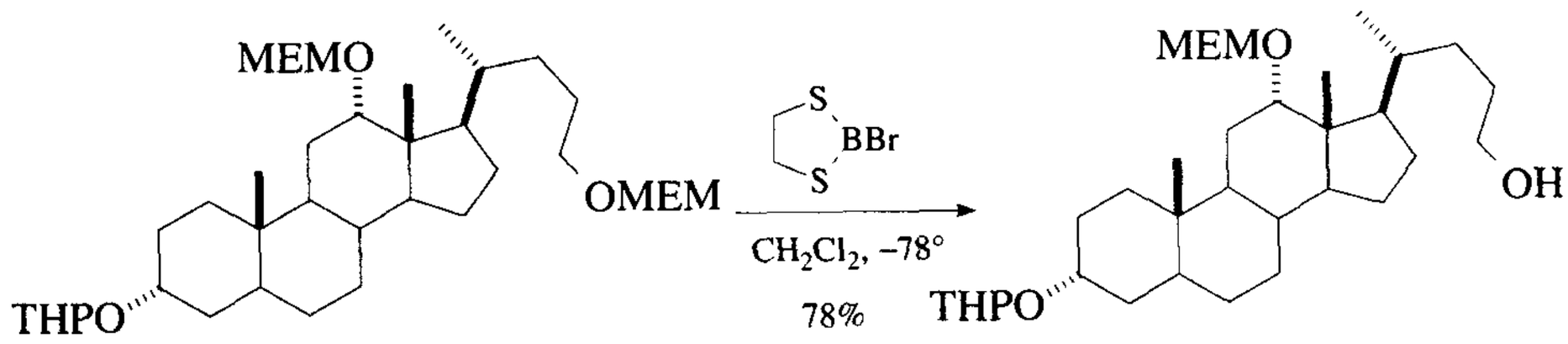


去保护

1. $ZnBr_2$，CH_2Cl_2，25℃，2 ~10 小时，90% 产率。[1] 当 MEM 保护的二醇用 $ZnBr_2$ 在 EtOAc 中脱保护时，会有 1，3-二噁烷形成，[3] 但可以使用原位生成的 TMSI以防止其发生。
2. $TiCl_4$，CH_2Cl_2，0℃，20 分钟，95% 产率。[1,5]

3. Me_2BBr,CH_2Cl_2,-78℃;$NaHCO_3$,H_2O,87%~95%产率。[6] 这个方法也可用于MTM和MOM醚及缩酮的脱保护。
4. $(i\text{-PrS})_2BBr$, DMAP; K_2CO_3, H_2O。[7] 在这个反应中,MEM醚转化成为$i\text{-PrSCH}_2$醚。这个醚可以用与MTM醚相同的反应条件去脱保护。当相关的2-氯环-1,3-二硫-2-硼环戊烷用于MEM醚的脱保护反应时有硫醇($—OCH_2SCH_2CH_2SH$)副产物生成,产率29%。[8]
5. 对甲基苯磺酸吡啶盐,*t*-BuOH或2-丁酮,加热,80%~99%产率。[9] 这个方法也可用于MOM醚脱保护,优点是可完全地分解用原来的Corey方法无法脱除的烯丙基醚。
6. Me_3SiCl,NaI,CH_3CN,-20℃,79%。[10] 烯丙基和苄基醚有生成碘化物副产物的倾向,但直接使用Me_3SiI则少有碘化物生成。
7. 

,2-溴-1,3-二硫-2-硼环戊烷,2份CH_2Cl_2,-78℃。[11] 苄基,烯丙基,甲基,THP,TBDMS和TBDPS醚在此条件下都稳定。伯的MEM基团在有位阻的仲MEM基团存在时可以选择性地被除去。



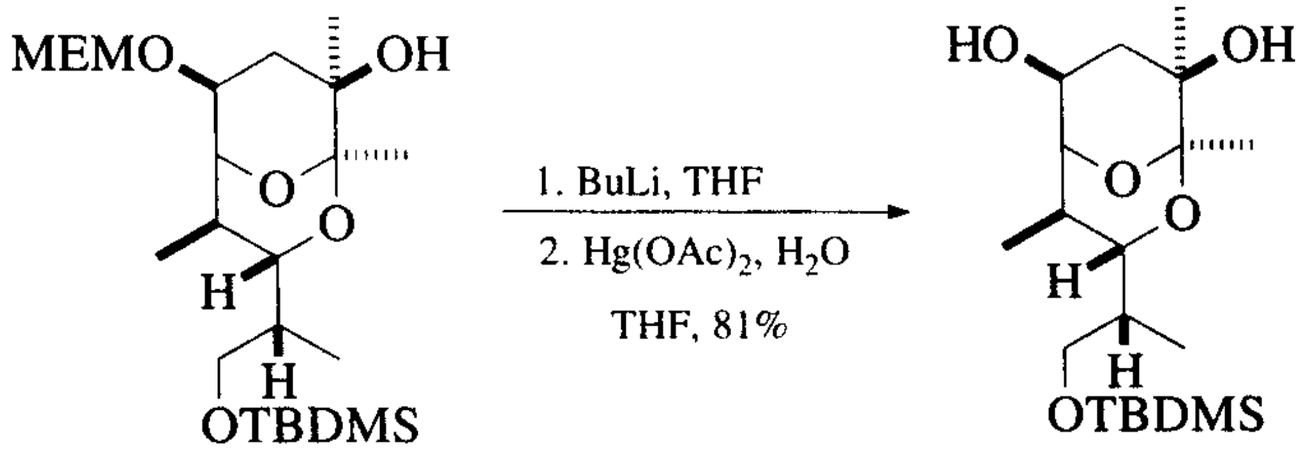
8. HBF_4,CH_2Cl_2,0℃,3小时,50%~60%产率。[12]
9. 在羟基脯氨酸和丝氨酸衍生物的MEM醚去保护的研究中,发现在通常去除叔丁基醚及BOC基团[CF_3COOH,CH_2Cl_2,1:1(V:V)]的条件下,MEM基团稳定。MEM基团也对0.2*N* HCl稳定,但在2.0*N* HCl或HBr-AcOH中不稳定。[13]

在TFA/CH_2Cl_2(V/V)中脱保护时间

	1:4	1:1	1:0
Z-Hyp(*T*-Bu)-ONb	45 min	15 min	5 min
Z-Hyp(MEM)OMe	10 h	6 h	2 h

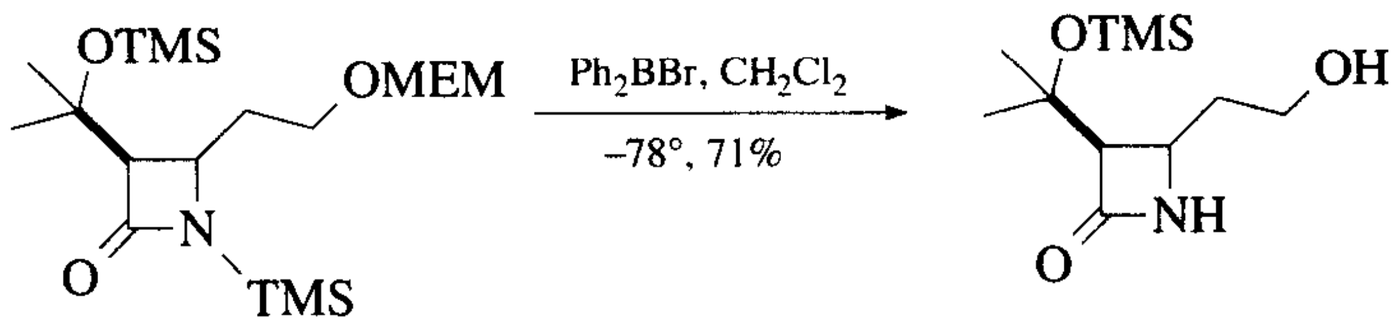
Hyp=羟基脯氨酸, Nb=4-硝基苯甲酸酯

10. (a)*n*-BuLi,THF;(b)$Hg(OAc)_2$,H_2O,THF,81%产率。[14] 在这个反应中,惯用的脱除MEM基团的方法无效。



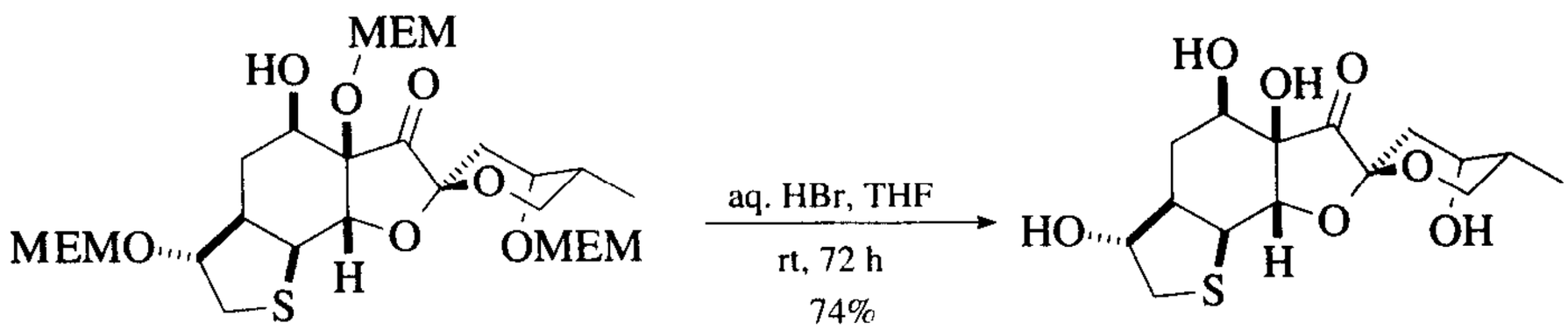
11. 儿茶酚溴化硼,对这个试剂进一步的研究,参见关于 MOM 醚的章节。[15]

12. Ph_2BBr,CH_2Cl_2,−78℃,71% 产率。[16]



13. $MgBr_2$,Et_2O,77% ~95% 产率。[17] MOM,SEM 和 MTM 醚也可用此试剂分解。

14. HBr 水溶液,THF,定温,72 小时,74% 产率。[18]



15. $FeCl_3$,Ac_2O,−45℃;K_2CO_3,MeOH,90% 产率。[19] TBDMS 基团和丙酮化物在此条件下不反应。

16. $H_2ZnCl_2Br_2$,THF,室温,1 小时,84% 或 Li_2ZnBr_4,THF,室温,48 小时,94% 产率。[20]

1. E. J. Corey, J.-L. Gras, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, 809 (1976).
2. G. H. Posner, A. Haces, W. Harrison, and C. M. Kinter, *J. Org. Chem.*, **52**, 4836 (1987).
3. J. A. Boynton and J. R. Hanson, *J. Chem. Res., Synop.*, 378 (1992).
4. K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuri, Y. Naniwa, and F. De Riccardis, *Chem.–Eur. J.*, **1**, 467 (1995).
5. O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, and T. Naito, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3519 (1991).
6. Y. Quindon, H. E. Morton, and C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3969 (1983).
7. E. J. Corey, D. H. Hua, and S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3 (1984).

8. M. Bénéchie and F. Khuong-Huu, *J. Org. Chem.*, **61**, 7133 (1996).
9. H. Monti, G. Léandri, M. Klos-Ringuet, and C. Corriol, *Synth. Commun.*, **13**, 1021 (1983).
10. J. H. Rigby and J. Z. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1429 (1984).
11. D. R. Williams and S. Sakdarat, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3965 (1983).
12. N. Ikota and B. Ganem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 869 (1978).
13. D. Vadolas, H. P. Germann, S. Thakur, W. Keller, and E. Heidemann, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **25**, 554 (1985).
14. R. E. Ireland, P. G. M. Wuts, and B. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3205 (1981).
15. R. K. Boeckman, Jr., and J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1411 (1985).
16. M. Shibasaki, Y. Ishida, and N. Okabe, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2217 (1985).
17. S. Kim, Y. H. Park, and I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3099 (1991).
18. D. R. Williams, P. A. Jass, H.-L. A. Tse, and R. D. Gaston, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4552 (1990).
19. R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, and S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6558 (1988).
20. J. M. Herbert, J. G. Knight, and B. Sexton, *Tetrahedron*, **52**, 15257 (1996).

2,2,2-三氯乙氧甲基醚:$Cl_3CCH_2OCH_2OR$

保护

1. $Cl_3CCH_2OCH_2Cl$,NaH 或 KH,LiI,THF,5 小时,70% ~90% 产率。[1]
2. $Cl_3CCH_2OCH_2Cl$,$(i\text{-Pr})_2NEt$,CH_2Cl_2,30% ~60% 产率。[1]
3. $Cl_3CCH_2OCH_2Br$,1,8-双(二甲胺基)萘(质子海绵),CH_3CN,0℃ ~25℃,>87% 产率。[2]

去保护

1. Zn/Cu 或 Zn/Ag,MeOH,回流,97%。[1]
2. Zn,MeOH,Et_3N,AcOH,回流,4 小时,90% ~100%。[1]
3. Li,NH_3。[1]
4. SmI_2,THF,25℃,71% 产率。[2]
5. 6% Na(Hg),MeOH,THF,>66% 产率。[2]

1. R. M. Jacobson and J. W. Clader, *Synth. Commun.*, **9**, 57 (1979).
2. D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, and T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7001 (1990).

双(2-氯乙氧)甲基醚:$ROCH(OCH_2CH_2Cl)_2$:(表 1)

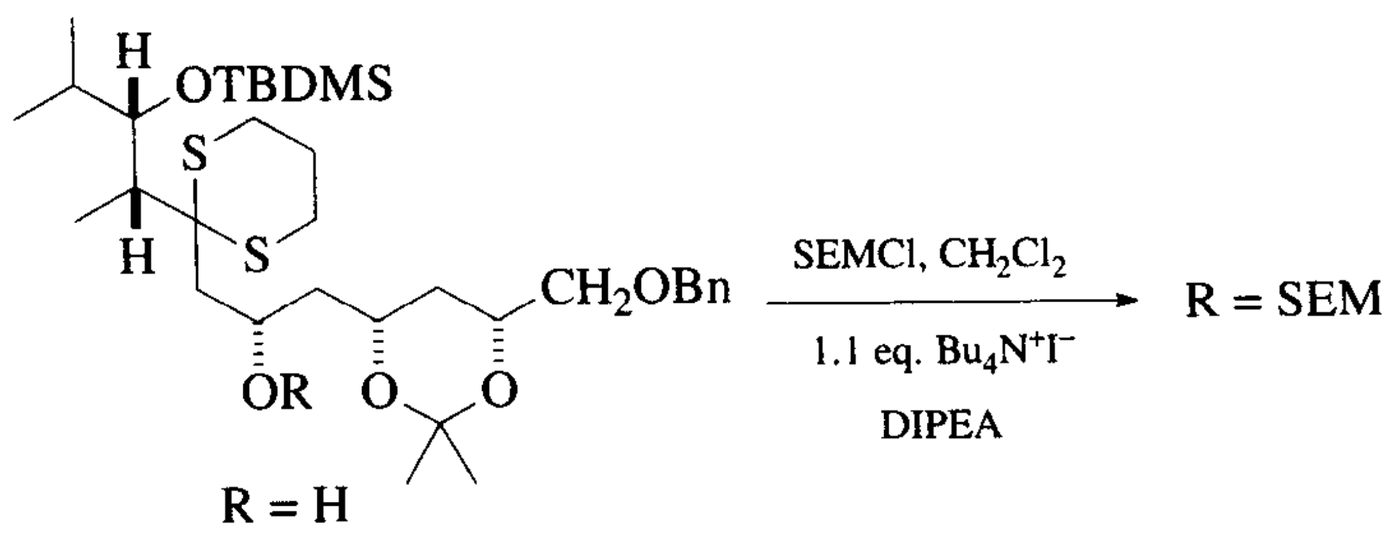
从三(2-氯乙基)原甲酸酯而来的(100℃,10 分钟到 2 小时,76% 产率)混合的原酸酯对酸的稳定性大于未取代的衍生物,但可以在 80% AcOH(20℃,1h)中脱保护。[1]

1. T. Hata and J. Azizian, *Tetrahedron Lett.*, 4443 (1969)

2-(三甲硅基)乙氧甲基醚(SEM-OR):$Me_3SiCH_2CH_2OCH_2OR$

保护

1. $Me_3SiCH_2CH_2OCH_2Cl$,(*i*-Pr)$_2$NEt(DIPEA),CH_2Cl_2,35℃~40℃,1~5小时,86%~100%产率。[1]
2. 上述条件在以下这个反应中行不通,除非加入 $Bu_4N^+I^-$ 以在原位产生SEMI。[2]

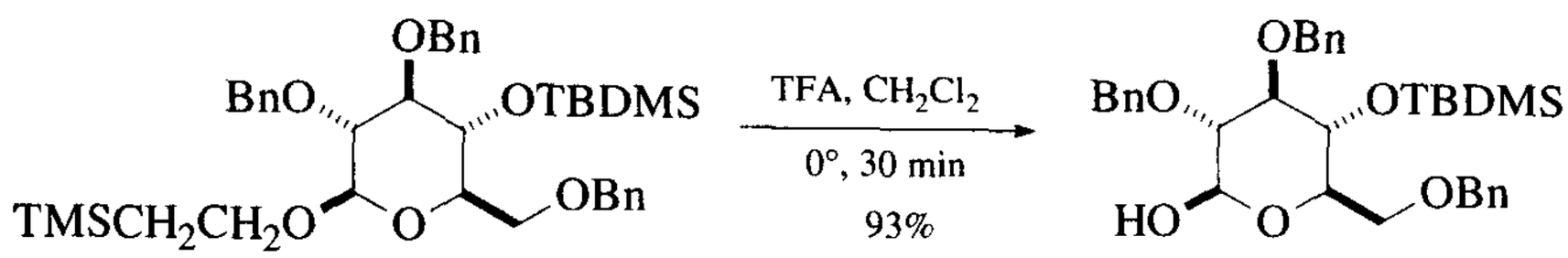


3. SEMCl,KH,THF,0℃→室温,1小时,87%产率。[3]
4. *t*-BuMgCl,THF,室温,5分钟,而后加 $Bu_4N^+I^-$,SEMCl,室温,20~30小时,78%~84%产率。这个条件防止了核苷碱基中氮的烷基化。

去保护

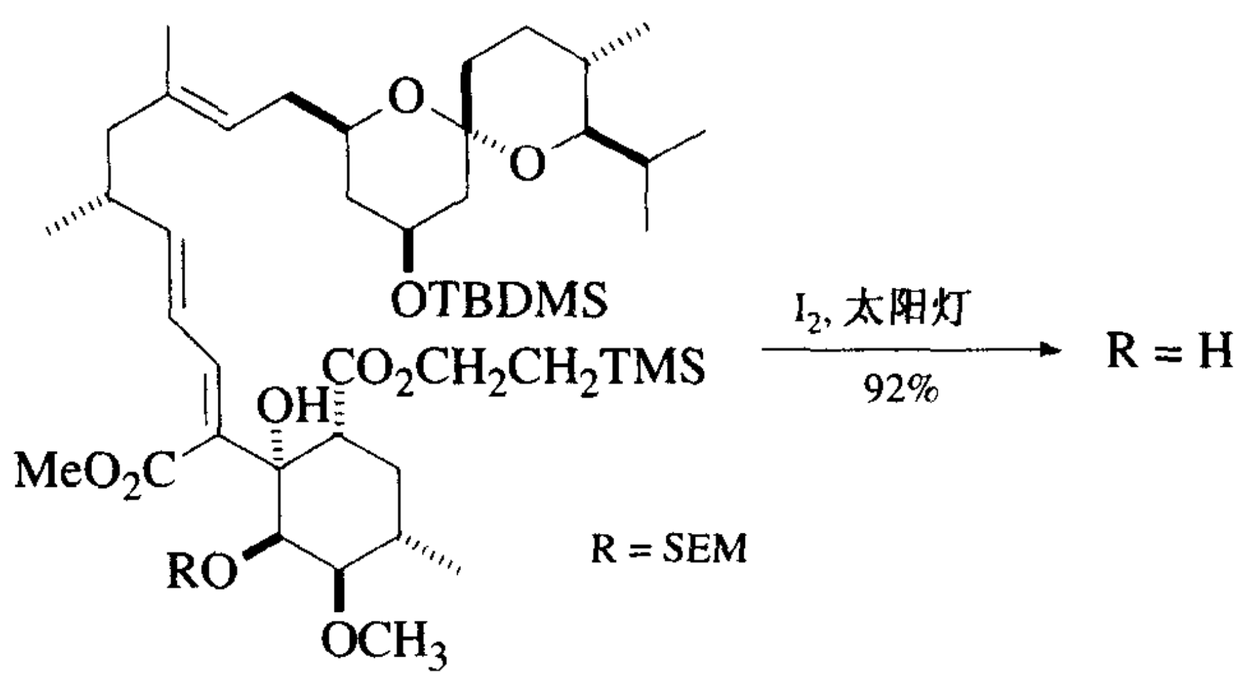
SEM醚对用来分解四氢吡喃基和叔丁基二甲硅醚的酸性条件(AcOH,H_2O,THF,45℃,7小时)是稳定的。

1. $Bu_4N^+F^-$,THF或HMPA,45℃,8~12小时,85%~95%产率。[1,5] 2-(三甲基硅基)乙基糖苷的脱保护也包括在此,因为他们与SEM基团的官能团相当。这些糖苷可以通过下面的方法来制备:烯糖与 Hg(OAc)$_2$ 和 $TMSCH_2CH_2OH$进行羟汞化反应;用 Koening-Knorr 条件进行的糖基卤化物反应;用 Fisher 苷化反应;用烯糖的重排。[4] *N*,*N*-二甲丙烯脲用来代替致癌的 HMPA(45%~80%产率)。[6] 利用 $Bu_4N^+ClO_4^-$ 在水中的难溶性,有一个更好的用于分离的操作方法,该方法中使用了氟化四丁基铵。[7]
2. TFA,CH_2Cl_2,(2:1,v:v),0℃,30分钟,93%产率。[8]

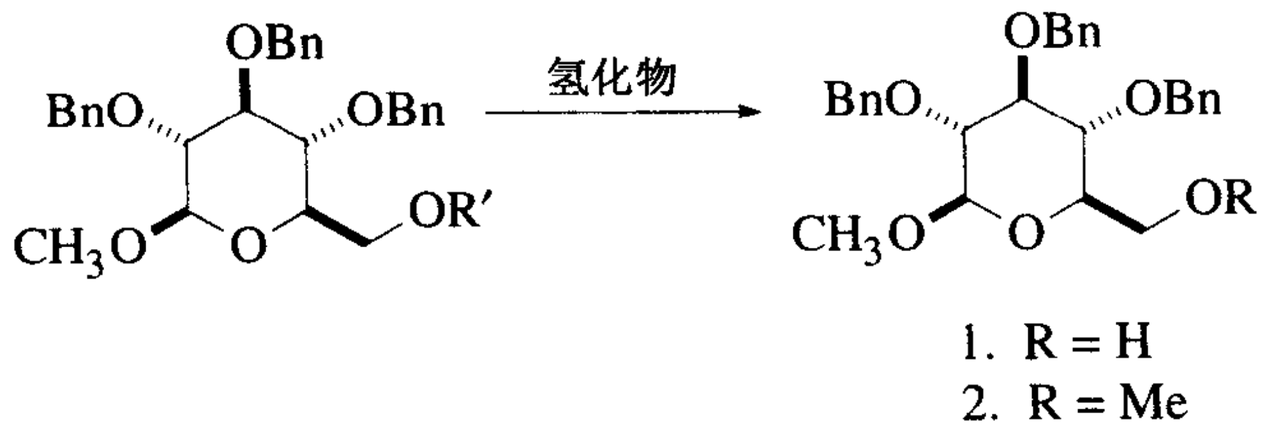


4,6-*O*-苄亚甲基在此条件下亦解离,但糖之间异头位置上的键不受影响。另外,异头的三甲硅乙基基团用 $BF_3 \cdot Et_2O$[9] 或 $Ac_2O/FeCl_3$ 脱保护。(这个试剂也分解 BOM 醚)。[10] 异头的三甲硅乙基基团比基其它的烃基糖苷水解速率快许多。[11]

3. $LiBF_4$,CH_3CN,70℃,3 ~ 8 小时,81% ~90% 产率。[12] 该体系的试剂也可用于苄亚甲基缩醛的解离。而传统的试剂不能分解这些糖苷。引起注意的是 β-异构体解离要快于 α-异构体,呋喃糖苷衍生物不分解。
4. CsF,DMF,130℃, >89% 产率。[13]
5. $Bu_4N^+F^-$,DMPu,4Å 分子筛,45 ~ 80℃,80% ~95%。[6] 这些条件对叔 SEM 衍生物的脱保护特别有效,同时避免了使用有毒的 HMPA。
6. $MgBr_2$,*n*-BuSH,Et_2O,定温,3 ~ 24 小时,49% ~97% 产率,MOM 和 MTM 醚都解离。但 MEM 和 TBDMS 醚稳定。这些条件会导致乙基硫醚生成。[14]
7. $ZnCl_2$,Et_2O,99% 产率[15]或 $BF_3 \cdot Et_2O$,CH_2Cl_2,0℃ ~25℃,2 小时。[16] 在这个例子中,简单的三甲硅基乙基醚分解,但这个方法也用于 SEM 基团的脱保护。[17]
8. 1.5% HCl 的甲醇,16 小时,80% ~94% 产率。这个条件不能使 MEM 基团除去。[18] 1% 硫酸的甲酸溶液也可以使用。[19]
9. 浓 HF,CH_3CN, >76% 产率。[20] 注意三甲硅乙基酯在这个条件下不分解。
10. I_2,太阳灯,92% 产率。[21]

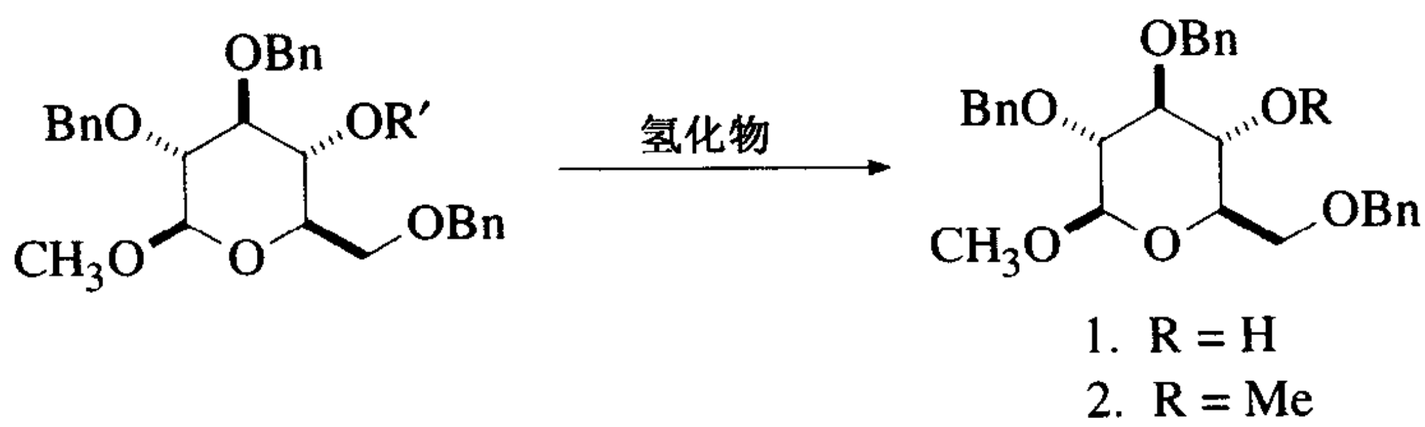


11. 吡啶－HF,THF,2.5 小时,0℃～25℃,79% 产率。[22]
12. 对许多葡萄糖碳架的烷氧甲基醚的研究显示:相比其生成反应的选择性,大多数甲基醚还原性脱保护反应的选择性极好。[23]



醚 R′ =	AlH_2Cl 百分比 1	AlH_2Cl 百分比 2	$AlHCl_2$ 百分比 1	$AlHCl_2$ 百分比 2	BH_3/THF 百分比 1	BH_3/THF 百分比 2	BH_3/甲苯 百分比 1	BH_3/甲苯 百分比 2
MTM	100	0	100	0	85	15	100	0
SEM	0	0	100	0	100	0	100	0
BOM	0	0	89	11	98	2	100	0
*p*AOM	45	45	32	68	12	86	0	100
EOM	0	0	100	0	0	0	100	0

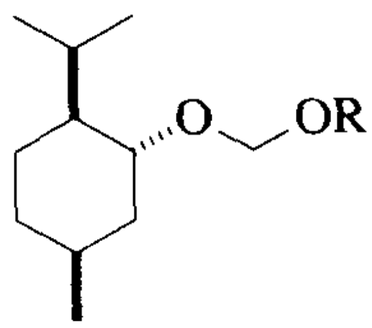
仲醇衍生物的选择性及反应活性有些变化。对高度官能团化的葡萄糖衍生物的相依性程度如何,目前尚没有结论。下表给出了反应脱保护的选择性:



醚 R′ =	AlH_2Cl 百分比 1	AlH_2Cl 百分比 2	$AlHCl_2$ 百分比 1	$AlHCl_2$ 百分比 2	BH_3/THF 百分比 1	BH_3/THF 百分比 2	BH_3/甲苯 百分比 1	BH_3/甲苯 百分比 2
SEM	100	0	82	18	0	0	100	0
BOM	100	0	90	10	0	0	100	0
*p*AOM	0	0	0	0	0	0	0	100
EOM	100	0	100	0	0	0	100	0

1. B. H. Lipshutz and J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3343 (1980).
2. B. H. Lipshutz, R. Moretti, and R. Crow, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 15 (1989).
3. D. R. Williams, P. A. Jass, H.-L. A. Tse, and R. D. Gaston, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4552 (1990).
4. T. Wada, M. Tobe, T. Nagayama, K. Furusawa, and M. Sekine, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1683 (1995).
5. T. Kan, M. Hashimoto, M. Yanagiya, and H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5417 (1988).
6. B. H. Lipschutz and T. A. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7149 (1989).
7. J. C. Craig and E. T. Everhart, *Synth. Commun.*, **20**, 2147 (1990).
8. K. Jansson, T. Frejd, J. Kihlberg, and G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 361 (1988). For another case, see R. H. Schlessinger, M. A. Poss, and S. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3112 (1986).
9. A. Hasegawa, Y. Ito, H. Ishida, and M. Kiso, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 125 (1989); K. Jansson, T. Frejd, J. Kihlberg, and G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 753 (1986).
10. K. P. R. Kartha, M. Kiso, and A. Hasegawa, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 675 (1989).
11. K. Jansson, G. Noori, and G. Magnusson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3181 (1990).
12. B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, and M. C. Morey, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4603 (1981).
13. K. Suzuki, T. Matsumoto, K. Tomooka, K. Matsumoto, and G.-I. Tsuchihashi, *Chem. Lett.*, 113 (1987).
14. S. Kim, I. S. Kee, Y. H. Park, and J. H. Park, *Synlett*, 183 (1991); S. Bailey, A. Teerawutgulrag, and E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2521 (1995).
15. H. C. Kolb and H. M. R. Hoffman, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 237 (1990).
16. S. D. Burke and G. J. Pacofsky, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 445 (1986).
17. F. E. Wincott and N. Usman, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6827 (1994).
18. B. M. Pinto, M. M. W. Buiting, and K. B. Reimer, *J. Org. Chem.*, **55**, 2177 (1990).
19. A. A. Kandil and K. N. Sellsor, *J. Org. Chem.*, **50**, 5649 (1985).
20. J. D. White and M. Kawasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4991 (1990).
21. S. Karim, E. R. Parmee, and E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2269 (1991).
22. K. Sugita, K. Shigeno, C. F. Neville, H. Sasai, and M. Shibasaki, *Synlett*, 325 (1994).
23. I. Bajza, Z. Varga, and A. Liptak, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1991 (1993).

薄荷氧基甲基醚(MM－OR)



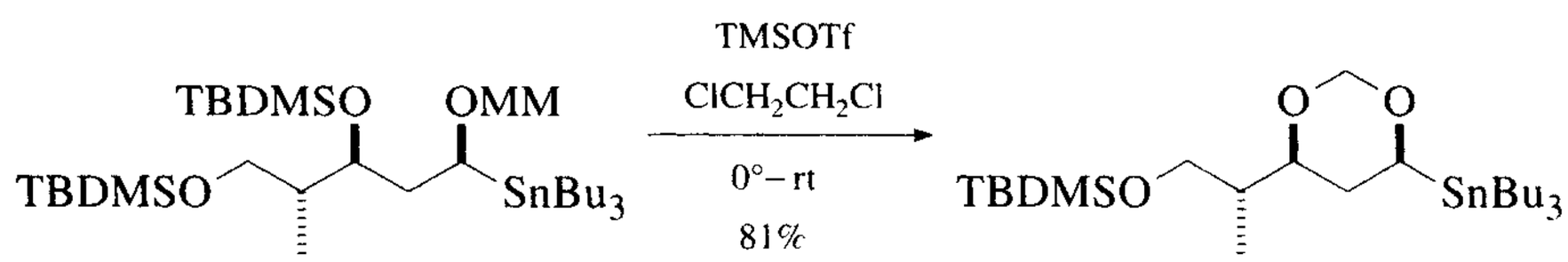
这个保护基团可用于测定手性醇的对映体过量。预期用于 MOM 基团去保护的许多方法对 MM 基团同样有效。

保护

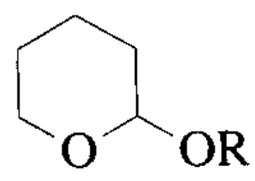
蓋氧甲基氯代物，DIPEA，CH_2Cl_2，室温，过夜，77% ~95%产率。[1]

去保护

1. $ZnBr_2$，CH_2Cl_2。[1]
2. TMSOTf，TMSOMe，$ClCH_2CH_2Cl$，0℃到室温，98%产率。MM 醚转化成一个简单的 MOM 醚。当反应中不存在 TMSOMe 时，有邻基参与发生，得到 1,3-二噁烷。[2]



1. D. Dawkins and P. R. Jenkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 833 (1992).
2. R. J. Linderman, K. P. Cusack, and M. R. Jaber, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6649 (1996).

四氢吡喃基醚(THP – OR)(表 1)： 

THP 醚引入到一个手性分子的结果是形成了一个非对映体，因为在四氢吡喃环上新增了一个手性中心。(有时它会使 NMR 谱的表达有点儿困难)。尽管如此，它仍是有机合成中一个非常有用的保护基团，它的成本低，易于分离，对大多数非质子酸试剂有一定的稳定性，易于被除去。通常，几乎任何酸性试剂或任何可以在原位产生酸的试剂都可被用来引入 THP 基团。

保护

1. 二氢吡喃，TsOH，CH_2Cl_2，20℃，1.5 小时，100%产率。[1]
2. 吡啶对甲基苯磺酸盐(PPTS)，二氢吡喃，CH_2Cl_2，20℃，4 小时，94% ~100%产率。[2] PPTS 的酸度较低，这个方法非常温和，与大多数官能团都能很好地共存。
3. Reillex 425，HCl，二氢吡喃，86℃，1.5 小时，84% ~98%产率。[3] Reillex 树脂是一种大网络聚乙烯吡啶树脂，因此，是一种不溶状态的 PPTS 催化剂。
4. Amberlyst(大孔树脂)H-15(SO_3H 离子交换树脂)，二氢吡喃，己烷，1 ~2 小时，95%产率。[4]
5. 二氢吡喃，K-10 粘土，CH_2Cl_2，室温，63% ~95%产率。[5] 除不能反应的酚外，高岭土也是一个有效的催化剂。[6] 也可用西班牙 Spolite 粘土。[7]

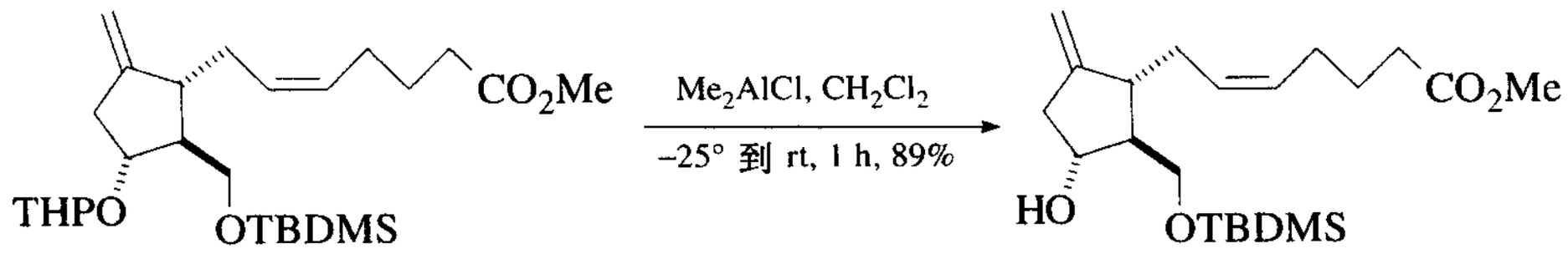
6. 二氢吡喃,$(TMSO)_2SO_2$,CH_2Cl_2,产率92% ~100%。[8]
7. 二氢吡喃,TMSI,CH_2Cl_2,室温,产率80% ~96%。[9]
8. 二氢吡喃,$Ph_3P\cdot HBr$,24小时,CH_2Cl_2,产率88%。[10]
9. 二氢吡喃,Dowex 50wx2,甲苯,10~355分钟,产率78% ~95%。这些反应条件已被用于对称的1,ω-二醇的单保护。[11]
10. 二氢吡喃,$LaCl_3$,CH_2Cl_2,室温,4小时,90%。[12]
11. 二氢吡喃,磺化活化炭,3Å分子筛,CH_2Cl_2,产率67% ~98%。[13] 硫酸氧化锆也用作为催化剂,具有类似的效果。[14]
12. 聚合物负载二氢吡喃,PPTS,80℃。[15]
13. 二氢吡喃,$Al(PO_4)_3$,回流,15分钟,产率97%。[16]
14. 二氢吡喃,DDQ,CH_2Cl_2,产率82% ~100%。[17]
15. 2-四氢吡喃基苄基砜,$MgBr_2$-Et_2O,$NaHCO_3$,THF,室温,产率47% ~99%。[18]
16. 二氢吡喃,H-Y沸石,己烷,回流,产率60% ~95%。[19] H-Rho沸石也可用作催化剂。[20]
17. 二氢吡喃,H-MCM-41,分子筛,69℃,44% ~99%产率。[21]
18. 二氢吡喃,$H_3[PW_{12}O_{40}]$,CH_2Cl_2,室温,64% ~96%产率。若甲醇用作溶剂,同样的酸可用于THP基团的去保护。[22]
19. 四氢吡喃,$(Bu_4N^+)_2S_2O_8^{-2}$,回流,85% ~98%产率,这种氧化条件不影响硫醚。[23]
20. 3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2OTHF$;DDQ,CH_3CN,54% ~94%产率。这个条件也可用于糖苷的合成。[24]
21. $Al_2(SO_4)_3/SiO_2$是一个尚可的催化剂,用于简单的、对称的1,w-二醇的单四氢吡喃基化反应。[25]
22. 二氢吡喃,Al_2O_3,$ZnCl_2$。[26]
23. 二氢吡喃,CAN,CH_3CN,室温,81% ~91%产率。[27]
24. 二氢吡喃,沸石HSZ-330,室温,1.5小时,44% ~100%产率。[28]
25. 二氢吡喃,CuCl,CH_2Cl_2,75% ~93%产率。[29]

去保护

1. AcOH,THF,H_2O,(4:2:1),45℃,3.5小时。[1] MEM醚在此条件下稳定。[30]
2. PPTS,EtOH,(pH 3.0),55℃,3小时,95% ~100%产率。[2]
3. 大孔树脂H-15,MeOH,45℃,1小时,产率95%。[3] Dowex 50W-X8,25℃,1小时,MeOH,99%产率。[31]
4. 硼酸,$EtOCH_2CH_2OH$,90℃,2小时,80% ~95%产率。[32]
5. TsOH,MeOH,25℃,1小时,94%产率。[33] 2-丙醇用作溶剂时,发现它可以增

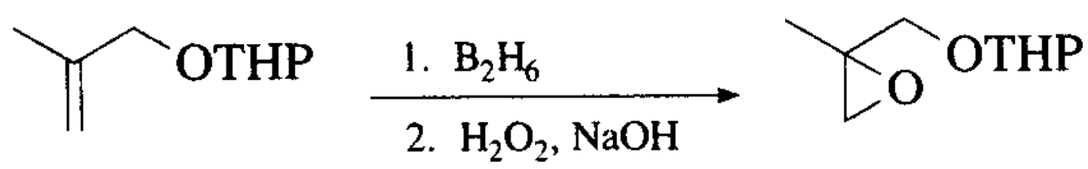
加 THP 离去的选择性,(当 1,3-TBDPS 存在时)。[34] TBDPS 醚在这个条件下不作用。[35]

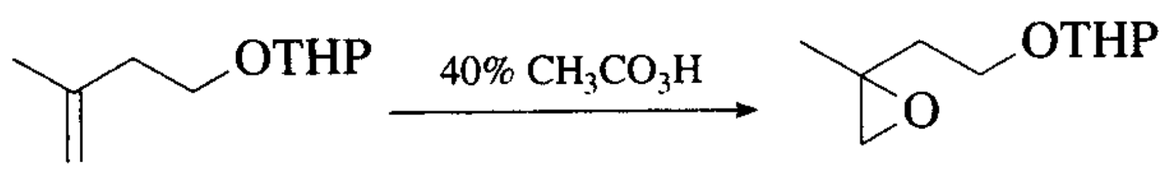
6. $MgBr_2$,Et_2O,室温,66% ~95% 产率。[36] 叔丁基二甲硅基和 MEM 醚在此条件下不发生反应,但 MOM 醚缓慢解离。苄醇及叔醇的 THP 衍生物得到溴化物。



7. Me_2AlCl,CH_2Cl_2,−25℃→室温,1 小时,89% ~100% 产率。[37]
8. MeOH,$(TMSO)_2SO_2$,10 ~90 分钟,93% ~100% 产率。[6]
9. 1% $(NCSBu_2Sn)_2O$,THF,H_2O。[38] 另外,丙酮化物和 TMS 醚在此条件下解离。但 TBDMS,MTM 和 MOM 基团稳定。这个催化剂还用于影响酯交换反应。[39]
10. THP 醚在 AcOH/AcCl 中回流可以直接转化成乙酸酯,(91% 产率)。[40] 这个条件或许可以同样地将相应的缩醛转化为乙酸酯。
11. MeOH,加热 Bu_2SnO 和 Bu_3SnPO_4 而得到的试剂,加热 2 小时,90% 产率。[41] 这个方法对伯、仲、叔、苄基、烯丙基 THP 衍生物有效。MEM 基团、缩酮对此试剂是惰性的,但 TMS 和 TBDMS 醚键断裂。
12. $Ph_3P\cdot Br_2$,CH_2Cl_2,−50℃→35℃,85% ~94% 产率。[42] 乙缩醛和 MOM 基团脱保护,但 THP 醚在 MOM 醚存在下可以选择性地去保护,0℃ ~10℃(16 小时),用此试剂可将 THP 醚直接转化为溴代物,[43] 将此反应条件稍作改良,可以直接生成氯代物、腈、甲基醚及三氟乙酸酯。[44] 其它的溴化试剂也有相似的过程。[45]
13. Bu_3SnSMe,$BF_3\cdot Et_2O$,甲苯,−20℃→0℃,1.5 小时,H_3^+O,70% ~97% 产率。当用不同的亲电试剂处理时,反应的中间体锡烷形成苄基和 MEM 醚、苯甲酸酯、甲基磺酸酯,当用 PPC 处理时得到醛。[46,47]
14. Tonsil,一种墨西哥皂土,丙酮,30 分钟,室温,60% ~95% 产率。MOM 及 MEM 基团稳定,酚和 THP 醚也可脱保护。[48]
15. TBDMSOTf,CH_2Cl_2;Me_2S,95% 产率。THP 基团直接转化成为 TBDMS 醚。[49]
16. $BH_3\cdot THF$,20℃,24 小时,84% 产率。[50]
17. DDQ,水溶甲醇,81% ~98% 产率。[51] 也可用乙腈水溶液中的 DDQ(42% ~95% 产率)。因为报导说介质为酸性(pH3),所以反应用简单的酸性催化进行。苄基、烯丙基、伯 THP 衍生物不能有效地脱保护。[52]

18. $NaCNBH_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, 室温, 68% ~95% 产率。[53]
19. LiCl, H_2O, DMSO, 90℃, 6 小时, 81% ~92% 产率。[54]
20. CAN, MeOH, 0℃, 0.5 ~3 小时, 81% ~95% 产率。TBDMS 醚更容易解离。因此当 THP 醚存在时 TBDMS 醚可以被选择性地去保护(15 分钟, 95%)。[55]
21. $BF_3 \cdot Et_2O$, $HSCH_2CH_2SH$, CH_2Cl_2, 100% 产率。伯 TBDMS 醚不反应。[56]
22. $SnCl_2$, MEOH。[57]
23. THP 醚在用硅烷和 $Sn(OTf)_2$ 或三氟硅烷处理时, 可以直接转化为 TBDMS和 TMS 醚, 70% ~95% 产率。使用 TMSOTf 时可分离得到游离的醇。[58]
24. 与 $B_2H_6/H_2O_2 - OH^-$ 反应后及与 40% CH_3CO_3H 反应后产生的化合物在蒸馏时, 有报导说会产生爆炸。这些化合物中含有四氢吡喃醚。



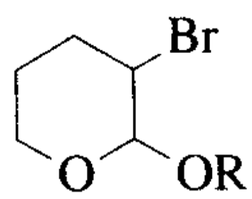


据认为, 缩醛与过氧化试剂反应, 形成爆炸性的过氧化物。这使我们联想到像四氢呋喃基缩醛、1,3-二氧戊环和甲氧基甲基醚这样的化合物也会发生如上的情况。[59]

1. K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, and M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **44**, 1438 (1979).
2. M. Miyashita, A. Yoshikoshi, and P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **42**, 3772 (1977).
3. R. D. Johnston, C. R. Marston, P. E. Krieger, and G. L. Goe, *Synthesis*, 393 (1988).
4. A. Bongini, G. Cardillo, M. Orena, and S. Sandri, *Synthesis*, 618 (1979).
5. S. Hoyer, P. Laszlo, M. Orlovic, and E. Polla, *Synthesis*, 655 (1986).
6. T. T. Upadhya, T. Daniel, A. Sudalai, T. Ravindranathan, and K. R. Sabu, *Synth. Commun.*, **26**, 4539 (1996).
7. J. M. Campelo, A. Garcia, F. Lafont, D. Luna, and J. M. Marinas, *Synth. Commun.*, **24**, 1345 (1994).
8. Y. Morizawa, I. Mori, T. Hiyama, and H. Nozaki, *Synthesis*, 899 (1981).
9. G. A. Olah, A. Husain, and B. P. Singh, *Synthesis*, 703 (1985).
10. V. Bolitt, C. Mioskowski, D.-S. Shin, and J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4583 (1988).
11. T. Nishiguchi, M. Kuroda, M. Saitoh, A. Nishida, and S. Fujisaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2491 (1995).

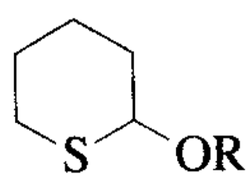
12. V. Bhuma and M. L. Kantam, *Synth. Commun.*, **22**, 2941 (1992).
13. H. K. Patney, *Synth. Commun.*, **21**, 2329 (1991).
14. A. Sakar, O. S. Yemul, B. P. Bandgar, N. B. Gaikwad, and P. P. Wadgaonkar, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 613 (1996).
15. L. A. Thompson and J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9333 (1994).
16. J. M. Campelo, A. Garcia, F. Lafont, D. Luna, and J. M. Marinas, *Synth. Commun.*, **22**, 2335 (1992).
17. K. Tanemura, T. Horaguchi, and T. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 304 (1992).
18. D. S. Brown, S. V. Ley, S. Vile, and M. Thompson, *Tetrahedron*, **47**, 1329 (1991).
19. P. Kumar, C. U. Dinesh, R. S. Reddy, and B. Pandey, *Synthesis*, 1069 (1993).
20. D. P. Sabde, B. G. Naik, V. R. Hedge, and S. G. Hedge, *J. Chem. Res., Synop.*, 494 (1996).
21. K. R. Kloetstra and H. van Bekkum, *J. Chem. Res., Synop.*, 26 (1995).
22. A. Molnar and T. Beregszaszi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8597 (1996).
23. H. C. Choi, K. I. Cho, and Y. H. Kim, *Synlett*, 207 (1995).
24. J. Inanaga, Y. Yokoyama, and T. Hanamato, *Chem. Lett.*, 85 (1993).
25. T. Nishiguchi and K. Kawamine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1766 (1990).
26. B. C. Ranu and M. Saha, *J. Org. Chem.*, **59**, 8269 (1994).
27. G. Maity and S. C. Roy, *Synth. Commun.*, **23**, 1667 (1993).
28. R. Ballini, F. Bigi, S. Carloni, R. Maggi, and G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4169 (1997).
29. U. T. Bhalerao, K. J. Davis, and B. V. Rao, *Synth. Commun.*, **26**, 3081 (1996).
30. E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, and J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8031 (1978).
31. R. Beier and B. P. Mundy, *Synth. Commun.*, **9**, 271 (1979).
32. J. Gigg and R. Gigg, *J. Chem. Soc. C*, 431 (1967).
33. E. J. Corey, H. Niwa, and J. Knolle, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1942 (1978).
34. F. Almqvist and T. Frejd, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 957 (1995).
35. A. B. Shenvi and H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2426 (1980).
36. S. Kim and J. H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 439 (1987).
37. Y. Ogawa and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 663 (1984).
38. J. Otera and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5743 (1986).
39. J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2383 (1986).
40. M. Jacobson, R. E. Redfern, W. A. Jones, and M. H. Aldridge, *Science*, **170**, 543 (1970); T. Bakos and I. Vincze, *Synth. Commun.*, **19**, 523 (1989).
41. J. Otera, Y. Niibo, S. Chikada, and H. Nozaki, *Synthesis*, 328 (1988).
42. A. Wagner, M.-P. Heitz, and C. Mioskowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1619 (1989).
43. M. Schwarz, J. E. Oliver, and P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, **40**, 2410 (1975).
44. P. E. Sonnet, *Synth. Commun.*, **6**, 21 (1976).
45. A. Tanaka and T. Oritani, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1955 (1997).
46. T. Sato, J. Otera, and H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **55**, 4770 (1990).

47. T. Sato, T. Tada, J. Otera, and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1665 (1989).
48. R. Cruz-Almanza, F. J. Peres-Flores, and M. Avila, *Synth. Commun.*, **20**, 1125 (1990).
49. S. Kim and I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2899 (1990).
50. J. Cossy, V. Bellosta, and M. C. Müller, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5045 (1992).
51. K. Tanemura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 290 (1994).
52. S. Raina and V. K. Singh, *Synth. Commun.*, **25**, 2395 (1995).
53. A. Srikrishna, J. A. Sattigeri, R.Viswajanani, and C. V. Yelamaggad, *J. Org. Chem.*, **60**, 2260 (1995).
54. G. Maiti and S. C. Roy, *J. Org. Chem.*, **61**, 6038 (1996).
55. A. DattaGupta, R. Singh, and V. K. Singh, *Synlett*, 69 (1996).
56. K. P. Nambiar and A. Mitra, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3033 (1994).
57. K. J. Davis, U. T. Bhalerao, and B. V. Rao, *Indian J. Chem., Sect. B*, **36B**, 211 (1997).
58. T. Oriyama, K. Yatabe, S. Sugawara, Y. Machiguchi, and G. Koga, *Synlett*, 523 (1996).
59. A. I. Meyers, S. Schwartzman, G. L. Olson, and H.-C. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, 2417 (1976).

3-溴四氢吡喃基醚： 3-BrTHP－OR 

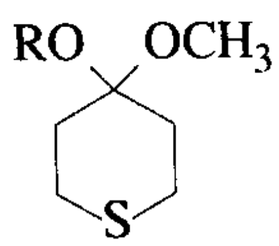
3-溴四氢吡喃基醚可以从17-羟基甾族化合物和2,3-二溴吡喃(吡啶,苯,20℃,24小时)制取。用锌/乙醇脱保护。[1]

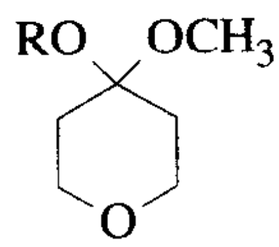
1. A. D. Cross and I. T. Harrison, *Steroids*, **6**, 397 (1965).

四氢噻喃基醚(表1)： 

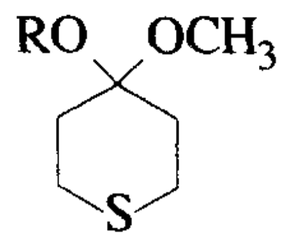
四氢噻喃基醚可用3-羟基甾族化合物与二氢噻喃(CF_3COOH,$CHCl_3$,35%产率)反应制备;在中性条件下脱保护($AgNO_3$,丙酮水溶液,85%产率)。[1]

1. I. A. Cohen and J. A. Steele, *J. Org. Chem.*, **31**, 2333 (1966).

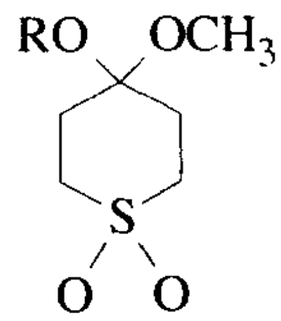
1-甲氧基环己基醚：[1] **A** 

4-甲氧基四氢吡喃基醚(MTHP－OR)：[1] **B**(表1) 

4-甲氧基四氢噻喃基醚:[2] **C**(表1)

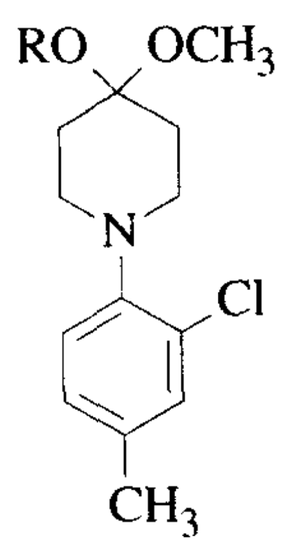


S,*S*-二氧-4-甲氧基-四氢噻喃醚:[2] **D**



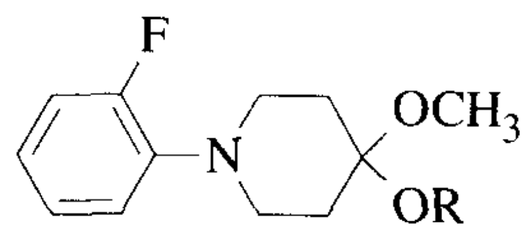
已经证明,核苷的2′-羟基可用以上这些醚作为保护基。其水解速率如下:A:B:C:D=1:0.025:0.005:0.002。[3] 这些缩醛可以用与制备THP衍生物相同的方法来制备。化合物**B**和**C**用乙烯基醚及TMSCl作催化剂来制备。[4] 亚砜**D**可从硫醚**C**用m-$ClC_6H_5CO_3H$氧化制得。这些醚的优点是不会像THP那样引入另一个手性中心,4-甲氧基四氢吡喃已广泛应用于核苷的合成。但当用9-苯基呫吨-9-基团作为核苷5′-羟基的保护基时,[5] 仍有对过量酸不稳定的问题出现。对这个基团的去保护建议用反应条件:0.01*M* HCl,室温。在通常的合成体系中,即使有的话,也很少使用这些基团,但因它们在酸性水解时表现出的广泛的选择性,而使得它们在多官能团分子的选择性保护方面还有些用途。

1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-醚(CTMP-OR):[6]



在pH值减小时这个基团的酸稳定性能几乎恒定不变,($t_{1/2}$=80分钟,pH=3.0;$t_{1/2}$=33.5分钟,pH=0.5),相对的MTHP基团在pH值减小时水解速度加快($t_{1/2}$=125分钟,pH=3;$t_{1/2}$=0.9分钟,pH=1.0)。据报导9-(9-苯基呫吨)基团去除保护时的反应条件与这个基团非常相似(5.5份CF_3COOH,16.5份吡咯,CH_2Cl_2,室温,30秒,95.5%产率)。[3,7,8]

1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-(Epmp－OR)：



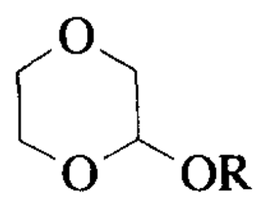
保护

1. 1-(2-氯苯基)-4-甲氧基-1,2,5,6-四氢吡啶,1,3,5-三甲基苯磺酸或 TFA, CH_2Cl_2,产率76%～91%。[9,10,12]

去保护

1. 水,pH 2～2.5,20 小时,pH 3,25℃时,尿(嘧啶核)苷的 2′-Fpmp 的衍生物的去保护半衰期为 166 分钟,而双-Fpmpr[UpU]为 75 分钟。设想后者速率的增加是由于分子内磷酸盐参与的结果。在 pH 0.5～1.5 的范围内,Fpmp 基团的稳定性是相关的 Ctmp 基团的 1.3 倍。在 RNA 合成中,稳定性的增加提高了 DMTr 和 Pixyl 基团在 Fpmp 存在时去保护的选择性。[11]

1. C. B. Reese, R. Saffhill, and J. E. Sulston, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3366 (1967); *idem*, *Tetrahedron*, **26**, 1023 (1970).
2. J. H. van Boom, P. van Deursen, J. Meeuwse, and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 766 (1972).
3. C. B. Reese, H. T. Serafinowska, and G. Zappia, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2291 (1986).
4. H. C. P. F. Roelen, G. J. Ligtvoet, G. A. Van der Morel, and J. H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **106**, 545 (1987).
5. C. B. Reese and P. A. Skone, *Nucleic Acids Res.*, **13**, 5215 (1985).
6. For a large-scale preparation, see M. Faja, C. B. Reese, Q. Song, and P.-Z. Zhang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 191 (1997).
7. For an improved preparation of the reagent, see C. B. Reese and E. A. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2881 (1988).
8. O. Sakatsume, M. Ohtsuki, H. Takaku, and C. B. Reese, *Nucleic Acid Symp. Ser.*, **20**, 77 (1988).
9. B. Beijer, I. Sulston, B. S. Sproat, P. Rider, A. I. Lamond, and P. Neuner, *Nucleic Acids Res.*, **18**, 5143 (1990).
10. A. J. Lawrence, J. B. J. Pavey, I. A. O'Neil, and R. Cosstick, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6341 (1995).
11. D. C. Capaldi and C. B. Reese, *Nucleic Acids Res.*, **22**, 2209 (1994).
12. V. M. Rao, C. B. Reese, V. Schehlmann, and P. S. Yu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 43 (1993).

1,4-二噁烷-2-醚： 

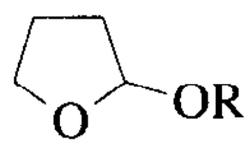
保护

1. 1,4-二氧杂环己-2-烯,$CuBr_2$,THF,室温,50% ~88%产率。[1]

去保护

1. 6*N* HCl,EtOH,回流,胆甾醇的产率为90%。尽管没有做直接的稳定性比较,但这个基团应该比THP基团稳定,这就好比碳水化合物的异头碳上的醚要比对应的2-去氧化合物更稳定。

1. M. Fetizon and I. Hanna, *Synthesis*, 806 (1985).

四氢呋喃醚(表1)： 

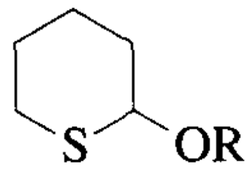
1. 2-氯四氢呋喃,Et_3N,30分钟,82% ~98%产率。[1] 2-氯四氢呋喃可以快速地通过THF和SO_2Cl_2制备(25℃,0.5小时,85%)。
2. Ph_2CHCO_2-2-四氢呋喃,1% TsOH,CCl_4,20℃,30分钟,90% ~99%产率。[1,2] 作者报导,用2-氯四氢呋喃反应进行的THF保护避免了用四氢呋喃时不可避免的繁复的实验过程。[3] 另外,用二氢呋喃保护核苷酸的2′-OH时得到的产率很低(24% ~42%)。[4] 据报导,四氢呋喃醚是很容易得到的、稳定的固体。有THP醚存在时,四氢呋喃醚可以被去保护。[1]
3. THF,$[Ce(Et_3NH)_2](NO_3)_6$,50 ~100℃,8小时,30% ~98%产率。[5] 有位阻的醇产率低。这个方法同样可以用于将四氢吡喃引入THP基团。
4. THF,$(n\text{-}Bu_4N^+)_2S_2O_8^-$,回流,85%产率。[6] 结果发现,这反应条件与芳香硫醚是相适合的。

去保护

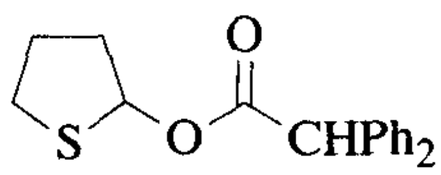
1. AcOH,H_2O,THF,(3:1:1),25℃,30分钟,90%产率。[1]
2. 0.01*N* HCl,THF(1:1),25℃,10分钟,50%产率。[1]
3. pH 5,25℃,30小时,90%产率。[1]

1. C. G. Kruse, F. L. Jonkers, V. Dert, and A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **98**, 371 (1979).

2. C. G. Kruse, E. K. Poels, F. L. Jonkers, and A. van der Gen, *J. Org. Chem.*, **43**, 3548 (1978).
3. E. L. Eliel, B. E. Nowak, R. A. Daignault, and V. G. Badding, *J. Org. Chem.*, **30**, 2441 (1965).
4. E. Ohtsuka, A. Yamane, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1534 (1983).
5. A. M. Maione and A. Romeo, *Synthesis*, 250 (1987).
6. J. C. Jung, H. C. Choi, and Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3581 (1993).

四氢噻吩醚(表1): 

保护

1. 二氢噻吩,$CHCl_3$,CF_3COOH,回流,6天,75%产率。[1]
2. 

催化剂,TsOH,$CHCl_3$,20℃,5小时,85% ~95%产率。[2]

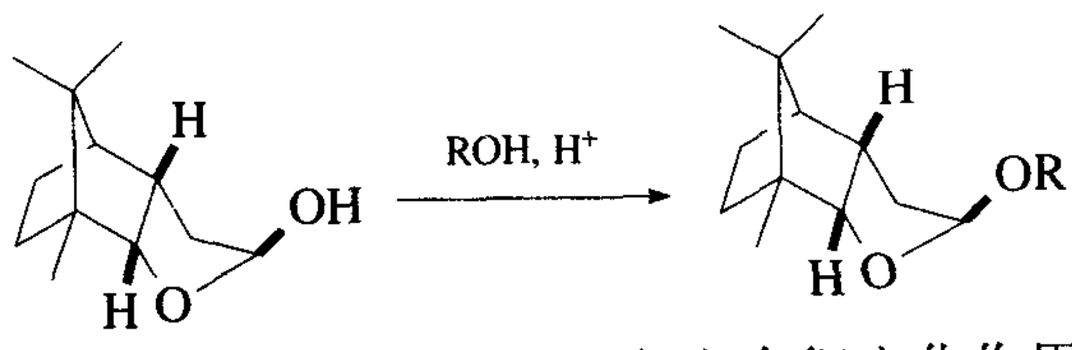
去保护

1. $AgNO_3$,丙酮,H_2O,回流,90%产率。[1]
2. $HgCl_2$,CH_3CN,H_2O,25℃,10分钟,搅拌。某些用于甲硫基甲基(MTM)醚的去保护的方法,同样也可应用于四氢噻吩醚。

1. L. A. Cohen and J. A. Steele, *J. Org. Chem.*, **31**, 2333 (1966).
2. C. G. Kruse, E. K. Poels, F. L. Jonkers, and A. van der Gen, *J. Org. Chem.*, **43**, 3548 (1978).

2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-醚(RO-MBF)

保护[1,2]



这个缩酮的优点在于:与THP基团不同,它在衍生化作用中只有一个单一的异构体。缺点是无法在商业上能得到。用于THP基团水解的条件亦可用于这个缩醛。[3] 这个基团也可用于外消旋醇的拆分。

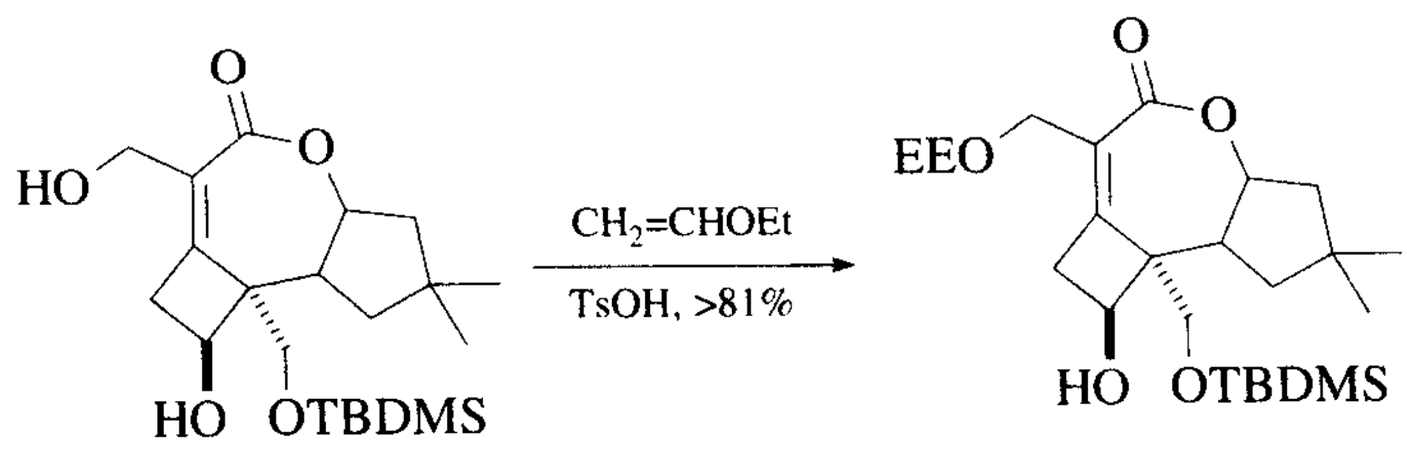
1. C. R. Noe, *Chem. Ber.*, **115**, 1576, 1591 (1982); C. R. Noe, M. Knollmüller, G. Steinbauer, E. Jangg, and H. Völlenkle, *Chem. Ber.*, **121**, 1231 (1988).
2. U. Girreser and C. R. Noe, *Synthesis*, 1223 (1995).
3. K. Zimmermann, *Synth. Commun.*, **25**, 2959 (1995).

取代的乙基醚

1-乙氧基乙基醚(EE－OR)：$ROCH(OC_2H_5)CH_3$(表1)

保护

1. 乙基乙烯基醚,HCl(干)。[1]
2. 乙基乙烯基醚,TsOH,25℃,1小时。[2]
3. 乙基乙烯基醚,甲基苯磺酸吡啶盐(PPTS),CH_2Cl_2,室温,0.5小时。[3]
4. 在有仲醇时选择性地引入乙氧乙基醚到伯醇上。[4]



5. $CH_3CH(Cl)OEt$,$PhNMe_2$,CH_2Cl_2,0℃,10～60分钟。[5] 该反应条件对那些对酸特别敏感的物质或反应条件中1和2不适用的反应有效。
6. $CH_2=CHOEt$,$CoCl_2$,65%～91%产率。[6]

去保护

1. 5% AcOH,20℃,2小时,100%产率。[1]
2. 0.5*N* HCl,THF,0℃,100%产率。[2]乙氧乙基醚酸性水解去保护要比THP醚快,但要比1-甲基-1-甲氧乙基醚稳定。在这个条件下TBDMS不作用。[7]
3. 甲基苯磺酸吡啶盐,*n*-PrOH,80%～85%产率。[8] 缩丙酮在此条件下不反应。

1. S. Chládek and J. Smrt, *Chem. Ind. (London)*, 1719 (1964).
2. A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, and K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7104 (1979).
3. A. Fukuzawa, H. Sato, and T. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4303 (1987).
4. M. F. Semmelhack and S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2427 (1981).
5. W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1481 (1978).
6. J. Iqbal, R. R. Srivastava, K. B. Gupta, and M. A. Khan, *Synth. Commun.*, **19**, 901 (1989).
7. K. Zimmermann, *Synth. Commun.*, **25**, 2959 (1995).
8. M. A. Tius and A. H. Faug, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1035 (1986).

1-(2-氯乙氧基)乙基醚(Cee-OR)：$ROCH(CH_3)OCH_2CH_2Cl$

Cee 基团用于保护核(糖核)苷的 2′-羟基。

保护

1. $CH_2=CHOCH_2CH_2Cl$, PPTS, CH_2Cl_2, 80% ~83% 产率。[1]

去保护

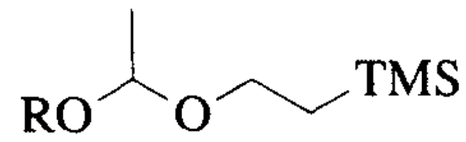
各种尿(嘧啶核)苷缩醛保护基去保护的相对速度列于下表：

醚	1.5% Cl_2CHCO_2H 的 CH_2Cl_2 溶液		0.01*N* HCl(pH 2)	
	$t_{1/2}$(分钟)	t_∞(分钟)	$t_{1/2}$(分钟)	t_∞(分钟)
$ROCH(CH_3)OCH_2CH_2Cl$	420	960	96	360
$ROCH(CH_3)O$—*i*-Pr	—	30 秒	1	4
$ROCH(CH_3)OBu$	2	5	12	34
$ROCH(CH_3)OEt$	20 秒	3	5	18
ROTHP	90	273	32	150
ROCTMP[a]	—	—	55	295

[a]CTMP = 1-[2-氯-4-甲基]苯基-4-甲氧基哌啶-4-醚

Cee 基团在 DMTr 基团去保护时用的酸性条件下是稳定的。

1. S.-i. Yamakage, O. Sakatsume, E. Furuyama, and H. Takaku, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6361 (1989).
2. O. Sakatsume, T. Yamaguchi, M. Ishikawa, I. Ichiro, K. Miura, and H. Takaku, *Tetrahedron*, **47**, 8717 (1991).
3. O. Sakatsume, T. Ogawa, H. Hosaka, M. Kawashima, M. Takaki, and H. Takaku, *Nucleosides Nucleotides*, **10**, 141 (1991).

1-[2-(三甲硅基)乙氧基]乙基醚(SEE-OR)： 

保护[1]

1. 2-$TMSCH_2CHOCH=CH_2$，CH_2Cl_2，PPTS，室温，1～3 小时，76%～96%产率。酚可以用此试剂快速地保护。

去保护

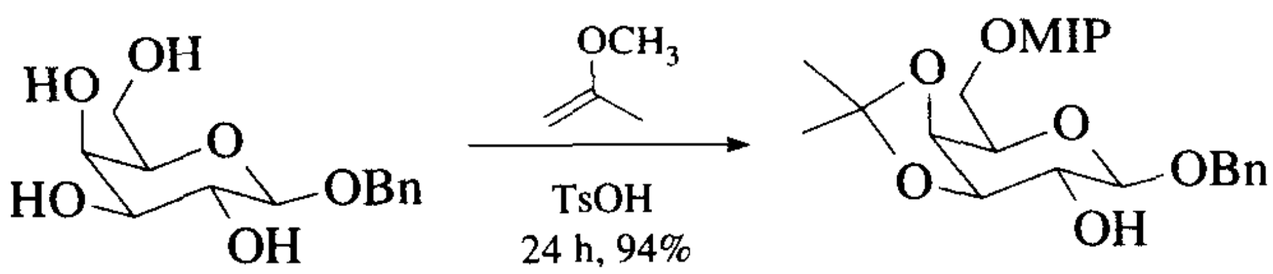
1. TBAF－H_2O，THF，45℃，20～24 小时，76%～90%产率。
2. TsOH 或 PPTS，THF，H_2O，4 小时，室温。

1. J. Wu, B. K. Shull, and M. Koreeda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3647 (1996).

1-甲基-1-甲氧基乙基醚(MIP-OR)： $ROC(OCH_3)(CH_3)_2$(表 1)

保护

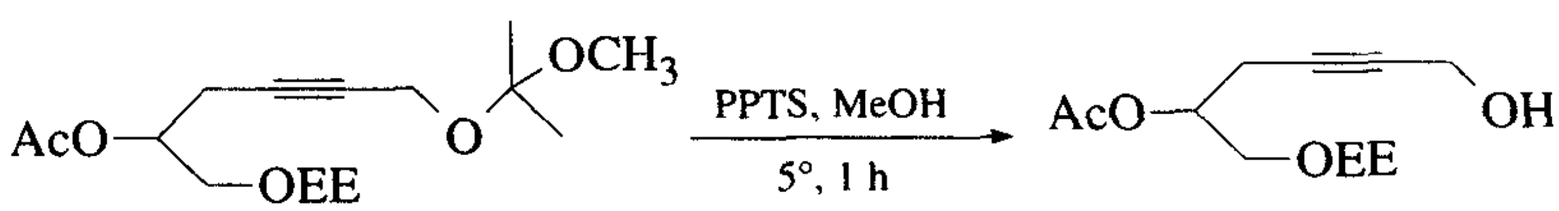
1. $CH_2=C(CH_3)OMe$，催化剂，$POCl_3$，20℃，30 分钟，100%产率。[1]
2. $CH_2=C(CH_3)OMe$，纯的，20℃，TsOH。[2]



3. $CH_2=C(CH_2)OMe$ 可用于保护氢过氧化物。[3]

去保护

1. 20% AcOH，20℃，10 分钟。[1]
2. 对甲基苯磺酸吡啶盐，5℃，1 小时。[4] 使用由溶胶-凝胶方法制备的二氧化硅/氧化铝凝胶。可以得到相同的选择性。



Ref. 4

EE＝乙氧乙基

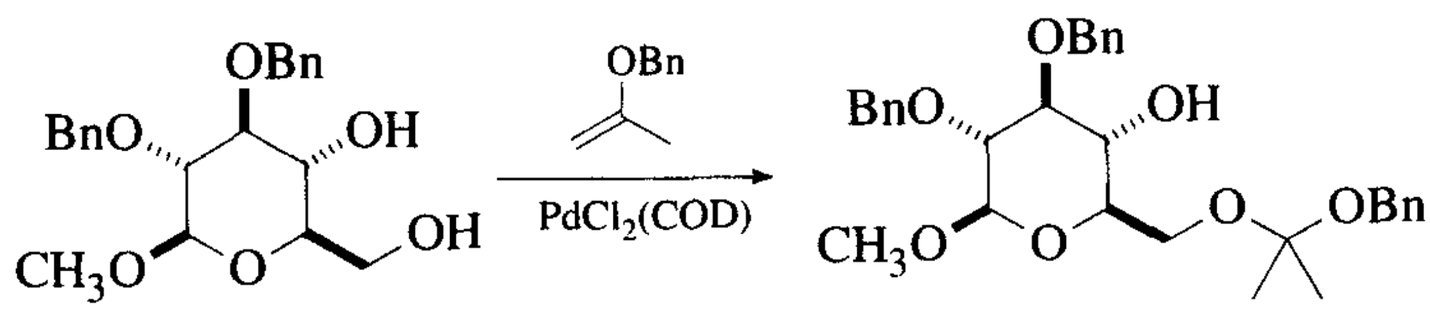
除非洗脱液组分中有一些 TEA，通常 MIP 醚对酸和硅胶色谱是非常不稳定的，NMR 溶剂中的酸 $CDCl_3$，已足以使 MIP 醚脱保护。

1. A. F. Klug, K. G. Untch, and J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7827 (1972).
2. P. L. Barili, G. Berti, G. Catelani, F. Colonna, and A. Marra, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2307 (1986).
3. P. H. Dussault and K. R. Woller, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3824 (1997).
4. G. Just, C. Luthe, and M. T. P. Viet, *Can. J. Chem.*, **61**, 712 (1983).
5. Y. Matsumoto, K. Mita, K. Hashimoto, H. Iio, and T. Tokoroyama, *Tetrahedron*, **52**, 9387 (1996).

1-甲基-1-苄氧乙基醚(MBE－OR)：ROC(OBn)(CH_3)$_2$

保护

1. $CH_2=C(OBn)CH_3$，$PdCl_2$(1,5-环辛二烯)[$PdCl_2$(COD)]，85%～95%产率。[1]
2. $CH_2=C(OBn)CH_3$，$POCl_3$ 或 TsOH，61%～98%产率。[1] 这个反应条件不能生成1,3-二醇的环状缩醛。这个缩醛对 $LiAlH_4$，二异丁基铝氢化物，NaOH，烃基锂和格氏试剂稳定。



去保护

1. H_2，5% Pd－C，EtOH，室温，92%～99%产率。[1]
2. 3*M* AcOH，H_2O，THF。[2]

1. T. Mukaiyama, M. Ohshima, and M. Murakami, *Chem. Lett.*, 265 (1984).
2. T. Mukaiyama, M. Ohishima, H. Nagaoka, and M. Murakami, *Chem. Lett.*, 615 (1984).

1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基醚：ROC(OBn)(CH_2F)CH_3

保护

1. $CH_2=C(OBn)CH_2F$，$PdCl_2$(COD)，CH_3CN，室温，24小时，89%～100%产率。[1] 质子酸可以用于引入该基团，但有时产率低。当仲醇存在时，伯醇可以被保护。用钯作催化剂时，该试剂不生成1,3-二醇的环状缩醛。

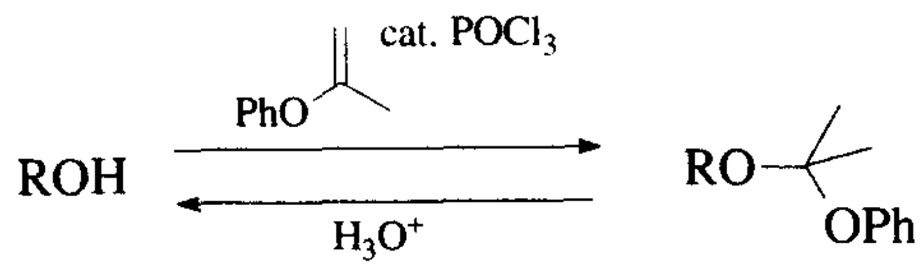
去保护

1. H_2，Pd/C，EtOH，1大气压，98%～100%产率。[1] 该基团在3*M*乙酸水溶液、室温条件下稳定，而同样条件下TBDMS和1-甲基-1-苄氧乙基醚会脱保护。

1. T. Mukaiyama, M. Ohishima, H. Nagaoka, and M. Murakami, *Chem, Lett.*, **615** (1984).

1-甲基-1-苯氧乙基醚：[ROC(OPh)(CH_3)$_2$]

保护/去保护[1]



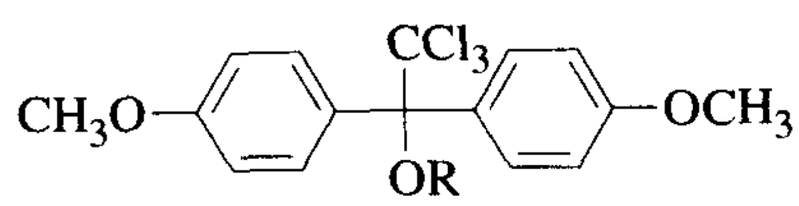
1. P. Zandbergen, H. M. G. Willems, G. A. Van der Marelm J. Brussee, adn A. Van der Gen, *Synth. Commun.*, **22**, 2781 (992).

2,2,2-三氯乙基醚：Cl_3CCH_2OR

碳水化合物的异头碳位置可以用生成三氯乙基醚的方式进行保护。脱保护可以由 Zn,AcOH,AcONa 来完成(3 小时,92%)。[1]

1. R. U. Lemieux and H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4069 (1975).

1,1-二甲氧苯基-2,2,2-三氯乙基醚 (DATE-OR)



保护

1. $An_2(Cl_3C)CCl$,AgOTf,CH_3CN,Pyr,室温,12~18 小时,92% 产率。

去保护[1]

1. Li[Co(I)Pc],MeOH,80% ~90% 产率。
2. Zn,$ZnBr_2$,MeOH,Et_2O 或 Zn,80% AcOH-二噁烷,70% ~80% 产率。
3. DATE 醚在浓 HCl-MeOH-二噁烷(1:2:2),$Cl_2CHCO_2H-CH_2Cl_2$(3:97)及 NH_3-二噁烷(1:1)中是稳定的。

1. R. M. Karl, R. Klösel, S. König, S. Lehnhoff, and I. Ugi, *Tetrahedron*, **51**, 3759 (1995).

1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基醚(HIP-OR)：$Ph(CF_3)_2C-OR$

这个基团对强酸、强碱、TMSI,Pd/C,H_2,DDQ,TBAF以及低温下的LAH都是稳定的。

保护[1]

1. 1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙醇,二乙基偶氮二羧酸盐,PPh_3,苯,82%~98%产率。伯醇有效地反应,但仲醇产率低(46%~65%)。

去保护[1]

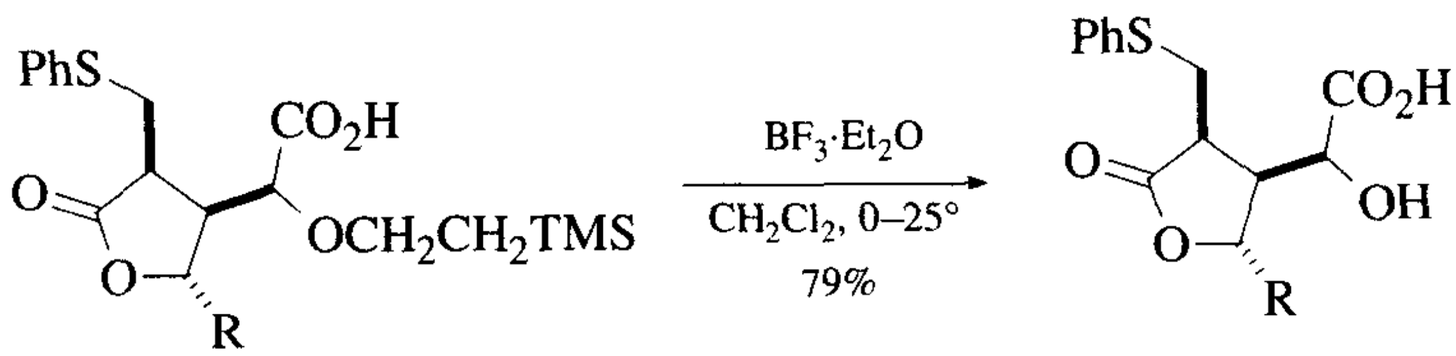
1. 萘基锂,<1小时,-78℃。
2. 下列保护基团可以在HIP基团存在的时候脱保护:Tr,THP,EME,Bn,MPM,TBDPS,PZ;除Bz外的所有基团在HIP基团脱保护的条件下都是稳定的。

1. H. -S. Cho, J. Yu, and J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8354 (1994).

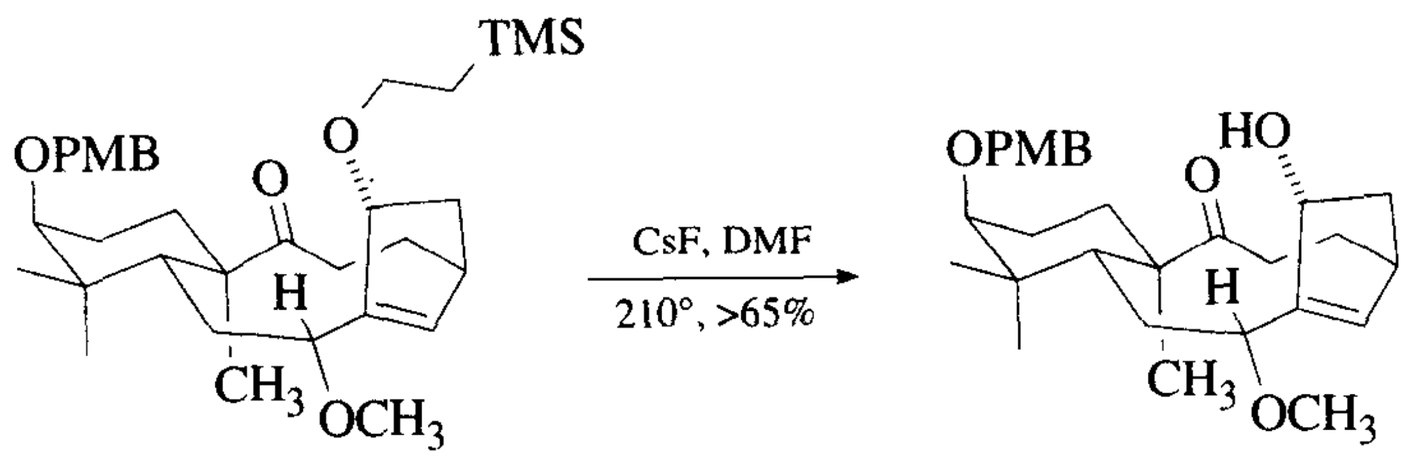
2-三甲硅基乙基醚：$Me_3SiCH_2CH_2OR$

去保护

1. $BF_3\cdot Et_2O$,CH_2Cl_2,0℃~25℃,79%产率。[1]



2. CsF,DMF,210℃,>65%产率。[2]



1. S. D. Burke, G. J. Pacofsky, and A. D. Piscopio, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3345 (1986).
2. L. A. Paquette, D. Backhaus, and R. Braun, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11990 (1996).

2-(苄硫)乙基醚： $BnSCH_2CH_2OR$

该醚用于保护吡喃糖苷异头碳上的羟基，可以用糖基溴化物和2-(苄硫基)乙醇在DIPEA存在下通过Königs-Knor反应制备。在二甲基二氧环丙烷氧化后用LDA或MeONa处理，可以使它脱保护。

1. T. -H. Chan and C. P. Fei, *J. Chem. soc.*, *Chem. Commun.*, 825 (1993).

2-苯硒乙基醚： $ROCH_2CH_2SePh$(表1)

这个醚是用醇及2-苯硒乙基溴($AgNO_3$, CH_3CN, 20℃, 10～15分钟, 80%～90%产率)制备的。它通过氧化(H_2O_2, 1小时, 臭氧；或$NaIO_4$)及乙烯基醚中间体酸性水解(稀HCl, 65%～70%产率)来脱保护。[1]

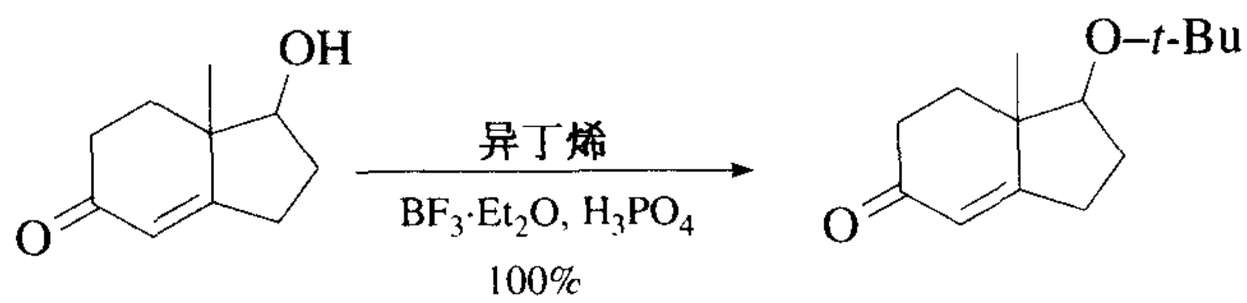
1. T. -L. Ho and T. W. Hall, *Synth. Commun.*, **5**, 367 (1975).

叔丁基醚： *t*-BuOR(表1)

保护

叔丁基醚可以通过许多醇来制备，其中包括烯丙醇。除强酸之外，该醇对绝大多数试剂稳定。考虑到它的稳定性、容易而有效的引入、易于脱保护等因素，叔丁基醚也许是尚未被很好地利用的一个醇保护基团。

1. 异丁烯, $BF_3 \cdot Et_2O$, H_3PO_4, 100%产率。[1,2]



这个方法已用于制备具有相当大位阻的2-甲基-2-叔丁基醚(叔戊基醚)；反应对伯醇具有选择性。[3]

2. 异丁烯，大孔树脂(Amberlyst) H-15，己烷。[4] 二氯甲烷也用作为溶剂，在这种情况下，当仲醇存在时伯醇选择性地转化为叔戊基醚。[5]
3. 异丁烯, H_2SO_4。[6] 在此，可以看到酰基的迁移。[7]
4. 异丁烯, H_3PO_4, $BF_3 \cdot Et_2O$, −72℃, 3小时, 0℃, 20小时, 79%产率。[8]
5. *t*-BuOC(=NH)CCl_3, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 环己烷, 59%～91%产率。[9]

去保护

1. 无水 CF_3COOH,0~20℃,1~16 小时,80%~90%产率。[24]
2. HBr,AcOH,20℃,30 分钟。[10]
3. 4*N* HCl,二噁烷,回流,3 小时。[11] 10*N* HCl,MeOH,0℃~5℃,3 小时,叔丁基醚稳定。
4. HCO_2H,室温,24 小时,>83%产率。[12]
5. Me_3SiI,CCl_4 或 $CHCl_3$,25℃,<0.1 小时,100%产率。[13] 在适当的条件下,这个试剂也可使许多其它的醚、酯、缩酮和氨基甲酸酯脱保护。[14]
6. Ac_2O,$FeCl_3$,Et_2O,76%~93%产率。[4,15] 这个反应条件下产生醇的羧酸酯,它可以通过简单的碱性水解而解离。这个方法也可以有效地将叔丁基糖苷转化为构型保护的乙酸酯(80%~100%产率)。[16]
7. $TiCl_4$,CH_2Cl_2,0℃,1 分钟,85%产率。[17]
8. TBDMSOTf,CH_2Cl_2,室温,24 小时,82%产率。使用催化剂用量的三氟甲磺酸酯将产生醇。如果使用定量的三氟甲磺酸酯在二甲吡啶下进行反应,TBDMS 醚将被解离(98%产率)。[18]

1. R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, and P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.*, **40**, 675 (1975).
2. H. C. Beyerman and G. L. Heiszwolf, *J. Chem. Soc.*, 755 (1963).
3. B. Figadère, X. Franck, and A. Cavé, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5893 (1993).
4. A. Alexakis and J. M. Duffault, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6243 (1988); A. Alexakis, M. Gardette, and S. Colin, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2951 (1988).
5. X. Franck, B. Figadère, and A. Cavé, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1413 (1997).
6. H. C. Beyerman and J. S. Bontekoe, *Proc. Chem. Soc.*, 249 (1961).
7. N. I. Simirskaya and M. V. Mavrov, *Zh. Org. Khim.*, **31**, 140 (1995); *Chem. Abstr.* **124**: 8220w (1996).
8. N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, and G. Saucy, *J. Org. Chem.*, **41**, 3505 (1976).
9. A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, and J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2483 (1988).
10. F. M. Callahan, G. W. Anderson, R. Paul, and J. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 201 (1963).
11. U. Eder, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer, A. Seeger, and R. Wiechert, *Chem. Ber.*, **110**, 3161 (1977).
12. H. Paulsen and K. Adermann, *Liebigs Ann. Chem.*, 751 (1989).
13. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977).
14. A. H. Schmidt, *Aldrichimica Acta*, **14**, 31 (1981).
15. B. Ganem and V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.*, **39**, 3728 (1974).

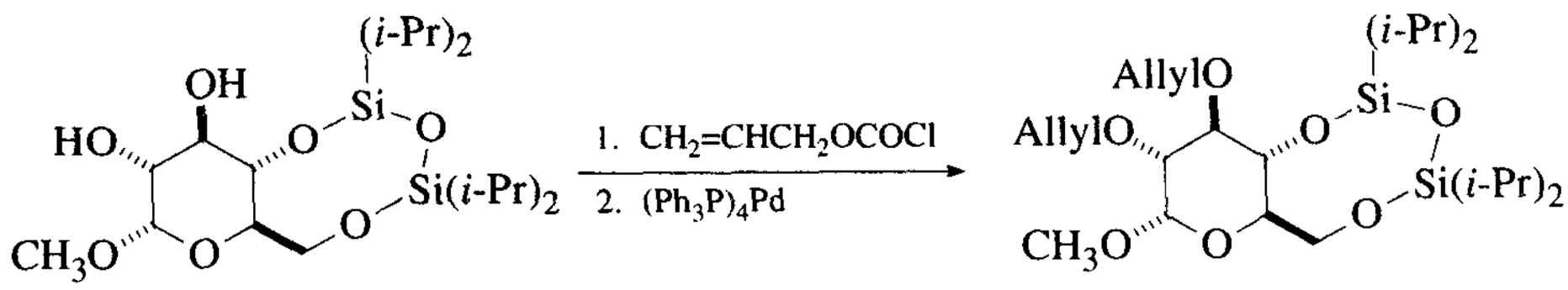
16. N. Rakotomanomana, J. M. Lacombe, and A. A. Pavia, *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 93 (1990).
17. R. H. Schlessinger and R. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1116 (1982).
18. X. Franck, B. Figadère, and A. Cavé, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 711 (1995).

烯丙基醚(Allyl－OR)：$CH_2=CHCH_2-OR$(表 1)

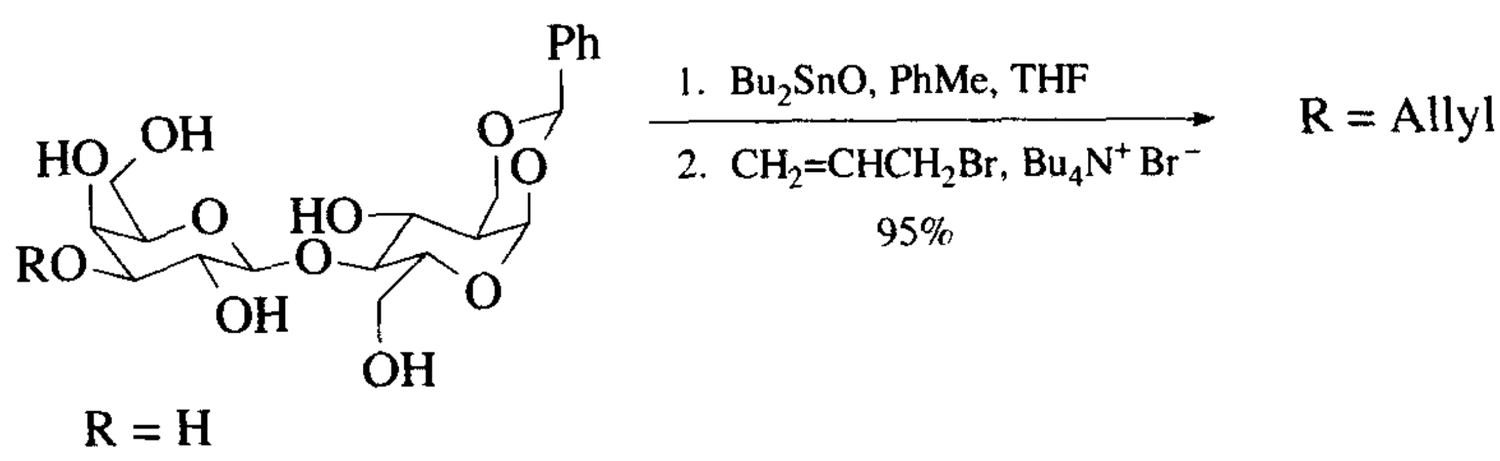
有关碳水化合物的文献中,烯丙醚用来保护醇是很常见的,原因在于烯丙醚通常可用各种生成方法形成糖苷。显然,烯丙醚不能与强的亲电试剂共存,如溴、催化氢化的试剂。但它在中等强度的酸性条件(1*N* HCl,回流,10 小时)[2] 下稳定。易于生成,在大量其它保护基存在下有许多温和的脱保护方法,及其总体上的稳定性,使得烯丙醚成为许多反应系列中的主干。已有关于全氘代烯丙溴的合成及将它用作碳水化合物保护基方面的报导,全氘化物的优点在于:烯丙基在 NMR 中的共振不再掩蔽其它可供鉴定的共振吸收峰,如糖苷的异头碳上的吸收峰。[3] 已有在碳水化合物化学中有关应用烯丙基保护基团的综述。[4]

保护

1. $CH_2=CHCH_2Br$, NaOH, 苯, 回流, 1.5 小时[5] 或 NaH, 苯, 90% ~ 100% 产率。[6]
2. $CH_2=CHCH_2O(=NH)CCl_3$, H^+。[7]
3. 烯丙基碳酸酯转化成烯丙醚。[8] 在下列情形中,酸和碱催化都是不行的。原因在于$[(i\text{-Pr})_2Si]_2O$ 基团的敏感性。

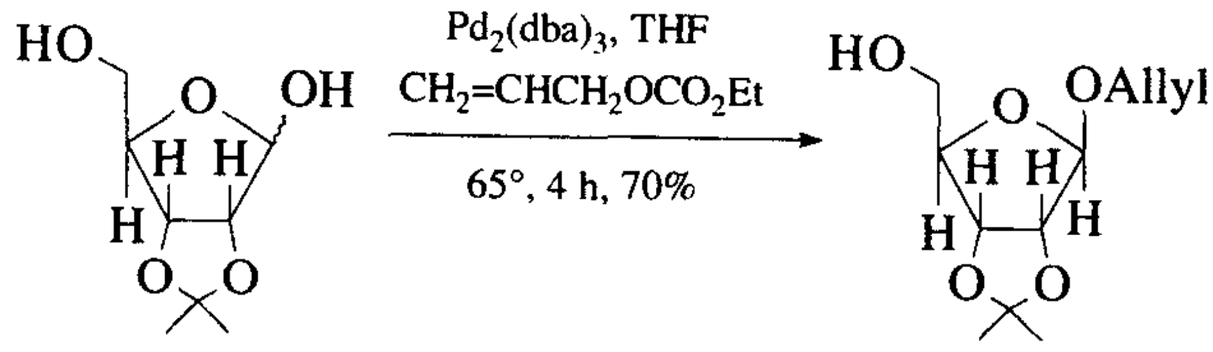


4. Bu_2SnO, 甲苯, THF; $CH_2=CHCH_2Br$, $Bu_4N^+Br^-$, 96% 产率。[9]



2-丁烯醚(巴豆基醚)可以用相同的操作方法引入。[10]

5. $CH_2=CHCH_2OCO_2Et$, $Pd_2(dba)_3$, THF, 65℃, 4小时, 70%~97%产率。[11]



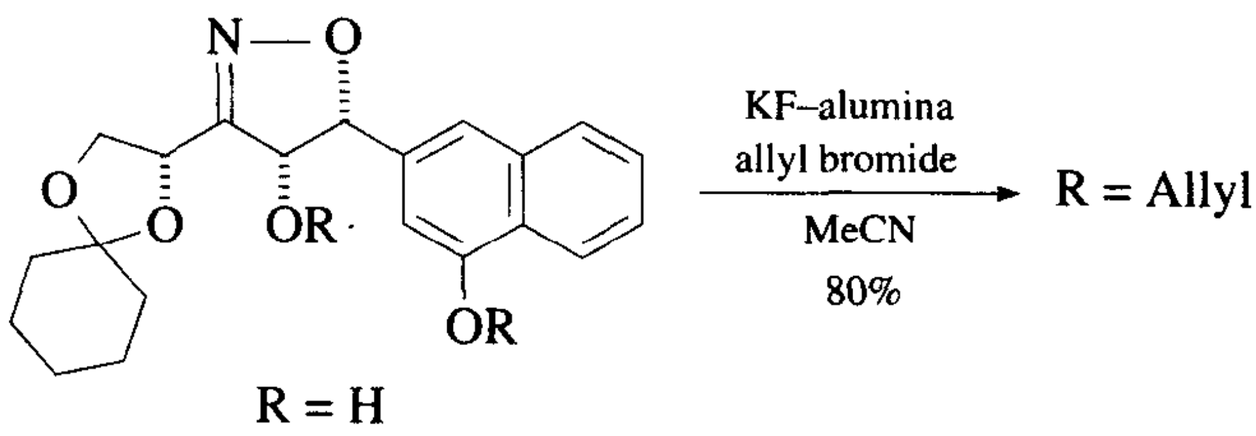
$Pd_2(dba)_3$ = 三(二亚苄基丙酮)二钯

注意苷羟基将优先反应。这个方法对伯及仲醇的保护也有效。

6. $MeO_2COCH_2CH=CH_2$, $Pd_2(dba)_3$, $CHCl_3$, $Ph_2P(CH_2)_4PPh_2$, THF, 65℃, 95%产率。[12]

7. 烯丙基溴, $(RO)_2Mg$。[13]

8. KF-氧化铝, 烯丙基溴, 80%产率。之所以用此条件, 是由于强碱金属醇盐诱导的烷基化会导致噁唑的 Beckmann 重排。[14]



9. 烯丙基溴, DMF, BaO, 室温。[15]

10. 烯丙基溴, Al_2O_3, 数天。这个反应条件用于酰胺存在时对醇的选择性烷基化。

去保护

1. $ROCH_2CHCH_2 \xrightarrow[100℃,15分钟]{T\text{-}BuOK, DMSO^{17}} ROCH=CHCH_3 \xrightarrow{i-x} ROH$

i. 0.1*N* HCl, 丙酮-水, 回流30分钟。[8]

ii. $KMnO_4$, $NaOH-H_2O$, 10℃, 100%产率。碱性条件, 避免了酸催化的丙酮脱保护。

iii. $HgCl_2/HgO$, 丙酮-水, 5分钟, 100%产率。[18]

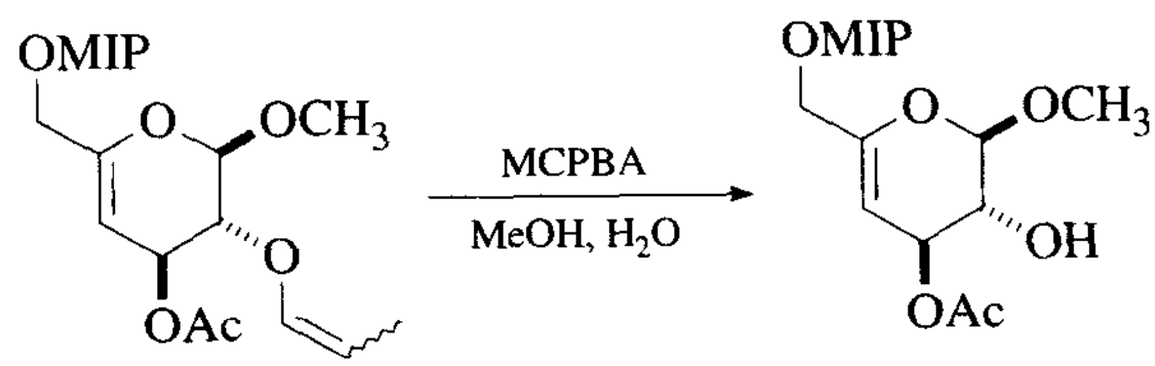
iv. 臭氧分解。[17,19]

v. SeO_2, H_2O_2, 92%产率。[20]

vi. 0.1eq TsOH, MeOH, 25℃, 2~5 小时, >86%产率。[21]

vii. Me_3NO, OsO_4, CH_2Cl_2, >76%产率。[22]

viii. MCPBA, MeOH, H_2O。[23]



当 OAc 基团为羟基时,环氧化的选择性不是非常好,推测是由于过酸环氧化过程中熟知的羟基导向定位效应所致。

ix. NIS, CH_2Cl_2, H_2O。[24]

x. $BF_3 \cdot EtO_2$, $Bu_4N^+F^-$, 0℃, 52% ~88%产率。[25]

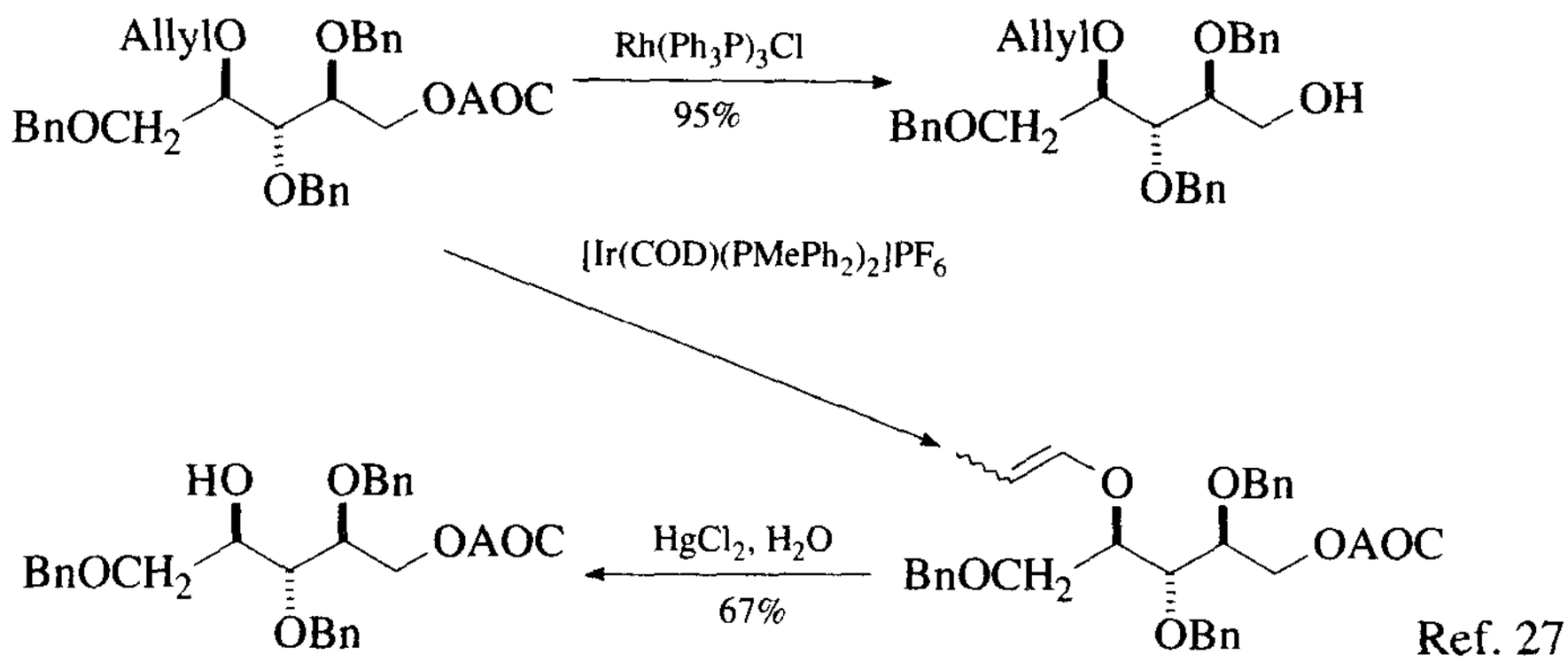
2. $ROCH_2CH=CH_2 \xrightarrow[\text{回流,3h}]{(Ph_3P)_3RhCl,\ DABCO,\ EtOH} \xrightarrow{Hg(\text{II}),\ pH2} ROH$, >90%

烯丙基醚在$(Ph_3P)_3RhCl$ 和 *t*-BuOK/DMSO 作用下的异构化有下列的反应次序:[26]

$(Ph_3P)_3RhCl$: 烯丙基 >2-甲基烯丙基 > 丁-2-烯基

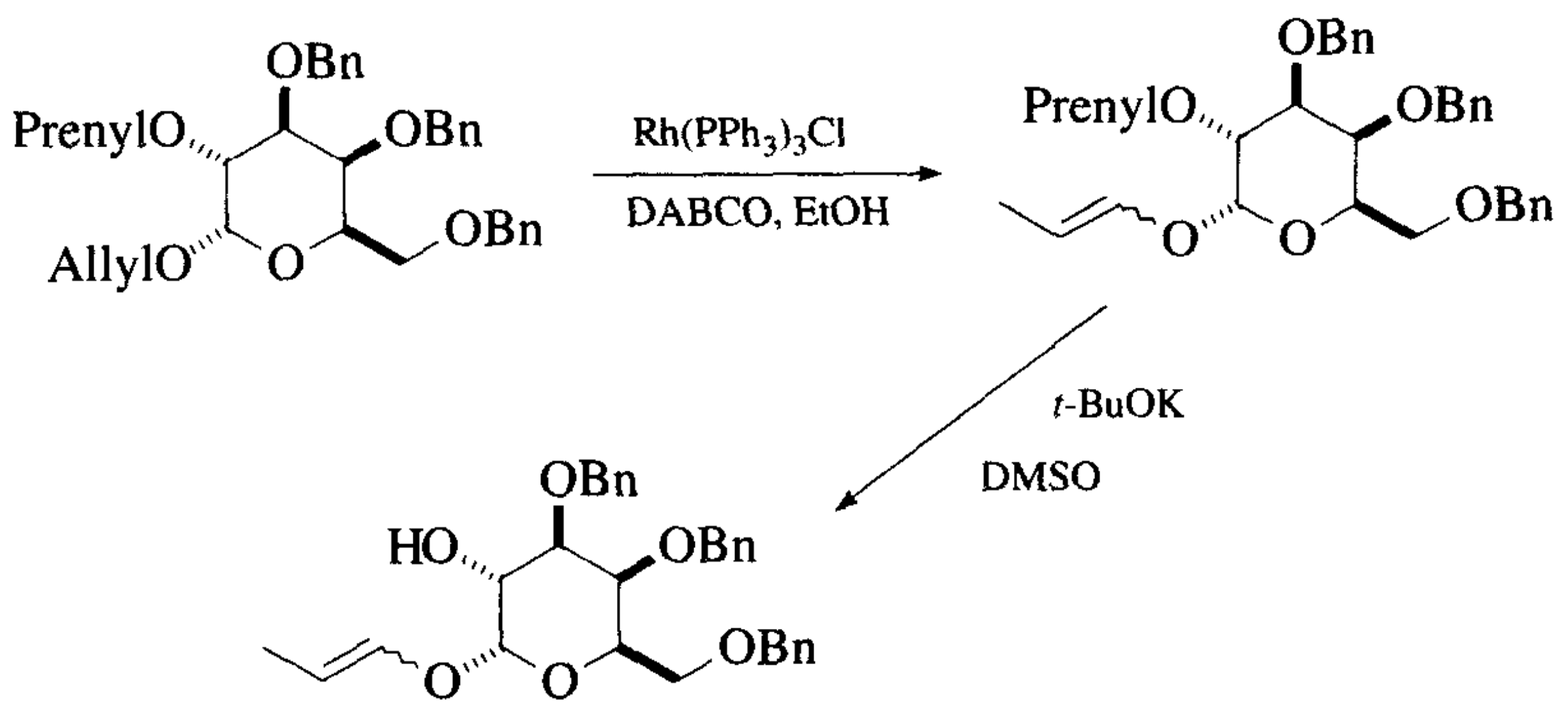
t-BuOK: 丁-2-烯基 > 烯丙基 >2-甲基烯丙基

3. 用$[Ir(COD)(Ph_2MeP)_2]PF_6$ 催化的异构化反应可以使烯丙基在烯丙氧碳酰基(AOC, Alloc 或 Aloc)基团存在时将烯丙基脱保护,但选择性并不完全。用钯或铑催化剂可以在烯丙基存在下使烯丙氧碳酰基选择性地脱除。[27] 活化的$[Ir(COD)(Ph_2MeP)_2]PF_6$ 是烯丙基异构化的良好的催化剂,因为不发生烯烃的还原,而这种还原有时在$(Ph_3P)_3RhCl$ 条件下会发生。[28,29] 当 Wilkinson 催化剂用 BuLi 预还原后,烯烃的还原不再发生,高产率的烯醇醚可以得到。[30] 该方法用于丁-2-烯的异构化。也可以用铱催化剂使丁-2-烯醚异构化。[31] 铱催化剂可接受乙炔的存在。[32] 由于依催化剂在室温下能影响异构化反应。[31] 这样,当异构化在回流下肯定会发生时,相邻的叠氮基并不对烯丙基进行环加成反应。[22]



Ref. 27

4. 有用的在烯丙基和3-甲基-丁-2烯基醚之间的选择性已经实现。[26]



5. 反-$Pd(NH_3)_2Cl_2$/*t*-BuOH将烯丙醚异构化成为烯基醚,继而可以90%的产率水解,但当存在α-羟基时,中间体烯基醚环化成为缩醛。[33] 该试剂对亚苄基缩醛无作用。

6. $$ROCH_2H=CH_2 \xrightarrow[60\sim90℃,24h,80\%℃95\%]{Pd/D,H_2O,MeOH,cat,TsOH\ or\ HClO_4} ROH$$ [34]

不加TsOH时,反应产生烯基醚。[35]

7. $$ROCH_2CH=CH_2 \xrightarrow[回流,1小时,50\%]{SeO_2,AcOH,二噁烷} [ROCH(OH)CH=CH_2] \longrightarrow ROH$$ [36]

8. $ROCH_2CH=CH_2 \xrightarrow[\text{回流, 2h, 85 ~ 99\%}]{NaTeH, AcOH} ROH$。[37]

9. Ac_2O, $BF_3 \cdot H_2O$,然后用 MeONa/MeOH 水解乙酸酯。[31]

10. $RhCl_3$, DABCO, EtOH, H_2O; H_3O^+, EtOH。[39]

11. $RhH(Ph_3P)_4$, TEA, EtOH, 50℃, 30 分钟, 98% 产率。[40]

12. $PdCl_2$, CuCl, DMF, O_2, 4 小时, 室温, 88% ~93% 产率。[41]

13. $Pd(Ph_3P)_4$, AcOH, 80℃, 10 ~60 分钟, 72% ~98% 产率。[42]

14. $TiCl_3$, Mg, THF, 28% ~96% 产率。[43]

15. 电解, DMF, $SmCl_3$, $(N\text{-Bu})_4N^+Br^-$, Mg 正极, Ni 负极, 60% ~90% 产率。[44]

16. 电解, $[Ni(bipyr)_3](BF_4)_2$, Mg 阳极, DMF, 室温, 25% ~99% 产率。[45] 芳卤被还原。

17. $AlCl_3$-$PhNMe_2$, CH_2Cl_2, 73% ~100% 产率。[46] 苄基醚键脱除。

18. NBS, 光, CCl_4, 碱, 78% ~99% 产率。[47]

19. $CoCl_2$, AcCl, CH_3CN, 室温, 8 ~12 小时, 71% ~84% 产率。苄醚也在去保护之列。[48]

20. Cp_2Zr, H_2O, 50% ~98% 产率。烯丙醚键的断裂比同样可以解离的烯丙胺快(66%)。[49]

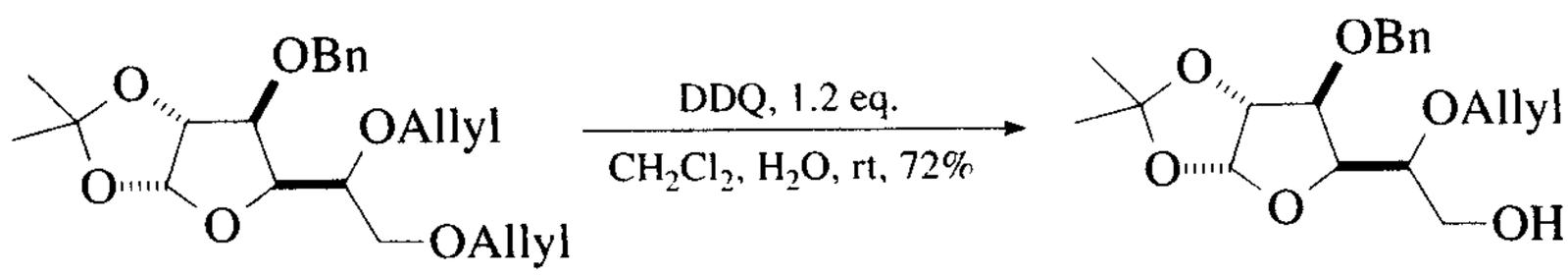
21. $H_2Ru(PPh_3)_4$, EtOH, 95℃; 1.5 小时, TsOH, MeOH, 2.5 小时, 86% 产率。[21]

22. 可以使烯丙醚异构化的催化剂还有:聚苯乙烯—CH_2NMe_3—$RhCl_4$(EtOH, H_2O)。[50] $RuCl_2(PPh)_3$($NaBH_4$, EtOH),[51] Rh(diphos)(丙酮)$_2$[ClO_4]$_2$(丙酮, 25℃)。[52] 以及 $Fe(CO)_5$(二甲苯, 135℃, 8 ~15 小时, 97% 产率)。[53]

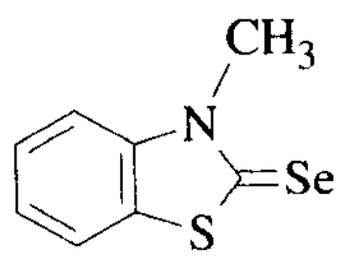
23. $PdCl_2$, AcOH, H_2O, NaOAc, 89% 产率。[19]

24. $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$, n-BuMgCl, THF, 室温, 69% ~97% 产率。甲基烯丙基和其它取代的烯丙醚键断裂,但如预料的那样,酯基只部分地去除。[54]

25. DDQ, 湿 CH_2Cl_2, 70% ~90% 产率。此条件下,异头的和仲烯丙基醚键不会断裂。[55]

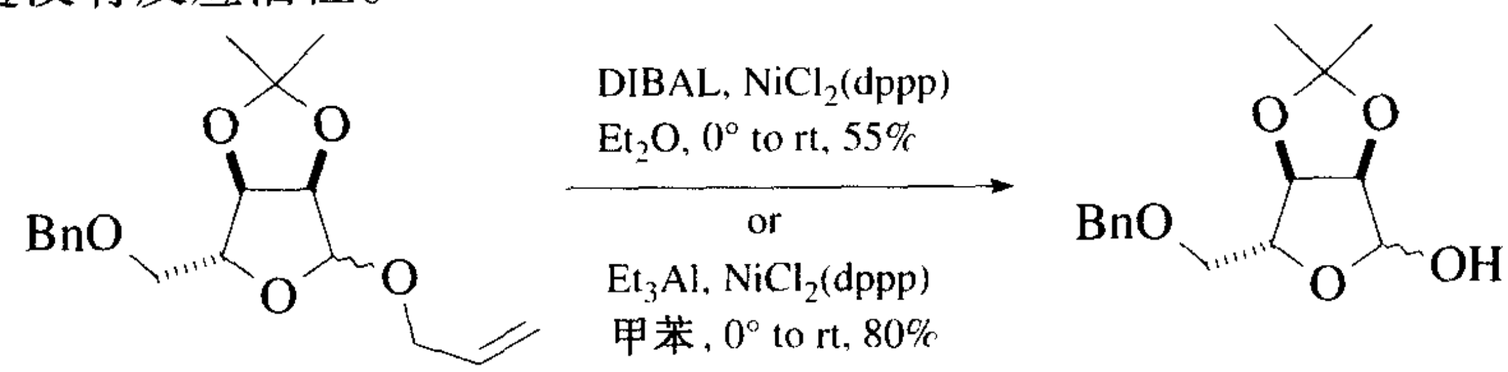


26. 在烯丙基保护基团中的双键的保护可以通过环氧化反应完成。用



和 TEA 处理可以使烯丙基再生。[56]

27. 烯丙基常用粘土(Chromiapillared Motmorillonite clay)、*t*-BuOOH、CH_2Cl_2和异辛烷进行氧化脱保护,产率85%。[57] 烯丙胺脱除产率84% ~90%,烯丙基苯基醚产率为80%。
28. $NaBH_4$,I_2,THF,0℃,53% ~96%产率。[58]
29. $Pd(Ph_3P)_4$,RSO_2Na,CH_2Cl_2或THF/MeOH,70% ~99%产率。这些条件比用2-乙基己酸钠更好。甲基烯丙基,丁烯基和肉桂基醚,以及Alloc基团,烯丙胺都在此条件下很好地脱保护。[59]
30. DIBAL,$NiCl_2$(dppp),甲苯,CH_2Cl_2,THF,或醚,80% ~97%产率。[60] 此条件对简单的烯丙基和酚的烯丙基醚具有化学选择性。更高取代的烯丙基醚没有反应活性。



1. R. Gigg, *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **39**, 253 (1977); *ibid.*, **77**, 44 (1978); R. Gigg and R. Conant, *Carbohydr. Res.*, **100**, C5 (1982).
2. J. Cunningham, R. Gigg, and C. D. Warren, *Tetrahedron Lett.*, 1191 (1964).
3. J. Thiem; H. Mohn, and A. Heesing, *Synthesis*, 775 (1985).
4. F. Guibé, *Tetrahedron*, **40**, 13509 (1997).
5. R. Gigg and C. D. Warren, *J. Chem. Soc. C*, 2367 (1969).
6. E. J. Corey and W. J. Suggs, *J. Org. Chem.*, **38**, 3224 (1973).
7. T. Iversen and D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1240 (1981); H.-P. Wessel, T. Iversen, and D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2247 (1985).
8. J. J. Oltvoort, M. Kloosterman, and J. H. Van Boom, *Recl: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **102**, 501 (1983); F. Guibe and Y. Saint M'Leux, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3591 (1981).
9. S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito, and T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4097 (1988).
10. A. K. M. Anisuzzaman, L. Anderson, and J. L. Navia, *Carbohydr. Res.*, **174**, 265 (1988).
11. R. Lakhmiri, P. Lhoste, and D. Sinou, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4669 (1989).
12. H. Oguri, S. Hishiyama, T. Oishi, and M. Hirama, *Synlett*, 1252 (1995).
13. J.-M. Lin, H.-H. Li, and A.-M. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5159 (1996).
14. H. Yin, R. W. Franck, S.-L. Chen, G. J. Quigley, and L. Todaro, *J. Org. Chem.*, **57**, 644 (1992).
15. J.-C. Jacquinet and P. Sinaÿ, *J. Org. Chem.*, **42**, 720 (1977).
16. I. A. Motorina, F. Parly, and D. S. Grierson, *Synlett*, 389 (1996).
17. J. Gigg and R. Gigg, *J. Chem. Soc. C*, 82 (1966).

18. R. Gigg and C. D. Warren, *J. Chem. Soc. C*, 1903 (1968).
19. A. B. Smith, III, R. A. Rivero, K. J. Hale, and H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
20. H. Yamada, T. Harada, and T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7919 (1994).
21. K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, and N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3693 (1990).
22. C. Lamberth and M. D. Bednarski, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7369 (1991).
23. P. L. Barili, G. Berti, D. Bertozzi, G. Catelani, F. Colonna, T. Corsetti, and F. D'Andrea, *Tetrahedron*, **46**, 5365 (1990).
24. K. M. Halkes, T. M. Slaghek, H. J. Vermeer, J. P. Kamerling, and J. F. G. Vliegenthart, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6137 (1995).
25. V. Gevorgyan and Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7765 (1995).
26. P. A. Gent and R. Gigg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 277 (1974); R. Gigg, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 738 (1980).
27. P. Boullanger, P. Chatelard, G. Descotes, M. Kloosterman, and J. H. Van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 541 (1986).
28. J. J. Oltvoort, C. A. A. van Boeckel, J. H. de Koning, and J. H. van Boom, *Synthesis*, 305 (1981).
29. For hydrogenation during isomerization, see C. D. Warren and R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.*, **53**, 67 (1977); T. Nishiguchi, K. Tachi, and K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.*, **40**, 237 (1975); C. A. A. van Boeckel and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 3561 (1979).
30. G.-J. Boons, A. Burton, and S. Isles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 141 (1996).
31. G.-J. Boons, B. Heskamp, and F. Hout, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2845 (1996); G.-J. Boons and S. Isles, *J. Org. Chem.*, **61**, 4262 (1996).
32. J. Alzeer, C. Cai, and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 242 (1995).
33. T. Bieg and W. Szeja, *J. Carbohydr. Chem.*, **4**, 441 (1985).
34. R. Boss and R. Scheffold, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 558 (1976).
35. A. B. Smith, III, R. A. Rivero, K. J. Hale, and H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
36. K. Kariyone and H. Yazawa, *Tetrahedron Lett.*, 2885 (1970).
37. N. Shobana and P. Shanmugam, *Indian J. Chem., Sect. B*, **25B**, 658 (1986).
38. C. F. Garbers, J. A. Steenkamp, and H. E. Visagie, *Tetrahedron Lett.*, 3753 (1975).
39. M. Dufour, J.-C. Gramain, H.-P. Husson, M.-E. Sinibaldi, and Y. Troin, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3429 (1989).
40. F. E. Ziegler, E. G. Brown, and S. B. Sobolov, *J. Org. Chem.*, **55**, 3691 (1990).
41. H. B. Mereyala and S. Guntha, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6929 (1993).
42. K. Nakayama, K. Uoto, K. Higashi, T. Soga, and T. Kusama, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1718 (1992).
43. S. M. Kadam, S. K. Nayak, and A. Banerji, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5129 (1992).
44. B. Espanet, E. Duñach and J. Périchon, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2485 (1992).
45. S. Olivero and E. Duñach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2497 (1995).
46. T. Akiyama, H. Hirofuji, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1321 (1991).

47. R. R. Diaz, C. R. Melgarejo, M. T. P. Lopez-Espinosa, and I. I. Cubero, *J. Org. Chem.*, **59**, 7928 (1994).
48. J. Iqbal and R. R. Srivastava, *Tetrahedron*, **47**, 3155 (1991).
49. H. Ito, T. Taguchi, and Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.*, **58**, 774 (1993).
50. M. Setty-Fichman, J. Blum, Y. Sasson, and M. Eisen, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 781 (1994).
51. H. Frauenrath, T. Arenz, G. Raube, and M. Zorn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 83 (1993).
52. S. H. Bergens and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 958 (1991).
53. T. Arnold, B. Orschel, and H.-U. Reissig, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 1033 (1992).
54. J. Lee and J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3663 (1996).
55. J. S. Yadav, S. Chandrasekhar, G. Sumithra, and R. Kache, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6603 (1996).
56. G. O. Aspinall, I. H. Ibrahim, and N. K. Khare, *Carbohydr. Res.*, **200**, 247 (1990); H. Paulsen, F. R. Heiker, J. Feldmann, and K. Heyns, *Synthesis*, 636 (1980).
57. B. M. Choudary, A. D. Prasad, V. Swapna, V. L. K. Valli, and V. Bhuma, *Tetrahedron*, **48**, 953 (1992).
58. R. M. Thomas, G. H. Mohan, and D. S. Iyengar, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4721 (1997).
59. M. Honda, H. Morita, and I. Nagakura, *J. Org. Chem.*, **62**, 8932 (1997).
60. T. Taniguchi and K. Ogasawara, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 1136 (1998).

炔丙基醚：$HC{\equiv}CCH_2OR$

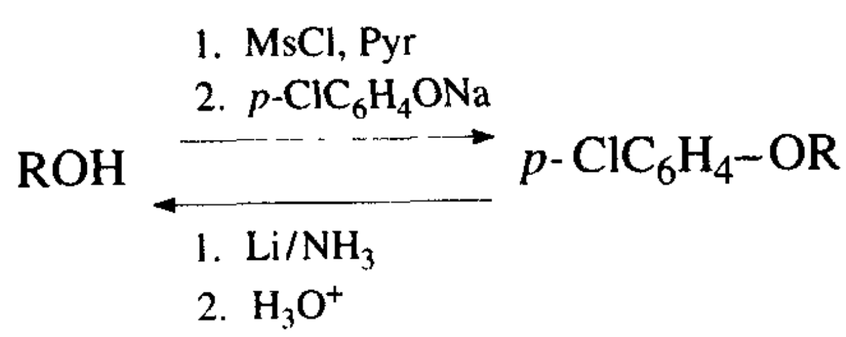
去保护

1. 炔丙基醚用 $TiCl_3$ – Mg 在 THF 中脱保护，54% ~92% 产率。烯丙基和苄基醚不反应。酚的炔丙醚也被去保护。
2. $(BnNEt_3)_2MoS_4$（苄基三乙基铵连四硫酸钼酸盐）。[2]

1. S. K. Nayak, S. M. Kadam, and A. Banerji, *Synlett*, 581 (1993).
2. V. M. Swamy, P. Ilankumaran, and S. Chandrasekaran, *Synlett*, 513 (1997).

对氯苯基醚：p-ClC_6H_4OR

保护/去保护[1]



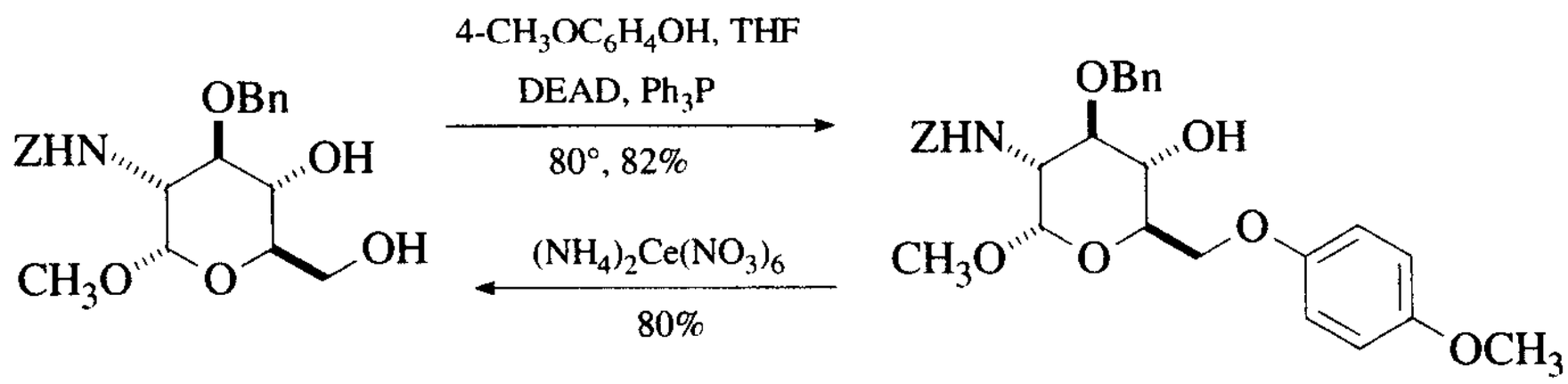
在用浓 H_2SO_4/AcOH 进行二酮酯的环化过程中，使用对氯苯基醚使环上的磺化减到最小。[1]

1. J. A. Marshall and J. J. Partridge, *J. Am. chem. Soc.*, **90**, 1090 (1968).

对甲氧苯基醚： *p*-$MeOC_6H_4OR$

保护

1. *p*-$MeOC_6H_4OH$，DEAD，Ph_3P，THF，82% ~99% 产率。[1,2]



Z = 苯氧碳酰基，DEAD = 二乙偶氮二碳酸盐。

2. 从甲磺酸盐：K_2CO_2，18-冠-6，CH_3CN，回流，48 小时，81% 产率。[3]
3. 从甲苯磺酸盐：*p*-$MeOC_6H_4OH$，DMF，NaH，60℃，14 小时。[4]

去保护

1. 硝酸铈(Ⅲ)铵，CH_3CN，H_2O(4:1)，0℃，10 分钟，80% ~85% 产率，[1,2] 或 CAN，Pyr，CH_3CN，H_2O，0℃，0.5 小时，96% 产率。[3]
2. 阳极氧化，CH_3CN，H_2O，$Bu_4N^+PF_6^-$，20℃，74% ~100% 产率。[5]

这个基团在 3*N* HCl，100℃；3*N* NaOH，100℃，H_2，1200psi；O_3，MeOH，−78℃；RaneyNi，100℃，$LiAlH_4$；Jones 试剂 和 PCC 中稳定。在低聚糖的合成中，也用它来保护异头碳上的羟基。

1. T. Fukuyama, A. A. Laud, and L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6291 (1985).
2. M. Petitou, P. Duchaussoy, and J. Choay, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1389 (1988).
3. Y. Masaki, K. Yoshizawa, and A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9321 (1996).
4. Takano, M. Moriya, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **31**, 1555 (1990).
5. S. Iacobucci, N. Filippova, and M. d'Alarcao, *Carbohydr. Res.*, **277**, 321 (1995).
6. Y. Matsuzaki, Y. Ito, Y. Nakahara, and T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1061 (1993).

对硝基苯基醚:(p-$NO_2C_6H_4OR$)

对-硝基苯基醚用于保护吡喃糖苷的异头位置。用 Königs-Knor 方法引入,可用氢解($Pd/C, H_2, Ac_2O$)后加硝酸铈(Ⅲ)铵氧化来脱保护。[1]

1. K. Fukase, T. Yasukochi, Y. Nakai, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3343 (1996).

2,4-二硝基苯基醚:(RO-DNP) 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3OR$

保护

1. 2,4-二硝基氟苯,DABCO,DMF,85%产率。[1] 当这个基团用于保护碳水化合物的异头中心时,只有β-异构体形成保护,但在 DMF 中用 K_2CO_3 时,可使α-异构体在平衡中也有10%的产率。

1. H. J. Koeners, A. J. De Kok, C. Romers, and J. H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **99**, 355 (1980).

2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基)苯基醚:$CF_3C_6F_4OR$

甾醇用全氟甲苯[NaOH, $(n\text{-}Bu)_4N^+HSO_4^-$, CH_2Cl_2, 79%]处理得到醚,可用 NaOMe/DMF,以82%的产率脱保护。[1]

1. J. J. Deadman, R. McCague, and M. Jarman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, 2413 (1996).

苄醚(Bn-OR): $PhCH_2OR$(表1)

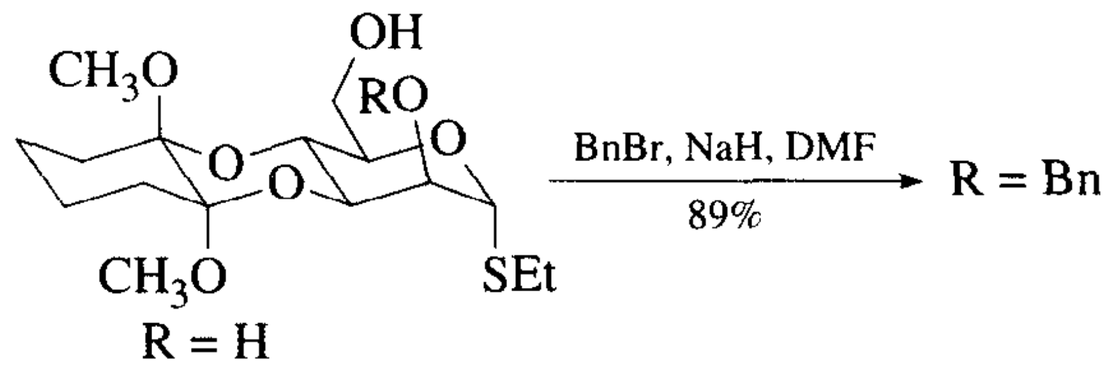
保护

1. BnCl,粉末状 KOH,130~140℃,86%产率。[1]
2. BnCl, $Bu_4N^+HSO_4^-$, 50% KOH,苯。[2]
3. NaH, THF, BnBr, $Bu_4N^+I^-$, 20℃, 3小时, 100%。[3] 这个方法用于保护有位阻的羟基。原位产生的苄基碘增加反应活性。
4. BnX(X=Cl,Br), Ag_2O, DMF, 25℃,产率相当好。[4] 这个方法对二醇的单苄基化非常有效。[5]

5. BnCl,Ni(acac)$_2$,回流,3 小时,80 ~ 90%。[6]

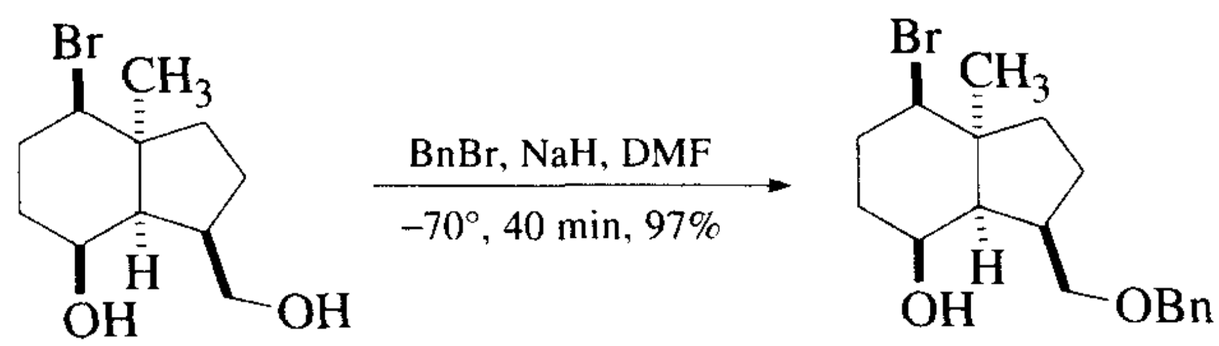
6. BnOC(=NH)CCl$_3$,CF$_3$SO$_3$H。[7~10]

7.

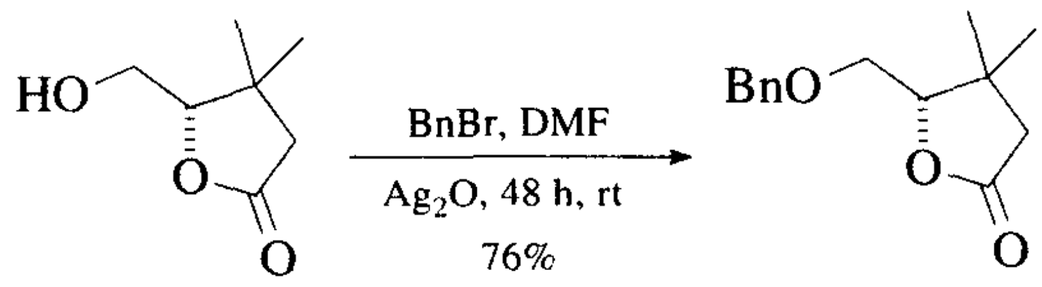


注意伯醇在此不被保护。[11]

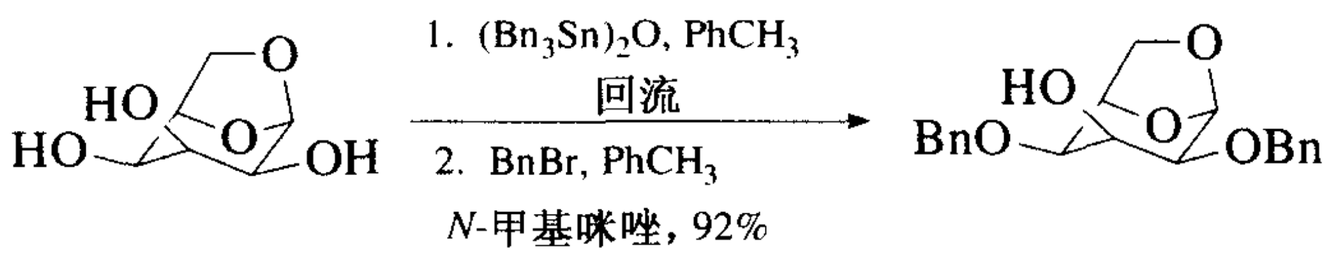
8. 下面的伯醇用 NaH 和 BnBr 在 −70℃时选择性地苄基化。[12]



9. Ag$_2$O,BnBr,DMF,室温,48 小时,76% 产率。[13]

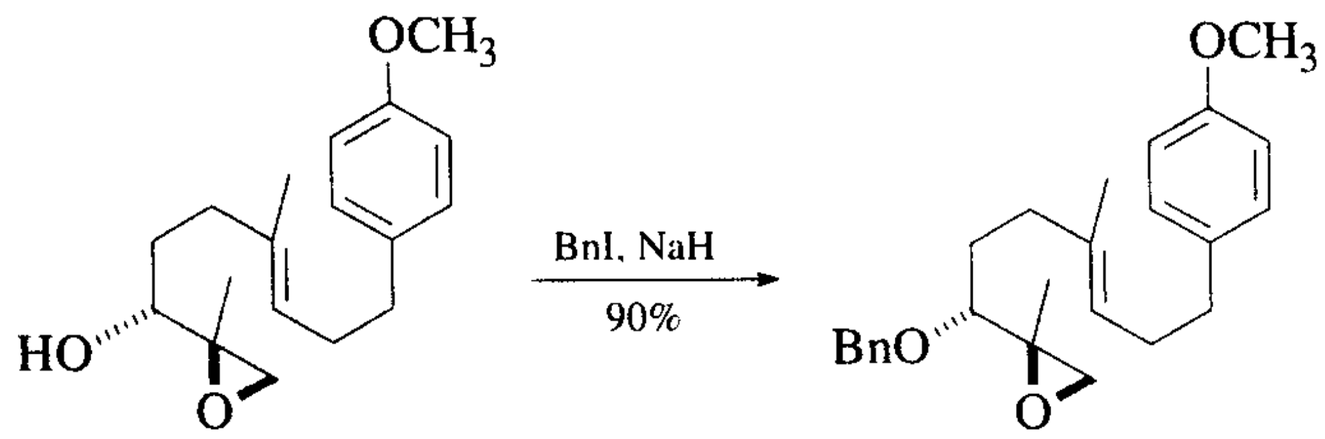


10. (Bu$_3$Sn)$_2$O,甲苯,回流;BnBr,*N*-甲基咪唑,95% 产率。[14] 在二元醇的取代物中,平伏键的醇比直立键的醇优先苄基化。

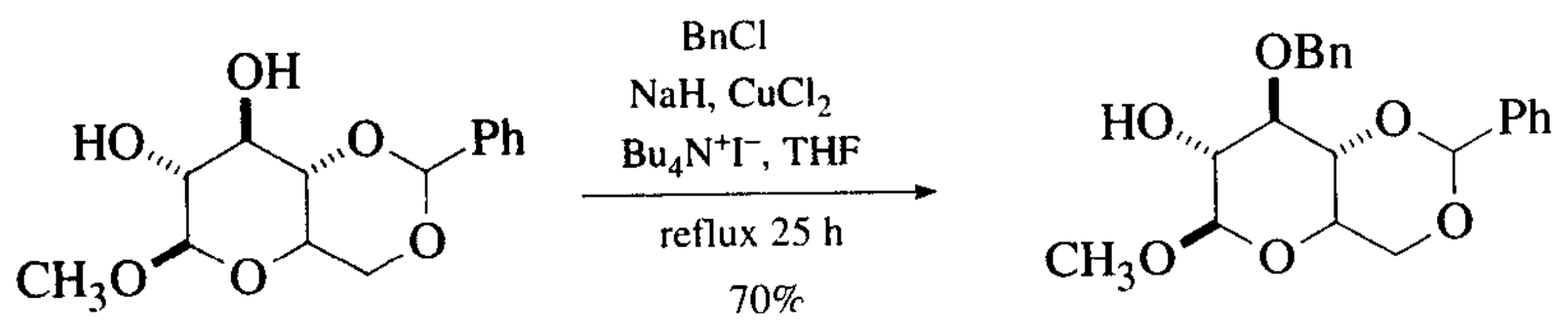


11. Bu$_2$SnO,苯,BnBr,DMF,加热,80% 产率。[15] 该方法也已用于选择性地保护碳水化合物衍生物中的异头羟基。[16] 用 Bu$_2$Sn(OMe)$_2$ 代替 Bu$_2$SnO 将改进操作顺序。[17] 关于甲锡亚烷基缩醛在区域选择性操作方面的应用,已有综述。[18]

12. BnI,NaH,室温,90% 产率。[19] 注意,在此条件下进行的反应不存在 Payne 重排的复杂情况。



13. $PhCHN_2$, HBF_4, $-40℃$, CH_2Cl_2, 66% ~96% 产率,[20] 此条件可使胺存在下的醇获得选择性的保护。[21]
14. 从 TMS 醚:PhCHO, TESH, TMSOTf, 96% 产率。[22] 该方法对烯丙醚的制备特别有效(85% 产率)。
15. BnCl, NaOH, $CuCl_2$, $Bu_4N^+I^-$, THF, 回流 25 小时, 70% 产率。[23]



1. H. G. Fletcher, *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 166 (1963).
2. H. H. Freedman and R. A. Dubois, *Tetrahedron Lett.*, 3251 (1975).
3. S. Czernecki, C. Georgoulis, and C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.*, 3535 (1976); K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, and T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 1529 (1987).
4. R. Kuhn, I. Löw, and H. Trishmann, *Chem. Ber.*, **90**, 203 (1957).
5. A. Bouzide and G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5945 (1997).
6. M. Yamashita and Y. Takegami, *Synthesis*, 803 (1977).
7. T. Iversen and K. R. Bundle, *J. Chem Soc., Chem. Commun.*, 1240 (1981).
8. J. D. White, G. N. Reddy, and G. O. Spessard, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1624 (1988).
9. U. Widmer, *Synthesis*, 568 (1987).
10. P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, and C. Schmeck, *Tetrahedron*, **49**, 1619 (1993).
11. P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. W. M. Priepke, and S. L. Warriner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 351 (1997).
12. A. Fukuzawa, H. Sato, and T. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4303 (1987).
13. L. Van Hijfte and R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **50**, 3940 (1985).
14. C. Cruzado, M. Bernabe, and M. Martin-Lomas, *J. Org. Chem.*, **54**, 465 (1989).
15. W. R. Roush, M. R. Michaelides, D. F. Tai, B. M. Lesur, W. K. M. Chong, and D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2984 (1989).
16. C. Bliard, P. Herczegh, A. Olesker, and G. Lukacs, *J. Carbohydr. Res.*, **8**, 103 (1989).
17. G. J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley, and C. Pinel, *Synlett*, 913 (1993).

18. S. David and S. Hanessian, *Tetrahedron*, **41**, 643 (1985); M. Pereyre, J.-P. Quintard, and A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, London, 1987, pp. 261–285.
19. E. E. van Tamelen, S. R. Zawacky, R. K. Russell, and J. G. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 142 (1983).
20. L. J. Liotta and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4759 (1989).
21. L. J. Liotta and B. Ganem, *Isr. J. Chem.*, **31**, 215 (1991).
22. S. Hatakeyama, H. Mori, K. Kitano, H. Yamada, and M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4367 (1994).
23. B. Classon, P. J. Garegg, S. Oscarson, and A. K. Tidén, *Carbohydr. Res.*, **216**, 187 (1991).

去保护

1. H_2,Pd/C,EtOH,95%产率。[1,2]
2. Pd 是理想的催化剂,用 Pt 时会产生芳环上的氢化作用。[1] 在含色氨酸的肽中水解苏氨酸常导致色氨酸还原成为 2,3-二氢衍生物。[3] 非芳性的胺阻碍 *O*-脱苄基化,[4] Na_2CO_3 可以防止苄基被消除,但可使双键发生还原。[5] 孤立烯烃有可能影响苄基醚键的裂解(H_2,5% Pd/C,97%产率),[6] 一般而言选择性的大小决定于取代的类型及空间位阻的情况。[7] 与酯共轭的三取代的烯烃存在时,苄基的水解也能有相当好的选择性。对甲氧苄基基团存在时,苄基的水解(Pd/C,EtOAc,室温,18 小时)有非常好的选择性。[8] 苄基水解有溶剂的作用,如下列表:[9]

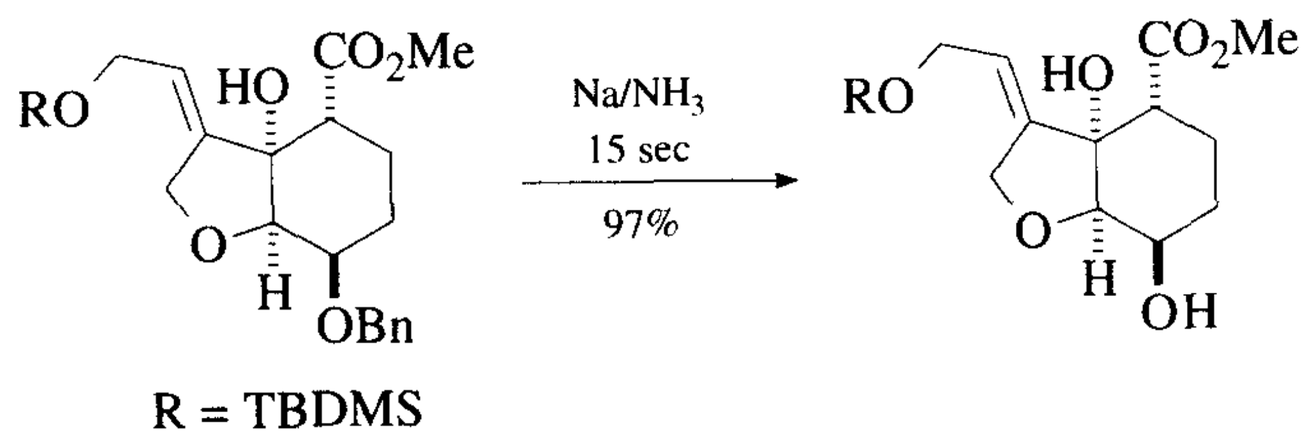
苄基醚水解时溶剂的影响(1.1 巴,50℃,2%Pd/C)

溶剂	反应速度 (mmH_2/分钟/0.1 克催化剂)
THF	40
已醇	25
甲醇	5
甲苯	2
已烷	6

3. 用 Pd/C 使氢化反应发生。有许多方法可以原位生成氢气。包括使用环己烯(1 ~8 小时,80% ~90%产率),[10] 环己二烯(25℃,2 小时,相当好的产率),[11] HCO_2H,[12] 甲酸铵(MeOH,回流,97%产率),[13] 异丙醇。[14] 当甲酸铵用作氢的来源时,[13] 苄亚甲基缩醛不能分解。甲酸作氢的来源时三取代

烯烃不反应。[15] 在 α-甲基 2,3-二-*O*-苄基-4,6-*O*-苄亚甲基葡萄糖中,使用环己烯作为氢来源时,可以将去保护反应控制在只选择性地脱除 2-苄基(83%)。[16] 在全苄基化的半乳糖中,氢化反应也可仅脱除异头位置的苄基。[17]

4. Raney 镍 W2 或 W4,EtOH,85% ~100% 产率。[18] 单和二甲氧基取代的苄基醚以及苯甲醛的缩醛在此条件下不分解,三取代的烯烃不还原。[17]
5. Na/氨[19,20]或 EtOH。[21]



注意在此反应中酯不还原,当 R = Ac,苄基不能脱保护。[22]

6. Li,催化量萘。 −78℃,THF,68% ~99% 产率。另外,甲苯磺酸酯,苄基和甲磺酰胺极其高效地脱保护。[23]
7. 电解还原: −3.1V,$R_4N^+F^-$,DMF。[24]
8. Me_3SiI,CH_2Cl_2,25℃,15 分钟,100% 产率。[25] 这个试剂可以将大多数其它的醚、酯脱保护,但选取适当的反应条件可以达到一定的选择性。
9. 氢化锂铝也可分解苄醚,但由于氢化锂铝对其它官能团的高反应性,所以这种分解几乎没有选择性。[26]
10. Me_2BBr,$ClCH_2CH_2Cl$,0℃ 室温,70% ~93% 产率。[27] 试剂也能分解酚甲醚。叔醚和烯丙醚得到的不是醇,而是溴代产物。
11. $FeCl_3$,Ac_2O,55% ~75% 产率。[28] 葡萄糖衍生物的 6-,3-及 2-*O*-苄基基团的脱保护相对速率为 125:24:1。硫酸亦可作为催化剂。[29] 不加酸酐时 $FeCl_3$(CH_2Cl_2,0℃ 室温,64% ~88% 产率)同样有效,同时还发现它可以在伯苄基基团存在时对仲苄基基团脱保护。[30]
12. CrO_3/AcOH,25℃,50% 产率,[→ROCORh(→ROH + $PhCO_2H$)]。[31] 碳水化合物若含有对催化氢化或溶解金属敏感的官能团,则该方法可用于脱除其苄基醚。酯稳定,但糖苷及缩醛分解。

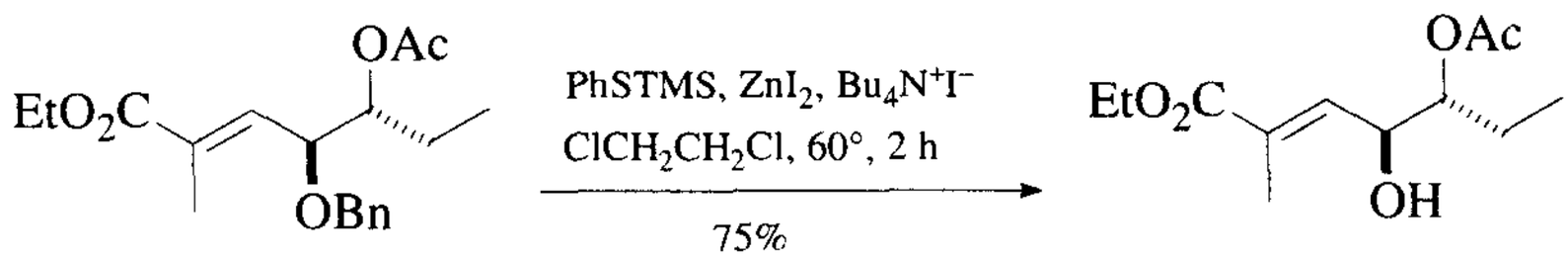
13. RuO_2,$NaIO_4$,CCl_4,CH_3CN,H_2O,54% ~96% 产率。[32] 苄基氧化成可以在碱性条件下水解的苯甲酸盐。

14. 臭氧,50 分钟,然后加 NaOMe,60% ~88% 产率。[33]

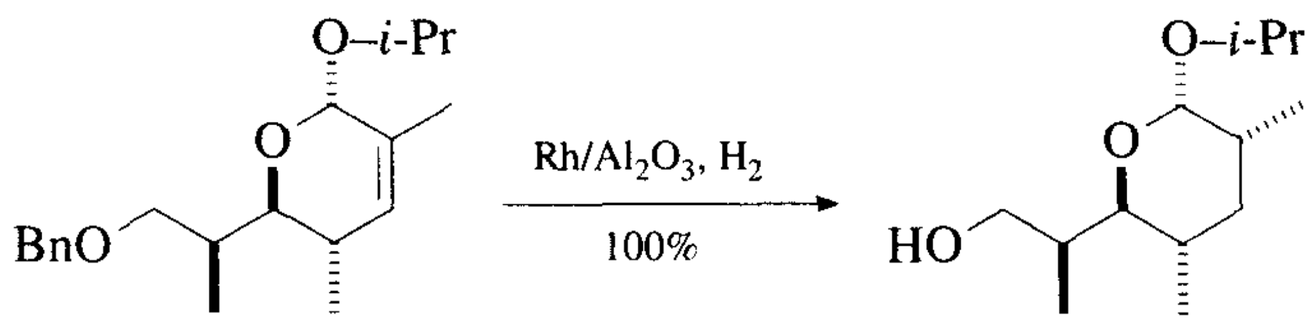
15. 电解氧化:1.4 ~1.7V,Ar_3N,CH_3CN,CH_2Cl_2,$LiClO_4$,二甲基吡啶。[34]

16. Ca/NH_3,醚或 THF,2 小时;NH_4Cl,H_2O,90% 产率。[35] 乙炔在此条件下不还原。用钙则存在氧化膜的问题。它会使反应引发困难,一个特别的解决方法是加沙子到反应混合物中,用机械方法磨损钙的表面。

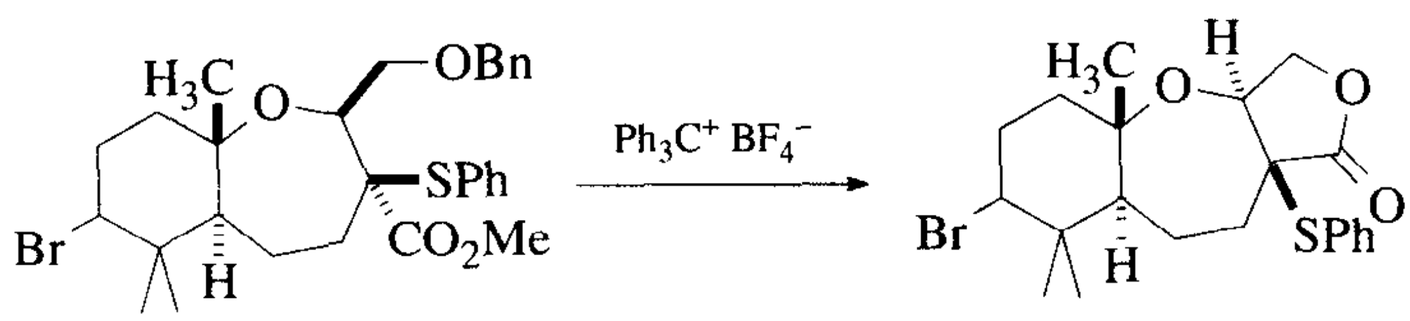
17. $PhSSiMe_3$,$Bu_4N^+I^-$,ZnI_2,$ClCH_2CH_2Cl$,60℃,2 小时,75% 产率。[36]



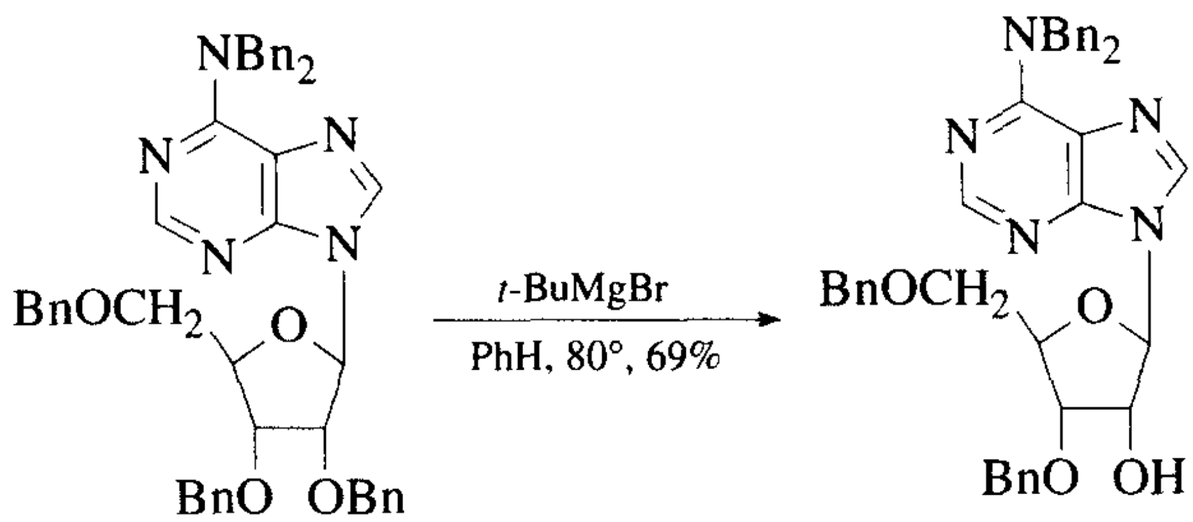
18. Rh/Al_2O_3,H_2,100%。[37]



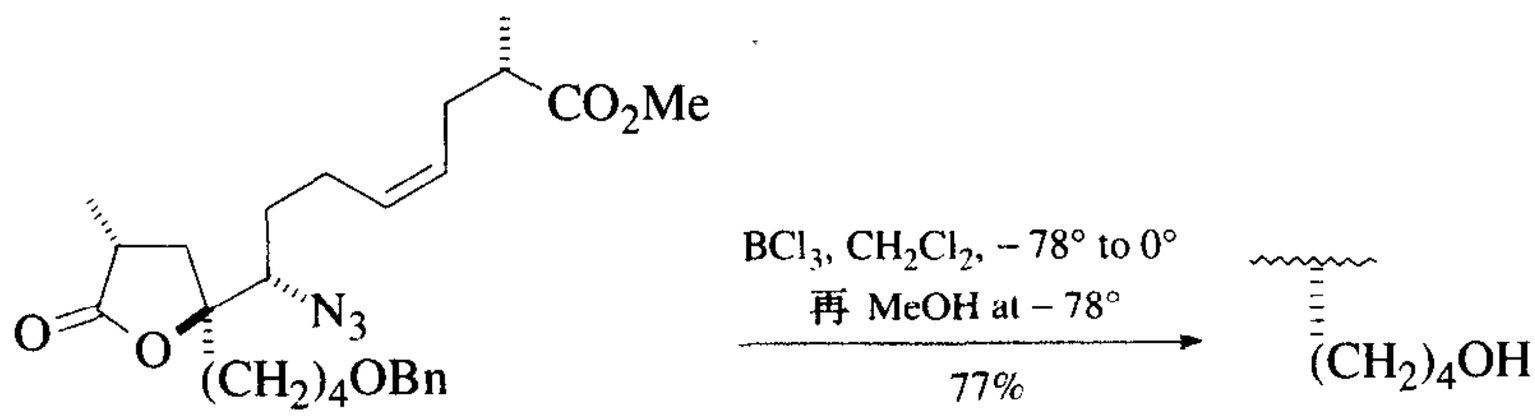
19. $Ph_3C^+BF_4^-$,CH_2Cl_2。[38]



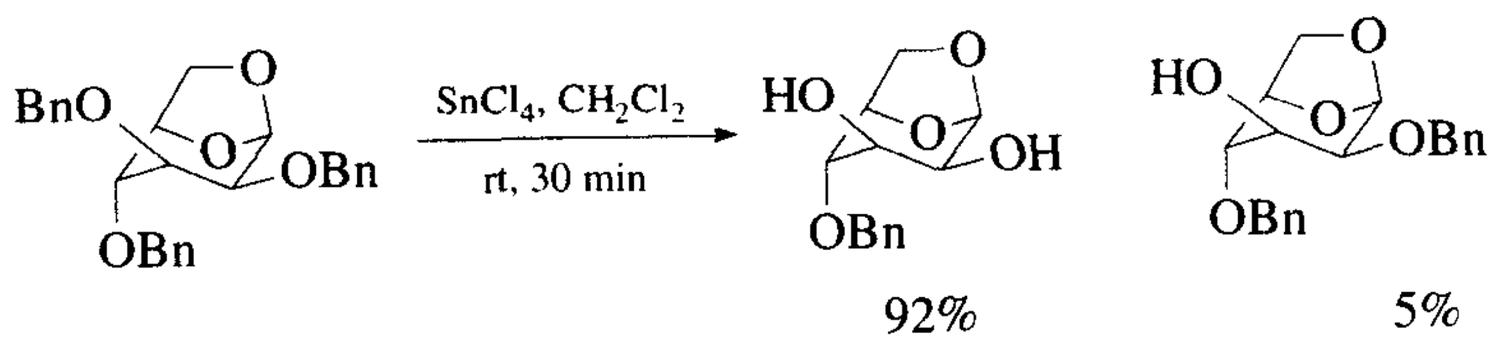
20. *t*-BuMgBr,苯,80℃,69% 产率。[39] MeMgI 不反应。一般来说,苄基醚对格氏试剂是相当稳定的,因为反应通常不在这么高的温度下进行。



21. EtSH,$BF_3 \cdot Et_2O$,63%产率。[40] 苄胺在此条件下稳定,但有人用$BF_3 \cdot Et_2O$/Me_2S分解烯丙基苄基醚。[41]
22. *Mortiererlla isabellina* 霉菌 NRRL 1757, 0% ~100%产率。[42]
23. $BF_3 \cdot Et_2O$,NaI,CH_3CN,0℃,1小时;室温,7小时,80%产率。[43]
24. BCl_3,CH_2Cl_2, −78℃→0℃;MeOH, −78℃,77%产率。[44]

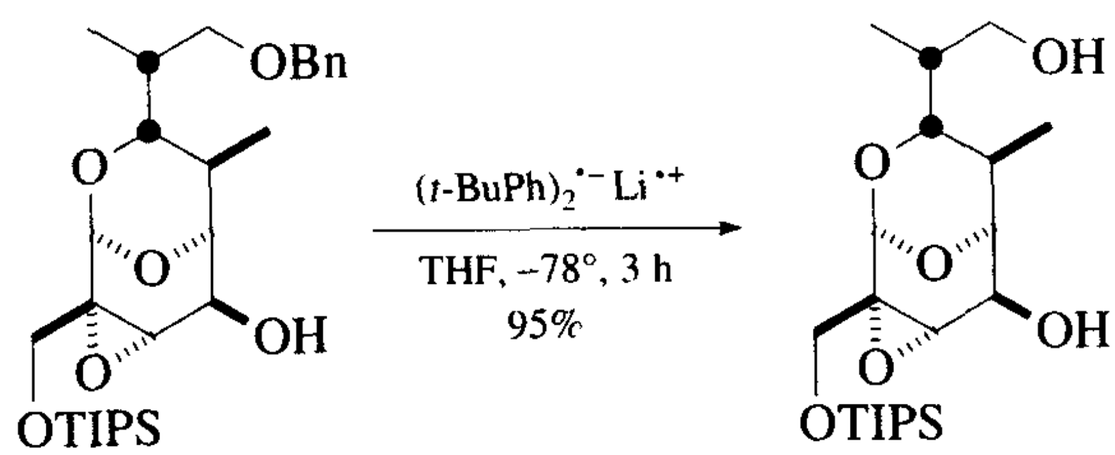


25. BCl_3-DMS,CH_2Cl_2,5分钟→24小时,室温,16% ~100%。[45] 三苯甲基在苄基存在时,在此条件下脱保护。
26. Me_3SiBr,苯基甲基硫醚。[46] 这个试剂组合也可分解苄氧羰基(Z)基团以及4-$MeOC_6H_4CH_2SR$基团,并使硫-氧化物还原为硫醚。
27. $SnCl_2$,CH_2Cl_2,室温,30分钟。[47]

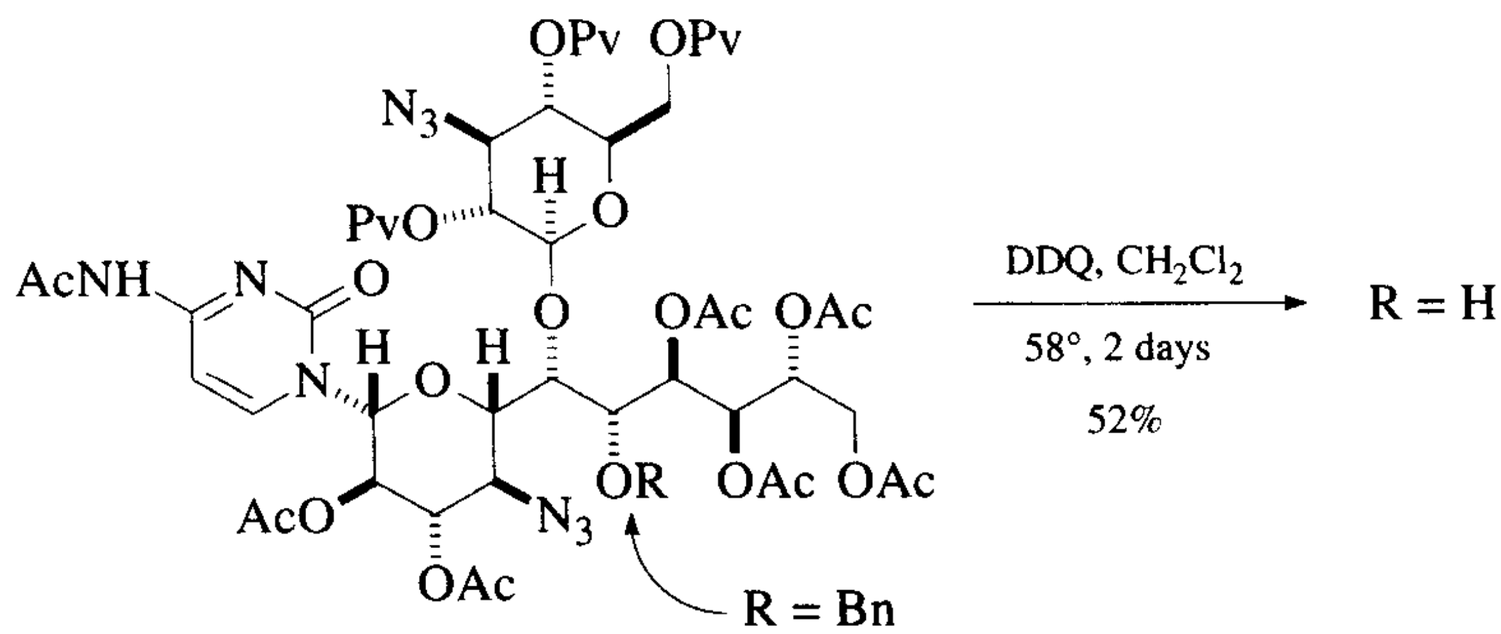


在广泛利用苄基作保护基的碳水化合物中,环上吸电子基团的存在会增加苄基对亲电试剂的稳定性。[48]

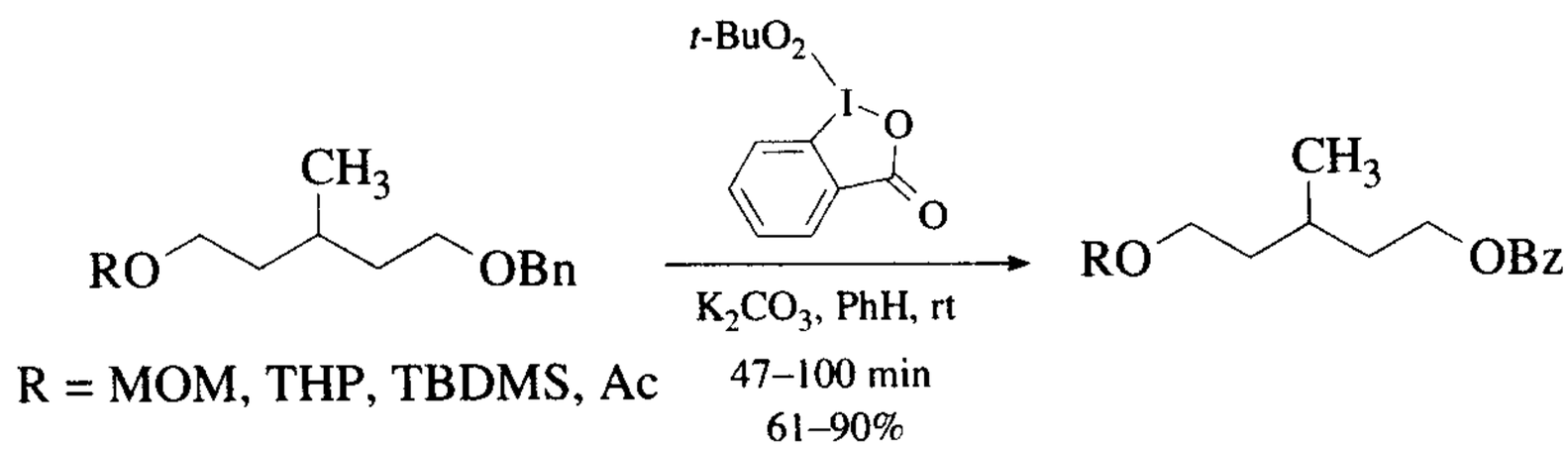
28. 二叔丁基二苄基锂,THF, −78℃,3小时,95%产率。[49]



29. 萘基锂,THF, −25℃,55 ~80分钟,73% ~98%产率。[50]
30. DDQ,CH_2Cl_2,58℃,2天,52%产率。[51] 在这个例子中,传统的还原方法不适用了。无水DDQ用于防止酸促进的分解。



31.



Ref. 52

烯丙醚氧化成为丙烯酸盐。

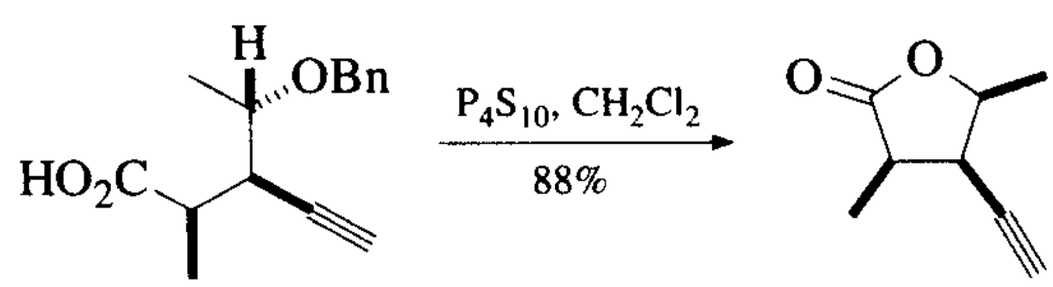
32. NBS，$h\nu$，$CaCO_3$，CCl_4，H_2O，86%产率。[53]

33. 25% MsOH/$CHCl_3$，25℃，84%产率。[54]

34. BBr_3，60%产率。[55]

35. 二甲基环氧乙烷，丙酮，48 小时，室温，85% ~93%产率。[56,57] 对位溴-、对位氰基- 和 2-萘甲基醚，以及苄亚基缩醛都可以脱保护。

36. P_4S_{10}，CH_2Cl_2，88%产率。[58]



37. $AlCl_3$/苯胺，CH_2Cl_2，室温，80% ~96%产率。[59]

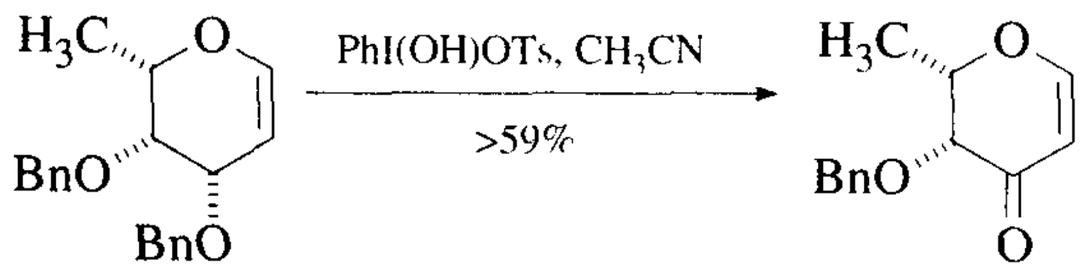
38. $PdCl_2$，EtOH，H_2O，H_2，79% ~99%产率。这个条件用于肽的去保护。[60]

39. TMSOTf，Ac_2O，10 ~15℃，85%产率。[61] 产生乙酸酯，随后必被水解掉。

40. AcBr，$SnBr_2$，或 Sn(OTf)$_2$，CH_2Cl_2，室温，1 ~4 小时，76% ~97%产率。[62] 这个条件将苄基醚转化成为乙酸酯。

41. $ZnCl_2$，Ac_2O，AcOH，室温，80% ~94%产率。反应条件对 6-*O*-苄基吡喃糖苷的脱保护有选择性。[63]

42. PhI(OH)OTs, CH_3CN。[64]



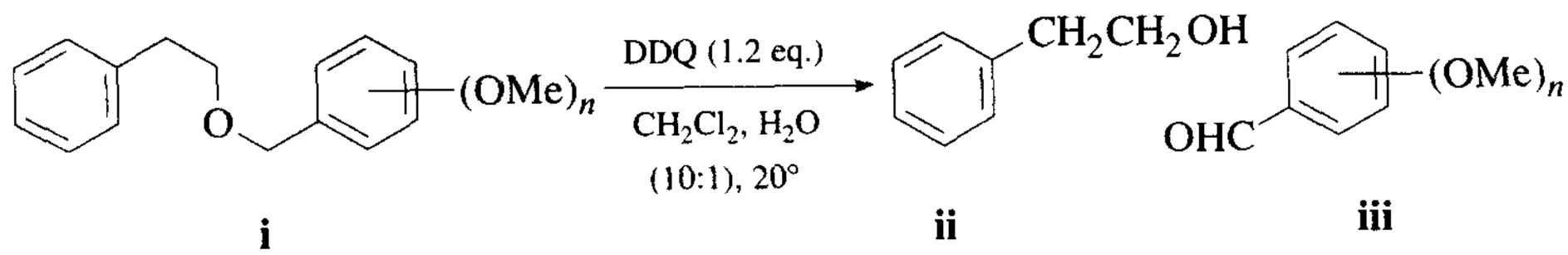
1. C. H. Heathcock and R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1746 (1971).
2. W. H. Hartung and C. Simonoff, *Org. React.*, **7**, 263 (1953).
3. L. Kisfaludy, F. Korenczki, T. Mohacsi, M. Sajgo, and S. Fermandjian, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **27**, 440 (1986).
4. B. P. Czech and R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.*, **49**, 4076 (1984).
5. G. R. Cook, L. G. Beholz, and J. R. Stille, *J. Org. Chem.*, **59**, 3575 (1994).
6. J. S. Bindra and A. Grodski, *J. Org. Chem.*, **43**, 3240 (1978).
7. D. Cain and T. L. Smith, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7568 (1980).
8. J. M. Chong and K. K. Sokoll, *Org. Prep. Proced. Int.*, **25**, 639 (1993).
9. S. Hawker, M. A. Bhatti, and K. G. Griffin, *Chim. Oggi*, **10**, 49 (1992).
10. G. M. Anantharamaiah and K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 490 (1977); S. Hanessian, T. J. Liak, and B. Vanasse, *Synthesis*, 396 (1981).
11. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
12. B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
13. T. Bieg and W. Szeja, *Synthesis*, 76 (1985).
14. M. Del Carmen Cruzado and M. Martin-Lomias, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2497 (1986).
15. M. E. Jung, Y. Usui, and C. T. Vu, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5977 (1987).
16. D. Beaupere, I. Boutbaiba, G. Demailly, and R. Uzan, *Carbohydr. Res.*, **180**, 152 (1988).
17. T. Bieg and W. Szeja, *Carbohydr. Res.*, **205**, C10 (1990).
18. Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5397 (1984); K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986).
19. C. M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **12**, 137 (1957); I. Schön, *Chem. Rev.*, **84**, 287 (1984).
20. K. D. Philips, J. Zemlicka, and J. P. Horowitz, *Carbohydr. Res.*, **30**, 281 (1973).
21. E. J. Reist, V. J. Bartuska, and L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **29**, 3725 (1964).
22. M. M. Sulikowski, G. E. R. E. Davis, and A. B. Smith, III, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 979 (1992).
23. E. Alonso, D. J. Ramón, and M. Yus, *Tetrahedron*, **53**, 14355 (1997).
24. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
25. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977).
26. J. P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. LeQuesne, E. Piers, and I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1727 (1970).

27. Y. Guindon, C. Yoakim, and H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2969 (1983).
28. K. P. R. Kartha, F. Dasgupta, P. P. Singh, and H. C. Srivastava, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 437 (1986); J. I. Padron and J. T. Vazquez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 857 (1995).
29. J. Sakai, T. Takeda, and Y. Ogihara, *Carbohydr. Res.*, **95**, 125 (1981).
30. R. Rodebaugh, J. S. Debenham, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5477 (1996).
31. S. J. Angyal and K. James, *Carbohydr. Res.*, **12**, 147 (1970).
32. P. F. Schuda, M. B. Cichowicz, and M. R. Heimann, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3829 (1983); P. F. Schuda and M. R. Heimann, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4267 (1983).
33. P. Angibeaud, J. Defaye, A. Gadelle, and J.-P. Utille, *Synthesis*, 1123 (1985).
34. W. Schmidt and E. Steckhan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 801 (1979); E. A. Mayeda, L. L. Miller, and J. F. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6812 (1972).
35. J. R. Hwu, V. Chua, J. E. Schroeder, R. E. Barrans, Jr., K. P. Khoudary, N. Wang, and J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.*, **51**, 4731 (1986); J. R. Hwu, Y. S. Wein, and Y.-J. Leu, *J. Org. Chem.*, **61**, 1493 (1996).
36. K. C. Nicolaou, M. R. Pavia, and S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2027 (1982).
37. Y. Oikawa, T. Tanaka, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3647 (1986).
38. T. R. Hoye, A. J. Caruso, J. F. Dellaria, Jr., and M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6704 (1982).
39. M. Kawana, *Chem. Lett.*, 1541 (1981).
40. S. M. Daly and R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5713 (1989).
41. M. Ishizaki, O. Hoshino, and Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7079 (1991).
42. H. L. Holland, M. Conn, P. C. Chenchaiah, and F. M. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6393 (1988).
43. Y. D. Vankar and C. T. Rao, *J. Chem. Res., Synop.*, 232 (1985).
44. D. R. Williams, D. L. Brown, and J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1923 (1989).
45. M. S. Congreve, E. C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. B. Holmes, A. N. Payne, R. A. Robinson, and S. E. Ward, *Synlett*, 663 (1993).
46. N. Fujii, A. Otaka, N. Sugiyama, M. Hatano, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3880 (1987).
47. H. Hori, Y. Nishida, H. Ohrui, and H. Meguro, *J. Org. Chem.*, **54**, 1346 (1989).
48. K. Jansson, G. Noori, and G. Magnusson, *J. Org. Chem.*, **55**, 3181 (1990).
49. S. J. Shimshock, R. E. Waltermire, and P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8791 (1991).
50. H.-J. Liu, J. Yip, and K.-S. Shia, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2252 (1997).
51. N. Ikemoto and S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2524 (1992).
52. M. Ochiai, T. Ito, H. Takahashi, A. Nakanishi, M. Toyonari, T. Sueda, S. Goto, and M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7716 (1996).
53. R. W. Binkley and D. G. Hehemann, *J. Org. Chem.*, **55**, 378 (1990).
54. D. S. Matteson, H.-W. Man, and O. C. Ho, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4560 (1996).
55. D. E. Ward, Y. Gai, and B. F. Kaller, *J. Org. Chem.*, **60**, 7830 (1995).

56. B. A. Marples, J. P. Muxworthy, and K. H. Baggaley, *Synlett*, 646 (1992).
57. R. Csuk and P. Dörr, *Tetrahedron*, **50**, 9983 (1994).
58. P. A. Jacobi, J. Guo, and W. Zheng, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1197 (1995).
59. T. Akiyama, H. Hirofuji, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1321 (1991).
60. A. J. Pallenberg, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7693 (1992).
61. J. Alzeer and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 177 (1995); P. Angibeaud and J.-P. Utille, *Synthesis*, 737 (1991).
62. T. Oriyama, M. Kimura, M. Oda, and G. Koga, *Synlett*, 437 (1993).
63. G. Yang, X. Ding, and F. Kong, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6725 (1997).
64. A. Kirschning, S. Domann, G. Dräger, and L. Rose, *Synlett*, 767 (1995).

取代的苄基醚

各种甲氧基苄基醚已经合成得到并被用作保护基。事实上甲氧基取代的苄基醚较未被取代的苄基醚更容易通过氧化去保护。下表给出了用二氯二氰苯醌(DDQ)[1] 去保护时的相对速率。



采用 DDQ 对 MPM,DMPM 和 TMPM 醚去保护,20℃,CH_2Cl_2 中

保护基	时间 (h)	收率 ii	(%) iii	保护基	时间 (h)	收率 ii	(%) iii
3,4-DMPM	<0.33	86	84	2-MPM	3.5	93	70
4-MPM	0.33	89	86	3,5-DMPM	8	73	92
2,3,4-TMPM	0.5	60	75	2,3-DMPM	12.5	75	73
3,4,5-TMPM	1	89	89	3-MPM	24	80	94
2,5-DMPM	2.5	95	16	2,6-DMPM	27.5	80	95

从上表可见,不同的醚在去保护时的速率是不同的,这将是很有参考价值的。

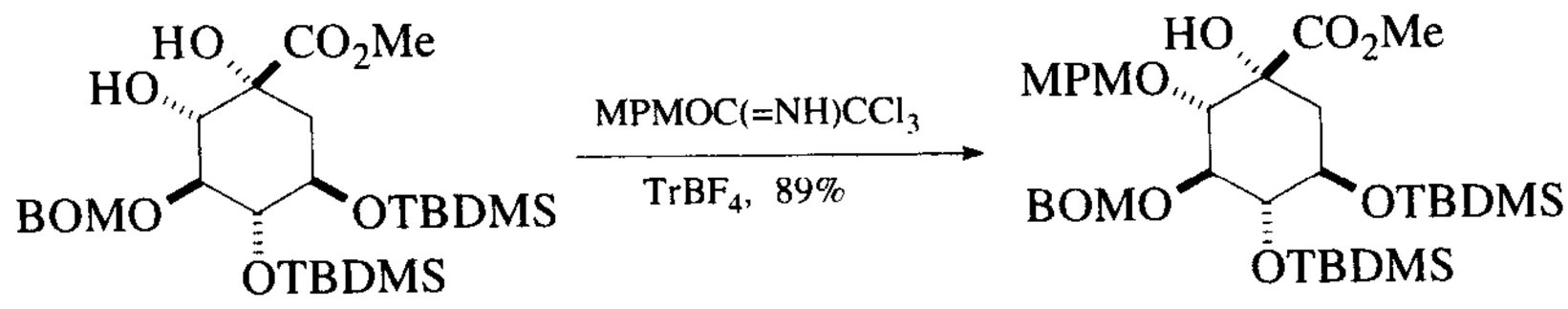
p-甲氧基苄基醚(MPM-OR): *p*-$MeOC_6H_4CH_2OR$

保护

1. 可参照生成苄基醚的方法

2. p-$MeOC_6H_4CH_2OC(=NH)CCl_3$, H^+, 52% ~84% 收率,[2~4] $BF_3 \cdot Et_2O$。[5] 此外,樟脑磺酸[3],对甲苯磺酸[4] 常作为催化剂。

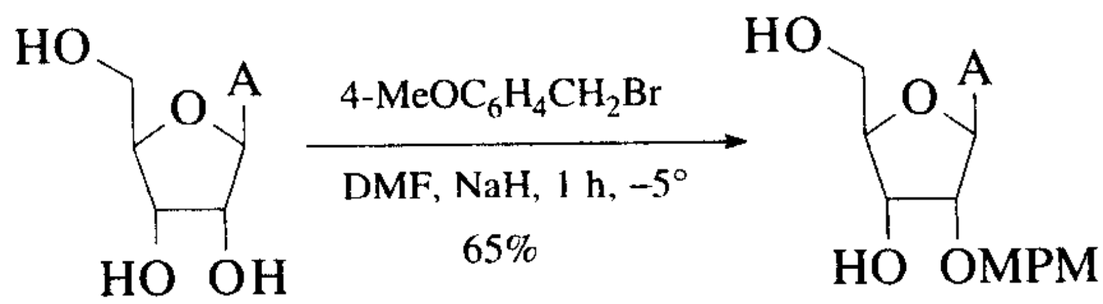
3.



Ref. 6

4. p-$MeOC_6H_4CHN_2$, $SnCl_2$, ≈50% 收率。[7] 采用此方法可在核糖核苷酸的 2′-和 3′-位引入 MPM 基,而不会选择生成 2′-位或 3′-位异构体。伯的 5′-羟基不受影响。

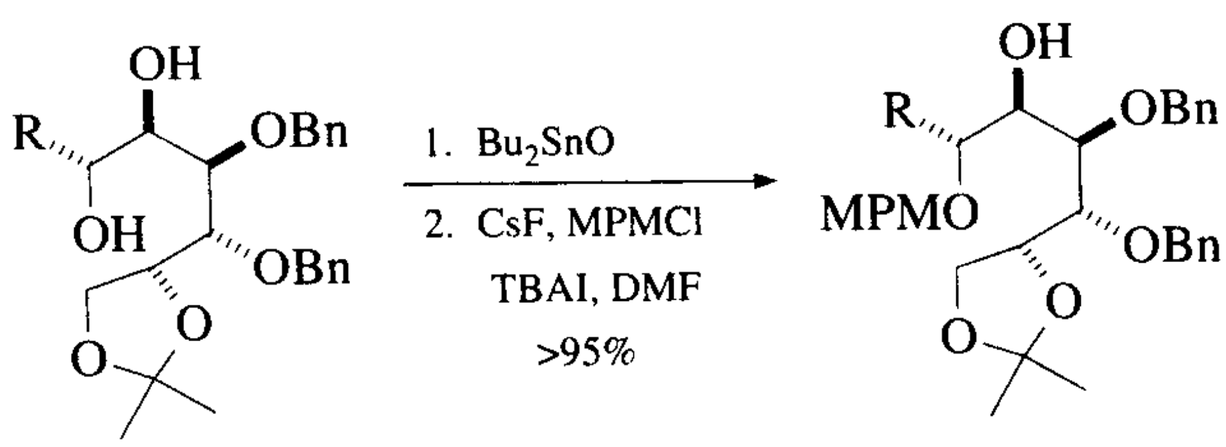
5. NaH, p-$MeOC_6H_4CH_2Br$, DMF, −5℃, 1 小时, 65%。[8,9] 其它碱如丁基锂,[10]甲基亚磺酰钾,[11] 和在相转移条件下的氢氧化钠[12]均可用于引入 MPM 基。采用$(n\text{-}Bu)_4N^+I^-$可制备反应活性较强的对甲氧基苄基碘,从而对位阻大的醇进行保护。[13]从下例中可看到,通过提高 2′-羟基的酸性达到选择性保护的目的。



Ref. 10

6. NaH, p-$MeOC_6H_4CH_2Cl$, THF, 81% 收率。[14]

7.



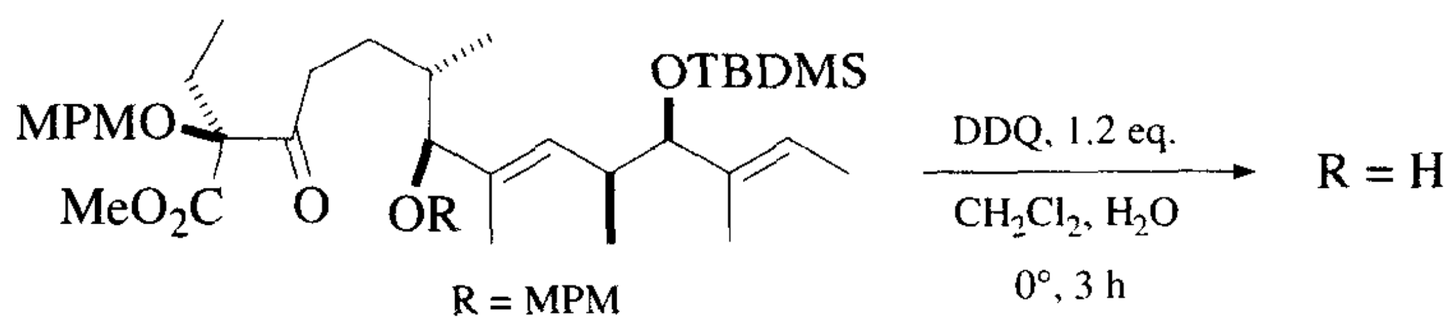
Ref. 15

8. N-(4-甲氧基苄基)-o-苯二磺酰亚胺, NaH, THF, 57% ~78% 收率。[16]

去保护

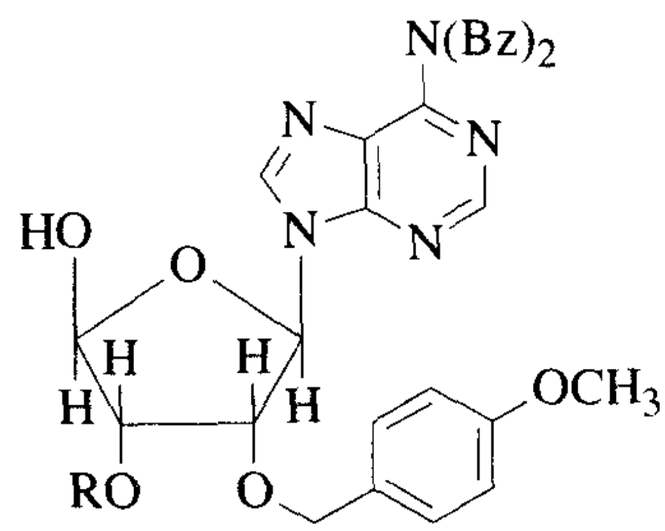
1. 参照苄基醚的去保护方法。

2. 电解氧化：Ar_3N，CH_3CN，$LiClO_4$，20℃，1.4V～1.7V，80%～90%收率。[17]在此条件下苄基醚不受影响。
3. DDQ，CH_2Cl_2，H_2O，40分钟，室温，84%～93%收率。[18-20] 此方法一般不能断裂苄基醚，但增加压力导致苄基醚去保护。[21]令人惊奇的是配糖的TMS基在此条件下不断裂。[22] *O*-MPM基比保护在胺上的*N*-MPM基优先去保护。[23] 下列基团在此条件下均稳定：酮，缩醛，环氧化合物，烯烃，丙酮化合物，甲苯磺酸盐，MOM和MEM醚，THP醚，醋酸酯，苄氧甲基(BOM)醚，硼酸酯，和TBDMS醚。但是，反应条件的变化会影响到去保护作用。

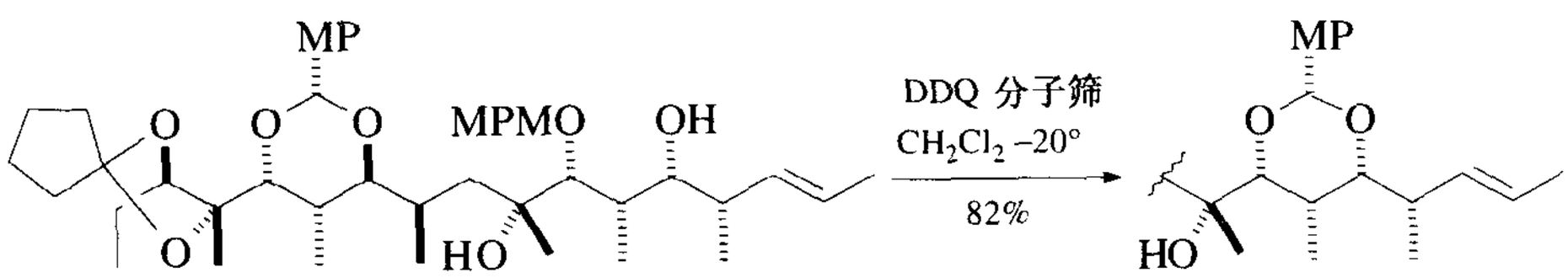


Ref. 24

在这种情况下，叔位上缺电子的MPM基被保留。[24] MPM保护的腺嘌呤核苷去保护是较困难的，这是由于腺嘌呤中π电子的集中导致它的电子云密度降低。一般来说，这类反应在1小时内完成，但此时完全去保护需要41个小时。[25]

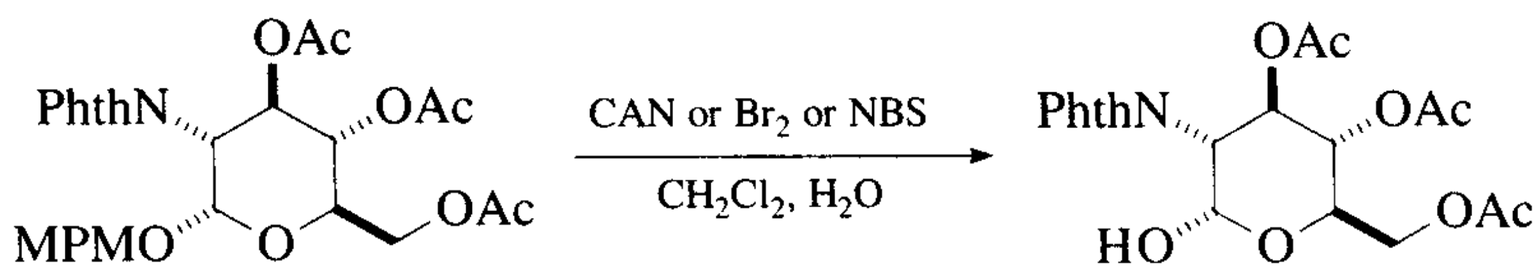


具有相邻羟基的MPM醚去保护时，会有DDQ缩醛生成。[26,27]

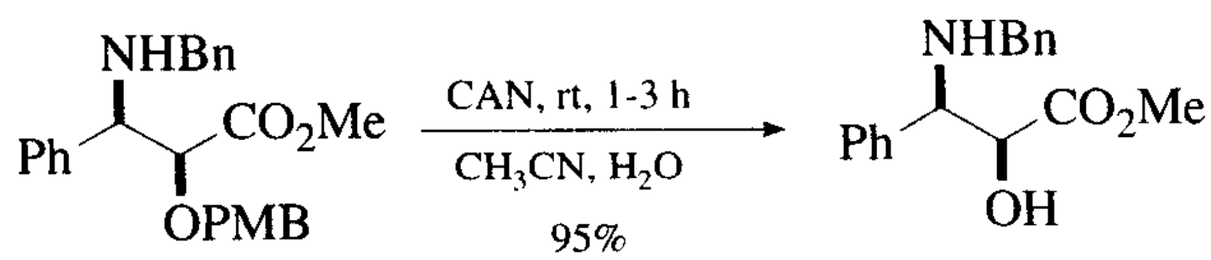


4. DDQ催化，$FeCl_3$，CH_2Cl_2，H_2O，62%～94%收率。[28]
5. 臭氧，丙酮，−78℃，42%～82%收率。[29,30]

6. 硝酸铈铵(CAN),Br_2 或 NBS,CH_2Cl_2,H_2O,90% 收率。[31]

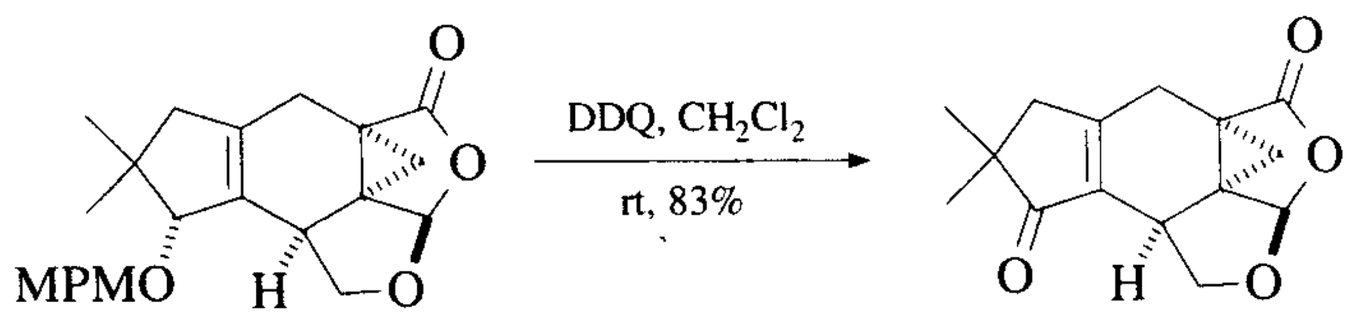


Phth：邻苯二甲酰亚胺基

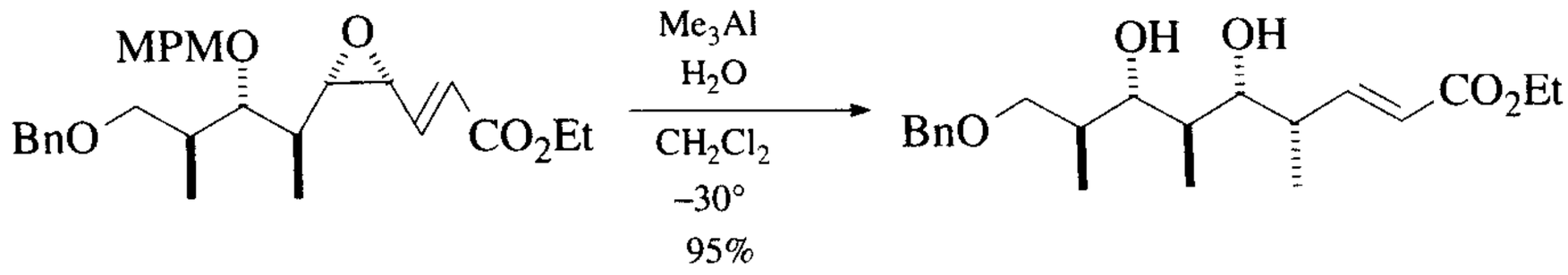


Ref. 32

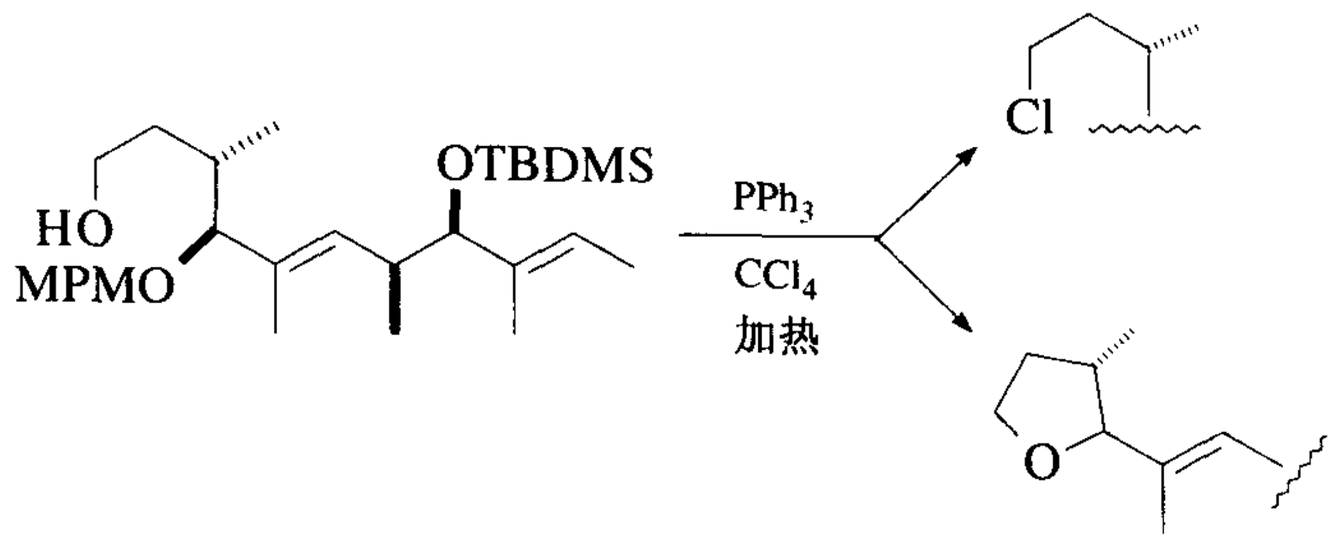
7. $Ph_3C^+BF_4^-$,CH_2Cl_2,或 CH_3CN,H_2O。[1,4] 当采用 DDQ 不能进行去保护断裂时,可用此方法。这是因为附带了一个更缺电子的异头中心,导致芳环上的电子云密度降低。
8. $h\nu$ >280nm,H_2O,1,4-二氰基萘,70% ~81% 收率。[33]
9. $Mg(ClO_4)_2$,光照,蒽醌或二氰基蒽。[34] 在此条件下也可对 DMPM 基去保护。
10. 下例说明采用 DDQ 去保护时,会导致烯丙基醇被进一步氧化。[35]



11. AgO,HNO_3,74% 收率。[36]
12. 下例说明由于相邻基因的参与,去保护反应没有按一般预期过程进行。[37]

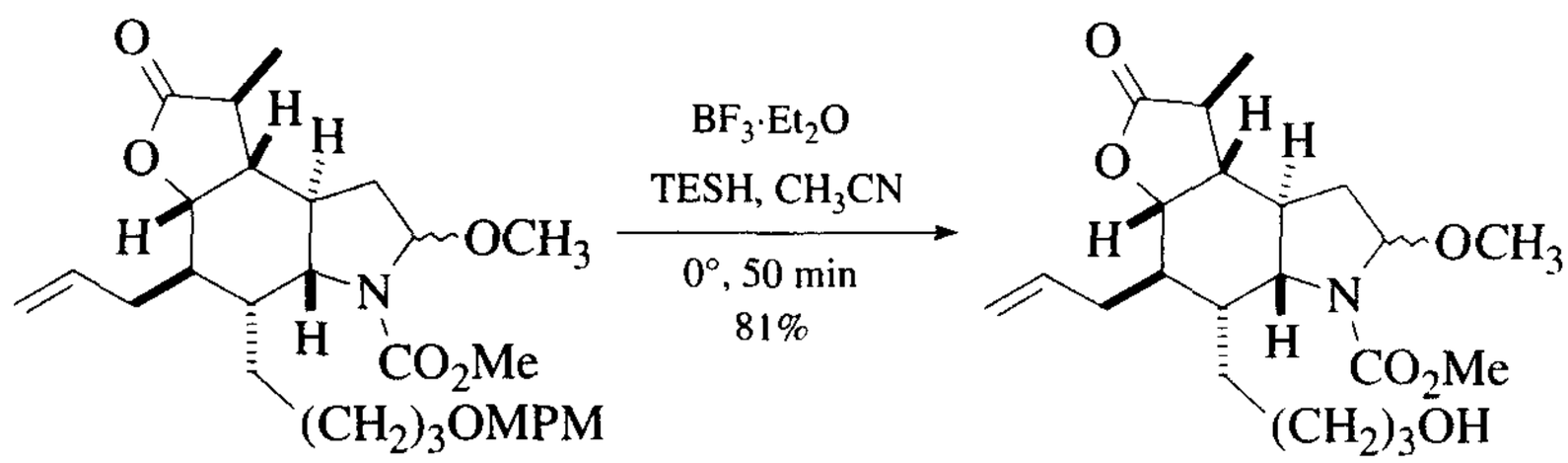


Ref. 37



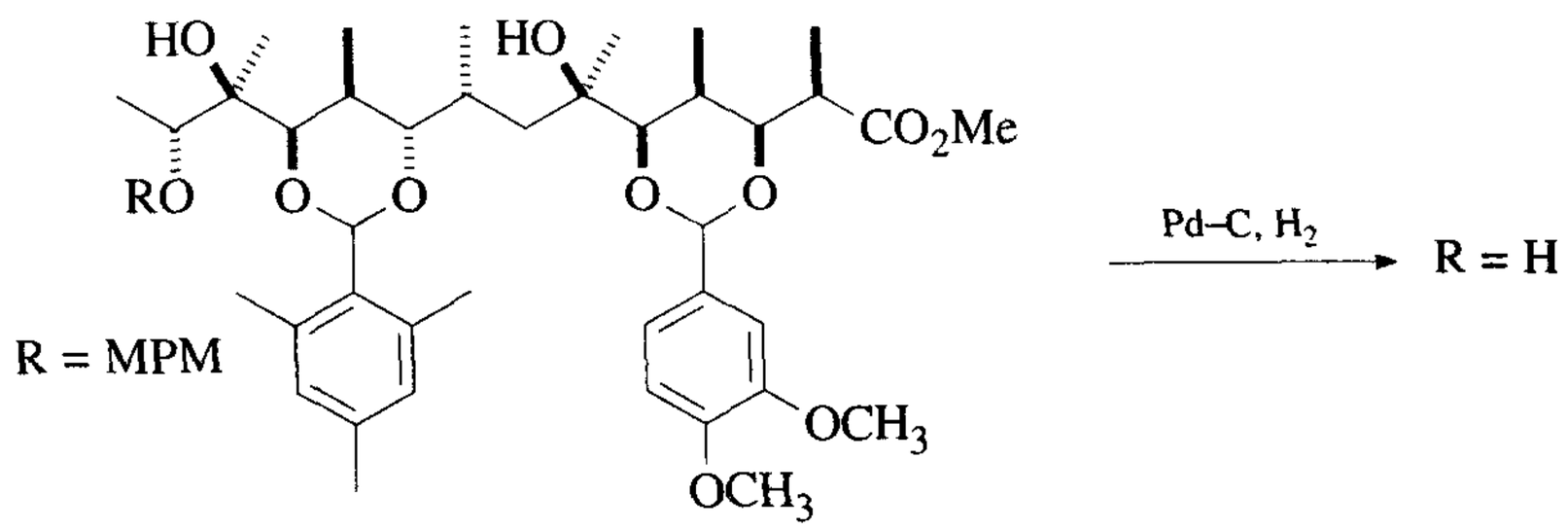
Ref. 38

13. 采用 Me_2BBr(5 分钟, −78℃)[39]处理时,烯丙基 MPM 醚会直接转化为溴化物。
14. I_2,MeOH,回流,12 ~ 16 小时,75% ~91% 收率。在此条件下苄基醚稳定,而异丙亚基断裂。[40]
15. TMSCl,苯甲醚,$SnCl_2$,CH_2Cl_2,室温,10 ~ 15 分钟,78% ~90% 收率。[41]
16. TFA,CH_2Cl_2,室温,5 ~ 30 分钟,84% ~99% 收率。[42] 在此条件下,金钢烷基糖苷不发生反应。此反应也可在苯甲醚中进行,以稳定反应中产生的苄基碳正离子。[43]
17. BF_3-Et_2O,$NaCNBH_3$,THF,回流 4 ~ 24 小时,65% ~98% 收率。[44] 一些官能团如芳酮、硝基化合物同时被还原,富电子苯酚被断裂产生的苄基碳正离子烷基化。采用 $BF_3 \cdot Et_2O$ 和三乙基硅烷可起到去除正离子作用。[45]



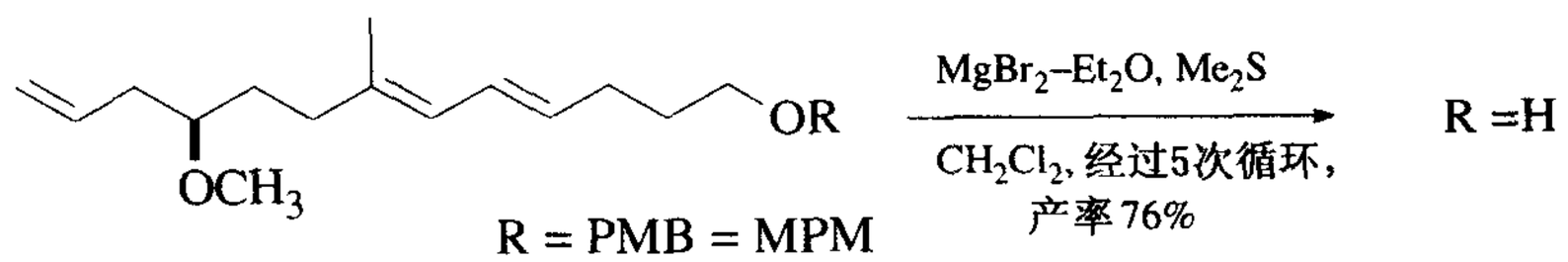
18. $AlCl_3$ 或 $SnCl_2$,EtSH,CH_2Cl_2,73% ~97% 收率。[46]
19. AcOH,90℃。[47]
20. 1*M*HCl,EtOH,回流,87% 收率。[48]
21. BCl_3,二甲硫醚。[49]
22. Me_2BBr,CH_2Cl_2, −78℃,5 分钟,100% 收率。
23. $SnBr_2$,AcBr,CH_2Cl_2,室温,81% ~92% 收率。在此条件下,烷基和芳基苄基醚也发生去保护,生成乙酸酯随后在碱性条件下发生水解而产生醇。[50] 采用 $SnCl_2$/$PhOCH_2COCl$,只有 MPM 醚去保护,剩下苄基醚不受影响。
24. TBDMSOTf,TEA,CH_2Cl_2,室温。[51] 在此条件下 MPM 醚转化成 TBDMS 醚。

25. Pd/C,H_2。[52]



26. TMSI,$CHCl_3$,0.25 小时,25℃。[53]

27. $MgBr_2$-Et_2O,Me_2S,CH_2Cl_2,室温,75% ~96% 收率。[54] 采用一般方法不能对带有 1,3-二烯的底物进行去保护,丙酮化物和 TBDMS 醚在此条件下稳定。

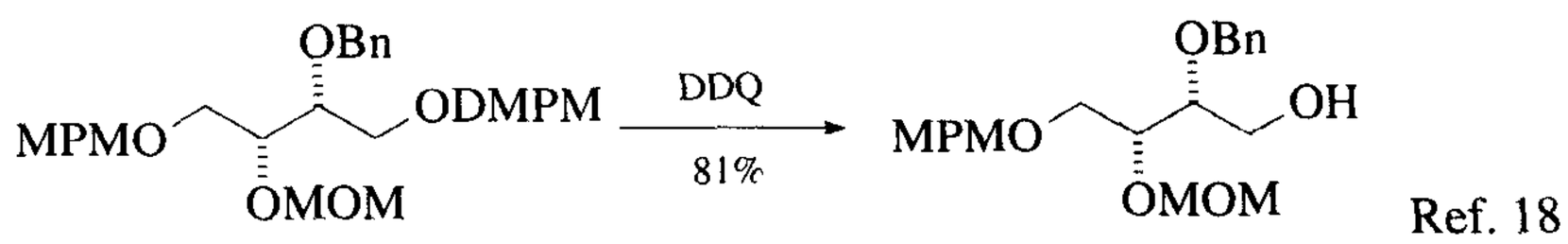


28. Na,NH_3,95% 收率。[55]

3,4-二甲氧基苄基醚(DMPM - OR):3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2OR$

保护

1. 3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2OC(=NH)CCl_3$,TsOH。[15] 这类醚的制备类似于对甲氧基苄基醚。采用 DDQ 可对这类醚去保护而 MPM 不受影响,选择性达 98%。[18~20] 这是由于 DMPM 基的氧化电位较低,为 1.45V 而 MPM 基为1.78V。



DMPM 醚也可用于保护碳水化合物中异头羟基。[56]

2. NaH,3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2Br$,DMF。[57]

1. N. Nakajima, R. Abe, and O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4244 (1988).
2. H. Takaku, S. Ueda, and T. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5363 (1983); N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4139 (1988).

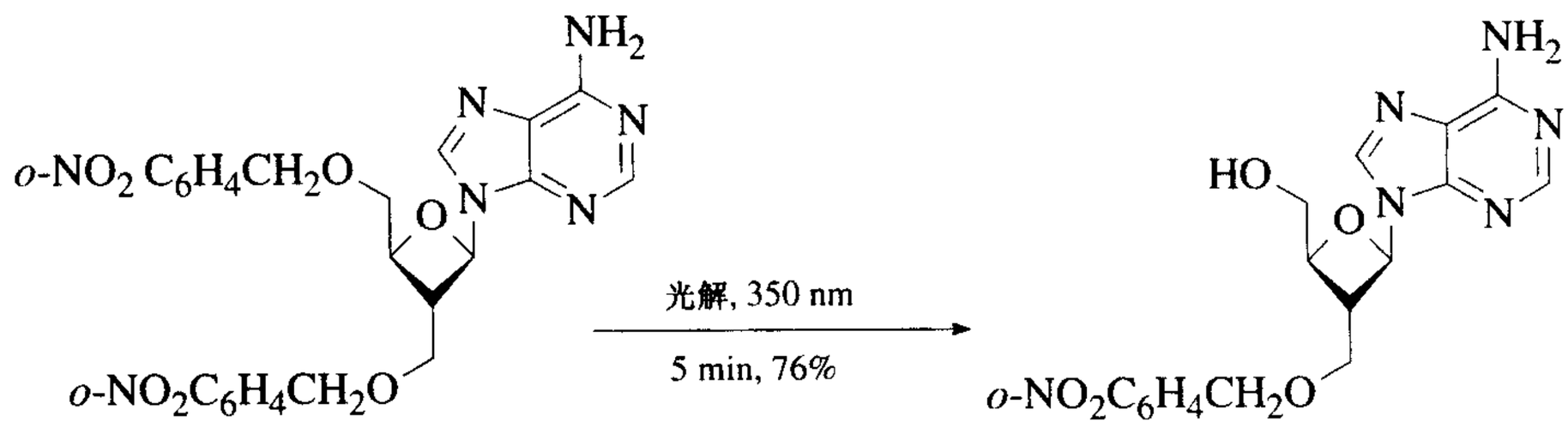
3. R. D. Walkup, R. R. Kane, P. D. Boatman, Jr., and R. T. Cunningham, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7587 (1990).
4. E. Adams, M. Hiegemann, H. Duddeck, and P. Welzel, *Tetrahedron*, **46**, 5975 (1990).
5. N. Hébert, A. Beck, R. B. Lennox, and G. Just, *J. Org. Chem.*, **57**, 1777 (1992).
6. K. K. Reddy, M. Saady, and J. R. Falck, *J. Org. Chem.*, **60**, 3385 (1995).
7. K. Kamaike, H. Tsuchiya, K. Imai, and H. Takaku, *Tetrahedron*, **42**, 4701 (1986).
8. H. Takaku and K. Kamaike, *Chem. Lett.*, 189 (1982).
9. H. Takaku, K. Kamaike, and H. Tsuchiya, *J. Org. Chem.*, **49**, 51 (1984).
10. H. Hoshi, T. Ohnuma, S. Aburaki, M. Konishi, and T. Oki, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1047 (1993).
11. N. Nakajima, T. Hamada, T. Tanaka, Y. Oikawa, and O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4645 (1986).
12. P. J. Garegg, S. Oscarson, and H. Ritzen, *Carbohydr. Res.*, **181**, 89 (1988).
13. D. R. Mootoo and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron*, **46**, 185 (1990).
14. J. L. Marco and J. A. Hueso-Rodriquez, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2459 (1988).
15. A. Wei and Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **59**, 88 (1994).
16. P. H. J. Carlsen, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1799 (1998).
17. W. Schmidt and E. Steckhan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 801 (1979). See also E. A. Mayeda, L. L. Miller, and J. F. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6812 (1972); S. M. Weinreb, G. A. Epling, R. Comi, and M. Reitano, *J. Org. Chem.*, **40**, 1356 (1975).
18. K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986); T. Tanaka, Y. Oikawa, T. Hamada, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3651 (1986).
19. Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5397 (1984).
20. Y. Oikawa, T. Yoshioka, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 885 (1982).
21. K. Horita, S. Nagato, Y. Oikawa, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3253 (1987); N. Ikemoto and S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2524 (1992).
22. K. Hiruma, T. Kajimoto, G. Weitz-Schmidt, I. Ollmann, and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9265 (1996).
23. Y. Hamada, Y. Tanada, F. Yokokawa, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5983 (1991).
24. K. J. Hale and J. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4233 (1996).
25. H. Hotoda, M. Takahashi, K. Tanzawa, S. Takahashi, and M. Kaneko, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5037 (1995).
26. R. Stürmer, K. Ritter, and R. W. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 101 (1993).
27. S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, and Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5276 (1990).
28. S. Chandrasekhar, G. Sumithra, and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1645 (1996).
29. M. Hirama and M. Shimizu, *Synth. Commun.*, **13**, 781 (1983).
30. P. Somfai, *Tetrahedron*, **50**, 11315 (1994).

31. B. Classon, P. J. Garegg, and B. Samuelsson, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B38**, 419 (1984); R. Johansson and B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2371 (1984).
32. G. I. Georg, P. M. Mashava, E. Akgün, and M. W. Milstead, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3151 (1991); Y. Wang, S. A. Babirad, and Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **57**, 468 (1992).
33. G. Pandey and A. Krishna, *Synth. Commun.*, **18**, 2309 (1988).
34. A. Nishida, S. Oishi, and O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2266 (1989).
35. B. M. Trost and J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4586 (1985).
36. S. Sisko, J. R. Henry, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **58**, 4945 (1993).
37. M. Miyashita, M. Hoshino, and A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, **56**, 6483 (1991).
38. K. J. Hale, J. Cai, S. Manaviazar, and S. A. Peak, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6965 (1995).
39. D. G. Hall and P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.*, **60**, 7796 (1995).
40. A. R. Vaino and W. A. Szarek, *Synlett*, 1157 (1995).
41. T. Akiyama, H. Shima and S. Ozaki, *Synlett*, 415 (1992).
42. L. Yan and D. Kahne, *Synlett*, 523 (1995).
43. E. F. De Medeiros, J. M. Herbert, and R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2725 (1991).
44. A. Srikrishna, R. Viswajanani, J. A. Sattigeri, and D. Vijaykumar, *J. Org. Chem.*, **60**, 5961 (1995).
45. Y. Morimoto, M. Iwahashi, K. Nishida, Y. Hayashi, and H. Shirahama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 904 (1996).
46. A. Bouzide and G. Sauvé, *Synlett*, 1153 (1997).
47. K. J. Hodgetts and T. W. Wallace, *Synth. Commun.*, **24**, 1151 (1994).
48. D. J. Jenkins, A. M. Riley, and B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.*, **61**, 7719 (1996).
49. M. S. Congreve, E. C. Davison, M. A. M. Fuhry, A. B. Holmes, A. N. Payne, R. A. Robinson, and S. E. Ward, *Synlett*, 663 (1993).
50. T. Oriyama, M. Kimura, M. Oda, and G. Koga, *Synlett*, 437 (1993).
51. T. Oriyama , K. Yatabe, Y. Kawada, and G. Koga, *Synlett*, 45 (1995).
52. M. Hikota, H. Tone, K. Horita, and O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **55**, 7 (1990).
53. D. M. Gordon and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 659 (1992).
54. T. Onoda, R. Shirai, and S. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1443 (1997).
55. K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, and J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11353 (1997).
56. S. J. Danishefsky, H. G. Selnick, R. E. Zelle, and M. P. DeNinno, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4368 (1988); A. De Mesmaeker, P. Hoffmann, and B. Ernst, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3773 (1989).
57. H. Takaku, T. Ito, and K. Imai, *Chem. Lett.*, 1005 (1986).

邻硝基苄基醚:*o*-$NO_2C_6H_4CH_2OR$(表 1)

对硝基苄基醚:*p*-$NO_2C_6H_4CH_2OR$

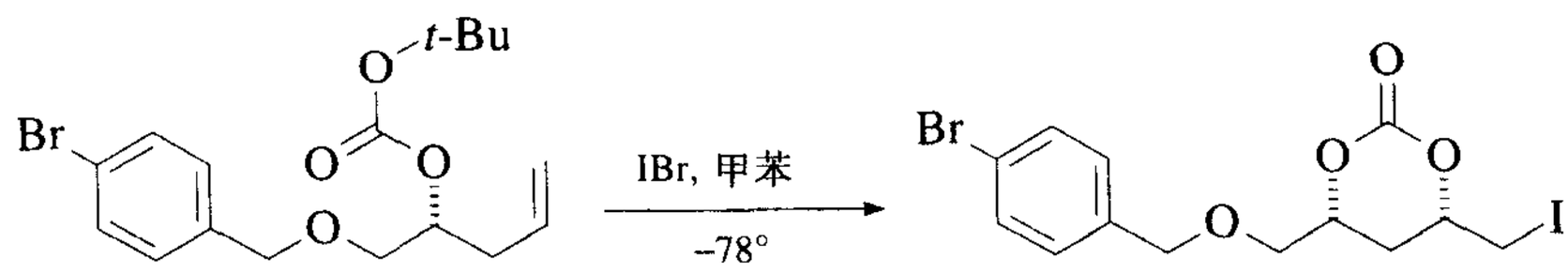
邻和对硝基苄基醚的许多制备方法和去保护方法已在苄基醚中介绍。[1] 对硝基苄基醚也可由醇和对硝基苄醇来制备(三氟乙酸酐,2,6-二甲基吡啶,CH_2Cl_2,67%收率),也可用溴化物和Ag_2O来制备。[2,3] 此外,邻硝基苄基醚可由光照去保护(对碳水化合物,320nm,10分钟,定量收率;[4,5] 对核苷酸,280nm,95%收率[6])。对硝基苄基醚也可用电解还原(−1.1V,DMF,$R_4N^+X^-$,60%收率[7,8]),$Na_2S_2O_4$还原(pH8~9,80%~95%收率[9]),Zn/AcOH还原酸解[10] 去保护。也可在还原成苯胺衍生物后,氧化(DDQ或电解)去保护。[2] 用Zn(Cu)可还原成苯胺(乙酰丙酮,室温,>95%收率[3])。在合成低聚糖时,聚合形式的邻硝基苄基醚可采用光解去保护。[11] 已有文章报道了双-邻硝基苄基醚选择性去保护的特殊性。[12] 邻硝基苄基衍生物的光化学反应也有文章综述。[13]



1. D. G. Bartholomew and A. D. Broom, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 38 (1975).
2. K. Fukase, H. Tanaka, S. Torii, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 389 (1990).
3. K. Fukase, S. Hase, T. Ikenaka, and S. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 436 (1992).
4. U. Zehavi, B. Ami, and A. Patchornik, *J. Org. Chem.*, **37**, 2281 (1972); U. Zehavi and A. Patchornik, *J. Org. Chem.*, **37**, 2285 (1972).
5. For reviews of photoremovable protective groups, see V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1 (1980); V. N. R. Pillai, *Org. Photochem.*, **9**, 225 (1987).
6. E. Ohtsuka, S. Tanaka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8210 (1978).
7. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
8. K. Fukase, H. Tanaka, S. Torii, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 381 (1990).
9. E. Guibe-Jampel and M. Wakselman, *Synth. Commun.*, **12**, 219 (1982).
10. T. Abiko and H. Sekino, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2304 (1990).
11. K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, and F. DeRoose, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 449 (1997).
12. N. Katagiri, M. Makino, and C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 884 (1995).
13. Y. L. Chow, In *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives*, Supplement F, Part 1, S. Patai, Ed., Wiley, New York, 1982, p. 181.

对卤代苄基醚:p-X-$C_6H_4CH_2OR$,X = Br,Cl

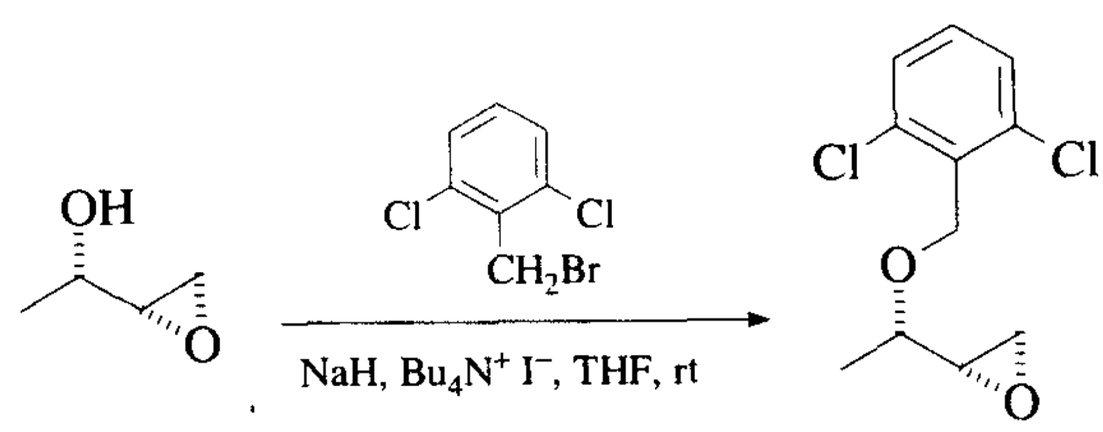
氨基酸中,对卤代苄基醚可保护侧链上的羟基。相比没有被取代苄基醚,对卤代苄基醚对酸性条件下的水解更稳定(50%,CF_3COOH)。一般用 HF(0℃,10 分钟)[1] 去保护。也可用 Pearlman's 催化剂、Raney Ni W2,或 Li/NH_3[2] 完成去保护,这类醚具有较大的结晶度,有利于纯化。[3] 吸电子效应可提高糖苷键对酸[4]和苄基醚对亲电试剂的稳定性。例如在下列反应中,溴苄基的存在防止了醚与碘中间体的键合,而碳酸酯基结合了碘中间体。[5]



1. D. Yamashiro, *J. Org. Chem.*, **42**, 523 (1977).
2. B. K. Goering, K. Lee, B. An, and J. K. Cha, *J. Org. Chem.*, **58**, 1100 (1993).
3. S. Koto, S. Inada, N. Morishima, and S. Zen, *Carbohydr. Res.*, **87**, 294 (1980).
4. N. L. Pohl and L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6985 (1997).
5. A. B. Smith, III, L. Zhuang, C. S. Brook, Q. Lin, W. H. Moser, R. E. L. Trout, and A. M. Boldi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8671 (1997).

2,6-二氯苄基醚:2,6-$Cl_2C_6H_3CH_2OR$

保护[1]



去保护[2]

该基团可在碘促进的四氢呋喃合成中去保护。

1. S. Hatakeyama, K. Sakurai, and S. Takano, *Heterocycles*, **24**, 633 (1986).
2. S. D. Rychnovsky and P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3963 (1981).

对氰基苄基醚: p-$CNC_6H_4CH_2OR$

在NaH存在下,醇与相关苄溴反应即可生成对氰基醚(74%收率)。采用电解还原(−2.1V,71%收率)即可去保护。三苯甲基酮醚[例,9-(9-苯基-10-氧代)蒽基醚]在电解去保护(−1.4V)时不受影响。

1. C. van der Stouwe and H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.*, 2643 (1979); *idem, Chem. Ber.*, **114**, 946 (1981); J. P. Coleman, Naser-ud-din, H. G. Gilde, J. H. P. Utley, B. C. L. Weedon, and L. Eberson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2, 1903 (1973).

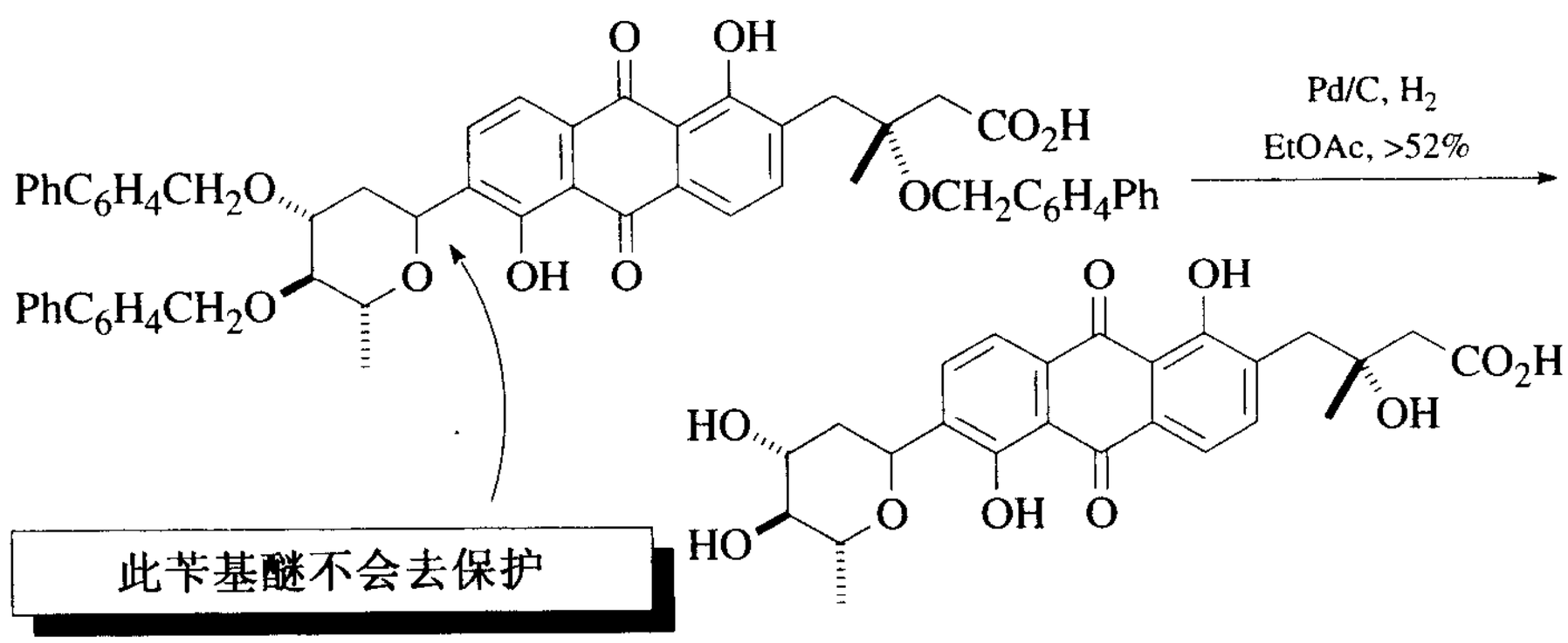
对苯基苄基醚: p-$C_6H_5C_6H_4CH_2OR$

保护

参照苄基醚的保护。

去保护

1. $FeCl_3$, CH_2Cl_2, 2~3分钟, 68%收率。[1] 在此条件下苄基醚15~20分钟去保护。甲基糖苷、乙酸酯和苯甲酸酯在此条件下不受影响。
2. Pd/C, H_2, EtOAc, >52%收率。[2] 相对于一般苄基醚,对苯基苄醚更容易采用氢解去保护。在下列vineomycinone中间体的去保护中可看到这一特性。



1. M. H. Park, R. Takeda, and K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3823 (1987).
2. V. Bollitt, C. Mioskowski, R. O. Kollah, S. Manna, D. Rajapaksa, and J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6320 (1991).

2,6-二氟苄基醚:$C_6H_3F_2CH_2OR$

此基团已被发展成用于防止在正离子型反应中 BnO 键的参与。采用溴化物($C_6H_3F_2CH_2Br$,$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$,DMF,25 小时,94% 收率)[1] 形成保护,采用熔融金属还原(Ca,NH_3,79% 收率)[2] 去保护。

1. R. Bürli and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1159 (1996).
2. H. J. Borschberg, *Chimia*, **45**, 329 (1991).

对乙酰胺基苄基醚(PAB – OR):*p*-R′$CONHC_6H_4CH_2OR$

新戊酰氨基苄基对乙酸/水/90℃,MeOH,NaOMe,铱诱导的烯丙基异构化,以及许多用于糖化作用的路易斯酸均稳定。[1]

保护

1. *p*-PvNH – $C_6H_4CH_2Cl$,Ba(OH),BaO,DMF,32 小时,58% ~99% 收率。[1]
2. *p*-PvNH – $C_6H_4CH_2OC(=NH)CCl_3$,TfOH,CH_2Cl_2,1.5 小时,82% 收率。[1]
3. 由对硝基苄基醚转化成对乙酰氨基苄基醚:Zn/Cu,乙酰丙酮;Ac_2O,93% 收率。[2]
4. 由对硝基苄基醚转化成对乙酰氨基苄基醚:钯黑,H_2,$HCOONH_4$,或环己二烯,Ac_2O,吡啶。[3]

去保护

1. DDQ 氧化,[1,2] 可在苄基和对硝基苄基存在下进行选择性去保护。
2. 氢解。[1]

1. K. Fukase, T. Yoshimura, M. Hashida, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4019 (1991).
2. K. Fukase, S. Hase, T. Ikenaka, and S. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 436 (1992).
3. K. Fukase, H. Tanaka, S. Torii, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 389 (1990).

对叠氮基苄基醚(Azb – OR):4-$N_3C_6H_4CH_2OR$

保护[1]

1. *p*-$N_3C_6H_4CH_2Br$,NaH,DMF,92% ~98% 收率。

去保护[1]

1. (i)H_2,Pd/C,(ii)PPh_3,(iii)DDQ, –5℃

2. DDQ,室温,90%收率,反应较慢。
3. PPh_3,然后DDQ,92%收率。

这类苄基醚在用于糖化反应的$BF_3 \cdot Et_2O$和NaOMe中还是部分稳定。但在室温下对TFA30分钟就不稳定。

4-叠氮-3-氯苄基醚:4-N_3-3-$ClC_6H_3CH_2OR$

3-氯衍生物可具有对叠氮苄基醚更强的酸稳定性。在$BF_3 \cdot Et_2O$中稳定性更大,但可用纯TFA去保护,叠氮苄基醚去保护的条件同样适合于4-叠氮-3-氯苄基醚。[2]

1. K. Fukase, M. Hashida, and S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3557 (1991).
2. Egusa, K. Fukase, and S. Kusumoto, *Synlett*, 675 (1997).

2-三氟甲基苄基醚:2-$CF_3C_6H_4OR$

采用醇和苄溴反应即可生成此类醚(NaH,DMF,94%收率)。在自由基促进的由4,6-亚苄基吡喃糖苷转化成6-溴-4-苯甲酸酯过程中,主要由于该醚对NBS的稳定性而被应用。采用氢解法可定量去保护(Pd/C,H_2)[1]

1. L. J. Liotta, K. L. Dombi, S. A. Kelley, S. Targontsidis, and A. M. Morin, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7833 (1997).

对-(甲亚磺酰基)苄基醚(Msib-OR):*p*-[MeS(O)]$C_6H_4CH_2OR$

保护

1. $CH_3S(O)C_6H_4CH_2Br$,NaH。[1]

去保护

该基团的去保护首先要还原亚砜,不然它会使甲硫基苄基醚对三氟乙酸不稳定。因此,任何还原亚砜的方法也可用来激活此基团而去保护。

1. $SiCl_4$,苯甲硫醚,苯甲醚,TFA,CH_2Cl_2,25℃,24小时,82%收率。[2]
2. DMT-SO_3,乙二硫醇,室温,36小时,90% TFA水溶液,2-甲基吲哚。[3]

1. S. Futaki, T. Yagami, T. Taike, T. Akita, and K. Kitagawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*

1, 653 (1990); Y. Kiso, S. Tanaka, T. Kimura, H. Itoh, and K. Akaji, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3097 (1991); S. Futaki, T. Taike, T. Akita, and K. Kitagawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 523 (1990).

2. Y. Kiso, T. Fukui, S. Tanaka, T. Kimura, and K. Akaji, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3571 (1994).
3. S. Futaki, T. Taike, T. Akita, and K. Kitagawa, *Tetrahedron*, **48**, 8899 (1992).

2- 和 4-吡啶甲基醚：$C_5H_4NCH_2-OR$

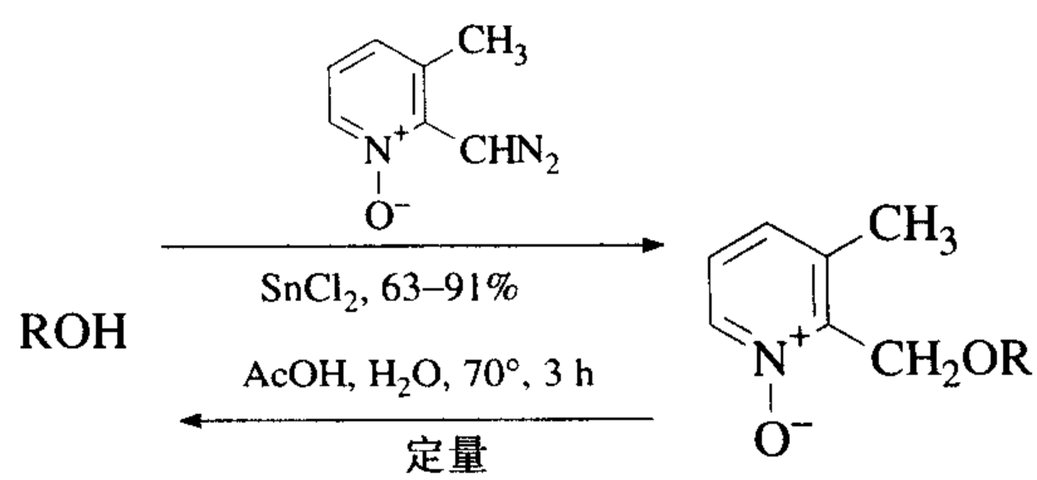
吡啶甲基醚由对应的吡啶甲基氯通过 Williamson 合成法来制备。伯醇和仲醇的选择性不同(比值为 4.3 ~4.6:1)。吡啶甲基醚可采用电解法(−1.4V, 0.5*M* HBF_4,MeOH,70% 收率)去保护。由于吡啶甲基氯对游离碱不稳定,故制备前一般要从盐酸中产生。[1] 这类衍生物在酸性条件下相对稳定(CF_3COOH, HF/苯甲醚)。此外,也可在乙酸中采用氢解法去保护。[2]

1. S. Wieditz and H. J. Schaefer, *Acta Chem. Scand., Ser. B.*, **B37**, 475 (1983); A. Gosden, R. Macrae, and G. T. Young, *J. Chem. Res., Synop.*, 22 (1977).
2. J. Rizo, F. Albericio, G. Romero, C. G.-Esheverria, J. Claret, C. Muller, E. Giralt, and E. Pedroso, *J. Org. Chem.*, **53**, 5386 (1988).

3-甲基-2-吡啶甲基 *N*-氧化物醚：

作者制备了一系列取代的吡啶甲基氧化物的 2-重氮亚甲基衍生物,可对核苷中顺-1,2-乙二醇体系进行单一保护。3-甲基取代衍生物也能得到较满意结果。[1]

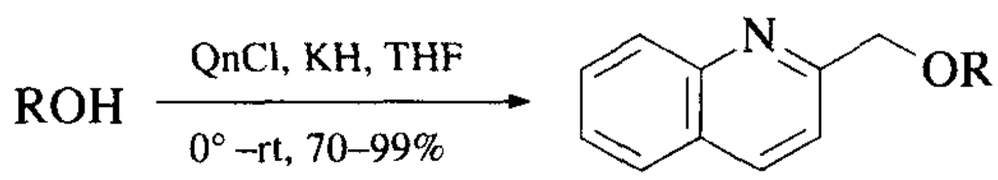
保护/去保护[1]



1. Y. Mizuno, T. Endo, and K. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **40**, 1385 (1975); Y. Mizuno, T. Endo, and T. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **40**, 1391 (1975).

2-喹啉甲基醚(Qm－OR)

保护[1,2]

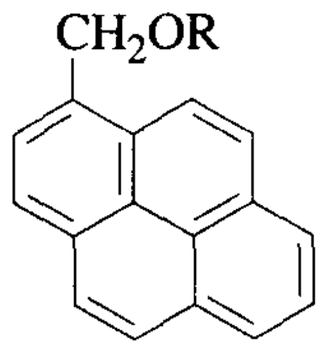


去保护

1. $CuCl_2 \cdot 2H_2O$,DMF,H_2O,空气,65℃,56%～80%收率。[1]
2. 光照,61%～85%收率。[2] 此条件下去保护时,先保护的醇也同时被氧化成酮。相关的6-菲啶基甲基醚在光化学去保护的同时也同样被氧化成酮。[3]

1. L. Usypchuk and Y. Leblanc, *J. Org. Chem.*, **55**, 5344 (1990).
2. V. Rukachaisirikul, U. Koert, and R. W. Hoffmann, *Tetrahedron*, **48**, 4533 (1992).
3. V. Rukachaisirikul and R. W. Hoffmann, *Tetrahedron*, **48**, 10563 (1992).

1-芘基甲基醚:



这是一种萤光苄基醚,常用于核苷酸合成中2′-位的保护。采用1-芘基氯来形成保护(KOH,苯,二噁烷,回流,2小时,>65%收率[1])。用于苄基醚去保护的许多方法也适用于这类醚。

1. K. Yamana, Y. Ohashi, K. Nunota, M. Kitamura, H. Nakano, O. Sangen, and T. Shimdzu, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6347 (1991).

二苯甲基醚(DPM－OR):Ph_2CHOR

保护

1. $(Ph_2CHO)_3PO$,CF_3COOH 催化,CH_2Cl_2,回流4～9小时,65%～92%收率。[1] 该方法可用于保护氨基酸中的醇羟基。[2]

2. Ph_2CHOH,浓 H_2SO_4,12 小时,70% 收率。[3]
3. Ph_2CN_2,CH_3CN 或苯,79% ~85% 收率。[4]

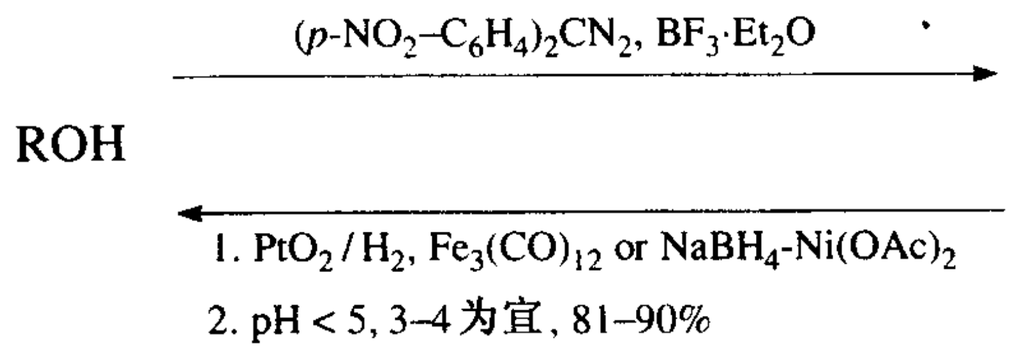
去保护

1. Pd/C,$AlCl_3$,环己烯,回流,24 小时,91% 收率。[5] 简单的氢化均可对这类醚去保护(71% ~100% 收率)[5]。
2. 电解还原:-3.0 V,DMF,$R_4N^+X^-$[3]。
3. 10% CF_3COOH,苯甲醚,CH_2Cl_2。[2] 苯甲醚用来除去在去保护反应中产生的二苯甲基正离子。

1. L. Lapatsanis, *Tetrahedron Lett.*, 3943 (1978).
2. C. Froussios and M. Kolovos, *Synthesis*, 1106 (1987); M. Kolovos and C. Froussios, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3909 (1984).
3. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
4. G. Jackson, H. F. Jones, S. Petursson, and J. M. Webber, *Carbohydr. Res.*, **102**, 147 (1982).
5. G. A. Olah, G. K. S. Prakash, and S. C. Narang, *Synthesis*, 825 (1978).

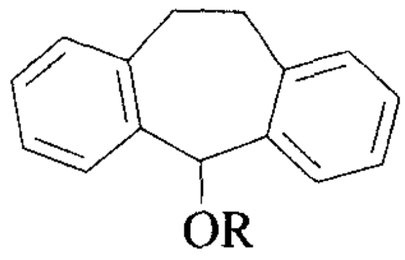
二(对硝基苯基)甲基醚(RO-DNB):$ROCH(C_6H_5-p\text{-}NO_2)_2$

保护/去保护[1]



去保护过程通过首先还原硝基,再酸催化断裂来完成。二硝基苯基甲基去保护时,烯丙基,苄基,四氢吡咯基,甲氧基乙氧甲基,甲氧甲基,甲硅烷基,三苯甲基和缩酮保护基均不受影响。

1. G. Just, Z. Y. Wang, and L. Chan, *J. Org. Chem.*, **53**, 1030 (1988).

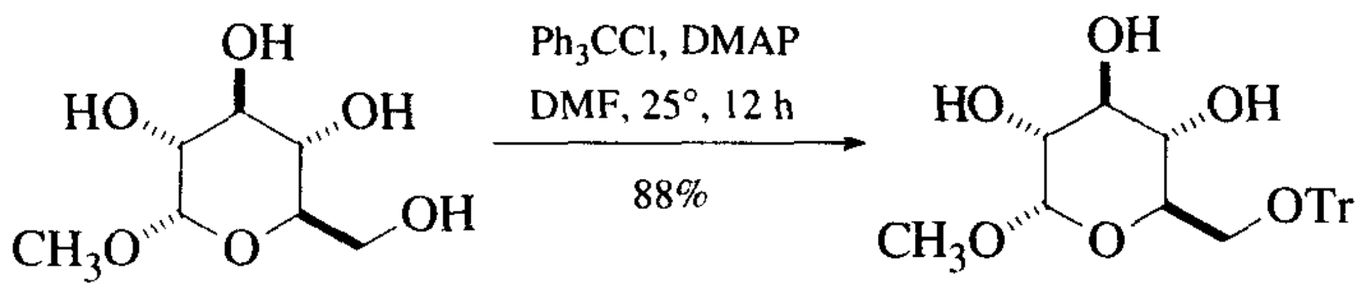
5-二苯并环庚基醚: 

在三乙胺存在下,采用醇与环庚基氯反应可制备二苯并环庚基醚(CH_2Cl_2,20℃,3小时,75%收率)。酸性水解(1*N*HCl/二噁烷,20℃,6小时,80%收率)可去保护。此基团也可用来保护胺,硫醇,羧酸。醇衍生物去保护时二苯并环庚基胺不受影响。[1]

1. J. Pless, *Helv. Chim. Acta*, **59**,499(1976).

三苯甲基醚(Tr-OR):Ph_3C-OR

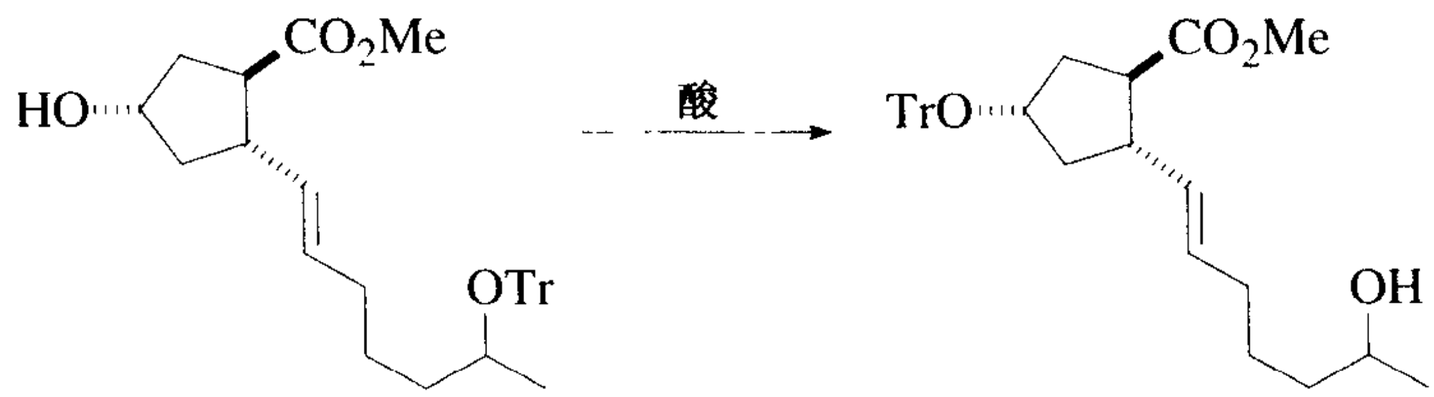
保护

1. 

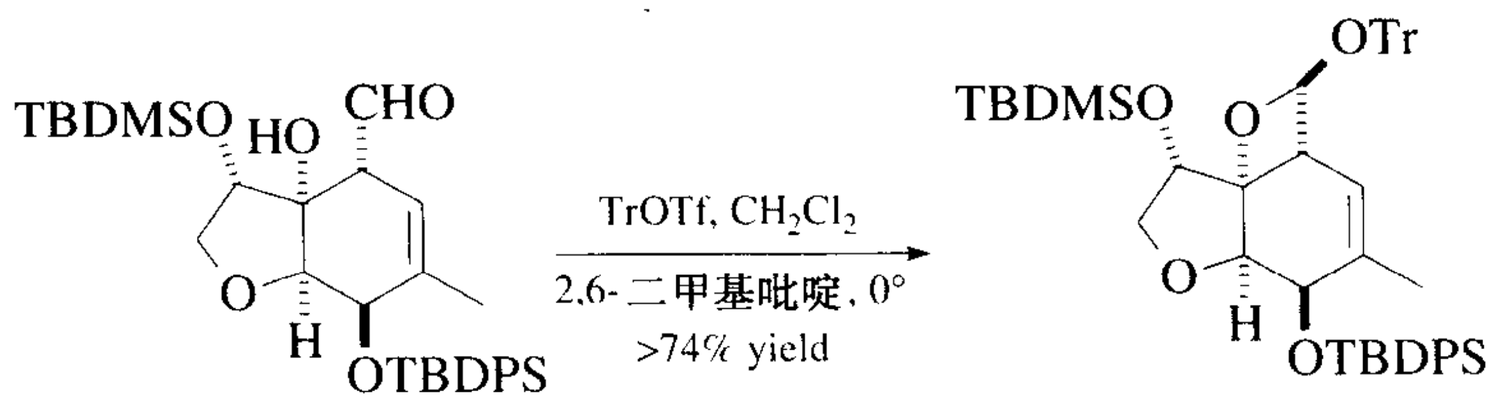
DMAP = 4-*N*,*N*-二甲胺基吡啶

仲醇反应较慢(40℃~45℃,18~24小时,68%~70%收率)。一般来说,伯醇较仲醇有较好的选择性。[1]

2. $C_5H_5N^+CPh_3BF_4^-$,CH_3CN,吡啶,60℃~70℃,75%~90%收率。[2] 用三苯基甲基吡啶氟硼酸盐代替三苯基甲基氯/吡啶更易制备三苯基甲基醚。
3. *p*-***P***-$C_6H_4Ph_2CCl$,吡啶,25℃,5天,90%,[3] ***P*** = 苯乙烯-二乙烯苯聚合物。采用聚合物负载的三苯甲基氯,吡喃糖苷中的伯羟基可形成三芳基醚。尽管收率没有提高,但操作简便易行。
4. Ph_3CCl,2,4,6三甲基吡啶,CH_2Cl_2,$Bu_4N^+ClO_4^-$,15分钟,97%收率。[4] 此条件比较适用于在聚合物负载的核苷酸中引入三苯甲基。DBU作为一种碱,在此条件下可有效地用于保护仲羟基并有较好收率。[5]
5. $Me_2NC_5H_5NCPh_3^+Cl^-$,CH_2Cl_2,25℃,16小时,95%收率。[6] 在此条件下,伯醇较仲醇更易被保护。该试剂是一个稳定的,可分离的盐。[7] 如果将溶剂CH_2Cl_2改成DMF,可选择性保护丝氨酸中的氨基。
6. 在酸催化下,三苯甲基可发生从一个仲羟基到另一个的迁移。[8]

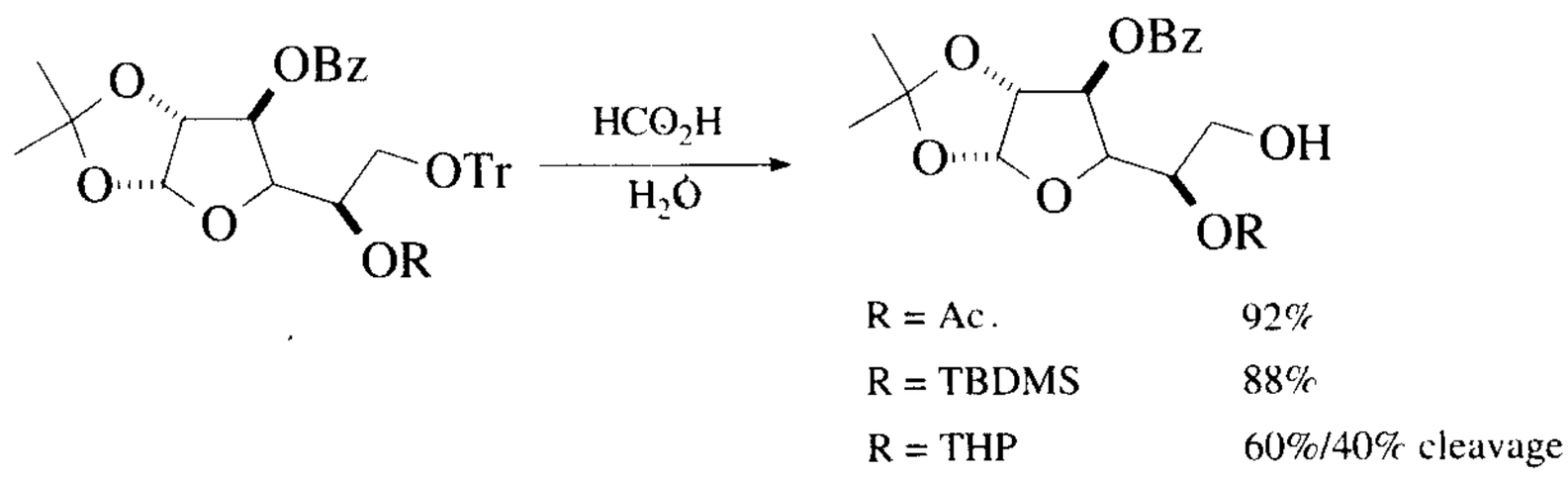


7. $Ph_3COSiMe_3$，Me_3SiOTf，CH_2Cl_2，0℃，0.5 小时，73% ~97% 收率。[9] 该条件下也可在羧基上引入三苯甲基。多硅基化的核糖中的伯羟基可被选择性保护。
8. TrOTf，2，6-二甲基吡啶，CH_2Cl_2，0℃，74% 收率。[10]



去保护

1. 甲酸，乙醚，45 分钟，88% 收率。[11]



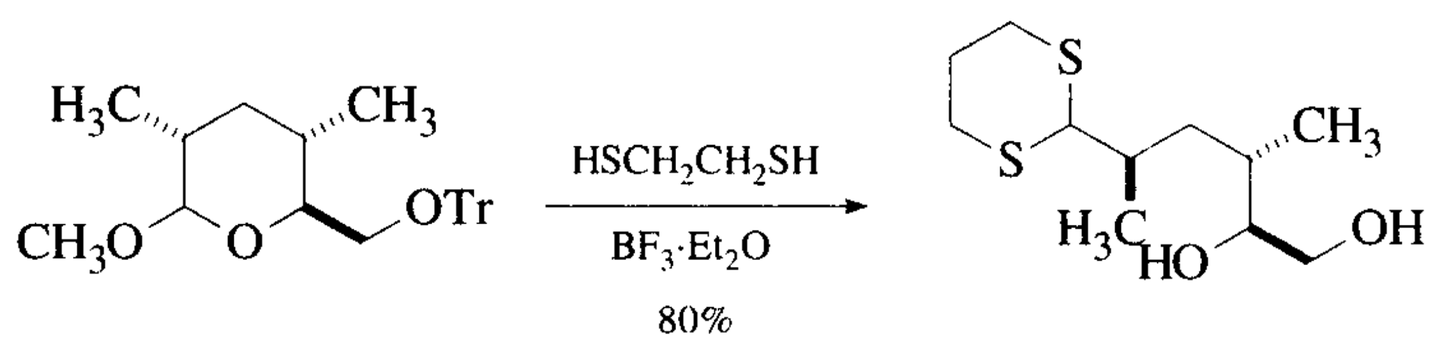
2. $CuSO_4$（苯甲醚），苯，加热，89% ~100% 收率。[12] 多酰基化碳水化合物在去三苯甲基时无酰基迁移。
3. 大孔树脂 15-H，MeOH，室温，5 ~10 分钟，69% ~90%。[13]
4. AcOH，56℃，7.5 小时，96%。[14]
5. 90% CF_3COOH，*T*-BuOH，20℃，2 ~30 分钟，然后 Bio-Rad 1 ×2（OH^-）树脂。[15] 此条件下用于去除核苷 5′-羟基上的三苯甲基。Bio-Rad 树脂来中和酸，几乎不会断裂糖基键。
6. CF_3COOH，TFAA，CH_2Cl_2，此条件下生成三氟乙酸酯，以防止酸性条件下去保护产生的三苯甲基再次进行三苯甲基化。此外，在此条件下 SEM 基

团非常稳定。若不加入 TFAA,微量水份将导致部分 SEM 去保护。TFA 基很容易用甲醇和 TEA 除去。[16]

7. H_2/Pd,EtOH,20℃,14 小时,80% 收率。[17]
8. HCl(g),$CHCl_3$,0℃,1 小时,91% 收率。[18]
9. 电解还原:−2.9V,$R_4N^+X^-$,DMF。[19]
10. $CH_3CH(OCPh_3)(CH_2)_4CH_2OCPh_3 \xrightarrow[20℃,15\ min,\ 91\%]{Ph_3C^+BF_4^-,CH_2Cl_2}$ [20]

    $CH_3CO(CH_2)_4CH_2OH$

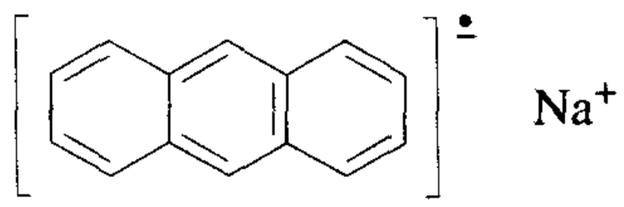
    由于仲醇较伯醇更易被 $Ph_3C^+BF_4^-$ 氧化,此反应可选择性保护伯醇。
11. $SnCl_2$,Ac_2O,CH_3CN。[21] 在此条件下,亚砜也被还原。
12. Et_2AlCl,CH_2Cl_2,3 分钟,70% ~85% 收率。[22] 该方法适合于从各种被保护的脱氧核苷核糖酸中除去三苯甲基。TBDPS 基团在此条件下稳定。
13. TsOH,MeOH,25℃,5 小时。[23]
14. $BF_3 \cdot Et_2O$,$HSCH_2CH_2SH$,80% 收率。[24]



15. $BF_3 \cdot Et_2O$,CH_2Cl_2,MeOH,2 小时,室温,80% 收率。[25]
16. Na,NH_3。[26] 此外,苄基在此条件下同时被去除。
17. $ZnBr_2$,MeOH,100% 收率。[27,28] 在此条件下 TIPS 和 TBDPS 醚稳定。
18. SiO_2,苯,25℃,16 小时,81% 收率。[29] 此去保护反应在柱子上进行。
19. K-10 粘土,MeOH,H_2O,75℃,95% 收率。[30]
20. BCl_3,CH_2Cl_2,−10℃,20 分钟,然后冷 $NaHCO_3$。[31] TBDMS 醚在此条件下稳定。

α-萘基二苯甲基醚:$RO-C(Ph)_2-\alpha-C_{10}H_7$

α-萘基二苯甲基醚被制备以用于选择性保护核苷中的 5′-羟基。在吡啶中采用 α-萘基二苯基甲基氯即可形成保护(65% 收率),在对甲氧苯基二苯基甲基醚存在下,用蒽钠盐 **a**(THF,97% 收率)可选择去保护。用酸将对甲氧基苯基二苯甲基醚去保护时,此基团不受影响。[32]



a

对甲氧苯基二苯基甲基醚(MMTrOR)：

p-$MeOC_6H_4(Ph)_2C-OR$(表1)

二(对甲氧苯基)苯基甲基醚(DMTrOR)：

$(p\text{-}MeOC_6H_4)_2PhC-OR$

三(对甲氧苯基)甲基醚(TMTrOR)：$(p\text{-}MeOC_6H_4)_3C-OR$

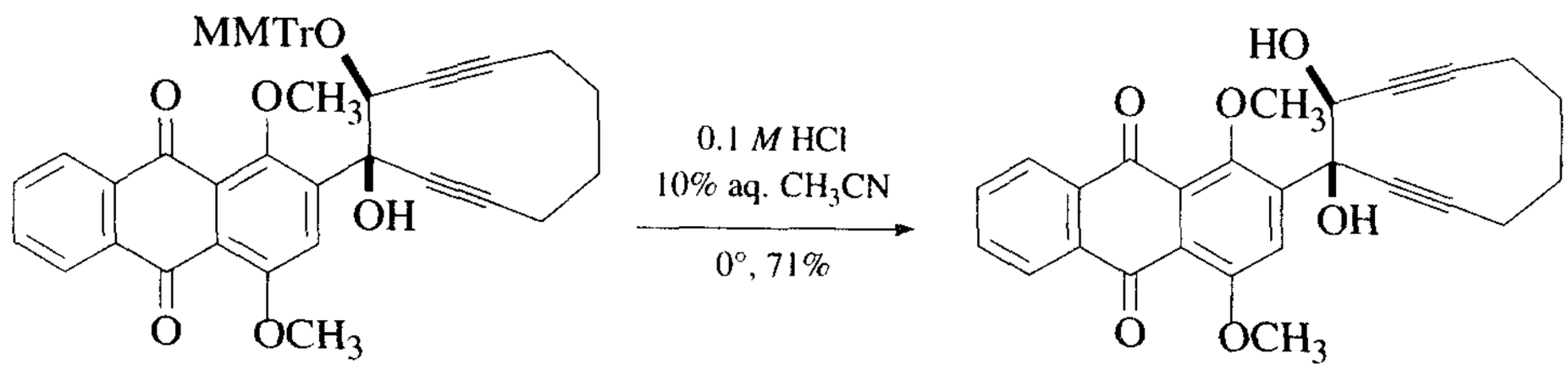
这类醚最早是从对应氯代三芳基甲烷在吡啶中由 Khorana 制备得到。[33] 但也可由相应的三芳基四氟硼酸盐(80% ~98% 收率,伯醇)[34]来制取。这类醚还可以进一步用于核苷和核苷酸中 5′-羟基的选择性保护,由于相对于三苯甲基来说,这类醚对酸的稳定性较差,因而在采用酸催化除去三苯甲基时,常会发生脱嘌呤反应。[35] 对甲氧基的引入可增加水解速率,苯环上对甲氧基的引入增加水解反应速率,每个对甲氧基的引入使速率增加一个数量级。单甲氧基取代衍生物已被选择性地用于保护伯的烯丙基醇而仲的烯丙醇未被保护(MMTr,吡啶,-10℃)。[36] 在多数应用中,三甲氧基衍生物均太不稳定,而单和二甲氧基衍生物在低聚核苷和核苷酸中应用较广泛。系列具有相似酸稳定性的三芳基甲醇化合物已被制备,当用酸处理时,它们将产生不同的颜色。在低聚核苷合成中,三芳基甲醇的这一应用已有报导。[37]

去保护

1. 5′-保护的尿苷衍生物可在 80% AcOH,20℃,去保护。水解时间如下：[33]

$$(p\text{-}MeOC_6H_4)_n(Ph)_mCOR$$
$$n=0, m=3, 48\ h$$
$$n=1, m=2, 2\ h$$
$$n=2, m=1, 15\ min$$
$$n=3, m=0, 1\ min$$

2. MMTr-OR：1,1,1,2,2,2-六氟-2-丙醇($pK_a=9.3$),75% ~90% 收率。[38]
3. 下例说明了 MMTr 基团在非核苷酸组合中的应用。常用的二苯甲基此时过于稳定。[39]

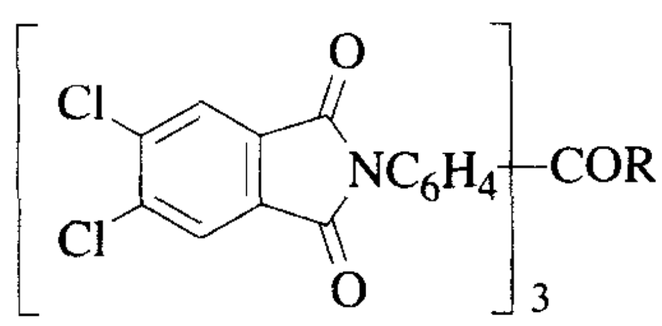


4. MMTr:Cl_2CCOOH,Et_3SiH。[40]
5. MMTr:萘基钠在HMPA中(90%收率)。[41] 蒽钠可使α-萘基-二苯甲基醚去保护,但不能断裂MMTr基。[32]
6. 3% CCl_3COOH在95:5CH_3NO_2/MeOH中被推荐用于从5′-羟基脱氧核糖苷酸去保护DMTr基,因为与CCl_3COOH/CH_2Cl_2,$PhSO_3H$/MeOH/CH_2Cl_2和$ZnBr_2/CH_3NO_2$这些条件相比,降低纯度较少。[42]
7. MMTr:MeOH,CCl_4,超声,25℃~40℃,1.5~12小时,69%~100%收率。[43]

4-(4′-溴苯酰氧基)苯基二苯甲基醚:p-[p-$BrC_6H_4C(O)CH_2O$]$C_6H_4(Ph)_2C-OR$

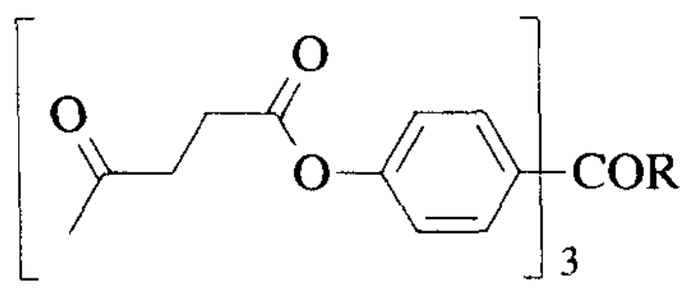
这类基团也是用于保护核苷酸中的5′-羟基的。可采用对应的三芳基甲基氯来制备这类化合物。通过还原(Zn/AcOH)去保护,苯酰氧醚先还原成对羟基苯基二苯甲基醚,然后用甲酸酸性水解。[44]

4,4′,4″-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺苯基)甲基醚(CPTr-OR):



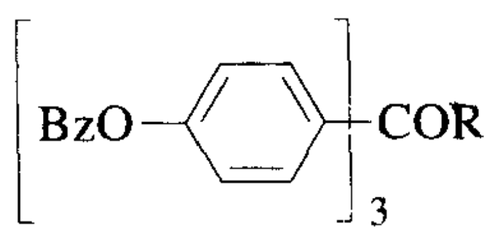
CPTr基团可用来保护核糖核苷酸中5′-羟基。采用CPTrBr/$AgNO_3$/DMF(15分钟)形成保护,收率80%~96%,通氨,然后用0.01M HCl或80% AcOH去保护。[45] 也可采用肼和乙酸去保护。[46,47]

4,4′,4″-三(乙酰丙酸苯基)甲基醚(TLTr－OR)：



TLTr 基团可用于保护胸苷(腺嘧啶脱氨核苷)中 5′-羟基。采用 TLTrBr/Pyr 可形成保护，收率 81%。去保护可用肼(3 分钟)；吡啶－AcOH，50℃，3 分钟，81%；在 80% AcOH 中 $t_{1/2}$为 24 小时。[48]

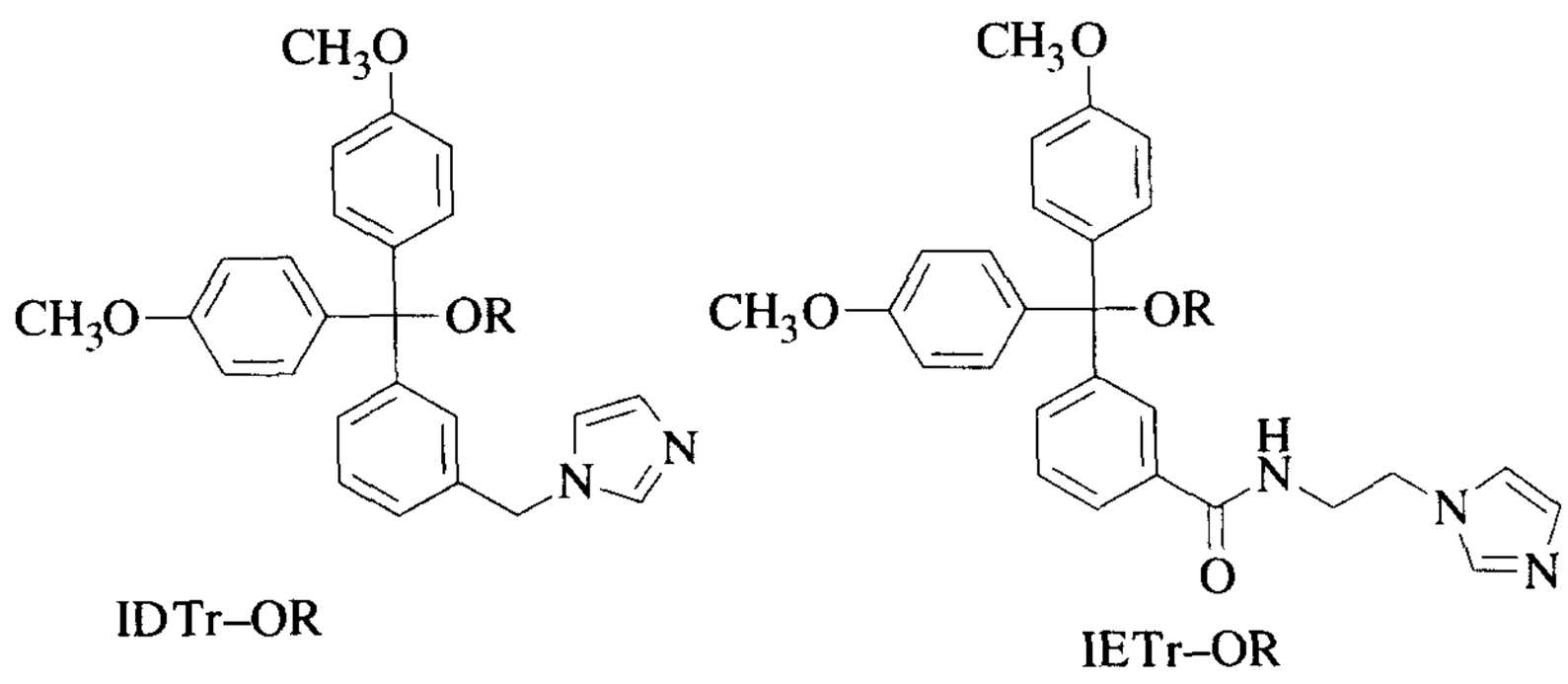
4,4′,4″-三(苯甲酰氧苯基)甲基醚(TBTr－OR)：



TBTr 基可用于保护低聚核苷合成中的 5′-羟基。采用 TBTrBr/吡啶，65℃，可引入保护基，收率 >80%。在 80% AcOH 中，此醚的稳定性为三苯基醚的 5 倍。[$t_{1/2}$(Tr) =5 小时，$t_{1/2}$(TBTr) =25 小时]。采用 2*M*NaOH 可去保护。二(4-甲氧基苯基)苯基甲基(DMTr)可断裂离去而不影响 TBTr 衍生物(80% AcOH，95% 收率)。[49]

4,4′-二甲氧基－3″-[*N*-(咪唑甲基)]三苯基甲基醚(IDTr－OR)：

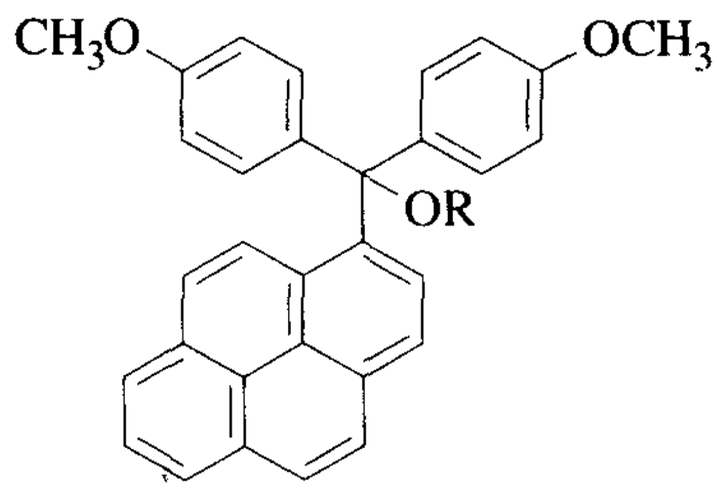
4,4′-二甲氧基-3″-[*N*-(咪唑乙基)胺甲酰基]三苯甲基醚(IETr－OR)：



IDTr 基团可用于保护脱氧核糖核苷中 5′-羟基。侧链咪唑基部分参与可加快中间核苷键的形成速度。已观察到速率提高约 350 倍，若在反应混合物中加入二异丙基乙基胺，反应完全只需 30 秒。而通常无侧链咪唑存在时约需 5～6

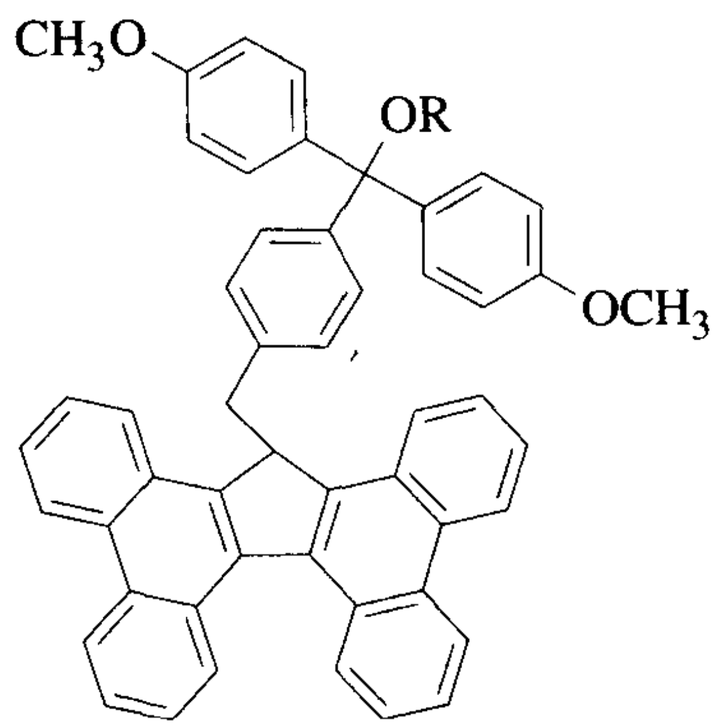
小时。采用双四氟硼酸盐,IDTr－BBF,DMF,可形成有效保护(收率70%)。在CH_2Cl_2中,用0.2*M*$CHCl_2COOH$或1%CF_3COOH可去保护。[50] IETr基团的引入也有同样作用,但发现它的催化活性更具优势。[51]

1,1-双(4-甲氧苯基)-1′-芘甲基醚(Bmpm－OR):



该基团体积较大,作为具有萤光的、酸不稳定的保护基用于低聚核苷的合成。它的性质与DMTr基团相似,但在TLC板上,360nm紫外光下,它的检测下限为$10^{-10}M$。[52]

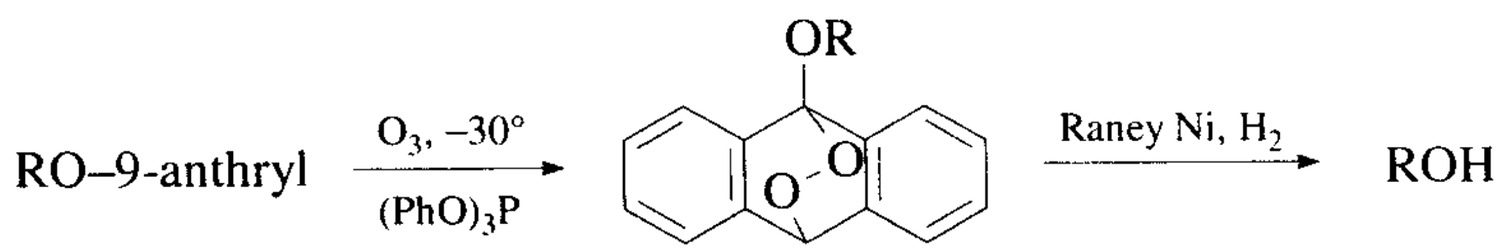
4-(17-四苯并[*a*,*c*,*g*,*i*]芴甲基-4′,4″-二甲氧基三苯甲基醚(Tbf－DMTr－OR):



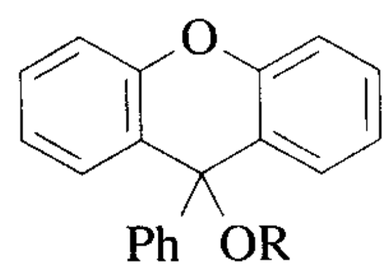
采用此基团可对低聚核苷端羟基进行保护。通过HPLC,也可用于合成后纯化过程的监控。UV特征为最大吸收波长为365和380nm。在吡啶中由对应卤化物产生该基团,并可键联到负载的低聚核苷上。[53]

9-蒽基醚:9-anthryl – OR

通过9-羟基蒽负离子与对应醇的对甲苯磺酸酯反应形成保护。由于此反应是被保护醇发生 S_N2 取代反应,故较适合于保护伯醇。去保护可采用一种新的单线态氧的反应随后在 Raney Ni 催化下用 H_2 还原环内桥过氧化物。[54]

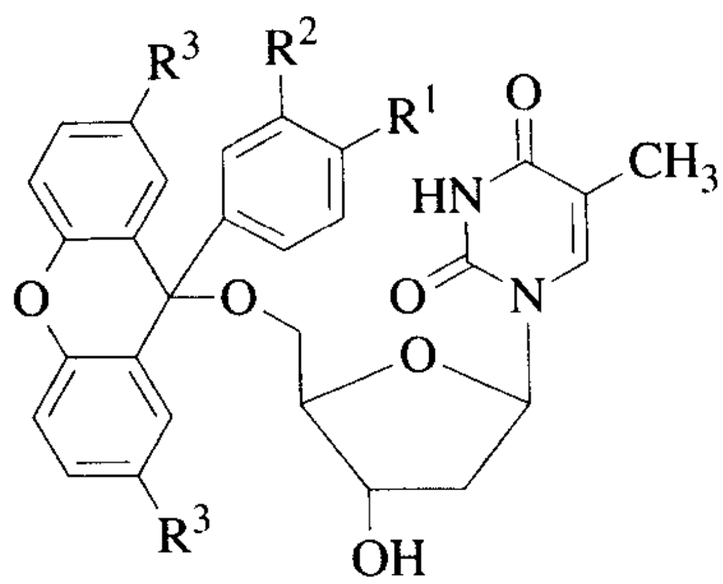


9-(9-苯基)呫吨基醚(pixyl – OR):



通过呫吨基氯可形成保护,收率68% ~87%。该基团广泛应用于核苷酸中5′-羟基的保护。在酸性条件下水解可去保护(80% AcOH,20℃,8 ~ 15 分钟,100%收率,或3%三氯乙酸)。[55] 也可在中性介质中用 $ZnBr_2$,去保护这样可以减少去保护时由于残余的 *N*-6-苄基氧化腺嘌呤脱嘌呤存在而引起麻烦的纯度问题。[56] 此外,在 CH_3CN/H_2O 中可光解去保护。[57] 酸性条件下在脱呫吨基时,部分 THP 基同时去保护(在 3% $Cl_2CHCOOH/CH_2Cl_2$ 中,脱氧核苷酸 2′-羟基的 THP 的 $t_{1/2}$ =560 秒)。[58,59] 用呫吨基保护后生成的衍生物较三苯甲基更易于结晶,并且 UV 消光系数约为三苯甲基的 100 倍。

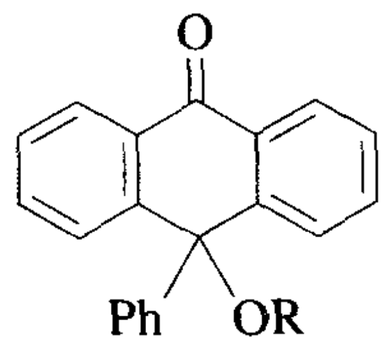
已制备一系列呫吨类衍生物,用 TFA 诱导断裂测定了它们的半衰期。[60] 测量半衰期的反应条件为 TFA,CH_2Cl_2,EtOH,22℃。



R^1	R^2	R^3	$t_{1/2}$ (min)
OMe	H	H	0.3
Me	H	H	0.55
H	H	H	1.37
H	CF_3	H	8.7
H	H	Br	244
H	CF_3	Br	1560

在上述条件下,估计三苯甲基的 $t_{1/2}$ 为 ~320 分钟。

9-(9-苯基-10-氧代)蒽基醚(Tritylone Ether)(表1):



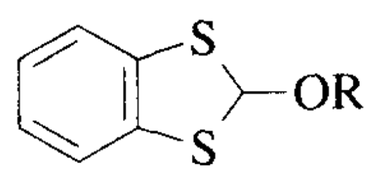
在同时有仲羟基时,9-(9-苯基-10-氧代)蒽基醚的生成可用于伯羟基保护。通过醇与9-苯基-9-羟基蒽酮在酸催化下反应形成保护(催化剂 TsOH,苯,回流,55% ~ 95% 收率)。[61,62] 用强烈的 Wolff-Kishner-黄鸣龙还原法(H_2NNH_2,NaOH,200℃,88%收率)[32]可去保护,也可通过电解还原去保护(−1.4V,LiBr,MeOH,80% ~85%收率)。[42] 此醚在10% HCl 中 55 小时仍是稳定的。[32]

1. S. K. Chaudhary and O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, 95 (1979).
2. S. Hanessian and A. P. A. Staub, *Tetrahedron Lett.*, 3555 (1973).
3. J. M. J. Fréchet and K. E. Haque, *Tetrahedron Lett.*, 3055 (1975); K. Barlos, D. Gatos, J. Kallitsis, G. Papaphotiu, P. Sotiriuc, Y. Wenquig, and W. Schäfer, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3943 (1989).
4. M. P. Reddy, J. B. Rampal, and S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 23 (1987).
5. S. Colin-Messager, J.-P. Girard, and J.-C. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2689 (1992).
6. O. Hernandez, S. K. Chaudhary, R. H. Cox, and J. Porter, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1491 (1981); R. P. Srivastava and J. Hajdu, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6525 (1991).
7. A. V. Bhatia, S. K. Chaudhary, and O. Hernandez, *Org. Synth.*, **75**, 184 (1997).
8. P. A. Bartlett and F. R. Green, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4858 (1978).
9. S. Murata and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2107 (1981).
10. M. Hirama, T. Node, S. Yasuda, and S. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1830 (1991).
11. M. Bessodes, D. Komiotis, and K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 579 (1986).
12. G. Randazzo, R. Capasso, M. R. Cicala, and A. Evidente, *Carbohydr. Res.*, **85**, 298 (1980).

13. C. Malanga, *Chem. Ind. (London)*, 856 (1987).
14. R. T. Blickenstaff, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3673 (1960).
15. M. MacCoss and D. J. Cameron, *Carbohydr. Res.*, **60**, 206 (1978).
16. E. Krainer, F. Naider, and J. Becker, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1713 (1993).
17. R. N. Mirrington and K. J. Schmalzl, *J. Org. Chem.*, **37**, 2877 (1972); S. Hanessian and G. Rancourt, *Pure Appl. Chem.*, **49**, 1201 (1977).
18. Y. M. Choy and A. M. Unrau, *Carbohydr. Res.*, **17**, 439 (1971).
19. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
20. M. E. Jung and L. M. Speltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7882 (1976).
21. B. M. Trost and L. H. Latimer, *J. Org. Chem.*, **43**, 1031 (1978).
22. H. Köster and N. D. Sinha, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2641 (1982).
23. A. Ichihara, M. Ubukata, and S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*, 3473 (1977).
24. P.-E. Sum and L. Weiler, *Can. J. Chem.*, **56**, 2700 (1978).
25. D. Cabaret and M. Wakselman, *Can. J. Chem.*, **68**, 2253 (1990).
26. P. Kovác and S. Bauer, *Tetrahedron Lett.*, 2349 (1972); S. Hanessian, N. G. Cooke, B. Dehoff, and Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5276 (1990).
27. V. Kohli, H. Bloecker, and H. Koester, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2683 (1983).
28. T. F. S. Lampe and H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7695 (1996).
29. J. Lehrfeld, *J. Org. Chem.*, **32**, 2544 (1967).
30. J.-i. Asakura, M. J. Robins, Y. Asaka, and T. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **61**, 9026 (1996).
31. G. B. Jones, B. J. Chapman, R. S. Huber, and R. Beaty, *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1199 (1994).
32. R. L. Letsinger and J. L. Finnan, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7197 (1975).
33. H. G. Khorana, *Pure Appl. Chem.*, **17**, 349 (1968); M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 430 (1962).
34. C. Bleasdale, S. B. Ellwood, and B. T. Golding, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 803 (1990).
35. For a review in which the use of various trityl groups in nucleotide synthesis is discussed in the context of the phosphoramididite approach, see S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **48**, 2223 (1992).
36. J. Adams and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 35 (1984).
37. E. F. Fisher and M. H. Caruthers, *Nucleic Acids Res.*, **11**, 1589 (1983).
38. N. J. Leonard and Neelima, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7833 (1995).
39. A. G. Myers and P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5859 (1992).
40. V. T. Ravikumar, A. H. Krotz, and D. L. Cole, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6587 (1995).
41. G. L. Greene and R. L. Letsinger, *Tetrahedron Lett.*, 2081 (1975).
42. H. Takaku, K. Morita, and T. Sumiuchi, *Chem. Lett.*, 1661 (1983).
43. Y. Wang and C. McGuigan, *Synth. Commun.*, **27**, 3829 (1997).
44. A. T.-Rigby, Y.-H. Kim, C. J. Crosscup, and N. A. Starkovsky, *J. Org. Chem.*, **37**, 956 (1972).
45. M. Sekine and T. Hata, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4581 (1986).
46. M. D. Hagen, C. S.-Happ, E. Happ, and S. Chládek, *J. Org. Chem.*, **53**, 5040 (1988).
47. M. Sekine, J. Heikkilä, and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 588 (1991).

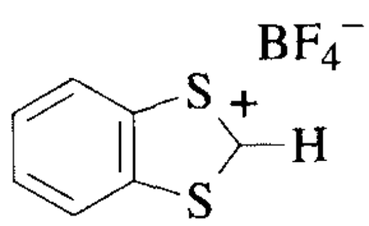
48. M. Sekine and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 336 (1985).
49. M. Sekine and T. Hata, *J. Org. Chem.*, **48**, 3011 (1983).
50. M. Sekine and T. Hata, *J. Org. Chem.*, **52**, 946 (1987).
51. M. Sekine, T. Mori, and T. Wada, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8289 (1993).
52. J. L. Fourrey, J. Varenne, C. Blonski, P. Dousset, and D. Shire, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5157 (1987).
53. R. Ramage and F. O. Wahl, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7133 (1993).
54. W. E. Barnett and L. L. Needham, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1383 (1970); *idem*, *J. Org. Chem.*, **36**, 4134 (1971).
55. J. B. Chattopadhyaya and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 639 (1978).
56. M. D. Matteucci and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3243 (1980).
57. A. Misetic and M. K. Boyd, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1653 (1998).
58. C. Christodoulou, S. Agrawal, and M. J. Gait, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1521 (1986).
59. H. Tanimura and T. Imada, *Chem. Lett.*, 2081 (1990).
60. P. R. J. Gaffney, L. Changsheng, M. V. Rao, C. B. Reese, and J. C. Ward, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1355 (1991); see Errata: *ibid.*, *idem*, 1275 (1992).
61. W. E. Barnett, L. L. Needham, and R. W. Powell, *Tetrahedron*, **28**, 419 (1972).
62. C. van der Stouwe and H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.*, 2643 (1979).

1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基醚(Bdt－OR)：



保护

1. BdtO-*i*-Am, H^+, 二噁烷, 室温, 81%。[1]

2. 

吡啶, CH_2Cl_2, 95%。[1] 在相当中性的条件下引入 Bdt 基团。此条件特别适用于对酸敏感的底物如聚烯。[2] Bdt 基团也可用 Raney Ni 还原成甲基或先用 Bu_3SnH, 再用 CH_3I 处理生成[2-(甲硫基)苯基硫代]甲基醚(MTPM 醚),[3,4] 之后可用 $AgNO_3$ 去保护(DMF:H_2O)。[5]

去保护

1. 80% AcOH, 100℃, 30 分钟。[1]
2. 2% CF_3COOH, $CHCl_3$, 0℃, 20 分钟, 97% 收率。[1]
3. Dowex W50-1X, MeOH, 1.5 小时, 室温。[2]

5′-保护的胸腺嘧啶在 15℃,80%AcOH 中的去保护半衰期

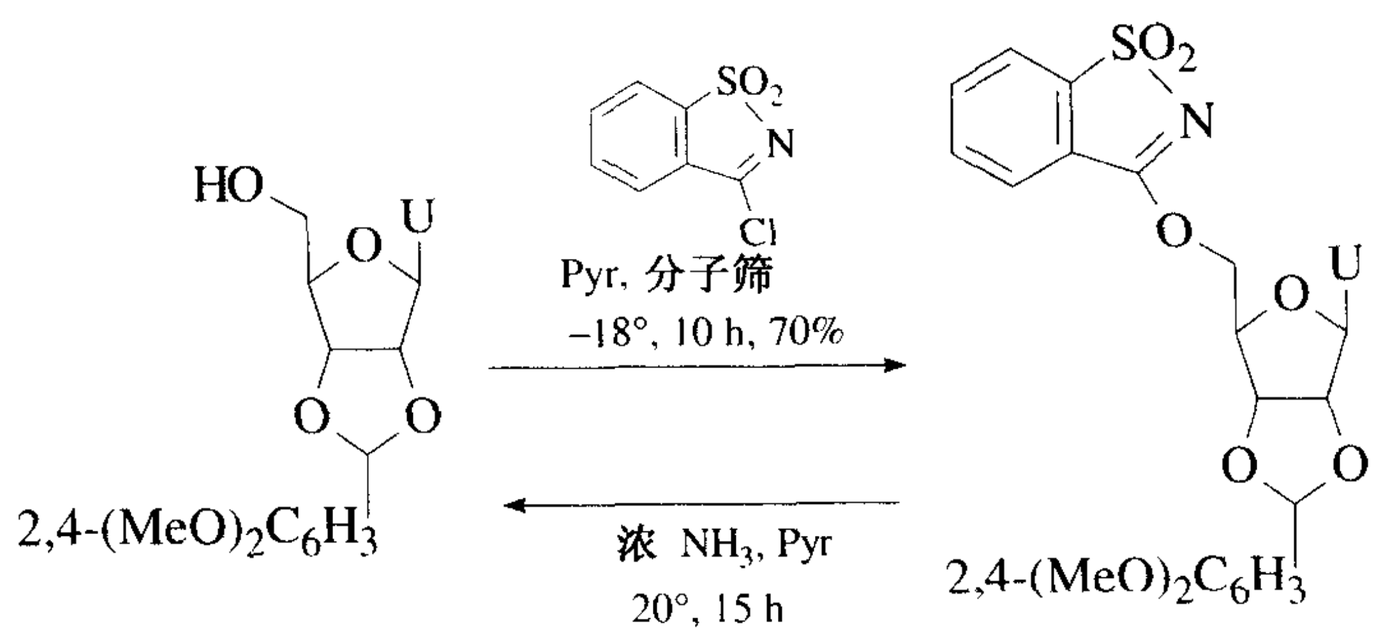
	DMTrT	mTHPT	Bdt-5′T	MMTrT	THPT	Bdt-3′T
$t_{1/2}$	3min	23min	38min	48min	3.5h	2.5h
$t_{完全}$	15min	2.5h	3h	3h	15h	8h

DMTrT = 5′-*O*-二-对甲氧基三苯甲基胸腺嘧啶
mTHPT = 5′-*O*-(4-甲氧基四氢吡喃-4-基)胸腺嘧啶
Bdt – 5′-*O*-(苯并-1,3-二硫杂环戊烷-2-基)胸腺嘧啶
MMTrT = 5-*O*-单-对甲氧基三苯甲基胸腺嘧啶
THPT = 5′-四氢吡喃胸腺嘧啶
Bdt-3′T = 3′-*O*-(苯并-1,3-二硫杂环戊烷-2-基)胸腺嘧啶

1. M. Sekine and T. Hata, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2044 (1983); *idem*, *J. Org. Chem.*, **48**, 3112 (1983).
2. D. Rychnovsky and R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1753 (1994).
3. M. Sekine and T. Nakanishi, *J. Org. Chem.*, **54**, 5998 (1989).
4. M. Sekine and T. Nakanishi, *Nucleosides Nucleotides*, **11**, 679 (1992).
5. M. Sekine and T. Nakanishi, *Chem. Lett.*, 121 (1991).

苯并异噻唑基 *S*,*S*-二氧代醚

保护/去保护



1. H. Sommer and F. Cramer, *Chem. Ber.*, **107**, 24 (1974).

硅醚

生成硅醚是最常见的保护醇羟基的方法之一。[1] 随着硅原子上取代基的不同,保护和去保护的反应活性均有较大的变化。当分子中有多官能团时,空间效

应和电子效应是影响反应的主要因素。在进行选择性去保护反应时,硅原子周围的空间效应,以及被保护分子的结构环境均需考虑。例如,一般情况下,在TBDMS基团存在时,断裂DEIPS基团是较容易的,但实际得出的一些结果是相反的。在这些例子中,分子结构中空间阻碍是产生相反选择性的原因。电子效应的不同也会影响反应的选择性。对两种空间结构相似的醇来说,电子云密度不同造成酸催化去保护速率不同,故可用于选择性去保护。这一点对酚基和烷基硅醚特别有效:烷基硅醚在酸中更容易去保护,而酚基硅醚在碱性条件下更容易去保护。降低硅氧的碱性还可用于改变Lewis酸催化反应的结果,并且有助于选择性去保护。[2] 在硅原子上引入吸电子取代基可提高碱性条件下水解反应的灵敏性,而对酸的敏感性降低。对大多数硅醚来说,在酸中稳定性为TMS(1) <TES(64) <TBDMS(20000) <TIPS(70000) <TBDPS(5000000);在碱中稳定性为TMS(1) <TES(10 - 100) <TBDMS ~ TBDPS(2000) <TIPS(100000)。研究这之间的定量关系可以找出空间因素对亲核试剂进攻硅原子和硅烷基氯进行溶剂解的影响。[3] 螯合控制反应中,作为难于供电子配体,当反应有预期的立体效应必须要认真考虑时,可考虑采用硅醚。[4] 硅基能够广泛应用的原因之一是因为它们较易由氟离子去保护,因为氟离子对硅有较强的亲合力,Si - F键能为30kcal/mol而强于Si - O键。

各种硅基衍生物的选择性去保护已有综述报导。[5]

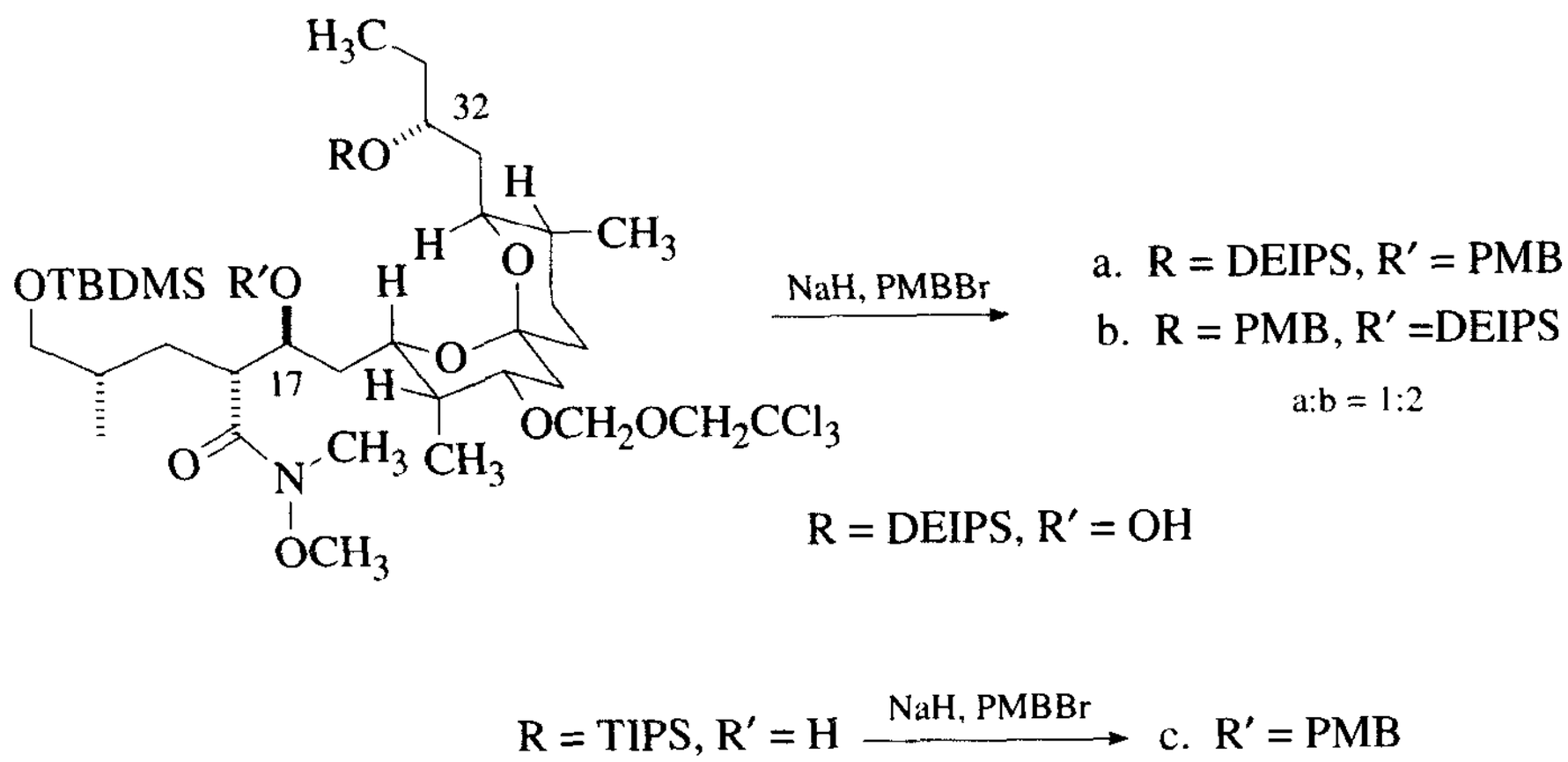
1. For a review on silylating agents, see G. van Look, G. Simchen, and J. Heberle, *Silylating Agents*, Fluka Chemie AG, 1995.
2. M. Oikawa, T. Ueno, H. Oikawa, and A. Ichihara, *J. Org. Chem.*, **60**, 5048 (1995).
3. N. Shimizu, N. Takesue, S. Yasuhara, and T. Inazu, *Chem. Lett.*, 1807 (1993); N. Shimizu, N. Takesue, A. Yamamoto, T. Tsutsumi, S. Yasuhara, and Y. Tsuno, *ibid.*, 1263 (1992).
4. L. Banfi, G. Guanti, and M. T. Zannetti, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 521 (1996).
5. T. D. Nelson and R. D. Crouch, *Synthesis*, 1031 (1996).

硅基的迁移

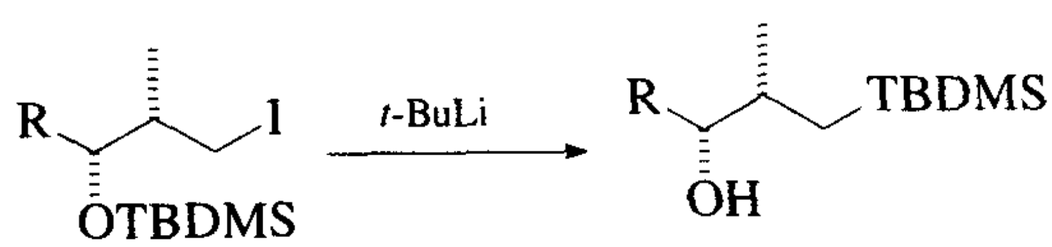
硅基作为保护基能得到广泛应用是因为它们的反应性和稳定性随硅原子上取代基的变化而变化。硅基从一个羟基迁移到另一个羟基上的特性是有用的。[1] 但常常并不总是有利的。[2] 在核苷中,迁移能力决定于溶剂 ,在质子溶剂中迁移较快。[3] 在碱性条件下,硅基的迁移是通过一个五配位硅中间体来完成的。[4] TBMMS基团常发生迁移,迁移后生成更稳定的TBDPS。[2b,5,6] 而TIPS基团迁移较少,在低聚核糖核苷酸合成中,TBDMS迁移将带来一些问题。[3,8] 在质子溶剂

中，硅基的迁移通常发生在强碱性条件下，但在非质子溶剂中也能见到这种迁移。[3,9] 1,2-[4] 和1,3-迁移均有发生。[10] 但如果分子中有拓扑结构特性，迁移也可能跨越几个原子。例如在 cytovaricin 的合成中要形成 PMB 醚，C(32)上的 DEIPS 基团迁移到 C(17)羟基上。事实上较大的更稳定的硅基并不是很倾向于这种迁移。相应的 TIPS 类似物仅给出预期的 C(17)上的 PMB 醚。[11]

尽管硅基迁移一般在酸或碱催化下进行，但也有热作用下发生的迁移。[12]



在已知的 Brook 重排中，[13] 硅基从氧原子上迁移到碳原子上，但下例是较为少见的，也难以预期。[14]



其它氧到碳上的迁移也有报导。[15] 这类迁移已用于制备 2-硅基化的苄基醇。[16]

1. G. A. Molander and S. Swallow, *J. Org. Chem.*, **59**, 7148 (1994); J. M. Lassaletta and R. R. Schmidt, *Synlett*, 925 (1995).
2. (a) C. A. A. Van Boeckel, S. F. Van Aelst, and T. Beetz, *Recl: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **102**, 415 (1983); (b) P. G. M. Wuts and S. S. Bigelow, *J. Org. Chem.*, **53**, 5023 (1988); (c) F. Franke and R. D. Guthrie, *Aust. J. Chem.*, **31**, 1285 (1978); (d) Y. Torisawa, M. Shibasaki, and S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 1865 (1979); (e) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, A. L. Schifman, N. Y. Theriaul, and K. L. Sadana, *Can. J. Chem.*, **56**, 2768 (1978); (f) S. S Jones and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2762 (1979).
3. K. K. Ogilvie and D. W. Entwistle, *Carbohydr. Res.*, **89**, 203 (1981).
4. J. Mulzer and B. Schöllhorn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 431 (1990).
5. D. Crich and T. J. Ritchie, *Carbohydr. Res.*, **197**, 324 (1990) and ref. cited therein.
6. R. W. Friesen and A. K. Daljeet, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6133 (1990).
7. F. Seela and T. Fröhlich, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 399 (1994).
8. The issue of silyl migration in ribooligonucleotide synthesis has been reviewed: S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **48**, 2223 (1992).
9. S. S. Jones and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 2762 (1979); W. Köhler and W. Pfleiderer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1855 (1979).
10. U. Peters, W. Bankova, and P. Welzel, *Tetrahedron*, **43**, 3803 (1987).
11. D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, and T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7001 (1990).
12. M. K. Manthey, C. Gonzâlez-Bello, and C. Abell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 625 (1997).
13. E. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, Boston, Chapter 5, 1981.
14. A. B. Smith, III, Y. Qiu, D. R. Jones, and K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12011 (1995).
15. G. Simchen and J. Pfletschinger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 428 (1976); M. H. Hu, P. E. Fanwick, K. Wood, and M. Cushman, *J. Org. Chem.*, **60**, 5905 (1995); J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, L. D. Foland, and H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3392 (1985).
16. Y. M. Hijji, P. F. Hudrlik, C. O. Okoro, and A. M. Hudrlik, *Synth. Commun.*, **27**, 4297 (1997).

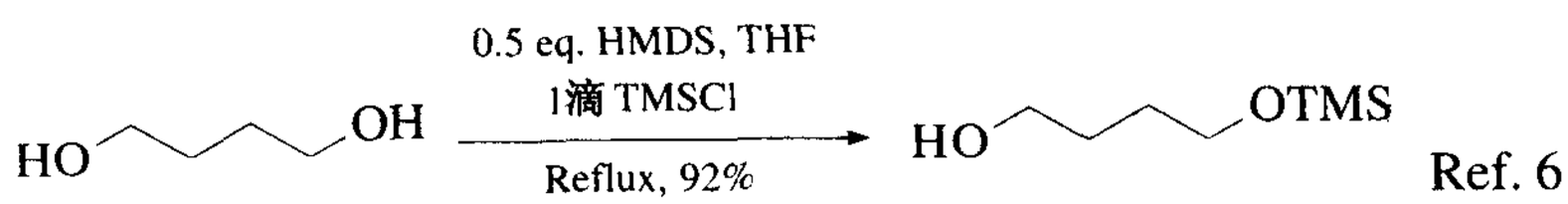
三甲基硅基醚(TMS－OR):$ROSi(CH_3)_3$(表 1)

许多硅基化试剂均可用于在各种醇中引入三甲基硅基。一般来说,空间位阻较小的醇最容易硅基化,但同时在酸或碱中也非常不稳定易水解。三甲基硅基化广泛用于多官能团化合物,生成的衍生物具有较高的挥发度而有利于气相色谱和质谱分析。

保护

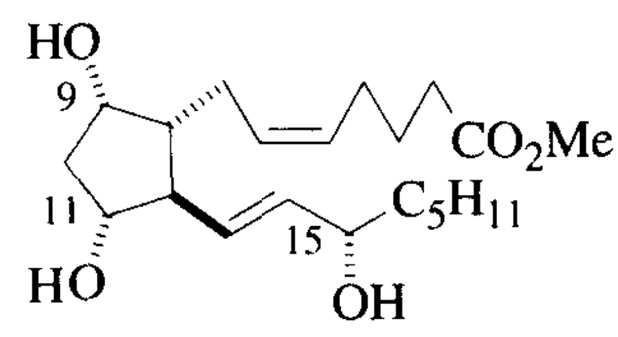
1. Me_3SiCl,Et_3N,THF,25℃,8 小时,90% 收率。[1]

2. Me_3SiCl, Li_2S, CH_3CN, 25℃, 12 小时, 75% ~95% 收率。[2] 在中性条件下，可与试剂结合发生硅基化。
3. $(Me_3Si)_2NH$, MeSiCl, 吡啶, 20℃, 5 分钟, 100% 收率。[3] ROH 为碳水化合物，六甲基二硅胺是常见的硅化剂。可对醇、酸、胺、硫醇、酚、异羟肟酸、酰胺、硫酰胺、磺酰胺、磷酰胺、亚磷酸盐、肼、烯醇化的酮进行硅基化。反应最好是在具有 X－NH－Y 结构的催化剂存在下进行，X 或 Y 至少有一个是吸电子基。[4] 钇-型路易斯酸也可用作催化。[5]



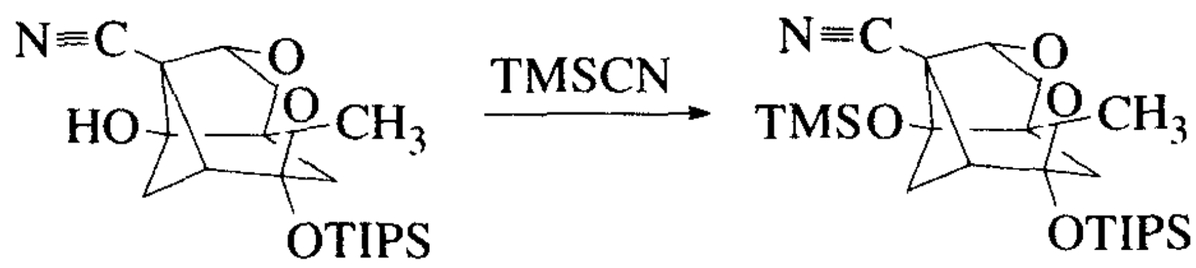
Ref. 6

4. $(Me_3Si)_2O$, PyH^+TsO^-, PhH, 分子筛, 回流, 4 天, 80% ~90% 收率。[7] 这种弱酸性条件较适合于对酸敏感的醇。
5. Me_3SiNEt_2。[8] 三甲基硅基二乙胺可对平伏键上的羟基进行选择性硅基化，并有定量收率(4 ~10 小时, 25℃)。直立键上的羟基不反应。在前列腺素系列中，三甲基硅基二乙胺的反应活性为 C(11) >C(15) >C(9)(不反应)。这些三甲基硅基醚在含有少量乙酸的甲醇溶液中均较易水解。[9] 该试剂也适用于氨基酸的硅基化。[10]



6. $CH_3C(OSiMe_3)=NSiMe_3$, DMF, 78℃。[11] ROH 为甾族中的 C(14)羟基。空间有位阻的硅基醚对格氏反应稳定。但在 0.1*N* HCl/10% THF 水溶液，25℃下水解。[11] 该试剂也可对酰胺、氨基酸、酚、羧酸、烯醇、脲、酰亚胺进行硅基化。[12] 也可对许多含活泼氢的化合物进行硅基化。
7. Me_3SiCH_2COOEt, $Bu_4N^+F^-$ 催化, 25℃, 1 ~3 小时, 90% 收率。在非水溶液中，反应产物可纯化分离。该试剂也可将醛和酮转化成三甲基硅基醚。[13] 也可采用同系物三甲基甲硅基乙酸甲酯。[14]

8. $Me_3SiNHSO_2OSiMe_3$, CH_2Cl_2, 30℃, 0.5 小时, 92% ~98% 收率。与脂肪族,芳香族和羧酸中的羟基反应,生成三甲硅甲烷基衍生物,采用 *N*,*O*-双(三甲基硅基)磺酰胺可比 *N*,*O*-双(三甲基硅基)乙酰胺得到更高的收率。[15]
9. $Me_3SiNHCO_2SiMe_3$, THF, 快速, 80% ~95% 收率。该试剂也可对酚和羧基进行硅基化。[16]
10. $MeCH=C(OMe)OSiMe_3$, CH_3CN 或 CH_2Cl_2, 50℃, 30 ~50 分钟, 83% ~95% 收率。[17] 此外,该试剂还可对苯酚,硫醇,酰胺和羧基进行硅基化。
11. $Me_3SiCH_2CH=CH_2$, TsOH, CH_3CN, 70℃ ~80℃, 1 ~2 小时, 90% ~95% 收率。[18] 该硅基化试剂在潮湿的环境下稳定。烯丙基硅烷可用于保护醇、酚和羧酸。除非用 CF_3SO_3H 催化,否则不与硫酚反应。[19] 该方法也可用于形成叔丁基二甲基硅基衍生物。烯丙基叔丁基二甲基硅烷可与环己醇形成叔丁基二甲基硅醚,收率 95%。碘、溴、三甲基溴硅烷和三甲基碘硅烷可用作催化剂。[20] 已证实高氟化树脂-H(Nafion-H)也是一种有效的催化剂。[21]
12. $(Me_3SiO)_2SO_2$。[22] 这也是一种有效的硅基化试剂。但在有机合成中的应用较少。
13. *N*,*O*-双(三甲基硅基)三氟乙酰胺。[23] 该试剂适合于对羧酸、醇、酚、酰胺和脲进行甲硅烷基化。与双(三甲基硅基)乙酰胺相比,该试剂的优点是副产品更易挥发。
14. *N*,*N'*-双三甲基硅基脲, CH_2Cl_2。[24] 该试剂可对羧酸和醇进行硅基化。副产品脲很容易采用过滤方法除去。
15. Me_3SiSEt。[25] 醇、硫醇、酰胺和羧酸可被硅基化。
16. 高氟化树脂-TMS, Et_3N, CH_2Cl_2, 100% 收率。[26]
17. 异丙烯氧基三甲基硅烷。[27] 在酸催化下,该试剂对醇、酚硅基化。在无催化剂时,也可对羧酸硅基化。
18. 3-三甲硅氧基-2-丁烯酸甲酯。[28] 该试剂在室温下不须外加催化剂,即可对伯、仲、叔醇甲硅烷基化。
19. *N*-甲基-*N*-三甲基硅基乙酰胺。[29] 该剂可用于氨基酸的硅基化。[30]
20. 三甲基硅基腈。[31] 该试剂可对醇、酚、羧酸硅基化。硫醇和胺反应较慢,酰胺及其相关化合物不反应。该试剂的优点是唯一的副产品是挥发性气体(HCN 剧毒)。在下例中,碱的增加导致羟醛缩合逆反应。[32]

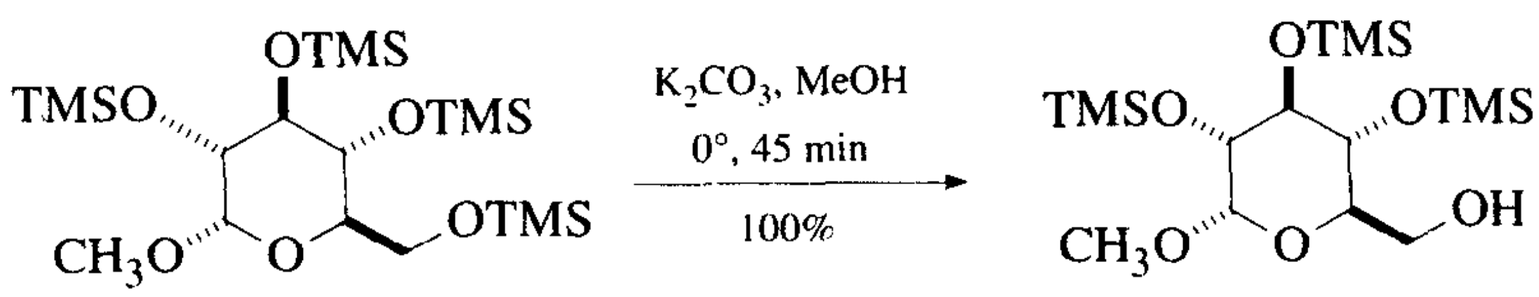


21. $Me_3SiOC(O)NMe_2$。[33] 该试剂产生的唯一副产物具有挥发性，并可自动催化醇、酚和羧酸硅基化。
22. 三甲基硅基咪唑，CCl_4 或 THF，室温。[34] 这是一种对羟基有效的硅基化试剂。碱性的胺在此条件下不能被硅基化。但增加酸性硅基化可以发生。TBAF 可以催化该试剂的三甲基硅基化作用。也可催化其它一般具有 R_3SiNR_2 形式的硅基化试剂。[35]
23. 三甲基硅基三氯乙酸酯，K_2CO_3，18-冠-6，100℃ ~ 150℃，1 ~ 2 小时，80% ~90% 收率。[36] 该试剂可对酚、硫醇、羧酸和乙炔，氨基甲酸乙酯和 β-酮酯硅基化。生成的副产物为 CO_2 和氯仿。
24. 3-三甲硅基噁唑酮。[37] 该试剂可对许多具有活泼氢的化合物进行硅基化。
25. 三氟甲磺酸三甲基硅基酯。这是一种极其有效的硅基化试剂。但其在合成化学中的应用更为广泛。[38]

去保护

三甲基硅基醚对酸性水解非常敏感。在酸中的稳定性主要取决于硅周围的空间位阻效应。例如，甾族化合物中的 17α-TMS 醚就很难于进行水解。TMS 醚可用许多 HF 型试剂去保护。聚合物结合的氟化铵能较好地用于弱极性分子的分离。[39]

1. $Bu_4N^+F^-$，THF，非质子条件。[1]
2. K_2CO_3，无水甲醇，0℃，45 分钟，100% 收率。[40]



3. 柠檬酸，MeOH，20℃，10 分钟，100% 收率。[41]
4. Rexyn 101（聚苯乙烯磺酸），80% ~91% 收率。[42] 此方法不能裂解叔丁基二甲基硅基醚。

5. $FeCl_3$,CH_3CN,室温,1分钟。[43]
6. $BF_3 \cdot Et_2O$。[44]
7. DDQ,湿的EtOAC。[45]
8. RedAl。[46]
9. 可用$(Ph_3SiO)_2CrO_2$,*t*-BuOOH,CH_2Cl_2,室温下对TMS醚直接氧化去保护,42%~98%收率。[47]

1. E. J. Corey and B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2549 (1972).
2. G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, and R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **44**, 4272 (1979).
3. C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, and W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2497 (1963).
4. C. A. Bruynes and T. K. Jurriens, *J. Org. Chem.*, **47**, 3966 (1982).
5. P. Kumar, G. C. G. Pais, and A. Keshavaraja, *J. Chem. Res., Synop.*, 376 (1996).
6. R. K. Kanjolia and V. D. Gupta, *Z. Naturforsch. B*, **35B**, 767 (1980).
7. H. W. Pinnick, B. S. Bal, and N. H. Lajis, *Tetrahedron Lett.*, 4261 (1978); H. Matsumoto, Y. Hoshio, J. Nakabayashi, T. Nakano, and Y. Nagai, *Chem. Lett.*, 1475 (1980).
8. I. Weisz, K. Felföldi, and K. Kovács, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **58**, 189 (1968).
9. E. W. Yankee, U. Axen, and G. L. Bundy, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5865 (1974); E. L. Cooper and E. W. Yankee, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5876 (1974).
10. K. Rühlmann, *J. Prakt. Chem.*, **9**, 315 (1959); K. Rühlmann, *Chem. Ber.*, **94**, 1876 (1961).
11. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, and R. J. Hackney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 466 (1968).
12. J. F. Klebe, H. Finkbeiner, and D. M. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3390 (1966).
13. E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, and I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2346 (1976).
14. L. A. Paquette and T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3841 (1986); T. Sugimura and L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3017 (1987).
15. B. E. Cooper and S. Westall, *J. Organomet. Chem.*, **118**, 135 (1976).
16. L. Birkofer and P. Sommer, *J. Organomet. Chem.*, **99**, C1 (1975).
17. Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 4311 (1979).
18. T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 835 (1980).
19. G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, G. F. Salem, and S. C. Narang, *J. Org. Chem.*, **46**, 5212 (1981).
20. H. Hosomi and H. Sakurai, *Chem Lett.*, 85 (1981).
21. G. A. Olah, A. Husain, and B. P. Singh, *Synthesis*, 892 (1983).
22. L. H. Sommer, G. T. Kerr, and F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 445 (1948).
23. D. L. Stalling, C. W. Gehrke, and R. W. Zumalt, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*,

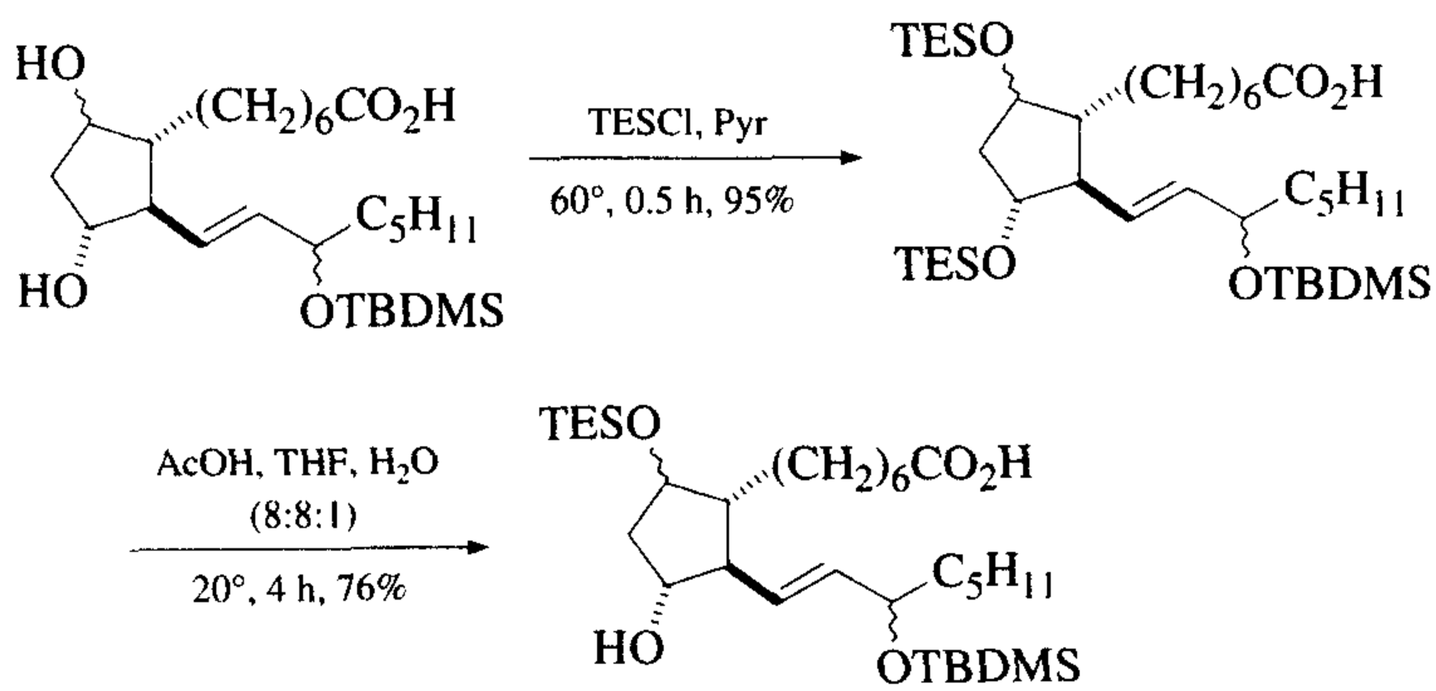
31, 616 (1968); M. G. Horning, E. A. Boucher, and A. M. Moss, *J. Gas Chromatog.*, **5**, 297 (1967).

24. W. Verboom, G. W. Visser, and D. N. Reinhoudt, *Synthesis*, 807 (1981).
25. E. W. Abel, *J. Chem. Soc.*, 4406 (1960); *idem, ibid.*, 4933 (1961).
26. S. Murata and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 767 (1980).
27. M. Donike and L. Jaenicke, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 974 (1969).
28. T. Veysoglu and L. A. Mitscher, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1303 (1981).
29. L. Birkofer and M. Donike, *J. Chromatogr.*, **26**, 270 (1967).
30. H. R. Kricheldorf, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **763**, 17 (1972).
31. K. Mai and G. Patil, *J. Org. Chem.*, **51**, 3545 (1986).
32. E. J. Corey and Y.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8871 (1993).
33. D. Knausz, A. Meszticzky, L. Szakacs, B. Csakvari, and K. D. Ujszaszy, *J. Organomet. Chem.*, **256**, 11 (1983); D. Knausz, A. Meszticzky, L. Szakacs, and B. Csakvari, *J. Organomet. Chem.*, **268**, 207 (1984).
34. S. Torkelson and C. Ainsworth, *Synthesis* 722 (1976).
35. Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, and Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8409 (1994); Y. Tanabe, H. Okumura, A. Maeda, and M. Murakami, *ibid.*, **35**, 8413 (1994).
36. J. M. Renga and P.-C. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1175 (1985).
37. C. Palomo, *Synthesis*, 809 (1981); J. M. Aizpurua, C. Palomo, and A. L. Palomo, *Can. J. Chem.*, **62**, 336 (1984).
38. Review: H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, and G. Simchen, *Synthesis*, 1 (1982).
39. C. Li, Y. Lu, W. Huang, and B. He, *Synth. Commun.*, **21**, 1315 (1991).
40. D. T. Hurst and A. G. McInnes, *Can. J. Chem.*, **43**, 2004 (1965).
41. G. L. Bundy and D. C. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, 41 (1978).
42. R. A. Bunce and D. V. Hertzler, *J. Org. Chem.*, **51**, 3451 (1986).
43. A. D. Cort, *Synth. Commun.*, **20**, 757 (1990).
44. L. Pettersson and T. Frejd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1823 (1993).
45. A. Oku, M. Kinugasa, and T. Kamada, *Chem. Lett.*, 165 (1993).
46. S.-H. Chen, V. Farina, D. M. Vyas, T. W. Doyle, B. H. Long, and C. Fairchild, *J. Org. Chem.*, **61**, 2065 (1996).
47. J. Muzart and A. N. Ajjou, *Synlett*, 497 (1991).

三乙基硅基醚(TES－OR)：Et_3SiOR

保护

1. 引入 TES 基团最常见的试剂是三乙基氯硅烷。[1] 在二甲基氨基吡啶催化下，[3] 也可采用咪唑和 DMF[2] 进行硅烷基化。酚、[4] 羧酸[5] 和胺[6] 均可用 TESCl 硅基化。



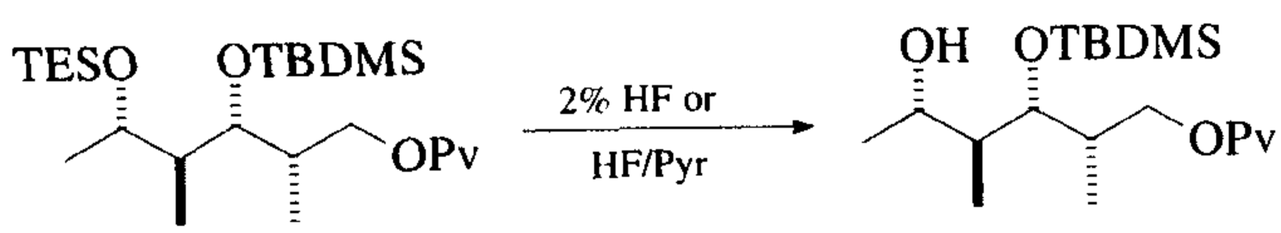
Ref. 3

酸性更强条件下[AcOH,THF,H_2O(6:1:3),45℃,3小时],所有的保护基均被去保护,76%收率。

2. *N*-甲基-*N*-三乙基硅基三氟乙酰胺。[7]
3. 烯丙基三乙基硅烷。[8]
4. 三乙基硅烷,CsF,咪唑。[9]
5. 三乙基硅烷,CH_2Cl_2,1% Rh_2(pfb)$_4$(全氟丁酸铑),2小时,88%收率。[10]
6. *N*-三乙基硅基乙酰胺。[11]
7. 三乙基硅基二乙基胺。[12]
8. 1-甲氧基-1-三乙基硅氧基丙烯。[13]
9. 1-甲氧基-2-甲基-1-三乙基硅氧基丙烯。[14]
10. 三氟乙酸三乙基硅基。[15]
11. 三乙基硅基高氯酸酯。[16] 该试剂有爆炸危险。
12. 三乙基硅基腈。[17]

去保护

三乙基硅基醚的稳定性是TMS醚的10~100倍,对许多试剂都很稳定。尽管在TES醚存在下可对TMS醚去保护,但空间因素将会对选择性起较大的作用。采用含2%HF的乙腈,在有叔丁基二甲基硅基醚存在下,可对TES醚去保护。[18] 一般来说,可以对TBDMS醚去保护的方法对TES醚断裂也是同样有效的。[19]



Pv = 新戊酰基

1. DDQ,CH_3CN或THF,H_2O,86% ~100%收率。[20] TBDMS醚不去保护。

1. T. W. Hart, D. A. Metcalfe, and F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 156 (1979).
2. W. Oppolzer, R. L. Snowden, and D. P. Simmons, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 2002 (1981).
3. W. R. Roush and S. Russo-Rodriquez, *J. Org. Chem.*, **52**, 598 (1987).
4. T. L. McDonald, *J. Org. Chem.*, **43**, 3621 (1978).
5. C. E. Peishoff and W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **48**, 1970 (1983).
6. R. West, P. Nowakowski, and P. Boudjouk, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5620 (1976).
7. M. Donike and J. Zimmermann, *J. Chromatogr.*, **202**, 483 (1980).
8. A. Hosomi and H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 85 (1981).
9. L. Horner and J. Mathias, *J. Organomet. Chem.*, **282**, 175 (1985).
10. M. P. Doyle, K. G. High, V. Bagheri, R. J. Pieters, P. J. Lewis, and M. M. Pearson, *J. Org. Chem.*, **55**, 6082 (1990).
11. J. Dieckman and C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **32**, 1005 (1967); J. Dieckman, J. B. Thompson, and C. Djerassi, *ibid.*, **32**, 3904 (1967).
12. A. R. Bassindale and D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.*, **25**, 389 (1970).
13. Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 4311 (1979).
14. E. Yoshii and K. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4586 (1983).
15. C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, R. Pilli, and U. Badertscher, *J. Org. Chem.*, **50**, 2095 (1985).
16. T. J. Barton and C. R. Tully, *J. Org. Chem.*, **43**, 3649 (1978); D. B. Collum, J. H. McDonald, III, and W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2117 (1980). For *O*-silylation of esters, see C. S. Wilcox and R. E. Babston, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 699 (1984).
17. K. Mai and P. Patil, *J. Org. Chem.*, **51**, 3545 (1986).
18. D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5239 (1985).
19. For an extensive review on selective silyl ether cleavage, see T. D. Nelson and R. D. Crouch, *Synthesis*, 1031 (1996).
20. K. Tanemura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2997 (1992).

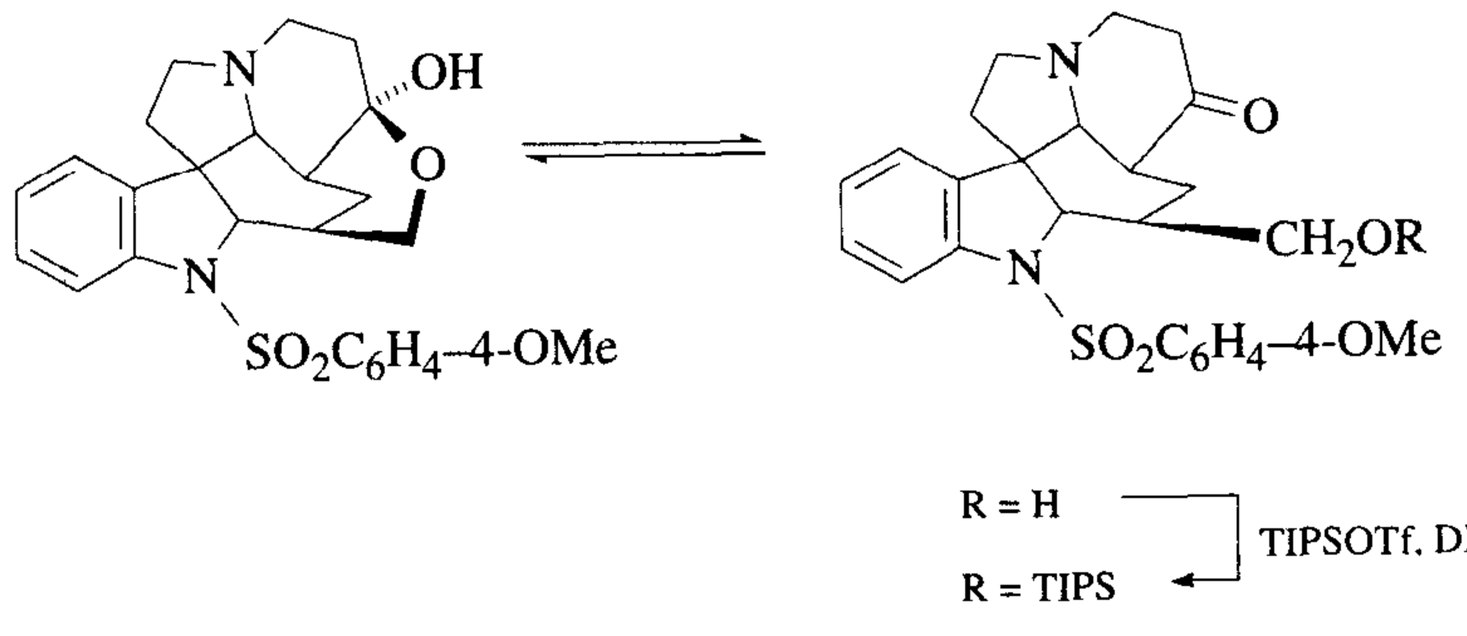
三异丙基硅基醚(TIPS－OR):[1] $(i\text{-Pr})_3SiOR$

酸性水解时,有较大体积的 TIPS 醚比叔丁基二甲基硅基醚要更稳定些。但稳定性比叔丁基二苯基硅基差。TIPS 基碱性水解时比 TBDMS 基或 TBDPS 基稳定。[2] 相对于仲羟基,TIPS 基对伯羟基有更好的选择性。[3] 在格利雅试剂与羰基加成时,引入 TIPS 基可防止格利雅试剂的螯合作用。[4]

保护

1. TIPSCl,咪唑,DMF,82% 收率。[2]
2. TIPSCl,咪唑,DMAP[5] 或 TEA[6],CH_2Cl_2。

3. TIPSCl,吡啶,$AgNO_3$ 或 $Pb(NO_3)_2$,>90%收率。[7] 在此条件下可在胸苷的3′-位引入有位阻的TIPS基。
4. TIPSH,CsF,咪唑。[8]
5. $TIPSOSO_2CF_3$,2,6-二甲基吡啶,[9] TEA或DIPEA,[10] CH_2Cl_2。
6. TIPSOTf与叔醇的反应非常缓慢,此特性可加以利用,如在Magnus对马钱子碱的合成工作中所能看到的那样。反应的平衡对生成叔半缩酮有利,但硅烷基化反应对伯醇有利。



Ref. 11

去保护

1. 0.01 *N* HCl,EtOH,90℃,15分钟,100%收率。[2] 各种浓度的HCl均可用于TIPS醚的去保护。[11]
2. HCl,EtOAc,−30℃~0℃。[12]
3. HF,CH_3CN。[13] 对于一些敏感的底物,在聚丙烯容器中可加快反应。如在Schreiber合成FK-506的工作中,将标准玻璃容器替换后,收率从35%提高到73%。[14] 这可能是因为HF与玻璃作用而导致的结果。
4. 40%含水HF在THF中。[15]
5. Pyr−HF,THF。[16]
6. $Bu_4N^+F^-$,THF。[17]
7. 80% AcOH,H_2O。[18]
8. TFA,THF,H_2O。[19]
9. 40% KOH,MeOH,回流,18小时。[20]
10. NO_2BF_4。[21]

1. For an extensive review of the chemistry of the triisopropylsilyl group, see C. Rücker, *Chem. Rev.*, **95**, 1009 (1995).
2. R. F. Cunico and L. Bedell, *J. Org. Chem.*, **45**, 4797 (1980).

3. K. K. Ogilvie, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, and J. B. Westmore, *Tetrahedron Lett.*, 2865 (1974)
4. S. V. Frye and E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3223 (1986).
5. M. Ohwa and E. L. Eliel, *Chem. Lett.*, 41 (1987).
6. P. R. Maloney and F. G. Fang, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2823 (1994).
7. S. Nishino, Y. Nagato, H. Yamamoto, and Y. Ishido, *J. Carbohydr. Chem.*, **5**, 199 (1986).
8. L. Horner and J. Mathias, *J. Organomet. Chem.*, **282**, 175 (1985).
9. E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, and D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3455 (1981); K. Tanaka, H. Yoda, Y. Isobe, and A. Kaji, *J. Org. Chem.*, **51**, 1856 (1986).
10. D. W. Knight, D. Shaw, and G. Fenton, *Synlett*, 295 (1994).
11. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, and N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8116 (1993); P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, and N. Vicker, *ibid.*, **114**, 4403 (1992); H. Yoda, K. Shirakawa, and K. Takabe, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3401 (1991).
12. W.-R. Li, W. R. Ewing, B. D. Harris, and M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7659 (1990).
13. J. L. Mascareñas, A. Mouriño, and L. Castedo, *J. Org. Chem.*, **51**, 1269 (1986).
14. M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. B. Uehling, and S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5583 (1990).
15. J. Cooper, D. W. Knight, and P. T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1220 (1987).
16. P. Wipf and H. Kim, *J. Org. Chem.*, **58**, 5592 (1993).
17. J. C.-Y. Cheng, U. Hacksell, and G. P. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, **51**, 4941 (1986).
18. K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, D. W. Entwistle, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, and J. B. Westmore, *J. Carbohyd., Nucleosides, Nucleotides*, **3**, 197 (1976).
19. C. Eisenberg and P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **59**, 3760 (1994).
20. L. E. Overman and S. R. Angle, *J. Org. Chem.*, **50**, 4021 (1985).
21. N. Hussain, D. O. Morgan, C. R. White, and J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5069 (1994).

二甲基异丙基硅醚(IPDMS－OR)：$ROSiMe_2-i$-Pr(表 1)

保护

1. $(i\text{-}PrMe_2Si)_2NH$，$i\text{-}PrMe_2SiCl$，25℃，48 小时，98% 收率。[1]
2. $i\text{-}PrMe_2SiCl$，咪唑，DMF，26℃，2 小时，65% 收率。[2]

去保护

1. $AcOH/H_2O$(3:1)，35℃，10 分钟，100% 收率。[1] IPDMS 醚比 THP 醚更易去保护。但它对格利雅反应、Wittig 反应和 Jones 氧化不稳定。

1. E. J. Corey and R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7319 (1971).
2. K. Toshima, K. Tatsuta, and M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4741 (1986).

二乙基异丙基硅基醚(DEIPS – OR):$ROSiEt_2 - i$-Pr

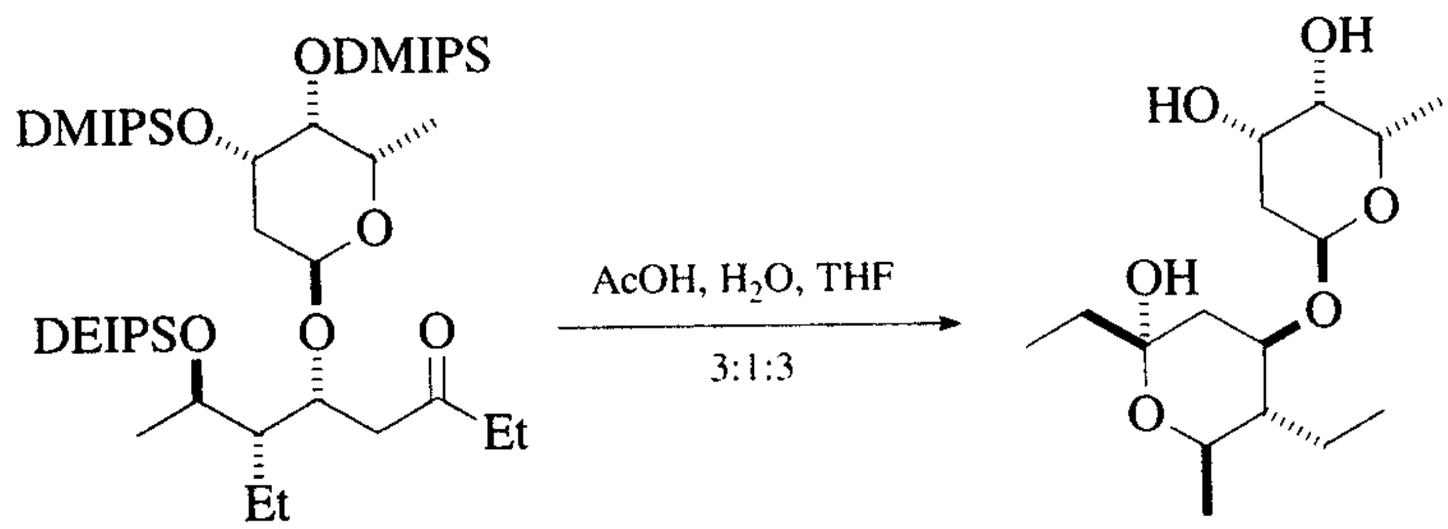
该基团较 TBDMS 基在水解时更不稳定。在 TBDMS 基难以去保护时可用该基团来保护醇。DEIPS 基在酸性水解时的稳定性约是 TMS 基的 90 倍,在碱催化溶剂解时稳定性为 TMS 基团的 600 倍。

保护

1. 二乙基异丙基硅基氯,咪唑,CH_2Cl_2,25℃,1 小时。[1]
2. i-$PrEt_2SiOTf$,CH_2Cl_2,2,6-二甲基吡啶,室温。[2]

去保护

1. 3:1:3 AcOH,H_2O,THF。[1] 所有 TBDMS 醚去保护的方法均可用于 DEIPS 醚。



DMIPS = i–$PrMe_2Si$

2. AcOH,KF · HF,THF,H_2O,30℃,46 小时,94% 收率。[3] 仲位 OTBDMS 基在此条件下不受影响。
3. H_2,$Pd(OH)_2$。[4] 在二噁烷中去保护时,DEIPS 基保留而苄基醚选择性去保护。如果用甲醇作溶剂,DEIPS 和苄基醚均去保护。
4. RMgX。[5]
5. HF – 吡啶,吡啶,THF,74% 收率。[6]

1. K. Toshima, K. Tatsuta, and M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4741 (1986).
2. K. Toshima, S. Mukaiyama, M. Kinoshita, and K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6413 (1989).
3. K. Toshima, M. Misawa, K. Ohta, K. Tatsuta, and M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6417 (1989).
4. K. Toshima, K. Yanagawa, S. Mukaiyama, and K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6697 (1990).

5. Y. Watanabe, T. Fujimoto, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 681 (1992).
6. D. A. Evans, S. W. Kaldor, T. K. Jones, J. Clardy, and T. J. Stout, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7001 (1990).

1,1,2-三甲基丙基二甲基硅基醚(TDS-OR):
$(CH_3)_2CHC(CH_3)Si(CH_3)_2OR$

TDS 和 $TDSOSO_2CF_3$ 均可用于引入 TDS 基。一般来说,适合于引入 TBDMS 基团的反应条件同样对引入 TDS 基团有效。相比于 TBDMS 基团,此基团空间位阻更大一些。TDSCl 为液体化合物,当原料量较大时,操作易于进行。去保护方法同样可参照 TBDMS 基团的去保护方法。但由于空间位阻的增加,去保护速度要慢 2 到 3 倍。[1] 与相似的 TBDMS 相比,TDS 基的 NMR 谱要复杂些。

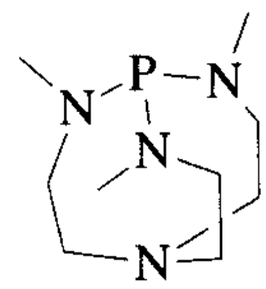
1. H. Wetter and K. Oertle, *Tetrahedron Lett.*, **26**,5515(1985)

叔丁基二甲基硅基醚(TBDMS-OR):t-$BuMe_2SiOR$

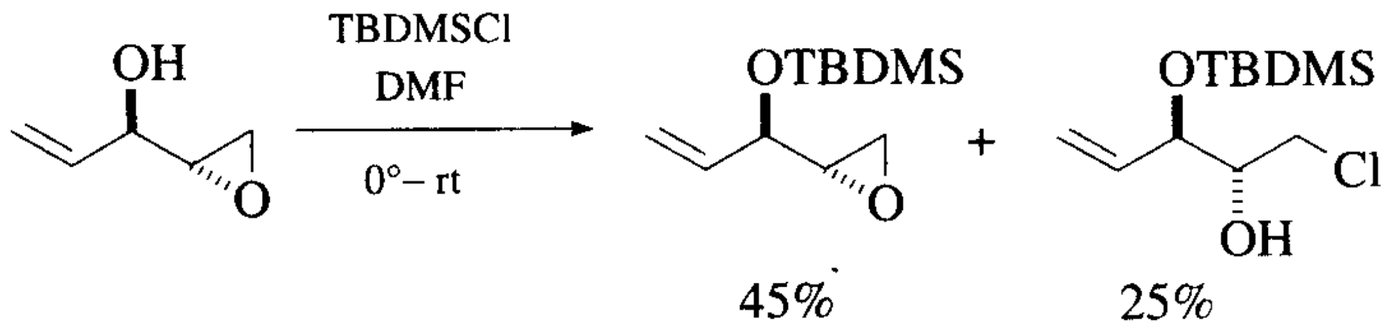
在化学合成中,采用硅基化进行保护生成叔丁基二甲基硅基醚,是应用较多的方法之一。可用多种试剂方便地引入叔丁基二甲基硅基。生成的叔丁基二甲基醚在多种有机反应中是相当稳定的,在一定条件下去保护时一般不会影响其它官能团。它在碱性水解时的稳定性约为三甲基硅基醚的 10^4 倍。它对碱稳定,相对来说对酸敏感些。TBDMS 醚的生成和断裂的难易取决于空间因素,故常常用于对多官能团,位阻不同的分子进行选择性保护。在伯、仲醇中,TBDMS 基相对来说较易于与伯醇反应,对 TBDMS 基来说,一个问题是遇到 T-BuLi 时,硅基甲基被金属化。[1]

保护

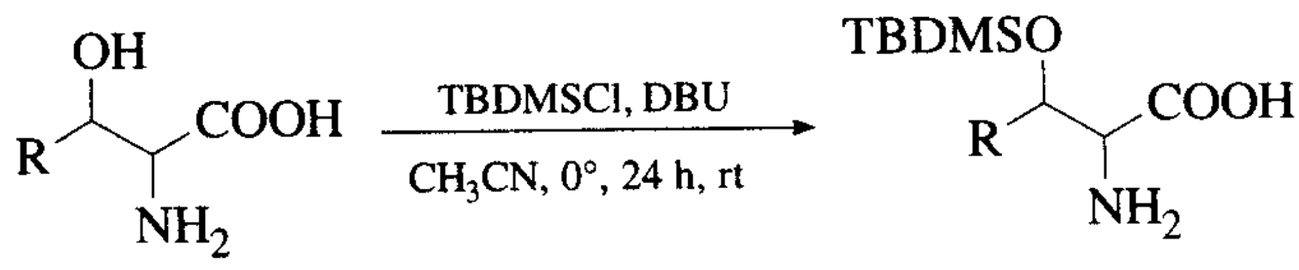
1. TBDMSCl,咪唑,DMF,25℃,10 小时,高收率。[2] 这是在低位阻的醇上引入 TBDMS 基最常用的方法。溶液浓度增加,反应速度加快。该试剂也可对酚,[3] 氢过氧化物,[4] 羟胺硅烷基化。[5] 在此条件下,硫醇、胺和羧酸不能硅烷基化。[6] 叔醇可用磷酰胺 i 催化来完成硅基化。[7] 尽管在此条件下硅基化是按常规方式进行的,但下例说明有些反应出乎了人们的意料。[8]



i



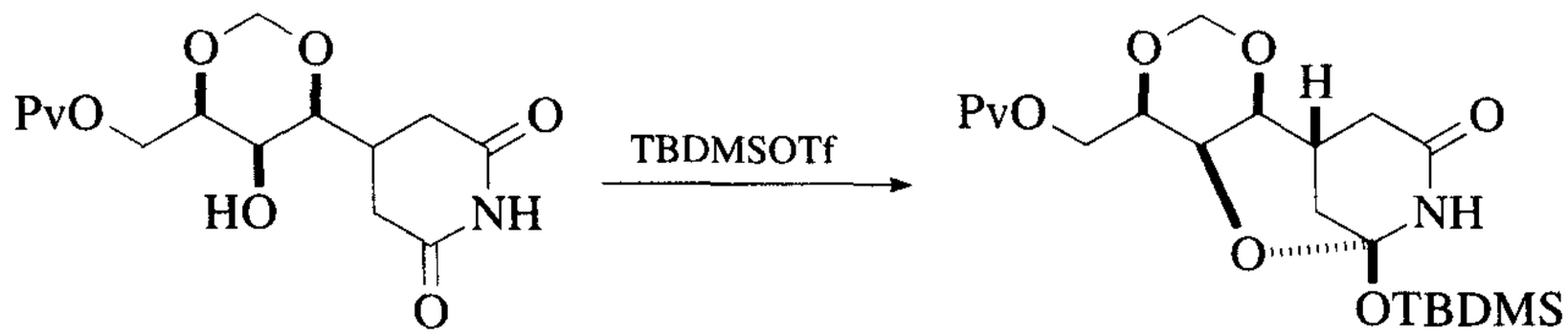
2. TBDMSCl,Li_2S,CH_3CN,25℃,5～8小时,75%～95%收率。[9] 该反应在中性条件下进行。
3. TBDMSCl,DMAP,Et_3N,DMF,25℃,12小时。[10] 在此条件下,可在伯、仲醇中对伯醇进行选择性保护。[11] 除DMAP外,也可采用其它催化剂如1,1,3,3-四甲基胍,[12] 1,8-二氮杂环[5.4.0]-十一碳-7-烯,(83%～99%),[6] 1,5-二氮杂环[4.3.0]-壬-5-烯[13]和乙基二异丙基胺。[14]
4. TBDMSCl,KH,18-冠-6,THF,0℃～室温,78%收率。[15] 在硅基化时,该试剂可有效结合位阻大的醇。

5. 

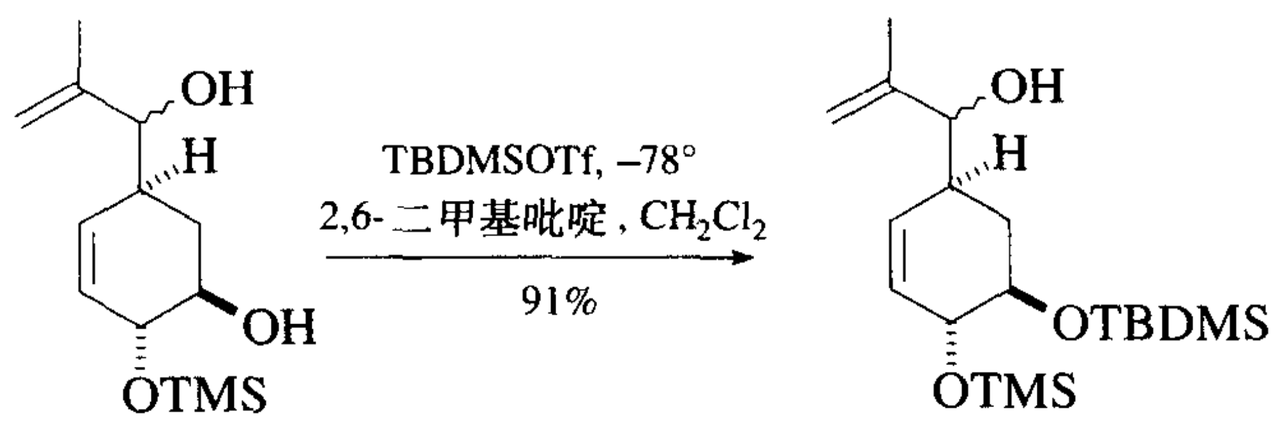
在此条件下,硅烷基化反应特别适合于带羟基的氨基酸。[16]

6. (a) Bu_2SnO,MeOH,(b) TBDMSCl,CH_2Cl_2。该条件可对吡喃糖苷环上顺式二醇进行选择性保护。[17] 在β-乳糖苷中,伯TBDMS醚的收率可达96%。[18] 采用甲锡亚烷基方法,1,2,4-丁三醇中的羟基有特殊的选择性,生成的是4-TBDMS衍生物,而苄基化、乙酰化和对甲苯磺酰化均给出的是1-取代衍生物。[19]
7. TBDMS$OClO_3$, CH_3CN,吡啶,20分钟,100%收率。[20] 此试剂效果良好,但产物易于爆炸,可用TBDMSOSO_2CF_3代替。
8. TBDMSOSO_2CF_3,CH_2Cl_2,2,6-二甲基吡啶,0℃～25℃。[21] 该方法是引入TBDMS基较常用的方法之一。也可以采用其它碱,如三乙胺,[22] 乙基二异丙基胺[23]和吡啶。[24] 在有酯或酮存在时,可以通过烯醇式对羟基进行硅基

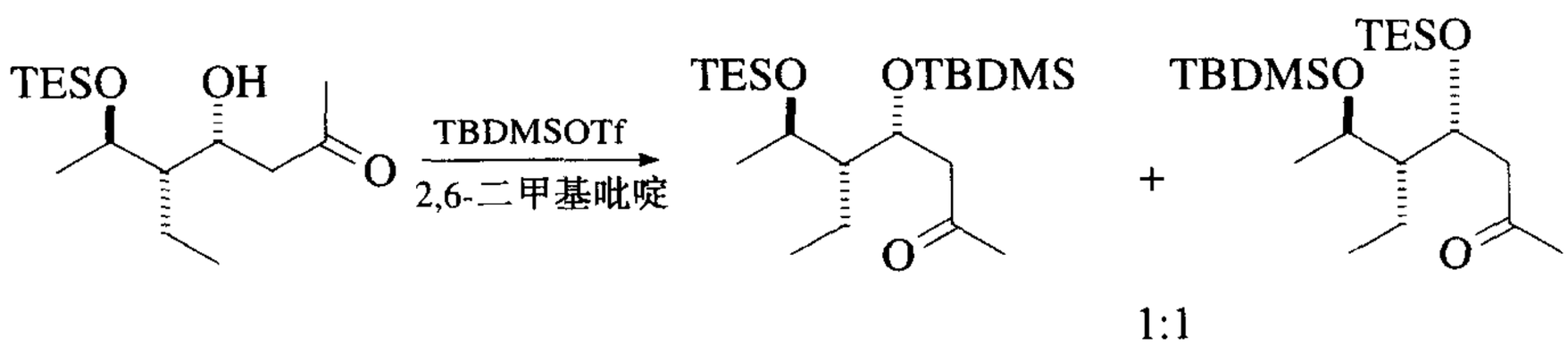
化生成硅基烯醇醚。[20] 当然，不是所有的保护均能达到预期目的，下例戊二酰胺的反应可以说明这一点。[25]



9. TBDMS$CH_2CH=CH_2$，TsOH，CH_3CN，70℃～80℃，2.5 小时，95% 收率。[26]
10. 4-叔丁基二甲基硅氧-3-戊烯-2-酮，DMF，TsOH，室温，83%～92% 收率。[27]
11. 1-(叔丁基二甲基硅基)咪唑。[28,29]
12. *N*-叔丁基二甲基硅基-*N*-甲基三氟乙酰胺，CH_3CN，5 分钟，97%～100% 收率。[30] 该试剂也可对硫醇，胺，酰胺，羧酸和可烯醇化的羰基进行硅烷基化。
13. 1-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-甲氧乙烯，CH_3CN，91%～100% 收率。[31] 该试剂也可对硫醇、羧酸硅基化。
14. TBDMSCN，80℃，5 分钟，95% 收率。[32]
15. 采用 TBDMSOTf，2，6-二甲基吡啶，−78℃，可在有烯丙基仲醇存在下，选择性保护另一类仲醇。[33]

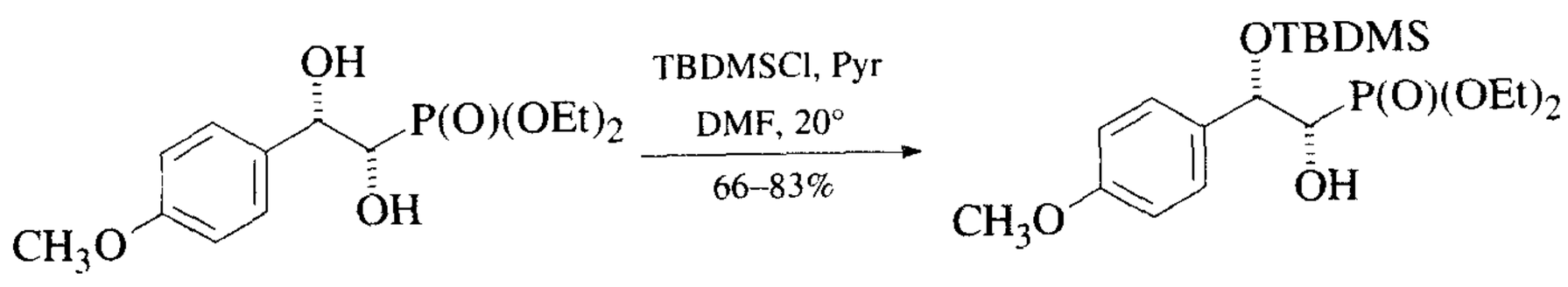


该试剂也可将叔丁基或叔戊基醚转化成 TBDMS 醚。若不采用二甲基吡啶，则去保护为醇。[34] 在用 TBDMSOTf/2，6-二甲基吡啶硅基化时，如果分子中有类似的硅基醚，可以观察到硅烷基的迁移。[35]

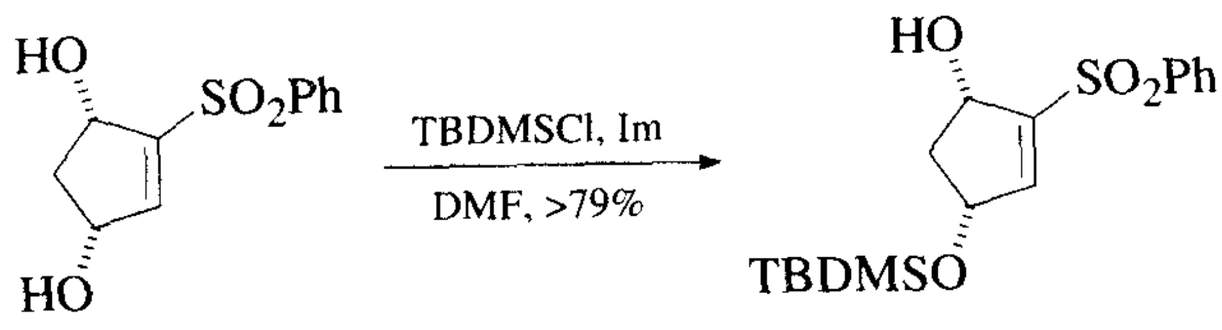


16. 从 THP 醚：TBDMSOTf，Me_2S，CH_2Cl_2，−50℃，24%～97% 收率。烯丙基 THP 醚的转化不太有效。[36]

17. 从 THP 醚:TBDMSH,CH_2Cl_2,Sn(OTf)$_2$,室温,1 小时,78% 收率。类似也可制备 TIPS 醚。[37]
18. TBDMSONO_2。[38]
19. *N*,*N*-双 TBDMS 二甲基己内酰脲,TBAF 催化,[39] 伯醇可被选择性保护。
20. CH_3C(OTBDMS) =NTBDMS,TBAF,NMP(*N*-甲基吡咯酮),76% ~99% 收率。[40]
21. TBDMSH,10% Pd/C。[41]
22. TBDMSOH,Ph_3P,DEAD,THF, −78℃,68% ~85% 收率。[42]
23. TBDMSH,THF,TBAF,室温,1 小时,97% 收率。其它硅烷也有类似反应。[43]
24. 对多羟基醇来说,TBDMS 基可被选择性导入化合物中。下列反应给出了一些感兴趣的实例。

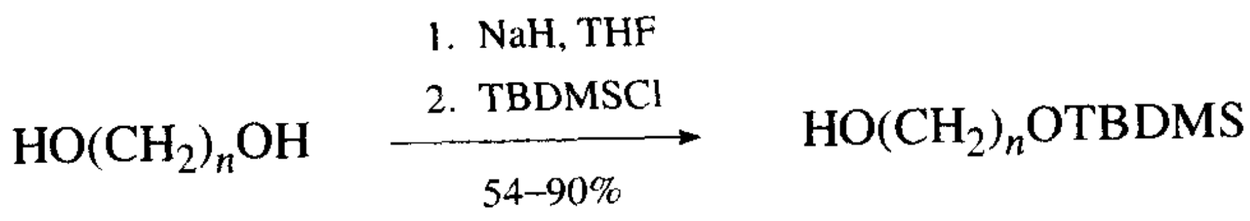


Ref. 44

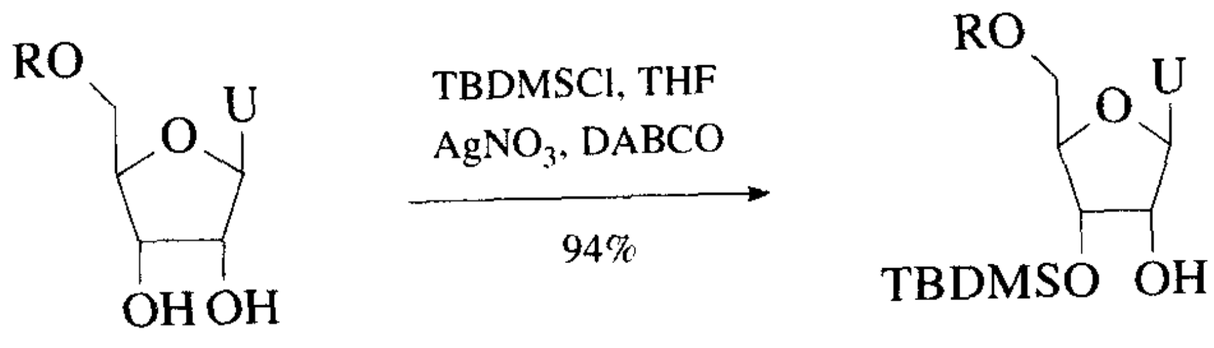


Ref. 45

从上面的两个例子来看,采用 TBDMSCl-Im-DMF 对羟基进行保护时,醇的酸性在决定化学区域性序列中起到重要作用。

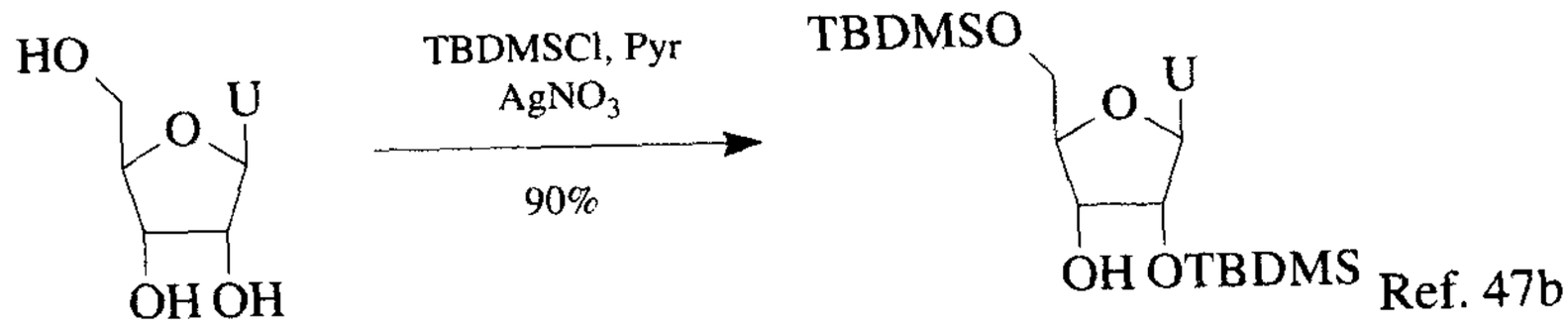


Ref. 46

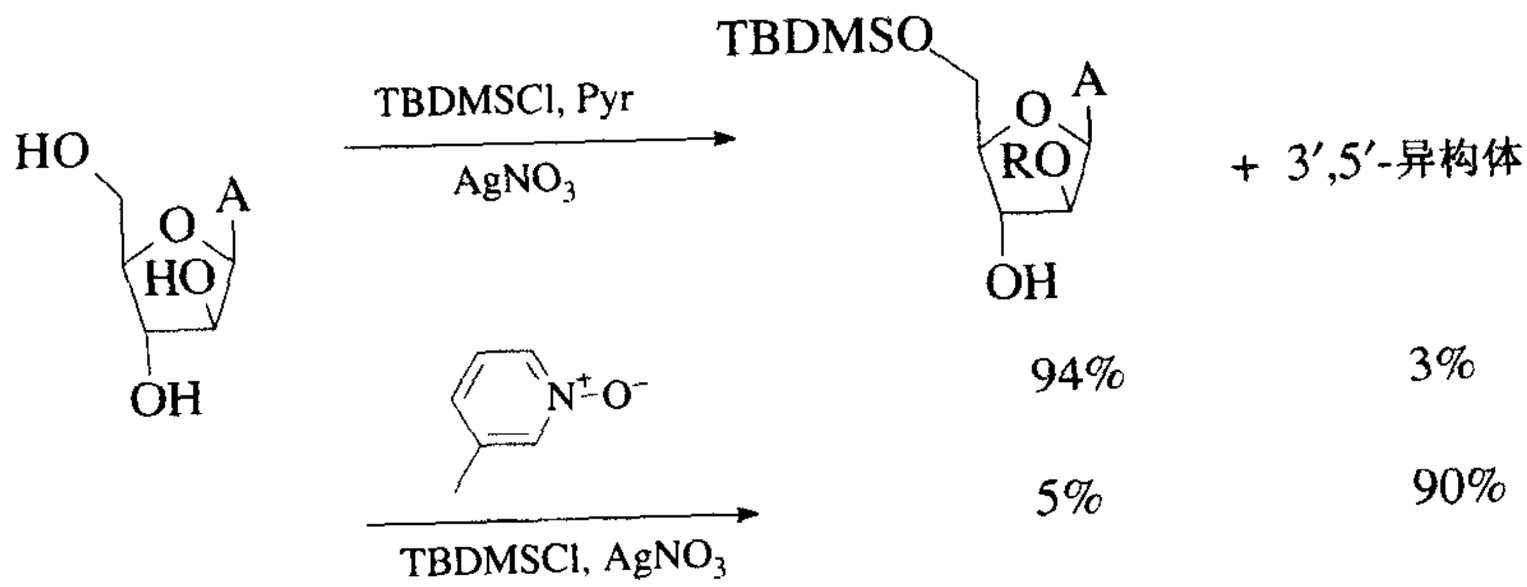


Ref. 47a

R = DMTr or TBDMS



Ref. 47b



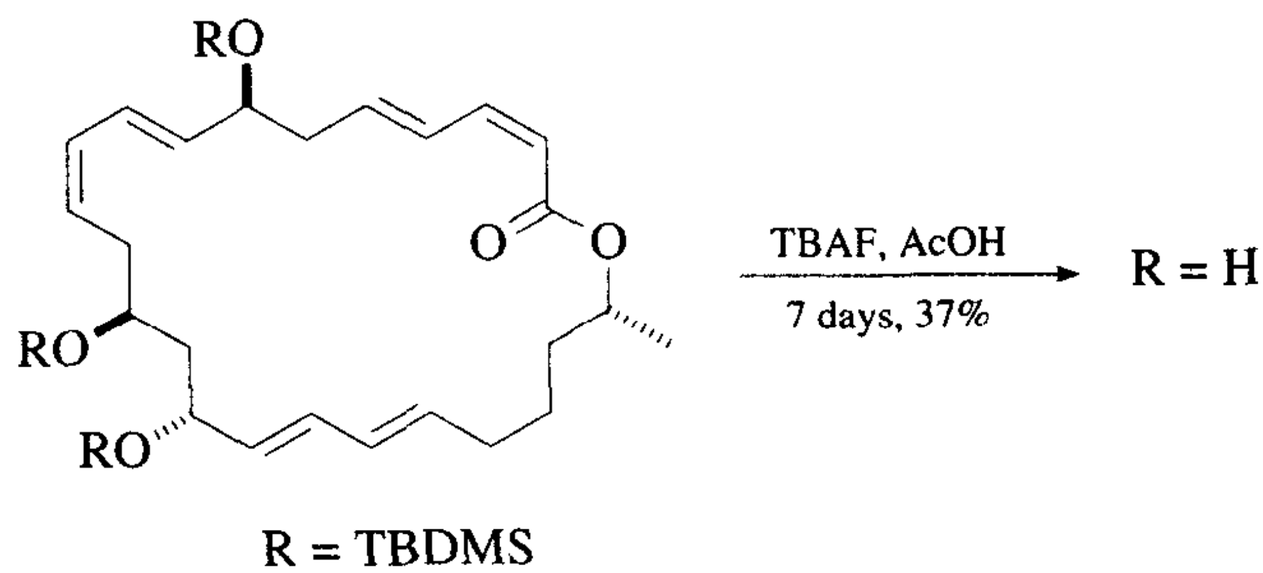
Ref. 48

1. R. W. Friesen and L. A. Trimble, *J. Org. Chem.*, **61**, 1165 (1996).
2. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
3. D. W. Hansen, Jr., and D. Pilipauskas, *J. Org. Chem.*, **50**, 945 (1985).
4. G. R. Clark, M. M. Nikaido, C. K. Fair, and J. Lin, *J. Org. Chem.*, **50**, 1994 (1985).
5. J. F. W. Keana, G. S. Heo, and G. T. Gaughan, *J. Org. Chem.*, **50**, 2346 (1985).
6. J. M. Aizpurua and C. Palomo, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 475 (1985).
7. B. A. D'Sa and J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12832 (1996); B. A. D'Sa, D. McLeod, and J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **62**, 5057 (1997).
8. J. Jin and S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5773 (1997).
9. G. A. Olah, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, and R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **44**, 4272 (1979).
10. S. K. Chaudhary and O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, 99 (1979).
11. K. K. Ogilvie, A. L. Shifman, and C. L. Penney, *Can. J. Chem.*, **57**, 2230 (1979); W. Kinzy and R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, 407 (1987).
12. S. Kim and H. Chang, *Synth. Commun.*, **14**, 899 (1984).
13. S. Kim and H. Chang, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3669 (1985).
14. L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 227 (1984).
15. T. F. Braish and P. L. Fuchs, *Synth. Commun.*, **16**, 111 (1986).
16. F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Sisti, and L. Verotta, *Org. Prep. Proced. Int.*, **21**, 505 (1989).
17. P. J. Garegg, L. Olsson, and S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.*, **12**, 955 (1993).
18. A. Glen, D. A. Leigh, R. P. Martin, J. P. Smart, and A. M. Truscello, *Carbohydr. Res.*, **248**, 365 (1993).

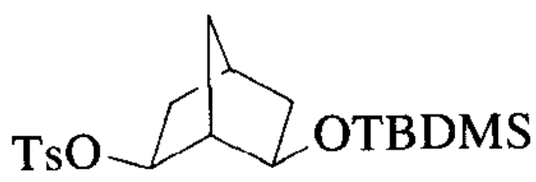
19. D. A. Leigh, R. P. Martin, J. P. Smart, and A. M. Truscello, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1373 (1994).
20. T. J. Barton and C. R. Tully, *J. Org. Chem.*, **43**, 3649 (1978).
21. E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, and D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3455 (1981).
22. L. N. Mander and S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5953 (1984).
23. D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5239 (1985).
24. P. G. Gassman and L. M. Haberman, *J. Org. Chem.*, **51**, 5010 (1986).
25. W. J. Vloon, J. C. van den Bos, N. P. Willard, G.-J. Koomen, and U. K. Pandit, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **108**, 393 (1989).
26. T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 835 (1980).
27. T. Veysoglu and L. A. Mitscher, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1299 (1981).
28. M. T. Reetz and G. Neumeier, *Liebigs Ann. Chem.*, 1234 (1981).
29. G. R. Martinez, P. A. Grieco, E. Williams, K.-i. Kanai, and C. V. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1436 (1982).
30. T. P. Mawhinney and M. A. Madson, *J. Org. Chem.*, **47**, 3336 (1982).
31. Y. Kita, J.-i. Haruta, T. Fujii, J. Segawa, and Y. Tamura, *Synthesis*, 451 (1981).
32. K. Kai and G. Patil, *J. Org. Chem.*, **51**, 3545 (1986).
33. D. Askin, D. Angst, and S. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **52**, 622 (1987).
34. X. Franck, B. Figadere, and A. Cavé, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 711 (1995).
35. D. Seebach, H. F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, and J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1281 (1986).
36. S. Kim and I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2899 (1990).
37. T. Oriyama, K. Yatabe, S. Sugawara, Y. Machiguchi, and G. Koga, *Synlett*, 523 (1996).
38. B. K. Goering, K. Lee, B. An, and J. K. Cha, *J. Org. Chem.*, **58**, 1100 (1993).
39. Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, and Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8409 (1994).
40. D. A. Johnson and L. M. Taubner, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 605 (1996).
41. K. Yamamoto and M. Takemae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2111 (1989).
42. D. L. J. Clive and D. Kellner, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7159 (1991).
43. Y. Tanabe, H. Okumura, A. Maeda, and M. Murakami, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8413 (1994).
44. T. Yokomatsu, K. Suemune, T. Yamagishi, and S. Shibuya, *Synlett*, 847 (1995).
45. R. E. Donaldson and P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2108 (1981).
46. P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, and B. D. Condon, *J. Org. Chem.*, **51**, 3388 (1986).
47. (a) G. H. Hakimelahi, Z. A. Proba, and K. K. Ogilvie, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5243 (1981); (b) *idem*, *ibid.*, **22**, 4775 (1981).
48. K. K. Ogilvie, G. H. Hakimelahi, Z. A. Proba, and D. P. C. McGee, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1997 (1982); K. K. Ogilvie, D. P. C. McGee, S. M. Boisvert, G. H. Hakimelahi, and Z. A. Proba, *Can. J. Chem.*, **61**, 1204 (1983).

去保护

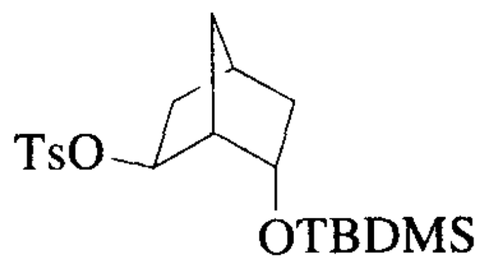
1. $Bu_4N^+F^-$,THF,25℃,1 小时,>90% 收率。[1] 氟离子的碱性很强,特别是在无水条件下,因此对碱灵敏的底物可产生副反应。[2] 向反应中加入乙酸可使碱性降低。例如在下列反应中,采用其它方法均不能断裂 TBDMS 基时就可采用此方法。[3]



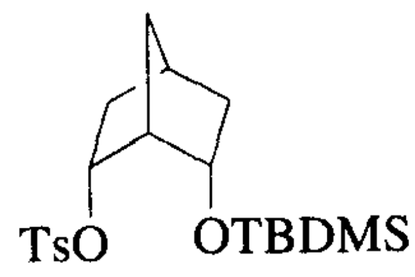
商品 TBAF 一般含有水,而且含水量随批量不同而不同。已经发现,含水量的不同会影响到核糖基嘧啶核苷中 TBDMS 基团去保护的效果。有趣的是含水量并不影响核糖基嘌呤核苷的去保护。基于这种情况,为了保证去保护的可靠一致,可用分子筛来处理 TBAF,使含水量控制在 2.3%。[4] 使用 4Å 分子筛可使由 TBAF 诱导的去保护反应速度加快。[5] 在有烷基 OTBDMS 醚存在下,可对 ArOTBDMS 醚去保护。[6] 同样,烯丙基 OTBDMS 醚也可在烷基 OTBDMS 醚存在时去保护。[7] 利用 $Bu_4N^+ClO_4^-$ 在水中的不溶性,可用于大量使用 TBAF 反应中的后处理。[8] 硅烷基醚的去保护速率,可观察到远程空间电子效应,下面列出了三种醚在 TBAF 诱导下去保护的速率:[9]



$15.4 \times 10^{-3}\ min^{-1}$



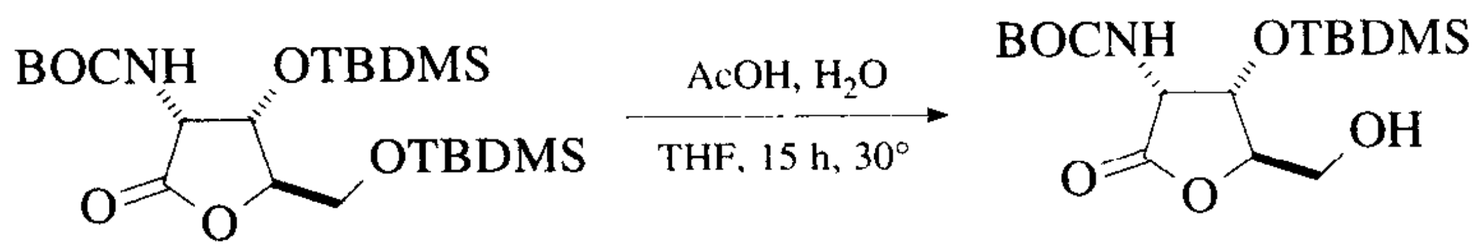
$4.3 \times 10^{-3}\ min^{-1}$



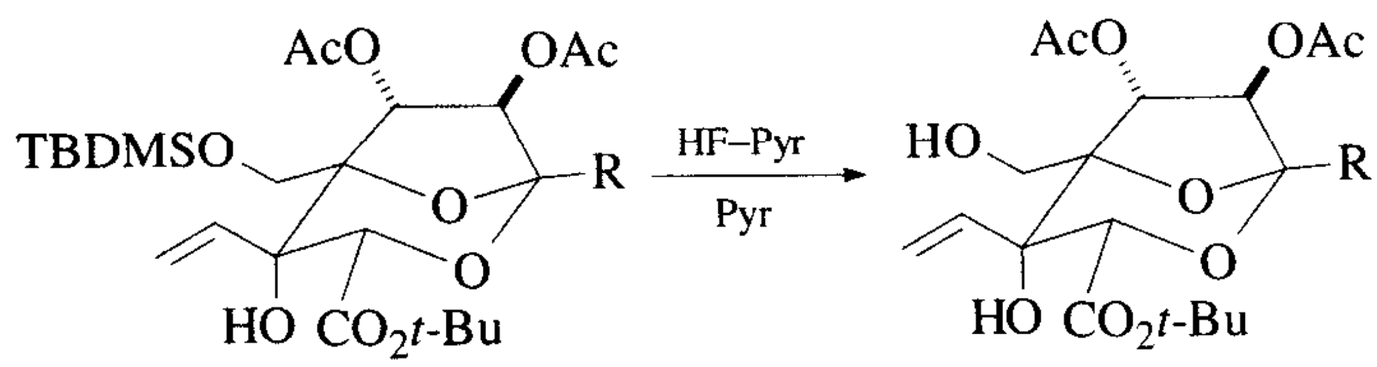
$1.3 \times 10^{-3}\ min^{-1}$

2. KF,18-冠-6。[10]
3. LiBr,18-冠-6。[11] 可对伯衍生物去保护。
4. LiCl,H_2O,DMF,90℃,81% ~98% 收率。[12]

5. $Bu_4N^+Cl^-$,$KF \cdot H_2O$,CH_3CN,25℃,4 小时,95% 收率。[13] 该方法会产生氟离子,故有报告认为是适合于一般无水条件下的反应。
6. 含水 HF,CH_3CN(5:95),20℃,1 ~ 3 小时,90% ~ 100% 收率,[14]该试剂可在 ArOTBOMS 存在下对 ROTBDMS 醚去保护。[6] 该试剂也可用于从前列腺素中去掉 TBDMS 基。
7. AcOH,H_2O,THF(3:1:1),25℃ ~ 80℃,15 分钟到 5 小时。[1] 采用乙酸可在仲 TBDMS 存在下对伯 TBDMS 醚选择性去保护。[15]

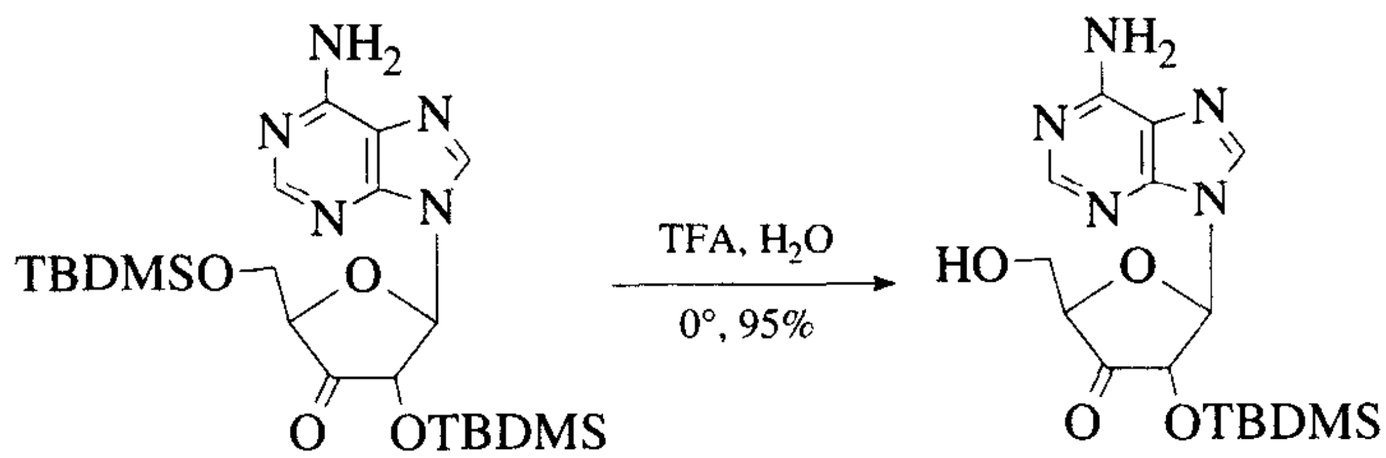


8. Dowex 50W-X8,MeOH,20℃,[16] Dowex 50W-X8 是一种羧酸树脂,H^+型。
9. $BF_3 \cdot Et_2O$, $CHCl_3$, 0℃ ~ 25℃, 15 分钟到 3 小时, 70% ~ 90% 收率。[17] CH_3CN 也是有效的溶剂。[18]
10. 吡啶/HF,THF,0℃ ~ 25℃,70% 收率。[19] 此条件适合于环状缩醛和 THP 衍生物。[20] 在下列反应中,如果没有足够的吡啶来进行缓冲,可观察到某些酰基迁移的反应。[21]



11. 57% HF 在脲中。[22]
12. $Et_3N \cdot HF$,环己烷,室温,30 分钟。[23] $Et_3N \cdot 3HF$ 可用来对核苷和核苷酸去硅基化。[24]
13. $NH_4^+F^-$,MeOH,H_2O,60℃ ~ 65℃,65% 收率。此条件适合于从敏感的 Carbapenems 中除去 TBDMS 基。[25]
14. $NH_4^+F^-$, MeOH, H_2O, 60℃ ~ 65℃, 65% 收率。[26,27] 用此试剂可对伯 TBDMS醚选择性去保护。[28]
15. 0.1 eq. TsOH,THF,H_2O(20:1),65% 收率。[29]
16. 1% 浓 HCl 在 EtOH 中。[22,30]
17. H_2SO_4。[31]
18. 三氟乙酸,H_2O(9:1),CH_2Cl_2 室温。[32] 从下列核糖核苷的去保护反应中,可看到相比较于与两个醚基相关的空间差异,与羰基相邻的 OTBDMS 基团诱导的碱性对选择性影响更大。[33] 同样,在 TFA 中糖苷的 TBDMS 基

团被保留，而伯位 TBDMS 基团去保护。此时，糖苷氧的碱性也较小，因而对酸催化去保护的灵敏性也小。[34]

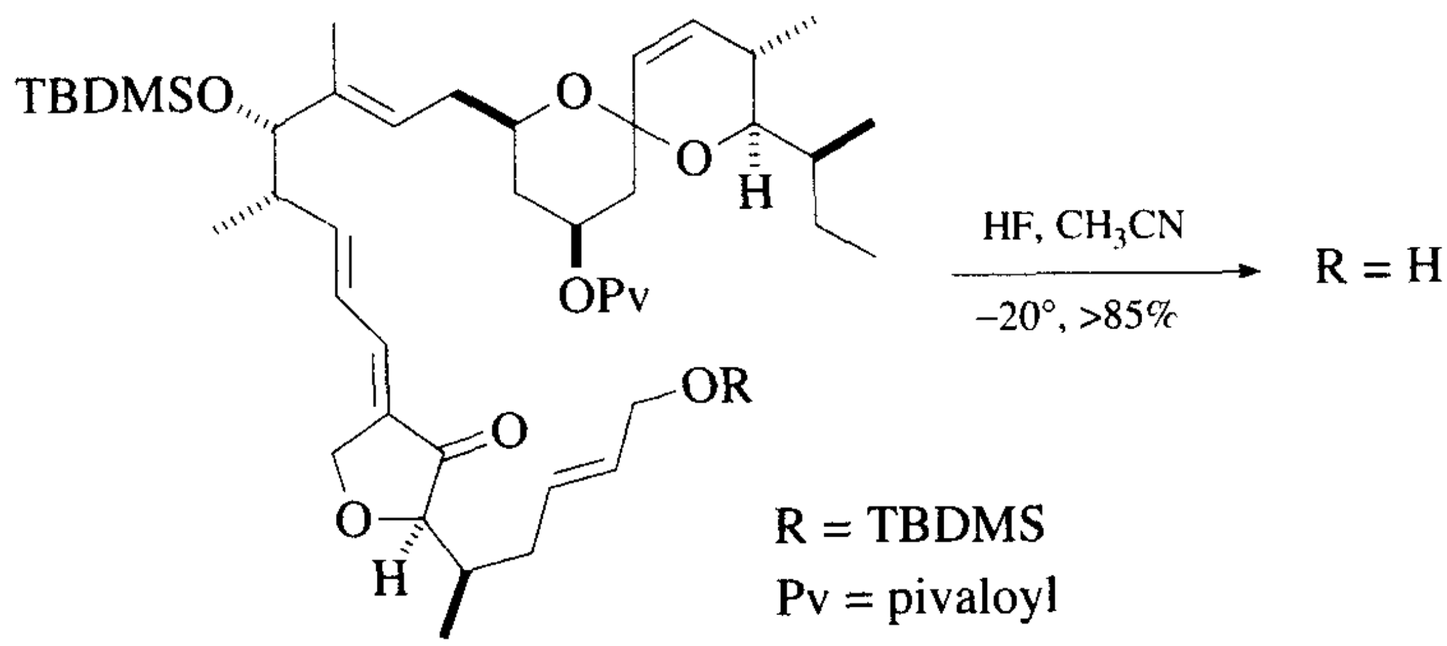


19. $Bu_4Sn_2O(NCS)_2$，MeOH，回流，16 小时，70% 收率。[35] 该条件也可断裂缩醛和缩酮，77% ~97% 收率。

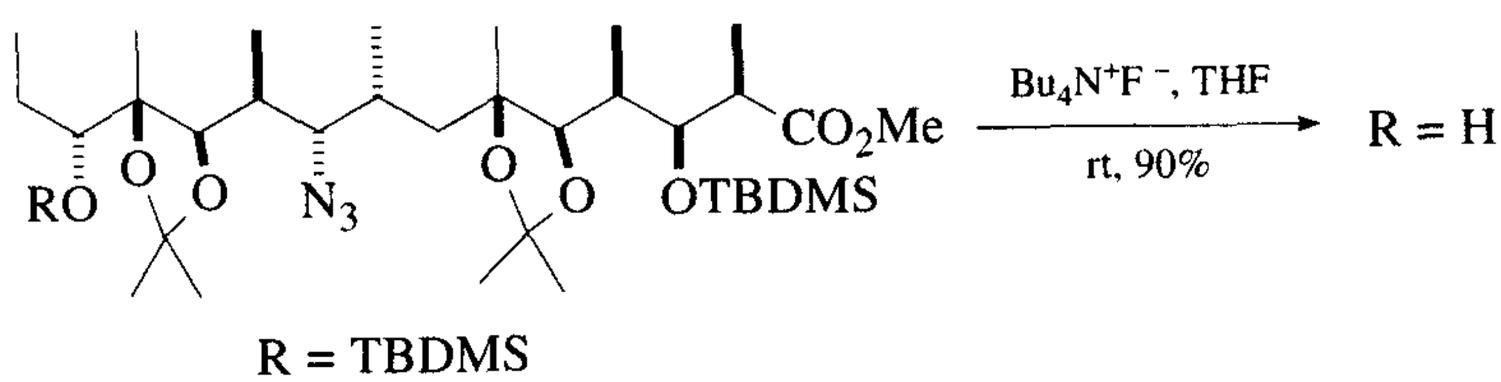
20. Me_2BBr。[36]

21. $LiBF_4$，CH_3CN，CH_2Cl_2，40% ~86% 收率。[37] 在此情况下，$Bu_4N^+F^-$ 或酸均不能使有位阻的伯 TBDMS 醚去保护。

22. 用 HF/CH_3CN，可在有空间位阻较大的仲 TBDMS 醚存在时选择性地去保护伯烯丙基 TBDMS 醚。[38]

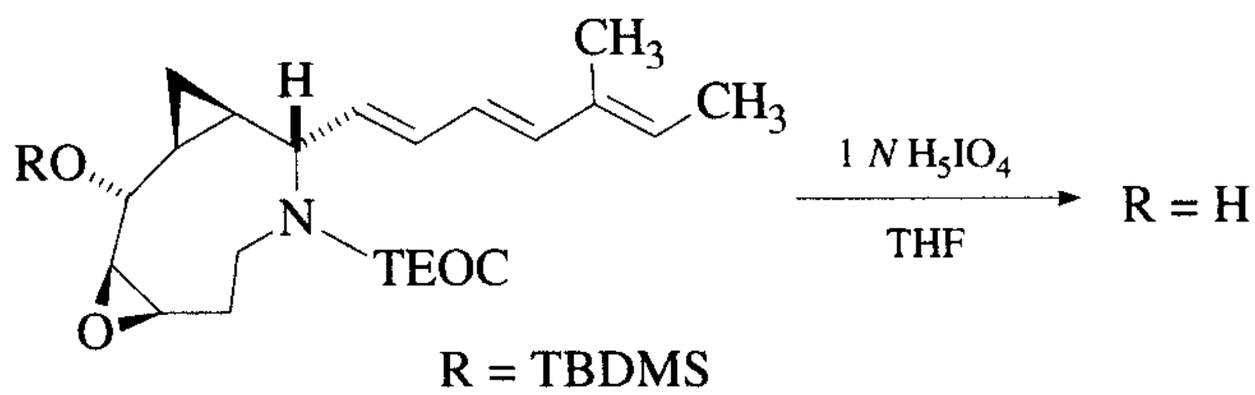


23. 用 $Bu_4N^+F^-$ 在 THF 中，可在有空间位阻相对较大的 TBDMS 醚存在下对一个仲 TBDMS 醚选择去保护。[39]

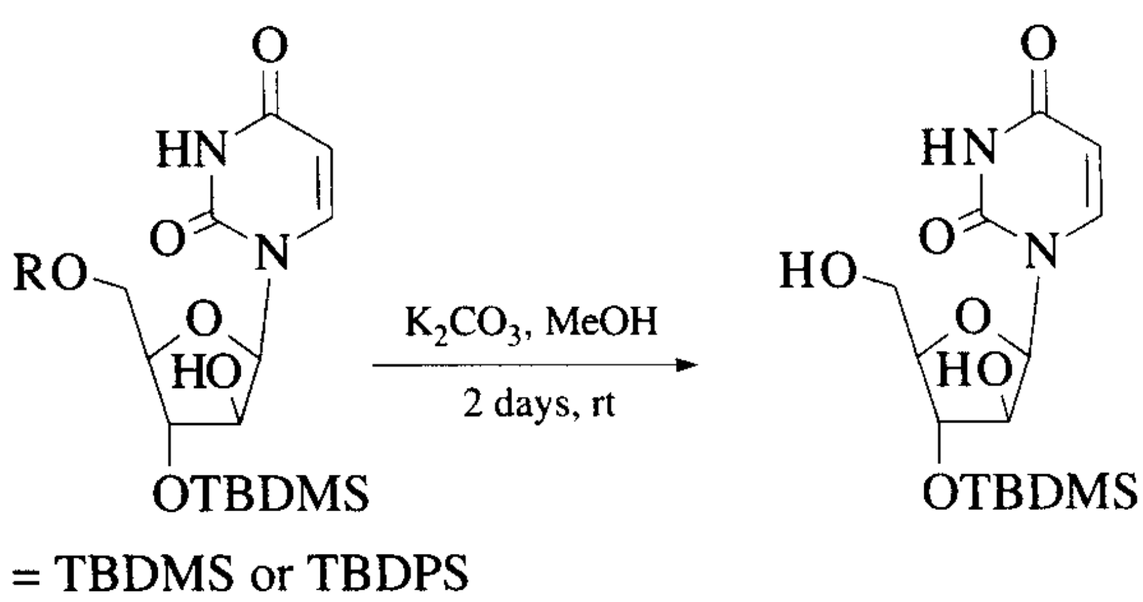


24. NBS，DMSO，H_2O，室温，17 小时。[40] 三取代立体异构的烯不受这些条件的影响。该条件用于在仲 TBDMS 醚存在下脱除伯 TBDMS 醚。[41]

25. 3eq. 过氧化叔丁醇,1.2eq. $MnO_2(acac)_2CH_2Cl_2$,产率50% ~80%。[42]
26. 0.01eq. $PtCl_2(CH_3CN)_2$,丙酮,rt,产率99%。[43,44] 另外,缩醛也可用该试剂脱除,而TBDPS、MEM和THP基团则完全稳定。
27. 对甲苯磺酸吡啶盐,乙醇,22℃ ~55℃,1.2h ~2h,产率80% ~92%,[45] 在一个TBDPS基团存在下这些条件用于完全脱除一个TBDMS基团。
28. KO_2,DMSO,DME,18-冠-6,产率50% ~85%。[46]
29. 当其它方法无效时发现使用1*N*高碘酸的四氢呋喃溶液能够有效地起作用。[47]

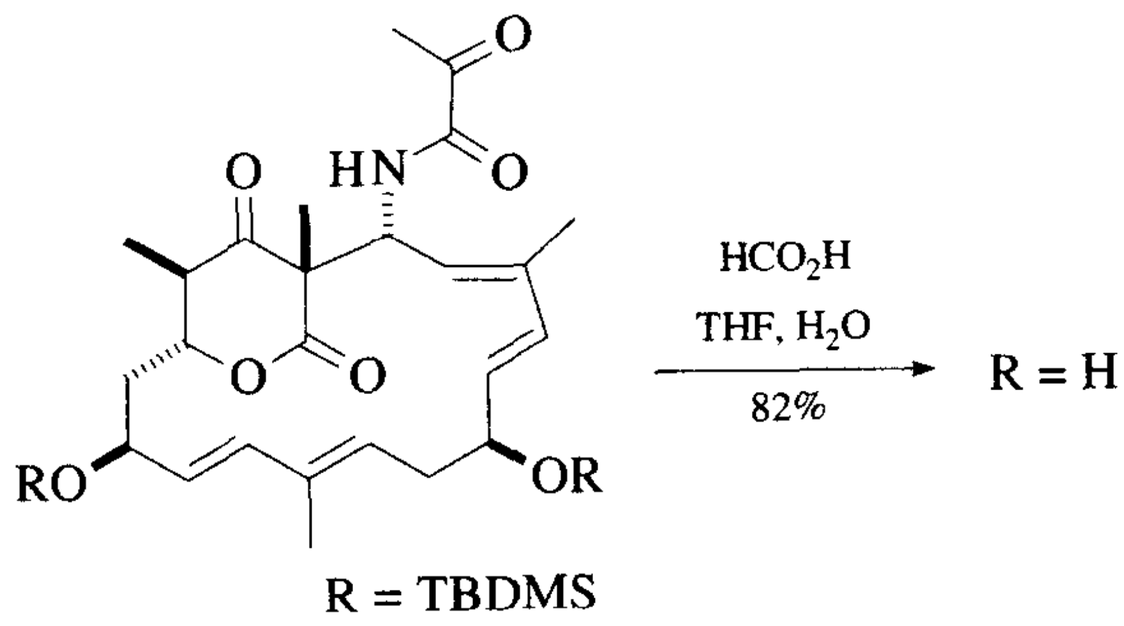


30. TMSOTf,CH_2Cl_2,0℃,5min,中性氧化铝,产率92%,[48] TBDPS基团对这些条件稳定。
31. 在此情况下,脱除伯TBDMS保护基应归功于2′-羟基的存在。否则,脱除反应不能进行。[49]



32. *i*-Bu_2AlH, CH_2Cl_2,25℃,1h ~2h,产率84% ~95%。[50]
33. 甲醇,四氯化碳,超声波,40℃ ~50℃,产率90% ~96%。[51] 而TBDMS酚醚和TBDPS酚醚稳定存在。
34. SiF_4,CH_3CN,23℃,20min,产率94%,该反应在乙腈中速度较快,叔和酚的TBDMS基团不能脱除。[52,53]
35. H_2SiF_6,TEA,CH_3CN,产率大于70%,TIPS基团在该条件下相对稳定。[54]

36. BH_3-DMS，TMSOTf，CH_2Cl_2，-78℃，产率70%，[55] 酯和乙缩醛也与这种混合试剂反应。
37. Al_2O_3，水，己烷，81% ~98%。这些条件可选择性用于伯碳保护的衍生物，TBDPS 和 TMS 的醚也能脱保护，[56] 在微波条件下使用氧化铝也有效（产率68% ~93%）。[57]
38. PdO，环己烷，甲醇，伯醇反应30min，产率90% ~95%。仲醇需要更长时间。一级 TBDPS 和 TIPS 基团去保护速度非常慢（18h ~21h）。TBDMS 的苄基醚不需要氢解就能脱保护。[58]
39. 当邻位有氨基或羟基存在的情况下，TBDMS 基团能够通过 $LiAlH_4$ 还原脱除。[59,60]
40. 硝酸铈铵，甲醇，0℃，15min，产率82% ~95%。[61] 二氧戊环和一些 THP 醚不受影响，但通常随着反应时间的延长，THP 也能被脱除。
41. 碘，甲醇，65℃，12h，产率90%。[62] PMB 醚能够去保护，而苄基醚不受影响。
42. 甲酸，THF，水，产率82%。在这种情况下，所有氟化物的方法均失败。[63]



对寡聚核苷，由于分子内磷酸酯的参与增加了甲酸诱导的 TBDMS 保护基的水解速率。[64]

43. AcBr，CH_2Cl_2，rt，20min，产率90%。该条件下 TBDMS 醚转化为乙酸酯，苄基和 TBDPS 醚稳定，但向反应体系中加入 $SnBr_2$ 时，这些保护基也能高产率地转化为乙酸酯。[65]
44. $(BF_3 \cdot Et_2O)/Bu_4N^+F^-$。在 TIPS 和 TBDPS 醚存在下，该试剂选择性地脱除 TBDMS。[66]
45. CsF，乙腈，水，回流。[67]
46. $Ph_3C^+BF_4^-$，乙腈，CH_2Cl_2，rt，60h。[68]
47. $SnCl_2$，$FeCl_3$，$Cu(NO_3)_2$ 或 $Ce(NO_3)$，乙腈，rt，5min，产率95%。[69] TBDPS 保护基也能够脱除（3h，产率85% ~93%）。

48. 在试图用 *t*-BuLi 对烯糖金属化的过程中,通过氘代标记的方法发现TBDMS醚能够被脱质子。[70,71]
49. Lewatit 500,甲醇,产率96%。[72]
50. DMSO,水,90℃,产率79% ~87%。这些条件仅适用于烯丙、高烯丙、苄基和芳香基的 TBDMS 醚。[73]
51. 硅醚,如 TBDMS 醚的氧化脱保护,已经有综述报道。[74]
52. DDQ,乙腈,水。[75] 在 TBDMS 保护基同时存在的情况下,这些条件通常选择性地脱除 PMB 基团。[76]
53. 用三苯膦和溴处理一级醇的 TBDMS 醚得到一个一级溴代烷。[77]
54. 下表给出了不同硅醚保护基对酸、碱和 TBAF 的稳定性差异。报导的半衰期随着分子环境和酸碱浓度的不同而不同,但是这有助于确定这些硅醚保护基的相对稳定性。

一级硅醚水解反应的半衰期[78]

硅醚	半衰期 5% NaOH - 95% MeOH	半衰期 1% HCl - MeOH,25℃
N-C_6H_{13}OTMS	≤1 min	≤1 min
N-C_6H_{13}OSi - *i*-$BuMe_2$	2.5 min	≤1 min
N-C_6H_{13}OTBDMS	24 h 稳定	≤1 min
N-C_6H_{13}OMDPS	≤1 min	14 min
N-C_6H_{13}OTIPS	24 h 稳定	55 min
N-C_6H_{13}OTBDPS	24 h 稳定	225 min

一级硅醚水解反应的半衰期[79]与三烷基硅醚及烷氧基硅醚的比较

醚	半衰期 ($Bu_4N^+F^-$)	半衰期 (0.1 *M* $HClO_4$)
N-$C_{12}H_{25}$OTBDMS	140 h	1.4 h
N-$C_{12}H_{25}$OTBDPS	375 h	>200 h
N-$C_{12}H_{25}OSiPh_2$(O - *i*-Pr)	<0.03 h	0.7 h
N-$C_{12}H_{25}OSiPh_2$(O - *t*-Bu)	5.8 h	17.5 h
N-$C_{12}H_{25}$OPh(*t*-Bu)(OMe)	22 h	200 h

55. 4-甲氧基水杨醛/BF_3,CH_2Cl_2,25℃。该方法产生 HF。[80] 下表给出了三种不同试剂脱硅醚化保护基的相对速率(TIBS = 三异丁基硅):

保护基	$BF_3 \cdot Et_2O$ CH_2Cl_2, rt	TBAF THF, rt	$BF_3 \cdot Et_2O$ 醛, CH_2Cl_2
TBDMS	45 min	20 min	10 min
TIPS	45 min	15 min	10 min
TIBS	1 h	15 min	15 min
ThxDMS	1.5 h	25 min	15 min
TPS	15 h	2.5 h	20 min
TBDPS	NR	50 min	20 min

1. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
2. J. H. Clark, *Chem. Rev.*, **80**, 429 (1980).
3. A. B. Smith, III, and G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13095 (1996).
4. R. I. Hogrefe, A. P. McCaffrey, L. U. Borozdina, E. S. McCampbell, and M. M. Vaghefi, *Nucleic Acids Res.*, **21**, 4739 (1993).
5. H. C. Kolb, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2735 (1992).
6. E. W. Collington, H. Finch, and I. J. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 681 (1985).
7. K. C. Nicolaou, S. Ninkovic, F. Sarabia, D. Vourloumis, Y. He, H. Vallberg, M. R. V. Finlay, and Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7974 (1997).
8. J. C. Craig and E. T. Everhart, *Synth. Commun.*, **20**, 2147 (1990).
9. P. M. F. M. Bastiaansen, R. V. A. Orrû, J. B. P. A. Wijnberg, and A. de Groot, *J. Org. Chem.*, **60**, 6154 (1995).
10. G. Stork and P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 4462, 4464 (1968); C. L. Liotta and H. P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250 (1974).
11. M. Tandon and T. P. Begley, *Synth. Commun.*, **27**, 2953 (1997).
12. J. Farras, C. Serra, and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 327 (1998).
13. L. A. Carpino and A. C. Sau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 514 (1979).
14. R. F. Newton, D. P. Reynolds, M. A. W. Finch, D. R. Kelly, and S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 3981 (1979).
15. A. Kawai, O. Hara, Y. Hamada, and T. Shiari, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6331 (1988).
16. E. J. Corey, J. W. Ponder, and P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 137 (1980).
17. D. R. Kelly, S. M. Roberts, and R. F. Newton, *Synth. Commun.*, **9**, 295 (1979).
18. S. A. King, B. Pipik, A. S. Thompson, A. DeCamp, and T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4563 (1995).
19. K. C. Nicolaou and S. E. Webber, *Synthesis*, 453 (1986).
20. S. Masamune, L. D.-L. Lu, W. P. Jackson, T. Kaiho, and T. Toyoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5523 (1982).
21. E. M. Carreira and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8106 (1995).
22. H. Wetter and K. Oertle, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5515 (1985).
23. J.-E. Nyström, T. D. McCanna, P. Helquist, and R. S. Iyer, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5393 (1985).
24. M. C. Pirrung, S. W. Shuey, D. C. Lever, and L. Fallon, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1345 (1994).

25. M. Seki, K. Kondo, T. Kuroda, T. Yamanaka, and T. Iwasaki, *Synlett*, 609 (1995).
26. J. D. White, J. C. Amedio, Jr., S. Gut, and L. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **54**, 4268 (1989).
27. W. Zhang and M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1177 (1992).
28. D. Crich and F. Hermann, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3385 (1993).
29. E. J. Thomas and A. C. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 992 (1987).
30. R. F. Cunico and L. Bedell, *J. Org. Chem.*, **45**, 4797 (1980).
31. F. Franke and R. D. Guthrie, *Aust. J. Chem.*, **31**, 1285 (1978).
32. R. Baker, W. J. Cummings, J. F. Hayes, and A. Kumar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1237 (1986).
33. M. J. Robins, V. Samano, and M. D. Johnson, *J. Org. Chem.*, **55**, 410 (1990).
34. S. F. Martin, J. A. Dodge, L. E. Burgess, and M. Hartmann, *J. Org. Chem.*, **57**, 1070 (1992).
35. J. Otera and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5743 (1986).
36. Y. Guindon, C. Yoakim, and H. E. Morton, *J. Org. Chem.*, **49**, 3912 (1984).
37. B. W. Metcalf, J. P. Burkhart, and K. Jund, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 35 (1980).
38. S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, and R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 8117 (1987).
39. T. Nakaba, M. Fukui, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2219, 2223 (1988).
40. R. J. Batten, A. J. Dixon, R. J. K. Taylor, and R. F. Newton, *Synthesis*, 234 (1980).
41. N. Tsukada, T. Shimada, Y. S. Gyoung, N. Asao, and Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **60**, 143 (1995).
42. T. Hanamoto, T. Hayama, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6329 (1987).
43. B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, and H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 705 (1985).
44. N. S. Wilson and B. A. Keay, *J. Org. Chem.*, **61**, 2918 (1996).
45. C. Prakash, S. Saleh, and I. A. Blair, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 19 (1989).
46. Y. Torisawa, M. Shibasaki, and S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2607 (1983).
47. G. Kim, M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, and G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 30 (1993).
48. V. Bou and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 567 (1990).
49. L. L. H. de Fallois, J.-L. Décout, and M. Fontecave, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9479 (1995).
50. E. J. Corey and G. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **57**, 1028 (1992).
51. A. S.-Y. Lee, H.-C. Yeh, and M.-H. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6891 (1995).
52. E. J. Corey and K. Y. Ki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2289 (1992).
53. K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, and X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7935 (1992).
54. A. S. Pilcher, D. K. Hill, S. J. Shimshock, R. E. Waltermire, and P. DeShong, *J. Org. Chem.*, **57**, 2492 (1992); S. J. Shimshock, R. E. Waltermire, and P. Deshong, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8791 (1991).
55. R. Hunter, B. Bartels, and J. F. Michael, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1095 (1991).

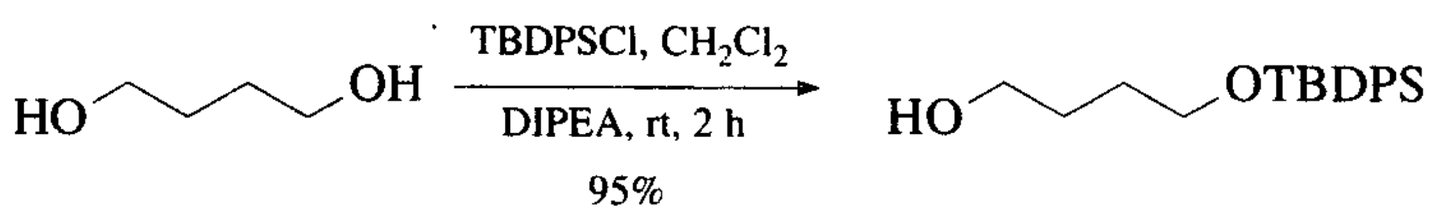
56. J. Feixas, A. Capdevila, and A. Guerrero, *Tetrahedron*, **50**, 8539 (1994).
57. R. S. Varma, J. B. Lamture, and M. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3029 (1993).
58. J. F. Cormier, M. B. Isaac, and L.-F. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 243 (1993).
59. J. N. Glushka and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **205**, 305 (1990).
60. E. F. J. De Vries, J. Brussee, and A. van der Gen, *J. Org. Chem.*, **59**, 7133 (1994).
61. A. DattaGupta, R. Singh, and V. K. Singh, *Synlett*, 69 (1996).
62. A. R. Vaino and W. A. Szarek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2351 (1996).
63. A. S. Kende, K. Liu, I. Kaldor, G. Dorey, and K. Koch, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8258 (1995).
64. S.-i. Kawahara, T. Wada, and M. Sekine, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9461 (1996).
65. T. Oriyama, M. Oda, J. Gono, and G. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2027 (1994).
66. S.-i. Kawahara, T. Wada, and M. Sekine, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 509 (1996).
67. P. F. Cirillo and J. S. Panek, *J. Org. Chem.*, **55**, 6071 (1990).
68. T. J. Barton and C. R. Tully, *J. Org. Chem.*, **43**, 3649 (1978).
69. A. D. Cort, *Synth. Commun.*, **20**, 757 (1990).
70. R. W. Frieser and L. A. Trimble, *J. Org. Chem.*, **61**, 1165 (1996).
71. J. D. White and M. Kawasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4991 (1990).
72. L. F. Tietze, C. Schneider, and A. Grote, *Chem.—Eur. J.*, **2**, 139 (1996).
73. G. Maiti and S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 495 (1997).
74. J. Muzart, *Synthesis*, 11 (1993); S. Chandrasekhar, P. K. Mohanty, and M Takhi, *J. Org. Chem.*, **62**, 2628 (1997).
75. K. Tanemura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2997 (1992); K. Tanemura, T. Suzuki and T. Horaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67** 290 (1994).
76. A. B. Smith, III, Y. Qiu, D. R. Jones, and K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12011 (1995).
77. P. R. Ashton, R. Königer, J. F. Stoddart, D. Alker, and V. D. Harding, *J. Org. Chem.*, **61**, 903 (1996).
78. J. S. Davies, L. C. L. Higginbotham, E. J. Tremeer, C. Brown, and R. S. Treadgold, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3043 (1992).
79. J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Quesnelle, S. Daignault, and Y. Guindon, *J. Org. Chem.*, **53**, 2602 (1988).
80. S. Mabic and J.-P. Lepoittevin, *Synlett*, 851 (1994).

叔丁基二苯基硅醚(TBDPS－OR):t-$BuPh_2SiOR$(表1)

在酸性水解条件下 TBDPS 保护基比 TBDMS 更加稳定(约 100 倍),而 TBDPS 保护基对碱的稳定性比 TBDMS 要差。TBDPS 保护基对许多与 TBDMS 保护基不相容的试剂显现出比 TBDMS 基团更好的稳定性。TBDMS 基团在酸性条件下不易迁移。[1] TBDPS 醚对 K_2CO_3/CH_3OH,对 9*M* 氨水、60℃、2h;对 $NaOCH_3$(cat.)/CH_3OH、25℃、24h 均稳定。该醚对 80% 乙酸稳定,后者可用于脱除醚中 TBDMS,三苯甲基,四氢吡喃保护基也对 HBr/AcOH,12℃,2min;对 25% ~75% 甲

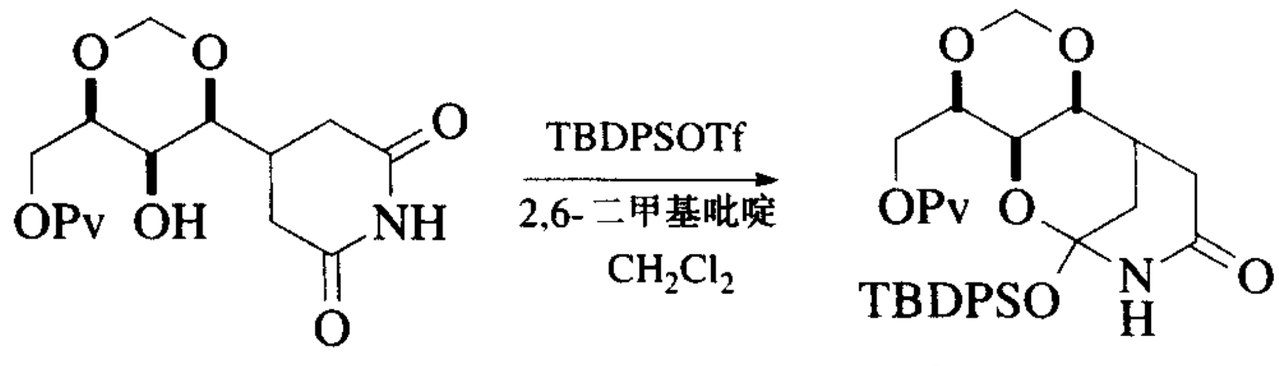
酸,25℃,2h~6h;以及50%三氟乙酸,25℃,15min(脱除缩醛的条件)稳定。

保护

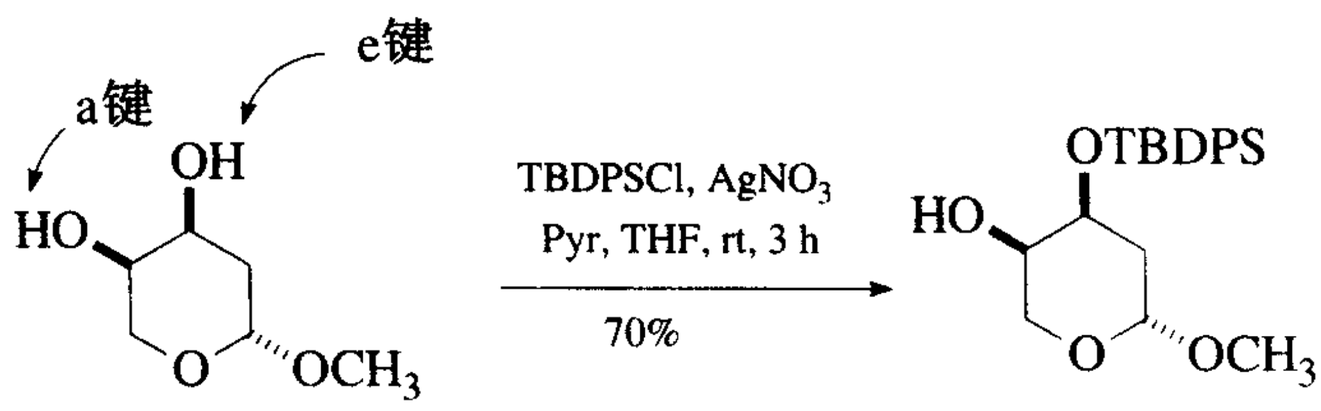
1. TBDPSCl,咪唑,DMF,rt。[2] 这些是用于引入该保护基的原始条件,同时也是最广泛使用的方法。
2. TBDPSCl,DMAP,Pyr。[3] 在这些条件下,伯醇羟基能够选择性地得到硅醚化保护。
3. TBDPSCl,聚乙烯基吡啶,HMPT,CH_2Cl_2。[4]
4. TBDPSCl,DMAP,三乙胺,CH_2Cl_2。[5] 这种组合试剂在伯醇和仲醇存在下能够选择性地保护伯醇羟基。
5. 

Ref. 6

6. TBDPSCl,NH_4NO_3,DMF,产率72%~96%[7]
7. TBDPSOTf,2,6-二甲基吡啶,CH_2Cl_2。[8]



8. TBDPSCl,$AgNO_3$,Pyr,THF,rt,3h,产率70%。[9] 加入$AgNO_3$会加快硅醚化的反应速度。



去保护

1. $Bu_4N^+F^-$,THF,25℃,1h~5h,产率大于90%。[2]
2. 3% HCl甲醇溶液,25℃,3h,产率71%,[1] 在苯甲酰保护的糖中,该方法干净地脱除保护基而不会引起酰基迁移。[10]
3. 5*N* NaOH,EtOH,25℃,7h,产率93%。[1] TBDMS醚稳定。[11]
4. 10% KOH,CH_3OH。[12]

5. Pyr · HF, THF。[13]
6. Amberlite 26 F^-形式。[4]
7. HF, CH_3CN。[14]
8. K_2O, DMSO, 18-冠-6。[1]
9. $LiAlH_4$ 导致 TBDPS 基团的脱除，但通常 TBDPS 醚不受 $LiAlH_4$ 的影响。[15,16]

10. NaH, HMPA, 0℃, 5min；水，产率 83% ~84%。[17] 这些条件在叔丁基二甲基硅醚 存在下选择性脱除 TBDPS 保护基。
11. $NH_4^+F^-$。[18]
12. 氧化铝。[19]
13. $BF_3 \cdot Et_2O$, 4-甲氧基水杨醛。[20] 脱除苯乙醇、炔丙醇、苄醇、薄荷醇和苯酚上的 TBDPS 保护基的相对速率分别为 20min、45min、1.5h、5h 和 8h。

1. Y. Torisawa, M. Shibasaki, and S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2607 (1983); W. W. Wood and A. Rashid, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1933 (1987).
2. S. Hanessian and P. Lavallee, *Can. J. Chem.*, **53**, 2975 (1975); *idem, ibid.*, **55**, 562 (1977).
3. R. E. Ireland and D. M. Obrecht, *Helv. Chim. Acta.*, **69**, 1273 (1986); D. M. Clode, W. A. Laurie, D. McHale, and J. B. Sheridan, *Carbohydr. Res.*, **139**, 161 (1985).
4. G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, and C. Tomasihi, *Chem. Ind. (London)*, 643 (1983).
5. S. K. Chaudhary and O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, 99 (1979); Y. Guindon, C. Yoakim, M. A. Bernstein, and H. E. Morton, *ibid.*, **26**, 1185 (1985).
6. F. Freeman and D. S. H. L. Kim, *J. Org. Chem.*, **57**, 1722 (1992).
7. S. A. Hardinger and N. Wijaya, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3821 (1993).
8. P. A. Grieco, K. J. Henry, J. J. Nunes, and J. E. Matt, Jr., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 368 (1992).
9. R. K. Bhatt, K. Chauhan, P. Wheelan, R. C. Murphy, and J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5050 (1994).
10. E. M. Nashed and C. P. J. Glaudemans, *J. Org. Chem.*, **52**, 5255 (1987).
11. S. Hatakeyama, H. Irie, T. Shintani, Y. Noguchi, H. Yamada, and M. Nishizawa, *Tetrahedron*, **50**, 13369 (1994).
12. A. A. Malik, R. J. Cormier, and C. M. Sharts, *Org. Prep. Proced. Int.*, **18**, 345 (1986).
13. K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, and N. A. Petasis, *J. Org. Chem.*, **44**, 4011

(1979); K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, and M. R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1222 (1981).
14. Y. Ogawa, M. Nunomoto, and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **51**, 1625 (1986).
15. B. Rajashekhar and E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.*, **50**, 5480 (1985).
16. J. C. McWilliams and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8378 (1994).
17. M. S. Shekhani, K. M. Khan, K. Mahmood, P. M. Shah, and S. Malik, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1669 (1990).
18. W. Zhang and M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1177 (1992).
19. J. Feixas, A. Capdevila, and A. Guerrero, *Tetrahedron*, **50**, 8539 (1994).
20. S. Mabic and J. P. Lepoittevin, *Synlett*, 851 (1994).

三苄基硅醚:$ROSi(CH_2C_6H_5)_3$(表1)

三对甲基苄基硅醚:$ROSi(CH_2C_6H_4-CH_3)_3$

在前列腺素合成的中间体中为了控制C(10,11)-双键环氧化的立体化学,许多保护基团用于C(15)羟基的保护。三苯硅醚的环氧化生成88%的α-环氧化产物;三对甲苄基硅醚的环氧化选择性较差。[1]

保护

1. $ClSi(CH_2C_6H_4-p\text{-}Y)_3$(Y=H或者$CH_3$),DMF,2,6-二甲基吡啶,-20℃,24h~36h,产率90%~100%。[1]

去保护

1. AcOH,THF,水(3:1:1),26℃,6h→45℃,3h,产率85%。

1. E. J. Corey and H. E. Ensley, *J. Org. Chem.*, **38**,3187(1973).

三苯基硅醚(TPS-OR):$ROSiPh_3$

在碱性条件下,TPS的稳定性与TMS近似,但对酸水解的稳定性比TMS基团高出400倍。[1]

保护

1. Ph_3SiCl,Pyr。[2]
2. Ph_3SiBr,Pyr,-40℃,15min。[3]
3. Ph_3SiH,cat。[4]

去保护

1. AcOH-H_2O-THF(3:1:1),70℃,3h,产率70%。[3]

2. $Bu_4N^+F^-$。[5]
3. NaOH,EtOH。[2]
4. HCl。[6]
5. HF－Pyr, THF,rt,产率99%。[7]

1. L. H. Sommer, *Stereochemistry, Mechanism and Silicon: An Introduction to the Dynamic Stereochemistry and Reaction Mechanisms of Silicon Centers*, McGraw-Hill, New York, 1965, p. 126.
2. S. A. Barker, J. S. Brimacombe, M. R. Harnden, and J. A. Jarvis, *J. Chem Soc.*, 3403 (1963).
3. H. Nakai, N. Hamanaka, H. Miyake, and M. Hayashi, *Chem Lett.*, 1499 (1979).
4. E. Lukevics and M. Dzintara, *J. Organomet. Chem.*, **271**, 307 (1984); L. Horner and J. Mathias, *J. Organomet. Chem.*, **282**, 175 (1985).
5. K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, and G.-i. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3827 (1986).
6. R. G. Neville, *J. Org. Chem.*, **26**, 3031 (1961).
7. A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, and S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2801 (1996).

二苯甲基硅醚(DPMS－OR):$Ph_2MeSiOR$

DPMS 基团的稳定性介于 TMS 和 TES(三乙基硅)基团之间。该基团对碱、酸、BuLi、$LiAlH_4$、氯铬酸吡啶盐、二铬酸吡啶和 CrO_3/吡啶不稳定,而对 Grignard 试剂、Wittig 试剂、间氯过氧化苯甲酸和柱层析硅胶稳定。[1]

保护

1. $Ph_2MeSiCl$,DMF,咪唑,产率83%～92%。[1]

去保护

1. 该基团可用中等强酸、氟离子或者碱去保护。[1]
2. NaN_3,DMF,40℃,产率80%～93%。[2]
3. 254nm 光解,CH_3OH,CH_2Cl_2,菲,产率51%～84%。这些条件对烯丙基醇和苯甲醇有选择性。没有菲的参与,TBDMS 醚也能脱除保护。[3]

1. S. E. Denmark, R. P. Hammer, E. J. Weber, and K. L. Habermas, *J. Org. Chem.*, **52**, 165(1987).

2. S. J. Moner, D. M. Parry, and S. M. Roberts, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 381 (1989).
3. O. Piva, A. Amougay, and J. -P. Pete, *Synth. Commyn.*, **25**,219(1995).

二叔丁基甲基硅醚(DTBMS-OR):$(t\text{-Bu})_2MeSiOR$

保护

1. $DTBMSClO_4$,MeCN,Pyr,产率100%。[1]
2. DTBMSOTf,2,6-二甲基吡啶,DMAP,70℃,产率87%。[2,3]

去保护

1. $BF_3 \cdot Et_2O$,CH_2Cl_2;$NaHCO_3$,H_2O,0℃,30min,产率94%。CsF的DMSO溶液不能脱除该保护基。[1]
2. 49% HF水溶液,$MeNO_2$,0℃,24h,产率30%[2]

1. T. J. Barton and C. R. Tully, *J. Org. Chem.*, **43**, 3649 (1978).
2. K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsari, Y. Naniwa, and F. De Riccardis, *Chem.—Eur. J.*, **1**, 467 (1995).
3. R. S. Bhide, B. S. Levison, R. B. Sharma, S. Ghosh, and R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 671 (1986).

三(三甲基硅基)硅醚:$[(CH_3)_3Si]_3SiOR$

保护

$[(CH_3)_3Si]_3SiCl$,CH_2Cl_2,DMAP,产率70% ~97%。[1]

去保护

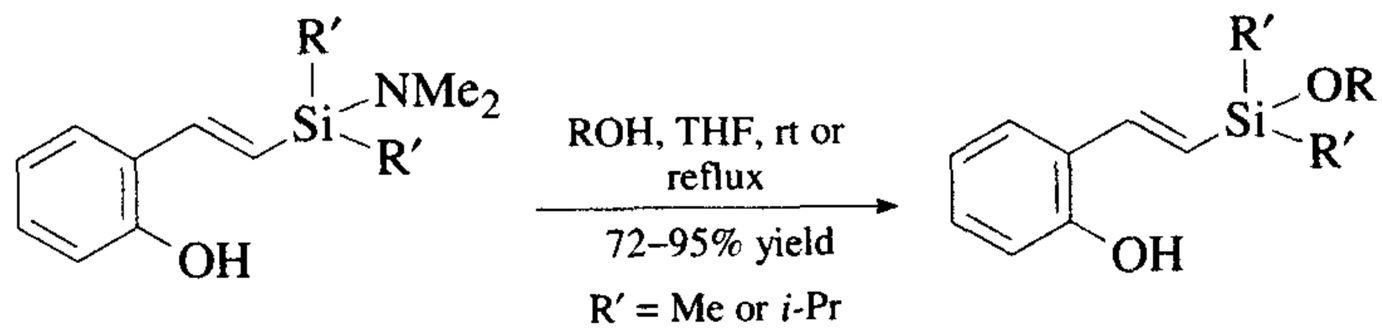
1. TBAF,THF。[2]
2. 光解,MeOH,CH_2Cl_2,产率62% ~95%。[1]

该醚对Grignard试剂和Wittig试剂;Jones试剂氧化;KF/18-冠-6;CsF和能脱去大部分硅醚基团的强酸条件(TsOH,HCl)是稳定的。它对烷基锂或者$LiAlH_4$不稳定。

1. M. A. Brook, C. Gottardo, S. Balduzzi, and M. Mohamed, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6997 (1997).
2. K. J. Kulicke and B. Giese, *Synlett*, 91 (1990).

2-羟基苯乙烯基-二甲基硅醚(HSDMS-OR)和2-羟基苯乙烯基-二异丙基硅醚(HSDIS-OR)

保护[1]



去保护[1]

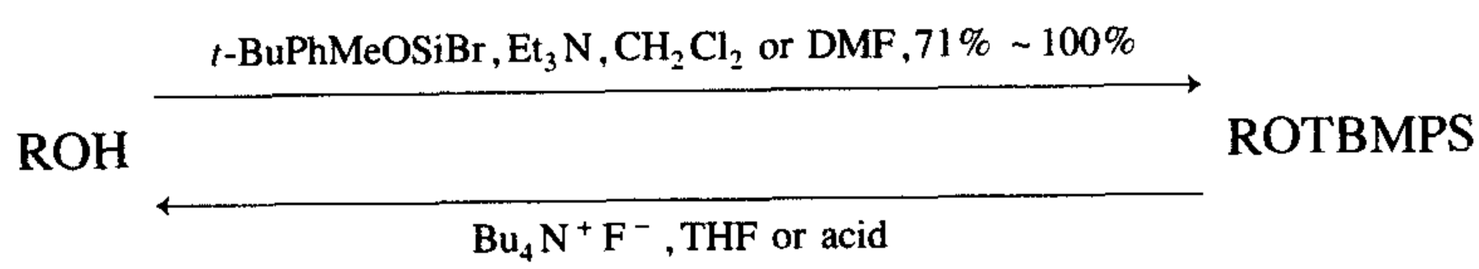
1. 在254nnm光解,rt, 30min, CH_3CN,产率75% ~92%

1. M. C. Pirrung and Y. R. Lee, *J. Org. Chem.*, **58**,6961(1993).

叔丁基甲氧基苯基硅醚(TBMPS-OR):*t*-Bu(CH_3O)PhSiOR

TBMPS基团对氟离子比TBDMS或者TBDPS基团更敏感,在后两者共存时,氟离子选择性地脱除TBMPS。TBMPS对0.01M$HClO_4$比TBDMS稳定140倍,因而能够选择性地水解TBDMS保护基。TBMPS在DMF溶剂中能够很好地保护伯、仲、叔羟基。当CH_2Cl_2为溶剂时能够选择性地保护伯羟基。主要问题是将该基团引入手性分子后,差向异构导致NMR的解析复杂化。

保护/脱保护[1]



1. Y. Guindon, R. Fortin, C. Yoakim, and J. W. Gillard, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4717 (1984); J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Quesnelle, S. Daignault, and Y. Guindon, *J. Org. Chem.*, **53**, 2602 (1988).

叔丁氧基二苯基硅醚(DPTBOS－OR):$Ph_2(t\text{-}BuO)SiOR$

DPTBOS 保护基是另一个价廉且与 TBDMS 相似具有稳定性的保护基。

保护

1. DPTBOSCl,TEA,CH_2Cl_2,rt,产率98%。[1]

去保护

1. 0.01M$HClO_4$。[2]
2. TBAF。[2]
3. $Na_2S \cdot 9H_2O$,EtOH,rt,12h～72h,产率70%～100%。[3] TBDMS 醚对这些条件稳定。

1. L. F. Tietze, C. Schneider, and A. Grote, *Chem.—Eur. J.*, **2**, 139 (1996).
2. J. W. Gillard, R. Fortin, H. E. Morton, C. Yoakim, C. A. Quesnelle, S. Daignault, and Y. Guindon, *J. Org. Chem.*, **53**, 2602 (1988).
3. T. Schmittberger and D. Uguen, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7445 (1995).

硅醚转化为其它形式的官能团

不经过脱保护,而直接将一个保护基转变为另一个功能基团是一个十分有价值的方法,硅醚化保护的醇不经过先脱保护成羟基就可以直接转化为醛,[1,2] 酮,[3] 溴化物,[4] 乙酸酯,[5] 醚。[6]

1. G. A. Tolstikov, M. S. Miftakhov, N. S. Vostrikov, N. G. Komissarova, M. E. Adler, and O. Kuznetsov, *Zh. Org. Khim.*, **24**, 224 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**: 7162c (1989).
2. I. Mohammadpoor-Baltork and S. Pouranshirvani, *Synthesis*, 756 (1997).
3. F. P. Cossio, J. M. Aizpurua, and C. Palomo, *Can. J. Chem.*, **64**, 225 (1986).
4. H. Mattes and C. Benezra, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1697 (1987); S. Kim and J. H. Park, *J. Org. Chem.*, **53**, 3111 (1988); J. M. Aizpurua, F. P. Cossio, and C. Palomo, *J. Org. Chem.*, **51**, 4941 (1986).
5. S. J. Danishefsky and N. Mantlo, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8129 (1988); B. Ganem and V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.*, **39**, 3728 (1974); S. Kim and W. J. Lee, *Synth. Commun.*, **16**, 659 (1986); E.- F. Fuchs and J. Lehmann, *Chem. Ber.*, **107**, 721 (1974).
6. D. G. Saunders, *Synthesis*, 377 (1988).

酯

参见第五章有关成酯保护羧酸部分。

甲酸酯:ROCHO(表2)

保护

1. 85% HCOOH,60℃,1h,产率93%。[1] 该方法用于选择性保护吡喃糖苷中的伯羟基。[2]
2. 70% HCOOH,催化量 $HClO_4$,50℃~55℃,产率良好。[3]
3. $CH_3COOCHO$,Pyr,-20℃,产率80%~100%。[4,5,6]
4. $Me_2N^+=CHOBzCl^-$,Et_2O,过夜,稀 H_2SO_4,产率60%~96%。[7]
5. HCO_2H,$BF_3\cdot 2MeOH$,产经90%。[8]
6. 甲酸乙酯,$Ce(SO_4)_2$/硅胶,回流0.5h~24h,产率90%~100%。[9]

去保护

1. $KHCO_3$,H_2O,MeOH,20℃,3天。[3]
2. 稀氨,pH 11.2,22℃,产率62%。[10] 在乙酸酯(MeOH,回流)或者苯甲酸酯(稀 NH_3)[10]存在下,甲酸酯能够选择性地脱除。[5] 稀 NH_3 中甲酸酯比乙酸酯快100倍。[10]

1. H. J. Ringold, B. Löken, G. Rosenkranz, and F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 816 (1956).
2. L. X. Gan and R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, **206**, 65 (1990).
3. I. W. Hughes, F. Smith, and M. Webb, *J. Chem. Soc.*, 3437 (1949).
4. F. Reber, A. Lardon, and T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 45 (1954).
5. J. Žemlička, J. Beránek, and J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **27**, 2784 (1962).
6. For a review on acetic formic anhydride, see P. Strazzolini, A. G. Giumanini, and S. Cauci, *Tetrahedron*, **46**, 1081 (1990).
7. J. Barluenga, P. J. Campos, E. Gonzalez-Nuñez, and G. Asensio, *Synthesis*, 426 (1985).
8. M. Dymicky, *Org. Prep. Proced. Int.*, **14**, 177 (1982).
9. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 172 (1990).
10. C. B. Reese and J. C. M. Stewart, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1968).

苯甲酰甲酸酯

脱氧核苷3′-位羟基与苯甲酰甲酰氯反应制得相应的苯甲酰甲酸酯(无水

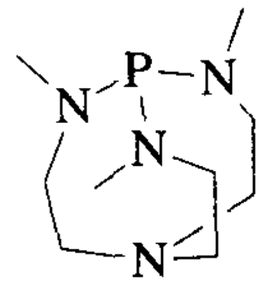
Pyr. 20℃,12h,产率86%);用吡啶水溶液脱除(20℃,12h,产率31%)。该条件下不脱除乙酸酯。[1]

1. R. L. Letsinger and P. S. Miller, *J. Am. Chem. soc.*, **91**,3356(1969)

乙酸酯(ROAc):CH_3CO_2R(表2)

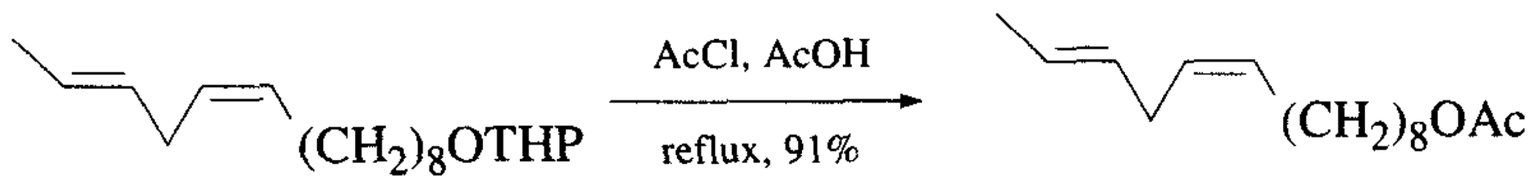
保护

1. Ac_2O,Pyr,20℃,12h,产率100%。[1] 这是引入乙酰基最常用的方法。低温下反应,伯醇选择性优于仲醇。[2] 叔醇在该条件下不能酰化。
2. CH_3COCl,25℃,16h,产率67% ~79%。[3]
3. CH_3COCl,CH_2Cl_2,甲基乙基吡啶,产率91%。伯醇与仲醇共存时,伯醇选择性乙酰化。该反应条件适用于其他多种酯。[4]
4. Ac_2O 或者 AcCl, Pyr., DMAP, 24℃ ~ 80℃, 1h ~ 40h, 产率 72% ~ 95%。[5] DMAP的使用使酰化速率增加10。[4] 该反应条件能酰化多种醇,包括三级醇。DMAP(4-*N*,*N*-二甲基胺基吡啶)作为催化剂增加各种酯的酯化速率,但对象季戊酸酐等具有空间位阻的酐无效。亚膦酰胺 i[6] (产率48% ~99%)和 Bu_3P[7] 已被用于乙酰化和苯甲酰化的催化剂。



i

5. $AcOC_6F_5$,Et_3N,DMF,80℃,12h ~60h,产率72% ~95%。[8] 该试剂在醇和胺存在下选择性地与胺反应(25℃,无 Et_3N),形成 *N*-乙酰基衍生物,产率80% ~90%。
6. 直接将醇的THP保护基转化为乙酰基是可能的,因此避免了脱保护步骤。[9]

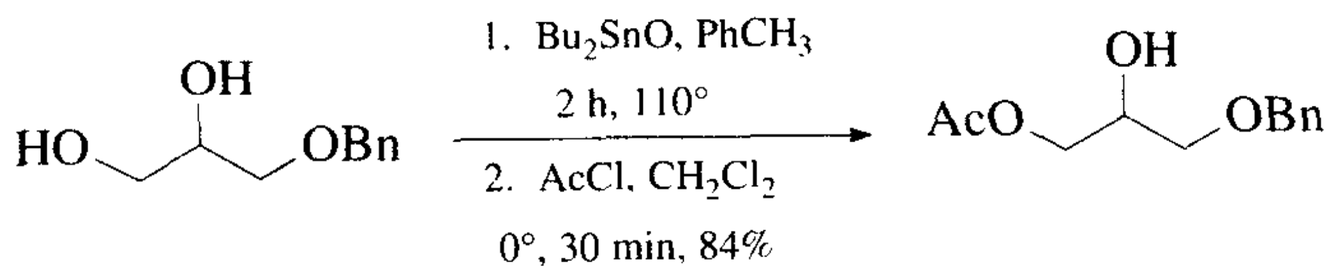


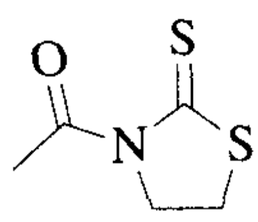
7. Ac-咪唑，$PtCl_2(C_2H_4)$，23℃，0.5h～144h，产率51%～87%[10]。Pt(Ⅱ)作为催化吡啶醇 $C_5H_4N(CH_2)_nCH_2OH$ 的模板，通常，酰基咪唑并不是醇有效的酰化剂。
8. Ac_2O，CH_2Cl_2，15kbar(1.5GPa)，产率79%～98%[11] 这种高压条件也能将苯甲酰基和TBDMS基团引入高位阻的叔醇上。
9. AcOEt，Al_2O_3，75%～80%，24h，产率45%～69%。[12] 该方法对伯醇有选择性，而酚却不反应，$SiO_2 \cdot NaHSO_4$ 用作固体载体也很有效。[13]
10. α-w-二醇能高产率地单乙酰化。[14]

$$HOCH_2(CH_2)_NCH_2OH \xrightarrow[\substack{30\ h-1\ 周 \\ 60-90\%}]{AcOH,\ H_2SO_4,\ H_2O} AcOCH_2(CH_2)_NCH_2OH$$

用有机溶剂，比如环己烷/CCl_4，连续抽提能将单乙酰化产物分离。单乙酰化也可以在离子交换树脂[15]或者酸催化下[16]的酯交换来完成。

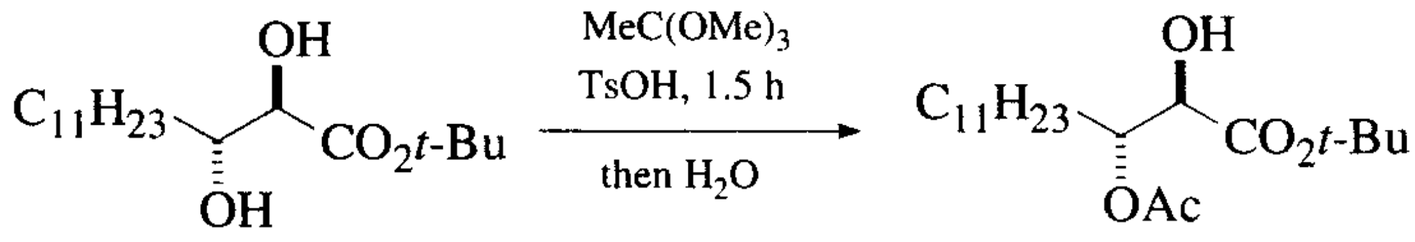
11. Ac_2O，$BF_3 \cdot Et_2O$，THF，0℃。[17] 该反应条件对许多亲核性羟基有好的化学选择性。酚存在下，醇被乙酰化。
12. $AcOCH_2CF_3$，猪胰脂肪酶，THF，60h，产率77%。[18] 这类酶方法可用于选择性地乙酰化各种碳水化合物中的伯羟基。碳水化合物的选择性酶促酰基化已有部分综述。[19]
13. $AcOCH_2CCl_3$，吡啶，猪胰脂肪酶，产率85%。[20] 这些研究验证了碳水化合物的选择性酰化，在一个反应中甘露糖的6-位酰化收率达85%。
14. $CH_2=C=O$，*T*-BuOK，THF，[21] 用此方法胆甾体的17α-羟基得以乙酰化。
15. Bu_2SnO，$PhCH_3$，110℃，2h；AcCl，CH_2Cl_2，0℃，30min，产率84%。[22]

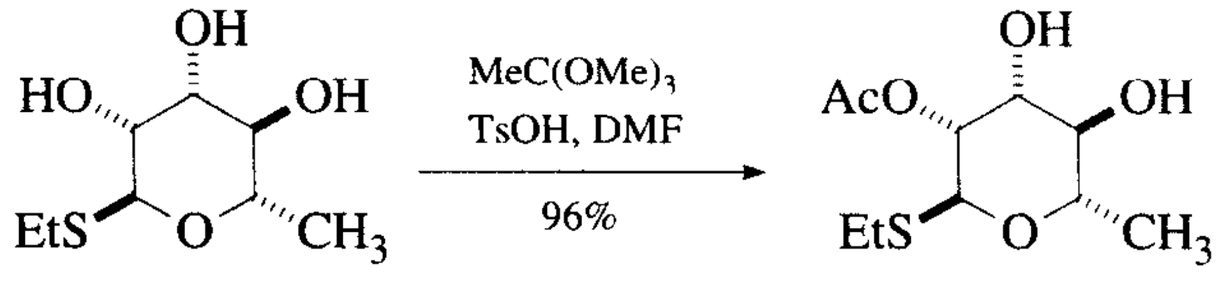


16. 

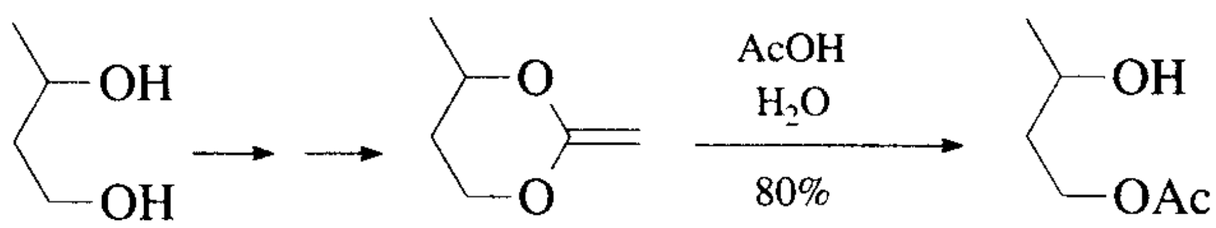
，NaH，产率93%。[23] 伯醇选择性酰化。

17. AcOH,TMSCl,产率81%。[24]
18. $Sc(OTf)_3$,AcOH,对硝基苯甲酸酐[25]或 $Sc(OTf)_3$,Ac_2O,产率66% ~ >95%。烯丙醇的产率较低;炔丙醇则有高的产率。用这种催化剂使酚能有效酰化,但比简单脂肪醇的产率低很多。[26] 对具有最小二交酯化的大环内酯化反应来说该方法优于其它大部分方法。
19. Ac_2O,$Sc(NTf_2)_3$,CH_3CN,0℃,1h,产率99%,该方法也适用于叔醇。[27,28]
20. 乙酸乙烯酯或者乙酸2-丙烯酯,甲苯,$Cp_2^*Sm(THF)_2$,rt,3h,产率88% ~ 99%。其它酯也能用此方法合成。[29]
21. Ac_2O,Cat. TMSOTf,CH_2Cl_2,0℃,0.5 ~ 60min,产率71% ~ 100%,这种试剂比 DMAP/Ac_2O 或者 $Sc(OTf)_3$/Ac_2O 活性更好。酚也能用此方法有效地酰化。[30]
22. 乙酸乙酯,$Ce(SO_4)_2$/硅胶,回流,产率91% ~99%。[31]
23. $Me(OMe)_3$,TsOH,1.5h,接着加水30min。[32]





当反应在 CH_3CN 中进行时,EtS 基能迁移至2-位。这是由于环锍盐的形成,最终在异头位引入乙酰基。

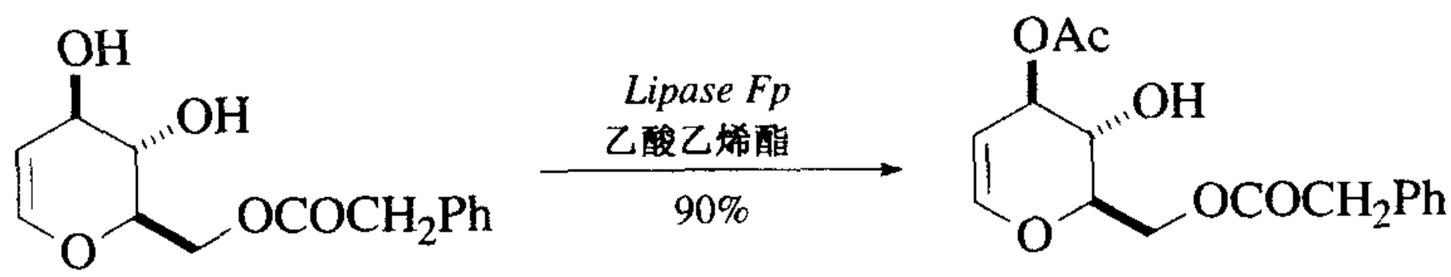
24. 

Ref. 34

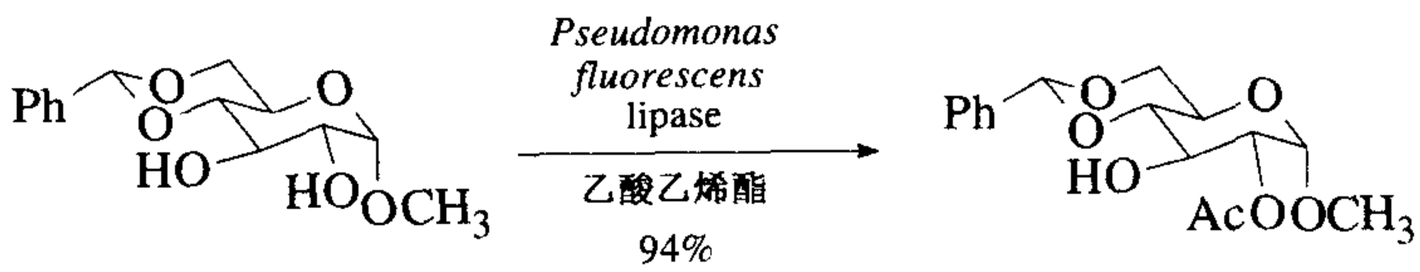
25. Ac_2O,Amberlyst 15,产率77%,这些反应条件导致先在氧上引入一个乙酰基,而不是在通常活泼的伯胺上。[35]
26. Ac_2O,cat. I_2,产率70% ~98%。[36]
27. 有许多使用生物催化剂选择性引入和脱除酯保护基的报导和综述。[37] 因此只有几个在保护基化学领域涉及到转化类型的实例得到说明以反映出在已在文献中提到的这种基本转化。对对称中间体进行选择性保护或者脱保护以生成过量单一对映体的方法也已广泛使用。

28. Amano 脂肪酶 *Fp*，乙酸乙烯酯，4h，产率 90%。[38] 该方法也用于选择性引入其它酯基，比如甲氧基乙酰，酚氧乙酰和苯乙酰基，而且产率高。

(a)

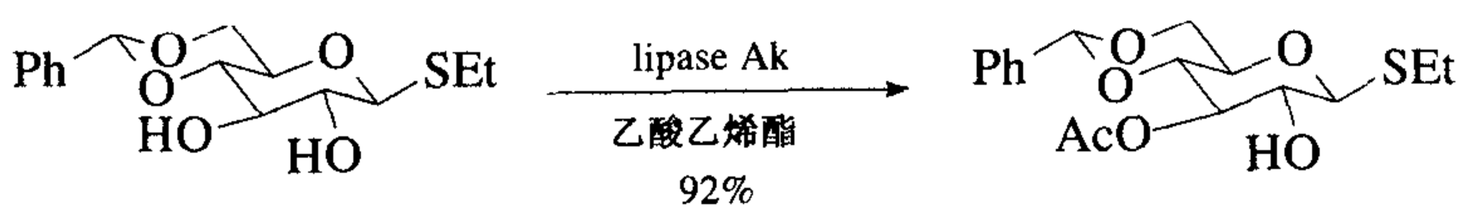


(b)



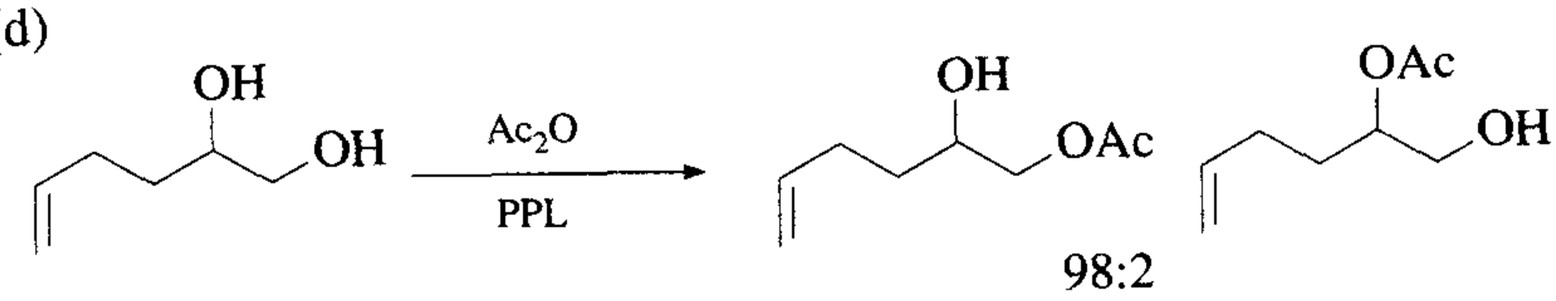
Ref. 39

(c)



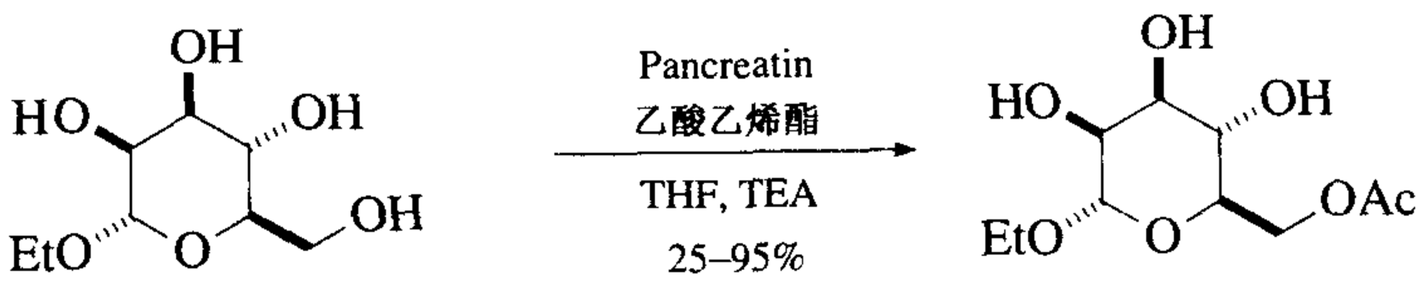
Refs. 40, 41

(d)



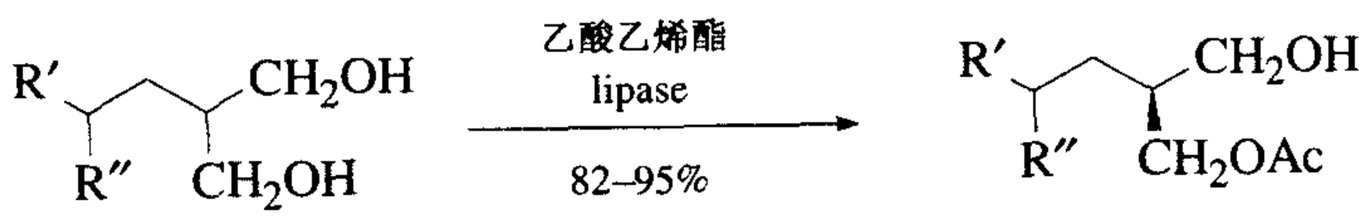
Ref. 42

(e)



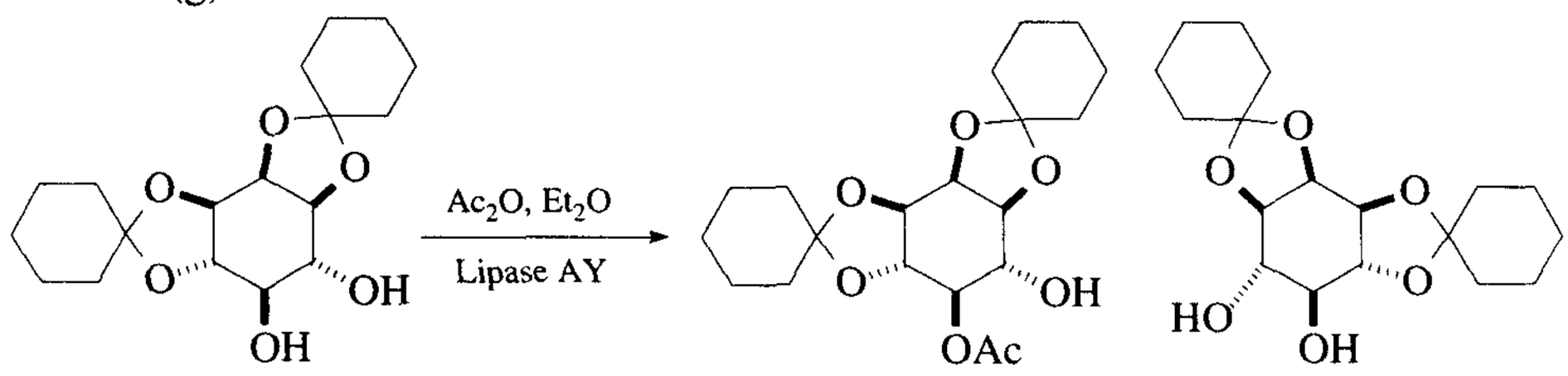
Ref. 43

(f)



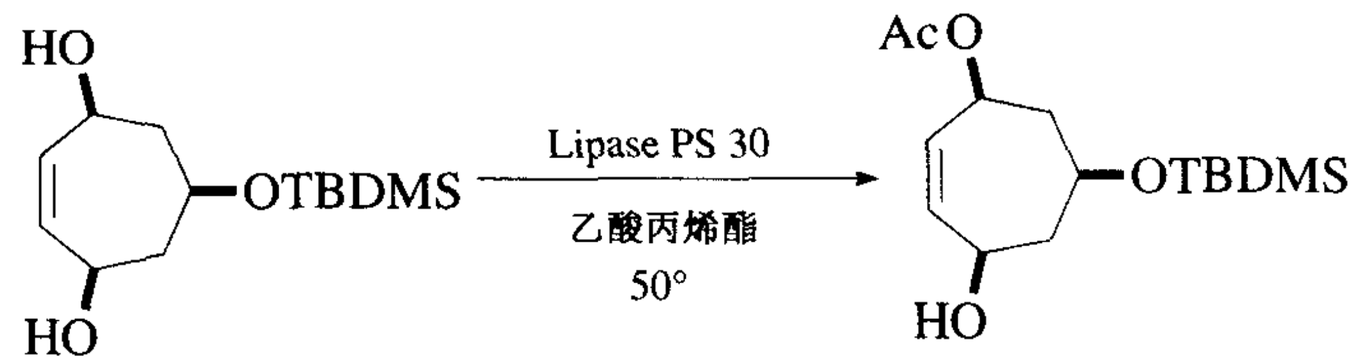
Ref. 44

(g)



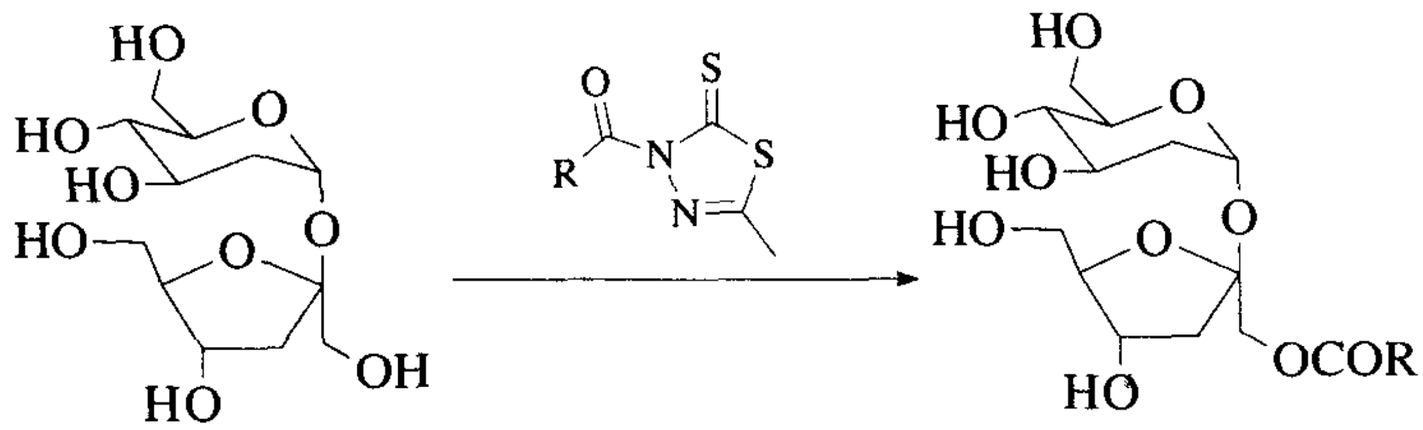
Ref. 45

(h)



Ref. 46

29.



Ref. 47

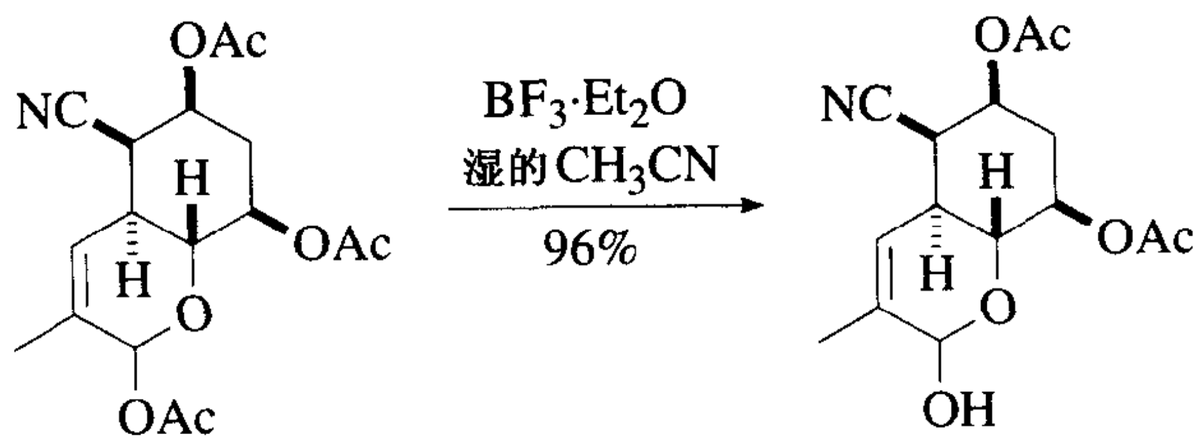
30. 酰基噻唑烷酮也对伯醇的选择性酰化(Ac,Pv,Bz)有效。[48]

31. Ac_2O,$CoCl_2$,产率60% ~100%。该方法不适用于叔醇。[49]

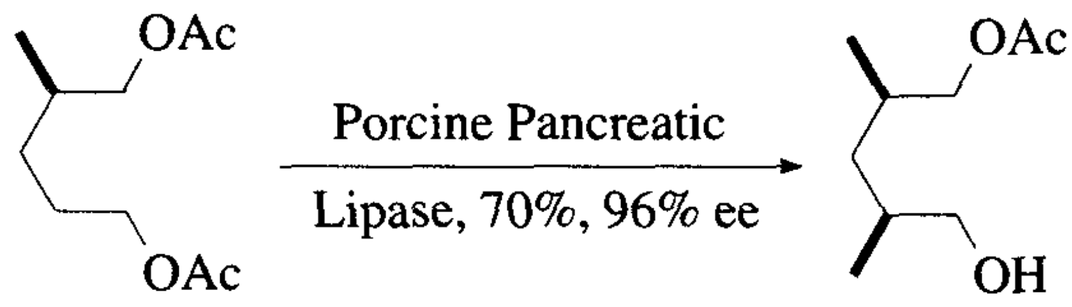
去保护

1. K_2CO_3,MeOH,H_2O,20℃,1h,产率100%。[50] 当催化量的NaOMe为碱用于甲醇溶液时,该方法也被称作Zemplén脱氧乙酰化反应。在这些条件下,乙酰基会迁移,但最近有报导减小溶剂极性(6:1 $CHCl_3$/MeOH而非MeOH)。[51] 酰基的迁移程度降低。
2. KCN,95% EtOH,20℃至回流,12h,产率93%。[52,53] 氰化钾是一个温和的酯交换催化剂,适用于对酸或者碱敏感的化合物。当用于乙酰化的1,2-二醇时,水解进行很慢直至第一个乙酰基脱除为止。[54]
3. 胍,EtOH,CH_2Cl_2,rt,产率85% ~100%。[55] 乙酰胺,苯甲酰基和季戊酰基在该条件下稳定。在乙酰基伯醇、仲醇酯和酚酯存在下,乙酰酚酯能够很好地被选择性脱除。

4. 50% NH_3,MeOH,20℃,2.5h,产率85%。[56] 在5′-位苯甲酰基存在下,胞嘧啶3′-位的乙酰基脱除。若反应时间延长至两天,氮原子上的苯甲酰基得以脱除。
5. Bu_3SnOMe,$ClCH_2CH_2Cl$,1h 产率77%。[57] 在多个乙酰基存在下,该反应选择性地脱除葡萄糖衍生物端头碳上的乙酰基。
6. $BF_3 \cdot Et_2O$,含水 CH_3CN,产率96%。[58]



7. DBU,苯,60℃,45h,产率47% ~97%。[59] 苯甲酰基在该条件下不能脱除。
8. Sm,I_2,MeOH,rt,3 ~60min,产率95% ~100%,叔醇不受影响,随着反应时间和温度的增加,苯甲酰基和碳酸酰基均能脱除。[60]
9. HBF_4,MeOH,23℃,48h,产率83%,在苯甲酰基团存在下,该体系脱除乙酰基。[61] HCl 的甲醇溶液也能使用。[62]
10. $LiEt_3BH$,THF,-78℃,2h,产率98%。[63] 在仲碳上存在乙酰基时端头碳上的乙酰基被选择性脱除。
11. 二锡烷,MeOH 或者 EtOH 在 $CHCl_3$,CH_2Cl_2,PhH 或者 THF 中,1,*w*-二乙酰基选择性脱保护,但随着链长度的增加,选择性降低。[64]
12. Bu_2SnO,甲苯,80℃ ~110℃,1.5h ~27h,产率15% ~92%。[65]
13. Mg,MeOH 或者 $Mg(OMe)_2$ 在甲醇中。在苯甲酰基和季戊酰基存在下,乙酰基脱除(产率76% ~96%)。[66] 脱除速率有如下次序:对硝基苯甲酰基 > 乙酰基 > 苯甲酰基 > 季戊酰基≫乙酰胺基。乙酸叔醇酯不能脱除。[67]
14. H_2O_2,$NaHCO_3$,THF,在对其它试剂易于水解的紫杉醇侧链存在下一个α-羰基乙酰基,即 C(10)上的乙酰基,被脱保护。[68]
15. H_2NNH_2,MeOH,产率92%。在直立的乙酸仲醇酯存在下,端头乙酸酯选择性脱除。[69]
16. 用酶脱保护十分有用。另一个优点是外消旋或者内消旋底物常常能够立体选择性地得到拼分。[70] 文献中有许多这样的例子。尽管乙酸酯在酶反应中是最常用的底物,其它脂肪酸的酯也得到了成功的应用。[37]



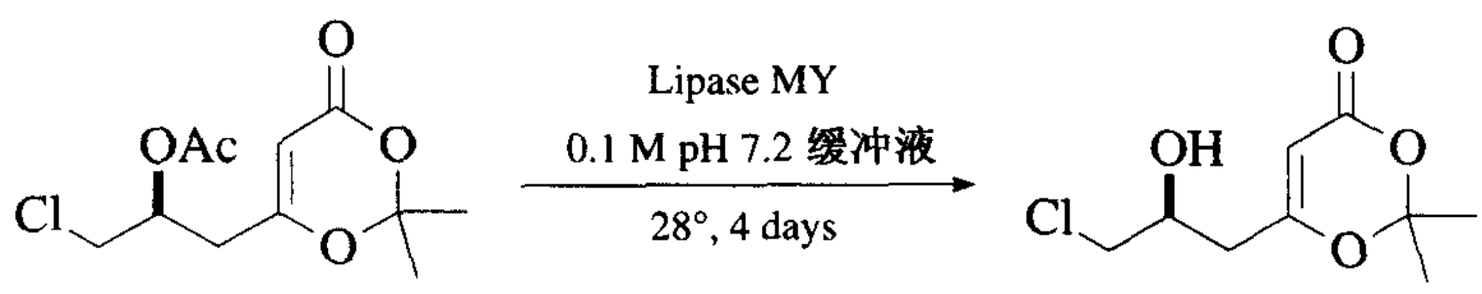
17. *Candida cylindracea*,磷酸盐缓冲液,pH 7,Bu_2O。[71] α-甲基过乙酰葡萄糖的6-位氧上的乙酰基选择性地脱除。猪胰脂肪酶也水解其它碳水化合物中的乙酰基。这些脂肪酶由于也能水解其它酯,因而并不专一水解乙酰基。一般来说,选择性依赖于酯和底物。[18]

18. $AcO(CH_2)_nOAc \xrightarrow[\text{pH 6.9 缓冲液}]{\text{PPL}} AcO(CH_2)_nOH$ 48–95%

n 越大，产率越低

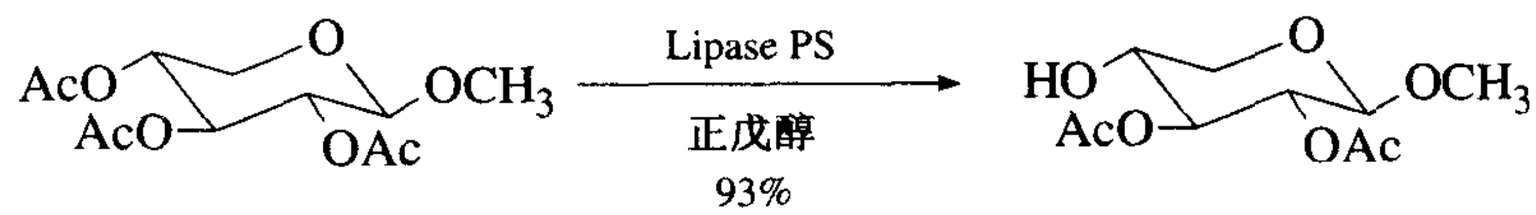
文献. 72

19.



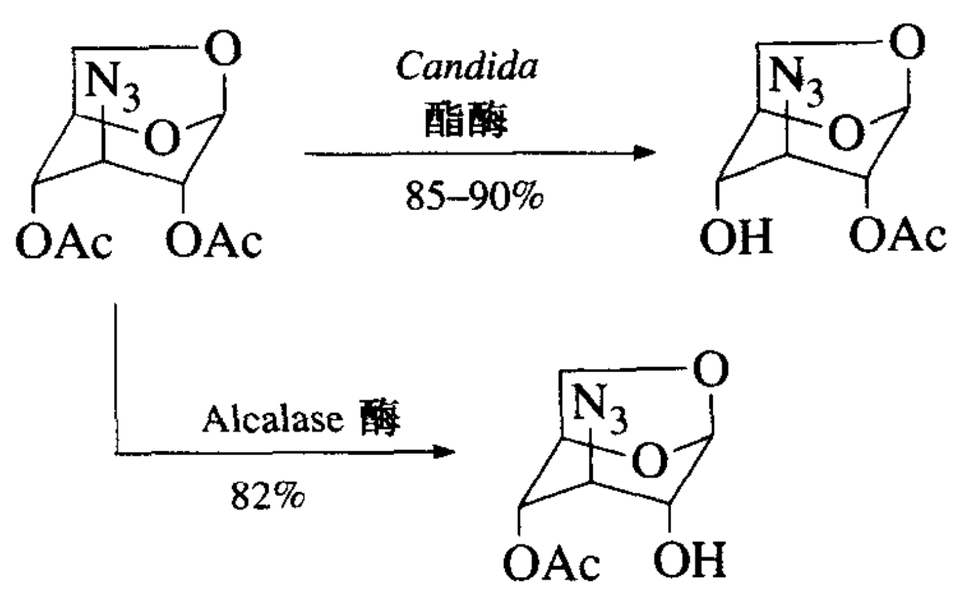
在这种情况下,化学方法不起作用。[73]

20.



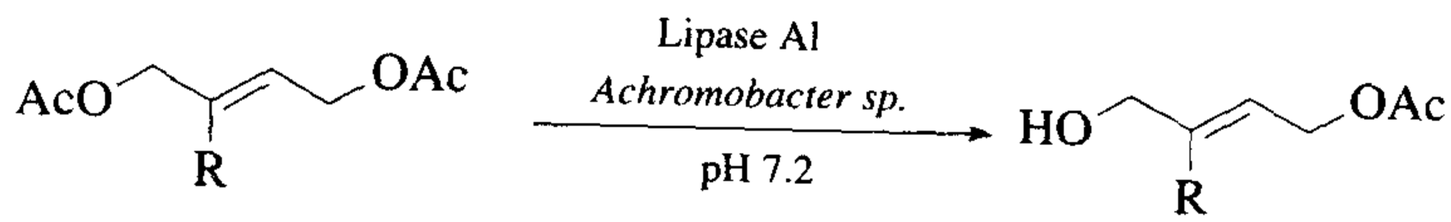
Ref. 74

21.



Ref. 75

22.



选择性依赖于R

Ref. 76

23. 胍,硝酸胍,MeOH,CH_2Cl_2,产率91% ~99%,这些反应条件也适用于 *N*-Troc 基团。四氯苯二甲酰亚胺,*N*-Fmoc 和 *O*-Troc 基团对该试剂不稳定。苯甲酰基被脱除,但速度要慢 20 倍。[77]

1. H. Weber and H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.*, **72**, 219 (1972); R. I. Zhdanov and S. M. Zhenodarova, *Synthesis*, 222 (1975).
2. G. Stork, T. Takahashi, I. Kawamoto, and T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8272 (1978).
3. D. Horton, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 1 (1973).
4. K. Ishihara, H. Kurihara, and H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **58**, 3791 (1993).
5. G. Höfle, W. Steglich, and H. Vorbrüggen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 569 (1978).
6. B. A. D'Sa and J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, **61**, 2963 (1996).
7. E. Vedejs and S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3358 (1993).
8. L. Kisfaludy, T. Mohacsi, M. Low, and F. Drexler, *J. Org. Chem.*, **44**, 654 (1979).
9. M. Jacobson, R. E. Redfern, W. A. Jones, and M. H. Aldridge, *Science*, **170**, 542 (1970).
10. J. C. Chottard, E. Mulliez, and D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3531 (1977).
11. W. G. Dauben, R. A. Bunce, J. M. Gerdes, K. E. Henegar, A. F. Cunningham, Jr., and T. B. Ottoboni, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5709 (1983).
12. G. H. Posner and M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5003 (1981); S. S. Rana, J. J. Barlow, and K. L. Matta, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5007 (1981).
13. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9102 (1989).
14. J. H. Babler and M. J. Coghlan, *Tetrahedron Lett.*, 1971 (1979).
15. T. Nishiguchi, S. Fujisaki, Y. Ishii, Y. Yano, and A. Nishida, *J. Org. Chem.*, **59**, 1191 (1994).
16. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9102 (1989).
17. Y. Nagao, E. Fujita, T. Kohno, and M. Yagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3202 (1981).
18. W. J. Hennen, H. M. Sweers, Y.-F. Wang, and C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **53**, 4939 (1988). See also E. W. Holla, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 220 (1989).
19. N. B. Bashir, S. J. Phythian, A. J. Reason, and S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2203 (1995).
20. M. Therisod and A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5638 (1986); H. M. Sweers and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6421 (1986).

21. J. N. Cardner, T. L. Popper, F. E. Carlon, O. Gnoj, and H. L Herzog, *J. Org. Chem.*, **33**, 3695 (1968).
22. F. Aragozzini, E. Maconi, D. Potenza, and C. Scolastico, *Synthesis*, 225 (1989). For a review of the use of Sn–O derivatives to direct regioselective acylation and alkylation, see S. David and S. Hanessian, *Tetrahedron*, **41**, 643 (1985).
23. S. Yamada, *J. Org. Chem.*, **57**, 1591 (1992).
24. R. Nakao, K. Oka, and T. Fukomoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1267 (1981).
25. I. Shiina and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 677 (1994); J. Izumi, I. Shiina, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 141 (1995).
26. K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, and H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **61**, 4560 (1996).
27. K. Ishihara, M. Kubota, and H. Yamamoto, *Synlett*, 265 (1996).
28. W. R. Roush and D. A. Barda, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8785 (1997).
29. Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, and S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 3088 (1996).
30. P. A. Procopiou, S. P. D. Baugh, S. S. Flack, and G. G. A. Inglis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2625 (1996); *idem, J. Org. Chem.*, **63**, 2342 (1998).
31. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 172 (1990).
32. M. Oikawa, A. Wada, F. Okazaki, and S. Kusumoto, *J. Org. Chem.*, **61**, 4469 (1996).
33. F. I. Auzanneau and D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.*, **212**, 13 (1991).
34. P. C. Zhu, J. Lin, and C. U. Pittman, Jr., *J. Org. Chem.*, **60**, 5729 (1995).
35. V. Srivastava, A.Tandon, and S. Ray, *Synth. Commun.*, **22**, 2703 (1992).
36. K. P. R. Kartha and R. A. Field, *Tetrahedron*, **53**, 11753 (1997).
37. (a) C.-S. Chen and C. J. Sih, "General Aspects and Optimization of Enantioselective Biocatalysis in Organic Solvents—The Use of Lipases," *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 695 (1989). (b) D. H. G. Crout and M. Christen, "Biotransformations in Organic Synthesis," *Mod. Synth. Methods*, **5**, 1 (1989). (c) H. G. Davies, R. H. Green, D. R. Kelly, and S. M. Roberts, *Biotransformations in Preparative Organic Chemistry: The Use of Isolated Enzymes and Whole Cell Systems,* Academic Press, New York, 1989. (d) M. Ohno and M. Otsuka, "Chiral Synthons by Ester Hydrolysis Catalysed by Pig Liver Esterase," *Org. React.*, **37**, 1 (1989). (e) C.-H. Wong, "Enzymatic Catalysts in Organic Synthesis," *Science*, **244**, 1145 (1989). (f) C. J. Sih and S. H. Wu, "Resolution of Enantiomers via Biocatalysis," *Top. Stereochem.*, **19**, 63 (1989). (g) N. Turner, "Recent Advances in the Use of Enzyme-Catalysed Reactions in Organic Synthesis," *Nat. Prod. Rep.*, **6**, 625 (1989). (h) L. Zhu and M. C. Tedford, "Applications of Pig Liver Esterases (PLE) in Asymmetric Synthesis," *Tetrahedron*, **46**, 6587 (1990). (i) A. M. Klibanov, "Asymmetric Transformations Catalysed by Enzymes in Organic Solvents," *Acc. Chem. Res.*, **23**, 114 (1990). (j) D. G. Drueckhammer, W. J. Hennen, R. L. Pederson, C. F. Barbas, III, C. M. Gautheron, T. Krach, and C.-H. Wong, "Enzyme Catalysis in Synthetic Carbohydrate Chemistry," *Synthesis*, 499 (1991). (k) W. Boland, C. Frössl, and M. Lorenz, "Esterolytic and Lipolytic Enzymes in Organic Synthesis," *Synthesis*, 1049 (1991). (l) S. David, C. Augé, and C. Gautheron, "Enzymic Methods in Preparative Carbohydrate Chemistry," *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **49**, 175 (1992). (m) H. Waldmann, "Enzymic Protecting Group Techniques," *Kontakte (Darmstadt)*, **2**, 33 (1991). (n) E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Grisenti, and A. Manzocchi, "The

Biocatalytic Approach to the Preparation of Enantiomerically Pure Chiral Building Blocks," *Chem. Rev.*, **92**, 1071 (1992). (o) L. Poppe and L. Novak, *Selective Biocatalysis: A Synthetic Approach,* VCH, Weinheim 1992. (p) K. Farber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin 1992. (q) A. Reidel and H. Waldmann, "Enzymic Protecting Group Techniques in Bioorganic Synthesis," *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **335**, 109 (1993). (r) H. Waldmann and D. Sebastian, "Enzymatic Protecting Group Techniques," *Chem. Rev.*, **94**, 911 (1994). (s) K. Drauz and H. Waldmann, Eds., *Enzyme Catalysis in Organic Chemistry: A Comprehensive Handbook,* VCH, Weinheim, 1995.

38. E. W. Holla, *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 113 (1990).
39. G. Iacazio and S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1099 (1993); M. J. Chinn, G. Iacazio, D. G. Spackman, N. J. Turner, and S. H. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 661 (1992).
40. I. Matsuo, M. Isomura, R. Walton, and K. Ajisaka, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8795 (1996).
41. J. J. Gridley, A. J. Hacking, H. M. I. Osborn, and D. Spackman, *Synlett*, 1397 (1997).
42. S. Ramaswamy, B. Morgan, and A. C. Oehlschager, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3405 (1990).
43. F. Theil and H. Schick, *Synthesis*, 533 (1991).
44. Y. Terao, M. Akamatsu, and K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 823 (1991).
45. L. Ling, Y. Watanabe, T. Akiyama, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1911 (1992).
46. C. R. Johnson, A. Golebiowski, T. K. McGill, and D. H. Steensma, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2597 (1991).
47. C. Chauvin and D. Plusquellec, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3495 (1991).
48. S. Yamada, *J. Org. Chem.*, **57**, 1591 (1992).
49. J. Iqbal and R. R. Srivastava, *J. Org. Chem.*, **57**, 2001 (1992).
50. J. J. Plattner, R. D. Gless, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8613 (1972).
51. B. Reinhard and H. Faillard, *Liebigs Ann. Chem.*, 193 (1994).
52. K. Mori, M. Tominaga, T. Takigawa, and M. Matsui, *Synthesis*, 790 (1973).
53. K. Mori and M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1329 (1979).
54. J. Herzig, A. Nudelman, H. E. Gottlieb, and B. Fischer, *J. Org. Chem.*, **51**, 727 (1986).
55. N. Kunesch, C. Meit, and J. Poisson, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3569 (1987).
56. T. Neilson and E. S. Werstiuk, *Can. J. Chem.*, **49**, 493 (1971).
57. A. Nudelman, J. Herzig, H. E. Gottlieb, E. Keinan, and J. Sterling, *Carbohydr. Res.*, **162**, 145 (1987).
58. D. Askin, C. Angst, and S. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **52**, 622 (1987).
59. L. H. B. Baptistella, J. F. dos Santos, K. C. Ballabio, and A. J. Marsaioli, *Synthesis*, 436 (1989).
60. R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, and K. Yanada, *Synlett,* 1261 (1995).
61. V. Pozsgay, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6673 (1995).
62. N. Yamamoto, T. Nishikawa, and M. Isobe, *Synlett*, 505 (1995).
63. S. V. Ley, A. Armstrong, D. Diez-Martin, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, and M. Woods, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 667 (1991).

64. J. Otera, N. Dan-oh, and H. Nozaki, *Tetrahedron*, **49**, 3065 (1993).
65. M. G. Perez and M. S. Maier, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3311 (1995).
66. Y.-C. Xu, A. Bizuneh, and C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 455 (1996).
67. Y.-C. Xu, A. Bizuneh, and C. Walker *J. Org. Chem.*, **61**, 9086 (1996).
68. Q. Y. Zheng, L. G. Darbie, X. Cheng, and C. K. Murray, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2001 (1995).
69. W. R. Roush and X.-F. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2236 (1995).
70. Y.-F. Wang, C.-S. Chen, G. Girdaukas and C. J. Sih, in *Enzymes in Organic Synthesis* (*Ciba Foundation Symposium,* Vol. **111**), 128 (1985); K. Tsuji, Y. Terao, and K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6189 (1989); R. Csuk and B. I. Glaenzer, *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **43**, 1355 (1988). For examples in a cyclic series, see K. Laumen and M. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2073 (1985); K. Naemura, N. Takahashi, and H. Chikamatsu, *Chem. Lett.*, 1717 (1988); C. R. Johnson and C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **54**, 735 (1989); D. R. Deardorff, A. J. Matthews, D. S. McMeekin, and C. L. Craney, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1255 (1986); N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2061 (1989).
71. M. Kloosterman, E. W. J. Mosuller, H. E. Schoemaker, and E. M. Meijer, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2989 (1987).
72. O. Houille, T. Schmittberger, and D. Uguen, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 625 (1996).
73. J. Sakaki, H. Sakoda, Y. Sugita, M. Sato, and C. Kaneto, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 343 (1991).
74. R. Lopez, E. Montero, F. Sanchez, J. Cañada, and A. Fernandez-Mayoralas, *J. Org. Chem.*, **59**, 7027 (1994).
75. E. W. Holla, V. Sinnwell, and W. Klaffke, *Synlett*, 413 (1992).
76. T. Itoh, A. Uzu, N. Kanda, and Y. Takagi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 91 (1996).
77. U. Ellervik and G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1627 (1997).

氯乙酸酯:$ClCH_2CO_2R$

保护

1. $(ClCH_2CO)_2O$,Pyr,0℃,产率70% ~90%。[1]
2. $ClCH_2COCl$,Pyr,醚,产率87%。[2]
3. PPh_3,DEAD,$ClCH_2CO_2H$,产率73%。[3] 在这种情况下,酯化反应的进行伴随着与羟基相连碳原子构型的翻转。
4. 氯乙酸乙烯酯,$Cp_2^*Sm(THF)_2$ 甲苯,rt,产率99%。SmI_2 为催化剂,产率79%。[4]

去保护

在硅胶柱层析过程中观察到了氯乙酸酯基团的迁移。[5] 由于含吸电子基团的酯水解速率有很大差异,一般来说,在乙酸酯和苯甲酸酯等其他酯基存在下,氯乙酸酯的脱除能够进行。研究不同种类的5′-*O*-酰基-尿苷的水解半衰期得到

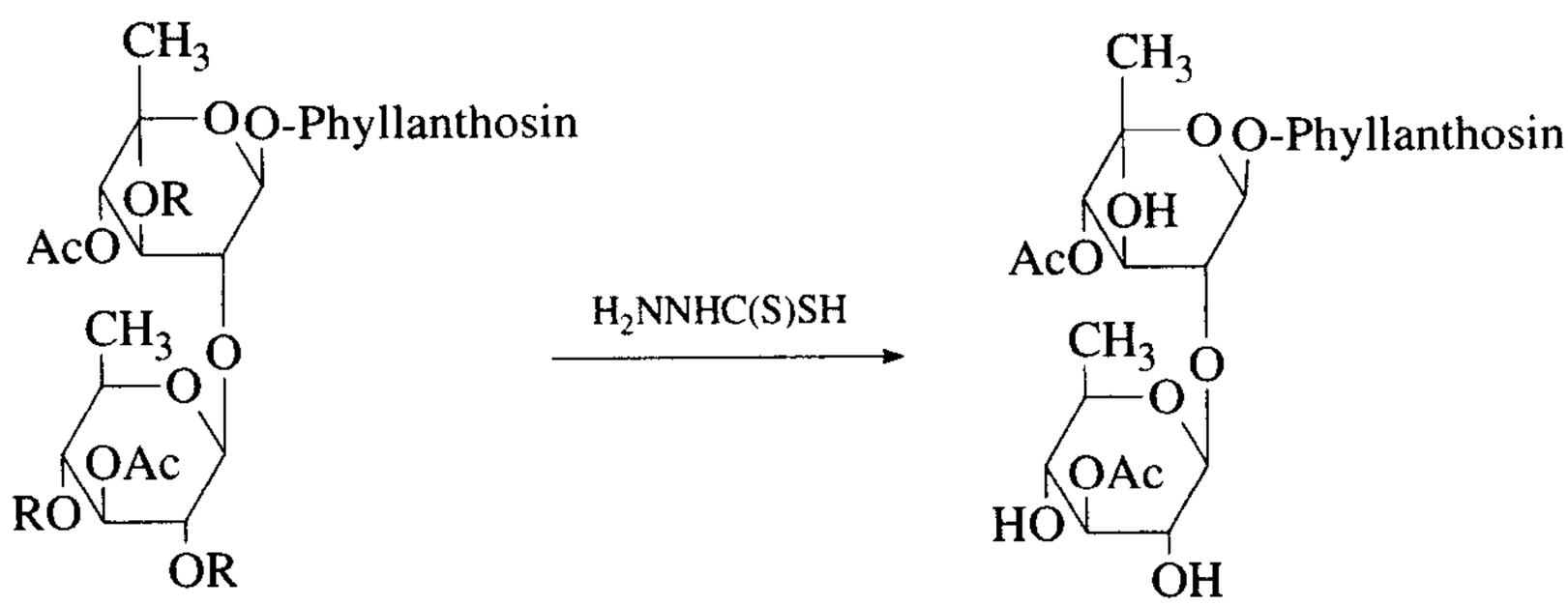
如下结果:[6]

酰基	$t_{1/2}$ min 试剂 Ⅰ	试剂 Ⅱ
CH_3CO-	191	59
$MeOCH_2CO-$	10.4	2.5
$PhOCH_2CO-$	3.9	<1[a]
Formyl –	0.4	0.22[b]
$ClCH_2CO-$	0.28	0.17[b]

试剂 Ⅰ = 155mM NH_3/H_2O;试剂 Ⅱ = NH_3/MeOH.
a 反应进行太快而难以测定,b 底物完全溶剂解的时间

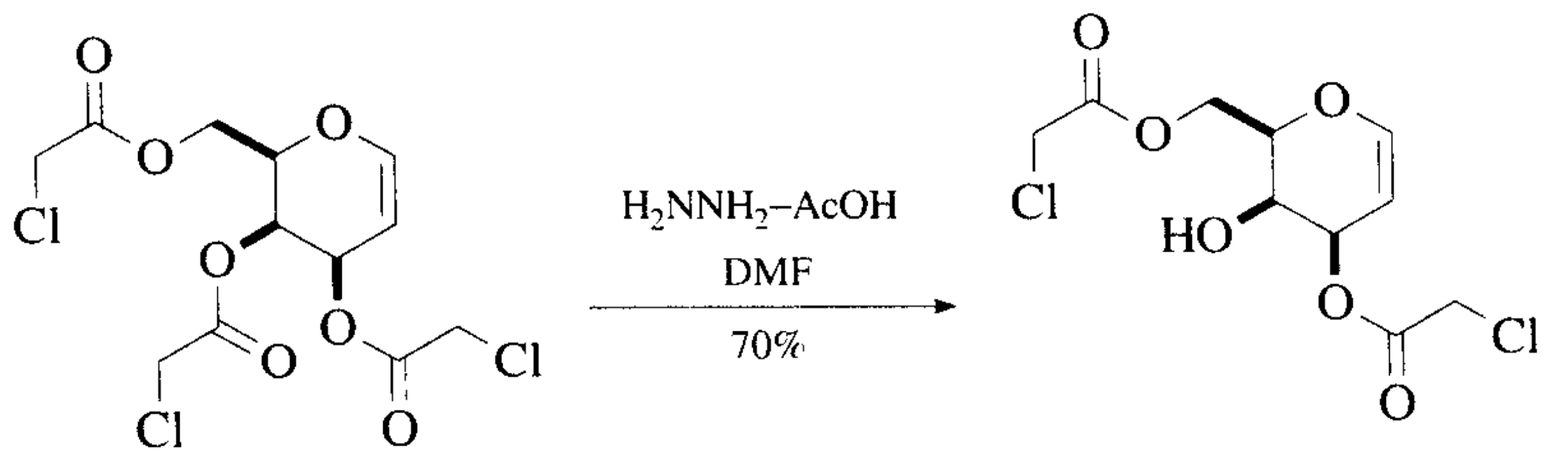
碱水解乙酸酯,单氯、二氯、三氯乙酸酯的相对速率比为 1∶760∶1.6×10^4∶10。[5,7]

1. $HSCH_2CH_2NH_2$ 或 $H_2NCH_2CH_2NH_2$ 或邻苯二胺,Pyr,Et_3N,1h,rt。[1]
2. 硫脲,$NaHCO_3$,EtOH,70℃,5h,产率 70%。[2]
3. H_2O,Pyr,pH 6.7,20h,产率 100%。[8]
4. $NH_2NHC(S)SH$,二甲基吡啶,AcOH,2 ~ 20min,rt,产率 88% ~ 99%。[9,10] 该反应能在室温进行产率高,比使用硫脲的方法好。该试剂也用于脱除相关的溴乙酸酯,该酯基在这些条件下不稳定性高出 5 ~ 10 倍,故在一个乙酸酯存在下能彻底地脱保护。[11]



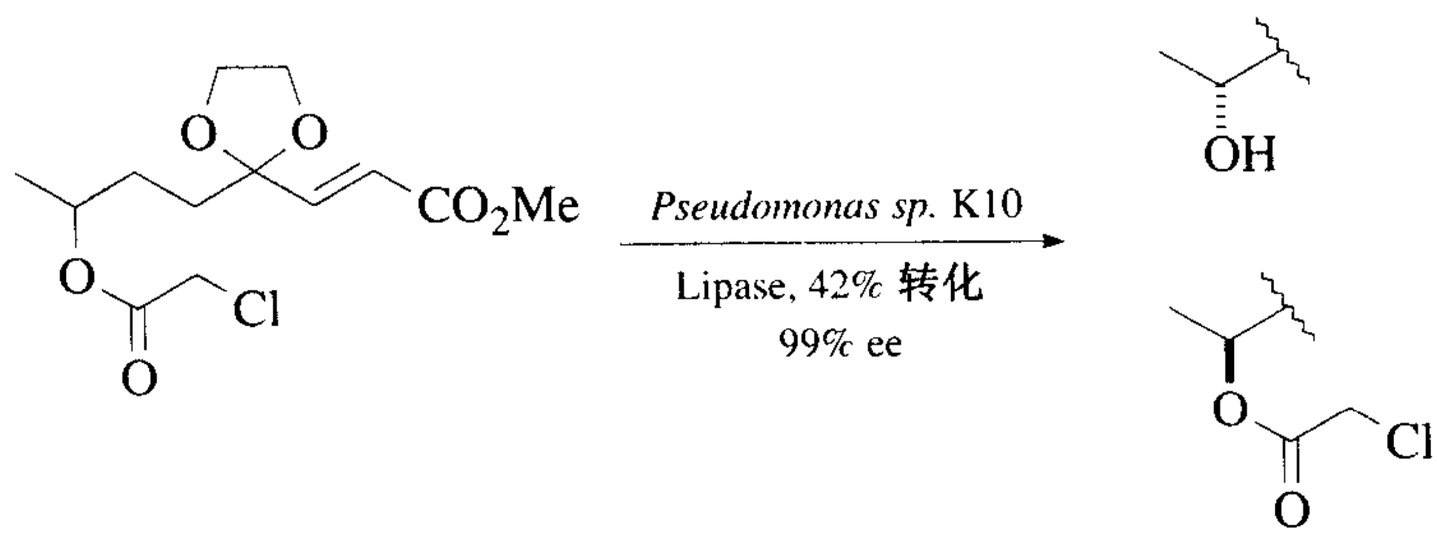
R = $ClCH_2CO-$

5. “乙酰肼”。[12]



Ref. 13

6. 酯解酶 *Pseudomonas sp.* K10 曾用于脱除氯乙酸酯,由于仅有一个对映体脱除了保护基,故导致了消旋体的拆分。[14]



7. *N*,*N*-五亚甲基硫脲,TEA,二氧六环,70℃,3h。[15]
8. NH_3,THF,−50℃至−40℃,2.5h,在这个反应中使用肼是失败的。[16]

1. A. F. Cook and D. T. Maichuk, *J. Org. Chem.*, **35**, 1940 (1970).
2. M. Naruto, K. Ohno, N. Naruse, and H. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.*, 251 (1979).
3. M. Saiah, M. Bessodes, and K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4317 (1992); B. Lipshutz and T. A. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5253 (1990).
4. Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, and S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 3088 (1996).
5. V. Pozsgay, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6673 (1995).
6. C. B. Reese, J. C. M. Stewart, J. H. van Boom, H. P. M. de Leeuw, J. Nagel, and J. F. M. de Rooy, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, 934 (1975).
7. N. S. Isaacs, *Physical Organic Chemistry*, 2d. ed., Wiley and Sons, New York, 1995, p 515.
8. F. Johnson, N. A. Starkovsky, A. C. Paton, and A. A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 118 (1964).
9. C. A. A. van Boeckel and T. Beetz, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3775 (1983).
10. A. S. Cambell and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10387 (1995).
11. A. B. Smith, III, K. J. Hale, and H. A. Vaccaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1026 (1987).
12. U. E. Udodong, C. S. Rao, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron*, **48**, 4713 (1992).

13. S. Bouhroum and P. J. A. Vottero, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7441 (1990).
14. T. K. Ngooi, A. Scilimati, Z.-W. Guo, and C. J. Sih, *J. Org. Chem.*, **54**, 911 (1989).
15. U. Schmidt, M. Kroner, and H. Griesser, *Synthesis*, 294 (1991).
16. J. C. McWilliams and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8378 (1994).

二氯乙酸酯：Cl_2CHCO_2R

保护

1. $Cl_2CHCOCl$。[1]
2. $(Cl_2CHCO)_2O$, Pyr, CH_2Cl_2。[2]
3. $Cl_2CHCOCCl_3$, DMF, 产率 56%。[3] 该试剂用于对 α-甲基糖苷的 6-位选择性酰化。

去保护

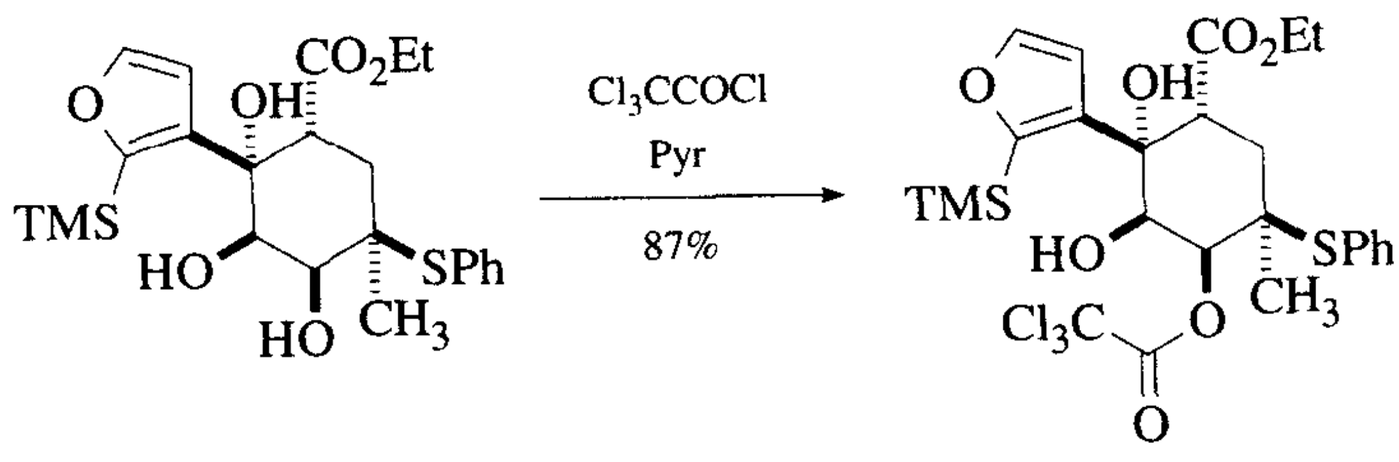
1. pH 9 ~ 9.5, 20℃, 30min。[1]
2. NH_3, MeOH。[3,4]
3. KOH, *T*-BuOH, H_2O, THF。[2]

1. J. R. E. Hoover, G. L. Dunn, D. R. Jakas, L. L. Lam, J. J. Taggart, J. R. Guarini, and L. Phillips, *J. Med. Chem.*, **17**, 34 (1974).
2. S. Masamune, W. Choy, F. A. J. Kerdesky, and B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1566 (1981).
3. A. H. Haines and E. J. Sutcliffe, *Carbohydr. Res.*, **138**, 143 (1985).
4. C. B. Reese, J. C. M. Stewart, J. H van Boom, H. P. M. de Leeuw, J. Nagel, and J. F. M. de Rooy, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, 934 (1975).

三氯乙酸酯：RO_2CCCl_3（表 2）

保护

1. Cl_3CCOCl, Pyr, DMF, 20℃, 2 天, 产率 60% ~ 90%。[1]



Ref. 2

去保护

1. NH_3, EtOH, $CHCl_3$, 20℃, 6h, 产率 81%。[1] 在一个乙酸酯存在下，三氯乙酸酯能够选择性地脱除。

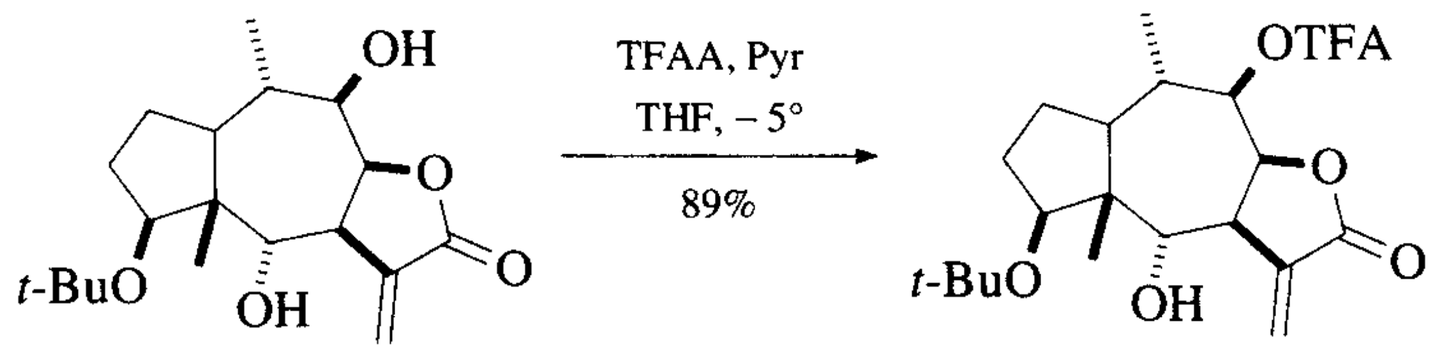
2. KOH,MeOH,产率72%。[1] 此条件不能水解甲酸酯。

1. V. Schwarz, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **27**, 2567 (1962).
2. S. Bailey, A. Teerawutgulrag, and E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2519 (1995).

三氟乙酸酯(RO-TFA):CF_3CO_2R

保护

1. $(CF_3CO)_2O$,Pyr。[1]
2. 用这种高反应活性试剂,能够选择性地得到两个非常相似的醇中的一个。[2]



3. 三氟乙酸2-吡啶酯,乙醚,20℃,30min,产率99%。[3]
4. CF_3CO_3H,20℃,4h,产率83%。[4] 在这种条件下,一个空间位阻的醇转化为TFA衍生物,TFA的使用不能得到三氟乙酸酯,该方法不具有普遍性。

去保护

在20℃,pH 7条件下,许多三氟乙酸保护的核苷能够迅速地完全水解。[5]

1. A. Lardon and T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 443 (1954).
2. P. T. Lansbury, T. E. Nickson, J. P. Vacca, R. D. Sindelar, and J. M. Messinger, II, *Tetrahedron*, **43**, 5583 (1987).
3. T. Keumi, M. Shimada, T. Morita, and H. Kitajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2252 (1990).
4. G. W. Holbert and B. Ganem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 248 (1978).
5. F. Cramer, H. P. Bär, H. J. Rhaese, W. Sänger, K. H. Scheit, G. Schneider, and J. Tennigkeit, *Tetrahedron Lett.*, 1039 (1963).

甲氧基乙酸酯:$MeOCH_2CO_2R$

保护

1. $MeOCH_2COCl$,Pyr。[1]

去保护

1. $NH_3/MeOH$ 或 NH_3/H_2O,产率 78%。[1] 对核苷衍生物来说,甲氧乙酰基的脱除速度比乙酰基快 20 倍,在苯甲酸酯存在时,它也能被脱除。
2. $Yb(OTf)_3$,MeOH,0℃ ~25℃,产率 92% ~99%。乙酸酯,苯甲酸酯,THP,TBDMS,TBDPS 和 MEM 醚基不受该试剂的影响。[2]
3. 乙醇胺,IPA,回流,21h,产率大于 50%,该条件对紫杉醇衍生物中 C(10)上的乙酸酯保护基以及 C(13)位上的侧链不起作用。[3]

1. C. B. Reese and J. C. M. Stewart, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1968).
2. T. Hanamoto, Y. Sugimato, Y. Yokoyama, and J. Inanaga, *J. Org. Chem.*, **61**, 4491 (1996).
3. R. B. Greenwald, A. Pendri, and D. Bolikal, *J. Org. Chem.*, **60**, 331 (1995).

三苯甲氧基乙酸酯:$ROCOCH_2OCPh_3$

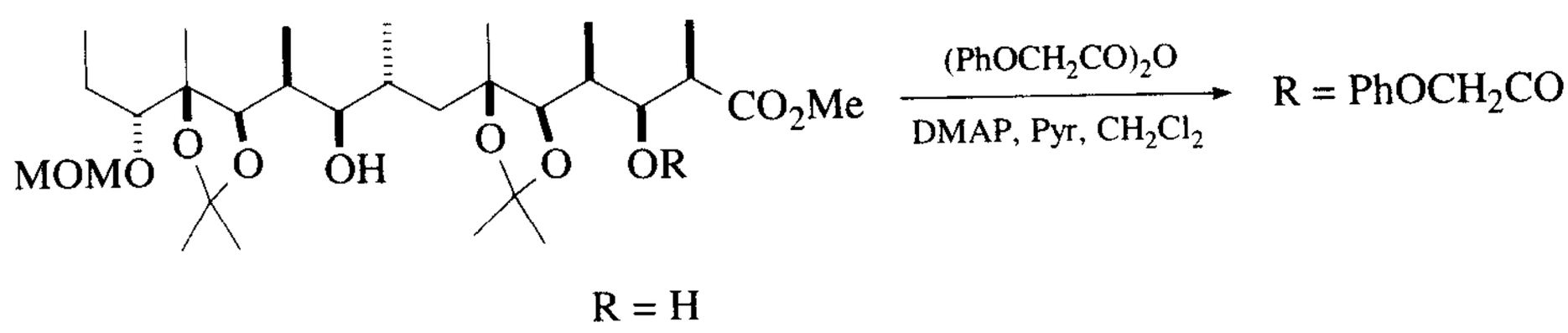
将核苷与三苯甲氧基乙酸钠($Ph_3COCH_2CO_2Na$,i-$Pr_3C_6H_2SO_2Cl$,Pyr)反应能以 53% 的收率得到三苯甲氧基乙酸酯,该衍生物能够很容易地在 TLC 检测到(如,用硫酸高铈处理后显现明显的橙黄色)。它能够用 $NH_3/MeOH$ 完全脱除保护基(100% 的产率)。[1]

1. E. S. Werstiuk and T. Neilson, *Can. J. Chem.*, **50**, 1283 (1972)

酚氧乙酸酯:$PhOCH_2CO_2R$(表 2)

保护

1. $(PhOCH_2CO)_2O$,Pyr。[1,2]
2. $(PhOCH_2CO)_2O$,Pyr,DMAP,CH_2Cl_2,0℃。[3]



去保护

1. t-$BuNH_2$,MeOH。[2]
2. NH_3 水溶液或甲醇溶液。[1] 苯氧乙酸酯在氨水中比乙酸酯的不稳定性低50倍。

1. C. B. Reese and J. C. M. Stewart, *Tetrahedron Lett.*, 4273 (1968).
2. T. Kamimura, T. Masegi, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 965 (1982).
3. R. B. Woodward and 48 co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210 (1981).

对氯苯氧乙酸酯:$ROCOCH_2OC_6H_4-p$-Cl

通过将核苷与相应的乙酰氯反应制备对氯苯氧乙酸酯来保护核苷,该保护基在0.2 M NaOH,二氧六环/水,0℃,30秒条件下被脱除。[1]

1. S. S. Jones and C. B. Reese, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**,7399(1979).

苯乙酸酯:$PhCH_2CO_2R$

保护

1. 酯化酶 Fp,$PhCH_2CO_2CH=CH_2$,产率84%~88%。[1]

去保护

1. 配尼西林G酰解酶。[2]

1. E. W. Holla, *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 113 (1990).
2. H. Waldmann, A. Heuser, P. Braun, M. Schulz, and H. Kunz, in *Microbial Reagents in Organic Synthesis*, S. Servi, Ed., Kluwer Academic, Dordrecht, 1992, pp 113–122.

聚合物负载的对苯乙酸酯:$ROCOCH_2C_6H_4-p$-***P***

对称二醇能够通过与聚合物链相连的苯乙酰氯反应进行单羟基保护。游离的羟基然后被转化为醚,而苯乙酸酯基团可以在氨水/二氧六环,48h条件下[1]脱除。

$$HO(CH_2)_vOH + p\text{-}\boldsymbol{P}-C_6H_4CH_2COCl \xrightarrow{Pyr} HO(CH_2)_vOCOCH_2C_6H_4-p\text{-}\boldsymbol{P}$$

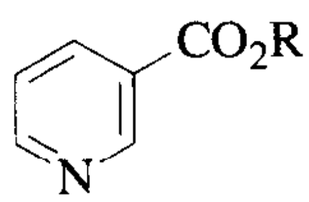
1. J. Y. Wong and C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.*, **51**,2452(1973).

二苯乙酸酯(DPA－OR):Ph_2CHCO_2R

DPA 酯是通过相应的化合物与酰氯在吡啶中反应生成的(产率 40% ~ 96%)。通过使用 NBS 以及硫脲进行氧化脱保护(40% ~88%)。[1]

1. F. Santoyo-González, F. Garcia-Calvo-Flores, J. Isac-Garcia, R. Robles-Diaz, and A. Vargas-Berenguel, *Synthesis*, 97(1994).

尼古丁酸酯:



保护

1. 3-吡啶甲酸酐,产率 93% ~99%。[1]

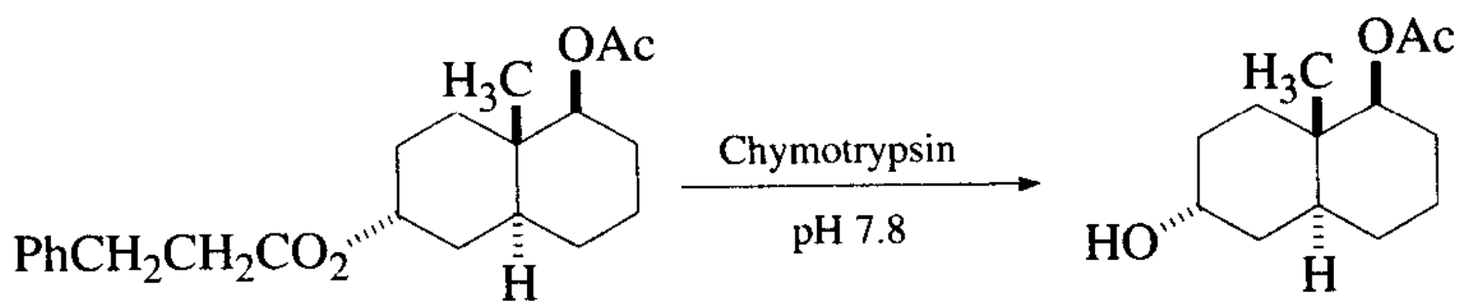
去保护

1. MeI,接着用碱,产率 55% ~98%,使用吡啶季铵化会增大酯的水解速度。

1. S. Ushida, *Chem. Lett.*, 59(1989).

3-苯丙酸酯:$ROCOCH_2CH_2Ph$

3-苯丙酸酯用于核苷的合成。[1] 它用 α-糜蛋白酶(37℃,8h ~ 16h,产率 70% ~90%)脱保护,[2] 并且能在一个乙酸酯存在下进行。[3]



1. H. S. Sachdev and N. A. Starkovsky, *Tetrahedron Lett.*, 733 (1969).
2. A. T.-Rigby, *J. Org. Chem.*, **38**, 977 (1973).
3. Y. Y. Lin and J. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **38**, 3575 (1973).

4-戊烯酸酯:$CH_2=CHCH_2CO_2R$

保护

1. $CH_2=CHCH_2CH_2COCl$。[1] 该基团用于异头碳上羟基的保护。

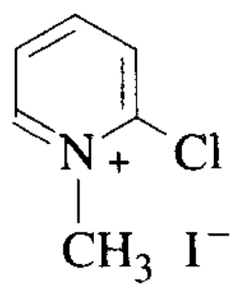
去保护

1. NBS,1% H_2O,CH_3CN,产率36% ~85%。[1]

1. J. C. Lopez and B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 159(1991)

4-乙酰丙酸酯(Lev-OR):$ROCOCH_2CH_2COCH_3$

保护

1. $(CH_3COCH_2CH_2CO)_2O$,Pyr,25℃,24h,产率70% ~85%。[1]
2. $CH_3COCH_2CH_2CO_2H$,DCC,DMAP,产率96%。[2]
3. 

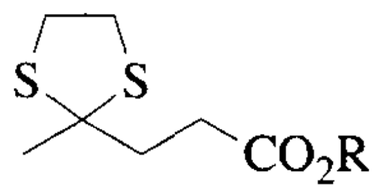
碘代*N*-甲基-2-氯吡啶鎓(CMPI),$CH_3COCH_2CH_2CO_2H$,DABCO,产率86%。[3]

去保护

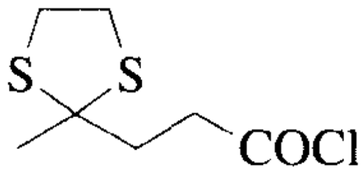
乙酰丙酰基与苯甲酰基和乙酰基相比不易移位。[4]

1. $NaBH_4$,H_2O,pH 5 ~8,20℃,20min,产率80% ~95%。[1] 副产物5-甲基-γ-丁内酯易溶于水;因而易于除去。
2. 0.5 *M* H_2NNH_2,H_2O,Pyr,AcOH,2min,产率100%,[2] 在这些条件下,普通酯不易脱除。[5]
3. MeMgI,0℃,2h,产率93%。[6] 乙酰丙酰基比苯甲酰基先脱除。
4. $NaHSO_3$,THF,CH_3CN 或 EtOH,产率86% ~90%。[7]

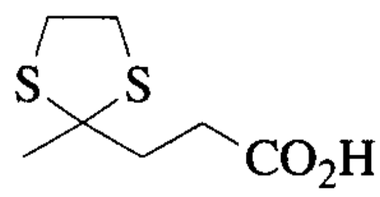
4,4-(乙二巯基)戊酸酯(二巯缩乙酰丙酸酯)RO-LevS:



保护

1. 

2,6-二甲基吡啶,0℃,产率70%。[8]

2. 

CMPI,DABCO,二氧六环,2h,20℃,产率96%。

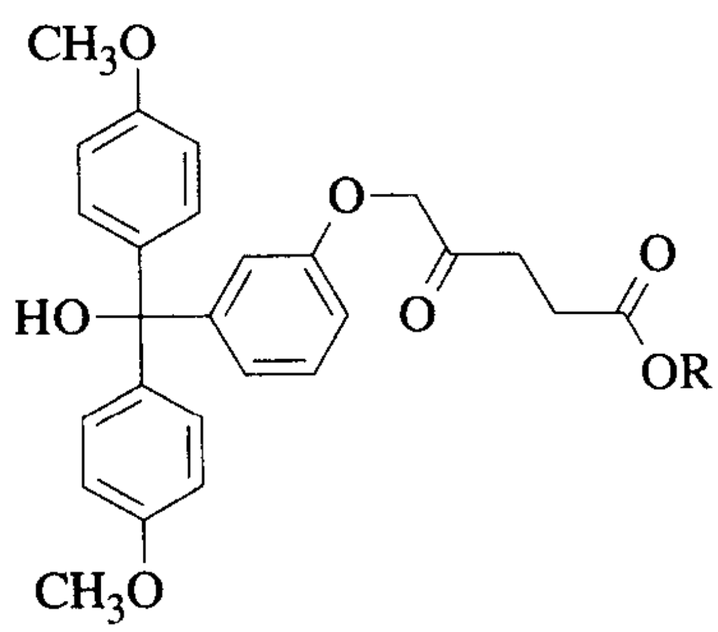
去保护

在 Hg_2Cl_2/HgO(丙酮/水,4h,20℃,产率74%)作用下,Levs 基团转化为 Lev 基。接着用脱除 Lev 基的方法进行水解。[8] Levs 基对用于成苷的条件[$HgBr_2$,$Hg(CN)_2$]稳定。

1. A. Hassner, G. Strand, M. Rubinstein, and A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1614 (1975).
2. J. H. van Boom and P. M. J. Burgers, *Tetrahedron Lett.*, 4875 (1976).
3. H. J. Koeners, J. Verhoeven, and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 381 (1980).
4. J. N. Glushka and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **205**, 305 (1990); R. N. Rej, J. N. Glushka, W. Chew, and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **189**, 135 (1989).
5. N. Jeker and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1895, 1904 (1988).
6. Y. Watanabe, T. Fujmoto, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 681 (1992).
7. M. Ono and I. Itoh, *Chem. Lett.*, 585 (1988).
8. H. J. Koeners, C. H. M. Verdegaal, and J. H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **100**, 118 (1981).

5-[3-双(4-甲氧苯基)羟甲基酚基]乙酰丙酸酯

该酯由酐在吡啶中反应制得,在 NH_2NH_2/H_2O,Pyr/AcOH 中定量脱除。该酯的检测灵敏度高,最大吸收在 513nm,萃灭常数在 5%,Cl_2CHCO_2H/CH_2Cl_2 中为 78600,此时形成三苯甲基阳离子。[1]

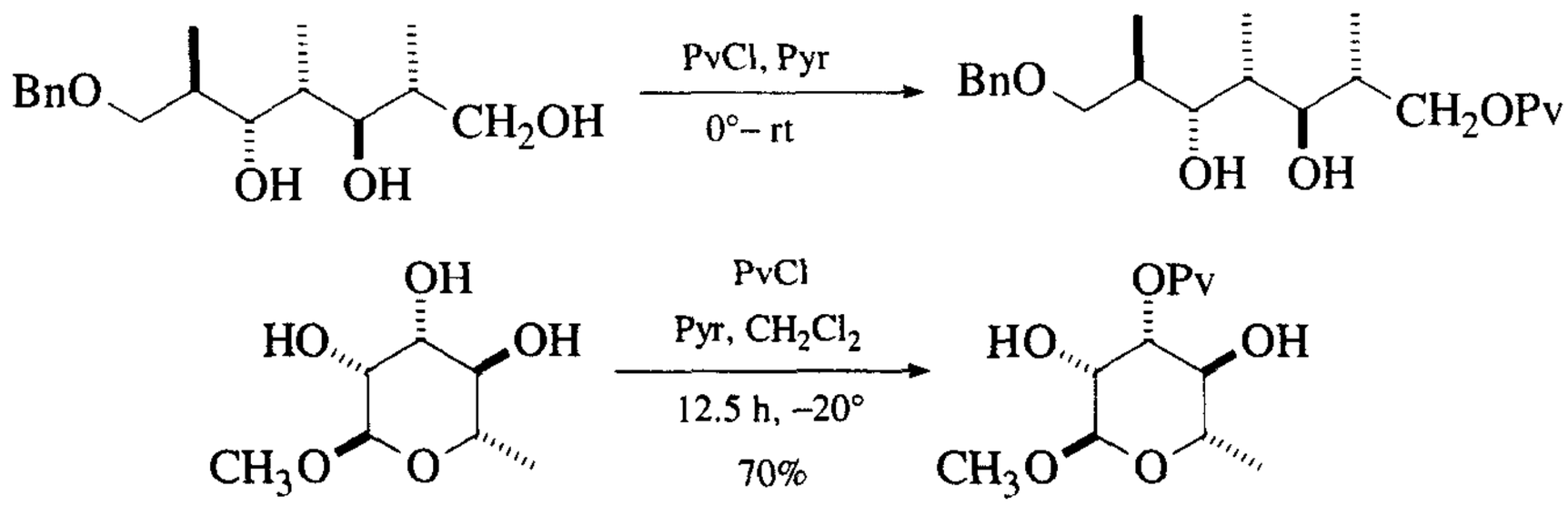


1. E. Leikauf and H. Koster, *Tetrahedron*, **51**,5557(1995).

新戊酸酯(Pv－OR):$(CH_3)_3CCO_2R$(表2)

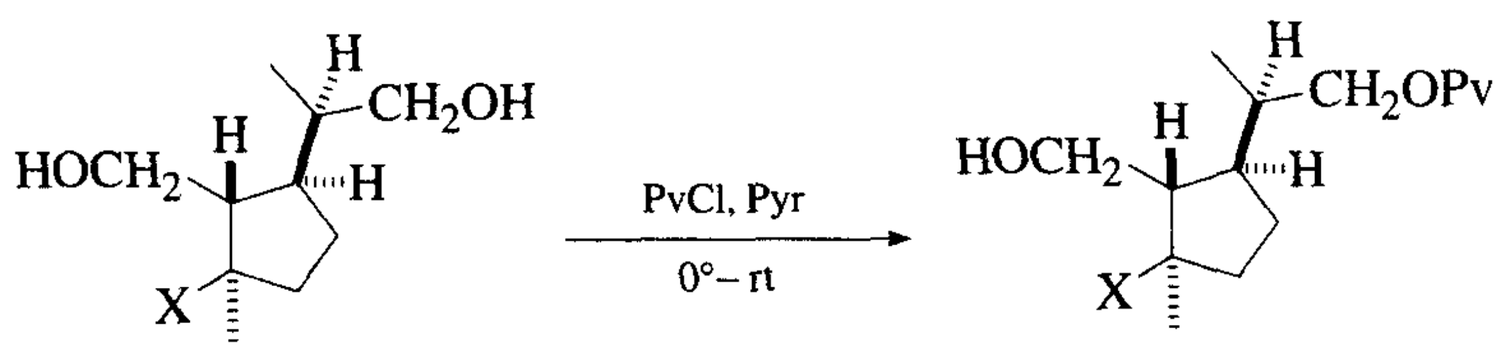
保护

1. PvCl, Pyr, 0℃～75℃,2.5days, 产率99%。[1] 通常情况下,不用很长的反应时间就能使反应完全。这是一个很好的选择性酰化伯醇而不酰化仲醇的试剂。[2,3,4]

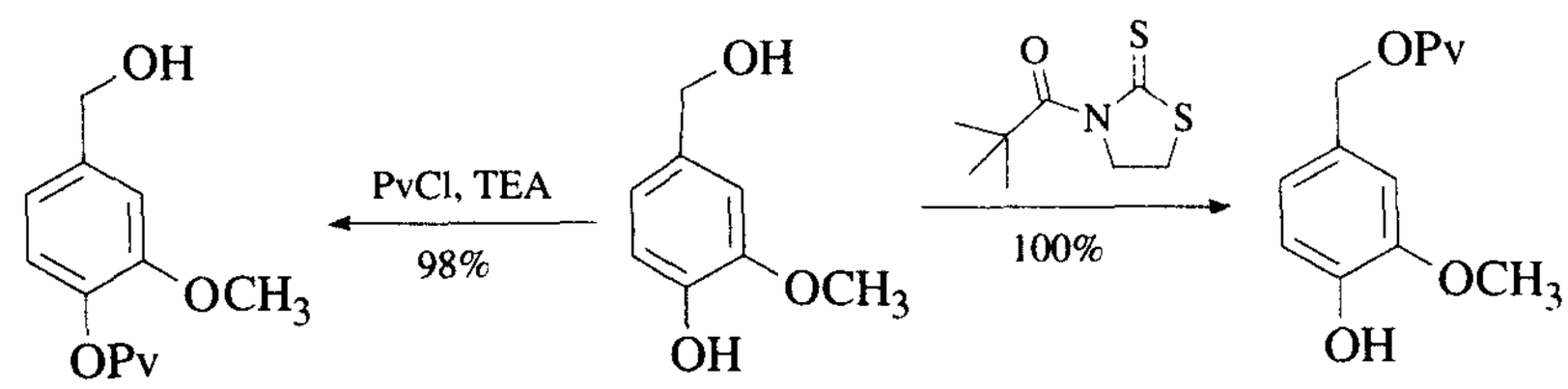


Ref. 5

2. 对立体环境有差异的两种伯醇只选择性酰化其中之一。[6,7]



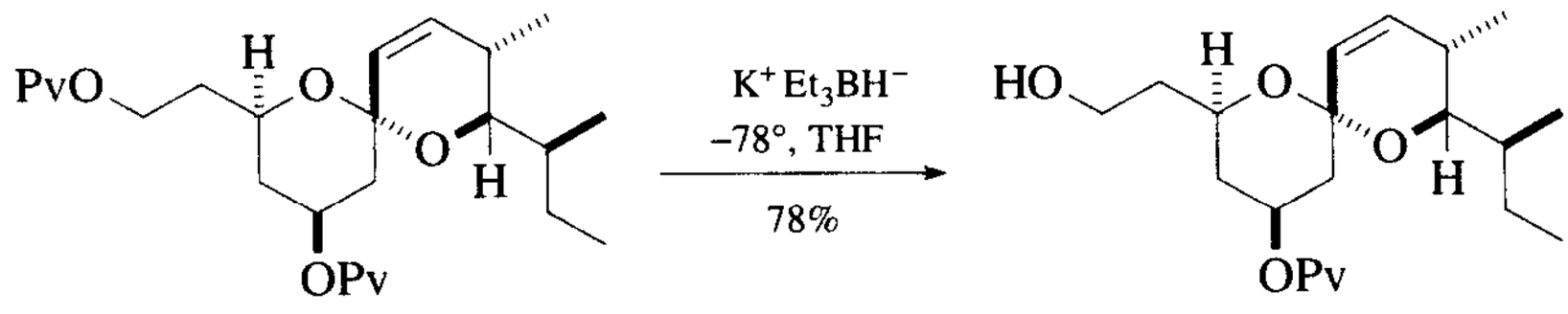
α-甲基葡糖酐以89%的产率选择性保护2,6-位,α-甲基-4,6-*O*-苯亚甲基葡糖苷以77%的产率选择性酰化2-位。[8]

3. 季戊酸乙烯酯,$Cp^*Sm(THF)_2$ 甲苯,3h,产率99%。[9]
4. 季戊酸酐,$Sc(OTf)_3$,CH_3CN, －20℃,4h。[10]
5. 季戊酸酐,$MgBr_2$,TEA,CH_2Cl_2,rt,产率99%。[10]
6. 

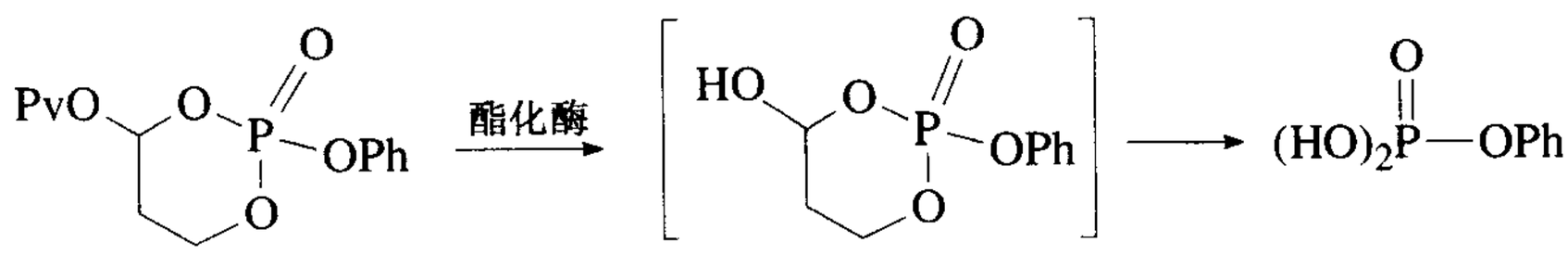
噻唑-2-硫酮显示了很好的对伯醇和对仲醇的选择性保护(>20:1)。[11]

去保护

1. $Bu_4N^+OH^-$,20℃,4h。[12]
2. 水性 $MeNH_2$,20℃,$t_{1/2}=3h$,[13] 在这种情况下,尿苷 5′-位脱去保护。在季戊酰基存在下,乙酰基用 NH_3/MeOH 能够选择性脱保护。季戊酰基用肼在乙醇中回流反应不能脱除。[14] 而该条件是脱除苯邻二甲酰亚胺的方法。
3. 0.5 *M* NaOH,EtOH,H_2O,20℃,12h 产率 58%。[15]
4. NaOMe,MeOH,产率 90%。[16]
5. MeLi,Et_2O,20℃。[17]
6. *T*-BuOK,H_2O(8:2),20℃,3h,产率 94%。[18]
7. *i*-Bu_2AlH,CH_2Cl_2,−78℃,产率 95%。[2] *i*-BuAlH,CH_2Cl_2,甲苯,产率 84%。三个季戊酰基从一个查酸中间体上脱除。使用 THF 或者乙醚不能脱除所有三个保护基。[19]
8. 霉菌 *Currulania Lunata*, 6h, 产率 64%。[20] 在该条件下,甾体 C(21)位上的一个季戊酰基被脱除。
9. $K^+Et_3BH^-$,THF, −78℃,产率 78%。[21]



10. EtMgBr,Et_2O,产率 90%。在这些条件下硅醚移位不会成为问题,这类似于一个典型的水解条件使用时的情况。[22]
11.



Ref. 23

12. Al_2O_3,微波,12min,产率 93%。[24] 脱除乙酰基的反应条件类似。
13. 酯水解酶来自老鼠血清,产率 53% ~95%。[25]
14. Li,NH_3,Et_2O;NH_4Cl,产率 70% ~85%。[26]
15. 3MHCl,二噁烷,回流,18h,产率 80%。[27]
16. Sm,I_2,MeOH,回流 24h,产率 95%。[28] Troc,Ac 和 Bz 保护基也得到了脱除。

1. M. J. Robins, S. D. Hawrelak, T. Kanai, J.-M. Siefert, and R. Mengel, *J. Org. Chem.*, **44**, 1317 (1979).

2. K. C. Nicolaou and S. E. Webber, *Synthesis*, 453 (1986).
3. D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5239 (1985).
4. H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Ilio, M. R. Johnson, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7962 (1980).
5. P. Jütten and H. D. Scharf, *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 675 (1990).
6. N. Kato, H. Kataoka, S. Ohbuchi, S. Tanaka, and H. Takeshita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 354 (1988).
7. P. F. Schuda and M. R. Heimann, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4267 (1983).
8. S. Tomic-Kulenovic and D. Keglevic, *Carbohydr. Res.*, **85**, 302 (1980).
9. Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, and S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 3088 (1996).
10. E. Vedejs and O. Daugulis, *J. Org. Chem.*, **61**, 5702 (1996).
11. S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2171 (1992); S. Yamada, T. Sugaki, and K. Matsuzaki, *J. Org. Chem.*, **61**, 5932 (1996).
12. C. A. A. van Boeckel and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 3561 (1979).
13. B. E. Griffin, M. Jarman, and C. B. Reese, *Tetrahedron*, **24**, 639 (1968).
14. T. Nakano, Y. Ito, and T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **243**, 43 (1993).
15. K. K. Ogilvie and D. J. Iwacha, *Tetrahedron Lett.*, 317 (1973).
16. K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka, and N. A. Stylianides, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3693 (1990).
17. B. M. Trost, S. A. Godleski, and J. L. Belletire, *J. Org. Chem.*, **44**, 2052 (1979).
18. P. G. Gassman and W. N. Schenk, *J. Org. Chem.*, **42**, 918 (1977).
19. E. M. Carreira and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8106 (1995).
20. H. Kosmol, F. Hill, U. Kerb, and K. Kieslich, *Tetrahedron Lett.*, 641 (1970).
21. S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, and R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2967 (1989).
22. Y. Watanabe, T. Fujimoto, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 681 (1992).
23. D. Farquhar, S. Khan, M. C. Wilkerson, and B. S. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 655 (1995).
24. S. V. Ley and D. M. Mynett, *Synlett*, 793 (1993).
25. S. Tomic, A. Tresec, D. Ljevakovic, and J. Tomasic, *Carbohydr. Res.*, **210**, 191 (1991); D. Ljevakovic, S. Tomic, and J. Tomasic, *Carbohydr. Res.*, **230**, 107 (1992).
26. H. W. Pinnick and E. Fernandez, *J. Org. Chem.*, **44**, 2810 (1979).
27. A.-M. Fernandez, J.-C. Plaquevent, and L. Duhamel, *J. Org. Chem.*, **62**, 4007 (1997).
28. R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, and K. Yanada, *Synlett*, 1261 (1995).

1-金刚烷甲酸酯:ROCO-1-金刚烷(表 2)

金刚烷甲酸酯是由金刚烷甲酰氯与一个伯羟基(比如:核苷 5′-位羟基)在

Pyr 中(20℃,16h)反应而选择性形成的,通过碱水解脱除保护基(0.25 *M* NaOH,20min),但对于能脱除乙酰基所用的弱碱性(比如:NH_3,MeOH)水解条件稳定。[1]

1. K. Gerzon and D. Kau, *J. Med. Chem.*, **10**,189(1967).

巴豆酸酯:$ROCOCH=CHCH_3$

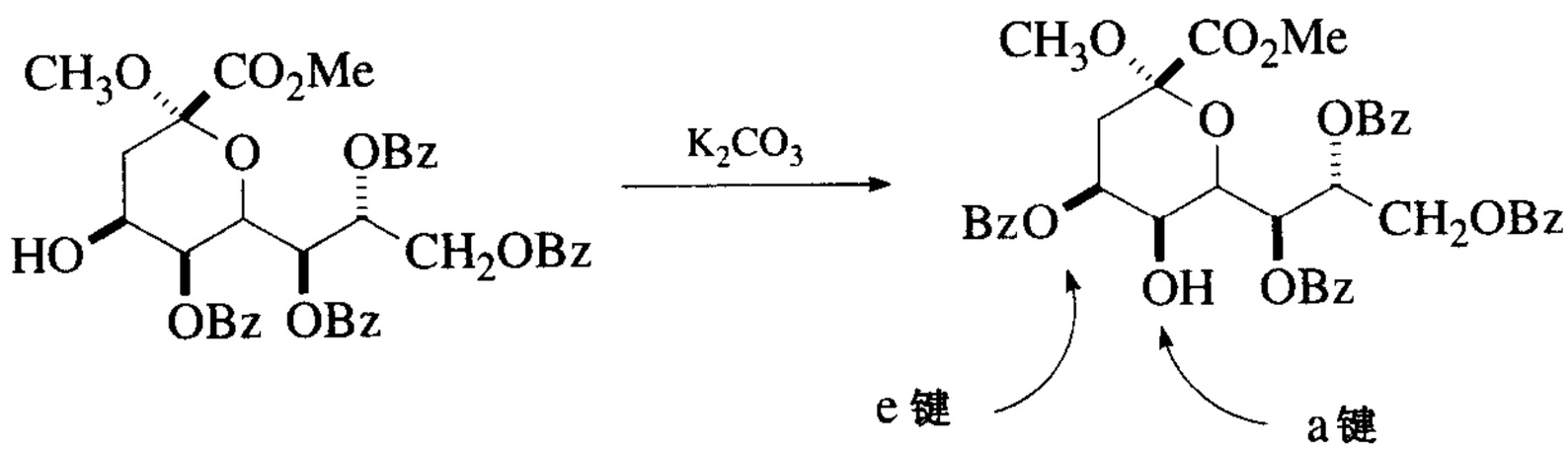
4-甲氧基巴豆酸酯:$ROCOCH=CHCH_2OCH_3$

巴豆酸酯,用于保护核苷中的伯羟基,可以用肼(MeOH,Pyr,2h)脱保护。与相应的乙酰基相比,肼解下甲氧基巴豆酸酯反应快 100 倍,碱性水解下却慢 2 倍。[1]

1. R. Arentzen and C. B. Reese, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 270(1997).

苯甲酸酯(Bz-OR):$PhCO_2R$(表 2)

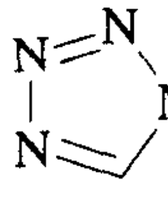
苯甲酸酯是最常用的保护醇的一个酯,苯甲酸酯比乙酸酯难水解。与乙酰基相比,苯甲酰基迁移至邻位羟基上的倾向较小,[1] 但它们能够迁移至一个热力学更稳定的位置。[2] 对甲氧基苯甲酰基比苯甲酰基更不易移位。[3] 从一个仲醇位置移位至一个伯醇位的反应在 $AgNO_3$,KF, Pyr,H_2O,100℃下可以发生。[4]



保护

1. BzCl 或 Bz_2O,Pyr,0℃。苯甲酰氯是引入苯甲酰基团最常用的试剂。反应条件随被保护羟基性质的不同而不同。象 CH_2Cl_2 常作为助溶剂与吡啶共用。在多羟基体系中,苯甲酰化比乙酰化更有选择性。[1] 一级伯醇优先于二级仲醇选择性地得以保护。[5] 处于平伏位置的醇优先于直立位置的醇选择性地得以保护。[6] 在二级非环仲醇存在下,环状二级仲醇更易于选择性保护。[7]

2. 在相转移催化作用下,甲基4,6-*O*-苯亚甲基-α-吡喃半乳糖苷的立体选择性苯甲酰化能顺利完成($BzCl$,$Bu_4N^+Cl^-$,40% NaOH,PhH,2-位苯甲酰保护衍生物产率69%;$BzCl$,$Bu_4N^+Cl^-$,40% NaOH,HMPA,3-位苯甲酰基衍生物的产率为62%)。[8]

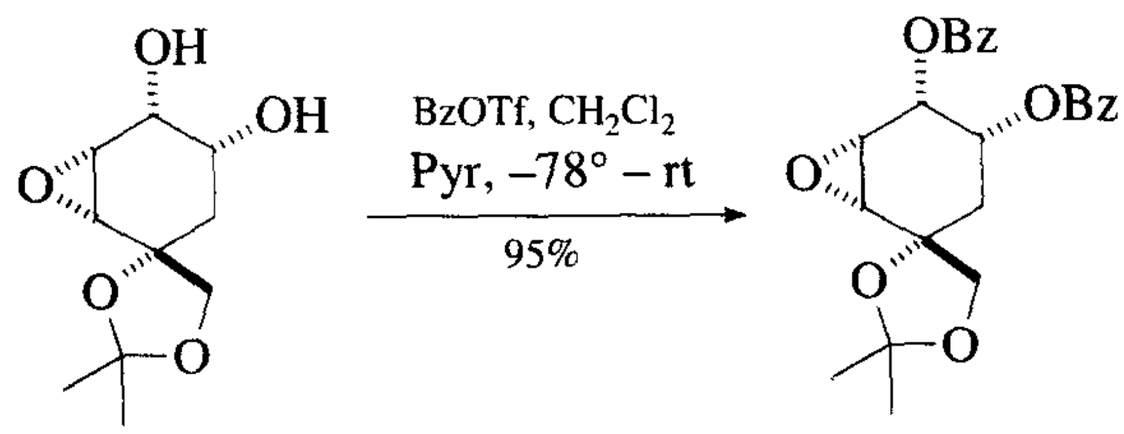
3. 

,Et_3N,DMF,20℃,15min,产率90%。[9] 甲基-4,6-*O*-苯亚甲基-α-吡喃半乳糖苷的2-位羟基选择性地得到保护。[10]

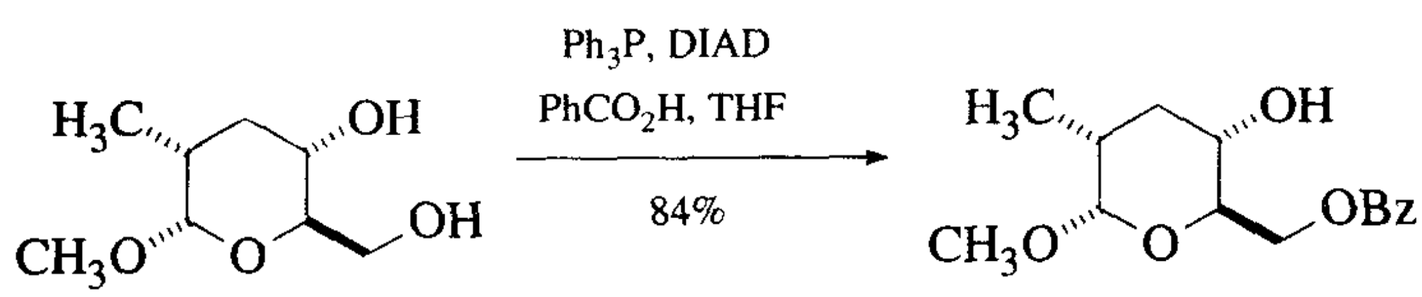
4. $BzCN$,Et_3N,CH_3CN,5min到2h,产率78%。[11,12] 在一级、二级醇共存的情况下,该试剂选择性地酰化一级醇。[13]

5. $BzOCF(CF_3)_2$,TMEDA,20℃,30min,产率90%。[14] 该试剂与胺反应高产率生成苄胺。

6. $BzOSO_2CF_3$,−78℃,CH_2Cl_2,几分钟。[15] 对酸敏感的底物,吡啶用作助溶剂。该试剂也与缩酮,环氧化合物[15]以及醛[16]反应。

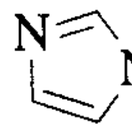


7. $PhCO_2H$,DIAD,Ph_3P,THF,产率84%。[17]



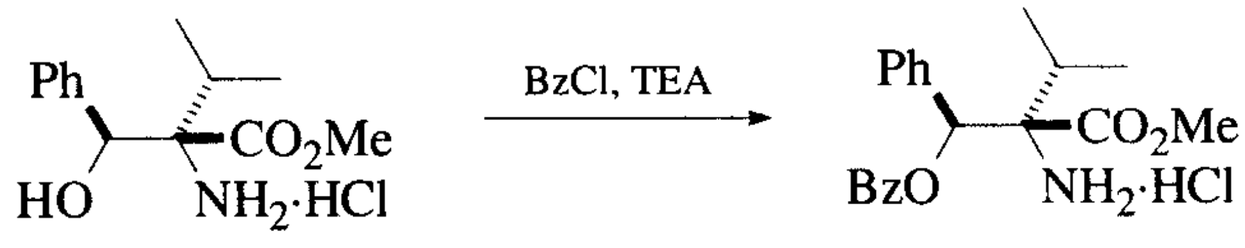
DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯

Mitsunobu反应常用于引入酯并伴随构型的反转。对异头羟基,使用该方法仅得到β-苯甲酰衍生物,而用其它方法则得到消旋混合物。[18] 当对硝基苯甲酸用作亲核试剂时,Mitsunobu酯化反应的产率得到改善。[19] 双(二甲胺)偶氮二甲酸酯作为活化试剂时有利于有位阻的酯的合成。[20] $Bu_3P=CHCN$是Mitsunobu反应可使用的另一种活化试剂。[21]

8. 

$CHCl_3$，回流，10h。[22]

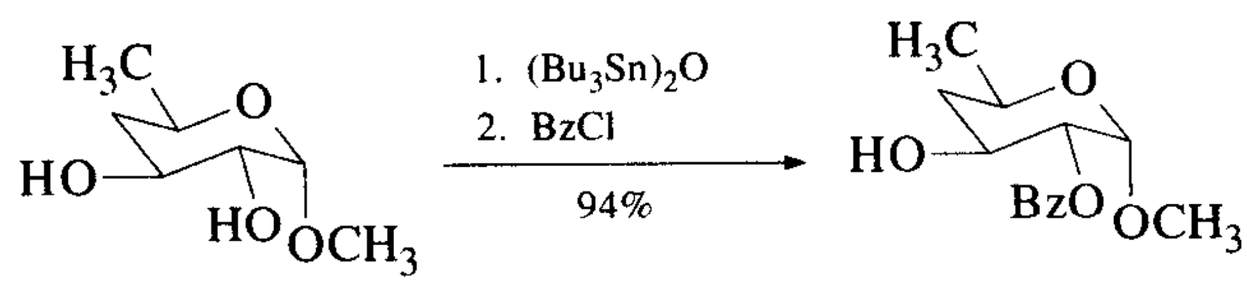
9. 在伯胺存在下，醇能够选择性地苯甲酰化。[23]

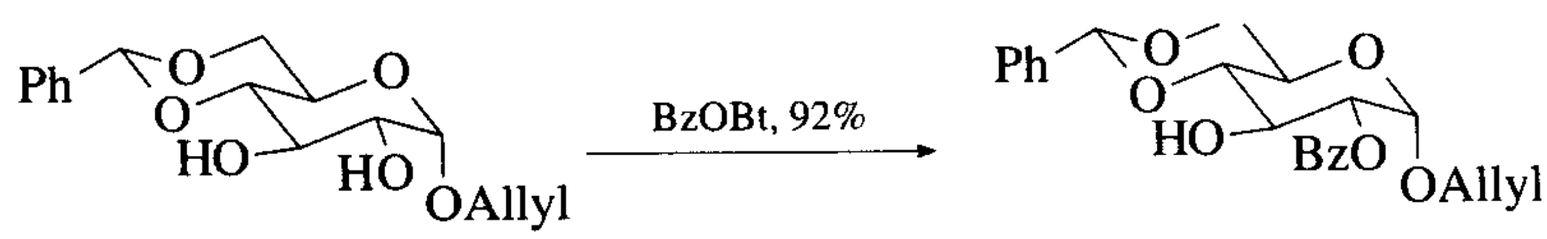


10. BuLi，BzCl，10% Na_2CO_3，H_2O，产率 82%。[24] 该条件用于对 1,4-丁二醇进行单保护。

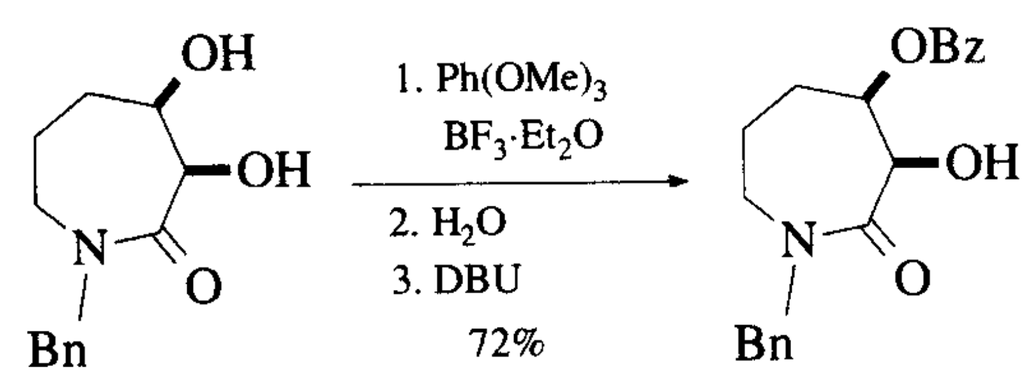
11. BzOOBz，Ph_3P，CH_2Cl_2，1h，rt，产率约 80%。[25] 当这些条件用于不对称的 1,2-二醇时，苯甲酰保护的动力学和热力学上不稳定的异构体得以生成。

12. $(Bu_3Sn)_3O$；BzCl。[26,27] 使用微波加速反应进行。[28] $Bu_2Sn(OMe)_2$ 在二醇的单保护中比 Bu_2SnO 效果好。[29] 如果用 $PhMe_2SiCl$ 萃灭反应，甲锡亚烷基的存在，使二醇的单保护发生在位阻更大的位置（产率 45% ~77%）。[30] 在有些情况下，微波加热对这种转变非常有效。[31]



13. 

Ref. 32

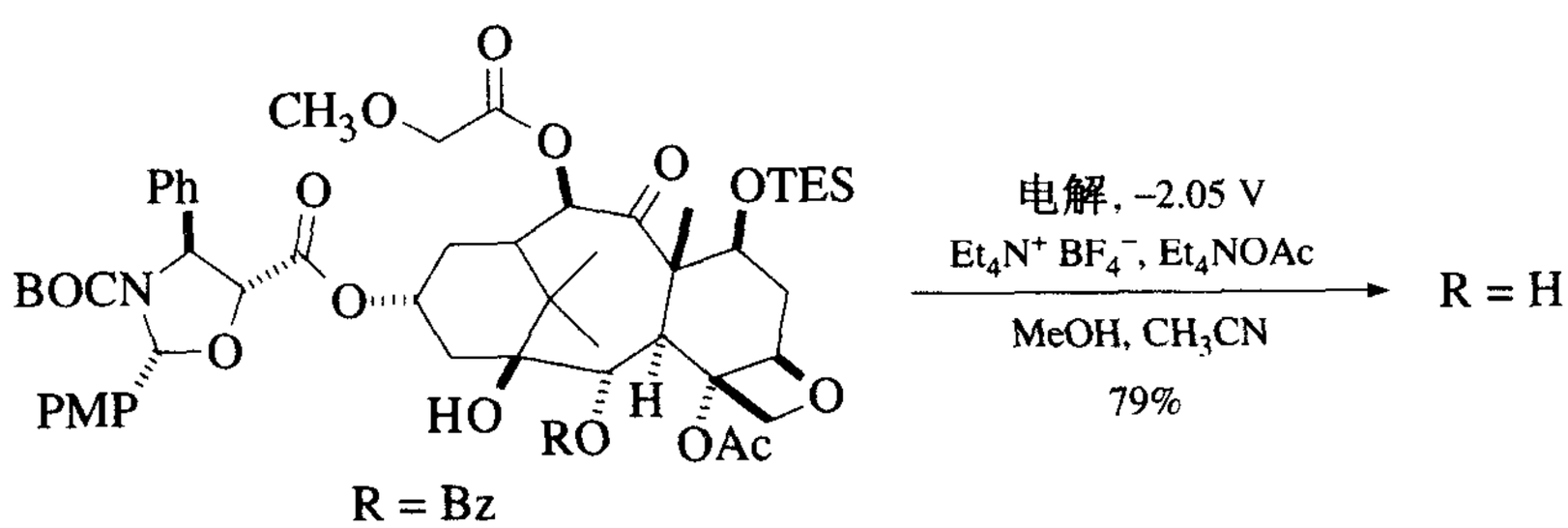
14. 

这里的选择性基于 β-苯甲酸酯是热力学上更稳定的酯这一事实。原酸酯的水解导致混合酯的形成，接着与 DBU 达成平衡。[33] 用这种方法可以选择性地保护碳水化合物。[34]

15. Bz_2O,$MgBr_2$,TEA,CH_2Cl_2,rt,产率95%。叔醇很易酰化。[35]
16. Bz_2O,$Sc(NTf_2)_3$,CH_3CN,25℃,1.5h~3h,产率90%~98%。酚也有效地得到酰化。[36]
17. 苯甲酸乙烯酯,$Cp_2^*Sm(THF)_2$ 甲苯,rt,3h,产率99%。[37]
18. 氯代 *N*-苯甲酰基-4-(二甲胺)吡啶盐,CH_2Cl_2,TEA。[38]

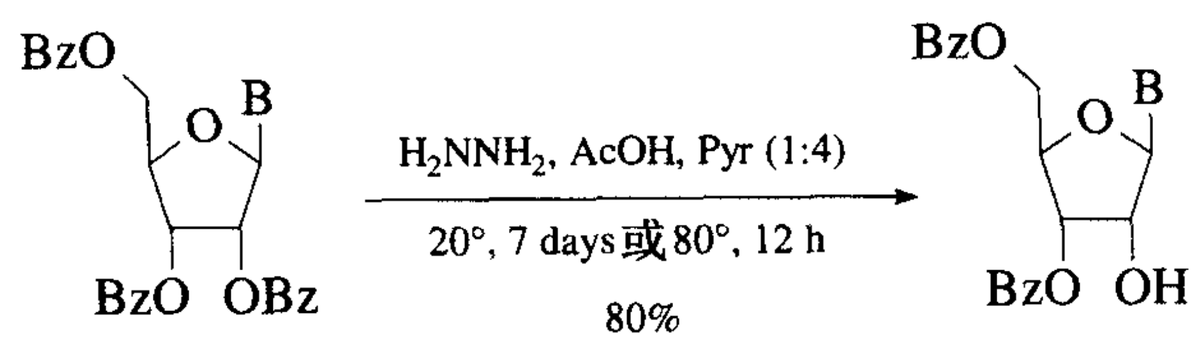
去保护

1. 1% NaOH,MeOH,20℃,50min,产率90%。[39]
2. Et_3N,MeOH,H_2O(1:5:1),回流,20h,产率86%。[40]
3. MeOH,KCN。[41]
4. 苯甲酸酯在 −2.3V 电压下电解还原脱保护产率在60%~90%。[42]



Ref. 43

5. 下例说明2′-苯甲酸酯在核苷衍生物中的选择性脱保护:[44]



这种选择性的产生源于2′-位羟基的酸性是分子中三个羟基中最强的。

6. $BF_3 \cdot Et_2O$,Me_2S。[45]
7. Mg,MeOH,rt,13h,产率91%。酯的选择性脱保护顺序为:对硝基苯甲酰基>乙酰基>苯甲酰基>季戊酰基≫三氟乙酰胺。[46]
8. EtMgBr,Et_2O,rt,1h,产率90%~100%。[47,48] 这些条件用于阻止邻位硅醚基团的移位。氯化乙基镁的反应活性高得多,因此,反应可以在 −42℃进行,生成醇的产率为90%,乙酰基和季戊酰基也能被脱除。

1. A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 11 (1976).
2. S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, and S.-h. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3929 (1988).
3. E. J. Corey, A. Guzman-Perez, and M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10805 (1995).
4. Z. Zhang and G. Magnusson, *J. Org. Chem.*, **61**, 2383 (1996).
5. R. H. Schlessinger and A. Lopes, *J. Org. Chem.*, **46**, 5252 (1981).
6. A. P. Kozikowski, X. Yan, and J. M. Rusnak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1301 (1988).
7. K. Furuhata, K. Takeda, and H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 817 (1991).
8. W. Szeja, *Synthesis*, 821 (1979).
9. J. Stawinski, T. Hozumi, and S. A. Narang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 243 (1976).
10. S. Kim, H. Chang, and W. J. Kim, *J. Org. Chem.*, **50**, 1751 (1985).
11. M. Havel, J. Velek, J. Pospišek, and M. Soucek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **44**, 2443 (1979).
12. A. Holý and M. Soucek, *Tetrahedron Lett.*, 185 (1971).
13. R. M. Soll and S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5457 (1987).
14. N. Ishikawa and S. Shin-ya, *Chem. Lett.*, 673 (1976).
15. L. Brown and M. Koreeda, *J. Org. Chem.*, **49**, 3875 (1984).
16. K. Takeuchi, K. Ikai, M. Yoshida, and A. Tsugeno, *Tetrahedron*, **44**, 5681 (1988).
17. A. B. Smith, III, and K. J. Hale, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1037 (1989).
18. A. B. Smith, III, R. A. Rivero, K. J. Hale, and H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
19. S. F. Martin and J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3017 (1991).
20. T. Tsunodo, Y. Yamamiya, Y. Kawamura, and S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2529 (1995).
21. T. Tsunodo, F. Ozaki, and S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5081 (1994).
22. C. L. Brewer, S. David, and A. Veyrièrs, *Carbohydr. Res.*, **36**, 188 (1974).
23. Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, and T. Hayashi, *Tetrahedron*, **44**, 5253 (1988). See also T.-Y. Luh and Y. H. Chong, *Synth. Commun.*, **8**, 327 (1978).
24. A. J. Castellino and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **51**, 1006 (1986).
25. A. M. Pautard and S. A. Evans, Jr., *J. Org. Chem.*, **53**, 2300 (1988).
26. S. Hanessian and R. Roy, *Can. J. Chem.*, **63**, 163 (1985).
27. For a mechanistic study of the tin-directed acylation, see S. Roelens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2105 (1988).
28. B. Herradón, A. Morcuende, and S. Valverde, *Synlett*, 455 (1995).
29. G. J. Boons, G. H. Castle, J. A. Clase, P. Grice, S. V. Ley, and C. Pinel, *Synlett*, 913 (1993).
30. G. Reginato, A. Ricci, S. Roelens, and S. Scapecchi, *J. Org. Chem.*, **55**, 5132 (1990).
31. A. Morcuende, S. Valverde, and B. Herradón, *Synlett*, 89 (1994).
32. H. Yamda, T. Harada, and T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7919 (1994).

33. J. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, and H. Hu, *J. Org. Chem.*, **61**, 4572 (1996).
34. F. I. Auzanneau and D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.*, **212**, 13 (1991).
35. E. Vedejs and O. Daugulis, *J. Org. Chem.*, **61**, 5702 (1996).
36. K. Ishihara, M. Kubota, and H. Yamamoto, *Synlett*, 265 (1996).
37. Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, and S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 3088 (1996).
38. M. S. Wolfe, *Synth. Commun.*, **27**, 2975 (1997).
39. K. Mashimo and Y. Sato, *Tetrahedron*, **26**, 803 (1970).
40. K. Tsuzuki, Y. Nakajima, T. Watanabe, M. Yanagiya, and T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 989 (1978).
41. J. Herzig, A. Nudelman, H. E. Gottlieb, and B. Fischer, *J. Org. Chem.*, **51**, 727 (1986).
42. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
43. J.-P. Pulicani, D. Bézard, J.-D. Bourzat, H. Bouchard, M. Zucco, D. Deprez, and A. Commercon, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9717 (1994).
44. Y. Ishido, N. Nakazaki, and N. Sakairi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2088 (1979).
45. K. Fuji, T. Kawabata, and E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3662 (1980).
46. Y.-C. Xu, E. Lebeau, and C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6207 (1994); Y.-C. Xu, A. Bizuneh, and C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 455 (1996).
47. Y. Watanabe, T. Fujimoto, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 681 (1992).
48. Y. Watanabe, T. Fujimoto, T. Shinohara, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 428 (1991).

对苯基苯甲酸酯:$ROCOC_6H_4-p-C_6H_5$

合成对苯基苯甲酸酯以用来保护前列腺素中间体上的羟基,通过与苯甲酰氯反应而得(Pry,25℃,1h,产率97%)。与其它15种研究过的酯相比它更易于结晶和易于分离。[1] 在内酯存在下,可以用 K_2CO_3 的甲醇溶液脱保护。[2]

1. E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, and R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1491 (1971).
2. T. V. RaganBabu, *J. Org. Chem.*, **53**, 4522 (1988).

2,4,6-三甲基苯甲酸酯(莱甲酸酯):$2,4,6\text{-}Me_3C_6H_2CO_2R$(表2)

保护

1. $Me_3C_6H_2COCl$, Pyr, $CHCl_3$, 0℃, 14h→23℃, 1h, 产率95%。[1]
2. $Me_3C_6H_2CO_2H$, $(CF_3CO)_2O$, PhH, 20℃, 15min。[2]

去保护

1. $LiAlH_4$，Et_2O，20℃，2h。[2]
2. *t*-BuOK，H_2O(8:1)"无水碱"，20℃，24h ~ 72h，产率 50% ~ 72%。[3] 莱甲酸酯对碱格外稳定：2*N* NaOH，20℃，20h；12 *N* NaOH，EtOH，50℃，15min。

1. E. J. Corey, K. Achiwa, and J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 4318 (1969).
2. I. J. Bolton, R. G. Harrison, B. Lythgoe, and R. S. Manwaring, *J. Chem. Soc. C*, 2944 (1971).
3. P. G. Gassman and W. N. Schenk, *J. Org. Chem.*, **42**, 918 (1977).

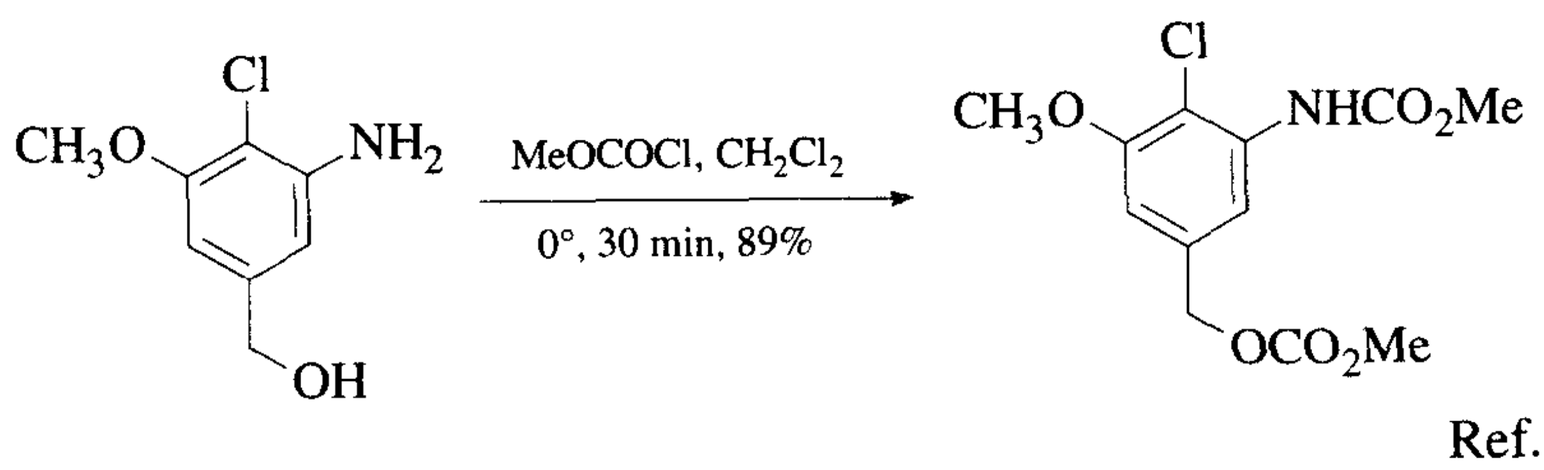
碳酸酯

像羧酸酯一样碳酸酯也能在碱水解下脱除，但由于第二个氧的共振效应，通常对水解不敏感。一般来说，通过利用第二个烷基取代物脱除碳酸酯（比如：用锌粉还原碳酸 2,2,2-三氯乙基酯）。这种用于向醇上引入碳酰基的试剂也很易与胺反应。正如可以预料的，用碱水解相应的氨基甲酸酯比碱性水解碳酸酯困难得多。

烷基甲基碳酸酯：$ROCO_2CH_3$（表 2）

保护

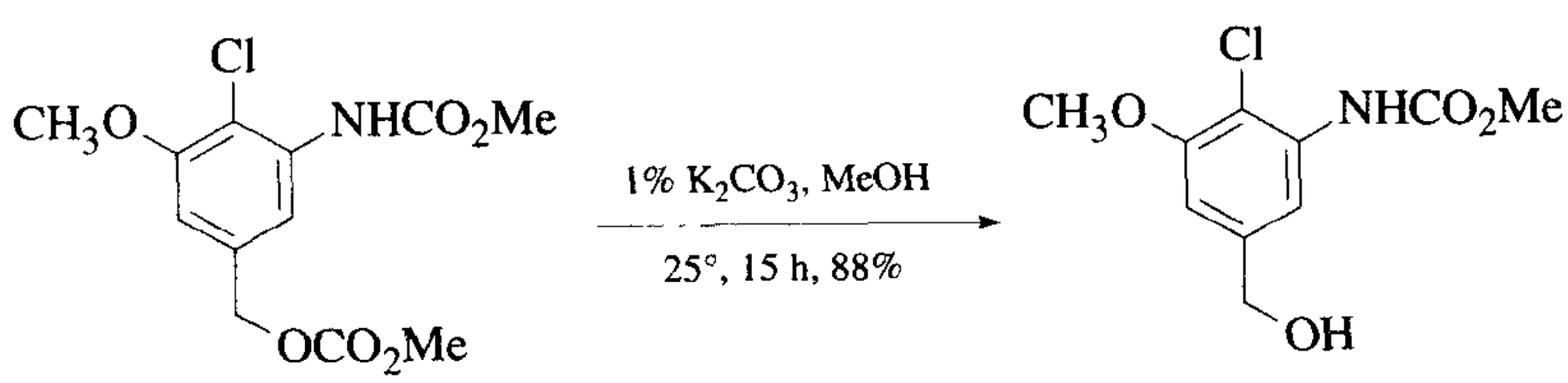
1.



Ref. 1

2. $(CH_3)_2C=NOCO_2CH_3$，CAL，二噁烷，60℃，3 天，产率 45%，仅有一个伯碳醇被保护。[2]

去保护[1]



1. A. I. Meyers, K. Tomioka, D. M. Roland, and D. Comins, *Tetrahedron Lett.*, 1375 (1978).
2. R. Pulido and V. Gator, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* 589 (1993).

甲氧甲基碳酸酯

保护

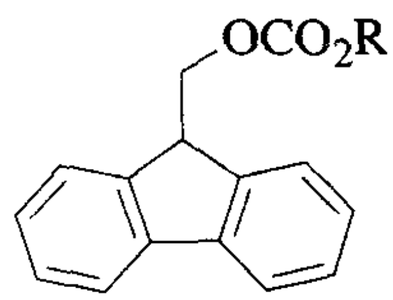
1. K_2CO_3, $ClCH_2OMe$, DMF, −20℃, 产率28% ~95%。[1]
2. $AgCO_3$, $ClCH_2OMe$, DMF, −15℃, 产率15% ~67%。[2]

去保护

1. K_2CO_3, MeOH, H_2O, 30min, 20℃, 产率19% ~93%。[2]
2. TFA, MeOH, 30h, 20℃, 产率79% ~93%。[1,2]

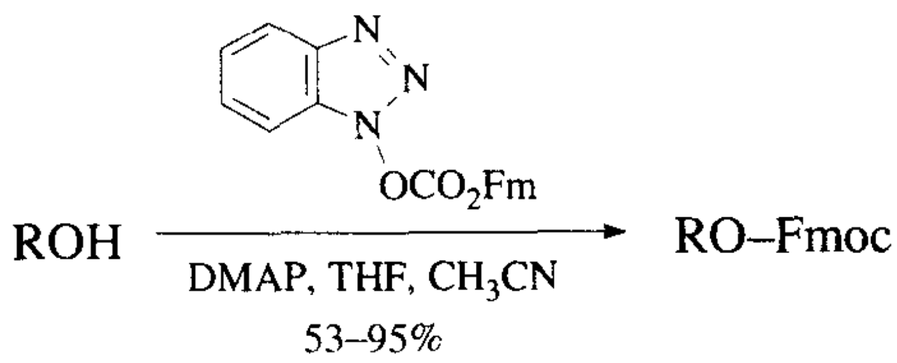
1. K. Teranishi, A. Komoda, M. Hisamatsu, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 309 (1995).
2. K. Teranishi, H. Nakao, A. Komoda, M. Hisamatsu, and T. Yamada, *Synthesis,* 176 (1995).

9-芴甲基碳酸烷基酯(Fmoc − OR):



保护

1. FmocCl, Pyr, 20℃, 40min, 产率81% ~96%。[1]
2.



Ref. 2

去保护

1. Et_3N, Pyr, 2h, 产率83% ~96%(半衰期为20min)。[1]

1. C. Gioeli and J. B. Chattopadhyaya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 672 (1982).
2. K. Takeda, K. Tsuboyama, M. Hoshino, M. Kishino, and H. Ogura, *Synthesis*, 557 (1987).

碳酸烷基乙基酯:$ROCO_2Et$

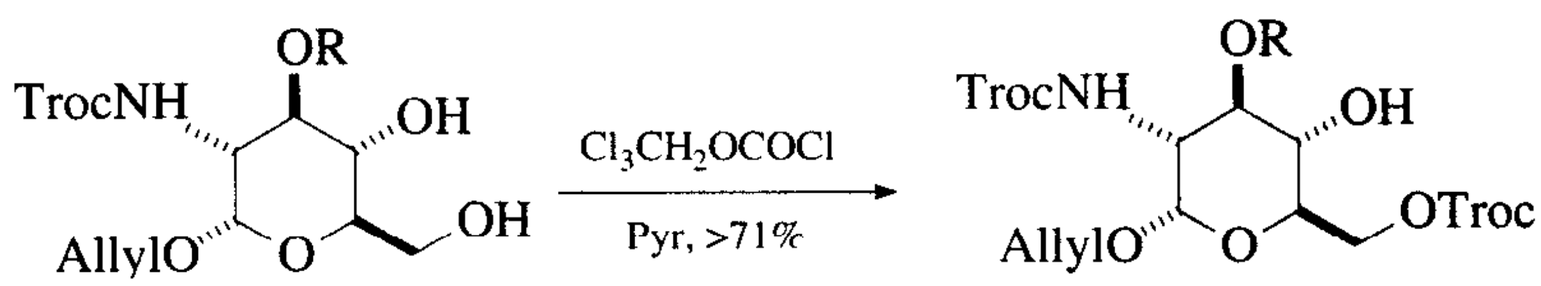
碳酸乙酯的合成和脱除条件与碳酸甲酯相似,已用于保护葡萄糖上的羟基。[1]

1. F. Reber and T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1164 (1945).

碳酸 2,2,2-三氯乙基烷基酯(Troc – OR):$ROCO_2CH_2CCl_3$(表 2)

保护

1. Cl_3CCH_2OCOCl, Pyr, 20℃, 12h,[1] 在一级醇和二级醇共存下,三氯乙基碳酸酯用于选择性保护一级醇。[2] DMAP 用于催化该酰化反应。[3]



去保护

1. Zn, AcOH, 20℃, 1h ~ 3h, 产率 80%。[1]
2. Zn, MeOH, 回流, 时间很短。[1]
3. Zn/Cu, AcOH, 20℃, 3.5h, 产率 100%。[4] 用 Zn/Cu, AcOH 脱除 2,2,2-三溴乙基碳酸酯的速度比脱除三氯乙基碳酸酯快 10 倍。
4. 电解, −1.65V, 甲醇, $LiClO_4$, 产率 80%。[5]
5. Sm, I_2, MeOH, rt, 5min, 产率 100%。[6]

1. T. B. Windholz and D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.*, 2555 (1967).
2. M. Imoto, N. Kusunose, S. Kusumoto, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2227 (1988).
3. S. Hanessian and R. Roy, *Can. J. Chem.*, **63**, 163 (1985).
4. A. F. Cook, *J. Org. Chem.*, **33**, 3589 (1968).
5. M. F. Semmelhack and G. E. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5139 (1972).
6. R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, and K. Yanada, *Synlett*, 1261 (1995).

1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基碳酸酯(TCBOC – OR):$Cl_3CC(CH_3)_2OCO_2R$

保护

1. $Cl_3CC(CH_3)_2OCOCl$。[1]

去保护

1. $(Et_3NH)^+Sn(SPh)_3^-$,5,12,19,26-四硫酸酞菁钴(Ⅱ)四丁基铵盐,CH_3CN,MeOH,20℃,1h,产率90%。[1]

1. S. Lehnhoff, R. M. Karl, and I. Ugi, *Synthesis*, 309(1991).

碳酸2-(三甲基硅基)乙基烷基酯(TMSEC-OR):$Me_3SiCH_2CH_2OCO_2R$

保护

1. $TMSCH_2CH_2OCOCl$,Pyr,产率65%~97%。[1]
2. $TMSCH_2CH_2OCO$/咪唑,DBU,苯,产率54%。[2]

去保护

1. 0.2*M* $Bu_4N^+F^-$,THF,20℃,10min,产率87%~94%。[1]
2. $ZnCl_2$,CH_2Cl_2 或者 CH_3NO_2,20℃,产率81%~90%。[1]
3. $ZnBr_2$,CH_2Cl_2 或者 CH_3NO_2,20℃,产率65%~92%。[1]

1. C. Gioeli, N. Balgobin, S. Josephson, and J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 969 (1981).
2. W. R. Roush and T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.*, **49**, 4332 (1984).

碳酸2-(苯磺酰基)乙基烷基酯(Rsec-OR):$PhSO_2CH_2CH_2OCO_2R$

保护

1. $PhSO_2CH_2CH_2OCOCl$,Pyr,20℃,产率74%~99%。[1] 该保护基的4-取代苯磺酸类似物已经合成,并且研究了它们的的相对脱保护速度:$t_{1/2}$(min)(TEA,Pyr,20℃)4-H,180;4-Me,1140;4-Cl,60;4-NO_2,10。[2]

去保护

1. Et_3N, Pyr, 20h, rt,产率85%~99%。[1]
2. NH_3,二噁烷,H_2O(9:1),7min。[1]
3. K_2CO_3(0.04 *M*)1 min。[1]

1. N. Balgobin, S. Josephson, and J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3667 (1981).
2. S. Josephson, N. Balgobin, and J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4537 (1981).

碳酸2-(三苯鏻鎓)乙基烷基酯(Peoc-OR):$Ph_3P^+CH_2CH_2OCO_2RCl^-$

保护

1. $Ph_3P^+CH_2CH_2OCOClCl^-$,Pyr,CH_2Cl_2,4h,0℃,产率65%~94%。[1]

去保护

1. Me_2NH_2,MeOH,0℃,产率75%,[1] 不影响 Peoc 基团,用 HCl 能脱除叔丁基。

1. H. Kunz and H. -H. Bechtolsheimer, *Synthesis*, 303(1982).

碳酸异丁基烷基酯:$ROCO_2CH_2CH(CH_3)_2$

通过与氯甲酸异丁酯反应合成了碳酸异丁酯(Pyr,20℃,3天,产率73%),用于保护胸苷上5′-位羟基。通过酸性水解可以脱除。(80% AcOH,回流,15min,产率88%)[1]

1. K. K. Ogilvie and R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.*, **32**,2365(1967).

碳酸烷基乙烯基酯

保护

1. $CH_2=CHOCOCl$,Pyr,CH_2Cl_2,产率93%[1]

去保护

Na_2CO_3,H_2O,二噁烷,温热,产率97%。[1] 同样条件下酚可以被保护,胺转化为对 Na_2CO_3 碱水解稳定的氨基甲酸酯。氨基甲酸酯能够在酸水解下脱除(HBr,MeOH,CH_2Cl_2,8h),该反应条件不能脱除碳酸烷基乙烯基或者碳酸烷基芳基酯。

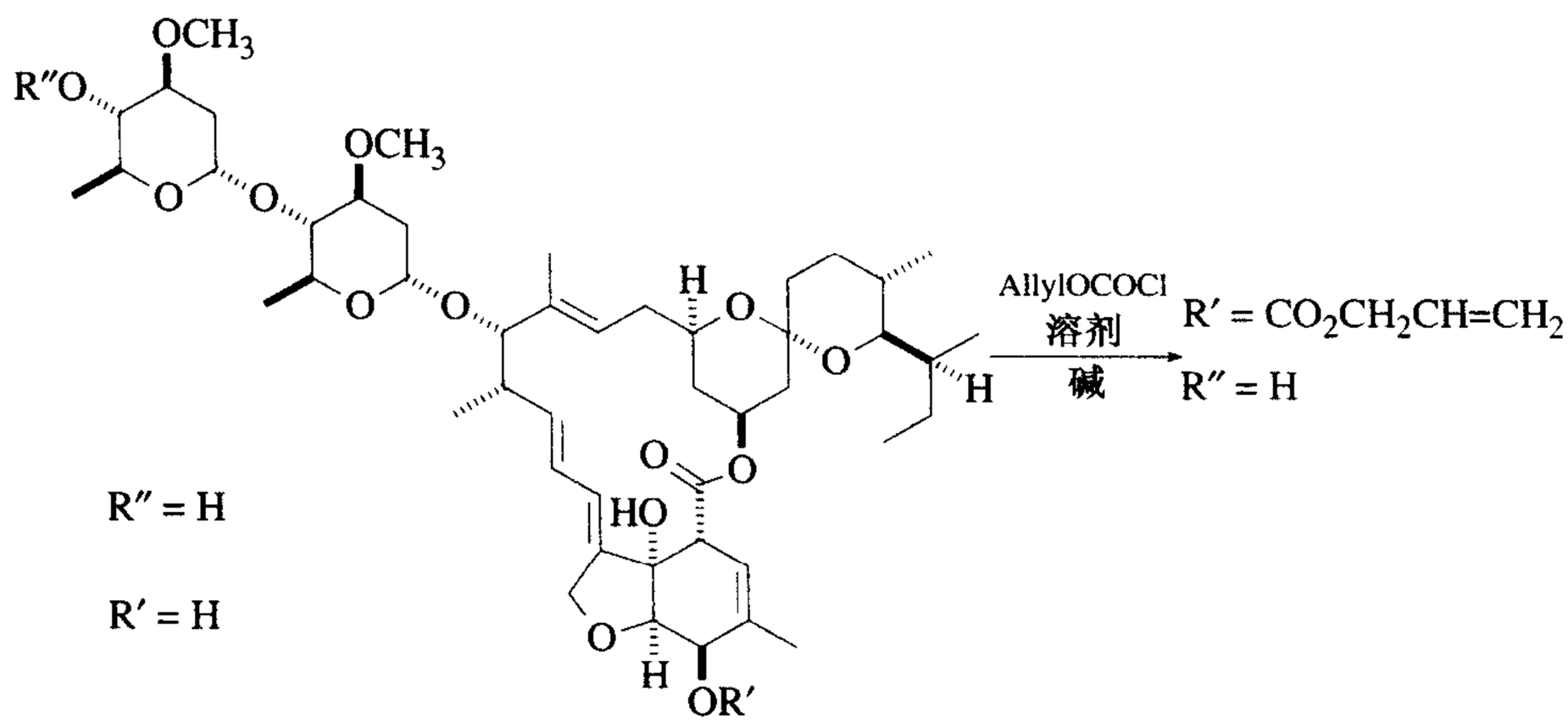
1. R. A. Olofson and R. C. Schnur, *Tetrahedron Lett.*, 1571(1977)

碳酸烯丙基烷基酯:$ROCO_2CH_2CH=CH_2$(表2)

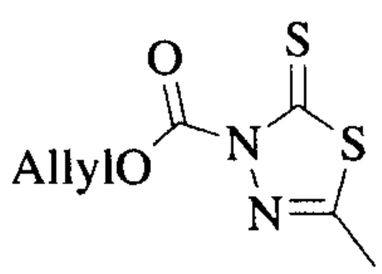
保护

1. $CH_2=CHCH_2OCOCl$,Pyr,THF,0℃→20℃,2h,产率90%[1]

2.



随着使用溶剂和碱的不同,该反应显示了明显的选择性。在 THF 和 AcOEt 溶剂中,以 TEA 为碱得到 1:1 的烯丙基碳酸酯和双酰化产物的混合物,但当 CH_2Cl_2 用作溶剂时,反应有利于烯丙醇的酰化,比例为 97:3(单/双),在 THF 和 MTBE 溶剂中,使用 TMEDA 为碱也导致了单/双 97:3 的比率。[2]

3. 碳酸二烯丙酯, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P,传统方法不能保护具有位阻的 12-α-羟基胆甾烷衍生物。[3]
4. $CH_2=CHCH_2OCO_2N=C(CH_3)_2$, CAL,二噁烷,60℃,3 天。[4]
5. 

DMAP, THF,产率 65%,该反应对伯醇具有选择性。[5] 但用此方法也可以合成碳酸苄酯,异丁酯和乙酯(产率 63% ~85%)

去保护

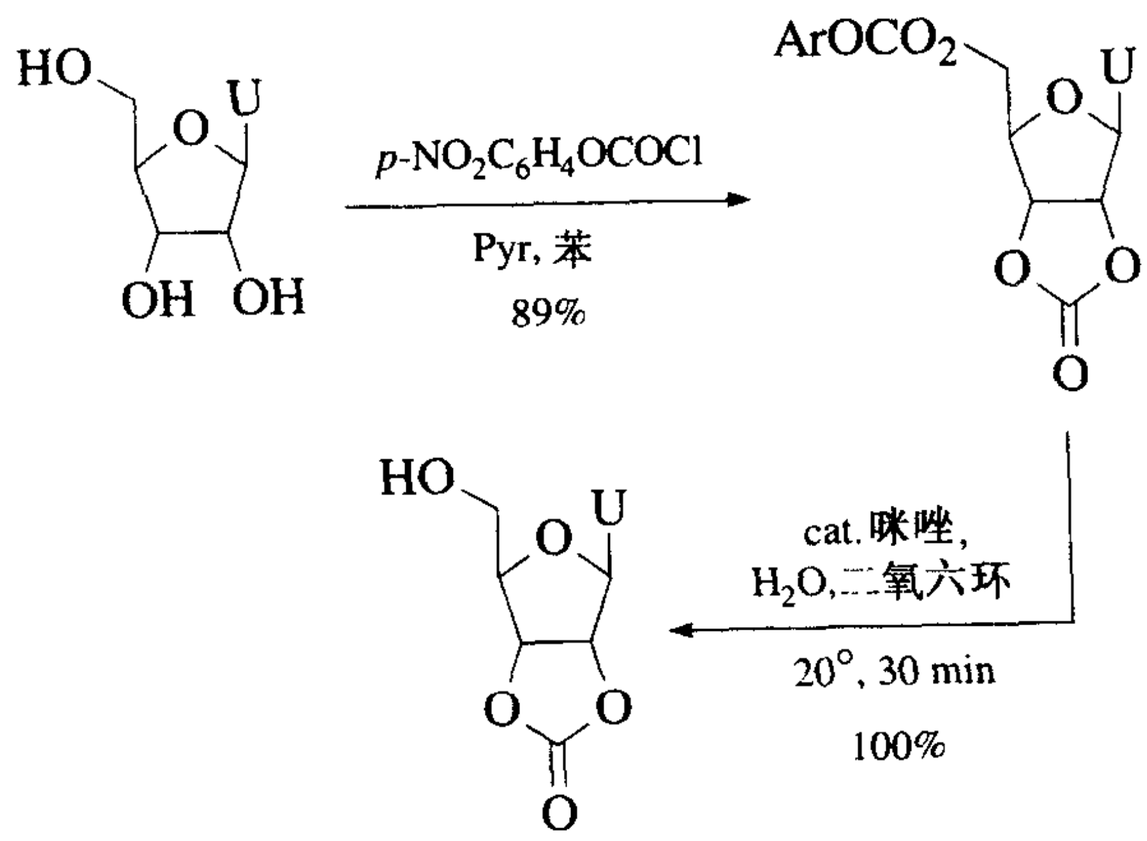
1. $Ni(CO)_4$, TMEDA, DMF, 55℃, 4h,产率 87% ~95%。[1] 由于羰基镍的毒性,该方法很少使用,并且被钯试剂所取代。
2. $Pd(Ph_3P)_4$, HCO_2NH_4。[6]
3. $Pd(Ph_3P)_4$, Bu_2SnH,产率 90% ~100%。[7]
4. $PdCl_2(Ph_3P)_2$,二甲基环己二酮,产率 91%。[8]
5. $Pd(OAc)_2$, TPPTS, Et_2NH, CH_3CN, H_2O,产率 51% ~100%,如果反应用丁腈为溶剂形成两相体系,得到氨基甲酸二甲基烯丙酯,但在以 CH_3CN 为溶剂的均相体系中,两个保护基均能定量脱除。[9,10]

6. $Pd(dba)_2$,dppe, Et_2NH. THF,15min ~ 5h,产率 96% ~ 100%。[11]
7. $Pd(Ph_3P)_4$,$NaBH_4$,乙醇,产率 >88%。[2]
8. $Pd(OAc)_2$, TPPTS, Et_2NH, CH_3CN-H_2O 或者 Et_2O-H_2O, 产率 94% ~ 98%。[12]

1. E. J. Corey and J. W. Suggs, *J. Org. Chem.*, **38**, 3223 (1973).
2. R. J. Cvetovich, D. H. Kelly, L. M. DiMichele, R. F. Shuman, and E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **59**, 7704 (1994).
3. A. P. Davis, B. J. Dorgan, and E. R. Mageean, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 492 (1993).
4. R. Pulido and V. Gotor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 589 (1993).
5. M. Allainmat, P. L'Haridon, L. Toupet, and D. Plusquellec, *Synthesis*, 27 (1990).
6. Y. Hayakawa, H. Kato, M. Uchiyama, H. Kajino, and R. Noyori *J. Org. Chem.*, **51**, 2400 (1986).
7. F. Guibe and Y. Saint M'Leux, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3591 (1981).
8. H. X. Zhang, F. Guibe, and G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 623 (1988).
9. S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Pourcelot, J. P. Genét, and J. M. Bernard, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8783 (1994).
10. J. P. Genét, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, S. Lemaire-Audoire, J. M. Paris, and J. M. Bernard, *Tetrahedron*, **50**, 497 (1994).
11. J. P. Genét, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, S. Lemaire-Audoire, and J.-M. Bernard, *Synlett*, 680 (1993).
12. J. P. Genét, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, and J.-L. Paris, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4189 (1993).

碳酸对硝基苯基烷基酯:$ROCOOC_6H_4-p$-NO_2(表 2)

保护/去保护[1]



乙酸酯、苯甲酸酯、环碳酸酯对这些水解条件稳定。[环碳酸酯需要强碱条件才能脱保护。(比如:稀 NaOH,20℃,5min,或者吡啶水溶液,温热,15min,产率 100%)][1]

1. R. L. Letsinger and K. K. Ogilvie. *J. Org. Chem.*, **32**,296(1967).

碳酸烷基苄基酯:$ROCO_2Bn$(表2)

甘油醇钠和氯甲酸苄酯反应以83%的产率得到碳酸苄酯(20℃,24h),[1] 它也可以通过酯水解酶催化碳酸苄基烯丙基酯交换反应而得。[2] 通过氢解(H_2,Pd/C,EtOH,20℃,2h,2atm,产率76%)[1] 或电解还原(−2.7V,$R_4N^+X^-$,DMF,产率70%)[3] 脱保护。碳酸苄酯用作保护肽合成过程中乳酸上的羟基。[4]

1. B. F. Daubert and C. G. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3328 (1939).
2. M. Pozo, R. Pulido, and V. Gotor, *Tetrahedron*, **48**, 6477 (1992).
3. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
4. G. Losse and G. Bachmann, *Chem. Ber.*, **97**, 2671 (1964).

碳酸烷基对甲氧苄基酯:p-$MeOC_6H_4CH_2OCO_2R$

碳酸3,4-二甲氧苄基烷基酯:3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2OCO_2R$

这些基团可以分别用 $Ph_3C^+BF_4^-$,0℃,6min 和0℃,15min 脱除,产率均为90%,也可以象对相应的甲氧基和二甲氧基苯甲醚一亲用 DDQ 脱除这些碳酸保护基。[1]

1. D. H. R. Barton, P. D. Magnus, G. Smith, G. Streckert, and D. Zurr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,542(1972).

碳酸烷基邻硝基苄基酯:$ROCO_2CH_2C_6H_4$—o-NO_2

碳酸烷基对硝基苄基酯:$ROCO_2CH_2C_6H_4$—p-NO_2(表2)

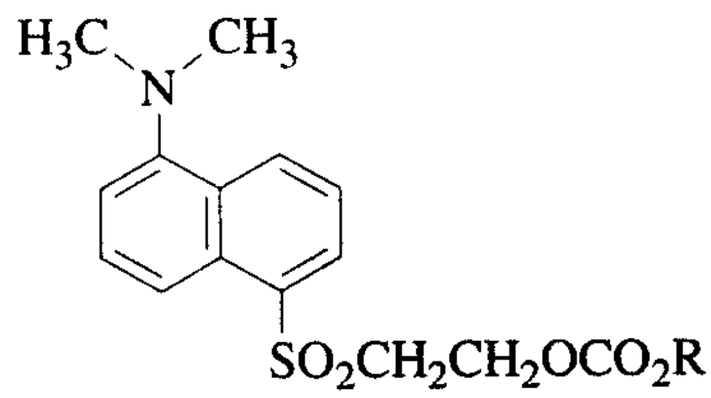
碳酸硝基苄酯用于保护沙纳霉素(thienamycin)前体上的仲羟基,碳酸邻硝基苄酯通过与氯甲酸酯反应制得(DMAP,CH_2Cl_2,0℃→20℃,3h),在 pH=7 时,通过光照脱除。[1] 碳酸对硝基苄酯通过与氯甲酸酯反应制得(−78℃,n-BuLi,THF,产率85%),通过氢解(H_2,Pd/C,二噁烷,H_2O,EtOH,K_2HPO_4)[2] 或者电解还原脱除保护基[3]

1. L. D. Cama and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8006 (1978).

2. D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 313 (1978).
3. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).

β-消除反应脱碳酸酯

2-丹酰乙基碳酸酯(Dnseoc－OR)：



保护

当丹酰基用于核苷合成时，偶连反应的产率是通过测量各个洗脱液中，丹酰脱保护步骤中含有的5-(二甲胺)-1-萘乙烯砜在350nm的吸收或者530nm的荧光来确定的。[1]

去保护

DBU，CH_3CN，140秒。[2] 2-(4-硝基苯基)乙基(Npe)膦酸脂保护基和2-(4-硝基苯基)乙氧羰基(Npeoc)保护基对这些反应条件稳定，但氰乙基基团则不稳定。

2-(4-硝基苯基)乙基碳酸酯(Npeoc－OR)：

$4\text{-}NO_2C_6H_4CH_2CH_2OCO_2R$

保护

1. $4\text{-}NO_2C_6H_4CH_2CH_2OCOCl$，Pyr，$CH_2Cl$，－10℃，3h，产率>70%。[1]
2. 氯代3-甲基-1-[2-(4-硝基苯基)乙氧羰基]-1*H*-3-咪唑盐，CH_2Cl_2，DMAP，rt，产率100%。[3]

去保护

1. 0.5*M* DBU在干燥吡啶中。[3]
2. K_2CO_3，MeOH，产率69%～75%。[4]

2-(2,4-二硝基苯基)乙基碳酸酯(Dnpeoc－OR)：

$2,4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3CH_2CH_2OCO_2R$

保护

1. $2,4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3CH_2CH_2OCOCl$，Pyr，$CH_2Cl_2$，－10℃，3h，产率>75%。[3]

去保护

1. TEA, MeOH,二氧六环。[3]

2-氰基-1-苯基乙基碳酸酯(Cpeoc－OR):$NCCH_2CH(C_6H_5)OCO_2R$

为了找到一种完美的保护核苷的方法,化学家设计了 Cpeoc 基团保护核苷的5′-OH. 它可以通过氯甲酸酯以58% ~83%的产率引入。根据不同的核苷,去保护可以用0.1*M* DBU 以7~14秒的半衰期的速度而达到。[5]

1. F. Bergmann and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 203 (1994).
2. F. Bergmann and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 988 (1994).
3. H. Schirmeister, F. Himmelsbach, and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 385 (1993).
4. M. Wasner, R. J. Suhadolnik, S. E. Horvath, M. E. Adelson, N. Kon, M.-X. Guan, E. E. Henderson, and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 619 (1996).
5. U. Münch and W. Pfeiderer, *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 801 (1997)

碳酸烷基 *S*-苄基硫代酯:$ROCOSCH_2Ph$ (表2)

保护

1. $PhCH_2SCOCl$, pyr, 65% ~70%产率。[1]

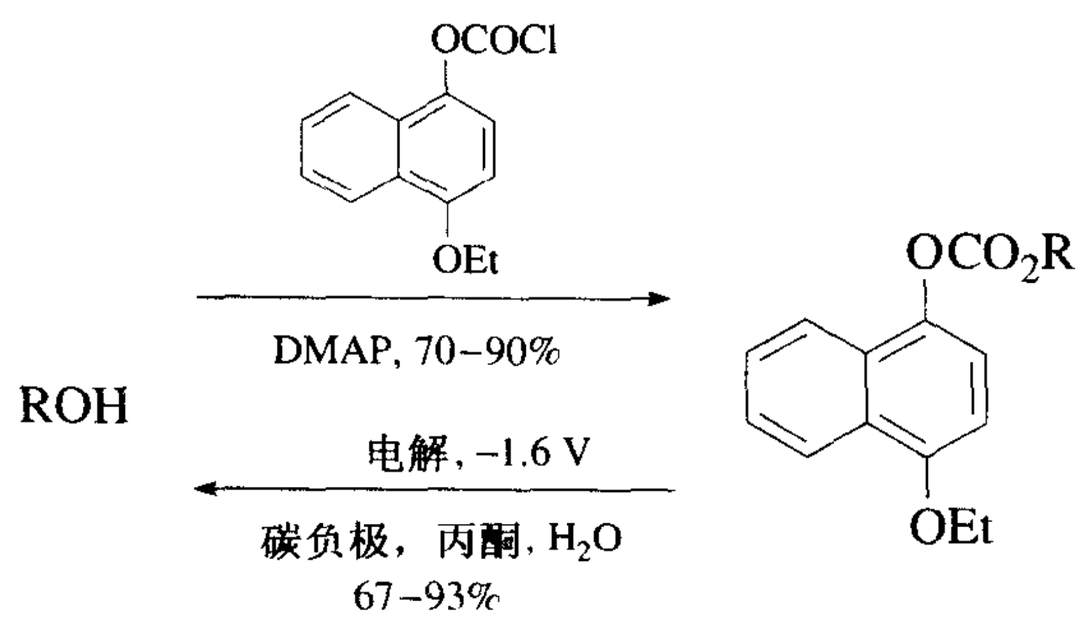
去保护

1. H_2O_2, AcOH, $CHCl_3$, 20℃, 4 days, 50% ~55%产率。[1]

1. J. J. Willard, *Cam. J. Chem.*, **40**, 2035 (1962).

4-乙氧基-1-萘基碳酸酯

保护/去保护[1]

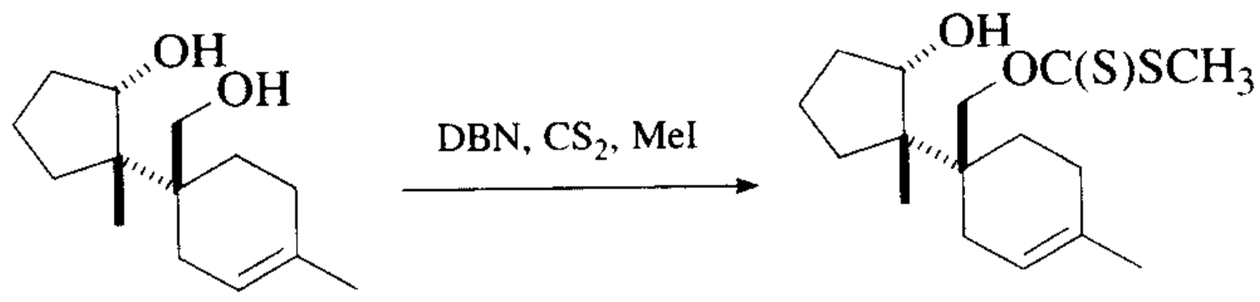


胺也可以用此试剂保护，去保护必须在酸性介质中以避免胺的氧化。副产物萘醌可以用碱性的连二亚硫酸盐萃取而除去。硝酸铈的铵盐也可以用作脱保护的氧化剂，但是收率很低。

1. R. W. Johnson, E. R. Grover, and L. J. MacPherson, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3719 (1981).

二硫代碳酸烷基甲酯：CH_3SCSOR

保护[1]



大多数试图用一些传统的衍生物来区分这类羟基的方法都形成了四氢呋喃。二硫代碳酸酯也可通过相转移催化方法（$Bu_4N^+HSO_4^-$，50% $NaOH/H_2O$，CS_2，MeI，rt，1.5 h）[2] 来制备。

去保护

1. 这些酯可以通过 Bu_3SNH，或者以前曾用过的例子 $LiAlH_4$[1]来进行去保护。

1. R. H. Schlessinger and J. A. Schultz, *J. Org. Chem.*, **48**, 407 (1983).
2. A. W. M. Lee, W. H. Chan, H. C. Wong, and M. S. Wong, *Synth. Commun.*, **19**, 547 (1989).
3. D. H. R. Barton and S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1574 (1975).

辅助去保护方法

下面的衍生物代表了包含辅助官能团的保护基，当化学环境变化时，导致分子内诱导进行去保护，这样相对于碱性水解方法增加了去保护速度。

2-碘苯甲酸酯：$2\text{-}IC_6H_4CO_2R$

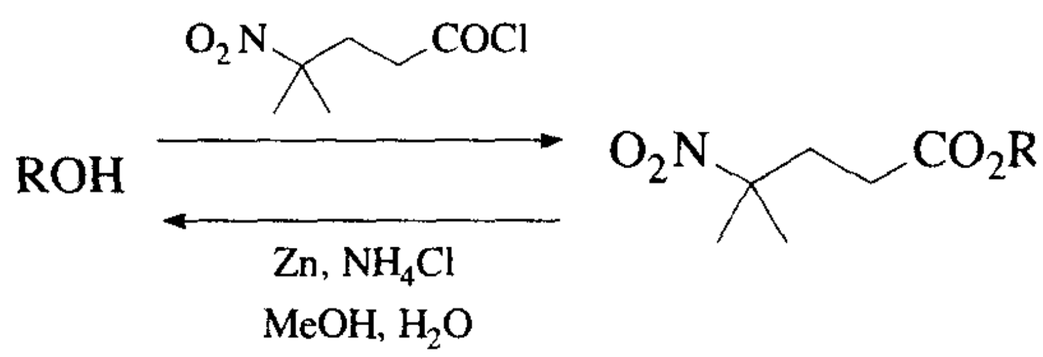
2-碘苯甲酸酯可以通过醇和酸（DCC，DMAP，CH_2Cl_2，25℃，96% 产率）酰化引入，而用 Cl_2（MeOH，H_2O，Na_2CO_3，pH >7.5）[1]氧化即可去保护。

4-叠氮丁酸酯： $N_3(CH_2)_3CO_2R$

4-叠氮丁酸酯可以通过酰氯引入，去保护可以通过氢化，H_2S 或 Ph_3P[2,3] 还原叠氮基形成吡咯烷酮而除去。

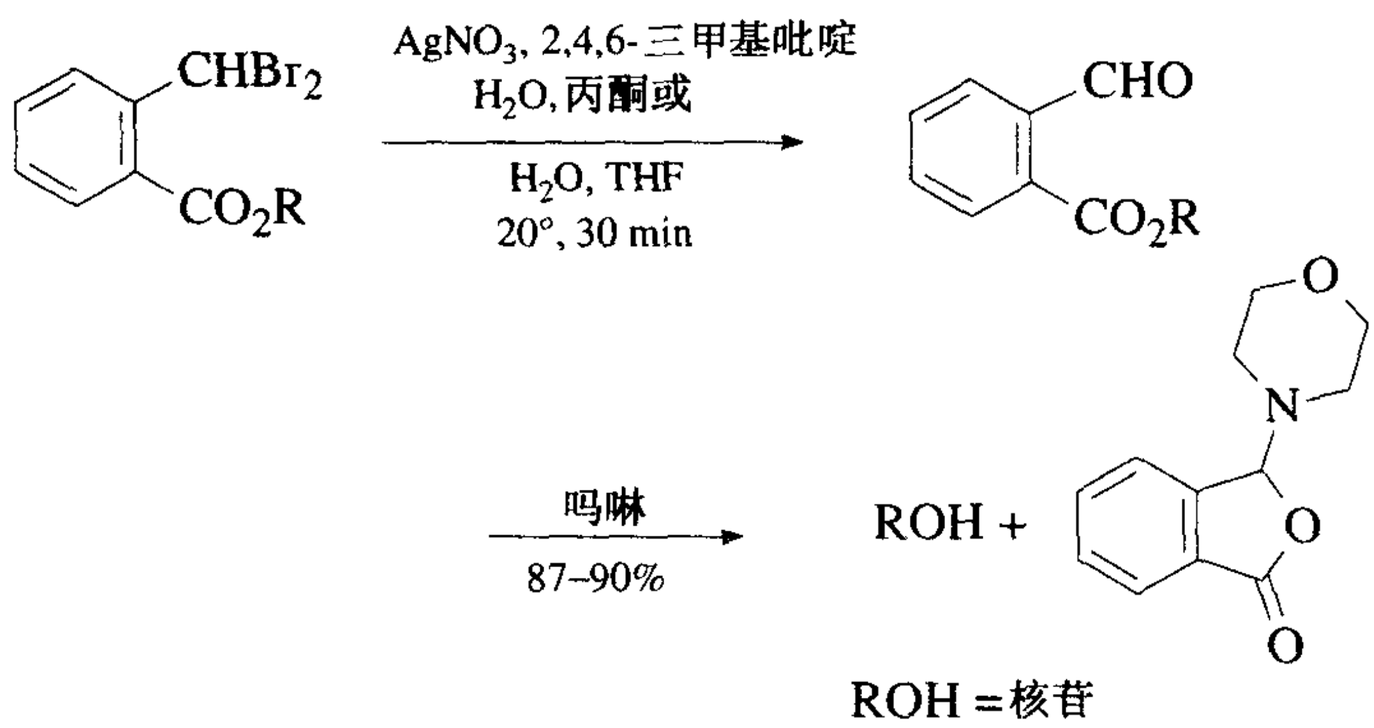
4-硝基-4-甲基戊酸酯

保护/去保护[4]

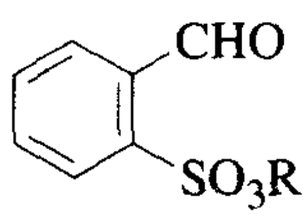


邻(二溴甲基)苯甲酸酯： o-$(Br_2CH)C_6H_4CO_2R$

邻二溴甲基苯甲酸酯可以用酰氯(CH_3CN，65% ~90%产率)制备用来保护核苷，去保护几乎在中性环境中即可进行。去保护可以在银离子作用下将 $-CHBr_2$ 水解为醛基。醛基邻位的苯甲酸酯由于醛基的邻基参与作用可以迅速进行水解。(吗啉和氢氧根离子催化水解2-甲酰基苯甲酸甲酯尤为迅速)。[5,6]



2-甲酰基苯磺酸酯：



该磺酸酯可以通过磺酰氯来制备，去保护在 0.05*M* NaOH(丙酮，H_2O，25℃，5min，83% ~93%)，这里的去保护也可以通过醛的水合物由分子内参与作用而促进。[7]

2-(甲硫基甲氧基)乙基碳酸烷基酯(MTMEC-OR):

$CH_3SCH_2OCH_2CH_2OCO_2R$

保护

1. $CH_3SCH_2OCH_2CH_2OCOCl$, 1-甲基咪唑,CH_3CN,1h, 72%产率。

去保护

1. $Hg(ClO_4)_2$, 2,4,6-三甲基吡啶, 丙酮, H_2O(9:1), 5h, NH_3, 二氧六环, H_2O(1:1)。[6] 在这里 Hg(Ⅱ)用来除去 MTM 基团,游离出羟基,因而在氨作用下帮助碳酸酯水解。在氨作用下去保护对于这类羟基衍生物的速度是原来的 MTM 衍生物的 500 倍。

4-甲硫基甲氧基丁酸酯(MTMB-OR):

$CH_3SCH_2O(CH_2)_3CO_2R$

保护

1. 4-$(CH_3SCH_2O)(CH_2)_3CO_2H$, 2,6-二氯苯甲酰基氯, Pyr, CH_3Cl, 70%产率, MTMB 基可以有选择地被引入到胸腺嘧啶脱氧核苷的 5′-OH 上。

去保护

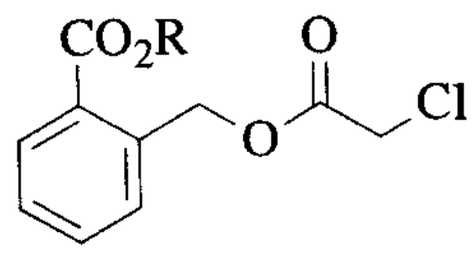
1. $Hg(ClO_4)_2$, THF, H_2O,三甲基吡啶, rt, 5min;1*M* K_2CO_3, 10min 或 TFA, 30min.[7] Hg(Ⅱ)除去 MTM 基, 释放出羟基帮助酯的水解。

2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯(MTMT-OR):

2-$(CH_3SCH_2OCH_2)C_6H_4CO_2R$

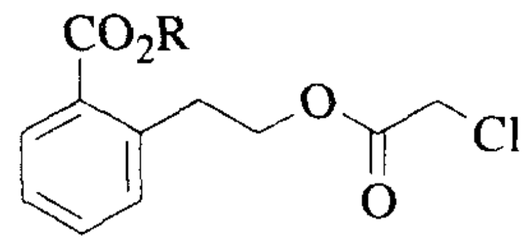
这类保护基的引入和除去可以用和 MTMB 保护基同样的条件来实现。乙酸酯, MTMB 和 MTMT 在氨解时的半衰期分别为 5min, 15min 和 6h。[7]

2-(氯乙酰氧基甲基)苯甲酸酯(CAMB-OR):



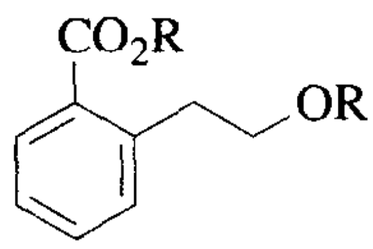
这类酯被设计用来保护糖的 2-位羟基,在糖基化时它是稳定的,但除去氯乙酸酯还是很容易的。它可以通过酰氯(CH_2Cl_2,Pyr,71% ~88%产率)引入,并可在硫脲作用下释放出醇然后闭环形成邻苯甲酸酯而释放出碳水化合物。[10] 对于氮的保护它是不适合的。

2-[2-(氯乙酰氧基)乙基]苯甲酸酯(CAEB-OR)：



CAEB 保护基和 CAMB 保护基比较类似，除了最终要求酸处理来实现闭环和去保护。[11] CAEB 保护基通过酰氯(Pyr, CH_2Cl_2, 72h, 61% ~91% 产率)来引入，去保护在硫脲(DMF, 55℃, 8~17h; TsOH, 120h, 83% 产率)。这种保护基据报导对氢解是稳定的。

2-[2-(苄氧基)乙基]苯甲酸酯(PAC_H-OR) 和 **2-[2-(4-甲氧基苄氧基)乙基]苯甲酸酯(PAC_M-OR)：**



R = Bn, MPM

这些保护基设计用来合成磷脂酰基肌醇磷酸酯，主要因为苯甲酸酯可以水解而甘油酯不水解。[12]

保护

1. PAC-OH, DCC, CH_2Cl_2, DAMP, rt, ~4h, 87% ~100% 产率。[12]

去保护

1. R=H, H_2, Pd/C, AcOEt 然后 *t*-BuOK 或 *t*-BuMgCl, 85% ~96% 产率。[12]
2. R=OMe, DDQ, CH_2Cl_2, H_2O, 0℃或 rt 然后 *t*-BuOK 或 *t*-BuMgCl, 82% ~98% 产率。[12]
3. R=OMe, $AlCl_3$, $PhNMe_2$, CH_2Cl_2, rt 然后 *t*-BuOK 或 *t*-BuMgCl, 88% ~91% 产率。[12]

1. R. A. Moss, P. Scrimin, S. Bhattacharya, and S. Chatterjee, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5005 (1987).
2. S. Kusumoto, K. Sakai, and T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1296 (1986).
3. S. Velarde, J. Urbina, and M. R. Peña, *J. Org. Chem.*, **61**, 9541 (1996).
4. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **10**, 469 (1980).
5. J. B. Chattopadhyaya, C. B. Reese, and A. H. Todd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 987 (1979); J. B. Chattopadhyaya and C. B. Reese, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 2039 (1980).

6. K. Zegelaar-Jaarsveld, H. I. Duynstee, G. A. van der Marel, and J. H. van Boom, *Tetrahedron*, **52**, 3575 (1996).
7. M. S. Shashidhar and M. V. Bhatt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 654 (1987).
8. S. S. Jones, C. B. Reese, and S. Sibanda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1933 (1981).
9. J. M. Brown, C. Christodoulou, C. B. Reese, and G. Sindona, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1785 (1984).
10. T. Ziegler and G. Pantkowski, *Liebigs Ann. Chem.*, 659 (1994).
11. T. Ziegler and G. Pantkowski, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5727 (1995).
12. Y. Watanabe, M. Ishimaru, and S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 2163 (1994).

其它各种酯类

下面酯类曾经作为保护基被合成,但是它们没有广泛使用,因此在此简单列出作为补充,不再详细描述。

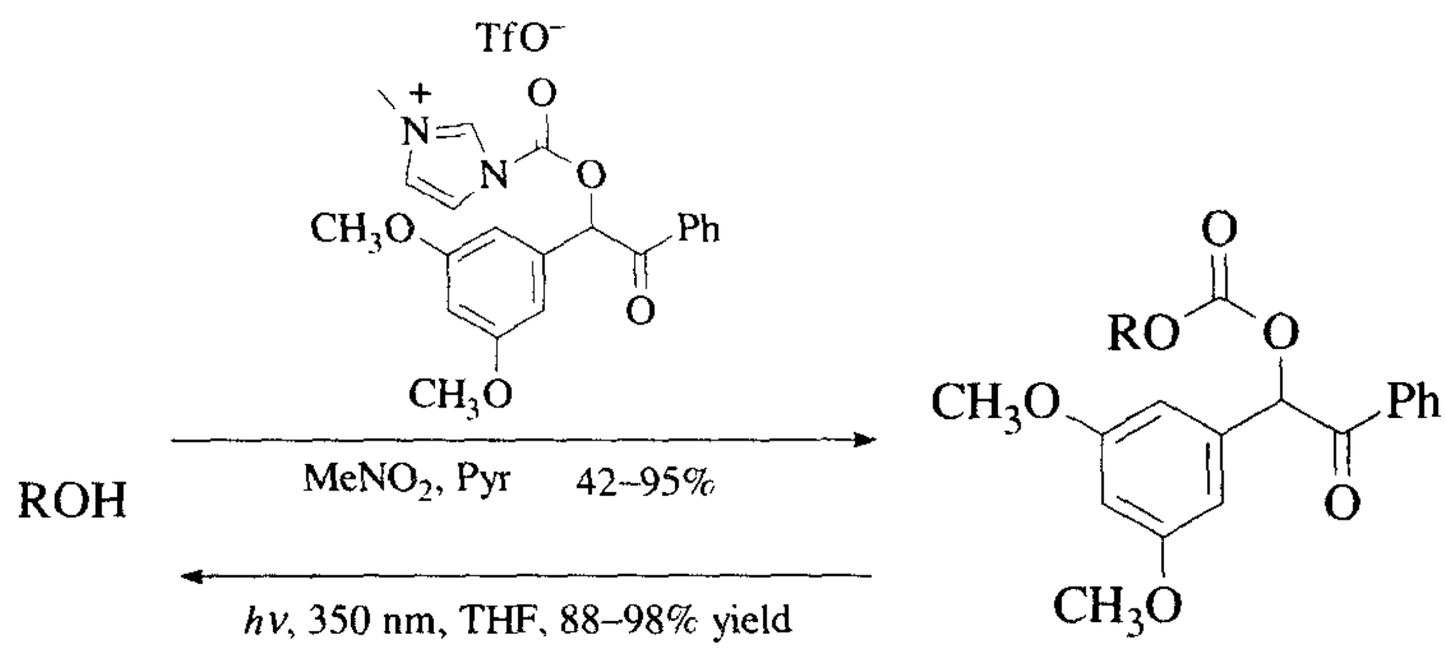
1. 2,6-二氯-4-甲基苯氧乙酸酯[1]
2. 2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧乙酸酯[1]
3. 2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧乙酸酯[1]
4. 氯代二苯基乙酸酯[2]
5. 异丁酸酯[3](表2)
6. 丁二酸单酯[4]
7. (*E*)-2-甲基-2-丁烯酸酯[5]
8. 邻-(甲氧羰基)苯甲酸酯[6]
9. *p*-***P***-苯甲酸酯[7]
10. α-萘甲酸酯[8]
11. 硝酸酯[9](表2)
12. *N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基磷酰二胺烷基酯 $[(CH_3)_2N]_2P(O)OR$[10]
13. 2-氯苯甲酸酯[11]
14. 4-溴苯甲酸酯[12]
15. 4-硝基苯甲酸酯[13]

1. C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143 (1978).
2. A. F. Cook and D. T. Maichuk, *J. Org. Chem.*, **35**, 1940 (1970).
3. H. Büchi and H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.*, **72**, 251 (1972).
4. P. L. Julian, C. C. Cochrane, A. Magnani, and W. J. Karpel, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3153 (1956).
5. S. M. Kupchan, A. D. J. Balon, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **27**, 3103 (1962).

6. G. Losse and H. Raue, *Chem. Ber.*, **98**, 1522 (1965).
7. R. D. Guthrie, A. D. Jenkins, and J. Stehlicek, *J. Chem. Soc. C*, 2690 (1971).
8. I. Watanabe, T. Tsuchiya, T. Takase, S. Umezawa, and H. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2369 (1977).
9. J. Honeyman and J. W. W. Morgan, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **12**, 117 (1957); J. F. W. Keana, in *Steroid Reactions*, C. Djerassi, Ed., Holden-Day, San Francisco, 1963, pp. 75–76; R. Boschan, R. T. Merrow, and R. W. Van Dolah, *Chem. Rev.*, **55**, 485 (1955); R. W. Binkley and D. J. Koholic, *J. Org. Chem.*, **44**, 2047 (1979); R. W. Binkley and D. J. Koholic, *J. Carbohydr. Chem.*, **3**, 85 (1984).
10. R. E. Ireland, D. C. Muchmore, and U. Hengartner, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5098 (1972).
11. E. Rozners, R. Renhofa, M. Petrova, J. Popelis, V. Kumpins, and E. Bizdena, *Nucleosides Nucleotides*, **11**, 1579 (1992).
12. K. Ohmori, S. Nishiyama, and S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6519 (1995).
13. C. Kolar, K. Dehmel, H. Moldenhauer, and M. Gerken, *J. Carbohydr. Chem.*, **9** 873 (1990).

3′,5′-二甲氧基安息香碳酸酯(DMB-O_2COR)

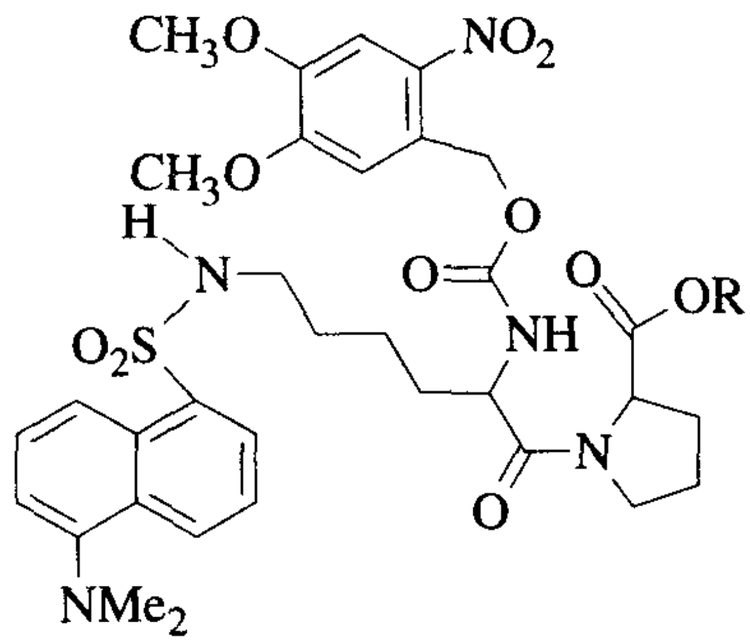
保护/去保护



二甲氧基安息香基相对于邻硝基苄基有一定的优势,因为它光解后产生一种不活泼的苯并呋喃,而邻硝基苄基光解后产生一种具反应活性的亚硝基醛。同时和邻硝基苄基相比,DMB 脱保护更为迅速,而且收率更高[1],曾报道过一种制备 DMB 十分方便的方法。[2]

1. M. C. Pirrung and J.-C. Bradley, *J. Org. Chem.*, **60**, 1116 (1995).
2. M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, and S. I. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 307 (1996).

一种对光极其敏感的荧光酯：



这种保护基是在作为用于制备 DNA 顺序荧光标记项目的一部分而发展起来的，脱保护是在 360nm 光照射下释放出 NVOC 基团而完成，NVOC 基团然后形成二酮哌嗪同时释放出醇。[1]

1. K. Burgess, S. E. Jacutin, D. Lim, and A. Shitangkoon, *J. Org. Chem.*, **62**, 5165 (1997).

***N*-苯基氨基甲酸酯**：ROCONHPh（表 2）

异氰酸苯酯通常比异氰酸烷基酯与醇反应要活泼，但是在 CuCl 催化下，甚至异氰酸烷基酯和一级，二级，或叔醇都会反应（45% ~95% 产率）。[1]

保护

1. PhN = C = O，Pyr，20℃，2 ~ 3h，100% 产率。[2] 这种方法通常用于选择性地保护几个吡喃糖苷伯羟基。[3]

去保护

1. MeONa，MeOH，回流，1.5h，良好收率。[4]
2. $LiAlH_4$，THF 或二氧六环，回流，3 ~ 4h，90% 收率。[3]
3. Cl_3SiH，Et_3N，CH_2Cl_2，4 ~ 48h，25℃ ~ 80℃，80% ~ 95% 收率。[5] 一级醇、二级醇、叔醇、烯丙醇，炔丙醇或苄醇衍生物通常用此方法。

1. M. E. Duggan and J. S. Imagire, *Synthesis*, 131 (1989).
2. K. L. Agarwal and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3578 (1972).
3. D. Plusquellec and M. Lefeuvre, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4165 (1987).
4. H. O. Bouveng, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 87, 96 (1961).
5. W. H. Pirkle and J. R. Hauske, *J. Org. Chem.*, **42**, 2781 (1977).

硼酸酯:$(RO)_3B$

保护

1. $BH_3 \cdot Me_2S$, 25℃,1h, 80% ~90%产率。[1]
2. $B(OH)_3$,苯, 脱水, 100%产率。[2,3]

去保护

硼酸酯通常可以用酸或碱水解,多数有立体阻碍的硼酸酯,如蒎烷二醇衍生物对于水解是十分稳定的,[4] 有些有位阻的硼酸酯对于酸和碱的水溶液;HBr/BzOOBz; NaH 及 Wittig 反应是稳定的。

1. C. A. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, **43**, 2731 (1978).
2. W. I. Fanta and W. F. Erman, *J. Org. Chem.*, **37**, 1624 (1972).
3. W. I. Fanta and W. F. Erman, *Tetrahedron Lett.*, 4155 (1969).
4. D. S. Matteson and R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7590 (1980).

二甲基硫代膦酸酯:$(CH_3)_2P(S)OR$

二甲基硫代膦酰基曾经用来保护糖的羟基。它可以由醇和 $Me_2P(S)Cl$ (cat. DMAP,DBU)来制备。这个基团不会发生如羧酸酯那样进行的酰基迁移反应。它对于去丙酮化物和三苯甲基的酸性条件以及 DBU/MeOH; $Bu_4N^+F^-$; Bu_3SnH; 格氏试剂及催化量的 NaOMe/MeOH 等条件都是稳定的。二甲基硫代膦酰基可以通过 $BnMe_3N^+OH^-$来去保护, 也可通过与 $Bu_4N^+F^-$作用后与间氯过氧苯甲酸反应生成二甲基膦酰基来去保护。[1]

1. T. Inazu and T. Yamanoi, *Noguchi Kenkyusho Jiho*, 43–47 (1988); *Chem. Abstr.*, **111**: 7685w (1989).

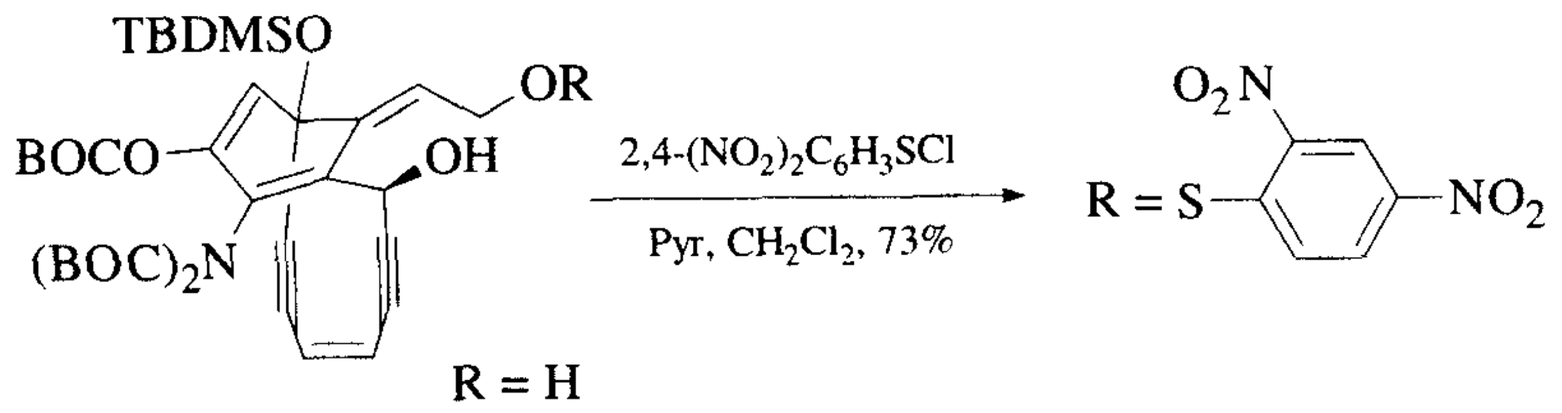
2,4-二硝基苯亚磺酸酯: $RO_2SC_6H_3$2,4-$(NO_2)_2$(表2)

这种硝基苯亚磺酸酯基团可以在非常温和的条件下脱去,它是在固相合成多肽过程中发展出来以保护羟基的。[1] 这种亚磺酸酯对于水解丙酮化物的酸性条件是稳定的。[2]

保护

1. 2.4-$(NO_2)_2C_6H_3SCl$, Pyr, DMF 或 CH_2Cl_2, 20℃, 1h, 70% ~85%产率。[1]

2.



Ref. 3

去保护

1. Nu,MeOH,H_2O,25℃,4h,63% ~80%产率。[1]
2. Nu^- = $Na_2S_2O_3$,pH 8.9;NaCN,pH 8.9;Na_2S,pH 6.6;PhSH,pH 11.8。[1]
3. H_2,Raney Ni,54%产率。[1]
4. Al,Hg(OAc)$_2$,MeOH,5 h,67%产率。[2]
5. 邻硝苯基硫酯可以通过电解还原来去保护(−1.0V, DMF, $R_4N^+X^-$)。[4]
6. PhSH,Pyr,THF,83%产率。[3]

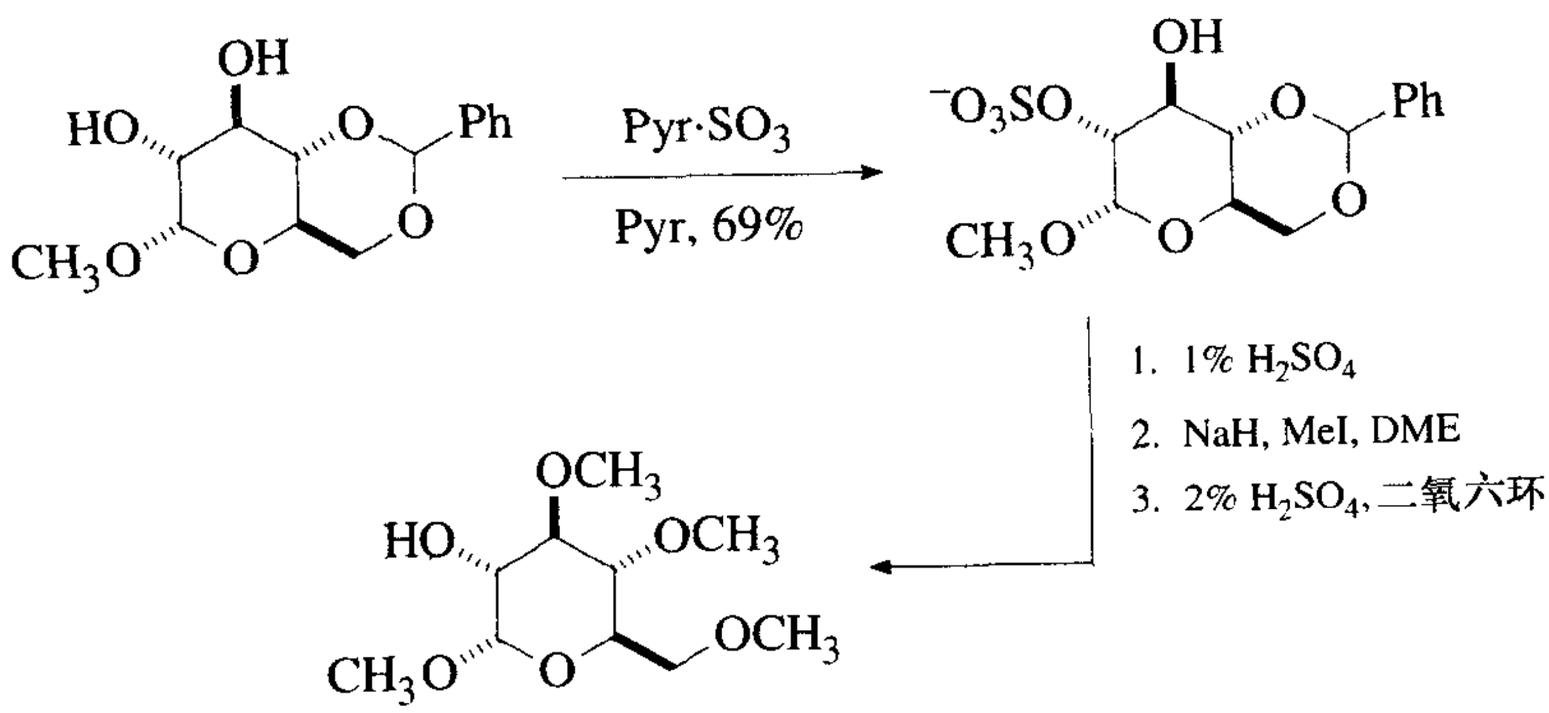
1. R. L. Letsinger, J. Fontaine, V. Mahadevan, D. A. Schexnayder, and R. E. Leone, *J. Org. Chem.*, **29**, 2615 (1964).
2. K. Takiura, S. Honda, and T. Endo, *Carbohydr. Res.*, **21**, 301 (1972).
3. P. Magnus, G. F. Miknis, N. J. Press, D. Grandjean, G. M. Taylor, and J. Harling, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6739 (1997).
4. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).

磺酸酯

磺酸酯保护基一直局限于保护糖类化合物,它们用于保护不参与反应的2-OH,结果主要形成1,2-顺式糖苷。

硫酸酯: $ROSO_3^-$

保护[1]*/去保护*[2]



α-异构体比β-异构体对于2-羟基有更好的选择性(3:2)。值得注意的是传统的除去4,6-*O*-苯亚甲基的条件对于保留磺酸酯是足够温和的。

烯丙基磺酸酯(Als－OR)：$CH_2=CHCH_2SO_2R$

烯丙基磺酸酯是为了保护糖而发展起来的。

保护

1. 烯丙基磺酰氯，Pyr，CH_2Cl_2，55%～71%产率。[3]

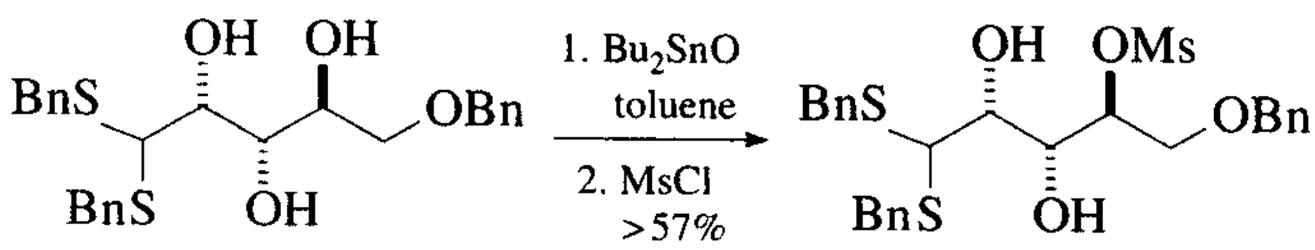
去保护

1. THF，吗啉，35%甲醛，$(Ph_3P)_4Pd$，>85%产率。

甲磺酸酯(RO－Ms)：$MeSO_3R$

保护

1. MsCl，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，一般大于90%产率。[4]



Ref. 5

去保护

1. Na(Hg)，2-丙醇，84%～98%产率。[6] 用甲醇或乙醇反应很慢，苄基在此条件下不受影响。
2. 光解，KI，MeOH。[7] 三氟甲磺酸酯也可去保护，但是得到去保护和还原两种产物。[8]
3. Me_3MgBr，THF。[9]

苄基磺酸酯：$ROSO_2Bn$

保护

1. $BnSO_2Cl$，2,6-二甲基哌啶，CH_2Cl_2，>72%产率。[10]

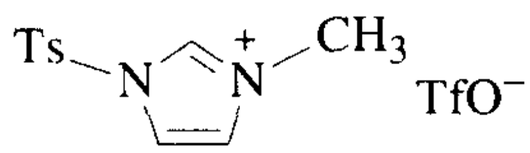
去保护

1. $NaNH_2$, DMF, 67% ~95%产率[3]

对甲苯磺酸酯(TsOR): $CH_3C_6H_4SO_3R$

保护

1. TsCl,Pyr。[11]

2. 

这种试剂在仲醇存在下选择性地保护伯醇。[12]

3. Bu_2SnO, 甲苯, 回流:TsCl, $CHCl_3$, 36% ~39%产率。1,2-二醇中伯醇被选择性地酯化,但是当用六亚甲基甲锡乙缩醛时,选择性则相反,仲醇优先被酯化。[13,14]

4. TsCl, DABCO, CH_2Cl_2, MTBE 或 AcOEt, 45% ~97%产率。在许多时候,这些条件要比用吡啶作为碱好得多,而且 DABCO 的毒性比吡啶要小得多,因而有一定的商业价值。[15]

去保护

1. $h\nu$,90% CH_3CN/H_2O, 1,5-二甲氧基萘, NH_2NH_2或 $NaBH_4$或$Pyr\cdot BH_3$, 59% ~97%产率。[16]

2. $h\nu$,Et_3N, MeOH, 12h, 91%产率。[17]

3. 对甲苯磺酰基还可以用 Na/NH_3(65% ~73%产率)[18]、Na/萘(50% ~87%产率)[19]和 Na(Hg)/MeOH(96.7%产率)[20]还原除去。

4. $NaBH_4$, DMSO, 140℃,71%产率。[21]

5. $LiAlH_4$, 醚。[22]

6. Mg,MeOH,4 ~6 h,80% ~95%产率。[23]

2-(4-硝基苯基乙基)磺酸酯(Npes – OR): 4-$NO_2C_6H_4CH_2CH_2SO_3R$

保护

1. 4-$NO_2C_6H_4CH_2CH_2SO_2Cl$, pyr, 70% ~90%产率。[24]

去保护

1. 0.1*M*DBU, CH_3CN, 2h。[25] Npes 基比 Npeoc 基或 Npe 基对碱都更不稳定。它在氟离子作用下不能快速除去。在 Npes 酯存在下 K_2CO_3, MeOH 可用于乙酸酯水解。[26]

1. A. Liav and M. B. Goren, *Carbohydr. Res.*, **131**, C8 (1984).
2. M. B. Goren and M. E. Kochansky, *J. Org. Chem.*, **38**, 3510 (1973); A. Liav and M. B. Goren, *Carbohydr. Res.*, **127**, 211 (1984).
3. W. K. D. Brill and H. Kunz, *Synlett*, 163 (1991).
4. A. Fürst and F. Koller, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1454 (1947).
5. M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, and A. D. Swanepoel, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2759 (1990).
6. K. T. Webster, R. Eby, and C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **123**, 335 (1983).
7. R. W. Binkley and X. Liu, *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 183 (1992).
8. X. G. Liu, R. W. Binkley, and P. Yeh, *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 1053 (1992).
9. J. Cossy, J.-L. Ranaivosata, V. Bellosta, and R. Wietzke, *Synth. Commun.*, **25**, 3109 (1995).
10. L. F. Awad, El S. H. Ashry, and C. Schuerch, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1587 (1986).
11. L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley, New York, p. 1179 (1967).
12. M. Gerspacher and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **56**, 3700 (1991).
13. X. Kong and T. B. Grindley, *Can. J. Chem.*, **72**, 2396 (1994).
14. Y. Tsuda, M. Nishimura, T. Kobayashi, Y. Sato, and K. Kanemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2883 (1991).
15. J. Hartung, S. Hünig, R. Kneuer, M. Schwaz, and H. Wenner, *Synthesis*, 1433 (1997).
16. A. Nishida, T. Hamada, and O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **53**, 3386 (1988); *idem.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2977 (1990).
17. R. W. Binkley and D. J. Koholic, *J. Org. Chem.*, **54**, 3577 (1989).
18. M. A. Miljkovic, M. Pesic, A. Jokic, and E. A. Davidson, *Carbohydr. Res.*, **15**, 162 (1970); J. Kovar, *Can. J. Chem.*, **48**, 2383 (1970).
19. H. C. Jarrell, R. G. S. Ritchie, W. A. Szarek, and J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **51**, 1767 (1973); E. Lewandowska, V. Neschadimenko, S. F. Wnuk, and M. J. Robins, *Tetrahedron*, **53**, 6295 (1997).
20. R. S. Tipson, *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 250 (1963).
21. V. Pozsgay, E. P. Dubois, and L. Pannnell, *J. Org. Chem.*, **62**, 2832 (1997).
22. H. B. Borén, G. Ekborg, and J. Lönngren, *Acta. Chem. Scand.*, *Ser. B*, **B29**, 1085 (1975).
23. M. Sridhar, B. A. Kumar, and R. Narender, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2847 (1998).
24. M. Pfister, H. Schirmeister, M. Mohr, S. Farkas, K.-P. Stengele, T. Reiner, M. Dunkel, S. Gokhale, R. Charubala, and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 1705 (1995).
25. H. Schirmeister and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 10 (1994); R. Charubala, W. Pfleiderer, R. W. Sobol, S. W. Li, and R. J. Suhadolnik, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1354 (1989).
26. C. Hörndler and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 798 (1996).

1,2-二醇和1,3-二醇的保护

二醇在合成设计及天然化合物(例:碳水化合物大环内酯物和核苷)中非常普遍,这导致了发展出许多保护基,它们对各组试剂具有不同稳定性。二氧戊环和二氧六环是保护二醇最普通的保护基。形成的难易顺序为:

$HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH > HO(CH_2)_2OH > HO(CH_2)_3OH$。

许多时候,形成二氧戊环和二氧六环会导致形成一个新的手性中心,要么形成单一异构体要么形成两种异构体混合物。尽管新的手性中心在脱保护时除去,这种手性中心带来了许多问题,因为它使核磁谱图解释起来十分复杂。

环状碳酸酯和环状硼酸酯作为保护基也十分有用,相对于大多数缩醛和缩酮,碳酸酯用强碱来去保护,立体不受妨碍的硼酸酯可以用水去保护。

二醇的部分保护基见反应表3。

环状缩醛和缩酮

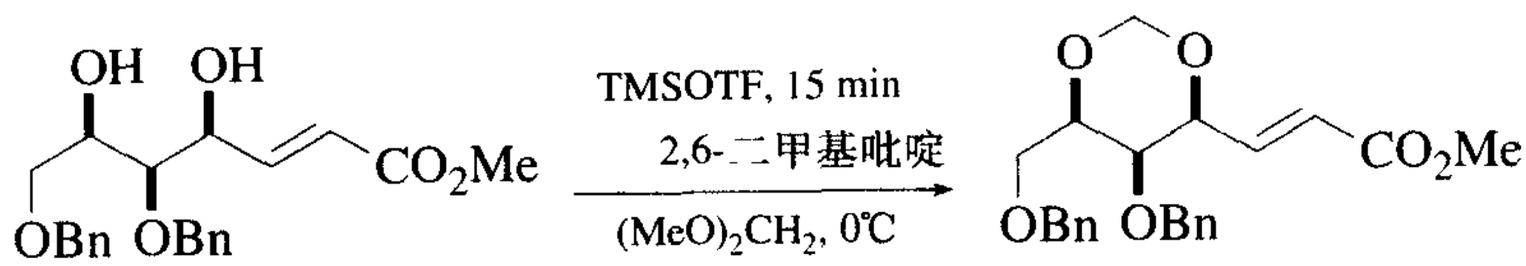
亚甲基缩醛(表3)

亚甲基缩醛对于酸水解是最稳定的缩醛。这些化合物不经常用可能是难以除去的原因。

去保护通常在强酸或路易斯酸条件下。

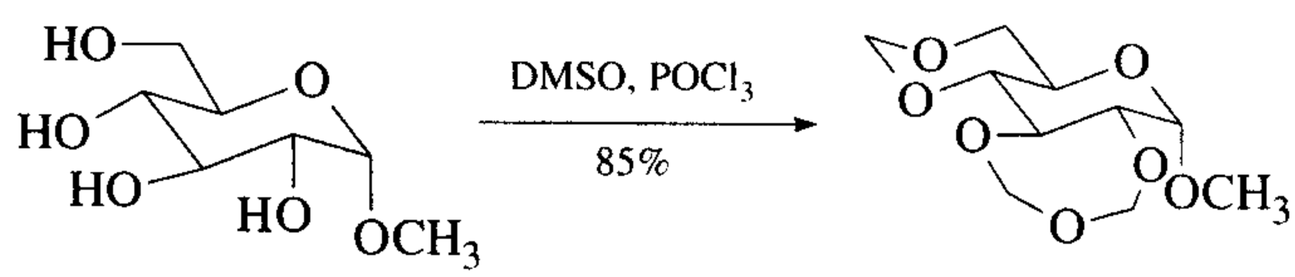
保护

1. 40% HCHO,浓 HCl, 50℃, 4 天, 68% 产率。[1] 形成碳水化合物的三亚甲基二氧衍生物。
2. 多聚甲醛, H_2SO_4, AcOH, 90℃, 1h,良好收率。[2]
3. DMSO, NBS, 50℃, 12h, 60% 产率。[3]
4. $CH2Br_2$, NaH, DMF, 0℃ ~ 30℃, 40 h, 46% 产率。[4]
5. $(MeO)_2CH_2$, 2,6-二甲基哌啶, TMSOTF, 0℃ 15min。[5] 类似条件曾用于醇上引入 MOM 醚。



6. $(MeO)_2CH_2$, LiBr, TsOH, CH_2Cl_2, 23℃, 83% 产率。[6] 1,2,3-三醇在此条件下相对于1,2-亚甲基缩醛优先形成1,3-亚甲基缩醛,这些条件也可用于保护单醇而生成它们的 MOM 衍生物。

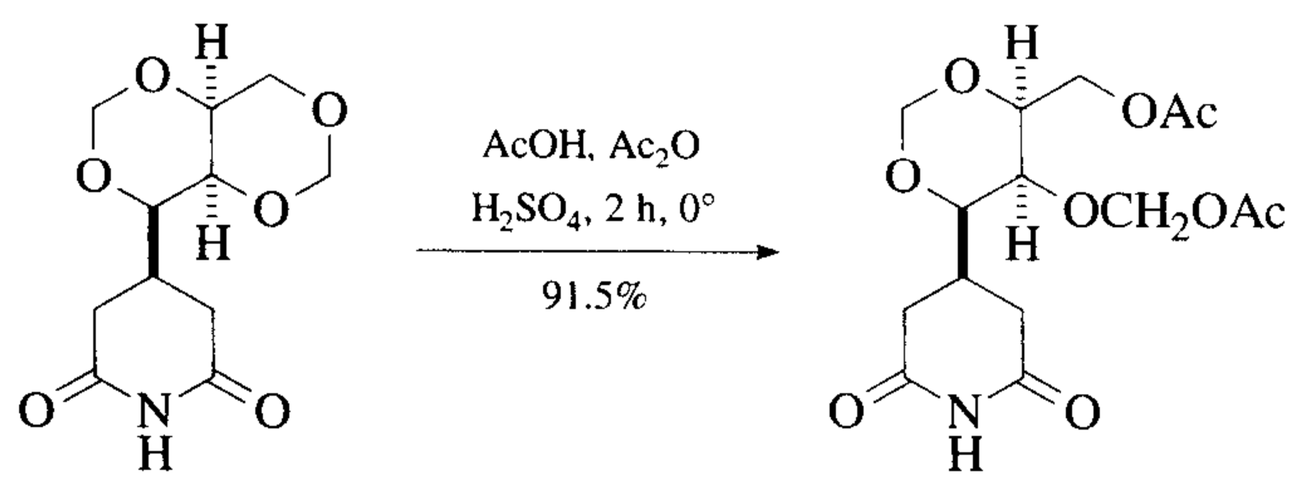
7. CH_2Br_2，NaOH，CH_2Cl_2，$C_{16}H_{33}N^+Me_3\ Br^-$，加热，81%产率。[7] 这种方法对于顺式-和反式-1,2-二醇都十分有效。
8. DMSO，TMSCl，36～72h。[8]
9. DMSO，$POCl_3$或$SOCl_2$，30～120min，10%～95%产率。[9] 在一些例子中，三氧杂庚烷能用酸水解得到二醇，三氧杂庚烷加热也可以释放出甲醛。



10. CH_2Br_2，粉末状KOH，DMSO，rt，49% yield。[10]
11. HCHO，cat. SO_2。[11]
12. 从一个双MEM醚：$ZnBr_2$，EtOAc，rt。[12]
13. 1,1′-硫代羰基二咪唑，溶剂，rt，然后用Ph_3SnH，AIBN，甲苯，回流还原，36%～90%产率。[13]

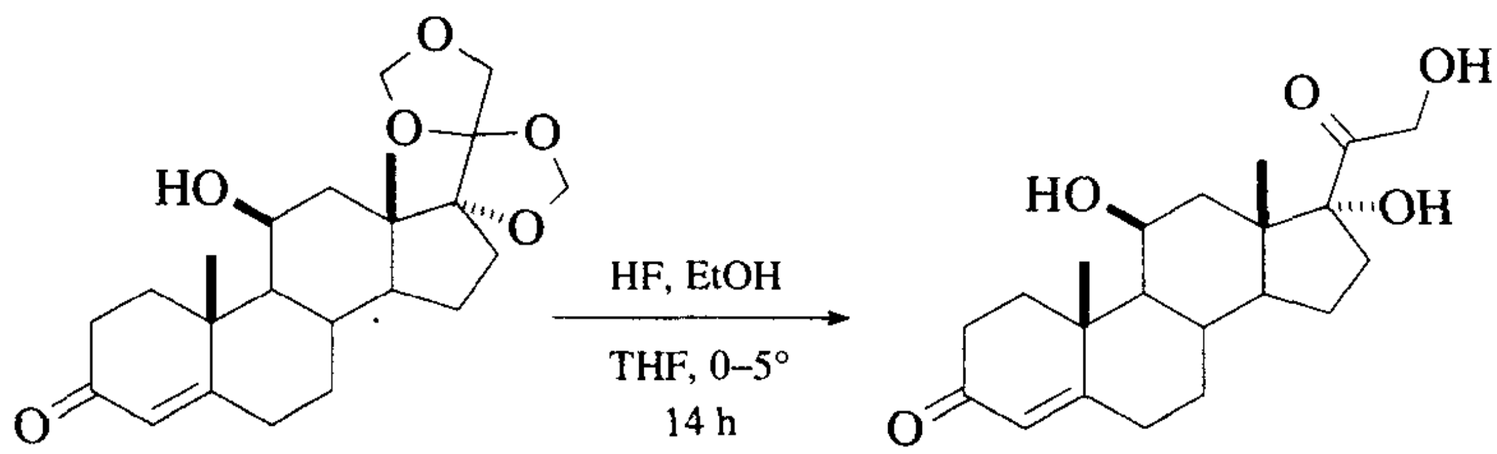
去保护

1. BCl_3，CH_2Cl_2，−80℃，30min，加热到20℃，61%产率；作为醋酸酯衍生物被分离出来。[1]
2. 2N HCl，100℃，3h。[2]
3. AcOH，Ac_2O，H_2SO_4，2h，0℃，91.5%产率。[14]

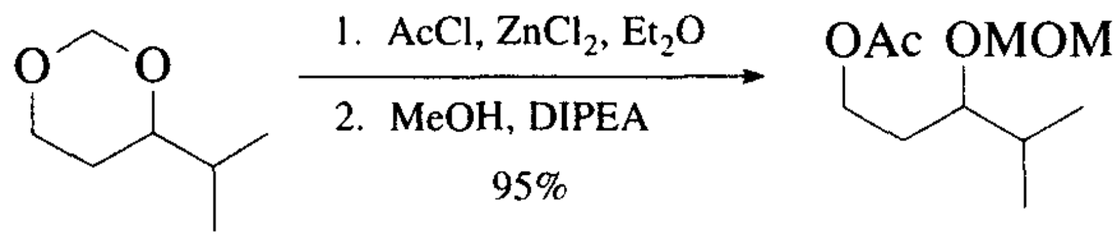


4. NaI，$SiCl_4$，rt，20～60min，78%产率。去保护导致形成二碘化物，但是这不是普遍过程，对大多数缩酮而言去保护形成酮，而邻苯二酚亚甲基缩醛去保护还原成邻苯二酚。[15]
5. $Ph_3C^+\ BF_4^-$，CH_2Cl_2，回流，48h，HCl，rt，17.5h，86%产率。[16] 通过夺氢作用可去保护。
6. $(CF_3CO)_2O$，AcOH，CH_2Cl_2，21℃；MeOH，K_2CO_3，92%产率。[17]

7. HF, EtOH, THF, 0 ~ 5℃, 14h。[18]



8. AcCl, $ZnCl_2$, Et_2O; ROH, 75% ~97%产率。[19,20] 当用苄醇或甲氧基甲醇代替甲醇时,结果分别形成 BOM 或 MEM 基团。



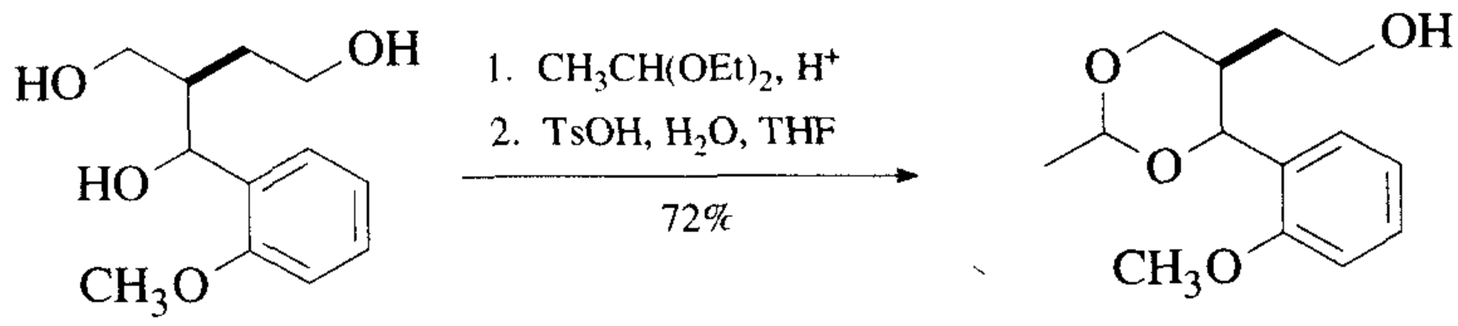
1. T. G. Bonner, *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 314 (1963).
2. L. Hough, J. K. N. Jones, and M. S. Magson, *J. Chem. Soc.*, 1525 (1952).
3. S. Hanessian, G. Y.-Chung, P. Lavallee, and A. G. Pernet, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8929 (1972).
4. J. S. Brimacombe, A. B. Foster, B. D. Jones, and J. J. Willard, *J. Chem. Soc. C*, 2404 (1967).
5. F. Matsuda, M. Kawasaki, and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4639 (1985).
6. J. L. Gras, R. Nouguier, and M. Mchich, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6601 (1987).
7. D. G. Norman, C. B. Reese, and H. T. Serafinowska, *Synthesis*, 751 (1985). For a similar method, see K. S. Kim and W. A. Szarek, *Synthesis*, 48 (1978).
8. B. S. Bal and H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.*, **44**, 3727 (1979); Z. Gu, L. Zeng, X.-p. Fang, T. Colman-Saizarbitoria, M. Huo, and J. L. Mclaughlin, *J. Org. Chem.*, **59**, 5162 (1994).
9. M. Guiso, C. Procaccio, M. R. Fizzano, and F. Piccioni, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4291 (1997).
10. A. Liptak, V. A. Oláh, and J. Kerékgyártó, *Synthesis*, 421 (1982).
11. B. Burczyk, *J. Prakt. Chem.*, **322**, 173 (1980).
12. J. A. Boynton and J. R. Hanson, *J. Chem. Res.*, *Synop.*, 378 (1992).
13. F. De Angelis, M. Marzi, P. Minetti, D. Misiti, and S. Muck, *J. Org. Chem.*, **62**, 4159 (1997).
14. M. J. Wanner, N. P. Willard, G. J. Kooman, and U. K. Pandet, *Tetrahdron*, **43**, 2549 (1987).
15. S. S. Elmorsy, M. V. Bhatt, and A. Pelter, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1657 (1992).
16. H. Niwa, O. Okamoto, and K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5139 (1988).
17. J.-L. Gras, H. Pellissier, and R. Nouguier, *J. Org. Chem.*, **54**, 5675 (1989).

18. H. Shibasaki, T. Furuta, and Y. Kasuya, *Steroids*, **57**, 13 (1992).
19. W. F. Bailey, L. M. J. Zarcone, and A. D. Rivera, *J. Org. Chem.*, **60**, 2532 (1995).
20. W. F. Bailey, M. W. Carson, and L. M. J. Zarcone, *Org. Synth.*, **75**, 177 (1997).

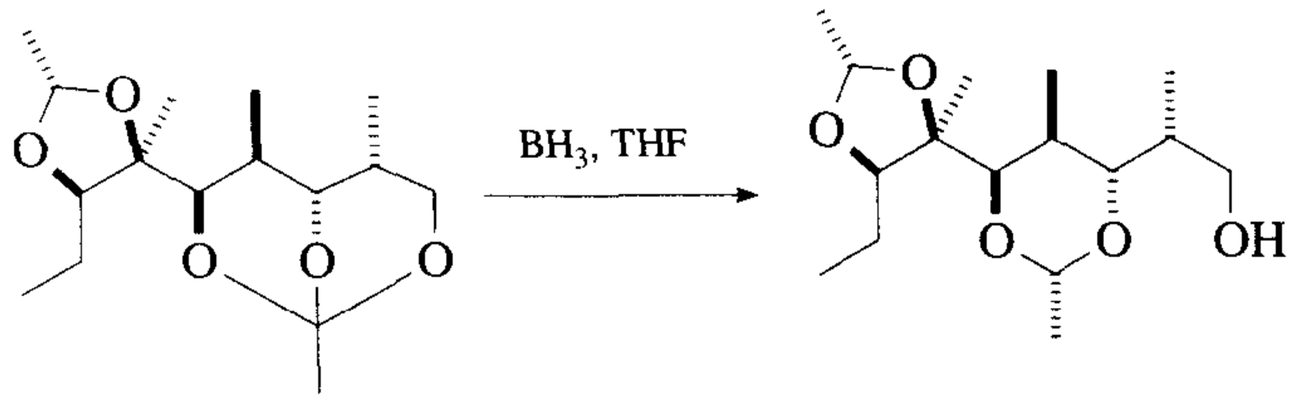
亚乙基缩醛(表3)

保护

1. CH_3CHO, $CH_3CH(OMe)_2$, 或多聚甲醛,浓 H_2SO_4, 2~3h,60%产率。[1]
2. 下例用的是乙缩醛,因为形成丙酮化物时最终形成1:1的1,3-和1,4-丙酮化物。[2]

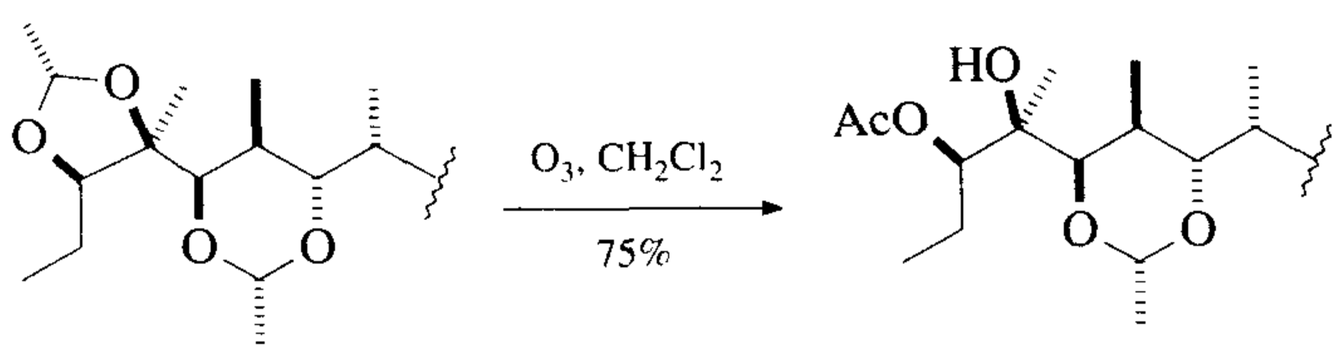


3. 二硼烷还原原酸酯,原酸酯由三醇同 $CH_3C(OEt)_3$,PPTS 反应得到。[3]



去保护

1. 0.67N H_2SO_4, 丙酮水溶液, 回流 7h。[1]
2. Ac_2O, cat. H_2SO_4, 20℃, 5min, 60%产率。[1]乙缩醛去保护后形成醋酸酯,可用碱进行水解。
3. 80% AcOH, 回流, 1.5h。[4]
4. O_3, CH_2Cl_2, 75%产率。[3]



1. T. G. Bonner, *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 309 (1963); D. M. Hall, T. E. Lawler, and B. C. Childress, *Carbohydr. Res.*, **38**, 359 (1974).

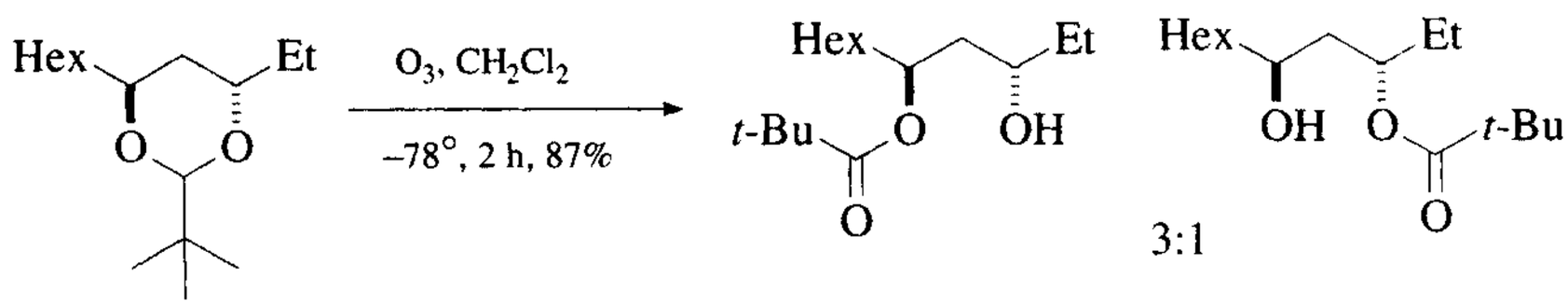
2. A. G. Brewster and A. Leach, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2539 (1986).
3. G. Stork and S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1565 (1987).
4. J. W. Van Cleve and C. E. Rist, *Carbohydr. Res.*, **4**, 82 (1967).

1-叔丁基亚甲基缩醛： t-BuCH(OR)$_2$[1]

1-叔丁基亚乙基缩酮： t-BuC(CH$_3$)(OR)$_2$[2]

1-苯基亚乙基缩酮： Ph(CH$_3$)C(OR)$_2$[2]

叔丁基亚乙基缩酮和1-苯基亚乙基缩酮可选择性地由葡萄糖的C(4)-C(6)上的1,3-二醇通过酸催化反式酮化反应制备[例：Me$_3$CC(OMe)$_2$CH$_3$，TsOH/DMF，24h，79%产率；PhC(OMe)$_2$Me，TsOH，DMF，24h，90%产率。]。它们可以由酸解去保护：AcOH，20℃，90min，100%产率，和AcOH，20℃，3天，100%产率。[2] 臭氧化叔丁基亚甲基缩酮得到羟基酯，尽管位置选择性控制非常差，但是差异较大的化合物可给出较好的选择性，正如我们在乙缩酮中所看到的。[1]

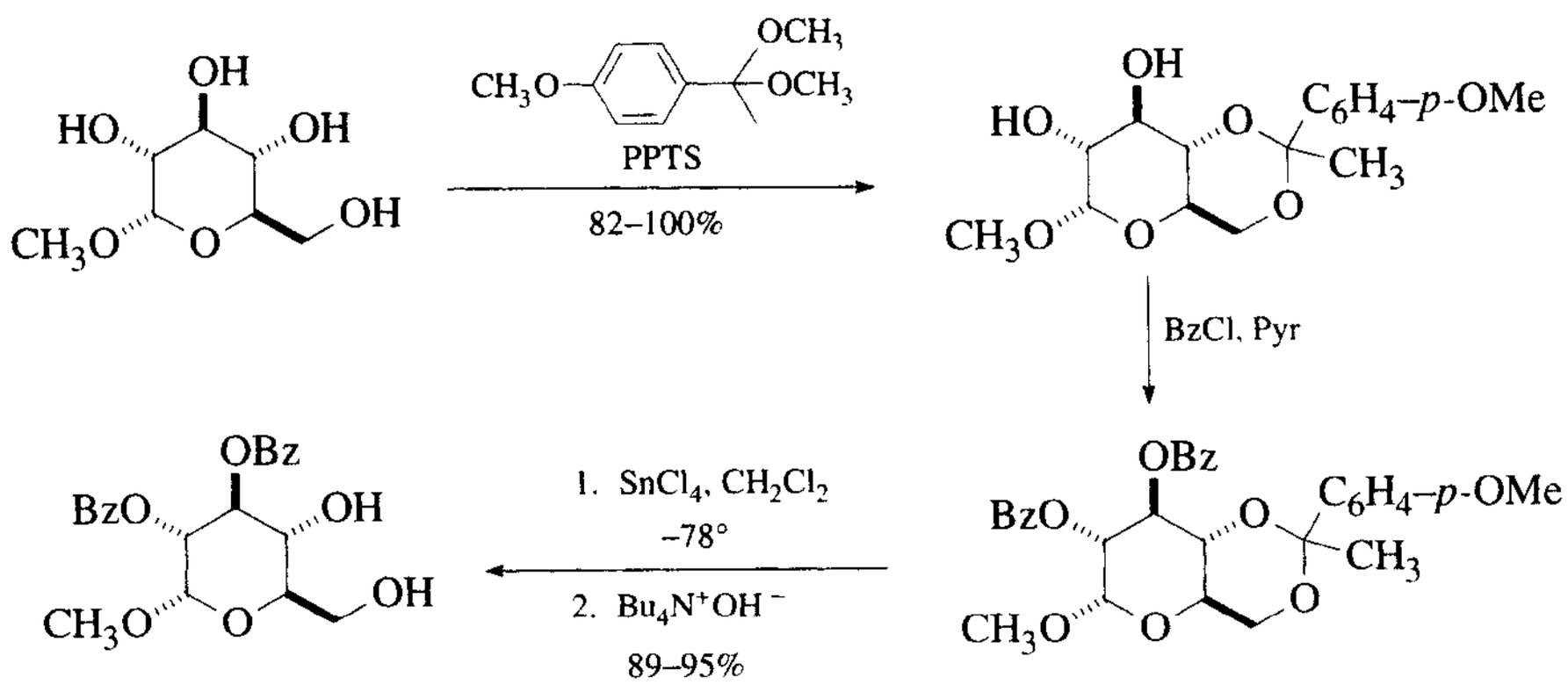


Ref. 1

1. S. D. Rychnovsky and N. A. Powell, *J. Org. Chem.*, **62**, 6460 (1997).
2. M. E. Evans, F. W. Parrish, and L. Long, Jr., *Carbohydr. Res.*, **3**, 453 (1967).

1-(4-甲氧苯基)亚乙基缩酮

保护/去保护[1]



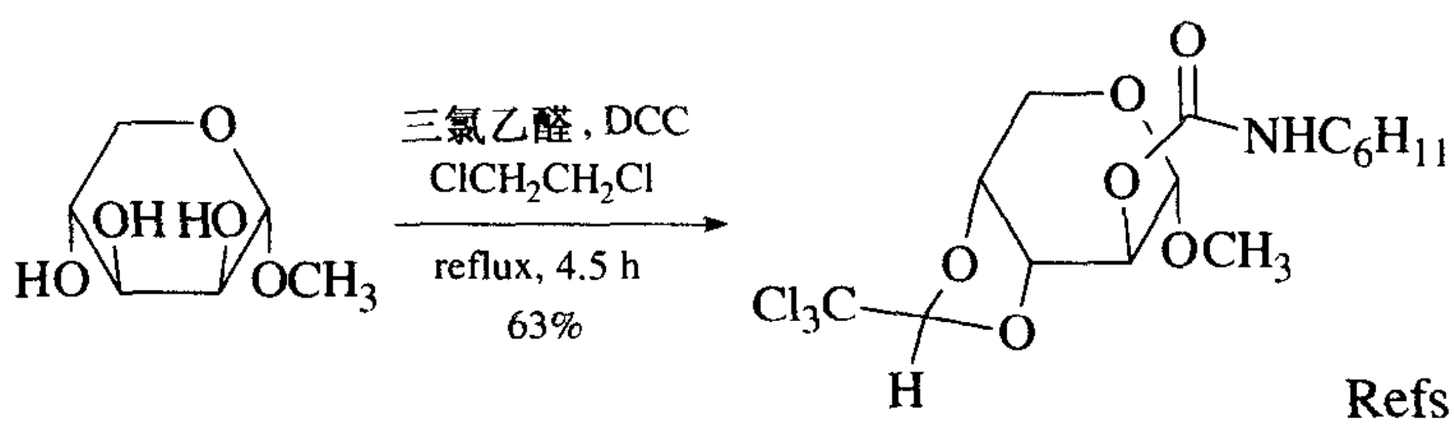
PPTS＝对甲苯磺酸吡啶盐

1. B. H. Lipshutz and M. C. Morey, *J. Org. Chem.*, **46**, 2419 (1981).

2,2,2-三氯亚乙基缩醛

保护

1. 三氯乙醛在硫酸存在下与葡萄糖反应形成两个单一和四个二缩醛。[1]
2.



Refs.2,3

去保护

去保护首先用 RaNi 或 Bu_3SnH 转化为乙缩醛,然后进行正常的酸解。[2,3] 三氯乙缩醛通过还原(H_2, Raney Ni, 50% NaOH, EtOH, 15min)去保护。[3] 三氯乙缩醛去保护也可能能用 Zn/AcOH[比较一下: $ROCH(R')OCH_2CCl_3$的去保护是用 Zn/AcONa, 20℃, 3h, 90%产率[4]进行的。]。

1. S. Forsén, B. Lindberg, and B.-G. Silvander, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 359 (1965).
2. R. Miethchen and D. Rentsch, *J. Prakt. Chem.*, **337**, 422 (1995).
3. R. Miethchen and D. Rentsch, *Synthesis*, 827 (1994).
4. R. U. Lemieux and H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4069 (1975).

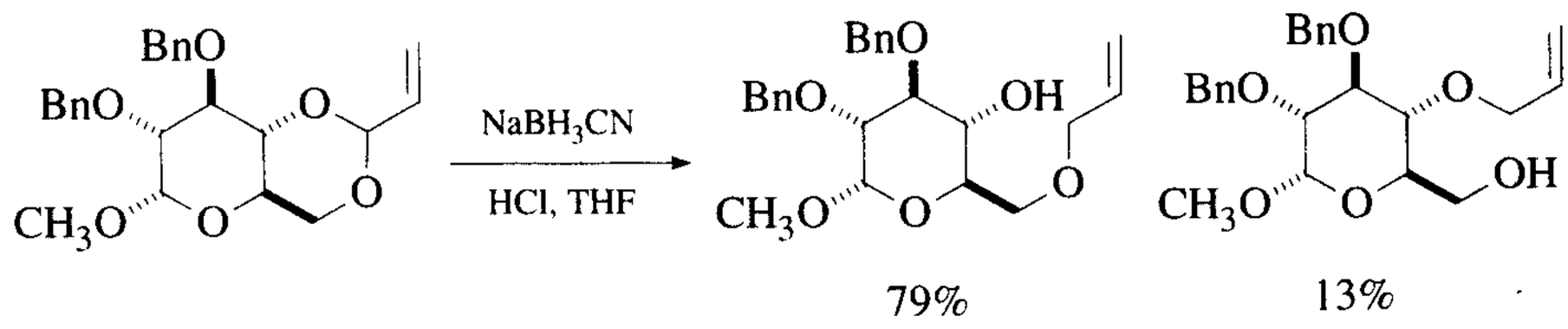
烯丙基缩醛: $(CH_2=CHCH(OR)_2$

保护

1. Bu_2SnO, 甲苯,回流, 4h; $Pd(Ph_3P)_4$, THF, $CH_2=CHCH(OAc)_2$, rt, 1h, 80% ~90%产率, 在吡喃糖苷保护时,选择性地生成1,3-二氧六环,但二氧戊环也经常生成。

去保护

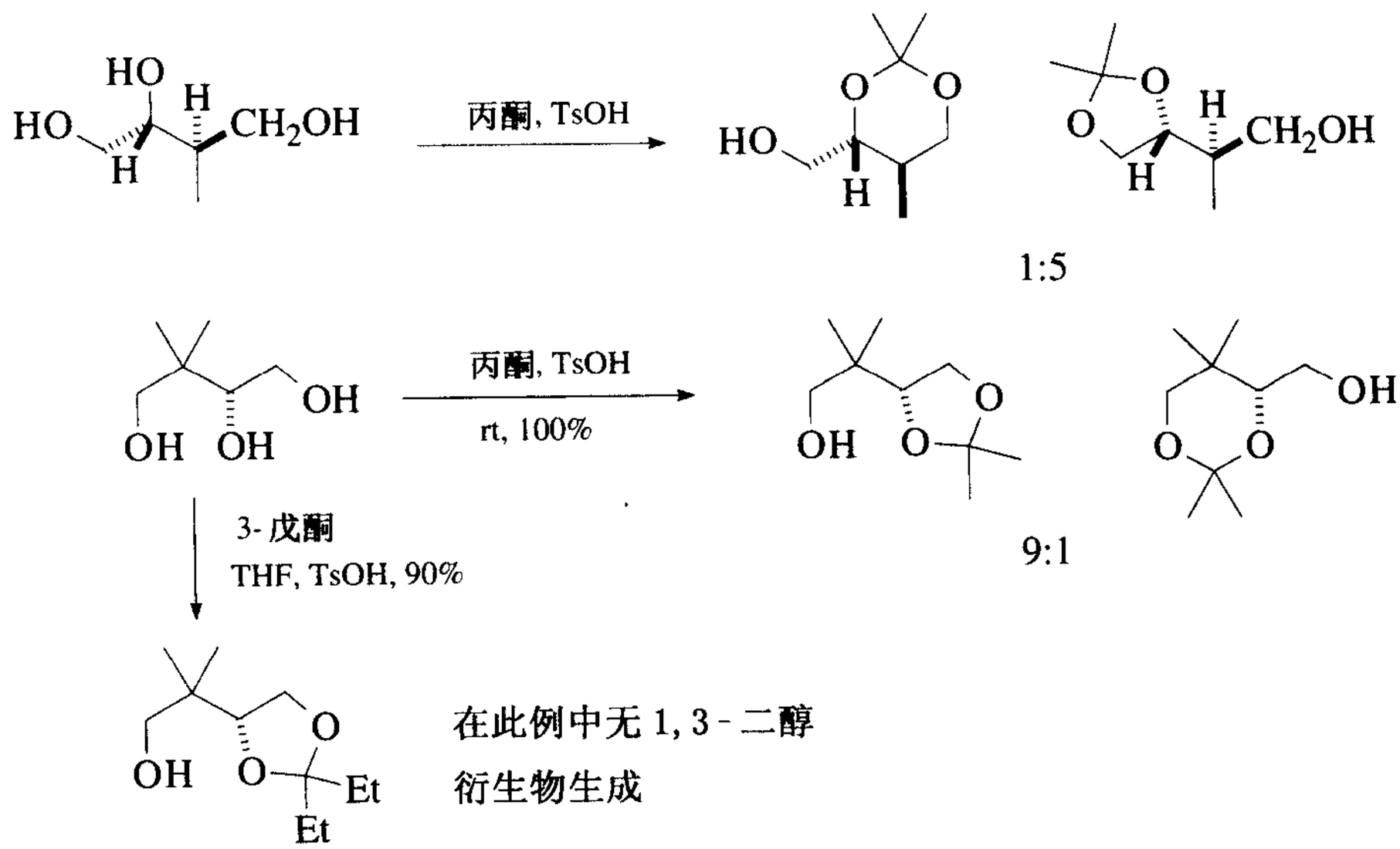
1. $(Ph_3P)_3RhCl$, EtOH, 三氟醋酸存在或不存在下,90%产率。
2. 1% H_2SO_4, 二氧六环回流, >80%产率。[1]
3. 烯丙缩醛还原去保护条件类似于苯亚甲基缩醛。[2]



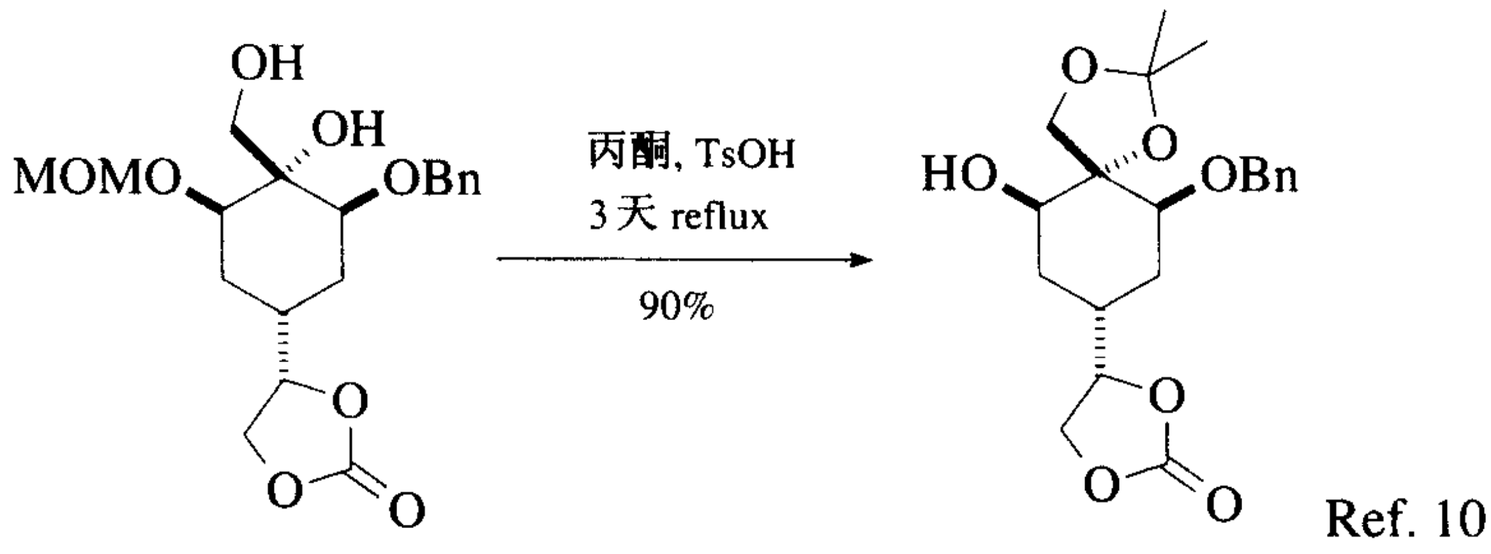
1. C. W. Holzapfel, J. J. Huyser, T. L. Van der Merwe, and F. R. Van Heerden, *Heterocycles*, **32**, 1445 (1991).
2. P. J. Garegg, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 575 (1992).

丙酮化物(异丙亚基缩酮)(表3)

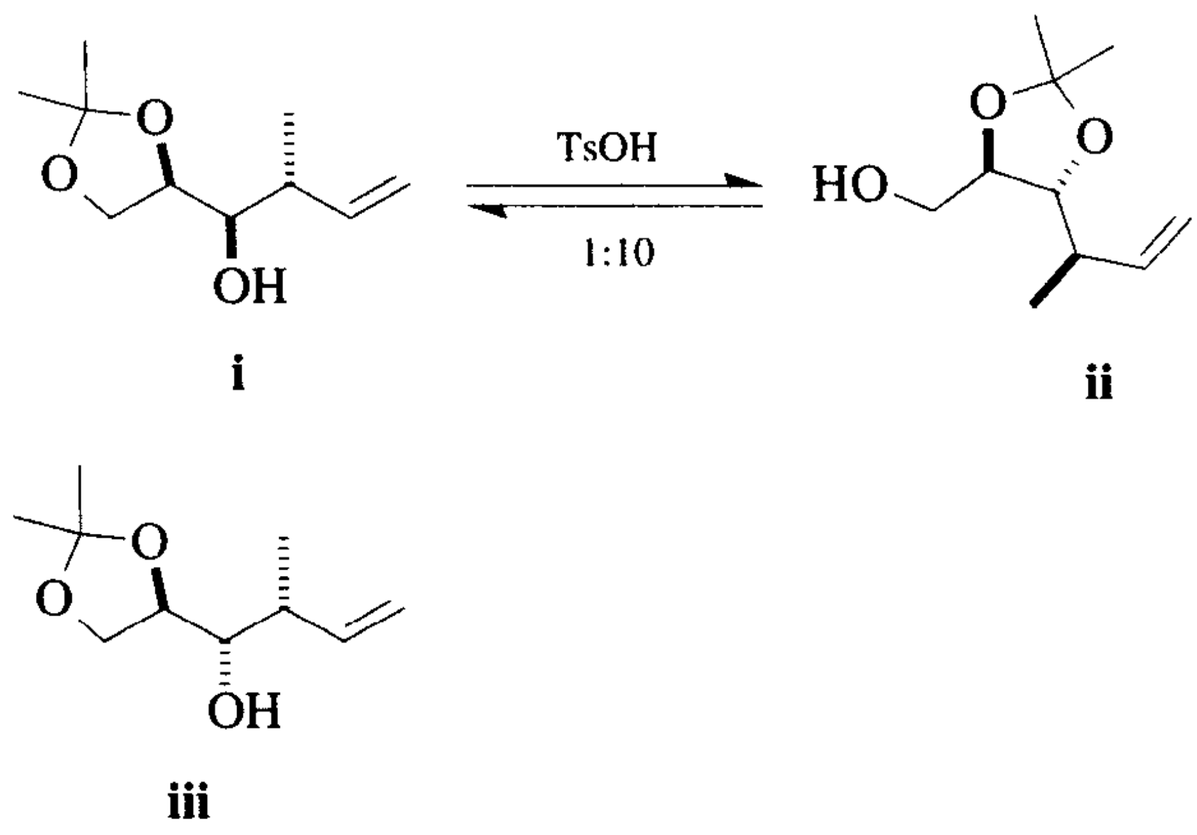
丙酮化物是保护1,2-和1,3-二醇最常用的方法。它曾大量用于糖化学以有选择性地掩蔽糖的不同羟基。[1] 在制备三元醇的丙酮化物时，1,2-衍生物比1,3-衍生物易生成，而1,3-衍生物比1,4-衍生物易生成。[2] 但是1,2-丙酮化物的选择性一定程度上由三元醇的结构决定的。[3~6] 注意3-戊酮形成缩酮的1,2-选择性要比丙酮好得多。[7] 同时它更大的亲脂性提高了由小分子醇例如丙三醇形成的缩酮的分离效果。[8]



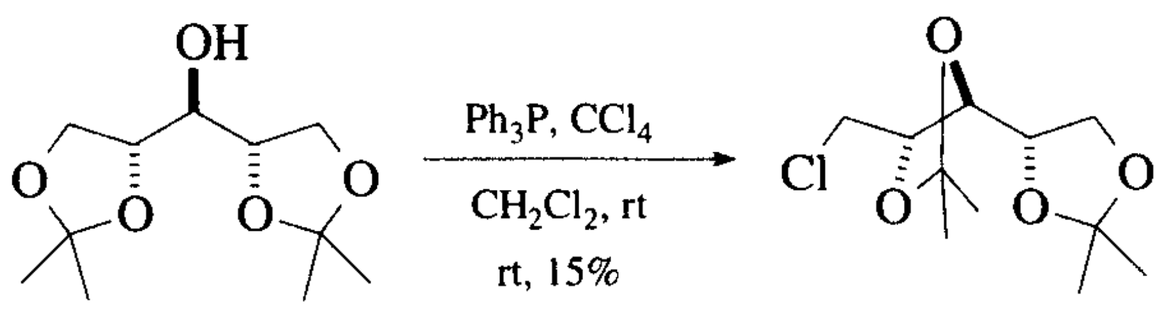
在有两种1,2-丙缩酮可能生成时，优先生成热力学上稳定的缩酮。相对于伯醇，仲醇倾向于生成环状缩酮，[7,9] 但是在两个反式仲醇存在时优先生成伯醇的丙缩酮。



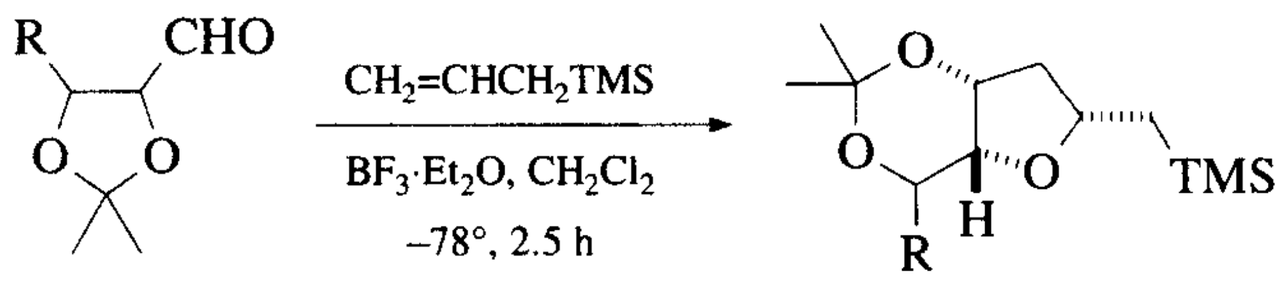
在下面两种情况中，**i** 可以异构化成 **ii**，产生反式衍生物，但是丙酮化物 **iii** 不能进行分子内的异构化是因为顺式产物的生成并不十分有利。[11,12]



丙酮化物还可能参与令人意料之外的反应，如下面的氯代反应：[13]



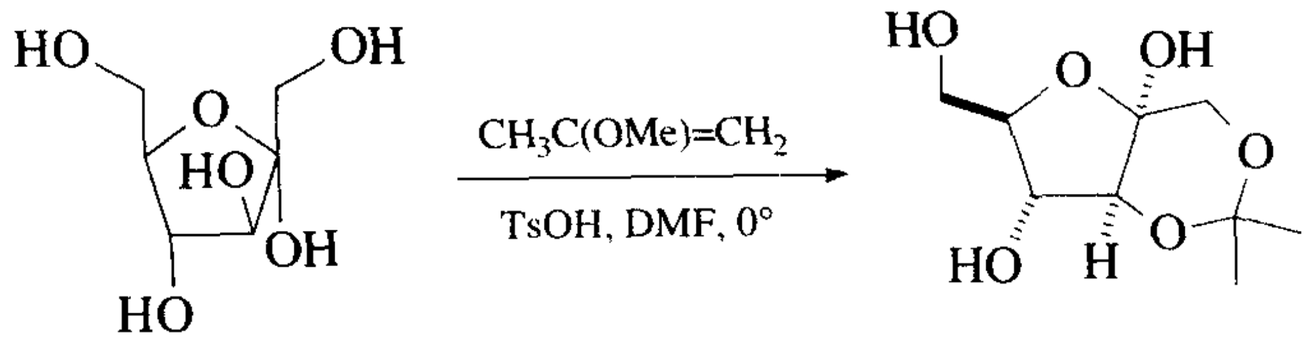
在下列方程式中想对醛进行烯丙基化时，意想不到地得到了四氢呋喃衍生物：[14]



这些例子都说明这样一个事实，在与缩酮上弧对电子邻近位置生成的正碳离子可能会发生意外的重排反应。

保护

1. $CH_3C(OCH_3)=CH_2$，干 HBr，CH_2Cl_2，0℃，16 h，75% 产率。[15]

2. 

   在这些条件下，2-甲氧基丙烯在反应时形成动力学控制的1,3-*O*-异丙基亚甲基缩醛，而不是热力学控制的更稳定的1,2-O-异丙基亚甲基缩醛。[16]

3. TsOH，DMF，$Me_2C(OMe)_2$，24h。[17,18] 这种方法是制备丙缩酮最流行的方法。一般得到高收率，并且它和对酸敏感的保护基例如 TBDMS 基是相容的。

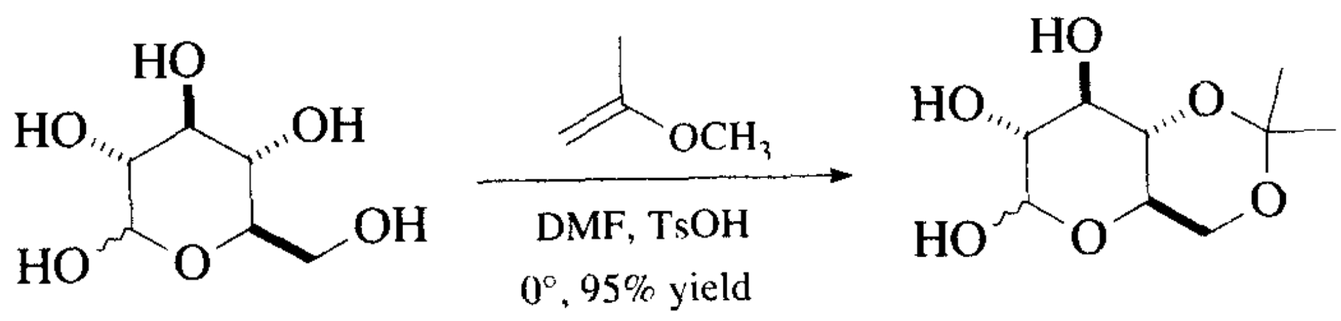
4. $Me_2C(OMe)_2$，DMF，对甲基苯磺酸吡啶盐(PPTS)[19]对于酸催化的反应，尤其是当 TsOH 对于某反应底物官能团表现出酸性太强时，用 PPTS 十分成功。TBDMS 基在此条件下是稳定的。[20]

5. 无水丙酮，$FeCl_3$，36℃，5h，60% ~70% 产率。[21]

6. $Me_2C(OMe)_2$，二对硝基苯基氢化磷酸酯，2 ~5h，90% ~100% 产率。[22]

7. $Me_2C(OMe)_2$，$SnCl_2$，DME，30min，54% 产率。这个反应曾用于制备 100kg 规模的甘露醇的双丙缩酮。[23]

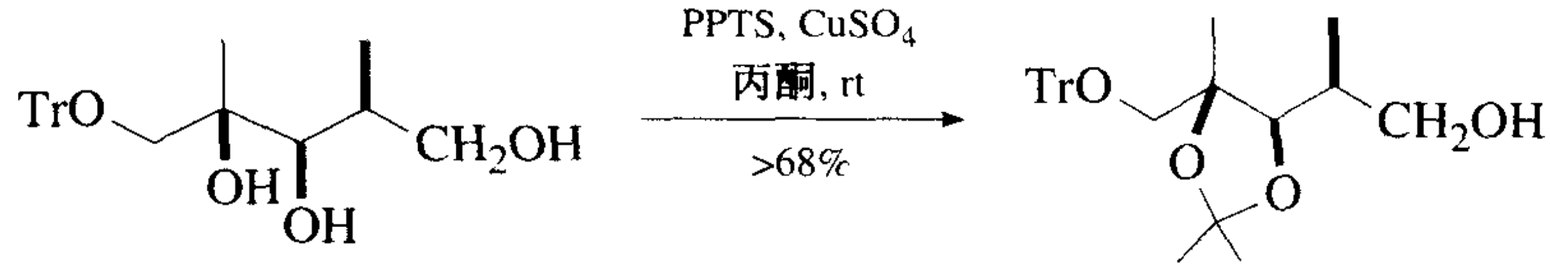
8. $MeC(OEt)=CH_2$，催化量 HCl，DMF，25℃，12h，90% ~100% 产率。[24] 这种方法易受溶剂的影响。在形成反式丙缩酮时，用 CH_2Cl_2 不能得到丙缩酮，但是当溶剂换为 THF 时，丙缩酮可以得到 90% 的产率。[25] 这些条件用于获得动力学控制的丙缩酮。[26]



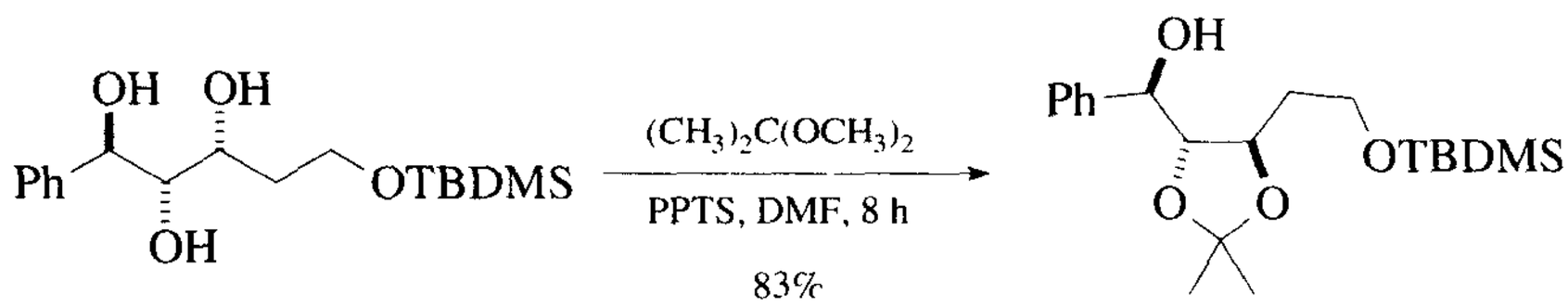
Ref. 25

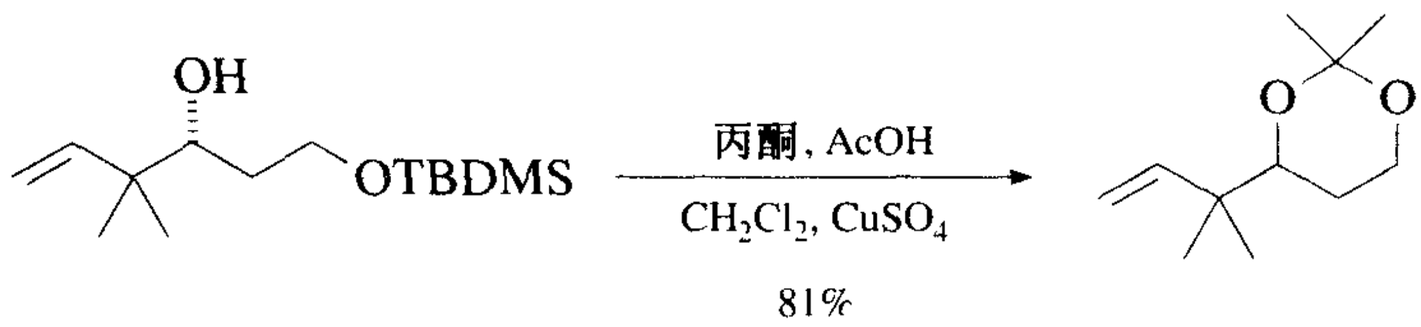
9. $MeC(OTMS)=CH_2$，浓 HCl 或 TMSCl，10 ~30min，80% ~85% 产率。[27] 这种方法对于由1,2-环己二醇形成顺式或反式丙缩酮十分有效。

10. 通过经典的方法二醇同丙酮在酸催化下形成丙缩酮。[28,29]
11. 丙酮，I_2，70% ~85%产率，rt，或回流。[30]
12. 丙酮，$CuSO_4$，H_2SO_4，90%产率。[31] 有三苯甲基存在下可以用PPTS代替硫酸作为酸催化来合成丙缩酮[32]（而不会脱去三苯甲基）。



13. 三甲基硅化的二醇在丙酮和TMSOTf，-78℃，3.5h，>76%产率[33]条件下可以转化为丙缩酮。
14. 丙酮，$AlCl_3$，Et_2O，rt，3.5h，80%产率。[34] 其他方法在这种有位阻的反应中是行不通的。
15. $CH_3CCl(OMe)CH_3$，DMF，92%产率。[35]
16. 在含有硅醚化合物转化为丙缩酮时，可以不脱去硅醚基（丙酮，AcOH，$CuSO_4$，81%产率），[36] 但是要根据反应的条件，比较下面例子：

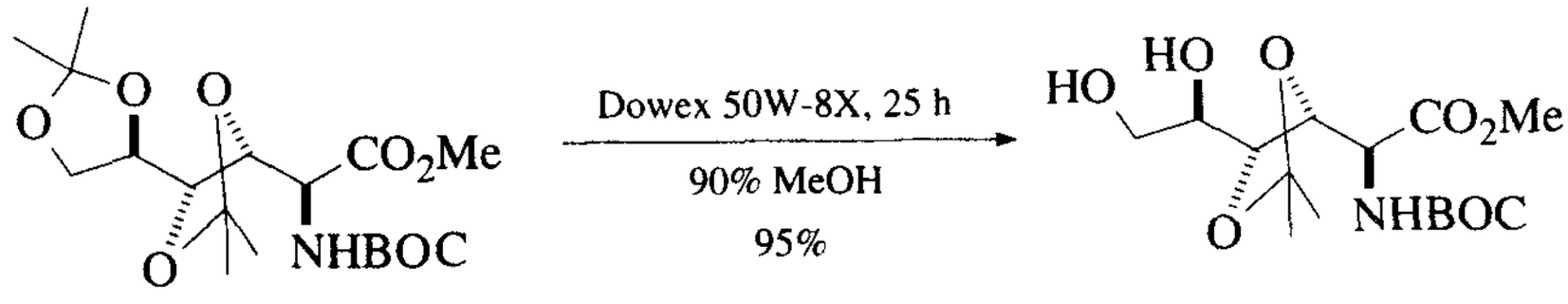


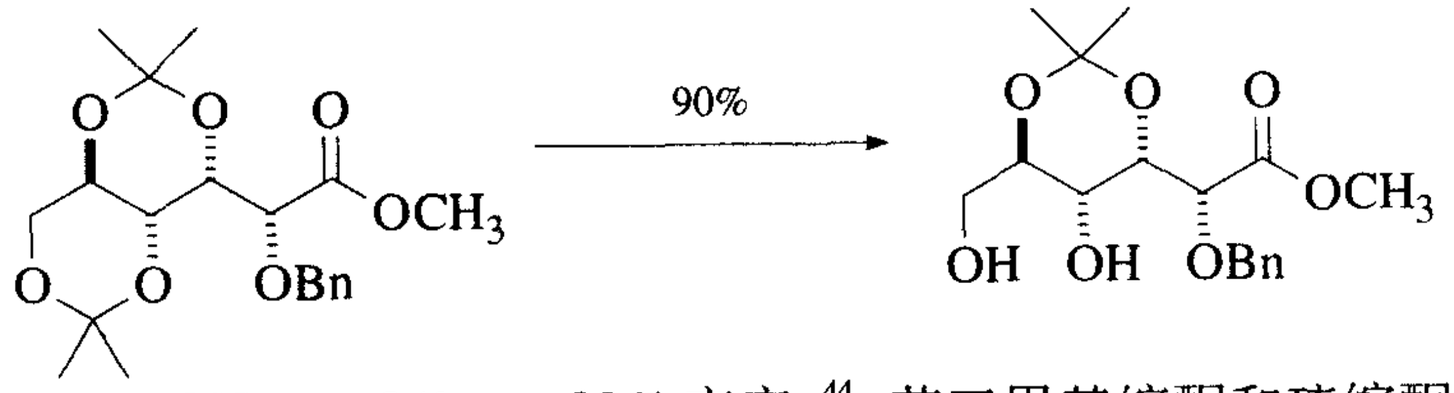


17. 也可以内酯甲醇解后形成丙缩酮。[37]
18. 直接转化环氧化合物为丙缩酮可以通过丙酮和$SnCl_4$（81% ~86%产率）[38]或用N-(4-甲氧基苄基)-2-氰基吡啶镒六氟化锑盐[N-(4-$MeOC_6H_4CH_2$)-2-CN-$PyrSbF_6$]（59% ~100%产率）。[39]
19. $(CH_3)_2C(OCH_2CH_2CH_2CH=CH_2)_2$，NBS，TESOTf，94%产率。[40]
20. 丙酮，K-10粘土。[41]

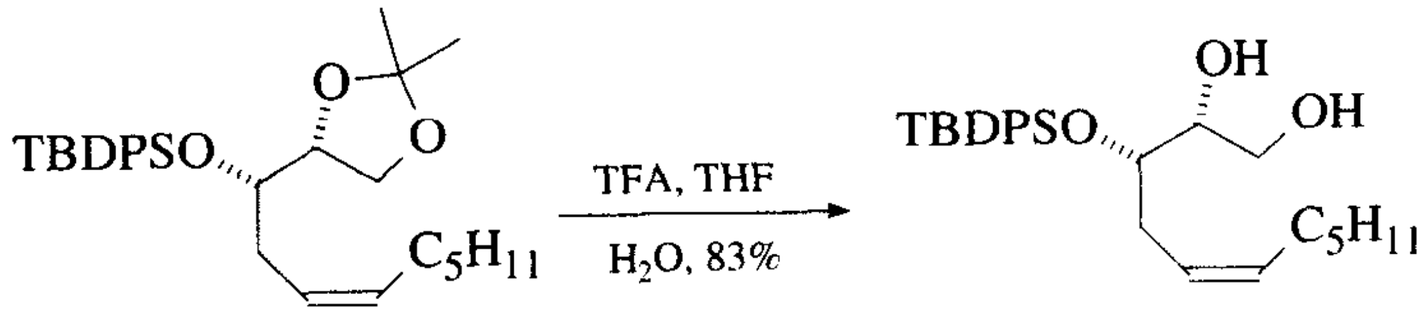
去保护

1,3-二氧六环去保护速度要大于1,3-二氧戊环,[42] 但是反式稠合的二氧戊环水解速度要大于二氧六环。在底物中不止一个丙缩酮时,位阻较小和富电子的丙缩酮优先水解。[43] 在一个经典的例子中,1,2-5,6-二丙缩呋喃葡萄糖水解时5,6-丙缩酮优先水解。

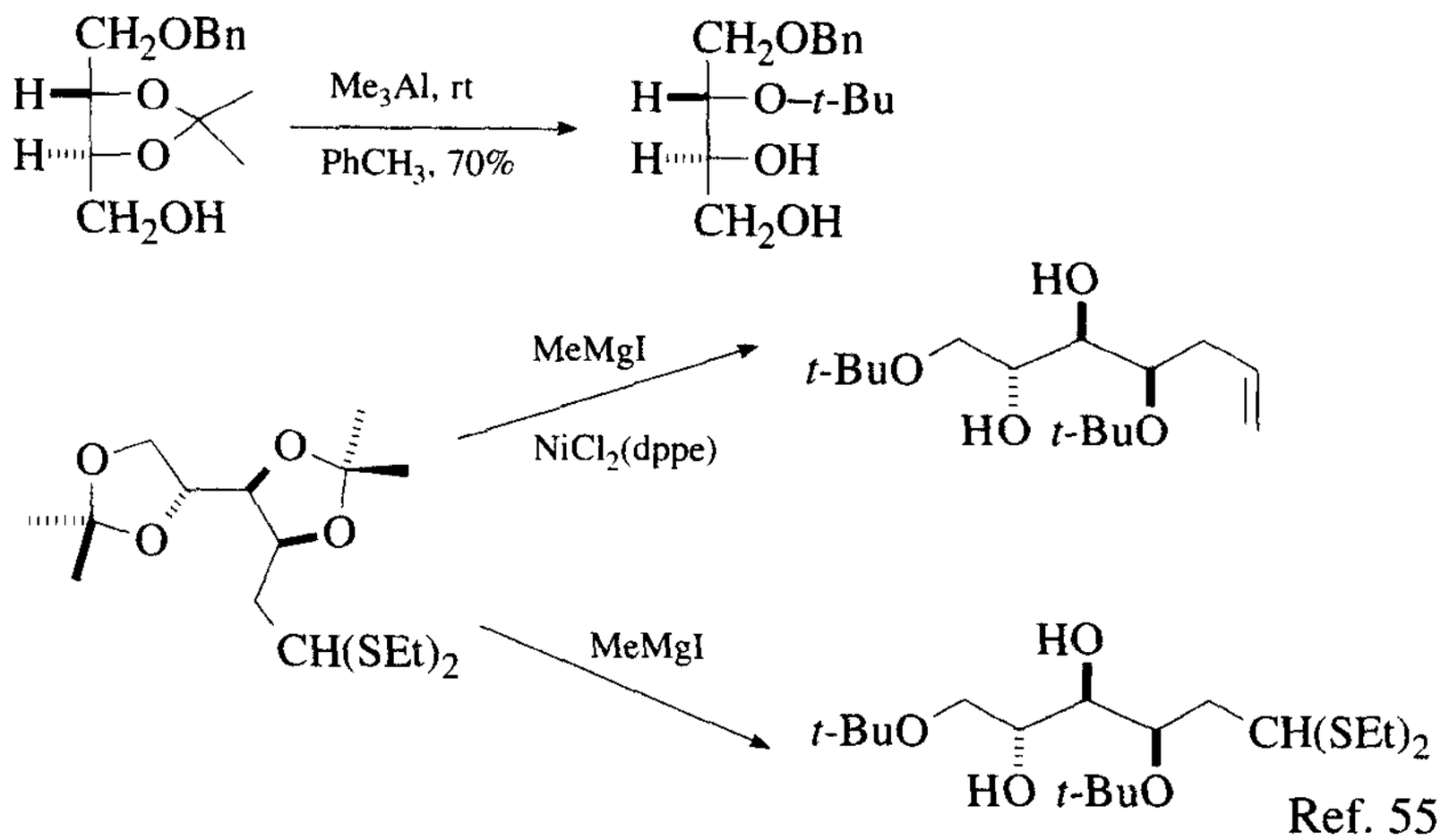




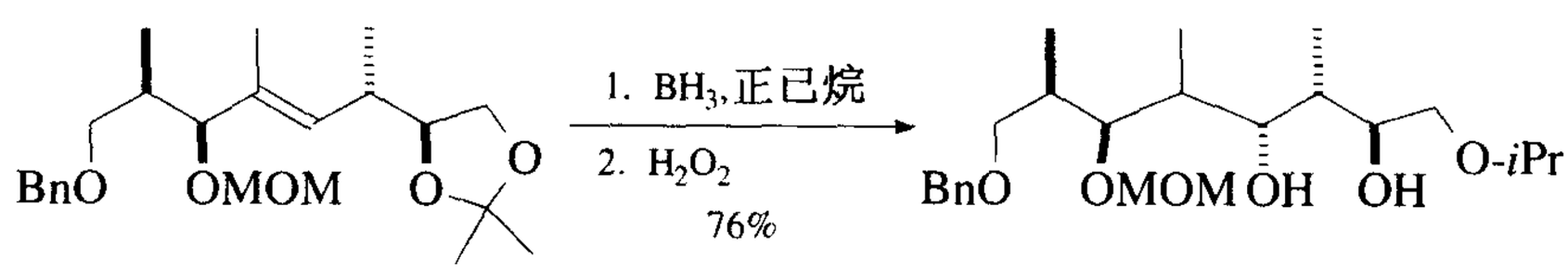
1. Cat. I_2, MeOH, rt, 24h, >80%产率。[44] 苯亚甲基缩酮和硫缩酮在此条件下也可以水解。
2. 1*N*HCl, THF(1:1), 20℃。[7]
3. 2*N*HCl,80℃,6h。[45]
4. 顺式1,2-二醇:60% ~80% AcOH, 25℃, 2h, 92%产率。[46] MOM基在此条件下是稳定的。[47]
5. 80% AcOH, 回流, 30min,以78%的产率得到反式1,2-二醇。[46]
6. TsOH, MeOH, 25℃, 5h。[48] 此条件对于2′,3′-核糖核苷的丙缩酮是不能去保护的。[49]
7. Dowex 50-W(H^+), 水, 70℃, 极好收率。[50]
8. BCl_3, 25℃, 2min, 100%产率。[51]
9. Br_2, Et_2O。[29]
10. $PdCl_2(CH_3CN)_2$, CH_3CN, H_2O, rt。[52] 当溶剂换为含水丙酮时,乙二醇缩酮去保护可以得到82% ~100%产率。在此条件下,TBDPS和MEM基是稳定的,但是TBDMS和THP基可以除去。
11. CF_3CO_2H,THF, H_2O, 83%产率。[53]



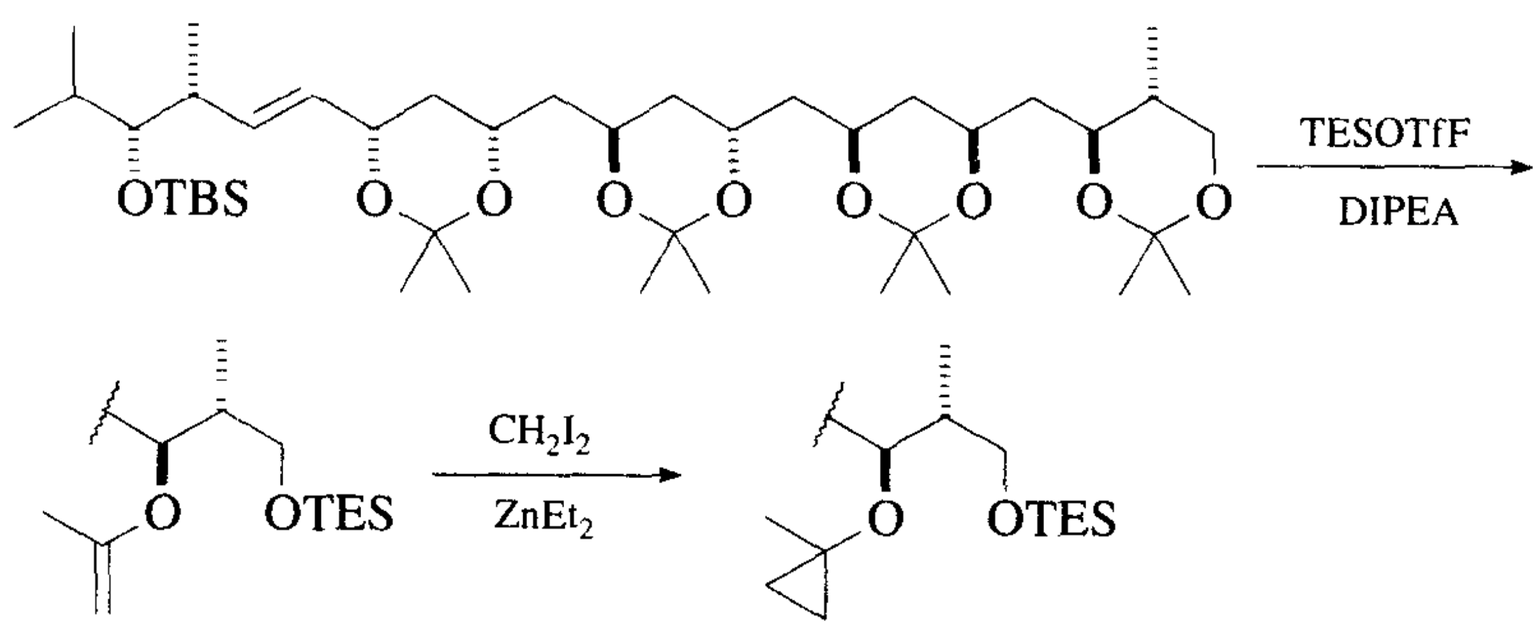
12. 在下面的例子中,丙缩酮保护基可以有选择地转化为两个叔丁基中的一个。这个反应看起来十分普通,但是和叔丁基相连的醇可以有不同结构。[54] 苯亚甲基缩酮也可以去保护。与丙缩酮和 MeMgI 反应类似。[55,56]



13. 尽管丙缩酮一般认为对 BH_3 之类的试剂是稳定的,但偶尔可也会发生出乎意料的副反应。例如在硼氢化时发现发生去保护现象。[57,58]



14. 为了区分末端丙缩酮和几个链中的丙缩酮,研发出一个相当不寻常的反应,将末端丙缩酮转化为异丙烯醚,异丙烯醚最终转化为1-甲基环丙基醚,后者可以用 NBS 或 DDQ 除去。[59,60]



异丙烯基中间体可用 I_2($NaHCO_3$, THF, H_2O, rt, 78%产率)除去。

15. $(Bu_2SnCS)_2O$, 甘油二酯, H_2O, 100℃, 82%产率。[61] THP 基也可以用此试剂除去。
16. $FeCl_3-SiO_2$, $CHCl_3$, 74%产率。[62] 当用丙酮作溶剂时,这种试剂可以除去三苯甲基和 TBDMS 基。这些条件还可以除去 THP 基和 TMS 基,但是当 $CHCl_3$用作溶剂时 TBDMS, MTM,和 MOM 基不受影响。
17. MeOH, PPTS, 加热,高收率。[63]
18. EtSH, TsOH, $CHCl_3$, >76%产率。[3]
19. $HSCH_2CH_2CH_2SH$, $BF_3\cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 0℃, 89%产率。末端 TBDMS 基不受影响。[64]
20. Me_2BBr, CH_2Cl_2, −78℃, ~50%产率。[65]
21. SO_2, H_2O, 40℃, >67%产率。[66]

1. For a review, see D. M. Clode, *Chem. Rev.*, **79**, 491 (1979).
2. M. R. Kotecha, S. V. Ley, and S. Mantegani, *Synlett*, 395 (1992).
3. D. R. Williams and S.-Y. Sit, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2949 (1984).
4. P. Lavallee, R. Ruel, L. Grenier, and M. Bissonnette, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 679 (1986).
5. A. I. Meyers and J. P. Lawson, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4883 (1982).
6. S. Hanessian, *Aldrichimica Acta*, **22**, 3 (1989).
7. S. J. Angyal and R. J. Beveridge, *Carbohydr. Res.*, **65**, 229 (1978).
8. C. R. Schmid and D. A. Bradley, *Synthesis*, 587 (1992).
9. P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, and C.-L. J. Wang, *J. Org. Chem.*, **43**, 4178 (1978).
10. S. Nishiyama, Y. Ikeda, S. Yoshida, and S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 105 (1989).
11. J. W. Coé and W. R. Roush, *J. Org. Chem.*, **54**, 915 (1989).
12. C. Mukai, M. Miyakawa, and M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 913 (1997).
13. J. S. Edmonds, Y. Shibata, F. Yang, and M. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5819 (1997).
14. K. Osumi and H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5789 (1995).
15. E. J. Corey, S. Kim, S. Yoo, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, Jr., D. J. Brunelle, J. R. Falck, E. J. Trybulski, R. Lett, and P. W. Sheldrake, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4620 (1978).
16. E. Fanton, J. Gelas, and D. Horton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21 (1980).
17. M. E. Evans, F. W. Parrish, and L. Long, Jr., *Carbohydr. Res.*, **3**, 453 (1967).
18. B. H. Lipshutz and J. C. Barton, *J. Org. Chem.* **53**, 4495 (1988).
19. M. Kitamura, M. Isobe, Y. Ichikawa, and T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3252 (1984).

20. K. Mori and S. Maemoto, *Liebigs Ann. Chem.*, 863 (1987).
21. P. P. Singh, M. M. Gharia, F. Dasgupta, and H. C. Srivastava, *Tetrahedron Lett.*, 439 (1977).
22. A. Hampton, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3640 (1961).
23. C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, and C. S. Vianco, *J. Org. Chem.*, **56**, 4056 (1991).
24. S. Chládek and J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **28**, 1301 (1963).
25. J. Cai, B. E. Davison, C. R. Ganellin, and S. Thaisrivongs, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6535 (1995).
26. J. Gelas and D. Horton, *Heterocycles*, **16**, 1587 (1981).
27. G. L. Larson and A. Hernandez, *J. Org. Chem.*, **38**, 3935 (1973).
28. O. Th. Schmidt, *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 318 (1963).
29. A. N. de Belder, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **20**, 219 (1965).
30. K. P. R. Kartha, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3415 (1986).
31. P. Rollin and J.-R. Pougny, *Tetrahedron*, **42**, 3479 (1986).
32. T. Nakata, M. Fukui, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2219 (1988).
33. S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.*, **54**, 4982 (1989).
34. B. Lal, R. M. Gidwani, and R. H. Rupp, *Synthesis*, 711 (1989).
35. A. Kilpala, M. Lindberg, T. Norberg, and S. Oscarson, *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 499 (1991).
36. D. Schinzer, A. Limberg, and O. M. Böhm, *Chem.—Eur. J.*, **2**, 1477 (1996).
37. J. P. Férézou, M. Julia, Y. Li, L. W. Liu, and A. Pancrazi, *Synlett*, 766 (1990).
38. R. Stürmer, *Liebigs Ann. Chem.*, 311 (1991).
39. S. B. Lee, T. Takata, and T. Endo, *Chem. Lett.*, 2019 (1990).
40. R. Madsen and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **60**, 772 (1995).
41. J.-i. Asakura, Y. Matsubara, and M. Yoshihara, *J. Carbohydr. Chem.*, **15**, 231 (1996).
42. S.-K. Chun and S.-H. Moon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 77 (1992).
43. K.-H. Park, Y. J. Yoon, and S. G. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9737 (1994); S. D. Burke, K. W. Jung, J. R. Phillips, and R. E. Perri, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 703 (1994); M. Gerspacher and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **56**, 3700 (1991).
44. W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, and E. R. Isoni, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3827 (1986).
45. T. Ohgi, T. Kondo, and T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, 4051 (1977).
46. M. L. Lewbart and J. J. Schneider, *J. Org. Chem.*, **34**, 3505 (1969).
47. S. Hanessian, D. Delorme, P. C. Tyler, G. Demailly, and Y. Chapleur, *Can. J. Chem.*, **61**, 634 (1983).
48. A. Ichihara, M. Ubukata, and S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.*, 3473 (1977).
49. J. Kimura and O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1903 (1978).
50. P.-T. Ho, *Tetrahedron Lett.*, 1623 (1978).
51. T. J. Tewson and M. J. Welch, *J. Org. Chem.*, **43**, 1090 (1978).
52. B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, and H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 705 (1985); C. Schmeck and L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9927 (1994).

53. Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, J. Adams, F. Perez, and J. Rokach, *J. Org. Chem.*, **51**, 789 (1986).
54. S. Takano, T. Ohkawa, and K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1823 (1988).
55. T.-Y. Luh, *Synlett*, 201 (1996).
56. W.-L. Cheng, S.-M. Yeh, and T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.*, **58**, 5576 (1993).
57. L. D. Coutts, C. L. Cywin, and J. Kallmerten, *Synlett*, 696 (1993).
58. G. Casiraghi, F. Ulgheri, P. Spanu, G. Rassu, L. Pinna, G. Gasparri Fava, M. Belicchi Ferrari, and G. Pelosi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 2991 (1993).
59. S. D. Rychnovsky and J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7219 (1991).
60. S. D. Rychnovsky and R. C. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1753 (1994).
61. J. Otera and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5743 (1986).
62. K. S. Kim, Y. H. Song, B. H. Lee, and C. S. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 404 (1986).
63. R. Van Rijsbergen, M. J. O. Anteunis, and A. De Bruyn, *J. Carbohydr. Chem.*, **2**, 395 (1983).
64. T. Konosu and S. Oida, *Chem Pharm. Bull.*, **39**, 2212 (1991).
65. S. E. de Laszlo, M. J. Ford, S. V. Ley, and G. N. Maw, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5525 (1990).
66. A. Dondoni and D. Perrone, *J. Org. Chem.*, **60**, 4749 (1995).

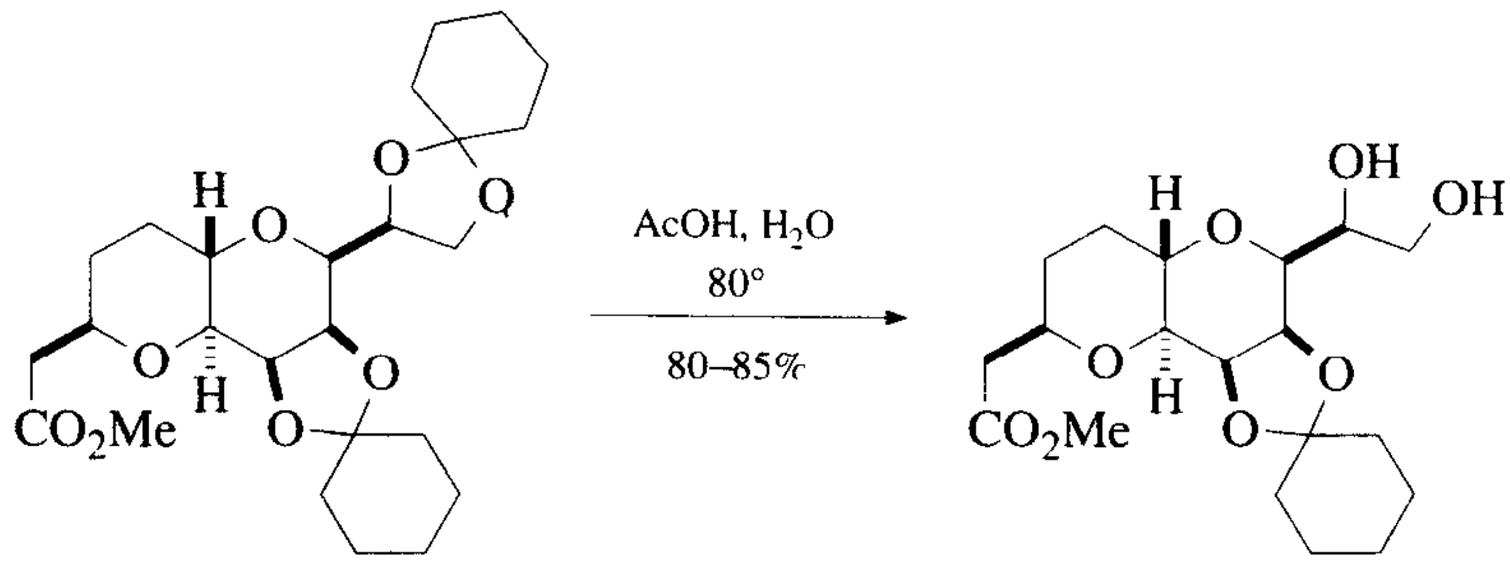
环戊基亚基缩酮，I

环己基亚基缩酮，II

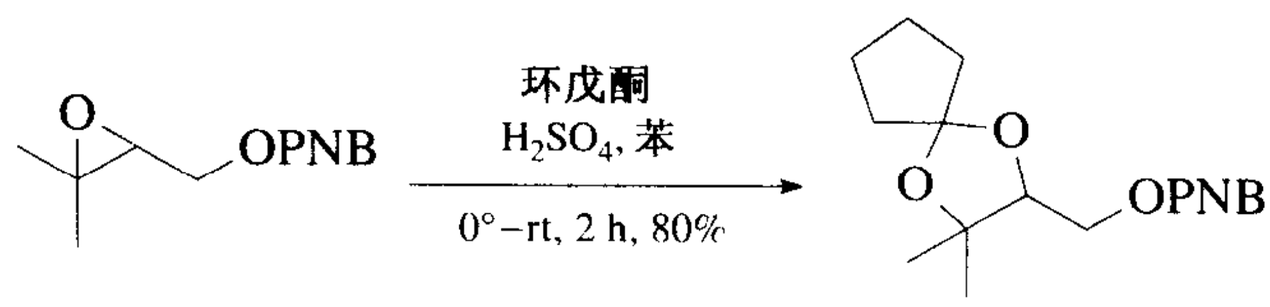
环庚基亚基缩酮，III

化合物I,II和III可以有二醇和环烷酮在原甲酸三乙酯和 1,3,5-三甲基苯磺酸存在下由酸催化反应而得。[1] 对于化合物**i**, **iii**, 丙酮化物，及**ii**, 酸催化[0.53*M* H_2SO_4, H_2O, PrOH(65:35),20℃]水解的相对难易程度为 $C_5 \approx C_7$ > 丙缩酮≫C_6 (例如:1,2-*O*-烷基亚甲基-D-吡喃型葡萄糖的 C_5, C_7,丙缩酮和 C_6 衍生物的 $t_{1/2}$ 分别是 8、10、20 和 124h)。[1,2] 去保护的效率好象是依赖于缩酮上的电子因素。[3]

环己基缩酮可以由以下方法制备:二甲氧基环己烷和 TsOH;[4] $HC(OEt)_3$, 环己酮, TsOH, EtOAc, 加热, 5h, 78%; 1-(三甲基硅氧基)环己烯,浓 HCl, 20℃, 10-30min, 70% ~75% 产率,[5] 环己酮, TsOH, $CuSO_4$,[6] 和 1-乙氧基环己烯, TsOH, DMF。[7] 反式-1,2-二醇的环己基缩酮的衍生物也曾被制备。[8] 环己基缩酮衍生物通过酸解除去:10% HCl, Et_2O, 25℃, 5min;[3] TFA, H_2O, 20℃, 6min 到 2 h, 65% ~85% 产率;[9] 0.1*M* HCl, 二氧六环;[8] BCl_3, CH_2Cl_2, −80℃, 15h, 90% yield。[10] 环己基缩酮衍生物还可以用格氏试剂的方法来除去,但是必须在苛刻的反应条件下(MeMgI, PhH, 85℃, 58% 产率)。[11] 反式环己基缩酮在顺式环己基缩酮存在下去保护比较有利。[12,13] 在两个环己基亚基中选择性除去较少取代的一个是可能的。[14,15]

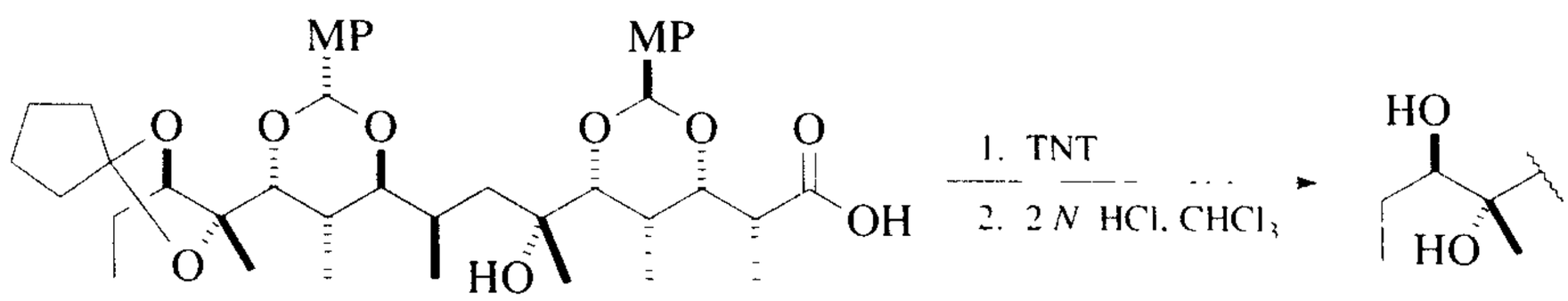


另外,环戊基亚基缩酮衍生物可以由二甲氧基环戊烯, TsOH, CH_3CN,[16]或环己酮(PTSA, $CuSO_4$ >70yield)[17]来制备,并用2:1AcOH/H_2O, rt, 2h 去保护。[18] 某种环氧化合物可直接转化为环戊亚基缩酮,例如下面的反应:[19]



PNB = 对硝基苄基

6-脱氧葡萄糖衍生物的1,2-位曾用此试剂保护,主要生成吡喃糖的形式,它可以用烯丙醇进行醇解(苯, DSA,加热, 29h, 82% ~96%)。[20] 甲氧基环戊烯(PPTS, CH_2Cl_2, rt, 100%)曾用于引入此保护基。[21] 下例显示环亚戊基缩酮可以在对甲氧基苯甲醛缩醛存在下进行水解,但是此缩醛必须首先和三硝基甲苯形成一个电荷转移的复合物以对酸解致钝。[22]



MP = 对甲氯基苯基

1. W. A. R. van Heeswijk, J. B. Goedhart, and J. F. G. Vliegenthart, *Carbohydr. Res.*, **58**, 337 (1977).
2. J. M. J. Tronchet, G. Zosimo-Landolfo, F. Villedon-Denaide, M. Balkadjian, D. Cabrini, and F. Barbalat-Rey, *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 823 (1990).
3. J. D. White, J. H. Cammack, K. Sakuma, G. W. Rewcastle, and R. K. Widener, *J. Org. Chem.*, **60**, 3600 (1995).

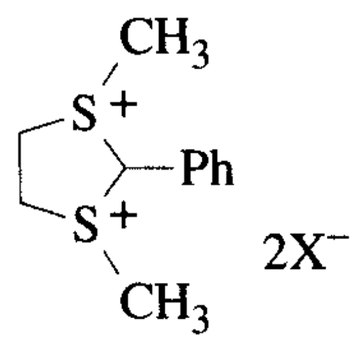
4. C. Kuroda, P. Theramongkol, J. R. Engebrecht, and J. D. White, *J. Org. Chem.*, **51**, 956 (1986).
5. G. L. Larson and A. Hernandez, *J. Org. Chem.*, **38**, 3935 (1973).
6. W. R. Rousch, M. R. Michaelides, D. F. Tai, B. M. Lesur, W. K. M. Chong, and D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2984 (1989).
7. H. B. Mereyala and M. Pannala, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2121 (1995).
8. D. Askin, C. Angst, and S. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **50**, 5005 (1985).
9. S. L. Cook and J. A. Secrist, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1554 (1979).
10. S. D. Géro, *Tetrahedron Lett.*, 591 (1966).
11. M. Kawana and S. Emoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 230 (1980).
12. Y.-C. Liu and C.-S. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1617 (1989).
13. J. E. Innes, P. J. Edwards, and S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 795 (1997).
14. D. P. Stamos and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8643 (1996).
15. M. S. Wolfe, B. L. Anderson, D. R. Borcherding, and R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.*, **55**, 4712 (1990).
16. K. Ditrich, *Liebigs Ann. Chem.*, 789 (1990).
17. D. B. Collum, J. H. McDonald, III, and W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2118 (1980).
18. C. B. Reese and J. G. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2309 (1987).
19. A. B. Smith, III, J. Kingery-Wood, T. L. Leenay, E. G. Nolen, and T. Sunazuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1438 (1992).
20. A. B. Smith, III, R. A. Rivero, K. J. Hale, and H. A. Vaccaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2092 (1991).
21. R. M. Soll and S. P. Seitz, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5457 (1987).
22. R. Stürmer, K. Ritter, and R. W. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 101 (1993).

苄亚基缩醛(表 3)

苄亚基缩醛经常用于保护 1,2-和 1,3-二醇,对于 1,2,3-三醇, 1,3-缩醛是有利的产物,而对于丙缩酮则主要生成 1,2-衍生物。苄亚基缩醛比较有利的是它可以在中性的条件下通过氢解或酸解除去。苄基[1]和孤立的烯烃[2]曾在苄亚基缩醛的存在下被氢化。1,2 二醇的苄亚基缩醛相对于 1,3-二醇的苄亚基缩醛更易氢解。事实上,前者在后者存在下就可以氢解除去。[3] 聚合物负载的苄亚基缩醛也曾被合成过。[4]

保护

1. PhCHO, $ZnCl_2$, 28℃, 4 h。[5]
2. PhCHO, DMSO, 浓 H_2SO_4, 25℃, 4 h。[6]

3. 

$X = FSO_3^-$, or BF_4^-

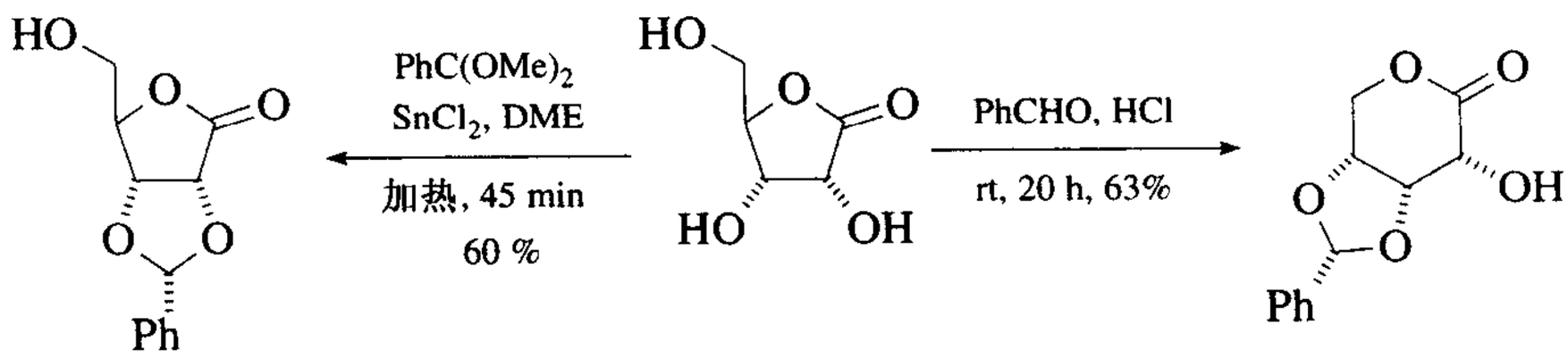
K_2CO_3 or Pyr, CH_2Cl_2, 25℃, 16 h, 45% ~82%产率。[7] 这种方法适合于保护1,2-, 1,3-和1,4-二醇。

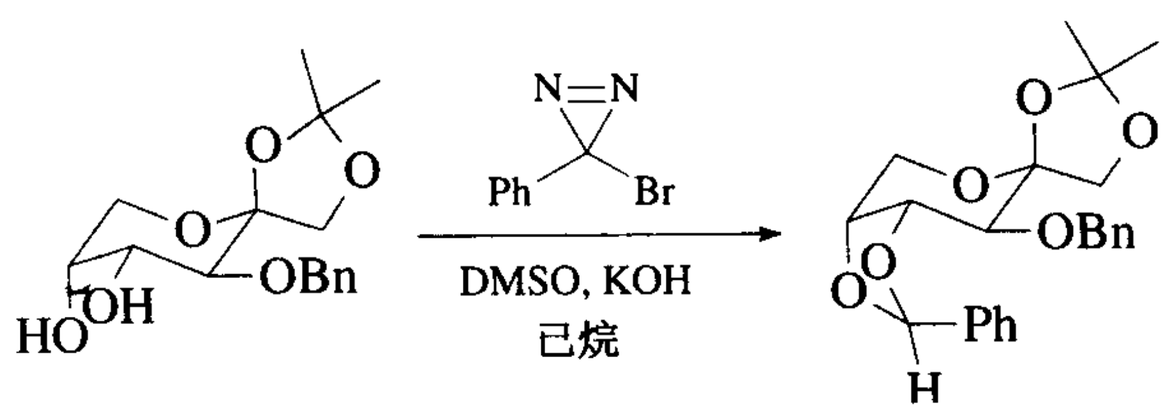
4. PhCHO, TsHO, reflux, $-H_2O$, 72%产率。[8]

5. $PhCHBr_2$, Pyr。[9]

6. $PhCH(OMe)_2$, HBF_4, Et_2O, DMF, 97%产率。[10,11] 1,3-二醇比1,2-二醇更易于被保护。[12]

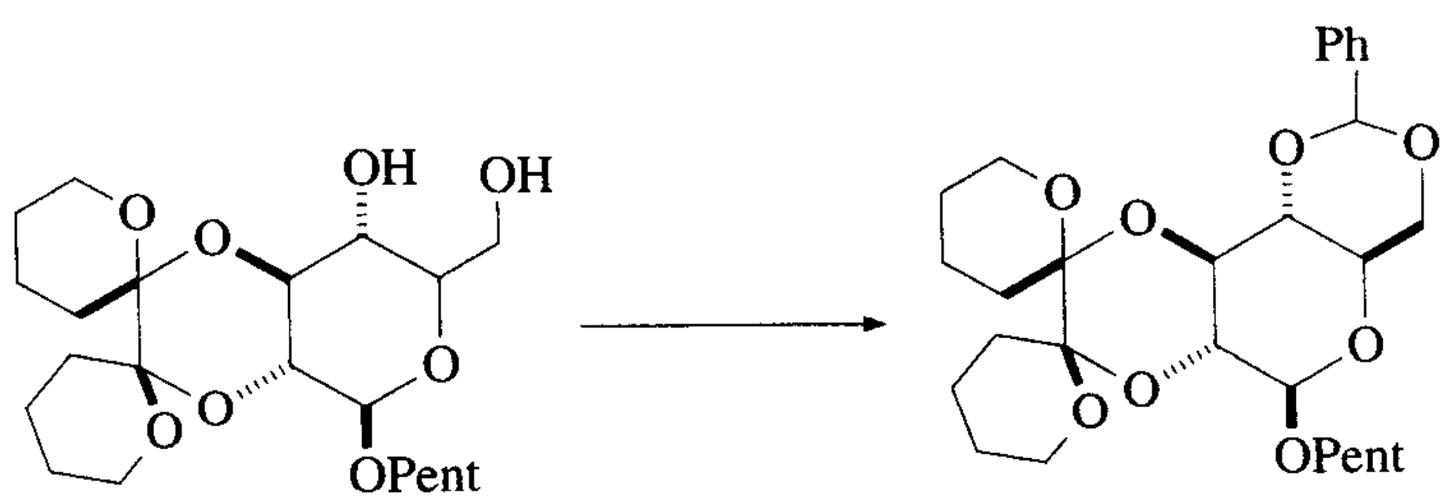
7. $PhC(OMe)_2$, $SnCl_2$, DME, heat, 45 min。[13]



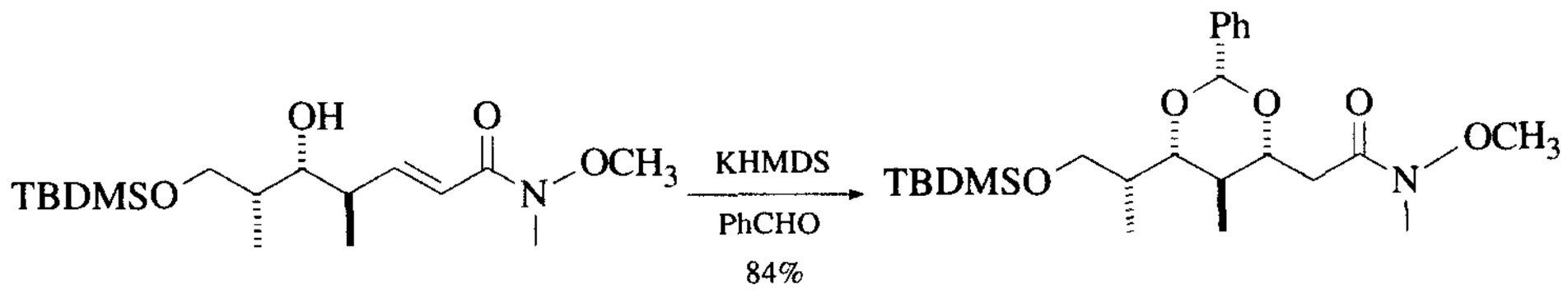
8. 

Ref. 14

9. $PhCH(OCH_2CH_2CH=CH_2)_2$, CSA, NBS。一般方法行不通,因为易脱去双螺环缩酮保护基。[15,16]



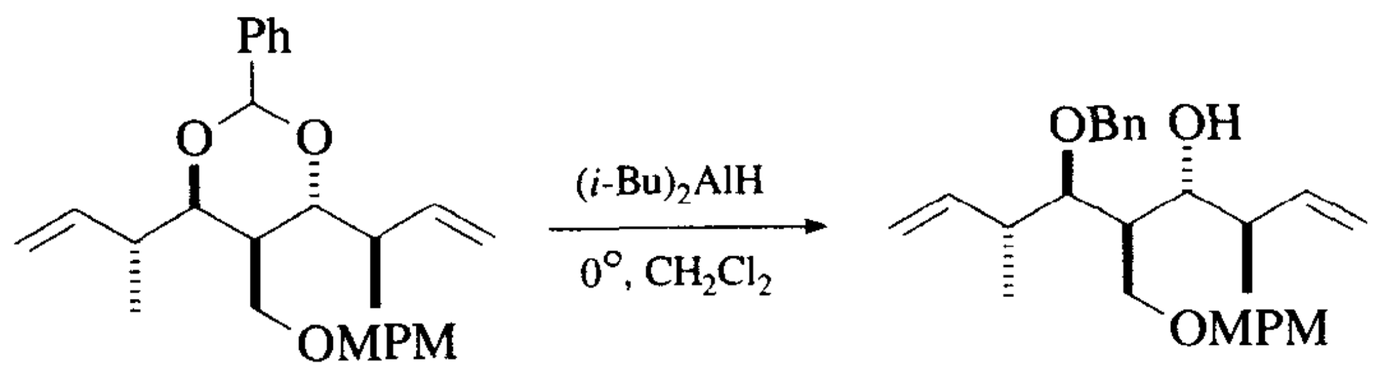
10.



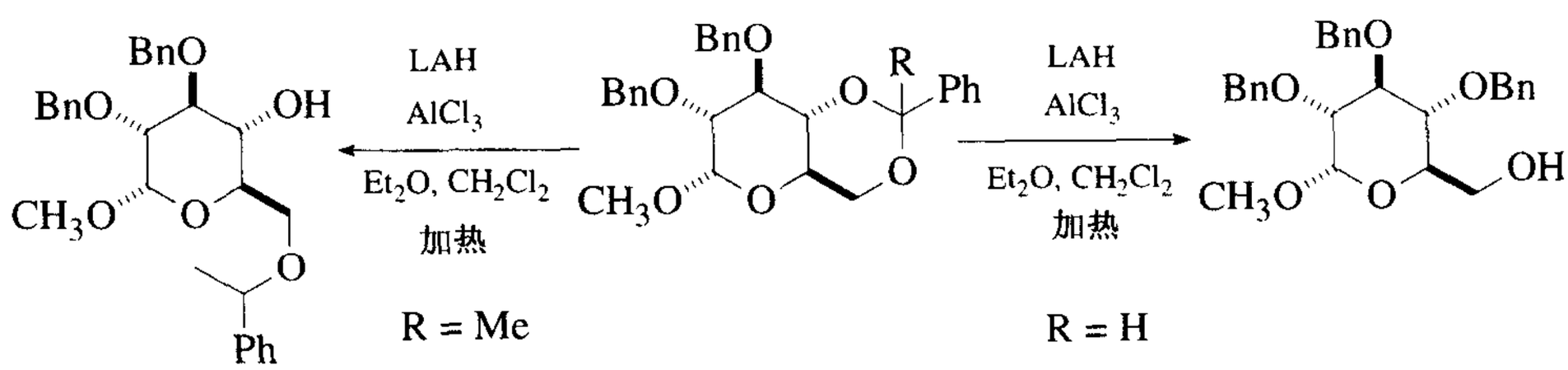
Ref. 17

去保护

1. H_2,Pd/C,AcOH,25℃,30～45 min,90%产率。[18]
2. Na,NH_3,85%产率。[19]
3. 苄亚基醛缩可以酸解脱去(例，0.005*M* H_2SO_4，100℃，3h，92%产率；[20] 80% AcOH，25℃，脲苷的 $t_{1/2}$ =60h[21])，在此条件下亚甲基二氧代化物基不脱去。[20]
4. 电解：−2.9V，$R_4N^+X^-$，DMF。[22]
5. BCl_3，100%产率。这种试剂也可以脱去许多其它类型的缩酮保护基。[23]
6. I_2，MeOH，85%产率。[24]
7. $FeCl_3$，CH_2Cl_2，3～30min，68%～85%产率。[25] 苄基也可被此试剂脱去。
8. Pd(OH)$_2$，环己烯，98%产率。[1]
9. Pd－C，肼，MeOH。[26] 此条件下在1,3-苯亚甲基缩醛存在下，1,2-苯亚甲基缩醛可以被脱去。
10. Pd－C,HCO_2NH_4,97%产率。[3]
11. EtSH,$NaHCO_3$,Zn(OTf)$_2$,CH_2Cl_2,rt,5 h,90%产率。[27]
12. $SnCl_2$，CH_2Cl_2，rt，3～12h 86%～95%产率。[28] 苯亚甲基缩醛具有比较有用的特性,两个C－O键中一个可以有选择的脱去。脱去的方位依赖于空间位阻和电子因素,以及去保护试剂的性质。这种转化在糖化学中作过综述。[29]
13. (*i*-Bu)$_2$AlH，CH_2Cl_2或 $PhCH_3$，0℃-到室温,产率一般>80%。[30,31] 在此试剂下去保护给出较小位阻的醇。

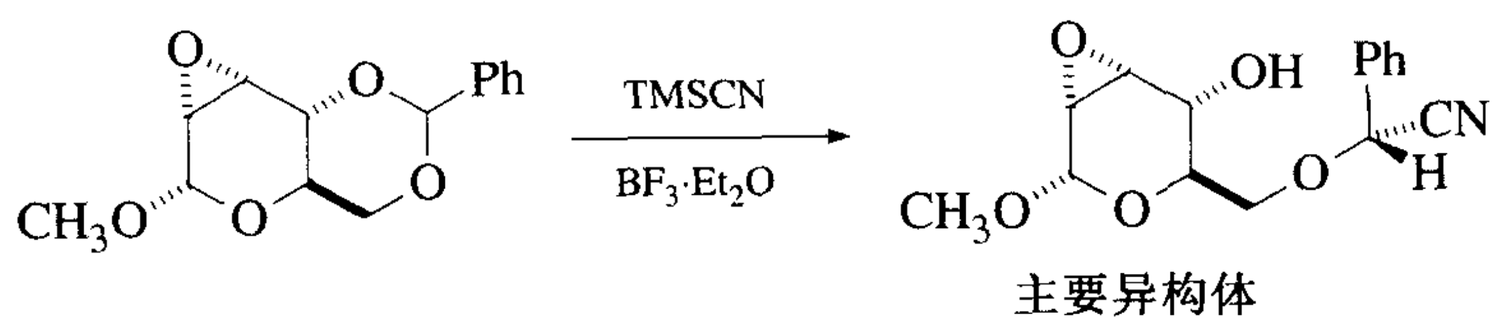


14.



Ref. 32

15.

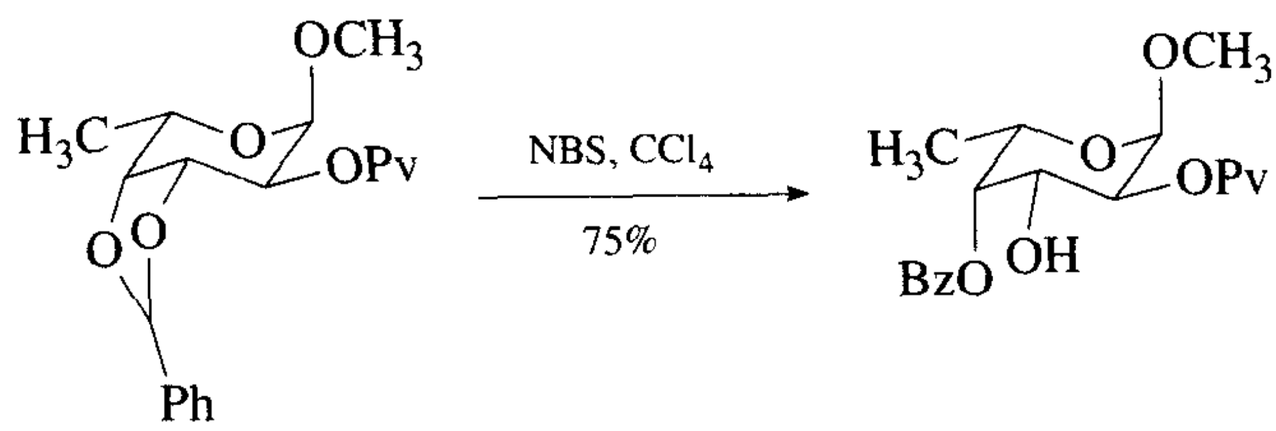


主要异构体

该转化的化学选择性可以由选择不同的路易斯酸来控制。在某些底物中用 $ZnBr_2$/TMSCN 得到的氰醇在取代较多的羟基上，而用 $TiCl_4$ 为路易斯酸得到的氰醇在取代较少的羟基上。[34]

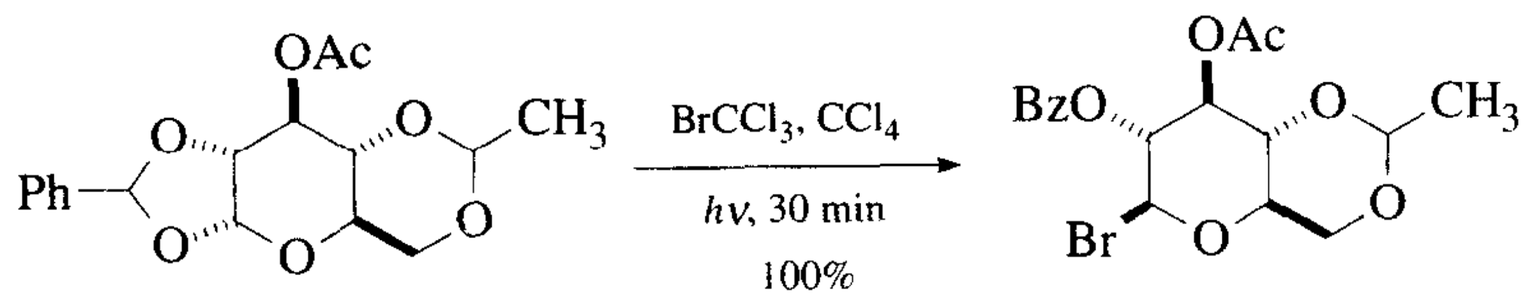
16. $Zn(BH_4)_2$，TMSCl，Et_2O，25℃，45min，77% ~97%产率。[35]还原得到二醇单苄基衍生物。

17. NBS，CCl_4，H_2O，75%产率。[36]

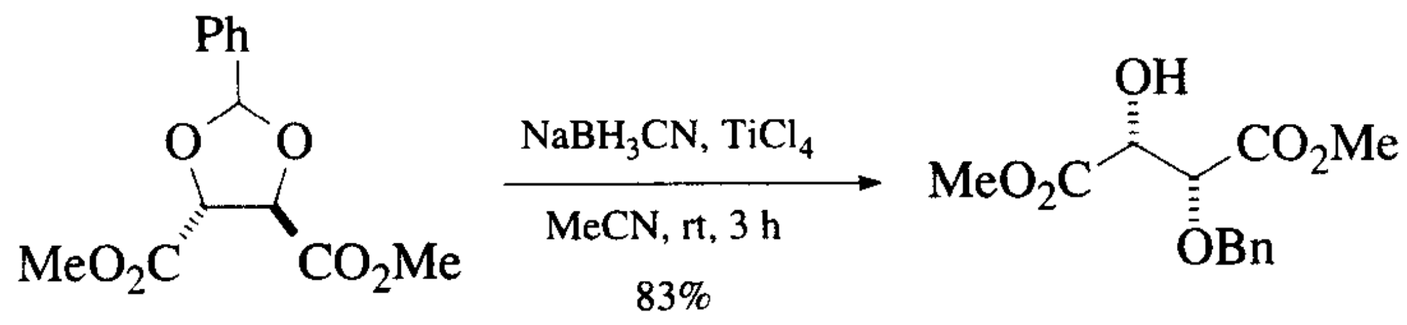


在此类去保护反应中，好象竖键苯甲酸酯是更主要的产品。如果反应中无水的话，可获得溴代苯甲酸酯。[37] 用强氧化剂2,2′-联吡啶氯化铬酸盐和 MCPBA 在 CH_2Cl_2 中于室温反应36小时，可使苯亚甲基缩醛产生类似的反应结果，以25% ~72%的收率得到苯甲酸酯。[38]

18. $BrCCl_3$，CCl_4，hv，30min，100%产率。[39]



19. $NaBH_3CN$，$TiCl_4$，CH_3CN，rt，3h，83%产率。[40] $NaBH_3CN$，THF，醚/HCl可把4,6-苯亚甲基缩醛转化为6-*O*-苄基吡喃糖苷。[41] 用三氟甲磺酸可以改善反应因为立体化学更容易控制。[42]



20. Me_2BBr，TEA，$BH_3\cdot THF$，在1小时内由-78℃加热到-20℃，70%~97%产率。这些条件脱去苯亚甲基缩醛，使位阻较小的醇以游离羟基存在。如果反应物中没有二硼烷存在，并且反应用PhSH和TEA来终止反应的话则产生*O*,*S*-缩醛[ROCH(SPh)Ph]。丙缩酮在此条件下去保护产生类似结果。[43]

21. $Ph_3C^+BF_4^-$，CH_3CN，25℃，8h，80%产率。[44] 得到1:1二醇的单苯甲酸酯混合物。

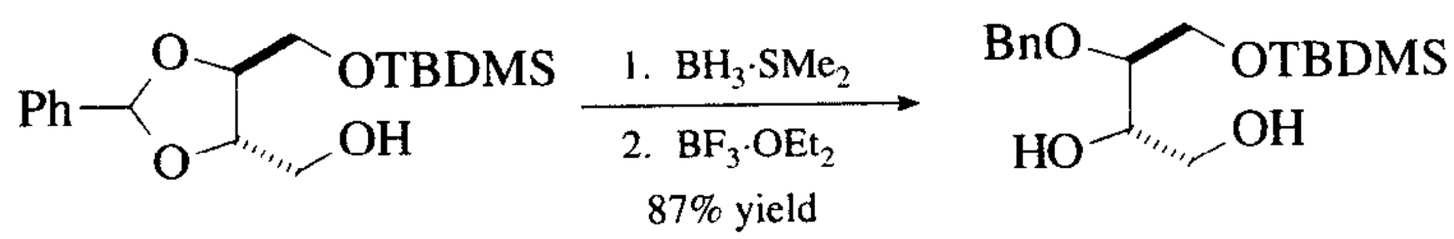
22. $AlCl_3$，$BH_3\cdot TFA$，THF，60℃，96%产率。[45] 对一个2-氨基葡萄糖衍生物，去保护时有条件地形成6-*O*-苄基衍生物。在THF中用$Me_3N\text{-}BH_3$得到6-*O*-苄基衍生物，但是当溶剂换为甲苯或CH_2Cl_2时，得到4-*O*-苄基衍生物。[46] 曾发表过此还原去保护的反应机理研究的结果。[47]

23. Bu_2BOTf，$BH_3\cdot THF$，CH_2Cl_2，0℃，70%~91%产率。在此条件下，对大量吡喃糖苷去保护主要生成伯醇，而仲醇以苄醚形式存在。[48]

24. TFA，Et_3SiH，CH_2Cl_2。[49] 可由4,6-苯亚甲基吡喃糖苷缩醛以80%~98%的收率得到6-*O*-苄基吡喃糖苷。

25. *t*-BuOOH，$CuCl_2$，苯，50℃，15h，87%产率。[50] 另外发现$Pd(OAc)_2$，$CuCl_2$，$PdCl_2$和$NiCl_2$在这种转化中都是活性催化剂，但是从4,6-苯亚甲基葡萄糖缩醛衍生物出发每一种情况都得到苯甲酸酯的混合物。[51]

26. $BH_3\cdot SMe_2$，CH_2Cl_2，0℃，1h，然后BF_3，5min。[52] 简单的苯亚甲基缩醛在此条件下可以高效地去保护，没有硼氢化反应发生，丙酮化物在此条件下可转化为羟基异丙基醚。



曾发现用$LiBF_4/BH_3$或$LiBH_4/BF_3$可以发生由羟基导向的去保护。[53]

27. 臭氧化，Ac_2O，NaOAc，−78℃，1h，95%产率。[54] 在此条件下苯亚甲基缩醛转化为二酯。
28. $NaBO_3 \cdot 4H_2O$，Ac_2O，67% ~95%产率。[55] 去保护生成单苯甲酸酯。
29. *t*-BuOOH，Pd(TFA)(*t*-BuOOH)，26% ~78%产率。[56] 也可以用醋酸钯[57]去保护生成单苯甲酸酯。

1. S. Hanessian, T. J. Liak, and B. Vanasse, *Synthesis*, 396 (1981).
2. A. B. Smith, III, and K. J. Hale, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1037 (1989).
3. T. Bieg and W. Szeja, *Carbohydr. Res.*, **140**, C7 (1985).
4. J. M. J. M. Fréchet and G. Pellé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 225 (1975).
5. H. G. Fletcher, Jr., *Methods Carbohydr. Chem.*, **II**, 307 (1963).
6. R. M. Carman and J. J. Kibby, *Aust. J. Chem.*, **29**, 1761 (1976).
7. R. M. Munavu and H. H. Szmant, *Tetrahedron Lett.*, 4543 (1975).
8. D. A. McGowan and G. A. Berchtold, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7036 (1982).
9. R. N. Russell, T. M. Weigel, O. Han, and H.-w. Liu, *Carbohydr. Res.*, **201**, 95 (1990).
10. R. Albert, K. Dax, R. Pleschko, and A. Stütz, *Carbohydr. Res.*, **137**, 282 (1985); T. Yamanoi, T. Akiyama, E. Ishida, H. Abe, M. Amemiya, and T. Inazu, *Chem. Lett.*, 335 (1989).
11. M. T. Crimmins, W. G. Hollis, Jr., and G. J. Lever, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3647 (1987).
12. Y. Morimoto, A. Mikami, S.-i. Kuwabe, and H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2909 (1991).
13. S. Y. Han, M. M. Joullie, N. A. Petasis, J. Bigorra, J. Cobera, J. Font, and R. M. Ortuno, *Tetrahedron*, **49**, 349 (1992).
14. C. Li and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 211 (1993).
15. C. W. Andrews, R. Rodebaugh, and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **61**, 5280 (1996).
16. R. Madsen and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **60**, 772 (1995).
17. D. A. Evans and J. A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.*, **58**, 2446 (1993).
18. W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.*, **7**, 263–326 (1953); see pp. 271, 284, 302.
19. M. Zaoral, J. Jezek, R. Straka, and K. Masek, *Collect. Czech Chem. Commun.*, **43**, 1797 (1978).
20. R. M. Hann, N. K. Richtmyer, H. W. Diehl, and C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 561 (1950).
21. M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 430 (1962).
22. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
23. T. G. Bonner, E. J. Bourne, and S. McNally, *J. Chem. Soc.*, 2929 (1960).
24. W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, and E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3827 (1986).
25. M. H. Park, R. Takeda, and K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3823 (1987).

26. T. Bieg and W. Szeja, *Synthesis*, 317 (1986).
27. K. C. Nicolaou, C. A. Veale, C.-K. Hwang, J. Hutchinson, C. V. C. Prasad, and W. W. Ogilvie, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 299 (1991).
28. J. Xia and Y. Hui, *Synth. Commun.*, **26**, 881 (1996).
29. S. Hanessian, Ed., *Preparative Carbohydrate Chemistry*, pp. 53–65, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997.
30. S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, and K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1593 (1983); S. Hatakeyama, K. Sakurai, K. Saijo, and S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1333 (1985).
31. S. L. Schreiber, Z. Wang, and G. Schulte, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4085 (1988).
32. R. Miethchen, J. Holz, and H. Prade, *Tetrahedron*, **48**, 3061 (1992).
33. F. G. De las Heras, A. San Felix, A. Calvo-Mateo, and P. Fernandez-Resa, *Tetrahedron*, **41**, 3867 (1985).
34. R. C. Corcoran, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2101 (1990).
35. H. Kotsuki, Y. Ushio, N. Yoshimura, and M. Ochi, *J. Org. Chem.*, **52**, 2594 (1987).
36. R. W. Binkley, G. S. Goewey, and J. C. Johnston, *J. Org. Chem.*, **49**, 992 (1984).
37. O. Han and H.-w. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1073 (1987); F. Chretien, M. Khaldi, and Y. Chapleur, *Synth. Commun.*, **20**, 1589 (1990).
38. F. A. Luzzio and R. A. Bobb, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1733 (1997).
39. P. M. Collins, A. Manro, E. C. Opara-Mottah, and M. H. Ali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 272 (1988).
40. G. Adam and D. Seebach, *Synthesis*, 373 (1988).
41. L. Qiao and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **58**, 3480 (1993).
42. N. L. Pohl and L. L. Kiessling, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6985 (1997).
43. Y. Guindon, Y. Girard, S. Berthiaume, V. Gorys, R. Lemieux, and C. Yoakim, *Can. J. Chem.*, **68**, 897 (1990).
44. S. Hanessian and A. P. A. Staub, *Tetrahedron Lett.*, 3551 (1973).
45. B. Classon, P. J. Garegg, and A.-C. Helland, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 543 (1989).
46. P. J. Garegg, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 575 (1992).
47. K. Ishihara, A. Mori, and H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **46**, 4595 (1990).
48. L. Jiang and T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 355 (1998).
49. M. P. DeNinno, J. B. Etienne, and K. C. Duplantier, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 669 (1995); A. Arasappan and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **61**, 2401 (1996).
50. K. Sato, T. Igarashi, Y. Yanagisawa, N. Kawauchi, H. Hashimoto, and J. Yoshimura, *Chem. Lett.*, 1699 (1988).
51. F. E. Ziegler and J. S. Tung, *J. Org. Chem.*, **56**, 6530 (1991).
52. S. Saito, A. Kuroda, K. Tanaka, and R. Kimura, *Synlett*, 231 (1996).
53. B. Delpech, D. Calvo, and R. Lett, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1015 (1996).
54. P. Deslongchamps, C. Moreau, D. Fréhel, and R. Chênevert, *Can. J. Chem.*, **53**, 1204 (1975).
55. S. Bhat, A. R. Ramesha, and S. Chandrasekaran, *Synlett*, 329 (1995).
56. T. Hosokawa, Y. Imada, and S. I. Murahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1245 (1983).

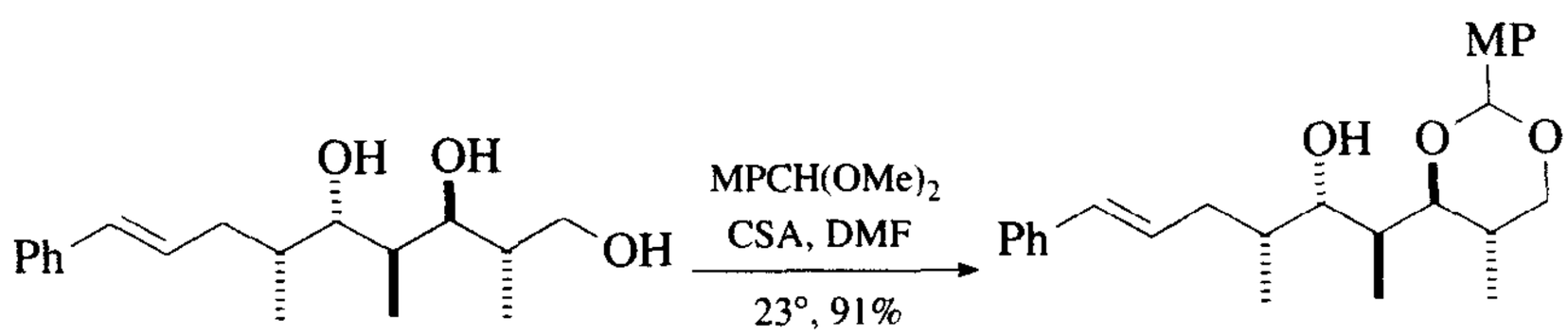
57. P. H. G. Wiegerinck, L. Fluks, J. B. Hammink, S. J. E. Mulders, F. M. H. de Groot, H. L. M. van Rozendaal, and H. W. Scheeren, *J. Org. Chem.*, **61**, 7092 (1996).

对甲氧苯基亚甲基缩醛(表3)

对甲氧基苯亚甲基缩醛是一个用途广泛的二醇保护基,它酸解的速度是苯亚甲基缩醛的10倍。[1] 同苯亚甲基缩醛衍生物一样,1,3-衍生物在热力学上比1,2-衍生物稳定。[2]

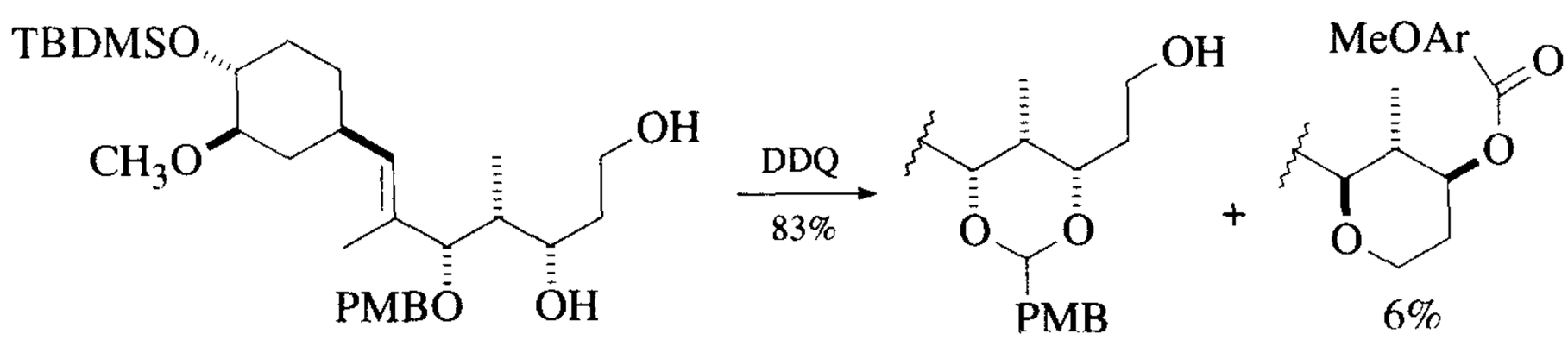
保护

1. *p*-$MeOC_6H_4CHO$,酸,70% ~95%产率。[1]
2. 从三甲基硅化的三醇:MeOPhCHO, TMSOTf, CH_2Cl_2, −78℃, 5h, 96%产率。[3]
3. *p*-$MeOC_6H_4CH_2OME$,DDQ,CH_2Cl_2,rt,30 min,49% ~82%产率。[4]
4. *p*-$MeOC_6H_4CHO$,$ZnCl_2$。[5]
5. *p*-$MeOC_6H_4CH(OMe)_2$,酸。[6] 相关的邻甲氧基苯亚甲基缩醛也可以用此方法制备。[7] 用此方法曾得到有用的选择性二醇保护,如下例所示:[8]

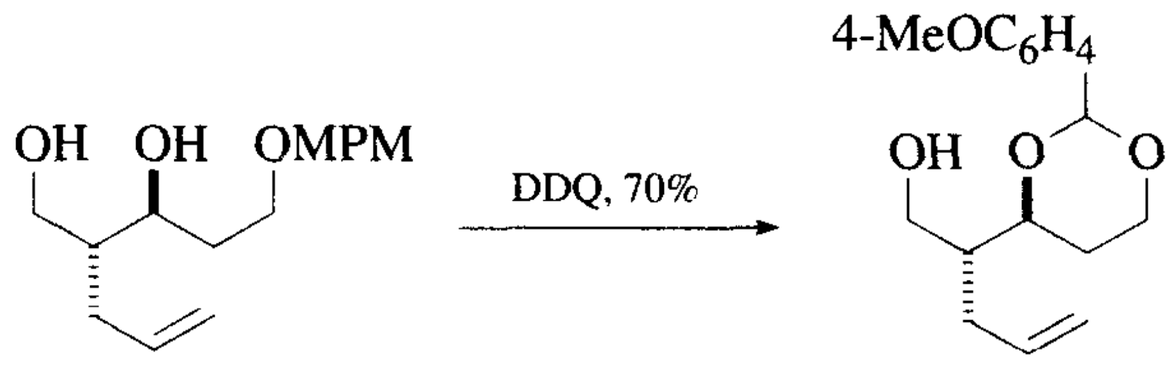


MP = 对甲氧基苯基

6. 对甲氧基苯亚甲基缩醛可以从邻近有羟基的对甲氧基苄基通过DDQ氧化而得。[9] 这种方法在很多合成中十分有用。[10,11] 注意,为了防止不需要的酸催化缩醛的异构化,用重结晶的DDQ和分子筛是必要的。[12] 下面的例子是为了说明此反应。[13,14]



Ref. 14

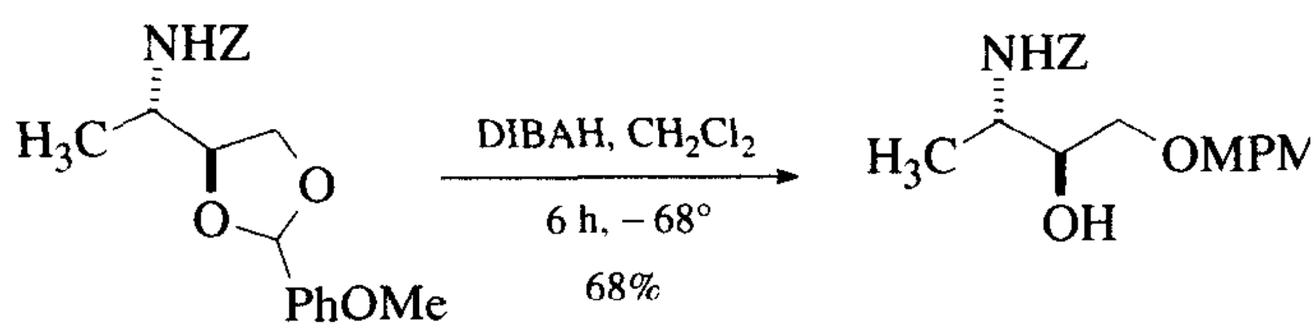


MPM = PMB = 对甲氧基苄基

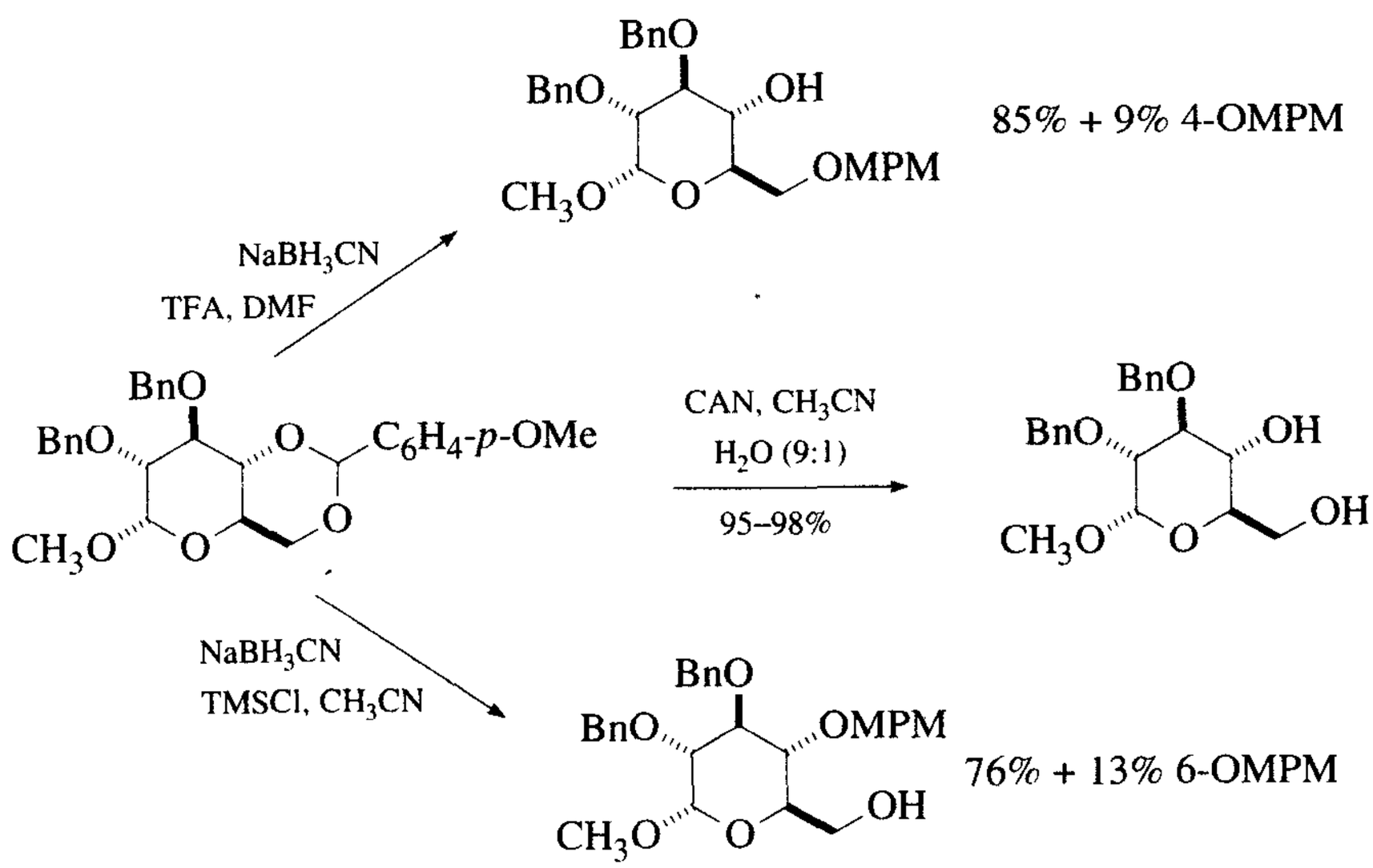
Ref. 13

去保护

1. 80% AcOH, 25℃, 10h, 100%产率。[1] 在对甲氧基苯基亚甲基缩醛去保护时，曾发现1,3,5－三甲基苯基亚甲基缩醛对酸(pH＝1)催化是稳定的。[15]
2. $Pd(OH)_2$, 25℃, 2 h, H_2, >95%产率。[16]
3. $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$, CH_3CN, H_2O。[17] 在下面反应式中列出的各种各样去保护方法，已被发展现来用于高效脱去苯亚甲基缩醛两个C－O键中的一个。
4. $(i\text{-Bu})_2AlH$, $PhCH_3$, 75%产率。[10,18]

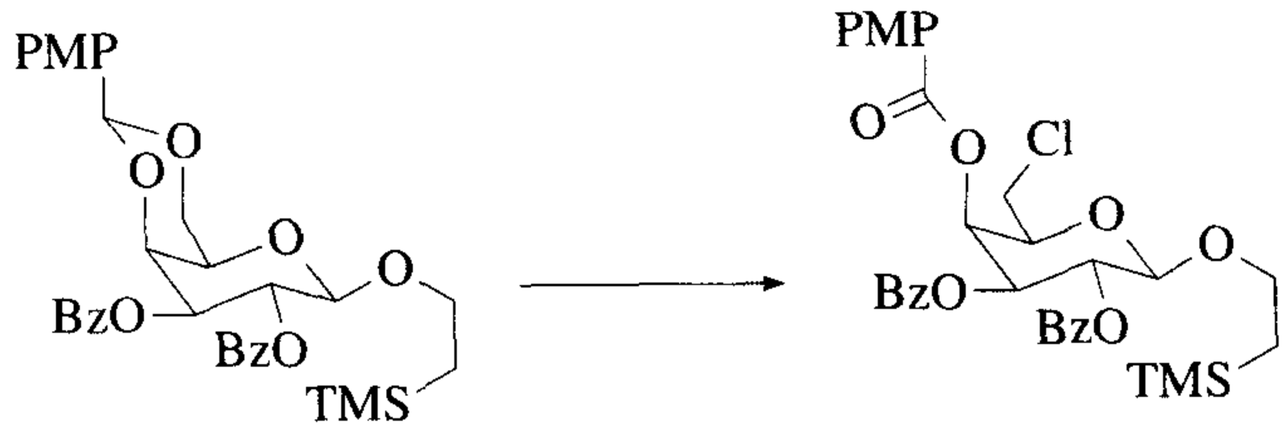


5. DDQ, 水, 87%产率。[7] 这种方法最终形成两种可能的单苯甲酸酯的混合物。[19]



用 $LiAlH_4/AlCl_3$,[20,21] $BH_3 \cdot NMe_3/AlCl_3$,[4] BH_3、THF，加热,[21] 或 $NaBH_3CN/TMSCl$、CH_3CN,[11] 去保护产生在缩醛中位阻较小的一边，得到较大位阻的醚，然而用 $NaBH_3CN/HCl$[4] 或 $NaBH_3CN/TFA/DMF$[11] 处理，在位阻较小的一边得到 MPM 醚。

6. DDQ，CH_2Cl_2，$Bu_4N^+Cl^-$，$ClCH_2CH_2Cl$，96% 产率。当用 $CuBr_2/Bu_4N^+Br^-$ 时，以 93% 的产率得到 6-Br 衍生物。[19]



PMP = 对甲氧基苯基

7. 臭氧。[22] 大部分缩醛用臭氧都可以去保护，得到原来二醇的单酯。
8. PDC，*t*-BuOOH，0℃，4～8h。[23] 其他缩醛去保护也类似。

1. M. Smith, D. H. Rammler, I. H. Goldberg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 430 (1962).
2. K. Takebuchi, Y. Hamada, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5239 (1994).
3. P. Breuilles, G. Oddon, and D. Uguen, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6607 (1997).
4. Y. Oikawa, T. Nishi, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4037 (1983).
5. S. Hanessian, J. Kloss, and T. Sugawara, *ACS Symp. Ser.*, **386**, "Trends in Synth. Carbohydr. Chem.," 64 (1989).
6. M. Kloosterman, T. Slaghek, J. P. G. Hermans, and J. H. Van Boom, *Recl: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **103**, 335 (1984).
7. V. Box, R. Hollingsworth, and E. Roberts, *Heterocycles*, **14**, 1713 (1980).
8. D. A. Evans and H. P. Ng, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2229 (1993).
9. Y. Oikawa, T. Yoshioka, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 889 (1982).
10. A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yaskunsky, V. S. Borodkin, and N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3835 (1987).
11. J. S. Yadav, M. C. Chander, and B. V. Joshi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2737 (1988).
12. R. Stürmer, K. Ritter, and R. W. Hoffman, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 101 (1993).
13. A. B. Jones, M. Yamaguchi, A. Patten, S. J. Danishefsky, J. A Ragan, D. B. Smith, and S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.*, **54**, 17 (1989); A. B. Smith, III, K. J. Hale, L. M. Laakso, K. Chen, and A. Riera, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6963 (1989).
14. J. A. Marshall and S. Xie, *J. Org. Chem.*, **60**, 7230 (1995).
15. S. F. Martin, T. Hida, P. R. Kym, M. Loft, and A. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3193 (1997).

16. K. Toshima, S. Murkaiyama, T. Yoshida, T. Tamai, and K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6155 (1991).
17. R. Johansson and B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 201 (1984).
18. E. Marotta, I. Pagani, P. Righi, G. Rosini, V. Bortolasi, and A. Medici, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2319 (1995).
19. Z. Zhang and G. Magnusson, *J. Org. Chem.*, **61**, 2394 (1996).
20. I. Sato, Y. Akahori, K.-i. Iida, and M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5135 (1996).
21. T. Tsuri and S. Kamata, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5195 (1985).
22. P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Fréhel, A. Malaval, and C. Moreau, *Can. J. Chem.*, **52**, 3651 (1974).
23. N. Chidambaram, S. Bhat, and S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, **57**, 5013 (1992).

2,4-二甲氧苯基亚甲基缩醛: 2,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH(OR)_2$

保护

1. 2,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CHO$,苯, TsOH, 加热, >81%产率。[1]

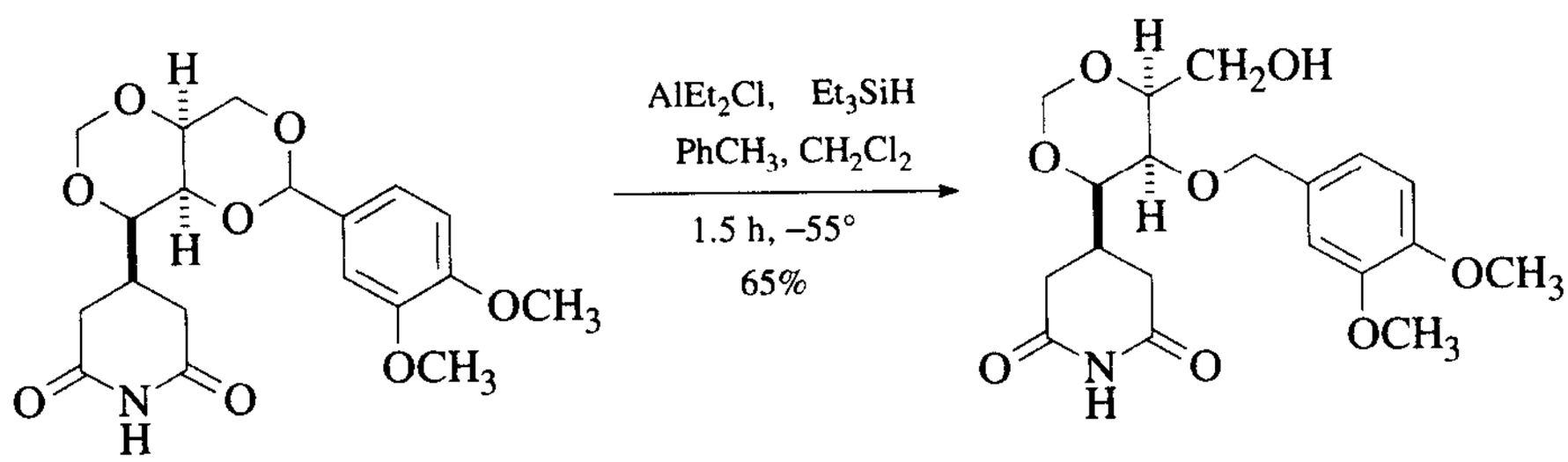
去保护

1. 这种缩醛对于用 W4-Raney Ni 氢化是稳定的,而用此方法氢化脱苄基可达 99%产率。[2]

1. M. Smith. D. H. Rammler, 1. H. Golderg, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**. 430 (1962).
2. K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, and O. Yonemistu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1985).

3,4-二甲氧苯基亚甲基缩醛: 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH(OR)_2$

保护/去保护[1]



这种缩醛还可以用 DDQ(CH_2Cl_2, H_2O, 66%产率)得到单苯甲酸酯。用 DIBAL(CH_2Cl_2, 0℃, 91%产率)得到羟基醚。[2]

用含自由羟基的3,4-二甲氧基苄醚衍生物同DDQ(苯，3 Å 分子筛，rt)反应得到3,4-二甲氧基苯亚甲基缩醛。[3]

1. M. J. Wanner, N. P. Willard, G. J. Koomen, and U. K. Pandet, *Tetrahedron*, **43**, 2549 (1987).
2. A. B. Smith, III, Q. Lin, K. Nakayama, A. M. Boldi, C. S. Brook, M. D. McBriar, W. H. Moser, M. Sobukawa, and L. Zhuang, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8675 (1997).
3. K. Nozaki and H. Shirahama, *Chem. Lett.*, 1847 (1988).

2-硝基苯基亚甲基缩醛:2-$NO_2C_6H_4CH(OR)_2$

2-硝基苯亚甲基缩醛曾用于糖的保护。它可以通过光解去保护(45min，MeOH；CF_3CO_3H，CH_2Cl_2，0℃，95%产率)，从含有至少一个手性醇的二醇主要得到手性2-硝基苯甲酸酯。[1]

4-硝基苯基亚甲基缩醛:4-$NO_2C_6H_4CH(OR)_2$

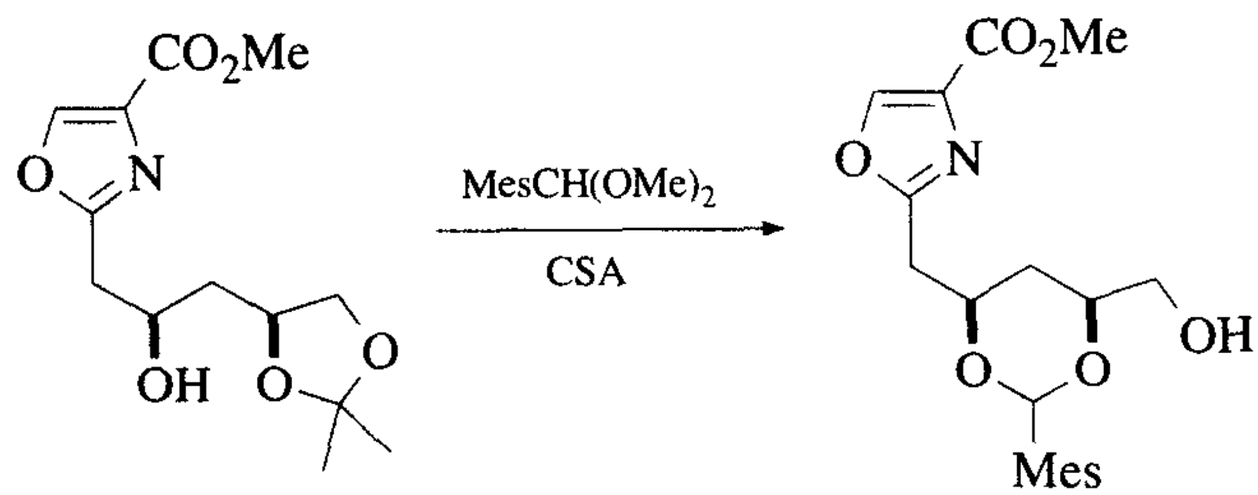
这种缩醛被制备[4-$NO_2C_6H_4CH(OMe)_2$，TsOH，DMF，苯，加热]后用来保护4,6-葡萄糖吡喃糖苷。[2]

1. P. M. Collins and V. R. N. Munasinghe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 921 (1983).
2. W. Guenther and H. Kunz, *Carbohydr. Res.*, **228**, 217 (1992).

1,3,5-三甲基苯基亚甲基缩醛:$MesCH(OR)_2$

保护

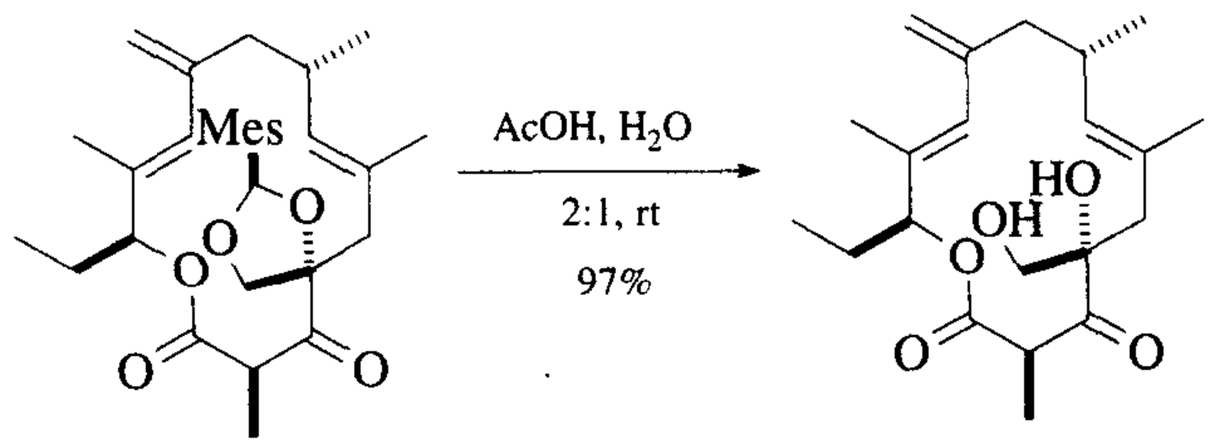
1. $MesCH(OR)_2$，CSA，CH_2Cl_2，61% ~91%产率。[1,2]



去保护

1. $Pd(OH)_2$，H_2，EtOH，rt，12h。[2]在1,3,5-三甲基苯基亚甲基缩醛和4-甲氧基苯基亚甲基缩醛存在时，BOM基可以通过氢解(10% Pd/C，MeOH，THF，83%产率)脱去。[1]
2. 50% AcOH水溶液，35℃，>70%产率。[1] 在下面的例子中甲氧基取代的苯

亚甲基缩醛不能够水解。[3]



1. S. F. Martin, T. Hida, P. R. Kym, M. Loft, and A. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 3193 (1997).
2. M. Hikota, H. Tone, K. Horita, and O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **55**, 7 (1990).
3. B. Tse, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7094 (1996).

1-萘甲缩醛:$C_{10}H_7CH(OR)_2$

这种缩醛是为了使合成溶胞菌素抗生素的中间体转为晶体而被制备出来的。[1]

保护

1. $C_{10}H_7CHO$，三氯乙酸，PhH，>74%产率。

去保护

1. Pd/C，H_2O，$(COOH)_2$，EtOAc，0℃，61%产率。
2. 2:1 THF:1*M* H_2SO_4，45℃，81%产率。

1. D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7613 (1991).

二苯甲酮缩酮:$Ph_2C(OR)_2$

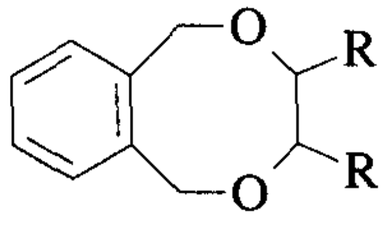
保护

1. $Ph_2C(OMe)_2$，H_2SO_4。[1]
2. Ph_2CCl_2，Pyr。[2]

去保护

1. AcOH，H_2O。[3]
2. 盐酸，80%二氧六环/水。[4] 对于不同大小环的去保护速度曾进行过研究。

1. T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, and G. K. Shulte, *J. Org. Chem.*, **59**, 3752 (1994).
2. A. Borbas, J. Hajko, M. Kajtar-Peredy, and A. Liptak, *J. Carbohydr. Chem.*, **12**, 191 (1993).
3. K. S. Feldman and A. Sambandam, *J. Org. Chem.*, **60**, 8171 (1995).
4. T. Oshima, S.-y. Ueno, and T. Nagai, *Heterocyles*, **40**, 607 (1995).

邻苯二甲基二醚: 

这个衍生物由二醇和1,2-二溴甲基苯(NaH, THF, HMPA, 0℃, 66%产率)制备。它通过氢解脱去[$Pd(OH)_2$, EtOH, H_2, 89% ~99%产率]。[1]

1. A. J. Poss and M. S. Smyth, *Synth. Commun.*, **19**, 3363 (1989).

手性酮

用手性酮保护二醇有两个目的:首先,二醇被保护,第二,对称的中间体可转化为手性衍生物,以便进一步处理,固而当二醇脱保护时,分子手性能被保留。[1]

樟脑缩酮

保护

1. 樟脑二甲基缩酮, TMSOTf, DMSO, 90℃, 3h, 25%产率。[2]
2. 樟脑, TsOH, 65% ~70%产率。[3]

去保护

1. AcOH, H_2O, >88%产率。[3]

薄荷酮

保护

1. 薄荷酮TMS烯醇醚, TfOH, THF, −40℃, 2h, 51% ~91%产率。[4,5]
2. 从TMS保护的三醇和(−)−薄荷酮。[6]

去保护

1. CSA, MeOH, 2天, rt, 89% ~90%产率。[6]
2. $CHCl_3$用9MHCl饱和, 85%产率。[6]

1. T. Harada and A. Oku, *Synlett*, 95 (1994).
2. K. S. Bruzik and M.-D. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6361 (1992).
3. G. M. Salamonczyk and K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4031 (1991).
4. T. Harada, Y. Kagamihara, S. Tanaka, K. Sakamoto, and A. Oku, *J. Org. Chem.*, **57**, 1637 (1992); T. Harada, S. Tanaka, and A. Oku, *Tetrahedron*, **48**, 8621 (1992).
5. T. Harada, T. Shintani, and A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12346 (1995).
6. N. Adjé, P. Breuilles, and D. Uguen, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2151 (1992).

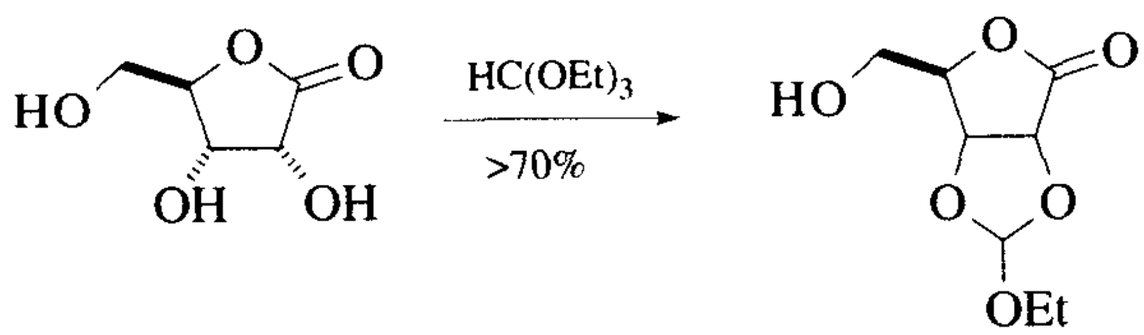
环状原酸酯

大量的环状原酸酯,[1,2] 包括环状原甲酸酯,被用来保护 *cis*-1,2-二醇。环状原酸酯比丙缩酮更易通过酸解去保护(例:通过磷酸缓冲液, pH 4.5 ~7.5, 或通过0.005 ~0.05*M* HCl)。[3] 有选择性的单保护的二醇衍生物可以通过小心的水解或还原来制备。

甲氧基亚甲基和乙氧基亚甲基缩醛(表3)

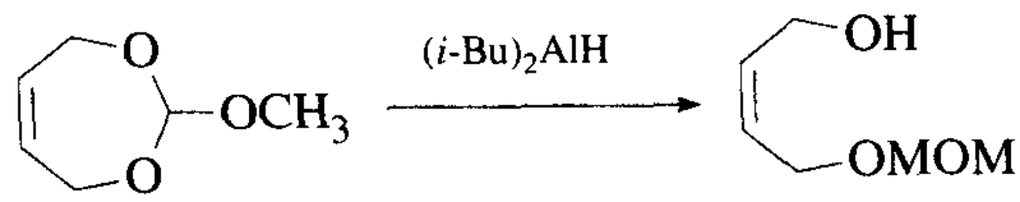
保护

1. $HC(OMe)_3$或$HC(OEt)_3$, 酸催化,分别得到77%或45% ~80%产率。[4~6]



去保护

1. 98%甲酸或pH 2的HCl, 20℃。[4]
2. 用$(i\text{-Bu})_2AlH$还原得到二醇,其中一个羟基被MOM基保护,且是更多取代的羟基被MOM基保护。[7]



1. C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143 (1978).
2. V. Amarnath and A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183 (1977).
3. M. Ahmad, R. G. Bergstrom, M. J. Cashen, A. J. Kresge, R. A. McClelland, and M. F. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4827 (1977).
4. B. E. Griffin, M. Jarman, C. B. Reese, and J. E. Sulston, *Tetrahedron*, **23**, 2301 (1967).
5. J. Zemlicka, *Chem. Ind. (London)*, 581 (1964); F. Eckstein and F. Cramer, *Chem. Ber.*, **98**, 995 (1965).
6. R. M. Ortuño, R. Mercé, and J. Font, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2519 (1986).
7. M. Takasu, Y. Naruse, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1947 (1988).

下面的原酸酯被制备用来保护核苷的二醇。它们可以用弱酸水解得到单酯衍生物,一般得到异构体混合物。

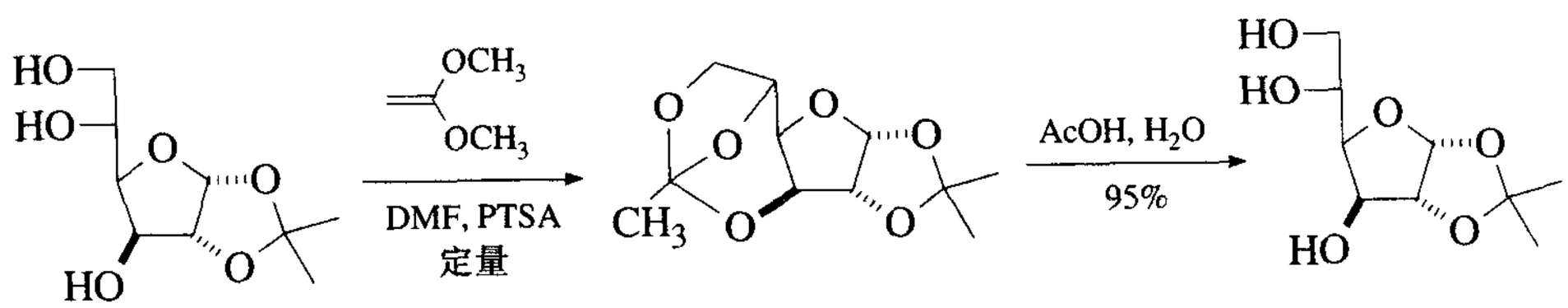
二甲氧基亚甲基原酸酯[1](表3)

1-甲氧基亚乙基原酸酯[2]

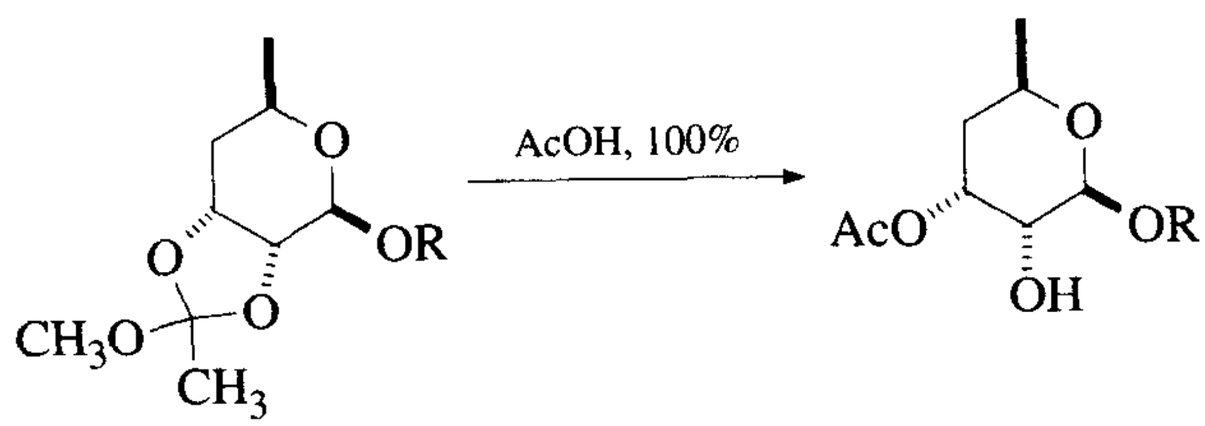
1-乙氧基亚乙基原酸酯[3]

保护

1. $CH_2=C(OMe)_2$, DMF, TsOH, <5℃。[4] 这些条件可以将某些三醇完全保护起来。[5]



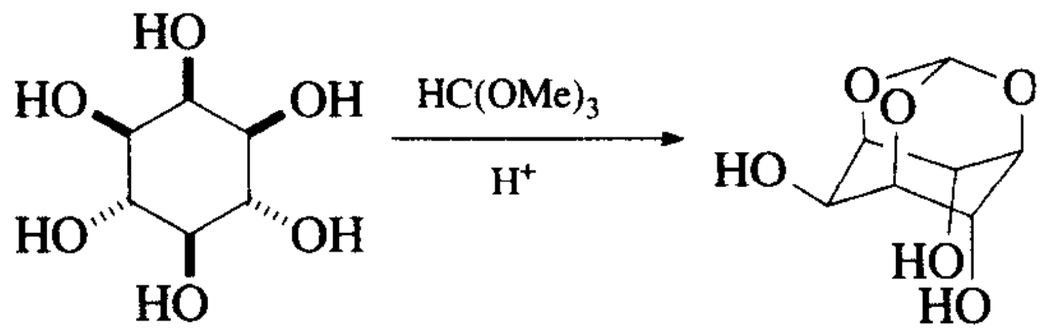
2. $CH_3C(OEt)_3$。[6] 用这种原酸酯,对于吡喃糖苷衍生物进行酸解得到的竖键羟基有良好的选择性。[4,7]



Ref. 7

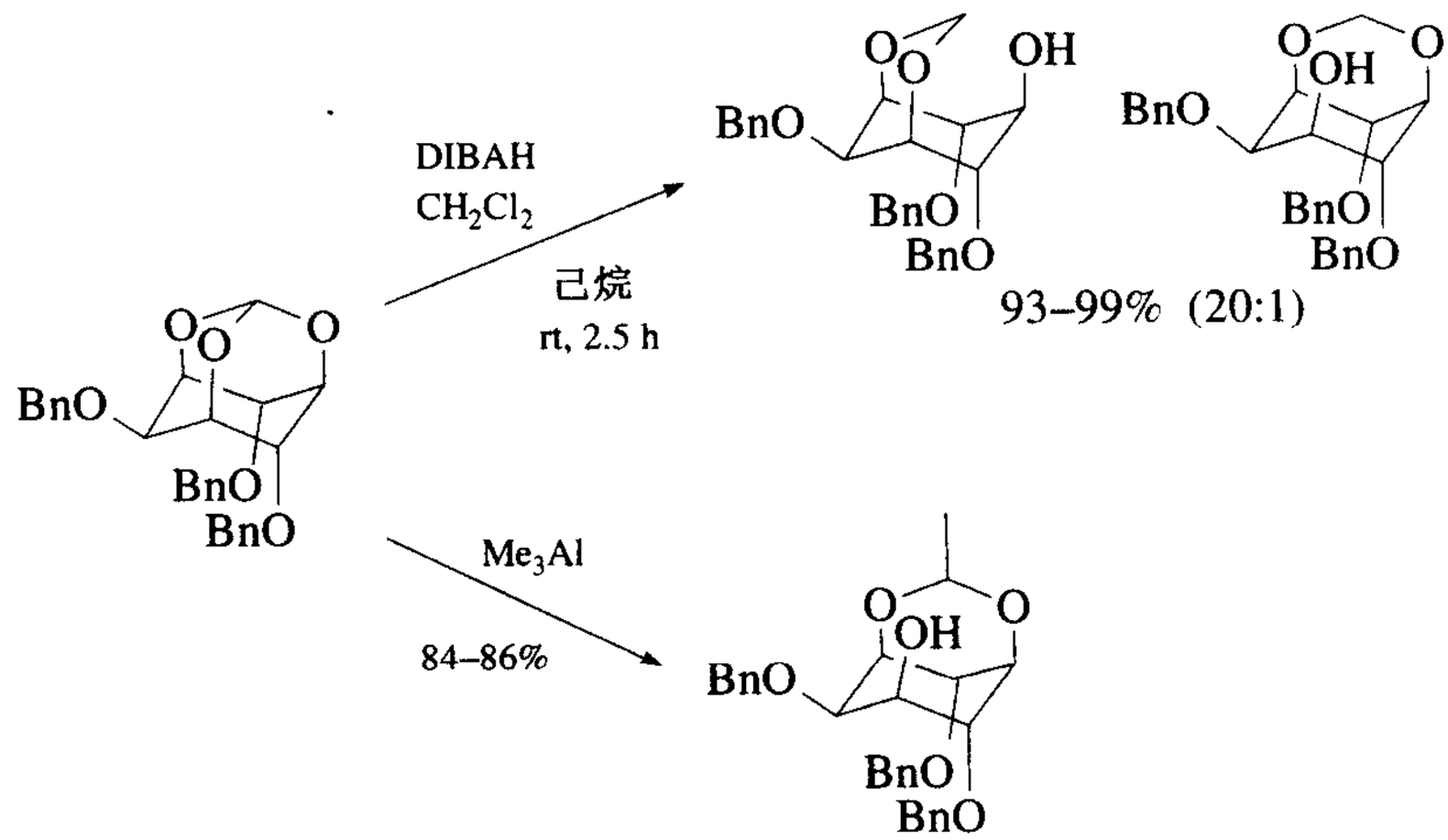
亚甲基原酸酯

保护[8]



去保护

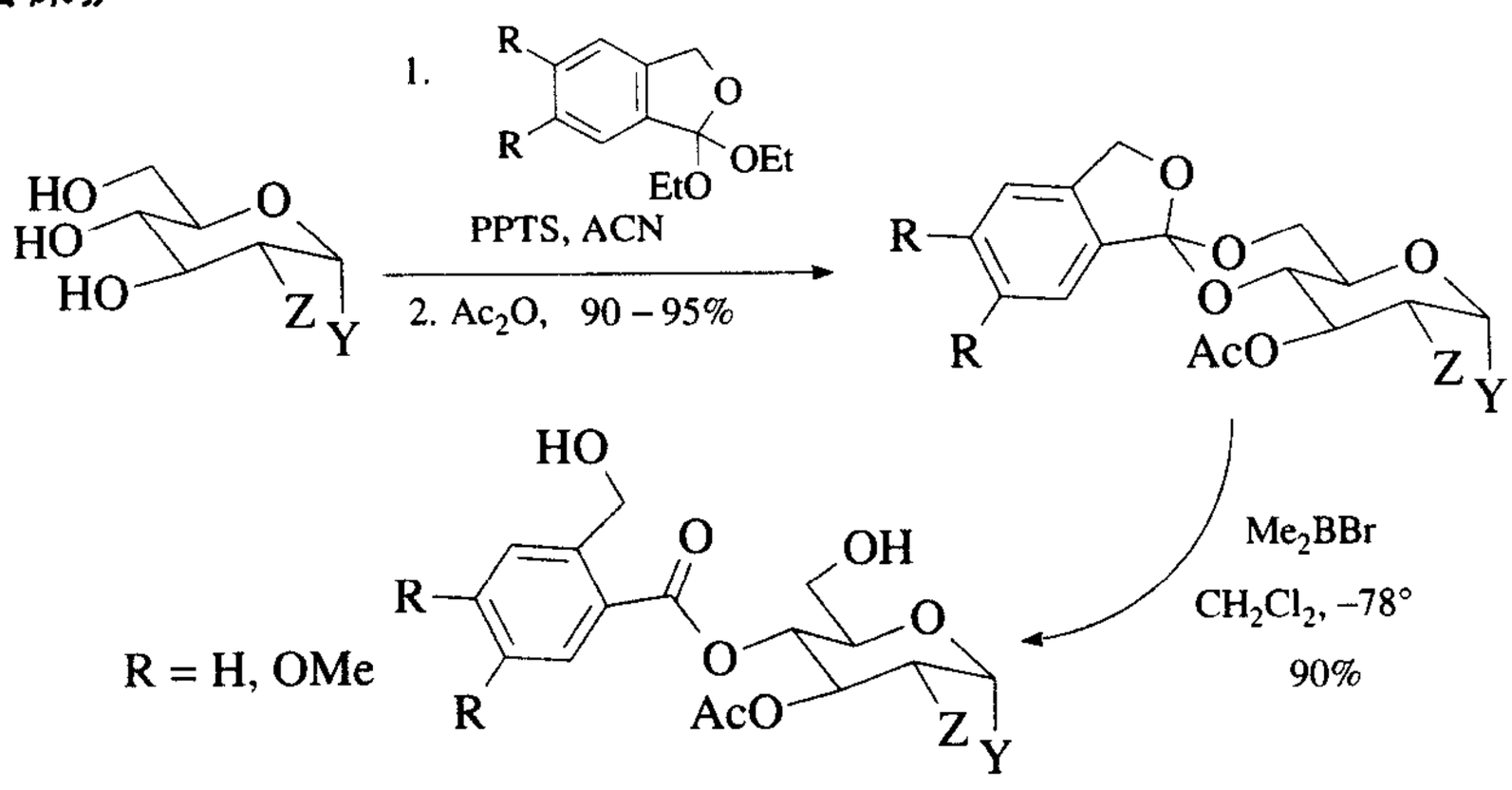
1. TFA, H_2O, rt, 40 h, 85% 产率。[9]
2.



Ref. 10

原酸苯并呋喃酮酯

保护/去保护[11]



1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯[12]

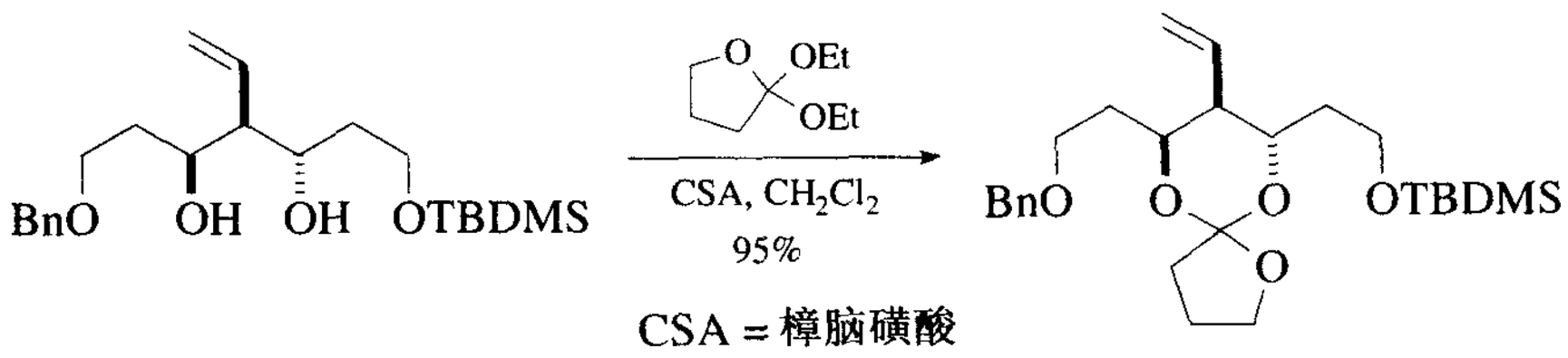
α-甲氧基苯基亚甲基原酸酯[2]

1-(N,N-二甲胺基)亚乙基衍生物[13]

α-(N,N-二甲胺基)苯基亚甲基原酸酯[13]

1. G. R. Niaz and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 552 (1969).
2. C. B. Reese and J. E. Sulston, *Proc. Chem. Soc.*, 214 (1964).
3. V. P. Miller, D.-y. Yang, T. M. Weigel, O. Han, and H.-w. Liu, *J. Org. Chem.*, **54**, 4175 (1989).
4. M. Bouchra, P. Calinaud, and J. Gelas, *Carbohydr. Res.*, **267**, 227 (1995).
5. M. Bouchra, P. Calinaud, and J. Gelas, *Synthesis*, 561 (1995).
6. H. P. M. Fromageot, B. E. Griffin, C. B. Reese, and J. E. Sulston, *Tetrahedron*, **23**, 2315 (1967); U. E. Udodong, C. S. Rao, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron*, **48**, 4713 (1992).
7. S. Hanessian and R. Roy, *Can. J. Chem.*, **63**, 163 (1985).
8. J. P. Vacca, S. J. De Solms, S. D. Young, J. R. Huff, D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski, and I. M. Mawer, *ACS Symp. Ser.*, **463**, "Inositol Phosphates Deriv.", 66 (1991).
9. A. M. Riley, M. F. Mahon, and B. V. L. Potter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1472 (1997).
10. S.-M. Yeh, G. H. Lee, Y. Wang, and T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.*, **62**, 8315 (1997).
11. A. Arasappan and P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 177 (1995).
12. J. H. van Boom, G. R. Owen, J. Preston, T. Ravindranathan, and C.B. Reese, *J. Chem. Soc. C*, 3230 (1971).
13. S. Hanessian and E. Moralioglu, *Can. J. Chem.*, **50**, 233 (1972).

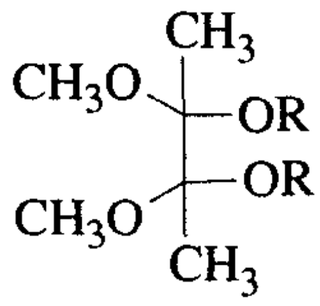
2-氧代环戊亚基原酸酯



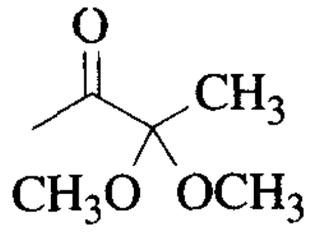
这种原酸酯去保护后不会如非环原酸酯那样,生成单酯,因而可以避免水解。[1]

1. R. M. Kennedy, A. Abiko, T. Takemasa, H. Okumoto, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 451 (1988).

丁烷-2,3-二缩酮(BBA)：

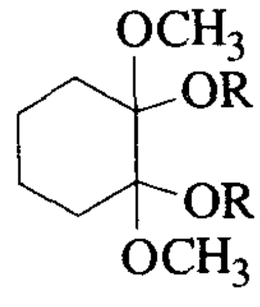


保护

1.  EtOAc, $BF_3 \cdot Et_2O$, 65%产率。[1]
2. 丁二酮，TMOF(原甲酸三甲酯)，CSA，MeOH，60% ~82%产率。[2,3]
3. 2,2,3,3-四甲氧基丁烷，TMOF, MeOH，CSA，54% ~91%产率。与丙缩酮优先保护顺式二醇相反，反式二醇优先于顺式二醇被保护。[4]

1. U. Berens, D. Leckel, and S. C. Oepen, *J. Org. Chem.*, **60**, 8204 (1995).
2. N. L. Douglas, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, H. W. M. Priepke, and S. L. Warriner, *Synlett*, 793 (1996).
3. A. Hense, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, J.-R. Poisson, S. L. Warriner, and D. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2023 (1997).
4. J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, and J. W. Frost, *J. Org. Chem.*, **61**, 3897 (1996).

环己烷-1,2-二缩酮(CDA)：



保护

1. 1,1,2,2-四甲氧基环己烷，[1]CSA，MeOH，原甲酸三甲酯。[2]
2. 1,2-环己二酮，原甲酸三甲酯，CSA，MeOH，61%产率。[3] 9,10-菲醌和丁二酮通过此方法也可类似地转化为缩酮。[4]

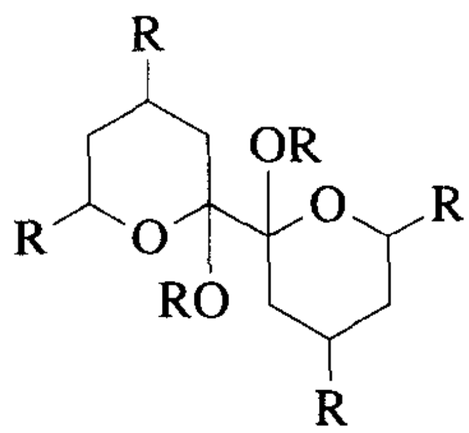
去保护

1. TFA，H_2O，5min，按照CDA计有81%产率。[2]

1. S. V. Ley, H. M. I. Osborn, H. W. M. Priepke, and S. L. Warriner, *Org. Synth.*, **75**, 170 (1997).

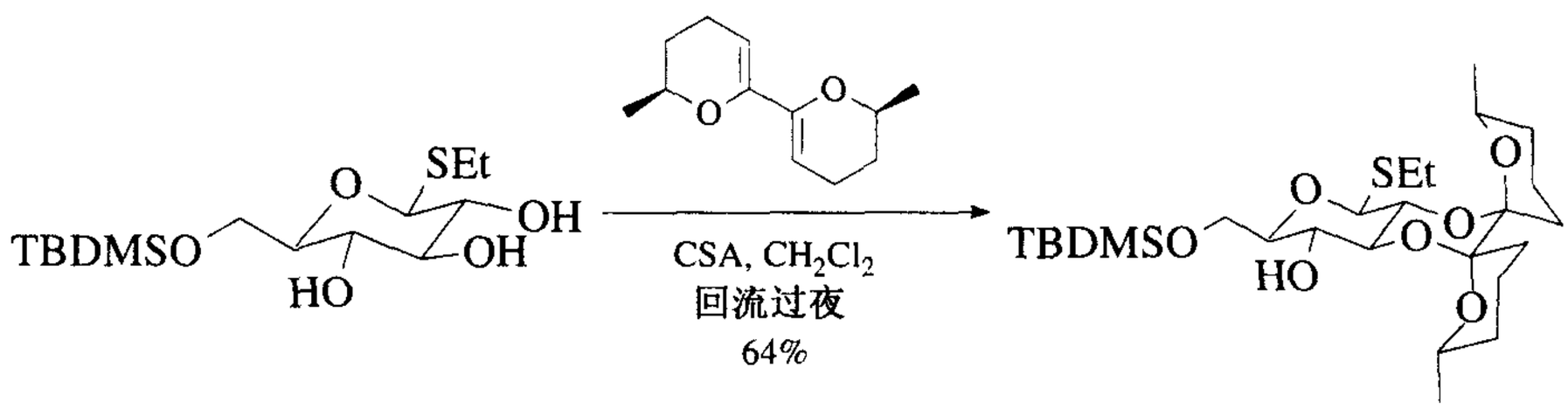
2. P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, and H. M. W. Priepke, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 197 (1996); P. Grice, S. V. Ley, J. Pietruszka, H. M. W. Priepke, and S. L.Warriner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 351 (1997).
3. N. L. Douglas, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, H. W. M. Priepke, and S. L. Warriner, *Synlett*, 793 (1996).
4. A. Hense, S. V. Ley, H. M. I. Osborn, D. R. Owen, J.-F. Poisson, S. L. Warriner, and K. E. Wesson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2023 (1997).

二螺缩醛：



保护

1. 双二氢吡喃，CSA，甲苯，回流，36% ~98%产率。[1]
2. 2,2′-二(苯硫甲基)二氢吡喃，CSA，$CHCl_3$，54% ~93%产率。这种二氢吡喃可以用来拆分消旋的二醇，或直接用手性的二氢吡喃对二醇进行立体选择性的保护。[2] 其它2,2′-取代的二氢吡喃可以用许多易得到的方法进行去保护，它们在合成中的用途有综述报道。[3]



去保护

1. 2,2′-二(苯硫甲基)二螺缩醛(dispoke)衍生物可以通过氧化成砜，进而用$LiN(TMS)_2$处理来去保护。[2] 相关的溴和碘衍生物可直接用LDBB(4,4′-二叔丁基联苯锂)还原去保护或用对-4-叔丁基磷腈碱进行消除和烯醇醚的酸性水解去保护。[3] 2,2-二苯基二螺缩醛可以用$FeCl_3$(CH_2Cl_2，rt，过夜)[4]去保护。二甲基二螺缩醛可以用TFA来去保护，[5] 还有烯丙基衍生物可以臭氧氧化然后消除来去保护。[1]

1. For a review, see S. V. Ley, R. Downham, P. J. Edwards, J. E. Innes, and M. Woods, *Contemp. Org. Synth.*, **2**, 365 (1995).

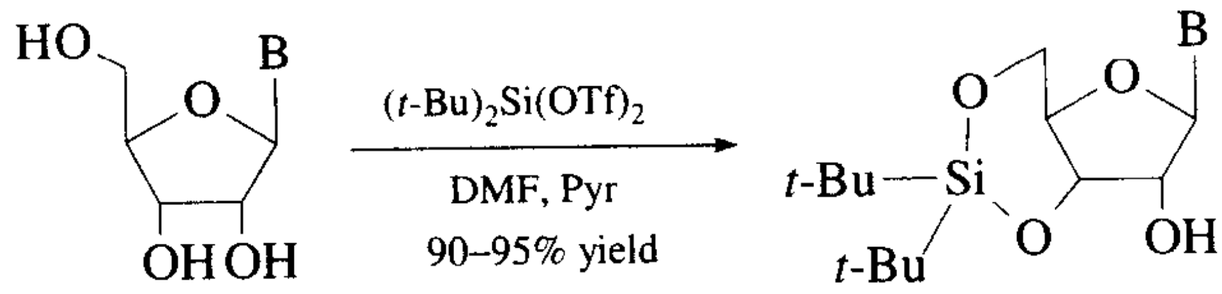
2. S. V. Ley, S. Mio, and B. Meseguer, *Synlett*, 791 (1996).
3. S. V. Ley and S. Mio, *Synlett*, 789 (1996).
4. D. A. Entwistle, A. B. Hughes, S. V. Ley, and G. Visentin, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 777 (1994).
5. R. Downham, P. J. Edwards, D. A. Entwistle, A. B. Hughes, K. S. Kim, and S. V. Ley, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2403 (1995).

硅衍生物

二叔丁基亚硅基[DTBS(OR)$_2$]

DTBS 基可能是双官能团硅醚中用途最大的一个。二醇的二甲基硅和二异丙基硅衍生物非常容易水解,甚至在水中即可水解,这限制了它们的用途,除非有其它结构上的阻碍影响以提供额外的稳定性。

保护

1. (t-Bu)$_2$SiCl$_2$, CH_3CN, TEA, HOBt, 65℃。[1,2] 叔醇在此条件下不反应。对于1,2-二醇和1,3-二醇此试剂都有效。
2. (t-Bu)$_2$Si(OTf)$_2$, 2,6-二甲基吡啶, 0-25℃, $CHCl_3$。[3] 这种试剂可以硅化1,2-,1,3-和1,4-二醇,即使其中一个醇为叔醇也可以反应。THP 和 PMB 保护的二醇在此试剂条件下也可转化为亚硅基衍生物。[4] 1,3-二醇相对于顺式或反式-1,2-二醇保护效果更好。
3. 二叔丁基亚硅基已被用来连接一个二烯和一个亲二烯体以控制分子内的 Diels – Alder 反应。[6]
4. (t-Bu)$_2$SiCl$_2$, $AgNO_3$, Pyr, DMF, >84%产率。[7]
5. 

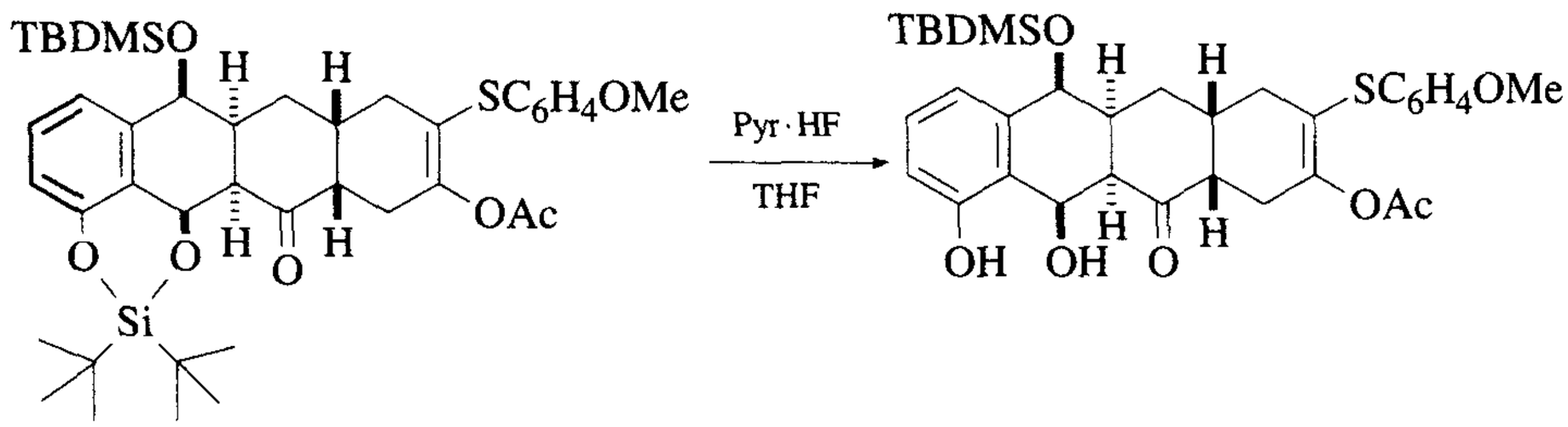
DMF 在这种转化中是唯一合适的溶剂。[8]

去保护

1,3-和1,4-二醇衍生物在 pH4-10, 22℃下几小时条件下是稳定的,但是1,2-二醇的衍生物在碱性条件下(5:1 THF:pH 10 缓冲溶液, 22℃, 5min)迅速地水解形成二醇的单亚硅醚。

1. 48% HF 水溶液, CH_3CN, 25℃, 15min, 95%产率。[3]
2. $Bu_3NH^+F^-$, THF。[9]

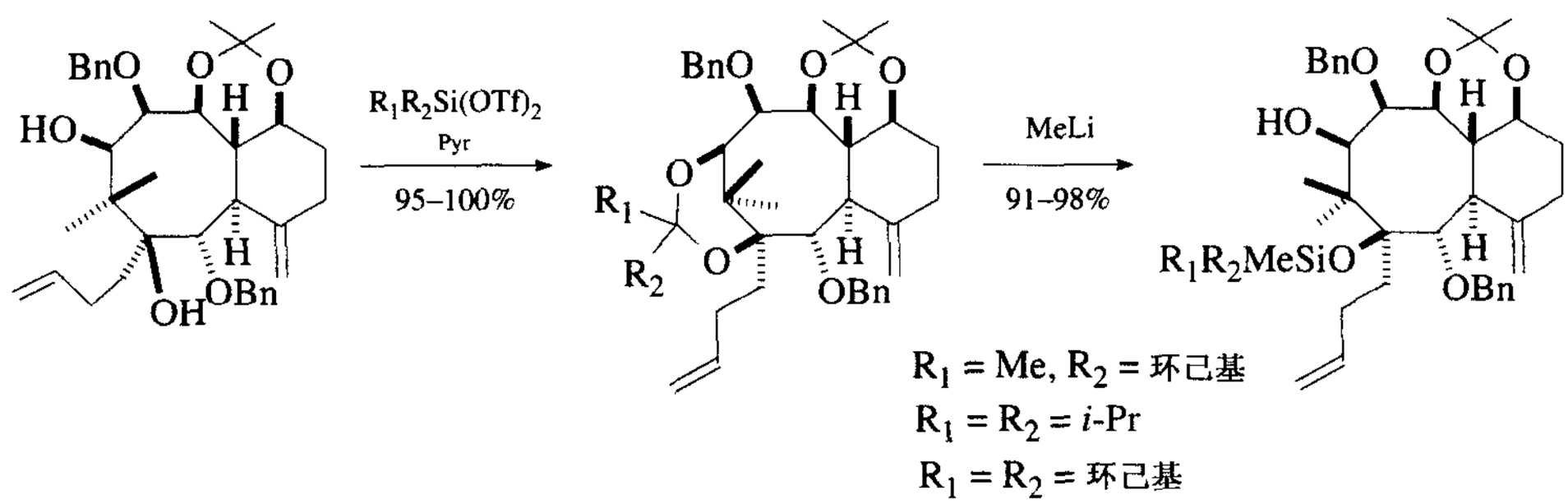
3. Pyr·HF,THF,25℃,88%产率。[1]

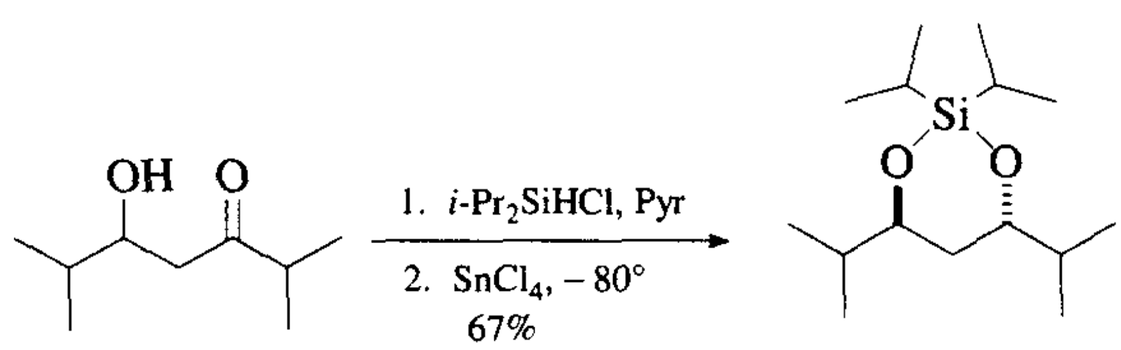


4. TBAF, $ZnCl_2$, ms, rt ~ 65℃, 3 h。[10]
5. TBAF, THF, rt, 96%产率。[5]
6. TBAF, AcOH, 60%, 12 h, 45%产率。[11]
7. 三(二甲胺基)二氟三甲基硅酸锍盐(TSAF), THF, 0℃, 5h, 64%产率。一个 TES 和两个 TIPS 基也可以脱去。[12]

二烷基亚硅基

1. 在紫杉醇合成中,用到三个不同的亚硅基衍生物进行有选择的保护位阻较大的二醇。亚硅基衍生物用 MeLi 反应开环得到位阻较大的硅醚。[13]





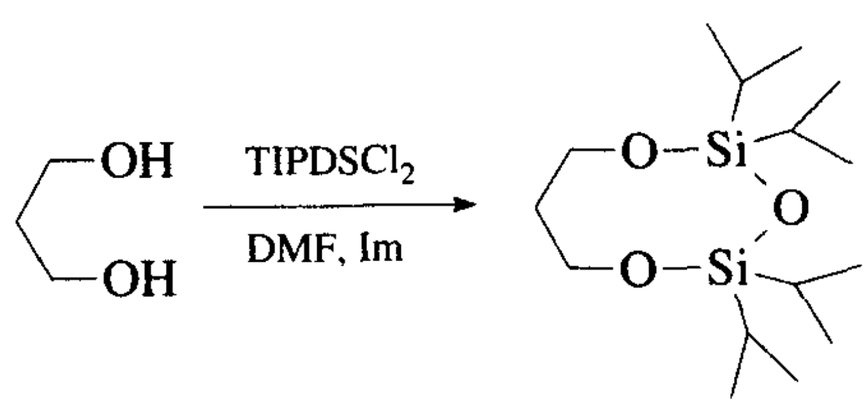
Ref. 14

1. B. M. Trost and C. G. Caldwell, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4999 (1981).
2. B. M. Trost, C. G. Caldwell, E. Murayama, and D. Heissler, *J. Org. Chem.*, **48**, 3252 (1983).
3. E. J. Corey and P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4871 (1982).
4. T. Oriyama, K. Yatabe, S. Sugawara, Y. Machiguchi, and G. Koga, *Synlett*, 523 (1996).
5. B. Delpech, D. Calvo, and R. Lett, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1019 (1996).
6. J. W. Gillard, R. Fortin, E. L. Grimm, M. Maillard, M. Tjepkema, M. A. Bernstein, and R. Glaser, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1145 (1991).
7. C. W. Gundlach, IV, T. R. Ryder, and G. D. Glick, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4039 (1997).
8. K. Furusawa, K. Ueno, and T. Katsura, *Chem. Lett.*, 97 (1990).
9. K. Furusawa, *Chem. Lett.*, 509 (1989).
10. R. Van Speybroeck, H. Guo, J. van der Eycken, and M. Vandewalle, *Tetrahedron*, **47**, 4675 (1991).
11. K. Toshima, H. Yamaguchi, T. Jyojima, Y. Noguchi, M. Nakata, and S. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1073 (1996).
12. D. A. Johnson and L. M. Taubner, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 605 (1996).
13. I. Shiina, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, K. Saitoh, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 419 (1997).
14. S. Anwar and A. P. Davis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 831 (1986).

1,1,3,3-四异丙基二硅氧基衍生物[TIPDS(OR)$_2$]

保护

1. TIPDSCl$_2$, DMF, 咪唑。[1~3] 这种试剂主要用于糖的保护，但是偶尔在其它场合下也具有很好的价值。[4]

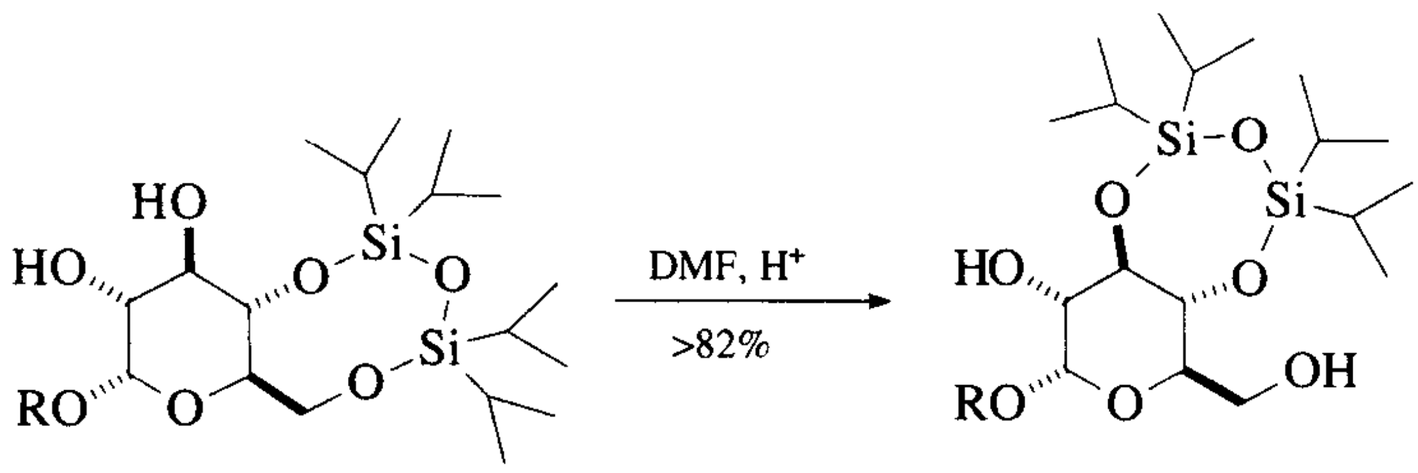


2. TIPDSCl$_2$, Pyr。[5~7] 在多羟基体系中，化学选择性的产生是由开始反应时位阻较小的醇的立体结构决定的。[8]
3. TIPDSCl$_2$, AgOTf, 均三甲基吡啶, DMF, 45%产率。[9]

去保护

1. $Bu_4N^+F^-$, THF。[1,5,10] 当 $Bu_4N^+F^-$ 用于除去 TIPDA 基时，因为氟离子的碱性，酯基会发生迁移。可以加入 Pyr · HCl 来阻止迁移。[11]

2. TEA·HF。[12]
3. 0.2*M*HCl，二氧六环，H_2O。[1]
4. 0.2*M* NaOH，二氧六环，H_2O。[1]
5. TMSI，CH_2Cl_2，0℃，0.5h，83%产率。[13]
6. Ac_2O，AcOH，H_2SO_4。[2]
7. TIPDS衍生物可以从热力学不稳定的八元环衍生物异构化为较稳定的七元环衍生物。[5,14] 异构化只在DMF中发生。

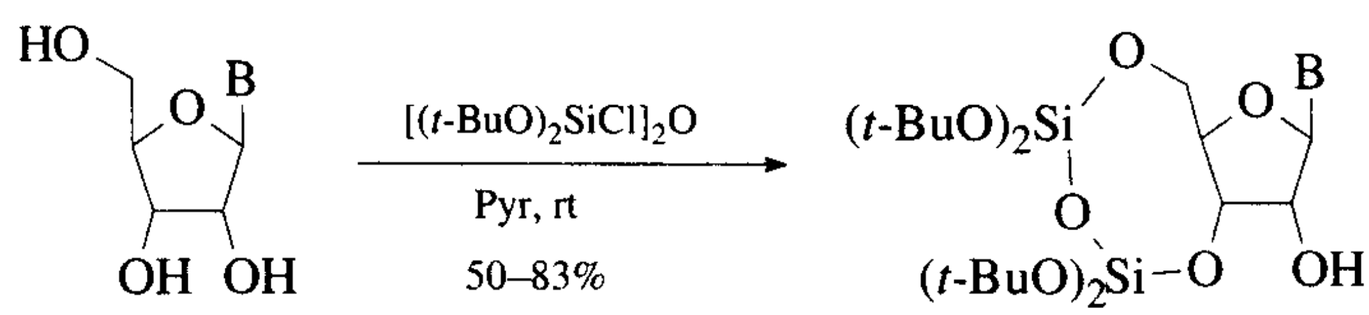


8. $NH_4^+F^-$，MeOH，60℃，3 h，99%产率。[15]
9. TBAF，AcOH，THF。[16]
10. CsF，NH_3，MeOH。[17]
11. KF·$2H_2O$，18-冠-6，DMF or THF，rt，55% ~81%产率。[18]
12. 用丙酮酸甲酯(TMSOTf，0℃到室温，69% ~99%产率)处理TIPDS基可以将此保护基转化为丙酮酸酯缩酮。[9]

1,1,3,3-四叔丁氧基二硅氧基衍生物[TBDS(OR)$_2$]

保护

1. 1,3-二氯-1,1,3,3-四叔丁氧基二硅氧烷，Pyr，rt，50% ~87%产率。[19]



B = 嘧啶或嘌呤残基

去保护

1. $Bu_4N^+F^-$，THF，2min。[19] 这种保护基对于三乙基氟化铵的反应性没有TIODS保护基活泼。它对于2*M*HCl的二氧六环水溶液过夜的条件是稳定的。用0.2*M* NaOH，二氧六环水溶液导致仅有嘧啶核苷的5′-位上的Si－O键断裂。TBDS衍生物对于碱性水解比TIPDS衍生物要稳定25倍。

1. W. T. Markiewicz, *J. Chem. Res. Synop.*, 24 (1979).
2. J. P. Schaumberg, G. C. Hokanson, J. C. French, E. Smal, and D. C. Baker, *J. Org. Chem.*, **50**, 1651 (1985).
3. E. Ohtsuka, M. Ohkubo, A. Yamane, and M. Ikebara, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1910 (1983).
4. A. G. Myers, P. M. Harrington, and E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 694 (1991).
5. C. A. A. van Boeckel and J. H. van Boom, *Tetrahedron*, **41**, 4545, 4557 (1985).
6. J. Thiem, V. Duckstein, A. Prahst, and M. Matzke, *Liebigs Ann. Chem.*, 289 (1987).
7. J. S. Davies, E. J. Tremeer, and R. C. Treadgold, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1107 (1987).
8. W. T. Markiewicz, N. Sh. Padyukova, S. Samek, and J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 1860 (1980).
9. T. Ziegler, E. Eckhardt, K. Neumann, and V. Birault, *Synthesis*, 1013 (1992).
10. M. D. Hagen, C. S.-Happ, E. Happ, and S. Chládek, *J. Org. Chem.*, **53**, 5040 (1988).
11. J. J. Oltvoort, M. Kloosterman, and J. H. Van Boom, *Recl: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **102**, 501 (1983).
12. W. T. Markiewicz, E. Biala, and R. Kierzek, *Bull. Pol. Acad. Sci.,Chem.*, **32**, 433 (1984).
13. T. Tatsuoka, K. Imao, and K. Suzuki, *Heterocycles*, **24**, 617 (1986).
14. C. H. M. Verdegaal, P. L. Jansse, J. F. M. de Rooij, and J. H. Van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1571 (1980).
15. W. Zhang and M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1177 (1992).
16. W. Pfleiderer, M. Pfister, S. Farkas, H. Schirmeister, R. Charubala, K. P. Stengele, M. Mohr, F. Bergmann, and S. Gokhale, *Nucleosides Nucleotides*, **10**, 377 (1991).
17. J. R. McCarthy, D. P. Matthews, D. M. Stemerick, E. W. Huber, P. Bey, B. J. Lippert, R. D. Snyder, and P. S. Sunkara, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7439 (1991).
18. J. N. Kremsky and N. D. Sinha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 2171 (1994).
19. W. T. Markiewicz, B. Nowakowska, and K. Adrych, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1561 (1988); W. T. Markiewicz and A.-R. Katarzyna, *Nucleosides Nucleotides*, **10**, 415 (1991).

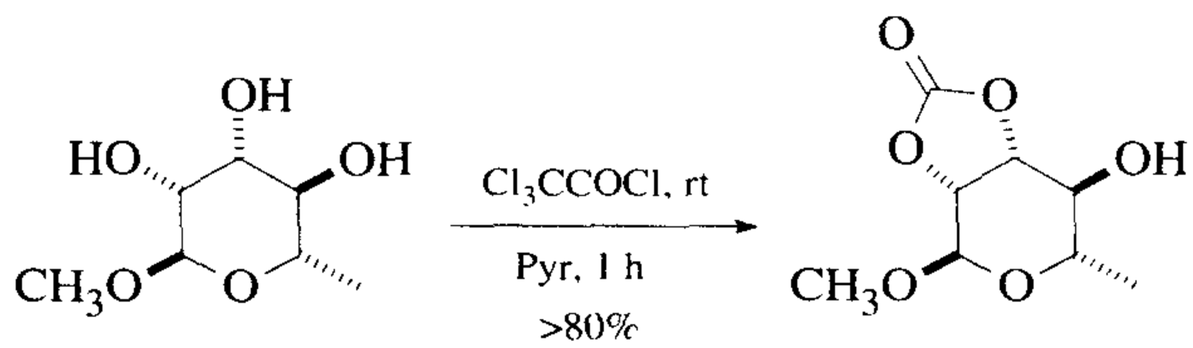
环状碳酸酯(表 3)

环状碳酸酯[1,2] 对于酸性水解(AcOH, HBr, H_2SO_4/MeOH)非常稳定,且对于碱性水解比酯更稳定。

保护

1. Cl_2CO, Pyr, 20℃, 1h。[3]
2. 相关的硫羰基碳酸酯由硫光气来制备(Pyr, DMAP, 78%产率)。[4]
3. *p*-$NO_2C_6H_4OCOCl$, Pyr, 20℃, 5 天, 72%产率。[5]
4. *N*,*N'*-二咪唑甲酮, PhH, 加热, 12h ~4 天, 90%产率。[6,7]

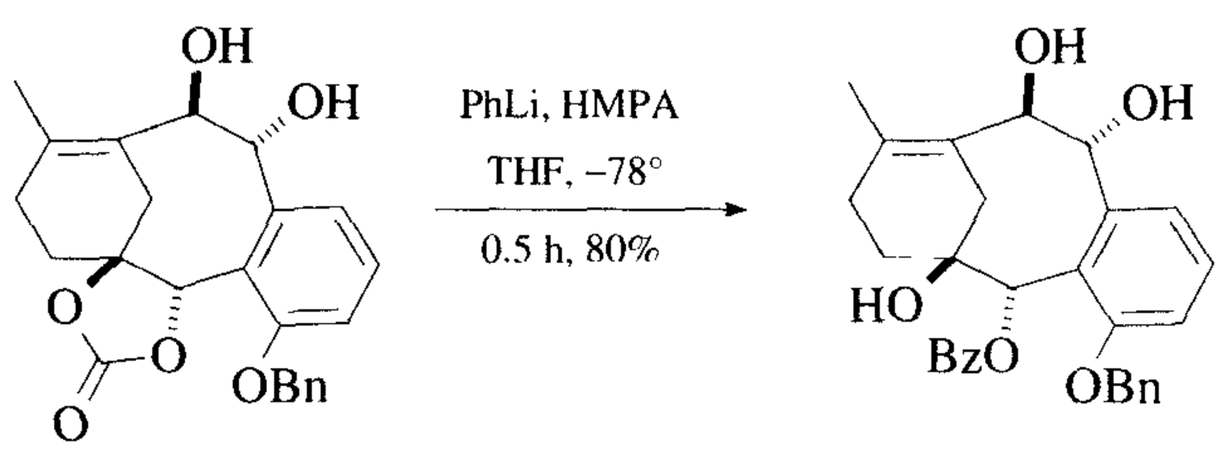
5. $Cl_3COCOCl$, Pyr, 1h, >80%产率。[8]



6. $Cl_3COCO_2CCl_3$(三光气) Pyr, CH_2Cl_2, 84% ~99%产率。[9] 三光气是比较安全的光气源,为固体,易操作。1,2,3-三醇用此试剂有选择的保护在1,2-位。[10] 用三光气反应经常需要更高的温度因为三光气没有光气活泼。
7. CO, S, Et_3N, 80℃, 4 h; $CuCl_2$, rt, 18 h, 66% ~100%产率。[11]
8. 乙二醇碳酸酯, $NaHCO_3$, 120℃, 80%产率。[12]
9. 环状碳酸酯可以由环氧化物和LiBr, CO_2, NMP(1-甲基-2-吡咯烷酮)于100℃直接制备。[13]

去保护

1. $Ba(OH)_2$, H_2O, 70℃。[14]
2. Pyr, H_2O, 回流, 15min, 100%产率。[4]
3. 0.5*M* NaOH, 50%二氧六环水溶液, 25℃, 5min, 100%产率。[4]
4. 如苯亚甲基缩酮一样,碳酸酯可以开环生成单保护的二醇。[15]



1. L. Hough, J. E. Priddle, and R. S. Theobald, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **15**, 91–158 (1960).
2. V. Amarnath and A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183 (1977).
3. W. N. Haworth and C. R. Porter, *J. Chem. Soc.*, 151 (1930).
4. S. Y. Ko, *J. Org. Chem.*, **60**, 6250 (1995).
5. R. L. Letsinger and K. K. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, **32**, 296 (1967).
6. J. P. Kutney and A. H. Ratcliffe, *Synth., Commun.*, **5**, 47 (1975).
7. K. Narasaka, *ACS Symp. Ser.*, **386**, "Trends in Synth. Carbohydr. Chem.," p. 290 (1989).

8. K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Annaka, Y. Ohno, and M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1699 (1985).
9. R. M. Burk and M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 395 (1993).
10. S. K. Kang, J. H. Jeon, K. S. Nam, C. H. Park, and H. W. Lee, *Synth. Commun.*, **24**, 305 (1994).
11. T. Mizuno, F. Nakamura, Y. Egashira, I. Nishiguchi, T. Hirashima, A. Ogawa, N. Kambe, and N. Sonoda, *Synthesis*, 636 (1989)
12. T. Desai, J. Gigg, and R. Gigg, *Carbohydr. Res.*, **277**, C5 (1995).
13. N. Kihara, Y. Nakawaki, and T. Endo, *J. Org. Chem.*, **60**, 473 (1995).
14. W. G. Overend, M. Stacey, and L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 1358 (1949).
15. K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, K. Paulvannan, M. H. D. Postema, and R. K. Guy, *Chem.—Eur. J.*, **3**, 399 (1997).

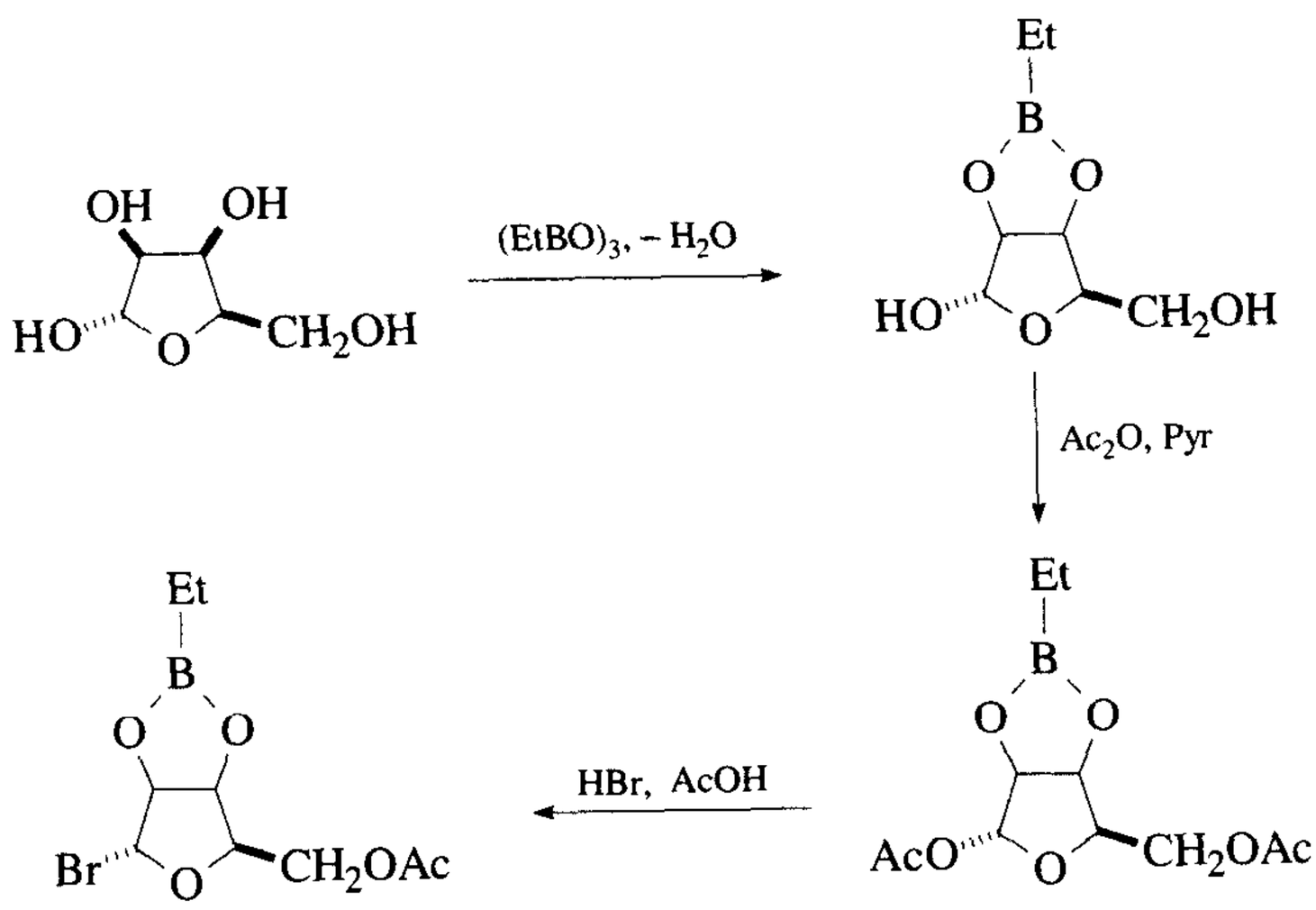
环状硼酸酯

尽管硼酸酯十分容易水解，但是用于保护糖类化合物非常重要。[1,2] 注意，当二醇的空间位阻变大时，水解速度会降低。例如，噸呐醇硼酸酯水解很难，事实上，它们可以从水体系中分离而不会水解。这部分可以参考硼酸的保护这一章节。

乙基硼酸酯[3]（表3）

保护

1.



Ref. 4

2. $[t\text{-}C_4H_9CO_2B(C_2H_5)]_2O$，Pyr，然后减压浓缩。[5]
3. $EtB(OMe)_2$，离子交换树脂，85%产率。[6]
4. $LiEt_3BH$，THF，0℃到室温，98%产率。[7]

苯基硼酸酯

保护

1. $PhB(OH)_2$, PhH[8]或 Pyr。[9] 苯基硼酸酯的聚合物也已被开发。[10] 苯基硼酸酯对于甲锡烷基化反应是稳定的,并用于有选择的磺化来生成单磺化的单糖。[11] 苯基硼酸酯对于用 PCC 氧化是稳定的。[12]

去保护

1. 1,3-丙二醇, 丙酮。[1]这种方法通过交换脱去硼酸酯。2-甲基-2,5-戊二醇的醋酸溶液可以脱去苯基硼酸酯(85%产率)。[13]
2. 丙酮, H_2O,(4:1), 30min, 83%产率。[10]
3. H_2O_2, EtOAc, >80%产率。[14,15]
4. Ac_2O, Pyr, 99%产率。在此条件下硼酸酯转化为乙酸酯。[16]
5. 用 BuI, AgO 处理硼酸酯得到单烷基化的二醇,这和甲锡亚烷基反应直接单烷基化和酰基化十分类似。[17]

邻乙酰胺基苯基硼酸酯: [2,6-$(AcNH)_2C_6H_3B(OR)_2$]

这种硼酸酯用来增加水解的稳定性,因为邻位乙酰胺基的作用,使得这种硼酸酯在水解时要比简单的苯基硼酸酯稳定的多。[18]

1. R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **35**, 31–80 (1978).
2. W. V. Dahlhoff and R. Köster, *Heterocycles*, **18**, 421 (1982).
3. W. V. Dahloff and R. Köster, *J. Org. Chem.*, **41**, 2316 (1976), and references cited therein.
4. W. V. Dahlhoff, A. Geisheimer, and R. Köster, *Synthesis*, 935 (1980); W. V. Dahlhoff and R. Köster, *Synthesis*, 936 (1980).
5. R. Köster, K. Taba, and W. V. Dahlhoff, *Liebigs Ann. Chem.*, 1422 (1983).
6. W. V. Dahlhoff, W. Fenzl, and R. Köster, *Liebigs Ann. Chem.*, 807 (1990).
7. L. Garlaschelli, G. Mellerio, and G. Vidari, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 597 (1989).
8. R. J. Ferrier, *Methods Carbohydr. Chem.*, **VI**, 419–426 (1972).
9. J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, and E. Seymour, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 432 (1979).
10. N. P. Bullen, P. Hodge, and F. G. Thorpe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1863 (1981).
11. S. Langston, B. Bernet, and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 2341 (1994).
12. C. Lifjebris, B. M. Nilsson, B. Resul, and U. Hacksell, *J. Org. Chem.*, **61**, 4028 (1996).
13. E. Bertounesque, J.-C. Florent, and C. Monneret, *Synthesis*, 270 (1991).

14. D. A. Evans and R. P. Polniaszek, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5683 (1986).
15. D. A. Evans, R. P. Polniaszek, D. M. DeVries, D. E. Guinn, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7613 (1991).
16. A. Flores-Parra, C. Paredes-Tepox, P. Joseph-Nathan, and R. Contreras, *Tetrahedron*, **46**, 4137 (1990).
17. K. Oshima, E.-i. Kitazono, and Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5001 (1997).
18. S. X. Cai and J. F. W. Keana, *Bioconjugate Chem.*, **2**, 317 (1991).

3

苯酚和邻苯二酚的保护

苯酚的保护 249

醚 249

甲基, 249
甲氧基甲基,257
苄氧基甲基,258
甲氧乙氧基甲基,258
2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,259
甲硫基甲基,259
苯硫基甲基,259
叠氮甲基,260
氰甲基,260
2,2-二氯-1,1-二氟乙基,260
2-氯乙基,261
2-溴乙基,261
四氢吡喃基,61
1-乙氧基乙基,261
苯甲酰基甲基,262
4-溴代苯甲酰甲基,262
环丙基甲基,262
烯丙基,262
炔丙基,264
异丙基,264
环己基,265
叔丁基,265
苄基,266
2,6-二甲基苄基,269
4-甲氧基苄基,269
邻硝基苄基,270
2,6-二氯苄基,270

3,4-二氯苄基,270
4-(二甲胺基)羰基苄基,271
4-甲亚磺酰基苄基,271
9-蒽甲基,271
4-吡啶甲基,272
七氟代对甲苯基,272
四氟代-4-吡啶基,272

硅醚 273
三甲基硅基,273
叔丁基二甲基硅基,273
叔丁基二苯基硅基,275
三异丙基硅基,276

酯 276
甲酸酯,276
乙酸酯,276
乙酰丙酸酯,278
新戊酸酯,278
苯甲酸酯,279
9-芴基甲酸酯,280
氧杂蒽甲酸酯,280

碳酸酯 281
甲基,281
1-金刚烷基,281
叔丁基,281
4-甲亚磺酰基苄基,282
2,4-二甲基-3-戊基,282
2,2,2-三氯乙基, 282
乙烯基,282
苄基,283
氨基甲酸芳基酯,283

次膦酸酯 284
二甲基次膦酰基,284
二甲基硫代次膦酰基,284
二苯基硫代次膦酰基,284

磺酸酯 285
甲磺酸芳酯,285
对甲苯磺酸芳酯,285
苯磺酸 2-甲酰基芳酯,287

邻苯二酚的保护 287

环状缩醛和缩酮 287

亚甲基,287
新戊醛缩醛,289
丙酮化物,289
环己亚基,289
二苯亚甲基,289
原甲酸乙基酯,290
二异丙基亚硅基衍生物,290

环酯 290

环硼酸酯,290
环碳酸酯,291

2-羟基苯硫醇的保护 291

酚羟基广泛地存在于水生或陆生的动植物体中,经证实大量的天然产物中都含有这个基团。在探索任何含酚的新合成方法中,必须用保护基防止酚羟基与氧化剂,亲电试剂或是一个亲核的酚氧离子与即使是弱的烷基化试剂,酰基化试剂之间发生的反应。许多醇的保护基可以用在酚保护中,可以参阅醇保护的章节。醚是酚最常用的保护基,通常,它们比相应的醇易去保护。[1] 酯也是酚的重要保护基,酚酯比相应的醇酯易水解,简单的酯在弱碱(例如 $NaHCO_3$ 水溶液,甲醇溶液 25℃)中易水解,但空间位阻大的酯(例特戊酸酯)需要非常强的条件才能水解。邻苯二酚能在酚存在下以缩醛,缩酮,环酯的形式保护起来。反应图表 4 中给出一些酚,邻苯二酚的重要保护基。[2]

1. For a review on ether cleavage, see M. V. Bhatt and S. U. Kulkarni, *Synthesis,* 249 (1983).
2. See also E. Haslam "Protection of Phenols and Catechols," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum, New York and London, 1973, pp. 145–182.

苯酚的保护

醚

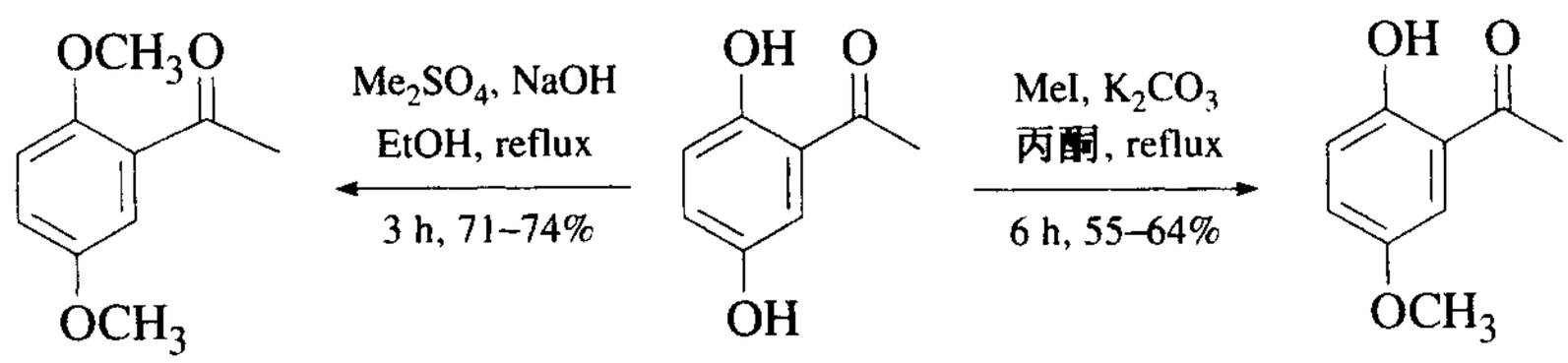
历史上,由酚与卤化物,硫酸酯生成的简单正烷基醚,需在相当强的条件下去保护(如 HBr 回流)。新研究的醚保护基可以在温和的条件下去保护(如通过亲核取代,苄基醚氢解或缩醛型醚在弱酸下水解),通常不影响分子中其它官能团。

甲基醚:$ArOCH_3$(表 4)

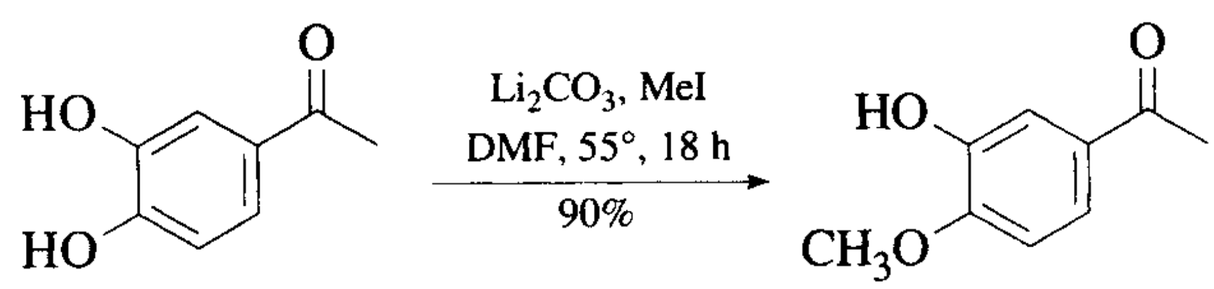
氘代甲基醚已被用于保护酚以防止甲基氢参与自由基反应。[1]

保护

1. MeI, K_2CO_3, 丙酮,回流 6h。[2~3] 这是一个非常一般而有效地生成酚甲基醚的方法。这种方法也适用于酚基苄基醚的生成。
2. Me_2SO_4, NaOH, EtOH, 回流 3h,收率 71% ~74%。[2]



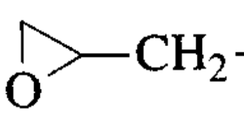
3. $LiCO_3$, MeI, DMF, 55℃, 18h. 收率 54% ~90%。[4]



在 $pK_a \leqslant 8$ 时,这种方法可选择性保护邻、对位有吸电子基团的酚羟基。

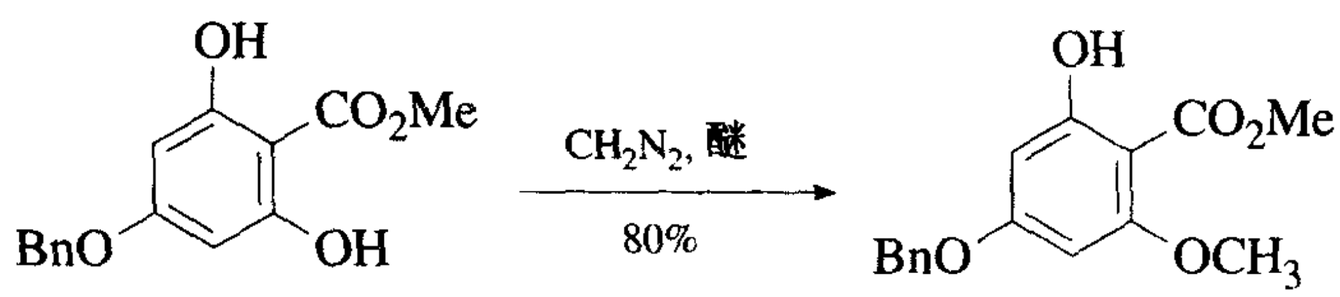
4. RX 或 R_2SO_4, NaOH, CH_2Cl_2, H_2O, $PhCH_2N^+Bu_3Br^-$, 25℃, 2 ~13 h, 收率 75% ~95%。

   Ar = 简单的;2 或者,6-取代芳烃。[5 6]

   R = Me,烯丙基,  ,*n*-Bu, c-C_5H_{11}, $PhCH_2$, CH_2CO_2Et, R′ = Me, Et

5. 甲基或乙基和苄基醚可以在路易斯碱四乙基氟化铵存在下制备(卤代烷, DME,20℃,3h,收率 60% ~85%)。[6]

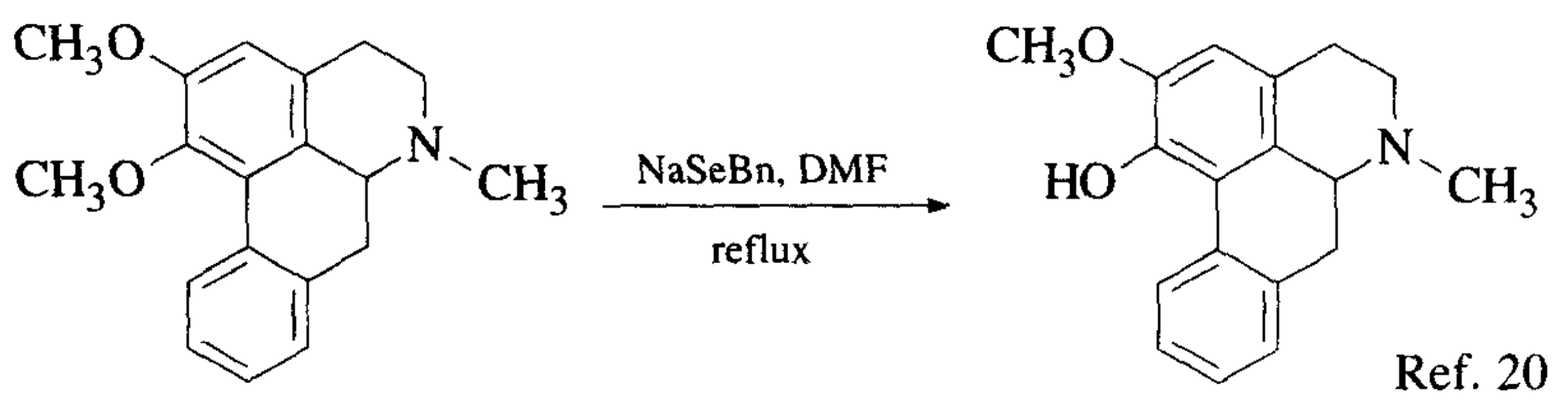
6. $p\text{-}NO_2C_6H_4ONa + MeN(NO)CONH_2 \xrightarrow{DME,\ 0℃\sim25℃,\ 6\ h}$
$[p\text{-}NO_2C_6H_4O^- + CH_2N_2] \longrightarrow p\text{-}NO_2C_6H_4OMe$，>90%[7]
7. 以 $t\text{-}BuMe_2Si$ 醚保护的酚可以被直接转变成甲基或苄基醚，(MeI 或BnBr，KF，DMF，rt，收率 >90%)。[8]
8. $TMSCHN_2$，MeOH，MeCN，rt，DIPEA，收率 31% ~100%。[9]
9. 重氮甲烷，醚，收率 80%。[10]



10. 碳酸二甲酯，$(Bu_2N)_2C=NMe$，180℃，4 ~5h，收率 54% ~99%。[11] 在这种胍存在下，碳酸芳香甲酯放出 CO_2，变成甲基醚。

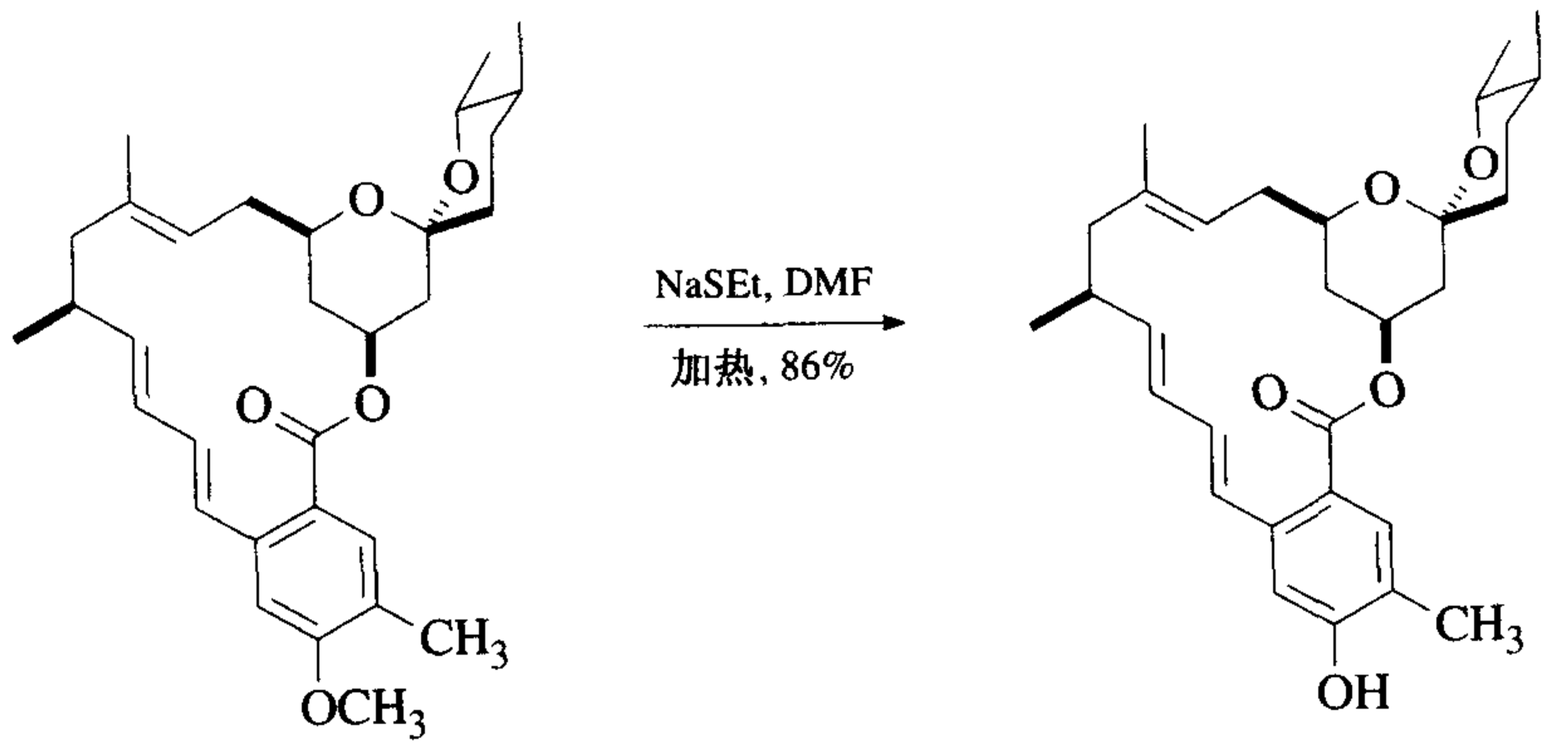
去保护

1. Me_3SiI，$CHCl_3$，25 ~50℃，12 ~140h.[12] 碘化三甲基硅在喹啉中(180℃，70min)，有亚甲基二氧基存在的条件下，选择性断裂一个芳基甲基，收率 72%。[13] Me_3SiI 断裂酯比醚慢，断裂烷基芳基醚(48h，25℃)比烷基烷基醚(1.3 ~48 小时，25℃)慢；但是苄基、三苯基甲基、叔丁基醚很快断裂(0.1 小时，25℃)。[12]
2. 甲苯，钾，18-冠-6，收率 100%，[14] 四氢呋喃作溶剂。[15]
3. Na，液 NH_3，[16] 这种方法的应用取决于芳环上取代基的性质，含有吸电子基的环被还原，就如在经典的 Birch 还原中看到的那样。
4. EtSNa，DMF，回流，3h，收率 94% ~98%，[17,18] 苯硫酚钾用于芳基甲基醚的去保护而不会引起双键迁移。[19] 苄硒化钠($PhCH_2SeNa$)和对甲苯硫酚钠($p\text{-}CH_3C_6H_4SNa$)选择性断裂二甲氧芳基化合物。[19] 有报导说前一种情况[20]中主要是由于空间位阻，后一种情况[21]主要是由于电子效应之故。

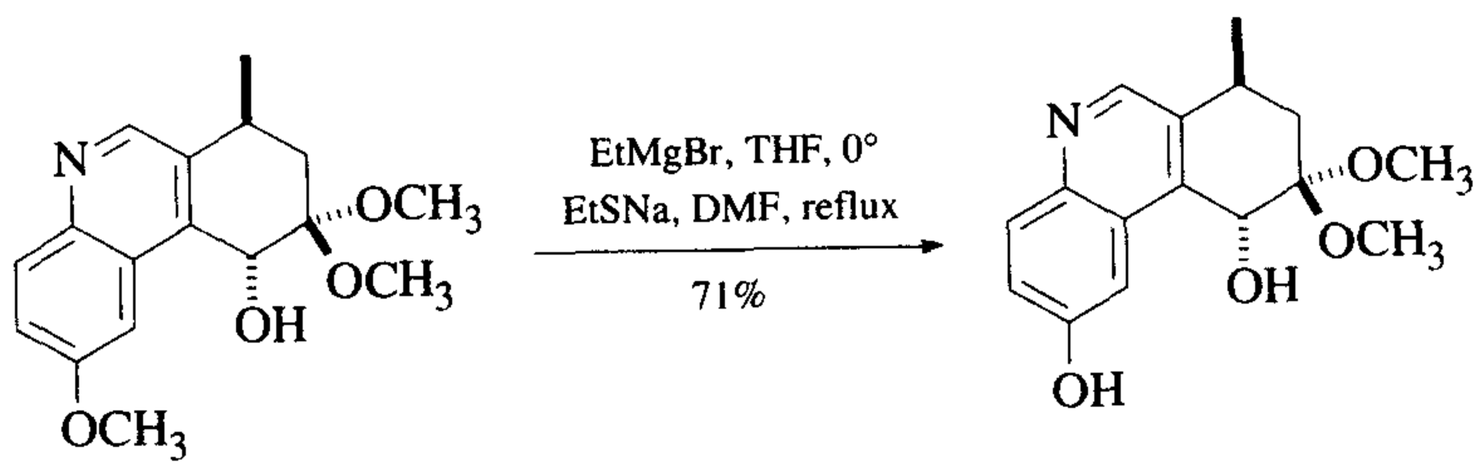


Ref. 20

5. 乙硫醇钠用于芳甲醚的选择性去保护,对位有吸电子基的甲基醚优先去保护。[22]



Ref. 23

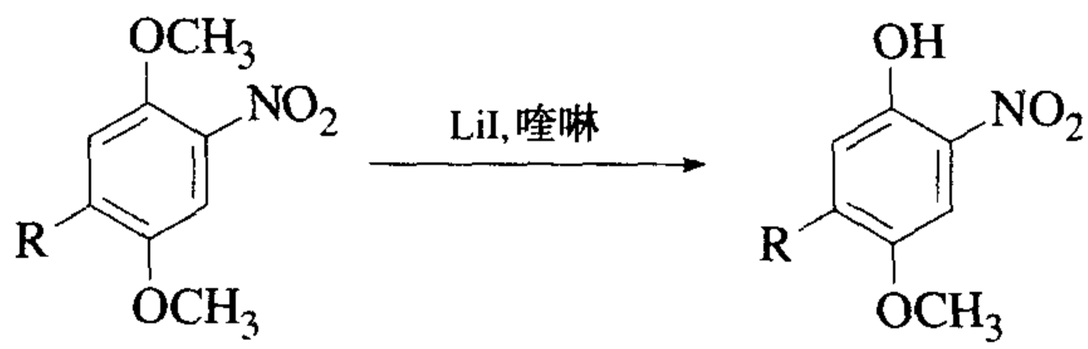


Ref. 24

在这个反应中,烷氧基镁用于防止缩酮键的断裂。[24]

6. *N*-甲基吡啶中的硫化钠,NMP,(140℃, 2 ~ 4h)断裂芳甲基醚,收率 78% ~ 85%。[25]
7. Me_3SiSNa, DMPU, 185℃, 收率 78% ~95%。[26]
8. PhSH, K_2CO_3 催化,NMP. 收率 60% ~97%。[27]
9. 二苯膦锂(THF,25℃,2h,HCl,H_2O,收率 87%),在芳乙基醚存在下,[28]选择性去保护一个芳甲基醚,也可以去保护苯基苄基醚和苯基烯丙基醚为酚,收率各为 88% 和 78%。[29,30]
10. $(TMS)_2NNa$ 或 LDA,THF,DMPU,185℃,收率 80% ~91%。[31]
11. DMSO,NaCN,125 ~ 180℃,5 ~ 48h,收率 65% ~90%。[32] 这个去保护反应对含酮,酰胺和羟酸的芳香族体系是有效的,硝基取代的芳香族化合物则得到混合物,与 5-甲氧基吲哚不反应(180℃,48h)。
12. LiI,甲基乙基取代吡啶,回流,10h,定量。[33] 芳基乙基醚去保护较慢,二烷基醚在此条件下是稳定的。

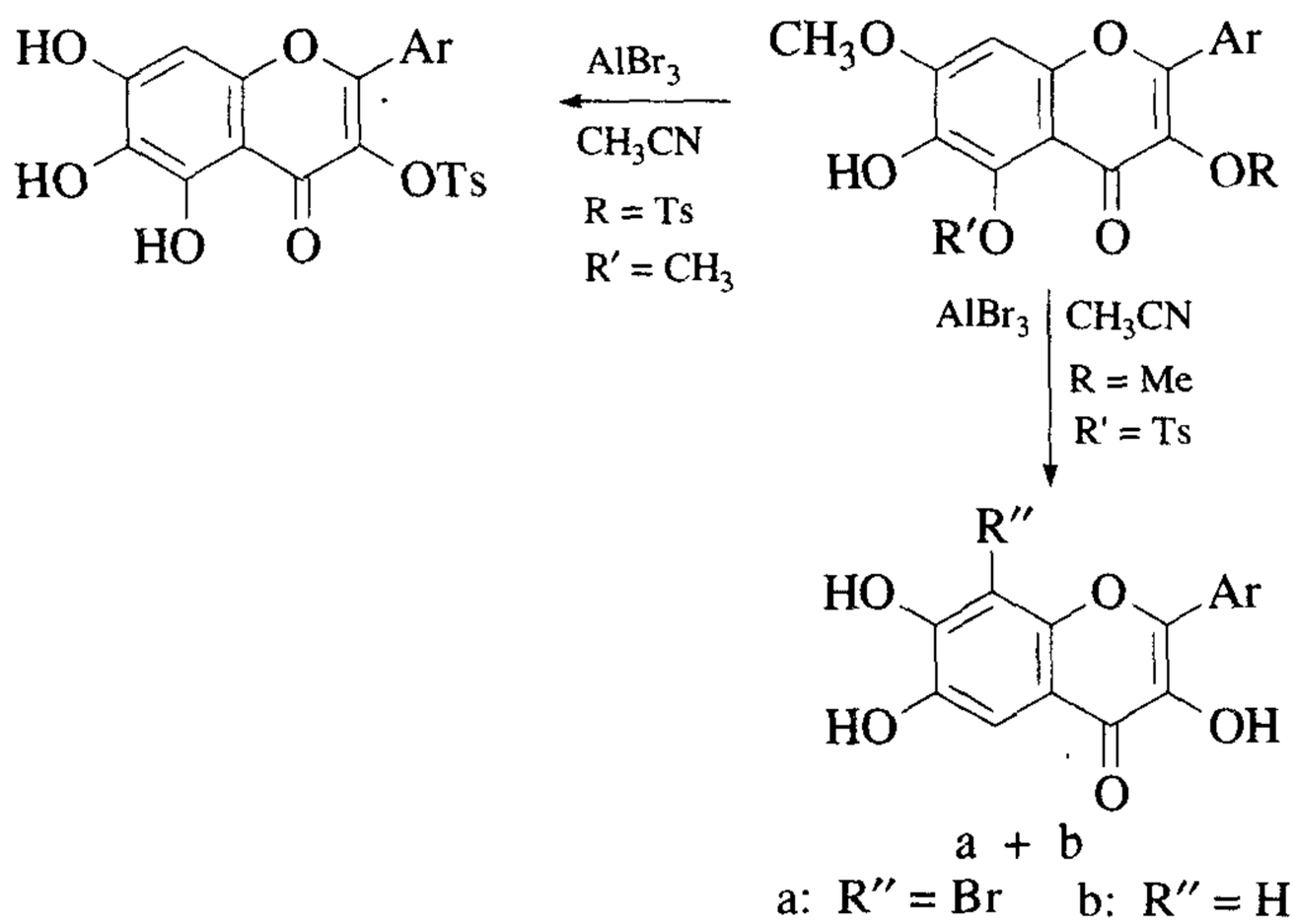
13. 碘化锂,喹啉,140℃ ~ 180℃,10 ~ 30min,收率 65% ~ 88%。[34]



14. $AlBr_3$, EtSH, 25℃, <1h, 收率 94%。[35] 在此条件下,甲基芳基醚和甲基烷基醚均被断裂。在相似条件下,用于保护邻苯二酚的 —OCH_2O— 基团可以被断裂,收率令人满意,甲基乙基醚是稳定的(0℃ ~ 20℃, 2h)。[35]

15. $AlCl_3$, $HSCH_2CH_2SH$。[36]

16. $AlBr_3$, CH_3CN。[37]



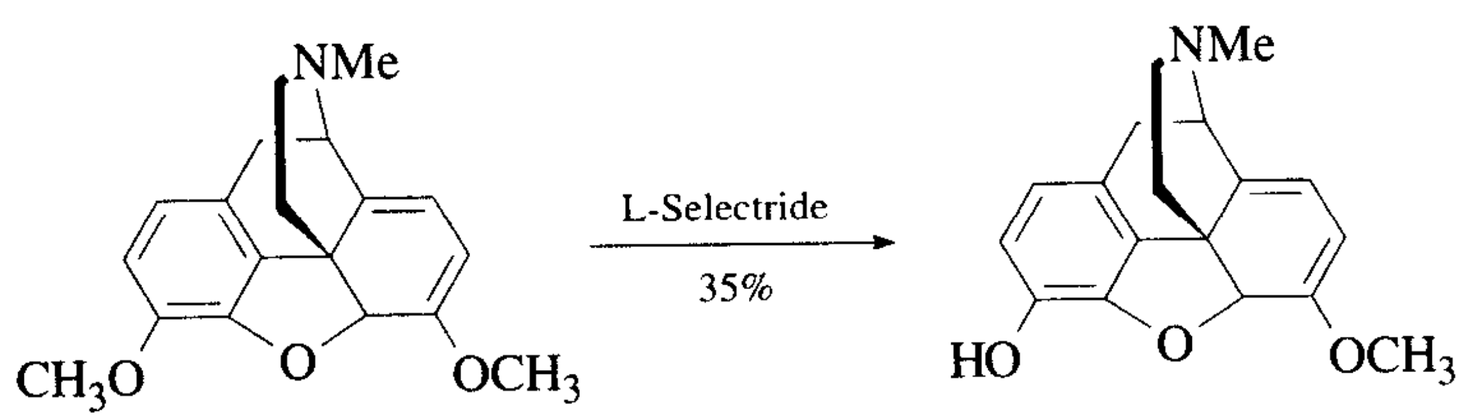
17. 已有关于用甲磺酸/蛋氨酸使二甲氧基芳基衍生物进行区域选择性断裂的相关报导。[38]

18. BBr_3, CH_2Cl_2, −80℃→20℃, 12h, 收率 77% ~ 86%。[39] —OCH_2O— 和二苯基醚在这种断裂条件下是稳定的。苄氧羰基和叔丁氧羰基,苄基酯[40]和 1,3-二氧戊环可用该试剂断裂。据报导,对断裂芳基甲基醚,三溴化硼比三甲基硅碘烷更有效。[41]

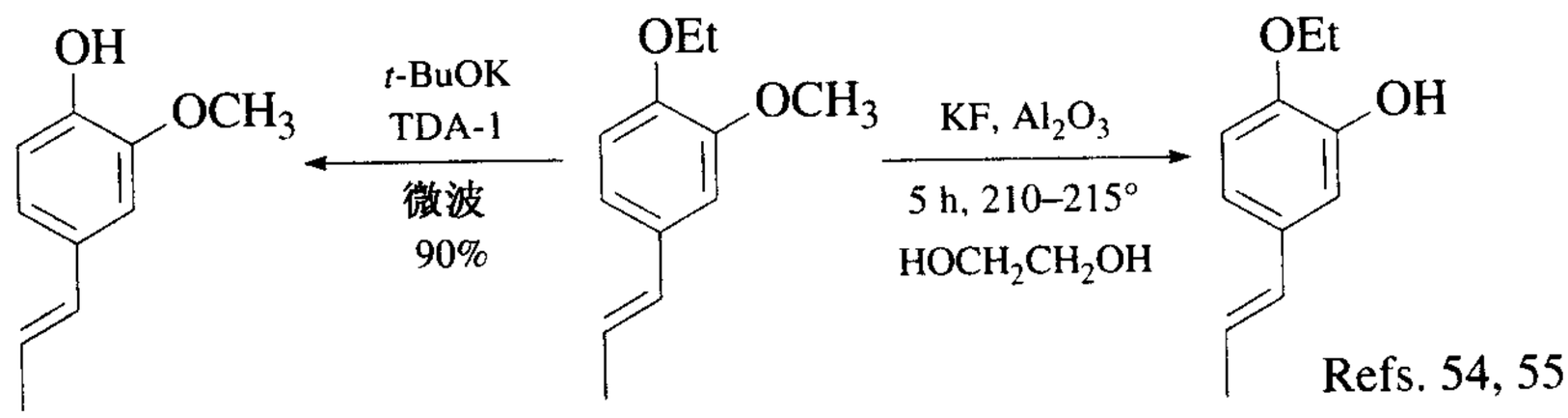
19. 三碘化硼可以快速地断裂邻、间、对位甲氧基取代的芳香醛 0℃,25℃; 0.5 ~ 5min;收率 40% ~ 86%)。[42] 用 *N*,*N*-二乙基苯胺络合的三碘化硼是同样有效的,但苄基醚被转化为碘化物。[43]

20. $BBr_3 \cdot S(CH_3)_2$, $ClCH_2CH_2Cl$, 83℃, 50% ~ 99% 收率。[44] 该方法的优点是试剂稳定性好,易处理的固体,—OCH_2O— 也可以被该试剂断裂。

21. 9-溴-9 硼双环[3.3.0]壬烷(9-Br-BBN),CH_2Cl_2,回流,收率 87% ~ 100%。[45] 9-Br-BBN 也可断裂二烷基醚,烷基芳基醚和-OCH_2O-基团。
22. BH_2Cl-DMS,甲苯,回流,收率 95%。丙酮化物和 THP 醚可被断裂。环氧衍生物可被转换成氯代醇。[46]
23. MeBr,CH_2Cl_2,70℃,30 ~ 36h,收率 72% ~ 96%。[47] 烷基甲基醚可以被断裂,但叔烷基甲基醚被换成溴代物。
24. 儿茶酚溴化硼,CH_2Cl_2($BF_3 \cdot Et_2O$ 催化),25℃, 0.5 ~ 36h, 收率 95% ~ 98%。芳基苄基醚,甲基醚,芳香族苯甲酸酯均可被断裂。[48]
25. Pyr/HCl, 220℃, 6min, 由可待因制备吗啡时有 34% 收率。[49]
26. 过量 MeMgI, 155 ~ 165℃, 15min, 收率 80%。[50]
27. *N*-甲基苯胺钠,二甲苯,HMPA,60 ~ 120℃,收率 70% ~ 95%。多元酚的甲基醚可以被断裂生成一元酚,[51] 苄基醚也可以被断裂。由于存在竞争的芳香取代反应,卤代酚不能有效地被断裂。
28. L-Selectride 或超氧化物,67℃,收率 88% ~ 92%。[52] 将蒂巴固(thebaine)转变成奥利派温(oripavine)的其它方法是不成功的。[53]



29.

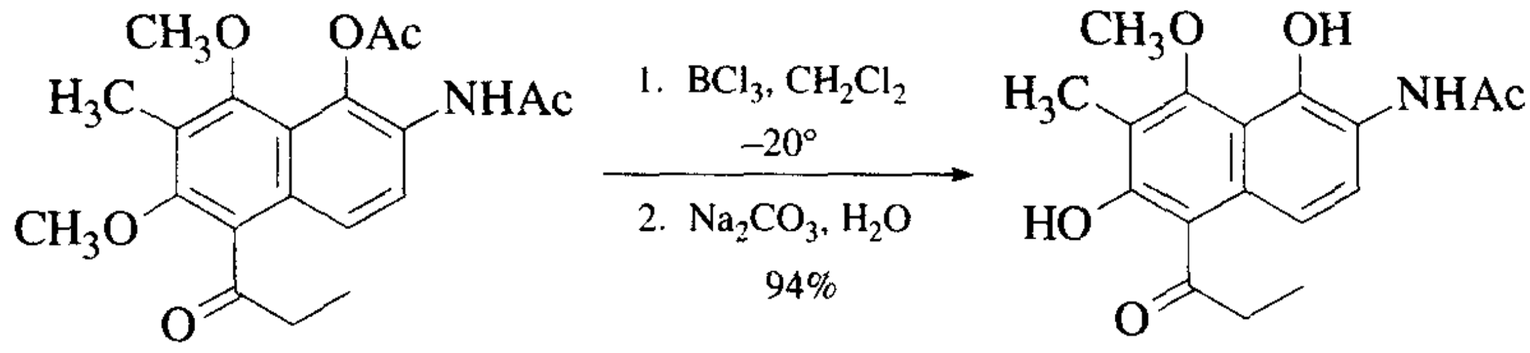


Refs. 54, 55

甲基断裂是 S_N2 过程,通过消除可能会去掉乙基。

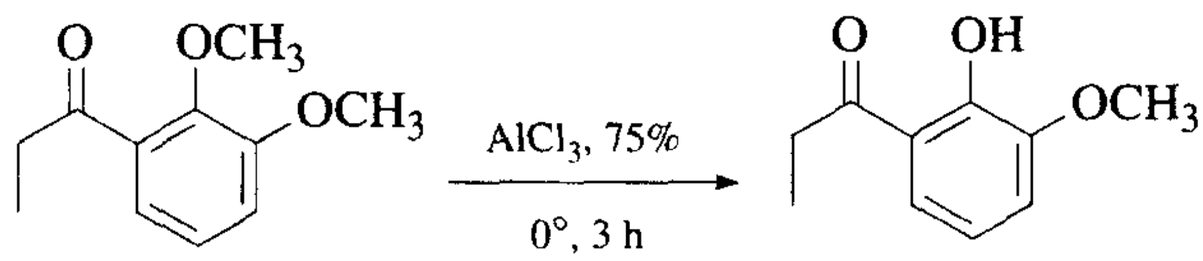
30. 48% HBr,AcOH,回流,30min,85%。[56] 如果用相转移催化剂(n-$C_{16}H_{33}P^+Bu_3\ Br^-$)该反应的收率明显增加。[57] 在苄醇存在时,用 HBr 去保护醚会产生一个溴化物。[58]
31. 48% HBr,$Bu_4N^+Br^-$,100℃,6h,收率 80% ~ 98%。[59]
32. HBr,NaI,90℃ ~ 94℃,封管,收率 90%。[60]
33. TFA,茴香硫醚,TfOH,2h,0℃,收率 87%。[60]

34. BCl_3, CH_2Cl_2, −20℃, 收率 94%。[61]



不论是芳基甲基醚,还是 $-OCH_2O-$ 基团均可被 BCl_3 在各种条件下断裂。[62]

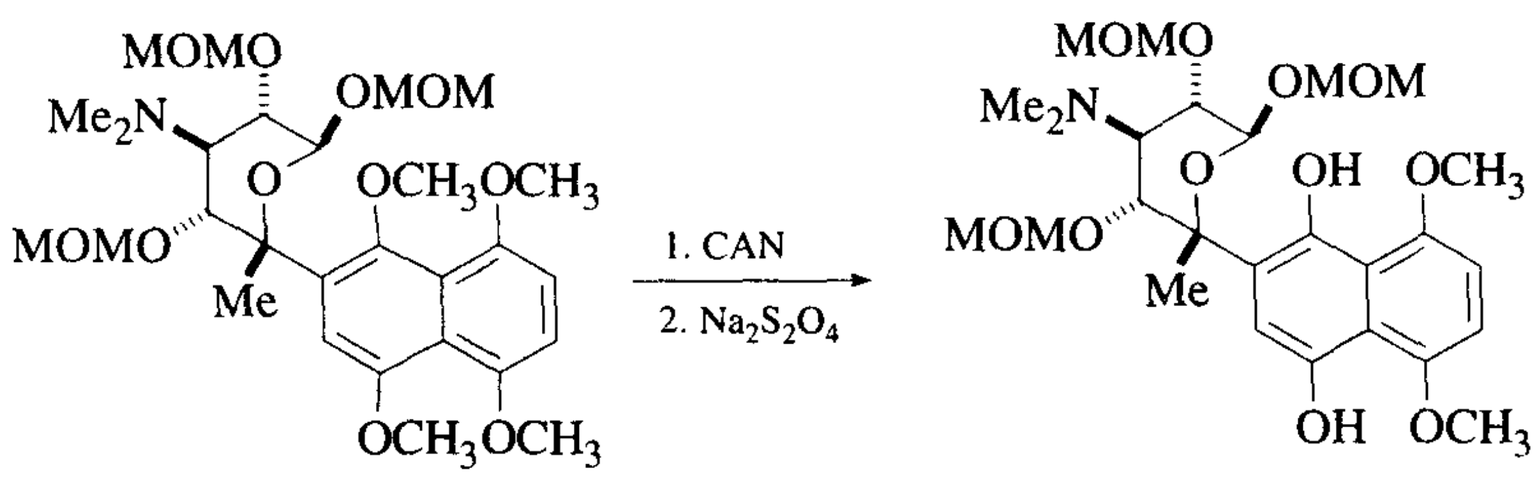
35. $AlCl_3$, 3h, 0℃, 收率 75%。[63,64] 多甲氧基取代的苯基烷基酮在乙腈中用 $AlCl_3$ 选择性去甲基化反应的研究已经实现。[65]



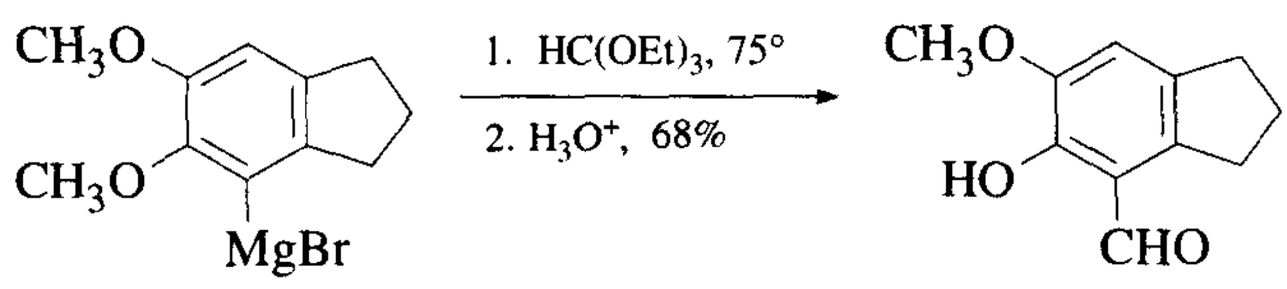
36. LiCl, DMF, 加热, 4 ~ 72h。[66]

37. CF_3SO_3H, PhSMe, 0℃ ~ 25℃。[67,68] 在这种条件下, *O*-甲基酪氨酸去保护,无证据表明有 O→C 移位发生,而这种迁移是酪氨酸去保护时常遇到的一个问题。

38. 硝酸铈铵将 1,4-二甲氧基芳香化合物转变成醌,该醌可用连二硫酸钠还原,生成去保护的氢醌。[69]



39.



Ref. 70

1. D. L. J. Clive, M. Cantin, A. Khodabocus, X. Kong, and Y. Tao, *Tetrahedron*, **49**, 7917 (1993); D. L. J. Clive, A. Khodabocus, M. Cantin, and Y. Tao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1755 (1991).
2. G. N. Vyas and N. M. Shah, *Org. Synth., Collect. Vol. IV*, 836 (1963).
3. A. R. MacKenzie, C. J. Moody, and C. W. Rees, *Tetrahedron*, **42**, 3259 (1986).
4. W. E. Wymann, R. Davis, J. W. Patterson, Jr., and J. R. Pfister, *Synth. Commun.*, **18**, 1379 (1988).
5. A. McKillop, J.-C. Fiaud, and R. P. Hug, *Tetrahedron*, **30**, 1379 (1974).
6. J. M. Miller, K. H. So, and J. H. Clark, *Can. J. Chem.*, **57**, 1887 (1979).
7. S. M. Hecht and J. W. Kozarich, *Tetrahedron Lett.*, 1307 (1973).
8. A. K. Sinhababu, M. Kawase, and R. T. Borchardt, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4139 (1987).
9. T. Aoyama, S. Terasawa, K. Sudo, and T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3759 (1984).
10. F. Bracher and B. Schulte, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2619 (1996).
11. G. Barcelo, D. Grenouillat, J. P. Senet, and G. Sennyey, *Tetrahedron*, **46**, 1839 (1990).
12. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977).
13. J. Minamikawa and A. Brossi, *Tetrahedron Lett.*, 3085 (1978).
14. T. Ohsawa, K. Hatano, K. Kayoh, J. Kotabe, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5555 (1992).
15. U. Azzena, T. Denurra, G. Melloni, E. Fenude, and G. Rassa, *J. Org. Chem.*, **57**, 1444 (1992).
16. A. J. Birch, *Quart. Rev.*, **4**, 69 (1950).
17. G. I. Feutrill and R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.*, 1327 (1970); *idem*, *Aust. J. Chem.*, **25**, 1719, 1731 (1972).
18. A. S. Kende and J. P. Rizzi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1779 (1981).
19. J. W. Wildes, N. H. Martin, C. G. Pitt, and M. E. Wall, *J. Org. Chem.*, **36**, 721 (1971).
20. R. Ahmad, J. M. Saá, and M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **42**, 1228 (1977).
21. C. Hansson and B. Wickberg, *Synthesis*, 191 (1976).
22. J. A. Dodge, M. G. Stocksdale, K. J. Fahey, and C. D. Jones, *J. Org. Chem.*, **60**, 739 (1995).
23. A. B. Smith, III, S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, and K. N. Winzenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4015 (1982).
24. A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, and D. J. Mader, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072 (1997).
25. M. S. Newman, V. Sankaran, and D. R. Olson, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3237 (1976).
26. J. R. Hwu and S.-C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **55**, 5987 (1990).
27. M. K. Nayak and A. K. Chakraborti, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8749 (1997).
28. R. E. Ireland and D. M. Walba, *Org. Synth., Collect. Vol. VI*, 567 (1988).
29. F. G. Mann and M. J. Pragnell, *Chem. Ind. (London)*, 1386 (1964).
30. H. Meier and U. Dullweber, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1191 (1996).
31. J. R. Hwu, F. F. Wong, J.-J. Huang, and S.-C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **62**, 4097 (1997).
32. J. R. McCarthy, J. L. Moore, and R. J. Crege, *Tetrahedron Lett.*, 5183 (1978).

33. I. T. Harrison, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 616 (1969).
34. K. Kirschke and E. Wolff, *J. Prakt. Chem./Chem. Ztg.*, **337**, 405 (1995).
35. M. Node, K. Nishide, K. Fuji, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **45**, 4275 (1980).
36. T. Inaba, I. Umezawa, M. Yuasa, T. Inoue, S. Mihashi, H. Itokawa, and K. Ogura, *J. Org. Chem.*, **52**, 2957 (1987).
37. T. Horie, T. Kobayashi, Y. Kawamura, I. Yoshida, H. Tominaga, and K. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2033 (1995).
38. N. Fujii, H. Irie, and H. Yajima, *J. Chem . Soc., Perkin Trans. 1*, 2288 (1977).
39. J. F. W. McOmie and D. E. West, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 412 (1973).
40. A. M. Felix, *J. Org. Chem.*, **39**, 1427 (1974).
41. E. H. Vickery, L. F. Pahler, and E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.*, **44**, 4444 (1979).
42. J. M. Lansinger and R. C. Ronald, *Synth. Commun.*, **9**, 341 (1979).
43. C. Narayana, S. Padmanabhan, and G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6977 (1990).
44. P. G. Williard and C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3731 (1980).
45. M. V. Bhatt, *J. Organomet. Chem.*, **156**, 221 (1978).
46. P. Bovicelli, E. Mincione, and G. Ortaggi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3719 (1991).
47. Y. Guindon, C. Yoackim, and H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2969 (1983).
48. P. F. King and S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1415 (1985).
49. M. Gates and G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1380 (1956).
50. R. Mechoulam and Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3273 (1965).
51. B. Loubinoux, G. Coudert, and G. Guillaumet, *Synthesis*, 638 (1980).
52. G. Majetich, Y. Zhang, and K. Wheless, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8727 (1994).
53. A. Coop, J. W. Lewis, and K. C. Rice, *J. Org. Chem.*, **61**, 6774 (1996).
54. A. S. Radhakrishna, K. R. K. P. Rao, S. K. Suri, K. Sivaprakash, and B. B. Singh, *Synth. Commun.*, **21**, 379 (1991).
55. A. Oussaïd, L. N. Thach, and A. Loupy, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2451 (1997).
56. I. Kawasaki, K. Matsuda, and T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1986 (1971).
57. D. Landini, F. Montanari, and F. Rolla, *Synthesis*, 771 (1978).
58. A. Kamai and N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3359 (1996).
59. K. Hwang and S. Park, *Synth. Commun.*, **23**, 2845 (1993).
60. G. Li, D. Patel, and V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5393 (1993).
61. H. Nagaoka, G. Schmid, H. Iio, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 899 (1981).
62. M. Gerecke, R. Borer, and A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2551 (1976).
63. K. A. Parker and J. J. Petraitis, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 397 (1981).
64. T.-t. Li and Y. L. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7007 (1981).
65. Y. Kawamura, H. Takatsuki, F. Torii, and T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 511 (1994).
66. A. M. Bernard, M. R. Ghiani, P. P. Piras, and A. Rivoldini, *Synthesis*, 287 (1989).
67. Y. Kiso, S. Nakamura, K. Ito, K. Ukawa, K. Kitagawa, T. Akita, and H. Moritoki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 971 (1979).
68. Y. Kiso, K. Ukawa, S. Nakamura, K. Ito, and T. Akita, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 673 (1980).
69. M. Kawaski, F. Matsuda, and S. Terashima, *Tetrahedron*, **44**, 5713 (1988).

70. P. Deslongchamps, A. Bélanger, D. J. F. Berney, H. J. Borschberg, R. Brousseau, A. Doutheau, R. Durand, H. Katayama, R. Lapalme, D. M. Leturc, C.-C. Liao, F. N. MacLachan, J.-P. Maffrand, F. Marazza, R. Martino, C. M. L. Ruest, L. Saint-Laurent, and R. S. et P. Soucy, *Can. J. Chem.*, **68**, 115 (1990).

甲氧基甲基(MOM)醚:$ArOCH_2OCH_3$(表4)

保护

1. $ClCH_2OCH_3$, CH_2Cl_2, $NaOH/H_2O$,相转移催化剂,20℃,20min,收率80%~95%。[1,2] 该法可在醇存在下选择性地保护酚。[3]
2. $ClCH_2OCH_3$, CH_3CN, 18-冠-6,收率80%。[4]
3. $CH_3OCH_2OCH_3$,TsOH,CH_2Cl_2,分子筛,N_2,回流,12h,收率60%~80%。[5] 该合成方法避免了使用致癌物氯甲基甲基醚。
4. $ClCH_2OCH_3$,丙酮,K_2CO_3,收率80%。[6]
5. $ClCH_2OCH_3$,DMF,NaH,收率93%。[6]

去保护

1. HCl,*i*-PrOH,THF,25℃,12h,定量收率。[5]
2. 2*N* HOAC,90℃,40h,高收率。[7] 该基团用于从邻苯二酚合成13-去氧翠雀芳宁的工作中,此合成方法要求这个基团对许多试剂稳定。[8]
3. NaI,丙酮,HCl催化,50℃,收率85%。[9]
4. P_2I_4,CH_2Cl_2,0℃→室温,30min,收率70%~90%[10] 此法对除去SEM和MEM基团也是有效的。
5. $(EtO)_3SiCl$,NaI,CH_3CN,CH_2Cl_2,−5℃,0.5h,收率74%。据报导该法优于TMSI。[11] TBDPS基团不受该试剂影响。
6. TMSBr,CH_2Cl_2,30℃→0℃,收率87%。[12]

1. F. R. van Heerden, J. J. van Zyl, G. J. H. Rall, E. V. Brandt, and D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 661 (1978).
2. W. R. Roush, D. S. Coffey, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11331 (1997).
3. T. R. Kelly, C. T. Jagoe, and Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4522 (1989).
4. G. J. H. Rall, M. E. Oberholzer, D. Ferreira, and D. G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1033 (1976).
5. J. P. Yardley and H. Fletcher, III, *Synthesis*, 244 (1976).
6. M. Süsse, S. Johne, and M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 457 (1992).
7. M. A. A.-Rahman, H. W. Elliott, R. Binks, W. Küng, and H. Rapoport, *J. Med. Chem.*, **9**, 1 (1966).
8. K. Wiesner, *Pure Appl. Chem.*, **51**, 689 (1979).

9. D. R. Williams, B. A. Barner, K. Nishitani, and J. G. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4708 (1982).
10 H. Saimoto, Y. Kusano, and T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1607 (1986).
11. J. R. Falck, K. K. Reddy, and S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5245 (1997).
12. J. W. Huffman, X. Zhang, M.-J. Wu, H. H. Joyner, and W. T. Pennington, *J. Org. Chem.*, **56**, 1481 (1991).

苄氧基甲基(BOM)醚:$C_6H_5CH_2OCH_2OAr$

保护

1. BOMCl,NaH,DMF,收率>81%。[1]

去保护

1. MeOH,Dowex 50W-X8(H^+),收率90%。[1]

1. W. R. Roush, M. R. Michaelides, D. F. Tai, B. M. Lesur, W. K. M. Chong, and D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2984 (1989).

甲氧乙氧基甲基(MEM)醚:$ArOCH_2OCH_2CH_2OCH_3$(表4)

试图用LiOH将一个用MEM保护的酚金属化时,甲氧基被消除而形成乙烯氧基甲基醚。它被认为是由于分子内质子吸收所引起的。[1]

在赤霉素的全合成过程中,用一个2-甲氧基乙氧基甲基醚被用来保护一个酚基。[2]

保护

1. NaH,THF,0℃,$MeOCH_2CH_2OCH_2Cl$, 0℃→25℃,2小时,收率75%。[3]
2. $MeOCH_2CH_2OCH_2Cl$,DIPEA。[3]

去保护

1. CF_3CO_2H,CH_2Cl_2,23℃,1小时,收率74%。[2]
2. $(Ipc)_2BCl$,THF,0℃,80小时,在苯乙酮还原时发生断裂。[3]
3. 对于其他断裂方法,将在醇的防护章节中予以讨论。

1. J. Mayrargue, M. Essamkaoui, and H. Moskowitz, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6867 (1989).
2. E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, and J.-L. Gras, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8031 (1978).
3. E. T. Everhart and J. C. Craig, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1701 (1991).

2-(三甲基硅基)乙氧基甲基(SEM)醚:$(CH_3)SiCH_2CH_2OCH_2OAr$

保护

1. SEMCl,DMAP,Et_3N,苯,回流,3 小时,收率 98%。[1]
2. SEMCl,$(i\text{-Pr})_2NEt$,CH_2Cl_2,收率 97%。[3]

去保护

1. $BU_4N^+F^-$,HMPA,40℃,2 小时,收率 >23% ~51%。[2]
2. H_2SO_4,MeOH,THF,90%。[4]
3. P_2I_4,CH_2Cl_2,0℃→室温,30 分,收率 62% ~86%。[3,4] 这些条件也可断裂甲氧基甲基和甲氧基乙氧基甲基醚。

1. T. L. Shih, M. J. Wyvratt, and H. Mrozik, *J. Org. Chem.*, **52**, 2029 (1987).
2. A. Leboff, A.-C. Carbonnelle, J.-P. Alazard, C. Thal, and A. S. Kende, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4163 (1987).
3. H. Saimoto, Y. Kusano, and T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1607 (1986).
4. H. Saimoto, S.-i. Ohrai, H. Sashiwa, Y. Shigemasa, and T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2727 (1995).

甲硫基甲基(MTM)醚:$ArOCH_2SCH_3$(表 4)

保护

1. NaOH,$ClCH_2SMe$,HMPA,25℃,16h,收率 91% ~94%。[1]

去保护

1. $HgCl_2$,CH_3CN/H_2O,回流,10 小时,收率 90% ~95%,[1] 芳基甲硫基甲基醚对一级烷基 MTM 醛的水解条件是稳定的(例如:$HgCl_2/CH_3CN\text{-}H_2O$,25℃,6 小时)。它们对酸性条件是中等稳定的(25℃,4 小时,从 HOAc/THF-H_2O 中有 95% 回收)。
2. Ac_2O,Me_3SiCl,25 分,室温,收率 95%[2]。

1. R. A. Holton and R. G. Davis, *Tetrahedron Lett.*, 533 (1977).
2. N. C. Barua, R. P. Sharma, and J. N. Baruah, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1189 (1983).

苯硫基甲基(PTM)醚:$C_6H_5SCH_2OAr$

保护

1. NaI,$PhSCH_2Cl$,NaH,HMPA,收率 87% ~94%。[1]

去保护

1. $CH_3CN:H_2O(4:1)$，$HgCl_2$，24 小时，收率 90% ~94%。在苯硫基甲基醚存在下，可去除甲硫基甲基醚基团[1]

1. R. A. Holton and R. V. Nelson, *Synth. Commun.*, **10**, 911 (1980).

叠氮甲基醚：N_3CH_2OAr

用于保护酚和通过叠氮在亚甲基氯上的取代反应制得的叠氮基甲基醚可以用 $LiAH_4$ 或氢解（Pd /C，H_2）还原断裂。它对强酸，高锰酸盐和自由基溴代反应是稳定的。[1]

1. B. Loubinoux, S. Tabbache, P. Gerardin, and J. Miazimbakana, *Tetrahedron*, **44**, 6055 (1988).

氰甲基醚：$ArOCH_2CN$

由溴代乙腈（丙酮，K_2CO_3，收率 97% ~100%）生成的氰甲基醚可在乙醇中以 PtO_2 为催化剂通过腈基的氢化来断裂，收率 98%。[1] 该法也可用于保护胺和氨基甲酸酯。

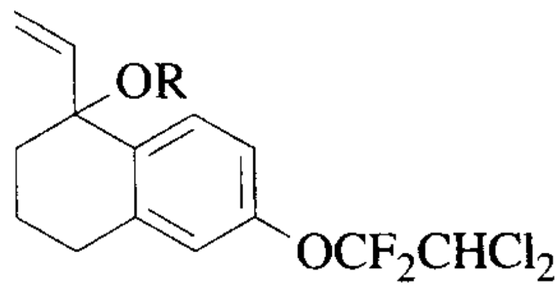
1. A. Benarab, S. Boye, L. Savelon, and G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7567 (1993).

2,2-二氯-1,1-二氟乙基醚：$CHCl_2CF_2OAr$

保护/去保护

$$ArOH \underset{\substack{6\%\ KOH,\ H_2O,\ DMSO \\ rt,\ 85\%}}{\overset{\substack{F_2C=CCl_2,\ 40\%\ KOH \\ BU_4N^+HSO_4^-,\ 92\%}}{\rightleftharpoons}} ArOCF_2CHCl_2$$

该基团降低了芳香环的电子密度，这样就阻止了三级醇 **i** 和衍生的乙酸酯 **ii** 的溶剂解作用。[1]



i R = H
ii R = Ac

1. S. G. Will, P. Magriotis, E. R. Marinelli, J. Dolan, and F. Johnson, *J. Org. Chem.*, **50**, 5432 (1985).

2-氯 和 2-溴乙基醚:XCH_2CH_2OAr, X = Cl, Br

这些醚可以从萘氢醌中通过消除反应后再水解除去,变为乙烯基醚,或者通过碘化物存在下的 Finklestein 反应后再用锌还原[1]

1. H. Laatsch, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem.*, **40B**, 534 (1985).

四氢吡喃基(THP)醚:ArO-tetrahydropyranyl

由苯酚和二氢吡喃(HCl/EtOAc,25℃,24 小时)制备的四氢吡喃基醚可用草酸水溶液(MeOH,50 ~ 90℃,1 ~ 2 小时)断裂。[1] 膨润土[2]、HSZ 沸石[3] 和 $H_3[PW_{12}O_{40}]$[4]也可以用于苯酚的四氢吡喃化,在丙酮中使用 $[Ru(ACN)_3(H_3CC(CH_2PPh_2)_3)](OTf)_2$ 选择性地在烷基 THP 基团存在下去除酚上的 THP 基因。苯乙酮缩酮也可去保护。[5]

1-乙氧基乙基(EE)醚:$ArOCH(OC_2H_5)CH_3$

该乙氧乙基醚可由苯酚和乙基乙烯基醚酸性催化制备并通过酸催化的甲醇分解作用来断裂。[6]

1. H. N. Grant, V. Prelog, and R. P. A. Sneeden, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 415 (1963).
2. R. Cruz-Almanza, F. J. Pérez-Floress, and M. Avila, *Synth. Commun.*, **20**, 1125 (1990).
3. R. Ballini, F. Bigi, S. Carloni, R. Maggi, and G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4169 (1997).
4. A. Moinar and T. Beregszaszi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8597 (1996).
5. S. Ma and L. M. Venanzi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8071 (1993).
6. J. H. Rigby and M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12, 655 (1997).

苯甲酰甲基醚:$ArOCH_2COC_6H_5$(表4)

4-溴代苯甲酰甲基醚:$ArOCH_2COC_6H_4$-4-Br

保护

1. $BrCH_2COPh$,K_2CO_3,丙酮,回流,1~2小时,收率85%~95%。[1]

去保护

1. Zn,HOAC,25℃,1小时,收率88%~96%。[1] 苯酚的苯甲酰甲基醚和4-溴代苯甲酰甲基醚对1%乙醇碱(回流2小时)和5*N*硫酸-乙醇-水是稳定的。由*β*-萘酚制备的苯甲酰甲基醚可被5%乙醇碱(回流2小时)去保护,收率为82%。

1. J. B. Hendrickson and C. Kandall, *Tetrahedron Lett.*, 343 (1970).

环丙基甲基醚:$ArOCH_2$-*c*-C_3H_5

对一个特殊的酚,作者需要一个对还原反应(复合金属,催化氢化,Birch反应)稳定的保护基团,该基团能容易且选择性地去掉。

保护

1. *t*-BuOK,DMF,0℃,30分;*c*-$C_3H_5CH_2Br$,20℃,20分→40℃,6小时,收率80%。[1]

去保护

1. HCl水溶液,MeOH,回流,2小时,收率94%。[1]

1. W. Nagata, K. Okada, H. Itazaki, and S. Uyeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2878 (1975).

烯丙基醚:$ArOCH_2CH=CH_2$(表4)

保护

1. 在碱存在下,烯基醚可以通过苯酚和丙烯基溴的反应来制备。[1]
2. 烯丙醇,$Pd(OAC)_2$,PPh_3,$Ti(O-i\text{-}Pr)_4$,收率73%~87%。[2]

去保护

1. 参阅醇的烯丙基醚去保护部分。

2. Pd/C, TsOH, H_2O 或 MeOH, 60 ~ 80℃, 6 小时, 收率大于 95%。[3]
3. SeO_2/HOAc, 二氧六环, 回流, 1 小时, 收率 40% ~75%。[4]
4. $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_2)_2$, $PhCH_3$, 回流, 10 小时, 收率 62%。[5] 在 *N*-烷基酰胺存在下, 一个芳基烷基醚可以用该试剂选择性去保护, (也可以去保护芳基醚)
5. $Ph_3P/Pd(OAc)_2$, HCOOH, 90℃, 1 小时。[6]
6. Pd 催化, Bu_3S_nH, AcOH, *p*-NO_2-C_6H_5OH。[7]
7. $Pd(Ph_3p)_4$, $LiBH_4$, THF, 收率 88%。[8] $NaBH_4$ 也能被用作丙烯基清除剂。[9]
8. $Pd(Ph_3P)_4$, $PhSiH_3$, 20 ~ 40 分, 收率 74 ~ 100%。[10]
9. 氯化(双苄基腈钯(Ⅱ), 苯, 回流, 16 ~ 20 小时, 收率 86%。[11]
10. EtOH, $RhCl_3$, 回流, 收率 86%。[1]
11. $LiPPh_2$, THF, 4 小时, 回流, 收率 78%。[12]
12. $SiCl_4$, NaI, CH_2Cl_2, CH_3CN, 8 小时, 收率 84%。[13]
13. $NaBH_4$, I_2, THF, 0℃, 收率 84% ~95%。[14]
14. 电解, $[Ni(bipy)_3](BF_3)$, Mg 阳极, DMF, 室温, 收率 40% ~99%。[15] 在该条件下, 溴代和碘代芳基被还原。
15. 电解, DMF, $Bu_4N^+ Br^-$, $SmCl_3$, Mg 阳极, 收率 67% ~90%。[16]
16. $TiCl_3$, Mg, THF, 回流, 3 小时, 收率 70%。[17]
17. *t*-BuOK, DMSO, 收率 92%; MeOH, HCl, 收率大于 75%[18]
18. 铬-柱状粘土, *t*-BuOOH, CH_2Cl_2, 10 小时, 收率 80%。简单的烯丙基醚去保护生成酮, 烯丙胺也可以去保护(收率 84% -90%)。[19]
19. Li, 萘, THF, 收率 51% ~91%。[20]

1. See, for example; S. F. Martin and P. J. Garrison, *J. Org. Chem.*, **47**, 1513 (1982).
2. T. Satoh, M. Ikeda, M. Miura, and M. Nomura, *J. Org. Chem.*, **62**, 4877 (1997).
3. R. Boss and R. Scheffold, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 558 (1976).
4. K. Kariyone and H. Yazawa, *Tetrahedron Lett.*, 2885 (1970).
5. T. Kametani, S.-P. Huang, M. Ihara, and K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **41**, 2545 (1976).
6. H. Hey and H.-J. Arpe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 928 (1973).
7. P. Four and F. Guibe, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1825 (1982).
8. M. Bois-Choussy, L. Neuville, R. Beugelmans, and J. Zhu, *J. Org. Chem.*, **61**, 9309 (1996).
9. R. Beugelmans, S. Bourdet, A. Bigot, and J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4349 (1994).
10. M. Dessolin, M.-G. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibé, and A. Loffet, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5741 (1995).
11. J. M. Bruce and Y. Roshan-Ali, *J. Chem. Res., Synop.*, 193 (1981).

12. F. G. Mann and M. J. Pragnell, *J. Chem. Soc.*, 4120 (1965).
13. M. V. Bhatt and S. S. El-Morey, *Synthesis*, 1048 (1982).
14. R. M. Thomas, G. H. Mohan, and D. S. Iyengar, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4721 (1997).
15. S. Olivero and E. Duñach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2497 (1995).
16. B. Espanet, E. Duñach, and J. Perichon, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2485 (1992).
17. S. M. Kadam, S. K. Nayak, and A. Banerji, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5129 (1992).
18. F. Effenberger and J. Jäger, *J. Org. Chem.*, **62**, 3867 (1997).
19. B. M. Choudary, A. D. Prasad, V. Swapna, V. L. K. Valli, and V. Bhuma, *Tetrahedron*, **48**, 953 (1992).
20. E. Alonso, D. J. Ramon, and M. Yus, *Tetrahedron*, **42**, 14355 (1997).

炔丙基醚：$HC{\equiv}CCH_2OAr$

去保护

1. 电解，Ni(Ⅱ)，Mg 阳极，DMF，室温，收率 77% ~99%，该法不适于卤代酚，因为有卤素断裂的竞争反应。[1]
2. $TiCl_3$，Mg，THF，收率 54% ~92%。[2]

1. S. Olivero and E. Duñach, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6193 (1997).
2. S. K. Nayak, S. M. Kadam, and A. Banerji, *Synlett*, 581 (1993).

异丙基醚：$ArOCH(CH_3)_2$

异丙基醚可作为苯酚保护基，其对 Lewis 酸的稳定性优于芳基苄基醚。在肽合成中，异丙基已被试用于保护酪氨酸的酚氧基。[2]

保护

1. Me_2CHBr，K_2CO_3，DMF，丙酮，20℃，19 小时。[1]

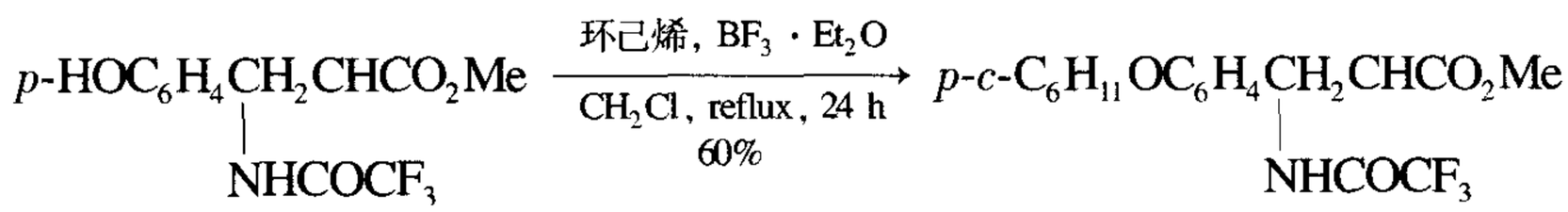
去保护

1. BCl_3，CH_2Cl_2，0℃，快速；或 $TiCl_3$，CH_2Cl_2，0℃，较慢，用 $SnCl_4$ 无反应。
2. $SiCl_4$，NaI，14 小时，CH_2Cl_2，CH_3CN，收率 80%。[3]

1. T. Sala and M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2593 (1979).
2. See cyclohexyl ether in this section: M. Engelhard and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3559 (1978).
3. M. V. Bhatt and S. S. El-Morey, *Synthesis*, 1048 (1982).

环已基醚:ArO－*c*-C_6H_{11}(表4)

保护



去保护

1. HF,0℃,30 分,收率 100%。
2. 5.3*N* HBr/AcOH,25℃,2 小时,收率 99%。由于需要一种能保护酪氨酸酚基的醚,其在酸催化去除-NH 保护基团过程中不会有重排到 3-烷基衍生物的反应。研究了四种化合物:*O*-环已基,*O*-异冰片基,*O*-[1-(5-五甲基环戊二烯基)乙基]-和 *O*-异丙基酪氨酸。异冰片基和 *O*-[1-(5-五甲基环戊二烯基)乙基衍生物没有重排反应,但在三氟乙酸中非常不稳定(5 分钟内 100% 去保护)。环已基和异丙基对酸比较稳定,但有重排反应。环已基易于除去并伴有微弱的重排。[1] 与其它几种普通的酪氨酸保护基比较,酚羟基邻位的烷基化程度按下列次序递减:Bn > 2-$ClC_6H_4CH_2$ > 2,6-$Cl_2C_6H_3CH_2$ > 环已基 > 正丁基 ~ 苄氧羰基 ~ 2-溴代苄氧羰基。[2]

1. M. Engelhard and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3559 (1978).
2. J. P. Tam, W. F. Heath, and R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **21**, 57 (1983).

叔丁基醚:ArOC(CH_3)$_3$(表4)

保护

1. 异丁烯,浓 H_2SO_4 催化,CH_2Cl_2, 25℃, 6 ~ 10 小时,收率 93%。[1] 该条件能把羧酸转变为叔丁酯。
2. 异丁烯,CF_3SO_3H,CH_2Cl_2, −78℃,收率 70% ~90%。[2] 该条件在一级醇存在下可保护酚。
3. 卤代叔丁烷,Pyr,20-30℃,数小时,收率 65% ~97%。[3]

去保护

参阅醇的叔丁基醚部分

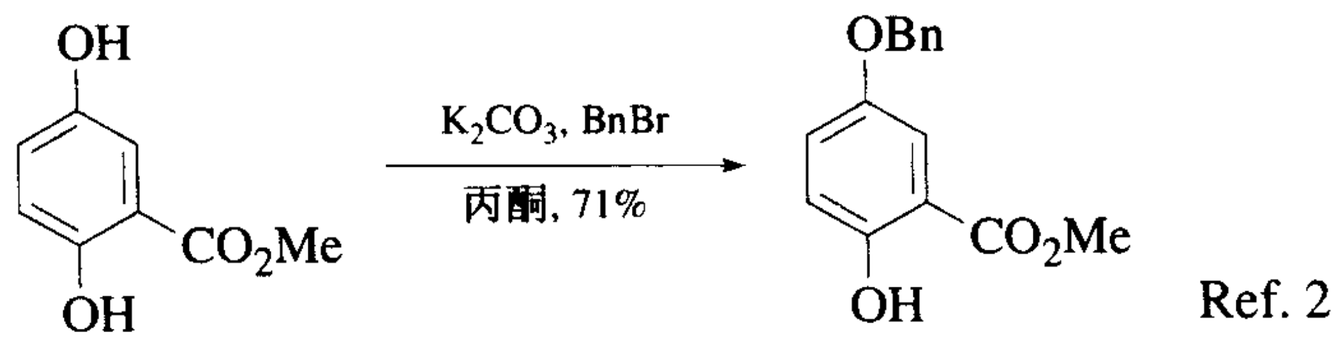
1. 无水 CF_3CO_2H,25℃,16 小时,收率 81%。[1]
2. CF_3CH_2OH,CF_3SO_3H, −5℃,60 秒,收率 100%。[2]

1. H. C. Beyerman and J. S. Bontekoe, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **81**, 691 (1962).
2. J. L. Holcombe and T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **51**, 111 (1986).
3. H. Masada and Y. Oishi, *Chem. Lett.*, 57 (1978).

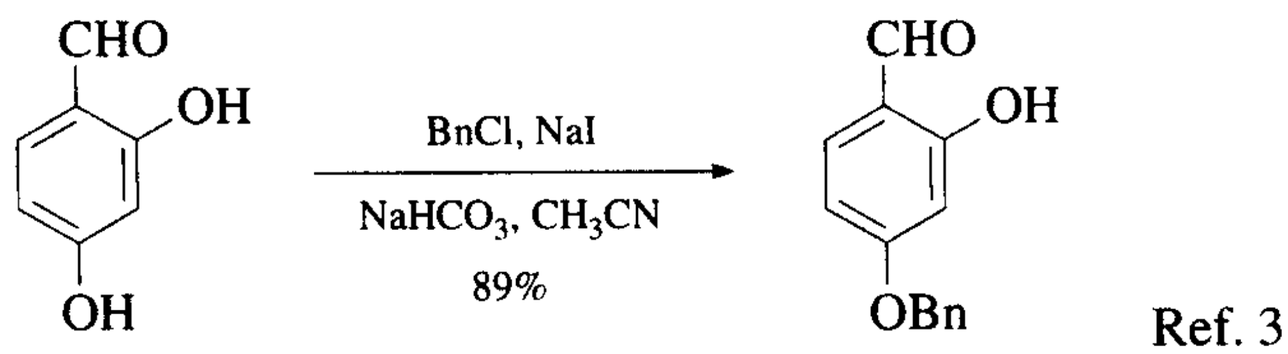
苄基醚：$ArOCH_2C_6H_5$（表 4）

保护

1. 一般情况下，苄基醚可以由酚的碱溶液与苄基氯制备。



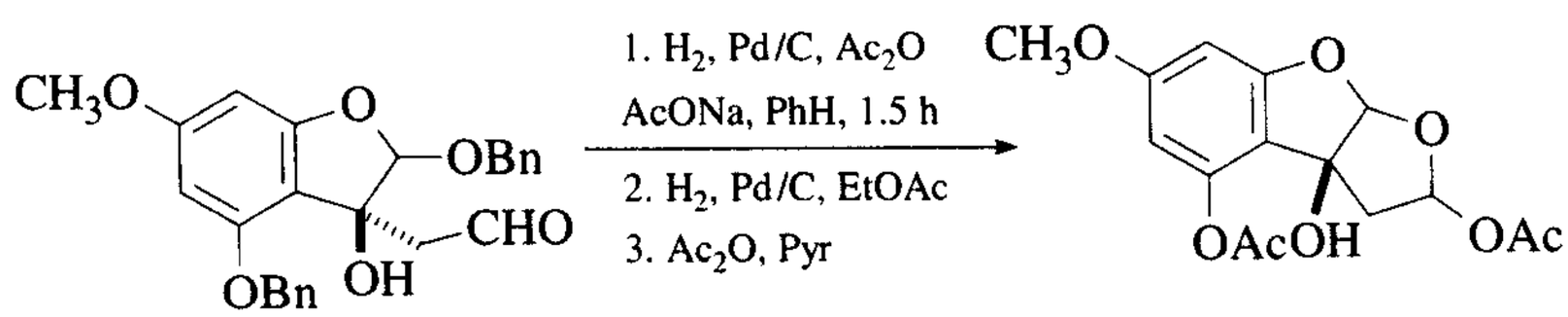
2.



3. $CHCl_3$，MeOH，K_2CO_3，BnBr，4 小时，加热。[4] 在此反应条件中，有位阻较大酚存在的情况下，对于较小位阻酚有一定选择性（5:1）。
4. 苯酚的苄基醚也可以通过苯基重氮甲烷来制备。
5. $(BnO)_2CO$，DMF，155℃，2 小时，收率 80%。活性亚甲基也可苄基化。[5]

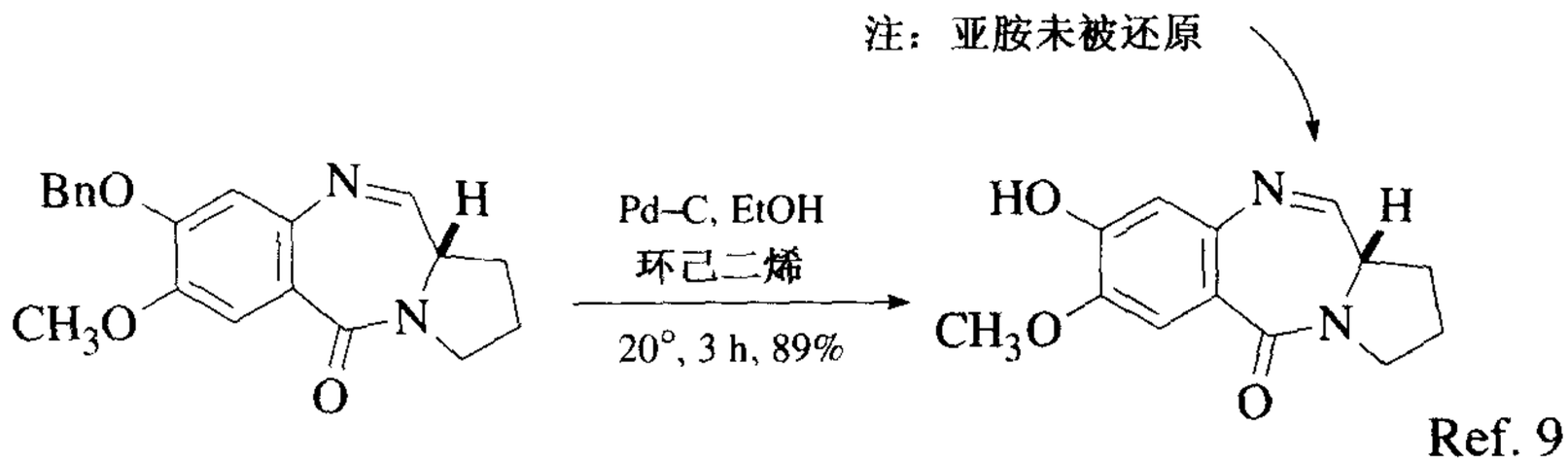
去保护

1.



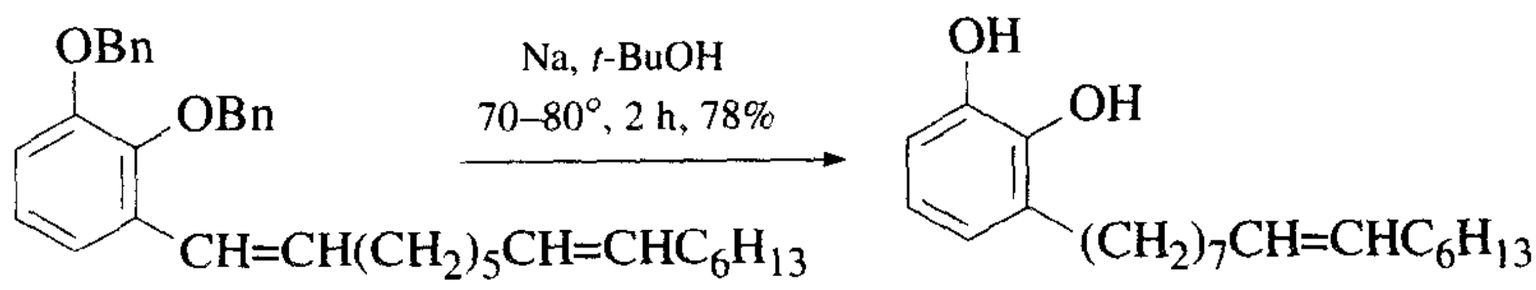
在乙酸酐-苯中催化氢化除去芳香苄基醚并生成单乙酸酯；在乙酸乙酯中氢化除去脂肪族苄基醚，乙酰化后，得到双乙酸酯。[6] 一个酚的苄基醚在氢解过程中，三取代烯可保留。[7]

2. Pd-C,1-4 环已二烯,25℃,5 小时,收率 95% ~100%。[8]



3. 钯黑,比 Pd/C 活泼的一种催化剂。应用于裂解更稳定的脂肪族苄基醚。[8]

4. Na,*t*-BuOH,70 ~80℃,2 小时,78%。[10]



在这个例子中,正丁醇中的钠去保护两个芳基苄基醚,并还原一个与芳环共轭的双键,非共轭双键是稳定的。

5. $BF_3 \cdot Et_2O$,EtSH,25℃,40 分,收率 80% ~90%。[11] 加硫酸钠以防止存在于化合物中的二硫代缩醛的水解。用乙二硫醇替代乙硫醇,防止二硫戊环基团的断裂。

6. CF_3OSO_2 或 CH_3OSO_2F,$PhSCH_3$,CF_3CO_2H,0℃,30 分,收率 100%。[12] 苯硫基甲烷抑制苄基在酸催化下重排而形成 3-苄基酪氨酸的反应。对酸更稳定的 2,6-二氯苄基醚以类似方式去保护。

7. Me_3SiI,CH_3CN,25 ~50℃,收率 100%。[13] 用这种试剂可以选择性地去除保护基。因为一个氨基甲酸酯,$=NCOOMe_3$,25℃,6 分即可断裂;一个芳基苯基醚在 50℃,1 小时内以 100% 产率断裂,而无 3-苄基酪氨酸生成。在此时间内甲酯开始断裂。

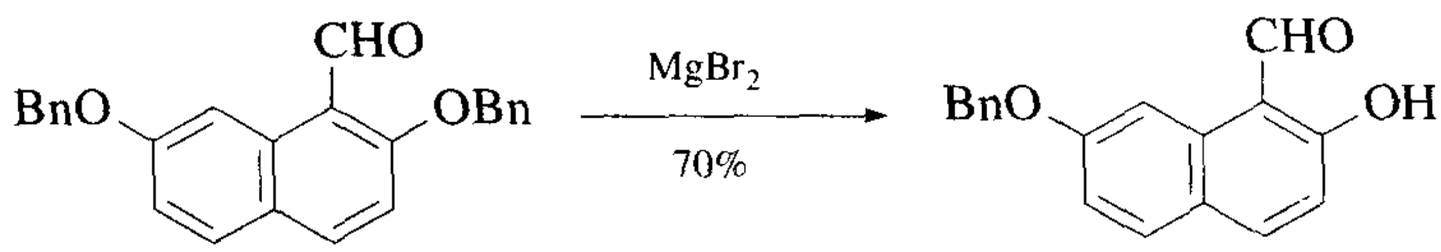
8. 儿茶酚溴化硼,CH_2Cl_2,收率 95%。[14]

9. NaI,$BF_3 \cdot EtO$,0℃,45 分,室温,15 分,收率 75% ~90%。[15]

10. CF_3CO_2H,$PhSCH_3$,25℃,3 小时。[16] 用二甲硫醚或苯甲醚为正离子清除剂并不有效,因为有副反应。丝氨酸和苏氨酸的苄基醚缓慢去保护(3 小时 30%,完全去保护 30 小时),五甲基苯的使用显然能增加邻苄基酪氨酸的去保护速率。[17]

11. PhNMe,$AlCl_3$,CH_2Cl_2,收率 78% ~91%。[18]

12. $MgBr_2$，苯，Ee_2O，回流，24 小时，收率 63% ~95%。[19]



13. 二甲基二氧环丙烷，丙酮，20℃，45 小时，收率 69%。[20]
14. 钙，氨，收率 95%。[21]
15. $SnBr_2$，AcBr，CH_2Cl_2，室温，5 ~24 小时，收率 76% ~86%。此条件适用于将苄基醚转化为乙酸酯，对烷基苄基醚也同样有效。[22]
16. $TiCl_3$，Mg，THF，回流，收率 28% ~96%。[23]
17. TFA，五甲基苯，此法适于在苄基保护的酪氨酸酸解时，最小程度地阻止 3-苯基酪氨酸的生成。[24]

1. For example, M. C. Venuti, B. E. Loe, G. H. Jones, and J. M. Young, *J. Med. Chem.*, **31**, 2132 (1988).
2. N. R. Kotecha, S. V. Ley, and S. Montégani, *Synlett*, 395 (1992).
3. W. L. Mendelson, M. Holmes, and J. Dougherty, *Synth. Commun.*, **26**, 593 (1996).
4. H. Schmidhammer and A. Brossi, *J. Org. Chem.*, **48**, 1469 (1983).
5. M. Selva, C. A. Margues, and P. Tundo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1889 (1995).
6. G. Büchi and S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 746 (1971).
7. A. F. Barrero, E. J. Alvarez-Manzaneda, and R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8101 (1997).
8. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
9. D. E. Thurston, V. S. Murty, D. R. Langley, and G. B. Jones, *Synthesis*, 81 (1990).
10. B. Loev and C. R. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6095 (1956).
11. K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **44**, 1661 (1979).
12. Y. Kiso, H. Isawa, K. Kitagawa, and T. Akita, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2562 (1978).
13. R. S. Lott, V. S. Chauhan, and C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1979).
14. P. F. King and S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1415 (1985).
15. Y. D. Vankar and C. T. Rao, *J. Chem. Res., Synop.*, 232 (1985).
16. Y. Kiso, K. Ukawa, S. Nakamura, K. Ito, and T. Akita, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 673 (1980).
17. H. Yoshino, Y. Tsuchiya, I. Saito, and M. Tsujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3438 (1987).
18. T. Akiyama, H. Hirofuji, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1321 (1991).
19. J. E. Baldwin and G. G. Haraldsson, *Acta. Chem. Scand., Ser. B*, **B40**, 400 (1986).

20. B. A. Marples, J. P. Muxworthy, and K. H. Baggaley, *Synlett*, 646 (1992).
21. J. R. Hwu, Y. S. Wein, and Y.-J. Leu, *J. Org. Chem.*, **61**, 1493 (1996).
22. T. Oriyama, M. Kimura, M. Oda, and G. Koga, *Synlett*, 437 (1993).
23. S. M. Kadam, S. K. Nayak, and A. Banerji, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5129 (1992).
24. H. Yoshino, M. Tsujii, M. Kodama, K. Komeda, N. Niikawa, T. Tanase, N. Asakawa, K. Nose, and K. Yamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1735 (1990).

2,6-二甲基苄基醚:

对氢解反应,2,6-二甲基苄基醚比苄基醚稳定得多。在 Pd/C,1atm H_2 下,2,6-二甲基苄基醚的半衰期为 15 小时,而苄基醚的半衰期约为 45 分钟,这种额外的稳定性,使得在二甲基苄基存在下能对叠氮,硝基和烯烃进行氢化反应。[1]

1. R. Davis and J. M. Muchowski, *Synthesis*, 987 (1982)。

4-甲氧基苄基醚:4-$CH_3OC_6H_4CH_2OAr$

保护

1. $MeOC_6H_4CH_2Cl$,$Bu_4N^+I^-$,K_2CO_3,丙酮,55℃,收率 96%。[1] NaI 可用来代替 $Bu_4N^+I^-$。[2]
2. $MeOC_6H_4CH_2Br$,(i-Pr)$_2$NEt,CH_2Cl_2,室温,收率 80%。[3]

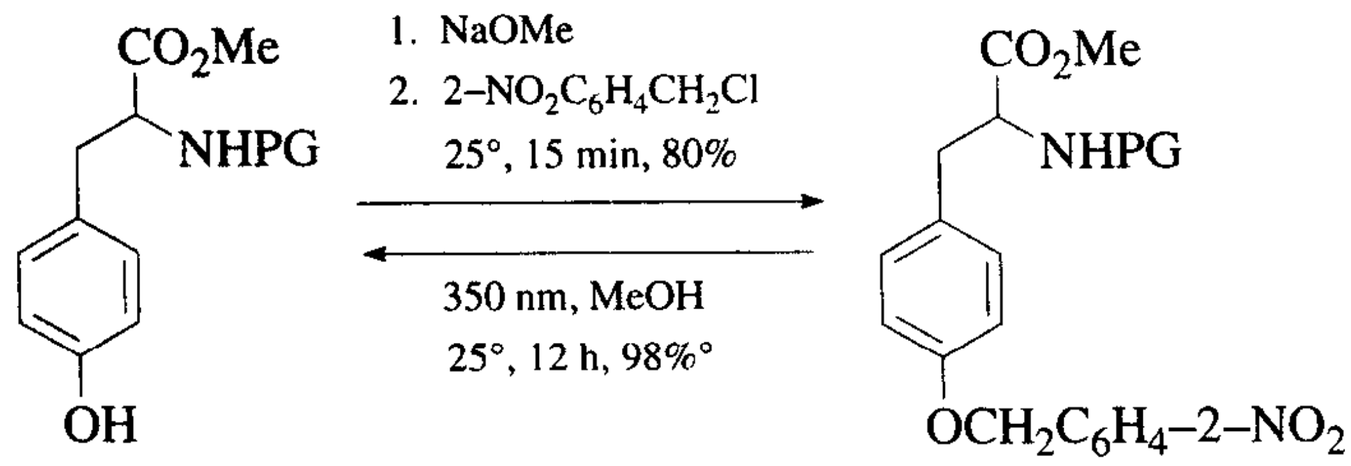
去保护

1. CF_3CO_2H,CH_2Cl_2,收率 85%。[1]
2. 樟脑磺酸,$(CH_3)_2C(OCH_3)_2$,室温。[3]
3. $BF_3 \cdot EtO$,$NaCNBH_3$,THF,回流,6 ~ 10 小时,收率 65% ~77%。[4]
4. 18-冠-6,甲苯,K,2 ~ 3 小时,收率 81% ~96%。[5]
5. 乙酸,90℃,收率 89% ~96%。[6] 苄基在此条件下不受影响。
6. DDQ,收率 35%。[7] DDQ 促进的酚 MPM 醚的断裂因过度氧化而复杂化,特别是富电子酚类化合物。
7. 5% Pd/C,H_2,吡啶存在下,MPM 基的氢解被抑制。[8]

1. J. D. White and J. C. Amedio, Jr., *J. Org. chem.*, **54**, 736 (1989).
2. I. A. Mcdonald, P. L. Nyce, M. J. Jung, and J. S. Sabol, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 887 (1991).

3. H. Nagaoka, G. Schmid, H. Iio, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 899 (1981).
4. A. Srikrishna, R. Viswajanani, J. A. Sattigeri, and D. Vijaykumar, *J. Org. Chem.*, **60**, 5961 (1995).
5. T. Ohsawa, K. Hatano, K. Kayoh, J. Kotabe, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5555 (1992).
6. K. J. Hodgetts and T. W. Wallace, *Synth. Commun.*, **24**, 1151 (1994).
7. O. P. Vig, S. S. Bari, A. Sharma, and M. A. Sattar, *Indian J. Chem., Sect. B*, **29B**, 284 (1990).
8. H. Sajiki, H. Kuno, and K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 399 (1997).

邻硝基苄基醚 o-$NO_2C_6H_4CH_2OAr$(表 4)



邻硝基苄基醚可以被光解反应去保护。在酪氨酸中,这可以避免使用酸催化断裂,从而避免生成3-苯基酪氨酸的反应。[1] (注意:这个不希望发生的反应可通过加入苯甲硫醚来抑制,见苄基醚去保护。)

1. B. Amit, e. Hazum, M. Fridkin, and A. Patchornik, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **9**, 91 (1977)

2,6-二氯苄基醚:$ArOCH_2C_6H_3-2,6-Cl_2$

该基团易于被由 CF_3SO_3H,$PhSCH_3$ 和 CF_3CO_2H 组成的混合物去保护。[1,2] 在一般用于保护酪酸羟基的苄基中,2,6-二氯代苄基在用 HF/苯甲醚断裂过程中,表现出不易在酪氨酸 3 位上发生烷基化问题。X-Try 在 HF/苯甲醚去保护的对比研究中对各种 X 基,产生的副反应有如下百分比排序:Bn,24.5; 2-ClBn, 9.8; 2,6-Cl_2Bn, 6.5; 环己基,1.5; t-Bu, <0.2; Cbz, 0.5; 2-BrCbz,0.2。[3]

3,4-二氯苄基醚:$3,4-Cl_2C_6H_3CH_2OAr$

与通常的苄基相比,拉电子氯原子对该基团给予了很大的酸稳定性,其可通过氢解反应断裂(Pd/C,H_2)。[4]

1. Y. Kiso, M. Satomi, K. Ukawa, and T. Akita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1063 (1980).
2. J. Deng, Y. Hamada, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2261 (1996).
3. J. P. Tam, W. F. Heath, and R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **21**, 57 (1983).
4. D. A. Evans, C. J. Dinsmore, D. A. Evrard, and K. M. DeVries, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6426 (1993).

4-(二甲胺基)羰基苄基醚:$(CH_3)_2NCOC_6H_4CH_2OAr$

该醚已用于保护酪氨酸的酚羟基。它对于 CF_3CO_2H 是稳定的(120 小时),但对 HBr/ACOH 却相反(在 16 小时内发生完全去保护)。它也可被氢解反应断裂(H_2,Pd/C)。[1]

1. V. S. Chauhan, S. J. Ratcliffe, and G. T. Young, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **15**, 96 (1980).

4-甲亚磺酰基苄基(Msib)醚:$CH_3S(O)C_6H_4CH_2OAr$

Msib 基用于保护酪氨酸,它可通过将亚砜还原成硫醚,继而用酸去保护。还原可用 DMF – SO_3/$HSCH_2CH_2SH$ 或 $Bu_4N^+ I^-$[1]或 $SiCl_4$/TFA。[2]

1. S. Futaki, T. Yagami, T. Taike, T. Ogawa, T. Akita, and K. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1165 (1990).
2. Y. Kiso, S. Tanaka, T. Kimura, H. Itoh, and K. Akaji, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3097 (1991).

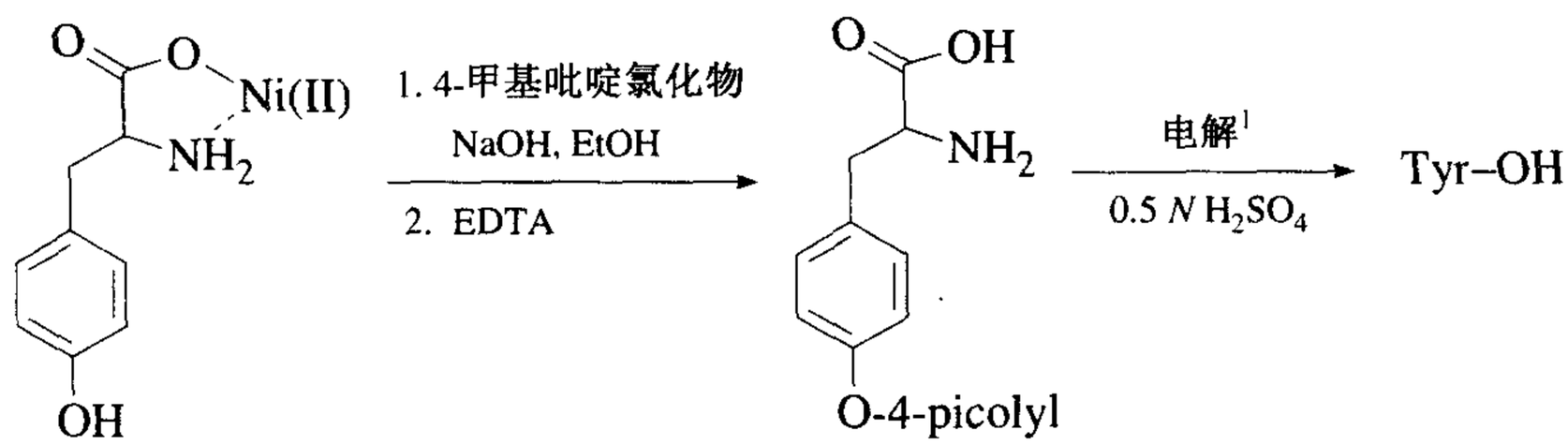
9-蒽甲基醚:$ArOCH_2$-9-anthryl(表 4)

9-蒽甲基醚由酚钠和 9-蒽甲基氯在 DMF 中制备,能用 CH_3SNa(DMF, 25℃,20 分钟,收率 85% ~99%)断裂。它们也能被 CF_3CO_2H/CH_2Cl_2 断裂(0℃,10 分钟,收率 100%)。它们对 CF_3CO_2H/二氧六环(25℃,1 小时)是稳定的。[1]

1. N. Kornblum and A. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 560 (1974).

4-吡啶甲基醚:$ArOCH_2$ -4-pridyl（表 4）

保护去保护[1~3]

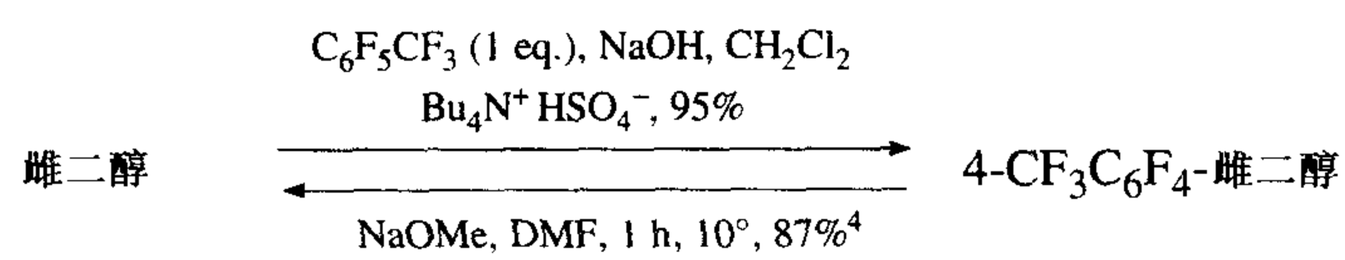


芳基-4-吡啶甲基醚对三氟乙酸是稳定的,后者经常用以断裂一个 *N*-叔丁氧羰基基团。[2]

1. A. Gosden, D. Stevenson, and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1123 (1972).
2. P. M. Scopes, K. B. Walshaw, M. Welford, and G. T. Young, *J. Chem. Soc.*, 782 (1965).

七氟代对甲苯基和四氟代-4-吡啶基醚:$ArOC_6F_4CF_3$,$ArOC_5F_4N$

保护/去保护[1~3]



如果用两当量的试剂,不但可以防止水解,而且酚羟基也可用 NaOMe 选择性断裂,在同样条件下,4-氟吡啶基衍生物可被采用。已有关于该研究方法的综述。[5]

1. M. Jarman and R. McCague, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 125 (1984).
2. M. Jarman and R. McCague, *J. Chem. Res., Synop.*, 114 (1985).
3. J. J. Deadman, R. McCague, and M. Jarman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2413 (1991).
4. S. Singh and R. A. Magarian, *Chem. Lett.*, 1821 (1994).
5. M. Jarman *J. Fluorine Chem.*, **42**, 3 (1989).

硅醚

芳基和烷基三甲基硅醚通常能在甲醇水溶液中回流加以断裂，很适合于那些对酸、碱敏感的底物。这类醚对 Grignard 和 Witting 反应是稳定的，并可以用氢化锂铝在 -15℃条件下还原。去掉芳基叔丁基二甲基硅醚和其它空间体积大的硅醚，需用酸或氟化物离子催化水解。增加空间基团也可以增进它们对一系列苛刻条件的稳定性。关于选择性地去除烷基硅醚的优秀综述已经发表。[1]

1. T. D. Nelson and R. d. Crouch. *Synthesis*, 1031 (1996).

三甲基硅(TMS)醚：$ArOSi(CH_3)_3$

保护

1. Me_3SiCl，吡啶，30℃ ~35℃，12 小时，收率满意。[1]
2. $(Me_3Si)_2NH$，催化剂浓 H_2SO_4，回流，2 小时，收率 97%。[2]
3. 对于酚衍生物，大量的硅烷基化试剂已被描述，但在所有试剂中，上述两种是最常用的。[3]

去保护

三甲基硅醚易被氟离子，中等强度的酸或碱去保护。若 TMS 衍生物有空间位阻，使它变得不太容易断裂，酚的 TMS 醚可在烷基 TMS 醚存在下断裂[Dowex 1-x8(HO^-)，乙醇，室温，6 小时，收率 78%]。[4]

1. Cl. Moreau, F. Roessac, and J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, 3527 (1970).
2. S. A. Barker and R. L. Settine, *Org. Prep. Proced. Int.*, **11**, 87 (1979).
3. G. van Look, G. Simchen, and J. Heberle, *Silylating Agents*, Fluka Chemie, AG, 1995.
4. Y. Kawazoe, M. Nomura, Y. Kondo, and K. Kohda, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4307 (1987).

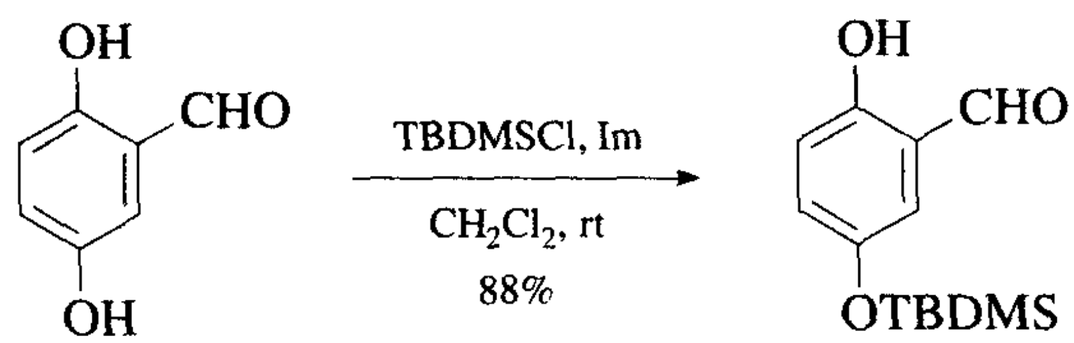
叔丁基二甲基硅(TBDMS)醚：$ArOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$(表 4)

TBDMS 醚的保护与去保护的许多方法和醇相似，故醇的保护部分应加以查阅探讨。

保护

1. t-$BuMe_2SiCl$，DMF，咪唑，25℃，3 小时，收率 96%。[1,2]

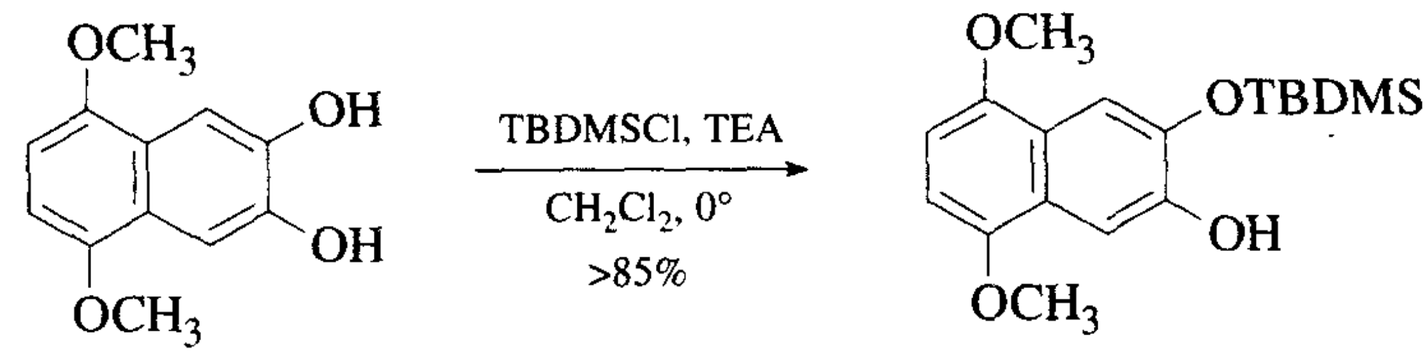
2.



Ref. 3

3. t-$BuMe_2SiOH$, Ph_3P, DEAD, 收率 86%。在此条件下，标准的硅醚生成法是不适用的。[4]

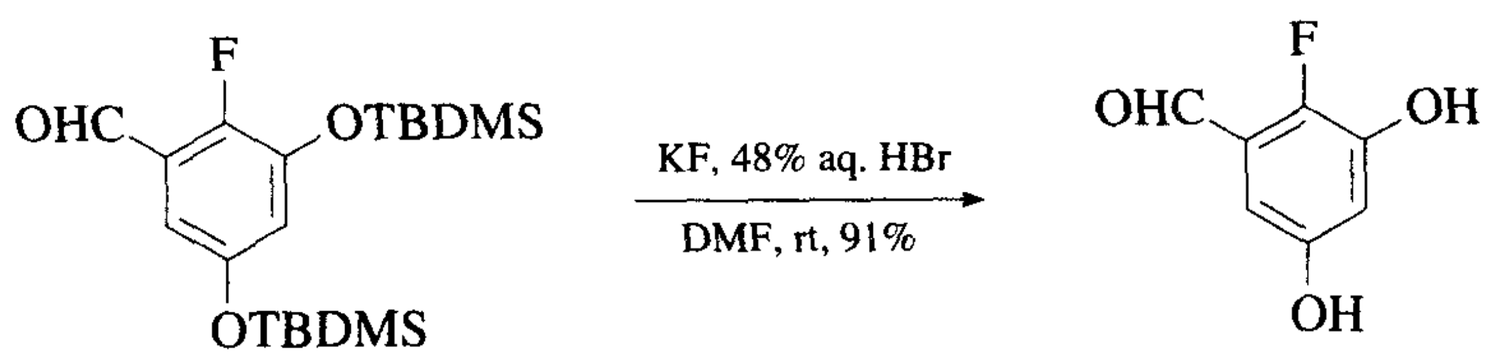
4.



Ref. 5

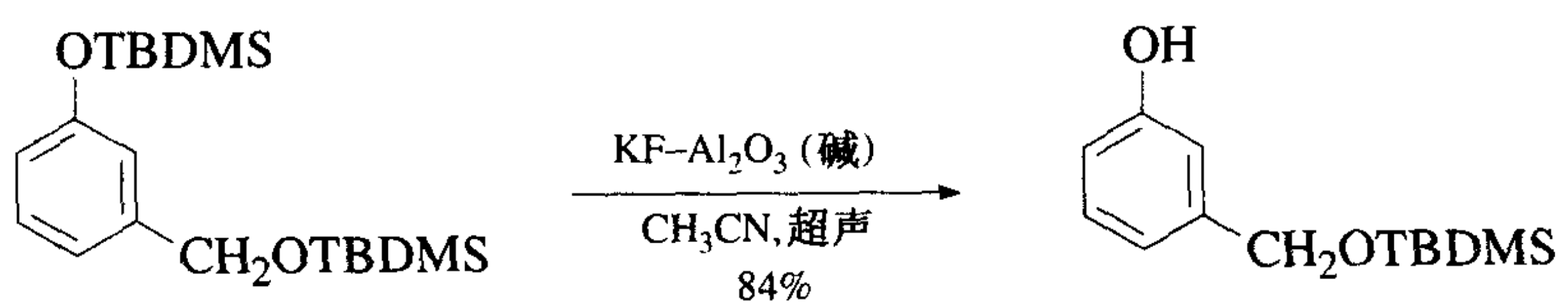
去保护

1. 0.1*M*HF, 0.1*M* NaF, pH 5, THF, 25℃, 2 天，收率 77%。[1] 在这个底物中，用一个常用试剂正丁基氟化铵来断裂叔丁基二甲基硅醚得到一个混合产物。[6]
2. KF, 48% HBr 水溶液, DMF, 室温，收率 91%。[7]



$Bu_4N^+ F^-$ 的使用导致该底物分解。

3.



Ref. 8

4. $PdCl_2(CH_3CN)_2$, 丙酮水溶液, 75℃, 收率 10% ~96%。[9]
5. $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 室温, 8 小时。[10]
6. K_2CO_3, Kriptofix 222, CH_3CN, 55℃, 2 小时，收率 70% ~95%。[11-12] 酚的硅基醚可选择性地被断裂，但当用 TsOH 或 $BF_3 \cdot Et_2O$ 时，烷基 TBDMS 基优于酚的衍生物发生断裂。

7. Amberlite IRA-400 氟化物形成，CH_2Cl_2 或 DMF；然后用盐酸水溶液稀释收率 80% ~90%。[13]

表 1. 硅基化甲酚对水解的敏感性

底物	半衰期($t_{1/2}$)25℃	
	酸水解 1% HCl 在甲醇中	碱水解 5% NaOH，在甲醇中
p-$MeC_6H_4OSiEt_3$	≤1[a]	≤1[a]
p-MeC_6H_4OSi-i-$BuMe_2$	≤1[a]	≤1[a]
p-MeC_6H_4OSi-t-$BuMe_2$	273	3.5
p-MeC_6H_4OSi-t-$BuPh_2$	100(h)	6.5
p-MeC_6H_4OSi-i-Pr_3	100(h)	188

a：由采样方法决定最小半衰期为 1 分钟。

1. P. M. Kendall, J. V. Johnson, and C. E. Cook, *J. Org. Chem.*, **44**, 1421 (1979).
2. R. C. Ronald, J. M. Lansinger, T. S. Lillie, and C. J. Wheeler, *J. Org. Chem.*, **47**, 2541 (1982).
3. A. Liu, K. Dillon, R. M. Campbell, D. C. Cox, and D. M. Huryn, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3785 (1996).
4. D. L. J. Clive and D. Kellner, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7159 (1991).
5. A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **61**, 4876 (1996).
6. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
7. A. K. Sinhababu, M. Kawase, and R. T. Borchardt, *Synthesis*, 710 (1988).
8. E. A. Schmittling and J. S. Sawyer, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7207 (1991).
9. N. S. Wilson and B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 153 (1996).
10. S. Mabic and J.-P. Lepoittevin, *Synlett*, 851 (1994).
11. C. Prakash, S. Saleh, and I. A. Blair, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7565 (1994).
12. N. S. Wilson and B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 187 (1997).
13. B. P. Bandgar, S. D. Unde, D. S. Unde, V. H. Kulkarni, and S. V. Patil, *Indian J. Chem., Sect. B*, **33B**, 782 (1994).
14. J. S. Davies, C. L. Higginbotham, E. J. Tremeer, C. Brown, and R. C. Treadgold, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3043 (1992).

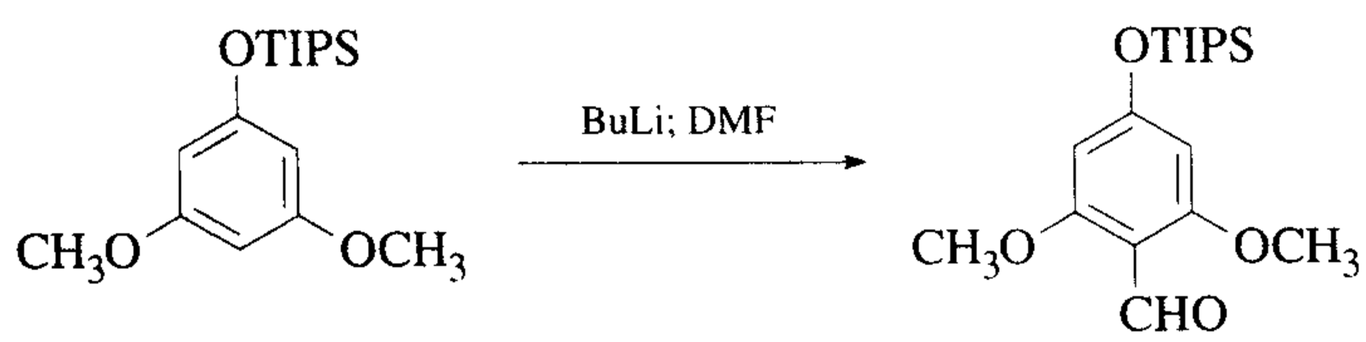
叔丁基二苯基硅(TBDPS)醚：$(CN_3)_3C(C_6H_5)_2SiOR$

TBDPS 醚已用于邻苯二酚(TBDPSCl，Im，DMF，5 小时，收率 83%[1])的一元保护或简单酚的保护，它可用 $Bu_4N^+F^-$(THF，收率 94%[2])来断裂。

1. J. C. Kim and W.-W. Park, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 479 (1994).
2. A. B. Smith, III, J. Barbosa, W. Wong, and J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8316 (1996).

三异丙基硅基(TIPS)醚:$[(CH_3)_2CH]_3SiOR$

由 TIPSCl(DMF、咪唑,收率 92%)引入的 TIPS 基团有一定体积,导致金属化远离硅基,例如:



1. J. J. Landi, Jr., and K. Ramig, *Synth. Commun.*, **21**, 167 (1991).

酯

由酚和酰氯或酸酐制备的芳基酯在碱存在下易通过皂化反应去保护。一般情况下,它们比相应的醚易去保护,这就允许有选择性地去掉酚酯。9-芴基羧酸酯和 9-呫吨基羧酸酯也易于光解断裂。为选择性地消除,也研究了很多碳酸酯,芳基苄基碳酸酯可通过氢解断裂;芳基 2,2,2-三氯乙基碳酸酯被 Zn/THF – H_2O 断裂,缺电子的酚酯对醇和胺是好的酰化试剂。

甲酸芳酯:HCO_2Ar

苯酚中的甲酸酯极少生成,但能从苯酚、甲酸和 DDC 制备,收率 94% ~ 99%。甲酸酯对碱或对亲核性强的试剂不太稳定。[1]

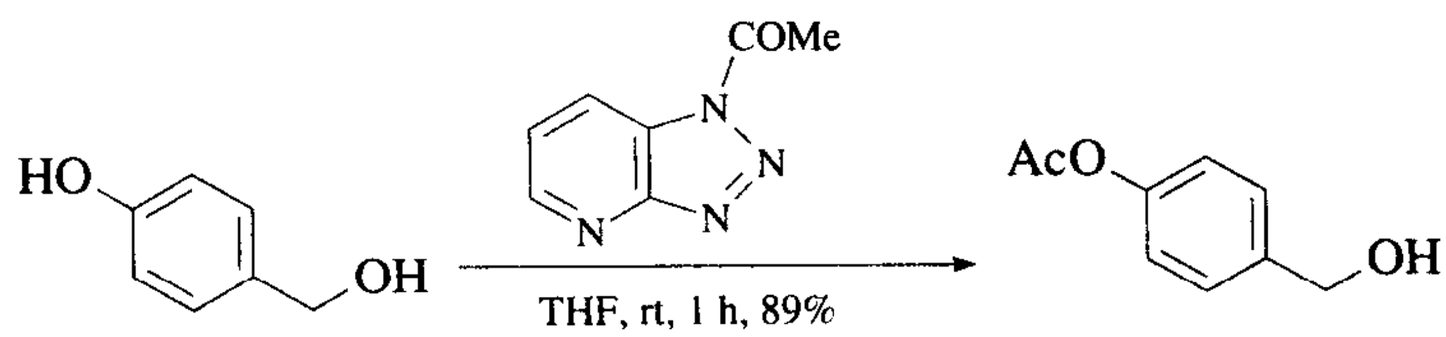
1. J. Huang and H. K. Hall, Jr., *J. Chem. Res.*, *Synop.*, 292 (1991).

乙酸芳酯:$ArOCOCH_3$(表 4)

保护

1. AcCl,NaOH,二氧六环,Bu_4N^+ HSO_4^-,25℃,30 分,收率 90%。[1] 用四正丁基铵硫酸氢盐为相转移催化剂,对有空间位阻酚的酰化是有效的,并在有脂肪族仲醇存在下可选择性酰化苯酚。

2. 1-乙酰基-ν-三氮唑并[4,5-*b*]吡啶,THF,1*N* NaOH,30 分钟。[2]



此法对选择性地引入一个苯甲酸酯同样是有效的。

3. IPA,NaOH,Ac_2O,pH 7.8。在其它醇存在下,苯酚被选择性地酯化。[3] 作者指出在胺存在下,用乙酐和 Amberlyst15 树脂,醇能被酰化。
4. 染色细菌粘胶脂肪酶,环己烷,乙酸乙烯酯,THF,40℃。[4]

去保护

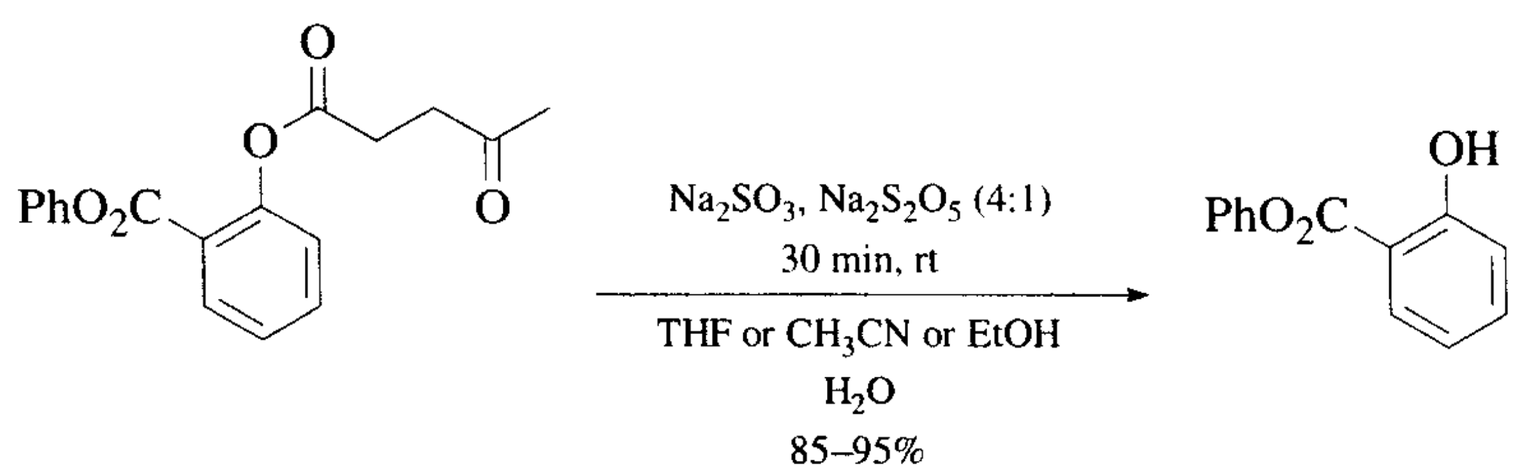
1. $NaHCO_3$/甲醇水溶液,25℃,0.75 小时,收率 94%。[5]
2. 3*N* HCl,丙酮,回流,2 小时。[6]
3. 氨水,0℃,48 小时。[6]
4. $NaBH_4$,$HO(CH_2)_2OH$,40℃,18 小时,收率 87%。[7] 如果没有能被氢化锂铝这种强还原剂进攻的其它基团存在,锂铝氢能有效地去保护酯。[8]
5. $NaBH_4$,LiCl,二甘醇二甲醚,一个二酰化的胍在此条件下,是不能被去酰化的,而通常用于乙酸酯水解的碱性条件却可导致胍的去酰基化。[9]
6. Sm,I_2,EtOH,收率 82% ~100%。其它醇的酯可类似地去酰基化。[10] 通常在乙酸烷基酯存在下,下列条件可选择性地除去乙酸酚酯:
7. TsOH,SiO_2,甲苯,80℃,6 ~40 小时,收率 79% ~100%。[11]
8. $(NH_2)_2C=NH$,MeOH,50℃,收率 95%。[12]
9. $Me_2NCH_2C(O)N(OH)Me$,MeOH 或 THF/H_2O,收率 84%。[13]
10. Zn,MeOH,收率 91% ~100%。[14]
11. 中性铝(Al_2O_3),微波,收率 82% ~96%。[15]
12. Bi(Ⅲ)-扁桃酸盐,DMSO,80℃ ~125℃,收率 44% ~96%。具有强吸电子基团的乙酸酚酯可被快速水解。[16]
13. 猪胰脂肪酶,28℃ ~30℃,收率 95%。[17]
14. *Canida cylindracea*,脂肪酶,BuOH,己烷,3 小时,25℃,收率 40% ~100%。[18]

1. V. O. Illi, *Tetrahedron Lett.*, 2431 (1979).
2. M. P. Paradisi, G. P. Zecchini, and I. Torrini, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5029 (1986).
3. V. Srivastava, A. Tandon, and S. Ray, *Synth. Commun.*, **22**, 2703 (1992).

4. G. Nicolosi, M. Piattelli, and C. Sanfilippo, *Tetrahedron*, **48**, 2477 (1992).
5. For example, see G. Büchi and S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 746 (1971).
6. E. Haslam, G. K. Makinson, M. O. Naumann, and J. Cunningham, *J. Chem. Soc.*, 2137 (1964).
7. J. Quick and J. K. Crelling, *J. Org. Chem.*, **43**, 155 (1978).
8. H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg, and O. Isler, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 650 (1963).
9. D. Huber, G. Leclerc, and G. Andermann, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5731 (1986).
10. R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, and K. Yanada, *Synlett*, 1261 (1995).
11. G. Blay, M. L. Cardona, M. B. Garcia, and J. P. Pedro, *Synthesis*, 438 (1989).
12. N. Kunesch, C. Miet, and J. Poisson, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3569 (1987).
13. M. Ono and I. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 207 (1989).
14. A. G. González, Z. D. Jorge, H. L. Dorta, and F. R. Luis, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 335 (1981).
15. R. S. Varma, M. Varma, and A. K. Chatterjee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 999 (1993).
16. V. Le Boisselier, M. Postel, and E. Duñch, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2981 (1997).
17. V. S. Parmar, A. Kumar, K. S. Bisht, S. Mukherjee, A. K. Prasad, S. K. Sharma, J. Wengel, and C. E. Olsen, *Tetrahedron*, **53**, 2163 (1997).
18. G. Pedrocchi-Fantoni and S. Servi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1029 (1992).

乙酰丙酸芳酯：$CH_3COCH_2CH_2CO_2Ar$

去保护[1]

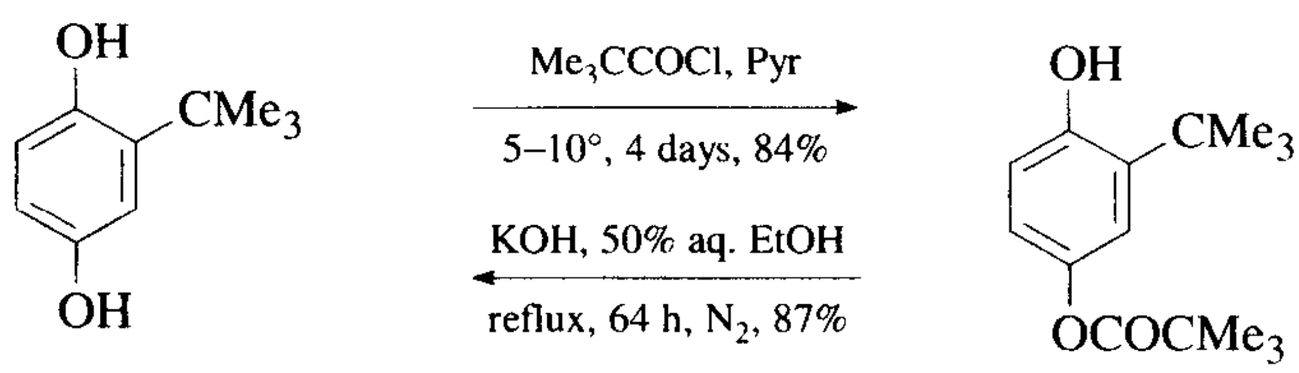


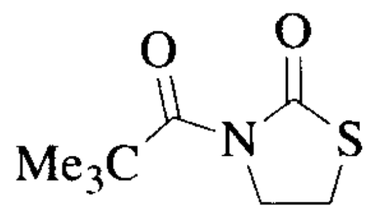
1. M. Ono and I. Itoh, *Chem. Lett.*, 585 (1988).

新戊酸芳酯：(**ArOPv**) $(CH_3)_3CCO_2Ar$（表 4）

保护/去保护[1]

1. 三乙基乙酰氯选择性地与空间位阻小的酚基反应。



2. 

NaOH,THF,99%。[2] 此法适合在苯胺存在下酯化苯酚。在无碱条件下,噻唑酮和羟基苯胺反应时,只有氮被衍生成一个新戊酸酰胺。[3]

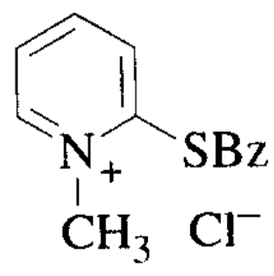
1. L. K. T. Lam and K. Farhat, *Org. Prep. Proced. Int.*, **10**, 79 (1978).
2. K. C. Nicolaou and W.-M. Dai, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8908 (1992).
3. W.-M. Dai, Y. K. Cheung, K. W. Tang, P. Y. Choi, and S. L. Chung, *Tetrahedron*, **51**, 12263 (1995).

苯甲酸芳酯:$ArOCOC_6H_5$(表 4)

对 K_2CO_3/Me_2SO_4 烷基化条件稳定的苯甲酸芳酯,可用较强的碱水解去保护(KOH)[1]。它们对无水 HCl 是稳定的,[2] 但可被盐酸断裂。[3]

保护

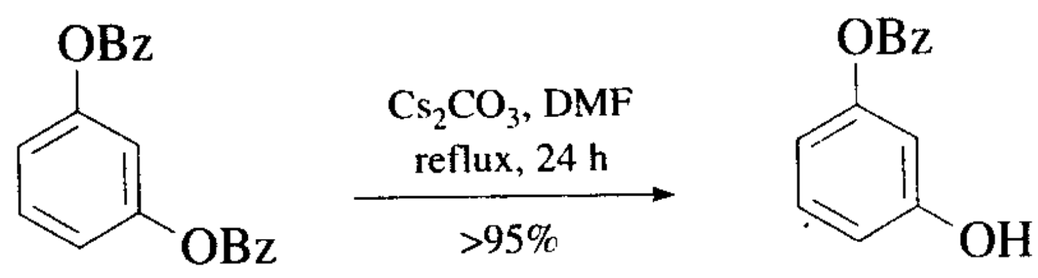
1. $(ClCO)_2$,Me_2NCHO,PhCOOH;吡啶,20℃,2 小时,收率 90%。[4]

2. 

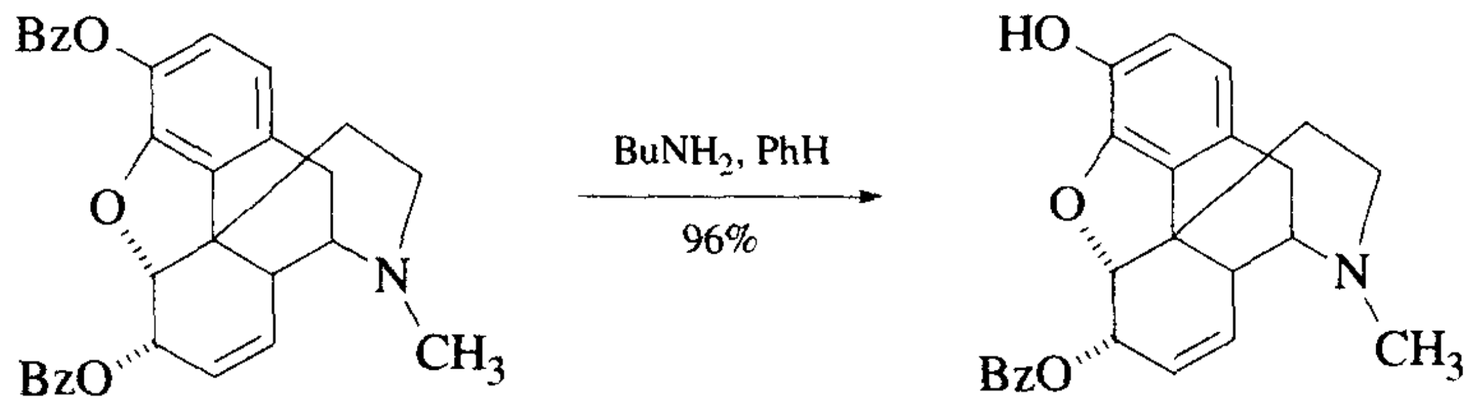
,$NaHCO_3$ 水溶液或 NaOH 水溶液,收率 80%。[5] 在有水条件下,该试剂生成苯甲酸芳酯。(它也可以酰化胺和羧酸)。
3. 对称二羟基的芳基化合物的单酯化可通过和以聚合物为载体的苯甲酰氯反应来完成(吡啶,苯,回流 15 小时),并生成以聚合物为载体的苯甲酸酯,碱性水解(0.5*M* NaOH,二氧六环,H_2O,25℃,20 小时或 60℃,3 小时)[6] 后,可用重氮甲烷烷基化,生成一个单甲醚。
4. $Fe_2(SO_4)_3-SiO_2$,苯甲酸甲酯,收率 97%。[7]

去保护

1. 在无水条件下,$CsCO_3$ 或 $Cs(HCO_3)_2$ 定量去保护一个二苯甲酸酯或二乙酸芳酯,到单酯。用 K_2CO_3 收率相当低。[8]



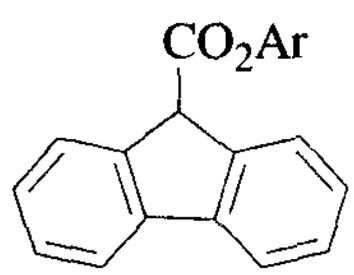
2. $BuNH_2$，苯，室温，1～24 小时，收率 >85%。[9] 一般情况下，该法对酚酯有选择性。



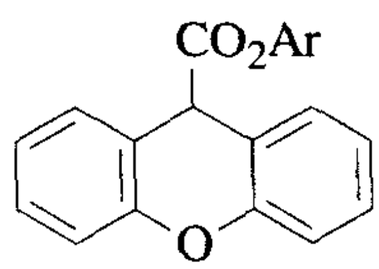
3. 儿茶酚溴化硼，CH_2Cl_2（催化剂：$BF_3 \cdot Et_2O$），25℃，0.25 小时，收率 71%。[10]

1. M. Gates, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 228 (1950).
2. D. D. Pratt and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1577 (1922).
3. A. Robertson and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1710 (1927).
4. P. A. Stadler, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1675 (1978).
5. M. Yamada, Y. Watabe, T. Sakakibara, and R. Sudoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 179 (1979).
6. C. C. Leznoff and D. M. Dixit, *Can. J. Chem.*, **55**, 3351 (1977).
7. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 172 (1990).
8. H. E. Zaugg, *J. Org. Chem.*, **41**, 3419 (1976).
9. K. H. Bell, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2263 (1986).
10. P. F. King and S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1415 (1985).

9-芴基甲酸芳酯（表 4）



9-芴基甲酸芳酯（适于光解断裂）由酚和酰氯（9-芴甲基酰氯，吡啶，C_6H_6，25℃，1 小时，收率 65%）制备。通过光解断裂（$h\nu$，Et_2O，回流，4 小时，收率 60%）。相应的**9-氧杂蒽甲酸芳酯 i** 可用相同的方法合成和断裂。[1]



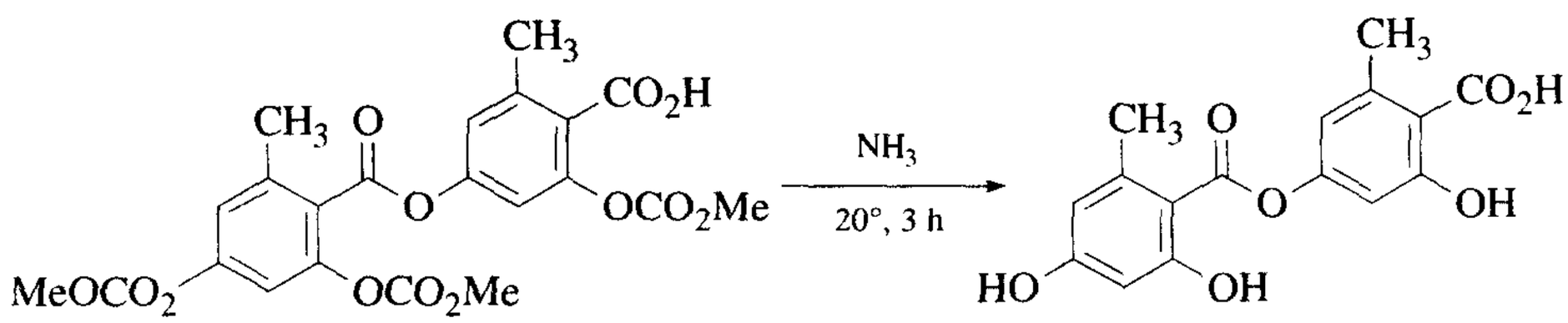
i

1. D. H. R. Barton, Y. L. Chow, A. Cox, and G. W. Kirby, *J. Chem. Soc.*, 3571 (1965).

碳酸酯

碳酸芳基甲基酯：$ArOCO_2CH_3$（表 4）

在早期合成中，由酚和氯甲酸甲酯反应制备的碳酸甲酯可被选择性地在苯酯存在下去保护。[1]



最近，碳酸乙酯可通过在乙酸中回流 6 小时加以去保护。[2]

1. E. Fischer and H. O. L. Fischer, *Ber.*, **46**, 1138 (1913).
2. E. Haslam, R. D. Haworth, and G. K. Makinson, *J. Chem. Soc.*, 5153 (1961).

碳酸-1-金刚烷酯（Adoc－OAr）

碳酸金刚烷酯可由 $Adoc_2CO_3$ 制备（DMAP，CH_3CN，收率 >79%）。[1] 或在缺电子酚存在下，由氟代甲酸酯（THF，吡啶，收率 54% ~95%）[2] 来制备。对 TFA，它比氨基甲酸金刚烷酯稍稳定。

1. B. Nyasse and U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand.*, **47**, 374 (1993).
2. I. Niculescu-Duvaz and C. J. Springer, *J. Chem. Res., Synop.*, 242 (1994).

碳酸叔丁酯（BOC-OAr）：$(CH_3)_3COCO_2Ar$

酚的 BOC 衍生物可用相转移法（BOC_2O，Bu_4N^+ HSO_4^-，或 18-冠-6，NaOH，CH_2Cl_2，收率 80%）[1] 或用 BOC_2O 和 DMAP 作催化剂（收率 79% ~100%）[2] 直接酰化制备。去保护可通过在二氧六环中用 3*N* HCl 回流碳酸酯的混合物来达到。去保护中使用 TFA 常导致酚的叔丁基化反应。[2]

1. F. Houlihan, F. Bouchard, J. M. J. Frechet, and C. G. Willson, *Can. J. Chem.*, **63**, 153 (1985).
2. M. M. Hansen and J. R. Riggs, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2705 (1998).

碳酸-4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz－OAr):$CH_3S(O)C_6H_4CH_2OCO_2Ar$

酪氨酸-1/2Cu,用碳酸4-甲硫基苄基,4′-硝基苯基酯来保护($NaHCO_3$,DMF,H_2O),铜保护除去后,继之以BOC保护氮给出一个全保护的酪氨酸,其硫醚用$NaBrO_3 \cdot 3H_2O$氧化后生成对酸稳定的Msz保护的酪氨酸。去保护可用$SiCl_4$/TFA还原酸解实现。[1]

1. Y. Kiso, S. Tanaka, T. Kimura, H. Itoh, and K. Akaji, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3099 (1991).

碳酸-2,4-二甲基-3-戊基酯(DOC－OAr):$(i\text{-Pr})_2HCOCO_2Ar$

用于保护酪氨酸中酚羟基的DOC基可由氯甲酸酯引入(DIPEA,CH_3CN),与只有30秒半衰期的2-BrZ(2-BrCbz)相比,它在20%吡啶/DMF中的半衰期为8小时,2-BrZ基比DOC基对酸稍稳定。DOC基可被HF完全断裂。[1]

1. K. Rosenthal, A. Karlström, and A. Undén, *Tetrhedron Lett.*, **38**, 1075 (1997)

碳酸芳基2,2,2-三氯乙基酯:$ArOCOOCH_2CCl_3$(表4)

保护

1. Cl_3CCH_2OCOCl,吡啶或NaOH水溶液,25℃,12小时。[1]

去保护

1. Zn,HOAc, 25℃, 1~3小时,或Zn,CH_3OH,加热,数分钟。[1]
2. Zn,THF/H_2O,pH 4.2, 25℃,4小时,[2] 作者认为用此法选择性去保护是可能的,因为在pH 4.2, 25℃,2,2,2-三氯乙酯在10分钟内被断裂,氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯在30分钟内被断裂。而由雌甾酮和酰氯反应,收率为87%得到的雌甾酮碳酸-2,2,2-三氯乙酯4小时被断裂,产率97%。

1. T. B. Windholz and D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.*, 2555 (1967).
2. G. Just and K. Grozinger, *Synthesis*, 457 (1976).

碳酸芳基乙烯基酯:$ArOCO_2CH=CH_2$

保护

1. $CH_2=CHOCOCl$,吡啶,收率95%。[1]

去保护

1. Na_2CO_3,温热,二氧六环水溶液,收率 96%,可以选择性保护芳基上的 -OH 基和胺上的 $-NH_2$ 基。途径是让这些化合物与氯甲酸乙烯酯反应,氨基甲酸乙烯酯($RR'NCO_2CH=CH_2$)对断裂碳酸乙烯酯的碱性条件(Na_2CO_3)是稳定的。相反,碳酸乙烯酯对断裂氨基甲酸乙烯酯的酸性条件($HBr/CH_3OH/CH_2Cl_2$)却是稳定的。碳酸乙烯酯在酸性较强条件下被断裂:2*N* 无水 HCl/二氧六环,25℃,3 小时,收率 10%;HBF_4,25℃,12 小时,收率 30%;2*N* HCl/CH_3OH-H_2O(4:1),60℃,8 小时,收率 100%。[1]

1. R. A. Olofon and R. C. Schnur, *Tetrahedron Lett.*, 1571 (1977).

碳酸芳基苄基醚:$ArOCOOCH_2C_6H_5$(表 4)

保护

1. $PhCH_2OCOCl$,吡啶,CH_2Cl_2,THF。[1]

去保护

1. H_2,Pd/C,EtOH,20℃。[1]

碳酸邻溴苄基酯已被发展用于固相法肽的合成,碳酸芳基邻溴代苄基酯对可促使氨基甲酸叔丁酯断裂的酸性条件(CF_3CO_2H)是稳定的。用 HF(0℃,1 分钟)可定量地断裂邻溴代衍生物。[2]

1. M. Kuhn and A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 948 (1969).
2. D. Yamashiro and C. H. Li, *J. Org. Chem.*, **38**, 591 (1973).

氨基甲酸芳酯: ArOCONHR

保护

1. RNCO(R = Ph, *i*-Bu),60℃,2 小时,收率 65% ~85%。[1]

去保护

1. 2*N*NaOH,20℃,2 小时,收率 78%。[1]
2. $H_2NNH_2 \cdot H_2O$,DMF,20℃,3 小时,收率 59% ~87%。[1]

1. G. F. Jäger, R. Geiger nad W. Siedel, *Chem. Ber.*, **101**, 2762 (1968).

次膦酸酯

二甲基次膦酸酯(Dmp-OAr):$(CH_3)_2P(O)OAr$

保护

1. $Me_2P(O)Cl$, Et_3N, $CHCl_3$, 收率 76%。[1] 在肽合成中, Dmp 基用于保护酪氨酸, 它对 1*M*HCl/MeOH, 1*M*HCl/AcOH, CF_3CO_2H, HBr/AcOH 和 H_2, Pd/C是稳定的。

去保护

Dmp 基能被下列试剂断裂:液态 HF(0℃,1 小时);1*M* Et_3N/MeOH(室温 7 小时);0.1*M* NaOH(室温 <5 分);5% $NaHCO_3$ 水溶液(室温 5 小时);20% 肼/MeOH(室温 <5 分);50% 吡啶/DMF(室温 6 小时);$Bu_4N^+ F^-$(室温 <5 分)。[1]

二甲基硫代次膦酸酯(Mpt-OAr):$(CH_3)_2P(S)OAr$

保护

1. MptCl, CH_2Cl_2, Et_3N, 收率 66%。[2]

去保护

1. *O*-Mpt 基在酸性条件(HBr/AcOH, CF_3CO_2H, 1*M* HCl/AcOH)下相当稳定, 但在碱性条件(1*M* NaOH/MeOH, 5 分; 1*M* Et_3N/MeOH, 回流, 12 小时)下可被缓慢地断裂。相反, *N*-Mpt 基易于用酸(CF_3COOH, 6 分; 1*M* HCl/AcOH, 15 分; HBr/AcOH, 5 分)断裂, 而不是用碱断裂。在肽合成中, Mpt 基用于保护酪氨酸。[2] Mpt 基用 $AgNO_3$ 水溶液或 $Hg(OAc)_2$ 水溶液或氟离子去除。[4]

二苯基硫代次膦酸酯(Dpt-OAr):$(C_6H_5)_2P(S)OAr$

用于保护色氨酸的二苯基硫代次膦酸酯可用 $Bu_4N^+ F^-$-$3H_2O$/DMF 去除。[5]

1. M. Ueki, Y. Sano, I. Sori, K. Shinozaki, H. Oyamada, and S. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4181 (1986).
2. M. Ueki and T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 204 (1982).
3. M. Ueki and K. Shinozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1187 (1983).
4. M. Ueki and K. Shinozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2156 (1984).
5. Y. Kiso, T. Kimura, Y. Fujiwara, M. Shimokura, and A. Nishitani, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 5024 (1988).

磺酸酯

硫酸甲基芳基酯或甲苯磺酸酯对氢化锂铝还原反应、芳香环硝化的酸性条件(HNO_3/HOAc)[1] 及对 Ullmann 的高温反应(200℃ ~ 250℃)都是稳定的。在吡啶或 NaOH 水溶液中由磺酰氯和苯酚反应生成的芳基磺酸酯可用 NaOH 水溶液温热断裂。[2]

1. E. M. Kampouris, *J. Chem. Soc.*, 2651 (1965).
2. F. G. Bordwell and P. J. Boutan, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 717 (1957).

甲磺酸芳酯:$ArOSO_2CH_3$(表 4)

在 decinine 的合成中,酚可以甲磺酸酯的形式加以保护,其在 Ullmann 偶联反应和在以 $Ca(OH)_2$ 为催化剂进行的胺和醛之间的缩合反应中是稳定的。甲磺酸芳酯可用温热的 NaOH 溶液断裂。[1,2]

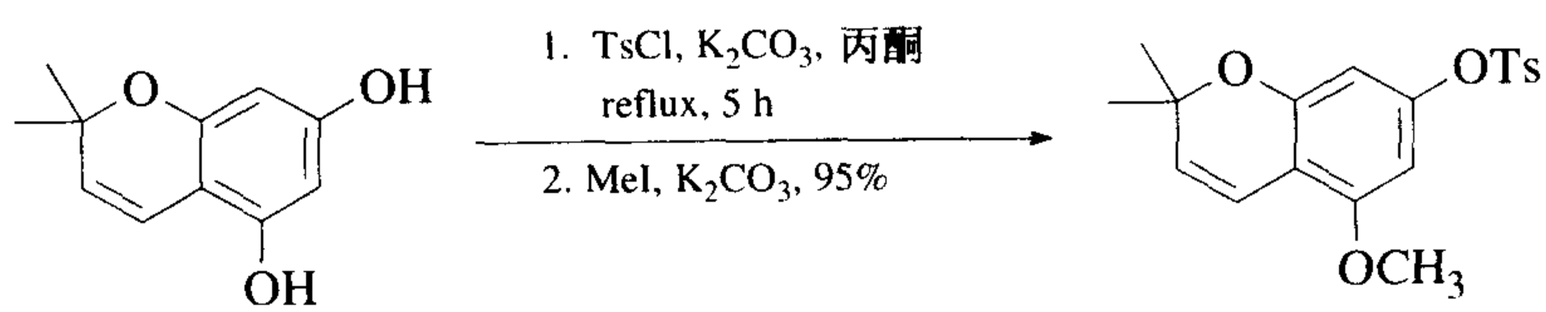
甲磺酸芳酯可用苯基锂或溴化苯基镁断裂成苯酚。[3] 在液氨中可用钠还原成芳香碳氢化合物。[4]

1. I. Lantos and B. Loev, *Tetrahedron Lett.*, 2011 (1975).
2. J. E. Rice, N. Hussain, and E. J. LaVoie, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **24**, 1043 (1987).
3. J. E. Baldwin, D. H. R. Barton, I. Dainis, and J. L. C. Pereira, *J. Chem. Soc. C*, 2283 (1968).
4. G. W. Kenner and N. R. Williams, *J. Chem. Soc.*, 522 (1955).

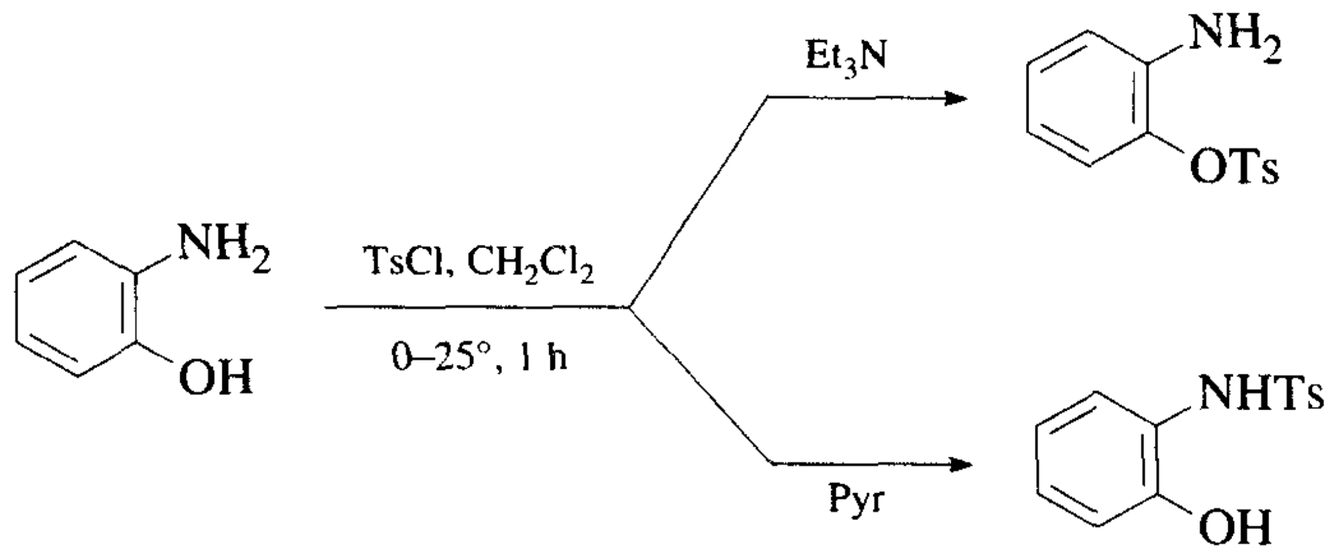
对甲苯磺酸芳酯:$ArOSO_2C_6H_4-p\text{-}CH_3$

保护

1.

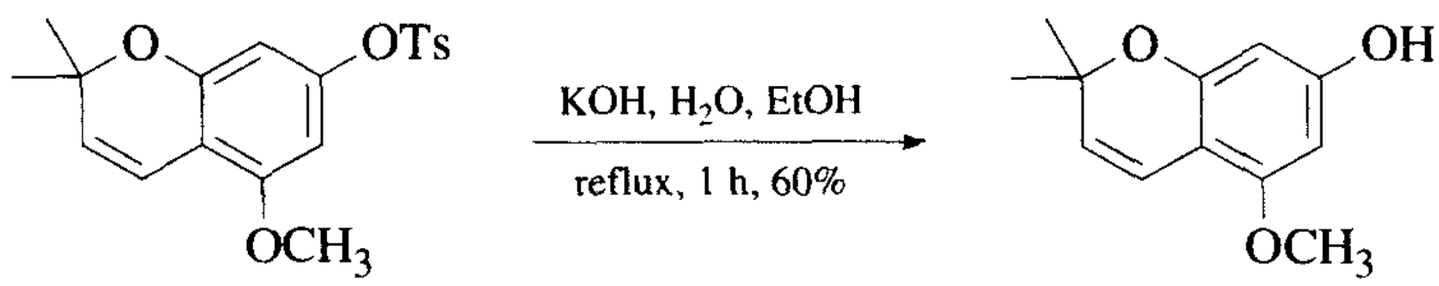


2. 邻氨基苯酚可以磺酸酯或磺酰胺的形式被选择性保护。[2]



去保护[1]

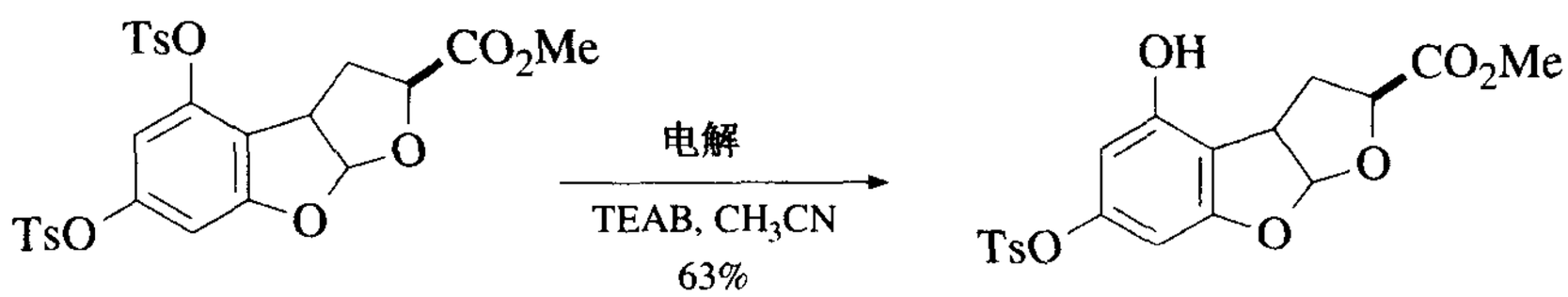
1.



甲苯磺酸芳酯对氢化锂铝(Et_2O, 回流, 4 小时)和对甲苯磺酸($C_6H_5CH_3$, 回流, 15 分)是稳定的。

2. 电解:Hg 阳极, Pt 阴极, DMF, O_2, 环己烯, $Bu_4N^+ Br^-$, 收率 62%。[3]

3.

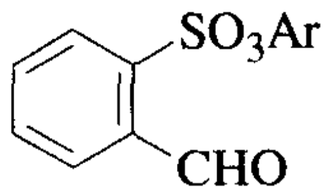


Ref. 4

4. Na(Hg), MeOH, 收率 96.7%。[5]

5. Mg, MeOH, 4 ~ 6 小时, 收率 90% ~ 95%.[6]

1. M. L. Wolfrom, E. W. Koos, and H. B. Bhat, *J. Org. Chem.*, **32**, 1058 (1967).
2. K. Kurita, *Chem. Ind. (London)*, 345 (1974).
3. S. Dwivedi and R. A. Misra, *Indian J. Chem., Sect. B*, **B31**, 282 (1992).
4. E. R. Civitello and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **59**, 3775 (1994).
5. R. S. Tipson, *Methods Carbohydr. Chem.*, **2**, 250 (1963).
6. M. Sridhar, B. A. Kumar, and R. Narender, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2847 (1998).

苯磺酸 2-甲酰基芳酯： 

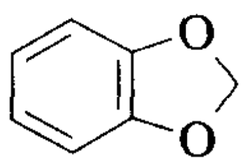
由酚($2\text{-}CHOC_6H_4SO_2Cl, Et_3N$)制备的甲酰基苯磺酸酯可在一个有位阻的乙酸酯存在下用 NaOH 断裂。[1]

1. M. S. Shashidhar and M. V. Bhatt, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 654 (1987).

邻苯二酚的保护

邻苯二酚可以二醚或二酯的形式加以保护，保护方法已在酚的保护中讨论过。在游离酚基存在下，环状缩醛和缩酮（如：亚甲基二氧化物，环己亚基二氧化物和二苯基亚甲基二氧化物衍生物）或环酯（如：硼酸酯或碳酸酯）可选择性地保护两个相邻的羟基。

环缩醛和缩酮

亚甲基缩醛（表 4）： 

通常存在于天然产物中的亚甲基二氧基团对许多试剂都是稳定的。有许多通用的关于该基团的生成和除去的有效方法。

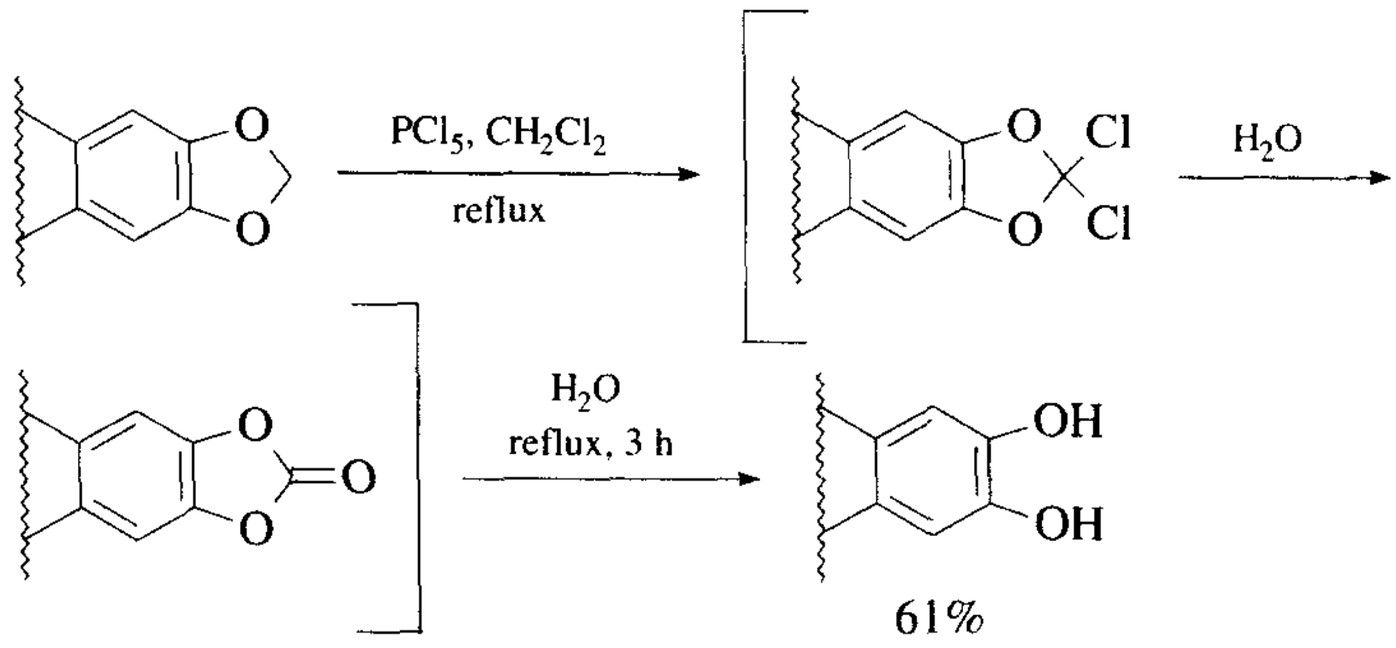
保护

1. CH_2Br_2, NaOH, H_2O, $R_3N^+CH_3Cl^-$, ($R = C_8 \sim C_{10}$直链烷基) 回流，3 小时，收率 76% ~86%。[1] 较早期的方法需要无水条件和非质子溶剂。
2. CH_2X_2, ($X = Br, Cl$), DMF, KF 或 CsF, 110℃, 1.5 小时，收率 70% ~98%。[2]
3. $BrCH_2Cl$, DMF, Cs_2CO_3, 70 ~ 110℃，收率 86% ~97%。[3]
4. CH_2Cl_2, CsF, DMF，回流，收率 91%。[4]

去保护

1. $AlBr_3$, EtSH, 0℃, 0.5 ~ 1 小时，收率 73% ~78%。[5] 溴化铝可高产率地断裂芳基或烷基甲基醚，甲酯是稳定的。

2. PCl_5,CH_2Cl_2,回流;H_2O;回流,3 小时,收率 61%。[6]



3. BCl_3,CH_3SCH_3,$ClCH_2CH_2Cl$,83℃,收率 98%。[7] 已进行了关于用三氯化硼选择性地断裂芳基亚甲基二氧化物或芳基甲基醚的研究。[8~10]
4. 9-Br-BBN,24 小时,40℃,CH_2Cl_2。[11]
5. 4-硝基-1,2 亚甲基二氧化苯可在 2*N* NaOH,90℃,30 分钟条件下断裂成邻苯二酚。[12] 由 4-硝基或 4-甲酰基取代的相似化合物在 $NaHCO_3$/DMSO,150℃,2.5 分钟情况下可被断裂(13% ~74% 邻苯二酚,6% ~60% 变成起始化合物)。[13]
6. $Pb(OAc)_4$,苯,50℃,8 小时。[14]
7. $(TMS)_2NNa$ 或 LDA,THF,DMPU,收率 93% ~99%。[15]
8. $AlBr_3$,EtSH,0℃,收率 93%。[16]

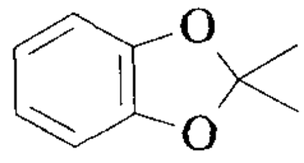
1. A. P. Bashall and J. F. Collins, *Tetrahedron Lett.*, 3489 (1975).
2. J. H. Clark, H. L. Holland, and J. M. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 3361 (1976).
3. R. E. Zelle and W. J. McClellan, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2461 (1991).
4. T. Geller, J. Jakupovic, and H.-G. Schmalz, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1541 (1998).
5. M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Ichikawa, K. Fuji, and E. Fujita, *Chem. Lett.*, 97 (1979).
6. G. L. Trammell, *Tetrahedron Lett.*, 1525 (1978).
7. P. G. Williard and C. B. Fryhle, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3731 (1980).
8. M. Gerecke, R. Borer, and A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2551 (1976).
9. S. Teitel, J. O'Brien, and A. Brossi, *J. Org. Chem.*, **37**, 3368 (1972).
10. F. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price, and N. Somvichien, *Tetrahedron Lett.*, 4153 (1966).
11. M. V. Bhatt, *J. Organomet. Chem.*, **156**, 221 (1978).
12. E. Haslam and R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, 827 (1955).
13. S. Kobayashi, M. Kihara, and Y. Yamahara, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3113 (1978).
14. Y. Ikeya, H. Taguchi, and I. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2893 (1981).
15. J. R. Hwu, F. F. Wong, J.-J. Huang, and S.-C. Tsay, *J. Org. Chem.*, **62**, 4097 (1997).
16. Y.-Z. Hu and D. L. J. Clive, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1421 (1997).

新戊醛缩醛

该缩醛在 TMSCl 作催化剂条件下，由邻苯二酚和新戊醛制备。

1. Y. Nishida, M. Abe, H. Ohrui, and H. Meguro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1431 (1993).

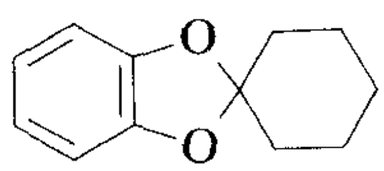
缩丙酮化物：



邻苯二酚可以缩丙酮的形式加以保护（丙酮，收率 70%）。它可以用 6*N* 盐酸（回流，2 小时，高收率）[1] 或在乙酸水溶液中回流（100℃，18 小时，收率 90%）[2] 加以断裂。

1. K. Ogura and G.-i. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, 3151 (1971).
2. E. J. Corey and S. D. Hurt, *Tetrahedron Lett.*, 3923 (1977).

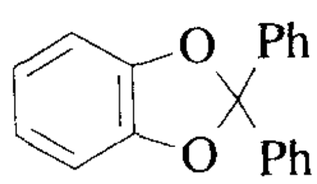
环己亚基缩酮：



由邻苯二酚和环己酮（Al_2O_3/TsOH，CH_2Cl_2，回流 36 小时）[1] 制备的环己亚基缩酮在可断裂芳基甲基醚的金属化条件（RX/BuLi）下是稳定的。[2] 该缩酮可通过酸性水解断裂（浓盐酸/EtOH，回流，1.5 小时→20℃，12 小时）；它对断裂四羟基吡喃基醚的中等酸性条件（1*N*HCl/EtOH，回流，5 小时，收率 91%）是稳定的。[3]

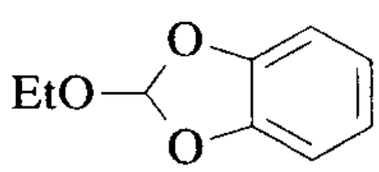
1. G. Schill and E. Logemann, *Chem. Ber.*, **106**, 2910 (1973).
2. G. Schill and K. Murjahn, *Chem. Ber.*, **104**, 3587 (1971).
3. J. Boeckmann and G. Schill, *Chem. Ber.*, **110**, 703 (1977).

二苯亚甲基缩酮（表 4）：



由一个邻苯二酚{（Ph_2CCl_2，吡啶，丙酮，12 小时）[1]，（Ph_2CCl_2，纯的，110℃，5 分，59%）[2] 或［$Ph_2C(OMe)_2$，H_2SO_4，CH_2Cl_2，40℃，收率 >83%］[3]}制备的二苯基亚甲基缩酮可用氢解法断裂（H_2，Pd/C，THF）。[4,5] 它还可以从 1,2,3-三羟基苯（Ph_2CCl_2，160℃，5 分，收率 80%）制备，并用酸解的方法断裂（HOAc，回流 7 小时）。[6,7]

1. W. Bradley, R. Robinson, and G. Schwarzenbach, *J. Chem. Soc.*, 793 (1930).
2. S. Bengtsson and T. Högberg, *J. Org. Chem.*, **54**, 4549 (1989).
3. M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9509 (1996).
4. E. Haslam, R. D. Haworth, S. D. Mills, H. J. Rogers, R. Armitage, and T. Searle, *J. Chem. Soc.*, 1836 (1961).
5. K. S. Feldman, S. M. Ensel, and R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1742 (1994).
6. L. Jurd, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4606 (1959).
7. T. R. Kelly, A. Szabados, and Y.-J. Lee, *J. Org. Chem.*, **62**, 428 (1997).

原甲酸乙基酯： 

该原甲酸酯可用邻苯二酚和原甲酸三乙酯经酸催化反应制备（收率 82%），并通过酸催化水解断裂（TsOH，MeOH，H_2O，室温，16 小时，收率 80% ~88%）。[1]

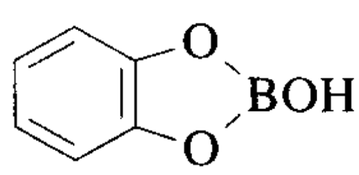
1. A. Merz and M. Rauschel, *Synthesis*, 797 (1993).

二异丙基亚硅基衍生物：$[(CH_3)_2CH]_2Si(OR)_2$

该二异丙基亚硅基衍生物，由邻苯二酚和$(i\text{-Pr})_2Si(OTf)_2$ 在二甲基吡啶中制备，收率 96%，可用 KF（MeOH，2 当量 HCl）断裂。[1]

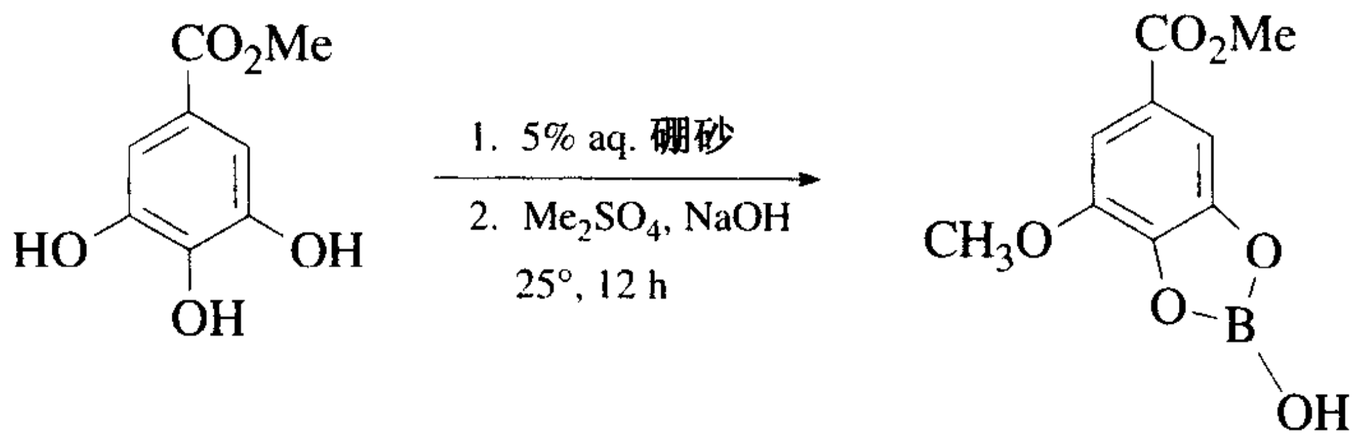
1. E. J. Csorey and J. O. Link. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 601 (1990).

环酯

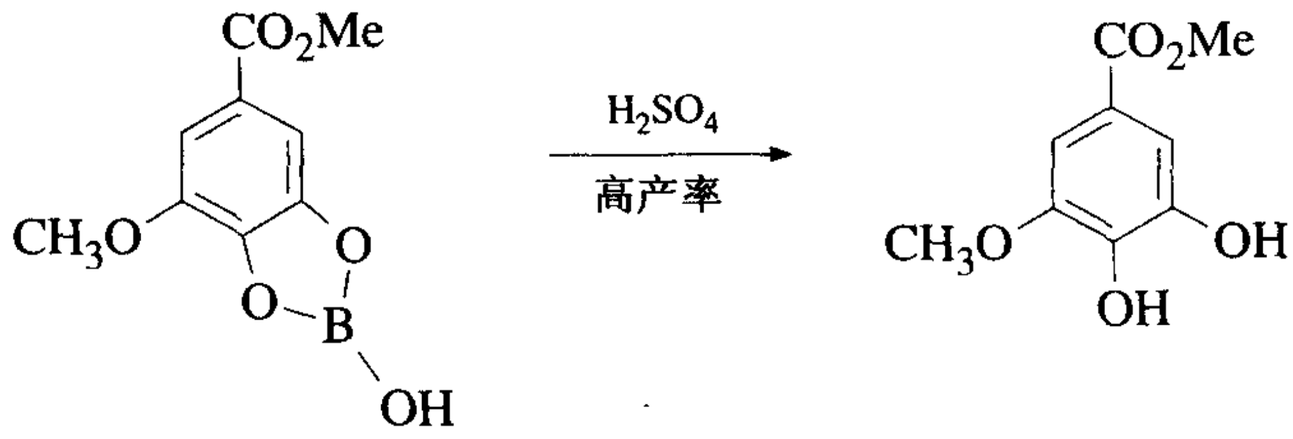
环硼酸酯（表 4）： 

在碱催化一个孤立酚基的烷基化或芳基化过程中，环硼酸酯可用于保护邻苯二酚基团，然后该硼酸酯被稀酸水解。[1]

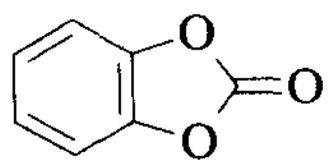
保护[1]



去保护

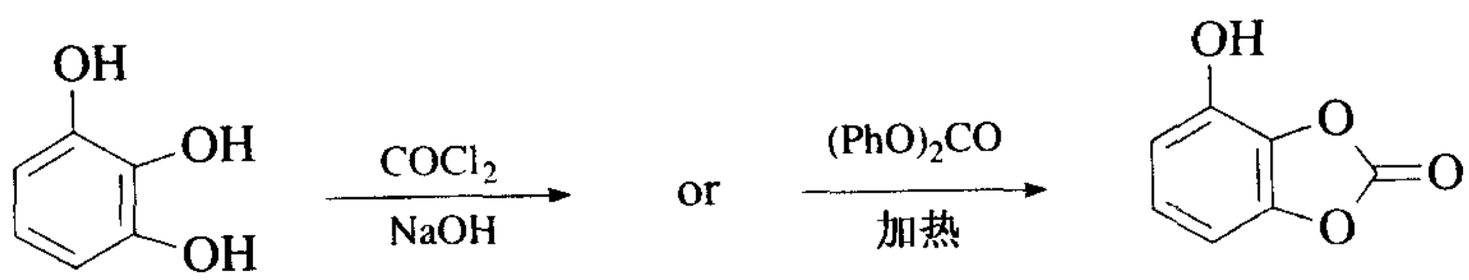


1. R. R. Scheline, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 1182 (1966).

环碳酸酯(表 4)： 

环碳酸酯仅在多羟基苯中能一定限度地保护邻苯二酚基团(因它们易水解)。

保护[1]



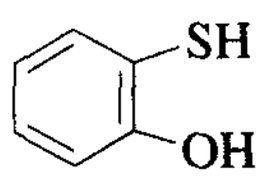
去保护

环碳酸酯易在水中回流 30 分钟去保护。[2] 它能转变成 1,2-二甲氧基苯衍生物(NaOH 水溶液,Me_2SO_4,回流,3 小时)。[3]

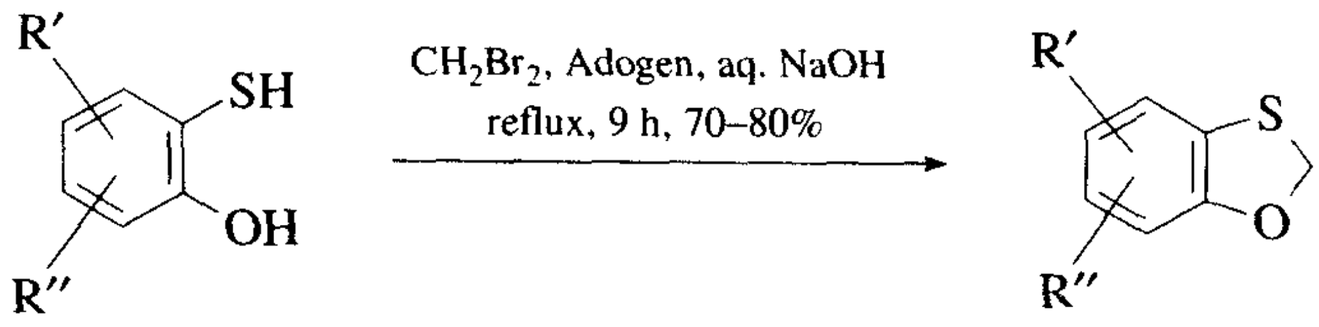
1. A. Einhorn, J. Cobliner, and H. Pfeiffer, *Ber.*, **37**, 100 (1904).
2. H. Hillemann, *Ber.*, **71**, 34 (1938).
3. W. Baker, J. A. Godsell, J. F. W. McOmie, and T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.*, 4058 (1953).

2-羟基苯硫醇的保护

已制备了可用来保护 2-羟基苯硫醇的两种衍生物。



保护

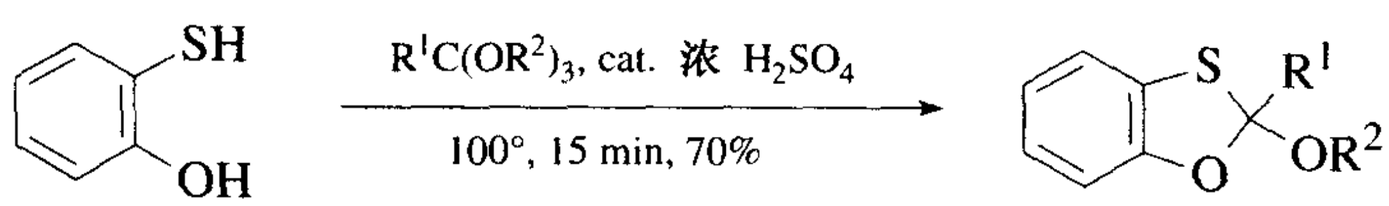


R′, R″ = H, Me, Cl

Adogen = $MeR_3N^+Cl^-$, 相转移催化

R = C_8～C_{10} 直链烷基

Ref. 1



R^1 = H, Me, Ph; R^2 = Me, Et

Ref. 2

1. S. Cabiddu, S. Melis, L. Bonsignore, and M. T. Cocco, *Synthesis*, 660 (1975).
2. S. Cabiddu, A. Maccioni, and M. Secci, *Synthesis*, 797 (1976).

4

羰基的保护

缩醛和缩酮 297

非环缩醛和缩酮 297

二甲基,297
二异丙基,304
双(2,2,2-三氯乙基),305
二苄基,305
双(2-硝基苄基),305
二乙酰基,306

环状缩醛和缩酮 307

1,3-二氧六环,308
5-亚甲基-1,3-二氧六环,310
5,5-二溴-1,3-二氧六环,310
5-(2′-吡啶基)-1,3-二氧六环,311
5-三甲基硅基-1,3-二氧六环,311
水杨酸酯缩醛,312
1,3-二氧戊环,312
4-溴甲基-1,3-二氧戊环,322
4-(3-丁烯基)-1,3-二氧戊环,322
4-苯基-1,3-二氧戊环,323
4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氧戊环,324
4-(2-硝基苯基)-1,3-二氧戊环,324
4-三甲基硅基甲基-1,3-二氧戊环,324
O,*O*′-苯二氧,325
1,5-二氢-3*H*-2,4-苯并二氧杂草,325

手性缩醛和缩酮 326

(4*R*,5*R*)-二苯基-1,3-二氧戊环,326

4,5-二甲基-1,3-二氧戊环,326
反式-1,2-环己二醇缩酮,327
反式-4,6-二甲基-1,3-二氧六环,327
4,5-双(二甲胺基酰基)-1,3-二氧戊环,328
4,5-二甲氧酰基-1,3-二氧戊环,328
4,5-二甲氧甲基-1,3-二氧戊环,328

二硫代缩醛和缩酮 **329**

非环二硫代缩醛和缩酮 **329**

S,*S*′-二甲基,329
S,*S*′-二乙基,329
S,*S*′-二丙基,329
S,*S*′-二丁基,329
S,*S*′-二戊基,329
S,*S*′-二苯基,329
S,*S*′-二苄基,329
S,*S*′-二乙酰基,333

环状二硫代缩醛和缩酮 **333**

1,3-二硫六环,333
1,3-二硫戊环,333
1,5-二氢-3*H*-2,4-苯并二硫杂萘,344

单硫代缩醛和缩酮 **344**

非环单硫代缩醛和缩酮 **344**

O-三甲基硅基-*S*-烷基,344
O-烷基-*S*-烷基或 *S*-苯基,345
O-甲基-*S*-2-(甲硫基)乙基,346

环状单硫代缩醛和缩酮 **346**

1,3-硫氧杂戊环,346

二硒基缩醛和缩酮 **347**

其他衍生物 **348**

***O*-取代氰醇** **348**

O-乙酰基,348
O-三甲基硅基,348
O-1-乙氧基乙基,349
O-四氢吡喃基,349

取代腙

N,*N*-二甲基,350
苯基,352
2,4-二硝基苯基,353
甲苯磺酰基,353

半缩氨基脲,354
二苯基甲基缩氨基脲,354
肟衍生物,355
O-甲基,358
O-苄基,358
O-苯基硫甲基,359
亚胺 **359**
取代亚甲基衍生物,360
环状衍生物 **360**
N,*N*-二甲基咪唑啉和 *N*,*N*-二芳基咪唑啉,360
2,3-二氢-1,3-苯并噻唑,361
二乙基胺加成物,361
N-甲氧基-*N*-甲胺基加成物,362
O-碳硼烷化物,362
1-甲基-2-(1′-羟基烷基)咪唑,362
通过转变成烯醇负离子的羰基保护 **363**
二异丙基胺锂,363
烯胺,363
甲基铝双(2,6-二叔丁基-4-甲基酚氧)络合物,364
二羰基化合物的单保护 364
α-和 β-二酮的选择性保护 **364**
烯胺,364
乙酸烯醇酯,364
烯醇醚,364
甲基,364
乙基,364
异丁基,364
甲氧基乙氧基甲基,365
烯胺衍生物(插烯化酰胺),365
乙酸 4-甲基-1,3-二氧环戊烯醇酯,365
吡咯烷基烯胺,365
苄基烯醇醚,366
丁硫基烯醇醚,366
季酮酸(4-羟乙酰乙酸内酯)的保护,366
三甲基硅基烯醇醚,367
环状缩酮,一硫代和二硫代缩酮 **367**
双亚甲基二氧衍生物,367
四甲基双亚甲基二氧衍生物,368

在一个合成程序中，羰基可以被保护起来以防止各种亲核试剂的进攻，如强的或中等活性的亲核试剂，包括有机金属试剂、酸、碱、催化剂或氢化还原剂和一些氧化剂。因为羰基的活性不同[例如：醛（脂肪的 > 芳香的）> 无环酮和环已酮 > 环戊酮 > α,β-不饱和酮或 α,α-二取代酮≫芳香酮]，所以在一个活性较低的羰基存在下选择性保护一个活泼的羰基是可能的，在酮基甾族化合物中，缩酮化的活性顺序是 C_3 或 Δ^4-C_3 > C_{17} > C_{12} > C_{20} > $C_{17,21\text{-}(OH)_2}C_{20}$ > C_{11}。[1] 有一篇综述讨论了缩醛、缩酮和原酸酯的相对水解速率。[2]

最有用的保护基团：无环的和有环的缩醛或缩酮，无环的和环状硫缩醛或缩酮，保护基是在酸存在下通过羰基化合物与醇、二醇、硫醇或二硫醇的反应引入的。环状和无环的缩醛和缩酮对有水和无水碱，对亲核试剂包括有机金属试剂，对氢化还原都是稳定的。用于保护醛的 1,3-二硫六环或 1,3-二硫戊环可被强碱转变成一个阴离子。氧的衍生物对中性和碱性催化还原反应是稳定的，并能在氨中被钠还原。虽然硫的类似物能毒化氢化反应催化剂，它们还是可以被 Raney Ni 和被 Na/NH_3 还原。氧的衍生物对许多氧化剂是稳定的，硫的衍生物可被很多氧化剂断裂。氧而不是硫的类似物易被酸解断裂。硫的类似物对这些条件是稳定的。氧和硫衍生物的特性可以在环 1,3-硫氧杂六环和 1,3-硫氧杂五环中组合起来。

羰基能形成其它许多稳定的衍生物，但它们很少用来做保护基，因为要除去它们相当困难，这样一些衍生物包括：氰醇、腙、亚胺、肟和缩氨脲。在 1,2-或 1,3-二羰基化合物中，烯醇醚用于保护单个羰基。

虽然 IUPAC 命名不再使用“ketal”这个词，但我们还是保留它以指出它是由酮生成的。

已经被用做保护基团的羰基衍生物在本章中予以描述，一些比较重要的保护基列在活性图表 5 中。[3~5]

1. H. J. E. Loewenthal, *Tetrahedron*, **6**, 269 (1959).
2. E. H. Cordes and H. G. Bull, *Chem. Rev.*, **74**, 581–603 (1974).
3. See also H. J. E. Loewenthal, "Protection of Aldehydes and Ketones," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum, New York and London, 1973, pp. 323–402.
4. J. F. W. Keana, in *Steroid Reactions*, C. Djerassi, Ed., Holden-Day, San Francisco, 1963, pp. 1–66, 83–87.
5. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, New York, 1994, Chapter 5.

缩醛和缩酮

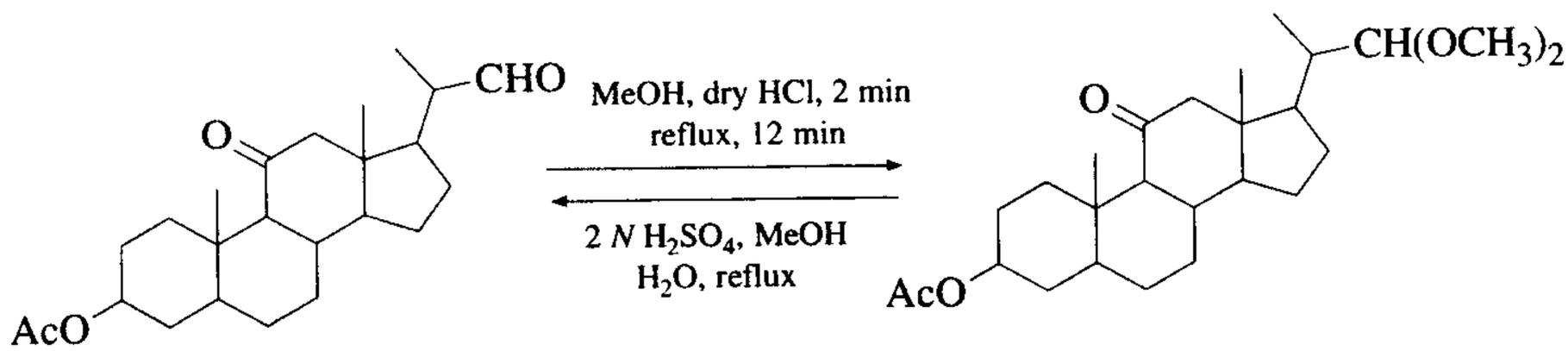
非环缩醛和缩酮

对二甲基缩醛和缩酮衍生物的保护和去保护方法也能被用于其它的二烷基缩醛和缩酮。[1]

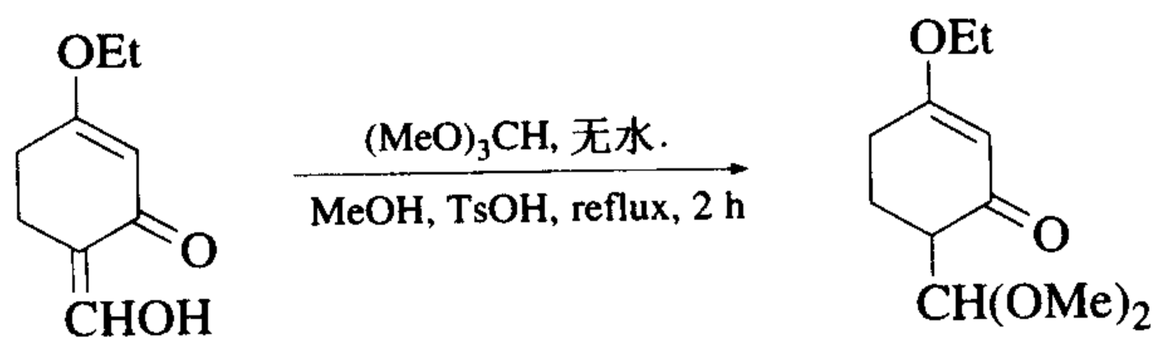
二甲基缩醛和缩酮：$R_2C(OCH_3)_2$（表 5）

保护

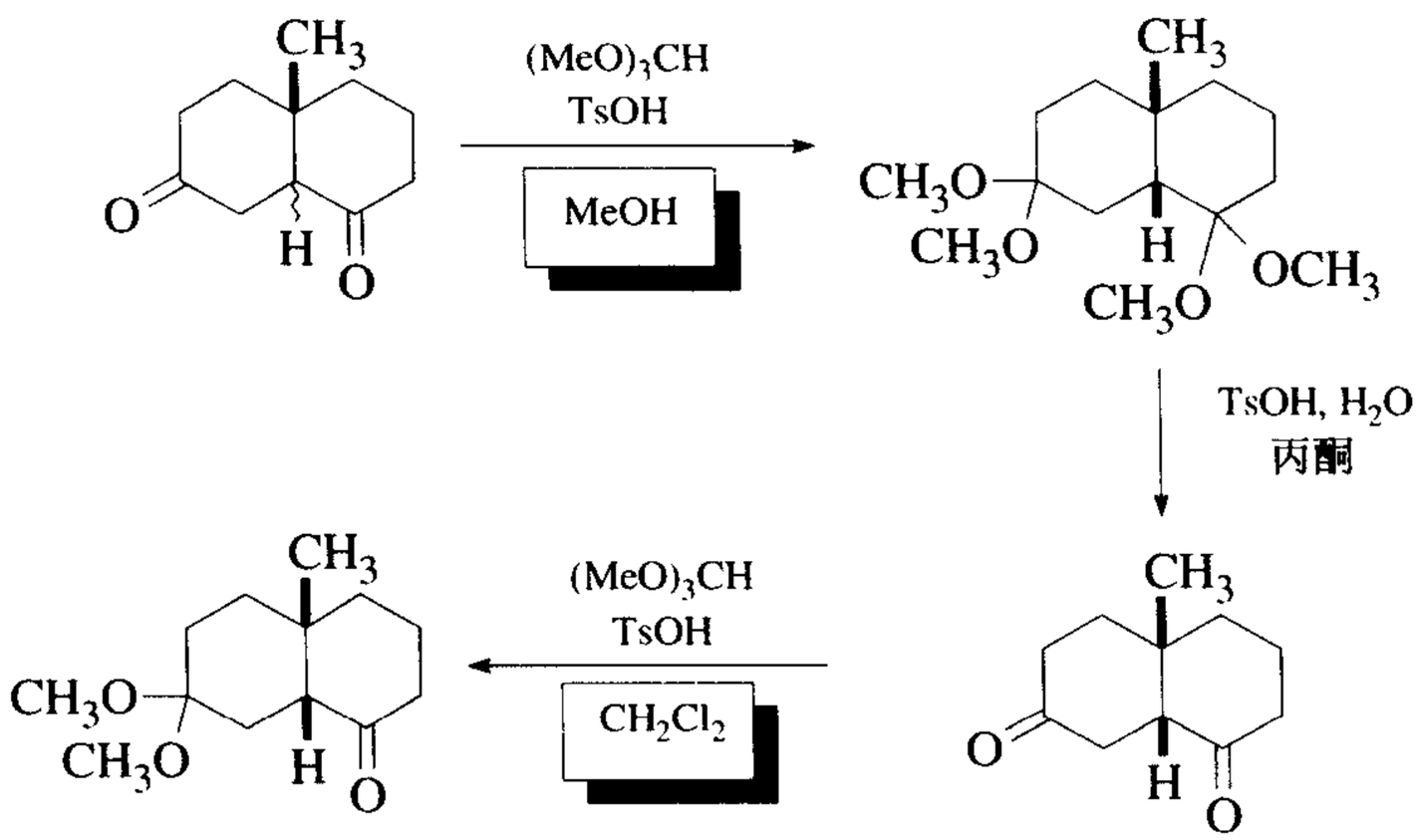
1. MeOH，干燥 HCl，2 分。[2]



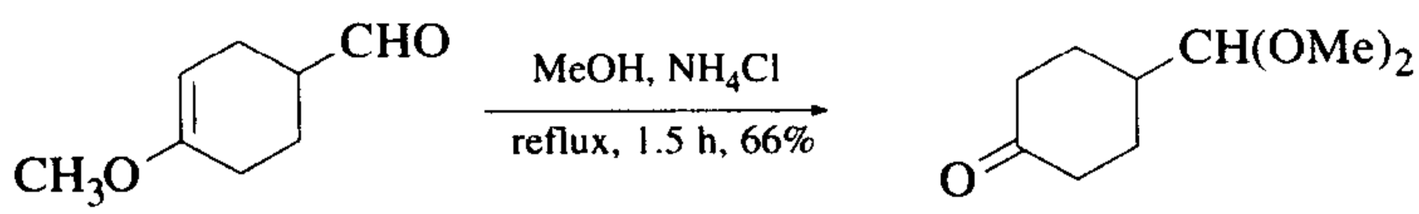
2. DCC－$SnCl_4$；ROH，$(CO_2H)_2$，收率 >90%。[3]
3. $CH(OMe)_3$，$MeNO_2$，CF_3COOH，回流，4 小时，收率 81% ~93%。[4] 据报导，该法对制备二芳基缩酮特别有效。
4. MeOH，$LaCl_3$，$(MeO)_3CH$，25℃，10 分，收率 80% ~100%。[5] 二甲基缩醛可在 $LaCl_3$ 为催化剂的中性条件下有效制备，但是用酮反应的结果却是出人意料的。
5. Me_3SiOCH_3，Me_3SiOTf，CH_2Cl_2，－78℃，收率 86%。[6] 用 TMSOSFs 催化这个转化已被证实。[7] 降冰片酮在此条件下不能被缩酮化。
6. $(MeO)_3CH$，无水甲醇，TsOH，回流，2 小时。[8] 在分子筛存在下，通过吸水来影响平衡反应。二乙基缩酮在类似条件下制备（EeOH，TsOH，0 ~23℃，15 分 ~6 小时，收率 80% ~95%）。[9] Amberlyst－15[10]或石墨硫酸氢盐[11]和 $(EtO)_3CH$ 用于制备二乙基缩酮。



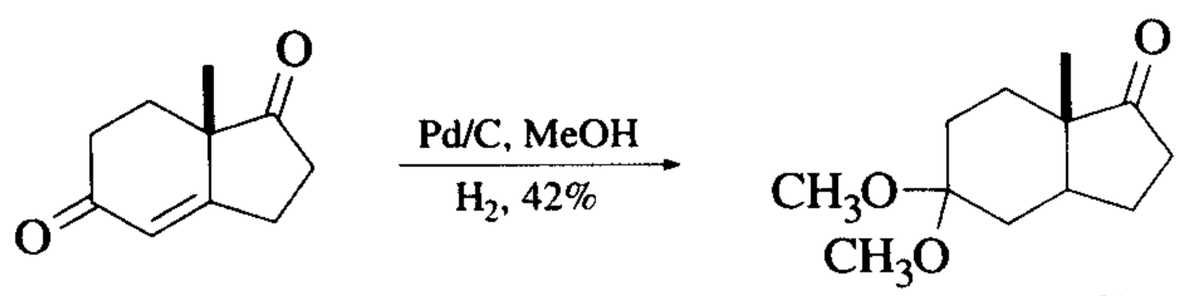
下例中，萘烷酮的顺式和反式混合物被完全转变成顺式异构体。一般说，该异构体在热力学上是不利的。[12]



7. MeOH，$(MeO)_4Si$，干燥 HCl，25℃，3 天。[13]
8. MeOH，酸性离子交换树脂，收率 7% ~86%。[14]
9. $(MeO)_3CH$，蒙脱土 K－10，5 分钟到 15 小时，收率 >90%。[15] 在蒙脱土存在下，二乙基缩酮通过羰基化合物和乙醇的反应得以制备，收率令人满意。[16] 也可以使用高岭土。[17]
10. MeOH，NH_4Cl，回流，15 小时，收率 66%。[18]



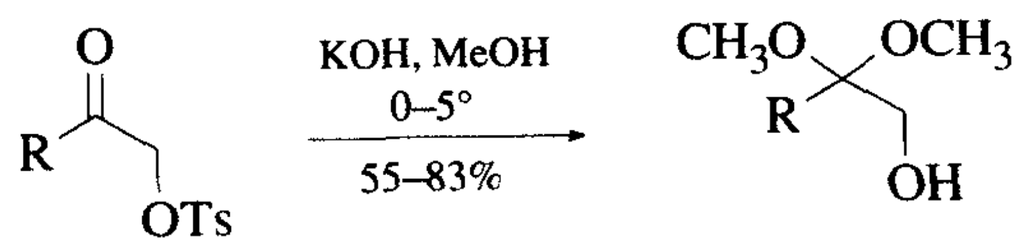
11. 用 Pd/C 为催化剂在甲醇中氢化烯酮可以生成缩酮，当用乙二醇/THF 为溶剂时，生成相应的二氧戊环，收率 86%。[19]



12. MeOH，$PhSO_2NHOH$，25℃，15 分，收率 75% ~85%。[20]
13. Me_2SO_4，2 *N* NaOH，MeOH，H_2O，回流，30 分，收率 85%。[21] 在这种情况下，酞醛的半缩醛可被 Me_2SO_4 烷基化，这种用法被限定在对强碱稳定的条件下。
14. 烯丙基溴，$Sb(OEt)_3$，80℃，2 ~6 小时，收率 85% ~98%。[22] 该法在酮存在下对醛有化学选择性。[23]
15. MeOH，Ce^+ 交换的蒙脱土，25℃，0.5 ~12 小时，收率 18% ~99%。在酮存在下醛可被选择性加以保护。[23]

16. $Sc(OTf)_3$, $HC(OCH_3)_3$(TMOF),甲苯,0℃,0.5 小时,收率 92%。[24]

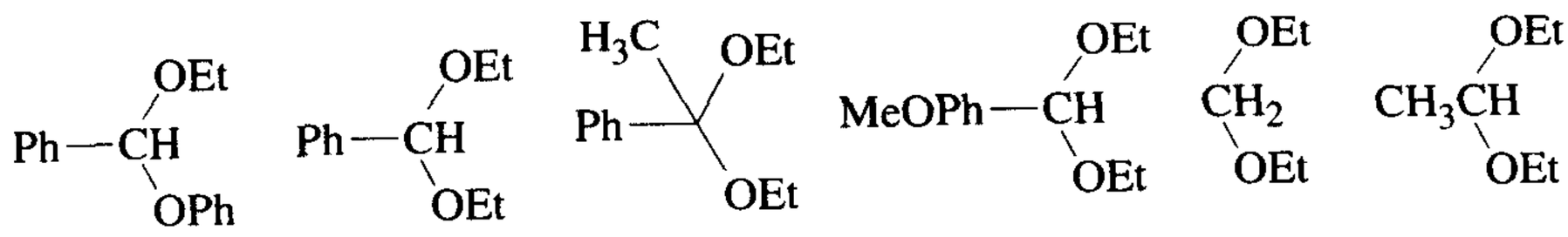
17. $CeCl_3 \cdot 7\ H_2O$, MeOH,TMOF。[25]

18. 

Ref. 26

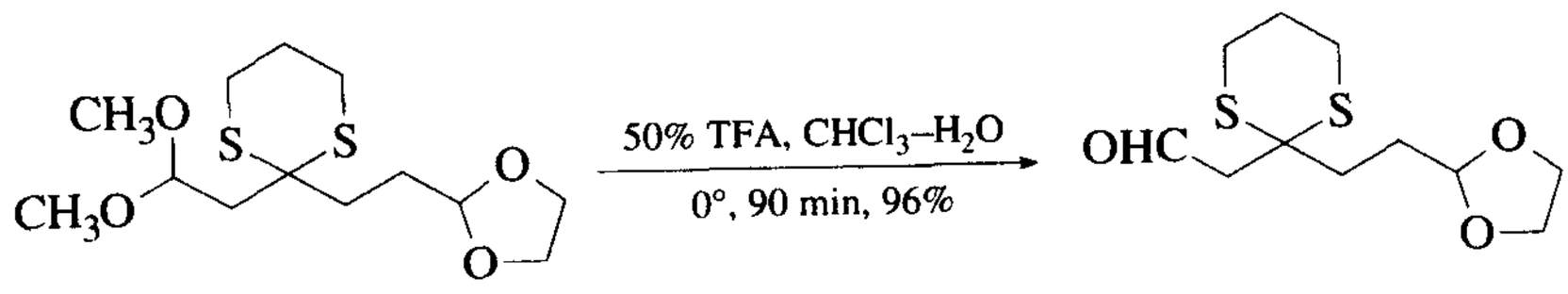
去保护

酸催化断裂缩醛和缩酮在很大程度上受其碳上取代基的影响,下列 $k_H{}^+$ 值列出了影响的程度。[27]



41　　160　　6×10^3　　5×10^3　　1.5×10^{-4}　　1.6

1. 50% CF_3COOH, $CHCl_3$, H_2O, 0℃,90 分,收率 96%。[28]



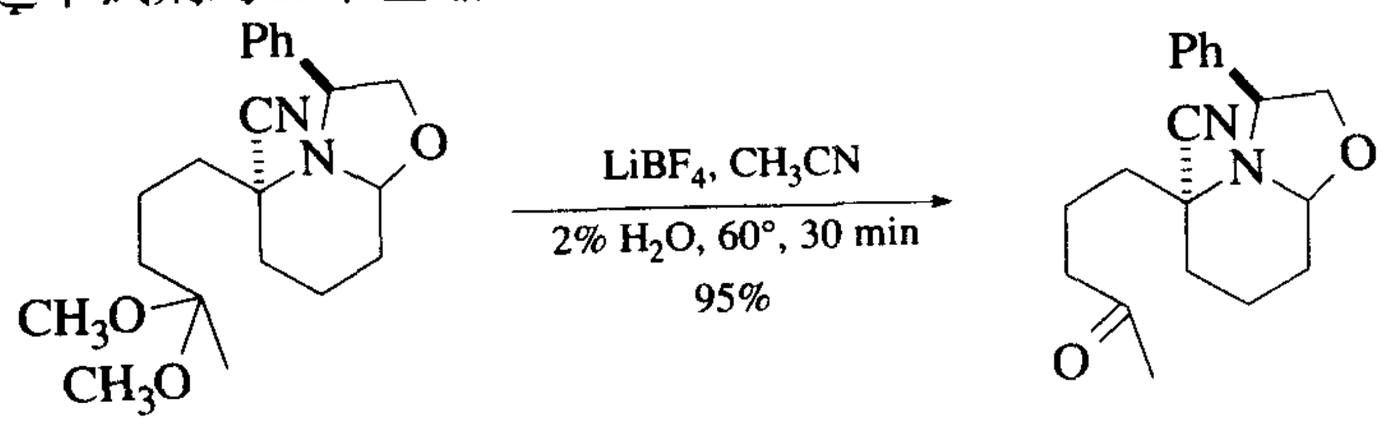
2. TsOH,丙酮。[29]

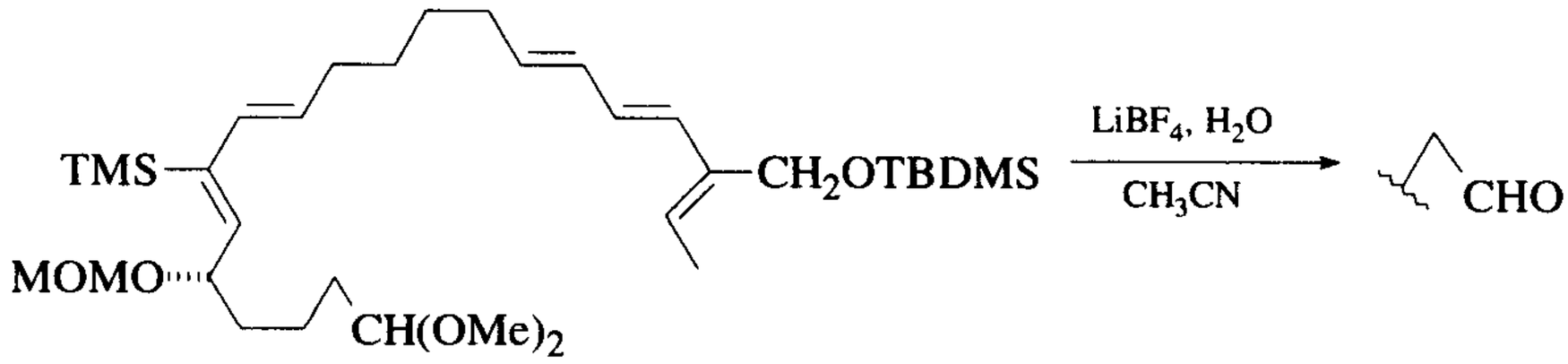
3. SiO_2 和草酸或硫酸,0.5 – 24 小时,收率 90% ~95%。[30]

4. Me_3SiI, CH_2Cl_2,25℃,15 分,收率 85% ~95%。[31] 在此种断裂条件下,1,3-二硫戊环,烷基和三甲基硅基烯醇醚和乙酸烯醇酯是稳定的。1,3-二氧戊环给出复杂的混合物,醇、环氧、三苯甲基、叔丁基和苯基醚及酯是有反应的。许多其它的醚和酯、胺、酰胺、酮、烯、炔、卤代物等预期是稳定的。

5. $TiCl_3$, LiI, Et_2O,室温,3 小时,收率 75% ~90%。[32]

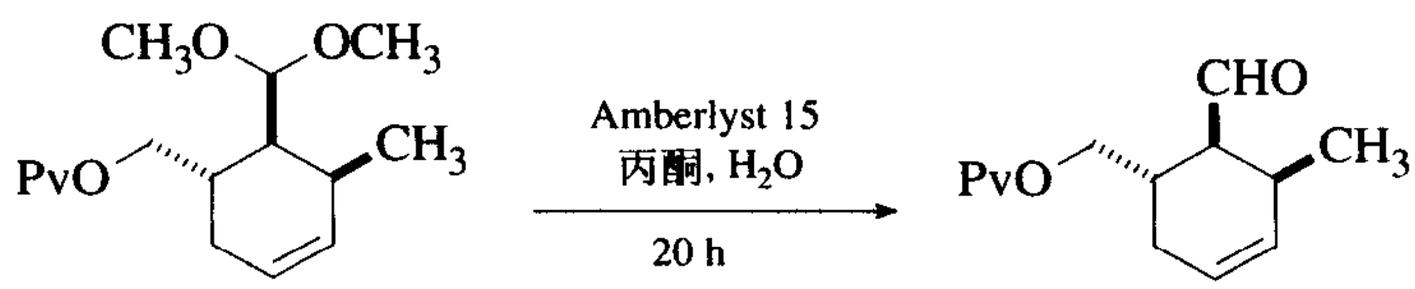
6. $LiBF_4$, 湿 CH_3CN,收率 96%。未取代 1,3-二氧戊环仅缓慢水解,但取代的二氧戊环是完全稳定的。[33] 在对酸敏感的噁唑烷[34]和多烯烃[35]存在下,已证明这个试剂对二甲基缩酮的水解是极好的。



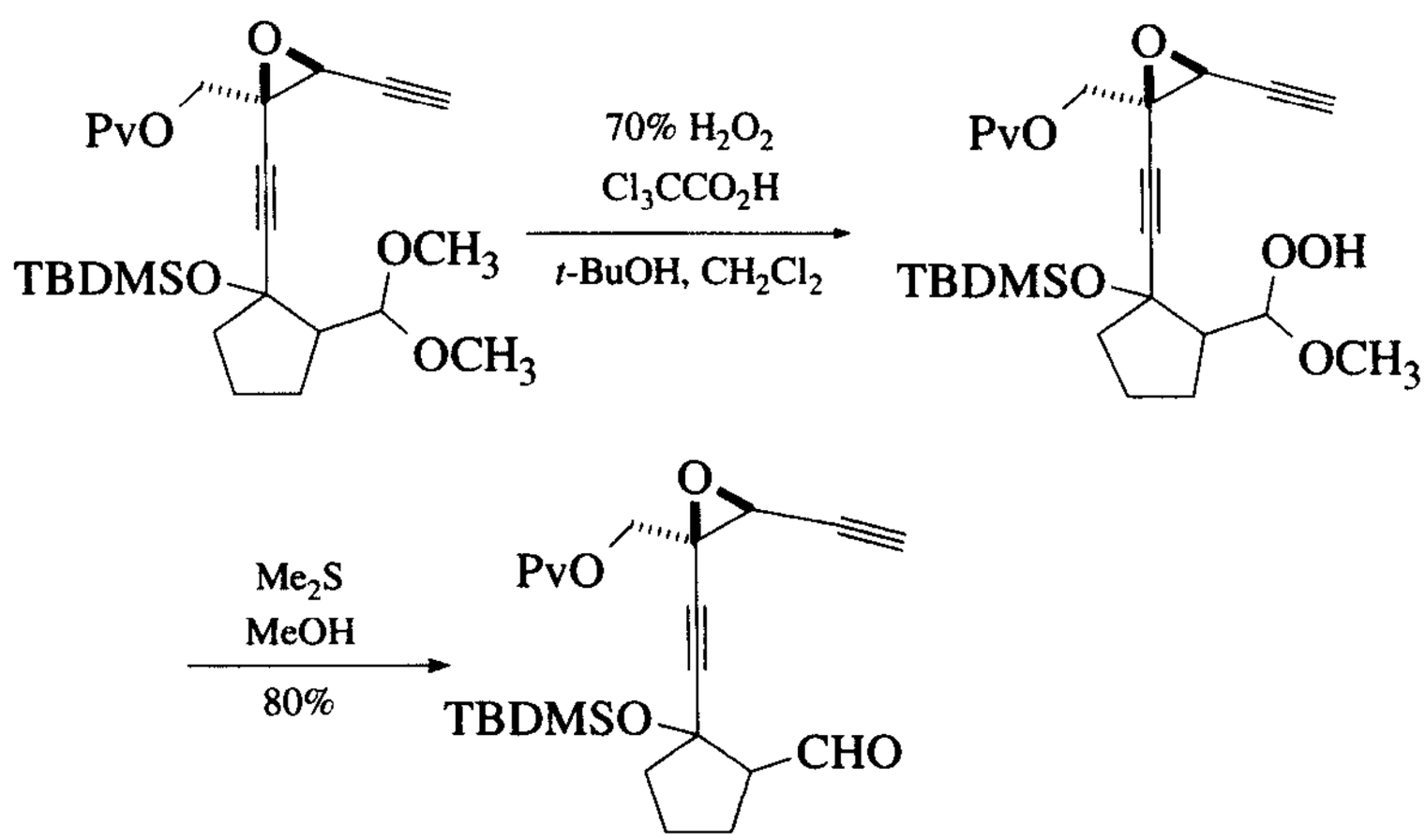


7. HCO_2H,戊烷,1 小时,20℃。[36] 在这种条件下,一个β,γ-双键不能移位成共轭体系。

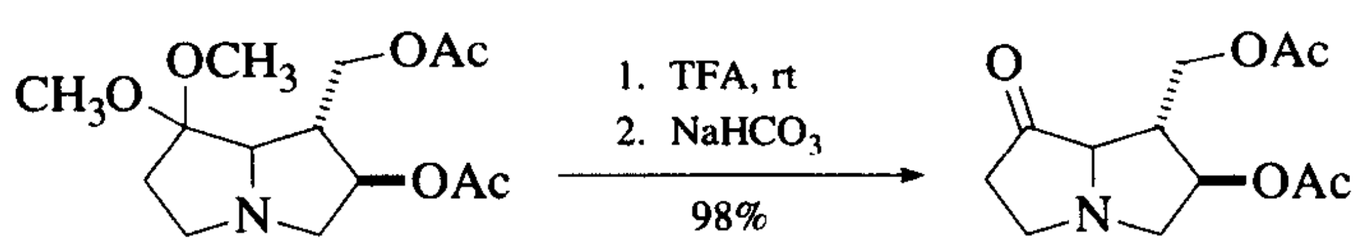
8. Amberlyst－15,丙酮, H_2O,20 小时。[37] 与吸电子基团共轭的乙缩醛倾向于缓慢水解。在下列情况下,使用 HCl/THF 或 PPTS/丙酮会慢慢产生相当大的异构化。TBDMS 基在此条件下是稳定的。[38]



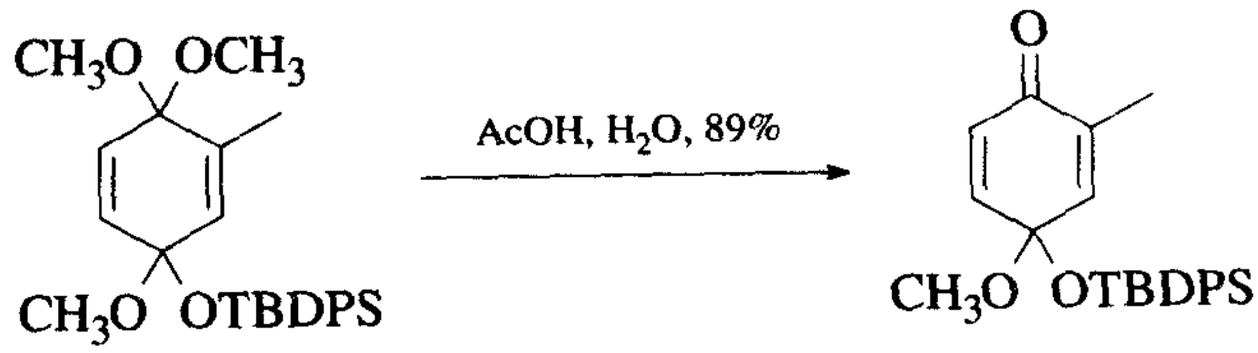
9. 70% H_2O_2, Cl_3CCO_2H, CH_2Cl_2, t-BuOH;二甲硫醚,收率 80%。[39] 其它方法断裂环氧,该法也能断裂 THP 和三苯甲基基团。



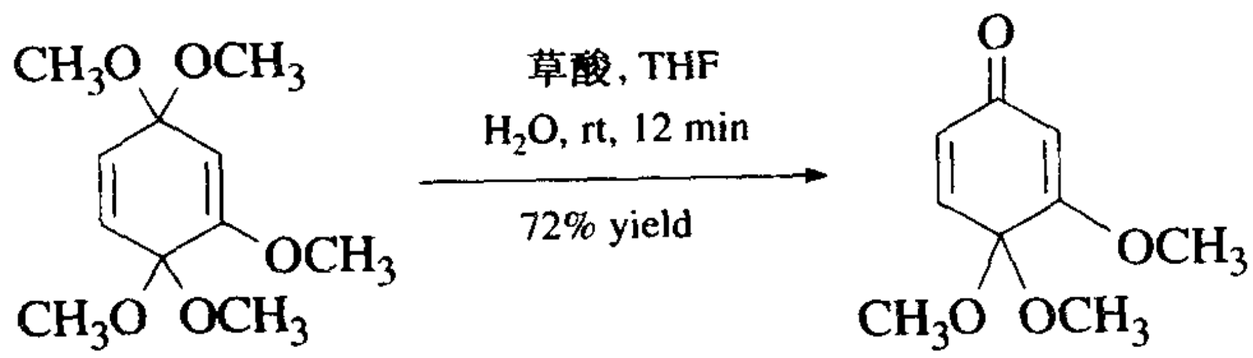
10. CF_3COOH, 室温, $NaHCO_3$,收率 98%。[40]



11. AcOH, H_2O, 收率 89%。[41] 水解相对速率为 400 的因子归因于构型的影响,在这一构型中,硅基缩酮中氧上的孤电子对不与在水解中形成的初始碳正离子重叠。

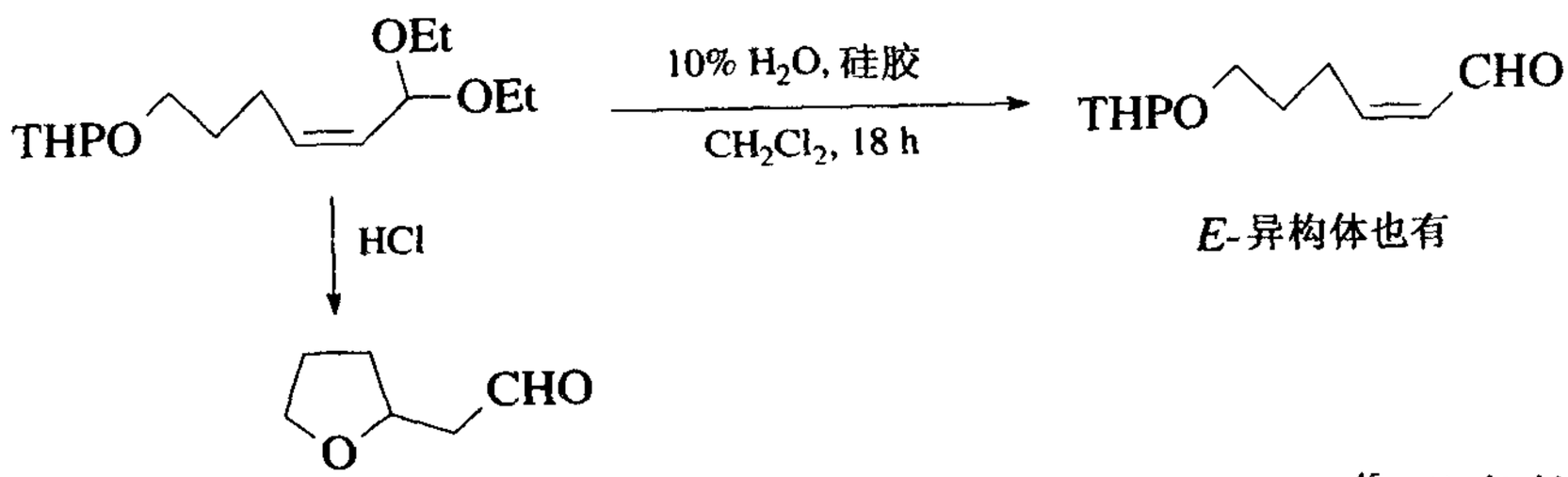


12. 草酸, THF, H_2O,室温,12 分,收率 72%。[42]



13. $BF_3 \cdot Et_2O$, $Et_4N^+ I^-$, $CHCl_3$,收率 69% ~82%。[43]

14. 10% H_2O,硅胶, CH_2Cl_2,18 小时,室温。[44] 在此例中,试图用 HCl 引起 THP 断裂,后通过环化反应生成呋喃。



15. DMSO, H_2O,二氧六环,回流,12 小时,收率 65% ~99%。[45] 此条件在一个叔丁基二甲基硅醚存在下可断裂一个二甲基缩醛。

16. SiH_2I_2, CH_3CN, −42℃, 3 ~40 分钟,收率 90% ~100%。在此条件下,其它缩醛也可断裂。[46]

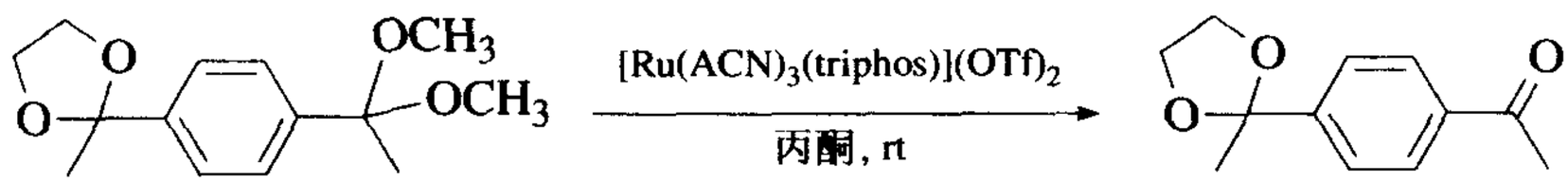
17. 二甲基缩醛直接转变成其它的羰基保护的衍生物也是可能的,用 $HSCH_2CH_2SH$, $TeCl_4$, $ClCH_2CH_2Cl$ 处理一个二甲基缩醛产生二硫戊环,收率 99%。[47]

18. $Mo_2(acac)_2$, CH_3CN,室温,收率 70% ~91%。[48]

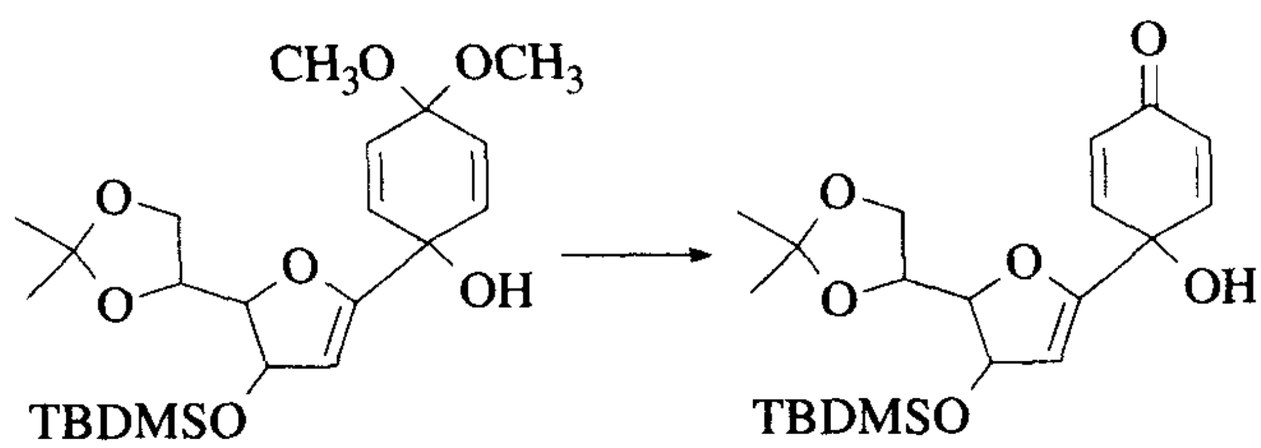
19. 乙酰氯, $SmCl_3$,戊烷,室温,15 分 −24 小时,收率 89% ~96%。[49] 在此条件下,二氧戊环断裂的效果极差。

20. $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, C_{60}, CH_2Cl_2,2 小时,收率 84% ~99%。[50] 巴基球(bucky-ball)的存在可提高收率。

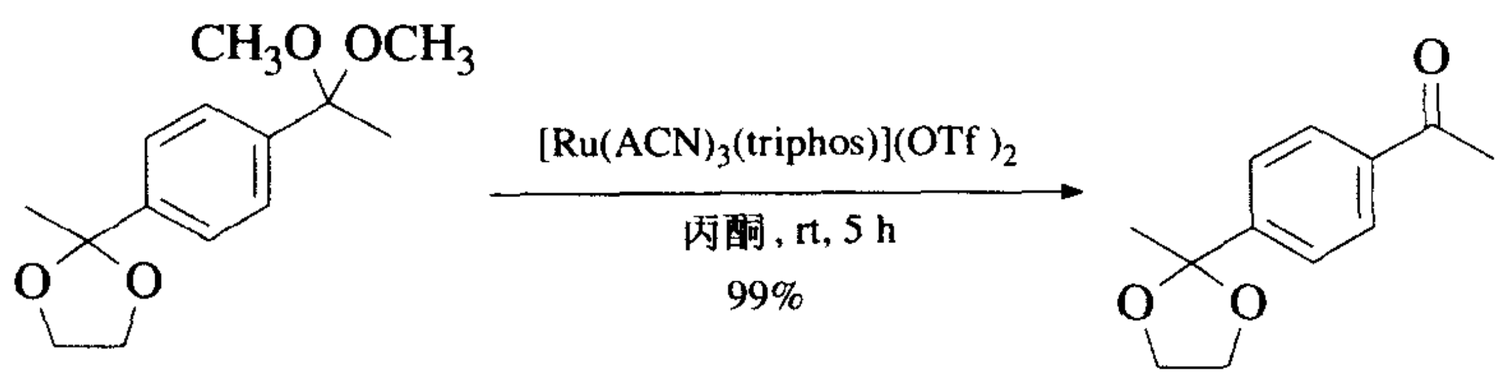
21. $Ru(CH_3CN)_3(triphos)_3(OTf)_2$，丙酮，室温，收率 99%。[51] 非酚的 THP 基和二氧戊环缩醛是稳定的。[triphos：$H_3CC(CH_2PPh_2)_3$]



22. DDQ，MeCN，H_2O，室温，收率 75% ~92%。[52,53] 已证明该反应不是通过氢醌的酸性催化进行的。
23. HM－沸石，H_2O，PhMe，回流，9 小时，收率 89%。[54]
24. $ISiCl_3$，室温，20 ~30 分，收率 74% ~95%。[55] 据报道，酯和酚的甲基醚不受影响，而用相关的 TMSI，它们则被断裂。
25. $ZnCl_2$，Me_2S，AcCl，THF，收率 89%。[56] 在二氧戊环、缩醛存在下，二甲基缩醛可化学选择性断裂。



26. $Na_2S_2O_4$，THF，H_2O，收率 90%。[57]
27. 蒙脱土 K10，CH_2Cl_2，室温或回流，收率 92% ~100%。1,3-二氧六环和 1,3-二氧戊环同样被断裂。[58]
28. Me_2BBr，CH_2Cl_2，－78℃，45 分，收率 100%。在烟酸合成中，当通常的酸催化水解导致醛的差向异构化时，这些条件可被选择应用。[59]
29. $[Ru(ACN)_3(H_3CC(CH_2PPh_2)_3)](OTf)_2$，丙酮，室温，5 小时。[51] 如下所示，当没有共轭时，二氧戊环也可被断裂：



1. F. A. J. Meskens, *Synthesis*, 501 (1981).
2. A. F. B. Cameron, J. S. Hunt, J. F. Oughton, P. A. Wilkinson, and B. M. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 3864 (1953).
3. N. H. Andersen and H.-S. Uh, *Synth. Commun.*, **3**, 125 (1973).
4. A. Thurkauf, A. E. Jacobson, and K. C. Rice, *Synthesis*, 233 (1988).
5. A. L. Gemal and J.-L. Luche, *J. Org. Chem.*, **44**, 4187 (1979).

6. M. Vandewalle, J. Van der Eycken, W. Oppolzer, and C. Vullioud, *Tetrahedron*, **42**, 4035 (1986).
7. B. H. Lipshutz, J. Burgess-Henry, and G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 995 (1993).
8. E. Wenkert and T. E. Goodwin, *Synth. Commun.*, **7**, 409 (1977).
9. D. P. Roelofsen, E. R. J. Wils, and H. Van Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **90**, 1141 (1971).
10. S. A. Patwardhan and S. Dev, *Synthesis*, 348 (1974).
11. J. P. Alazard, H. B. Kagan, and R. Setton, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 499 (1977).
12. J. B. P. A. Wijnberg, R. P. W. Kesselmans, and A. de Groot, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2415 (1986).
13. W. W. Zajac and K. J. Byrne, *J. Org. Chem.*, **35**, 3375 (1970).
14. N. B. Lorette, W. L. Howard, and J. H. Brown, Jr., *J. Org. Chem.*, **24**, 1731 (1959).
15. E. C. Taylor and C.-S. Chiang, *Synthesis*, 467 (1977). Montmorillonite Clay is activated $Al_2O_3/SiO_2/H_2O$.
16. V. M. Thuy and P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2558 (1975).
17. D. Ponde, H. B. Borate, A. Sudalai, T. Ravindranathan, and V. H. Deshpande, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4605 (1996).
18. J. I. DeGraw, L. Goodman, and B. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **26**, 1156 (1961).
19. P. Hudson and P. J. Parsons, *Synlett*, 867 (1992).
20. A. Hassner, R. Wiederkehr, and A. J. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **35**, 1962 (1970).
21. E. Schmitz, *Chem. Ber.*, **91**, 410 (1958).
22. Y. Liao, Y.-Z. Huang, and F.-H. Zhu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 493 (1990).
23. J.-i. Tateiwa, H. Horiuchi, and S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **60**, 4039 (1995).
24. K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, and H. Yamamoto, *Synlett*, 839 (1996).
25. A. B. Smith, III, M. Fukui, H. A. Vaccaro, and J. R. Empfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2071 (1991).
26. O. Prakash, N. Saini, and P. K. Sharma, *J. Chem. Res., Synop.*, 430 (1993).
27. D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 55 (1990).
28. R. A. Ellison, E. R. Lukenbach, and C.-W. Chiu, *Tetrahedron Lett.*, 499 (1975).
29. E. W. Colvin, R. A. Raphael, and J. S. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 858 (1971).
30. F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, and J. M. Conia, *Synthesis*, 63 (1978).
31. M. E. Jung, W. A. Andrus, and P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.*, 4175 (1977).
32. G. Balme and J. Goré, *J. Org. Chem.*, **48**, 3336 (1983).
33. B. H. Lipshutz and D. F. Harvey, *Synth. Commun.*, **12**, 267 (1982).
34. M. Bonin, J. Royer, D. S. Grierson, and H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **27** 1569 (1986).
35. W. R. Roush and R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6457 (1994).
36. F. Barbot and P. Miginiac, *Synthesis*, 651 (1983).
37. G. M. Cappola, *Synthesis*, 1021 (1984).
38. A. E. Greene, M. A. Teixeira, E. Barreiro, A. Cruz, and P. Crabbé, *J. Org. Chem.*, **47**, 2553 (1982).

39. A. G. Meyers, M. A. M. Fundy, and P. A. Linstrom, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5609 (1988).
40. J. J. Tufariello and K. Winzenberg, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1645 (1986).
41. A. J. Stern and J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **54**, 2953 (1989).
42. D. A. Evans, S. P. Tanis, and D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5813 (1981).
43. A. K. Mandal, P. Y. Shrotri, and A. D. Ghogare, *Synthesis*, 221 (1986).
44. L. Crombie and D. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2477 (1985).
45. T. Kametani, H. Kondoh, T. Honda, H. Ishizone, Y. Suzuki, and W. Mori, *Chem. Lett.*, 901 (1989); K. R. Muralidharan, M. K. Mokhallalati, and L. N. Pridgen, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7489 (1994).
46. E. Keinan, D. Perez, M. Sahai, and R. Shvily, *J. Org. Chem.*, **55**, 2927 (1990).
47. H. Tani, K. Masumoto, and T. Inamasu, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2039 (1991).
48. M. L. Kantam, V. Swapna, and P. L. Santhi, *Synth. Commun.*, **25**, 2529 (1995).
49. S.-H. Wu and Z.-B. Ding, *Synth. Commun.*, **24**, 2173 (1994).
50. K. L. Ford and E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.*, **58**, 4142 (1993); K. L. Ford and E. J. Roskamp, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1135 (1992).
51. S. Ma and L. M. Venanzi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8071 (1993).
52. K. Tanemura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 979 (1992).
53. A. Oku, M. Kinugasa, and T. Kamada, *Chem. Lett.*, 165 (1993).
54. M. N. Rao, P. Kumar, A. P. Singh, and R. S. Reddy, *Synth. Commun.*, **22**, 1299 (1992).
55. S. S. Elmorsy, M. V. Bhatt, and A. Pelter, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1657 (1992).
56. C. Chang, K. C. Chu, and S. Yue, *Synth. Commun.*, **22**, 1217 (1992).
57. K. A. Parker and D.-S. Su, *J. Org. Chem.*, **61**, 2191 (1996).
58. E. C. L. Gautier, A. E. Graham, A. McKillop, S. P. Standen, and R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1881 (1997).
59. S. Hanessian and S. Ninkovic, *J. Org. Chem.*, **61**, 5418 (1996).

二异丙基缩醛和缩酮：$(i\text{-PrO})_2CHR$

保护

$CH(Oi\text{-Pr})_3$，CSA，IPA，蒸馏去除甲醇，3 小时，收率 68% ~92%。[1,2]

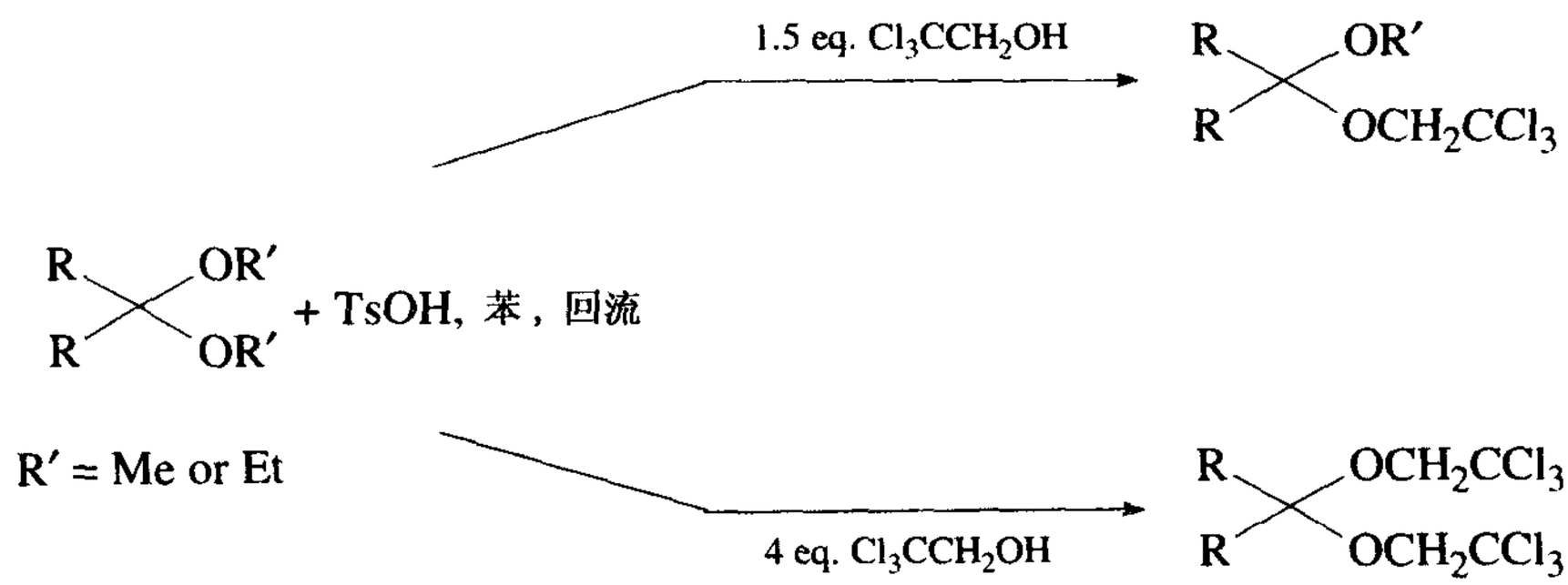
去保护

甲酸，THF，H_2O，20℃，收率 100%。在水解期间，此缩醛被选择用来防止双键发生共轭化，这种共轭现象在相关的二甲基缩醛水解时会发生。[1]

1. J. Sandri and J. Viala, *Synthesis*, 271 (1995).
2. A. Pommier, J.-M. Pons, and P. J. Kocienski, *J. Org. Chem.*, **60**, 7334 (1995).

双(2,2,2-三氯乙基)缩醛和缩酮：$R_2C(OCH_2CCl_3)_2$(表5)

保护[1]



通过用二甲基或二乙基缩醛交换反应制备该缩醛的方法比直接用羰基化合物更有效，水解可有效地通过催化进行。

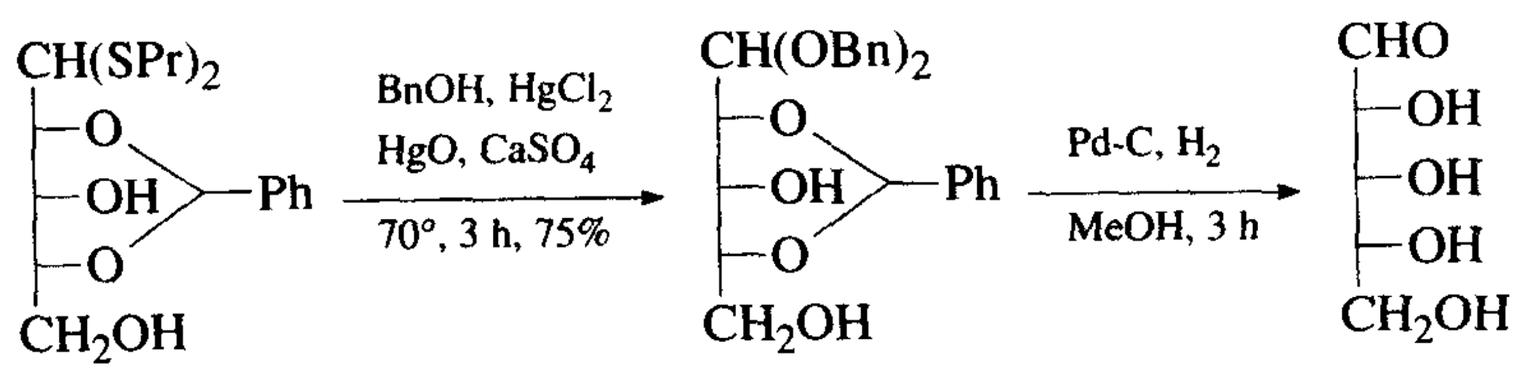
去保护

1. Zn/EtOAc 或 THF，回流，3～12 小时，收率 40%～100%。[1]

1. J. L. Isidor and R. M. Carlson, *J. Org. Chem.*, **38**, 554 (1973).

二苄基缩醛和缩酮：$R_2C(OCH_2Ph)_2$

保护/去保护[1]



1. J. H. Jordaan and W. J. Serfontein, *J. Org. Chem.*, **28**, 1395 (1963).

双(2-硝基苄基)缩醛和缩酮：$R_2C(OCH_2C_6H_4-2\text{-}NO_2)_2$

保护

$2\text{-}NO_2C_6H_4CH_2OSiMe_3$，$Me_3SiOTf$，−78℃，收率 78%～95%。[1]

去保护

光解(350nm)，收率 85%～95%。[1]

1. D. Gravel, S. Murray, and G. Ladouceur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1828 (1985).

二乙酰基缩醛和缩酮：$R_2C(OAc)_2$

保护

1. Ac_2O，1 滴浓 H_2SO_4，20℃，1 小时，收率 95%。[1]
2. Ac_2O，$ZnCl_2$。[2]
3. Ac_2O，$FeCl_3$，室温，<30 分，收率 60% ~93%。[3] 此条件在酮存在下选择性保护醛。[4] 该混合物也可将叔丁基二甲基硅醚转变成缩醛。
4. Ac_2O，PCl_3，20℃，1 ~24 小时，收率 30% ~90%。[5] 带吸电子基的芳香醛在此条件下收率低。
5. Ac_2O，Nafion H，收率 50% ~99%。[6]
6. Ac_2O，膨化石墨，室温，0.3 ~6 小时，收率 65% ~98%。[7]
7. Ac_2O，β-沸石，60℃，1.5 ~5 小时，收率 51% ~95%。[8]
8. Ac_2O，Environcat EPZG，60℃ ~65℃，1.5 ~8.5 小时，收率 69% ~99%。[9]
9. Ac_2O，HY－沸石，室温，CCl_4 或无溶剂，收率 86% ~95%。[10]
10. Ac_2O，I_2，室温，30 分，收率 70% ~99%。[11]

去保护

1. NaOH 或 K_2CO_3，THF，H_2O 或 MeOH。[3] 该保护基对甲醇（18 小时）；10% HCl（MeOH，30 分）；10% Na_2CO_3（H_2O，Et_2O，70 分）；和 $NaHCO_3$（THF，H_2O，4 小时）是稳定的。
2. 氧化铝，35℃，30 ~40 秒，收率 88% ~98%。[12]
3. 3-二甲基氨基苯酚钾，THF，0℃，10 分，收率 92% ~98%。[13]
4. 膨化石墨，CH_2Cl_2 或苯，回流，10 ~30 分，收率 95% ~99%。[14]
5. CAN，硅胶，CH_2Cl_2，收率 90% ~95%。[15]
6. 蒙脱土 K－10 或 KSF，CH_2Cl_2，回流，收率 86% ~98%。[16]
7. 酰化物的水解用酶是有效的，并且在外消旋衍生物情况下，醛的一些对映体富集是可能的。[17]

1. M. Tomita, T. Kikuchi, K. Bessho, T. Hori, and Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1484 (1963).
2. I. Scriabine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1194 (1961).
3. K. S. Kochhar, B. S. Bal, R. P. Deshpande, S. N. Rajadhyaksha, and H. W. Pinnick, *J. Org. Chem.*, **48**, 1765 (1983).

4. J. Kula, *Synth. Commun.*, **16**, 833 (1986).
5. J. K. Michie and J. A. Miller, *Synthesis*, 824 (1981).
6. G. A. Olah and A. K. Mehrotra, *Synthesis*, 962 (1982).
7. T.-S. Jin, G.-Y. Du, Z.-H. Zhang, and T.-S. Li, *Synth. Commun.*, **27**, 2261 (1997).
8. P. Kumar, V. R. Hedge, and J. T. P. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 601 (1995).
9. B. P. Bandgar, N. P. Mahajan, D. P. Mulay, J. L. Thote, and P. P. Wadgaonkar, *J. Chem. Res., Synop.*, 470 (1995).
10. C. Pereira, B. Gigante, M. J. Marcelo-Curto, H. Carreyre, G. Pérot, and M. Guisnet, *Synthesis*, 1077 (1995).
11. N. Deka, D. J. Kalita, R. Borah, and J. C. Sarma, *J. Org. Chem.*, **62**, 1563 (1997).
12. R. S. Varma, A. K. Chatterjee, and M. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3207 (1993).
13. Y.-Y. Ku, R. Patel, and D. Sawick, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8037 (1993).
14. T.-S. Jin, Y.-R. Ma, Z.-H. Zhang, and T.-S. Li, *Synth. Commun.*, **27**, 3379 (1997).
15. P. Cotelle and J.-P. Catteau, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3855 (1992).
16. T.-S. Li, Z.-H. Zhang, and C.-G. Fu, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3285 (1997).
17. Y. S. Angelis and I. Smonou, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8109 (1997).

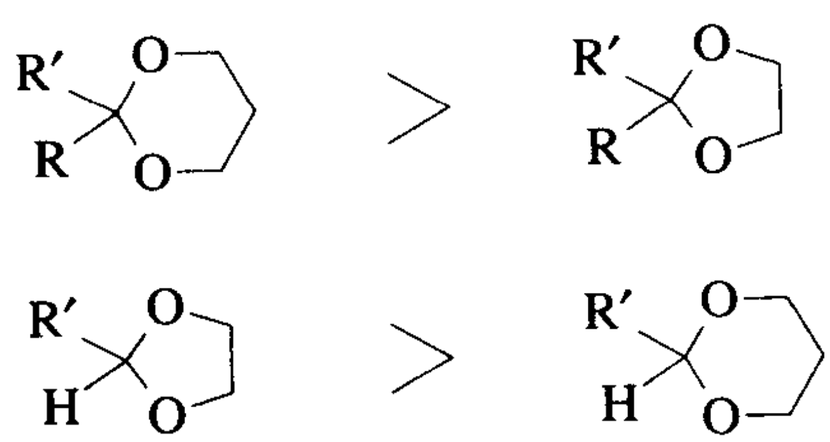
环状缩醛和缩酮

由环己酮生成缩醛/缩酮及水解(3×10^{-3} *N* HCl / 二氧六环 $-H_2O$,20℃)的动力学研究指出下列活性顺序:[1]

保护

$HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH > HO(CH_2)_2OH > HO(CH_2)_3OH$

去保护

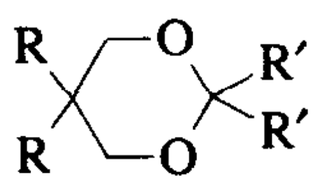


某些二氧戊环[二氧戊环:HCl 水溶液(1:1)]酸催化水解的相对速率为:2,2-二甲基二氧戊环:2-甲基二氧戊环:二氧戊环为 50000:5000:1。[2]

有一篇综述[3] 讨论了醛和酮与甘油生成 1,3-二氧六环和 1,3-二氧戊环的缩合反应。*O / O* 和 *O / S* 缩醛化学已有评述,[4] 并且最新的一章从教学法讨论了有关保护基团的问题。[5]

1. M. S. Newman and R. J. Harper, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6350 (1958); S. W. Smith and M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1249, 1253 (1968).
2. P. Salomaa and A. Kankaanperä, *Acta Chem. Scand.*, **15**, 871 (1961).
3. A. J. Showler and P. A. Darley, *Chem. Rev.*, **67**, 427–440 (1967).
4. H. Hagemann and D. Klamann, Eds. *O/O-und O/S-Acetale* [*Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl)] 4th ed., G. Thieme, Stuttgart, 1991, Band E 14a/1.
5. P. J. Kocienski, "Carbonyl Protecting Groups," In *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, New York, 1994, Chapter 5.

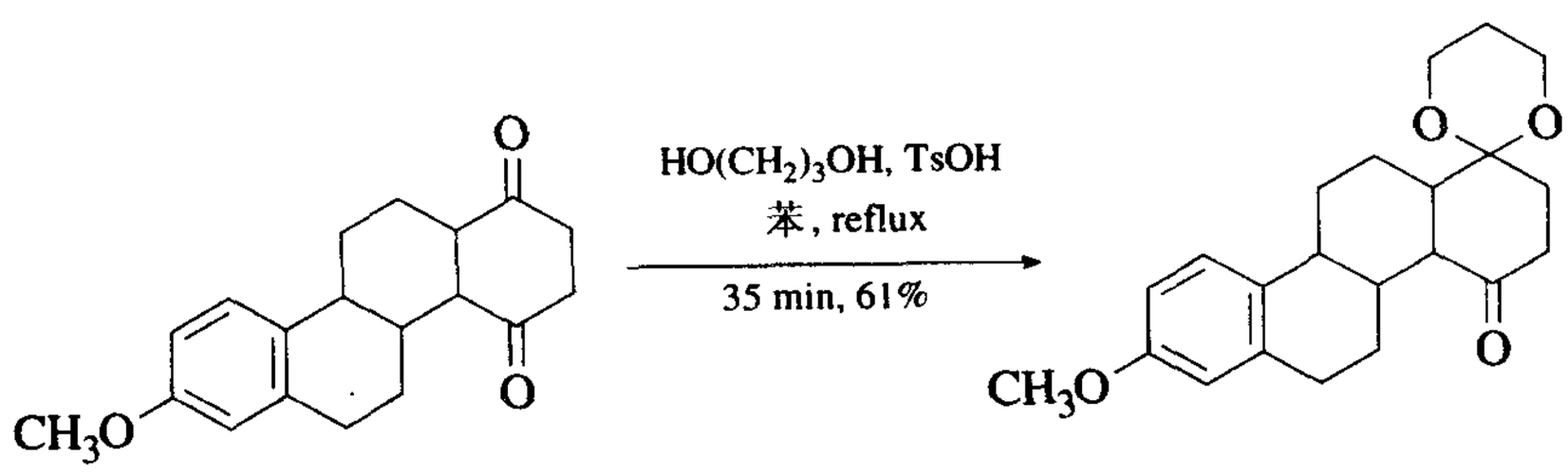
1,3-二氧六环(表5)：



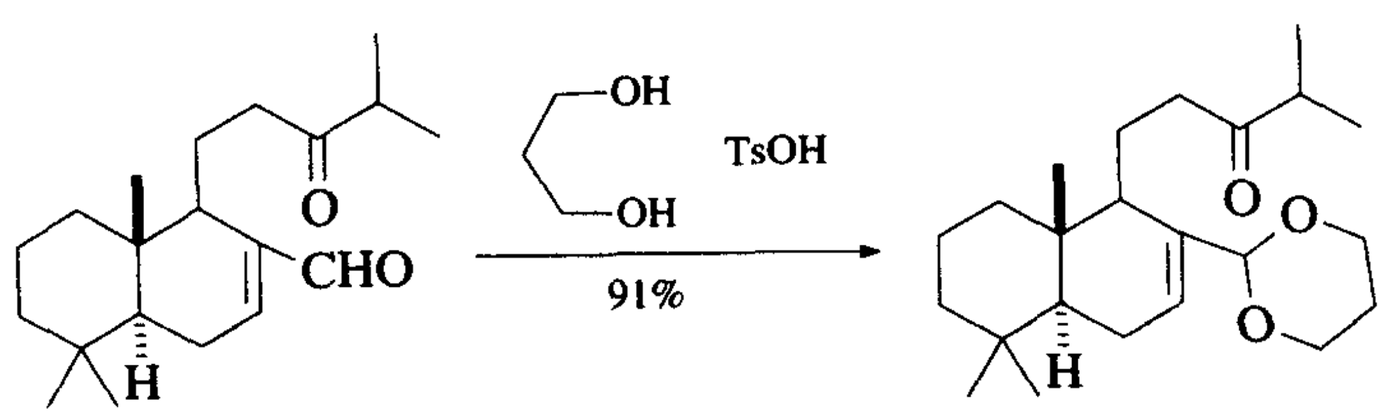
R = H, CH_3

保护

1. $HO(CH_2)_3OH$, TsOH,苯,回流。[1~3]



Ref. 1

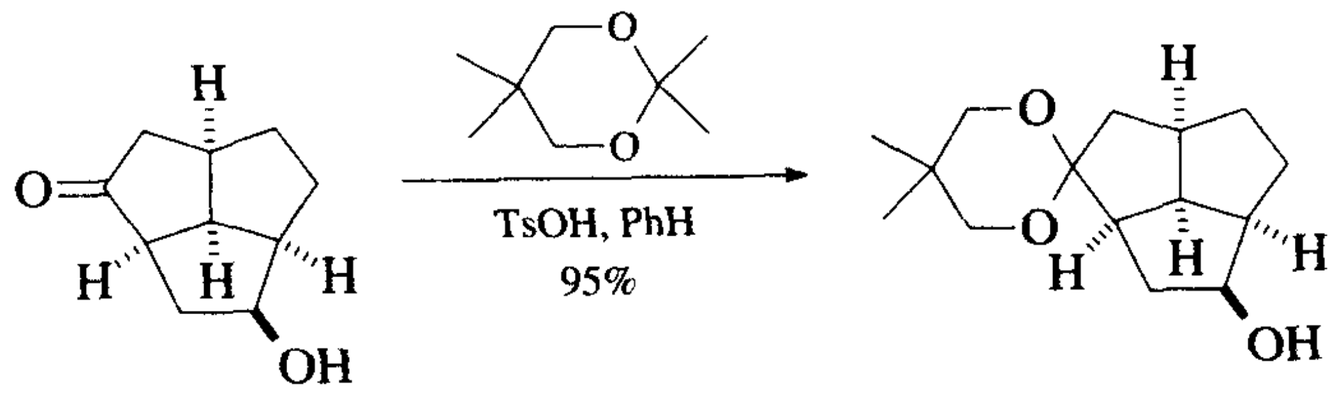


Ref. 2

在第一个例子中,用1,3-丙二醇比用乙二醇选择性保护更成功。[1]

2. 1,3-丙二醇,THF, Amberlyst－15,5分钟,收率50%～70%。[4] 该法对制备1,3-二氧戊环也是有效的。
3. TMSCl, $SmCl_3$, THF,收率71%～99%。缩酮比缩醛断裂得快一些。[5]
4. $HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, $Sc(NTf_2)_3$,甲苯,0℃,3小时,收率87%～92%。[6]

5.



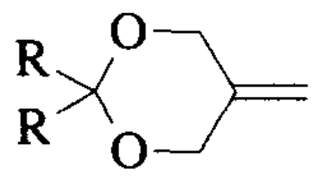
其它缩醛化方法未获成功。[7]

6. $HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$，六氟锑酸 *N*-4-甲氧基苄基-2-氰基吡啶鎓盐，甲苯，回流，1.5～3.7 小时，收率 85%～99%。[8]
7. $TMSOCH_2C(CH_3)_2CH_2OTMS$，TMSOTf，吡啶，收率 75%。[9]
8. $HOCH_2CH_2CH_2OH$，$Ru(CH_3CN)_3(triphos)(OTf)_2$，收率 94%～99%。[10]
9. $HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$，硫酸化氧化锆，苯，回流，收率 88%～97%。[11]
10. $HOCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$，氧化钇/氧化锆，室温，$CHCl_3$，收率 75%～96%。[12]

去保护

参阅 1,3-二氧戊环章节，因为大量的方法也适于 1,3-二氧六环。

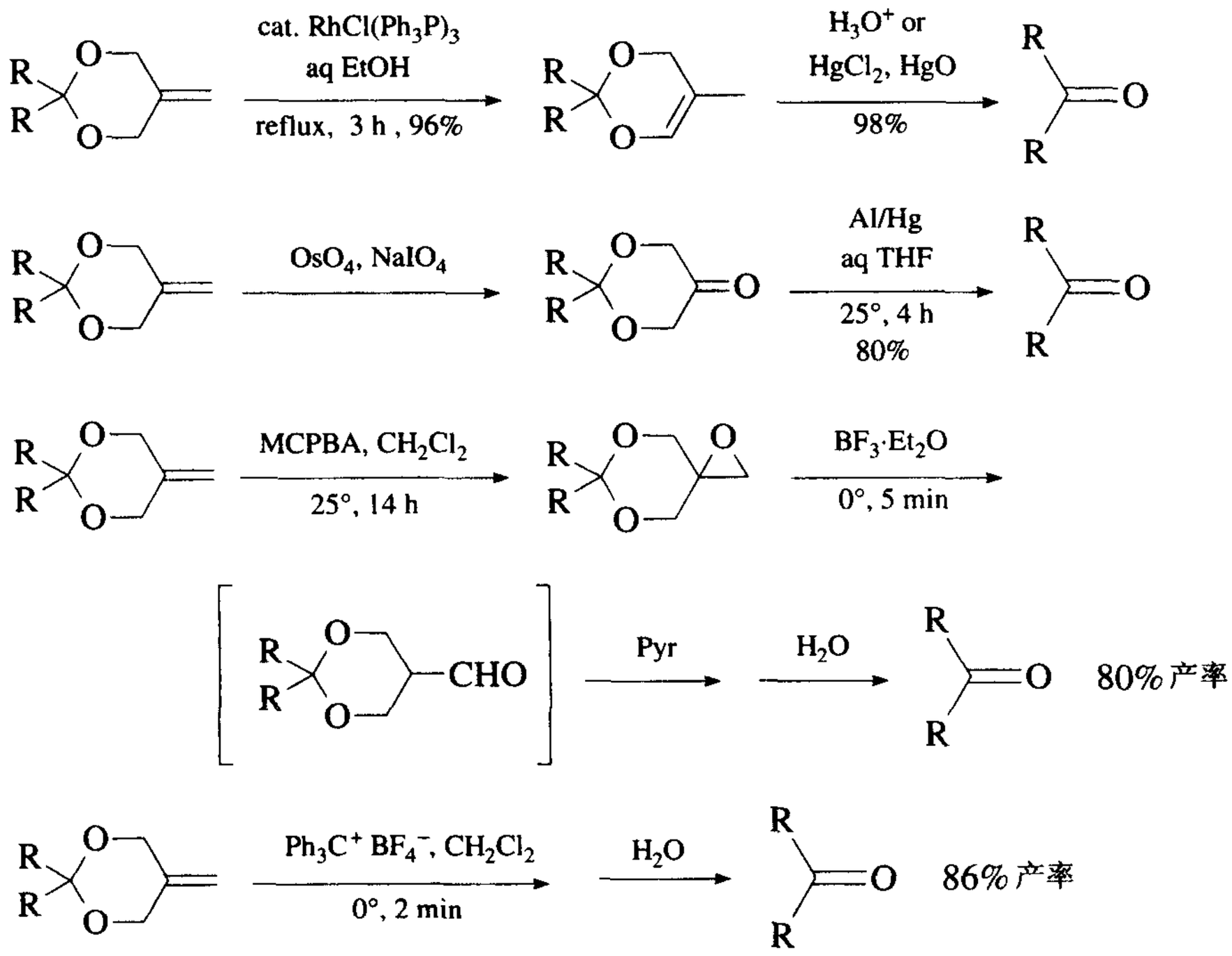
1. J. E. Cole, W. S. Johnson, P. A. Robins, and J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 244 (1962).
2. H. Okawara, H. Nakai, and M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1087 (1982).
3. For examples of the use of the related 4,4-dimethyl-1,3-dioxane, see E. Piers, J. Banville, C. K. Lau, and I. Nagakura, *Can. J. Chem.*, **60**, 2965 (1982); M. A. Avery, C. Jennings-White, and W. K. M. Chong, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4629 (1987).
4. A. E. Dann, J. B. Davis, and M. J. Nagler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 158 (1979).
5. Y. Ukaji, N. Koumoto, and T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, 1623 (1989).
6. K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, and H.Yamamoto, *Synlett*, 839 (1996).
7. L. A. Paquette and S. Borrelly, *J. Org. Chem.*, **60**, 6912 (1995).
8. S.-B. Lee, S.-D. Lee, T. Takata, and T. Endo, *Synthesis*, 368 (1991).
9. C. K. F. Chiu, L. N. Mander, A. D. Stuart, and A. C. Willis, *Aust. J. Chem.*, **45**, 227 (1992).
10. S. Ma and L. M. Venanzi, *Synlett*, 751 (1993).
11. A. Sakar, O. S. Yemul, B. P. Bandgar, N. B. Gaikwad, and P. P. Wadgaonkar, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 613 (1996).
12. G. C. G. Pals, A. Keshavaraja, K. Saravanan, and P. Kumar, *J. Chem. Res., Synop.*, 426 (1996).

5-亚甲基-1,3-二氧六环(表5): 

保护[1]

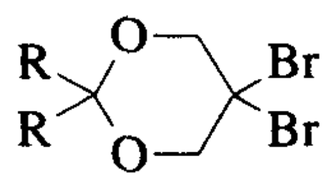
1. $CH_2=C(CH_2OH)_2$, TsOH,苯,回流,收率90%。

去保护[1]



铑催化异构化也可用手性催化剂,$Ru_2Cl_4(diop)_3$(H_2, 20~80℃,1~6小时,收率47%~90%)来完成。此种情况下,可获得光学活性的烯醇醚。[2]

1. E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 3775 (1975).
2. H. Frauenrath and M. Kaulard, *Synlett*, 517 (1994).

5,5-二溴-1,3-二氧六环(表5): 

保护

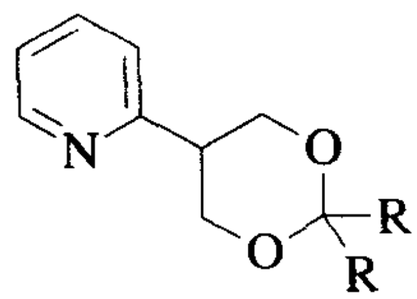
$Br_2C(CH_2OH)_2$, TsOH,苯,加热数小时,收率84%~94%。[1]

去保护

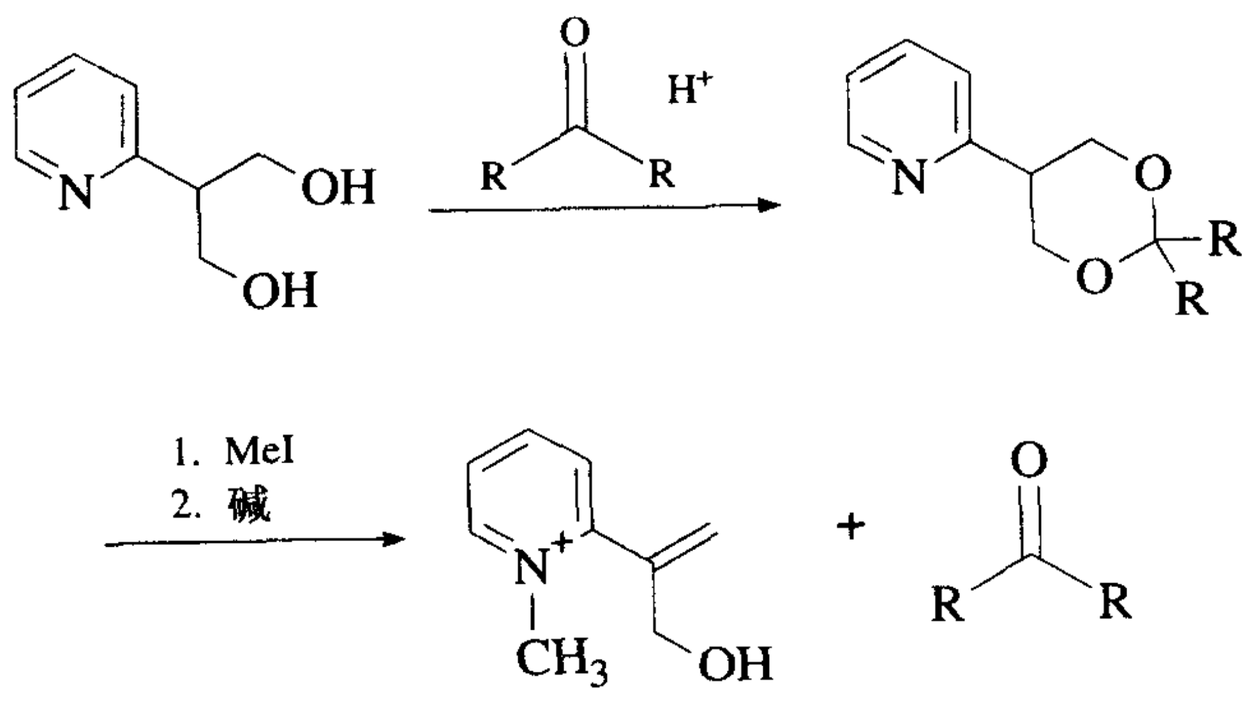
Zn/Ag，THF，AcOH，25℃，1 小时，收率 ~90%。[1]

1. E. J. Corey, E. J. Trybulski, and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 4577 (1976).

5-(2′-吡啶基)-1,3-二氧六环：



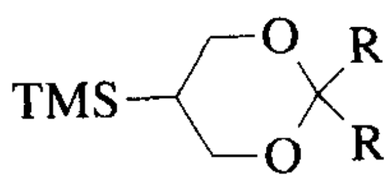
保护/去保护[1]



该基团对 0.1 *M* HCl 稳定。

1. A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, and Q.-L. Li, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1195 (1987).

5-三甲基硅基-1,3-二氧六环：



保护

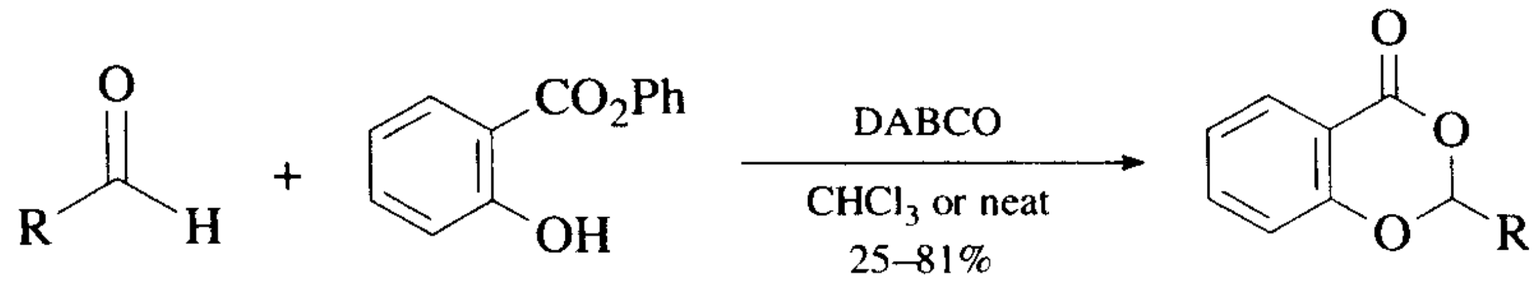
1. 2-三甲基硅基-1,3-丙二醇，CH_2Cl_2，室温，3Å 分子筛，CSA，收率 45% ~ 97%。[1]

去保护

1. $BF_3 \cdot EtO$，THF
2. $LiBF_4$，THF，66℃，收率 71% ~93%。酮的 1,3-二氧戊环不受影响。

1. B. H. Lipshutz, P. Mollard, C. Lindsley, and V. Chang, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1873 (1997).

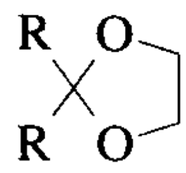
水杨酸酯缩醛



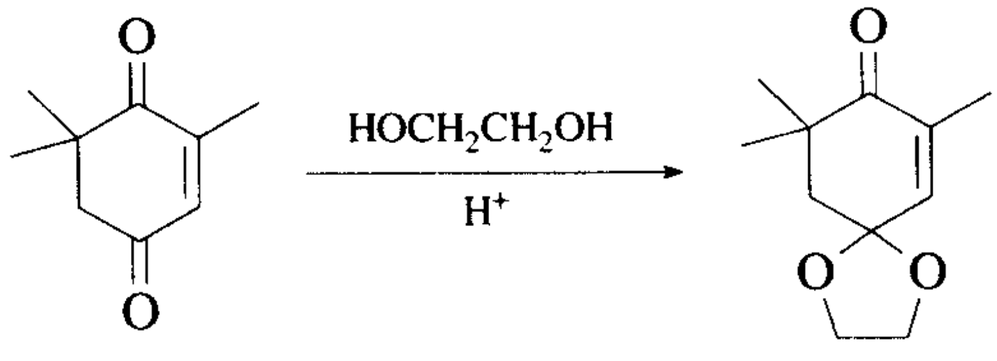
虽然芳香醛不能反应，但这是在碱性条件下能用于制备缩醛的少数方法之一。[1,2]

1. P. Perlmutter and E. Puniani, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3755 (1996).
2. A. A. Khan, N. D. Emslie, S. E. Drewes, J. S. Field, and N. Ramesar, *Chem. Ber.*, **126**, 1477 (1993).

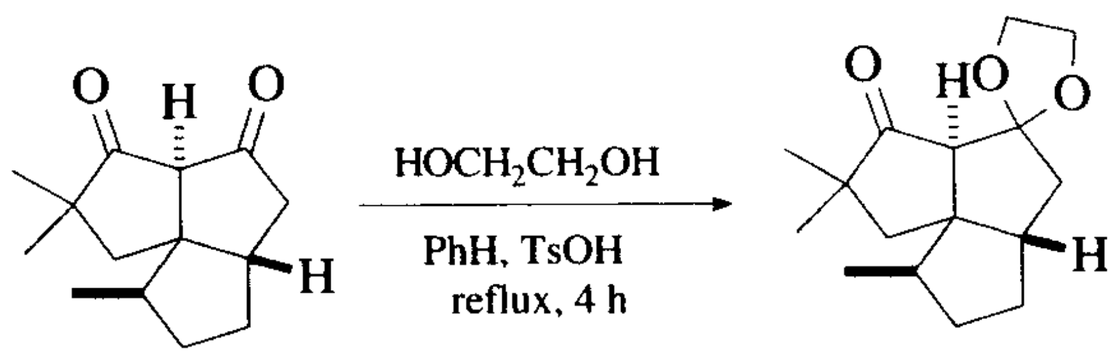
1,3-二氧戊环（表5）：



1,3-二氧戊环可能是最广泛应用的羰基保护基。为保护包含其它酸敏感官能团的羰基，人们应使用低酸性酸或吡啶盐. 一般来说，包含两个相似酮基的分子（假定两个羰基都没有或是都和烯基共轭）可在较低空间位阻的羰基处选择保护。[1]



Ref. 1b



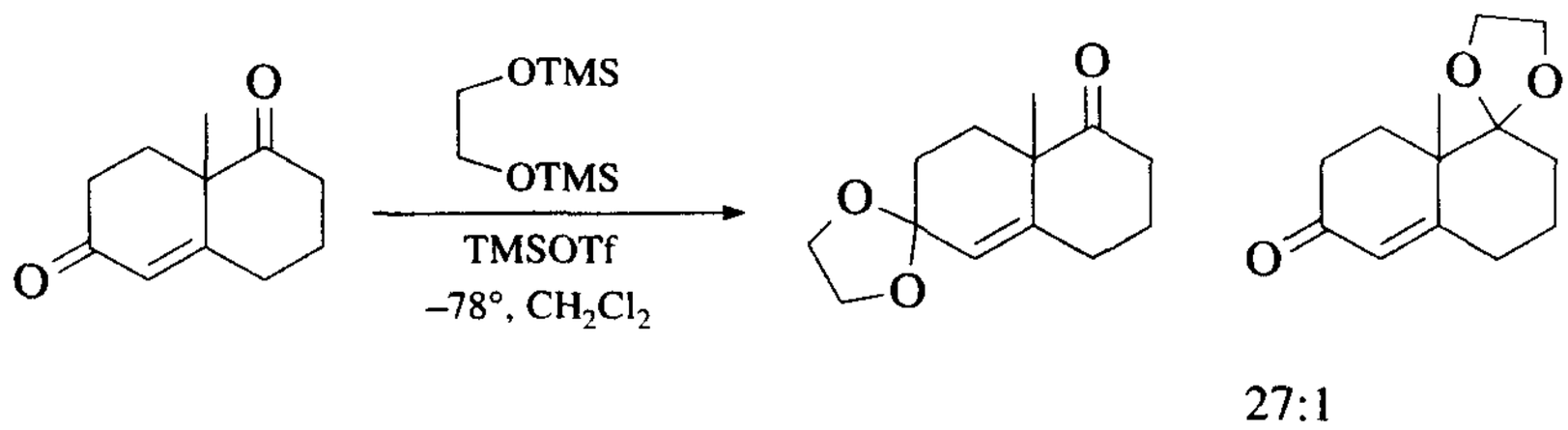
Ref. 1a

如果一个羰基和一个双键共轭，未共轭的羰基可被选择保护. 该生成反应似乎不依赖于环的大小。[2] 简单醛而不是简单酮一般可选择性地被保护。[3] 在烯酮的1,3-二氧戊环生成过程中，烯键位置的控制取决于酸催化剂的酸度。高酸度酸（p*K*a ~1）可使双键移位至β,γ-位，而低酸度酸（p*K*a ~3）不能使双键位移（见表1）。[4]

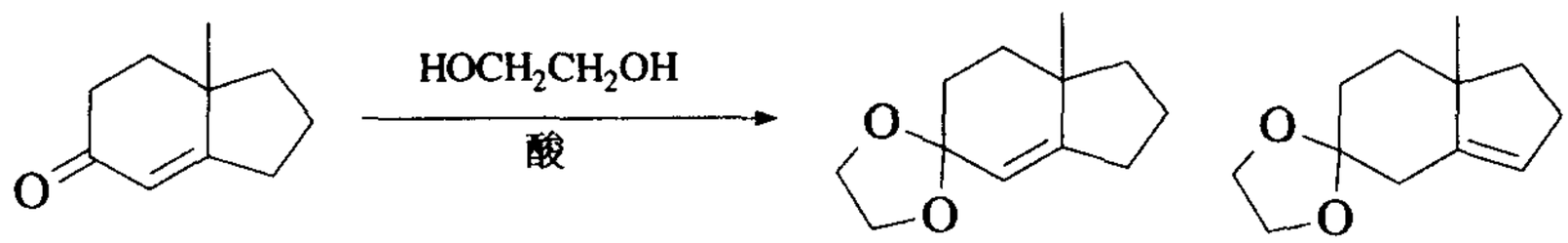
表 1[4]

酸	pKa	%α,β	%β,γ	%转化率
反丁烯二酸	3.03	100	0	90
邻苯二甲酸	2.89	70	30	90
草酸	1.23	80	20	93
甲苯磺酸	<1.0	0	100	100

另外,使用乙二醇的双(三甲基硅基)衍生物和 Me_3SiOTf(CH_2Cl_2, −78℃, 20 小时,吡啶淬灭,92%)保护烯醇,不会引起双键位移。[5,6] 用化学计量的 TsOH 可获得与 Wieland − Miescher 酮相似的结果。[7]



Ref. 5



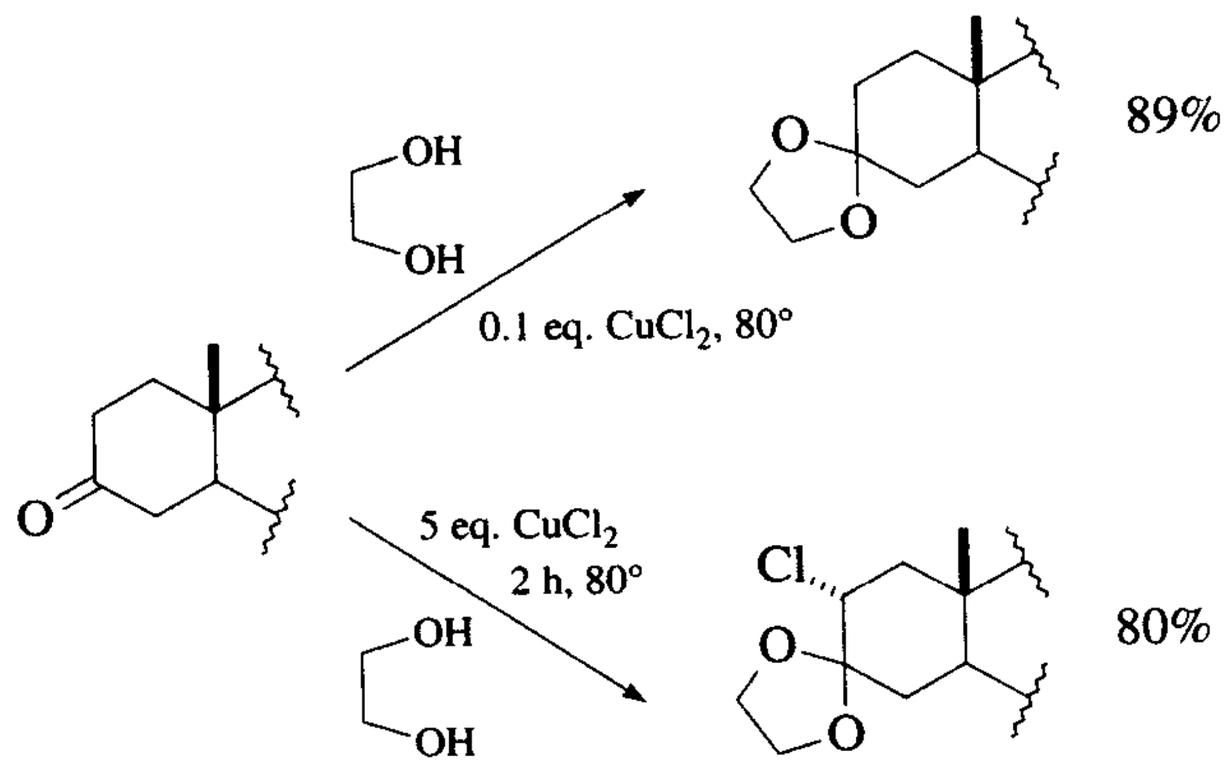
Ref. 4

一种聚合物负载的 1,2-二醇也被发展用于羰基保护。[9]

保护

1. $HO(CH_2)_2OH$, TsOH, C_6H_6,回流,收率 75% ~85%。[10]
2. $HO(CH_2)_2OH$, TsOH, $(EtO)_3CH$, 25℃,收率 65%。[11]
3. $HO(CH_2)_2OH$, $BF_3 \cdot Et_2O$, HOAc, 35℃ ~40℃,15 分,收率 90%。[12]
4. $HO(CH_2)_2OH$, HCl, 25℃ 12 小时,收率 55% ~90%。[13]
5. $HO(CH_2)_2OH$, Me_3SiCl, MeOH 或 CH_2Cl_2。[14]
6. $HO(CH_2)_2OH$, Al_2O_3, $PhCH_3$ 或 CCl_4,加热,24 小时,收率 80% ~100%。[3] 这些条件可在酮存在下选择性地由醛生成缩醛。
7. $Me_3SiOCH_2CH_2OSiMe_3$, Me_3SiOTf, 15 Kbar (1.5 兆帕),40℃,48 小时。[15] 这些条件可用于葑酮缩酮的制备,而在通常的酸催化条件下这是难以做到的。

8. $HO(CH_2)_2OH$，0.1 当量 $CuCl_2 \cdot H_2O$，80℃，30 分，收率 82% ~100%。[16] 用 5 当量的 $CuCl_2$ 可导致生成 α-氯代缩酮。



9. $HO(CH_2)_2OH$，草酸，CH_3CN，25℃，收率 95%。[17] 注意用草酸从烯酮制得的缩酮倾向于保持烯键的位置。[8]

10. $HO(CH_2)_2OH$，已二酸，C_6H_6，回流，17 ~24 小时，收率 10% ~85%。[18]

11. $HO(CH_2)_2OH$，SeO_2，$CHCl_3$，28℃，4 小时，收率 60%。[19]

12. $HO(CH_2)_2OH$，$C_5H_5N^+ HCl^-$，C_6H_6，回流，6 小时，收率 85%。[20]

13. $HO(CH_2)_2OH$，$C_5H_5N^+ H TsO^-$，C_6H_6，回流，1 -3 小时，收率 90% ~95%。[21]

14. $HO(CH_2)_nOH(n=2,3)/MeOCH^+NMe_2MeOSO_3^-$，0 ~25℃，2 小时，收率 40% ~95%。[22]

15. $HO(CH_2)_nOH(n=2,3)$/用酸性离子交换树脂填充的柱子，5 分，收率 95%。[23]

16. $HOCH_2CH_2OH$，$(EtO)_3CH$，$p-TsOH$，收率 83%。[24]

17. 2-甲氧基-1,3-二氧戊环/TsOH，C_6H_6，40 ~50℃，4 小时，收率 85%。[25]

18. 2-乙氧基-1,3-二氧戊环，甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)，苯，加热，8 小时，收率 89%。[26] 在这种情况下保护烯酮时没有双键位移发生。

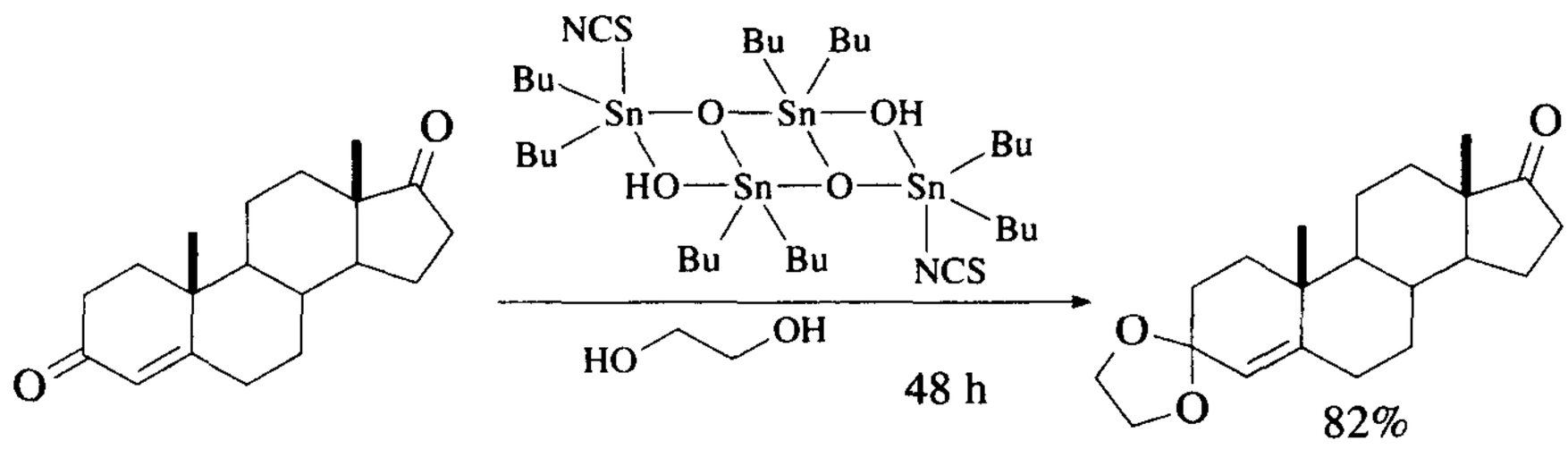
19. 2-乙基-2-甲基-1,3-二氧戊环/TsOH，回流，收率 75%。[27,28] 此条件在烯酮存在下选择保护酮。

20. 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环，微波辐射，蒙脱土 KSF，收率 38% ~95%。[29]

21. 2-二甲基氨基-1,3-二氧戊环/催化剂 HOAc，CH_2Cl_2，收率 83%。[30] 2-二甲氨基-1,3-二氧戊环在温和的条件下保护活泼酮，在 Δ^4-3-酮基甾族化合物存在条件下，它可选择与 C_3-酮基甾族化合物反应，而 C_{12} 和 C_{13} 酮基甾体不反应。

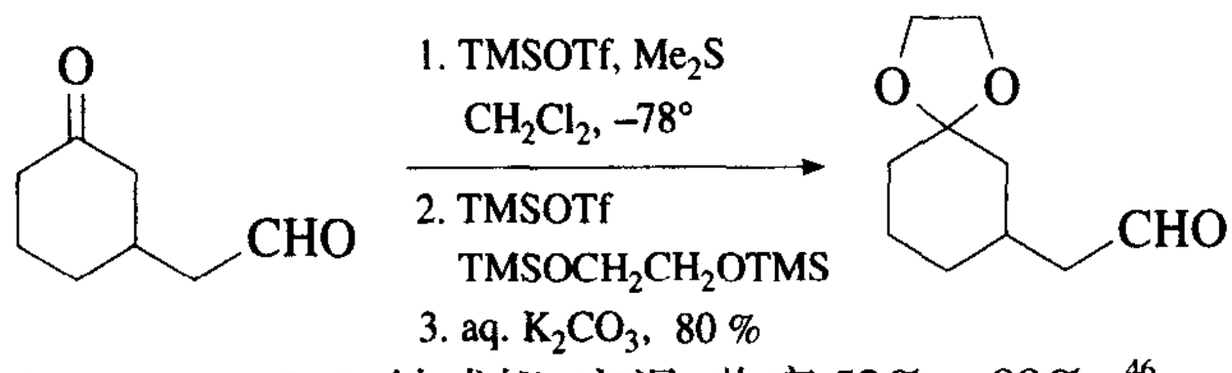
22. 原碳酸二亚乙酯，$C(-OCH_2CH_2O-)_2$/TsOH 或湿 $BF_3 \cdot Et_2O$，$CHCl_3$，20℃，收率 70% ~95%。[31]

23. 1,3-二氧戊环已由羰基化合物和环氧化物制得(例:丙酮/$SnCl_4$, CCl_4, 20℃,4小时,收率53%[32]或醛/Et_4N^+ Br^-, 125℃~220℃,2~4小时,收率20%~85%。[33])。多氯代酮可在碱性条件下与β-氯乙醇反应予以保护(K_2CO_3,戊烷,25℃,2小时,收率85%;[34] 或NaOH, EtOH-H_2O,收率95%。[35])
24. 当羰基严重缺电子时,可稳定半缩醛的生成,二氧戊环能在碱性条件下加以制备。[34,36]
25. $HOCH_2CH_2OH$, $(i\text{-PrO})_3CH$, $RhCl_3$, $H_3CC(CH_2PPh_2)_3$,室温,回流,收率80%~100%。[37]
26. $HO(CH_2)_2OH$, PhH,催化,定量收率。[38]



也得到4.7%的C(17)-缩酮和8.3%的二缩酮。

27. $HO(CH_2)_2OH$, $ZrOCl_2 \cdot 8\ H_2O$, NaOH小溶液,收率65%~98%。[39]
28. $HO(CH_2)_2OH$, PhH,六氟代锑酸*N*-苄基吡啶盐,1.5~9小时,回流,收率72%~91%。[40] 在这些条件下,也可能生成4,4-二甲基二氧六环(85%~99%收率)。
29. $HO(CH_2)_2OH$, $[Ru(MeCN)_3(Ph_3P)](OTf)_2$,PhH,共沸蒸馏,收率87%~99%。[41]
30. 环氧乙烷,$BF_3 \cdot EtO$, >120分, CH_2Cl_2, 25℃,收率47%~95%。[42]
31. $HOCH_2CH_2OH$, $BuSnCl_3$, 0℃,10分,收率75%~92%。[43]
32. 从一个甲苯磺酰腙:乙二醇,200℃,收率89%。[44]
33. 选择性酮保护:-CHO按步骤1转变成硅氧基锍盐 $[R'CH(OTMS)S^+\ Me_2OTf^-]$而后按步骤3转变成一个醛基。[45]



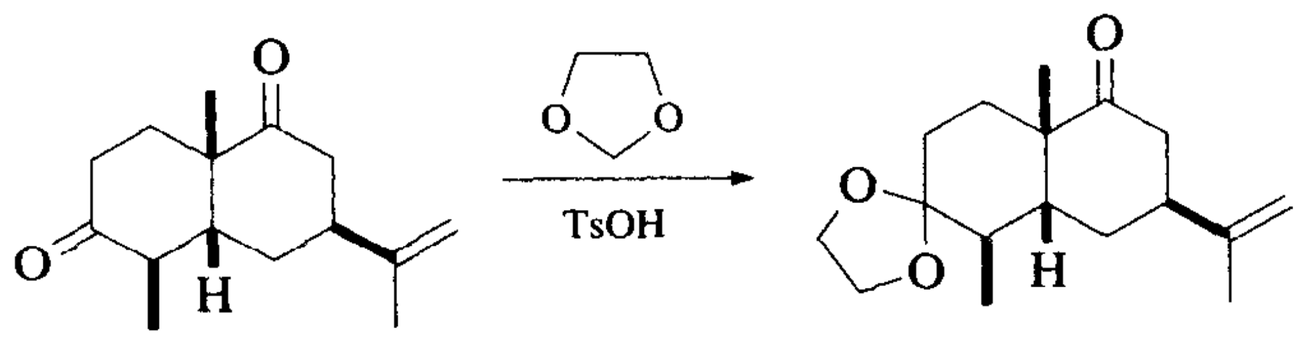
34. $HO(CH_2)_nOH$, $n=2,3$,铁或铝,室温,收率52%~99%。[46]

35. $TMSOCH_2CH_2OTMS$，TfOH 或 FsOH（氟磺酸），BTMSA［双（三甲基硅基）乙酰胺］或 BTMSU［双（三甲基硅基）尿素］，76% ~97% 的产率。[47]

36. $HO(CH_2)_nOH$，$n=2,3$，i-PrOTMS，TMSOTf，CH_2Cl_2，$-20℃$，3 小时，84% ~99% 的产率。[48]

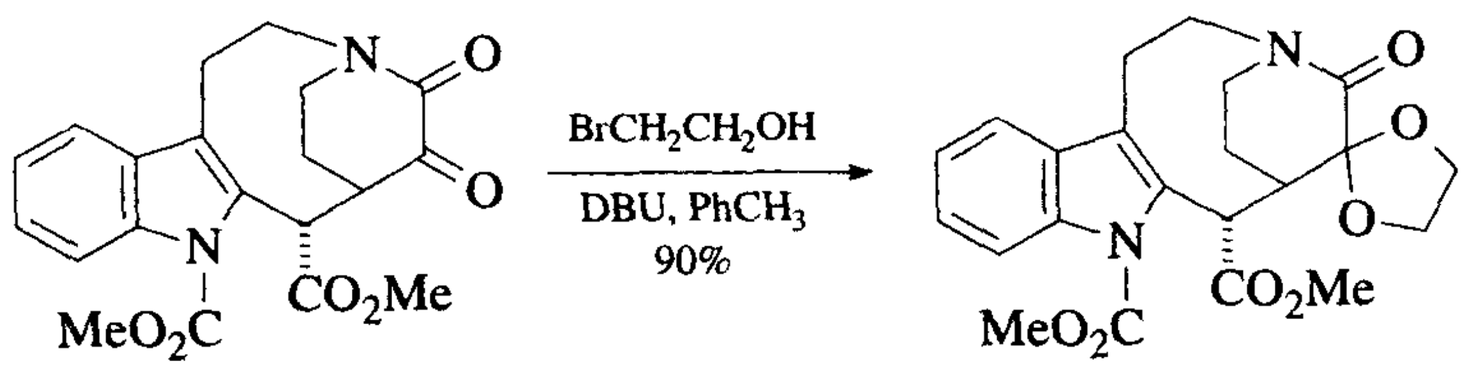
37. $HOCH_2CH_2OH$，$MgSO_4$，PhH，L-酒石酸，回流，20 小时，97% 的产率。这些条件已经最佳化使可用于保护不饱和醛并不使双键发生迁移反应。[49]

38.



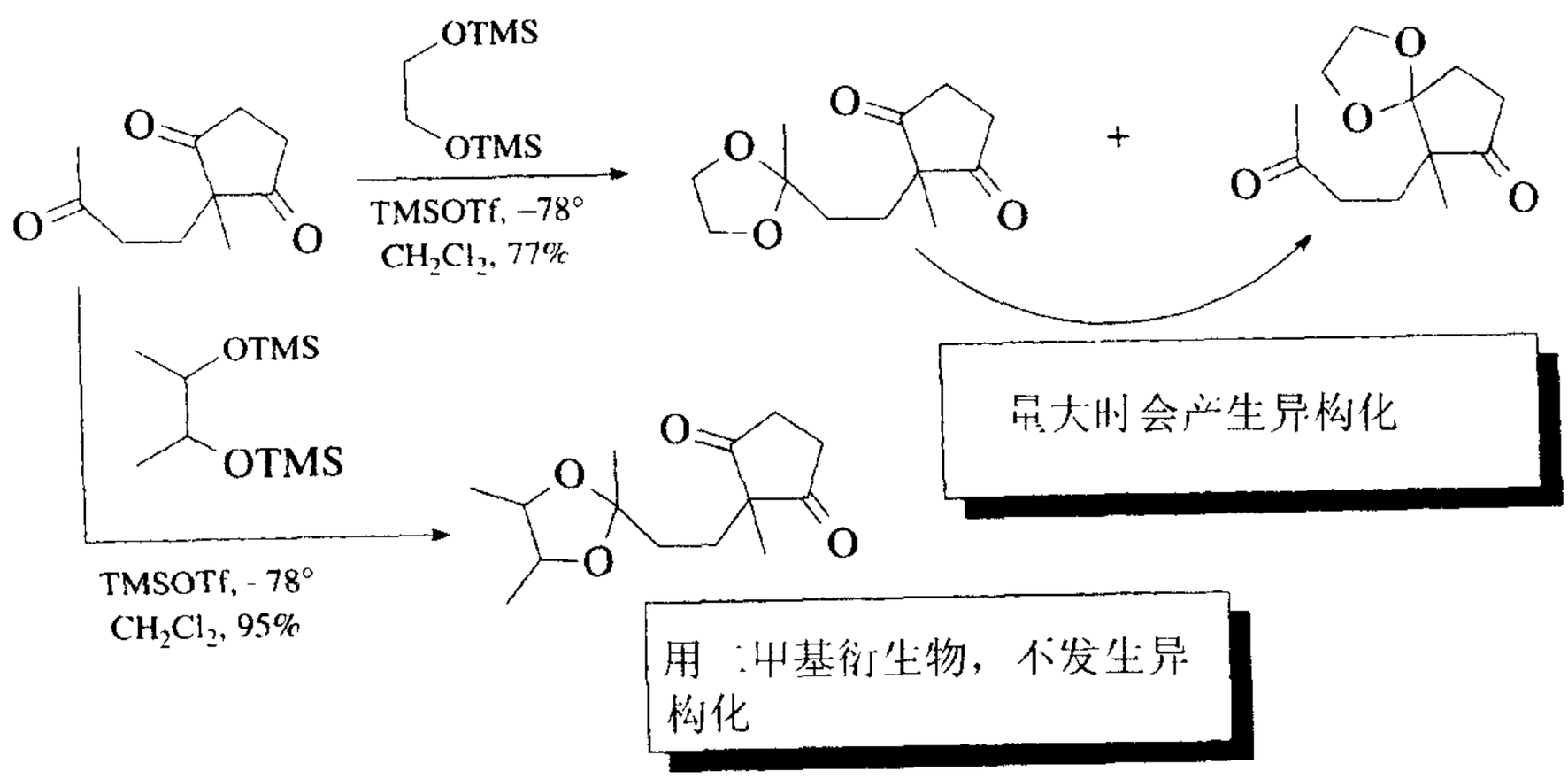
Ref. 50

39.



Ref. 51

40.



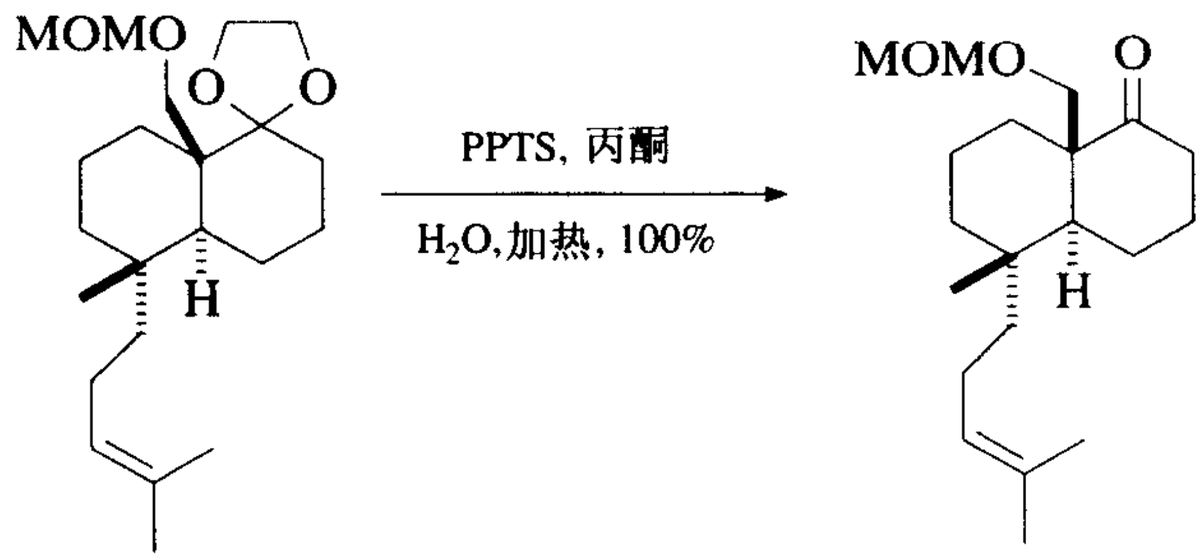
Ref. 52

在反应量大的反应中伴有异构化反应；如用二甲基的衍生物，异构化将被抑止。

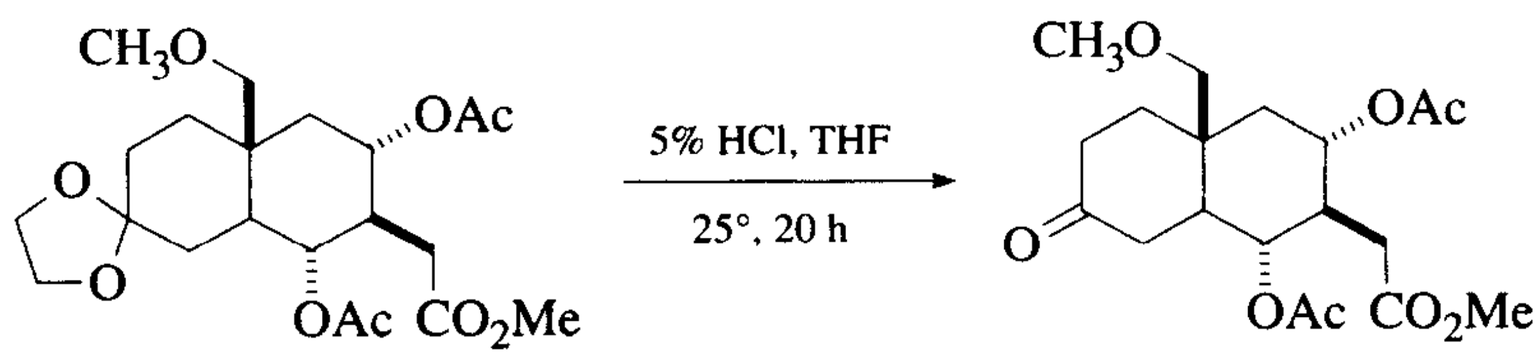
去保护

1,3-二氧戊环通过酸催化的变换二氧戊环烷化、酸催化的水解或氧化反应能被去保护。下面例举一些有代表的反应：

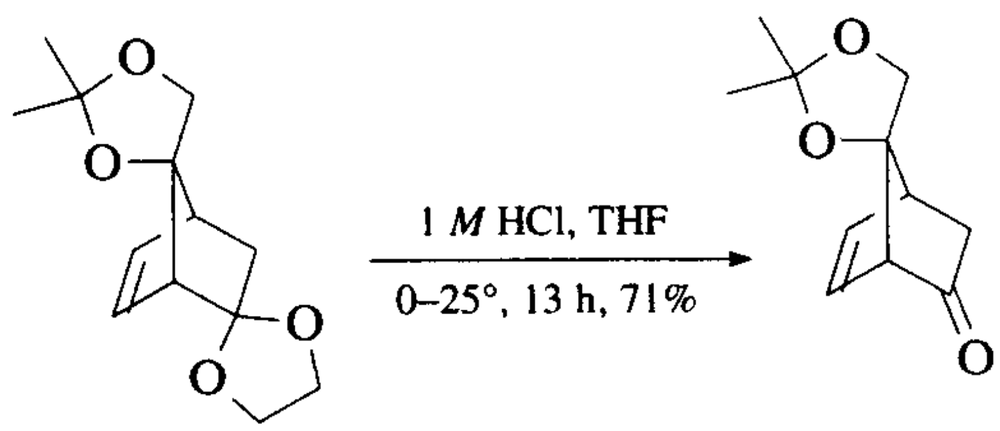
1. 吡啶甲苯磺酸盐(PPTS)，丙酮，水，加热，100%的产率。[53]



2. 丙酮，TsOH，20℃，12 小时。[54] 这反应物是一个 3,6,17-(三乙烯基二氧)取代甾族化合物；产物在 C(6)和 C(17)上有羰基。
3. 丙酮，水，PPTS，回流 1～3 小时，有 90%～95%的产率。[21]
4. 5% HCl，THF，25℃，20 小时。[55]



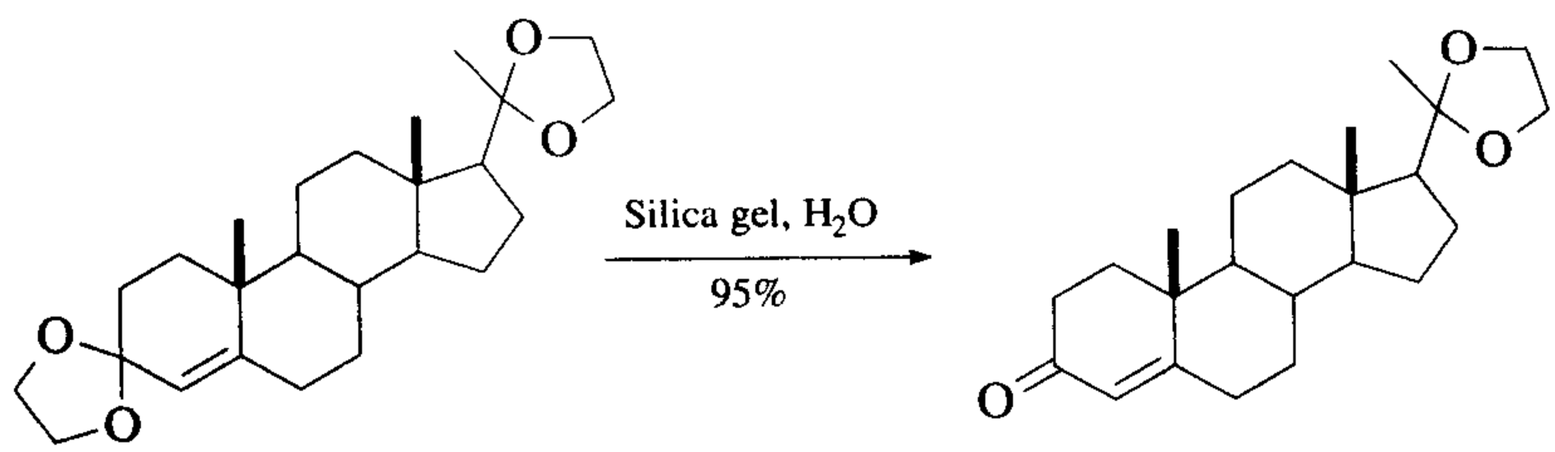
5. 1 *M* HCl，THF，0℃→25℃，13 小时，71%的产率。注意丙酮化物也适用这些条件。[56] 有一些变化在这个系统中也曾报道过(包括用 30% AcOH，90℃，高产率)。[57]



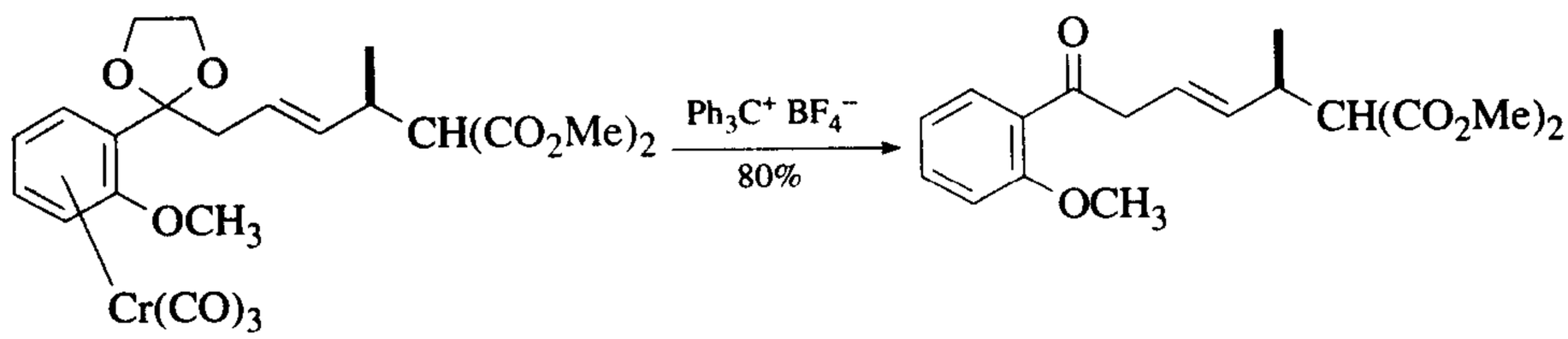
6. 80% AcOH，65℃，5 分钟，85%的产率。[58]
7. 湿的硫酸镁(苯，20℃，1 小时)在 1,3 二氧戊环的存在下可选择性地、定量地去保护 α,β-不饱和的 1,3 二氧戊环。[18]
8. 高氯酸(79% $HClO_4/CH_2Cl_2$，0℃，1 小时→25℃，3 小时，87%的产率)[59]和高碘酸(二氧六环水溶液，3 小时，定量的产率)[60]去除 1,3 二氧戊环。后者通过氧化反应中生成的乙二醇完成反应。用高氯酸(3N $HClO_4$/THF，

25℃,3h,80%的产率)去保护的产率比用盐酸(HCl/HOAc,65%的产率)去保护的产率高的多。[61]

9. SiO_2,H_2O,CH_2Cl_2,草酸,90% ~95%的产率。[62] 这些条件用于选择性去除α,β-不饱和的缩酮。



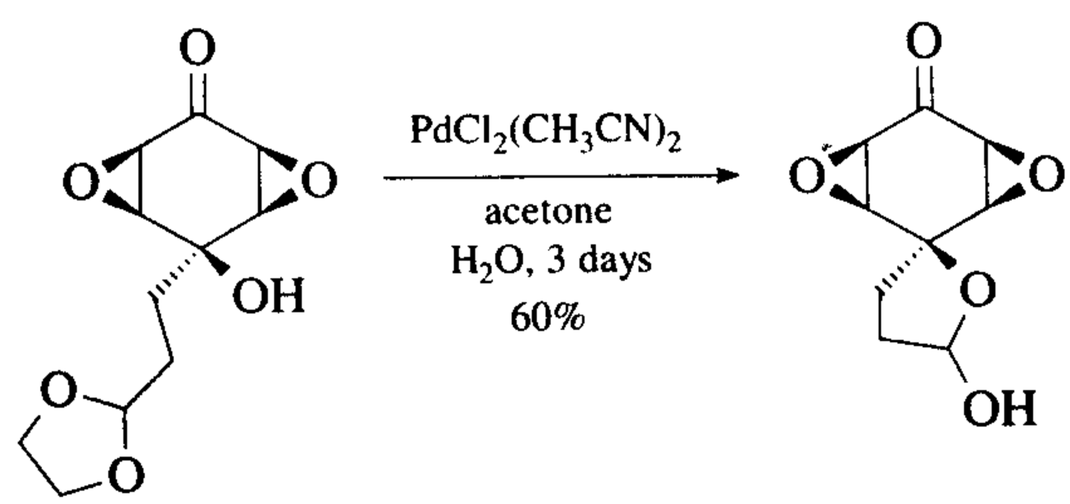
10. $Ph_3C^+BF_4^-$,CH_2Cl_2,25℃,60% ~100%的产率。[63,64]



在这些条件下,1,3-二硫戊环不受影响,但是1,3-硫氧杂戊环将被去除(100%的产率)。[65]

11. Me_2BBr,CH_2Cl_2,-78℃,90% ~97%的产率,[66] 这些条件也能去除MTM,MEM,MOM醚(87% ~95%的产率)。

12. $PdCl_2(CH_3CN)_2$,丙酮,H_2O,82% ~100%的产率。[67]



Ref. 68

13. Me_3SiI。[69]

14. t-BuOOH,Pd($OOCCF_3$)(OO-t-Bu),苯,50℃,12小时,60% ~80%的产率。[70] 在这个反应中,缩醛被氧化成乙二醇的酯($RCO_2CH_2CH_2OH$)。

15. $LiBF_4$,湿的CH_3CN。[71] 没有取代的1,3-二氧戊环在这些条件下慢慢地被去除(5小时,40%的产率)。4,5-二甲基和4,4,5,5-四甲基二氧戊环和

1,3-二氧戊环在这些条件下是惰性的。二甲基缩酮很易被去保护。

16. $TiCl_4$,Et_2O,LiI,室温,61% ~91% 的产率。[72] 一个 THP 醚在这些条件下是稳定的,但是,甲基醚能被去除。
17. AlI_3,CH_3CN,苯,10 分钟,72% ~92% 的产率。[73] 在这些条件下乙基缩酮将被去除,但是,硫缩酮不受影响。
18. 二甲亚砜,180℃,水,10 小时,89% 的产率。[74] 这些条件下,在 1,3 二氧戊环的存在下,二乙基缩醛将被去保护。TBDMS,THP 和 MOM 基团是稳定的。
19. NaTeH,EtOH,25℃,30 分钟;空气,80% ~85% 的产率。[75]
20. H_2SiI_2,$CDCl_3$,-42℃,1 ~10 分钟,100% 的产率。[76] 芳香族的缩酮去保护的速度比相应的脂肪族衍生物快,环状的缩酮去保护的速度比非环的类似物,如二甲基缩酮慢。取代的缩酮如从 2,3 丁二醇衍生来的,用 Me_3SiI 反应较慢,用 H_2SiI 也能被去保护。如果反应在 22℃进行,缩酮和缩醛被还原成碘化物,产率很好。
21. $CuSO_4-SiO_2$,CH_2Cl_2,20 ~80 小时,70% ~90% 的产率。[77]
22. 二甲基二氧杂环丙烷,丙酮,CH_2Cl_2,0℃,24 小时,大于 95% 的产率。[78] 在这些条件下,酯也要被氧化。
23. DDQ,CH_3CN,H_2O,68% ~95% 的产率。[79]
24. NO_2,硅胶,CCl_4,30℃,40 分钟,88% ~100% 的产率。[80]
25. PPh_3,CBr_4,THF,0℃,96% 的产率。[81]
26. $SmCl_3$,TMSCl,THF,92% 的产率。缩酮去保护比缩醛优先。[82]
27. 2,4,6-三苯基吡啶四氟硼酸盐,H_2O,CH_2Cl_2,3 小时,光照,67% ~88% 的产率。[83]
28. $RuCl_3 \cdot nH_2O$,*t*-BuOH,PhH,1 小时,室温,46% ~86% 的产率。在这个反应中,缩醛去保护的同时,还会被氧化成乙二醇酯。[84]
29. NaI,$CeCl_3 \cdot 7H_2O$,CH_3CN,室温,0.5 ~21 小时,84% ~96% 的产率。[85] 在醛衍生物的存在下可观察到酮衍生物的化学选择性去保护。烯酮的缩酮在简单的缩酮的存在下被去保护。

1. For two examples, see (a) M. T. Crimmins and J. A. DeLoach, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 800 (1986); (b) M. G. Constantino, P. M. Donate, and N. Petragnani, *J. Org. Chem.*, **51**, 253 (1986).
2. For a variety of examples with varying ring sizes, see Y. Ohtsuka and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 203 (1986); C. Iwata, Y. Takemoto, M. Doi, and T. Imanishi, *J. Org. Chem.*, **53**, 1623 (1988); S. D. Burke, C. W. Murtiashaw, J. O. Saunders,

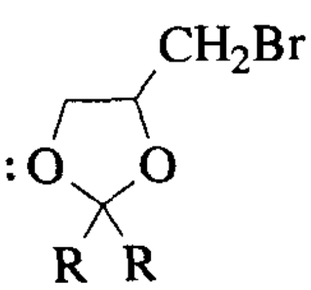
and M. S. Dike, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 872 (1982); P. A. Wender, M. A. Eisenstat, and M. P. Filosa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2196 (1979); A. A. Devreese, P. J. de Clercq, and M. Vandewalle, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4767 (1980); P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, E. Polo, and D. Simoni, *J. Org. Chem.*, **50**, 23 (1985); M. P. Bosch, F. Camps, J. Coll, A. Guerrero, T. Tatsuoka, and J. Meinwald, *J. Org. Chem.*, **51**, 773 (1986).

3. Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, and T. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4767 (1985).
4. J. W. De Leeuw, E. R. De Waard, T. Beetz, and H. O. Huisman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **92**, 1047 (1973).
5. J. R. Hwu and J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.*, **50**, 3946 (1985); J. R. Hwu, L.-C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, and J. M. Wetzel, *J. Org. Chem.*, **52**, 188 (1987).
6. T. Tsunoda, M. Suzuki, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1357 (1980).
7. P. Ciceri and F. W. J. Demnitz, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 389 (1997).
8. G. H. Posner and G. L. Loomis, *Tetrahedron Lett.*, 4213 (1978).
9. P. Hodge and J. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2319 (1983); Z. H. Xu, C. R. McArthur, and C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.*, **61**, 1405 (1983).
10. R. A. Daignault and E. L. Eliel, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 303 (1973).
11. F. F. Caserio, Jr., and J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5837 (1958).
12. L. F. Fieser and R. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1728 (1954).
13. E. G. Howard and R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 158 (1960).
14. T. H. Chan, M. A. Brook, and T. Chaly, *Synthesis*, 203 (1983).
15. W. G. Dauben, J. M. Gerdes, and G. C. Look, *J. Org. Chem.*, **51**, 4964 (1986); H. Eibisch, *Z. Chem.*, **26**, 375 (1986).
16. J. Y. Satoh, C. T. Yokoyama, A. M. Haruta, K. Nishizawa, M. Hirose, and A. Hagitani, *Chem. Lett.*, 1521 (1974).
17. N. H. Andersen and H.-S. Uh, *Synth. Commun.*, **3**, 125 (1973).
18. J. J. Brown, R. H. Lenhard, and S. Bernstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2183 (1964).
19. E. P. Oliveto, H. Q. Smith, C. Gerold, L. Weber, R. Rausser, and E. B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2224 (1955).
20. F. T. Bond, J. E. Stemke, and D. W. Powell, *Synth. Commun.*, **5**, 427 (1975).
21. R. Sterzycki, *Synthesis*, 724 (1979).
22. W. Kantlehner and H.-D. Gutbrod, *Liebigs Ann. Chem.*, 1362 (1979).
23. A. E. Dann, J. B. Davis, and M. J. Nagler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 158 (1979).
24. M. Koreeda and L. Brown, *J. Org. Chem.*, **48**, 2122 (1983).
25. B. Glatz, G. Helmchen, H. Muxfeldt, H. Porcher, R. Prewo, J. Senn, J. J. Stezowski, R. J. Stojda, and D. R. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2171 (1979).
26. R. A. Holton, R. M. Kennedy, H.-B. Kim, and M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1597 (1987).
27. H. J. Dauben, B. Löken, and H. J. Ringold, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1359 (1954).
28. H. Hagiwara and H. Uda, *J. Org. Chem.*, **53**, 2308 (1988); Y. Tamai, H. Hagiwara, and H. Uda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1311 (1986).
29. B. Pério, M.-J. Dozias, P. Jacquault, and J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7867 (1997).

30. H. Vorbrueggen, *Steroids*, **1**, 45 (1963).
31. D. H. R. Barton, C. C. Dawes, and P. D. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 432 (1975).
32. J. L. E. Erickson and F. E. Collins, *J. Org. Chem.*, **30**, 1050 (1965).
33. F. Nerdel, J. Buddrus, G. Scherowsky, D. Klamann, and M. Fligge, *Liebigs Ann. Chem.*, **710**, 85 (1967).
34. H. E. Simmons and D. W. Wiley, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2288 (1960).
35. R. J. Stedman, L. D. Davis, and L. S. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 4915 (1967).
36. G. R. Newkome, J. D. Sauer, and C. L. McClure, *Tetrahedron Lett.*, 1599 (1973).
37. J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, and T. R. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6151 (1989).
38. J. Otera, N. Danoh, and H. Nozaki, *Tetrahedron*, **48**, 1449 (1992).
39. M. Shibagaki, K. Takahashi, H. Kuno, and H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1258 (1990).
40. S.-B. Lee, S.-D. Lee, T. Takata, and T. Endo, *Synthesis*, 368 (1991).
41. S. Ma and L. M. Venanzi, *Synlett*, 751 (1993).
42. D. S. Torok, J. J. Figueroa, and W. J. Scott, *J. Org. Chem.*, **58**, 7274 (1993).
43. D. Marton, P. Slaviero, and G. Taglianini, *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 359 (1989).
44. Z. Paryzek and J. Martynow, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 243 (1991).
45. S. Kim, Y. G. Kim, and D.-i. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2565 (1992).
46. W. Wang, L. Shi, and Y. Huang, *Tetrahedron*, **46**, 3315 (1990).
47. M. El Gihani and H. Heaney, *Synlett*, 433 (1993); *idem, ibid.*, 583 (1993).
48. M. Kurihara and N. Miyata, *Chem. Lett.*, 263 (1995).
49. T.-J. Lu, J.-F. Yang, and L.-J. Sheu, *J. Org. Chem.*, **60**, 2931 (1995).
50. A. A. Haaksma, B. J. M. Jansen, and A. de Groot, *Tetrahedron*, **48**, 3121 (1992).
51. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, and N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4403 (1992).
52. T. Ohshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka, and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7108 (1996).
53. H. Hagiwara and H. Uda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1351 (1987).
54. G. Bauduin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, and B. Pucci, *Tetrahedron*, **34**, 3269 (1978).
55. P. A. Grieco, M. Nishizawa, T. Oguri, S. D. Burke, and N. Marinovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5773 (1977).
56. P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, and C.-L. J. Wang, *J. Org. Chem.*, **43**, 4178 (1978).
57. P. A. Grieco, Y. Ohfune, and G. Majetich, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7393 (1977).
58. J. H. Babler, N. C. Malek, and M. J. Coghlan, *J. Org. Chem.*, **43**, 1821 (1978).
59. P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, and G. R. DeTitta, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1616 (1978).
60. H. M. Walborsky, R. H. Davis, and D. R. Howton, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2590 (1951).
61. J. A. Zderic and D. C. Limon, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4570 (1959).
62. F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, and J. M. Conia, *Synthesis*, 63 (1978).

63. D. H. R. Barton, P. D. Magnus, G. Smith, and D. Zurr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 861 (1971).
64. M. Uemura, T. Minami, and Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6271 (1988).
65. D. H. R. Barton, P. D. Magnus, G. Smith, G. Streckert, and D. Zurr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 542 (1972).
66. Y. Guindon, H. E. Morton, and C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3969 (1983).
67. B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, and H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 705 (1985).
68. A. McKillop, R. J. K. Taylor, R. J. Watson, and N. Lewis, *Synlett*, 1005 (1992).
69. M. E. Jung, W. A. Andrus, and P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.*, 4175 (1977).
70. T. Hosokawa, Y. Imada, and S.-i. Murahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1245 (1983).
71. B. H. Lipshutz and D. F. Harvey, *Synth. Commun.*, **12**, 267 (1982).
72. G. Balme and J. Goré, *J. Org. Chem.*, **48**, 3336 (1983).
73. P. Sarmah and N. C. Barua, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4703 (1989).
74. T. Kametani, H. Kondoh, T. Honda, H. Ishizone, Y. Suzuki, and W. Mori, *Chem. Lett.*, 901 (1989).
75. P. Lue, W.-Q. Fan, and X.-J. Zhou, *Synthesis*, 692 (1989).
76. E. Keinan, D. Perez, M. Sahai, and R. Shvily, *J. Org. Chem.*, **55**, 2927 (1990).
77. G. M. Caballero and E. G. Gros, *Synth. Commun.*, **25**, 395 (1995).
78. R. Curci, L. D'Accolti, M. Fiorentino, C. Fusco, W. Adam, M. E. González-Nuñez and R. Mello, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4225 (1992).
79. K. Tanemura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 979 (1992).
80. T. Nishiguchi, T. Ohosima, A. Nishida, and S. Fujisaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1121 (1995).
81. C. Johnstone, W. J. Kerr, and J. S. Scott, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 341 (1996).
82. Y. Ukaji, N. Koumoto, and T. Fujisawa, *Chem. Lett.*, 1623 (1989).
83. H. Garcia, S. Iborra, M. A. Miranda, and J. Primo, *New J. Chem.*, **13**, 805 (1989).
84. S. Murahashi, Y. Oda, and T. Naota, *Chem. Lett.*, 2237 (1992).
85. E. Marcantoni, F. Nobili, G. Bartoli, M. Bosco, and L. Sambri, *J. Org. Chem.*, **62**, 4183 (1997).

4-溴甲基-1,3-二氧戊环(表五):



保护

1. $HOCH_2CH(OH)CH_2Br$,TsOH,苯,回流,5 小时,93% ~98% 的产率。[1]

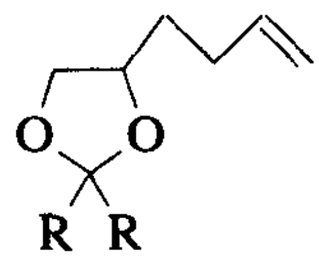
去保护[1]

1. 活化的 Zn,MeOH,回流,12 小时,89% ~96% 的产率。

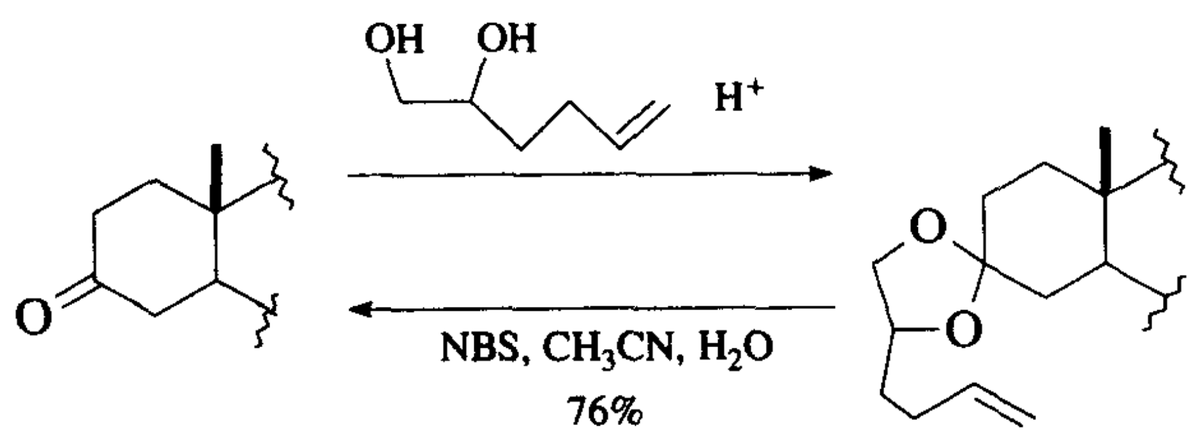
这缩酮对几个羰基反应的试剂(例:m-$ClC_6H_4CO_3H$,$NaBH_4$和 MeLi)是稳定的。在中性的条件下可以去保护。

1. E. J. Corey and R. A. Ruden, *J. Org. Chem.*, **38**, 834 (1973).

4-(3-丁烯基)-1,3-二氧戊环:

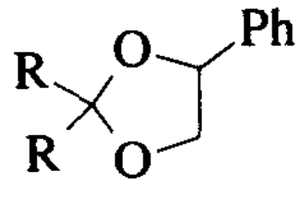


保护/去保护[1]



1. Z. Wu, D. R. Mootoo, and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.* ,**29**,6549(1988).

4-苯基-1,3-二氧戊环:

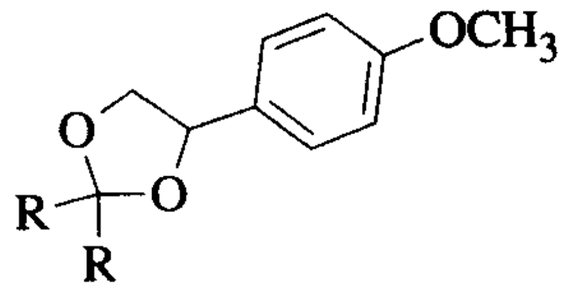


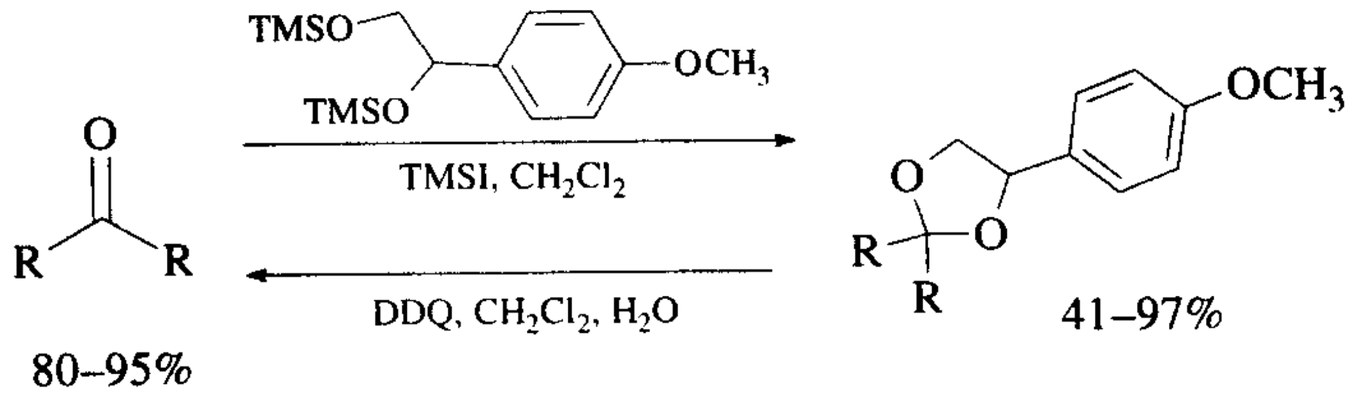
去保护

1. 电解:$LiClO_4$,H_2O,Pyr,CH_3CN,N-羟基邻苯二甲基酰亚胺,0.85V,SCE,22% ~90%的产率。[1]
2. Pd/C,H_2。[2]

1. M. Masui, T. Kawaguchi, and S. Ozaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1484 (1985).
2. S. Chandrasekhar, B. Muralidhar, and S. Sarkar, *Synth. Commun.*, **27**, 2691 (1997).

4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氧戊环：



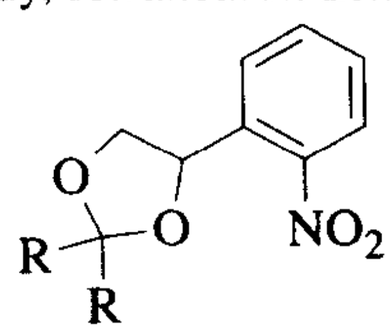


Ref. 1

这个保护基团能被氧化除去，得到很好的产率。[1]

1. C. E. McDonald, L. E. Nice, and K. E. Kennedy, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 57 (1994).

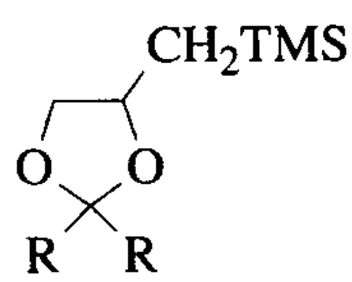
4-(2-硝基苯基)-1,3-二氧戊环：(表五)：



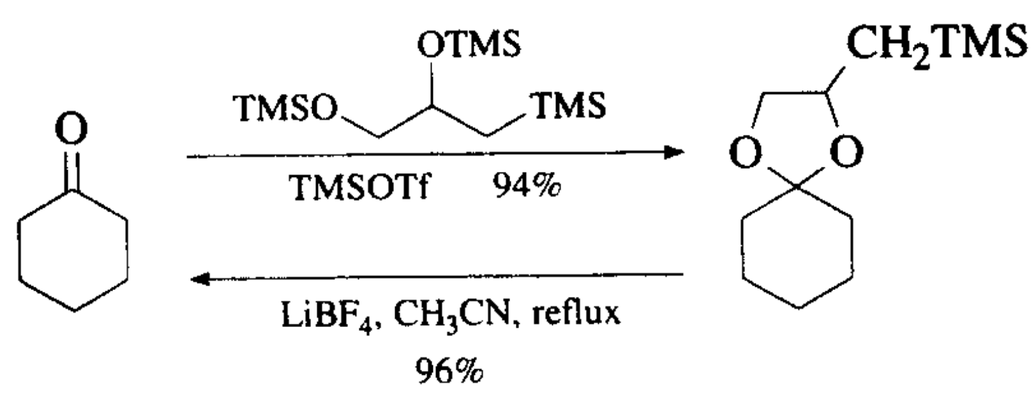
这二氧戊环容易从乙二醇形成(TsOH，苯，回流，70% ~95% 的产率)；它在光照下去保护(350nm，苯，25℃，6 小时，75% ~90% 的产率。)这基团对 5% HCl/THF、10% AcOH/THF、2% 草酸水溶液/THF、10% H_2SO_4 水溶液/THF 和 3% TsOH 水溶液/THF 是稳定的。[1]

1. J. Hébert and D. Gravel, *Can. J. Chem.*, **52**, 187 (1974); D. Gravel, J. Hébert, and D. Thoraval, *Can. J. Chem.*, **61**, 400 (1983).

4-三甲基硅基甲基-1,3-二氧戊环：

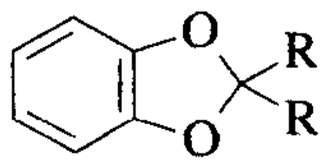


保护/去保护[1]



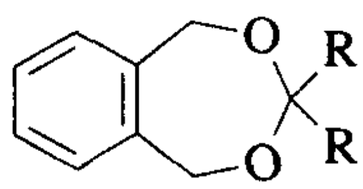
因为硅试剂分解的竞争反应，有位阻的酮和烯酮难以形成缩酮。

1. B. M. Lillie and M. A. Avery, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 969 (1994).

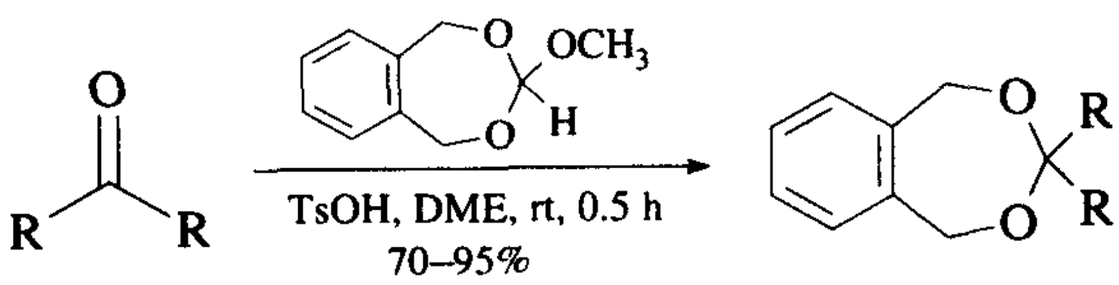
***O,O'*-苯二氧缩酮：** 

苯二氧缩酮是从邻苯二酚制备得到的（TsOH，90℃，30 小时，85% 的产率），在 5*N* HCl（二氧六环，回流，6 小时）下去保护。它比乙二醇缩酮对酸更稳定。[1,2]

1. M. Rosenberger, D. Andrews, F. DiMaria, A. J. Duggan, and G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 249 (1972).
2. M. Rosenberger, A. J. Duggan, and G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1333 (1972).

1,5-二氢-3*H*-2,4-苯并二氧杂苯： 

保护

1. 

Refs. 1, 2

樟脑不能用这个试剂来保护，说明空间因素将阻碍它在大位阻体系中的应用。

2. 1,2-二羟基甲苯，$CH(OCH_3)_3$，TsOH，80% 的产率。[3,4]
3. 甲基烯醇醚：1,2-二羟基甲苯 Amberlyst H^+，85% 的产率。[5]
4. 1,2-二羟基甲苯，磺化的木炭或 TsOH，PhH，回流，88% ~98% 的产率。[6]
5. 1,2-二三甲基硅氧基甲苯，TMSOTf，CH_2Cl_2，−78℃，96% 的产率。[7]
6. 1,2-二羟基甲苯，H-Y 沸石，CH_2Cl_2，回流，3 ~ 12 小时，46% ~95% 的产率。[8]
7. 1,2-二羟基甲苯，Environcat EPZG，甲苯，回流，93% ~99% 的产率。酮在这些条件下不反应。[9]

去保护

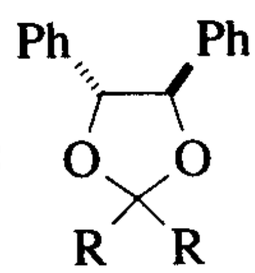
1. H_2，PdO，THF，室温，0.5 小时，100% 的产率。[1]

1. N. Machinaga and C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4165 (1989).
2. K. Mori, T. Yoshimura, and T. Sugai, *Liebigs Ann. Che n.*, 899 (1988).
3. R. Oi and K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2095 (1992).
4. S. D. Burke and D. N. Deaton, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4651 (1991).
5. L. Schmitt, B. Spiess, and G. Schlewer, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2013 (1992).
6. H. K. Patney, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 413 (1992).
7. S. V. D'Andrea, J. P. Freeman, and J. Szmuszkovicz, *Org. Prep. Proced. Int.*, **23**, 432 (1991).
8. T. P. Kumar, K. R. Reddy, and R. S. Reddy, *J. Chem. Res.*, *Synop.*, 394 (1994).
9. B. P. Bandgar, M. M. Kulkarni, and P. P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.*, **27**, 627 (1997).

手性缩醛和缩酮

虽然在合成中不常用到,手性保护基团提供了一个希望能始终实现非对映化学控制和对映选择性的保护,并能改善分子的化学特性以有利于合成。[1]

(4*R*,5*R*)二苯基-1,3 二氧戊环:



保护

1. (1*R*,2*R*)-二苯基-1,2-二三甲基硅氧基乙烷,TMSOTf,66% 的产率。[2]
2. (1*R*,2*R*)-二苯基-1,2-乙二醇,PPTS,80℃。[3]

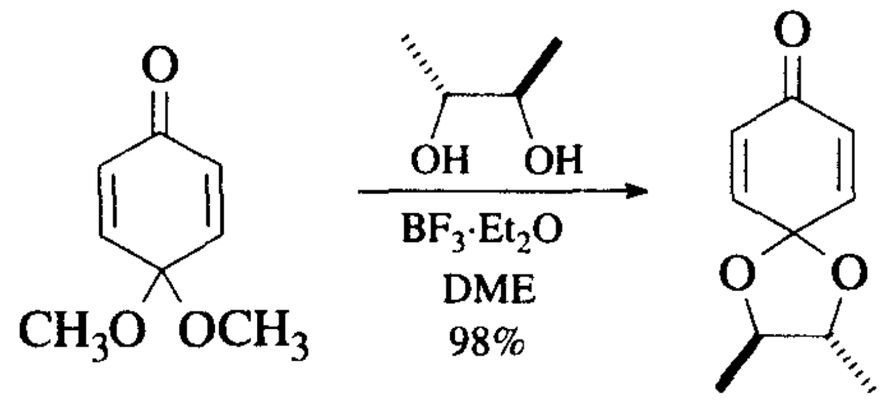
去保护

1. 2.7N HCl,MeOH,25℃,90% 的产率。[3]
2. $Pd(OH)_2$,H_2,EtOAc,定量。[2]

4,5 二甲基-1,3-二氧戊环

保护

1. 2,3-双三甲硅氧基丁烷,TMSOTf,CH_2Cl_2,66% 的产率。烯酮的双键不会迁出共轭体系。[4]
2. 2,3-丁二醇,苯,PPTS,回流,66% 的产率。[5]



Refs. 6, 7

这个反应也能形成有关的二氧六环,但产率较低。[6]

反式-1,2-环己二醇缩酮

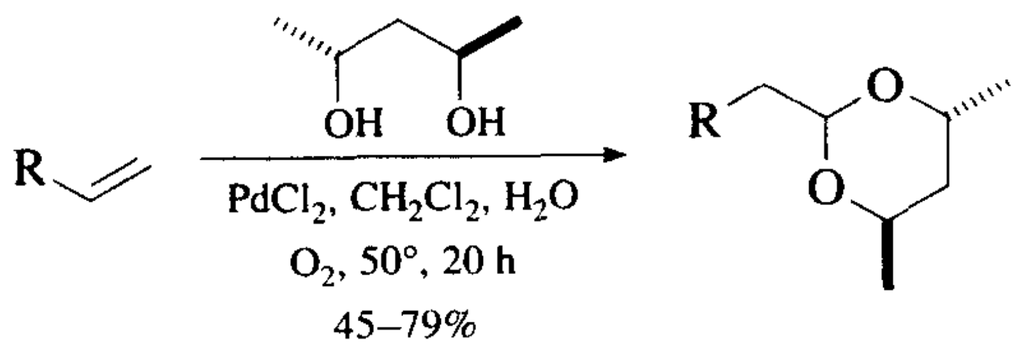
保护

1. 反式-1,2-环己二醇缩酮,i-PrOTMS,TMSOTf,CH_2Cl_2,-20℃,3 小时,85% 的产率。[8]

反式-4,6-二甲基-1,3-二氧六环

保护

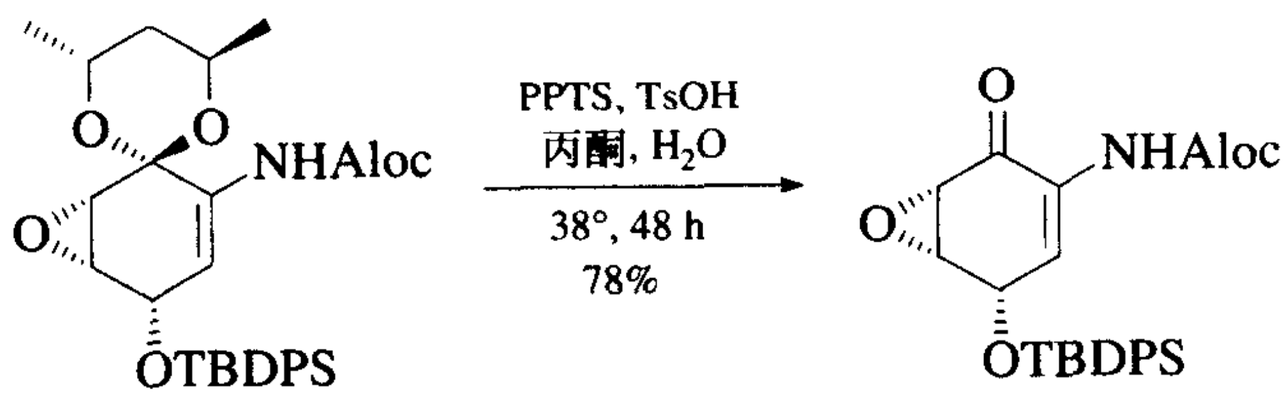
1. 2,4-戊二醇,PPTS,大于 95% 的产率。[8,9]

2. 

Ref. 10

3. 2,4-戊二醇,Sc(OTf)$_3$,室温,13 小时到 2 天,苯,THF 或 CH_2Cl_2,59% ~ 100% 的产率。这方法对形成 4,5-二甲基-1,3-二氧戊环也有效。[11]

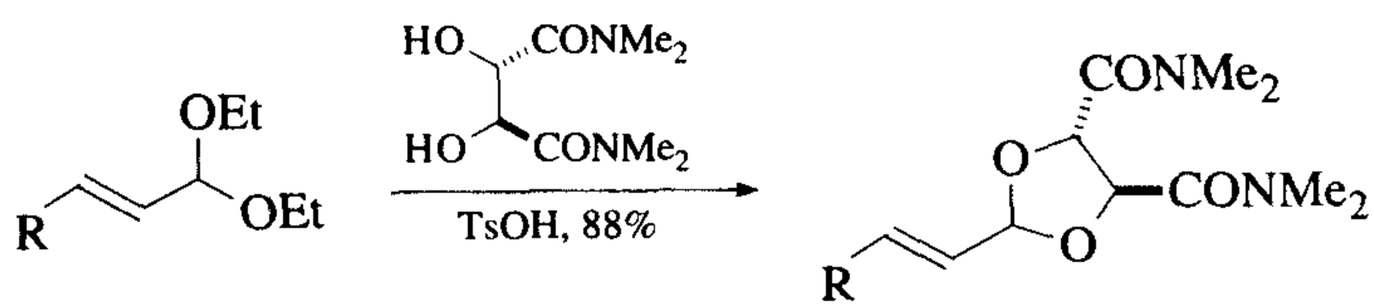
去保护

1. 

通过竖键甲基基团产生的张力增加，水解变得更加方便。因此在这些条件下去保护的产物是稳定的。[12]

4,5-双二甲胺基酰基-1,3-二氧戊环

保护[13]



去保护[13]

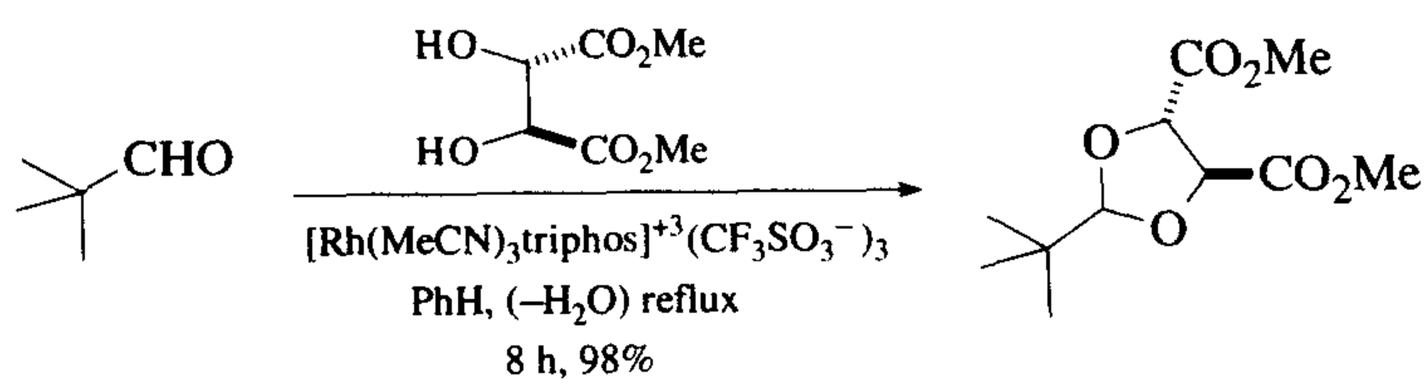
6*M* HCl，二氧六环，大于92%的产率。

为了用于光学活性醇的合成，一个手性保护基得到了发展。[13]

4,5-二甲氧酰基-1,3-二氧戊环

保护

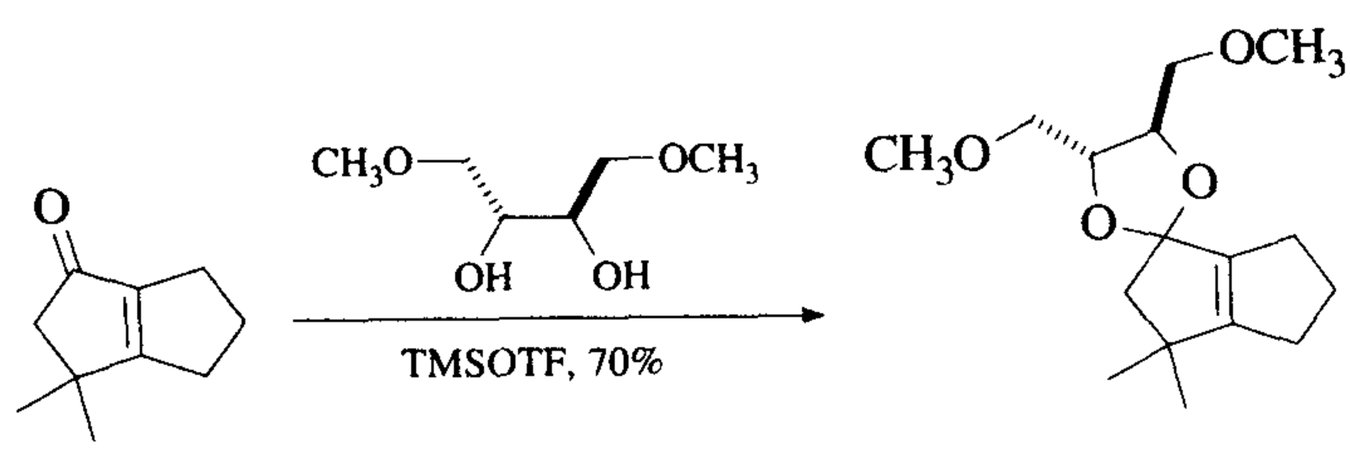
1. 酒石酸二甲酯，$Sc(OTf)_3$，MeCN，室温，3 小时，95%的产率。[14]

2. 

Ref. 15

4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧戊环

保护/去保护



这个保护基团被用于导入各种烯酮的选择性环丙烷化。加水分解(HCl, MEOH, H_2O, 室温, 94%的产率)给出光学活性的环丙基酮。

1. A review: A. Alexakis and P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 477 (1990).
2. C. N. Eid, Jr., and J. P. Konopelski, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 461 (1991).
3. J. Cossy and S. BouzBouz, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5091 (1996).
4. E. A. Mash and S. B. Hemperly, *J. Org. Chem.*, **55**, 2055 (1990).
5. M. Toyota, Y. Nishikawa, and K. Fukumoto, *Tetrahedron*, **52**, 10347 (1996).
6. M. C. Pirrung and D. S. Nunn, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6591 (1992).
7. P. de March, M. Escoda, M. Figueredo, J. Font, A. Alvarez-Larena, and J. F. Piniella, *J. Org. Chem.*, **60**, 3895 (1995).
8. M. Kurihara and N. Miyata, *Chem. Lett.*, 263 (1995).
9. A. Mori and H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **50**, 5444 (1985).
10. T. Hosokawa, T. Ohta, S. Kanayama, and S. I. Murahashi, *J. Org. Chem.*, **52**, 1758 (1987).
11. S.-i. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Hotaka, and T. Hiyama, *Synlett*, 1077 (1995).
12. P. Wipf, Y. Kim, and H. Jahn, *Synthesis*, 1549 (1995).
13. J. Fujiwara, Y. Fukutani, M. Hasegawa, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5004 (1984).
14. K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, and H. Yamamoto, *Synlett*, 839 (1996).
15. J. Ott, G. M. Ramos Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, and T. R. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6151 (1989).
16. E. A. Mash, S. K. Math, and C. J. Flann, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2147 (1988).

二硫代缩醛和缩酮

在酸催化剂的存在下羰基化合物与硫醇或二硫醇反应得到。羰基基团被保护为硫的衍生物,如:二硫代缩醛和缩酮、1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环。一般来说,这些衍生物通过与二价汞盐或氧化的反应来去保护。酸性的水解是不令人满意的。非环化合物的形成与水解比他们的环状衍生物容易得多。下面就例举一些有代表性的保护与去保护的例子。

非环二硫代缩醛和缩酮

S,S′-二甲基缩醛和缩酮:$RR'C(SCH_3)_2$(表五)

S,S′-二乙基缩醛和缩酮:$RR'C(SC_2H_5)_2$

S,S′-二丙基二硫代缩醛和缩酮:$RR'C(SC_3H_7)_2$

S,S′-二丁基二硫代缩醛和缩酮:$RR'C(SC_4H_9)_2$

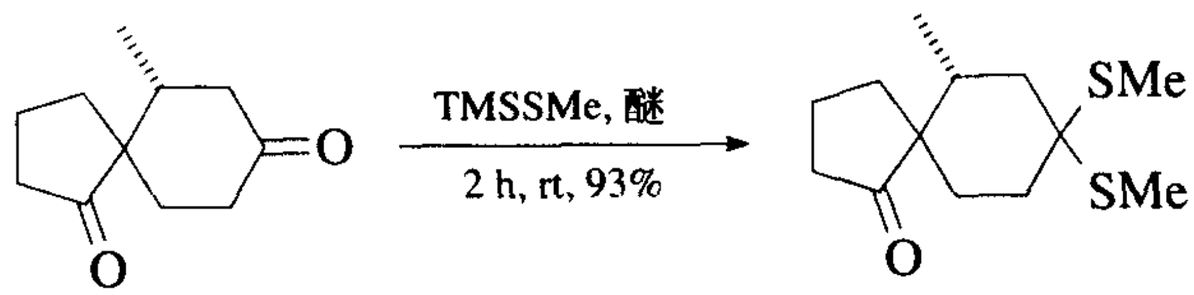
S,S′-二戊基二硫代缩醛和缩酮:$RR'C(SC_5H_{11})_2$

S,S′-二苯基二硫代缩醛和缩酮:$RR'C(SC_6H_5)_2$

S,S′-二苄基二硫代缩醛和缩酮:$RR'C(SCH_2C_6H_5)_2$

通用的保护方法

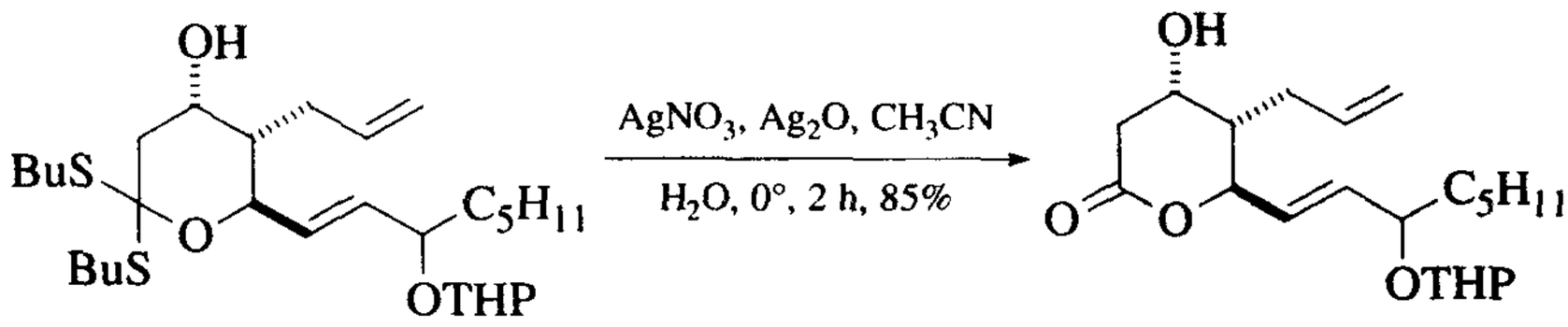
1. 硫醇,浓盐酸,20℃,30 分钟。[1] 这些条件一般用于保护醛糖成为甲基或乙基硫代缩酮。
2. $RSSiMe_3$,ZnI_2,Et_2O,0℃ ~25℃,70% ~95% 的产率。[2] 这个方法对各种醛和酮是令人满意的。也适用于制备二噻烷。2-甲基丙烯醛得到的是 Michael 加成产物而不是硫代缩醛。二个羰基中较小位阻的酮用这个方法是容易得到保护的。[3]



3. RSH,Me_3SiCl,$CHCl_3$,20℃,1 小时,80% 的产率。[4]
4. $B(SR)_3$,回流,2 小时或 25℃,18 小时,75% ~85% 的产率。[5]
5. $Al(SPh)_3$,25℃,1 小时,65% 的产率。[6] 这个方法可以将酯转化成硫代酯。
6. PhSH,$BF_3 \cdot Et_2O$,$CHCl_3$,0℃,10 分钟,86% 的产率。[7] $ZnCl_2$[8]、$MgBr_2$[9] 也可以作为催化剂。用 $MgBr_2$ 在酮的存在下缩醛能转化成硫代缩醛。
7. RSH,SO_2,苯,54% ~81% 的产率。[10]
8. EtSH,$TiCl_4$,$CHCl_3$,6 ~12 小时,室温,90% ~98% 的产率。[11]
9. ***P***-$PPh_2 \cdot I_2$,RSH,Et_3N,CH_3CN,K_2CO_3,H_2O,80% ~98% 的产率。[12] 这个方法也有效的用于二氧戊环和二硫戊环的保护。
10. RSSR(R = Me, Ph, Bu),Bu_3P,室温,15% ~83% 的产率。[13] 这个试剂也可与环氧化物反应形成 1,2-二硫代醚。
11. H-Y 或 H-M 沸石,正己烷或 CH_2Cl_2, EtSH,回流,0.75 ~144 小时,50% ~96% 的产率。[14]

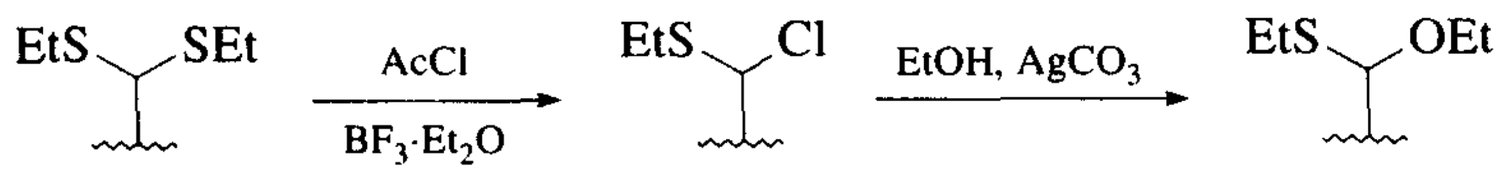
通用的去保护方法

1. $AgNO_3/Ag_2O$, CH_3CN-H_2O, 0℃,2 小时,85% 的产率。[15]



这个方法也可用于二噻烷和二硫戊环的去保护。[16] S,S′-二丁基对酸是稳定的。(例如:HOAc/H_2O-THF, 45℃,3 小时;TsOH/CH_2Cl_2, 0℃,0.5 小时)。[15]

2. $AgClO_4$, H_2O, C_6H_6, 25℃,4 小时,80% ~100% 的产率。[17]
3. $HgCl_2$, $CdCO_3$,丙酮水溶液[18]或 $HgCl_2$, $CaCO_3$, CH_3CN, H_2O。[19] 在这种组合试剂无效的情况下,HgO/$BF_3 \cdot Et_2O$ 被发现是有用的。[20]
4. $Me_2CH(CH_2)_2ONO$, CH_2Cl_2, 25℃,5 分钟;H_2O,63% ~93% 的产率。[21] 亚硝酸异戊酯在去保护时,芳香族的二硫代缩醛优先于脂肪族二硫代缩醛,二硫代缩醛优先于二硫代缩酮。它也可以用于 1,3-硫氧杂戊环的去保护(1 小时,65% ~90% 的产率)。
5. $Tl(NO_3)_3$, CH_3OH, H_2O, 25℃,5 分钟,73% ~98% 的产率。[7] 这条件也可以有效地用于二硫代戊环和二噻烷的去保护。
6. SO_2Cl_2, $SiO_2 \cdot H_2O$, CH_2Cl_2, 25℃,2 ~3 小时,90% ~100% 的产率。[22,23]
7. I_2, $NaHCO_3$,二氧六环,H_2O,25℃,4.5 小时,80% ~95% 的产率。[24]
8. I_2, MeOH,回流,2 小时,79% 的产率;$HClO_4$, H_2O,25℃,16 小时,87% 的产率。[25] 这个条件也可以用于丙酮类化合物和亚苄基缩醛的去保护。[26]
9. H_2O_2, 丙酮水溶液或 $NaIO_4/H_2O$,25℃; HCl(气体)/$CHCl_3$,50% ~70% 的产率。[27]
10. O_2,光照,正己烷,Ph_2CO,2 ~5 小时,60% ~80% 的产率。[28] 1,3-硫氧杂戊环和二硫戊环也可以用这些条件去保护。
11. CuCl, CuO, H_2O, 丙酮,2 小时,20℃,61% ~73% 的产率。[29]
12. $HgCl_2$, HgO,80% CH_3CN, H_2O,30 分钟,室温,96% 的产率。[30]
13. MCPBA, CF_3COOH, CH_2Cl_2,0℃。[31]
14. Ph_3CClO_4, Ph_3COMe, CH_2Cl_2, −45℃,2.5 小时;$NaHCO_3$ 水溶液,84% ~96% 的产率。[32] 在二苯基硫代缩酮的存在下,二乙基硫代缩酮能被去保护。
15. DDQ, CH_3CN, H_2O,80℃,43% ~95% 的产率。[33] 这些条件也导致乙酰基团的去保护;二硫戊环对这条件是稳定的。
16. $GaCl_3$, CH_2Cl_2, H_2O,室温,20 分钟,[34] 硫代缩酮比硫代缩醛和二噻烷优先去保护,而后二者是不反应的。
17. DMSO,140℃ ~160℃,4 ~5 小时,79% ~94% 的产率。[35]
18. 粘土负载的 NH_4NO_3, CH_2Cl_2,室温,76% ~90% 的产率。[36]
19. 二硫代缩醛能被转化成 *O*,*S*-缩醛。[37] 然后这混合缩醛用于制备呋喃糖苷。

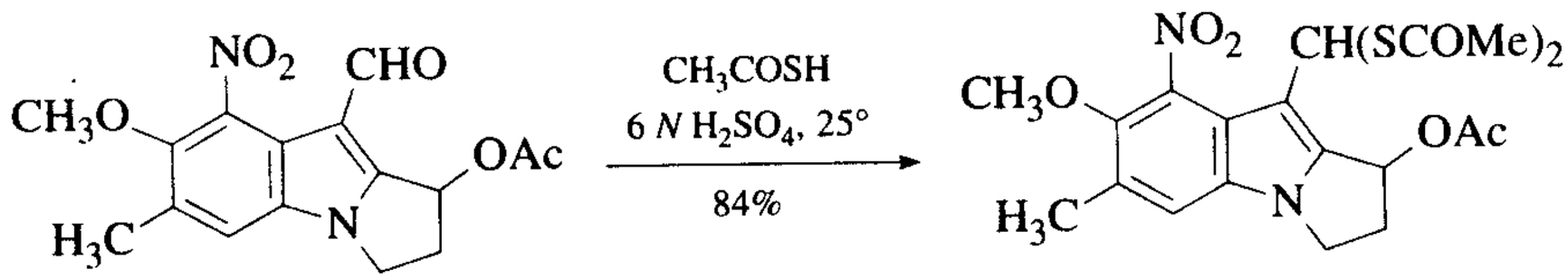


1. H. Zinner, *Chem. Ber.*, **83**, 275 (1950).
2. D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, and S. L. Nesbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5009 (1977).
3. D. A. Evans, K. G. Grimm, and L. K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3229 (1975).
4. B. S. Ong and T. H. Chan, *Synth. Commun.*, **7**, 283 (1977).
5. F. Bessette, J. Brault, and J. M. Lalancette, *Can. J. Chem.*, **43**, 307 (1965).
6. T. Cohen and R. E. Gapinski, *Tetrahedron Lett.*, 4319 (1978).
7. E. Fujita, Y. Nagao, and K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3743 (1978).
8. W. E. Truce and F. E. Roberts, *J. Org. Chem.*, **28**, 961 (1963).
9. J. H. Park and S. Kim, *Chem. Lett.*, 629 (1989).
10. B. Burczyk and Z. Kortylewicz, *Synthesis*, 831 (1982).
11. V. Kumar and S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1289 (1983).
12. R. Caputo, C. Ferreri, and G. Palumbo, *Synthesis*, 386 (1987).
13. M. Tazaki and M. Takagi, *Chem. Lett.*, 767 (1979).
14. P. Kumar, R. S. Reddy, A. P. Singh, and B. Pandey, *Synthesis*, 67 (1993).
15. E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, and T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.*, 785 (1977).
16. C. H. Heathcock, M. J. Taschner, T. Rosen, J. A. Thomas, C. R. Hadley, and G. Popják, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4747 (1982); R. Zamboni and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4751 (1982).
17. T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio, and H. Takei, *Chem. Lett.*, 237 (1972).
18. J. English, Jr., and P. H. Griswold, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2039 (1945).
19. A. I. Meyers, D. L. Comins, D. M. Roland, R. Henning, and K. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7104 (1979).
20. P. Norris, D. Horton, and B. R. Levine, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7811 (1995).
21. K. Fuji, K. Ichikawa, and E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 3561 (1978).
22. M. Hojo and R. Masuda, *Synthesis*, 678 (1976).
23. Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Kimura, and T. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **51**, 1427 (1986).
24. G. A. Russell and L. A. Ochrymowycz, *J. Org. Chem.*, **34**, 3618 (1969).
25. B. M. Trost, T. N. Salzmann, and K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4887 (1976).
26. W. A. Szarek, A. Zamojski, K. N. Tiwari, and E. R. Ison, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3827 (1986).
27. H. Nieuwenhuyse and R. Louw, *Tetrahedron Lett.*, 4141 (1971).
28. T. T. Takahashi, C. Y. Nakamura, and J. Y. Satoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 680 (1977).
29. B. Cazes and S. Julia, *Tetrahedron Lett.*, 4065 (1978).
30. V. E. Amoo, S. De Bernardo, and M. Weigele, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2401 (1988).
31. J. Cossy, *Synthesis*, 1113 (1987).
32. M. Ohshima, M. Murakami, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1593 (1986).

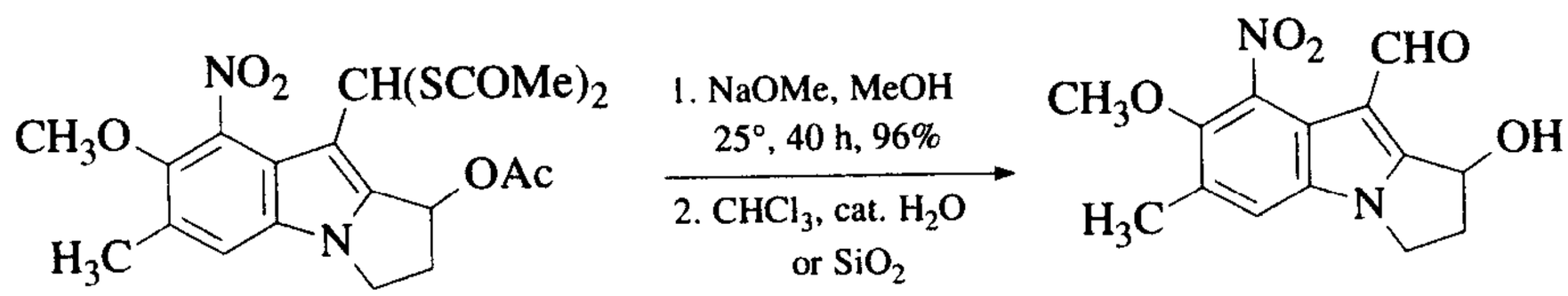
33. J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, A. M. Marin, and J. Fuentes, *Carbohyd. Res.*, **274**, 263 (1993).
34. K. Saigo, Y. Hashimoto, N. Kihara, H. Umehara, and M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, 831 (1990).
35. Ch. S. Rao, M. Chandrasekharam, H. Ila, and H. Junjappa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 8163 (1992).
36. H. M. Meshram, G. S. Reddy, and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8891 (1997).
37. J. C. McAuliffe and O. Hindsgaul, *J. Org. Chem.*, **62**, 1234 (1997).

S,*S*′-二乙酰基二硫代缩醛和缩酮：$R_2C(SCOCH_3)_2$

保护[1]



去保护[1]



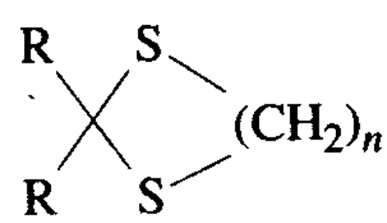
在试图用乙二醇、TsOH 保护时，甲酰基团将被去掉。

1. T. Kametani, Y. Kigawa, K. Takahashi, H. Nemoto, and K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1918 (1978).

环状二硫代缩醛和缩酮

1,3-二硫六环衍生物（*n* =3）（表五）

1,3-二硫戊环衍生物（*n* =2）（表五）：

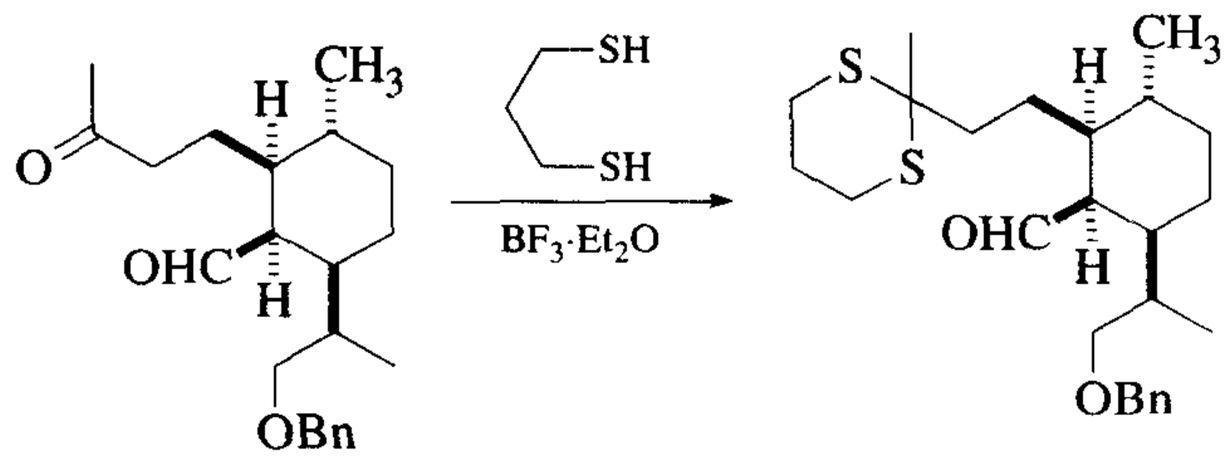


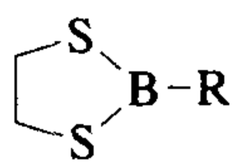
通用的保护方法

1. $HS(CH_2)_nSH$, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 25℃，12 小时，高产率，$n=2$，[1] $n=3$。[2]

在 α,β-不饱和酮中，双键不会发生在乙醇制备缩酮时出现的迁移到 β,γ-

位置的现象。醛在酮的存在下选择性地被保护，除非醛基有大的立体不利因素，这在下面的例子中说明。[4] TBDMS 基团对这些条件是不稳定的。[5] 噁唑烷在这些条件下转化成二噻烷，产率为 70%，[6] 但用甲磺酸为催化剂是同样有效的。[7]

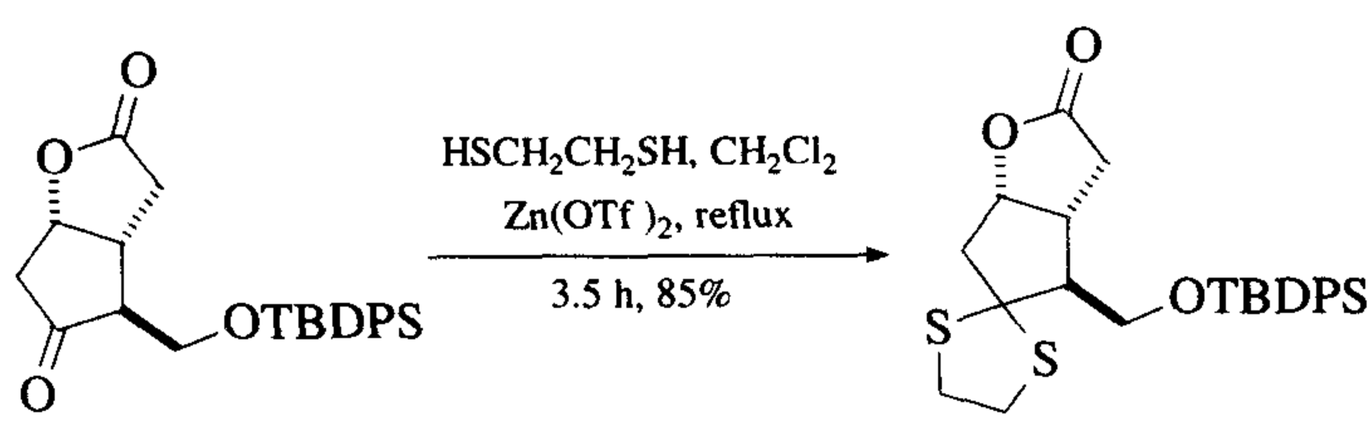


2. 

R = Cl or Ph

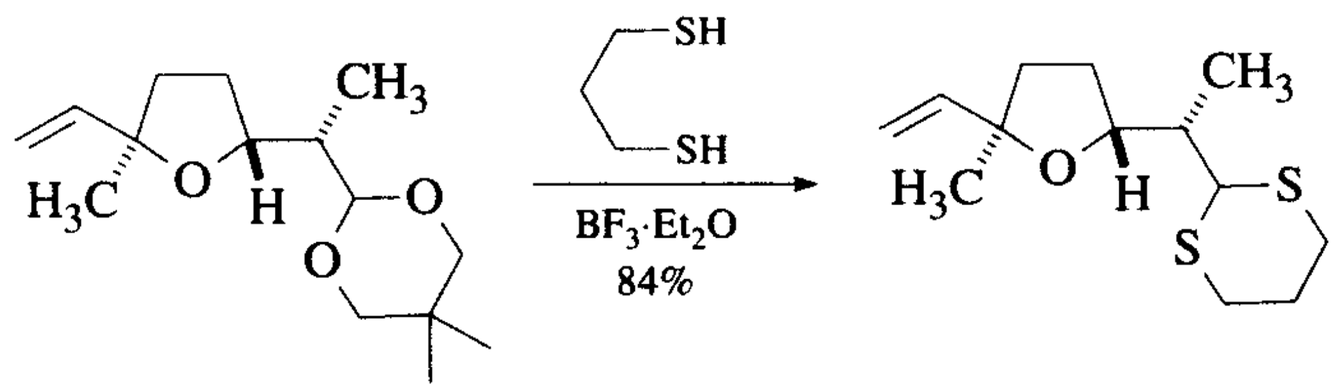
$CHCl_3$，2 小时，90% ~ 100% 的产率。[8] 当 R = Ph、反应是选择没有位阻的酮，二芳基的酮一般是不反应的化合物，当 R = Cl 反应快。

3. $Me_3SiSCH_2CH_2SSiMe_3$，ZnI_2，Et_2O，0℃ ~ 25℃，12 ~ 24 小时，高产率。[9] 较小位阻的酮在大位阻的酮存在下能选择性地被保护。α,β-不饱和酮在饱和酮的存在下用这试剂选择性地被保护(94:1，94:4)。[10]
4. $HS(CH_2)_nSH$，$SOCl_2$-SiO_2，88% ~ 100% 的产率。[11] 醛在酮的存在下有选择性地被保护。
5. $HS(CH_2)_2SH$，$TiCl_4$，−10℃→25℃，96% 的产率。[12]
6. $HSCH_2CH_2SH$，$Zn(OTf)_2$，或 $Mg(OTf)_2$，$ClCH_2CH_2Cl$，加热，16 小时，85% ~ 99% 的产率。[13,14] 在有位阻和没有位阻的酮之间有极好的选择性。[15] α,β-不饱和酮例如香芹酮不会完全转化为缩酮，因为存在着硫醇 Michael 加成。[13]

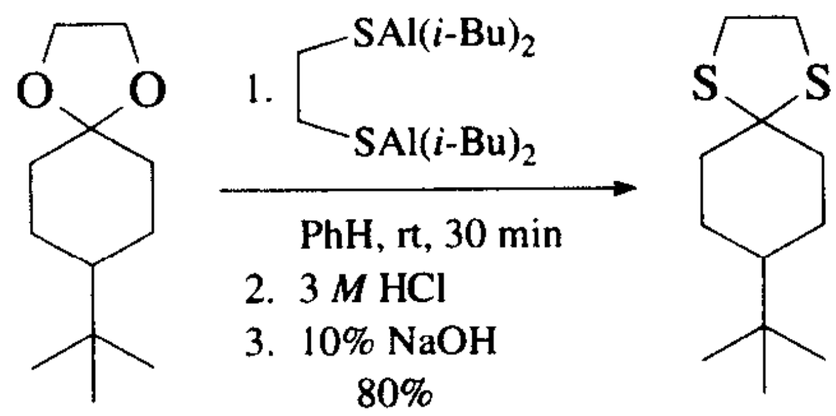


在这种情况下，由于 β-消除，其他方法都失败。

7. 1,3-二氧戊环[16,17]和 1,3-二氧六环容易地转化成 1,3-二硫戊环和 1,3-二噻烷，分别有好到很好的产率。

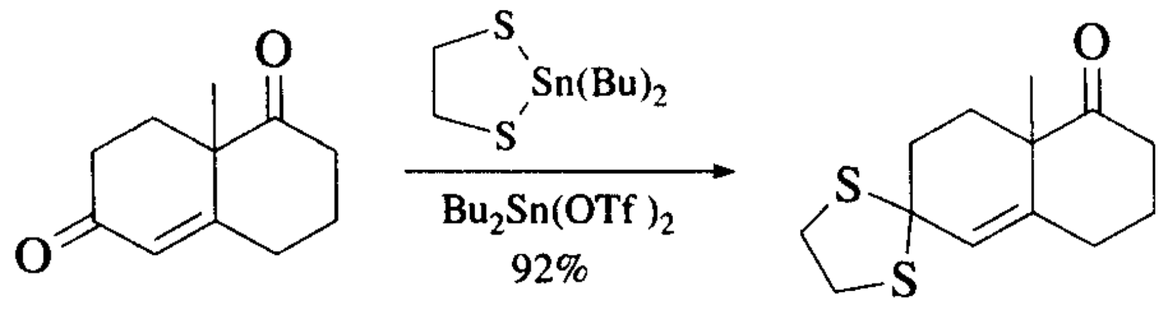


Ref. 18



Ref. 17

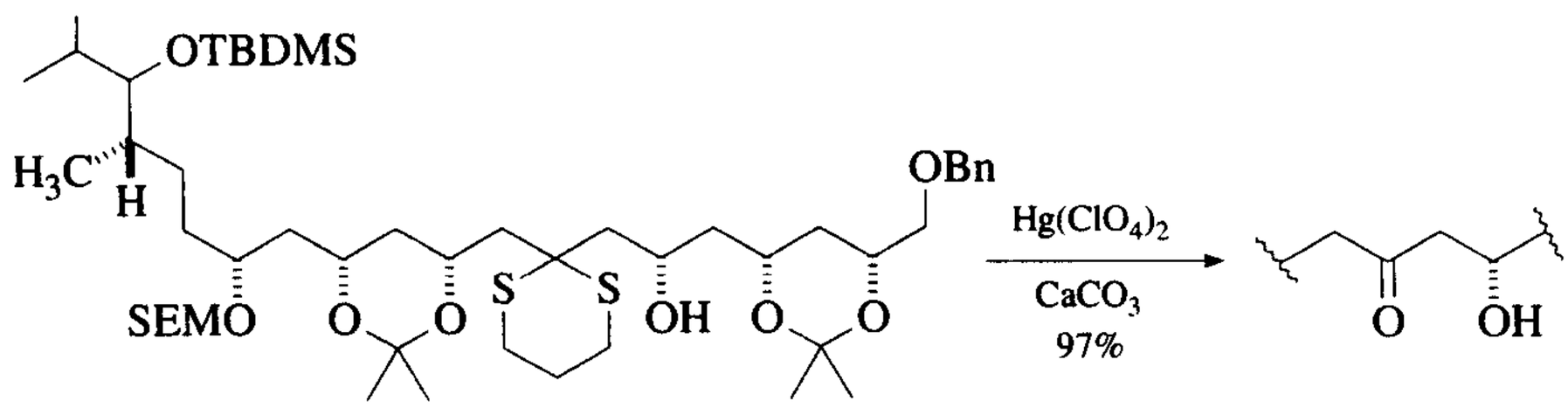
8. 2,2-二甲基-2-硅-1,3-二噻烷,$BF_3 \cdot Et_2O$,CH_2Cl_2,0℃,82% ~99% 的产率。[19] 因为形成单一的产物,这方法被认为对合成是有利的。在酮的存在下,醛有选择性的被保护,酮不参于与这个试剂的竞争。
9. 2,2-二丁基-2-锡-1,3 二噻烷,$Bu_2Sn(OTf)_2$,$ClCH_2CH_2Cl$,35℃,1 小时,77% ~94% 的产率。[20] TBDMS,TBDPS 和 OAc 基团不受这些条件的影响。
10. H-Y 沸石,正己烷或 CH_2Cl_2,$HSCH_2CH_2SH$,0.75 ~ 144 小时,50% ~96% 的产率。[21]
11. $HS(CH_2)_nSH$,$ClCH_2CH_2Cl$,$TeCl_4$,室温,80% ~99% 的产率。[22] 这方法对二甲基缩醛转化成二硫代缩醛和在酮存在下醛的选择性保护也有效。
12. $HSCH_2CH_2SH$,$FeCl_3$-SiO_2,CH_2Cl_2,小于 1 分钟到 7 小时。[23] 高岭石粘土也能用作为铁离子的载体(75% ~98% 的产率)。在这种情况中,对醛来说反应有化学选择性。[24]
13. $HSCH_2CH_2SH$,CH_2Cl_2,$(TMSO)_2SO_2$-硅胶,75% ~99% 的产率。[25]
14. $HSCH_2CH_2SH$,CH_2Cl_2,$CoBr_2$-硅胶,室温,3 分钟到 4 小时,87% ~99% 的产率。[26]
15. $HSCH_2CH_2SH$,CH_2Cl_2,$LaCl_3$,1 ~96 小时,25% ~93% 的产率。[27]
16. $HS(CH_2)_nSH$,高岭石 KSF 粘土,不用溶剂,85% ~90% 的产率。[28]
17. $HSCH_2CH_2SH$,Amberlyst 15,83% ~100% 的产率。[29]
18. $HSCH_2CH_2SH$,$SnCl_2 \cdot H_2O$,THF,回流,10 ~240 分钟,51% ~96% 的产率。[30] 在这些条件下,醛反应比酮快。二甲基缩酮反应比二甲基缩醛快。在这些条件下,二甲基缩酮也能转化成二噻烷和二硫戊环(75% ~100% 的产率)。[31]



19. $HSCH_2CH_2SH$,MgI_2,Et_2O,室温,8 小时,95% ~96% 的产率。[32] 芳基酮不会被有效地保护。
20. $HS(CH_2)_nSH$,MeCN,SmI_3,62% ~92% 的产率。[33]
21. $HSCH_2CH_2SH$,用 HCl 处理的 Dowex-50W-X8,Et_2O,35 ~200 分钟,60% ~90% 的产率。[34]
22. $HSCH_2CH_2SH$,$LiClO_4$,醚,70% ~95% 的产率。[35]
23. $HSCH_2CH_2SH$,THF,$CuSO_4$,40% ~96% 的产率。[36]
24. $HSCH_2CH_2SH$,PhMe,活性皂土,5 小时,99% 的产率。[37]
25. $HSCH_2CH_2SH$,MeCN,室温,$Bi_2(SO_4)_3$,空气,2.5 小时,93% ~10% 的产率。[38]
26. $HSCH_2CH_2SH$,$ZrCl_4$-硅,CH_2Cl_2,室温,3 小时,98% 的产率。不活泼的酮如苯甲酮被有效的保护。[39]
27. H-Rho-沸石,正己烷,回流,85% ~94% 的产率。[40]

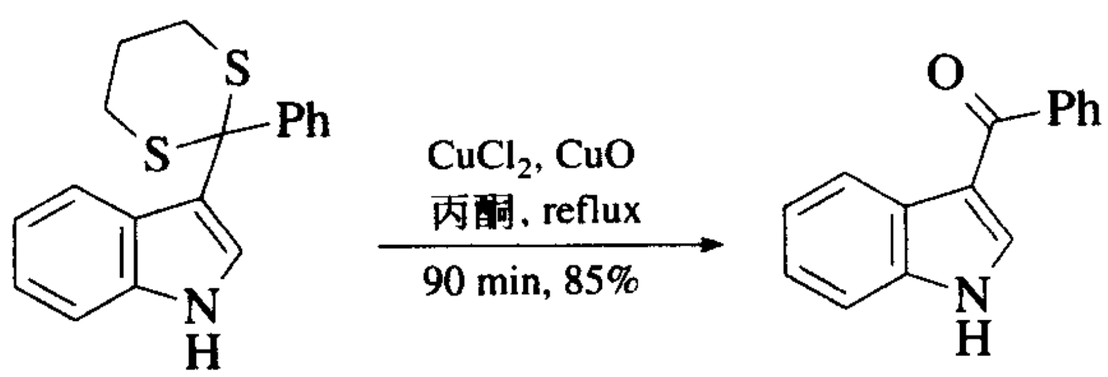
通用的去保护方法[41]

1. $Hg(ClO_4)_2$,MeOH,$CHCl_3$,25℃,5 分钟,93% 的产率。[42,43]

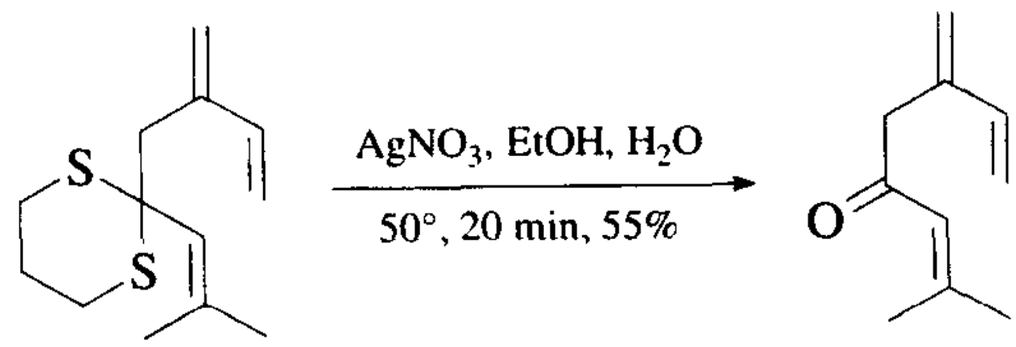


Ref. 43

2. 1,3-二噻烷对这些可用于甲基硫甲基(MTM)醚去保护(即单硫缩醛)的条件是稳定的($HgCl_2$,$CaCO_3$,CH_3CN-H_2O,25℃,1 ~2 小时)。[44]
3. $CuCl_2$,CuO,丙酮,回流,90 分钟,85% 的产率。[45]

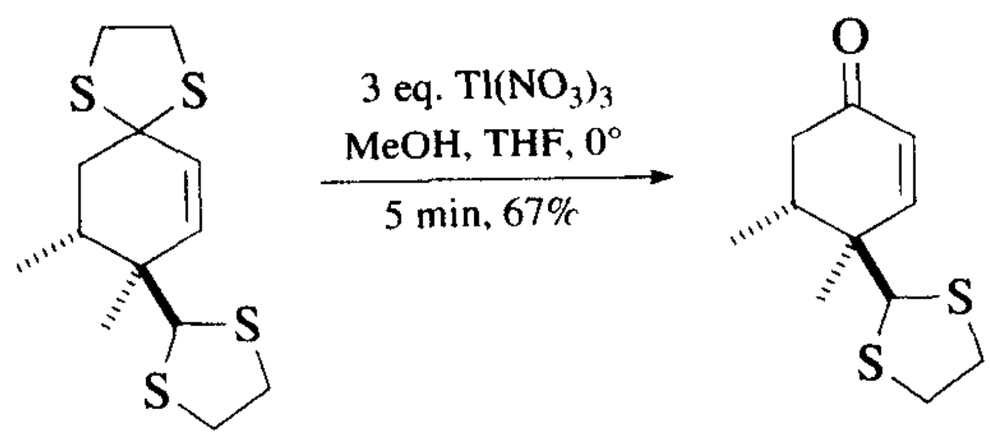


4. $AgNO_3$,EtOH,H_2O,50℃,20 分钟,55% 的产率。[46]



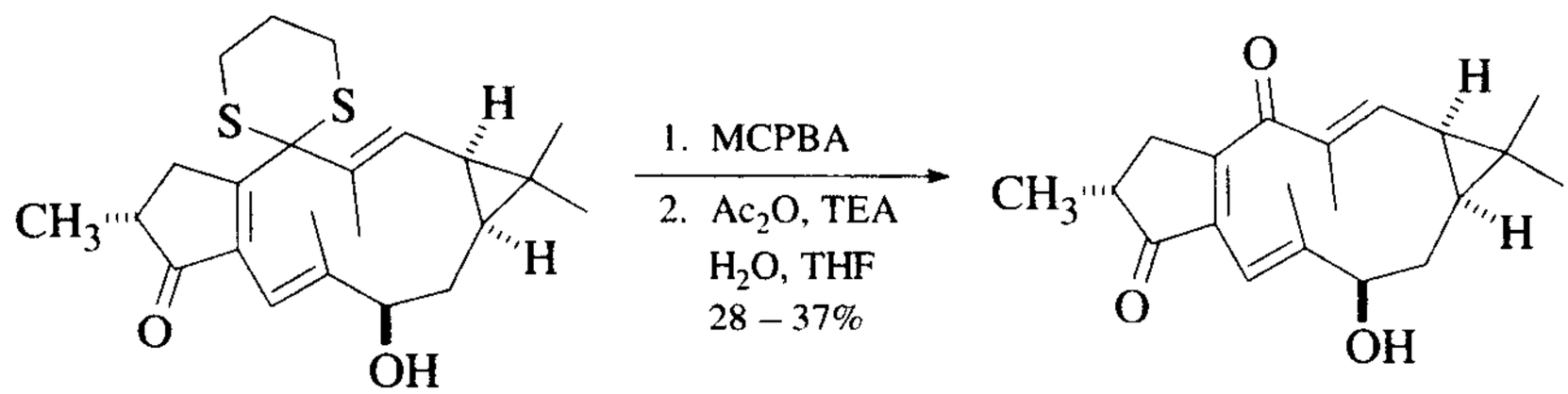
企图用 Hg(Ⅱ)盐去保护得到的物质不能蒸馏。1,3-二硫戊环也能用 Ag_2O(MeOH,H_2O,回流,16 小时到 4 天,75% ~85% 的产率)去保护。[47]

5. 对 $n=2$:NBS,丙酮水溶液,0℃,20 分钟,80% 的产率。[48]
6. 对 $n=3$:NCS,$AgNO_3$,CH_3CN,H_2O,25℃,5 ~10 分钟,70% ~100% 的产率。[49,50]
7. 对 $n=2,3$:$Ti(NO_3)_3$,CH_3OH,25℃,5 分钟,73% ~99% 的产率。这些条件被有效用于 α,β-不饱和硫代缩酮的选择性去保护。[51] 在这个情况里,$Hg(OAc)_2$是无效的。



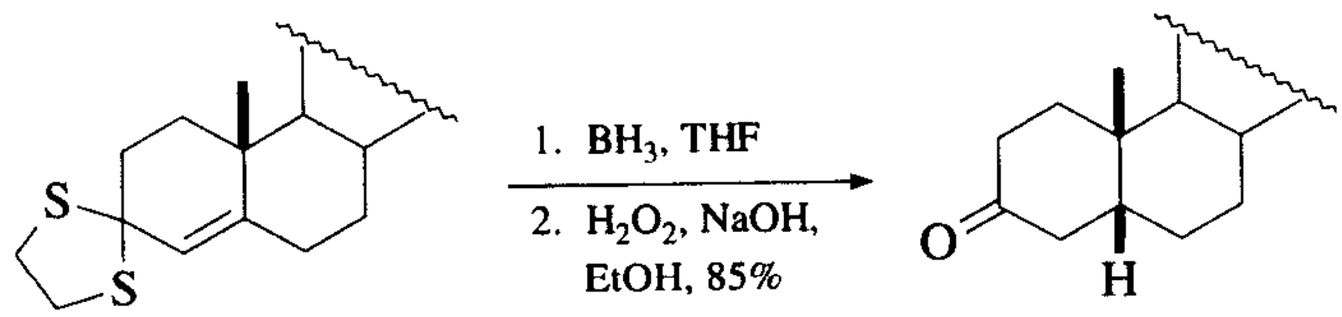
8. 对 $n=2,3$: $Tl(OCOCF_3)_3$,THF,25℃,83% ~95% 的产率。[52] $Tl(TFA)_3$,Et_2O,H_2O,94% 的产率。[53] α,β-不饱和 1,3-二硫戊环在饱和的-1,3-二硫戊环的存在下有选择性地去保护[$Ti(NO_3)_3$,5 分钟,97% 的产率]。[54]
9. 对 $n=2,3$:SO_2Cl_2,SiO_2,CH_2Cl_2,H_2O,0 ~25℃,90% ~100% 的产率。[55]
10. 对 $n=2$:I_2,DMSO,90℃,1 小时,75% ~85% 的产率。[56]
11. 对 $n=2$,[57]3[58]:p-$MeC_6H_4SO_2N(Cl)Na$,MeOH 水溶液,75% ~100% 的产率。
12. 1,3-硫氧杂戊环通过氯胺-T 也能去保护。[58]
13. 对 $n=2,3$:$(PhSeO)_2O$,THF 或 CH_2Cl_2,25℃,30 分钟到 50 小时,63% ~78% 的产率。[59]
14. 对 $n=3$:$Me_2CH(CH_2)_2ONO$,CH_2Cl_2,回流,2.5 小时,65% 的产率。[60] 1,3-二噻烷和 1,3-二硫戊环也可以通过亚硝酸异戊酯来去保护。
15. 对 $n=2,3$: N-氯代苯并三唑,CH_2Cl_2,-80℃,NaOH,50% 的产率。[61] 1,3-二噻烷和 1,3-二硫戊环这个例子中用来保护 C(3)-酮的甾体,它不能用 $HgCl_2$-$CdCO_3$去保护。
16. 对 $n=2,3$:$Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$,CH_3CN 水溶液,3 分钟,70% ~87% 的产率。[62]
17. 对 $n=2$:O_2,$h\nu$,4.5 小时,60% ~80% 的产率。[63] 1,3-二硫戊环也可用 $O_2/h\nu$ 去保护。

18. 电解:1.5V,CH_3CN,H_2O,$LiClO_4$或 $Bu_4N^+ClO_4^-$,50% ~75%的产率。[64,65] 1,3-二硫戊环通过电解氧化不能有效地去保护。这方法应用于1,3-二噻烷的去保护并生成α-二酮。[66]
19. 对 $n=2,3$:$MeOSO_2F$,C_6H_6,25℃,1小时,62% ~88%的产率;[67]或 SO_2液体,70% ~85%的产率。[68]
20. 对 $n=2$:MeI,MeOH水溶液,回流,2~20小时,60% ~80%的产率。[68]
21. 对 $n=3$:MeI,CH_3CN水溶液,25℃。[69]
22. 对 $n=2$:$Et_3O^+BF_4^-$,接着3% $CuSO_4$水溶液,81%的产率。[70]
23. 对 $n=2$:$Me_2S^+BrBr^-$,CH_2Cl_2,25℃,1小时到回流,8小时,接着用水,55% ~91%的产率。[71]
24. OHCCOOH,HOAc,25℃,15分钟到20小时,60% ~90%的产率。[72]
25. $NO^+HSO_4^-$,CH_2Cl_2,25℃,45分钟;H_2O,56% ~82%的产率。[73]
26. 电解:1V,$(p\text{-}CH_3C_6H_4)_3N$,CH_3CN,H_2O,$NaHCO_3$,70% ~95%的产率。[74]
27. 二碘代乙内酰脲,-20℃,5:5:1丙酮:THF:H_2O。[10]
28. $(CF_3CO_2)_2Iph$,H_2O,CH_3CN,85% ~99%的产率。[75] 在乙二醇存在下,二噻烷能被转化成二氧戊环(91%的产率)[75]或在甲醇存在下转化成二甲缩醛。[76] 这反应条件不适用于伯酰胺。硫酯不受影响。[75] 硫酚酯对这些条件是稳定的,但酰胺不是。超价并碘的衍生物1-叔丁基过氧化-1,2-苯并碘代-3(1*H*)酮同样去保护硫缩酮。[77]
29. MCPBA;Ac_2O,Et_3N,H_2O,THF,28% ~37%的产率。[78]



30. Pyr·HBr·Br_2,CH_2Cl_2,$Bu_4N^+Br^-$,0℃到室温,2小时,80% ~90%的产率。[79] 去保护在没有烯烃或芳环的溴化作用下进行。
31. PhOP(O)Cl_2,DMF,NaI,1小时,室温,71% ~94%的产率。[80]
32. $MeP(Ph)_3{}^+Br^-$,CH_2Cl_2,H_2O,,NaH_2PO_4, Na_2HPO_4,0% ~100%的产率。[81]
33. 对 $n=2$:Me_3SiI或 Me_3SiBr,DMSO,65% ~99%的产率。[82]
34. 对 $n=3$:DMSO,二氧六环,1.8*M* HCl,90% ~96%的产率。[83]
35. 对 $n=3$:$Me_3S^+SbCl_6^-$,-77℃;Na_2CO_3,H_2O,95% ~97%的产率。[83]
36. 对 $n=3$:MCPBA,TFA,CH_2Cl_2,0℃,75% ~96%的产率。[84]
37. 对 $n=2$:$CuCl_2\cdot 2H_2O$,SiO_2,CH_2Cl_2,H_2O,50% ~94%的产率。[36]
38. 对 $n=2,3$:2,4,6-三苯基吡啶高氯酸盐,*hv*,O_2,CH_2Cl_2,13% ~95%的产率。[85,86]

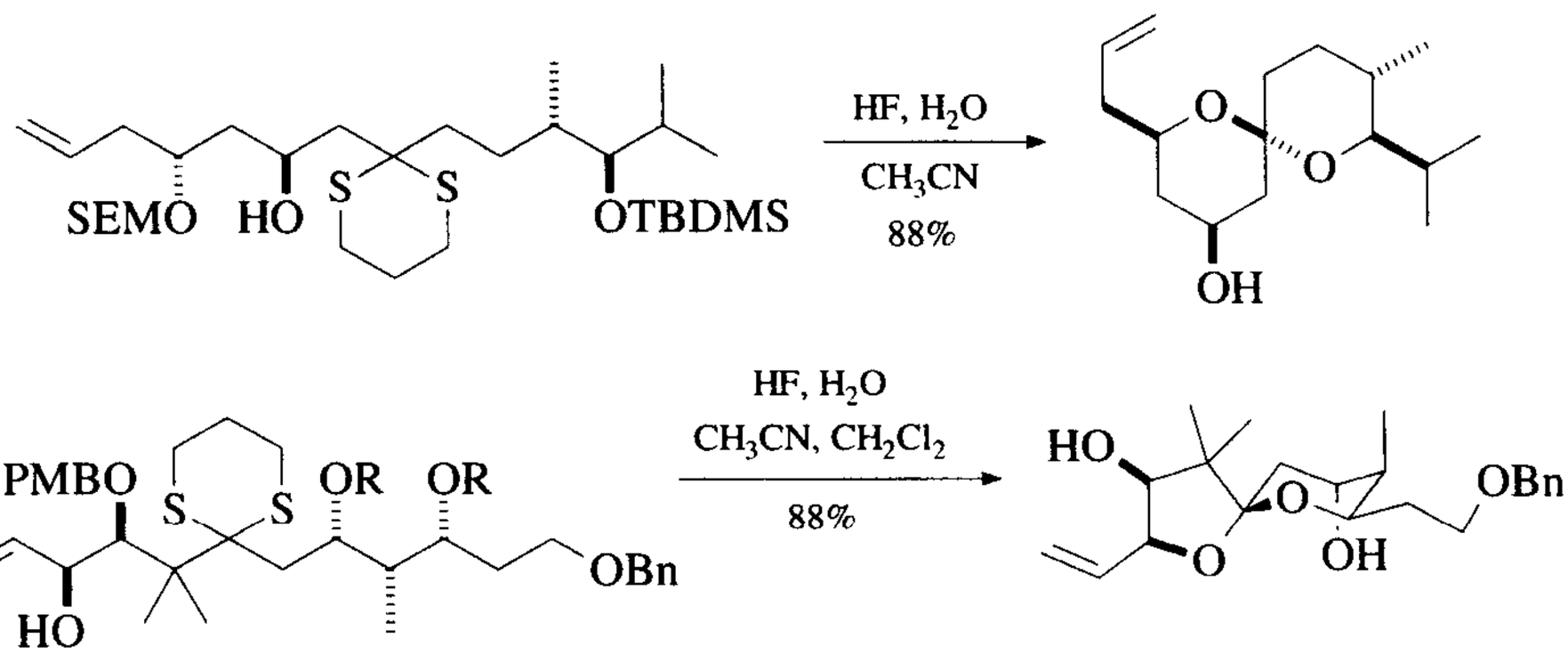
39. TMSOTf,CH_2Cl_2,$NO_2C_6H_4CHO$,室温,95%的产率。[87] 二苯基硫缩醛也可去保护,得到高产率。
40. DMSO,140℃~160℃,4~5小时。[88]
41. 对 $n=2,3$:可见光,亚甲基绿,CH_3CN,H_2O,86%~96%的产率。[89]
42. 对 $n=2,3$:氧化氮,CH_2Cl_2,40%~96%的产率。[90]
43. 对 $n=2$:SeO_2,AcOH,室温,0.5~2小时,90%~98%的产率。[91]
44. 对 $n=2,3$:H_5IO_5,醚,THF,77%~99%的产率。[92] 这方法也用于氧硫缩醛的去保护,但不影响对酸敏感的丙酮类化合物或1,3-二硫戊环。注意有高度挥发性的过碘酸被用于末端的丙酮类化合物乙二醇的去保护。[93]
45. $AgNO_3$,I_2,THF,H_2O,53%~100%的产率。[94]
46. 二硫戊环的不同寻常去保护在一个硼氢化试验反应中能观察得到。[95]



Ref. 95

47. DDQ,BF_3,CH_2Cl_2,空气,H_2O,大于90%的产率。[96]
48. DDQ,CH_3CN,光解作用或回流,1.5~2小时,90%~95%的产率。[97]
49. DDQ,CH_3CN,H_2O(9:1),0.5~6小时,30%~88%的产率。[98] 芳基醛的二噻烷衍生物得到低产率的硫酯;二硫戊环不能有效地去保护。
50. HgO,BF_3。[99]
51. $HgCl_2$,HgO,MeOH;$LiBF_4$,H_2O,CH_3CN,89%~91%的产率。[99]
52. $h\nu$,敏化剂,O_2,CH_3CN或CH_2Cl_2,62%~96%的产率。[100,101]
53. NaTeH,H_2O,空气,80%~85%的产率。[102]
54. $SbCl_5$,N_2,CH_2Cl_2,0℃,10分钟;$NaHCO_3$水溶液,0℃,10分钟,63%~100%的产率。[103]
55. $GaCl_3$,MeOH,O_2,CH_2Cl_2,室温,24小时,71%~99%的产率。[104]
56. Amberlyst15,丙酮,CH_2O,H_2O,80℃,10~25小时,50%~80%的产率。[105]
57. N-氟-2,4,6-三甲基吡啶三氟甲磺酸盐,-10℃,CH_2Cl_2,THF,H_2O,68%~91%的产率。[106]
58. Dowex50W,丙酮,多聚甲醛,回流,50%~90%的产率。[107]
59. $PhI(O_2CCl_3)_2$,CH_3CN,H_2O,室温,5分钟,大于95的产率。[108]
60. 过硫酸氢钾制剂,湿氧化铝,$CHCl_3$,回流,15~180分钟,70%~96%的产率。[109]
61. $Pe(phen)_3(PF_6)$,CH_3CN,H_2O,43%~75%的产率。羟基和THP基团与这些条件不相容。[110]

62. 当邻基参与反应时，硫缩酮的去保护能用 HF 实现。而 HF 通常不会影响这个基团，如下面这个例子。[111]



注意 PMB 醚也不寻常地去保护。[112]

63. 沼泽粘土，微波，87% ~97% 的产率。这反应在固体状态下完成。[113]

64. $Fe(NO_3)_3$，硅胶，正己烷，40℃ ~50℃，3 ~30 分钟，86% ~100% 的产率。[114] $Fe(NO_3)_3$和在正己烷中的高岭石 K10 粘土也是有效的。[115]

1. R. P. Hatch, J. Shringarpure, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **43**, 4172 (1978).
2. J. A. Marshall and J. L. Belletire, *Tetrahedron Lett.*, 871 (1971).
3. F. Sondheimer and D. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.*. **80**, 3995 (1958).
4. W.-S. Zhou, *Pure Appl. Chem.*, **58**, 817 (1986).
5. T. Nakata, S. Nagao, N. Mori, and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6461 (1985).
6. A. Pasquarello, G. Poli, and C. Scolastico, *Synlett*, 93 (1992).
7. I. Hoppe, D. Hoppe, R. Herbst-Irmer, and E. Egert, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6859 (1990).
8. D. R. Morton and S. J. Hobbs, *J. Org. Chem.*, **44**, 656 (1979).
9. D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, and S. L. Nesbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5009 (1977).
10. E. J. Corey, M. A. Tius, and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7612 (1980).
11. Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Kimura, and T. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **51**, 1427 (1986).
12. V. Kumar and S. Dev, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1289 (1983).
13. E. J. Corey and K. Shimoji, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 169 (1983).
14. M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. G. Earley, and I. Marko, *J. Org. Chem.*, **51**, 2913 (1986).
15. B. M. Trost and J. R. Parquette, *J. Org. Chem.*, **59**, 7568 (1994).
16. R. A. Moss and C. B. Mallon, *J. Org. Chem.*, **40**, 1368 (1975).
17. T. Satoh, S. Uwaya, and K. Yamakawa, *Chem. Lett.*, 667 (1983).

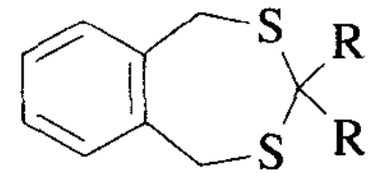
18. Y. Honda, A. Ori, and G. Tsuchihashi, *Chem. Lett.*, 1259 (1987).
19. J. A. Soderquist and E. I. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6305 (1986).
20. T. Sato, E. Yoshida, T. Kobayashi, J. Otera, and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3971 (1988).
21. P. Kumar, R. S. Reddy, A. P. Singh, and B. Pandey, *Synthesis*, 67 (1993); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 825 (1992).
22. H. Tani, K. Masumoto, T. Inamasu, and H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2039 (1991).
23. H. K. Patney, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2259 (1991); M. Hirano, K. Ukawa, S. Yakabe, and T. Morimoto, *Org. Prep. Proced. Int.*, **29**, 480 (1997).
24. B. M. Choudary and Y. Sudha, *Synth. Commun.*, **26**, 2993 (1996).
25. H. K. Patney, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7127 (1993).
26. H. K. Patney, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5717 (1994).
27. L. Garlaschelli and G. Vidari, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5815 (1990).
28. D. Villemin, B. Labiad, and M. Hammadi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1192 (1992).
29. R. B. Perni, *Synth. Commun.*, **19**, 2383 (1989); B. Ku and D. Y. Oh, *ibid.*, **19**, 433 (1989).
30. N. B. Das, A. Nayak, and R. P. Sharma, *J. Chem. Res., Synop.*, 242 (1993).
31. T. Sato, J. Otera, and H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **58**, 4971 (1993).
32. P. K. Chowdhury, *J. Chem. Res., Synop.*, 124 (1993).
33. Y. Zhang, Y. Yu, and R. Lin, *Org. Prep. Proced. Int.*, **25**, 365 (1993).
34. A. K. Maiti, K. Basu, and P. Bhattacharyya, *J. Chem. Res., Synop.*, 108 (1995).
35. V. G. Saraswathy and S. Sankaraman, *J. Org. Chem.*, **59**, 4665 (1994).
36. A. Nayak, B. Nanda, N. B. Das, and R. P. Sharma, *J. Chem. Res., Synop.*, 100 (1994).
37. R. Miranda, H. Cervantes, and P. Joseph-Nathan, *Synth. Commun.*, **20**, 153 (1990).
38. N. Komatsu, M. Uda, and H. Suzuki, *Synlett*, 984 (1995).
39. H. K. Patney and S. Margan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4621 (1996).
40. D. P. Sabde, B. G. Naik, V. R. Hedge, and S. G. Hedge, *J. Chem. Res., Synop.*, 494 (1996).
41. Mechanisms of hydrolysis of thioacetals: D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 55 (1990).
42. E. Fujita, Y. Nagao, and K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3743 (1978).
43. B. H. Lipshutz, R. Moretti, and R. Crow, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 15 (1989).
44. E. J. Corey and M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, 2643 (1975).
45. P. Stütz and P. A. Stadler, *Org. Synth., Collect. Vol. VI*, 109 (1988).
46. C. A. Reece, J. O. Rodin, R. G. Brownlee, W. G. Duncan, and R. M. Silverstein, *Tetrahedron*, **24**, 4249 (1968).
47. D. Gravel, C. Vaziri, and S. Rahal, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1323 (1972).
48. E. N. Cain and L. L. Welling, *Tetrahedron Lett.*, 1353 (1975).
49. E. J. Corey and B. W. Erickson, *J. Org. Chem.*, **36**, 3553 (1971).
50. A. V. Rama Rao, G. Venkatswamy, S. M. Javeed, V. H. Deshpande, and B. R. Rao, *J. Org. Chem.*, **48**, 1552 (1983).

51. P. S. Jones, S. V. Ley, N. S. Simpkins, and A. J. Whittle, *Tetrahedron*, **42**, 6519 (1986).
52. T.-L. Ho and C. M. Wong, *Can. J. Chem.*, **50**, 3740 (1972).
53. W. O. Moss, R. H. Bradbury, N. J. Hales, and T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1901 (1992).
54. R. A. J. Smith and D. J. Hannah, *Synth. Commun.*, **9**, 301 (1979).
55. M. Hojo and R. Masuda, *Synthesis*, 678 (1976).
56. J. B. Chattopadhyaya and A. V. Rama Rao, *Tetrahedron Lett.*, 3735 (1973).
57. W. F. J. Huurdeman, H. Wynberg, and D. W. Emerson, *Tetrahedron Lett.*, 3449 (1971).
58. D. W. Emerson and H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, 3445 (1971).
59. D. H. R. Barton, N. J. Cussans, and S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 751 (1977).
60. K. Fuji, K. Ichikawa, and E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 3561 (1978).
61. P. R. Heaton, J. M. Midgley, and W. B. Whalley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 750 (1971).
62. T.-L. Ho, H. C. Ho, and C. M. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 791 (1972).
63. T. T. Takahashi, C. Y. Nakamura, and J. Y. Satoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 680 (1977).
64. Q. N. Porter and J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 255 (1978).
65. H. J. Cristau, B. Chabaud, and C. Niangoran, *J. Org. Chem.*, **48**, 1527 (1983).
66. A.-M. Martre, G. Mousset, R. B. Rhlid, and H. Veschambre, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2599 (1990).
67. T.-L. Ho and C. M. Wong, *Synthesis*, 561 (1972).
68. M. Fetizon and M. Jurion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 382 (1972).
69. S. Takano, S. Hatakeyama, and K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 68 (1977).
70. T. Oishi, K. Kamemoto, and Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, 1085 (1972).
71. G. A. Olah, Y. D. Vankar, M. Arvanaghi, and G. K. S. Prakash, *Synthesis*, 720 (1979).
72. H. Muxfeldt, W.-D. Unterweger, and G. Helmchen, *Synthesis*, 694 (1976).
73. G. A. Olah, S. C. Narang, G. F. Salem, and B. G. B. Gupta, *Synthesis*, 273 (1979).
74. M. Platen and E. Steckhan, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 511 (1980); *idem*, *Chem. Ber.*, **117**, 1679 (1984).
75. G. Stork and K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 287 (1989).
76. M. Nakatsuka, J. A. Ragan, T. Sammakia, D. B. Smith, D. E. Uehling, and S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5583 (1990).
77. M. Ochiai, A. Nakanishi, and T. Ito, *J. Org. Chem.*, **62**, 4253 (1997).
78. A. B. Smith, III, B. D. Dorsey, M. Visnick, T. Maeda, and M. S. Malamas, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3110 (1986).
79. G. S. Bates and J. O'Doherty, *J. Org. Chem.*, **46**, 1745 (1981).
80. H.-J. Liu and V. Wiszniewski, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5471 (1988).
81. H.-J. Cristau, A. Bazbouz, P. Morand, and E. Torreilles, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2965 (1986).

82. G. A. Olah, S. C. Narang, and A. K. Mehrotra, *Synthesis*, 965 (1982).
83. M. Prato, U. Quintily, G. Scorrano, and A. Sturaro, *Synthesis*, 679 (1982).
84. J. Cossy, *Synthesis*, 1113 (1987).
85. M. Kamata, Y. Murakami, Y. Tamagawa, M. Kato, and E. Hasegawa, *Tetrahedron*, **50**, 12821 (1994).
86. E. Fasani, M. Freccero, M. Mella, and A. Albini, *Tetrahedron*, **53**, 2219 (1997).
87. T. Ravindranathan, S. P. Chavan, R. B. Tejwani, and J. P. Varghese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1750 (1991).
88. Ch. S. Rao, M. Chandrasekharam, H. Ila, and H. Junjappa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 8163 (1992).
89. G. A. Epling and Q. Wang, *Synlett*, 335 (1992).
90. G. Mehta and R. Uma, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1897 (1996).
91. S. A. Haroutounian, *Synthesis*, 39 (1995).
92. X.-X. Shi, S. P. Khanapure, and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4331 (1996).
93. W.-L. Wu and Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.*, **58**, 3586 (1993).
94. K. Nishide, K. Yokota, D. Nakamura, T. Sumiya, M. Node, M. Ueda, and K. Fuji, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3425 (1993).
95. C. D'Alessandro, S. Giacopello, A. M. Seldes, and M. E. Deluca, *Synth. Commun.*, **25**, 2703 (1995).
96. J. P. Collman, D. A. Tyvoll, L. L. Chng, and H. T. Fish, *J. Org. Chem.*, **60**, 1926 (1995).
97. L. Mathew and S. Sankararaman, *J. Org. Chem.*, **58**, 7576 (1993).
98. K. Tanemura, H. Dohya, M. Imamura, T. Suzuki, and T. Horaguchi, *Chem. Lett.*, 965 (1994); *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 453 (1996).
99. J. A. Soderquist and E. L. Miranda, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10078 (1992).
100. M. Kamata, M. Sato, and E. Hasagawa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5085 (1992); M. Kamata, Y. Murakami, Y. Tamagawa, Y. Kato, and E. Hasegawa, *Tetrahedron*, **50**, 12821 (1994).
101. E. Fasani, M. Freccero, M. Mella, and A. Albini, *Tetrahedron*, **53**, 2219 (1997).
102. P. Lue, W.-Q. Fan, and X.-J. Zhou, *Synthesis*, 692 (1989).
103. M. Kamata, H. Otogawa, and E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7421 (1991).
104. K. Saigo, Y. Hashimoto, N. Kihara, H. Umehara, and M. Hasegawa, *Chem. Lett.*, 831 (1990).
105. R. Ballini and M. Petrini, *Synthesis*, 336 (1990).
106. A. S. Kiselyov, L. Strekowski, and V. V. Semenov, *Tetrahedron*, **49**, 2151 (1993).
107. V. S. Giri and P. J. Sankar, *Synth. Commun.*, **23**, 1795 (1993).
108. M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, and S. I. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 307 (1996).
109. P. Ceccherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, F. Epifano, and O. Rosati, *Synlett*, 767 (1996).
110. M. Schmittel and M. Levis, *Synlett*, 315 (1996).
111. P. G. Steet and E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 371 (1997).
112. A. B. Smith, III, J. J.-W. Duan, K. G. Hull, and B. A. Salvatore, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4855 (1991).

113. R. S. Varma and R. K. Saini, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2623 (1997).
114. M. Hirano, K. Ukawa, S. Yakabe, and T. Morimoto, *Synth. Commun.*, **27**, 1527 (1997).
115. M. Hirano, K. Ukawa, S. Yakabe, J. H. Clark, and T. Morimoto, *Synthesis*, 858 (1997).

1,5-二氢代-3*H*-2,4-苯并二硫杂革的衍生物：



该衍生物从1,2-双硫甲基苯制备而得，产率高（$FeCl_3/SiO_3$，CH_2Cl_2，室温，84% ~99%的产率），[1]用Hg_2Cl_2去保护。试剂和产物都没有令人不愉快的气味。[2]

1. H. K. Patney, *Synth. Commun.*, **23**, 1829 (1993).
2. I. Shahak and E. D. Bergmann. *J. Chem. Soc. C*, 1005 (1966).

单硫缩醛和缩酮

非环单硫代缩醛和缩酮

从1,3-二噻烷和1,3-二硫戊环，非环单硫代缩醛和缩酮能直接从羰基化合物或通过一个不包括游离羰基的反应的转缩酮化来制备。通过酸性水解或Hg（Ⅱ）盐去保护。

***O*-三甲基硅基-*S*-烷基缩醛和缩酮：$R_2C(SR')OSiMe_3$**

保护

1. $RSSiMe_3$，ZnI_2，25℃，30分钟，80% ~90%的产率。[1]
2. Me_3SiCl，R′SH，Pyr，25℃，3小时，75% ~90%的产率。[2]
3. TMS咪唑，RSH，90分钟，81% ~90%的产率。[3]

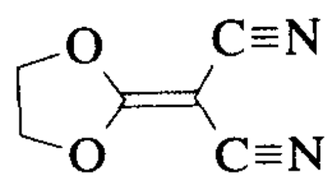
去保护

1. 稀HCl。[2]
2. 在醚或四氢呋喃中，有机锂试剂裂解硅氧键；在六甲基磷酰胺里他们在碳原子上反应。[2]

1 D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, and S. L. Nesbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5009 (1977).
2. T. H. Chan and B. S. Ong, *Tetrahedron Lett.*, 319 (1976).
3. M. B. Sassaman, G. K. S. Prakash, and G. A. Olah, *Synthesis*, 104 (1990).

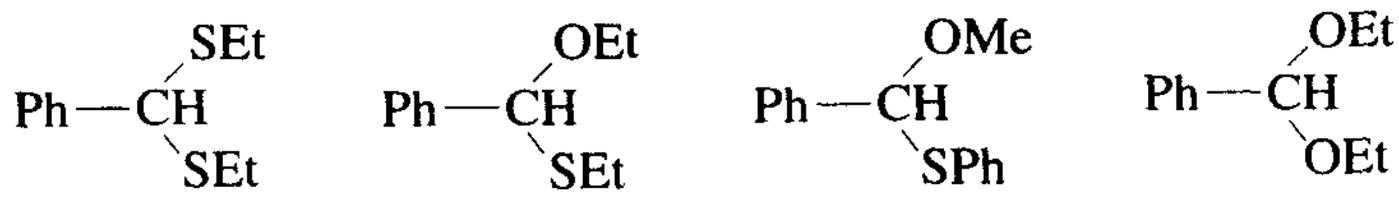
O-烷基-*S*-烷基或 *S*-苯基缩醛和缩酮：$R_2C(OR')SR''$

保护

1. 从二甲基缩醛：Et_2AlSPh，0℃，78% 的产率。[1]
2. 从二甲基缩醛：$BCl_3 \cdot Et_2O$，145℃，CH_3SH，73% 的产率。[2]
3. 从二烷基缩醛：Bu_3SnSPh，$BF_3 \cdot Et_2O$，甲苯，−78℃→0℃，64% ~100% 的产率。[3] 这些条件也能转化 MOM 和 MEM 基团成相应的苯硫甲基基团，64% ~77% 的产率。
4. 从二烷基缩醛：$MgBr_2$，Et_2O，室温，PhSH，91% 的产率。[4] MOM 基团能转化苯硫甲基基团，产率为 75%。而 MEM 基团不能反应。
5. ROTMS（R = 4-MeBn，4-MeOBn，2-丁基），PhSTMS，$CHCl_3$，TMSOTf，−75℃，37% ~93%。[5]
6. 从二甲基缩醛：催化剂  ，PhSTMS，DMF，0℃ ~60℃，62% ~90% 的产率。[6]

去保护

1. *O*,*S*-缩醛的水解机理已经得到过评论。从下面酸催化去保护速率表明 *O*,*S*-缩醛的稳定性处于硫代缩醛和缩醛之间。[7]



3.5×10^{-4}	1.3	41	160

许多有关 *O*,*S*-缩醛化学的评论已经出版。[8]

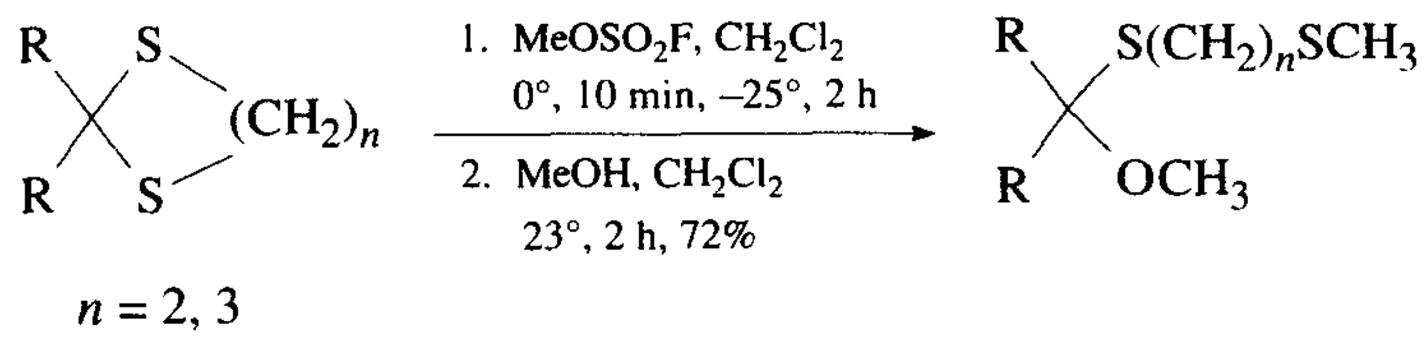
2. 电解：Pt 电极，KOAc，AcOH，10V，18℃ ~20℃，K_2CO_3，MeOH，81% ~91% 的产率。[9] 原则上这些去保护的条件能用来去除 MTM 基团。
3. $HgCl_2$，H_2O，$HClO_4$。[10] MTM 醚这部分章节可作参考。

1. Y. Masaki, Y. Serizawa, and K. Kaji, *Chem. Lett.*, 1933 (1985).
2. F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, D. E. Keely, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4835 (1977).
3. T. Sato, T. Kobayashi, T. Gojo, E. Yishida, J. Otera, and H. Nozaki, *Chem. Lett.*, 1661 (1987).
4. S. Kim, J. H. Park, and S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6697 (1989).

5. A. Kusche, R. Hoffmann, I. Münster, P. Keiner, and R. Brückner, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 467 (1991).
6. T. Miura and Y. Masaki, *Tetrahedron*, **51**, 10477 (1995); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7961 (1994).
7. D. P. N. Satchell and R. S. Satchell, *Chem. Soc. Rev.*, **19**, 55 (1990).
8. P. Wimmer, "O/S Acetale," in *O/O- und O/S-Acetale, [Methoden der Organischen Chemie] (Houben-Weyl)*, Band E14a/1, H. Hagemann and D. Klamann, Eds., 1991, G. Theime Stuttgart, p. 785.
9. T. Mandai, H. Irei, M. Kuwada, and J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2371 (1984).
10. J. L. Jensen, D. F. Maynard, G. R. Shaw, and T. W. Smith, Jr., *J. Org. Chem.*, **57**, 1982 (1992).

O-甲基-S-2-(甲硫基)乙基缩醛和缩酮:$R_2C(OMe)SCH_2CH_2SMe$

保护[1]



去保护[1]

1. $HgCl_2$,$CaCO_3$,THF,H_2O,0℃,迅速。

这些衍生物受氧化和氢解作用的影响比1,3-二噻烷和1,3-二硫戊环前体要少。

1. E. J. Corey and T. Hase, *Tetrahedron Lett.*, 3267 (1975).

环状的单硫缩醛和缩酮

1,3-硫氧杂戊环(表五):

保护

1. $HSCH_2CH_2OH$,$ZnCl_2$,AcONa,二氧六环,25℃,20小时,60%~90%的产率。[1,2]
2. $HSCH_2CH_2OH$, TMSOTf,10分钟,50%~78%的产率。[3]

去保护

1,3-二噻烷和1,3-二硫戊环的去保护这部分可用参考,在那儿所读到的许多方法都可应用于氧硫环的去保护。

1. $HgCl_2$,AcOH,AcOK,100℃,1 小时,83% 的产率。[4]
2. $HgCl_2$,NaOH,EtOH,H_2O,25℃,30 分钟,91% 的产率。[4]
3. RaneyNi,AcOH,AcOK,100℃,90 分钟,92% 的产率。[4]
4. HCl,AcOH,回流,22 小时,60% 的产率。[5]
5. $AgNO_3$,NCS,80% CH_3CN,H_2O。[6]
6. 苯炔,$ClCH_2CH_2Cl$,49% ~100% 的产率。[7]
7. 4-硝基苯甲醛,TMSOTf,CH_2Cl_2,室温,75% ~97% 的产率。[8] 二硫戊环对这些条件是稳定的。

1. J. Romo, G. Rosenkranz, and C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4961 (1951).
2. V. K. Yadav and A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 897 (1988).
3. T. Ravindranathan, S. P. Chavan, and S. W. Dantale, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2285 (1995).
4. C. Djerassi, M. Shamma, and T. Y. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4723 (1958).
5. R. H. Mazur and E. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6670 (1955).
6. S. V. Frye and E. L. Eliel, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3907 (1985).
7. J. Nakayama, H. Sugiura, A. Shiotsuki, and M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2195 (1985).
8. T. Ravindranathan, S. P. Chaven, J. P. Varghese, S. W. Dantale, and R. B. Tejwani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1937 (1994); T. Ravindranathan, S. P. Chavan, and M. M. Awachat, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8835 (1994).

二硒基缩醛和缩酮:$R_2C(SeR')_2$

硒化合物一般是**高毒性**的。

保护

1. RSeH,$ZnCl_2$,N_2,CCl_4,3 小时,70% ~95% 的产率。[1]
2. 从缩醛:$(PhSe)_3B$,CF_3COOH,$CHCl_3$,20℃,20 分钟到 20 小时。[2]

去保护

1. $HgCl_2$,$CaCO_3$,CH_3CN,H_2O,20℃,2 ~4 小时,65% ~80% 的产率。[1]
2. $CuCl_2$,CuO,丙酮,H_2O,20℃,5 分钟到 2 小时,73% ~99% 的产率。[1]
3. H_2O_2,THF,0℃,15 分钟到 20℃,3 小时,60% ~65% 的产率。[1]
4. $(PhSeO)_2O$,THF,20℃和 0℃,5 分钟到 6 小时,60% ~90% 的产率。[1]
5. 粘土负载硝酸铁(Clayfen)或粘土负载硝酸铜(Claycop),戊烷,室温,60% ~97% 的产率。[3]

二硒基缩醛和缩酮去保护的速度大于相应的二硫缩醛和缩酮;甲基衍生物去保护的速度大于苯基衍生物。甲基碘或臭氧将二硒基缩醛和缩酮转化成乙烯基硒化物。[1]

1. A. Burton, L. Hevesi, W. Dumont, A. Cravador, and A. Krief, *Synthesis*, 877 (1979).
2. D. L. J. Clive and S. M. Menchen, *J. Org. Chem.*, **44**, 4279 (1979).
3. P. Laszlo, P. Pennetreau, and A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3153 (1986).

其他衍生物

O-取代氰醇

O-乙酰基氰醇：$R_2C(CN)OAc$

保护

1. $Me_2C(CN)OH$，Et_3N，Ac_2O，25℃，2 小时，82% 的产率。[1]
2. 从氰醇：Ac_2O，$FeCl_3$，25% ~92% 的产率。[2] 在这个转化中其他酸酐也是有效的。
3. AcCN，K_2CO_3，CH_3CN，79% ~96% 的产率。[3]

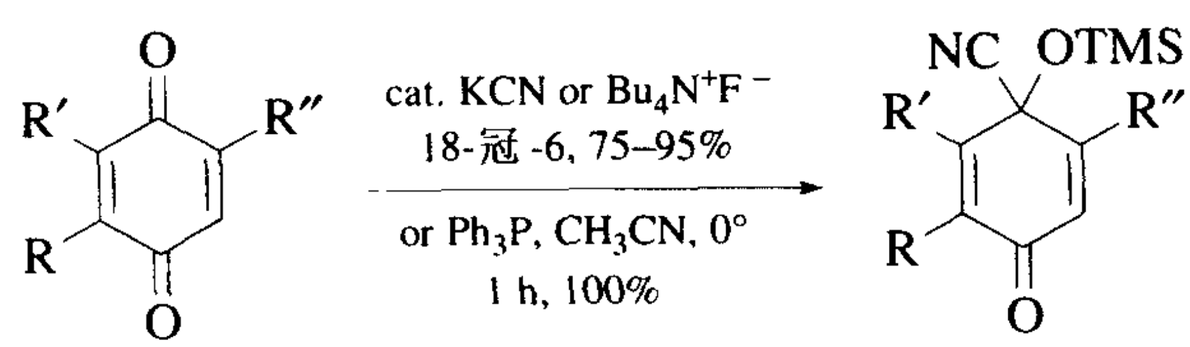
去保护

1. $Li(O\text{-}t\text{-}Bu_3)AlH$，THF；KOH，$CH_3OH$，$H_2O$，25℃，5 分钟，84% 的产率。[1]

O-三甲基硅基氰醇：$R_2C(CN)OSiMe_3$（表五）

保护

1. Me_3SiCN，催化剂 KCN 或 $Bu_4N^+F^-$，18-冠-6，75% ~95% 的产率。[4]
2. Me_3SiCN，Ph_3P，CH_3CN，0℃，1 小时，100% 的产率。[5]



3. $Me_2C(CN)OSiMe$，KCN，130℃。[6]
4. Me_3SiCl，KCN，离子交换树脂 XAD-4，CH_3CN，60℃，8 小时，81% ~97% 的产率。[7]
5. Me_3SiCl，KCN，NaI，Pyr，CH_3CN，蒸馏产率 50% ~77%。100% 通过 NMR。[8]
6. R_3SiCl，KCN，ZnI_2，CH_3CN，86% ~98% 的产率。[9] 这方法常用于制备 t-$BuPh_2Si$，t-$BuMe_2Si$ 和 i-Pr_3Si 氰醇。
7. TMSCN，THF，$Yb(CN)_3$，0℃到室温，84% ~99% 的产率。[10]
8. TMSCN，CH_2Cl_2，$Yb(OTf)_3$，55% ~95% 的产率。芳香族酮不能反应。[11]
9. TMSCN，CH_2Cl_2，−40℃，$Eu(fod)_3$，45% ~95% 的产率。[12]

10. TMSCN,TEA,91% ~100%的产率。[13]
11. TMSCN,CH_3CN,回流,2 小时,89% ~95%的产率。[14] 这些条件对醛有选择性。
12. TMSCN,$MgAlO_3$,庚烷,90% ~99%的产率。[15]
13. TMSCN,(-)-DIPT[L-酒石酸二异丙酸],Ti(*i*-PrO)$_4$,CH_2Cl_2,0℃,6 小时,室温,12 小时,95%的产率。这些条件提供手性氰醇。[16]
14. (R)-BINOL-Ti(O*i*-Pr)$_2$,TMSCN,CH_2Cl_2,得到高于 75%的对映体。[17]
15. 手性(salene)Ti(Ⅳ)络合物,TMSCN,这系统对醛有选择性,不对称诱导取决于醛的结构。[18,19]
16. Pybox-$AlCl_3$,(*S*,*S*′-2,6-双(4′-异丙基噁唑-2′-基-1-嘧啶,TMSCN,生成苯乙醇晴,产率为 92%。[20]
17. Ti(i-PrO)$_4$,亚硫酸氨,TMSCN。[21]
18. Bu_2SnCl_2 或 Ph_2SnCl_2,TMSCN,71% ~97%的产率。[22]

去保护

1. AgF,THF,H_2O,25℃,2.5 小时,77%的产率。[5]
2. 稀的酸或碱。[23]
3. (*S*)-碱式亚硝酸盐裂解酶能用于氰醇与一些对映体的分解。[24]

***O*-1-乙氧基乙基氰醇**:$R_2C(CN)OCH(OC_2H_5)CH_3$

制备好的乙氧基乙基氰醇(NaCN,HCl,THF,0℃,75%的产率),接着用 $EtOCH=CH_2$(HCl,50%的产率)转化成醛,最终到保护的酮。它用水解来去保护(0.01*N* HCl,MeOH,25℃,接着用 NaOH,0℃,85%的产率)。[25]

***O*-四氢吡喃基氰醇**:$R_2C(CN)$O-THP

四氢吡喃基氰醇是从一个甾族氰醇(二氢吡喃,TsOH,回流,1.5 小时)制备而得,水解去保护(催化量浓 HCl,丙酮,回流,15 分钟,接着吡啶水溶液,回流,1 小时)。[26]

1. P. D. Klimstra and F. B. Colton, *Steroids*, **10**, 411 (1967).
2. T. Hiyama, H. Oishi, and H. Saimoto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2459 (1985).
3. M. Okimoto and T. Chiba, *Synthesis*, 1188 (1996).
4. D. A. Evans, J. M. Hoffman, and L. K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5822 (1973).
5. D. A. Evans and R. Y. Wong, *J. Org. Chem.*, **42**, 350 (1977).
6. D. A. Evans and L. K Truesdale, *Tetrahedron Lett.*, 4929 (1973).
7. K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3820 (1987).

8. F. Duboudin, Ph. Cazeau, F. Moulines, and O. Laporte, *Synthesis*, 212 (1982).
9. V. H. Rawal, J. A. Rao, and M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4275 (1985).
10. S. Matsubara, T. Takai, and K. Utimoto, *Chem. Lett.*, 1447 (1991).
11. Y. Yang and D. Wang, *Synlett*, 1379 (1997).
12. J. H. Gu, M. Okamoto, M. Terada, K. Mikami, and T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1169 (1992).
13. S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 537 (1991).
14. K. Manju and S. Trehan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2383 (1995).
15. B. M. Choudary, N. Narender, and V. Bhuma, *Synth. Commun.*, **25**, 2829 (1995).
16. M. C. Pirrung and S. W. Shuey, *J. Org. Chem.*, **59**, 3890 (1994).
17. M. Mori, H. Imma, and T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6229 (1997).
18. Y. Belokon, M. Flego, N. Ikonnikow, M. Moscalenko, M. North, C. Orizu, V. Tararov, and M. Tasinazzo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1293 (1997).
19. Y. Jiang, X. Zhou, W. Hu, L. Wu, and A. Mi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 405 (1995).
20. I. Iovel, Y. Popelis, M. Fleisher, and E. Lukevics, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 1279 (1997).
21. C. Bolm, P. Mueller, and K. Harms, *Acta Chem. Scand.*, **50**, 305 (1996); C. Bolm and P. Mueller, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1625 (1995).
22. J. K. Whitesell and R. Apodaca, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2525 (1996).
23. D. A. Evans, L. K. Truesdale, and G. L. Carroll, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 55 (1973).
24. M. Schmidt, S. Herve, N. Klempier, and H. Griengl, *Tetrahedron*, **52**, 7833 (1996).
25. G. Stork and L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5286 (1971).
26. P. deRuggieri and C. Ferrari, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5725 (1959).

取代腙

N,*N*-二甲基腙:$RR'C=NN(CH_3)_2$(表五)

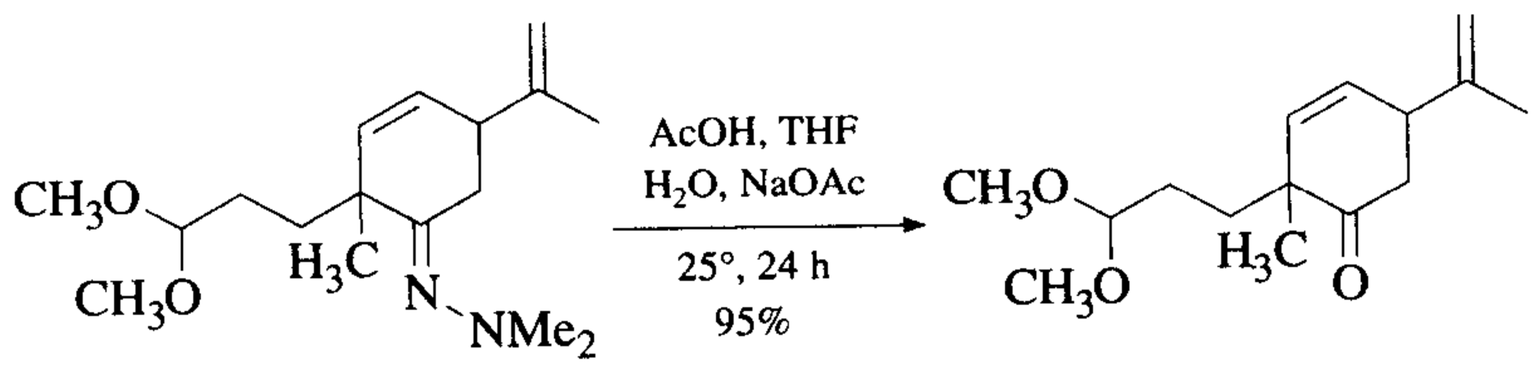
保护

1. H_2NNMe_2,EtOH-HOAc,回流,24 小时,90% ~94% 的产率。[1]
2. $Me_2AlNHNMe_2$,$PhCH_3$,回流,3 ~5 小时,77% ~99% 的产率。[2]
3. H_2NNMe_2,TMSCl,25℃,36 小时,92% 的产率。[3]

去保护

1. $NaIO_4$,MeOH,pH7,2 ~3 小时,90% 的产率。[4]
2. $Cu(OAc)_2$,H_2O,THF,pH5.4,25℃,15 分钟,97% 的产率。[5]
3. $CuCl_2$,THF,HPO_4^-,到 pH =7,85% ~100% 的产率。[5]
4. CH_3I,95% EtOH,回流,80% ~90% 的产率。[6]
5. O_3,CH_2Cl_2,-78℃,60% ~100% 的产率。[7]
6. O_2,$h\nu$,玫瑰曙红,MeOH,-78℃到-20℃,接着由 Ph_3P 或 Me_2S 处理,44% ~88% 的产率。[8]

7. CoF_3（$CHCl_3$，回流，67% ~93% 的产率）；[9] $MoOCl_3$ 或 MoF_6（H_2O，THF，25℃，4 小时，80% ~90% 的产率）；[10] WF_6（$CHCl_3$，0℃→5℃，1 小时，84% ~95% 的产率）；[11] UF_6（50% ~95% 的产率）。[12]
8. N_2O_4，-40℃→0℃，CH_3CN，THF，$CHCl_3$，CCl_4，约 10 分钟，75% ~95% 的产率。[13] 这个方法也有效地从肟再生出酮。（45% ~95% 的产率）。
9. $NaBO_3 \cdot 4H_2O$，*t*-BuOH，pH7，60℃，24 小时，70% ~95% 的产率。[14]
10. AcOH，THF，H_2O，AcONa，25℃，24 小时，95% 的产率。[15]



N，*N*-二甲基腙对 CrO_3/H_2SO_4（0℃，3 分钟），$NaBH_4$（EtOH，25℃）；$LiAlH_4$（THF，25℃）；B_2H_6，接着用 H_2O_2/OH^- 处理都是稳定的。用 CrO_3/Pyr 和 *p*-$NO_2C_6H_4CO_3H/CHCl_3$ 去保护，25℃。[6]

11. 硅胶，HF，H_2O，室温，3 ~10 小时，60% ~74% 的产率[16] 或硅胶，CH_2Cl_2，77% ~100% 的产率。[17]
12. $BF_3 \cdot Et_2O$，丙酮，H_2O，93% ~100% 的产率。[18]
13. MCPBA，DMF，-63℃，100% 的产率。[19] Aldol 反应所得产物的腙在这些条件下去保护没有消除反应。[20] 环己酮上 α-直立甲基基团在这些条件下没有差向异构化。[19]
14. MMPP · $6H_2O$（邻苯二甲酸单过氧化镁），pH7 缓冲液，MeOH，0℃，5 ~120 分钟，76% ~99% 的产率。[21] 这些条件常用于相关的存在二个三取代烯基的 SAMP 腙的去保护，46% 的产率。[22]
15. 过氧乙酸。[23]
16. 二甲基二氧杂环丙烷，89% 的产率。[24]
17. $NOBF_4$，CH_2Cl_2，Pyr，59% ~86% 的产率。肟的去保护相类似，55% ~82% 的产率。[25]
18. $Pd(OAc)_2$，$SnCl_2$，DMF，H_2O，53% ~100% 的产率。这是二甲基腙去保护的唯一的一个催化过程。[26]
19. $[(n\text{-}Bu)_4N]_2S_2O_8$，$ClCH_2CH_2Cl$，回流，0.6 小时，89% ~97% 的产率。[27]

1. G. R. Newkome and D. L. Fishel, *Org. Synth.*, *Collect. Vol. VI*, 12 (1988).
2. B. Bildstein and P. Denifl, *Synthesis*, 158 (1994).
3. D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7613 (1991).
4. E. J. Corey and D. Enders, *Tetrahedron Lett.*, 3 (1976).

5. E. J. Corey and S. Knapp, *Tetrahedron Lett.*, 3667 (1976).
6. M. Avaro, J. Levisalles, and H. Rudler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 445 (1969).
7. R. E. Erickson, P. J. Andrulis, J. C. Collins, M. L. Lungle, and G. D. Mercer, *J. Org. Chem.*, **34**, 2961 (1969).
8. E. Friedrich, W. Lutz, H. Eichenauer, and D. Enders, *Synthesis*, 893 (1977).
9. G. A. Olah, J. Welch, and M. Henninger, *Synthesis*, 308 (1977).
10. G. A. Olah, J. Welch, G. K. S. Prakash, and T.-L. Ho, *Synthesis*, 808 (1976).
11. G. A. Olah and J. Welch, *Synthesis*, 809 (1976).
12. G. A. Olah, J. Welch, and T.-L. Ho, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6717 (1976).
13. S. B. Shim, K. Kim, and Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 645 (1987).
14. D. Enders and V. Bhushan, *Z. Naturforsh. B: Chem. Sci.*, **42**, 1595 (1987).
15. E. J. Corey and H. L. Pearce, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5841 (1979).
16. R. B. Mitra and G. B. Reddy, *Synthesis*, 694 (1989).
17. H. Kotsuki, A. Miyazaki, I. Kadota, and M. Ochi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 429 (1990).
18. D. Enders, H. Dyker, G. Raabe, and J. Runsink, *Synlett*, 901 (1992).
19. M. Duraisamy and H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, **49**, 3410 (1984).
20. M. M. Claffey and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **61**, 7646 (1996).
21. D. Enders and A. Plant, *Synlett*, 725 (1990).
22. K. C. Nicolaou, F. Sarabia, M. R. V. Finlay, S. Ninkovic, N. P. King, D. Vourloumis, and Y. He, *Chem.—Eur. J.*, **3**, 1971 (1997).
23. L. Horner and H. Fernekess, *Chem. Ber.*, **94**, 712 (1961).
24. A. Altamura, R. Curci, and J. O. Edwards, *J. Org. Chem.*, **58**, 7289 (1993).
25. G. A. Olah and T.-L. Ho, *Synthesis*, 610 (1976).
26. T. Mino, T. Hirota, and M. Yamashita, *Synlett*, 999 (1996).
27. H. C. Choi and Y. H. Kim, *Synth. Commun.*, **24**, 2307 (1994).

苯腙：$C_6H_5NHN=CR_2$

保护

1. $PhNHNH_2$，AcOH，EtOH。[1]

去保护

1. $PhI(OTFA)_2$，CH_3CN，H_2O，82% ~90% 的产率或 PhI(OH)OTs，$CDCl_3$，室温，2 小时，74% ~98% 的产率。[2] 酮的温和氧化再生可得到好的产率。
2. $(NH_4)_2S_2O_8$，粘土，微波，超声，62% ~90% 的产率。[3]

1. R. L. Shriner, R. C. Fuson, D. Y. Curtin, and T. C. Morrill, *The Systematic Identification of Organic Compounds: A Laboratory Manual*, 6th ed., Wiley, New York, 1980, p. 165.

2. D. H. R. Barton, J. Cs. Jaszberenyi, and T. Shinade, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7191 (1993).
3. R. S. Varma and H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7973 (1997).

2,4-二硝基苯腙(2,4-DNP 基团):

$R_2C=NNHC_6H_3$-2,4-$(NO_2)_2$(表五)

保护

1. 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3NHNH_2 \cdot H_2SO_4$,EtOH,$H_2O$,25℃,10 分钟,80% 的产率。[1] 在 sativene 的一个合成中羰基被保护为 2,4-DNP,而双键被 $BH_3/H_2O_2/OH^-$ 水合。试图用缩酮来保护酮的羰基引起双键的迁移;用肟或肟乙酸酯的保护是不能令人满意的,因为二者都要被 BH_3 还原。

去保护

2,4-二硝基苯腙通过各种氧化剂、还原剂和交换反应来去保护。

1. O_3,EtOAc,−78℃,70% 的产率。[1]
2. $TiCl_3$,DME,H_2O,N_2,回流,80% ~95% 的产率。[2]
3. 丙酮,封管,75℃,20 小时,80% ~85% 的产率。[3]

1. J. E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 6821 (1968).
2. J. E. McMurry and M. Silvestri, *J. Org. Chem.*, **40**, 1502 (1975).
3. S. R. Maynez, L. Pelavin, and G. Erker, *J. Org. Chem.*, **40**, 3302 (1975).

甲苯磺酰基腙:$CH_3C_6H_4SO_2NHN=CR_2$

保护

$TsNHNH_2$,AcOH,EtOH。[1]

去保护

1. TS-1(硅酸钛、分子筛),H_2O_2,MeOH,回流,4 ~ 18 小时,60% ~64% 的产率。[2]
2. 二甲基二氧杂环丙烷,95% 的产率。[3]
3. $Zr(O_3PCH_3)_{1.2}(O_3PC_6H_4SO_3H)_{0.8}$,丙酮,$H_2O$,回流,70% ~95% 的产率。[4]
4. $KHSO_5$,CH_3CN 水溶液,63% ~99% 的产率。[5]
5. 二甲基二氧杂环丙烷,pH6,10 ~ 144 小时,67% ~99% 的产率。[6]
6. 70% 的叔丁基氢过氧化物,CCl_4,回流,4 ~ 18 小时,50% ~100% 的产率。[7] 去保护仅对芳基甲苯磺酰基腙有效。

7. Na_2O_2，戊烷，H_2O，回流，6 小时，69% ~72% 的产率。[8]

1. R. H. Shapiro, *Org. React.*, **23**, 405 (1976).
2. P. Kumar, V. R. Hegde, B. Paudey, and T. Ravindranathan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1553 (1993).
3. A. Altamura, R. Curci, and J. O. Edwards, *J. Org. Chem.*, **58**, 7289 (1993).
4. M. Curini, O. Rosati, and E. Pisani, *Synlett*, 333 (1996).
5. Y. H. Kim, J. C. Jung, and K. S. Kim, *Chem. Ind. (London)*, 31 (1992).
6. J. C. Jung, K. S. Kim and Y. H. Kim, *Synth. Commun.*, **22**, 1583 (1991).
7. N. B. Barhate, A. S. Gajare, R. D. Wakharkar, and A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 653 (1997).
8. T.-L. Ho and G. A. Olah, *Synthesis*, 611 (1976).

半缩氨基脲：（$NH_2CONHN=CR_2$）

保护

$NH_2CONHNH_2$，NaOAc，MeOH。[1]

去保护

1. $PhI(OAc)_2$，CH_3CN，H_2O，70% ~83% 的产率。[2]
2. $(Bu_4N^+)_2S_2O_8^-$，$ClCH_2CH_2Cl$，回流，89% ~97% 的产率。[3]
3. 丙酮酸，乙酸，$CHCl_3$，43% ~61% 的产率。[4]
4. $CuCl_2 \cdot H_2O$，CH_3CN，回流，10 ~390 分钟，7% ~97% 的产率。[5]
5. TMSCl，$NaNO_2$或 $NaNO_3$，季铵氯化物 366，3 ~5 小时，CH_2Cl_2，75% ~95% 的产率。[6]

二苯基甲基缩氨基脲：（$Ph_2CHNHCONHN=CR_2$）

该衍生物用于改善液相肽的合成中一个精氨酸半缩氨基脲的溶解性质。

保护

$Ph_2CHNHCONHNH_2$，NaOAc，EtOH，H_2O，回流，1 小时，78% 的产率。[7]

去保护

由于氢解导致仅 20% 产率的自由醛，先用 HF/苯甲醚去掉二苯甲基基团，然后用福尔马林去掉没有取代的半缩氨基脲这样的二步反应得到了发展，总产率 40% ~60%。

1. R. L. Shriner, R. C. Fuson, D. Y. Curtin, and T. C. Morrill, *The Systematic Identification of Organic Compounds*, 6th ed., Wiley, New York, 1980, p. 179.

2. D. W. Chen and Z. C. Chen, *Synthesis*, 773 (1994).
3. H. C. Choi and Y. H. Kim, *Synth. Commun.*, **24**, 2307 (1994).
4. H. Hosoda, K. Osanai, I. Fukasawa, and T. Nambara, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1949 (1990).
5. R. N. Ram and K. Varsha, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5829 (1991).
6. R. H. Khan, R. K. Mathur, and A. C. Ghosh, *J. Chem. Res., Synop.*, 506 (1995).
7. R. Dagnino, Jr., and T. R. Webb, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2125 (1994).

肟衍生物:$R_2C=NOH$

保护

1. $H_2NOH\cdot HCl$,Pyr,60℃,这是个标准制备肟的方法,乙醇或甲醇能作为助溶剂。
2. $H_2NOH\cdot HCl$,DABCO,MeOH,室温,樟脑的衍生物有87%产率。[1] 这个方法比用吡啶作溶剂和碱的方法要好。
3. TMSNHOTMS,KH,100%的产率。[2]
4. $H_2NOH\cdot HCl$,Amberlyst A21,EtOH,1~10小时,70%~97%的产率。[3]

去保护

在其它羰基化合物的存在下,用氧化、还原或水解的方法去保护。下面是一些合成上有用的方法。

1. $CH_3CO(CH_2)_2COOH$, 1NHCl, 25℃, 3小时, 94%的产率。[4] 丙酮酸(HOAc,回流,1~3小时,77%的产率)[5]和丙酮(80~100小时,72%的产率)[6]以相同的方式有效地去保护。
2. $(PhSeO)_2O$/THF,50℃,1~3小时,80%~95%的产率。[7] *O*-甲基肟对苯基硒的酸酐是稳定的。
3. $Na_2S_2O_4$,H_2O,25℃,12小时或0℃,*n*小时,约95%的产率。[8]
4. $NaHSO_3$,EtOH-H_2O,回流,2~16小时;稀HCl,30分钟,85%的产率。[9,10]
5. Ac_2O,20℃;$Cr(OAc)_2$/THF-H_2O,25℃~65℃,75%~95%的产率。[11] 乙酸铬(Ⅱ)也可去除不饱和的肟,但反应慢而且要求高温。
6. $NaNO_2$,1NHCl,CH_3OH,H_2O,0℃,3小时,76%的产率。[12] 在erythronolide A合成的最后一步里,丙酮化物的酸催化水解失败了,因为含羰基的前体对酸性水解不稳定(3% MeOH,HCl,0℃,30分钟,该条件已发展为合成erythronolide B)。结果羰基被保护为肟,丙酮化物去保护,羰基再生。
7. NOCl,Pyr,-20℃,H_2O,回流,70%~90%的产率。[13] 在这些条件下,烯烃是不受影响。相关的亚硝酰基四氟硼酸盐也被使用过。[14]

8. $TiCl_3$,H_2O,室温,1 小时,85% 的产率。[15] 当甲氧基肟用二价铬离子去保护失败时,这个试剂是极好的。
9. VCl_2,H_2O,THF,8 小时,室温,75% ~92% 的产率。[16]
10. $Et_3NH^+ClCrO_3^-$,$ClCH_2CH_2Cl$,2 小时,室温,60% ~90% 的产率。[17] 这试剂比 PCC(吡啶氯化铬盐)好,三甲基硅氯化铬盐也是有效的。[18]
11. Bu_3P,PhSSPh,THF,85% 的产率。[19]
12. *t*-BuONO,*t*-BuOK;H_2O,NaOH;酸性化的,40℃。[20]
13. TMSCl,$NaNO_2$,CCl_4,5% 季铵氯化物(Aliquat)336,室温,3 ~5 小时,64% ~98% 的产率。[21]
14. NaOCl,MeCN,室温,23% ~99% 的产率。[22]
15. 锌的铋酸盐,$PhCH_3$或 CH_3CN,回流,0.5 ~2 小时,56% ~85% 的产率。[23]
16. MnO_2,正己烷或 CH_2Cl_2,室温,72% ~92% 的产率。[24] 丙酮酸盐的肟和 *O*-烷基肟在这些条件下是不能去保护的。
17. $PhICl_2$,Pyr,$CHCl_3$,3 小时,10℃,65% ~80% 的产率。[25]
18. $TiCl_4$,NaI,CH_3CN,室温,63% ~97% 的产率。[26]
19. 面包发酵田,pH7.2,H_2O,EtOH,用超声法得 62% ~95% 的产率。[27]
20. TS-1 沸石,H_2O_2,丙酮,回流,65% ~86% 的产率。[28]
21. 二甲基二氧杂环丙烷,0℃或室温,80% ~100% 的产率。[29]
22. $Ru_3(CO)_{12}$,CO,20 个大气压,4 小时,100℃,这些条件还原肟成亚胺,后者很容易水解。[30] 醛肟得到低产率的腈。
23. $Cu(NO_3)_2$,斑脱土,正己烷,丙酮,60% ~97% 的产率。[31] 当硅胶用作载体时,甲苯磺酰基腙和硫代缩酮去保护有极好的产率。[32]
24. $KMnO_4$,CH_3CN,H_2O,室温,25% ~96% 的产率。[33]
25. $Zr(O_3PCH_3)_{1.2}(O_3PC_6H_4SO_3H)_{0.8}$,丙酮,水,回流,30 分钟到 24 小时。70% ~95% 的产率。半缩氨基脲、甲苯磺酰基腙和腙也可以去保护。[34]
26. $(NH_4)_2S_2O_8$ - 硅胶,微波照射,59% ~83% 的产率。[35]
27. $BiCl_3$,微波照射,2 分钟,THF,70% ~96% 的产率。在这些条件下,α,β-不饱和系统不能有效地去保护。[36]
28. 70% 的叔丁基过氧化氢,CCl_4,回流,4 ~18 小时,30% ~100% 的产率。[37]
29. NBS,CCl_4,25℃,80% ~96% 的产率。[38]
30. $Mo(CO)_6$,CH_3CN,H_2O,59% ~94% 的产率。[39]
31. $Mn(OAc)_3$,苯,回流,1 ~2 小时,86% ~96% 的产率。[40]
32. $NaIO_4$-硅胶,微波,68% ~93% 的产率。[41]
33. $KHSO_5$,AcOH,70% ~88% 的产率。[42]

1. R. V. Stevens, F. C. A. Gaeta, and D. S. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7713 (1983).

2. R. V. Hoffman and G. A. Buntain, *Synthesis*, 831 (1987).
3. R. Ballini, L. Barboni, and P. Filippone, *Chem. Lett.*, 475 (1997).
4. C. H. Depuy and B. W. Ponder, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4629 (1959).
5. E. B. Hershberg, *J. Org. Chem.*, **13**, 542 (1948).
6. S. R. Maynez, L. Pelavin, and G. Erker, *J. Org. Chem.*, **40**, 3302 (1975).
7. D. H. R. Barton, D. J. Lester, and S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 445 (1977).
8. P. M. Pojer, *Aust. J. Chem.*, **32**, 201 (1979).
9. S. H. Pines, J. M. Chemerda, and M. A. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, **31**, 3446 (1966).
10. Y. Watanabe, S. Morimoto, T. Adachi, M. Kashimura, and T. Asaka, *J. Antibiot.*, **46**, 647 (1993).
11. E. J. Corey and J. E. Richman, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5276 (1970).
12. E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K. P. Nambiar, and J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7131 (1979).
13. C. R. Narayanan, P. S. Ramaswamy, and M. S. Wadia, *Chem. Ind. (London)*, 454 (1977).
14. G. A. Olah and T. L. Ho, *Synthesis*, 609 (1976).
15. G. H. Timms and E. Wildsmith, *Tetrahedron Lett.*, 195 (1971).
16. G. A. Olah, M. Arvanaghi, and G. K. S. Prakash, *Synthesis*, 220 (1980).
17. C. Gundu Rao, A. S. Radhakrishna, B. Bali Singh, and S. P. Bhatnagar, *Synthesis*, 808 (1983).
18. J. M. Aizpurua, M. Juarista, B. L. Lecea, and C. Palomo, *Tetrahedron*, **41**, 2903 (1985).
19. D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, E. S. Simon, and S. Z. Zard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 337 (1984).
20. E. J. Corey, M. Narisada, T. Hiraoka, and R. A. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 396 (1970).
21. J. G. Lee, K. H. Kwak, and J. P. Hwang, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6677 (1990).
22. J. M. Khurana, A. Ray, and P. K. Sahoo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1091 (1994).
23. H. Firouzabadi and I. Mohammadpoor-Baltork, *Synth. Commun.*, **24**, 489 (1994).
24. T. Shinada and K. Yoshihara, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6701 (1995).
25. A. S. Radhakrishna, A. Beena, K. Sivaprakash, and B. B. Singh, *Synth. Commun.*, **21**, 1473 (1991).
26. R. Balicki and L. Kaczmarek, *Synth. Commun.*, **21**, 1777 (1991).
27. A. Kamal, M. V. Rao, and H. M. Meshram, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2056 (1991).
28. R. Joseph, A Sudalai, and T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5493 (1994).
29. G. A. Olah, Q. Liao, C. S. Lee, and G. K. S. Prakash, *Synlett*, 427 (1993).
30. M. Akazome, Y. Tsuji, and Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 635 (1990).
31. R. Sanabria, P. Castañeda, R. Miranda, A. Tubón, F. Delgado, and L. Velasco, *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 480 (1995).
32. J. G. Lee and J. P. Hwang, *Chem. Lett.*, 507 (1995).
33. A. Wali, P. A. Ganeshpure, and S. Satish, *Bull.Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1847 (1993).

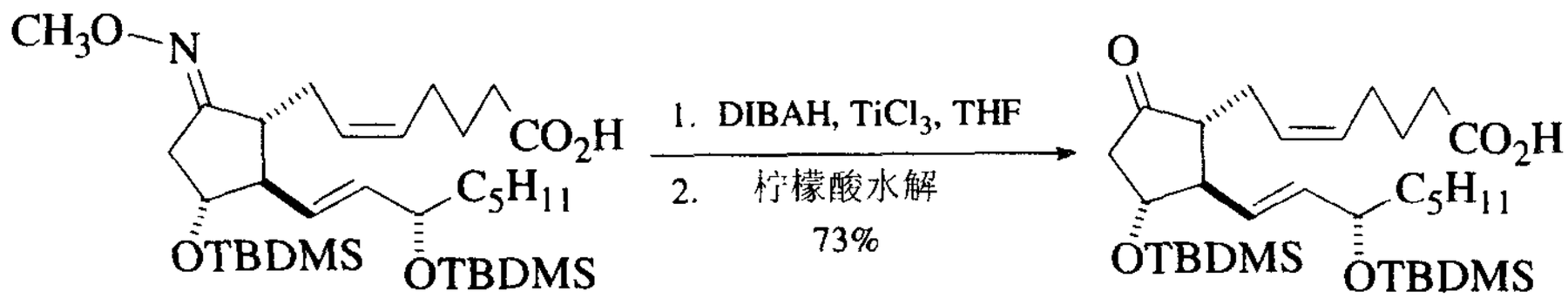
34. M. Curini, O. Rosati, and E. Pisani, *Synlett*, 333 (1996).
35. R. S. Varma and H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5427 (1997).
36. A. Boruah, B. Baruah, D. Prajapati, and J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4267 (1997).
37. N. B. Barhate, A. S. Gajare, R. D. Wakharkar, and A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 653 (1997).
38. B. P. Bandgar, L. B. Kunde, and J. L. Thote, *Synth. Commun.*, **27**, 1149 (1997).
39. F. Geneste, N. Racelma, and A. Moradpour, *Synth. Commun.*, **27**, 957 (1997).
40. A. S. Demir, C. Tanyeli, and E. Altinel, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7267 (1997).
41. R. S. Varma, R. Dahiya, and R. K. Saini, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8819 (1997).
42. D. S. Bose and P. Srinivas, *Synth. Commun.*, **27**, 3835 (1997).

***O*-甲基肟**：$R_2C=NOCH_3$

保护[1]

1. $MeONH_2 \cdot HCl$，Pyr，MeOH，23℃，30 分钟，81% 的产率。

去保护

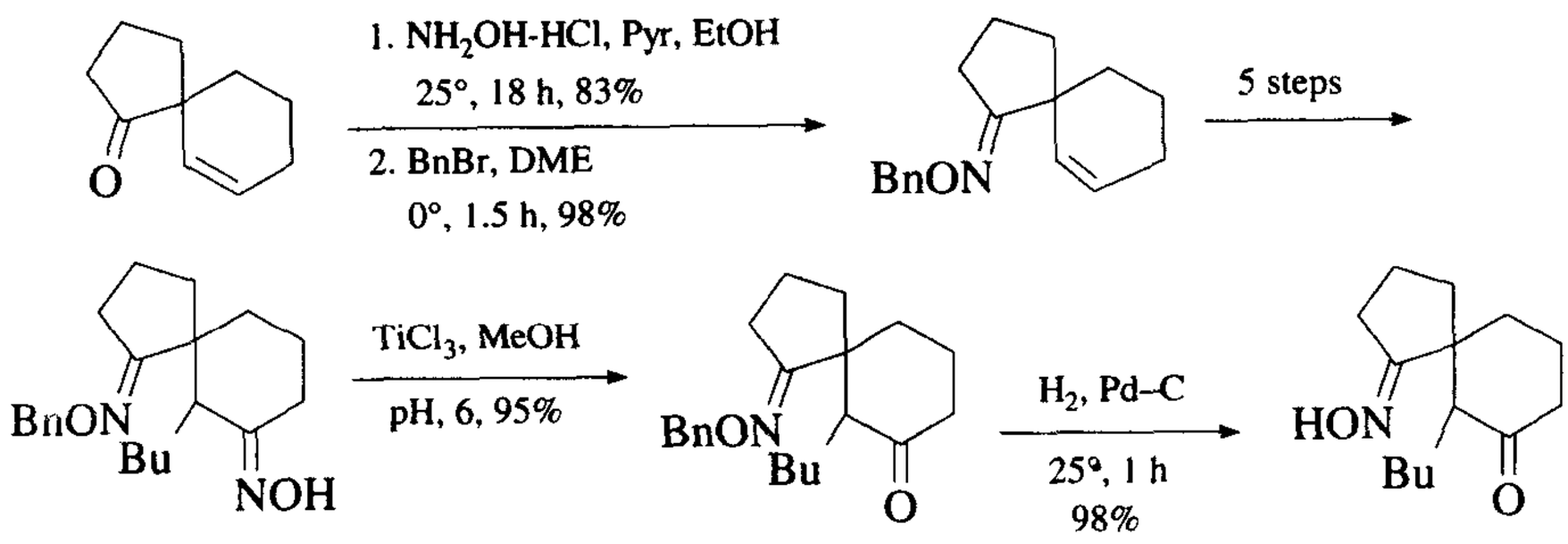


方程上述这个方法得到了发展，因为传统的程序在肟的去保护中失败了。

1. E. J. Corey, K. Niimura, Y. Konishi, S. Hashimoto, and Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2199 (1986).

***O*-苯基肟**：$R_2C=NOCH_2Ph$

以下的反应被用在 perhydrohistriooicotoxin 的合成中；羰基被保护为肟或 O-苯基肟。[1]



2-氯苄基常用在红霉素 A 的修饰中保护肟。[2]

1. E. J. Corey, M. Petrzilka, and Y. Ueda, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2294 (1977).
2. Y. Watanabe, S. Morimoto, T. Adachi, M. Kashimura, and T. Asaka, *J. Antibiot.*, **46**, 647 (1993).

O-苯基硫甲基肟：$R_2C=NOCH_2SC_6H_5$

在前列腺素的合成中，羰基被保护为肟，羟基用苯基硫甲基团保护以防止 Collins 氧化。苯基硫甲基团很容易除去得到肟，然后去保护成羰基化合物。[1]

保护[1]

1. $PhSCH_2ONH_2$，Pyr，25℃，24 小时，100% 的产率。

去保护[1]

1. $HgCl_2$，H_2O，AcOH，AcOK，25℃ – 50℃，0.5 ~ 48 小时，75% 的产率；K_2CO_3，MeOH，25℃，5 分钟，100% 的产率。这些条件从肟除去 $PhSCH_2$-基团，然后用 AcOH/$NaNO_2$（10℃，1 小时）处理。该这基团对酸、碱和 $LiAlH_4$是稳定的。

1. I. Vlattas, L. Della Vecchia, and J. J. Fitt, *J. Org. Chem.*, **38**, 3749 (1973).

亚胺

一般来说，亚胺太容易反应而不能保护羰基基团。然而在 juncusol 的合成中，[1] 二个同样是芳基醛的一个溴代和一个碘代环己亚胺可由 Ziegler 修饰的 Ullmann反应来偶联。[2] 亚胺通过酸水解来去保护（草酸水溶液，THF，20℃，1 小时，95% 产率）。在用 *s*-BuLi 进行环金属化时芳基醛亚胺也可以这样来制备以保护醛基。[3]

1. A. S. Kende and D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1857 (1979).
2. F. E. Ziegler, K. W. Fowler, and S. Kanfer, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8282 (1976).
3. B. A. Keay and R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4725 (1982).

取代亚甲基衍生物:RR′C=C(CN)R″(表五)

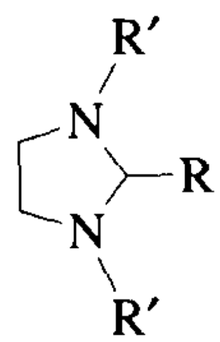
RR′=取代吡咯; R″= $-CN$,[1] $-CO_2Et$ [2]

取代亚甲基衍生物(从2-甲酸基吡咯和丙二酸衍生物制备)被用于叶绿素的合成。[1] 它在激烈的条件下(浓的碱)去保护。[1,2]

1. R. B. Woodward and 17 co-workers, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3800 (1960).
2. J. B. Paine, R. B. Woodward, and D. Dolphin, *J. Org. Chem.*, **41**, 2826 (1976).

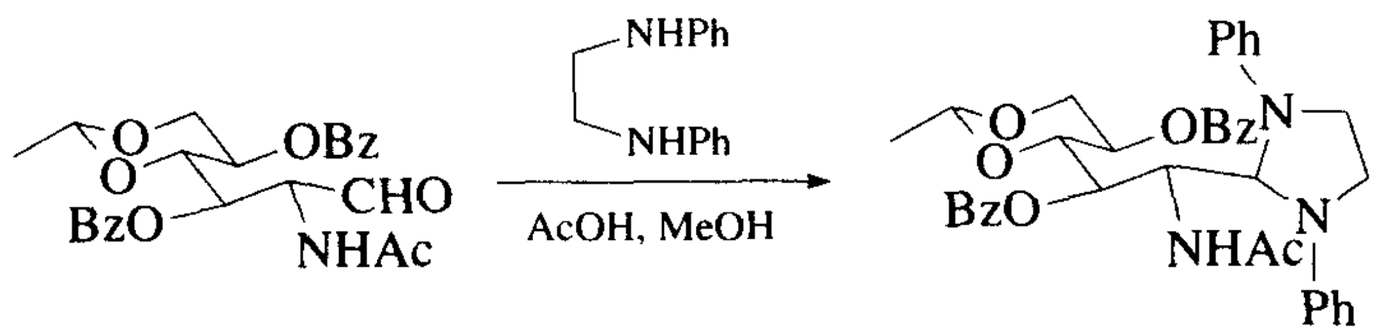
环状衍生物

N,*N*′-二甲基咪唑啉和 *N*,*N*′-二芳基咪唑啉



R′ = Me, Ar

咪唑啉是从醛与 *N*,*N*′-二甲基-1,2-乙二胺(苯,加热,78%的产率)制备得到的。用 MeI(Et_2O,H_2O,92%的产率)去保护。衍生化对醛有化学选择性,咪唑啉对 BuLi[1,2] 和 Li/NH_3[3] 是稳定的。二苯基咪唑啉的制备也相类似,可用 HCl 水溶液来去保护。[4,5] 也能用二氯亚砜(Pyr,CH_2Cl_2,0℃ ~25℃,7 小时,93%的产率)来制备。[6] 手性物可用 N,N′-二甲基-1*S*,2*S*-二苯基-1,2-乙二胺作为保护基以及不对称的导入。[7,8]



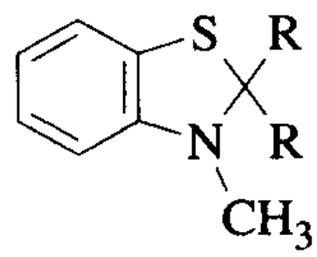
Ref. 4

相关的双 N,N′-(3,5-二氯苯基)咪唑啉可用作于为保护醛,它是从双 N,N′-(3,5-二氯苯基)-1,2-二氨基乙烷(CSA,DMF,室温,18 小时,72%的产率)制备得到。用 AcOH 水溶液去保护(室温,过夜,98%的产率)。[9]

1. A. J. Carpenter and D. J. Chadwick, *Tetrahedron*, **41**, 3803 (1985).
2. M. Gray and P. J. Parsons, *Synlett*, 729 (1991).
3. L. E. Overman, D. J. Ricca, and V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12031 (1997).

4. H.-W. Wanzlick and W. Löchel, *Chem. Ber.*, **86**, 1463 (1953).
5. A. Giannis, P. Münster, K. Sandhoff, and W. Steglich, *Tetrahedron*, **44**,7177 (1988).
6. J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, and A. Maquestiau, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **101**, 233 (1992).
7. A. Alexakis, N. Lensen, and P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1171 (1991).
8. I. Marek, A. Alexakis, and J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5329 (1991).
9. A. Ono, T. Okamoto, M. Inada, H. Nara, and A. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2231 (1994).

2,3-二氢-1,3-苯并噻唑：

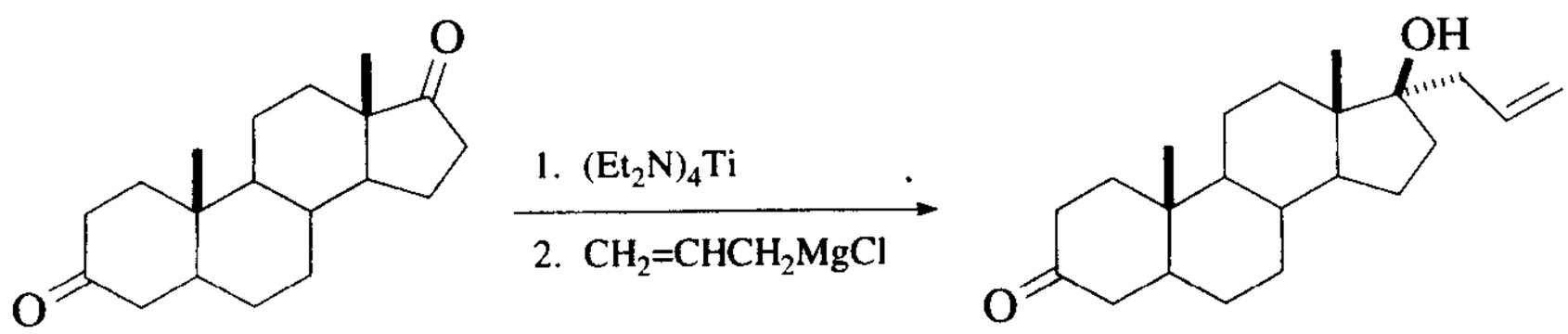


苯并噻唑基团通过2-甲基胺基苯硫醇与一个羰基化合物在乙醇中加热制得(70% ~90%的产率)。[1] 烯酮选择性保护比酮快，醛反应比酮快，去保护用$AgNO_3$(CH_3CN,H_2O,pH 7,83% ~93%的产率)[2]或在Ac_2O中加热水解所得到产物烯酰胺(HCl,CH_3Cl_3,50℃,1小时,40%的产率)。[3] 非芳性的噻唑烷也能用作保护基团，它们用碱性的水解去保护(NaOH,25℃,95%的产率)。[4]

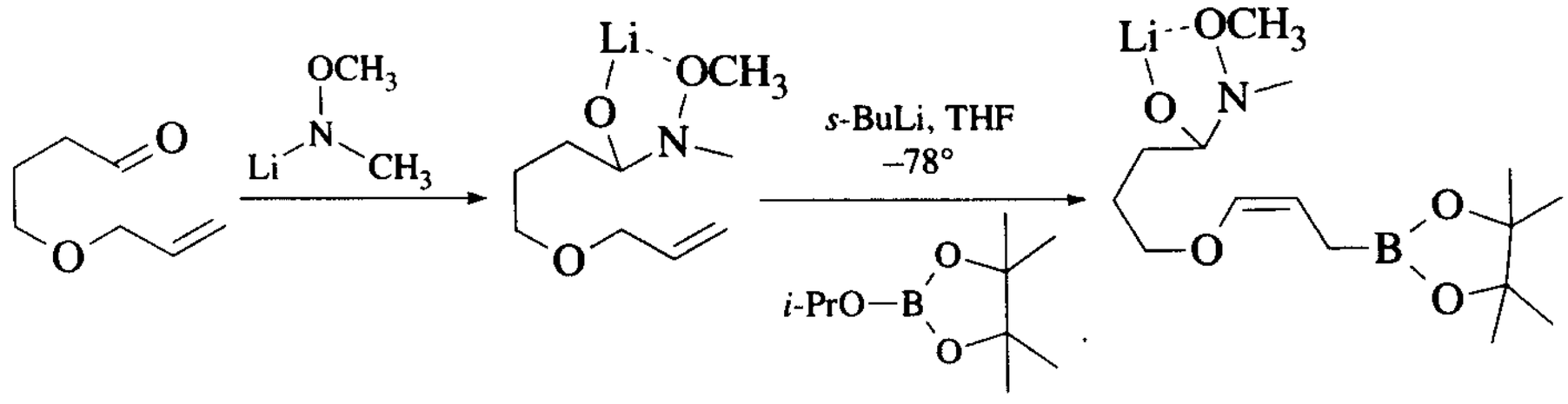
1. H. Chikashita, N. Ishimoto, S. Komazawa, and K. Itoh, *Heterocycles*, **23**, 2509 (1985).
2. H. Chikashita, S. Komazawa, N. Ishimoto, K. Inoue, and K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1215 (1989).
3. G. Trapani, A. Reho, A. Latrofa, and G. Liso, *Synthesis*, 84 (1988).
4. K. Ueno, F. Ishikawa, and T. Naito, *Tetrahedron Lett.*, 1283 (1969).

二乙基胺加成物：$R_2C[OTi(NEt_2)]_3NEt_2$

四(二乙基胺)钛在酮的存在下，选择性加在醛上，在多个酮羰基化合物中加到空间阻碍的较少酮上。这保护原位生成，这就避免了通常的保护和去保护的程序。利用这个保护方式使选择性醇醛缩合反应和格氏加成能很容易地完成。[1]



N-甲氧基-N-甲胺基加成物：[$R_2C(OLi)N(OMe)Me$]

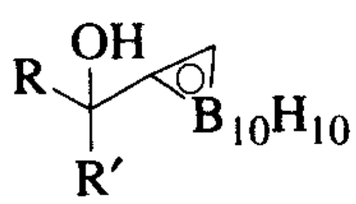


Refs. 2, 3

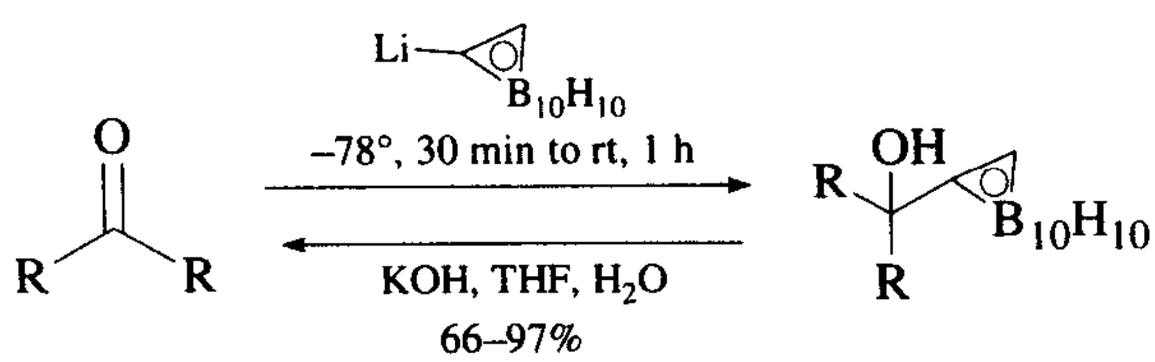
羰基化合物的胺加成物用于各种作为羰基保护的方法，已有综述报导。[4]

1. M. T. Reetz, B. Wenderoth, and R. Peter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 406 (1983).
2. R. W. Hoffmann and I. Münster, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1431 (1995).
3. D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7613 (1991).
4. D. L. Comins, *Synlett*, 615 (1992).

O-碳硼烷化物：



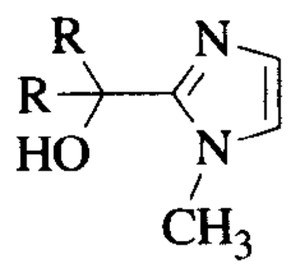
保护/去保护[1]



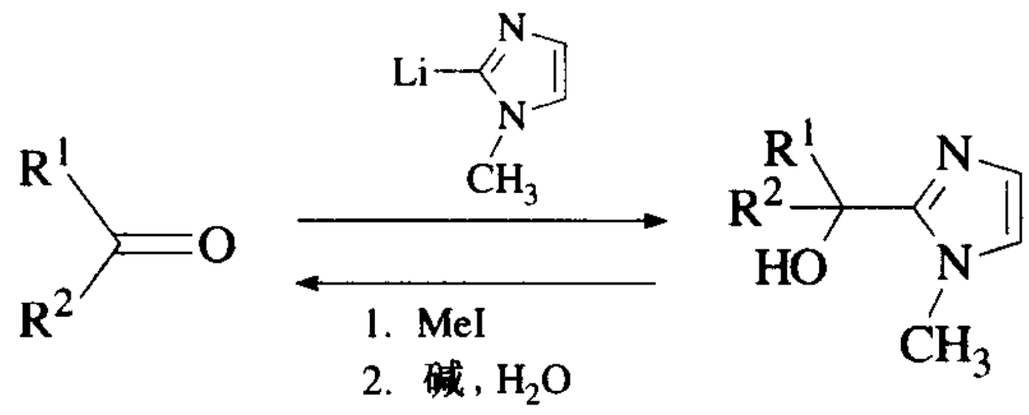
碳硼烷基醇能从甲锡烷基碳硼烷和醛用 $Pd_2(dba)_3$-$CHCl_3$/dppe 来制备。碳硼烷对质子酸和路易斯酸、$LiAlH_4$是稳定的。

1. H. Nakamura, K. Aoyagi, and Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **62**, 780 (1997).

1-甲基-2-(1′-羟基烷基)咪唑：



保护/去保护



这个保护基团对 1*N*KOH/MeOH;70℃,7 小时;20% H_2SO_4,70℃,7 小时;H_2,Pd/C,EtOH,1 大气压,18 小时;$NaBH_4$,$LiAlH_4$,CF_3COOH,Al_2O_3/MeOH 都是稳定的。

1. S. Ohta, S. Hayakawa, K. Nishimura, and M. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3251 (1984).

通过转变成烯醇负离子的羰基保护

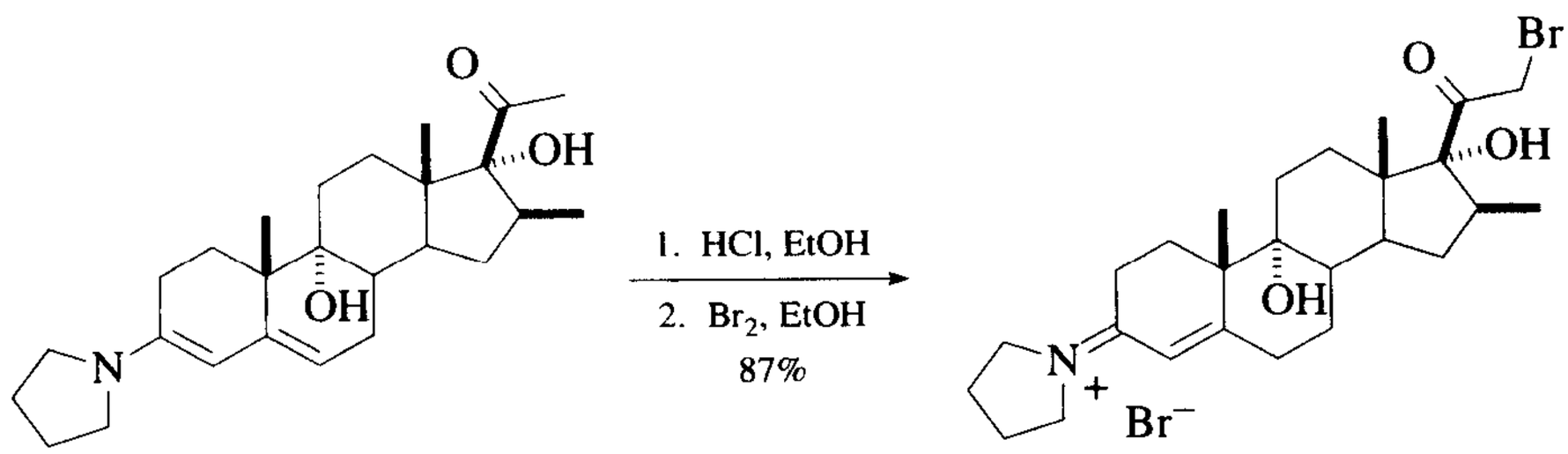
二异丙基胺锂(LDA)

17-甾酮通过 LDA 去质子来避免它在萘锂作用下苄醚的去保护反应中被还原。[1]

1. H.-J. Liu, J. Yip, and K.-S. Shia, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2253 (1997).

烯胺

烯胺作为保护基团的用途主要集中于甾体化学,他们以质子化的形式用于保护 A-B 烯酮系统防止溴化[1]和还原。[2] 大量文献涉及到烯胺的制备和化学性能,烯胺用水或酸水溶液容易地水解掉。



1. N. I. Carruthers, S. Garshasb, and A. T. McPhail, *J. Org. Chem.*, **57**, 961 (1992).
2. J. A. Hogg, *Steroids*, **57**, 593 (1992).

3. Enamine review: A. G. Cook, Ed., *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, 2d ed., M. Dekker, New York, 1988.

甲基铝双(2,6-二叔丁基-4-甲基酚氧)(MAD)铬合物

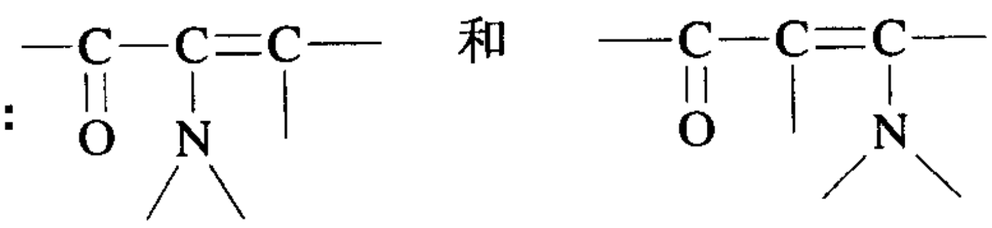
这个方法对羰基的保护是利用不同的碱性和立体效应来选择性地保护,碱性更大的羰基或在与亲核试剂如 DIBAH[1] 和 MeLi[2] 的反应中保护较少位阻的羰基。

1. K. Maruoka, Y. Araki, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2650 (1988).
2. K. Maruoka, H. Imoto, and H. Yamamoto, *Synlett*, 441 (1994).

二羰基化合物的单保护

α- 和 β-二酮的选择性保护。

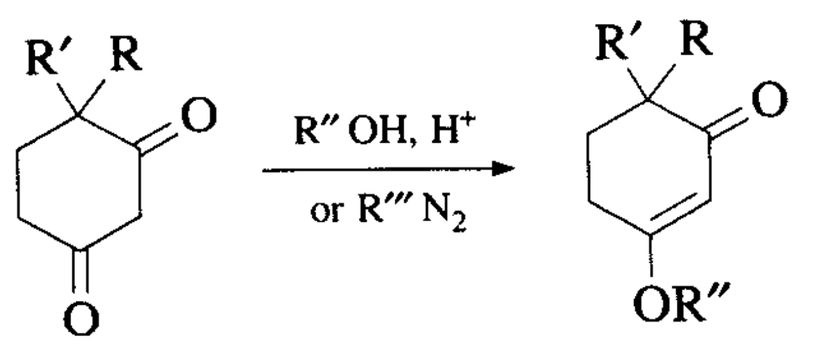
α-和 β-二羰基能被保护为烯醇醚、硫醇醚、烯醇乙酸酯和烯胺。

烯胺: 

烯醇乙酸酯:

烯醇醚:

甲基烯醇醚
乙基烯醇醚
异丁基烯醇醚



$R'' = R''' + H$

R″OH： R″ = Me(HCl,25℃,8 小时,83% 的产率)[1]

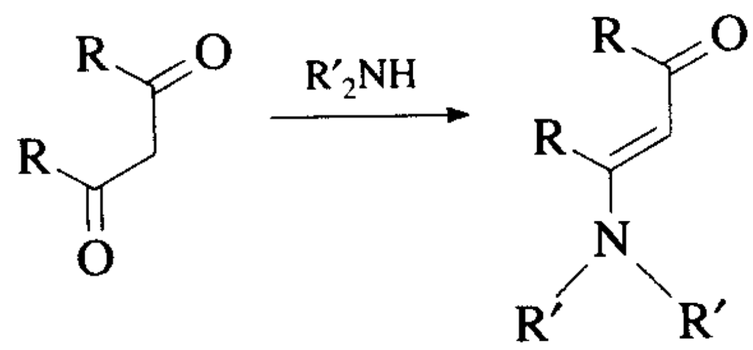
R″ = Et(TsOH,苯,回流,6 ~ 8 小时,70% ~75% 的产率)[2]

R‴ = $(CH_3)_2CHCH_2$ (*i*-BuOH, 苯, 回流, TsOH, 16 小时, 100% 的产率)。[3] 在这个方法中,2-甲基-1,3-环戊二酮是单保护。

甲氧基乙氧基(MEM)烯醇醚

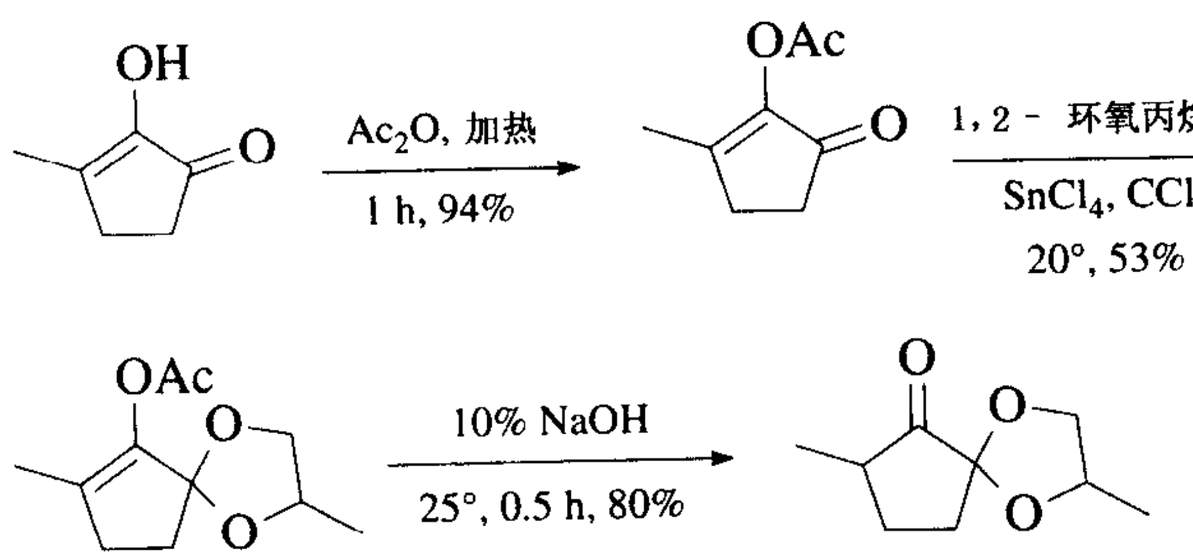
三乙胺,MEMCl,92% 的产率。[4]

烯胺衍生物(插烯化酰胺)



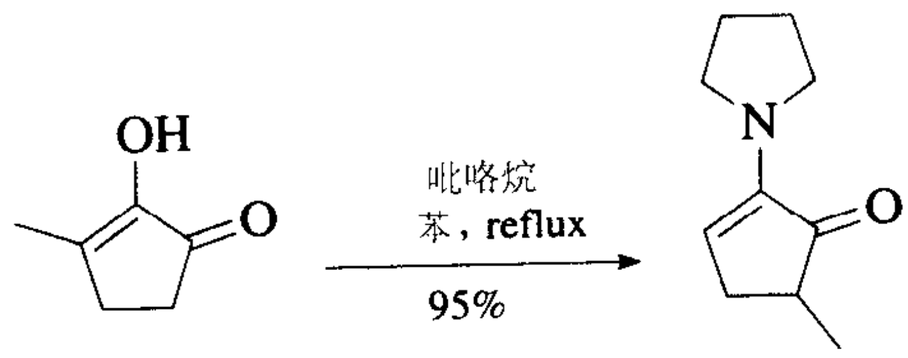
1. R'_2NH = 哌啶,TsOH,苯,回流,92% 的产率。[5]
2. R'_2NH = 吗啉,TsOH,$PhCH_3$,回流,4 ~ 5 小时,72% ~80% 的产率。[6]
3. 各种 R'_2NH,300 兆帕,有或没有 $Yb(OTf)_3$,0% ~99% 的产率。[7]
4. 各种 R'_2NH, K10 粘土或 SiO_2,1 ~ 10 分钟,微波,35% ~99% 的产率。[8]
5. 各种 R'_2NH,$BF_3 \cdot Et_2O$,苯,回流,4 ~ 6 小时,82% ~96% 的产率。[9]
6. 各种 R'_2NH,蒙脱土或氧化铝,20℃ ~100℃,1 ~5 小时,85% ~99% 的产率。[10,11]

乙酸 4-甲基-1,3-二氧戊环烯醇酯



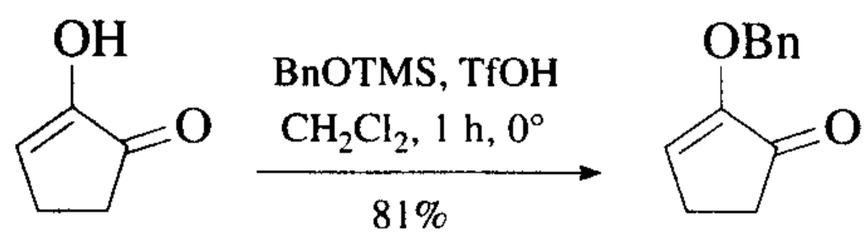
Ref. 12

吡咯烷基烯胺



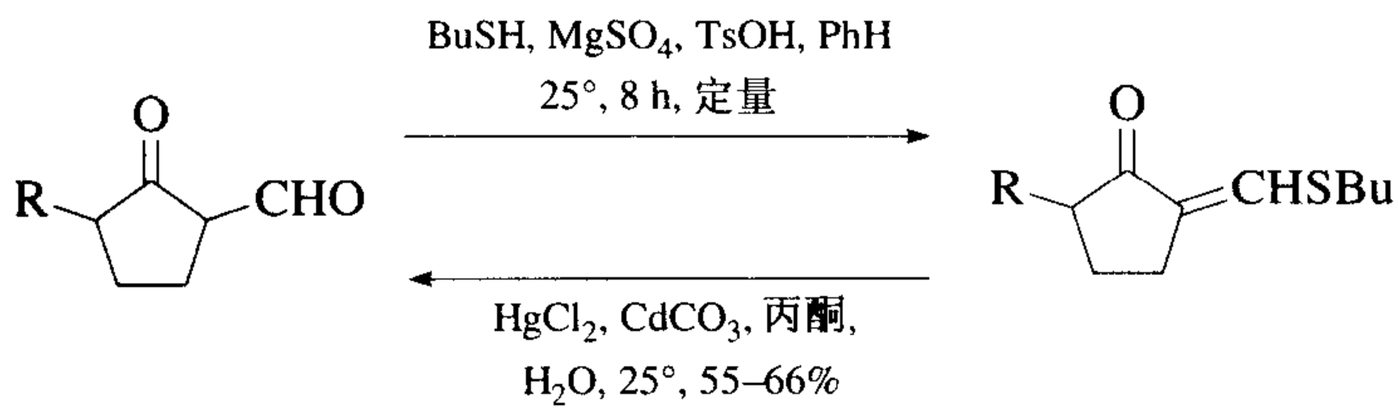
Ref. 13

苄基烯醇醚



Ref. 14

丁硫基烯醇醚



Ref. 15

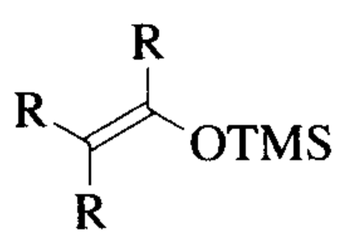
季酮酸(4-羟乙酰乙酸内酯)的保护

1. R′ = Me(MeI, CsF, DMF, 45% ~81% 的产率)。[16]
2. R′ = Bn, Allyl, Me, $TMSCH_2CH_2$, *t*-Bu 等(R′OH, Ph_3P, DEAD, 31% ~ 100% 的产率)。[17]

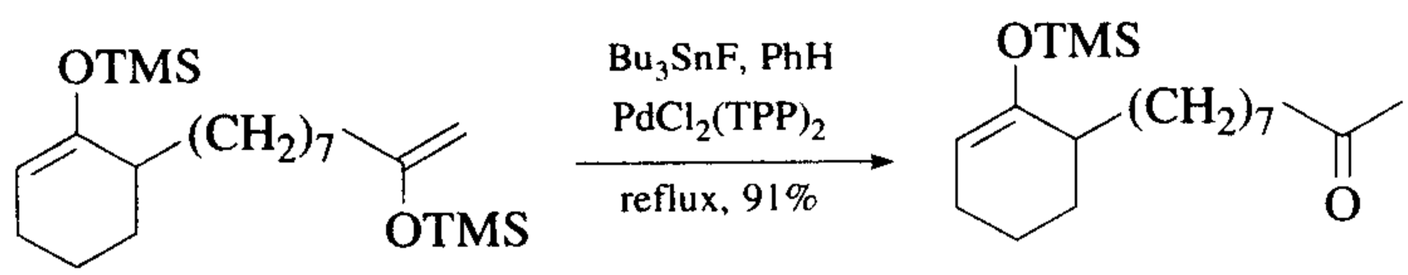
1. H. O. House and G. H . Rasmusson, *J. Org. Chem.*, **28**, 27 (1963).
2. W. F. Gannon and H. O. House, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 539 (1973).
3. M. Rosenberger and P. J. McDougal, *J. Org. Chem.*, **47**, 2134 (1982).
4. A. J. H. Klunder, G. J. A. Ariaans, E. A. R. M. v. d. Loop and B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **42**, 1903 (1986).
5. P. Kloss, *Chem. Ber.*, **97**, 1723 (1964).
6. S. Hünig, E. Lücke and W. Brenninger, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 808 (1973).
7. G. Jenner, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3691 (1996).
8. B. Rechsteiner, F. Texier-Boullet, and J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5071 (1993).
9. M. Azzaro, S. Geribaldi, and B. Videau, *Synthesis*, 880 (1981).
10. F. Texier-Boullet, B. Klein, and J. Hamelin, *Synthesis*, 409 (1986).
11. M. E. F. Braibante, H. S. Braibante, L. Missio, and A. Andricopulo, *Synthesis*, 898 (1994).

12. J. L. E. Erickson and F. E. Collins, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 1050 (1965).
13. E. Gordon, F. Martens, and H. Gault, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **261**, 4129 (1965).
14. A. A. Ponaras and Md. Y. Meah, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4953 (1986).
15. P. R. Bernstein, *Tetrahedron Lett.*, 1015 (1979).
16. T. Sato, K. Yoshimatsu, and J. Otera, *Synlett*, 845 (1995).
17. J. S. Bajwa and R. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6973 (1990).

三甲基硅基烯醇醚：



三甲硅基烯醇醚能用来保护酮，但是一般情况下，难以应用，因为它们在酸性和碱性条件下易反应。位阻大的硅烯醇醚不易受酸、碱的影响。没有位阻的硅烯醇醚在有大位阻的硅烯醇醚的存在下能被水解。[1]



硅烯醇醚的制备已有综述报导。[2-4]

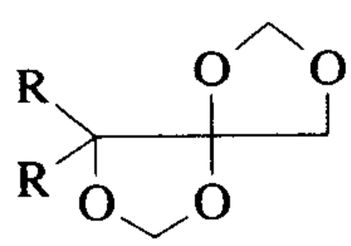
1. H. Urabe, Y. Takano, and I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5703 (1983).
2. E. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, Boston, 1981, pp. 198–287.
3. W. P. Weber, *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1983, pp. 255–272.
4. J. Hydrio, P. Van de Weghe, and J. Collin, *Synthesis*, 68 (1997).

环状缩酮，一硫代和二硫代缩酮

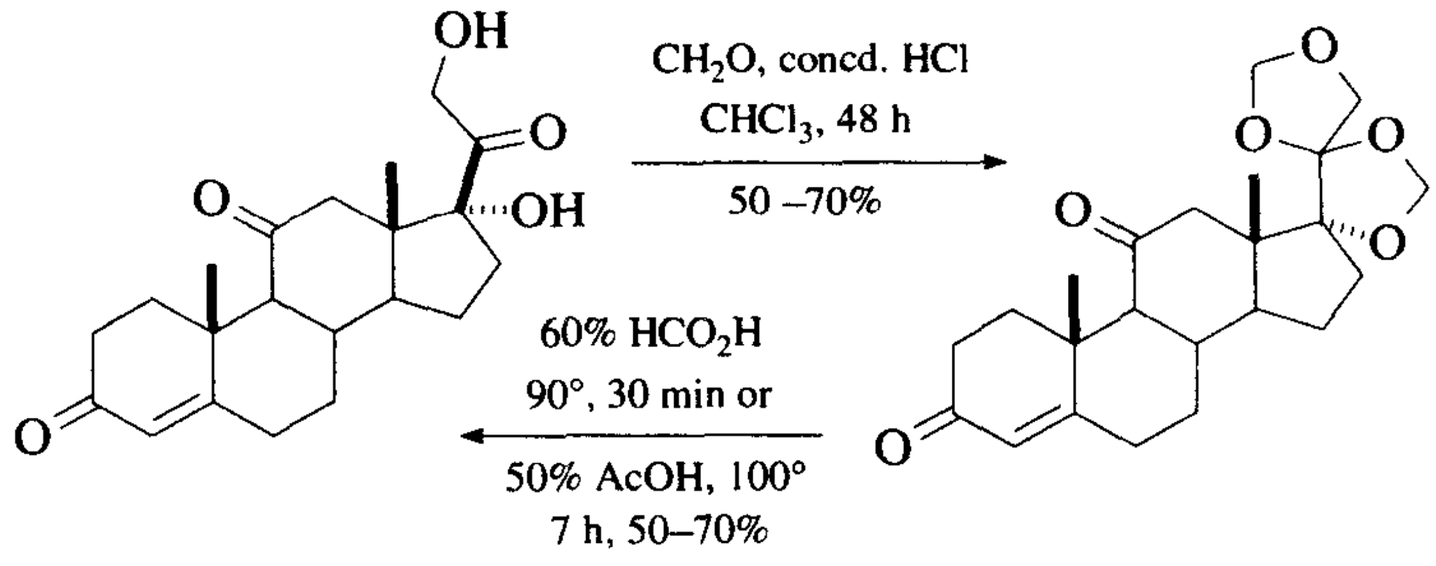
1,2-环己二酮与乙二醇反应（TsOH，苯，6 小时）形成双保护的化合物，在相同反应条件下用 2-巯基乙醇和乙基二硫醇可分离出单保护的 1,3-硫氧杂戊环和 1,3-二硫戊环。[1]

1. R. H. Jaeger and H. Smith, *J. Chem. Soc.*, 160, 646 (1955).

双亚甲基二氧衍生物（表五）：



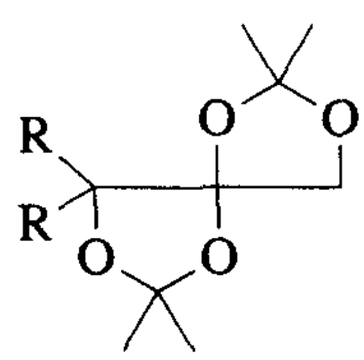
保护/去保护[1,2]



这个产物在 TsOH/苯中回流以及在 CrO_3/H^+ 中都稳定。[3] 它在 NBS/$h\nu$[4] 中也稳定。在一个形成相关的衍生物中,来自福尔马林(含甲醇)的甲醛将 C(11)羟基转化为 C(11)甲氧基甲基醚。多聚甲醛可以作为一个不含甲醇的甲醛源从而避免形成醚。[5]

1. R. E. Beyler, F. Hoffman, R. M. Moriarty, and L. H. Sarett, *J. Org. Chem.*, **26**, 2421 (1961).
2. Y. Nishiguchi, N. Tagawa, F. Watanabe, T. Kiguchi, and I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2268 (1990).
3. J. F. W. Keana, in *Steroid Reactons*, C. Djerassi, Ed., Holden-Day, San Francisco, 1963, pp. 56–61.
4. D. Duval, R. Condom, and R. Emiliozzi, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **285**, 281 (1977).
5. J. A. Edwards, M. C. Calzada, and A. Bowers, *J. Med. Chem.*, **7**, 528 (1964).

四甲基双亚甲基二氧衍生物



一个双亚甲基二氧基团在 4-氯或 11-酮甾体中可以被甲酸或者冰醋酸(100℃,6 小时)去保护。四甲基衍生物很容易水解(50% AcOH,90℃,3 ~4 小时,80% ~90% 的产率)。[1]

1. A. Roy, W. D. Slaunwhite, and S. Roy, *J. Org. Chem.*, **34**, 1455 (1969).

5

羧基的保护

酯 372
酯的一般制备 373
酯的一般去保护 377
酯交换反应 380
酶促去保护酯 381
庚基,381
2-*N*-吗啉乙基,382
胆碱,382
(甲氧基乙氧基)乙基,382
甲氧基乙基,382
甲基,383
取代甲基酯 387
9-芴基甲基,387
甲氧基甲基,388
甲硫基甲基,389
四氢吡喃基,390
四氢呋喃基,390
甲氧基乙氧基甲基,390
2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,391
苄氧基甲基,391
新戊酰氧甲基,391
苯乙酰氧基甲基,392
三异丙基硅基甲基,392
氰甲基,393
丙酮醇基,393
苯甲酰甲基,393
对溴苯甲酰甲基,394
α-甲基苯甲酰甲基,394
对甲氧基苯甲酰甲基,394
二苯乙酮基,394

氨基甲酰甲基,395
对偶氮苯胺基甲酰甲基,396
N-邻苯二甲酰亚胺基甲基,396

2-取代乙基酯 **397**
2,2,2-三氯乙基,397
2-卤代乙基,397
ω-氯代烷基,398
2-(三甲基硅基)乙基,399
2-甲硫基乙基,400
1,3-二硫六环-2-甲基,400
2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基,400
2-(对甲苯磺酰基)乙基,401
2-(2′-吡啶基)乙基,401
2-(对甲氧基苯基)乙基,402
2-(二苯膦基)乙基,402
1-甲基-1-苯基乙基,402
2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基,403
2-氰基乙基,404
叔丁基,404
3-甲基-3-戊基,408
二环丙基甲基,408
2,4-二甲基-3-戊基,409
环戊基,409
环己基,409
烯丙基,409
2-甲基烯丙基,411
2-甲基-3-丁烯-2-炔基,411
3-甲基-2-丁烯基,411
3-丁烯基,411
4-(三甲基硅基)-2-丁烯基,411
肉桂基,411
α-甲基肉桂基,412
炔丙基,413
苯基,414

2,6-二烷基苯酯 **414**
2,6-二甲基苯基,414
2,6-二异丙基苯基,414
2,6-二叔丁基-4-甲基苯基,414
2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯基,414
对甲硫基苯基,415
五氟苯基,415
苄基,415

取代苄酯 **419**
三苯基甲基,419

二苯基甲基,420
二(邻硝基苯基)甲基,421
9-蒽基苯基,421
2-(9,10-二氧)蒽基苯基,422
5-二苯并环庚基,423
1-芘基甲基,423
2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基,423
2,4,6-三甲基苄基,424
对溴苄基,424
邻硝基苄基,424
对硝基苄基,424
对甲氧基苄基,425
2,6-二甲氧基苄基,426
4-(甲基亚磺酰基)苄基,426
4-磺酸苄基,426
4-叠氮甲氧基苄基,427
4-{*N*-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧环己亚基)-3-甲基丁基]胺基}苄基,427
胡椒基(3,4-亚甲二氧苄基),427
4-甲基吡啶,428
p-*P*-苄基,428

硅酯 **428**
三甲基硅基,429
三乙基硅基,429
叔丁基二甲基硅基,430
异丙基二甲基硅基,430
苯基二甲基硅基,431
二叔丁基甲基硅基,431
三异丙基硅基,431

活性酯 **431**
硫醇酯,431

其他衍生物 **433**
噁唑,433
2-烷基-1,3-噁唑啉,434
4-烷基-5-氧-1,3-噁唑啉,435
2,2-二(三氟甲基)-4-烷基-5-氧-1,3-噁唑啉,435
5-烷基-4-氧-1,3-二氧戊环,436
二噁酮,437
原酸酯,437
Braun 原酸酯,440
五氨基钴(Ⅲ)铬合物,441

烷基锡酯 **442**
三乙基锡烷基,442

三正丁基锡烷基,442

酰胺和酰肼 **442**

酰胺 **446**
N,*N*-二甲基,446
吡咯烷基,446
哌啶基,447
5,6-二氢菲啶基,447
邻硝基苯胺,448
7-硝基吲哚基,448
8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基,448
2-(2-胺基苯基)乙醛二甲基缩醛酰胺,448
p-***P***-苯磺酰胺,448

酰肼 **449**
N-苯基,449
N,*N'*-二异丙基,450
苯基基团,450
四烷基铵盐,448

磺酸的保护 **451**
新戊基,451
N-BOC-4-胺基-2,2-二甲基丁基,451
异丁基,452
异丙基,452

烷基硼酸的保护 **452**
噸哪醇,452
蒎烷二醇,452
1,2-苯二甲醇,453
1,3-二苯基-1,3-丙二醇,453

羧酸被保护有许多原因:(1)用来保护酸性质子使得它不影响碱性催化反应,(2)保护羰基基团防止亲核加成反应的发生(3)改进有问题的分子的可操作性(比如:使得化合物水溶性变差,改进化合物的核磁性能,或者使得化合物更加易挥发从而可以用气相色谱分析)。除了必须在设计的反应环境中稳定外,保护基团还必须可以去保护而不影响分子的其他功能团。因此,大量针对酸的保护基团被开发出来,并可在各种环境下去保护,即使其中大部分通过简单的水解就可以去保护。水解是一个重要的去保护的方法,而水解速率的大小当然是取决于立体和电子因素这就使得能在多功能团底物中表现出去保护的差异。这些因素对于有两个或者更多羧基酸的化合物的去保护选择性也很重要。利用 HOO^- 的水解速度比用氢氧化物的简单水解快 400 倍(底物为苯乙酸酯)。[1]

聚合物负载的酯[2] 广泛应用于固相法的肽合成,有关这一特殊的保护作用的大量信息每年都有报道。一些活性的酯被用作大环内酯物的起始物,另一些被用于肽的合成,这章也会具体介绍。更多用于肽合成的活性酯将在其他地方作介绍。[3] 一张带目录的表格,包括许多被保护的氨基酸(如:$-NH_2$,COOH 和侧链保护的化合物)被汇编起来。[4] 本章开头提供了一些一般的制备酯的方法,[5] 对于保护基团有特殊反应条件的将单独介绍。[6] 一些被用作保护基的酯将出现在表六中。

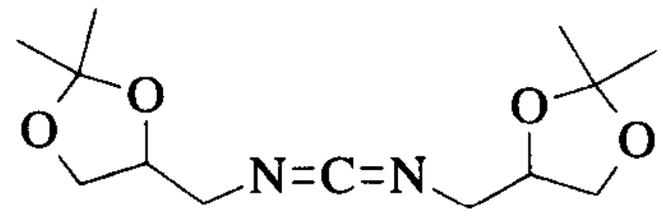
1. W. P. Jencks and M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2622 (1968).
2. See reference 22 (**Peptides**) in Chapter 1. See also P. Hodge, "Polymer-Supported Protecting Groups," *Chem. Ind.* (*London*), 624 (1979); R. B. Merrifield, G. Barany, W. L. Cosand, M. Engelhard, and S. Mojsov, "Some Recent Developments in Solid Phase Peptide Synthesis," in *Peptides: Proceedings of the Fifth American Peptide Symposium*, M. Goodman and J. Meienhofer, Eds., Wiley, New York, 1977, pp. 488–502; J. M. J. Fréchet, "Synthesis and Applications of Organic Polymers as Supports and Protecting Groups," *Tetrahedron*, **37**, 663 (1981).
3. *Specialist Periodical Reports*: *Amino-Acids, Peptides, and Proteins*, Royal Society of Chemistry, London, Vols. 1–16 (1969–1983); *Amino Acids and Peptides*, Vols. 17–28 (1984–1997).
4. G. A. Fletcher and J. H. Jones, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **4**, 347 (1972).
5. For classical methods, see C. A. Buehler and D. E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, 1970, Vol. 1, pp. 801–830; 1977, Vol. 2, pp. 711–726.
6. See also E. Haslam, "Recent Developments in Methods for the Esterification and Protection of the Carboxyl Group," *Tetrahedron*, **36**, 2409–2433 (1980); E. Haslam, "Activation and Protection of the Carboxyl Group," *Chem. Ind.* (*London*), 610–617 (1979); E. Haslam, "Protection of Carboxyl Groups," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum, New York and London, 1973, pp.183–215; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, New York 1994, p. 118.

酯

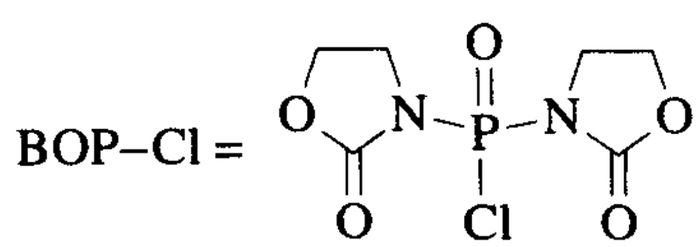
酯的一般制备

制备酯可以被分成两类:(1)羧酸酯化有好的离去基团活化(2)酯在卤代烷烃或者磺酸的酯化上发生亲核取代反应的酯化。后者在卤代物和甲苯磺酸酯空间存在位阻的时候并不适合制备酯,但也有一些用简单的仲卤代物和甲苯磺酸酯取得成功的例子(ROTs,DMF,K_2CO_3,69% ~93% 的产率)。[2]

1. $RCO_2H + R'OH$, MeTHF, Me_3SiCl,（或 Me_2SiCl_2, $MeSiCl_3$, 或 $SiCl_4$），常温，15 分钟到 100 小时，90% ~97% 的产率。[3] 其中，R 和 R′都可以是有位阻的。因为反应中产生 HCl，底物必须在强酸中稳定。
2. RCO_2H, $R'OH$, DCC/DMAP, Et_2O, 25℃, 1 ~24 小时，70% ~95% 的产率。这种方法适合于各种有位阻和没有位阻的酸和醇。[4] 碳二酰亚胺生成的副产物脲能溶于水，所以很容易洗掉。[5]



3. $(RCO_2)O$, $R'OH$, Bu_3P，产率极高。[6] 几乎是中性的酯化过程，不需要添加碱。
4. RCO_2H, $R'OH$, BOP-Cl, Et_3N, CH_2Cl_2, 23℃, 2 小时，71% ~99% 的产率。[7] 这是制备酯的一般的好方法。



5. $RCO_2H \xrightarrow[\text{2. R'OH, DMAP, >95\% yied.}]{\text{1. 2,4,6-Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl, Et}_3\text{N, THF}^{8}} RCO_2R'$

   这个方法最适合制备相对没有位阻的酯；否则一些苯甲酸也会被酯化并因酸化而消耗掉。

6. $RCO_2 + R'X \xrightarrow[\text{25℃ ~ 80℃, 1h ~ 10h}]{\text{DBU, 苯}^{9}} RCO_2R'$，70% ~95% 的产率。

   RCO_2H = 烷基、芳基、有位阻的酸

   R' = Et, *n*-和 *s*-Bu, CH_3SCH_2, . . .

   X = Cl, Br, I

   这个反应在乙腈中也很适合，可以在较低的温度（25℃）和更短的时间下反应。[10]

7. $\underset{\underset{\text{NHPG}}{|}}{\text{RCH}}CO_2H \xrightarrow[\text{pH7}]{Cs_2CO_3} \xrightarrow[\text{6h}]{\text{R'X, DMF}^{11}} \underset{\underset{\text{NHPG}}{|}}{\text{RCH}}CO_2R'$

   研究表明这个反应的转化率为 $Cs^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$；$I^- \gg Br^- \gg Cl^-$；HMPA > DMSO > DMF。[12]

8. $RCH(NHPG)CO_2H + R'X \xrightarrow[25℃,\ 24\ h,\ 90\% \sim 95\%]{NaHCO_3,\ DMF^{13}} RCH(NHPG)CO_2R'$

$R' = Et,\ n\text{-}Bu,\ s\text{-}Bu \quad X = Br,\ I$

9. $RCH(NHPG)CO_2H + R'X \xrightarrow[25℃,\ 3h \sim 24h,\ 70\% \sim 95\%]{(C_8H_{17})_3N^+MeCl^-,\ aq.\ NaHCO_3,\ CH_2Cl_2{}^{14}} RCH(NHPG)CO_2R'$

10. $RCO_2H + R'_3O^+BF_4^- \xrightarrow[25℃,1h \sim 24h]{EtN-i\text{-}Pr_2,\ CH_2Cl_2{}^{15}} RCO_2R'$，70% ~95%的产率。

RCO_2H = 有位阻的酸

$R' = Me,\ Et$

11. $RCO_2H + Me_2NCH(OR')_2 \xrightarrow{25℃ \sim 80℃,\ 1h \sim 36h^{16}} RCO_2R'$，80% ~95%

RCO_2H = Ph，2,4,6-$Me_3C_6H_2$ −，*N*-保护的氨基酸

$R' = Me,\ Et,\ PhCH_2,\ s\text{-}Bu$

12. $RCO_2H + R'OH \xrightarrow[1℃ \sim 20℃,\ 24h]{t\text{-}BuNC^{17}} RCO_2R'$，36% ~98%

RCO_2H = 氨基，二羧酸；≠$PhCO_2H$

$R' = Me,\ Et,\ t\text{-}Bu$

13. $RCO_2H + R'OH \xrightarrow[25℃,12h,\ 75\% \sim 85\%]{Ph_3P(OSO_2CF_3)_2,\ CH_2Cl_2{}^{18}} RCO_2R'$

R = 芳基

$R' = Et$

14. $RCO_2H \xrightarrow[Et_3N,\ DMAP]{ClCO_2R',\ CH_2Cl_2,0℃^{19}} RCO_2R'$，89% ~98%

这个反应不适合有位阻的羧酸，因为会得到大量对称的酐（新戊酸有52%生成）。对称酐的生成可以用使用化学当量的 DMAP 来抑制。

15. $RCO_2H + R'X \xrightarrow[R''_4N^+X^-,\ rt,80\% \sim 99\%\ yield]{电解：吡咯烷酮,\ DMF^{20}} RCO_2R'$

这种方法基于能产生吡咯啉酮的四烷基铵盐，后者作为碱发生作用。这种方法也可以用于各种羧酸和烷基化试剂。这种方法对制备大环内酯物也有效。

16. $RCH(NHPG)CO_2H \xrightarrow[\text{DMAP, } CH_2Cl_2\text{, 0℃, R'OH}]{\text{氯甲酸异丙烯酯}^{21}} RCH(NHPG)CO_2R'$,60% ~96%

17. $RCO_2H \xrightarrow[\text{0.1 ~48 h, 67% ~98%}]{\text{TMSCl,22 ~78℃}^{22}} RCO_2R'$

18. $RCO_2H \xrightarrow[\text{2. R'OH, reflux 5 ~120 min, 80% ~90%}]{\text{1. TsCl, } K_2CO_3\text{, TEBAC}^{23}\ \text{40℃ – reflux,5 ~60 min}} RCO_2R'$

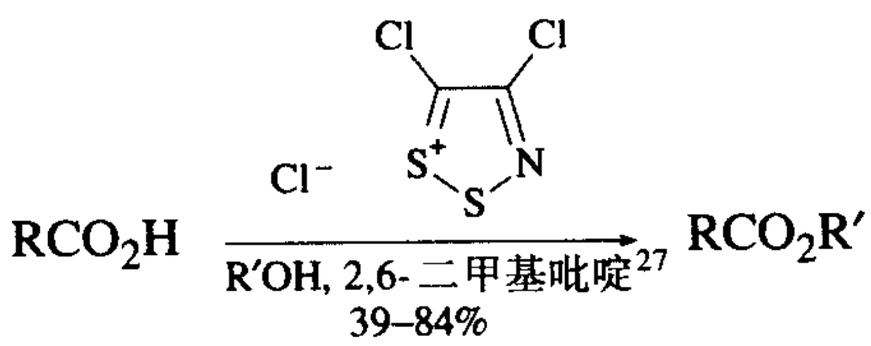
$TEBAC = Et_3N^+CH_2PhCl^-$

19. $RCO_2H \xrightarrow[\text{50℃,12 ~48 h, 50% ~99\%}^{24}]{\text{R'OH, TiCl(OTf)}_3\text{, (Me}_2\text{SiO)}_4} RCO_2R'$

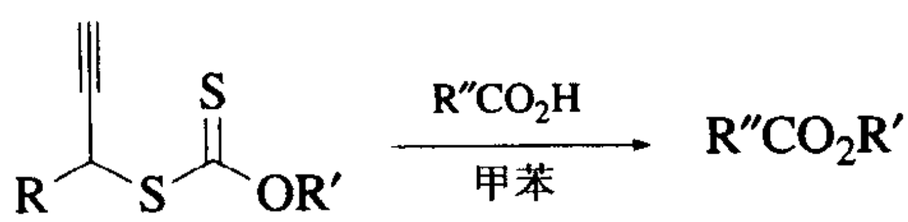
20. $RCO_2H \xrightarrow[\text{rt, 0.5 ~17 h,90% ~99\%}^{25}]{\text{R'OH, TiCl}_4\text{, AgClO}_4\text{, (ArCO)}_2\text{O, TMSCl, CH}_2\text{Cl}_2} RCO_2R'$

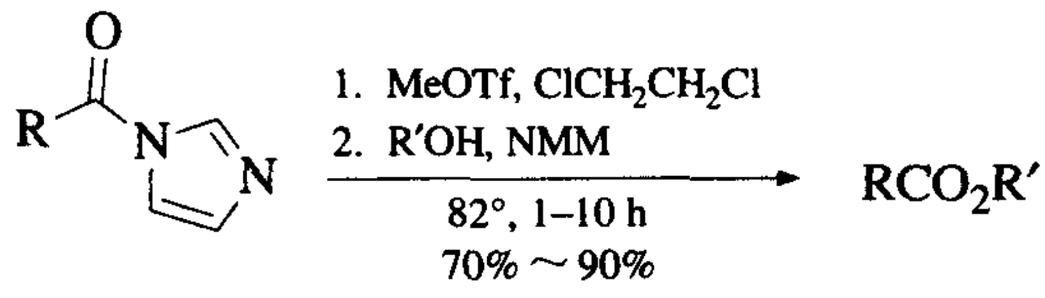
21. $RCO_2TMS + R'OTMS \xrightarrow[\text{rt, 80% ~99\%}]{\text{TiCl}_4\text{, AgClO}_4\text{, (ArCO)}_2\text{O, CH}_2\text{Cl}_2} RCO_2R'$

$Sn(OTf)_2$也常用作为有效的催化剂。[26]

22. 

23. $RCO_2H \xrightarrow[\text{56% ~95\%}]{\text{R'OH, EEDQ}^{28}} RCO_2R'$

24. 

25. 

Ref. 30

Mitsunobu 反应用于将醇和酸转化成酯，经历了一个形成活性醇（Ph_3P，二乙基偶氮二羧酸基）的过程，该醇随后被羧基化并伴随构型反转。[31] 虽然这个反应非常好，但它会产生大量的副产物，通常需要用色谱层析来去除。

酯的一般去保护[32]

1. $RCO_2R' + Nu^- \xrightarrow{\text{质子溶剂}^{33}} RCO_2H$

   Nu^- = LiS-*n*-Pr：HMPA，25℃，1 h，几乎定量的产率。[34]

   = NaSePh：HMPA – THF，回流，7 小时，90% ~ 100% 的产率。[35]

   = LiCl：DMF or Pyr，回流，1 ~ 18 小时，60% ~ 90% 的产率。[36]

   = KO-*t*-Bu：DMSO，50℃ ~ 100℃，1 ~ 24 小时，65% ~ 95% 的产率。[37]

   = NaCN（用于丙二酸酯脱酸）：DMSO，160℃，4 小时，70% ~ 80% 的产率。[38]

   = NaTeH from Te：DMF，*t*-BuOH，$NaBH_4$，80℃ ~ 90℃，15 min，85% ~ 98% 的产率。[39]

   = KO_2：18-冠-6，苯，25℃，8 ~ 72 小时，80% ~ 95% 的产率。[40]

   = LiI：EtOAc，回流，26% ~ 98% 的产率。[41] Bn，PMB，PNB，*t*-Bu，和 Me 酯都去保护.

2. $RCO_2R' \xrightarrow[\text{reflux, 5 ~ 35 H, 70\% ~ 90\%}]{\text{TMSCl, NaI, } CH_3CN^{42-44}} RCO_2H$

   RCO_2H = 烷基，芳基和有位阻的酸

   R′ = Me，Et，*i*-Pr，*t*-Bu，$PhCH_2$

   这个方法同时能产生 Me_3SiI，该试剂也能断裂其它许多保护基。

3. $RCO_2R' \xrightarrow[\text{41\% ~ 96\%}]{MgI_2\text{，甲苯，1 ~ 3 天}^{45}} RCO_2H + R'I$

   RCO_2H = 烷基，芳基和有位阻的酸

   R′ = Me，Et，cHex，1-Ad，2-AD，*t*-Bu，$PhCH_2$

4. $RCO_2R' \xrightarrow[\text{15 ~ 60 min, 36\% ~ 98\% yield}]{\text{aq. NaOH, DMF; HCl}^{46}} RCO_2H$

5. $RCO_2R' \xrightarrow[80\% \sim 100\%]{KO\text{-}t\text{-}Bu/H_2O(4:1),25℃,2\sim48\ h}{}^{47} RCO_2H$

RCO_2H = 苯基,芳基,有位阻的酸

R' = Me, t-Bu, alkyl

无水 OH^- 也可去保护叔酰胺。

6. $RHCCO_2R' \xrightarrow[-10℃,1\ h\to25℃,2\ h]{BBr_3,\ CH_2Cl_2}{}^{48} RCHCO_2H$ 60% ~85%

NHPG → NH_2

R' = Me, Et, t-Bu, $PhCH_2$

PG = $-CO_2CH_2Ph$, $-CO_2-t$-Bu; OMe, OEt, O $-t$-Bu, OCH_2Ph

侧链醚

7. $RCO_2R' \xrightarrow[70\% \sim 95\%]{AlX_3,\ R''SH,\ 25℃,5\sim50\ h}{}^{49,50} RCO_2H$

R = Ph, 甾体侧链,...

R' = Me, Et, $PhCH_2$ –

R'' = Et, $HO(CH_2)_2$ –

X = Cl, Br

8. $RCO_2R' \xrightarrow[苯,\ 1\sim30\ h]{xs(Bu_3Sn)_2O,\ 80℃}{}^{51-53} RCO_2H$, 40% ~95% yield

R' = $CH_2O_2CC(CH_2)_3$, Me, Et, Ph

1. T. Shono, O. Ishige, H. Uyama, and S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **51**, 546 (1986).
2. W. L. Garbrecht, G. Marzoni, K. R. Whitten, and M. L. Cohen, *J. Med. Chem.*, **31**, 444 (1988).
3. R. Nakao, K. Oka, and T. Fukomoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1267 (1981).
4. A. Hassner and V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.*, 4475 (1978).
5. F. S. Gibson, M. S. Park, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **59**, 7503 (1994).
6. E. Vedejs, N. S. Bennett, L. M. Conn, S. T. Diver, M. Gingras, S. Lin, P. A. Oliver, and M. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **58**, 7286 (1993).
7. J. Diago-Meseguer, A. L. Palomo-Coll, J. R. Fernández-Lizarbe, and A. Zugaza-Bilbao, *Synthesis*, 547 (1980).
8. J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979).
9. N. Ono, T. Yamada, T. Saito, K. Tanaka, and A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2401 (1978).
10. C. G. Rao, *Org. Prep. Proced. Int.*, **12**, 225 (1980).
11. S.-S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **42**, 1286 (1977).

12. P. E. Pfeffer and L. S. Silbert, *J. Org. Chem.*, **41**, 1373 (1976).
13. V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, and R. Marchelli, *Synthesis*, 961 (1979).
14. V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, and R. Marchelli, *Synthesis*, 957 (1979).
15. D. J. Raber, P. Gariano, A. O. Brod, A. Gariano, W. C. Guida, A. R. Guida, and M. D. Herbst, *J. Org. Chem.*, **44**, 1149 (1979).
16. H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1746 (1965).
17. D. Rehn and I. Ugi, *J. Chem. Res., Synop.*, 119 (1977).
18. J. B. Hendrickson and S. M. Schwartzman, *Tetrahedron Lett.*, 277 (1975).
19. S. Kim, Y. C. Kim, and J. I. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3365 (1983).
20. T. Shono, O. Ishige, H. Uyama, and S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **51**, 546 (1986).
21. P. Jouin, B. Castro, C. Zeggaf, A. Pantaloni, J. P. Senet, S. Lecolier, and G. Sennyey, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1661 (1987).
22. M. A. Brook and T. H. Chan, *Synthesis*, 201 (1983).
23. Z. M. Jászay, I. Petneházy, and L. Töke, *Synthesis*, 745 (1989).
24. J. Izumi, I. Shiina, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 141 (1995).
25. I. Shiina, S. Miyoshi, M. Miyashita, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 515 (1994).
26. T. Mukaiyama, I. Shiina, and M. Miyashita, *Chem. Lett.*, 625 (1992).
27. J. J. Folmer and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2737 (1993).
28. B. Zacharie, T. P. Connolly, and C. L. Penney, *J. Org. Chem.*, **60**, 7072 (1995).
29. J. Boivin, E. Henriet, and S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9739 (1994).
30. G. Ulibarri, N. Choret, and D. C. H. Bigg, *Synthesis*, 1286 (1996).
31. D. L. Hughes, *Org. React.*, **42**, 335 (1992); O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
32. For a review, see C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron*, **49**, 3691 (1993).
33. J. McMurry, "Ester Cleavages via S_N2-Type Dealkylation," *Org. React.*, **24**, 187–224 (1976).
34. P. A. Bartlett and W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 4459 (1970).
35. D. Liotta, W. Markiewicz, and H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.*, 4365 (1977).
36. F. Elsinger, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 113 (1960).
37. F. C. Chang and N. F. Wood, *Tetrahedron Lett.*, 2969 (1964).
38. A. P. Krapcho, G. A. Glynn, and B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.*, 215 (1967).
39. J. Chen and X. J. Zhou, *Synthesis*, 586 (1987).
40. J. San Filippo, L. J. Romano, C.-I. Chern, and J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, **41**, 586 (1976).
41. J. W. Fisher and K. L. Trinkle, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2505 (1994).
42. M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 968 (1977).
43. T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 874 (1978).
44. G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, and R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **44**, 1247 (1979).
45. A. G. Martinez, J. O. Barcina, G. H. del Veccio, M. Hanack, and L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5931 (1991).
46. J. M. Khurana and A. Sehgal, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 580 (1994).

47. P. G. Gassman and W. N. Schenk, *J. Org. Chem.*, **42**, 918 (1977).
48. A. M. Felix, *J. Org. Chem.*, **39**, 1427 (1974).
49. M. Node, K. Nishide, M. Sai, and E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 5211 (1978).
50. M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, and E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **46**, 1991 (1981).
51. C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4239 (1991).
52. C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **59**, 7259 (1994).
53. E. G. Mata and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6893 (1988).

酯交换反应

对于大部分简单的酯和复杂的酯，酯交换过程是一种不需经过羧酸的重要方法。酯交换反应可以用于将一种酯转换成另外一种酯，然后能够在不同的条件下被消除。这一部分就介绍了许多被发现并行之有效的酯的交换。[1]

1. ROH, DBU, LiBr。当有过量醇类存在时，反应可以在 5Å 分子筛存在下的 THF/CH_2Cl_2中进行。如果单一试剂无效时，则需要 DBU－LiBr 的混合物。[2]
2. 在碱金属的醇盐，纯醋酸丁酯，45℃，30 分钟，从苯甲酸甲酯到丁酯的得率为 98% 。反应速率常数的增大与金属离子半径的增加成正比，与溶剂的极性成反比。反应在 10 秒不到就达到了平衡。其他例子见介绍。[3,4]
3. M(O*i*-Pr)$_3$; M = La,[5] Nd, Gd, Yb。[6]
4. 用 1,3-二取代的 1,1,3,3-四烷基二锡氧烷进行酯交换已有综述。[7,8]
5. Ti(O*i*-Pr)$_4$, ROH, 得率为 50% ~90% 。[9-11]
6. Mg, MeOH。[12]
7. 由 β-酮基酯：ROH ，甲苯，回流。得率为 95% 。此类条件下的反应建议用于烯酮中间体的处理。[13]
8. 由（β-酮基酯：ROH，硫酸化的 SnO_2，得率:50% ~97% 。[14]
9. $Ce(SO_4)_2/SiO_2$, ROH, 回流，0.25 ~2 h。[15]
10. $RCO_2R' + R''OH \xrightarrow[\text{甲苯 >88\% 收率}]{Ru_2Sn(OH)OSn(NCS)Ru_2\text{cat。}^{16}} RCO_2R'' + R'OH$

    该种方法对于叔醇无效。它与溶剂的极性有很强的依赖关系，低极性的溶剂能获得更快的反应速率。

1. J. Otera, *Chem. Rev.*, **93**, 1449 (1993).
2. D. Seebach, A. Thaler, D. Blaser, and S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1102 (1991).

3. M. G. Stanton and M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5075 (1997).
4. M. G. Stanton and M. R. Gagné, *J. Org. Chem.*, **62**, 8240 (1997).
5. T. Okano, K. Miyamoto, and J. Kiji, *Chem. Lett.*, 246 (1995).
6. T. Okano, Y. Hayashizaki, and J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 1863 (1993).
7. J. Otera, *Adv. Detailed React. Mech.*, **3**, 167 (1994).
8. O. A. Mascaretti and R. L. E. Furlan, *Aldrichimica Acta*, **30**, 55 (1997).
9. D. Seebach, E. Hungerbühler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, and M. Züger, *Synthesis*, 138 (1982).
10. U. D. Lengweiler, M. G. Fritz, and D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 670 (1996).
11. For a review of titanium compounds as catalysts for transesterification, see M. I. Siling and T. N. Laricheva, *Russ. Chem. Rev.*, **65**, 279 (1996).
12. Y.-C. Xu, E. Lebeau, and C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6207 (1994).
13. A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072 (1997).
14. S. P. Chavan, P. K. Zubaidha, S. W. Dantale, A. Keshavaraja, A. V. Ramaswany, and T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 233 (1996).
15. T. Nishiguchi and H. Taya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 172 (1990).
16. J. Otera, T. Yano, A. Kawabata, and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2383 (1986); J. Otera, S. Ioka, and H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **54**, 4013 (1989).

酶促去保护酯

有大量的关于酶促去保护酯的化学论文。[1] 最近，几种新酯已经首先涉及在肽和糖肽的制备中。

庚酯：$C_7H_{15}O_2CR$

庚酯通过研究可用于氨基酸的 C－端保护并用酶促去除的一种保护基。

保护

庚醇，TsOH，苯，回流，得率为 66% ~92%。[2]

去保护

1. 从酒曲霉菌中提取的脂肪酶，pH 7，室温，得率为 50% ~96%。[3]
2. 从尼日尔曲霉中提取的脂肪酶，0.2*M* 磷酸缓冲液，丙酮，pH 7，37℃，得率为 50% ~96%。这种脂肪酶用于酸肽庚酯的去保护。该条件非常温和，能防止磷酸化的丝氨酸和苏氨酸残基被消除。[4]
3. 脂肪酶 M（javanicus 毛曲霉），pH 7，37℃，得率为 70% ~88%。本例中，α- 和 β-糖苷肽衍生物被去保护。呋喃糖苷醋酸盐不受影响。[5]

2-*N*-吗啉乙酯（$MoC_2H_2O_2CR$）：

该酯被开发用于在肽的 C－端含有大量憎水氨基酸的情况下极大地提高其亲水性。因为用酶来去保护的速度往往降低到几乎无法利用的程度。利用从 *R. niveus* 中提取的脂肪酶可以达到有效的去保护（pH 7，37℃，16 h，水，丙酮，得率：78～91）。[6]

胆碱酯： $Me_3N^+\ CH_2CH_2O_2CR\ Br^-$

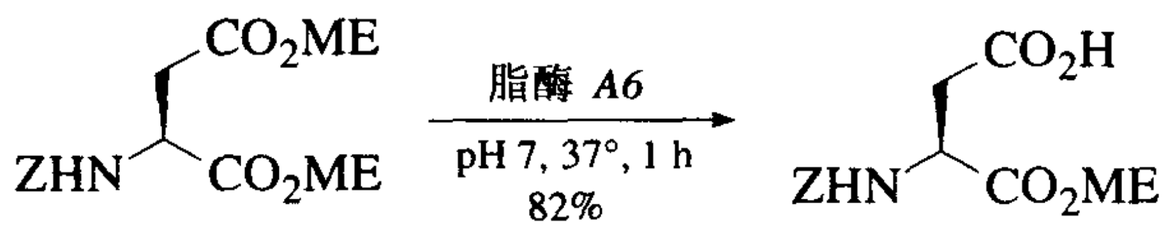
胆碱酯通过 2-溴乙酯和三甲胺反应制得。该酯用黑麦丁基胆碱酯酶去保护（pH 6，0.05*M* 磷酸缓冲液，室温，50%～95% 的得率）。和用吗啉乙基酯一样，胆碱酯能使 C－端有很高憎水性的肽获得更高的溶解度，这样就改善了用酶法对 C－端酯的去保护能力。[7]

（甲氧基乙氧基）乙酯：$CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2O_2CR$

因为 *O*-氧糖肽对强碱敏感而且和酸易发生异构化反应，它们的制备存在一些困难，其中有反应的温和性和选择性的去保护问题。虽然在许多情况下庚基相当有用，主要是它的条件温和及可用酶法去保护。但在某些情况下，酶法去保护却无法进行，这是因为高水平的憎水性降低了溶解度以致去保护速度接近于零。像甲氧基乙基醚一样，在链段中引入一些氧原子以提高 C－端保护基的亲水性，就能使脂肪酶或木瓜蛋白酶相当容易地达到去保护作用。吡喃糖苷醋酸酯无法用上述酶来去保护，但可以用脂肪酶 WG 来去保护。[8]

甲氧基乙酯： $CH_3OCH_2CH_2O_2CR$

甲氧基乙酯优于其他水溶性酯就在于许多氨基酸的酯是能结晶并易于提纯，容易被大量合适的脂肪酶去保护，而且能有效用于 N-端糖肽的合成。[9]



1. (a) K. Faber and S. Riva, *Synthesis*, 895 (1992); (b) H. Waldmann and D. Sebastian, *Chem. Rev.*, **94**, 911 (1994); (c) K. Drauz and H. Waldmann, Eds., *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, VCH, New York, 1995;

(d) T. Pohl, E. Nägele, and H. Waldmann, *Catal. Today*, **22**, 407 (1994); (e) H. Waldmann, P. Braun, and H. Kunz, *Chem. Pept. Proteins*, **5/6** (Pt. A), 227 (1993); (f) A. Reidel and H. Waldmann, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **335**, 109 (1993); (g) C.-H. Wong and G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, U.K. (1994).

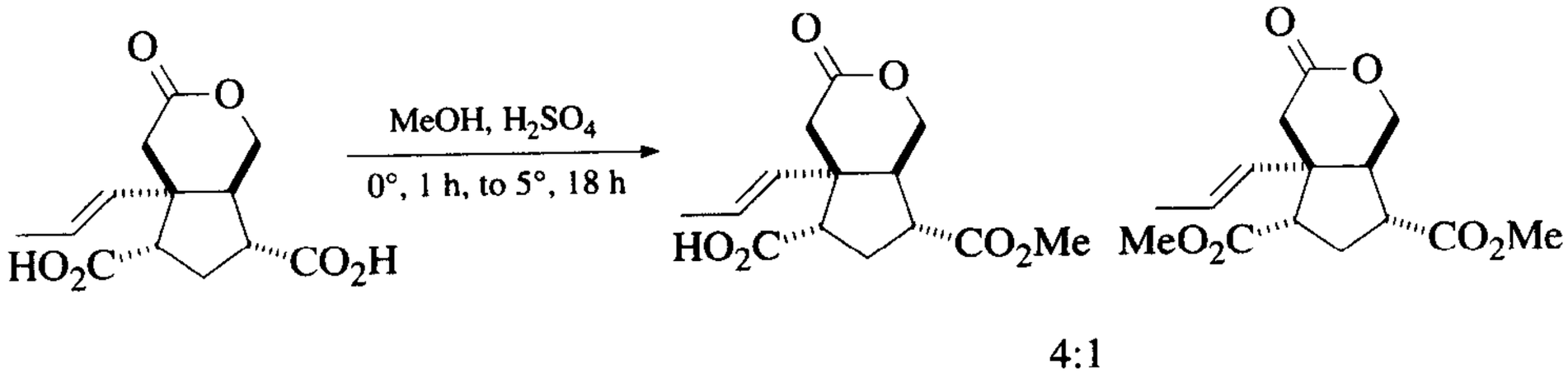
2. P. Braun, H. Waldmann, W. Vogt, and H. Kunz, *Synlett*, 105 (1990); *idem*, *Liebigs Ann. Chem.*, 165 (1991).
3. P. Braun, H. Waldmann, W. Vogt, and H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.*, 165 (1991).
4. D. Sebastian and H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2927 (1997).
5. H. Waldmann, A. Heuser, P. Braun, and H. Kunz, *Indian J. Chem., Sect. B*, **31B**, 799 (1992); H. Waldmann, P. Braun, and H. Kunz, *Biomed. Biochim. Acta*, **50**, S 243 (1991); P. Braun, H. Waldmann, and H. Kunz, *Synlett*, 39 (1992).
6. G. Braum, P. Braun, D. Kowalczyk, and H. Kunz, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3111 (1993).
7. M. Schelhaas, S. Glomsda, M. Hänsler, H.-D. Jakubke, and H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35** 106 (1996).
8. J. Eberling, P. Braun, D. Kowalczyk, M. Schultz, and H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **61**, 2638 (1996).
9. M. Gewehr and H. Kunz, *Synthesis*, 1499 (1997).

甲酯:RCO_2CH_3(表6)

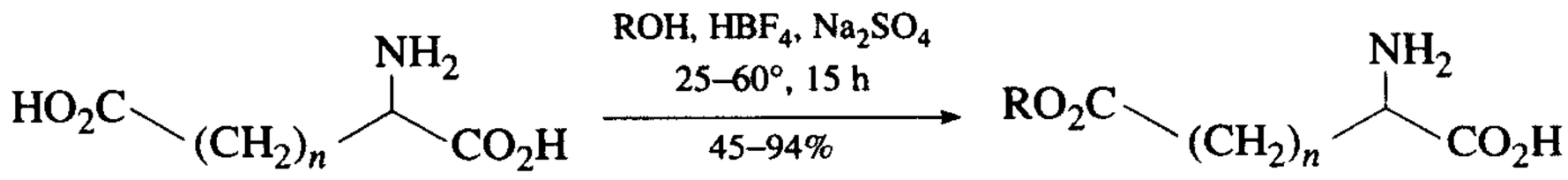
保护

本章节的总体方法具有参考价值。

1. $H_2NCON(NO)Me$, KOH, DME, H_2O, 0℃,75%收率。此方法就地产生重氮甲烷。[1] N-甲基-N-亚硝基脲被证实是一种致癌物。
2. Me_3SiCHN_2, MeOH, 苯, 20℃,[2,3] 此试剂不与苯酚发生反应。这是利用重氮甲烷的一种安全替代方法。一种详尽的大规模制备这种有用试剂的方法已有论述。[4] 此试剂与不同的马来酸酐在醇存在下进行反应生成双酯(收率为70%~96%)。[5]
3. $Me_2C(OMe)_2$,催化剂 HCl, 25℃, 18h,80%~95%收率。[6] 此反应条件用于制备氨基酸的甲基酯。
4. $(MeO)_2NH$, 加热, 98%收率。[7] 胺同样是烷基化的。
5. MeOH, H_2SO_4, 0℃,1h; 5℃, 18 h,98%收率。[8]



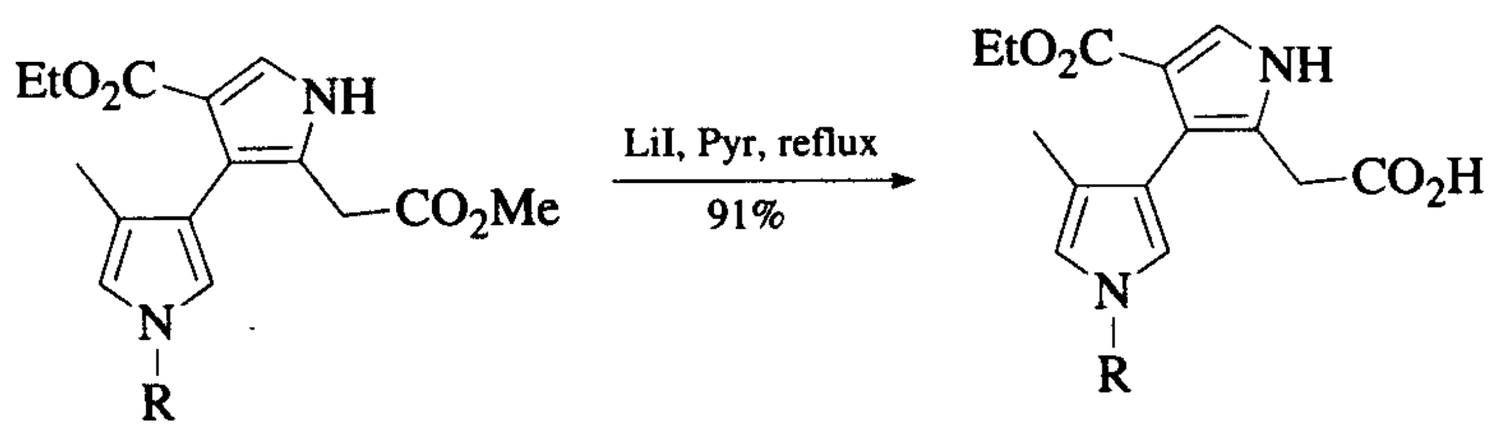
6. MeOH, HBF_4, Na_2SO_4, 25 ~ 60℃, 15 h, 45% ~ 94% 收率。[9] 这里观察到的选择性同样对于 Et, *i*-Pr, Bn, 和环烷基的酯等(n = 1,2)也观察到了。



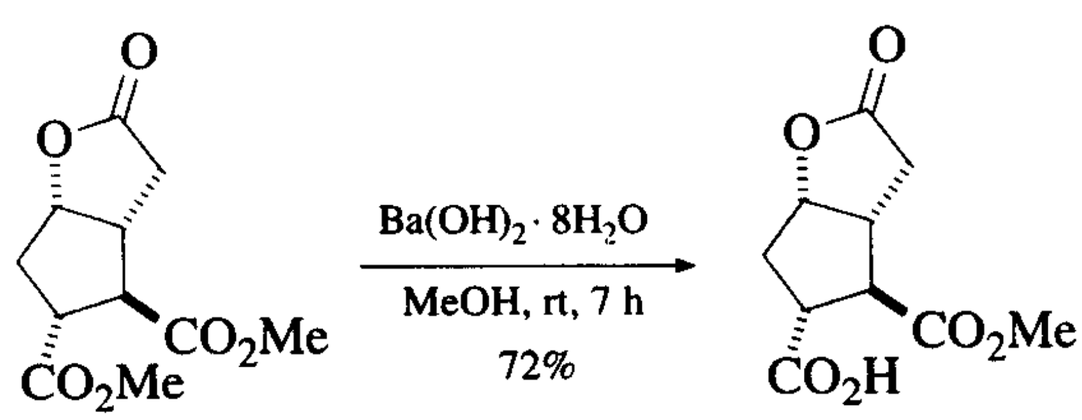
7. $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, 10 mol%, MeOH, 回流, 9% ~ 93% 收率。[10] 芳香酸和共轭酸在这些条件下无法有效酯化。

去保护

1. LiOH, CH_3OH, H_2O (3:1), 5℃, 15 h。[11]
2. $AlBr_3$, 四氢噻吩, 室温, 62 h, 9% ~ 93% 收率。[12]
3. NaCN, HMPA, 75℃, 24 h, 75% ~ 92% 收率。[13] 在此条件下乙酯不被去除。
4. Cs_2CO_3, PhSH, DMF, 85℃, 3 h, 91% 收率。一种甲基碳酸酯同时发生消除。[14]
5. LiI, Pyr, 回流, 91% 收率。[15]



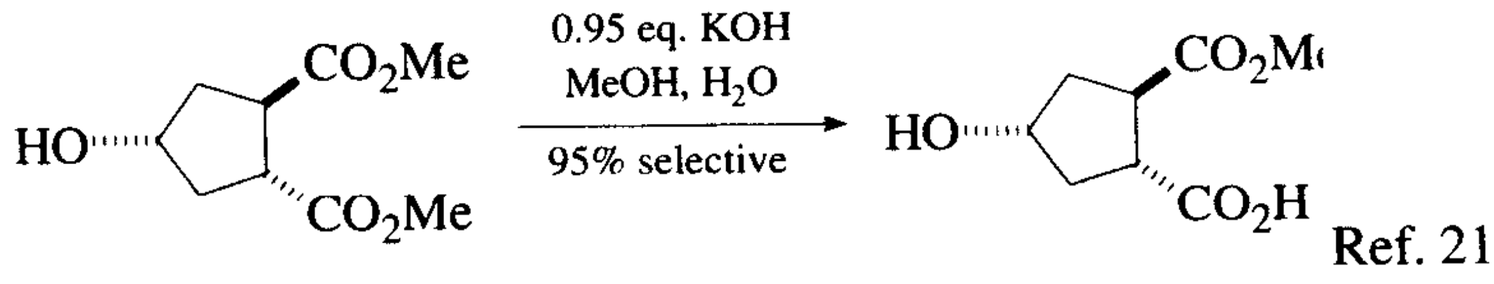
6. $(CH_3)_3SiOK$, 醚[16]或 THF 4 h, 61% ~ 95% 收率得到酸的盐。[17]
7. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$, MeOH, 室温, 7 h, 72% 收率。[18]



在复杂的大环酯 swinholide 的合成中,这些条件对于一个外部甲基二烯酸

酯在位阻更大的内部阻碍二烯酸酯存在下体现出优异的选择性。[19] 这些条件足够温和，能够阻止酯水解过程中逆向醇醛缩合反应的发生。[20]

8.



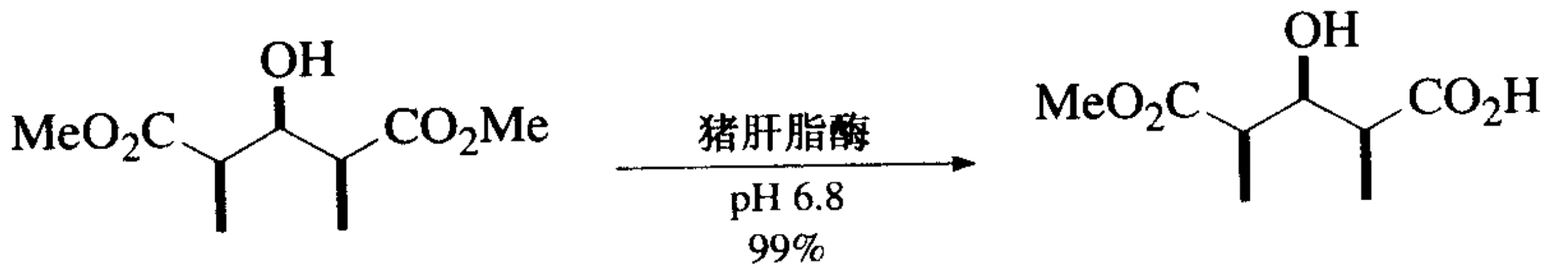
Ref. 21

这些作者指出选择性是由于羟基的参与而造成。

9. $H_2NC_6H_4SH$，Cs_2CO_3，DMF，85℃，1～3h。[22]

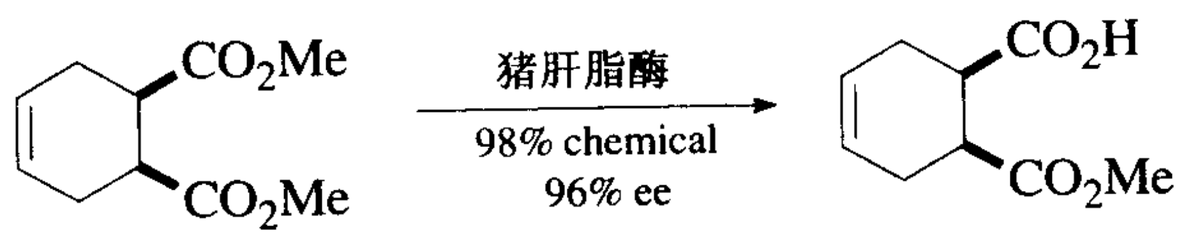
10. 对于成对的对称酯的单酯去保护，猪肝脂酶特别有效。[23～25]

11.



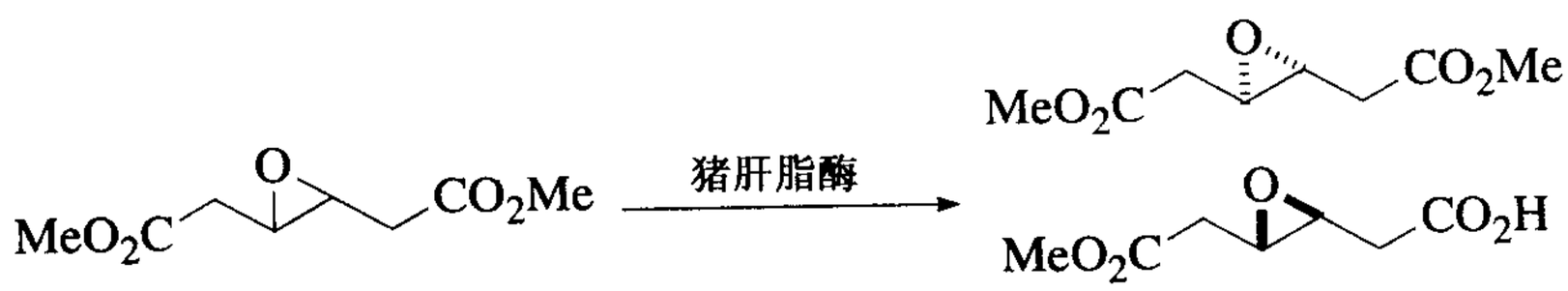
Ref. 26

12.



Ref. 27

13.



E = 21.5（对映比率）

文献. 28

14. 碳化脱水酶，水，23%～83%收率。该酶用于D－型甲基乙酰基氨基酸的选择性水解。[29]

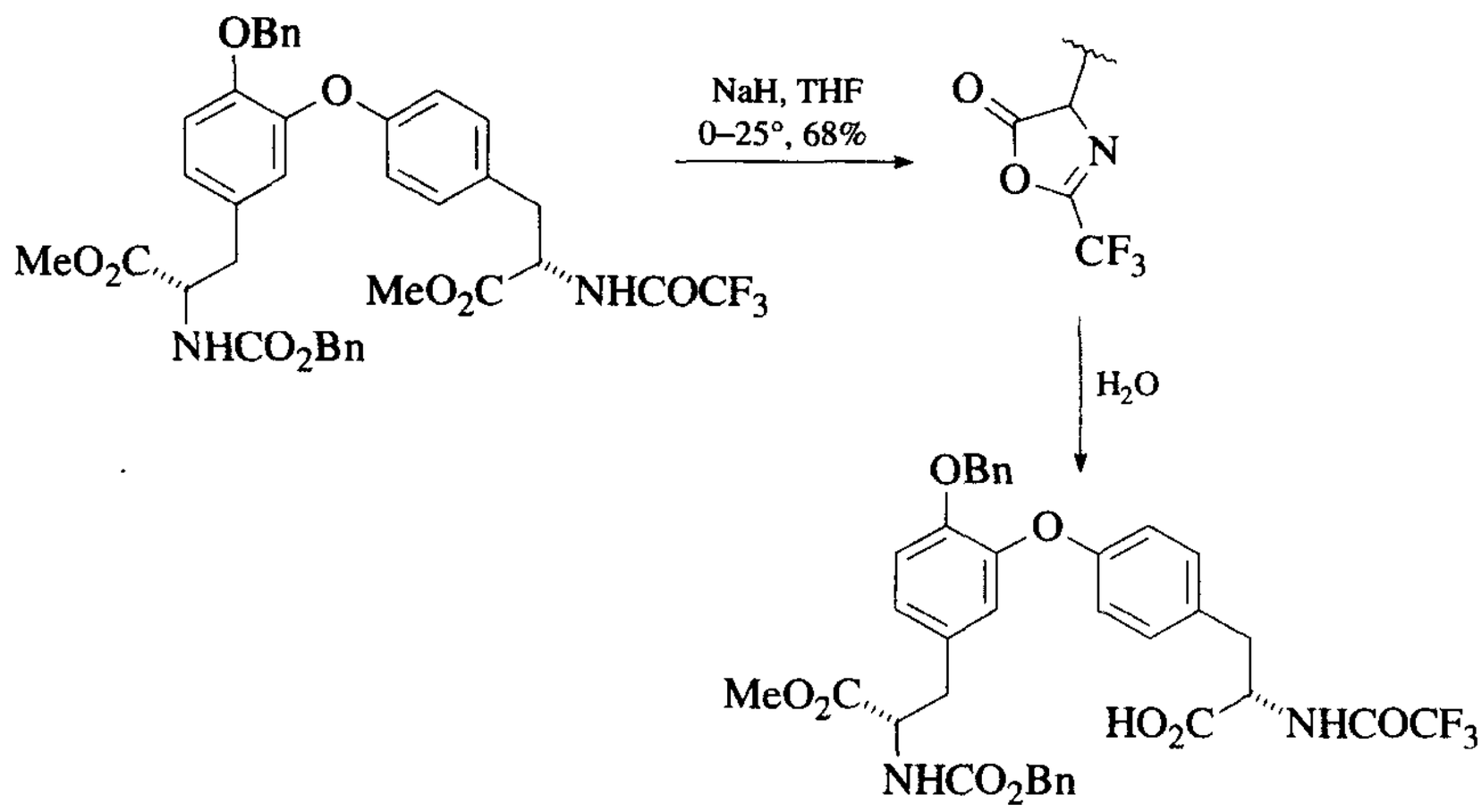
15. 猪胰腺酶，pH 7.5，23℃，4.5 h，55% 收率。这些条件用于抑制2-氯环己烯酮的容易产生的外消旋作用。[30]

16. 酶(Thermitase)，pH 7.5，55℃，50% DMSO，3～140 分钟。在肽的合成中此法被用于防止对碱敏感的侧链降解。该方法和 Fmoc group 相似。[31]

17. BCl_3，0℃，5～6 h，90%收率。[32] 本例中，通常用三氯化硼去保护，酚甲基没有什么影响。

18. $NaBH_4$，I_2，3 h，室温。[33]

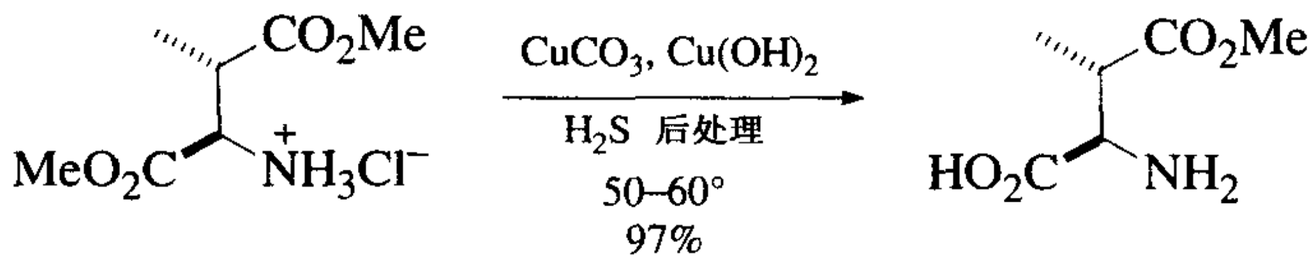
19.



Ref. 34

20. $(Bu_3Sn)_2O$,苯, 80℃, 2 ~ 24 h, 73% ~ 100% 收率。[35] 只有相应的无位阻的酯可以用此试剂去保护。伯醇、仲醇和苯酚的醋酸酯同样可以有效地去保护。[36]

21. $CuCO_3$, $Cu(OH)_2$; H_2S 后处理, 50 ~ 60℃。[37]

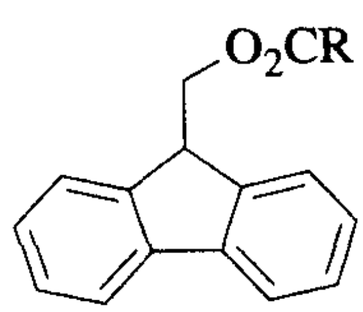


1. For example, see S. M. Hecht and J. W. Kozarich, *Tetrahedron Lett.*, 1397 (1973).
2. N. Hashimoto, T. Aoyama, and T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1475 (1981).
3. Y. Hirai, T. Aida, and S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3062 (1989).
4. T. Shioiri, T. Aoyama, and S. Mori, *Org. Synth. Collect. Vol. VIII*, 612 (1993).
5. S. C. Fields, W. H. Dent, III, F. R. Green, III, and E. G. Tromiczak, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1967 (1996).
6. J. R. Rachele, *J. Org. Chem.*, **28**, 2898 (1963).
7. V. F. Rudchenko, S. M. Ignator, and R. G. Kostyanovsky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 261 (1990).
8. S. Danishefsky, M. Hirama, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, and P. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6536 (1978); *idem, ibid.*, **101**, 7020 (1979).
9. R. Albert, J. Danklmaier, H. Hönig, and H. Kandolf, *Synthesis*, 635 (1987).
10. R. N. Ram and I. Charles, *Tetrahedron*, **53**, 7335 (1997).
11. E. J. Corey, I. Székely, and C. S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, 3529 (1977).
12. A. E. Greene, M.-J. Luche, and J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2435 (1983).
13. P. Müller and B. Siegfried, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 987 (1974).

14. D. Eren and E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4356 (1988); S. Bouzbouz and B. Kirschleger, *Synthesis*, 714 (1994).
15. P. Magnus and T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 389 (1984).
16. E. D. Laganis and B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5831 (1984).
17. C. Rasset-Deloge, P. Martinez-Fresneda, and M. Vaultier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **129**, 285 (1992).
18. K. Inoue and K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, 4063 (1977).
19. I. Paterson, K.-S. Yeung, R. A. Ward, J. D. Smith, J. G. Cumming, and S. Lamboley, *Tetrahedron*, **51**, 9467 (1995).
20. M. Nambu and J. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1619 (1996).
21. M. Honda, K. Hirata, H. Sueoka, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2679 (1981).
22. E. Keinan and D. Eren, *J. Org. Chem.*, **51**, 3165 (1986).
23. M. Ohno, Y. Ito, M. Arita, T. Shibata, K. Adachi, and H. Sawai, *Tetrahedron*, **40**, 145 (1984).
24. E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Hervé du Penhoat, and M. Julia, *Tetrahedron*, **44**, 119 (1988).
25. K. Adachi, S. Kobayashi, and M. Ohno, *Chimia*, **40**, 311 (1986).
26. D. S. Holmes, U. C. Dyer, S. Russell, J. A. Sherringham, and J. A. Robinson, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6357 (1988).
27. S. Kobayashi, K. Kamiyama, T. Iimori and M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2557 (1984).
28. P. Mohr, L. Rösslein, and C. Tamm, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2513 (1989).
29. R. Chênevert, R. B. Rhlid, M. Lêtourneau, R. Gagnon, and L. D'Astous, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1137 (1993).
30. H. Wild, *J. Org. Chem.*, **59**, 2748 (1994).
31. S. Reissmann and G. Greiner, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **40**, 110 (1992).
32. P. S. Manchand, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 667 (1971).
33. D. H. R. Barton, L. Bould, D. L. J. Clive, P. D. Magnus, and T. Hase, *J. Chem. Soc. C*, 2204 (1971).
34. D. L. Boger and D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **54**, 2498 (1989).
35. E. G. Mata and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6893 (1988).
36. C. J. Salomon, G. E. Mata, and O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **59**, 7259 (1994).
37. J. M. Humphrey, J. B. Aggen and A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11759 (1996).

取代甲基酯

9-芴基甲酯(Fm)：



N-保护的氨基酸的9-芴基甲酯用 DCC/DMAP 法(50% ~89% 收率)[1]或通

过咪唑催化的被保护的氨基酸活性酯与 FmOH 进行酯交换反应制备。[2] 在二乙胺或哌啶中,溶剂为二氯乙烷,室温,反应 2 小时就能完成去保护。在 Fm 酯形成保护和去保护过程中没有观察到外消旋作用。[1] Fm 酯通过缓慢的氢解而去保护,[3] 但却无法获得苄氧基羰基的完全氢解选择性。Fm 酯还能改善肽在有机溶剂中的溶解度。

1. H. Kessler and R. Siegmeier, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 281 (1983).
2. M. A. Bednarek and M. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **21**, 196 (1983).
3. A. Lender, W. Yao, P. A. Sprengeler, R. A. Spanevello, G. T. Furst, R. Hirschmann, and A. B. Smith, III, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **42**, 509 (1993).

甲氧基甲酯:$RCOOCH_2OCH_3$(表 6)

保护

MOM 醚形成的部分是值得参考的,因为在那儿所描述的许多方法也能应用在 MOM 酯的形成上。

1. CH_3OCH_2Cl, Et_3N, DMF, 25℃, 1 h。[1]
2. $CH_3OCH_2OCH_3$, $Zn/BrCH_2CO_2Et$, 0℃; CH_3COCl, 0 ~ 20℃, 2 h, 75% ~ 85%。[2] 许多甲氧基甲酯都通过这种方法制备,这样可以避免使用致癌的氯甲基甲醚。

去保护

1. R'_3SiBr, 痕量 MeOH。甲氧基甲基醚等在这些去保护条件下稳定。[3] 甲氧基甲酯对硅胶色谱不稳定,但对低酸度(0.01 *M* HCl, EtOAc, MeOH, 25°, 16 h)稳定。[4]
2. $MgBr_2$, Et_2O. MEM, MTM, 和 SEM 醚等也可以去保护。[5]
3. 在 $MeOH/H_2O$ 中, 21℃下溶剂解。此法被用于用常规去保护方法易导致部分内酰胺裂解的一系列青霉素衍生物上。[6]
4. $AlCl_3$, $PhNMe_2$, 80% ~99% 收率。MEM, MTM, Me, Bn, 和 SEM 酯的去保护相类似。[7]
5. Pyr, H_2O。[8]

1. A. B. A. Jansen and T. J. Russell, *J. Chem. Soc.*, 2127 (1965).
2. F. Dardoize, M. Gaudemar, and N. Goasdoue, *Synthesis*, 567 (1977).
3. S. Masamune, *Aldrichimica Acta*, **11**, 23–30 (1978); see p. 30.
4. L. M. Weinstock, S. Karady, F. E. Roberts, A. M. Hoinowski, G. S. Brenner, T. B. K. Lee, W. C. Lumma, and M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.*, 3979 (1975).

5. S. Kim, Y. H. Park, and I. S. Kee, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3099 (1991).
6. S. Vanwetswinkel, V. Carlier, J. Marchand-Brynaert, and J. Fastrez, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2761 (1996).
7. T. Akiyama, H. Hirofuji, A. Hirose, and S. Ozaki, *Synth. Commun.*, **24**, 2179 (1994).
8. M. Shimano, H. Nagaoka, and Y. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 276 (1990).

甲硫基甲酯（MTM）：$RCOOCH_2SCH_3$（表6）

保护

1. 由 RCO_2K：CH_3SCH_2Cl. NaI，18-冠-6，C_6H_6. 回流，6h，85% ~97% 收率。[1]
2. $Me_2S^+HX^-$，Et_3N，0.5h，−70℃→25℃，80 ~85 收率。[2]
3. *t*-BuBr，DMSO，$NaHCO_3$，62% ~98% 收率。[3,4] 此法用于制备 N-保护氨基酸的 MTM 酯。

去保护

1. $HgCl_2$，CH_3CN，H_2O，回流，6 h；H_2S，20℃，30 分钟，82% ~98% 收率。
2. MeI，丙酮，回流，24h，1M NaOH，80% ~85% 收率。[5]
3. CF_3COOH，25℃，15 分钟，80% ~90% 收率。[6]
4. HCl，Et_2O，6 h，83% ~88% 收率。[4] BOC 基团的酸性去保护作用在 MTM 酯存在下不能获得完全的选择性。三苯甲基和 NPS（2-硝基苯基亚磺酰）基是首选的氮保护基团。
5. H_2O_2，$(NH_4)_6Mo_7O_{24}$；NaOH，pH 11，97% 收率。[5] MTM 酯转化成对碱更不稳定的甲基磺酰甲酯。在 MTM 酯存在下，甲基磺酰甲酯有可能水解。
6. MCPBA 把 MTM 酯转化成甲基磺酰甲酯（78% ~98% 收率），它能与兔子血清发生酶解反应（pH 4.5 磷酸缓冲液，EtOH，25 ~28℃，1h，84% 收率）。[7]

1. L. G. Wade, J. M. Gerdes, and R. P. Wirth, *Tetrahedron Lett.*, 731 (1978).
2. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **9**, 267 (1979).
3. A. Dossena, R. Marchelli, and G. Casnati, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2737 (1981).
4. A. Dossena, G. Palla, R. Marchelli, and T. Lodi, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **23**, 198 (1984).
5. J. M. Gerdes and L. G. Wade, *Tetrahedron Lett.*, 689 (1979).
6. T.-L. Ho and C. M. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 224 (1973).
7. A. Kamal, *Synth. Commun.*, **21**, 1293 (1991).

四氢吡喃酯（THP）： RCO_2 －2-四氢吡喃（表6）

保护

1. 二氢吡喃，TsOH，CH_2Cl_2，20℃，1.5 h，定量。[1]

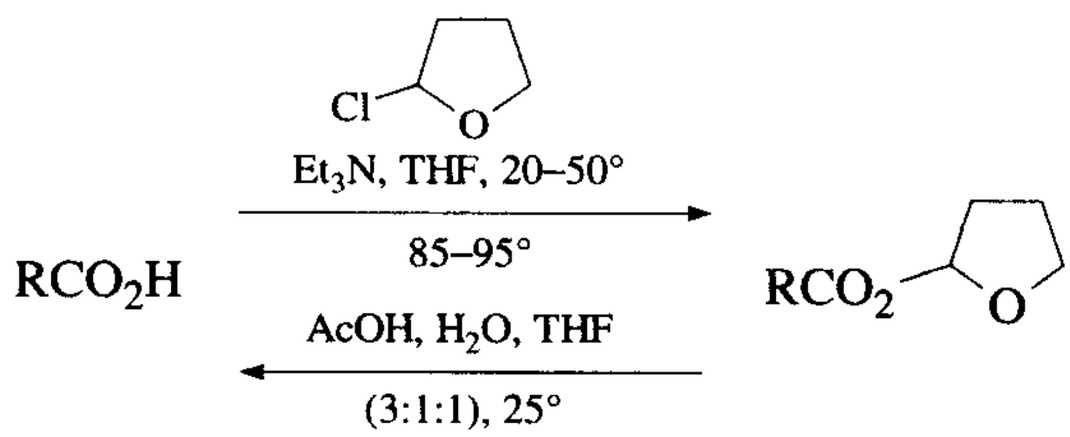
去保护

1. AcOH，THF，H_2O(4:2:1)，45℃，3.5h.[1]

1. K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, and M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **44**, 1438 (1979).

四氢呋喃酯（THF）： RCO_2 －2-四氢呋喃

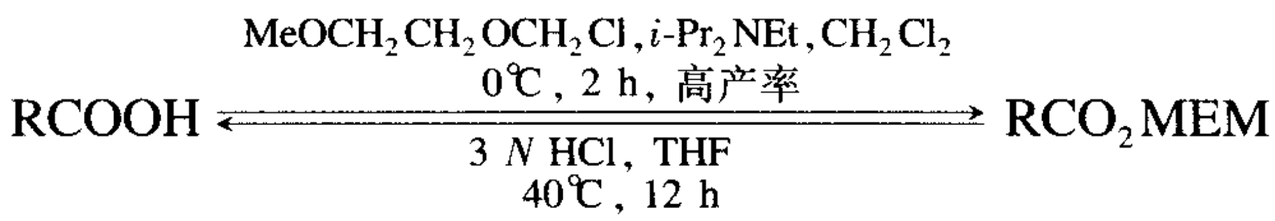
保护／去保护[1]



1. C. G. Kruse, N. L. J. M. Broekhof, and A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, 1725 (1976).

甲氧基乙氧基甲酯（MEM）： $RCO_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$

保护／去保护[1]



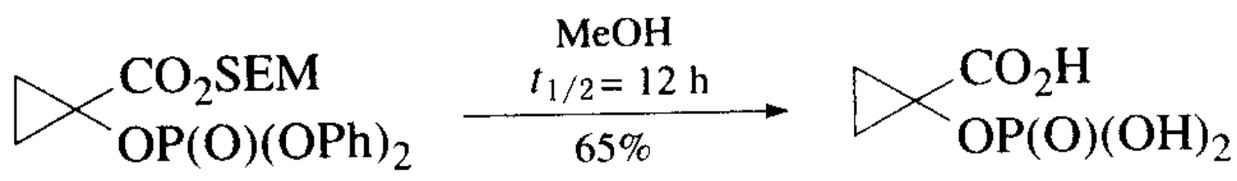
在尝试合成大环内酯抗生素 chlorothricolide 时，一个无空间位阻的羧基是选择性保护的。在有空间位阻的羧基时，和 MEM 酯一样还原为醇类基团。[2] $MgBr_2 \cdot Et_2O$[3]和 $AlCl_3$/二甲基苯胺[4]有效地使 MEM 酯去保护。

1. A. I. Meyers and P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2501 (1979).

2. R. E. Ireland and W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, 4705 (1979).
3. A. J. Pearson and H. Shin, *J. Org. Chem.*, **59**, 2314 (1994).
4. T. Akiyama, H. Hirofuji, A. Hirose, and S. Ozaki, *Synth. Commun.*, **24**, 2179 (1994).

2-三甲硅基乙氧基甲酯（SEM）：$RCO_2CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$

在 DCC 促进的酯交换造成底物结构变化的场合，SEM 酯用来保护羧基。它形成于酸和 SEM 氯化物（THF，0℃，80% 收率）同时通过溶剂解而除去。这种情况中去保护的难易主要与磷酸酯基团是否起邻基效应有关。[1] 通常 SEM 基团用氟离子处理后去保护。注意在这种情况下，从磷酸酯中，SEM 基团的除去速度远远快于苯基。另外，在醚中和 $MgBr_2$ 或 乙腈中的 HF[3]或纯 HF[4]反应也能有效地去保护（61% ~100% 收率）。[2]



1. E. W. Logusch, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4195 (1984).
2. W.-C. Chen, M. D. Vera, and M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4025 (1997).
3. W.-R. Li, W. R. Ewing, B. D. Harris, and M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7659 (1990).
4. G. Jou, I. Gonzalez, F. Albericio, P. Lloyd-Williams, and E. Giralt, *J. Org. Chem.*, **62**, 354 (1997).

苄氧基甲酯（BOM）：$RCOOCH_2OCH_2C_6H_5$（图 6）

保护[1]

$$RCOONa + PhCH_{2O}CH_2Cl \xrightarrow{HMPA,\ 25℃,\ 70\%} RCO_2BOM$$

去保护[1]

1. H_2，Pd/C，EtOH，25℃，70% ~100% 收率。
2. HCl 水溶液，THF，25℃，2h，75% ~95% 收率。

1. P. A. Zoretic, P. Soja, and W. E. Conrad, *J. Org. Chem.*, **40**, 2962 (1975).

新戊酰氧甲酯（POM－O_2CR）：$(CH_3)_3CCO_2CH_2O_2CR$

该酯在 DMF 中用酸和 $PvOCH_2I$ 及 Ag_2CO_3反应制得。[1]

去保护

$(Bu_3Sn)_2O$, Et_2O, 3 h, 25℃,56%收率。[2~4]

1. D. V. Patel, E. M. Gordon, R. J. Schmidt, H. N. Weller, M. G. Young, R. Zahler, M. Barbacid, J. M. Carboni, J. L. Gullo-Brown, L. Hunihan, C. Ricca, S. Robinson, B. R. Seizinger, A. V. Tuomari, and V. Manne, *J. Med. Chem.*, **38**, 435 (1995).
2. C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4239 (1991).
3. C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.*, **59**, 7259 (1994).
4. E. G. Mata and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6893 (1988).

苯乙酰氧基甲酯： $PhCH_2CO_2CH_2O_2CR$

该酯能很方便地从青霉烷酸和 $PhCH_2CO_2CH_2Cl$ 及 TEA 生成。去保护通过青霉素 G 酰化酶促反应而实现。[1~2]

1. E. Baldaro, C. Fuganti, S. Servi, A. Tahliani, and M. Terreni, in *Microbial Reagents in Organic Synthesis,* S. Servi, Ed., Kluwer Academic Pubs., Dordrecht (1992), pp. 175ff.
2. E. Baldaro, D. Faiardi, C. Fuganti, P. Grasselli, and A. Lazzzarini, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4623 (1988).

三异丙基硅基甲酯： $i\text{-}Pr_3SiCH_2O_2CR$

保护

1. $i\text{-}Pr_3SiCHN_2$, 76% ~96% 得率。[1] 相反,当 $TMSCHN_2$用于制备酯时,就生成了甲酯。

去保护

1. 3*M* NaOH, EtOH, 6 h, 回流。

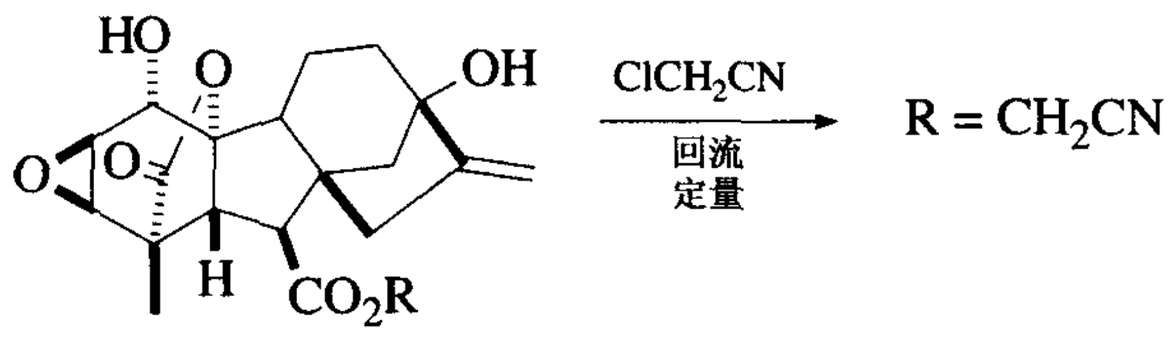
1. J. A. Soderquist and E. I. Miranda, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4905 (1993).

氰甲基酯： RCO_2CH_2CN

保护

1. $ClCH_2CN$, TEA, 78% ~96% 得率。[1]

2.



R = H　　Ref. 2

去保护

Na_2S，丙酮，水，74% ~90% 得率。[1]

1. H. M. Hugel, K. V. Bhaskar, and R. W. Longmore, *Synth. Commun.*, **22**, 693 (1992).
2. S. Findlow, P. Gaskin, P. A. Harrison, J. R. Lenton, M. Penny, and C. L. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 751 (1997).

丙酮醇酯： $CH_3COCH_2O_2CR$

作为羧基保护基团的开发用于肽的合成是因为其在氢解反应和酸性条件下的稳定性，丙酮醇（羟基丙酮）酯是利用 DCC 偶合（68% ~92% 收率）丙酮醇和酸制得。它在 THF 中用 TBAF 去保护。[1]

1. B. Kundu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3193 (1992).

苯甲酰甲酯： $RCOOCH_2COC_6H_5$（表 6）

保护

1. $PhCOCH_2Br$，Et_3N，EtOAc，20℃，12 h，83% 得率。[1]
2. $PhCOCH_2Br$，KF/DMF，25℃，10 分钟，90% ~99% 收率。[2] 有位阻的酸在 100℃仍能保留。
3. 由钾盐：$PhCOCH_2Br$，$Bu_4N^+ Br^-$，CH_3CN，室温，二苯并-18-冠-6，86% ~98% 得率。[3]

去保护

1. Zn/HOAc，25℃，1h，90% 得率。[4]
2. Zn，乙酰丙酮，Pyr，DMF，35℃，0.6h，90% ~98% 得率。[5]
3. H_2/Pd－C，MeOH 水溶液，20℃，1h，72% 得率。[1]
4. PhSNa，DMF，20℃，30 分钟，72% 得率。[1]
5. $CuCl_2$，O_2，DMF，H_2O，23% ~92% 得率。[6]
6. 光解，光敏剂，CH_3CN，2h，76% ~100% 得率。[7]

7. 光照对羟基苯甲酰甲酯的缓冲溶液放出酸。[8]
8. PhSeH, DMF, 室温, 48 h, 79% 得率。[9] 在碱性偶合条件下，天冬氨酰肽中的 β-苯甲酰甲酯转化成琥珀酰亚胺。[10] 使用 PhSeH 是防止天冬氨酰残留物在保护过程中发生 α,β-重排。
9. TBAF, THF, DMSO 或 DMF, 72% ~98% 收率。氨基酸的 4-硝基苯基和三氯乙基酯也被去保护。[11]

苯甲酰甲基酯要比其他酯如苄酯更容易被亲核试剂去保护。苯甲酰甲基酯对酸性水解时是稳定的。(例如,浓 HCl; HBr/HOAc; 50% CF_3COOH/CH_2Cl_2;[12] HF, 0℃, 1 h[12])。

1. G. C. Stelakatos, A. Paganou, and L. Zervas, *J. Chem. Soc. C*, 1191 (1966).
2. J. H. Clark and J. M. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 599 (1977).
3. S. J. Jagdale, S. V. Patil, and M. M. Salunkhe, *Synth. Commun.*, **26**, 1747 (1996).
4. J. B. Hendrickson and C. Kandall, *Tetrahedron Lett.*, 343 (1970).
5. D. Hagiwara, M. Neya, and M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6539 (1990).
6. R. N. Ram and L. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5401 (1995).
7. A. Banerjee and D. E. Falvey, *J. Org. Chem.*, **62**, 6245 (1997).
8. R. S. Givens, A. Jung, C.-H. Park, J. Weber, and W. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8369 (1997).
9. J. L. Morell, P. Gaudreau, and E. Gross, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **19**, 487 (1982).
10. M. Bodanszky and J. Martinez, *J. Org. Chem.*, **43**, 3071 (1978).
11. M. Namikoshi, B. Kundu, and K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.*, **56**, 5464 (1991).
12. C. C. Yang and R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.*, **41**, 1032 (1976).

对溴苯甲酰甲基酯: $RCOOCH_2COC_6H_4-p\text{-}Br$

在青霉素合成中,羧基作为对溴代苯甲酰甲酯得到保护,它被亲核试剂置换(PhSK, DMF, 20℃, 30 分钟,64% 收率)。苄酯的氢解反应是很难的(或许是因为硫磺使催化剂中毒);甲酯或乙酯的碱性水解则导致攻击 β-内酰胺环。[1]

1. P. Bamberg, B. Eckström, and B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 2210 (1967).

α-甲基苯甲酰甲基酯: $RCO_2CH(CH_3)COC_6H_5$

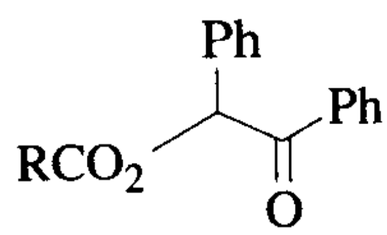
对甲氧基苯甲酰甲基酯: $RCO_2CH_2COC_6H_4-p\text{-}OCH_3$

苯甲酰甲基酯可以从苯甲酰甲基溴、一种羧酸和作为碱的氟化钾反应制得。

这些酯能够通过光照而去保护(313 nm，二噁烷或 EtOH，20℃，6 h，80% ~ 95% 收率，R = 氨基酸；[2] >300nm，30℃，8 h，R = 赤霉酸，36% ~62% 收率[3])。另一种苯甲酰甲基衍生物，$RCO_2CH(COC_6H_5)C_6H_3-3,5-(OCH_3)_2$，用光照去保护也已有报道。[4]

1. F. S. Tjoeng and G. A. Heavner, *Synthesis*, 897 (1981).
2. J. C. Sheehan and K. Umezawa, *J. Org. Chem.*, **38**, 3771 (1973).
3. E. P. Serebryakov, L. M. Suslova, and V. K. Kucherov, *Tetrahedron*, **34**, 345 (1978).
4. J. C. Sheehan, R. M. Wilson, and A. W. Oxford, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7222 (1971).

二苯乙酮基酯：



保护

二苯乙酮基溴，DBU，苯，回流，57% ~95% 得率。[1] 一种以聚合物为载体的此类酯已得到了制备。[2]

去保护

光解，350nm，CH_3CN，H_2O。本反应的副产物是 2-苯基苯并[*b*]呋喃。用 TBAF 和 $PhCH_2SH$ 去保护已经研究得很透彻(70% ~94% 收率)。[3] 相应的 3，5-二甲基安息香类似物去保护的速率常数 > 10^{10} sec^{-1}。光解去保护是通过键的异裂而实现的。[5]

1. K. R. Gee, L. W. Kueper, III, J. Barnes, G. Dudley, and R. S. Givens, *J. Org. Chem.*, **61**, 1228 (1996).
2. A. Routledge, C. Abell, and S. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1227 (1997).
3. M. Ueki, H. Aoki, and T. Katoh, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2783 (1993).
4. M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, and S. I. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 307 (1996).
5. Y. Shi, J. E. T. Corrie, and P. Wan, *J. Org. Chem.*, **62**, 8278 (1997).

氨基甲酰甲酯(Cam)： $RCO_2CH_2CONH_2$

酰胺甲酯的合成用于肽的合成。它通过 N-保护的氨基酸铯盐和 α-乙酰氯制得(60% ~85% 收率)。它用 0.5*M* NaOH 或 $NaHCO_3$的 DMF/H_2O 溶液去保护。对于除去 BOC、Cbz、Fmoc 和叔丁基等酯的反应条件是稳定的。在天冬氨酸的苄基酯存在的情况下它不能选择性地去保护。[1]

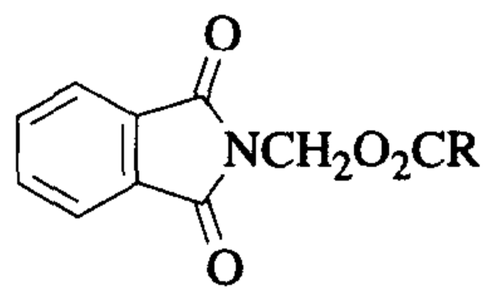
1. J. Martinez, J. Laur, and B. Castro, *Tetrahedron*, **41**, 739 (1985); *idem.*, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5219 (1983).

对偶氮苯胺基甲酰甲酯： $C_6H_5N=NC_6H_4NHC(O)CH_2O_2CR$

该酯开发用于液相肽合成的 C－端氨基酸。中间体的提纯可通过比色法或目视监控。通过 N-保护的氨基酸钠盐和溴乙酰胺衍生物反应实现保护，收率为 70% ~95%。去保护通过和 K_2CO_3 或 NH_4OH 进行水解实现。[1] 相应的生色酯，*p*-(对二甲基氨基偶氮苯)苯基酯，也被用于同样目的，但是它还能被氢解去保护。[2]

1. V. G. Zhuravlev, A. A. Mazurov, and S. A. Andronati, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **57**, 1495 (1992).
2. G. D. Reynolds, D. R. K. Harding, and W. S. Hancock, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **17**, 231 (1981).

邻苯二甲酰亚胺甲酯（表 6）：



保护

1. RCO_2H + XCH_2－N-苯二甲酰亚胺

   X = OH：Et_2NH，EtOAc，37℃，12 h，70% ~80% 收率。[1]

   X = Cl：$(c\text{-}C_6H_{11})_2NH$，DMF or DMSO，60℃，几分钟，70% ~80% 收率。[1]

   X = Cl，Br：KF，DMF，80℃，2 h，65% ~75% 收率。[2]

去保护

1. H_2NNH_2/MeOH，20℃，2h，90% 收率。[1]
2. Et_2NH/MeOH，H_2O，25℃，24 h 或回流，2 h，82% 收率。[1]
3. NaOH/ MeOH，H_2O，20℃，45 分钟，77% 收率。[1]
4. Zn/HOAc，25℃，12 h，80% 收率。[3]
5. HCl(气)/EtOAc，20℃，16 h，83% 收率。
6. HBr/HOAc，20℃，10 ~15 分钟，80% 收率。[1]

1. G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser, and R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **82**, 941 (1963).
2. K. Horiki, *Synth. Commun.*, **8**, 515 (1978).
3. D. L. Turner and E. Baczynski, *Chem. Ind.* (*London*), 1204 (1970).

2-取代乙基酯

2,2,2-三氯乙酯：$RCO_2CH_2CCl_3$（表 6）

保护

1. CCl_3CH_2OH，DCC，Pyr。[1]
2. CCl_3CH_2OH，TsOH，甲苯，回流。[1,2]
3. CCl_3CH_2OCOCl，THF，Pyr，>60% 收率。[3]

去保护

1. Zn，AcOH，0℃，2.5 h。[1]
2. 锌，THF 缓冲液，pH：4.2-7.2（20℃，10 分钟，75% ~95%）。[4]
3. 锌粉，1*M* NH_4OAc，66% 收率。[5]
4. 电解：−1.65 V，$LiClO_4$，MeOH，87% ~91% 收率。[6] 三溴甲酯通过电解在 −0.70 V 去保护（85% 收率）；二氯甲酯在 −1.85 V 去保护（78% 收率）。[6]
5. Cat. Se，$NaBH_4$，DMF，40 ~50℃，1h，77% ~93% 收率。[7]
6. SmI_2，THF，室温，2h，定量进行。[8]
7. Cd，DMF，AeOH，25℃，15 h，82% 收率。[9]

1. R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, and H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 852 (1966).
2. J. F. Carson, *Synthesis*, 24 (1979).
3. R. R. Chauvette, P. A. Pennington, C.W. Ryan, R. D. G. Cooper, F. L. José, I. G. Wright, E. M. Van Heyningen, and G. W. Huffman, *J. Org. Chem.*, **36**, 1259 (1971).
4. G. Just and K. Grozinger, *Synthesis*, 457 (1976).
5. G. Jou, I. Gonzalez, F. Albericio, P. Lloyd-Williams, and E. Giralt, *J. Org. Chem.*, **62**, 354 (1997).
6. M. F. Semmelhack and G. E. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5139 (1972).
7. Z.-Z. Huang and X.-J. Zhou, *Synthesis*, 693 (1989).
8. A. J. Pearson and K. Lee, *J. Org. Chem.*, **59**, 2304 (1994).
9. Y. Génisson, P. C. Tyler, and R. N. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 759 (1994).

2-卤代乙酯：$RCOOCH_2CH_2X$，X = I，Br，Cl（表6）

去保护

2-卤代乙酯已在不同条件下得到去保护，许多过程是通过亲核加成实现的。

1. Li^+或 Na^+Co(I)酞菁染料/MeOH, 0℃ ~20℃,40 分钟 ~60 小时, 60% ~ 98%收率。[1]
2. 电解: Co(I)酞菁染料, $LiClO_4$, EtOH, H_2O, −1.95 V, 95%收率。[2]
3. $NaS(CH_2)_2SNa/CH_3CN$,回流, 2 小时, 80% ~85% 收率。[3]
4. NaSeH/EtOH, 25℃, 1 h → 回流, 6 分钟, 92% ~99% 收率。[4,5]
5. $(NaS)_2CS/CR_3CN$, 回流, 1.5 h, 75% ~86%收率。[6]
6. Me_3SnLi/THF, 3 h → $Bu_4N^+ F^-$, 回流, 15 分钟, 78% ~86%收率。[7]
7. NaHTe, EtOH, 2 ~60 分钟, 80% ~92%收率。[8]
8. Na_2S, 40% ~68%收率。[9]
9. Li(钴酞菁染料)。[10]
10. 钴酞菁染料,$NaBH_4$。[11]
11. SmI_2, THF; 室温,2h, 88 −100%收率。[12] 当许多前述试剂无法得到明显的去保护时,发现该条件有效。

1. H. Eckert and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 681 (1976).
2. R. Scheffold and E. Amble, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 629 (1980).
3. T.-L. Ho, *Synthesis*, 510 (1975).
4. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **8**, 301 (1978).
5. Z.-Z. Huang and X.-J. Zhou, *Synthesis*, 633 (1990).
6. T.-L. Ho, *Synthesis*, 715 (1974).
7. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **8**, 359 (1978).
8. J. Chen and X. Zhou, *Synth. Commun.*, **17**, 161 (1987).
9. M. Joaquina, S. A. Amaral Trigo, and M. I. A. Oliveira Sartos, in *Peptides 1986*, D. Theodoropoulos, Ed., Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1987, p. 61.
10. P. Lemmen, K. M. Buchweitz, and R. Stumpf, *Chem. Phys. Lipids*, **53**, 65 (1990).
11. H. Eckert, *Z. Naturforch., B: Chem. Sci.*, **45**, 1715 (1990).
12. A. J. Pearson and K. Lee, *J. Org. Chem.*, **59**, 2257, 2304 (1994); *idem, ibid.*, **60**, 7153 (1995).

ω-氯烷基酯: $RCOO(CH_2)_nCl$

ω-氯烷基酯(n =4,5) 能被硫化钠去保护(回流,4 h, 58% ~85%收率)。反应过程为硫化物取代氯离子, 接着分子内发生羧基和巯基的置换。[1]

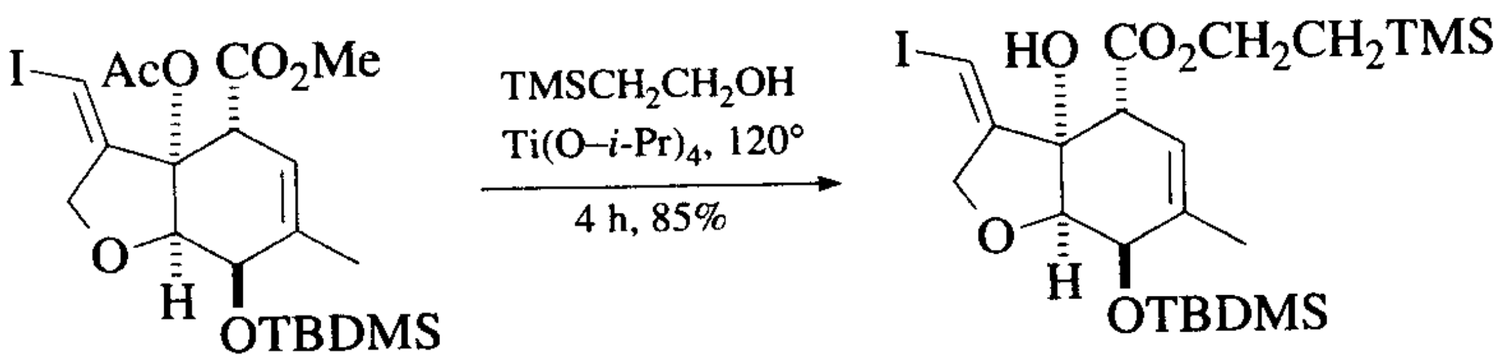
1. T.-L. Ho and C. M. Wong, *Synth. Commun.*, **4**, 307 (1974).

2-(三甲基硅基)乙酯(TMSE)：$RCO_2CH_2CH_2Si(CH_3)_3$

保护

1. $Me_3SiCH_2CH_2OH$, DCC, Pyr, CH_3CN, 0℃, 5－15 h, 66% ~97%收率。[1]
2. 来自酰氯:$Me_3SiCH_2CH_2OH$, Pyr, 25℃ 3 h。[2]
3. $Me_3SiCH_2CH_2OH$, Me_3SiCl, THF, 回流, 12～36 h。[3] 此酯交换反应对于其他酯的制备同样有效。
4. 来自酸酐:$Me_2AlOCH_2CH_2SiMe_3$, 苯, 加热, >85% 收率。[4]

5. $Me_3SiCH_2CH_2OH$, 2-氯-1-甲基吡啶碘化物, Et_3N. 90%收率。[5]
6. 来自甲酯:$Me_3SiCH_2CH_2OH$, Ti(O*i*-Pr)$_4$, 120℃, 4h, 85% 收率。[6]



7. $Me_3SiCH_2CH_2OH$. EDC, DMAP, Pyr.[7]
8. $Me_3SiCH_2CH_2OH$, DEAD, Ph_3P; THF, >75%收率。[8]

去保护

1. $Et_4N^+ F^-$或$Bu_4N^+ F^-$, DMF 或 DMSO, 20～30℃, 5～60 分钟,定量收率。[1,9]
2. DMF, $Bu_4N^+ Cl^-$, $KF \cdot 2H_2O$, 42% ~62% 收率。(底物=多肽)。[10]
3. TBAF, SiO_2, 100% 收率[7]或 TBAF, DMF, 20 分钟。[11]
4. TBAF, TsOH, THF 20℃。在敏感的伊维菌素(ivermecin)类似物中,其它条件会导致分解。[6]
5. 二氟三甲基硅酸三(二甲基氨基)锍盐(TAS－F), DMF, >76% 收率。[8]

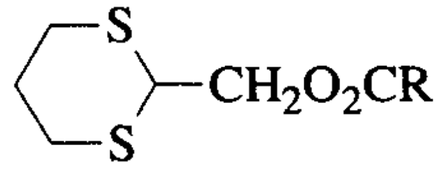
1. P. Sieber, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2711 (1977).
2. H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 3039 (1977).
3. M. A. Brook and T. H. Chan, *Synthesis*, 201 (1983).
4. E. Vedejs and S. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3030 (1984).
5. J. D. White and L. R. Jayasinghe, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2139 (1988).
6. J.-P. Férézou, M. Julia, Y. Li, L. W. Liu, and A. Pancrazi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **132**, 428 (1995).

7. A. M. Sefler, M. C. Kozlowski, T. Guo, and P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.*, **62**, 93 (1997).
8. W. R. Roush, D. S. Coffey, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11331 (1997).
9. P. Sieber, R. H. Andreatta, K. Eisler, B. Kamber, B. Riniker, and H. Rink, in *Peptides: Proceedings of the Fifth American Peptide Symposium*, M. Goodman and J. Meienhofer, Eds., Halsted Press, New York, 1977, pp. 543–545.
10. R. A. Forsch and A. Rosowsky, *J. Org. Chem.*, **49**, 1305 (1984).
11. C. K. Marlowe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 437 (1993).

2-甲硫基乙酯： $RCO_2CH_2CH_2SCH_3$

2-甲硫基乙酯通过羧酸和甲硫基乙醇或甲硫基乙酰氯反应制得（$MeSCH_2CH_2OH$，TsOH，苯，回流，55 h，55% 收率；$MeSCH_2CHCl$，Et_3N，65℃，12 h，50% ~70% 收率）。[1] 它可以通过氧化［H_2O_2，$(NH_4)_6Mo_7O_{24}$，丙酮，25℃，2h，80% ~95% 收率 → pH 10 ~ 11，25℃，12 ~ 24 h，85% ~95% 收率］，[2,3] 也可以通过烷基化再水解达到去保护的作用（MeI，70% ~95% 收率 → pH 10，5 ~ 10 分钟，70% ~95% 收率）。[1]

1. M. J. S. A. Amaral, G. C. Barrett, H. N. Rydon, and J. E. Willet, *J. Chem. Soc. C*, 807 (1966).
2. P. M. Hardy, H. N. Rydon, and R. C. Thompson, *Tetrahedron Lett.*, 2525 (1968).
3. S. Inoue, K. Okada, H. Tanino, K. Hashizume, and H. Kakoi, *Tetrahedron*, **50**, 2729 (1994).

1,3-二硫元环-2-甲基酯（Dim）： 

Dim 酯被开发用于肽合成时的羧基保护。它通过氨基酸甲酯和 2-（羟甲基）-1,3-二噻烷、Al（*i*-PrO）$_3$进行酯交换而制得（回流，4h，75℃，12 torr，75% 收率）。它可以通过氧化除去［H_2O_2，$(NH_4)_2MoO_4$；pH 8，H_2O，60 分钟，83% 收率］。既然它要通过氧化才能除去，所以它不适用像半胱氨酸和蛋氨酸那样含硫的氨基酸。它对其他容易被氧化的氨基酸（例如，酪氨酸和色氨酸）的适用性也是有问题的。Dim 酯对 CF_3CO_2H 和盐酸/醚稳定。[1,2]

1. H. Kunz and H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 62 (1983).
2. H. Waldmann and H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **53**, 4172 (1988).

2-（对硝基苯基亚磺酰基）乙酯： $RCO_2CH_2CH_2SC_6H_4-p\text{-}NO_2$

该酯与 2-甲硫基乙酯相似，它通过乙硫醇制备并通过氧化去保护。［H_2O_2，$(NH_4)_2Mo_7O_{24}$］。[1]

1. M. J. S. A. Amaral, *J. Chem. Soc. C*, 2495 (1969).

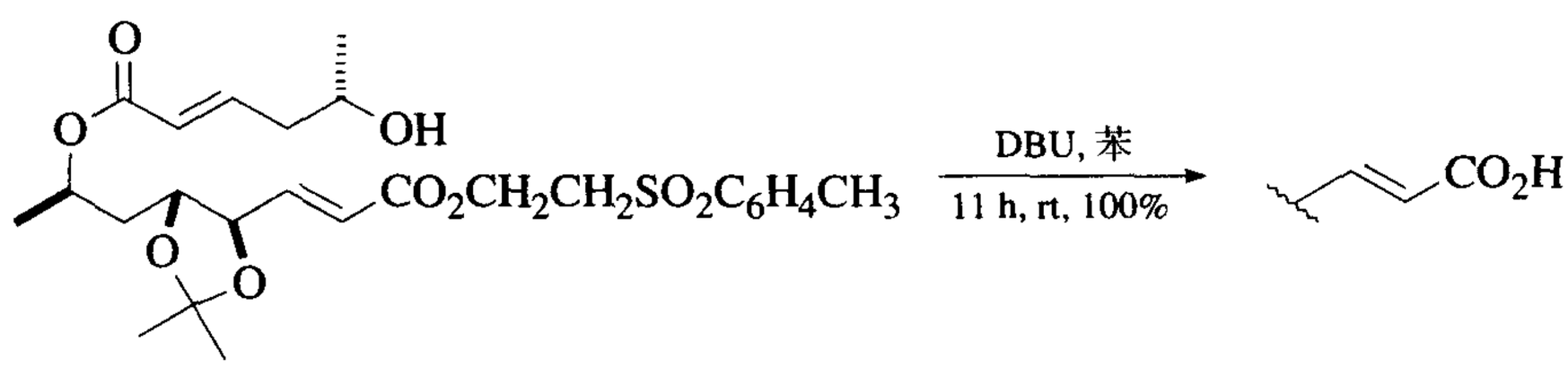
2-(对甲苯磺酰)(Tse)基乙酯： $RCO_2CH_2CH_2SO_2C_6H_4-p-CH_3$(表6)

保护

1. $TsCH_2CH_2OH$, DCC, Pyr, 0℃, 1 h →20℃, 16 h, 70% ~90% 收率。[1]

去保护

1. Na_2CO_3, 二噁烷, H_2O, 20℃, 2h, 95%收率。[1]
2. 1M NaOH, 二噁烷, H_2O, 20℃, 3 分钟, 60% ~95%收率。[1]
3. KCN, 二噁烷, H_2O, 20℃, 2.5 h, 60% ~85%收率。[1]
4. DBN, 苯, 25℃, 定量进行。[2]
5. DBU, 苯, 11h, 100%收率。[3]



6. $Bu_4N^+F^-$, THF, 0℃, 1 h, 52% ~95% 收率。[4] 以叔丁基二甲基硅醚被保护的伯醇在这些条件下去保护,但同样被保护的仲醇是稳定的。

1. A. W. Miller and C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. C*, 2612 (1968).
2. E. W. Colvin, T. A. Purcell, and R. A. Raphael, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1031 (1972).
3. H. Tsutsui and O. Mitsunobo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2163 (1984).
4. H. Tsutsui, M. Muto, K. Motoyoshi, and O. Mitsunobo, *Chem. Lett.*, 1595 (1987).

2-(2′-吡啶)乙酯(Pet)： $RCO_2CH_2CH_2-2-C_5H_4N$

保护

1. DCC, HOBt, $HOCH_2CH_2-2-C_5H_4N$, 0℃ → 室温, CH_2Cl_2或 DMF, 过夜, 50% ~92%收率。[1,2]
2. DCC, DMAP, $HOCH_2CH_2-2-C_5H_4N$, CH_2Cl_2, 61% ~92% 收率。[3]
3. 相应的2-(4′-吡啶)乙酯也通过酰氯和醇制备得到。[4]

去保护

1. MeI, CH_3CN; 吗啉或二乙胺, 甲醇, 76% ~95% 收率。[3] 这些条件也能使 4′-吡啶衍生物去保护。[4]

Pet 酯对用于除去 BOC 和叔丁酯基团的酸性条件、用于除去 Fmoc 和 Fm 基团的碱性条件以及氢解都是稳定的。它不被推荐用于含有蛋氨酸和组氨酸的肽中,因为它们易受碘甲烷烷基化的影响。

1. H. Kessler, G. Becker, H. Kogler, and M. Wolff, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3971 (1984).
2. H. Kessler, G. Becker, H. Kogler, J. Friesse, and R. Kerssebaum, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **28**, 342 (1986).
3. H. Kunz and M. Kneip, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 716 (1984).
4. A. R. Katritsky, G. R. Khan, and O. A. Schwarz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1223 (1984).

2-(对甲氧苯基)乙酯: p-$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2O_2CR$

该酯的形成是用标准的 DCC 偶合条件(DMAP, THF, 28% ~93%)。该酯用 1% TFA[1] 或 CH_2Cl_2 中的二氯醋酸通过 DDQ 就能去保护(回流, CH_2Cl_2, H_2O, 5 ~15h, 47% ~92% 收率)。[2] 氢解(Pd/C, EtOAc, MeOH) 用 23 小时消除该酯, 而在同样条件下消除苯基酯只要 10 分钟。[1]

1. M. S. Bernatowicz, H.-G. Chao, and G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1651 (1994).
2. S.-E. Yoo, H. R. Kim, and K. Y. Yi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5913 (1990).

2-(二苯膦基)乙酯(Dppe): $(C_6H_5)_2PCH_2CH_2O_2CR$

Dppe 基团开发用于肽合成中羧基的保护。它由 N-保护的氨基酸和醇(DCC, DMAP, 3 ~12 h, 0℃,室温)反应制得。它和 MeI 发生季胺化反应,然后再用氟离子和 K_2CO_3. 处理就能最大程度有效地去保护。该酯对 HBr/AcOH, $BF_3 \cdot Et_2O$ 和 CF_3CO_2H 稳定。[1]

1. D. Chantreux, J.-P. Gamet, R. Jacquier, and J. Verducci, *Tetrahedron*, **40**, 3087 (1984).

1-甲基-1-苯基乙酯(Cumyl): $RCO_2C(CH_3)_2C_6H_5$

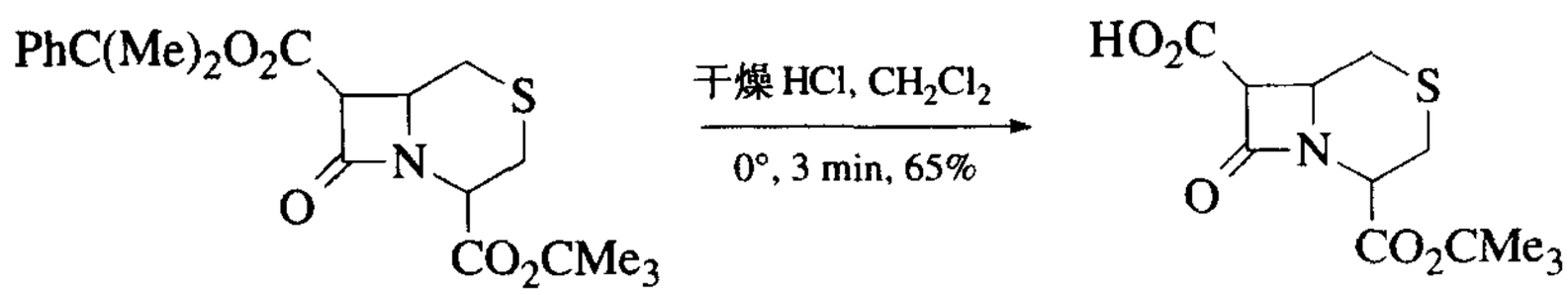
保护

1. $C_6H_5(CH_3)_2OC(=NH)CCl_3$, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 环己烷, 82% 收率。[1,2]

去保护

1. TFA/CH_2Cl_2, 室温, 15 分钟, 86% 收率。BOC 和 t-BuO 是稳定的。[1]

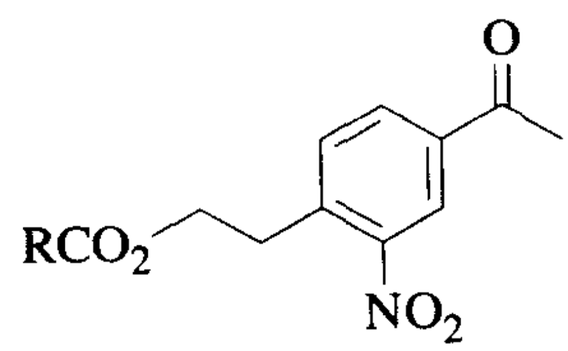
2.

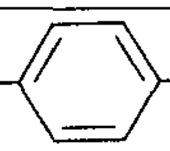
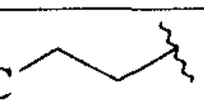
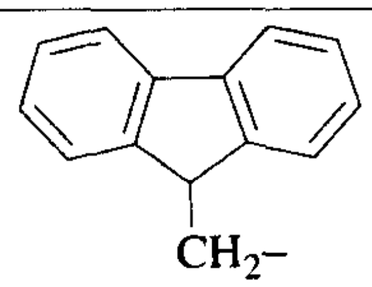
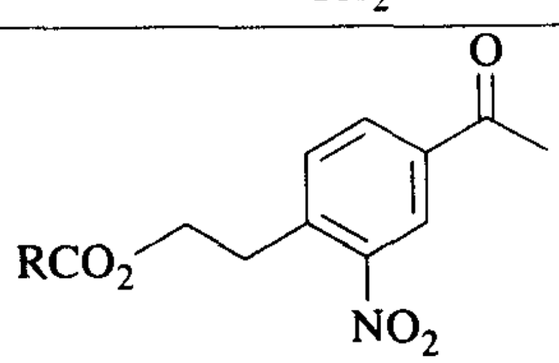
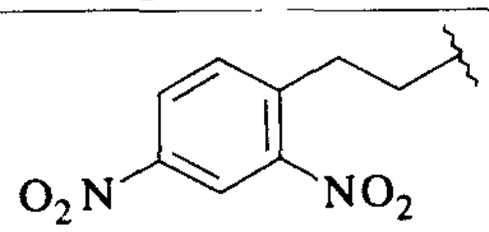


注意该异丙苯基酯在有叔丁基酯和β-内酰胺存在时可以有选择地去保护。[3]

1. C. Yue, J. Thierry, and P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 323 (1993).
2. J. Thierry, C. Yue, and P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1557 (1998).
3. D. M. Brunwin and G. Lowe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1321 (1973).

2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)(Anpe)乙酯:



天冬氨酸-β-羧基保护基团的相对不稳定性		
羧基保护基团	缩写	去保护时间
O_2N—  —CH_2CH_2–	Npe	1.5-2 小时
NC 	Cne	45 分钟
	Fm	<5 分钟
	Anpe	<5 分钟
$O_2NCH_2CH_2$ –	Ne	a
	Dnpe	a

a. 因为缺乏稳定性未制备.

该酯被设计成对碱不稳定的保护基团。天冬氨酸的单保护作用利用既定的DCC/DMAP 获得。用 0.1*M* TBAF 可促进去保护。其他对碱不稳定的天冬氨酸上 β-羧基酯对于 0.1*M* TBAFA 的相对不稳定性的比较可见上表。[1]

1. J. Robles, E. Pedroso, and A. Grandas, *Synthesis*, 1261 (1993).

2-氰基乙酯： $NCCH_2CH_2O_2CR$

保护

$HOCH_2CH_2CN$, DCC, DMAP; CH_2Cl_2, 86% ~97% 收率。[1]

去保护

1. TBAF, DMF/THF, 64% ~100% 收率。有 TMSE 和苄酯及醋酸酯存在时实现去保护。[1]
2. K_2CO_3, MeOH, H_2O。[2] 醋酸酯和大多数其他的简单酯在此条件下去保护。
3. Na_2S, MeOH, 67% ~91% 收率。[3]

1. Y. Kita, H. Maeda, F. Takahashi, S. Fukui, T. Ogawa, and K. Hatayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 147 (1994).
2. P. K. Misra, S. A. N. Hashmi, W. Haq, and S. B. Katti, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3569 (1989).
3. T. Ogawa, K. Hatayama, H. Maeda, and Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1579 (1994).

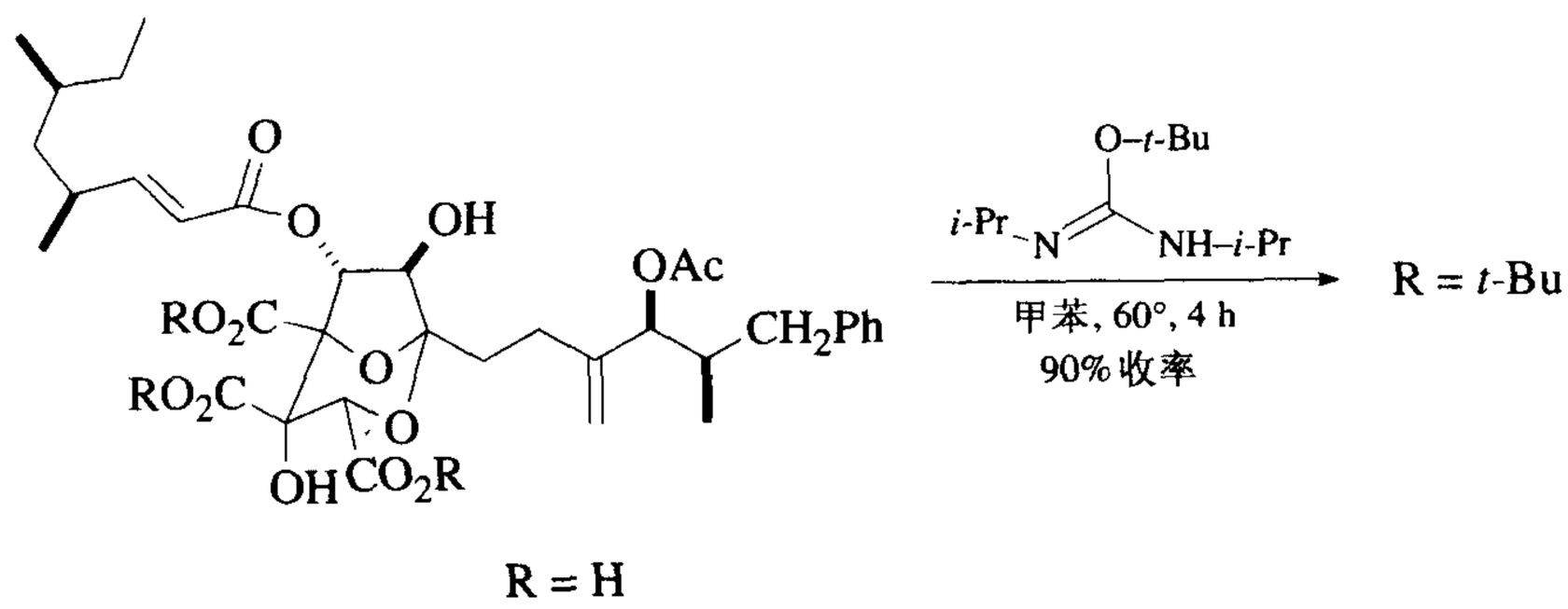
叔丁基酯： $RCOC(CH_3)_3$（表 6）

保护

相对而言，叔丁基酯是一种有位阻的酯，下列许多形成保护的方法中应该而且也确实对其他有位阻的酯的合成有相同的效果。相应的 1-和 2-金刚烷酯已经用于天冬氨酸[1] 和其他氨基酸的保护（1-AdOH, 甲苯, 硫酸二甲酯, cat. TsOH, 70% ~80% 收率）。[2]

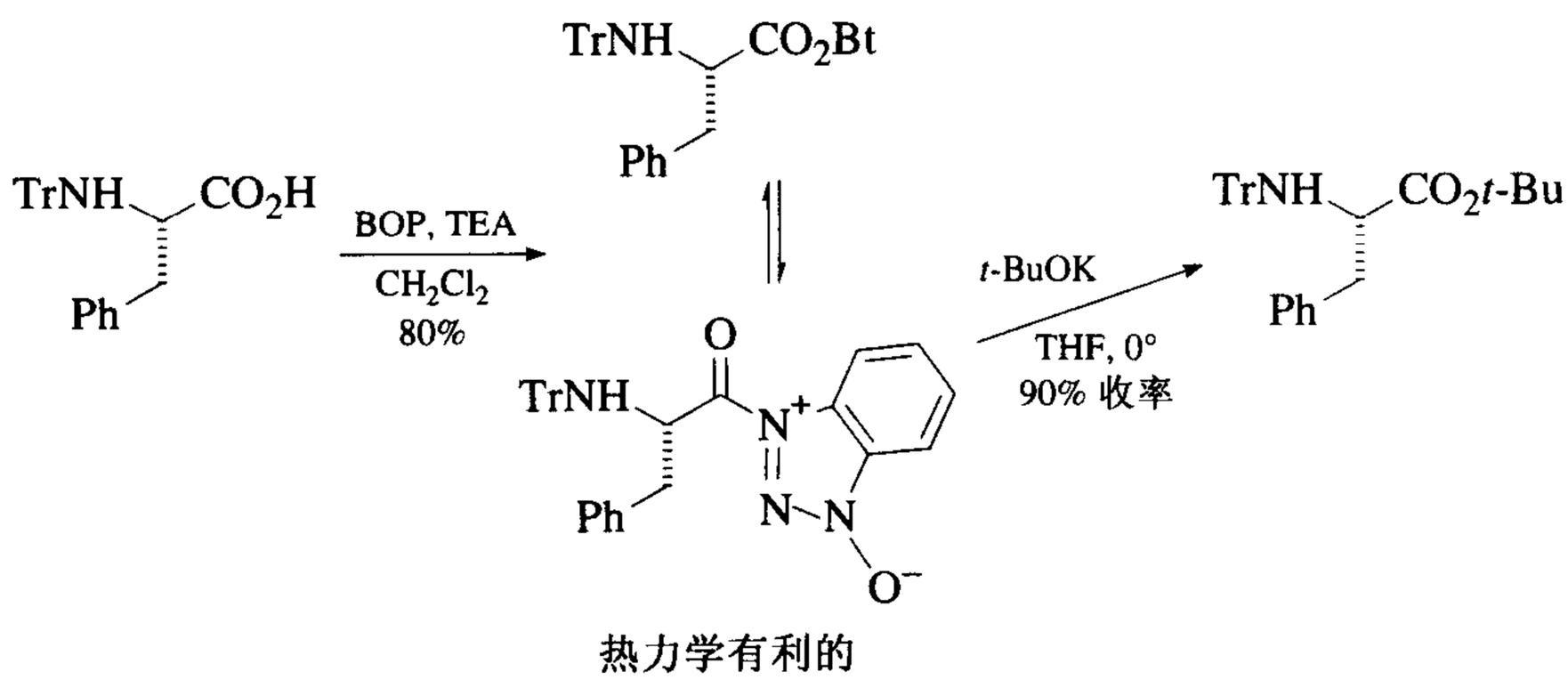
1. 异丁烯, 浓 H_2SO_4, Et_2O, 25℃, 2 ~24 h, 50% ~60% 收率。[3] 该法用于脂肪酸、氨基酸[4,5]和青霉素类叔丁基酯的制备。[6]
2. 异丁烯, CH_2Cl_2, $H_3PO_4(P_2O_5)$, $BF_3 \cdot Et_2O$, −78℃, 2 h, →0℃, 24 h。[7]

3. $(COCl)_2$，苯，DMF，7℃～10℃，45 分钟；*t*-BuOH，Et_3N，CH_2Cl_2，0℃，3 h，75% 收率。[8]
4. 来自芳酰氯：*t*-BuOLi，25℃，15 h，79% ～82% 收率。[9]
5. 2,4,6-$Cl_3C_6H_2COCl$，Et_3N，THF；*t*-BuOH，DMAP，苯，25℃，20 分钟 90% 收率。[10]
6. *t*-BuOH，Pyr，$(Me_2N)(Cl)C=N^+Me_2Cl^-$，77% 收率。[11] 该方法对制备其他酯同样有效。
7. $(Im)_2CO$（N,N′－羰基二咪唑），*t*-BuOH，DBU，54% ～91% 收率。[12]
8. Bu_3PI_3，Et_2O，HMPA；*t*-BuOH，73% 收率。[13]
9. *t*-BuOH，EDCl（EDCl＝1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]碳二亚胺盐酸盐），DMAP，CH_2Cl_2，88% 收率。[14] Cbz-脯氨酸保护时无外消旋发生。
10. *i*-PrN＝C(O*t*-Bu)NH－*i*-Pr，甲苯，60℃，4 h，90% 收率。[15]



11. $Cl_3C(t\text{-}BuO)C=NH$，$BF_3\cdot Et_2O$，CH_2Cl_2，环己烷，70% ～92% 收率。[16] 此试剂同样将醇转化成叔丁基醚。
12. $(t\text{-}BuO)_2CHNMe_2$，甲苯，80℃，30 分钟，82% 收率。[17, 18]
13. 来自酰氯：*t*-BuOH，AgCN，苯，20℃～80℃，60% ～100% 收率。[19] 氧化铝同样会以 79% ～96% 的收率促进酰氯转化成叔丁基酯。[20]
14. 2-Cl-3,5-$(NO_2)_2C_5H_2N$，Pyr，室温 → 115℃，*t*-BuOH。[21] 其他酯也可以通过此方法有效制得。
15. *t*-BuOCOF，Et_3N，DMAP，CH_2Cl_2，*t*-BuOH，室温，82% ～96% 收率。[22]
16. $(BOC)_2O$，*t*-BuOH 或 THF，DMAP，99% 收率。此方法对于制备烯丙基、甲基、乙基、和苄基酯同样有效。[23]
17. *t*-BuBr，K_2CO_3，BTEAC，DMAC，55℃，72% ～100% 收率。[24]
18. 通过甲酯和 *t*-BuOH 及磺酰化的 SiO_2进行酯交换反应。[25]

19.



Ref. 26

去保护

叔丁基酯对氨、联氨和弱碱水解稳定；它们通过中等强度的酸性水解而去保护，注意必须去除所产生的叔丁基正离子以避免副反应的发生。

1. HCO_2H，20℃，3 h。[27]
2. CF_3COOH，CH_2Cl_2，25℃，1 h。[28] 加入 Et_3SiH 对于可以提高去保护步骤可以提高收率，超过用一般的离子清除剂获得的效果。[29]
3. AcOR，HBr，10℃，10 分钟，70% 收率。[4] 氨基酸上的邻苯二甲酰或三氟乙酰基团对这些条件稳定；苄氧羰基(Cbz)或叔丁氧羰基(BOC) 被去保护。
4. HCl，AcOH，CH_2Cl_2，5℃，2 h，叔丁基醚和 Fmoc 基团不会受影响。[30]
5. TsOH，苯，回流，30 分钟，76% 收率。[4] 对于需要将 α,β-不饱和酮转化成二氧戊环的条件($HOCH_2CH_2OH$，TsOH，苯，回流)，叔丁基酯是稳定的。[31]
6. KOH，18-冠-6，甲苯，100℃，5 h，94% 收率。[32] 这些条件用于从芳香酯中去保护叔丁基酯；对于多功能官底物应用这个条件或许太剧烈了。
7. 190～200℃，15 分钟，100% 收率。[33] 在酸催化的去保护中导致苯酚部分去苄基作用时发现在喹啉中热解相当有利。[34] 热分解条件同样也能用于从胺中去保护 BOC 基团。
8. 儿茶酚溴化硼。[35] 乙酯不会受这一试剂影响，但它确实能去保护其他基团，参见甲氧基甲醚(MOM)部分。
9. TMSOTf，TEA，53%～90% 收率。叔丁基酯选择叔丁基醚优先去保护。[36]
10. MgI_2，甲苯，46～111℃，1～3 天，41%～96% 收率。[37]

11. Thermitase, pH 7.5, 45℃, 20% DMF; 70% ~89%收率。[38]
12. 猪肝酯酶。[39]
13. LiI, EtOAc, 回流。[40]
14. $TiCl_4$, CH_2Cl_2, −10℃ 到 0℃, 54% ~91%收率。这些条件的开发可用于头孢菌素叔丁基酯。[41]

1. Y. Okada and S. Iguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2129 (1988).
2. S. M. Iossifidou and C. C. Froussios, *Synthesis*, 1355 (1996).
3. A. L. McCloskey, G. S. Fonken, R. W. Kluiber, and W. S. Johnson, *Org. Synth., Collect. Vol. IV*, 261 (1963).
4. G. W. Anderson and F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3359 (1960).
5. R. M. Valerio, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Synthesis*, 786 (1988).
6. R. J. Stedman, *J. Med. Chem.*, **9**, 444 (1966).
7. C.-Q. Han, D. DiTullio, Y.-F. Wang, and C. J. Sih, *J. Org. Chem.*, **51**, 1253 (1986).
8. C. F. Murphy and R. E. Koehler, *J. Org. Chem.*, **35**, 2429 (1970).
9. G. P. Crowther, E. M. Kaiser, R. A. Woodruff, and C. R. Hauser, *Org. Synth., Collect. Vol. VI*, 259 (1988).
10. J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979).
11. T. Fujisawa, T. Mori, K. Fukumoto, and T. Sato, *Chem. Lett.*, 1891 (1982).
12. S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aona, and M. Okamoto, *Synthesis*, 833 (1982).
13. R. K. Haynes and M. Holden, *Aust. J. Chem.*, **35**, 517 (1982).
14. M. K. Dhaon, R. K. Olsen, and K. Ramasamy, *J. Org. Chem.*, **47**, 1962 (1982).
15. R. M. Burk, G. D. Berger, R. L. Bugianesi, N. N. Girotra, W. H. Parsons, and M. M. Ponpipom, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 975 (1993).
16. A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, and J. M. Kirk, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2483 (1988).
17. U. Widmer, *Synthesis*, 135 (1983).
18. J. Deng, Y. Hamada, and T. Shioiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7824 (1995).
19. S. Takimoto, J. Inanaga, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2335 (1976).
20. K. Nagasawa, S. Yoshitake, T. Amiya, and K. Ito, *Synth. Commun.*, **20**, 2033 (1990); K. Nagasawa, K. Ohhashi, A. Yamashita, and K. Ito, *Chem. Lett.*, 209 (1994).
21. S. Takimoto, N. Abe, Y. Kodera, and H. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 639 (1983).
22. A. Loffet, N. Galeotti, P. Jouin, and B. Castro, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6859 (1989).
23. K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S.-i. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayanagi, and Y. Harigaya, *Synthesis*, 1063 (1994).
24. P. Chevallet, P. Garrouste, B. Malawska, and J. Martinez, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7409 (1993).
25. S. P. Chavan, P. K. Zubaidha, S. W. Dantale, A. Keshavaraja, A. V. Ramaswamy, and T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 233 (1996).

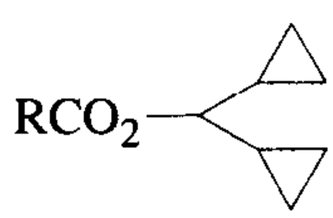
26. K. M. Sliedregt, A. Schouten, J. Kroon, and R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4237 (1996).
27. S. Chandrasekaran, A. F. Kluge, and J. A. Edwards, *J. Org. Chem.*, **42**, 3972 (1977).
28. D. B. Bryan, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffman, and J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2353 (1977).
29. A. Mehta, R. Jaouhari, T. J. Benson, and K. T. Douglas, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5441 (1992).
30. G. M. Makara and G. R. Marshall, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5069 (1997).
31. A. Martel, T. W. Doyle, and B.-Y. Luh, *Can. J. Chem.*, **57**, 614 (1979).
32. C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 7017 (1967).
33. L. H. Klemm, E. P. Antoniades, and D. C. Lind, *J. Org. Chem.*, **27**, 519 (1962).
34. J. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, and H. Hu, *J. Org. Chem.*, **61**, 4572 (1996).
35. R. K. Boeckman, Jr., and J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1411 (1985).
36. A. Trzeciak and W. Bannwarth, *Synthesis*, 1433 (1996).
37. A. G. Martinez, J. O. Bardina, G. H. del Veccio, M. Hanack, and L. R. Subramanian, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5931 (1991).
38. M. Schultz, P. Hermann, and H. Kunz, *Synlett*, 37 (1992).
39. K. A. Stein and P. L. Toogood, *J. Org. Chem.*, **60**, 8110 (1995).
40. J. W. Fisher and K. L. Trinkle, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2505 (1994).
41. M. Valencic, T. van der Does, and E. de Vroom, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1625 (1998).

3-甲基-3-戊基酯（Mpe）：$(C_2H_5)_2CCH_3O_2CR$

该叔酯的开发用于减少在 Fmoc 类型的肽合成中天冬酰亚胺和哌啶酐的形成，这是通过增加羧基周围空间的立体障碍达到此目的的。在叔丁基酯上可以达到双重效果。从酰氯和醇合成的 Mpe 酯能够在与用于叔丁基酯的相似条件下去保护。[1]

1. A. Karlström and A. Undén, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4243 (1996).

二环丙基甲酯（Dcmp）：



Dcmp 基团可以在 CH_2Cl_2 中在叔丁基或 N-三苯甲基存在下用 1% 的 TFA 所消除。[1]

1. L. A. Carpino, H.-G. Chao, S. Ghassemi, E. M. E. Mansour, C. Riemer, R. Warrass, D. Sadat-Aalaee, G. A. Truran, H. Imazumi, A. El-Faham, D. Ionescu, M. Ismail, T. L. Kowaleski , C. H. Han, H. Wenschuh, M. Beyermann, M. Bienert, H. Shroff, F. Albericio, S. A. Triolo, N. A. Sole, and S. A. Kates, *J. Org. Chem.*, **60**, 7718 (1995).

2,4-二甲基-3-戊基酯（DMP）：$(i\text{-Pr})_2CHO_2CR$

保护

1. 2,4-二甲基-3-戊醇，DCC，DMAP，CH_2Cl_2，4h。该基团的开发用于在肽合成中为保护天冬氨酸而使用环己醇的改进替代。[1]

去保护

用酸可有效去保护。下表比较了43℃、在TFA/苄醇中Bn和环基酯的酸解速率。DMP基团在Fmoc类型的肽合成中可减少天冬酰胺的保护。

保护基	$t_{1/2}$(h)
Bn	6
DMP	40
cHex	500

1. A. H. Karlström and A. E. Unden, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3909 (1995).

环戊酯：$RCO_2-c\text{-}C_5H_9$

环己酯：$RCO_2-c\text{-}C_6H_{11}$

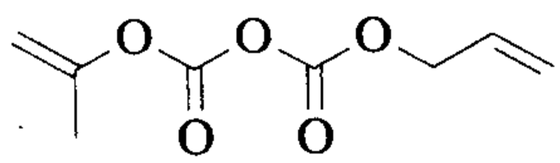
在酸性或碱性反应时，为使天冬酰亚胺的形成最小化就要用环烷基酯来保护天冬酰肽中的β-COOH基。[1] 天冬酰亚胺的形成在以下这些情况的生成为：在TFA中2%～3%（20h，25℃），在HF中：5%～7%，在TfOH（在TFA中的茴香硫醚）1.5%～4%。环烷基酯同时对Et_3N稳定，然而苄基酯在用Et_3N处理时会导致25%的天冬酰亚胺生成。环烷基酯对三氟乙酸稳定，但容易用HF或TfOH去裂解。[2~4]

1. For an improved synthesis of cyclohexyl aspartate, see G. K. Toth and B. Penke, *Synthesis*, 361 (1992).
2. J. Blake, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **13**, 418 (1979).
3. J. P. Tam, T.-W. Wong, M. W. Riemen, F.-S. Tjoeng, and R. B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.*, 4033 (1979).
4. N. Fujii, M. Nomizu, S. Futaki, A. Otaka, S. Funakoshi, K. Akaji, K. Watanabe, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 864 (1986).

烯丙基酯：$RCO_2CH_2CH=CH_2$

在复杂分子合成中利用不同的烯丙基保护基团已有综述。[1]

保护

1. 烯丙基溴，氯化季胺盐 336，$NaHCO_3$，CH_2Cl_2，83% 收率。[2] *Z*-丝氨酸的羧酸基团（*Z* = Cbz = 苄基氧羰基）被选择性酯化而不对醇有影响。
2. $R'R''C=CHCH_2OH$，NaH，THF，1～3 天，80%～95% 收率。[3] 在这些条件下，一个甲酯被交换成一个烯丙基酯。
3. 烯丙基溴，Cs_2CO_3，DMF，84% 收率。[4]
4. 烯丙醇，TsOH，苯，—H_2O。[5] 这些条件用于制备氨基酸的酯。
5. 通过乙酯的酯交换反应：烯丙醇，DBU，LiBr，0℃，12 h，>54% 收率。[6]
6. 烯丙基 OCO_2CO_2 烯丙基，THF，DMAP。[7]
7.  DMAP，81%～100% 收率。[8]
8. 烯丙基 $OC=NH(CCl_3)$，$BF_3\cdot Et_2O$，CH_2Cl_2，环己烷，67%～96% 收率。[9]
9. 乙烯基重氮甲烷，CH_2Cl_2，80%～92% 收率。[10]
10. 通过从 Oppolzer 1,8-萘磺酸内酰胺的交换法：烯丙基醇，$Ti(OH)_4$，67%～95% 收率。[11]

去保护

1. $PdO(Ac)_2$，2-甲基己酸钠，Ph_3P，丙酮。[12] 亚磷酸三乙基酯也能作为钯的配体。[13]
2. $(Ph_3P)_3RhCl$ 或 $Pd(Ph_3P)_4$，70℃，EtOH，H_2O，91% 收率。[14]
3. $Pd(Ph_3P)_4$，吡咯烷，0℃，5～15 分钟，CH_3CN，70%～90% 收率。[15] 在此过程中吗啉被用于烯丙基的清除剂。[2~4] 烯丙基胺并不受这些条件的影响。[16]
4. $PdCl_2(Ph_3P)_2$，二甲基环己二酮，THF，95% 收率。[17] 此方法对于从醇和胺中除去烯丙氧羰基基团也同样有效。
5. $Pd(Ph_3P)4$，2-乙基己酸[18]或巴比土酸（THF，3h，93% 收率）。[19] 三丁基锡烷可作为烯丙基的清除剂。[21]
6. Me_2CuLi，Et_2O，0℃，1 h；H_3O^+，75%～85% 收率。[21]
7. $PhSiH_3$，$Pd(Ph_3P)_4$，CH_2CL_2，74%～100% 收率。[22] $CF_3CON(SiMe_3)CH_3$ 也用于从烯丙氧羰基和烯丙基醚保护的衍生物中清除烯丙基。
8. $Pd(Ph_3P)_4$，$BnONH_2$，CH_2Cl_2，80% 收率。[23]
9. $Pd(OAc)_2$，Ph_3P，TEA，HCO_2H，二氧六环，96% 收率。[24,25]
10. 木瓜蛋白酶，DTT，DMF。[26]

11. $TiCl_4$, Mg－Hg, THF, 40% ~70% 收率。[27] 苄基酯醇同样去保护。
12. $Pd(Ph_3P)_4$, RSO_2Na, CH_2Cl_2或 THF/MeOH, 70% ~99% 收率。这些条件显示出比使用2-乙基己酸钠更好。甲代烯丙基、烯丙基、2-丁烯基和肉桂基醚, Alloc 基, 及烯丙基胺都能够用此法有效去保护。[28]

2-甲基烯丙基酯: $CH_2=C(CH_3)CH_2O_2CR$

通过在 90% 的甲酸中回流,使甲基烯丙基去保护,收率 80% ~95%。肉桂基和 2-丁烯基同样去保护。[29]

2-甲基-3-丁烯-2-基酯: $CH_2=CHC(CH_3)_2O_2CR$

该酯用 $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, Et_3N/HCO_2H, 室温, 30 分钟去保护。[30]

3-甲基-2-丁烯基(Prenyl)酯: $(CH_3)_2C=CHCH_2O_2CR$

去保护

1. I_2在环己烷中,室温, 75% ~97% 收率。[31]
2. $Pd(OAc)_2$, TPPTS, CH_3CN, H_2O, 75 分钟, 100% 收率。有这些酯存在时, Alloc 基很容易释放。[32]

3-丁烯基酯: $CH_2=CHCH_2CH_2O_2CR$

该酯从酸生成($COCl_2$, 甲苯; 然后 $CH_2=CHCH_2CH_2OH$, 丙酮, 从 -78° 升温至室温, 70% ~94% 收率)。通过臭氧分解和用 Et_3N 或 DBU 处理来去保护(79% ~99% 收率)。该酯适用于易烯醇化和对碱敏感的羧酸的保护。[33]

4-(三甲基硅基)-2-丁烯基酯: $RCO_2CH_2CH=CHCH_2Si(CH_3)_3$

该酯用常规过程保护而且容易在 CH_2Cl_2中用 $Pd(Ph_3P)_4$去保护,被保护成的 4-(三甲基硅基)-2-丁烯某基酯很容易用水、醇或在硅胶色谱上分解(73% ~98% 收率)。胺可以用相应的氨基甲酸酯保护。[34]

肉桂基酯: $RCO_2CH_2CH=CHC_6H_5$(表 6)

肉桂基酯从活化的羧酸衍生物和肉桂醇或在 H－Beta 沸石下(甲苯, 回流, 8 h, 59% ~96% 收率)和肉桂醇进行酯交换反应制备得到。[35] 在近乎中性条件下去保护[$Hg(OAc)_2$, MeOH, 23℃, 2 ~4h, KSCN, H_2O, 23℃, 12 ~16 h, 90% 收率][36] 或用硫酸化的 SnO_2, 甲苯, 苯甲醚, 回流处理。[37] 后面的条件对于 2-丁烯基和 3-甲基-2-丁-烯基酯同样可去保护。

α-甲基肉桂基酯（MEC）： $RCO_2CH(CH_3)CH=CHC_6H_5$

保护

1. $PhCH=CHCH(CH_3)OH$, DCC, DMAP, THF 98% 收率。[38]
2. 从酰氯：$PhCH=CHCH(CH_3)OH$, Pyr, DMAP, 75% ~88% 收率。[38]

去保护

$Me_2Sn(SMe)_2$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $PhCH_3$, 0℃, 3 ~24 小时；AcOH, 75% ~100% 收率。[33~38] 在 1M/NaOH – DMSO（1:1）水溶液中，乙酯在 MEC 酯存在下可发生水解。MEC 酯在乙基、苄基、肉桂基丁酯及醋酸酯、TBDMS 及 MEM 基团等共存时都能去保护。

1. F. Guibé, *Tetrahedron*, **54**, 2967–3041 (1998).
2. S. Friedrich-Bochnitschek, H. Waldmann, and H. Kunz, *J. Org. Chem.*, **54**, 751 (1989).
3. N. Engel, B. Kübel, and W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 394 (1977).
4. H. Kunz, H. Waldmann, and C. Unverzagt, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **26**, 493 (1985).
5. H. Waldmann and H. Kunz, *Liebigs Ann. Chem.*, 1712 (1983).
6. M. J. I. Andrews and A. B. Tabor, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3063 (1997); D. Seebach, A. Thaler, D. Blaser, and S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1102 (1991).
7. K. Takeda, A. Akiyama, H. Nakamura, S.-i. Takizawa, Y. Mizuno, H. Takayamagi, and Y. Harigaya, *Synthesis*, 1063 (1994).
8. K. Takeda, A. Akiyama, Y. Konda, H. Takayanagi, and Y. Harigaya, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 113 (1995).
9. G. Kokotos and A. Chiou, *Synthesis*, 168 (1997).
10. S. T. Waddell and G. M. Santorelli, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1971 (1996).
11. W. Oppolzer and P. Lienard, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 2572 (1992).
12. L. N. Jungheim, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1889 (1989).
13. M. Seki, K. Kondo, T. Kuroda, T. Yamanaka, and T. Iwasaki, *Synlett*, 609 (1995).
14. H. Kunz and H. Waldmann, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 618 (1985).
15. R. Deziel, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4371 (1987).
16. J. E. Bardaji, J. L. Torres, N. Xaus, P. Clapés, X. Jorba, B. G. de la Torre, and G. Valencia, *Synthesis*, 531 (1990).
17. H. X. Zhang, F. Guibé, and G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 623 (1988).
18. P. D. Jeffrey and S. W. McCombie, *J. Org. Chem.*, **47**, 587 (1982).
19. H. Kunz and J. März, *Synlett*, 591 (1992).
20. B. G. de la Torre, J. L. Torres, E. Bardají, P. Clapés, N. Xaus, X. Jorba, S. Calvet, F. Albericio, and G. Valencia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 965 (1990).
21. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **8**, 15 (1978).

22. M. Dessolin, M.-G. Guillerez, N. Thieriet, F. Guibé, and A. Loffet, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5741 (1995).
23. B. T. Lotz and M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **58**, 618 (1993).
24. G. Casy, A. G. Sutherland, R. J. K. Taylor, and R. G. Urben, *Synthesis*, 767 (1989).
25. E. J. Corey and S. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6969 (1993).
26. N. Xaus, P. Clapés, E. Bardají, J. L. Torres, X. Jorba, J. Mata, and G. Valencia, *Tetrahedron*, **45**, 7421 (1989).
27. K. Satyanarayana, N. Chidambaram, and S. Chandrasekaran, *Synth. Commun.*, **19**, 2159 (1989).
28. M. Honda, H. Morita, and I. Nagakura, *J. Org. Chem.*, **62**, 8932 (1997).
29. C. R. Schmid, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 757 (1992).
30. M. Yamaguchi, T. Okuma, A. Horiguchi, C. Ikeura, and T. Minami, *J. Org. Chem.*, **57**, 1647 (1992).
31. J. Cossy, A. Albouy, M. Scheloske, and D. G. Pardo, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1539 (1994).
32. S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Pourcelot, J. P. Genét, and J-M. Bernard, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8783 (1994).
33. A. G. M. Barrett, S. A. Lebold, and X.-an Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7317 (1989).
34. H. Mastalerz, *J. Org. Chem.*, **49**, 4092 (1984).
35. B. S. Balaji, M. Sasidharan, R. Kumar, and B. Chandra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 707 (1996).
36. E. J. Corey and M. A. Tius, *Tetrahedron Lett.*, 2081 (1977).
37. S. P. Chavan, P. K. Zubaidha, S. W. Dantale, A. Keshavaraja, A. V. Ramaswamy, and T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 237 (1996).
38. T. Sato, J. Otera, and H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2959 (1989).

炔丙基(丙-2-炔)酯：$HC{\equiv}CCH_2O_2CR$

去保护

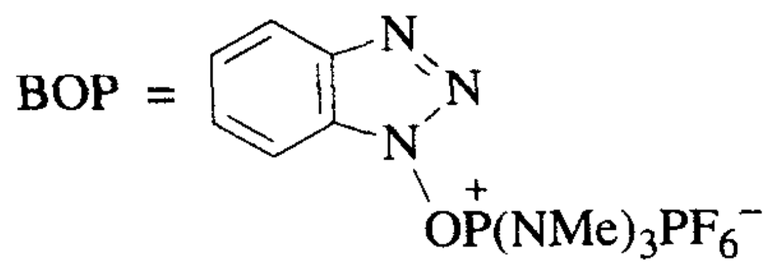
1. 苄基三乙基胺四硫钼酸盐在 CH_3CN 中，收率 61% ~97% 。去保护方法和苄基、烯丙基、醋酸、叔丁基等的酯一样。[1]
2. $Pd(Ph_3P)_2Cl$ (Bu_3SnH, 苯)[2]或羰基钴。[3] 钯法去保护的结果和对烯丙基酯、炔丙基磷酸酯、炔丙基氨基甲酸酯的处理一样。
3. SmI_2。[4,5]
4. 氢解。[6]
5. 电解，Ni(II)，Mg 阳极，DMF，室温，77% ~99% 收率。该法不适用于卤代苯酚是因为脱卤素的竞争。[7]

1. P. Ilankumaran, N. Manojans, and S. Chandrasekaran, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1957 (1996).

2. H. X. Zhang, F. Guibé, and G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 619, 623 (1988).
3. B. Alcaide, J. Perez-Castels, B. Sanchez-Vigo, and M. A. Sierra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 587 (1994).
4. J. Inanaga, Y. Sugimoto, and T. Hanamoto, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7035 (1992).
5. J. M. Aurrecoechea and R. F.-S. Anton, *J. Org. Chem.*, **59**, 702 (1994).
6. J. Tsuji and T. Mandai, *Synthesis*, 1 (1996); J. Tsuji and T. Mandai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2589 (1995).
7. S. Olivero and E. Duñach, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6193 (1997).

苯基酯：$RCO_2C_6H_5$

苯基酯可从 N-保护的氨基酸制备得到（PhOH，DCC，CH_2Cl_2，$-20℃ \rightarrow 20℃$，12 h，86% 收率[1]；PhOH，BOP，Et_3N，CH_2Cl_2，25℃，2 h，73% ~97% 收率[2]）。苯基酯很容易在碱性条件下去保护（H_2O_2，H_2O，DMF，pH 10.5，20℃，15 分钟）。[3]



1. I. J. Galpin, P. M. Hardy, G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. Ramage, J. H. Seely, and R.G. Tyson, *Tetrahedron*, **35**, 2577 (1979).
2. B. Castro, G. Evin, C. Selve, and R. Seyer, *Synthesis*, 413 (1977).
3. G. W. Kenner and J. H Seely, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3259 (1972).

2,6-二烷基苯酯

2,6-二甲基苯酯

2,6-二异丙基苯酯

2,6-二叔丁基-4-甲基苯酯

2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯酯

这些酯从苯酚和酰氯，加上 DMAP（或从酸加上三氟醋酐）制备得到。虽然异丙基衍生物可以用热 NaOH 水溶液去保护，但二叔丁基衍生物只能用在甲苯和 HMPA 混合物中的 NaOMe 去保护。[1] 相应的 2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯酯可以用氧化性的硝酸铈铵去保护。[2] 这些有位阻的酯已能直接进行羟醛缩合。[3]

1. T. Hattori, T. Suzuki, N. Hayashizaka, N. Koike, and S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3034 (1993).

2. M. P. Cooke, Jr., *J. Org. Chem.*, **51**, 1637 (1986); C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. H. Montgomery, and J. Lampe, *Tetrahedron,* **37**, 4087 (1981).
3. C. H. Heathcock, in *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison, Ed., Academic, New York, 1984, Vol. 3, pp. 111–212; D. A. Evans, J. V. Nelson, and T. R. Tabor, in *Top. Stereochem.*, N. L. Allinger, E. L. Eliel, and S. H. Wilen, Eds., Wiley Interscience, New York, **13**, 1 (1982); C. H. Heathcock, in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost and I. Fleming, Eds., Pergamon, Oxford, U.K. 1991, Vol. 2, pp. 133–238.

对(甲硫基)苯酯： $RCO_2C_6H_4-p\text{-}SCH_3$

对-(甲硫基)苯酯已经从 N-保护的氨基酸和 4-$CH_3SC_6H_4OH$（DCC，CH_2Cl_2，0℃，1h → 20℃，12 h，60% ~70% 收率)制备得到。对-(甲硫基)苯酯作为非活化酯氧化活化成砜(H_2O_2，AcOH，20℃，12 h，60% ~80% 收率)，从而成为活性酯用于肽的合成之中。[1]

1. B. J. Johnson and T. A. Ruettinger, *J. Org. Chem.*, **35**, 255 (1970).

五氟苯酯(Pfp)： $C_6F_5O_2CR$

该活性酯用于 Fmoc－丝氨酸和 Fmoc－苏氨酸在糖基化作用时的羧基保护。[1,2] 该酯然后作为活性酯用于肽的合成

保护

1. $C_6F_5O_2CCF_3$，Pyr，DMF，室温，45 分钟，92% ~95% 收率。[3] 该试剂将胺转化成三氟酰胺。[4]
2. C_6F_5OH，DCC，二氧六环或 EtOAc 和 DMF，0℃，1 h 然后室温，1 h，75% ~99% 收率。[5]

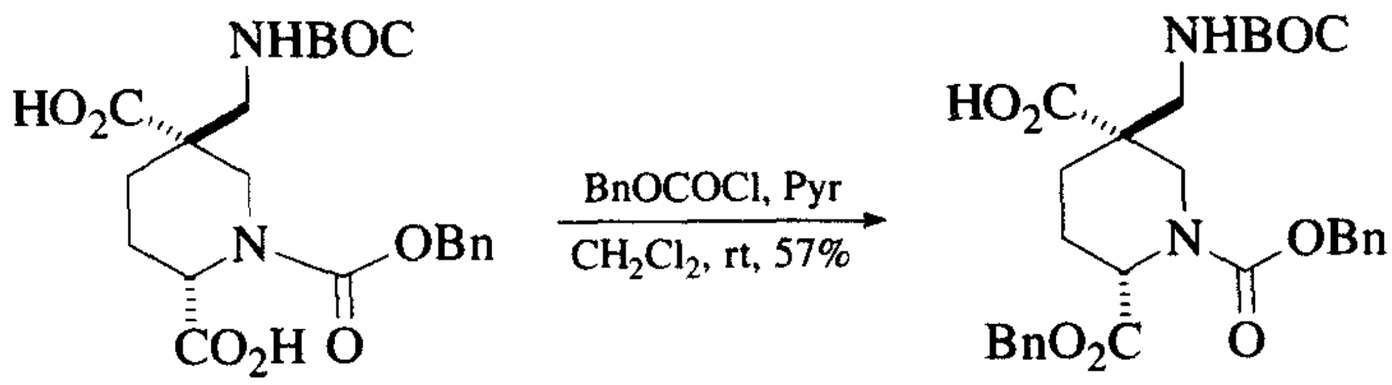
1. M. Meldal and K. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6987 (1990).
2. M. Meldal and K. J. Jensen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 483 (1990).
3. M. Green and J. Berman, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5851 (1990).
4. L. M. Gayo and M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4915 (1996).
5. L. Kisfaludy and I. Schön, *Synthesis,* 325 (1983); I. Schön and L. Kisfaludy, *ibid.*, 303 (1986).

苄酯： $RCO_2CH_2C_6H_5$，RCO_2Bn（表 6）

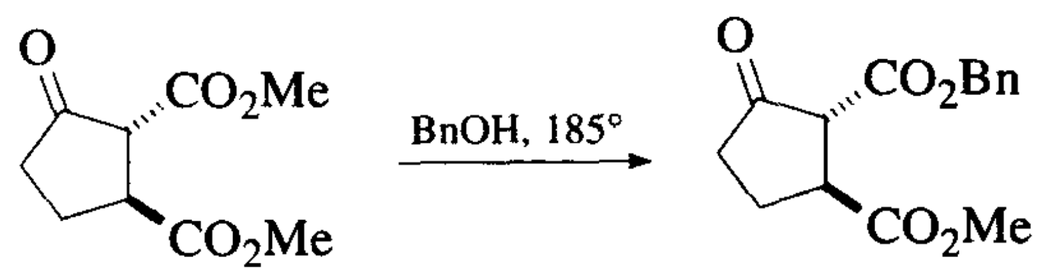
保护

苄酯很容易通过许多经典方法制备(参见本章介绍)，也能应用许多新方法，因为苄醇是无空间位阻的及对酸还是相对稳定的。

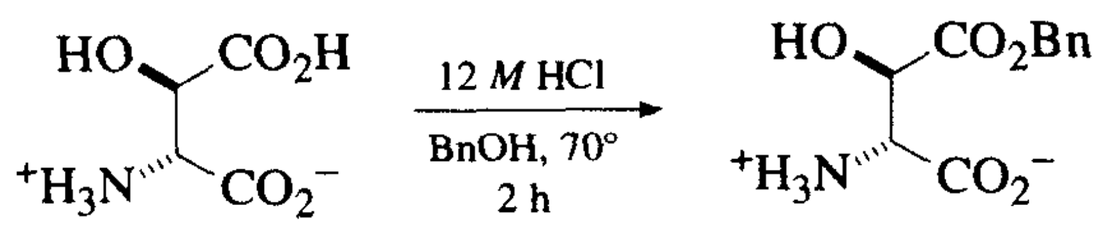
1. BnOCOCl, Et_3N, 0℃, DMAP, CH_2Cl_2, 30 分钟,97% 收率。[1] 在有高位阻的酸存在下收率很低,可以观察到生成对称性酸酐。在更大位阻的酸存在下,位阻小的酸上有用的选择性是能够得到的。[2]



2. 甲酯可以被热解交换为苄酯(185℃, 1.25 小时, 失去 MeOH)。[3]



3. 对氨基酸:DCC, DMAP, BnOH, 92% 收率。[4]
4. $BnOC=NH(CCl_3)$, $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, 环己烷, 60% ~98% 收率。[5,6]
5.



Ref. 7

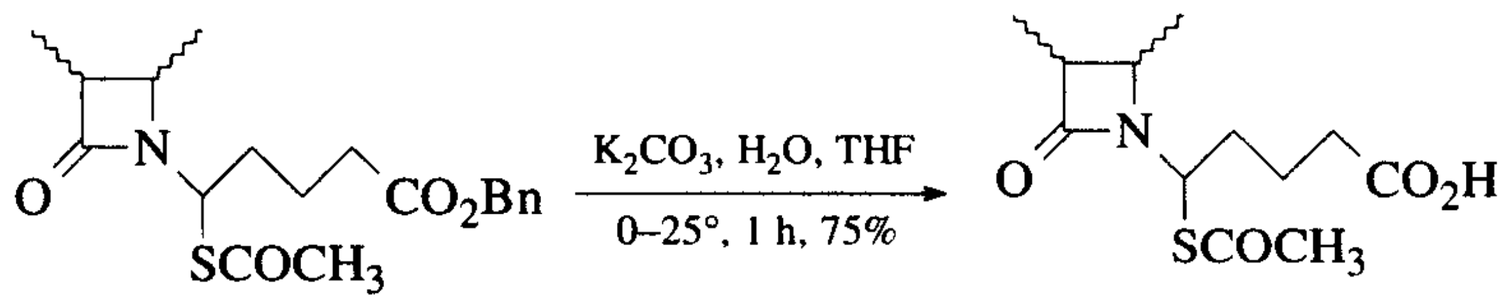
6. $(BnO)_2CHNMe_2$。[8]
7. BnBr, DBU, CH_3CN, 75% 收率。[9]
8. BnBr, Cs_2CO_3, CH_3CN, 回流, 93% ~100% 收率。[10] 其他酯的制备方法相同。
9. cHexN=C(OBn)NHcHex。[6]
10. 从酸酐,BuOH, Bu_3P, CH_2Cl_2。[11]

去保护

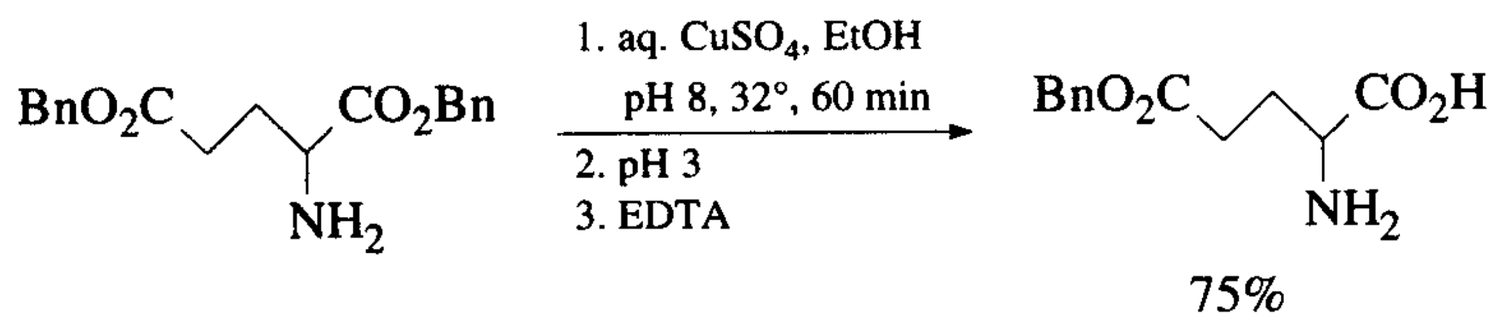
苄酯最有实用的特点是能够通过氢解作用去保护。

1. H_2,Pd/C, 25℃,45 分钟 ~24 小时, 高收率。[12] 氢转移催化(参见条目 2 和条目 3) 可以对某些对氢解催化剂有毒的含硫化合物中的苄酯去保护。
2. Pd/C, 环己烷[13]或 1,4-环己二烯,[14] 25℃, 1.5 ~6 h, 收率好。某些烯烃,[6] 苄基醚, BOM 基团和苄胺[15]都适用此条件。
3. Pd/C, 4.4% HCOOH, MeOH, 25℃, 柱中 5 ~10 分钟,100% 收率。[16]

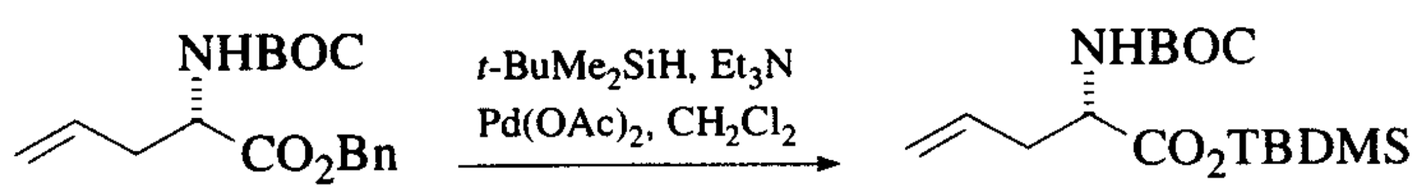
4. K_2CO_3，H_2O，THF 0℃→25℃，1 h，75% 收率。[17]



5. $AlCl_3$，苯甲醚，CH_2Cl_2，CH_3NO_2，0℃ →25℃，5 h，80% ~95% 收率。[18] 在各种青霉素衍生物中这些条件用于消除苄酯。
6. BCl_3，CH_2Cl_2，－10℃→室温，3h，90%收率。[19]
7. Na，氨，50% 收率。[20] 在氨基酸中这些条件用来去保护苄酯；Cbz 和苄基亚磺酰胺衍生物同样也去保护。
8. $CuSO_4$水溶液，EtOH，pH 8，32℃，60 分钟；pH 3；EDTA（乙二胺四乙酸），75% 收率。[21]



9. 苄酯可在－2.7 V 用电解去保护。[22]
10. *t*-$BuMe_2SiH$，$Pd(OAc)_2$，CH_2Cl_2，Et_3N，100% 收率。[23] Cbz 基和 Alloc 基也去保护，但苄基醚稳定。$PdCl_2$和 Et_3SH 也可用来对苄酯去保护。[24]



11. NaHTe，DMF，叔丁醇，80-90℃，5 分钟，98%收率。[25] 甲基和丙基酯也一样去保护（13% ~97%收率）。
12. W2 雷尼镍，EtOH，Et_3N，室温，0.5 h，75% ~85%收率。[26] 二取代的烯烃不还原。
13. 酸性氧化铝，微波，7 分钟，90%收率。[27]
14. NBS，CCl_4，Bz_2O，回流，61% ~97%收率。[28] 取代苄酯的去保护一样。
15. Alcatase，*t*-BuOH，pH 8.2，35℃，0.5 h，91%收率。[29]
16. *P. Fluorescens*，ROH，MTBE 将苄酯通过酯交换转化为甲酯、乙酯和丁酯。[30]
17. 链霉蛋白酶，25℃，pH 7.2，乙醇水溶液，70% ~73% 收率。[31]

18. 从细小杆菌 DY 中提取的碱性蛋白酶，pH 8，37℃，80% ~85% 收率。[32] 甲酯去保护与之相似。
19. 二(三丁基锡)氧化物，甲苯，70℃ ~90℃，36 ~96 h，60% ~69% 收率。[33]

1. S. Kim, Y. C. Kim, and J. I. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3365 (1983); S. Kim, J. I. Lee, and Y. C. Kim, *J. Org. Chem.*, **50**, 560 (1985).
2. J. E. Baldwin, M. Otsuka, and P. M. Wallace, *Tetrahedron*, **42**, 3097 (1986).
3. W. L. White, P. B. Anzeveno, and F. Johnson, *J. Org. Chem.*, **47**, 2379 (1982).
4. B. Neises, T. Andries, and W. Steglich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1132 (1982).
5. G. Kokotos and A. Chiou, *Synthesis*, 169 (1997).
6. K. C. Nicolaou, E. W. Yue, Y. Naniwa, F. D. Riccardis, A. Nadin, J. E. Leresche, S. La Greca, and Z. Yang, *Angew. Chem., Int. Ed.. Engl.*, **33**, 2184 (1994).
7. J. F. Okonya, T. Kolasa, and M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **60**, 1932 (1995).
8. G. Emmer, M. A. Grassberger, J. G. Meingassner, G. Schulz, and M. Schaude, *J. Med. Chem.*, **37**, 1908 (1994).
9. M. J. Smith, D. Kim, B. Horenstein, K. Nakanishi, and K. Kustin, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 117 (1991).
10. J. C. Lee, Y. S. Oh, S. H. Cho, and J. I. Lee, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 480 (1996).
11. E. Vedejs, N. S. Bennett, L. M. Conn, S. T. Diver, M. Gingras, S. Lin, P. A. Oliver, and M. J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **58**, 7286 (1993).
12. W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.*, **VII**, 263–326 (1953).
13. G. M. Anantharamaiah and K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 490 (1977).
14. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
15. J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2299 (1992).
16. B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
17. W. F. Huffman, R. F. Hall, J. A. Grant, and K. G. Holden, *J. Med. Chem.*, **21**, 413 (1978).
18. T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
19. U. Schmidt, M. Kroner, and H. Griesser, *Synthesis*, 294 (1991).
20. C. W. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 6203 (1954).
21. R. L. Prestidge, D. R. K. Harding, J. E. Battersby, and W. S. Hancock, *J. Org. Chem.*, **40**, 3287 (1975).
22. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
23. M. Sakaitani, N. Kurokawa, and Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3753 (1986).
24. K. M. Rupprecht, R. K. Baker, J. Boger, A. A. Davis, P. J. Hodges, and J. F. Kinneary, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 233 (1998).
25. J. Chen and X. J. Zhou, *Synthesis*, 586 (1987).
26. S.-i. Hashimoto, Y. Miyazaki, T. Shinoda, and S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7195 (1989).

27. R. S. Varma, A. K. Chatterjee, and M. Varma, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4603 (1993).
28. M. S. Anson and J. G. Montana, *Synlett*, 219 (1994).
29. S. T. Chen, S. C. Hsiao, C. H. Chang, and K. T. Wang, *Synth. Commun.*, **22**, 391 (1992).
30. A. L. Gutman, E. Shkolnik, and M. Shapira, *Tetrahedron*, **48**, 8775 (1992).
31. M. Pugniere, B. Castro, N. Domerque, and A. Previero, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1015 (1992).
32. B. Aleksiev, P. Schamlian, G. Videnov, S. Stoev, S. Zachariev, and E. Golovinskii, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.*, **362**, 1323 (1981).
33. C. J. Salomon, E. G. Mata, and O. A. Mascaretti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 995 (1996).

取代苄酯

三苯基甲基酯：$RCO_2C(C_6H_5)_3$（表6）

三苯基甲酯在水溶液中不稳定，但在羟汞化反应中稳定。[1]

保护

$$RCO_2^-M^+ + Ph_3CBr \xrightarrow[3\sim5\ h,\ 85\%\sim95\%]{苯,\ reflux^{2}} RCO_2CPh_3$$

$M^+ = Ag^+,\ K^+,\ Na^+$

$$RCO_2SiMe_3 \xrightarrow[0℃,\ 0.5\ h,\ 86\%]{Ph_3COTMS,\ TMSOTf,\ CH_2Cl_2^{3}} RCO_2CPh_3$$

去保护

1. $$HCl\cdot H_2NCH_2CO_2CPh_3 \xrightarrow[\substack{18℃,\ 5\ h,\ 72\%;\ 18℃,\ 24\ h,\ 98\% \\ 100℃,\ 1\ min,\ 98\%^{4}}]{MeOH\ or\ H_2O/二氧六环} HCl\cdot H_2NCH_2CO_2H$$

2. 三苯甲酯在 −2.6 V 用电解还原去保护。[5]

1. W. A. Slusarchyk, H. E. Applegate, C. M. Cimarusti, J. E. Dolfini, P. Funke, and M. Puar, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1886 (1978).
2. K. D. Berlin, L. H. Gower, J. W. White, D. E. Gibbs, and G. P. Sturm, *J. Org. Chem.*, **27**, 3595 (1962).
3. S. Murata and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2107 (1981).
4. G. C. Stelakatos, A. Paganou, and L. Zervas, *J. Chem. Soc. C*, 1191 (1966).
5. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).

二苯基甲酯（Dpm）： $RCO_2CH(C_6H_5)_2$

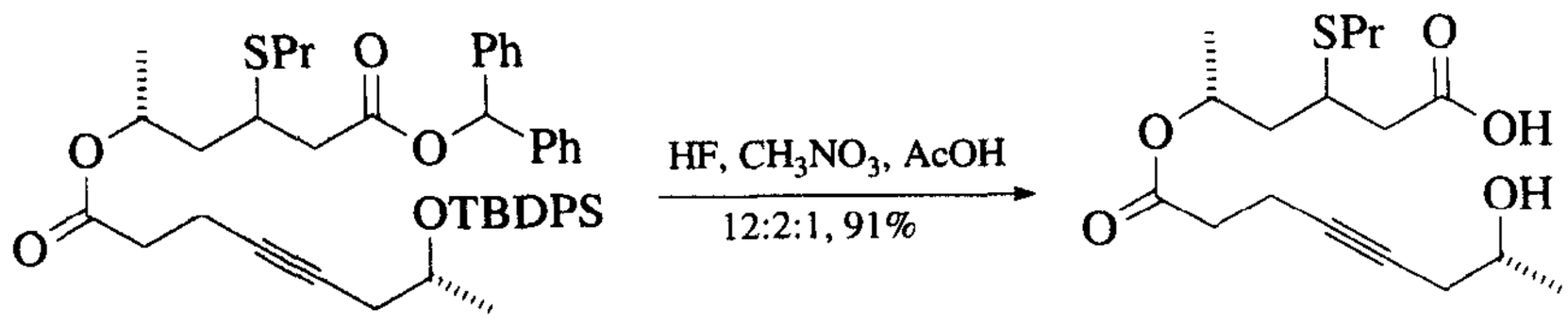
二苯基甲酯和叔丁酯一样，都对酸不稳定而且可以从对氢解催化剂有毒的含硫的肽中用酸解法去保护。

保护

1. Ph_2CN_2，丙酮，0℃，30 分钟 → 20℃，4 h，70%。[1,2]
2. $Ph_2C=NNH_2$，I_2，AcOH，>90% 收率。[3]
3. $Ph_2C=NNH_2$，湿 Al_2O_3上负载的过硫酸氢钾，催化量 I_2，0℃，66% ~95%收率。[4]
4. $(Ph_2CHO)_3PO$，CF_3COOH，CH_2Cl_2，回流，1 ~5 h，70% ~87% 收率。[5] 自由的醇转化为相应的 Dpm 醚。这个反应已经用于选择性将氨基酸保护为它们的甲苯磺酸酯（CCl_4，15 分钟 ~3 小时，63% ~91% 收率）。[6]
5. $Ph_2C=NNH_2$，$PhI(OAc)_2$，CH_2Cl_2，催化剂，I_2，−10℃ → 0℃，lh，73% ~93% 收率。[7]
6. Ph_2CHOH，催化剂，TsOH，苯，共沸除水，78% ~83%收率。[8]
7. $Ph_2CH=NNH_2$，AcOOH，91%收率。[9]

去保护

1. H_2/钯黑，MeOH，THF，3 h，90% 收率。[1,10]
2. CF_3COOH，PhOH，20℃，30 分钟，82% 收率。
3. AcOH，回流，6 小时。[11]
4. $BF_3 \cdot Et_2O$，AcOH，40℃，0.5 h → 10℃，几小时，65% 收率。[12] 胱氨酸中的硫－硫键在这些条件下稳定。
5. H_2NNH_2，MeOH，回流，60 分钟，100%收率。[13] 此例中，酯被转化成酰肼。
6. 二苯基甲酯在 −2.6 V 用电解去保护。[14]



7. HF，CH_3NO_2，AcOH（12:2:1），91%收率。[15]
8. HCl，CH_3NO_2，<5 分钟，25℃。[16]
9. 98% HCOOH，40 ~50℃，70% ~97%收率。[2]
10. 1*M* NaOH，MeOH，室温。[6]
11. $AlCl_3$，CH_3NO_2，苯甲醚，3 ~6 小时，73% ~95% 收率。[17,18] 这些条件同

样能在青霉素和头孢菌素类中间体中使对甲氧基苯甲酯和醚去保护。

12. 1 mol TsOH，苯，回流，78% ~95% 收率。[8]

1. G. C. Stelakatos, A. Paganou, and L. Zervas, *J. Chem. Soc. C*, 1191 (1966).
2. T. Kametani, H. Sekine, and T. Hondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4545 (1982).
3. R. Bywood, G. Gallagher, G. K. Sharma, and D. Walker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2019 (1975).
4. M. Curini, O. Rosati, E. Pisani, W. Cabri, S. Brusco, and M. Riscazzi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1239 (1997).
5. L. Lapatsanis, *Tetrahedron Lett.*, 4697 (1978).
6. C. Froussios and M. Kolovos, *Synthesis*, 1106 (1987).
7. L. Lapatsanis, G. Milias, and S. Paraskewas, *Synthesis*, 513 (1985).
8. R. Paredes, F. Agudelo, and G. Taborda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1965 (1996).
9. R. G. Micetich, S. N. Maiti, P. Spevak, M. Tanaka, T. Yamazaki, and K. Ogawa, *Synthesis*, 292 (1986).
10. S. De Bernardo, J. P. Tengi, G. J. Sasso, and M. Weigele, *J. Org. Chem.*, **50**, 3457 (1985).
11. E. Haslam, R. D. Haworth, and G. K. Makinson, *J. Chem. Soc.*, 5153 (1961).
12. R. G. Hiskey and E. L. Smithwick, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 437 (1967).
13. R. G. Hiskey and J. B. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3969 (1965).
14. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
15. L. R. Hillis and R. C. Ronald, *J. Org. Chem.*, **50**, 470 (1985).
16. R. C. Kelly, I. Schletter, S. J. Stein, and W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1054 (1979).
17. T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
18. M. Ohtani, F. Watanabe, and M. Narisada, *J. Org. Chem.*, **49**, 5271 (1984).

二(邻硝基苯)甲酯：$RCOOCH(C_6H_4-o\text{-}NO_2)_2$（表6）

双(邻硝基苯)甲酯保护和去保护用与二苯基甲基酯同样的方法。它们同样可以光照去保护($h\nu$ = 320 nm，二氧六环，THF，…，1 ~24 小时，定量反应)。[1]

1. A. Patchornik, B. Amit, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6333 (1970).

9-蒽基甲酯：$RCOOCH_2$-9-蒽基（表6）

保护

1. 9-蒽基甲基氯，Et_3N，MeCN，回流，4 ~6 小时，70% ~90% 收率。[1]

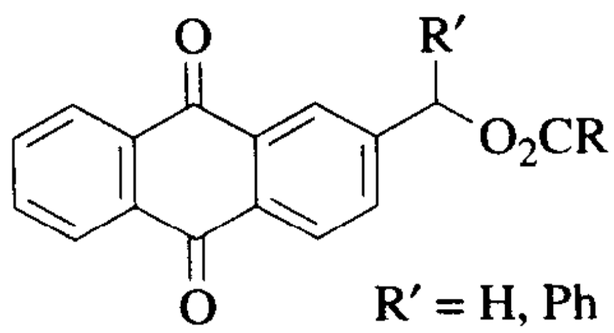
2. N_2CH-9-蒽基，己烷，25℃，10 分钟，80% 收率。[2,3]

去保护

1. 2*M* HBr/HOAc，25℃，10～30 分钟，100% 收率。[1]
2. 0.1*M* NaOH/二氧六环，25℃，15 分钟，97% 收率。[1]
3. MeSNa，THF－HMPA，－20℃，1 小时，90%～100% 收率。[4]

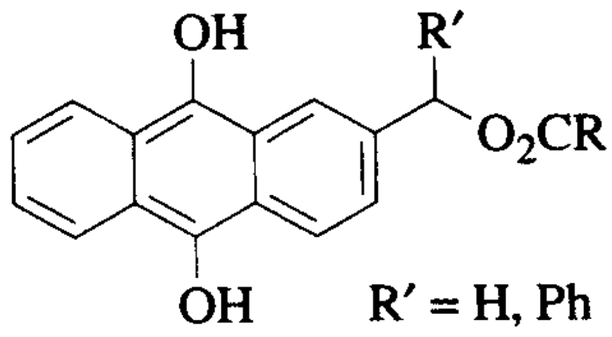
1. F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **18**, 1699 (1965).
2. M. G. Krakovyak, T. D. Amanieva, and S. S. Skorokhodov, *Synth. Commun.*, **7**, 397 (1977).
3. K. Hör, O. Gimple, P. Schreier, and H.-U. Humpf, *J. Org. Chem.*, **63**, 322 (1998).
4. N. Kornblum and A. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 590 (1974).

2-(9,10-二氧)蒽基甲酯：（表 6）



该衍生物从 N-保护的氨基酸和蒽基甲醇在 DCC/羟基并三唑存在下制得。[1] 它也可以从 2-(溴甲基)-9,10-蒽醌(Cs_2CO_3)来制备，[2] 它在适度的酸性条件下稳定(例如，CF_3COOH，20℃，1 小时；HBr/HOAc，$t_{1/2}$ = 65 小时；HCl/CH_2Cl_2，20℃，1 小时)。[1] 将醌还原至氢醌有助于去保护，在后者，从氢醌的 OH 基中失去电子导致亚甲基－羧酸酯键极易去保护。

相应的 2-苯基-2-(9,10-二氧代)蒽基甲酯已得到制备，但去保护要采用电解(－0.9 V，DMF，0.1 *M* $LiClO_4$，80% 收率)。[3]



i

去保护

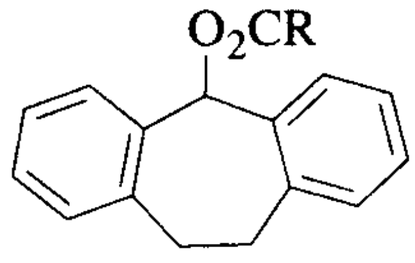
该衍生物去保护采用氢解方法和下列条件：

1. $Na_2S_2O_4$，二氧六环/H_2O，pH 7～8，8 小时，100% 收率。
2. 光照，*i*-PrOH，4 小时，99% 收率。
3. 9-羟基蒽酮，Et_3N/DMF，5 小时，99% 收率。

4. 9,10-二羟基蒽/聚苯乙烯树脂,1.5 小时, 100% 收率。

1. D. S. Kemp and J. Reczek, *Tetrahedron Lett.*, 1031 (1977).
2. P. Hoogerhout, C. P. Guis, C. Erkelens, W. Bloemhoff, K. E. T. Kerling, and J. H. Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 54 (1985).
3. R. L. Blankespoor, A. N. K. Lau, and L. L. Miller, *J. Org. Chem.*, **49**, 4441 (1984).

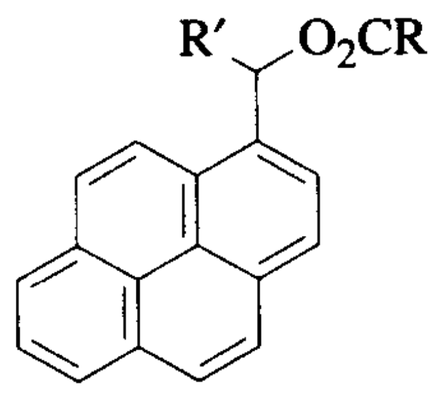
5-二苯并环庚酯:



二苯并环庚酯由二苯并环庚基氯(也用于保护 $-OH$, $-NH_2$ 和 $-SH$ 基)和羧酸(Et_3N, 回流, 4h, 45% 收率)。它可用氢解反应去保护,还可以像叔丁基一样,通过酸性水解去保护(HCl/THF 水溶液, 20℃, 30 分钟, 98% 收率)。[1]

1. J. Pless, *Helv. Chim. Acta*, **59** 499 (1976).

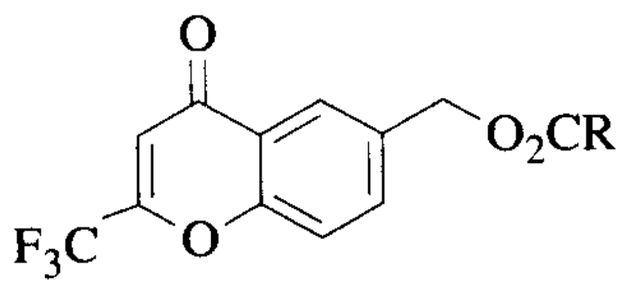
1-芘基甲基酯 (R′ = H, Me, Ph):



这些酯从重氮甲基芘和羧酸在 DMF (R′ = H, 60% 收率, R′ = Me, 80% 收率, 对于 4-甲基安息香酸, R′ = Ph, 20% 收率)。它们可在 340 nm 用光解去保护(80% ~100% 收率, R′ = H)。[1,2] 这些酯有荧光特性。

1. M. Iwamura, T. Ishikawa, Y. Koyama, K. Sakuma, and H. Iwamura, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 679 (1987).
2. M. Iwamura, C. Hodota, and M. Ishibashi, *Synlett*, 35 (1991).

2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基(Tcrom)酯:



Tcrom 酯通过 N-保护的氨基酸的铯盐与 2-(三氟甲基)-6-色酮甲基溴化

物(DMF, 25℃,4 小时, 53% ~89% 收率)。Tcrom 基团的去保护用正丙胺短暂处理即可(2 分钟, 25℃, 96% 收率)。该基团对用于 BOC 基团去保护的 HCl/二氧六环稳定。[1]

1. D. S. Kemp and G. Hanson, *J. Org. Chem.*, **46**, 4971 (1981).

2,4,6-三甲基苄基酯: $RCOOCH_2C_6H_2-2,4,6-(CH_3)_3$

2,4,6-三甲基苄基酯已从氨基酸和苄氯制得(Et_3N, DMF, 25℃, 12 小时, 60% ~80% 收率)。它通过酸性水解和氢解作用去保护。(CF_3COOH, 25℃, 60min, 60% ~80% 收率, 2*M* HBr/HOAc, 25℃, 60 分钟, 80% ~95% 收率)。它对甲醇化的盐酸稳定,用来消除 *N*-邻硝基苯基亚磺酰基或三苯基甲酯。[1]

1. F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **21**, 2831 (1968).

对溴苄酯: $RCOOCH_2C_6H_4-p\text{-}Br$

对溴苄酯已用于天冬氨酸中羧基的保护。它用强酸水解去保护(HF, 0℃, 10 分钟, 100% 收率),但对用于氨基甲酸丁酯去保护的 50% CF_3COOH/CH_2Cl_2稳定,对溴苄酯比苄酯对酸的稳定性大 5 ~7 倍。[1]

1. D. Yamashiro, *J. Org. Chem.*, **42**, 523 (1977).

邻硝基苄酯: $RCOOCH_2C_6H_4-o\text{-}NO_2$

对硝基苄酯: $RCOOCH_2C_6H_4-p\text{-}NO_2$

邻硝基苄酯,在本例中用来保护青霉素的前体物,可以通过光照去保护(H_2O/二氧六环, pH 7)。苄酯和对硝基苄酯的还原去保护处于低的收率状态。[1,2]

对硝基苄酯从青霉素前提物的汞(I)盐和苯基重氮甲烷制得。[3] 它们的酸性水解(例如,HBr)要比对氯苄酯稳定得多,所以被建议用于在固相肽合成中对末端羧基的保护。[4]

青霉素和头孢菌素前体物的对硝苄酯已经和用 Na_2S 进行碱性水解而去保护(0℃, 丙酮水溶液, 25 ~30 分钟, 75% ~85% 收率)。[5] 它们也可在 −1.2 V 电解还原、[6] $SnCl_2$ 还原(DMF, 苯酚, AcOH)[7]和用连二亚硫酸盐还原,或通过氢解作用还原去保护。[8]

1. L. D. Cama and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8006 (1978).
2. For a review covering the photolytic removal of protective groups, see V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1 (1980).
3. W. Baker, C. M. Pant, and R. J. Stoodley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 668 (1978).
4. R. L. Prestidge, D. R. K. Harding, and W. S. Hancock, *J. Org. Chem.*, **41**, 2579 (1976).
5. S. R. Lammert, A. I. Ellis, R. R. Chauvette, and S. Kukolja, *J. Org. Chem.*, **43**, 1243 (1978).
6. V. G. Mairanovsky, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
7. M. D. Hocker, C. G. Caldwell, R. W. Macsata, and M. H. Lyttle, *Pept. Res.*, **8**, 310 (1995).
8. J. W. Perich, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **44**, 233 (1991).

对甲氧基苄基酯： $RCOOCH_2C_6H_4-p\text{-}OCH_3$

保护

1. 对甲氧基苄基酯已从氨基酸的银(I)盐和苄卤(Et_3N, $CHCl_3$, 25°, 24 h, 60%收率制得。[1]
2. 对甲氧基苄醇, $Me_2NCH(OCH_2-t\text{-}Bu)_2$, CH_2Cl_2, 90% 收率。[2]
3. 异丙烯氯甲酸酯, $MeOC_6H_4CH_2OH$, DMAP, 0℃, CH_2Cl_2, 91%。[3]
4. 对甲氧基重氮甲烷, CH_2Cl_2, 80% ~96% 收率。[4]
5. 对甲氧基苄基氯, $NaHCO_3$, DMF, 45℃, 89% 收率。[5]
6. $MeOC_6H_4CHN_2$。[4]

去保护

1. CF_3COOH/PhOMe, 25℃, 3 小时, 98%收率。[6]
2. HCOOH, 22℃, 1 小时, 81%收率。
3. TFA, 苯酚, 1 小时, 45℃, 73% ~93% 收率。[7,8] 这些条件开发用于对酸敏感的酯如β-内酰胺有关的抗生素之类对酸敏感的酯的温和裂解。二苯基甲基、叔丁基酯等去保护也有相似的高效率。
4. $AlCl_3$, 苯甲醚, CH_2Cl_2或 CH_3NO_2, −50℃; $NaHCO_3$, −50℃, 73% ~95%收率。[9,10]
5. $F_3CO_2H/B(OTf)_3$。[11]

1. G. C. Stelakatos and N. Argyropoulos, *J. Chem. Soc. C*, 964 (1970).
2. J. A. Webber, E. M. Van Heyningen, and R. T. Vasileff, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5674 (1969).
3. P. Jouin, B. Castro, C. Zeggaf, A. Pantaloni, J. P. Senet, S. Lecolier, and G. Sennyey, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1661 (1987).
4. S. T. Waddell and G. M. Santorelli, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1971 (1996).
5. D. L. Boger, M. Hikota, and B. M. Lewis, *J. Org. Chem.*, **62**, 1748 (1997).

6. F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **21**, 2543 (1968).
7. H. Tanaka, M. Taniguchi, Y. Kameyama, S. Torii, M. Sasaoka, T. Shiroi, R. Kikuchi, I. Kawahara, A. Shimabayashi, and S. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6661 (1990).
8. S. Torii, H. Tanaka, M. Taniguchi, Y. Kameyama, M. Sasaoka, T. Shiroi, R. Kikuchi, I. Kawahara, A. Shimabayashi, and S. Nagao, *J. Org. Chem.*, **56**, 3633 (1991).
9. M. Ohtani, F. Watanabe, and M. Narisada, *J. Org. Chem.*, **49**, 5271 (1984).
10. T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
11. S. D. Young and P. P. Tamburini, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1933 (1989).

2,6-二甲氧基苄酯： 2,6-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2OOCR$

从酰氯和苄醇制得的2,6-二甲氧基苄酯很容易被 DDQ（CH_2Cl_2，H_2O，室温，18 小时，90% ~95% 收率）氧化而去保护。发现4-甲氧基苄酯不能被 DDQ 去保护。作者同时探索了大量的 4-羟基-和 4-氨基-取代酚酯的氧化去保护（硝酸铈铵，CH_3CN，H_2O，0℃，4h，65% ~97% 收率）。[1]

1. C. U. Kim and P. F. Misco, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2027 (1985).

4-(甲基亚磺酰基)苄酯（Msib）： 4-$CH_3S(O)C_6H_4CH_2O_2CR$

4-(甲基亚磺酰基)苄酯被推荐作为在肽合成中可选择性去保护的羧基保护基。它很容易从 4-(甲基亚磺酰基)苄醇（EDCI，HOBt，$CHCl_3$，78% ~100% 收率）或从 4-甲硫基苄醇制得，接着将衍生酯用 MCPBA 或 H_2O_2/AcOH 氧化。Msib 酯对于 CF_3COOH 特别稳定（去保护速率 =0.000038% 去保护的酯/分钟）而且能够经受 HF 而只有 10% 去保护（苯甲醚，0℃，1 小时）。无水盐酸/二氧六环快速将硫氧化物还原成硫化物（Mtb 酯），用 CF_3CO_2H 在 30 分钟可完全去保护。许多试剂可将 Msib 酯还原成 Mtb 酯，$(CH_3)_3SiCl$ / Ph_3P 就可作为试剂来用。[1]

1. J. M. Samanen and E. Brandeis, *J. Org. Chem.*, **53**, 561 (1988).

4-磺酸苄酯： $Na^{+-}O_3SC_6H_4CH_2O_2CR$

4-磺酸苄酯从 N-保护的氨基酸制得（铯盐或二环己铵盐，$NaO_3SC_6H_4CH_2Br$，DMF，37% ~95% 收率）。它们通过氢解（H_2/Pd）或水解（NaOH，二氧六环/水）去保护。用氨或联氨处理得到酰胺和酰肼。

该酯对 2*M* HBr/AcOH 和对在 CF_3CO_2H 中的 CF_3SO_3H 稳定。不同酯的水解和肼解的相对速率如下：

水解：$NO_2C_6H_4CH_2O- \gg C_6H_4CH_2O- > {}^-O_3SC_6H_4CH_2O- > MeO-$

肼解：$NO_2C_6H_4CH_2O- > {}^-O_3SC_6H_4CH_2O- > C_6H_5CH_2O- > MeO-$

苄酯可在 4-磺酸苄酯存在下用 CF_3SO_3H 去保护。[1,2]

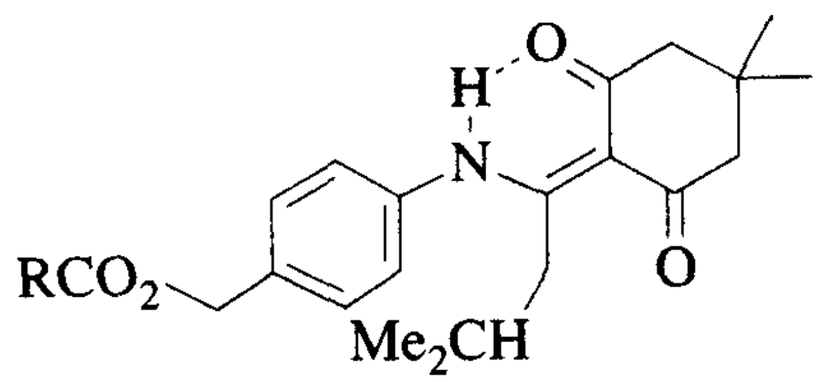
1. R. Bindewald, A. Hubbuch, W. Danho, E. E. Büllesbach, J. Föhles, and H. Zahn, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **23**, 368 (1984).
2. A. Hubbuch, R. Bindewald, J. Föhles, V. K. Naithani, and H. Zahn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 394 (1980).

4-叠氮甲氧基苄酯： $N_3CH_2OC_6H_4CH_2O_2CR$

该酯的开发用于肽的合成，用标准 DCC 偶合法制备并先用 $SnCl_2$ 还原（MeOH，25℃，5 小时），然后用弱碱处理，使形成苯醌甲基化物并释放出酸，收率 75% ~95%。[1]

1. B. Loubinoux and P. Gerardin, *Tetrahedron*, **47**, 239 (1991).

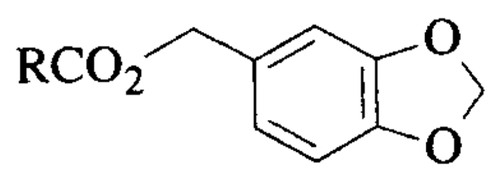
4-{N-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧环己亚基)-3-甲基丁基]胺基}苄基(Dmab)酯：



Dmab 基开发用于以 Fmoc/叔丁基为基础的肽合成中的谷氨酸保护。该基团体现出优异的酸稳定性和在 DMF 中对 20% 的哌啶也是稳定的。它是利用醇和 DCC 成酯并可在室温下用 DMF 中 2% 的肼去保护。[1]

1. W. C. Chan, B. W. Bycroft, D. J. Evans, and P. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2209 (1995).

胡椒酯（表 6）：



胡椒酯可从氨基酸酯和苄醇（咪唑/二氧六环，25℃，12 h，85% 收率）或

从氨基酸和苄氯(Et_3N, DMF, 25℃, 57% ~95% 收率)制备。它通过酸性水解去保护(CF_3COOH, 25°, 5 分钟, 91% 收率)。[1] 去保护要比对甲氧基苄酯更容易。

1. F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **24**, 2193 (1971).

4-甲基吡啶酯: RCO_2CH_2-4-甲基吡啶

甲基吡啶酯已经通过氨基酸和甲基吡啶醇(DCC/CH_2Cl_2, 20℃, 16 小时, 60% 收率)或甲基吡啶氯(DMF, 90 ~100°, 2 小时, 50% 收率)制备得到。它利用还原(H_2, Pd/C, EtOH 水溶液, 10 小时, 98% 收率; Na/NH_3, 1.5 小时, 93% 收率)和碱性水解(1*M* NaOH, 二氧六环, 20℃, 1 小时, 93% 收率)去保护。甲基吡啶酯的碱性部位使它能通过萃取进入酸性介质而很易分离。[1]

1. R. Camble, R. Garner, and G. T. Young, *J. Chem. Soc. C*, 1911 (1969).

聚合物负载的对苄酯: $RCOOCH_2C_6H_4$ –*p*-***P***

首先制成且[1]仍然在广泛应用的聚合物负载的酯从氨基酸和氯甲基化的苯乙烯/二乙烯基苯共聚物制得。[1] 最初, 它用碱性水解去保护(2*M* NaOH, EtOH, 25℃, 1 小时)。后来它通过氢解(H_2, Pd/C, DMF, 40℃, 60 psi, 24 小时, 71% 收率)[2]和 HF 去保护, 同时它可除去许多胺的保护基。[3]

对称的二元羧酸酰氯与苯乙烯/二乙烯基苯共聚物上的羟甲基反应可生成单酯;二酸的单盐被转变进入二苄基聚合物。[4]

1. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149 (1963).
2. J. M. Schlatter and R. H. Mazur, *Tetrahedron Lett.*, 2851 (1977).
3. J. Lenard and A. B. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 181 (1967).
4. D. D. Leznoff and J. M. Goldwasser, *Tetrahedron Lett.*, 1875 (1977).

硅酯

硅酯对非水反应条件稳定。三甲基硅酯在醇中回流去保护; 取代越多越稳定,硅酯通过弱的酸性或碱性水解去保护。

三甲基硅酯： $RCOOSi(CH_3)_3$（表 6）

某些十分普通的试剂都可将羧酸转化成三甲基硅酯。作为可用于羧酸硅基化的试剂，可参考有关醇的保护章节内容，因为许多在那里提到的方法也可应用于羧酸。三甲基硅酯在水溶液中可去保护。

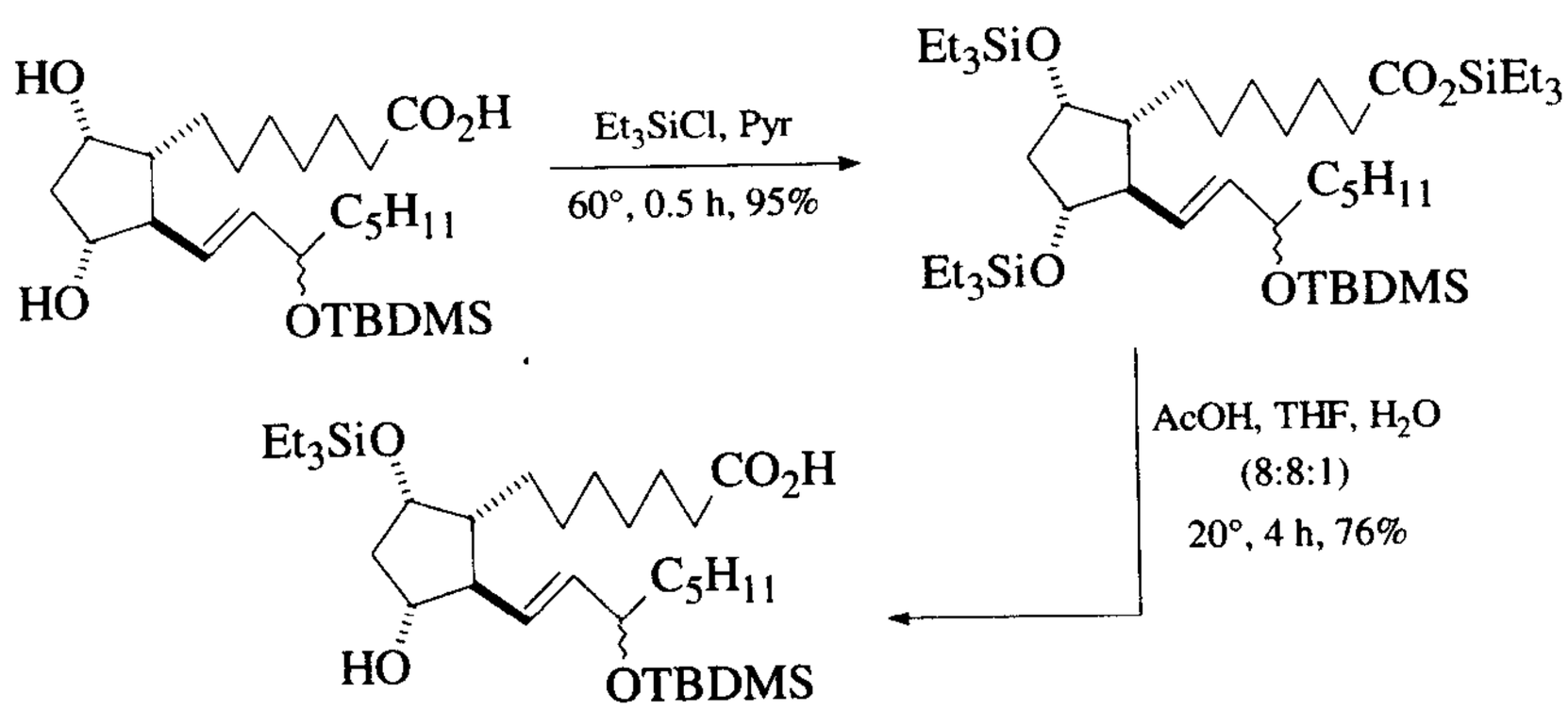
保护

1. Me_3SiCl/Pyr，CH_2Cl_2，30℃，2 小时。[1]
2. $MeC(OSiMe_3)=NSiMe_3$，HBr，二氧六环，α-甲基吡啶，6 h，80% 收率。[2]
3. $MeCH=C(OMe)OSiMe_3/CH_2Cl_2$，15～25℃，5～40 分钟，定量反应。[3]
4. $Me_3SiNHSO_2OSiMe_3/CH_2Cl_2$，30°，0.5h，92%～98% 收率。[4]

1. B. Fechti, H. Peter, H. Bickel, and E. Vischer, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1108 (1968).
2. J. J. de Koning, H. J. Kooreman, H. S. Tan, and J. Verweij, *J. Org. Chem.*, **40**, 1346 (1975).
3. Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 4311 (1979).
4. B. E. Cooper and S. Westall, *J. Organomet. Chem.*, **118**, 135 (1976).

三乙基硅酯： $RCOOSi(C_2H_5)_3$

保护/去保护[1]



1. T. W. Hart, D. A. Metcalfe, and F. Scheinmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 156 (1979).

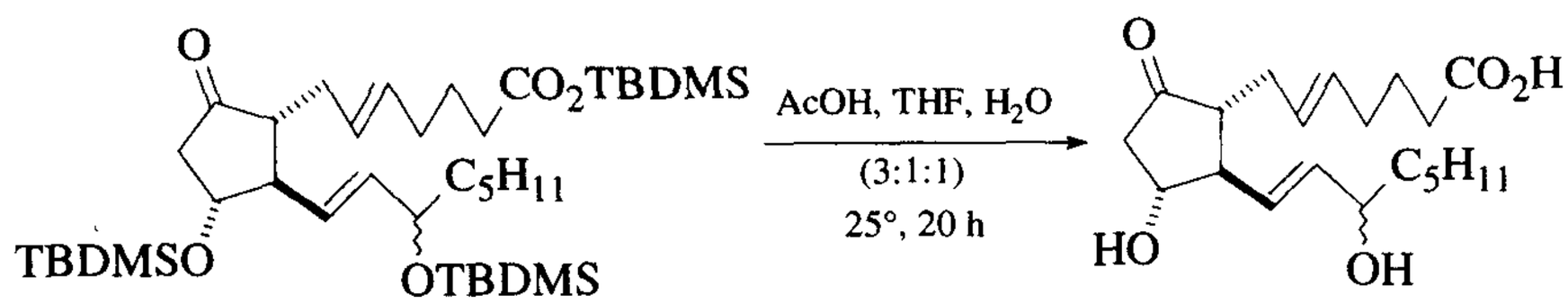
叔丁基二甲基硅酯： $RCOOSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$，（表6）

保护

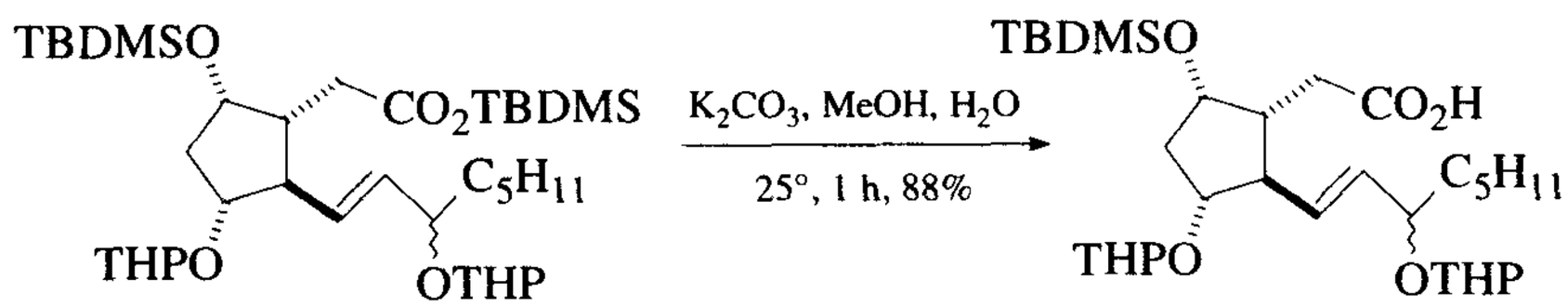
1. *t*-$BuMe_2SiCl$，咪唑，DMF，25℃，48 h，88%。[1]
2. 吗啉，TBDMSCl，THF，2 分钟，20℃，>80%（收率）。[2] 此例中酯在有苯酚存在的情况下生成。
3. *t*-$BuMe_2SiH$，Pd/C，苯，70℃。[3]

去保护

1. AcOH，H_2O，THF，（3 :1 :1），25℃，20 h。[1]



2. $Bu_4N^+ F^-$，DMF，25℃。[1]
3. K_2CO_3，MeOH，H_2O，25℃，1 h，88% 收率。[4]



4. TBDMS 酯能直接转化成一个酰氯。[DMF，$(COCl)_2$，室温，CH_2Cl_2]。然后通过标准的方法又转化成另一种不同性质的酯。此过程在酰氯保护中可避免 HCl 的产生，并且它适合于对酸性敏感的底物。[5]

1. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
2. J. W. Perich and R. B. Johns, *Synthesis*, 701 (1989).
3. K. Yamamoto and M. Takemae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2111 (1989).
4. D. R. Morton and J. L. Thompson, *J. Org. Chem.*, **43**, 2102 (1978).
5. A. Wissner and G. V. Grudzinskas, *J. Org. Chem.*, **43**, 3972 (1978).

异丙基二甲基硅酯： $RCOOSi(CH_3)_2CH(CH_3)_2$

异丙基二甲基硅酯用羧酸和氯硅烷（Et_3N，0℃）反应制得。在 pH 4.5 去保护，该条件不会消除四氢吡喃醚（HOAc/NaOAc，丙酮/H_2O，0℃，0 ~ 45 分钟 → 25℃，30 分钟，91% 收率）。[1]

1. E. J. Corey and C. U. Kim, *J. Org. Chem.*, **38**, 1233 (1973).

苯基二甲基硅酯： $RCOOSi(CH_3)_2C_6H_5$

苯基二甲基硅酯已经从氨基酸和苯基二甲基硅烷制备（Ni/THF，回流，3～5h，62%～69%收率）。[1]

1. M. Abe, K. Adachi, T. Takiguchi, Y. Iwakura, and K. Uno, *Tetrahedron Lett.*, 3207 (1975).

二叔丁基甲基硅酯（DTBMS）： $(t\text{-Bu})_2CH_3SiO_2CR$

DTBMS 酯的制备（THF，DTBMSOTf，Et_3N，室温）用于保护酯，这样，内酯可以被还原成醛。该酯用 HF/THF 水溶液或湿 THF 中的 $Bu_4N^+F^-$ 去保护。在 DTBMS 存在下，THP 衍生物可以去保护（对-甲苯磺酸吡啶盐，温热乙醇）。[1]

1. R. S. Bhide, B. S. Levison, R. B. Sharma, S. Ghosh, and R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 671 (1986).

三异丙基硅酯（TIPS）

通过和 TIPSCl，TEA 和 THF 的硅化得到 TIP 酯，去保护用 HF/Pyr（Pyr，THF，0℃）。[1]

1. R. S. Bhide, B. S. Levison, R. B. Sharma, S. Ghosh, and R. G. Salomon, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 671 (1986).

活性酯

硫醇酯

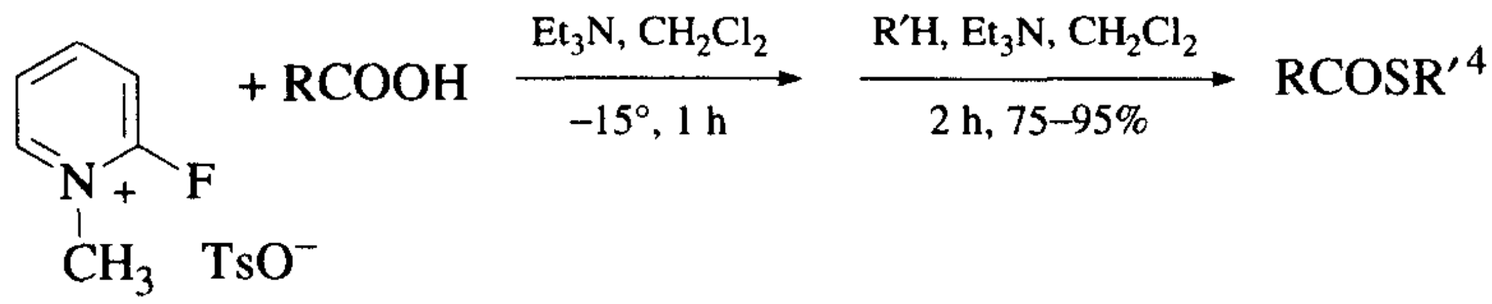
硫醇酯比相应的氧酯有更强的亲核反应性，已经被制备来用于将羧基活化以保护内酯和肽键。对于内酯，*S*-叔丁基[1] 和 *S*-2-吡啶[2]酯已得到广泛使用。某些制备硫醇酯的方法如下（*S*-叔丁基酯就包括在反应表 6 中）：

1. $RCOOH + R'SH \xrightarrow[0℃,5\ min \to 20℃,3\ h]{DCC,DMAP,CH_2Cl_2}{}^{3} RCOSR'$ 85%～92%

   $R' = Et, t\text{-Bu}$

DMAP = 4-二甲基氨基吡啶(比吡啶的效果要高于 10^4 倍)

2.



R′ = *n*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Ph, 2-吡啶基

3. $RCOOH + R'SH \xrightarrow[25℃,1\ h,70\% \sim 100\%]{Me_2NPOCl_2, Et_3N, DME} RCOSR'$

R′ = Et, *i*-Pr, *t*-Bu, c-C_6H_{11}, Ph

这些中性条件可以用来制备对酸或碱敏感的硫醇酯类化合物,包括青霉素。[5]

4. $RCH(NHPG)COOH + Ph_2POCl \xrightarrow[0℃,30\ min]{Et_3N, CH_2Cl_2} \xrightarrow{R'SH, Et_3N} \xrightarrow[25℃,1\ h]{or\ R'STl, Et_3N} RCH(NHPG)COSR$

R′ = *t*-Bu, Ph, $PhCH_2$, 70% ~ 100%[6]

5. $RCOOH + R'SH \xrightarrow[Et_3N, DMF, 25℃, 3\ h, 70\% \sim 85\%]{(EtO)_2POCN\ or\ (PhO)_2PON_3} RCOSR'$[7]

R = 烷基, 芳香基, 苄基, 氨基酸; 青霉素类

R′ = Et, *i*-Pr, *n*-Bu, Ph, $PhCH_2$

6. $RCOCl + n\text{-}Bu_3SnSR' \xrightarrow{CHCl_3} RCOSR'$[8]

R′ = *t*-Bu: 60℃, 0.5 h, 90% ~95% 收率

R′ = Ph: 25℃, 12 h. 92% ~95% 收率

R′ = $PhCH_2$: 25℃, 0.5 ~1 h, 87% ~96% 收率

7. $RCOOR' + Me_2AlS\text{-}t\text{-}Bu \xrightarrow[25℃,75-100\%]{CH_2Cl_2} RCOS\text{-}t\text{-}Bu$[9]

R′ = Me, Et

此反应避免了使用有毒的铊化合物。

8. $RCOOH + PhSCN \xrightarrow[25℃,30\ min,80\% \sim 95\%]{Bu_3P, CH_2Cl_2} RCOSPH$[10]

9. $RCOOH + ClCOS\text{-}2\text{-吡啶基} \xrightarrow[0.5\ h,95-100\%]{Et_3N, 0℃} RCOS\text{-}2\text{-吡啶基} + Et_3N \cdot HCl$[11]

10. RCO_2H + 羟基苯并噻唑 $\xrightarrow{DCC}$ $\xrightarrow[70\% \sim 100\%]{R'SH, Et_3N}$

或 $\xrightarrow{R'STl}$ RCOSR′

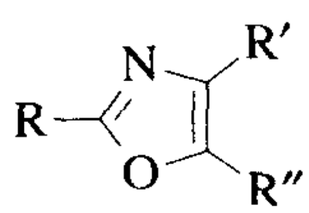
R′ = *t*-Bu, Ph, $PhCH_2$

去保护

1. $AgNO_3$, H_2O, 二氧六环, (1:4), 2 h。[12]
2. ROH, $Hg(O_2CCF_3)_2$, 90% 收率。
3. 电解, $Bu_4N^+ Br^-$, H_2O, CH_3CN, $NaHCO_3$。[13] 此方法对于伯醇、仲醇、醛、烯烃和胺的结果并不令人满意
4. MeI, ROH (R = *t*-Bu, PhSH 等), 68% ~97% 收率。[14]
5. 将苯硫醇酯和 Pd/C 及 TESH 一起处理会导致醛的还原。[15]

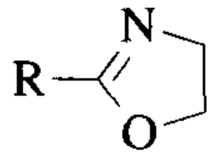
1. S. Masamune, S. Kamata, and W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3515 (1975).
2. T. Mukaiyama, R. Matsueda, and M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1901 (1970); E. J. Corey, P. Ulrich, and J. M. Fitzpatrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 222 (1976).
3. B. Neises and W. Steglich, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 522 (1978).
4. Y. Watanabe, S.-i. Shoda, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 741 (1976).
5. H. -J. Liu, S. P. Lee, and W. H. Chan, *Synth. Commun.*, **9**, 91 (1979).
6. K. Horiki, *Synth. Commun.*, **7**, 251 (1977).
7. S. Yamada, Y. Yokoyama, and T. Shiori, *J. Org. Chem.*, **39**, 3302 (1974).
8. D. N. Harpp, T. Aida, and T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, 2853 (1979).
9. R. P. Hatch and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **42**, 3960 (1977).
10. P. A. Grieco, Y. Yokoyama, and E. Williams, *J. Org. Chem.*, **43**, 1283 (1978).
11. E. J. Corey and D. A. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 2875 (1979).
12. A. B. Shenvi and H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2426 (1980).
13. M. Kimura, S. Matsubara, and Y. Sawaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1619 (1984).
14. D. Ravi and H. B. Mereyala, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6089 (1989).
15. Fukuyama, S.-C. Lin, and L. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050 (1990).

其他衍生物

噁唑： 

噁唑,由羧酸制备(安息香,DCC; NH_4OAc, AcOH, 80% ~85% 收率), 在

许多有机合成中用于羧酸的保护。它们很易被单线态氧处理后，再发生水解（ROH，TsOH，苯[1]或 K_2CO_3，MeOH[2]）去保护。

2-烷基-1,3-噁唑啉（表 6）： 

2-烷基-1,3-噁唑啉制备用于同时保护酸的羟基和羰基。它们对格氏试剂[3]和氢化锂铝稳定（25℃，2 h）。[4]

保护

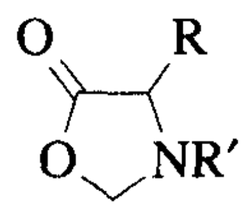
1. $HOCH_2C(CH_3)_2NH_2$，$PhCH_3$，回流，70% ~80% 收率。[5]
2. 由酰卤：$HOCH_2C(CH_3)_2NH_2$；$SOCl_2$，CH_2Cl_2，25℃，30 min，>80% 收率。[6]
3. 二甲基氮丙啶，DCC；3% H_2SO_4，Et_2O 或 CH_2Cl_2，室温，6 ~ 16 h，50% ~80% 收率。[4]
4. $H_2NCH_2CH_2OH$，Ph_3P，Et_3N. CCl_4，CH_3CN，Pyr. 室温，70% 收率。[7]
5. 由酰卤：$BrCH_2CH_2NH_3^+Br^-$；Et_3N，苯，回流，24 h，46% ~67% 收率。[8]

去保护

1. 3*M* HCl，EtOH，90% 收率。[3]
2. MeI，25℃，12 h；1*M* NaOH，25℃，15 h，94% 收率。[9]
3. (a) TFA，H_2O；(b) Ac_2O，Pyr；(c) *t*-BuOK，H_2O，THF，定量反应。[10]
4. (a) TFAA；(b) H_2O；(c) 重氮甲烷；(d) KOH，DMSO，56% ~88% 收率。[11]

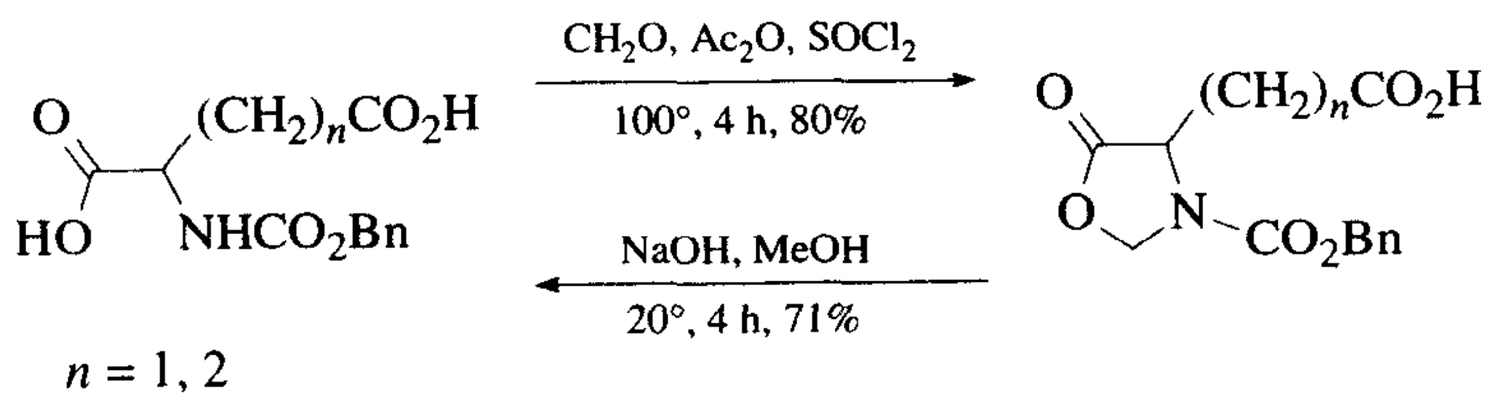
1. H. H. Wasserman, K. E. McCarthy, and K. S. Prowse, *Chem. Rev.*, **86**, 845 (1986).
2. M. A. Tius and D. P. Astrab, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2333 (1989).
3. A. I. Meyers and D. L. Temple, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6644 (1970).
4. D. Haidukewych and A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, 3031 (1972).
5. H. L. Wehrmeister, *J. Org. Chem.*, **26**, 3821 (1961).
6. S. R. Schow, J. D. Bloom, A. S. Thompson, K. N. Winzenberg, and A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2662 (1986).
7. H. Vorbrüggen and K. Krolikiewicz, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4471 (1981).
8. C. Kashima and H. Arao, *Synthesis*, 873 (1989).
9. A. I. Meyers, D. L. Temple, R. L. Nolen, and E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, **39**, 2778 (1974).
10. T. D. Nelson and A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **59**, 2577 (1994).
11. D. P. Phillion and J. K. Pratt, *Synth. Commun.*, **22**, 13 (1992).

4-烷基-5-氧-1,3-噁唑啉：



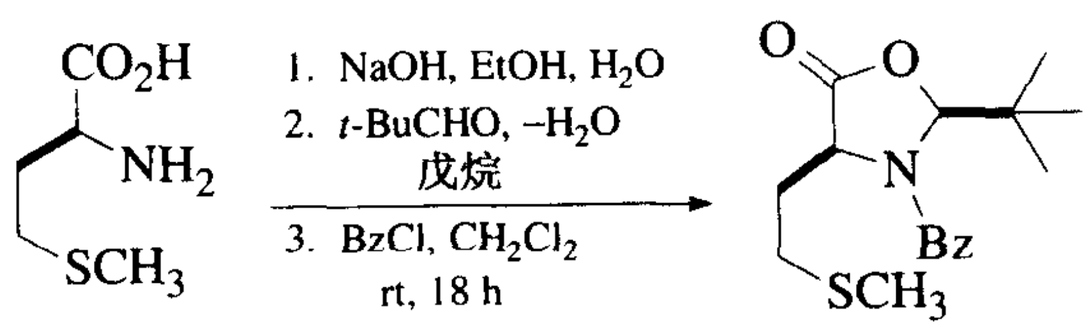
制备1,3-噁唑烷用于可选择性地保护天冬氨酸和谷氨酸中及α-羟基酸的α-或ω-羧酸基团α-羟基酸。

保护/去保护[1]

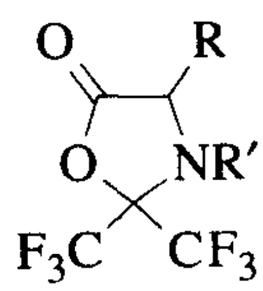


使用多聚甲醛和酸同样有效(80% ~94% 收率)。[2]

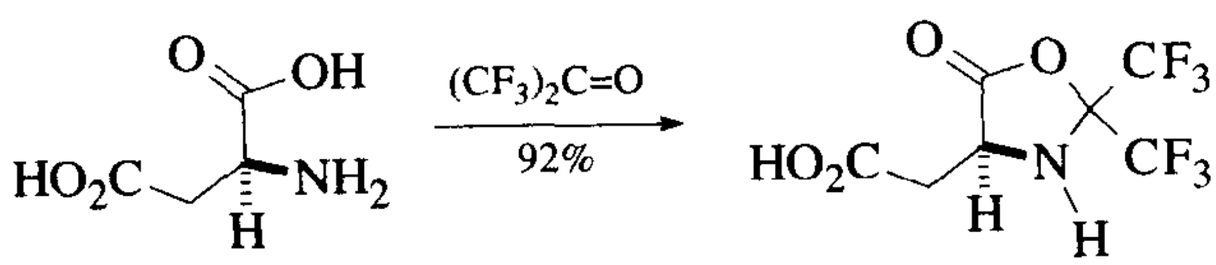
相应的2-叔丁基衍生物也已被制备,作为临时保护基,应用于有立体中心的氨基酸在烷基化过程中的反应很有用。[3]



2,2-二(三氟甲基)-4-烷基-5-氧-1,3-噁唑烷：



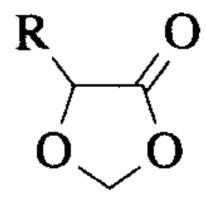
保护[4,5]



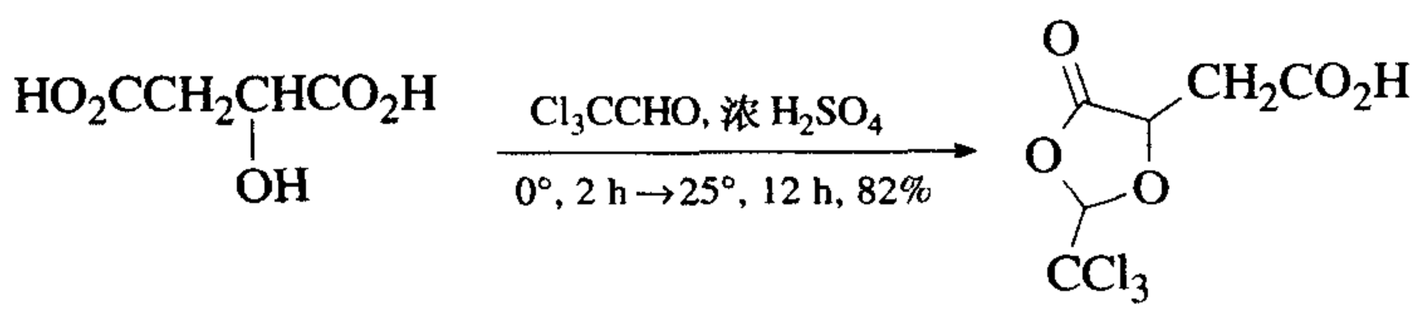
用水，IPA，或MeOH来达到去保护的作用。[5] 这些衍生物同时可以作为生成肽键过程中的活性酯。[6]

1. M. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1679 (1969).
2. M. R. Paleo and F. J. Sardina, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3403 (1996); M. W. Walter, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, J. Chuhan, and C. J. Schofield, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7761 (1995).

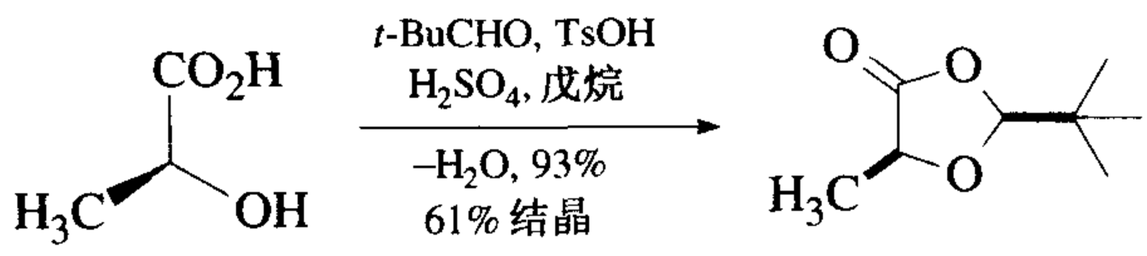
3. D. Seebach and A. Fadel, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1243 (1985).
4. K. Burger, M. Rudolph, and S. Fehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32,** 285 (1993).
5. K. Burger, E. Windeisen, and R. Pires, *J. Org. Chem.*, **60**, 7641 (1995).
6. K. Burger, M. Rudolph, E. Windeisen, A. Worku, and S. Fehn, *Monatsh. Chem.*, **124**, 453 (1993).

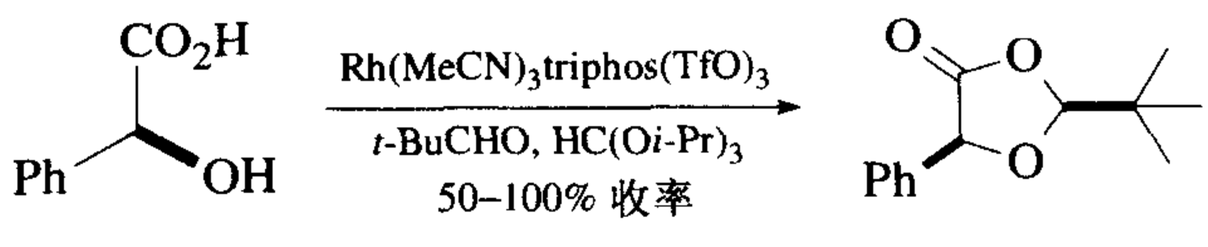
5-烷基-4-氧-1,3-二氧戊环： 

制备这些衍生物用于保护 α-羟基酸，它们可以通过缩醛结构的酸性水解（HCl，DMF，50℃，7 h，71% 收率）或内酯的碱性水解来去保护。[1]

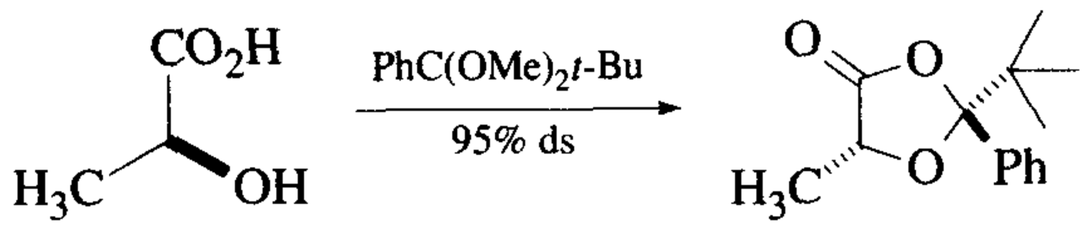


制备 2-烷基衍生物用于保护 α-羟基酸在烷基化时的立体中心。[2]





Ref. 3



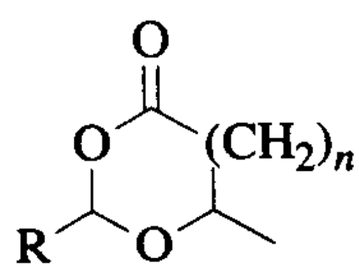
Ref. 4

这种方法对于 β-羟基酸的保护同样有效。[5]

1. H. Eggerer and C. Grünewälder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **677**, 200 (1964).
2. D. Seebach, R. Naef, and G. Calderari, *Tetrahedron*, **40**, 1313 (1984).

3. J. Ott, G. M. R. Tombo, B. Schmid, L. M. Venanzi, G. Wang, and T. R. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6151 (1989).
4. A. Greiner and J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2135 (1990).
5. D. Seebach, R. Imwinkelried, and T. Weber, "EPC Synthesis with C,C Bond Formation via Acetals and Enimines," in *Modern Synthetic Methods 1986*, Vol. 4, R. Scheffold, Ed., Springer-Verlag, New York, 1986, p. 125.

二噁酮：



$n = 0, 1$

二噁酮已经被制备用于保护 α-或 β-羟基酸。

保护

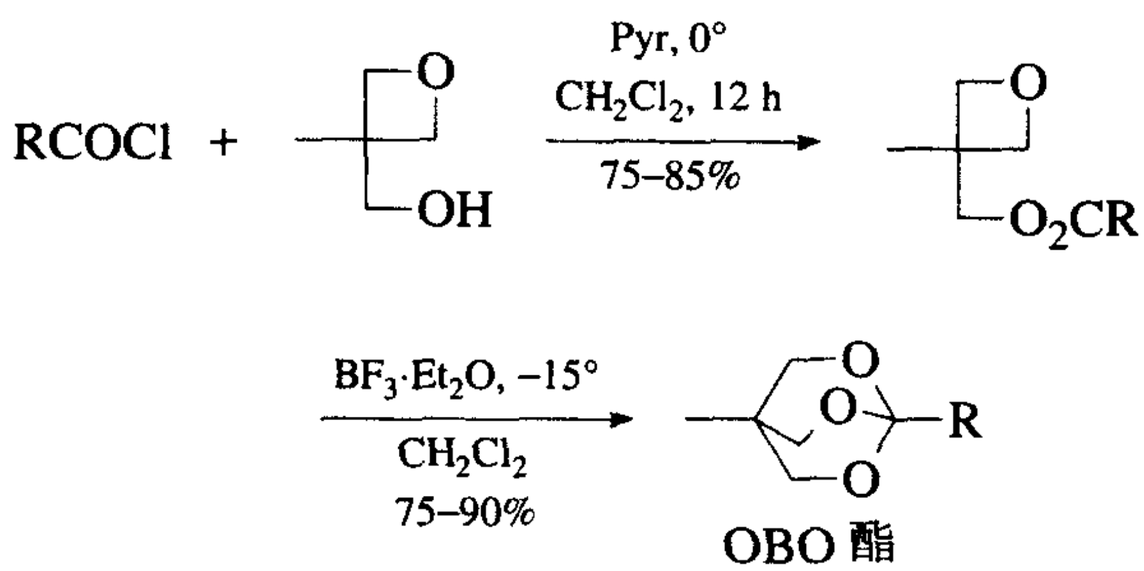
1. $RR'C=O$, $Se(NTf_2)_3$，或 $Sc(OTf)_3$，CH_2Cl_2，$MgSO_4$或与水共沸除去，54% ~96% 收率。在醛的情况下，更好的立体选择性用脱水干燥剂 $MgSO_4$ 可以达到要求。[1]
2. 从硅化的羟基酸：RCHO，TMSOTf，2,6-二叔丁基吡啶，77% 得率。[2~4]
3. 从羟基酸：新戊醛，酸催化剂。[5,6]
4. 从羟基酸：$RCH(OR)_2$，PPTS，20% ~62% 收率。[7,8]

1. K. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, and H. Yamamoto, *Synlett*, 839 (1996).
2. W. H. Pearson and M.-C. Cheng, *J. Org. Chem.*, **51**, 3746 (1986); *idem*, *ibid.*, **52**, 1353 (1987).
3. S. L. Schreiber and J. Reagan, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2945 (1986).
4. T. R. Hoye, B. H. Peterson, and J. D. Miller, *J. Org. Chem.*, **52**, 1351 (1987).
5. D. Seebach and J. Zimmerman, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1147 (1986).
6. D. Seebach, R. Imwinkelried, and G. Stucky, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 448 (1987).
7. N. Chapel, A. Greiner, and J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1441 (1991).
8. J.-Y. Ortholand, N. Vicart, and A. Greiner, *J. Org. Chem.*, **60**, 1880 (1995).

原酸酯： $RC(OR')_3$

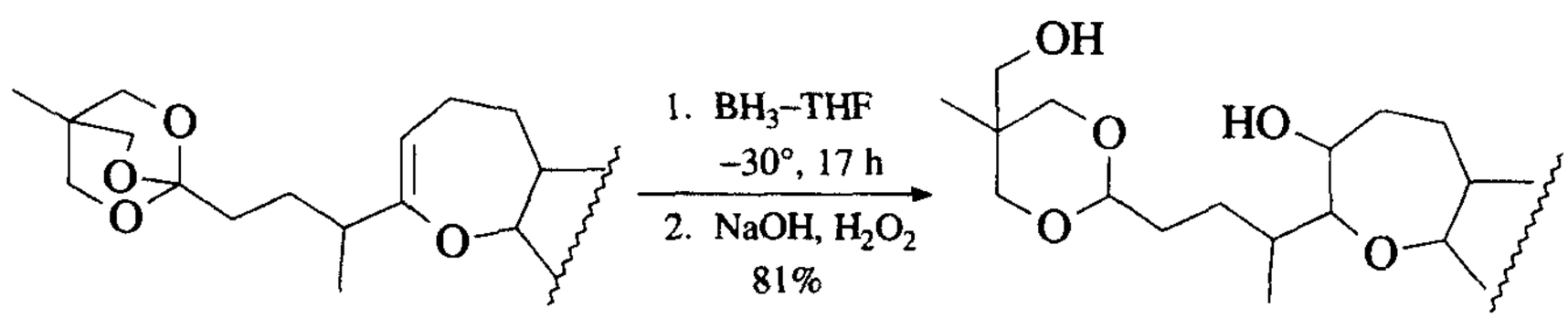
原酸酯是很少有的几个能够从酸和酯制备的衍生物之一，它能保护酰基不受如 OH^- 或其他如格氏试剂之类强亲核物的进攻。通常，原酸酯是很难直接从酸制备，而更多是从腈制得。[1,2] 得自普通乙醇的简单原酸酯，对与酸和格氏试剂的稳定性最小。但是随着原酸酯变得有更多约束的话，它的稳定性也会增加。

保护

1. 

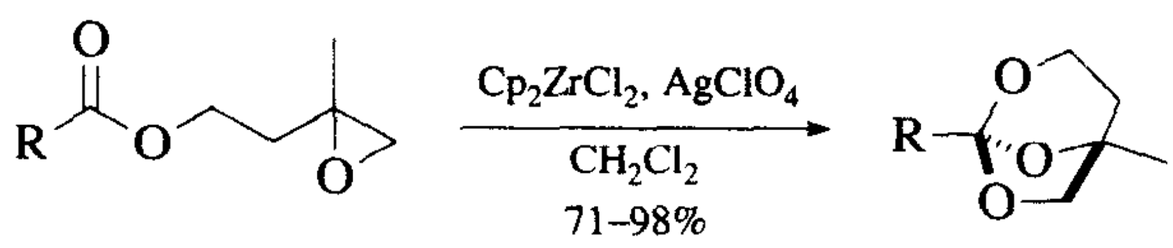
Ref. 3

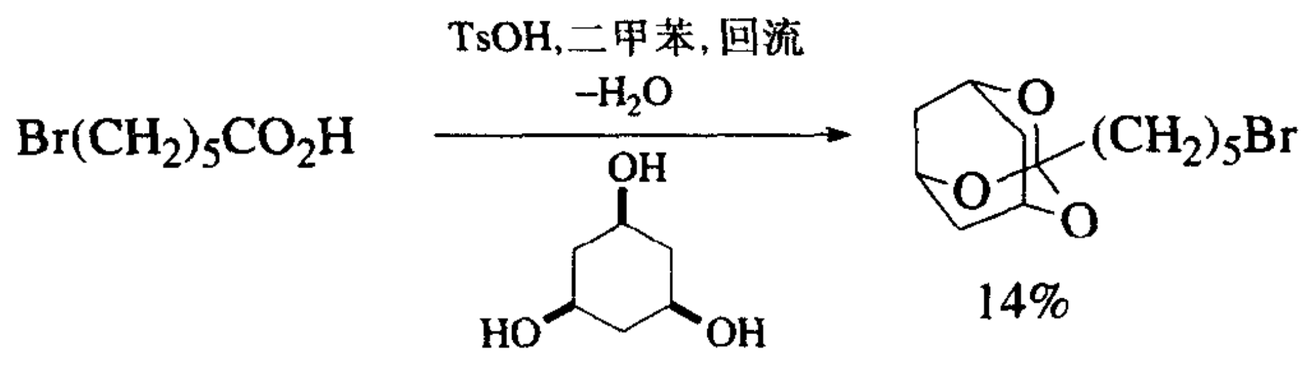
这是少有的通过酸性卤化物直接将酸转化为原酸酯的可行方法之一。制备氧杂环丁烷是很简单的，许多已得到制备[三醇，$(EtO)_2CO$，KOH]。[4] 除此之外，叔丁基同系物也已被用于酸的保护。[5] 利用硼烷还原，原酸酯被还原成缩酮。这是分子内的负氢传递。[6]



OBO 酯(2,6,7-三氧二环[2.2.2]辛酯) 同样可以从仲酰胺或叔酰胺制备得到(Tf_2O, CH_2Cl_2, Pyr 然后 2,2-二(羟甲基)丙醇，10% ~88% 收率)。[7]

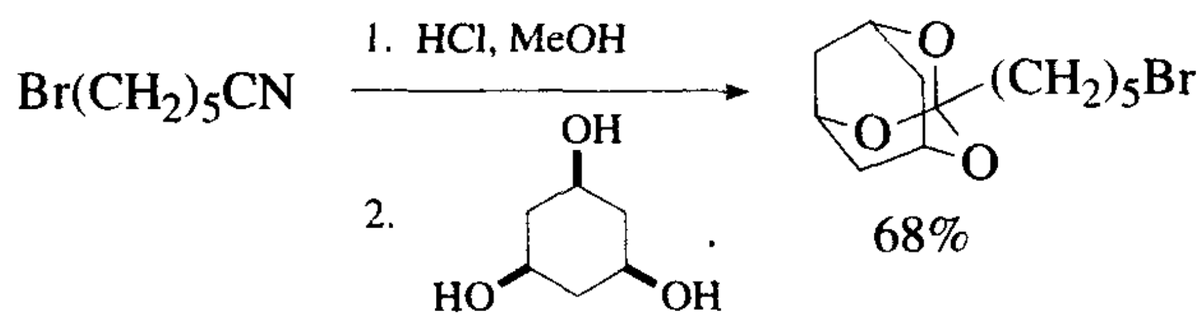
2. 互补的 ABO 酯(2,7,8-三氧二环[3.2.1]辛酯)通过环氧乙烷和Cp_2ZrCl_2/$AgClO_4$发生重排反应而制得。OBO 酯用质子 酸去保护要比 ABO 酯更容易，但 ABO 酯用 Lewis 酸去保护更容易，这样就形成互为补充。ABO 酯可用 PPTS 去保护(MeOH，H_2O，22℃，2 h；LiOH)；OBO 酯去保护为 0℃下 2 分钟。[8]



3. 

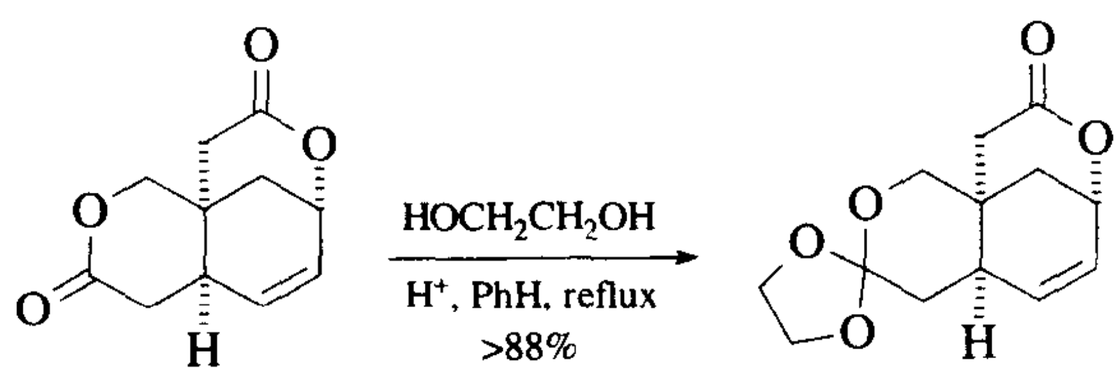
Refs. 9, 10

4.



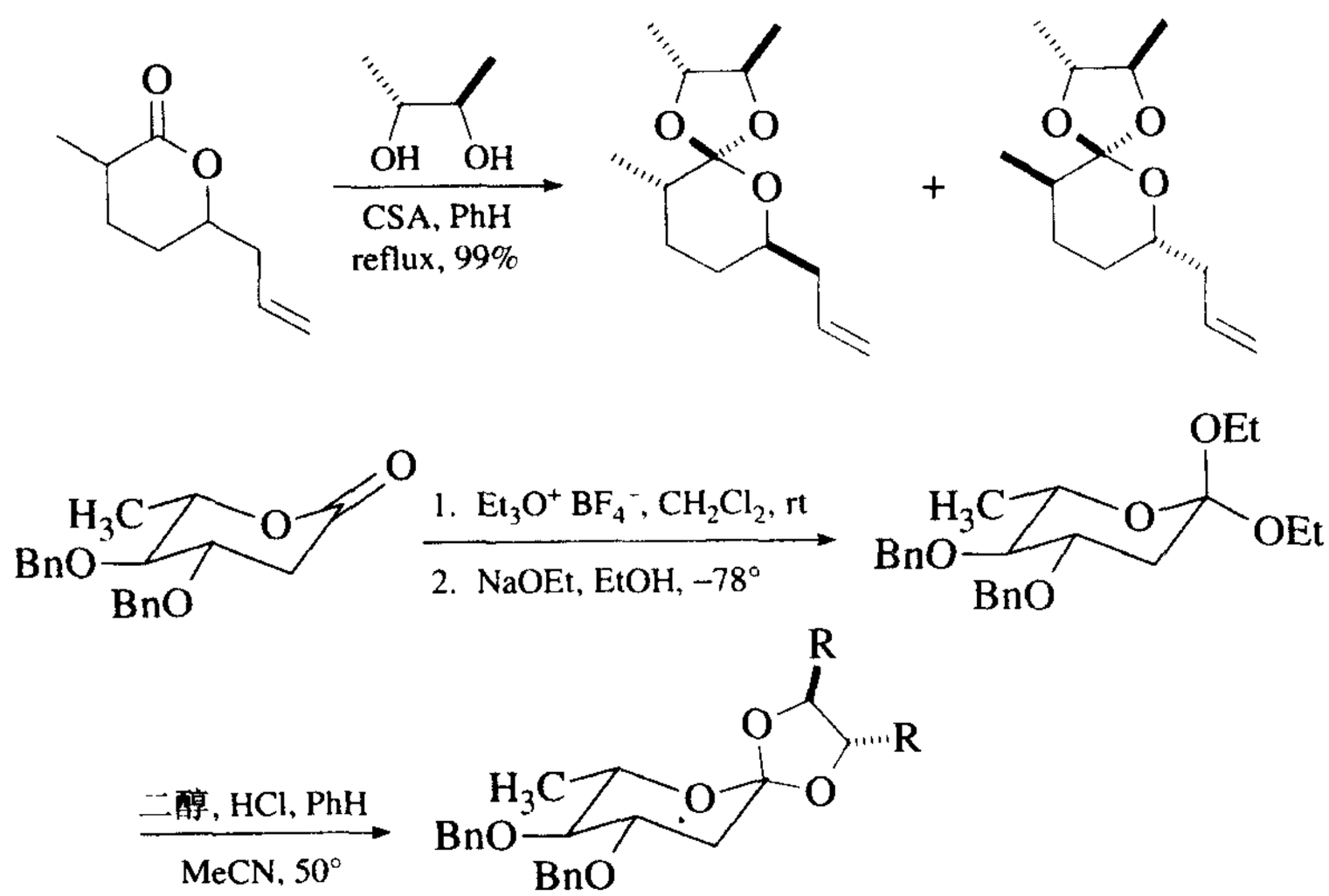
Ref. 9

5.



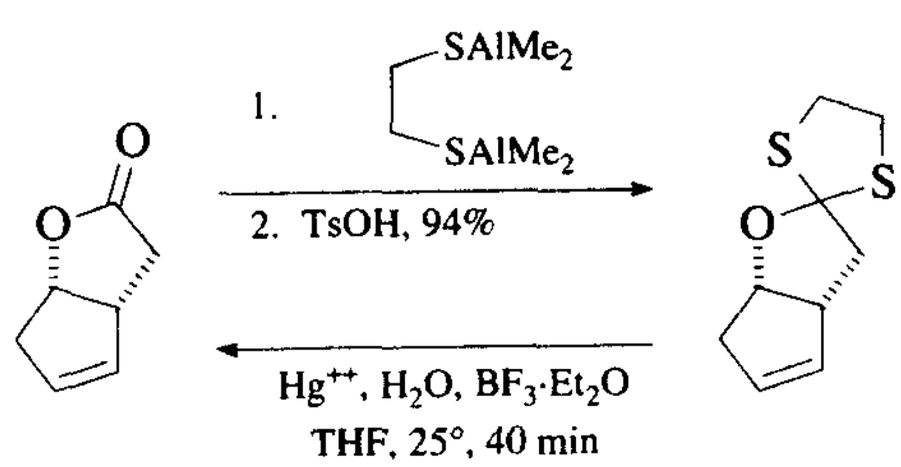
Refs. 11, 12

注意这一个方法不处理简单的酯。另外，$TMSOCH_2CH_2OTMS/TMSOTF$ 也已用于促进此一转换。[13] 此过程也用于在 quassinoid 的合成中引入这个原酸酯的环己基部分。它在丙酮水溶液中的 DDQ 作用下去保护。[14] (*R*,*R*)-2,3-丁二醇可用于拆分内酯。[15]



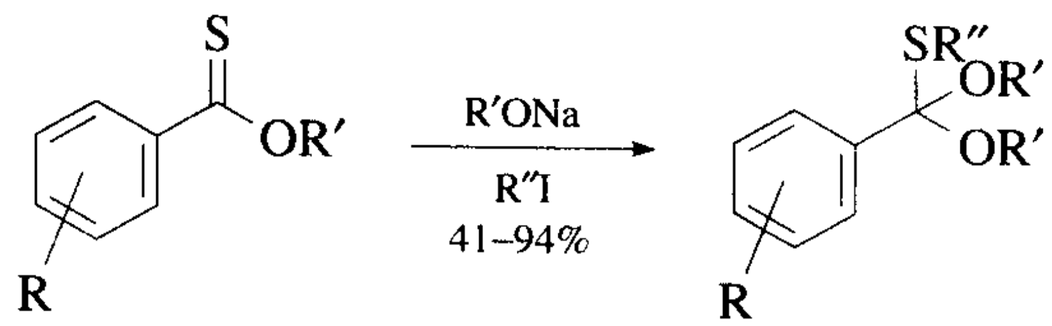
2-位取代的古洛糖酸内酯并不与 Meerwein 盐反应。[16]

6.



Refs. 17, 18

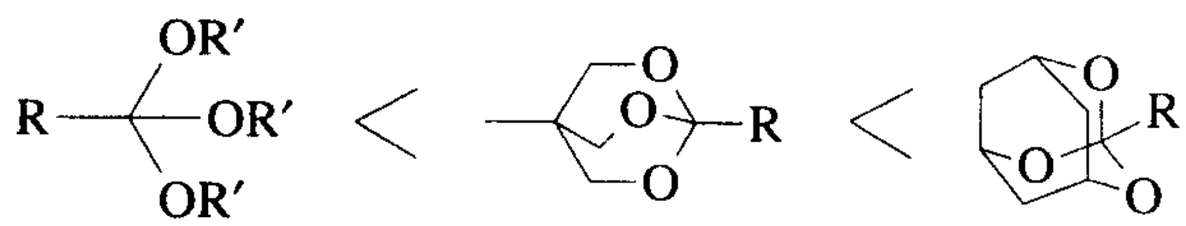
7.



Ref. 19

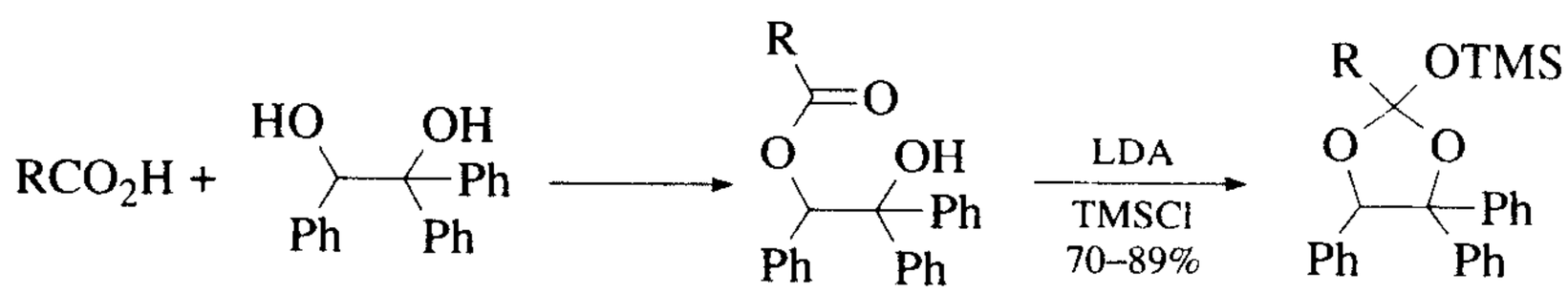
去保护

在中等强度的酸水溶液中（TsOH · Pyr，H_2O；[20] $NaHSO_4$，5:1 DME，H_2O，0℃，20 分钟[21]）原酸酯很容易去保护形成酯，然后该酯在碱水溶液中水解形成羧酸。请注意，在酸敏感的乙氧基乙基缩醛存在下，原酸三甲酯是容易水解的。[20] 不同结构的原酸酯对酸稳定性顺序如下：



Braun 原酸酯

保护/去保护[22]



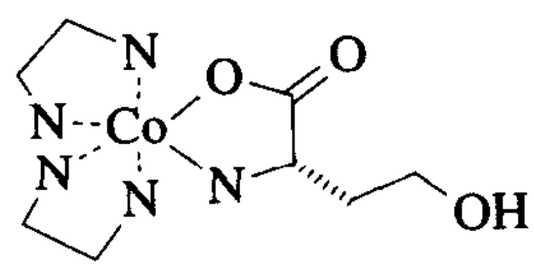
这些衍生物在正丁基锂、叔丁基锂（−78℃）中，pH 6 ~ 8 是稳定的，它们在 NaOH，MeOH / H_2O 中回流可去保护（产率 96%）。

1. S. M. McElvain and J. W. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1825 (1942).
2. The synthesis and interconversion of simple ortho esters has been reviewed: R. H. DeWolfe, *Synthesis*, 153 (1974).
3. E. J. Corey and N. Raju, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5571 (1983).
4. C. J. Palmer, L. M. Cole, J. P. Larkin, I. H. Smith, and J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, **39**, 1329 (1991).
5. B. R. DeCosta, A. Lewin, J. A. Schoenheimer, P. Skolnick, and K. C. Rice, *Heterocycles*, **32**, 2343 (1991); B. R. DeCosta, A. H. Lewin, K. C. Rice, P. Skolnick, and J. A. Schoenheimer, *J. Med. Chem.*, **34**, 1531 (1991).
6. K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H.-M. He, and T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10239 (1995).

7. A. B. Charette and P. Chua, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8499 (1997).
8. P. Wipf, W. Xu, H. Kim, and H. Takahashi, *Tetrahedron*, **53**, 16575 (1997).
9. G. Voss and H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2294 (1983).
10. C. Müller, G. Voss, and H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.*, 673 (1995).
11. T. Wakamatsu, H. Hara, and Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **50**, 108 (1985).
12. J. D. White, S.-c. Kuo, and T. R. Vedananda, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3061 (1987).
13. D. J. Collins, L. M. Downes, A. G. Jhingran, S. B. Rutschman, and G. J. Sharp, *Aust. J. Chem.*, **42**, 1235 (1989).
14. S. Vasudevan and D. S. Watt, *J. Org. Chem.*, **59**, 361 (1994).
15. A. B. Smith, III, J. W. Leahy, I. Noda, S. W. Remiszewski, N. J. Liverton, and R. Zibuck, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2995 (1992).
16. C. Zagar and H. D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.*, 447 (1993).
17. E. J. Corey and D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5829 (1973).
18. M. Nakada, S. Kobayashi, S. Iwasaki, and M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1035 (1993).
19. J. Voss and B. Wollny, *Synthesis*, 684 (1989).
20. G. Just, C. Luthe, and M. T. P. Viet, *Can. J. Chem.*, **61**, 712 (1983).
21. E. J. Corey, K. Niimura, Y. Konishi, S. Hashimoto, and Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2199 (1986).
22. D. Waldmüller, M. Braun, and A. Steigel, *Synlett*, 160 (1991).

五氨基钴(Ⅲ)络合物：$[RCO_2Co(NH_3)_5](BF_4)_3$

在多肽合成中，通过保护氨基酸的羧基已制备得到五氨基钴盐(Ⅲ)络合物[$(H_2O)Co(NH_3)_5(ClO_4)_3$，70℃，$H_2O$，6 小时；冷却到 0℃；过滤；$HBF_4$，60%~80% 产率]。去保护可通过还原进行[$NaBH_4$，NaSH 或$(NH_4)_2S$，Fe(Ⅱ)EDTA]。这类络合物不会发生(外)消旋，且对 CF_3CO_2H 是稳定的，CF_3CO_2H 常用作脱 BOC－保护基。[1~3] 氨基酸的双-(1,2-乙二胺)络合物已制备得到，它对强酸是稳定的，可用硫化铵去保护。[4]



1. S. Bagger, I. Kristjansson, I. Soetofte, and A. Thorlacius, *Acta Chem. Scand. Ser. A*, **A39**, 125 (1985).
2. S. S. Isied, A. Vassilian, and J. M. Lyon, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3910 (1982).
3. S. S. Isied, J. Lyon, and A. Vassilian, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **19**, 354 (1982).
4. P. M. Angus, B. T. Golding, and A. M. Sargeson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 979 (1993).

烷基锡酯

羧酸三乙基锡酯： $RCOOSn(C_2H_5)_3$

羧酸三正丁基锡酯： $RCOOSn(n-C_4H_9)_3$

在氨基存在下，保护羧基可将其制成烷基锡酯，[$(n\text{-}Bu_3Sn)_2O$ 或 $n\text{-}Bu_3SnOH$，C_6H_6，回流产率88%]。[1] *N*-酰化氨基酸的烷基锡酯与无水胺及水，醇[2]的反应是稳定的，而含水胺可将基转化为铵盐。[2] 氨基酸的烷基锡酯，可用水或醇定量地去保护（PhSK，DMF，25℃，15 分钟，77%产率）。[2]

1. P. Bamberg, B. Ekström, and B. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 367 (1968).
2. M. Frankel, D. Gertner, D. Wagner, and A. Zilkha, *J. Org. Chem.*, **30**, 1596 (1965).

酰胺和酰肼

在一定范围内，羧基可制成酰胺和酰肼来保护，从去保护的方面考虑，这些衍生物可作为羧酸酯补充。酰胺、酰肼对中等浓度碱性水解是稳定的，而此时可使酯去保护，酯对亚硝酸和氧化剂[包括 $Pb(OAc)_4$，MnO_2，SeO_2，CrO_3，$NaIO_4$；[1] $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$；[2] Ag_2O；[3]和 $Hg(OAc)_2$[4]] 是稳定的，而亚硝酸可容易地分解酰胺，氧化剂常用来分解酰肼。

保护

一般情况，酰胺和酰肼可由酯或酰氯与胺或肼反应，同样它们也可由羧酸直接制备。见以下反应式：

1. $$\underset{\underset{NHPG}{|}}{RCHOOH} + R'NH_2 \xrightarrow[20℃,\ 4\ h,\ 70\%\sim90\%]{DCC,\ THF\ or\ CH_2Cl_2\ [5]} \underset{\underset{NHPG}{|}}{RCHCONHR'}$$

2. $$\underset{\underset{NHPG}{|}}{RCHOOH} \xrightarrow{H_2NNH_2,\ N\text{-羟基苯并三唑}[6]} \underset{\underset{NHPG}{|}}{RCHCONHNH_2}$$

3. $$RCOOH + R'R''NH \xrightarrow{Ph_3P[7]\ or\ Bu_3P/o\text{-}NO_2C_6H_4SCN[8]} RCONR'R''$$

4. $RCOOOH + R'NH_2 \xrightarrow{C_6H_2F_3B(OH)_2,\ 甲苯,加热^{9}} RCONHR'$

5. $RCO_2R' + NaEt_2Al(NR''_2)_2 \xrightarrow[83\% \sim 96\%^{10}]{} RCONR''_2$

6. $RCOOH \xrightarrow[二氧六环,\ Pyr,\ 4 \sim 16\ h^{11}]{NH_4OCO_2H,\ (BOC)_2O} RCONH_2$

7. $RCOOH + R'OCOCl + TEA \longrightarrow RCO_2CO_2R' \xrightarrow{R''_2NH} RCONR''_2$

这是制备酰胺的一种很常用的方法，该方法适用于各种结构的羧酸和胺的反应，有许多种氯甲酸酯可以使用，但氯甲酸异丁酯最常用。溶剂并不重要，但一般来说最常用的是四氢呋喃。

去保护

反应式 1 ~ 10 表示了酰胺去保护的一些合适的方法。在反应式 1 和反应式 2 中指出了 Woodward[12] 和 Eschenmoser[13] 分别在合成 V_{B12} 中采用的反应条件。酰胺去保护也可用亚硝酸丁酯[14] 亚硝酰氯[15] 和四氟化硼的亚硝鎓离子，[16] 因为只有叔酰胺能被叔丁醇钾断裂（例 3），故该方法可用于在伯、仲酰胺存在下选择性地分解叔酰胺。[17]（但同样条件下，酯也会被分解）。[18] 硝基酰胺的光解（例 4）在一篇综述中有所讨论。[19]

1. $RCONH_2 \xrightarrow{N_2O_4/CCl_4\ ^{12,20}} RCOOH$

2. $RCONH_2 \xrightarrow{[ClCH_2CH=N(\rightarrow O)-c\text{-}C_6H_{11} + AgBF_4]^{13}} \xrightarrow{H_3O^+} RCOOH$

3. $RCONR'R'' \xrightarrow[24℃,\ 2 \sim 48\ h,\ 88\% \sim 96\%]{t\text{-}BuOK/H_2O(6:2),\ Et_2O^{17}} RCOOH$

   $R',\ R'' \neq H$

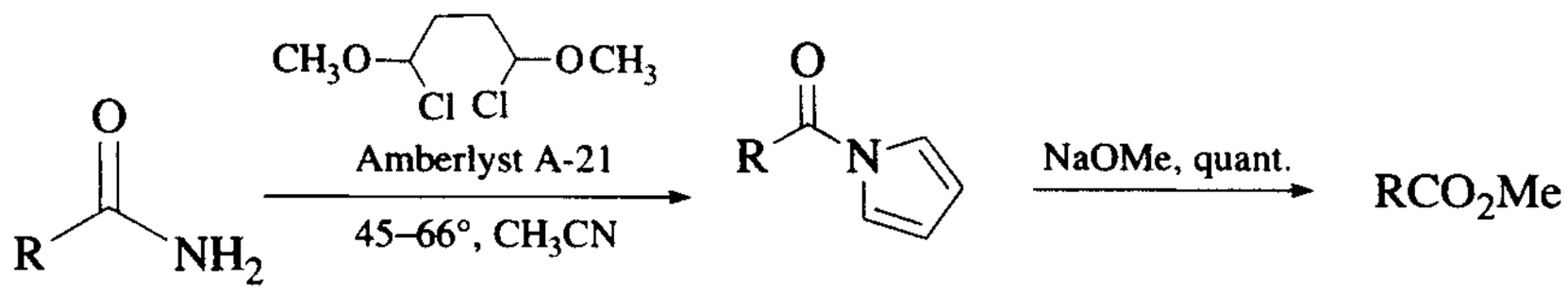
4. a, b, or c $\xrightarrow[5-10\ h,\ 70\% \sim 100\%]{350\ nm^{19}} RCOOH$

   a = 邻硝基-*N*-酰基苯胺

   b = *N*-酰基-7-硝基吲哚

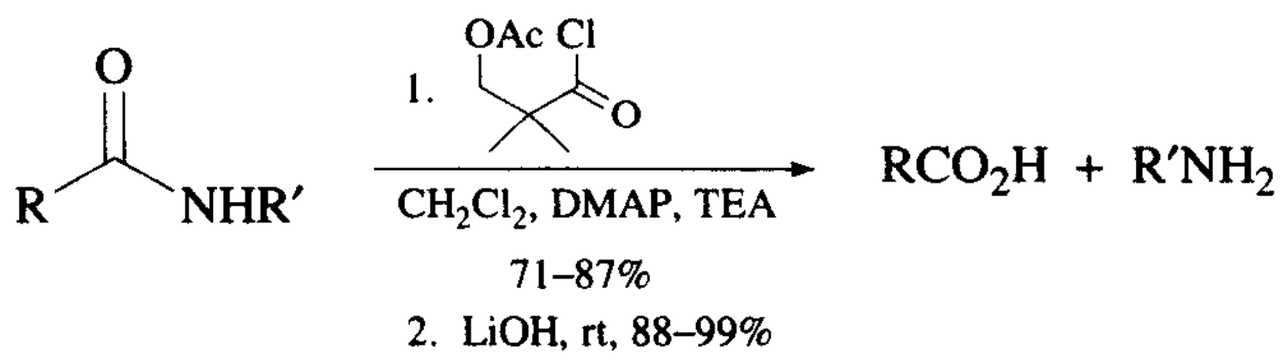
   c = *N*-酰基-8-硝基四氢喹啉

5.

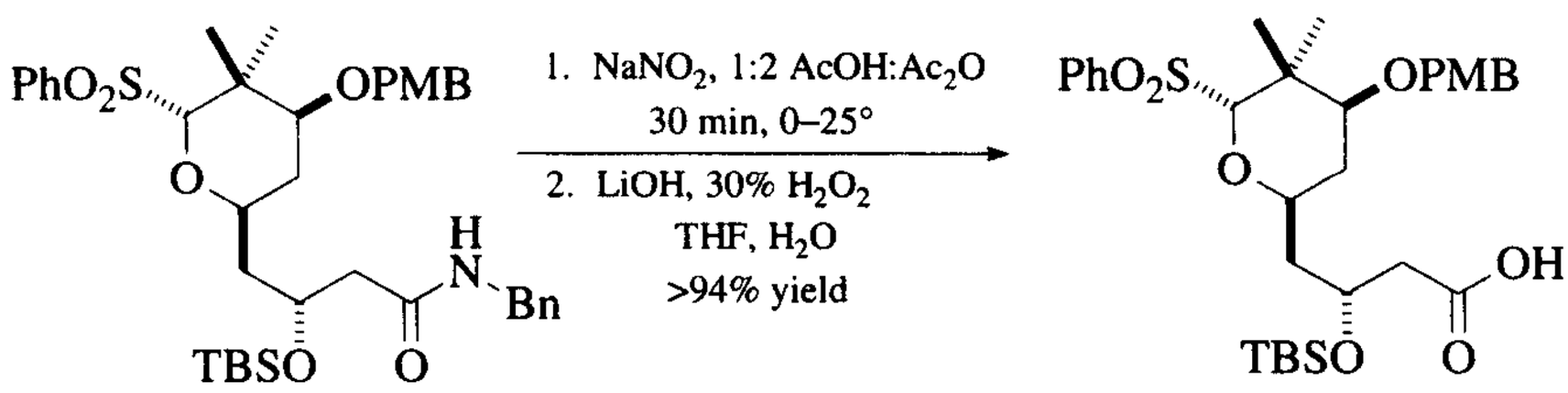


酰化吡咯用伯和仲胺处理,则产生酰胺。[24]

6. 下面的去保护经过了由碱处理后形成的烷氧基在分子内协助的过程:[25,26]



7. 对伯、仲酰胺的去保护条件为:$CuCl_2$,乙二醛, H_2O, pH 3.5, 回流,92%产率。[27]
8. 对伯酰胺:DMF 二甲基缩醛, MeOH, 92% ~100%产率,形成甲酯。如用其他的醇代甲醇,同样条件反应,其他酯也能有效地产生。[28]
9. $NaNO_2$, AcOH, Ac_2O,30 分钟,0℃→rt,[29] 然后用 LiOOH 水解,这种反应条件现被作为分解酰胺的一种通用方法,而酰胺在更碱性条件下,是易于分解的。[30]



10. N_2O_4, −20℃, CH_3CN, 66% ~100%产率, 此外,这些条件还可用来分解异羟肟酸,N-酰基苯胺,磺酰胺。[31,32]

在青霉素和多肽合成中,就用到酰肼(来保护羧基)在后者的合成中,它们被亚硝酸转化成叠氮化合物,以促进偶联反应。

用于保护羧基的一些酰胺、酰肼,已在反应图表 6 中给出。

1. M. J. V. O. Baptista, A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, M. Girijavallabhan,

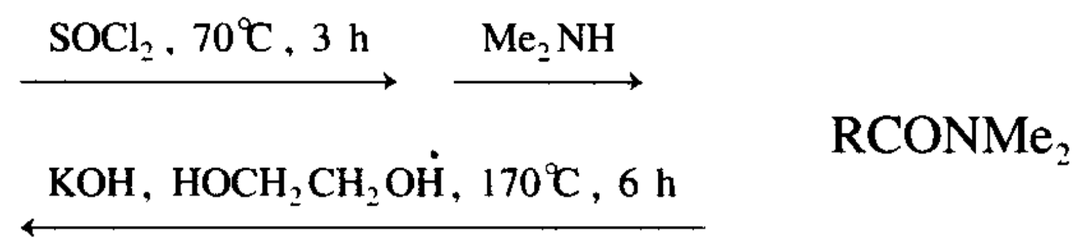
R. C. Jennings, J. Kelly, V. J. Papadimitriou, J. V. Turner, and N. A. Usher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1477 (1977).

2. T.-L. Ho, H. C. Ho, and C. M. Wong, *Synthesis*, 562 (1972).
3. Y. Wolman, P. M. Gallop, A. Patchornik, and A. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1889 (1962).
4. J. B. Aylward and R. O. C. Norman, *J. Chem. Soc. C*, 2399 (1968).
5. J. C. Sheehan and G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1067 (1955).
6. For example, see S. S. Wang, I. D. Kulesha, D. P. Winter, R. Makofske, R. Kutny, and J. Meienhofer, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **11**, 297 (1978).
7. L. E. Barstow and V. J. Hruby, *J. Org. Chem.*, **36**, 1305 (1971).
8. P. A. Grieco, D. S. Clark, and G. P. Withers, *J. Org. Chem.*, **44**, 2945 (1979).
9. K. Ishihara, S. Ohara, and H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **61**, 4196 (1996).
10. T. B. Sim and N. M. Yoon, *Synlett*, 827 (1994).
11. V. F. Posdnev, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7115 (1995).
12. R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **33**, 145 (1973).
13. U. M. Kempe, T. K. Das Gupta, K. Blatt, P. Gygax, D. Felix, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 2187 (1972).
14. N. Sperber, D. Papa, and E. Schwenk, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3091 (1948).
15. M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1492 (1961).
16. G. A. Olah and J. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **30**, 2386 (1965).
17. P. G. Gassman, P. K. G. Hodgson, and R. J. Balchunis, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1275 (1976).
18. P. G. Gassman and W. N. Schenk, *J. Org. Chem.*, **42**, 918 (1977).
19. B. Amit, U. Zehavi, and A. Patchornik, *Isr. J. Chem.*, **12**, 103 (1974).
20. T. Itoh, K. Nagata, Y. Matsuya, M. Miyazaki, and A. Ohsawa, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5017 (1997).
21. B. Amit and A. Patchornik, *Tetrahedron Lett.*, 2205 (1973).
22. B. Amit, D. A. Ben-Efraim, and A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 843 (1976).
23. B. Amit, D. A. Ben-Efraim, and A. Patchornik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 57 (1976).
24. S. D. Lee, M. A. Brook, and T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1569 (1983).
25. T. Tsunoda, O. Sasaki, and S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 731 (1990).
26. T. Tsunoda, O. Sasaki, O. Takenchi, and S. Ito, *Tetrahedron*, **47**, 3925 (1991).
27. L. Singh and R. N. Ram, *J. Org. Chem.*, **59**, 710 (1994).
28. P. L. Anelli, M. Brocchetta, D. Palano, and M. Visigalli, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2367 (1997).
29. I. R. Vlahov, P. I. Vlahova, and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7503 (1992).
30. D. A. Evans, P. H. Carter, C. J. Dinsmore, J. C. Barrow, J. L. Katz, and D. W. Kung, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4535 (1997).
31. Y. H. Kim, K. Kim, and Y. J. Park, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3893 (1990).
32. D. S. Karanewsky, M. F. Malley, and J. Z. Gougoutas, *J. Org. Chem.*, **56**, 3744 (1991).

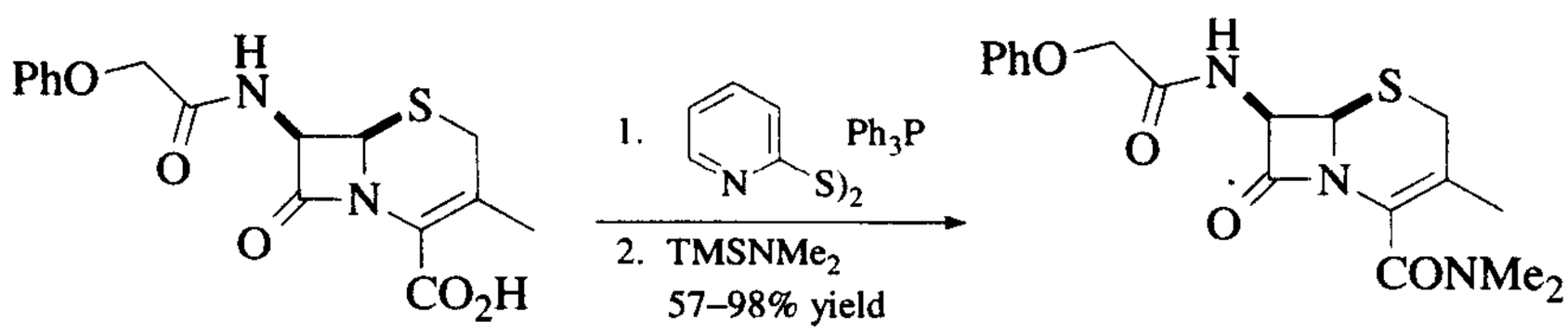
酰胺

N, *N*-二甲基酰胺：$RCON(CH_3)_2$（表 6）

保护/去保护[1]



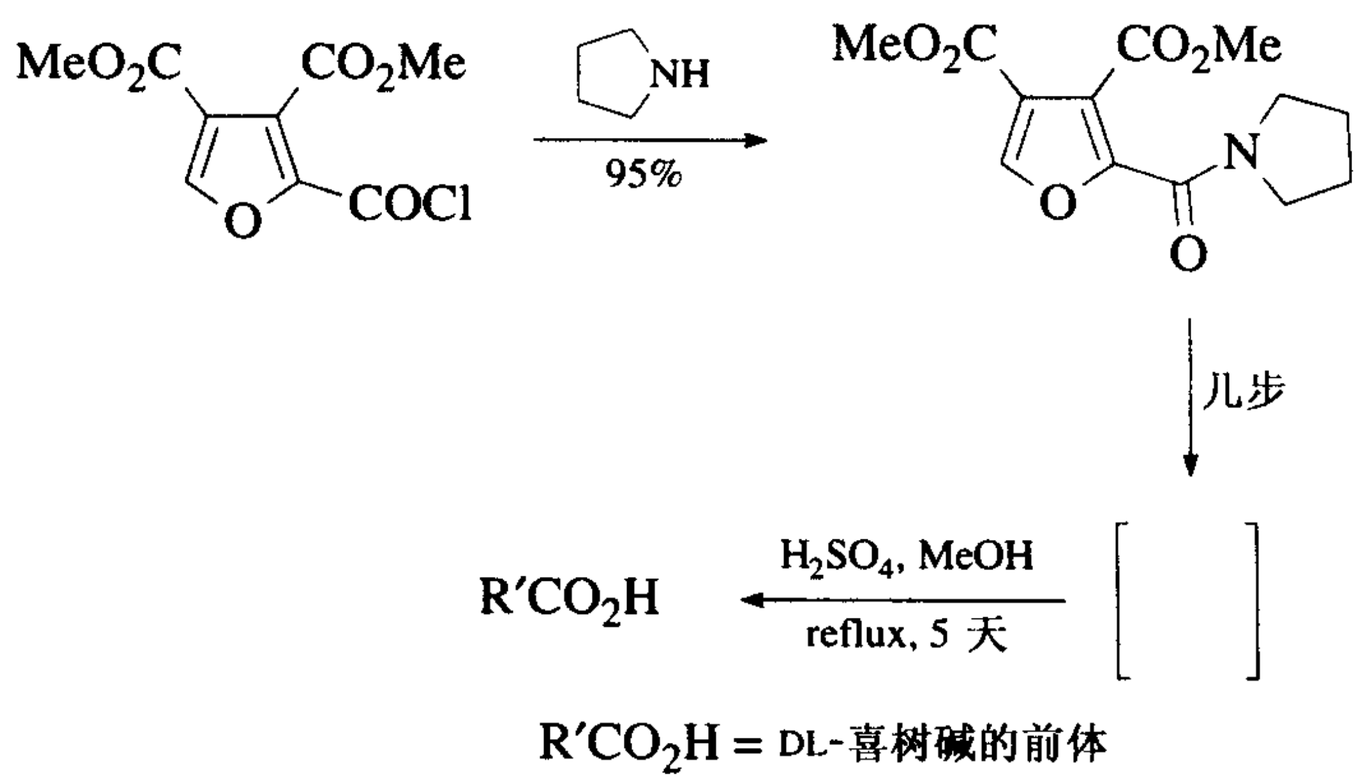
在这些文章中，被保护的羧基是稳定的无取代的化合物。苛刻的条件对酰胺的形成和去保护也是可行的。通常一个简单的仲酰胺是很难分解的。因为酰胺的共轭酸的 pK_a 值减小，由这些胺衍生出来的酰胺的分解速率会增加。头孢菌素的二甲酰胺由如下所示，可用 2,2′－二吡啶基－二硫化物来制备。[2]



1. D. E. Ames and P. J. Islip, *J. Chem. Soc.*, 351 (1961); *idem*, *ibid.*, 4363 (1963).
2. R. DiFabio, V. Summa, and T. Rossi, *Tetrahedron*, **49**, 2299 (1993).

吡咯烷酰胺：RCONR′R″，$[R'R'' = (-CH_2-)_4]$

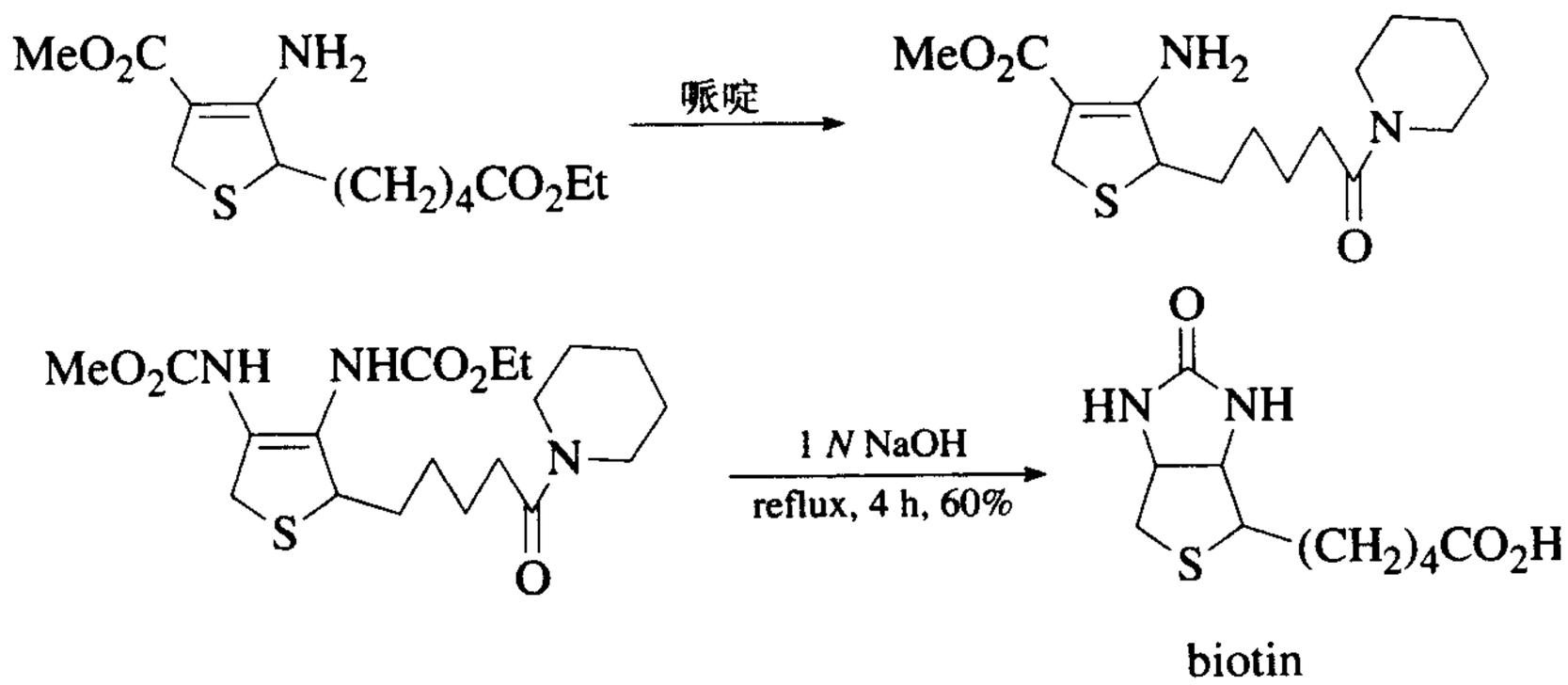
保护/去保护[1]



1. A. S. Kende, T. J. Bentley, R. W. Draper, J. K. Jenkins, M. Joyeux, and I. Kubo, *Tetrahedron Lett.*, 1307 (1973).

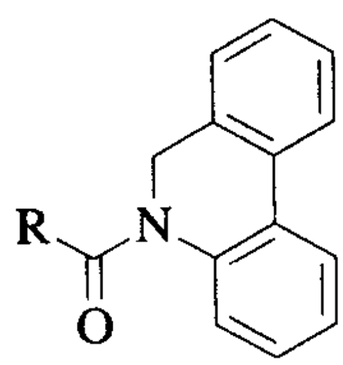
哌啶酰胺： RCONR′R″，[R′R″ = ($-CH_2-$)$_5$]

保护/去保护



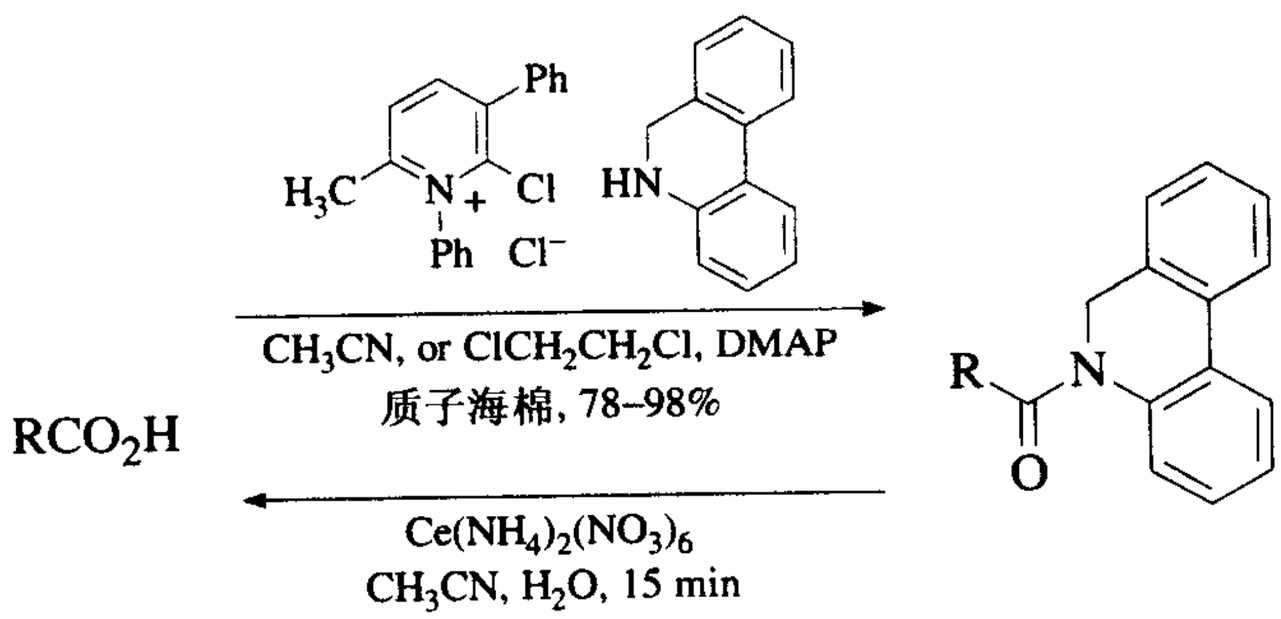
1. P. N. Confalone, G. Pizzolato, and M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.*, **42**, 1630 (1977).

5,6-二氢菲啶酰胺：



保护/去保护[1]

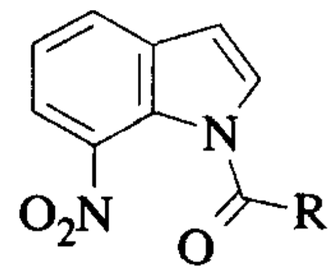
该酰胺对 HCl 或 KOH(THF, MeOH, H_2O, 70℃, 10 小时)和 MeMgI, THF, HMPA, −78℃是稳定的，该酰胺也可直接由酰氯制成。



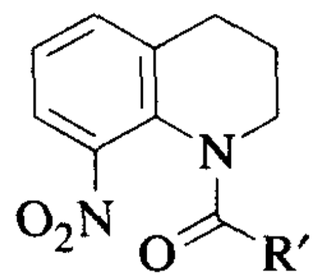
1. T. Uchimaru, K. Narasaka, and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1551 (1981).

邻硝基苯胺酰胺： $RCONR'C_5H_4-o\text{-}NO_2$，$R'\neq H$

7-硝基吲哚酰胺（表6）：



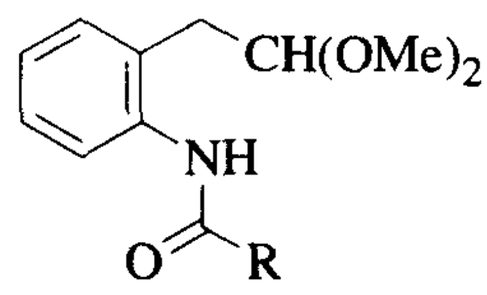
8-硝基1,2,3,4-四氢喹啉酰胺：



邻硝基 *N*-酰基苯胺（$R'=Me$，$n\text{-}Bu$，$c\text{-}C_6H_{11}$，Ph，$PhCH_2$；$\neq H$），[1] 硝基吲哚基酰胺[2]和四氢喹啉酰胺[3]可在波长 350 nm 光照 5～10 小时去保护，产率较高。

1. B. Amit and A. Patchornik, *Tetrahedron Lett.*, 2205 (1973).
2. B. Amit, D. A. Ben-Efraim, and A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 843 (1976).
3. B. Amit, D. A. Ben-Efraim, and A. Patchornik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 57 (1976).

N-(2-苯乙醛缩二甲醇)酰胺：



保护

该酰胺可从酰氯（吡啶，室温，1 小时，77%～86% 产率）或酸（DCC，DMAP，CH_2Cl_2，室温 1 小时，产率 88%）很容易制备得到，用樟脑磺酸处理酰胺即形成 *N*-酰基吲哚，用 $LiOH/H_2O_2/THF/H_2O$ 或 NaOH/MeOH 反应，可将 *N*-酰基吲哚又转化为原来的酸（羧酸）。或者，它可用 MeOH/TEA 来进行酯交换，和胺在加热下反应转变成酰胺或者由 DIBAH 转化成醛（产率 62%～85%）。[1]

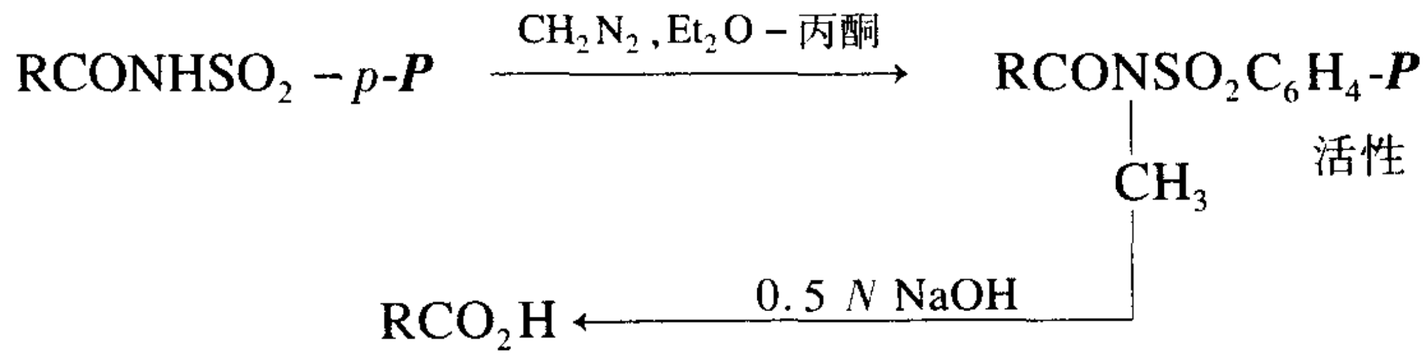
1. E. Arai, H. Tokuyama, M. S. Linsell, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 71 (1998).

对酰氨基磺酰苯聚合物： $RCONHSO_2C_6H_4-p\text{-}P$

一个磺酰胺聚合物载体对酸水（CF_3COOH；HBr/HOAc）是稳定的，该聚合

物载体可由氨基酸的活化酯和聚乙烯－磺酰胺制备得到。

它的去保护，可由如下所示的“安全捕获（safety－catch）”法实现。[1]



1. G. W. Kenner, J. R. McDermott, and R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 636 (1971).

酰肼

酰肼： $RCONHNH_2$（表 6）

去保护

1. NBS/H_2O，25℃，10 min，74%产率。[1]
2. 60% $HClO_4$，48℃，24 h，100%产率。[2]
3. $POCl_3$，H_2O，94%产率。[2]
4. HBr/HOAc 或 HCl/HOAc，94%产率。[2]
5. $CuCl_2$，H_2O，THF。[3] 在这反应中，如果用乙醇那样的醇代替水，则不产生酸而生成酯。

1. H. T. Cheung and E. R. Blout, *J. Org. Chem.*, **30**, 315 (1965).
2. J. Schnyder and M. Rottenberg, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 521 (1975).
3. O. Attanasi and F. Serra-Zannetti, *Synthesis*, 314 (1980).

***N*-苯基酰肼：** $RCONHNHC_6H_5$（表 6）

保护

从氨基酸酯可制备得苯基酰肼，苯基酰肼的得率为 70%。[1]

1. $Cu(OAc)_2$，95℃，10 min，67%产率。[2]
2. $FeCl_3$/1 *N*HCl，96℃，14 min，85%产率。[3]

3. 二噁烷,DMF,1*M* 水性 Pyr/AcOH 缓冲液, AcOH,$CuCl_2$,48 小时,空气,86%产率。[4]
4. 过氧化酶,H_2O_2或 漆酶(Laccase),pH 4, 2% DMSO 或 在 DMF。通过形成苯基二酰亚胺来去保护,后者分解成酸、氮气和苯。Laccase 法可适用于很易被氧化的色氨酸、蛋氨酸,因为该法不使用过氧化物。[5]

1. R. B. Kelly, *J. Org. Chem.*, **28**, 453 (1963).
2. E. W.-Leitz and K. Kühn, *Chem. Ber.*, **84**, 381 (1951).
3. H. B. Milne, J. E. Halver, D. S. Ho, and M. S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 637 (1957).
4. A. N. Semenov and I. V. Lomonosova, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **43**, 113 (1994).
5. A. N. Semenov, I. V. Lomonosova, V. I. Berezin, and M. I. Titov, *Biotechnol. Bioengin.*, **42**, 1137 (1993).

N, N′-二异丙基酰肼: RCON(i-C_3H_7)NH – i-C_3H_7(表 6)

为保护青霉素衍生物而制备得到的 *N*,*N*′-二异丙基酰肼,可用下列方法氧化去保护:[1]

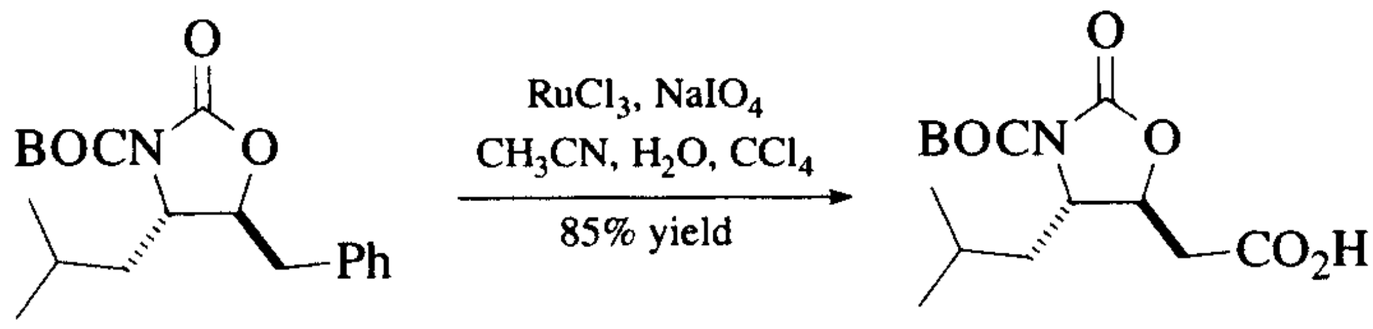
1. $Pb(OAc)_4$/ Pyr,25℃,10 min, 90%产率。
2. $NaIO_4$/ H_2O – THF, H_2SO_4, 20℃, 5 min, 89%产率。
3. 水性 NBS / THF – Pyr, 20℃, 5 min, 90%产率 。
4. CrO_3/ HOAc, 25℃, 10 min, 65%产率。

制备了大量二取代和三取代的青霉素,头孢菌素的酰肼衍生物用来研究 *N* 上取代基对氧化去保护的效果。[2]

1. D. H. R. Barton, M. Girijavallabhan, and P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 929 (1972).
2. D. H. R. Barton and eight co-workers, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1477 (1977).

苯基: C_6H_5 –

当 Sharpless 报道了将恰当的有效一步法来转化羧酸后,苯基就成为羧酸一个很实用的保护基。[1] 最近,该保护基已用于 4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸的合成中,在该方法中它被掩蔽或成为羧酸的等价物。[2]



呋喃基同样可用在保护的羧酸上。[3]

1. P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **46**, 3936 (1981).
2. S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **53**, 3865 (1988).
3. S. Sasaki, Y. Hamada, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3013 (1997).

四烷基季铵盐： $R'_4N^+\ ^-O_2CR$

在一个相当特殊的实现酸保护的方法中，氨基酸的四烷基季铵盐可与HOBt活化的氨基酸偶联，产率55% ~84%。[1]

1. S.-T. Chen and K.-T. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1045 (1990).

磺酸的保护

磺酸保护的方法很少。咪唑、苯酚酯等因对碱是不稳定的，所以在多数情况下，不能用作保护，简单的磺酸酯经常不被应用，因为它对亲核试剂是相当不稳定的。

新戊基酯： $(CH_3)_3CCH_2OSO_2R$

可由磺酰氯（Pyr，95%产率）来制备新戊基酯，该酯在相当剧烈的条件下（$Me_4N^+\ Cl^-$，DMF，160℃，16 h，100%产率）亲核去保护。[1]

***N*-BOC-4-氨基-2,2-二甲基-丁基磺酸酯：**
$BOCNHCH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2OSO_2R$

由 $BOCNHCH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 和磺酰氯（Pyr，100%产率）可制备得到该磺酸酯，该酯的去保护条件是先将pH调到7~8，最初BOC保护基断裂游离出胺。分子间发生取代放出磺酸酯和一个吡咯烷。[1]

异丁基磺酸酯：$(CH_3)_2CHCH_2OSO_2R$

异丁基磺酸酯常用来代替异丙基磺酸酯作为保护基使用，后者有难以预料的不稳定的性质。用2摩尔的 $Bu_4N^+ I^-$ 去保护比异丙基磺酸酯去保护更容易。[2]

异丙基磺酸酯：$(CH_3)_2CHOSO_2R$

该酯可用 $Bu_4N^+ I^-$ 或 NH_3 来去保护。[3] 有报导在贮存或使用时，这个基团并不稳定。[2]

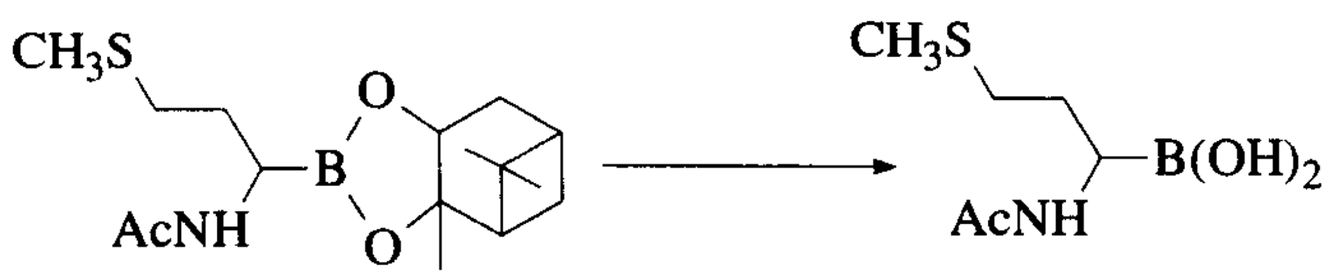
1. J. C. Roberts, H. Gao, A. Gopalsamy, A. Kongsjahju, and R. J. Patch, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 355 (1997).
2. M. Xie and T. S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4443 (1996).
3. B. Musicki and T. S. Widlanski, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1267 (1991); B. Musicki and T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.*, **55**, 4231 (1990).

烷基硼酸的保护

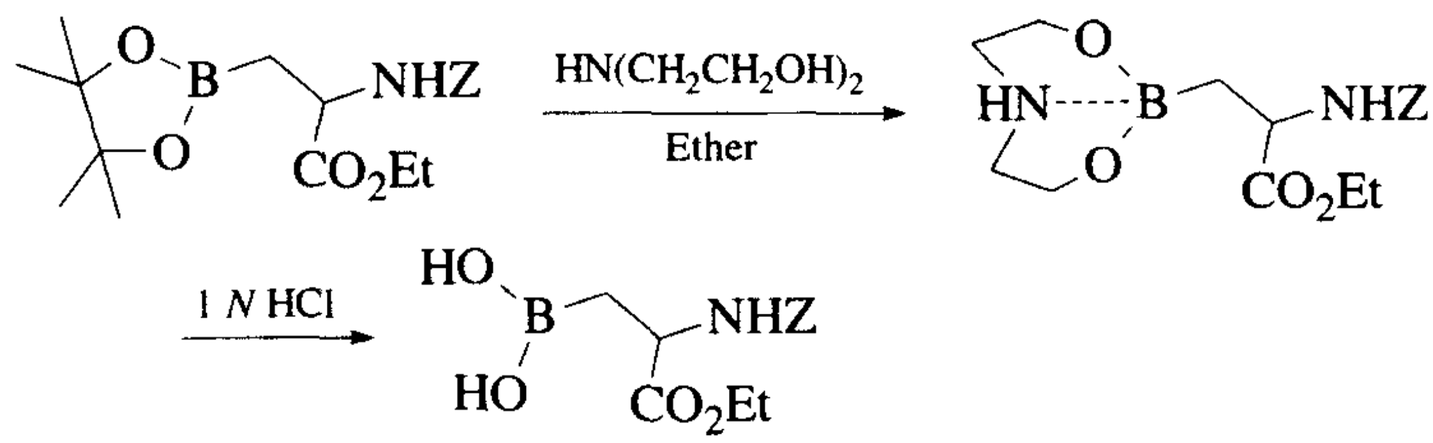
用二酚和硼酸在反应的同时用化学方法或共沸物将水蒸出，很容易得硼酸酯（见第二章二醇的保护）空间位阻较大的硼酸酯，例如嘧哪醇的硼酸酯，可在水中制备得到。简单的游离二醇的硼酸酯对水是不稳定的，很易水解。在另一方面，象**嘧哪醇**和**蒎烷二醇**衍生物。这些位阻较大的酯是很难水解的，常常需较剧烈的条件才能去保护。

去保护

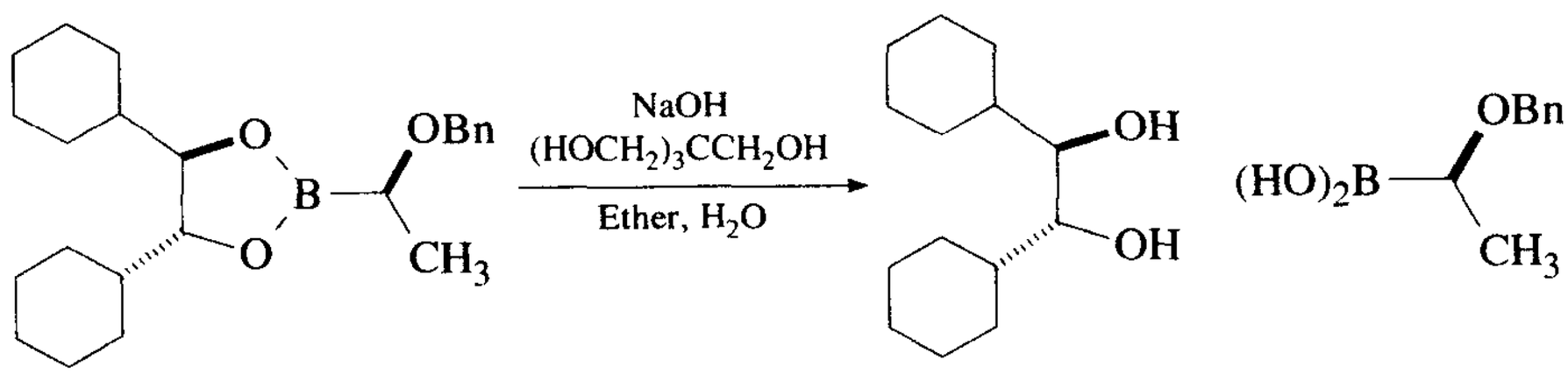
1. 醚，水，苯基硼酸，通过酯交换来去保护。[1,2]
2. (a) $NaIO_4$，NH_4OAc，丙酮，水，24～48 h；(b) pH 3，HCl，55%～71%产率。[1]
3. BCl_3，−78℃，CH_2Cl_2，8 h，83%产率。[3]



4. $LiAlH_4$，Et_2O；MeONa，1,3-丙二醇。[4] 在该条件下硼化物还原为氢化物。
5. $HN(CH_2CH_2OH)_2$，醚；1*N* HCl，约80%产率。[5,6]



6.



本方法用于蒎烷二醇的硼酸酯时只有部分成功。[7]

1,2-苯二甲醇

在硫酸钠这样的脱水剂及四氢呋喃存在下，该酯可由二醇定量制备得到，该酯可用氢解去保护，但对水解也是相当敏感的。[8]

1,3-二苯基-1,3-丙二醇

在脱水剂存在下，在四氢呋喃中，酯化很容易进行。[9] 硼酸酯对色谱法是稳定的，对 2 *M* 的 TFA/CH_2Cl_2 同样具有较好的稳定性。但对 1 *M* NaOH 水溶液是不稳定的。它也可用氢解来去保护。[8]

1. S. J. Coutts, J. Adams, D. Krolikowski, and R. J. Snow, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5109 (1994).
2. J. Wityak, R. A. Earl, M. M. Abelman, Y. B. Bethel, B. N. Fisher, G. S. Kauffman, C. A. Kettner, P. Ma, J. L. McMillan, L. J. Mersinger, J. Pesti, M. E. Pierce, F. W. Rankin, R. J. Chorvat, and P. N. Confalone, *J. Org. Chem.*, **60**, 3717 (1995).
3. D. S. Matteson, T. J. Michnick, R. D. Willett, and C. D. Patterson, *Organometallics*, **8**, 726 (1989).
4. M. V. Rangaishenvi, B. Singaram, and H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **56**, 3286 (1991).
5. D. H. Kinder and M. M. Ames, *J. Org. Chem.*, **52**, 2452 (1987).
6. D. S. Matteson and R. Ray, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7590 (1980).
7. D. S. Matteson and H.-W. Man, *J. Org. Chem.*, **61**, 6047 (1996).
8. C. Malan, C. Morin, and G. Preckher, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6705 (1996).
9. C. Malan and C . Morin, *Synlett*, 167 (1996).

6

硫醇的保护

硫醚 **457**
S-烷基，457
S-苄基，458
S-对甲氧苄基，460
S-邻或对羟基或乙酰氧基苄基，462
S-对硝基苄基，462
S-2,4,6-三甲基苄基，462
S-2,4,6-三甲氧基苄基,463
S-4-吡啶甲基，463
S-2-喹啉甲基，464
S-2-吡啶甲基 N-氧化物，464
S-9-蒽甲基，464
S-9-芴甲基，465
S-呫吨基，465
S-二茂铁基甲基，466
***S*-二苯甲基,取代的 *S*-二苯甲基和 *S*-三苯甲基硫醚** **466**
S-二苯甲基，466
S-双(4-甲氧苯基)甲基，467
S-双(4-甲氧基苯基)苄基硫醚，467
S-5-二苯并环庚基，468
S-三苯甲基，468
S-二苯基-4-吡啶基甲基，469
S-苯基，469
S-2,4-二硝基苯基，470
S-叔丁基，470
S-1-金刚烷基，471
取代的 *S*-甲基衍生物 **471**
一硫代,二硫代和氨基硫代缩醛 **471**

S-甲氧甲基，471
S-异丁氧甲基，471
S-苄氧甲基，472
S-2-四氢吡喃基，472
S-苄基硫代甲基，473
S-苯基硫代甲基，473
四氢噻唑，473
S-乙酰胺基甲基，474
S-三甲基乙酰胺基甲基，476
S-苯甲酰胺基甲基，477
S-烯丙氧羰基胺基甲基，477
S-苯基乙酰胺基甲基，477
S-邻苯二甲酰亚胺基甲基，478
S-乙酰基-,*S*-羧基-,和 *S*-氰甲基，478
取代的 *S*-乙基衍生物 **479**
S-(2-硝基-1-苯基)乙基，479
S-2-(2,4-二硝基苯基)乙基，479
S-2(4′-吡啶基)乙基，480
S-2-氰乙基，480
S-2-(三甲基硅基)乙基，481
S-2,2-双(乙氧羰基)乙基，481
S-(1-间硝基苯基-2-苯甲酰基)乙基，481
S-2-苯磺酰基乙基，482
S-1-(4-甲基苯基磺酰基)-2-甲基-2-丙基，482
硅基硫醚 **482**
硫代酯 482
S-乙酰基，482
S-苯甲酰基，482
S-三氟乙酰基，483
S-*N*-[(对-联苯基)异丙氧羰基]-*N*-甲基-γ-氨基硫代丁酸酯，484
S-*N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基-γ-氨基硫代丁酸酯，484
硫代碳酸酯衍生物 **484**
S-2,2,2-三氯乙氧羰基，484
S-叔丁氧羰基，484
S-苄氧羰基，485
S-对甲氧苄氧羰基，485
硫代氨基甲酸酯 **485**
S-(*N*-乙基)，486
S-(*N*-甲氧基甲基)，486

其它衍生物 487

不对称二硫化物 487

S-乙基，487

S-叔丁基，487

取代的 *S*-苯基二硫化物，488

亚磺酰基 488

S-磺酸盐，488

S-亚磺酰硫代碳酸酯，488

S-3-硝基-2-吡啶亚磺酰基硫醚，489

S-[三羰基[1,2,3,4,5-η]-2,4-环乙烯-1-基]铁(Ⅰ)，490

噁唑酮，490

二硫醇的保护 490

二硫醇缩醛和缩酮 490

S,*S*′-亚甲基，490

S,*S*′-异丙亚基，490

S,*S*′-苄亚基，490

S,*S*′-对甲氧基苄亚基，491

硫醚的保护 491

S-甲基锍盐，492

S-苄基和 *S*-4-甲氧基苄基锍盐，492

S-1-(4-苯二甲酰亚胺丁基)锍盐，492

S-P 衍生物 493

S-(二甲基膦基)二硫代羰酸酯，493

S-(二苯基膦基)二硫代羰酸酯，493

巯基的保护在有机化学的许多领域都是很重要的，特别在肽及蛋白质的合成中显得尤为重要，它们常常含有半胱氨酸 $HSCH_2CH(NH_2)CO_2H$，CySH。[1] 对 β-内酰胺类化合物的巯基保护，人们已对其做了综述。[2] 辅酶 A 将羧酸转化为硫酯，这是一个生物合成中的乙酰转化剂或脂肪酸氧化剂，它的合成同样需要对巯基保护。[3] 游离的 –SH 基可以硫醚和硫酯的形式来保护或通过氧化成对称的二硫醚，后者通过还原可再生出游离 –SH。通常在碱性溶液中，硫醇与齿化物反应可形成硫醚，去保护可在酸催化下用 Na / NH_3 还原或用重金属离子如 Ag^+，Hg^+ 反应，再用硫化氢处理即可。有些基团包括 *S*-二苯基甲基、*S*-三苯基甲基硫醚、*S*-2-四氢吡喃基、*S*-异丁氧甲基的半巯基缩醛，可用 $(SCN)_2$，碘或亚硫酰氯氧化成二硫醚，接着再还原成硫醇。硫酯的形成及去保护方法与羧酸酯相同，硫酯的亲核取代反应更活泼，所以称其为“活化酯”。其它的几种保护基，包括四氢噻唑，不对称的二硫化物和 *S*-亚磺酰基衍生物已用于较特定的领域中，本章将讨论在合成上用途较广的硫醇保护基。[4,5] 一些更有用的保护基已在反应图表 7 中予以讨论。

1. For a review on cysteine protection, see F. Cavelier, J. Daunis, and R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 210 (1990); see also reference 22 (**Peptides**) in Chapter 1.
2. H. Wild, "Protective Groups in β-Lactam Chemistry," in *The Organic Chemistry of β-Lactams*, G. I. Georg, Ed., VCH Publishers, 1993, pp. 1–48.
3. J. G. Moffatt and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 663 (1961).
4. See also Y. Wolman, "Protection of the Thiol Group," in *The Chemistry of the Thiol Group*, S. Patai, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1974, Vol. 15/2, pp. 669–684; R. G. Hiskey, V. R. Rao, and W. G. Rhodes, "Protection of Thiols," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York and London, 1973, pp. 235–308.
5. R. G. Hiskey, "Sulfhydryl Group Protection in Peptide Synthesis," in *The Peptides*, E. Gross and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, 1981, Vol. 3, pp. 137–167.

硫醚

S-苄基和取代的 *S*-苄基衍生物都是最常用的硫醚，它们可用 Na / NH_3 很容易地去保护。正烷基硫醚很难去保护，所以没有被广泛用作保护基。烷氧基甲基或烷基硫代甲基半硫代或二硫缩醛（$RSCH_2OR'$ 或 $RSCH_2SR'$）可用酸水解或和银、汞盐反应来去保护。$Hg^{(II)}$ 盐同样可用来分解二硫代缩醛（$RS-CH_2SR'$），*S*-二苯基甲基硫醚（$RS-CPh_3$），*S*-三苯基甲基硫醚（$RS-CHPh_2$），*S*-乙酰氨基甲基衍生物（$RS-CH_2NHCOCH_3$），和 *S*-（*N*-乙基氨基甲酸酯（RS－CONHEt）。*S*-叔丁基硫醚（RS－*t*-Bu）和 $Hg^{(II)}$ 一起回流可去保护；*S*-苄基硫醚（$RS-CH_2Ph$）和 $Hg^{(II)}$ / 1*N* HCl 回流可去保护。一些 β-取代的 *S*-乙基硫醚的去保护可通过与 β-取代的有关反应来达到目的。

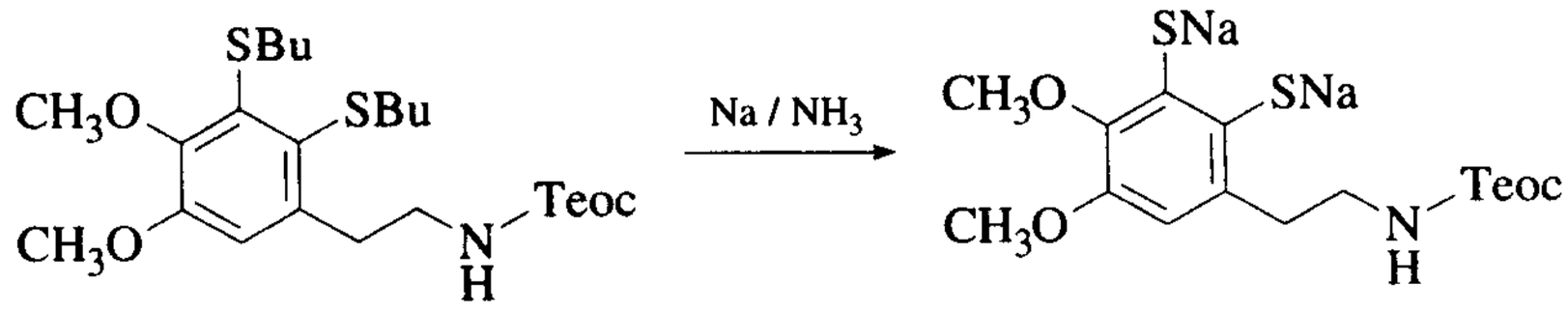
S-烷基硫醚：$C_nH_{2n+1}SR$

保护

1. *S*,*S*-二苯基-*S*-甲氧基硫腈，苯，30℃可制得甲基硫醚。[1]
2. 最简单的制备方法之一是硫醇和 KOH、RX 反应，乙醇作为溶剂。
3. 在许多方法中，通过使用一个硫醇（如单保护的 H_2S）经简单的取代或加成反应向底物中引入 －SH 基。[2]

去保护

1. Na/NH_3，产率 >54%，BOC－保护的蛋氨酸的甲硫醚的去保护。[3]
2. Na/NH_3。[4]



1. T. Yoshimura, E. Tsukurimichi, Y. Sugiyama, H. Kita, C. Shimasaki, and K. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3176 (1991).
2. For a review, see J. L. Wardell, in *The Chemistry of the Thiol Group, Pt. 1*, S. Patai, Ed., Wiley, New York, 1974, pp. 179–211.
3. R. Lutgring, K. Sujatha, and J. Chmielewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 739 (1993).
4. P. W. Ford, M. R. Narbut, J. Belli, and B. S. Davidson, *J. Org. Chem.*, **59**, 5955 (1994).

S-苄基硫醚：$RSCH_2Ph$（表 7）

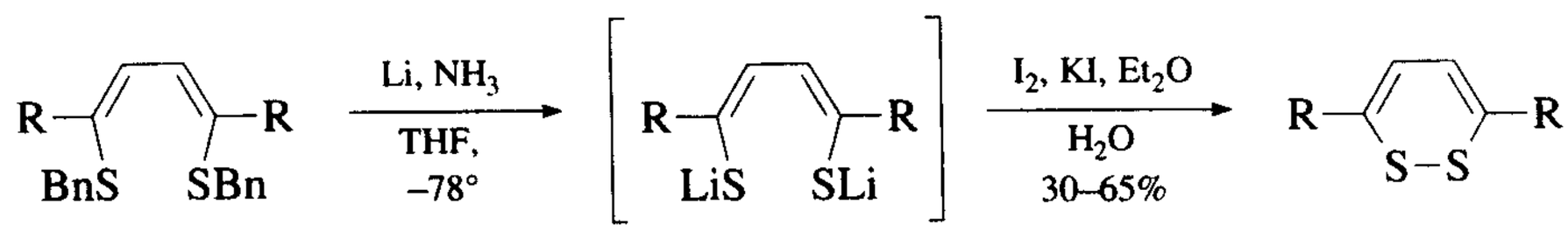
在多数情况下，半胱氨酸及其衍生物是用下列方法来保护的。

保护

1. $PhCH_2Cl$，2 *M* NaOH 或 NH_3，EtOH，30 分钟，25℃，产率 90%。[1]
2. $PhCH_2Cl$，$CsCO_3$，DMF，20℃。[2]
3. $PhCH_2Br$，*n*-BuLi，THF，0℃～rt（室温），产率 85%。[3]

去保护

1. Na，NH_3，10 分钟。[4]
2. 如苄基硫醚在氨中不溶的话，可将钠在丁醇中回流[5] 或在乙醇中迴流。[6]
3. Li，NH_3，THF，－78℃。[7]



在此，用 Na/NH_3 的反应较慢。

4. HF，苯甲醚，1 小时。[8] 作者列出了可用该法保护的 15 个基团。包括一些带支链的碳（羧）酸酯，苄酯、醚，精氨酸中的硝基保护基和 *S*-苄基、*S*-叔丁基

硫醚。他们报导说,有 12 种保护基,包括一些直链的碳(羧)酸酯,*N*-苄基衍生物和 *S*-甲基,*S*-乙基,*S*-异丙基硫醚,这些保护基在上述条件下是稳定的。

5. 5% 苯甲醚,5% 甲硫酚,90% HF。在 HF 中,硫醚和许多其他保护基的脱保护,苯甲醚用在脱保护反应过程中所产生的阳离子的清除剂,如脱保护过程中所产生的阳离子不被去除的话,它们将与其它的氨基酸残基反应,尤其是酪氨酸;当强酸用于脱保护时,二甲基硫醚,甲硫酚,苯甲酚和甲硫酚已用作清除剂。在苄基硫醚的保护中,建议用 5% 苯甲酚,5% 对甲硫酚和 90% HF 的混合物。[9] 这些条件的脱保护反应按 S_N1 机理进行。在二甲基硫醚中,使用低浓度的 HF(1:3)的条件用作其他肽保护基的脱保护,但不能断裂 *S*-4-甲基苄基。使用低浓度 HF 的反应,被认为是经历了 S_N2 历程,在苯甲醚中使用低浓度 HF 时,将使蛋氨烷基化。
6. 电解,NH_3,90 分钟。[10]
7. 电解,−2.8V, DMF; $R_4N^+X^-$,产率 82%。[11,12]
8. Ph_2SO, $MeSiCl_3$, TFA, 4℃,4 小时,产率 94%,形成二硫醚。[13]
9. Bu_3SnH, AIBN, PhH,3 小时,加热,产率 >72%,硫醇作为甲锡烷基硫醚被释放,它可直接用于糖基化反应中。[14]

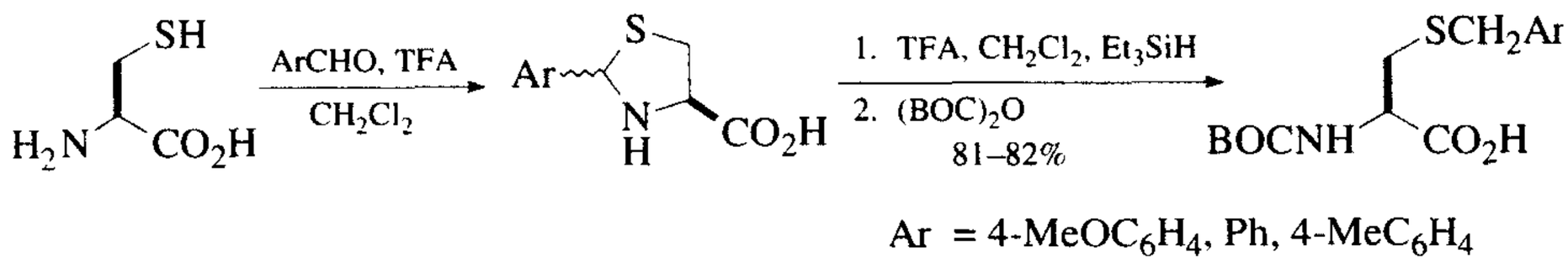
1. M. Frankel, D. Gertner, H. Jacobson, and A. Zilkha, *J. Chem. Soc.*, 1390 (1960); M. Dymicky and D. M. Byler, *Org. Prep. Proced. Int.*, **23**, 93 (1991).
2. F. Vögtle and B. Klieser, *Synthesis*, 294 (1982).
3. J. Yin and C. Pidgeon, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5953 (1997).
4. J. E. T. Corrie, J. R. Hlubucek, and G. Lowe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1421 (1977).
5. W. I. Patterson and V. du Vigneaud, *J. Biol. Chem.*, **111**, 393 (1935).
6. K. Hofmann, A. Bridgwater, and A. E. Axelrod, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1253 (1949).
7. M. Koreeda and W. Yang, *Synlett*, 201 (1994).
8. S. Sakakibara, Y. Shimonishi, Y. Kishida, M. Okada, and H. Sugihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2164 (1967).
9. W. F. Heath, J. P. Tam, and R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **28**, 498 (1986).
10. D. A. J. Ives, *Can. J. Chem.*, **47**, 3697 (1969).
11. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
12. C. M. Delerue-Matos, A. M. Freitas, H. L. S. Maia, M. J. Medeiros, M. I. Montenegro, and D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, **315**, 1 (1991).

13. T. Koide, A. Otaka, H. Suzuki, and N. Fujii, *Synlett*, 345 (1991); K. Akaji, T. Tatsumi, M. Yoshida, T. Kimura, Y. Fujiwara, and Y. Kiso, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 167 (1991).
14. W. P. Neumann, *Synthesis*, 665 (1987); H.-S. Byun and R. Bittman, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5143 (1995).

S-对甲氧苄基硫醚:$RSCH_2C_6H_4-p-OCH_3$(表7)

保护

1. $4\text{-}MeOC_6H_4CH_2Cl$, NH_3,产率78%。[1]
2. $4\text{-}MeOC_6H_4CH_2Cl$, Na/NH_3,产率87%。[2]
3. $4\text{-}MeOC_6H_4CH_2OH$, TFA, CH_2Cl_2,产率37% ~81%。[3]
4.



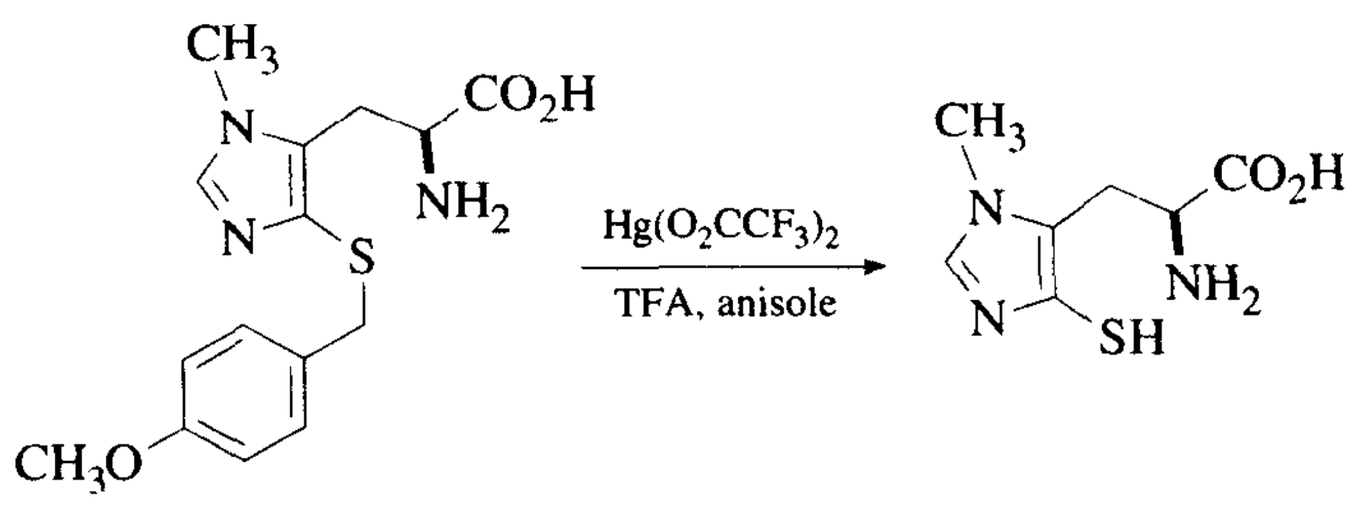
Ref. 3

5. $4\text{-}MeOC_6H_4CH_2Cl$, NaH, THF, 60℃,1小时。[4]

去保护

一个 *S*-4-甲氧基苄基硫醚对 HBr/AcOH[1] 和 $I_2/MeOH$[5] 是稳定的,后者还可断裂 *S*-三苯甲基和 *S*-二苯甲基。

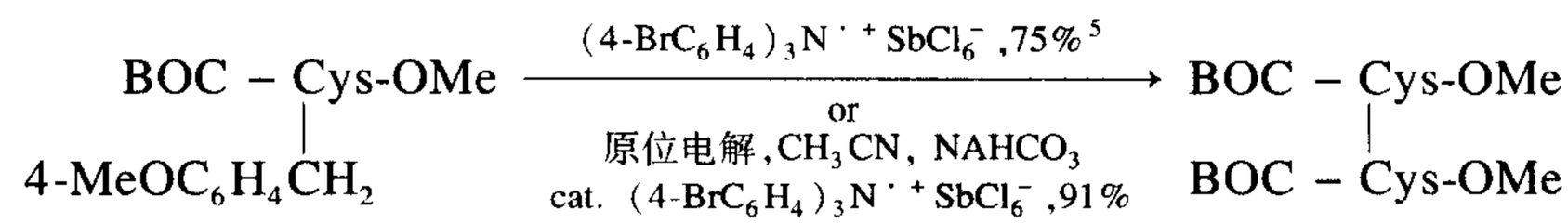
1. $Hg(OAc)_2$, CF_3COOH, 0℃,10 ~30分钟,或 $Hg(OCOCF_3)_2$, AcOH 水溶液,20℃,2 ~3小时,再后用 H_2S 或 $HSCH_2CH_2OH$ 处理,产率100%。[6,7] 一个 *S*-叔丁基硫醚在该条件下定量裂介。
2. $HG(OCOCF_3)_2$, CF_3COOH,苯甲醚,[8] 二甲氧基苄基硫醚同样可用该试剂去保护。[9]



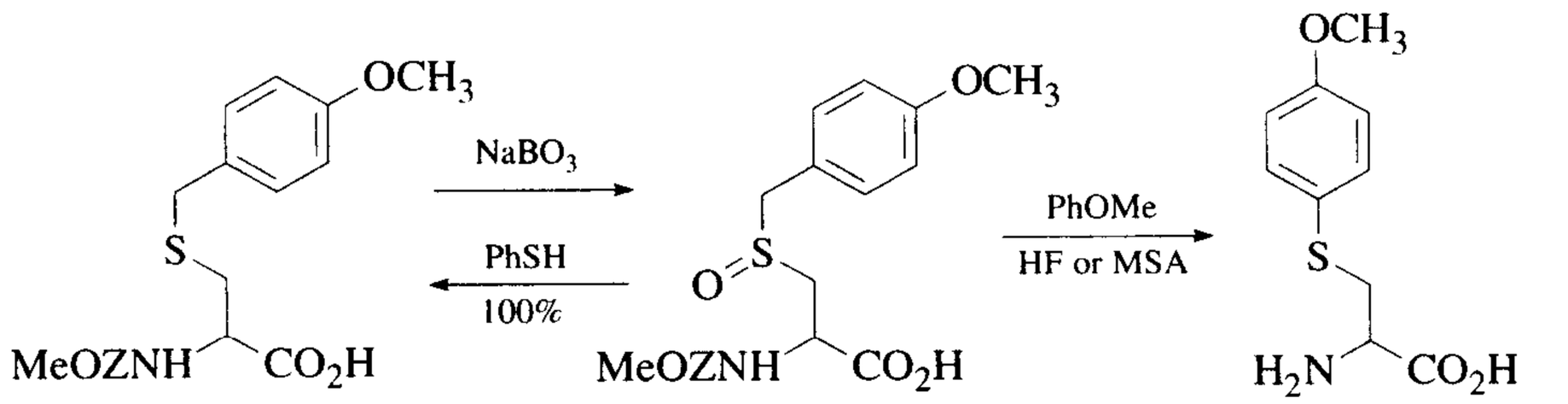
3. CF_3COOH,回流。[1]

4. CF_3COOH，邻甲苯酚，迴流，24 小时，产率 >52%。[10]

5. 无水 HF，苯甲醚，25℃，1 小时。[11]

6. 

7. 在含有 4-甲氧基苄基保护的半胱氨酸残基肽合成中，可形成亚砜，当用 HF/苯甲醚处理时，亚砜则形成硫苯基醚，而硫苯基醚不能脱保护，因此肽在脱保护前先经过还原处理。[12]



注意亚甲基丢失了

MSA = 甲磺酸

8. $AgBF_4$，苯甲醚，TFA，4℃，1 小时，87% 转化。[13]

9. $MeSiCl_3$，Ph_2SO，TFA，4℃，10 分钟，95% 转化成半胱氨酸。[14]

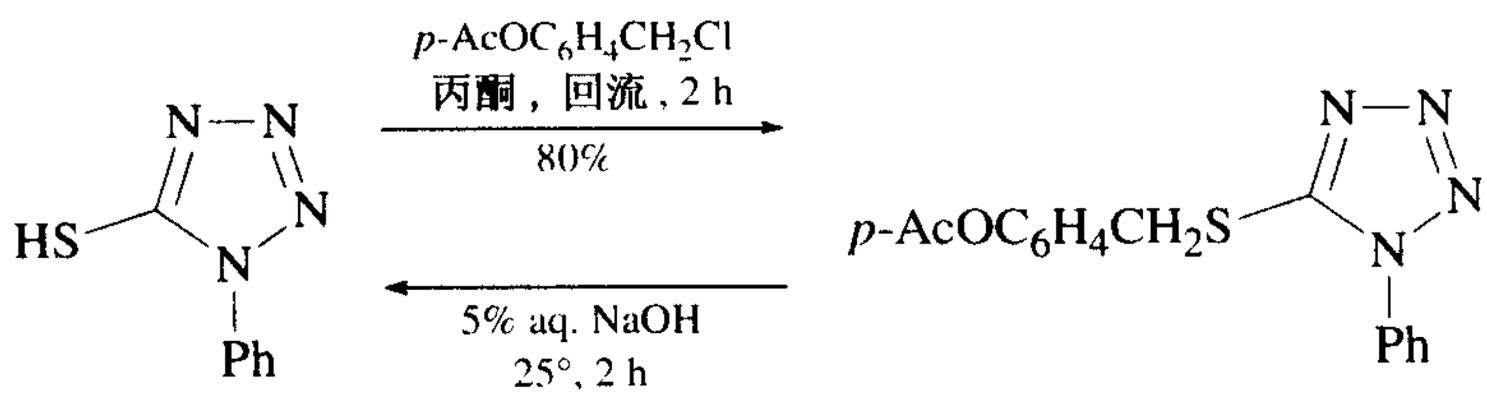
1. S. Akabori, S. Sakakibara, Y. Shimonishi, and Y. Nobuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 433 (1964).
2. M. D. Bachi, S. Sasson, and J. Vaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 2228 (1980).
3. L. S. Richter, J. C. Marster, Jr., and T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1631 (1994).
4. A. W. Tayor and D. K. Dean, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1845 (1988).
5. M. Platen and E. Steckhan, *Liebigs Ann. Chem.*, 1563 (1984).
6. O. Nishimura, C. Kitada, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1576 (1978).
7. E. M. Gordon, J. D. Godfrey, N. G. Delaney, M. M. Asaad, D. Von Langen, and D. W. Cushman, *J. Med. Chem.*, **31**, 2199 (1988).
8. T. P. Holler, A. Spaltenstein, E. Turner, R. E. Klevit, B. M. Shapiro, and P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.*, **52**, 4420 (1987).
9. N. Shibata, J. E. Baldwin, A. Jacobs, and M. E. Wood, *Tetrahedron*, **52**, 12839 (1996).
10. R. Lutgring, K. Sujatha, and J. Chmielewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 739 (1993).
11. S. Sakakibara and Y. Shimonishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **38**, 1412 (1965).
12. S. Funakoshi, N. Fujii, K. Akaji, H. Irie, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2151 (1979).

13. M. Yoshida, T. Tatsumi, Y. Fujiwara, S. Iinuma, T. Kimura, K. Akaji, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1551 (1990).
14. K. Akaji, T. Tatsumi, M. Yoshida, T. Kimura, Y. Fujiwara and Y. Kiso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 167 (1991).

S-邻或对羟基或乙酰氧苄基硫醚：

$RSCH_2C_6H_4-o$-(or p-)OR': $R'=H$ or Ac

保护/去保护



在乙酸酯水解后，伴随着对甲苯醌形成，而完成裂解（去保护）。

1. L. D. Taylor, J. M. Grasshoff, and M. Pluhar, *J. Org. Chem.*, **43**, 1197 (1978); J. B. Christensen, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 471 (1994); C. Gemmell, G. C. Janairo, J. D. Kilburn, H. Ueck, and A. E. Underhill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2715 (1994).

S-对硝基苄基硫醚：$RSCH_2C_6H_4-p$-NO_2（表 7）

保护

1. 4-$NO_2C_6H_4CH_2Cl$, 1*M* NaOH，0℃，1 小时→25℃，0.5 小时[1] 或 NaH，$PhCH_3$，产率 68%。[2]

去保护

1. H_2, Pd/C，或 AcOH，7～8 小时，60%～68%；$HgSO_4$，20 小时，60%；H_2S，15 分钟，60% 产率[2] 或 RSSR，空气氧化后，76% 产率。[1] 氢化反应最初生成对氨基衍生物，而后该衍生物再用 Hg(Ⅱ)裂解。

1. M. D. Bachi and K. J. Ross-Petersen, *J. Org. Chem.*, **37**, 3550 (1972).
2. M. D. Bachi and K. J. Ross-Petersen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 12 (1974).

S-2,4,6-三甲基苄基硫醚：2,4,6-$Me_3C_6H_2CH_2SR$

保护

1. 从半胱氨酸：Na/NH_3，2,4,6-$Me_3C_6H_2CH_2Cl$，产率 57%。[1]

去保护

1. HF,苯甲醚,0℃,30 分钟或 TfOH, TFA 苯甲醚 30 分钟,该基团在 TFA 中迴流是稳定的,而较频繁应用的 4-甲氧基苄基是不稳定的(在 TFA 中回流)。[1]
2. Me_2Se, HF,间甲苯酚,0℃,60 分钟,这些反应条件同样适用于蛋氨酸的亚硫酰物[Met(O)]。[2]
3. $AgBF_4$,苯甲醚,TFA,4℃,1 小时,73% 转化。[3]

1. F. Brtnik, M. Krojidlo, T. Barth, and K. Jost, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **46**, 286 (1981).
2. M. Yoshida, M. Shimokura, Y. Fujiwara, T. Fujisaki, K. Akaji, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 382 (1990).
3. M. Yoshida, T. Tatsumi, Y. Fujiwara, S. Iinuma, T. Kimura, K. Akaji, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1551 (1990).

S-2,4,6-三甲氧苄基硫醚(Tmob – SR):2,4,6-$(MeO)_3C_6H_2CH_2SR$

保护

1. 2,4,6-$(MeO)_3C_6H_2CH_2OH$, TFA, CH_2Cl_2,84% 产率。[1]

去保护

1. 5% H_2O,5% 酚,5% 硫代苯甲醚 在 TFA/CH_2Cl_2(3% v/v)。[1]
2. TFA, CH_2Cl_2 三异丙基硅烷或三乙基硅烷,30 分钟,25℃。[1]
3. TI(TFA)$_3$, DMF,苯甲醚,0℃,90 分钟。[1,2]

1. M. C. Munson, C. Garcia-Escheverria, F. Albericio, and G. Barany, *J. Org. Chem.*, **57**, 3013 (1992).
2. M. C. Munson, C. Garcia-Echeverría, F. Albericio, and G. Barany, *Pept.: Chem. Biol., Proc. Am. Pept. Symp., 12th*, 605 (1992).

S-4-吡啶甲基硫醚:$RSCH_2$-4-吡啶基

保护

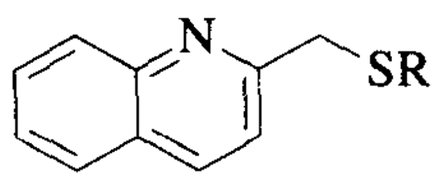
1. 4-吡啶甲基氯,60% 产率。[1]

去保护

1. 电解还原,0.25 *M* H_2SO_4,88% 产率,*S*-4-吡啶甲基半胱氨酸对 CF_3COOH(7 天)、HBr/AcOH、1 *M* NaOH 是稳定的,电解脱去其它 7 个保护基的参考文献,在附注中已提到。[1,2]

1. A. Gosden, R. Macrae, and G. T. Young, *J. Chem. Res., Synop.*, 22 (1977).

2. C. M. Delerue-Matos, A. M. Freitas, H. L. S. Maia, M. J. Medeiros, M. I. Montenegro, and D. Pletcher, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, **315**, 1 (1991).

S-2-喹啉甲基硫醚(Qm－SR)： 

保护

1. QmCl，NaH 或 NaOH 或 TEA，EtOH 从半胱氨酸制备，产率 74%。[1]

去保护

1. $FeCl_3$ 或 $CuCl_2$，DMF，H_2O，61% ~99% 产率，分离得二硫化物。喹啉基离解为醛。[1]

1. H. Yoshizawa, A. Otaka, H. Habashita, and N. Fujii, *Chem. Lett.*, 803 (1993).

S-2-吡啶甲基 N-氧化物/硫醚：$RSCH_2$-2-吡啶基 N-氧化物(表 7)

保护

1. 2-吡啶甲基氯 N-氧化物，NaOH 水溶液，产率一般。[1]

去保护

1. Ac_2O 回流，7 分钟或 25℃，1.5 小时，然后水解；NaOH 水溶液 25℃，3 ~ 12 小时，79% 产率。[1]
2. 在一玻璃化碳电极上电解，DMF，$Bu_4N^+BF_4^-$，85% 产率。[2]

1. Y. Mizuno and K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2889 (1974).
2. M. D. Geraldo and M. J. Medeiros, *Port. Electrochim. Acta*, **9**, 175 (1991).

S-9-蒽甲基硫醚：$RSCH_2$-9-蒽基(表 7)

保护

1. 9-蒽甲基硫醚，DMF，－20℃，N_2。[1]

去保护

1. CH_3SNa，DMF 或 HMPA，0℃ ~25℃，2 ~5 小时，68% ~92% 产率。[1]

1. N. Kornblum and A. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 590 (1974).

S-9-芴甲基硫醚(Fm－SR)：

保护

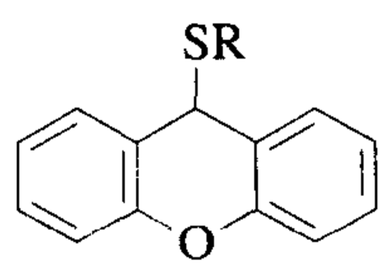
1. Et(i-Pr)$_2$N, DMF, FmCl。[1]
2. FmOTs, DMF,0℃～25℃,71%,该方法的优点是:从FmOH来制备FmOTs产率为83%,而由醇和$SOCl_2$反应制备氯化物如FmCl产率仅为30%。[2]

去保护

1. 50%哌啶,DMF或NH_4OH,2小时。[3] S-芴甲基在95% HF/5%苯甲醚中0℃反应1小时;在0.1 M I_2的DMF中;在CF_3COOH、12 N HCl及在CF_3COOH中的CF_3SO_3H等条件下都是稳定的。[2]
2. $(Me_2N)_2C=N$-t-Bu,23℃。[4]

1. M. Bodanszky and M. A. Bednarek, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **20**, 434 (1982).
2. F. Albericio, E. Nicolas, J. Rizo, M. Ruiz-Gayo, E. Pedroso, and E. Giralt, *Synthesis*, 119 (1990).
3. M. Ruiz-Gayo, F. Albericio, E. Pedroso, and E. Giralt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1501 (1986).
4. E. J. Corey, D. Y. Gin, and R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9202 (1996).

S-呫吨基硫醚(Xan－SR)：



保护

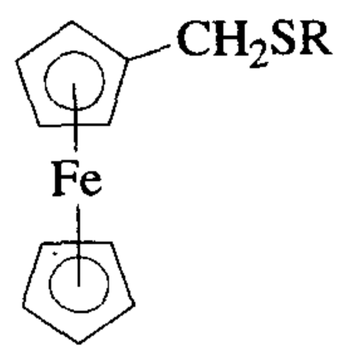
1. 9H-呫吨-9-醇,TFA,CH_2Cl_2,25℃,30分钟。[1] 2-甲氧基类似物可用同样方法制备,它的脱保护比未取代衍生物略快点。

去保护

1. 0.2% TFA, CH_2Cl_2, Et_3SiH。其它清除剂几乎无效,但当呫吨基用于固相反应时,加较多酸使去保护较为有效。
2. I_2, MeOH, DMF或AcOH。AcOH是最有效的溶剂,产率67%～100%。
3. Tl(TFA), DMF, MeOH, CH_2Cl_2或乙酸,产率94%～100%。

1. Y. Han and Barany, *J. Org. Chem.*, **62**,3841(1997).

S-二茂铁基甲基硫醚(Fem-SR)：



保护

1. Cp-Fe-$CpCH_2OH$, TFA,丙酮,水,室温,过夜,产率96%。[1]

去保护

二茂铁甲基(Fem)可用TFA, Ag(Ⅰ)或Hg(Ⅱ)脱去,建议使用象硫酚和苯甲醚这样的清除剂,Fem基对温和的酸,碱是稳定的,但对象$(SCN)_2$,I_2/AcOH或羧甲基亚磺酰氯(CmisCl)这样的亲电试剂是不稳定的。[1]

1. A. S. J. Stewart and C. N. C. Drey, *J. Chem. Soc.*, *Pekin Trans. 1*,1753(1990).

S-二苯甲基,取代的S-二苯甲基和S-三苯甲基硫醚

S-二苯甲基、取代的*S*-二苯甲基和*S*-三苯甲硫醚常在相同的条件下保护和去保护,尽管有时产率差别很大。我们将尽量避免在某一部分重复描述这三个保护基,读者要浏览所有的章节。

S-二苯甲基硫醚:$RSCH(C_6H_5)_2$(表7)

保护

1. Ph_2CHOH, CF_3COOH, 25℃,15分钟或Ph_2CHOH, HBr, AcOH,5℃,2小时,产率>90%。[1]
2. BF_3,乙醚络合物(在HOAc中,60℃~80℃,15分钟,产率较高)。[2] 同样可催化由芳香烷基醇形成*S*-二苯甲基和*S*-三苯甲基硫醚。
3. 非酸性条件下(Ph_2CHCl或Ph_3CCl, DMF,80℃~90℃,2小时,N_2)所形成的硫醚的产率不及在上两款条目中描述的酸性条件下的产率高,($RSCHPh_2$产率50%;$RSPh_3$>5%产率)。

去保护

1. CF_3COOH, 2.5% 苯酚,30℃,2 小时,65% 产率。[1] Zervas 及共同研究者尝试了许多方法研究 *S*-二苯甲基,*S*-4,4′-二甲氧基二苯甲基和 *S*-三苯甲基硫醚在酸性条件下的保护、去保护。对 *S*-二苯甲基硫醚的形成及去保护的最佳条件在此已作说明,苯酚或苯甲醚作为阳离子的清除剂。
2. Na, NH_3,产率 97%。[3] Na/NH_3 是有效的试剂但是无选择性。(RS – Ph, RS – CH_2Ph, RS – CPh_3 和 RS – SR 都可裂解。)
3. 2-$NO_2C_6H_4SCl$, AcOH(产生二硫化物),然后用 $NaBH_4$ 或 $HS(CH_2)_2OH$ 或二硫代赤藓醇处理,定量。[4] *S*-三苯甲基,*S*-4,4′-二甲氧基二苯甲基和 *S*-乙酰氨基甲基同样可用此方法去保护。

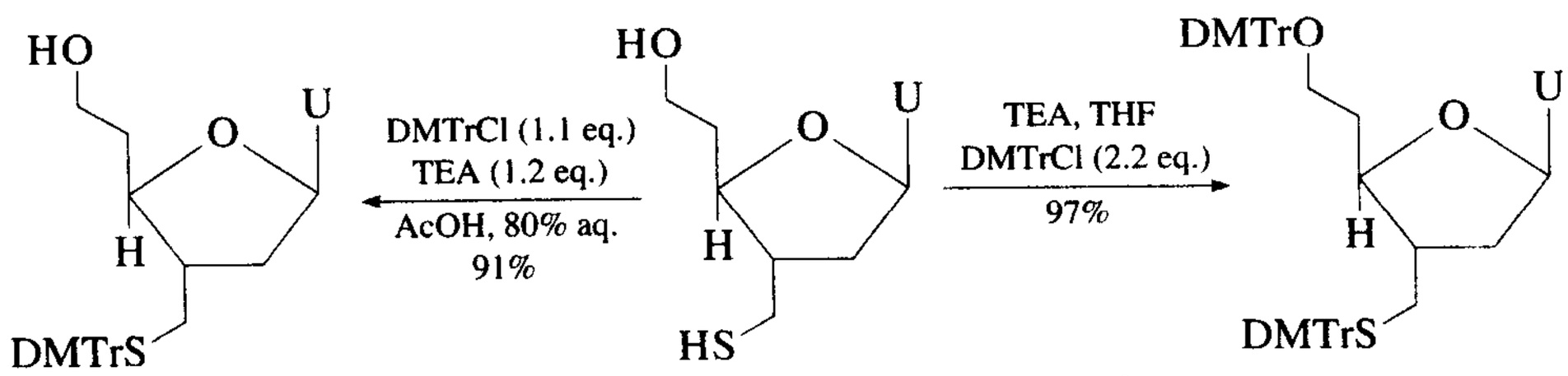
1. I. Photaki, J. T.-Papadimitriou, C. Sakarellos, P. Mazarakis, and L. Zervas, *J. Chem. Soc. C*, 2683 (1970).
2. R. G. Hiskey and J. B. Adams, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 1340 (1965).
3. L. Zervas and I. Photaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3887 (1962).
4. A. Fontana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 976 (1975).

S-双(4-甲氧基苯基)甲基硫醚:$RSCH(C_6H_4-4\text{-}OCH_3)_2$(表7)

S-双(4-甲氧基苯基)苄基硫醚(DMTr)

保护

1. DMTrCl(二甲氧基三苯甲基氯化物),TEA,80%,AcOH 水溶液,产率 91%。[1]



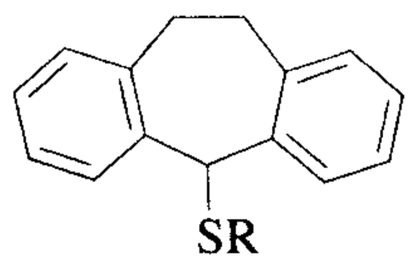
2. $(4\text{-}MeOC_6H_4)_2CHCl$, DMF,25℃,2 天,产率 96%。[2]

去保护

1. 从氧原子上选择性地断裂 DMTr 基团,可用 80% 含水 AcOH(室温,10 分钟)而从硫原子上选择性断裂 DMTr 基可用 $AgNO_3$/NaAc 缓冲液(室温,1 分钟)。[1]
2. HBr, AcOH, 50℃ ~ 60℃,30 分钟或 CF_3COOH、苯酚,迴流 30 分钟,定量。[2]

1. Z. Huang and S. A. Benner, *Synlett*, 83 (1993).
2. R. W. Hanson and H. D. Law, *J. Chem. Soc.*, 7285 (1965).

S-5-二苯并环庚基硫醚：



5-二苯并环庚基醇与半胱氨酸反应可得相应的硫醚，产率60%。该硫醚可用二价醋酸汞裂解或用碘氧化得胱氨酸。二苯并环庚基同样可用于 -OH，-NH_2 和 $-CO_2H$ 的保护。[1]

1. J. Pless, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 499(1976).

S-三苯甲基硫醚：$RSC(C_6H_4)_3$（表7）

将硫醇和三苯甲醇/无水 CF_3COOH 反应（产率85% ~90%）可得 *S*-三苯甲基硫醚。硫醇与三苯甲基氯反应（产率75%）也可得 *S*-三苯甲基硫醚，用 $Bu_4N^+TrS^-$（四丁基铵盐三苯甲基锍盐）取代氯原子可制得三苯甲基硫醚的苷。[1]

去保护

1. HCl，含水 AcOH，90℃，1.5 小时。[2]
2. $Hg(OAc)_2$，EtOH，迴流，3 小时→25℃，12 小时，H_2S，产率61%。[2]
3. $AgNO_3$，EtOH，Pyr，90℃，1.5 小时，H_2S，产率47%。DTE（二硫代赤藓醇）和在 MeOH/THF 中的 NaOAc，可用来代替 H_2S（产率97%）。[3] *S*-三苯甲基硫醚可在 *S*-二苯甲基硫醚存在下选择性地被酸性水解或重金属离子去保护，由于底物结构的原因，由 $AgNO_3$ 和 $Hg(OAc)_2$ 去保护的相应产率可能反转。[4]
4. 在 *S*-三苯甲基硫醚存在下，硫化腈[$(SCN)_2$，5℃，4 小时，40% 产率]选择性地氧化 *S*-三苯甲基硫醚为二硫醚（RSSR）。[5]
5. *S*-三苯甲基半胱氨酸很易用碘（MeOH，25℃）氧化为胱氨酸。[6,7] 在 -Cys(Acm)基（Acm = 乙酰胺基甲基）存在下，*S*-三苯甲基半胱氨酸基可被选择性地去保护。[8] *S*-苄基和 *S*-叔丁基硫醚对碘的作用是稳定的。
6. 电解，-2.6V，DMF，$R_4N^+X^-$。[9]
7. Et_3SiH，50% TFA，CH_2Cl_2，1 小时，室温。[10]
8. PhHgOAc，1.2 摩尔，MeOH - CH_2Cl_2 (4:1) 96% 产率。产生的汞盐和 H_2S 一起放出。[1]

1. M. Blanc-Muesser, L. Vigne, and H. Driquez, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3869(1990).

2. R. G. Hiskey, T. Mizoguchi, and H. Igeta, *J. Org. Chem.*, **31**, 1188 (1966).
3. Z. Huang and S. A. Benner, *Synlett*, 83 (1993).
4. R. G. Hiskey and J. B. Adams, *J. Org. Chem.*, **31**, 2178 (1966).
5. R. G. Hiskey, T. Mizoguchi, and E. L. Smithwick, *J. Org. Chem.*, **32**, 97 (1967).
6. B. Kamber, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 398 (1971).
7. K. W. Li, J. Wu, W. Xing, and J. A. Simon, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7237 (1996).
8. B. Kamber, A. Hartmann, K. Eisler, B. Riniker, H. Rink, P. Sieber, and W. Rittel, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 899 (1980).
9. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
10. D. A. Pearson, M. Blanchette, M. L. Baker, and C. A. Guindon, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2739 (1989).

S-二苯基-4-吡啶甲基硫醚:$RSC(C_6H_5)_2-4$-吡啶基。

保护

1. $Ph_2(4\text{-}C_5H_4N)COH$, BF_3, Et_2O, AcOH;60℃,48 小时。[1]

去保护

1. $Hg(OAc)_2$, AcOH, PH4,25℃,15 分钟。[1]
2. Zn,80%,AcOH, H_2O。[2]

二苯基吡啶甲基硫醚对酸(例如:CF_3COOH,21℃,48 小时;45% HBr/AcOH,21℃)是稳定的。它可被碘氧化成半胱氨酸(91%)或在汞阴极用电解还原。[1]

1. S. Coyle and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 980 (1976).
2. S. Coyle, A. Hallett, M. S. Munns, and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 522 (1981).

S-苯基硫醚:RSC_6H_5

尽管巯基通常不能转化成 *S*-苯基硫醚,但使用芳基碘化物,[1] 通过钯-催化芳基化反应可完成该转化。使用硫酚通过简单的取代或 Michael 加成,可在分子中引入硫,因此,苯基也能用作合适的保护基,它能由电解(−2.7V, DMF, $R_4N^+X^-$)去保护。[2]

1. P. G. Ciattini, E. Morera, and G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4133 (1995).
2. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.*, **15**, 281 (1976).

S-2,4-二硝基苯基硫醚:$RSC_6H_3-2,4-(NO_2)_2$(表7)

保护

1. 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3F$,碱。[1] 在氨基存在下,pH 5~6,半胱氨酸中的巯基通过与2,4-二硝基酚反应可被选择地保护。[2]

去保护

1. $HSCH_2CH_2OH$, pH8,22℃,1小时,定量。[1]

1. S. Shaltiel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **29**, 178 (1967).
2. H. Zahn and K. Traumann, *Z. Naturforsch.*, **9B**, 518 (1954).

S-叔丁基硫醚:$RSC(CH_3)_3$(表7)

保护

1. 异丁烯,H_2SO_4, CH_2Cl_2,25℃,12小时,产率73%。[1] 半胱氨酸的S-叔丁基衍生物时HBr/AcOH和CF_3CO_2H是稳定的。
2. *t*-BuOH, 2NHCl,迴流,产率90%。[2]
3. *t*-BuOH, H_2SO_4, H_2O,0℃,0.5小时和室温,2小时,98%产率。[3] 在该条件下,游离的羧酸并未保护而继续存在。

去保护

1. $Hg(OAc)_2$, CF_3CO_2H,苯甲醚,0℃,15分钟,H_2S,定量。[4]
2. $Hg(OAc)_2$,含水AcOH,25℃,1小时,H_2S,定量。[4]
3. HF,苯甲醚,20℃,30分钟。[5] 用HF,间甲酚不能去保护。[6]
4. 2-$NO_2C_6H_4Cl$; $NaBH_4$。[2] 用亚磺酰氯处理硫醚,最初产生一个二硫化物,然后还原产生一个游离的硫醇。
5. 四亚甲(基)亚砜,TMSOTf,4℃,4小时,87%产率或Ph_2SO, $MeSiCl_3$或$SiCl_4$, TFA,90%~96%产率,后者条件同样可去保护Acm、Bn、MeOBn和MeBn基团,所有的场合下,二硫化物都能被离析出来。[7]

1. F. M. Callahan, G. W. Anderson, R. Paul, and J. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 201 (1963).
2. J. J. Pastuszak and A. Chimiak, *J. Org. Chem.*, **46**, 1868 (1981).
3. R. Breitschuh and D. Seebach, *Synthesis*, 83 (1992).
4. O. Nishimura, C. Kitada, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1576 (1978).
5. S. Sakakibara, Y. Shimonishi, Y. Kishida, M. Okada, and H. Sugihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2164 (1967).
6. K. Akaji, K. Fujino, T. Tatsumi, and Y. Kiso, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11384 (1993).

7. T. Koide, A. Otaka, H. Suzuki and N. Fujii, *Synlett*, 345 (1991).

S-1-金刚烷基硫醚:RS-1-adamanty1

保护

1. 1-金刚烷基醇,CF_3CO_2H,25℃,12 小时,90% 产率。[1]
2. 从二硫化物:$ArI(OCOAd)_2$,Hg,光,CH_2Cl_2。[2]

去保护

1. $Hg(OAc)_2$, CF_3CO_2H,0℃,15 分钟,100% 产率。[1]
2. $Hg(OCOCF_3)_2$,含水 AcOH,20℃,60 分钟,100% 产率。[1]
3. 1*M* CF_3SO_3H, $PhSCH_3$ 或 $Tl(OCOCF_3)_3$。[3]

S-金刚烷基比 *S*-4-甲氧苄基难以形成亚砜,同样它对 CF_3CO_2H 也更为稳定。

1. O. Nishimura, C. Kitada, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1576 (1978).
2. H. Togo, T. Muraki, and M. Yokoyama, *Synthesis*, 155 (1995).
3. N. Fujii, A. Otaka, S. Funakoshi, H. Yajima, O. Nishimura, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 869 (1986); N. Fujii, H. Yajima, A. Otaka, S. Funakoshi, M. Nomizu, K. Akaji, I. Yamamoto, K. Torizuka, K. Kitagawa, T. Akita, K. Ando, T. Kawamoto, Y. Shimonishi, and T. Takao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 602 (1985).

取代的 *S*-甲基衍生物

一硫代,二硫代和氨基硫代缩醛

S-甲氧甲基硫代缩醛:$RSCH_2OCH_3$

保护

1. Zn, $(CH_3O)_2CH_2$, $BrCH_2CO_2Et$,80% ~82% 产率。用二甲氧基甲烷来制备甲氧甲基硫醚[1] 可避免使用致癌物氯甲基甲醚。[2] 反应形成硫醇盐锌中间体,然后再生成一硫代缩醛。
2. $ClCH_2Br$, KOH, $BnN^+Et_3Cl^-$, MeOH,70% ~90% 产率。[3]

1. F. Dardoize, M. Gaudemar, and N. Goasdoue, *Synthesis*, 567 (1977).
2. T. Fukuyama, S. Nakatsuka, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, 3393 (1976).
3. F. D. Toste and I. W. J. Still, *Synlett*, 159 (1995).

S-异丁氧甲基一硫代缩醛:$RSCH_2OCH_2CH(CH_3)_2$(表 7)

保护

1. $ClCH_2OCH_2CH(CH_3)_2$,82%产率。[1]

去保护

1. 2*N* HBr, AcOH, 快速。[1]

S-异丁氧甲基硫代缩醛对2*N*盐酸及50%乙酸是稳定的,在2*N*的NaOH中会出现分解。一硫代缩醛对12*N*盐酸的丙酮溶液(用作移去*N*-三苯甲基)也是稳定的,对在迴流乙醇中的酰肼水合物(用于裂解*N*-邻苯二甲酰基)也是稳定的。用溶于醋酸BF_3·乙醚络合物或$AgNO_3$/乙醇或CF_3CO_2H可将其去保护。用$(SCN)_2$可将一硫代缩醛氧化为二硫化物。[2]

1. P. J. E. Brownlee, M. E. Cox, B. O. Handford, J. C. Marsden, and G. T. Young, *J. Chem. Soc.*, 3832 (1964).
2. R. G. Hiskey and J. T. Sparrow, *J. Org. Chem.*, **35**, 215 (1970).

S-苄氧基甲基一硫代缩醛(BOM-SR):$BnOCH_2SR$

保护

1. $BnOCH_2Cl$, 4*N*NaOH,2小时,0℃,69%产率。[1]

去保护

1. AgOTf, TFA。[1]

1. A. Otaka, H. Morimoto, N. Fujii, T. Koide, S. Funakoshi, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 526 (1989).

S-2-四氢吡喃基一硫代缩醛:*S*-2-四氢吡喃基(表7)

保护

1. 二氢吡喃,$BF_3 \cdot Et_2O$, Et_2O,0℃,0.5小时→25℃,1小时,较好的产率。[1]
2. 二氢吡喃,PPTS(对甲苯磺酸吡啶鎓盐),4小时,25℃,92%产率。[2]

去保护

1. 含水$AgNO_3$,0℃,10分钟,定量。[3]
2. HBr, CF_3CO_2H,90分钟,100%产率。[4]

S-四氢吡喃一硫代缩醛,在4*N* HCl/CH_3OH,0℃,及Na/NH_3还原条件下是稳定的。(邻-四氢吡喃缩醛可用0.1*N* HCl,22℃, $t_{1/2}$=4分钟去保护)。[5] *S*-2-四氢吡喃一硫代缩醛用碘[3]或硫化氰$(SCN)_2$可氧化为二硫化物。[6]

1. R. G. Hiskey and W. P. Tucker, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4789 (1962).
2. E. Block, V. Eswarakrishnan, M. Gernon, G. O.-Okai, C. Saha, K. Tang, and J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 658 (1989).
3. G. F. Holland and L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3765 (1958).
4. K. Hammerström, W. Lunkenheimer, and H. Zahn, *Makromol. Chem.*, **133**, 41 (1970).
5. B. E. Griffin, M. Jarman, and C. B. Reese, *Tetrahedron*, **24**, 639 (1968).
6. R. G. Hiskey and W. P. Tucker, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4794 (1962).

S-苄基硫代甲基二硫缩醛:$RSCH_2SCH_2C_6H_5$

S-苯基硫代甲基二硫缩醛:$RSCH_2SC_6H_5$

保护

1. $ClCH_2SCH_2Ph$, NH_3,91%产率。[1]

去保护

1. $Hg(OAc)_2$, H_2O,80% AcOH, $HSCH_2CH_2SH$,25℃,5~20 分钟;H_2S,2 小时,高产率。[1]

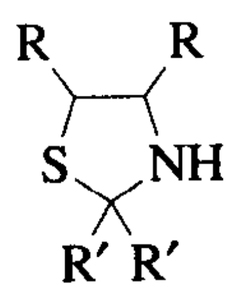
用 $Hg(OAc)_2$,从二硫代缩醛上脱去 *S*-苄基硫代甲基保护基,当 *S*-苄基硫醚用 Na/NH_3 脱保护时,要避免副反应的发生。二硫代缩醛对用于裂解苄基甲氨酸酯的 HBr/HOAc 是稳定的。

S-苯基硫代甲基二硫缩醛($RSCH_2SC_6H_5$)可用类似的方法制备和去保护。[1]

二硫代缩醛对催化还原(H_2, Pd/C, CH_3OH – HOAc,12 小时,该反应条件用于裂解对硝基苄基甲氨酸酯)是稳定的。[2]

1. P. J. E. Brownlee, M. E. Cox, B. O. Handford, J. C. Marsden, and G. T. Young, *J. Chem. Soc.*, 3832 (1964).
2. R. Camble, R. Purkayastha, and G. T. Young, *J. Chem. Soc. C*, 1219 (1968).

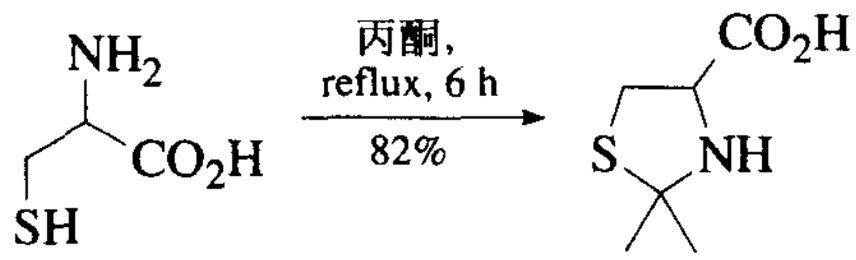
四氢噻唑衍生物:



四氢噻唑由 β-氨基硫醇来制备,如在包括谷胱甘肽的肽合成中。[1] 半胱氨酸中对 –SH, –NH,要进行保护,四氢噻唑用碘[2] 可氧化成不对称的二硫化物,而它们(不对称二硫化物)在中性溶剂中不与$(SCN)_2$ 反应。[3]

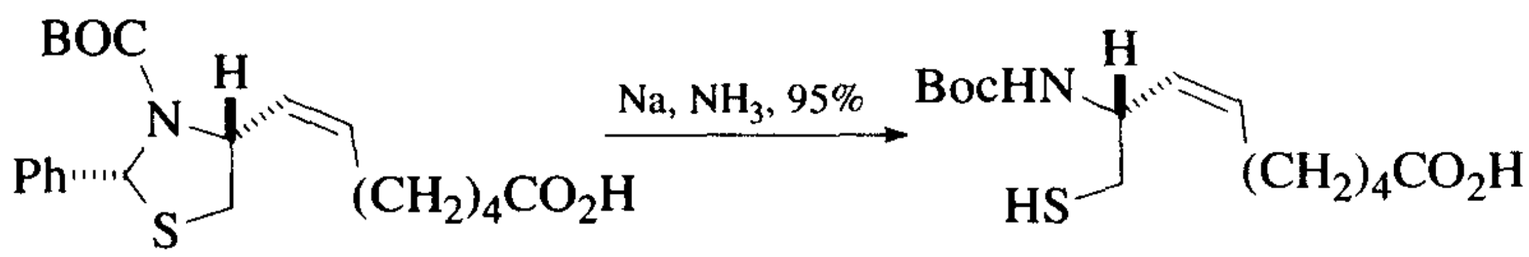
保护[4]

1.



去保护

1. HCl, H_2O, CH_3OH, 25℃,3 天,高产率。[4]
2. $HgCl_2$, H_2O,25℃,2 天,或 60℃ ~70℃,15 分钟;H_2S,20 分钟,30% ~40% 产率。[4]
3. *N*-BOC 四氢噻唑可用 ScmCl(甲氧羰基亚磺酰氯)(AcOH, DMF, H_2O)脱保护而产生 Scm 衍生物,产率 >90%。[5]
4.



1. F. E. King, J. W. Clark-Lewis, G. R. Smith, and R. Wade, *J. Chem. Soc.*, 2264 (1959).
2. S. Ratner and H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 200 (1937).
3. R. G. Hiskey and W. P. Tucker, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4789 (1962).
4. J. C. Sheehan and D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1158 (1958).
5. D. S. Kemp and R. I. Carey, *J. Org. Chem.*, **54**, 3640 (1989).

S-乙酰胺基甲基硫代缩醛(Acm – SR):$RSCH_2NHCOCH_3$(表 7)

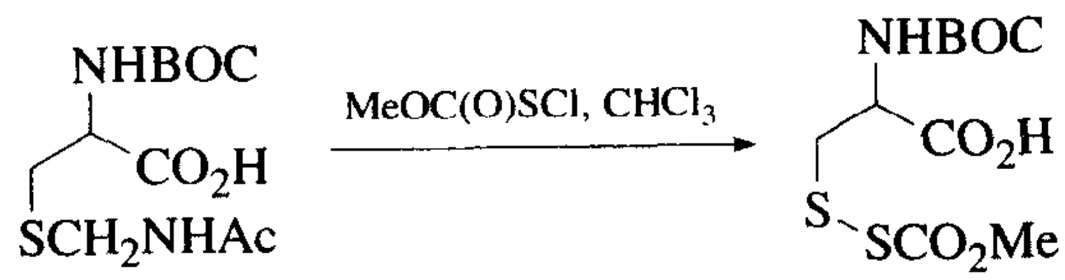
保护

1. $AcNHCH_2OH$,浓 HCl,pH 0.5,25℃,1 ~2 天,52% 产率。[1]
2. $AcNHCH_2OH$, TFA。[2]

去保护

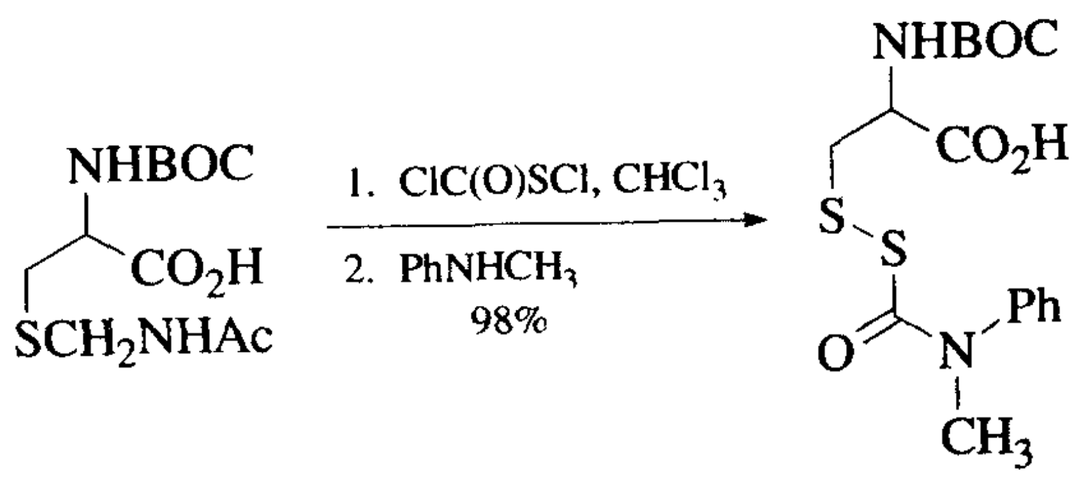
1. $Hg(OAc)_2$, pH 4,25℃,1 小时;H_2S;空气,半胱氨酸,产率 98%。[1] *S*-乙酰胺基甲基在强酸(6 *N* HCl,110℃,6 小时)或强碱条件下可水解,该条件用于裂解酰胺键,该基团对无水 CF_3CO_2H 和 HF(0℃,1 小时,18℃,1 小时,10% 裂解)条件是稳定的,它对 Zn/HOAc 和 NH_2NH_2/HOAc 或 CH_3OH 是稳定的。[1] 如果 Acm 基团被氧化,那将没有合适的方法来游离半胱氨酸,用 HF/苯甲醚或 CH_3SO_3H/苯甲醚裂解亚砜产生 Cys(C_6H_4OMe)。[3]

2. 2-$NO_2C_6H_4SCl$, AcOH; $HO(CH_2)_2SH$ 或 $NaBH_4$,定量的。[4]
3. PhSH,该试剂产生苯基二硫化物。[3]
4. $ClSCO_2Me$, MeOH,80% 产率。[5]



这些条件将 Acm 基团转化成甲基 *S*-亚磺酰基硫代碳酸酯(Scm 基团),它可用二硫苏糖醇裂解。[6]

5. ClCOSCl, $CHCl_3$, PhNHMe。[6]



在这些条件下产生的 *S*-(*N*-甲基-*N*-苯基氨基甲酰基)亚磺酰基(Snm 基)对 HF 或 CF_3SO_3H 是稳定的。由于 -SH 的保护基大多数对酸不太稳定。所以 Snm 基在强酸合成条件下是可用的。

6. $MeSiCl_3$, PhSO, TFA,4℃,30 分钟,93% 产率。这条件同样可脱除 Tacm、Bam(苯甲酰氨基)、*t*-Bu、MeOBn 和 MeBn,产率高。[7]
7. AgTFA, TFA/苯甲醚,(95: 5),3 小时,室温;H_2S。[8]
8. TI(TFA), TFA,苯甲醚,1 小时,66% 产率。[9]
9. $AgBF_4$,苯甲醚,TFA,4℃,1 小时,93% 产率,苯甲酰氮基(Bam),4-甲氧苄基和 2,4,6-三甲基苄基(Tmb)在这些条件下仅部分去保护(产率分别是 87%,87% 和 73%)。[10]
10. 如反应不加以小心控制,I_2,Met, Tyr, His 和 Trp 都能被碘进一步氧化。[11]
11. TFA,三异丙基硅烷,70% 产率。[12]

1. D. F. Veber, J. D. Milkowski, S. L. Varga, R. G. Denkewalter, and R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5456 (1972); J. D. Milkowski, D. F. Veber, and R. Hirschmann, *Org. Synth., Collect., Vol. VI*, 5 (1988).
2. P. Marbach and J. Rudinger, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 403 (1974).
3. H. Yajima, K. Akaji, S. Funakoshi, N. Fujii, and H. Irie, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1942 (1980).

4. L. Moroder, F. Marchiori, G. Borin, and E. Schoffone, *Biopolymers*, **12**, 493 (1973); A. Fontana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 976 (1975).
5. R. G. Hiskey, N. Muthukumaraswamy, and R. R. Vunnam, *J. Org. Chem.*, **40**, 950 (1975).
6. A. L. Schroll and G. Barany, *J. Org. Chem.*, **54**, 244 (1989).
7. K. Akaji, T. Tatsumi, M. Yoshida, T. Kimura, Y. Fujiwara, and Y. Kiso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 167 (1991).
8. Z. Chen and B. Hemmasi, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **374**, 1057 (1993).
9. N. Fujii, A. Otaka, S. Funakoshi, K. Bessho, and H. Yajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 163 (1987); C. Garcia-Echeverria, M. A. Molins, F. Alberico, M. Pons, and E. Giralt, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **35**, 434 (1990).
10. M. Yoshida, K. Akaji, T. Tatsumi, S. IInuma, Y. Fujiwara, T. Kimura, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 273 (1990).
11. B. Kamber, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 927 (1971); B. Kamber, A. Hartmann, K. Eisler, B. Riniker, H. Rink, P. Sieber, and W. Rittle, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 899 (1980).
12. P. R. Singh, M. Rajopadhye, S. L. Clark, and N. E. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4117 (1996).

S-三甲基乙酰胺基甲基硫代缩醛(Tacm－SR)：

$(CH_3)_3CCONHCH_2SR$

保护[1,2]

1. $(CH_3)_3CCONHCH_2OH$, TFA,室温,1 小时,产率 >85%。

去保护

1. I_2, AcOH, EtOH, 25℃,1 小时,100%产率。[1,2] 这些条件可导致蛋氨酸的氧化。[3]
2. $Hg(OAc)_2$, TFA,0℃,30 分钟,Tacm 基团在 HF(0℃,1 小时)条件下是稳定的,1 *M* CF_3CO_2H, $PhSCH_3$(0℃,1 小时)及 0.5 *M* NaOH/MeOH(0℃,1 小时);NH_2NH_2; MeOH; Zn/AcOH 条件下也是稳定的。[1,2] 在 25% HBr/AcOH,2 小时,室温[1] 条件下是不稳定的。据报道,Tacm 基团比 Acm 基团更有用,因为它对伴生的副产物和氧化反应都不太敏感。[2] Pim(苯二甲酰亚氨甲基)在此条件下是稳定的。[4]
3. $AgBF_4$,苯甲醚,0℃,1 小时,定量,这些条件同样可脱去 Acm 基团。[3]

1. Y. Kiso, M. Yoshida, Y. Fujiwara, T. Kimura, M. Shimokura, and K. Akaji, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 673 (1990).
2. Y. Kiso, M. Yoshida, T. Kimura, Y. Fujiwara, and M. Shimokura, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1979 (1989).
3. M. Yoshida, K. Akaji, T. Tatsumi, S. Iinuma, Y. Fujiwara, T. Kimura, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 273 (1990).
4. Y.-D. Gong and N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, 2139 (1994).

S-苯甲酰胺基硫代缩醛(Bam－SR)：$RSCH_2NHCOC_6H_5$

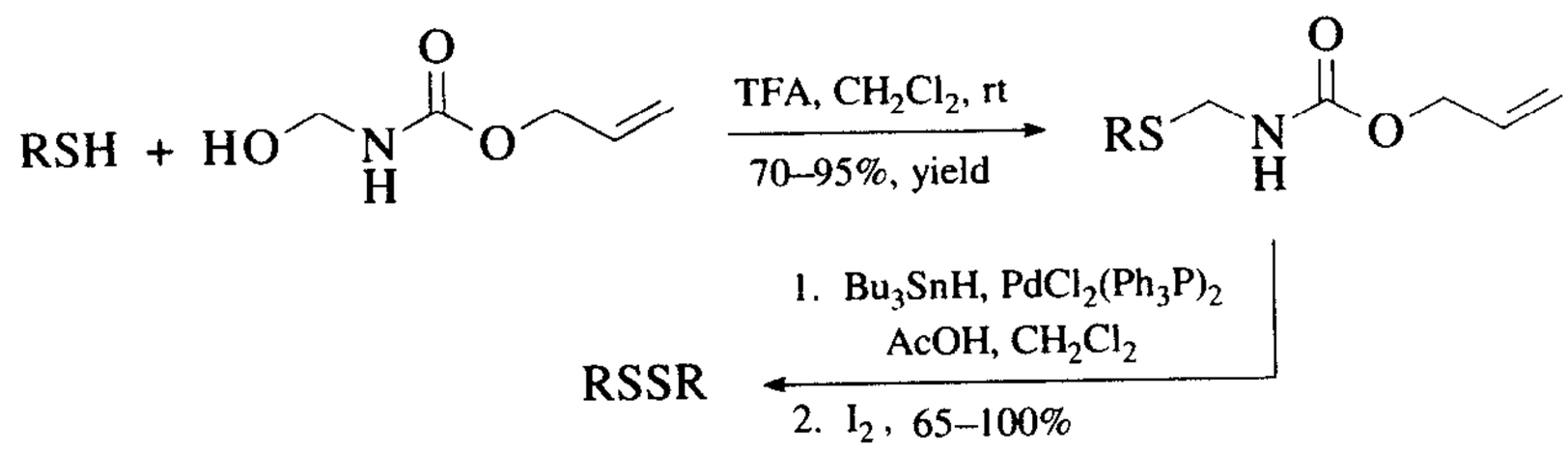
S-苯甲酰胺甲基-*N*-甲基半胱氨酸以一个结晶衍生物的形式($HOCH_2NHCOC_6H_5$，无水 CF_3CO_2H，25℃，45 分钟，产率 88%，以三氟醋酸盐存在)已制备得到。去保护(产率 100%)先用 $Hg(OAc)_2$(pH 4，25℃，1 小时)然后用 H_2S 处理。尝试制备的 *S*-乙酰氨基甲基-*N*-甲基半胱氨酸产生非结晶性物质。经薄层层析证实为一混合物。[1] Bam－SR 基团同样可用 $AgBF_4$/TFA，4℃ > 1 小时[2] 及 $MeSiCl_3/Ph_3SO$，4℃，30 分钟，去保护，100% 裂解。[3] 后面的条件同样可裂解 Acm、Tacm、*t*-Bu、4-甲氧苄基和 4-甲基苄基。

1. P. K. Chakravarty and R. K. Olsen, *J. Org. Chem.*, **43**, 1270 (1978).
2. M. Yoshida, T. Tatsumi, Y. Fujiwara, S. Iinuma, T. Kimura, K. Akaji, and Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1551 (1990).
3. K. Akaji, T. Tatsumi, M. Yoshida, T. Kimura, Y. Fujiwara, and Y. Kiso, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 167 (1991).

S-烯丙氧羰基胺甲基硫代缩醛(Allocam－SR)：

$CH_2=CHCH_2OC(O)NHCH_2SR$

保护/去保护[1]



1. A. M. Kimbonguila, A. Merzouk, F. Guibe, and A. Loffet, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9035 (1995).

S-苯基乙酰胺基甲基硫代缩醛(Phacm－SR)：

$C_6H_5CH_2C(O)NHCH_2SR$

保护

引入 Phacm 基团可采用与 Acm 基团同样的方法来操作[$PhCH_2C(O)NHCH_2OH$，TFMSA]。[2]

去保护

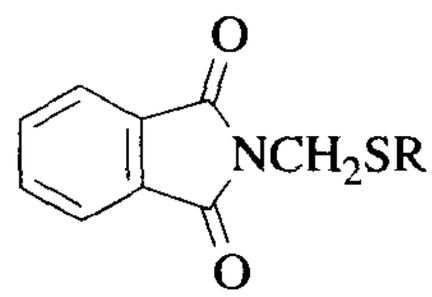
1. 青霉素 G，酰基转移酶，pH7.8 缓冲液，35℃，30 分钟～2 小时。但如果反应混合物中有 *β*-巯基醇，这些条件会导致二硫化物的离解，硫醇也可被离解。[2]

2. I_2,80% 含水 AcOH,二硫化物被离析。[2]

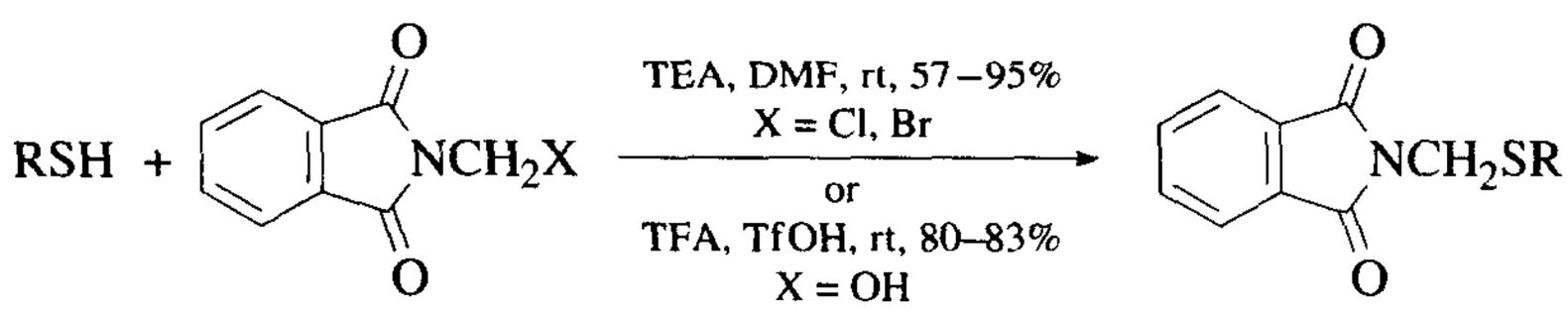
Phacm 基团在下列条件下是稳定的:DIEA/CH_2Cl_2、TFA/CH_2Cl_2、哌啶/DMF、0.1*M* TBAF/DMF 和 DBV/DMF 室温 24 小时:HF/苯甲醚或对甲苯酚(9 : 1),0℃,1 小时;TFA/清除剂(苯酚,$HSCH_2CH_2SH$,对甲苯酚,苯甲醚)2 小时,25℃。在下列条件是部分稳定的:TFMSA/TFA/对甲苯酚,2 小时,25℃。这些稳定性特点使 Phacm 基团也可以适用于一般用 BOC 基团或 Fmoc 基团为基础的肽合成中。

1. F. Albericio, A. Grandas, A. Porta, E. Pedroso, and E. Giralt, *Synthesis*, 271 (1987).
2. M. Royo, J. Alsina, E. Giralt, U. Slomcyznska, and F. Albericio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1095 (1995).

S-苯二甲酰亚胺甲基硫代缩醛(Pim – SR):



保护[1]



去保护[1]

1. NH_2NH_2, H_2O, MeOH,0℃ ~ 室温,1 ~ 2 小时,$Hg(OAc)_2$,2 ~ 3 小时,或 $Cu(OAc)_2$,3 ~ 24 小时;$HSCH_2CH_2OH$,71% ~ 92% 产率。这些条件下转化为游郭硫醇,在 Pim 基存在下,使用 $Hg(OAc)_2$ 裂解 Acm 基(乙酰胺基甲基)。
2. NH_2NH_2, H_2O, MeOH,0℃ ~ 室温,1 ~ 2 小时;I_2 室温,1 ~ 2 小时,79% ~ 89% 产率,形成二硫化物。

1. Y. -D. Gong and N. Iwasawa, *Chem. Lett.* ,2139(1994).

S-乙酰基-,S-羧基-,和 S-氰基甲基硫醚:$ArSCH_2X$

X = $-COHCH_3$, $-CO_2H$, $-CN$(表 7)

在芳环上的亲电取代反应中为保护硫醇而制备了三种取代的硫醚，在芳环酰化（具有中等产率）后，保护基用过氧化氢/沸腾的无机酸、硝酸、酸性 $KMnO_4$ 迴流氧化而转化为二硫化物，有中等产率，50% ~60%。[1]

1. D. Walker, *J. Org. Chem.*, **31**, 835 (1996).

取代的 *S*-乙基衍生物

通常用碱催化，硫醇可经过 Michacl 加成与活化的双键反应，以取代的 *S*-乙基衍生物对巯基的保护。烷基硫对苯磺酸乙酯的取代也产生 *S*-乙基衍生物。

S-(2-硝基-1-苯基)乙基硫醚：$RSCH(C_6H_4)CH_2NO_2$（表 7）

保护

1. $PhCH=CHNO_2$，*N*-甲基吗啉，pH 7 ~10，10 分钟，70% 产率。[1]

去保护

在中等碱性条件下，脱去保护基。该条件不会裂解甲基或苄基酯。该基团对 CF_3CO_2H，HCl/AcOH 和 HBr/AcOH 都是稳定的。负载在聚合物上的这个基团也已有发展。[2]

S-2-(2,4-二硝基苯基)乙基硫醚（Dnpe－SR）：

保护

2-(2,4-二硝基苯基)乙基甲磺酸酯 DIPEA，DMF，63% 产率。[3]

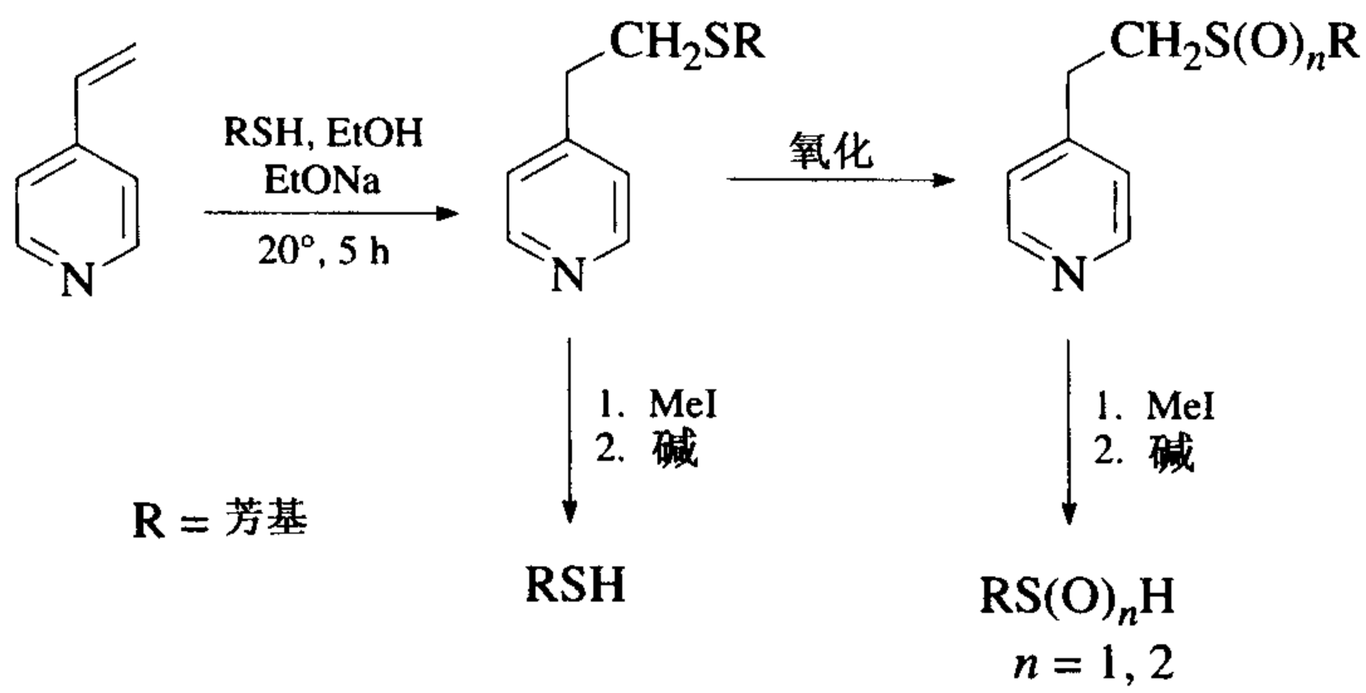
去保护

哌啶，DMF（1：1），30 分钟，25℃，57% ~90% 产率。[3]

1. G. Jung, H. Fouad, and G. Heusel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **14**, 817 (1975).
2. G. Heusel and G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.*, 1173 (1979).
3. M. Royo, C. Garcia-Echeverria, E. Giralt, R. Eritja, and F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2391 (1992).

S-2-(4′-吡啶基)乙基硫醚:$C_5H_4NCH_2CH_2SR$

保护[1]/*去保护*[2]



中间体硫醚可被氧化为相应的亚砜和砜,然后离解得到次磺酸和亚磺酸。

1. A. R. Katritzky, I. Takahashi, and C. M. Marson, *J. Org. Chem.*, **51**, 4914 (1986).
2. A. R. Katritzky, G. R. Khan, and O. A. Schwarz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1223 (1984).

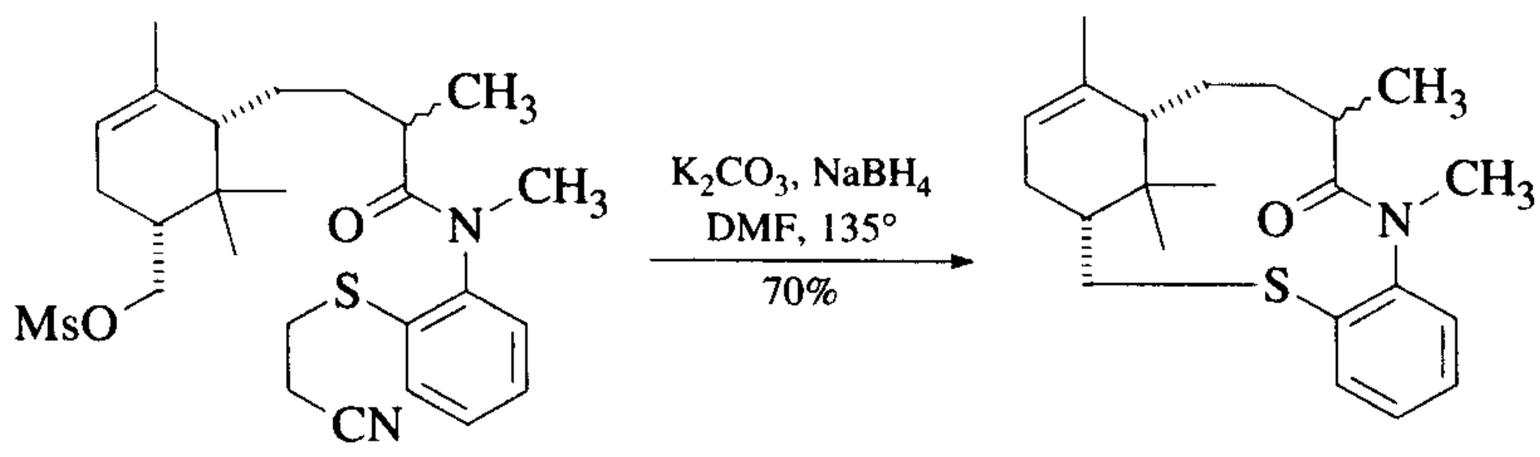
S-2-氰乙基硫醚:$NCCH_2CH_2SR$

保护

1. $BrCH_2CH_2CN$, K_2CO_3, DMF。[1]

去保护

1. 用 $K_2CO_3/NaBH_4$(DMF,135℃,70%产率)可将2-氰乙基从芳香醚上裂解下来。[2]



2. 浓 NH_4OH 室温,定量。[1]
3. *t*-BuOK, DMF,50% ~94%。[3]

1. M. S. Christopherson and A. D. Broom, *Nucleic Acids Res.*, **19**, 5719 (1991).

2. Y. Ohtsuka and T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 203 (1986).
3. A. Kakehi, S. Ito, N. Yamada, and K. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 829 (1990).

S-2-(三甲基硅基)乙基硫醚:$TMSCH_2CH_2SR$

去保护

1. $Bu_4N^+F^-$, 3Å, THF,室温,产率 >53%。[1]
2. $MeSS^+Me_2BF_4^-$ 形成一个二硫醚,产率 92%。[1] 在 $Ph_3P/MeOH/H_2O$ 存在下二硫醚裂解形成硫醇,产率 90%。[2]

1. M. Koreeda and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10793 (1994).
2. M. B. Anderson, M. G. Ranasinghe, J. T. Palmer, and P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **53**, 3125 (1988).

S-2,2-双(乙氧羰基)乙基硫醚:$RSCH_2CH(COOC_2H_5)_2$(表 7)

保护

1. $CH_2=C(CO_2Et)_2$, EtOH,1 小时,产率 74%。[1]

去保护

1. 1 *N* KOH, EtOH,20℃,5 ~ 10 分钟,产率 80%。*S*-2,2-双(乙氧羰基)乙基硫醚,对象 CF_3CO_2H 和 HBr 这样的酸性试剂是稳定的,它已用于谷胱甘肽的合成。[1]

1. T. Wieland and A. Sieber, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **722**, 222 (1969); *idem*, *ibid.*, **727**, 121 (1969).

S-(1-间硝基苯基-2-苯甲酰基)乙基硫醚

$ArSCH(C_6H_4-m\text{-}NO_2)CH_2COC_6H_5$

在苯环上的亲电取代反应中,*S*-(1-间硝基苯基-2-苯甲酰基)乙基硫醚,被用来保护硫酚。[1]

保护

1. $PhCOCH=CHC_6H_4-m\text{-}NO_2$,哌啶,苯,产率 96%。[1]

去保护

1. $Pb(OAc)_2$, EtOH, pH8 ~ 10;稀 HCl,77% 产率。[1]

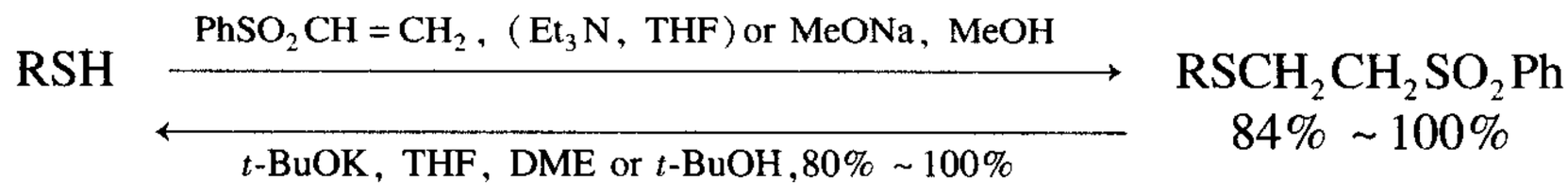
1. A. H. Herz and D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4657 (1953).

S-2 苯磺酰基乙基硫醚和

S-1-(4-甲基苯基磺酰基)-2-甲基-2-丙基硫醚:

$PhSO_2CH_2CH_2SR$ 和 $4\text{-}CH_3C_6H_4SO_2CH_2C(CH_3)_2SR$

保护/去保护[1,2]



1. Y. Kuroki and R. Lett, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 197 (1984).
2. L. Horner and H. Lindel, *Phosphorus Sulfur*, **15**, 1 (1983).

硅基硫醚

硅基衍生物的保护基同样可用于保护巯基官能团。在此未作详细编排;因为硅衍生物在醇的保护章节中已有阐述。硅基的保护/去保护类似简单的醇,Si－S键较 Si－O 键弱,因此硫的衍生物更易水解。大多数情况下,硅基很少用作巯基的保护,因为它们是稳定的。硅基醚已被用作在酰胺形成中原位产生的巯基的保护。[1] 由于位阻的存在,更稳定的三异丙基硅基硫醚被证明是很有价值的。[2]

1. E. W. Abel, *J. Chem. Soc.*, 4933 (1961); L. Birkofer, W. Konkol, and A. Ritter, *Chem. Ber.*, **94**, 1263 (1961).
2. J. C. Arnould, M. Didelot, C. Cadilhac, and M. J. Pasquet, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4523 (1996).

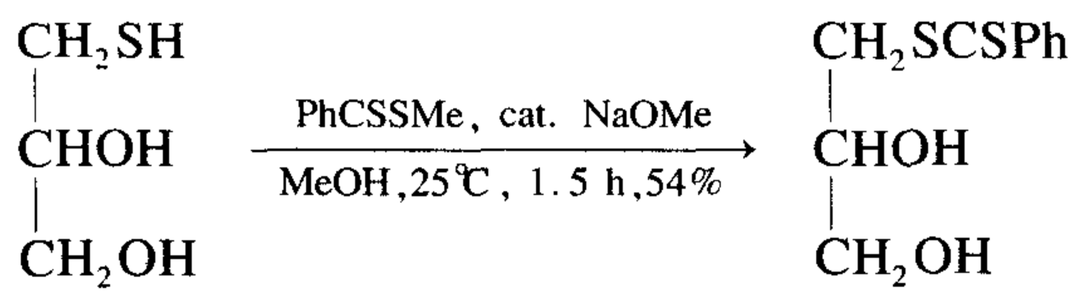
硫代酯

S-乙酰基衍生物:$RSCOCH_3$

S-苯甲酰基衍生物:$RSCOC_6H_5$(表 7)

保护

1. Ac_2O, $KHCO_3$,55%产率。[1]
2. BzCl, NaOH, $KHCO_3$,0℃～5℃,30 分钟,50%产率。[2]



碱催化下,硫代苏糖醇与二硫代苯甲酸甲酯反应,可在羟基存在下以 *S*-硫代苯甲酰基衍生物的形式选择性保护巯基 $-SH$。[2]

去保护

1. 0.2*M* NaOH, N_2,20℃,2 ~ 15 分钟,100% 产率。[1]
2. 含水 NH_3, N_2,20℃,95% ~100% 产率。[1]
3. HBr, AcOH,25℃,30 分钟,5% 至高产率。[1]
4. CF_3CO_2H,苯酚,迴流,30 分钟,2% ~5% 产率。在此条件下,*S*-Cbz 基团被脱去。[1]
5. $Fe(NO_3)_3$ – 粘土。[3]
6. NaSMe, MeOH,23℃,81% ~95% 产率。[4] 在乙酸酯存在时这步反应,可化学选择性地脱去硫代乙酸酯。

在肽合成中,使用 *S*-乙酰基或 *S*-苯甲酰基衍生物有两个不利因素:(a)碱催化,*S*-苯甲酰半胱氨酸的水解伴随 β-消除,得到烯烃副产物 $CH_2=C-(NHPG)CO-$;[5](b)通过在 *S*-酰基半胱氨酸中,偶联一个未保护的氨基而形成的肽的产率较低,因为先发生 S – N 酰基迁移。[6]

S-乙酰基对用臭氧氧化双键的反应(–20℃,5.5 小时,73% 产率)是稳定的。[7]

S-三氟乙酰基衍生物:$RSCOCF_3$

保护

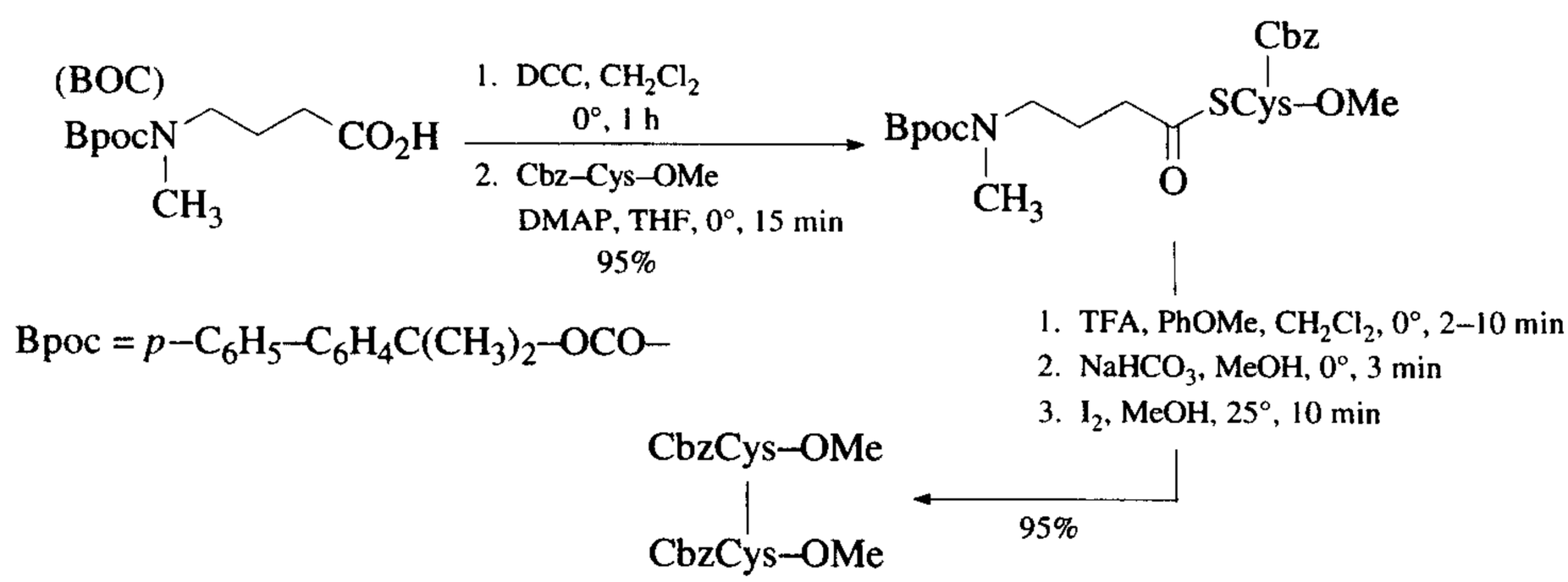
1. $CF_3COSC_6H_4$, Pyr. DMF,75% 产率。[8]

1. L. Zervas, I. Photaki, and N. Ghelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1337 (1963).
2. E. J. Hedgley and N. H. Leon, *J. Chem. Soc. C*, 467 (1970).
3. H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2521 (1993).
4. O. B. Wallace and D. M. Springer, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2693 (1998).
5. R. G. Hiskey, R. A. Upham, G. M. Beverly, and W. C. Jones, Jr., *J. Org. Chem.*, **35**, 513 (1970).
6. R. G. Hiskey, T. Mizoguchi, and T. Inui, *J. Org. Chem.*, **31**, 1192 (1966).
7. I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8214 (1978).

8. L. M. Gayo and M. J. Suto, *Tetrahedron* Lett. ,**37**,4915(1996).

S-N[(对-联苯基)异丙氧羰基]-N-甲基-γ-氨基硫代丁酸酯:
BpocN(CH_3)CH_2CH_2COSR 和 S-N-(叔丁氧羰基)-N-甲基 γ-氨基硫代丁酸酯:
BOCN(CH_3)CH_2CH_2COSR

保护/去保护[1]



去保护只在步骤 1 中完成。(TFA, PhOMe, CH_2Cl_2,0℃,2~10 分钟)。

1. N. G. Galakatos and D. S. Kemp, *J. Org. Chem.* ,**50**,1302(1985).

硫代碳酸酯衍生物

当半胱氨酸与烷基或芳基氯甲酸酯反应,-SH 基和-NH 基分别以硫代碳酸盐和氨基甲酸酯的形式被保护。保护基可同时或选择性地脱去。(见 p485, *S*-苄氧羰基衍生物的去保护,条件 3~6)。

S-2,2,2-三氯乙氧羰基衍生物:RSCOOCH_2CCl_3

去保护

1. 电解,-1.5V, $LiClO_4$, CH_3OH,90%产率,通过控制反应条件可形成硫醚或二硫代物。[1]

1. M. F. Semmelhack and G. E. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.* ,**94**,5139(1972).

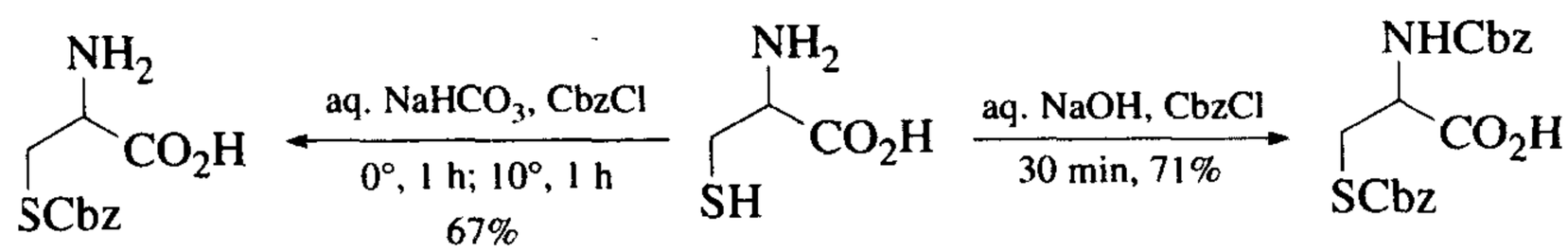
S-叔丁氧羰基衍生物(BOC-SR):RSCOOC(CH_3)$_3$

氯甲酸叔丁酯与半胱氨酸反应,可同时为保护氨基和巯基,可选择性地同时脱去 *N*,*S*-双(苄氧羰基)半胱氨酸上的 *N*-或 *S*-保护基。[1] 用 HCl/EtOAc 处理可有效地脱去 S-BOC 基。[2]

1. M. Muraki and T. Mizoguchi, *Chem Pharm. Bull.*, **19**, 1708 (1971).
2. F. S. Gibson, S. C. Bergmeier, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **59**, 3216 (1994).

S-苄氧羰基衍生物(RS-Cbz, RS-Z):$RSCOOCH_2C_6H_5$

保护[1]



去保护

1. 浓 NH_4OH,25℃,1 小时,90%产率。[1]
2. Na, NH_3,62%产率。[1]
3. 0.1 *N* $NaOCH_3$, CH_3OH, N_2,30 分钟~3 小时,100%产率。[2] 5~10 分钟内 *S*-苯甲酰基被脱去(95%~100%产率)。
4. CF_3COOH,迴流,30 分钟,几乎定量。[2] 在该条件下 *N*-Cbz 基也可被脱去。
5. 2 *N* HBr, AcOH,25℃,30 分钟。[2,3] 在该条件下,*S*-Cbz 基慢慢脱去,但 *N*-Cbz 基团可完全脱去,因此,在半胱氨酸的保护方法(图表)中能提供一些选择。
6. 电解,−2.6V, $R_4N^+X^-$, DMF。[4] 在该条件下,*N*-Cbz 和 *S*-Cbz 基都被脱去。

1. A. Berger, J. Noguchi, and E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4483 (1956).
2. L. Zervas, I. Photaki, and N. Ghelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1337 (1963).
3. M. Sokolovsky, M. Wilchek, and A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1202 (1964).
4. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).

S-对甲氧苄氧羰基衍生物:$RSCOOCH_2C_6H_4-p\text{-}OCH_3$

S-对甲氧苄基羰基半胱氨酸已被制备,产率较低(30%)。它已被用于肽的合成中,但它对酸和碱是很不稳定的。[1]

1. I. Photaki, *J. Chem. Soc. C*,2687(1970).

硫代氨基甲酸酯衍生物

硫代氨基甲酸酯是由硫醇与异氰酸盐反应而得到的,它在酸性和中性溶液中是稳定的,通过碱性水解,很易去保护。当 *S*-乙酰基用碱从半胱氨酸衍生物

上脱去时所发生的β-消除在脱去硫代氨基甲酸酯所用的条件下不会发生。[1]

S-(N-乙基氨基甲酸酯):$RSCONHC_2H_5$(表7)

保护[1]

1. $EtN=C=O$, pH1→pH6,20℃,70小时,67%产率。

去保护

1. 1 N NaOH,20℃,20分钟,100%产率。[1]
2. NH_3 或 NH_2NH_2,甲醇,20℃,2小时,100%产率。[1]
3. Na/NH_3, −30℃,3分钟,100%产率。[1]
4. $Hg(OAc)_2$, H_2O, CH_3OH,30分钟;H_2S,4小时,79%产率。[2]
5. $AgNO_3$, H_2O, CH_3OH;浓HCl,3小时,62%产率。[2]

该保护基对酸性水解是稳定的(4.5 N HBr/HOAc;1 N HCl;CF_3CO_2H,迴流),在S-(N-乙基氨基甲酸酯)(RS=半胱氨酰)[1]中还没有证明有S→N乙酰基的迁移。用过氧甲酸氧化S-(N-乙基羰基)半胱氨酸产生磺基丙氨酸。[2]

1. St. Guttmann, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 83 (1966).
2. H. T. Storey, J. Beacham, S. F. Cernosek, F. M. Finn, C. Yanaihara, and K. Hofmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6170 (1972).

S-(N-甲氧基甲基氨基甲酸酯):$RSCONHCH_2OCH_3$

保护[1]

1. $CH_3OCH_2N=C=O$, pH 4~5,2分钟,100%产率。

在pH 4~5,有α-或γ-氨基存在时,会对巯基选择性地保护。

去保护[1]

1. 在pH 9.6,半胱氨酸衍生物去保护产率100%,谷胱甘肽衍生物产率80%。

1. H. Tschesche and H. Jering, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 756 (1973).

其他衍生物

不对称二硫化物

硫醇氧化(可用 O_2, H_2O_2, I_2)形成相应的对称二硫化物而得到保护。然后(二硫化物)再还原:[Sn/HCl; Na/二甲苯,EtOH 或 NH_3, $LiAlH_4$; $NaBH_4$;或象 $HO(CH_2)_2SH$ 一类硫醇]。不对称二硫化物同样已被制备和讨论。

S-乙基二硫化物:$RSSC_2H_5$(表 7)

保护

1. EtS(O)SEt, −70℃,1 小时,80% ~90% 产率。[1]

去保护

1. PhSH >50℃或 $HSCH_2CO_2H$,45℃,15 小时,定量。[2] *S*-乙基二硫化物对氨基甲酸酯在酸催化(CF_3CO_2H)下的水解,以及氨解(25% NH_3/CH_3OH)的条件是稳定的。[2]

1. D. A. Armitage, M. J. Clark, and C. C. Tso, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 680 (1972).
2. N. Inukai, K. Nakano, and M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2913 (1967).

S-叔丁基二硫化物:$RSSC(CH_3)_3$

保护

1. $CH_3OC(O)SCl$,0℃ ~5℃,1.5 小时,*t*-BuSH, MeOH;5 天,97% 粗品,46% 纯品。[1] 反应经过一个 *S*-亚磺酰基硫代碳酸酯。[2]
2. *t*-$BuO_2CNHN(S\text{-}t\text{-}Bu)CO_2$ −*t*-Bu, H_2O。[2]

去保护

1. $NaBH_4$。[3]
2. Bu_3P,三氟乙醇/水(95/5)。[4]

1. L. Field and R. Ravichandran, *J. Org. Chem.*, **44**, 2624 (1979).
2. E. Wünsch, L. Moroder, and S. Romani, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **363**, 1461 (1982).
3. E. Wünsch and R. Spangenberg, in *Peptides, 1969*, E. Schoffone, Ed., North Holland, Amsterdam, p. 1971.

4. R. Ramage and A. S. J. Stewart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1947 (1993).

取代的 *S*-苯基二硫化物 *L*:$RSSC_6H_4-Y$

三种取代的 *S*-苯基不对称二硫代物 **i**,[1] **ii**,[2] **iii**[3] 化合物已被制备,化合物 i 和 ii 是由硫醇和亚磺酰卤反应而制得,化合物 iii 是由硫醇和芳基硫代磺酸酯($ArSO_2SAr$)制备得到。二硫化物可通过还原($NaBH_4$)或用过量硫醇($HSCH_2CH_2OH$)处理来去保护。

$RSSC_6H_3-2\text{-}NO_2\text{-}4\text{-}R'$ **i** ($R'=H$, NO_2)　　$RSSC_6H_4-2\text{-}N=N-C_6H_5$ **iii**　　$RSSC_6H_4-2\text{-}COOH$ **iii**

1. A. Fontana, E. Scoffone, and C. A. Benassi, *Biochemistry*, **7**, 980 (1968); A. Fontana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 976 (1975).
2. A. Fontana, F. M. Veronese, and E. Scoffone, *Biochemistry*, **7**, 3901 (1968).
3. L. Field and P. M. Giles, Jr., *J. Org. Chem.*, **36**, 309 (1971).

亚磺酰基衍生物

S-磺酸盐衍生物:$RSSO_3^-$

保护

1. Na_2SO_3, 催化,半胱氨酸,O_2,pH 7~8.5,1 小时,定量。[1]

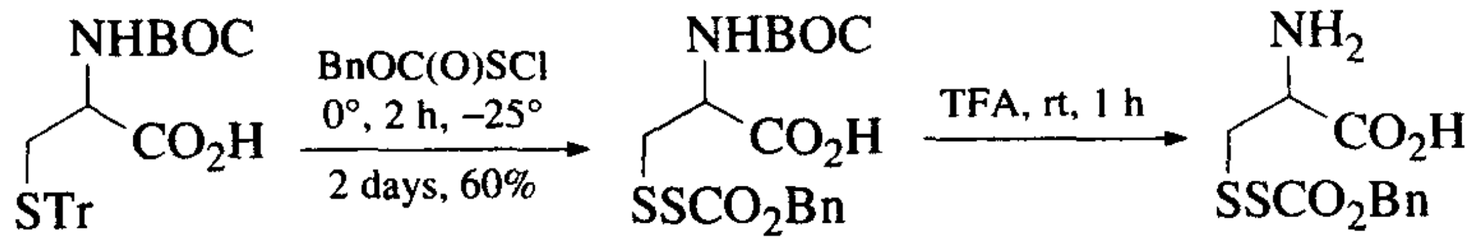
去保护

1. $HSCH_2CH_2OH$, pH 7.5,25℃,2 小时,100% 产率。[1]
2. $NaBH_4$。[1] *S*-磺酸盐在 pH 1~9 是稳定的。它们在热的酸性溶液及 0.1*N* NaOH 中是不稳定的。

1. W. W.-C. Chan, *Biochemistry*, **7**, 4247 (1968).

S-亚磺酰基硫代碳酸酯:$RSSCOOR'$

许多 *S*-亚磺酰基硫代碳酸酯已被制备用来保护硫醇。苄基衍生物($R'=CH_2Ph$)对 CF_3CO_2H(25℃,1 小时)是稳定的,但对 HBr/AcOH 是不稳定的,在肽合成过程中提供了令人满意的保护;[1] 叔丁衍生物($R'=t\text{-}Bu$)在碱性条件下太不稳定了,以至于不能对官能团提供保护。[1] 甲基衍生物($R'=CH_3$)已被用于保护半胱氨酸片断,此片断后来转化为半胱氨酸。[2]



1. K. Nokihara and H. Berndt, *J. Org. Chem.*, **43**, 4893 (1978).
2. R. G. Hiskey, N. Muthukumaraswamy, and R. R. Vunnam, *J. Org. Chem.*, **40**, 950 (1975).

S-3 硝基-2-吡啶亚磺酰基硫醚(Npys－SR)：3-$NO_2C_5H_3NSSR$

从其它的硫保护的半胱氨酸衍生物通过与亚磺酰氯反应可制备这些硫醚。[1] 通过硫醇和 NpysCl 反应可直接引入 Npys 基团。[2]

常见的 *S*-保护基到 NpysSR 衍生物的转化[1]

起始原料	Npys－X, eq.	条件	产率
Boc－Cys(Bn)－OH	Cl, 1.2	rt, 24 h, CH_2Cl_2	不反应
Boc－Cys(MeOBn)$_2$－OH[3]	Cl, 1.2	0℃, 30 min, CH_2Cl_2	92
Boc－Cys(Me_2Bn)－OH	Cl, 1.2	0℃, 30 min, CH_2Cl_2	90
Z－Cys(MeOBn)－Phe－Phe－Gln－Asn－O－*t*-Bu	Cl, 1.2	rt, 30 min, CH_2Cl_2, CF_3COOH(1∶1)	85
Fmoc－Cys(*t*-Bu)－OH	Cl, 1.2	0℃, 30 min, CH_2Cl_2	80
Boc－Cys(Tr)－OH	Cl, 1.2	−30℃, 3 h, CH_2Cl_2	91
Boc－Cys(Acm)－OH	Cl, 1.2	0℃, 30 min, AcOH	63
Z－Cys(Bn)－OH	Br, 2.0	rt, 10 h, CH_2Cl_2	21
Z－Cys(Bn)－OH	Cl, 2.0	rt, 5 h, CF_3CH_2OH	61
Z－Cys(Bn)－OH	Br, 2.4	rt, 3 h, CF_3CH_2OH, AcOH(10∶1)	73
Z－Cys(Bn)－Pro－Leu－$GlyNH_2$	Br, 2.4	rt, 3 h, CF_3CH_2OH, AcOH(10∶1)	70

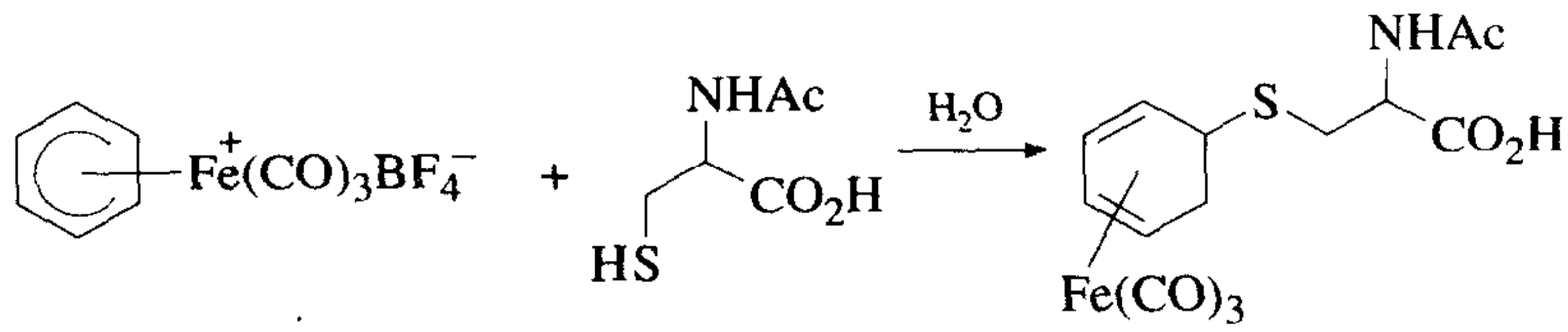
用 Bu_3P, H_2O 或巯基乙醇可还原裂解 Npys 基。它同样可用 2-巯基吡啶，2-巯基甲基咪唑或 2-巯基乙酸在甲醇/乙酸中去保护。在芳香硫醇上选择性地裂解 *O*-Npys 键，而不是 *S*-Npys 键。[4] Npys 基在 CF_3CO_2H(24 小时)，4 *M* HCl/1，4-二氧六环(24 小时)和 HF(1 小时)条件下是稳定的。[1] 相关的试剂 2-吡啶亚磺酰氯同样已被建议作为 *S*-三苯甲基，*S*-二苯甲基，*S*-乙酰氨基甲基，*S*-叔丁基和 *S*-叔丁亚磺酰基的脱保护试剂，但它对水解是很敏感的。[5]

1. R. Matsueda, S. Higashida, R. J. Ridge, and G.R. Matsueda, *Chem. Lett.*, 921 (1982).
2. R. Matsueda, T. Kimura, E. T. Kaiser, and G. R. Matsueda, *Chem. Lett.*, 737 (1981).

3. O. Ploux, M. Caruso, G. Chassaing, and A. Marquet, *J. Org. Chem.*, **53**, 3154 (1988).
4. O. Rosen, S. Rubinraut, and M. Fridkin, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **35**, 545 (1990).
5. J. V. Castell and A. Tun-Kyi, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2507 (1979).

S-[三羰基[1,2,3,4,5-η]-2,4-环己二烯-1-基]-铁(I)硫醚:
$[(\eta\text{-}^5C_6H_7)Fe(CO)_3]SR$

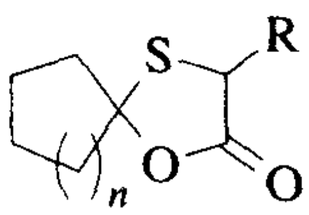
保护



去保护

在 $CHCl_3$ 中用 HBF_4 处理可释放出硫醇,并回复出衍生试剂 $[(\eta\text{-}^5C_6H_7)Fe(CO)_3]^+BF_4^-$ 沉淀物。[1]

1. S. Fu, J. A. Carver, and L. A. P. Kane-Maguire, *J. Organomet. Chem.*, **454**, C11 (1993).

噁唑酮 

$n = 1, 2$

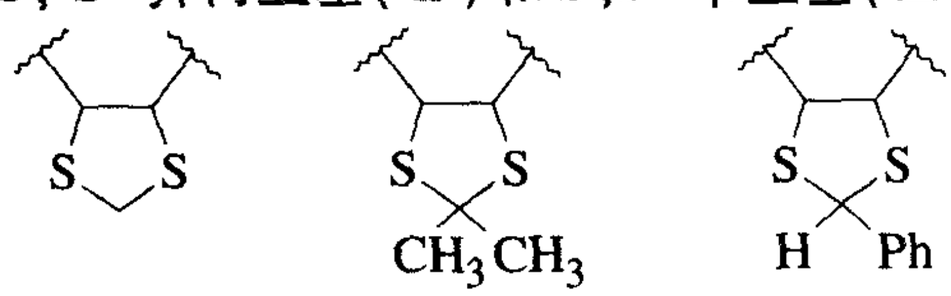
该类化合物在 TsOH 存在下,由酮和巯基羧酸加热即可产生。去保护可用酸(TFA, H_2O, THF)或者碱(NaOH,丙酮)水解。[1]

1. L. M. Gustavson, D. S. Jones, J. S. Nelson, and A. Srinivasan, *Synth. Commun.*, **21**, 249 (1991).

二硫醇的保护

二硫代缩醛和缩酮

***S*, *S*′-亚甲基(i),*S*, *S*′-异丙亚基(ii)和 *S*,*S*′-苄亚基(iii)衍生物。**



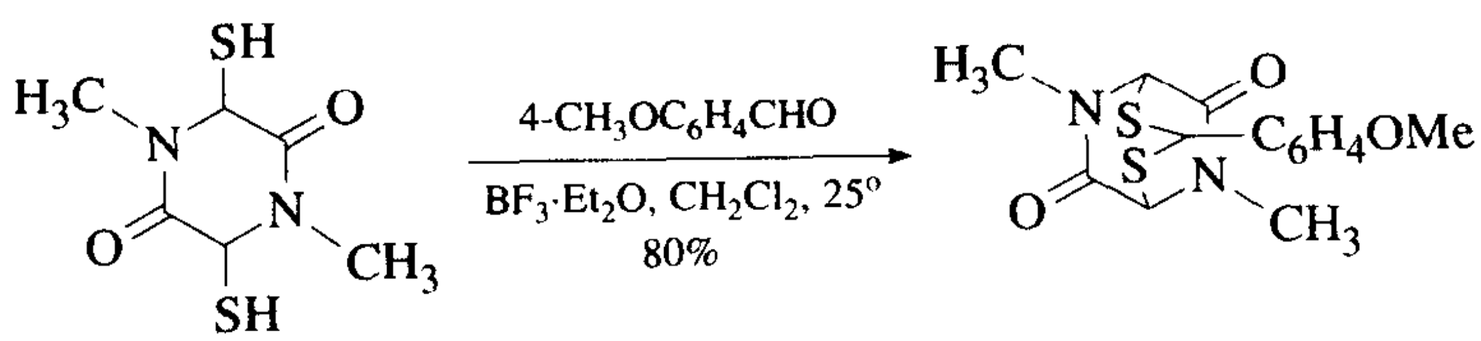
i **ii** **iii**

如二醇一样二硫醇可以 *S*,*S*′-亚甲基,[1] ,*S*,*S*′-异丙亚基[2] 和 *S*,*S*′-苯亚基[3] 衍生物的形式来保护。它们的形成可由二硫醇分别和甲醛、丙酮或苯甲醛反应而得到。亚甲基和苯亚基衍生物可用 Na/NH_3 来还原去保护,异丙亚基[2] 和苯亚基[3] 衍生物可用 $HgCl_2$; Na/NH_3 去保护,异丙亚基衍生物被转化为单硫醚 $HSCHRCHRSCHMe_2$。[1]

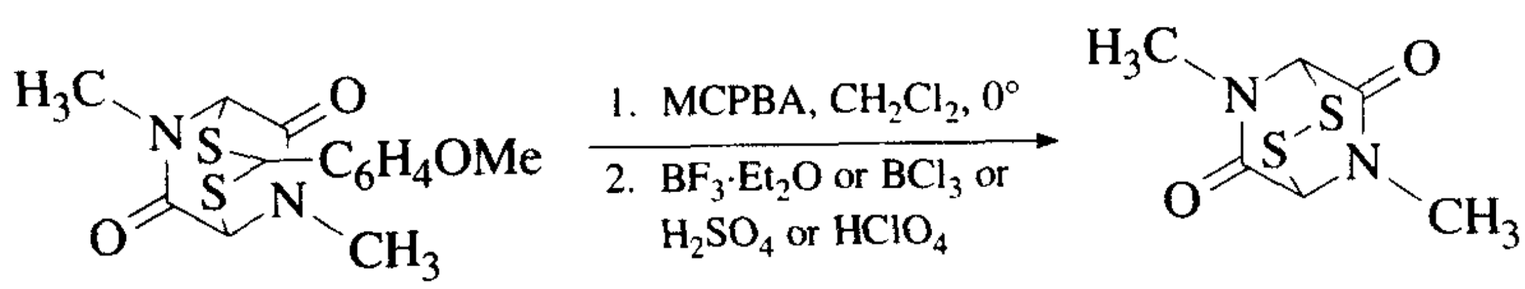
1. E. D. Brown, S. M. Igbal, and L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, *C* 415 (1966).
2. E. P. Adams, F. P. Doyle, W. H. Hunter, and J. H. C. Nayler, *J. Chem. Soc.*, 2674 (1960).
3. L. W. C. Miles and L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, 2938 (1950).

***S*,*S*′-对甲氧苄亚基衍生物**:$(RS)_2CHC_6H_4-4\text{-}OCH_3$

保护[1]



去保护[1]



前体哌嗪化合物存在于包括胶霉素和甚孢菌素等天然产物之中。[1]

1. Y. Kishi, T. Fukuyama, and S. Nakatusuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6490 (1973).

硫醚的保护

由于硫醚易于与亲电试剂反应,对硫醚的保护应该是相当有必要的,亚砜可用来保护硫醚,采用不同的氧化剂它们很易形成。硫醚可以由硫醇、[1] $SiCl_4$ (0℃,15 分钟,TFA,苯甲醚),[2] $LiBH_4/Me_3SiCl$[3] 和 $DMF\cdot SO_3/HSCH_2CH_2SH$ (DMF, Pyr,室温,85%产率)[4] 重新产生。

硫醚也可由形成锍盐来保护。

S-甲基锍盐:$R_2S^+CH_3X^-$

保护

1. $CH_3OSO_2CF_3$, CH_2Cl_2,99%产率。[5]
2. MeOTs, EtOAc,室温,4天,85%产率。[6]

去保护

1. DMF, Et_3N, $HSCH_2CH_2OH$,室温,78%产率。[6]
2. $LiAlH_4$, THF。[5]

甲基锍盐在 NH_3/MeOH 和 TFA 中是稳定的。但对催化氢化(H_2/Pd－C)是不稳定的。[6]

S-苄基-和 S-4-甲氧苄基锍盐:$R_2S^+CH_2PhX^-$

保护

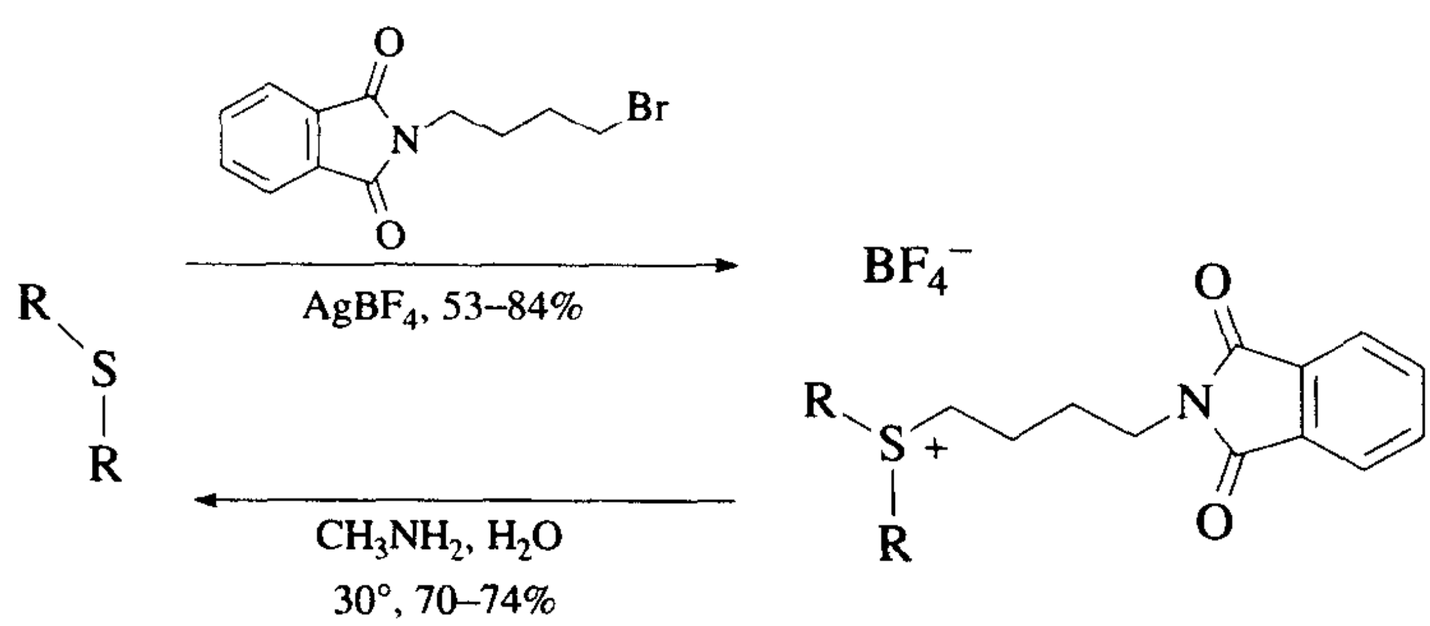
1. $C_6H_5CH_2OTf$, CH_3CN。[7]
2. 4-$MeOC_6H_4CH_2Cl$, $AgBF_4$, CH_3CN,97% ~99%产率。[8]

去保护

苄基锍盐裂解用氢化反应(H_2/Pd－C, MeOH);[7] 4-甲氧苄基锍盐用甲胺(100%)去保护。[8]

S-1-(4-邻苯二甲酰亚胺丁基)锍盐

保护/去保护[8]



1. N. Fujii, A. Otaka, S. Funakoshi, H. Yajima, O. Nishimura, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 869 (1986).
2. Y. Kiso, M. Yoshida, T. Fujisaki, T. Mimoto, T. Kimura, and M. Shimokura, *Pept. Chem., 1986*, **24th**, 205 (1987); *Chem. Abstr.*, **108:** 112924j (1988).

3. A. Giannis and K. Sandhoff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 218 (1989).
4. S. Futaki, T. Taike, T. Yagami, T. Akita, and K. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4411 (1989).
5. V. Cere, A. Guenzi, S. Pollicino, E. Sandri, and A. Fava, *J. Org. Chem.*, **45**, 261 (1980).
6. M. Bodanszky and M. A. Bednareck, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **20**, 408 (1982).
7. R. C. Roemmele and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **54**, 1866 (1989).
8. J. T. Doi and G. W. Luehr, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6143 (1985).

S－P 衍生物

S-(二甲基膦基)二硫代羧酸酯(Mpt－SR)：$(CH_3)_2P(S)SR$

S-(二苯基膦基)二硫代羧酸酯(Ppt－SR)：$Ph_2P(S)SR$

保护

1. MptCl，$(i\text{-Pr})_2EtN$，$CHCl_3$，79%产率。半胱氨酸中用 HCl/Ph_3P 可选择性地脱去氮原子上的 Mpt 基留下 S－Mpt 基不变。[1]

去保护

1. $AgNO_3$，H_2O，吡啶，0℃，1 小时，H_2S，100%产率。[1]
2. KF，18-冠醚-6 或 $Bu_4N^+F^-$，CH_3CN，MeOH，88%产率。[2] 连接的 *S*-(二苯基膦基)二硫代羧酸酯(Ppt 基)用这些条件同样可去保护。[3] 半胱氨酸的 Mpt 基衍生物对 DBU 是不稳定的；它形成脱氢丙氨酸。Mpt 基对 TFA 和 1 *M* HCl 是稳定的，但对 HBr/AcOH 或 6 *M* HCl 是不稳定的。[1]
3. $Bu_4N^+F^-$，THF，AcOH，>76%产率。[4]

1. M. Ueki and K. Shinozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1187 (1983).
2. M. Ueki and K. Shinozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2156 (1984).
3. L. Horner, R. Gehring, and H. Lindel, *Phosphorus Sulfur*, **11**, 349 (1981).
4. M. Ueki, H. Takeshita, A. Sacki, H. Komatsu, and T. Katoh, *Pept. Chem. 1994, 32nd*, 173 (1995), *Chem. Abstr.*, **123:** 257332j (1995).

7

胺基的保护

氨基甲酸酯 503

甲基和乙基,504
9-芴甲基,506
9-(2-硫代)芴甲基,507
9-(2,7-二溴代)芴甲基,507
17-四苯并[a,c,g,i]芴甲基,508
2-氯-3-茚甲基,508
2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代呫吨]甲基,509
1,1-二氧代苯并[*b*]噻吩-2-甲基,509

取代的氨基甲酸乙酯 510

2,2,2-三氯乙基,510
2-三甲硅基乙基,512
2-苯乙基,513
1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基,513
2-氯乙基,513
1,1-二甲基-2-卤乙基,513
1,1-二甲基-2,2-二溴乙基,514
1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基,514
1-甲基-1-(4-联苯基)乙基,514
1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基,515
2-(2′-和4′-吡啶基)乙基,516
2,2-双(4′-硝基苯基)乙基,516
N-(2-新戊酰胺基)-1,1-二甲基乙基,517
2-[(2-硝基苯基)二硫代]-1-苯乙基,517
2-(*N*,*N*-二环己基碳酰胺基)乙基,517

叔丁基,518
1-金刚烷基,525
2-金刚烷基,525
乙烯基,526
烯丙基,526

1-异丙基烯丙基,528
肉桂基,528
4-硝基肉桂基,529
3-(3′-吡啶基)烯丙基,529
8-喹啉基,530
N-羟基哌啶基,530
烷基二硫代,531
苄基,531
对甲氧苄基,537
对硝基苄基,538
对溴苄基,539
对氯苄基,539
2,4-二氯苄基,539
4-甲基亚磺酰基苄基,539
9-蒽基甲基,539
二苯基甲基,540

辅助去保护 540

2-甲基硫代乙基,540
2-甲基磺酰基乙基,540
2-(对甲苯磺酰基)乙基,540
[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲基,540
4-甲基硫代苯基,541
2,4-二甲基硫代苯基,541
2-磷鎓基乙基,541
1-甲基-1-(三苯基磷鎓乙基,541
1,1-二甲基-2-氰乙基,541
2-丹酰乙基,541
2-(4-硝基苯基)乙基,541
4-苯基乙酰氧苄基,543
4-叠氮基苄基,543
4-叠氮甲氧基苄基,543
间氯对酰氧苄基,543
对-(二羟基硼烷基)苄基,543
5-苯并异噁唑甲基,544
2-(三氟甲基)-6-色酮甲基,544

光解去保护 545

间硝基苯基,545
3,5-二甲氧基苄基,545
1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙基,545
α-甲基硝基胡椒基,545
邻硝基苄基,545
3,4-二甲氧基-6-硝基苄基,545
邻硝基苯基甲基,545
2-(2-硝基苯基)乙基,545
6-硝基-3,4-二甲氧基苄基,545
4-甲氧基苯甲酰甲基,545

3′,5′-二甲氧基苯偶姻,546

脲类衍生物 **547**
吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物,547
N′-对甲苯磺酰胺基甲酰基,547
N′-苯胺基硫代羰基,548

其他氨基甲酸酯 **548**
叔戊基,548
S-苄基硫代氨基甲酸酯,548
丁炔基,548
对氰基苄基,548
环丁基,548
环己基,548
环戊基,548
环丙基甲基,548
对癸氧基苄基,548
二异丙基甲基,548
2,2-二甲氧羰基乙烯基,548
邻-(*N′*,*N′*-二甲基酰胺基)苄基,548
1,1-二甲基-3-(*N′*,*N′*-二甲基酰胺基)丙基,548
1,1-二甲基丙炔基,548
二(2-吡啶基)甲基,548
2-呋喃甲基,548
2-碘乙基,549
异冰片基,549
异丁基,549
异烟酰基,549
对-(对甲氧基苯偶氮基)苄基,549
1-甲基环丁基,549
1-甲基环己基,549
1-甲基-1-环丙基甲基,549
1-甲基-1-(对苯偶氮苯基)乙基,549
1-甲基-1-苯基乙基,549
1-甲基-1-(4′-吡啶基)乙基,549
苯基,549
对苯偶氮基苄基,549
2,4,6-三叔丁基苯基,549
4-(三甲铵)苄基,549
2,4,6-三甲基苄基,549

酰胺 **550**
N-甲酰基,551
N-乙酰基,552
N-氯乙酰基,555
N-三氯乙酰基,556
N-三氟乙酰基,556
N-苯乙酰基,558

N-3-苯丙酰基,558
N-4-戊烯酰基,559
N-2-吡啶酰基,559
N-3-吡啶酰基,559
N-苯甲酰基苯丙酰胺衍生物,559
N-苯甲酰基,560
N-对苯基苯甲酰基,561

辅助去保护 561
通过硝基的还原使酰胺去保护 561
N-邻硝基苯乙酰基,562
N-邻硝基苯氧乙酰基,562
N-3-邻硝基苯基丙酰基,562
N-2-甲基-2-邻硝基苯氧基丙酰基,562
N-3-甲基-3-硝基丁酰基,562
N-邻硝基肉桂酰基,562
N-邻硝基苯甲酰基,562
N-2,2-二甲基-3-(4-叔丁基-2,6-二硝基苯基)丙酰基,562

通过生成醇使酰胺去保护 562
N-邻(苯甲酰氧甲基)苯甲酰基,562
N-(2-乙酰氧甲基)苯甲酰基,562
N-2-[(叔丁基二苯基硅氧基)甲基]苯甲酰基,562
N-3-(2′,4′,5′-三甲基-3′,6′-二氧-1′,4′-环己二烯基)-3,3-二甲基丙酰基,562
N-邻羟基-反-肉桂酰基,562

通过其它化学反应使酰胺去保护 562
N-2-甲基-2-邻苯偶氮苯氧基丙酰基,562
N-4-氯丁酰基,563
N-乙酰乙酰基,563
N-3-对羟基苯基丙酰基,563
(*N*′-二硫代苄氧羰基胺基)乙酰基,563
N-乙酰基蛋氨酸衍生物,563
4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮,564

环状酰亚胺衍生物 564
N-邻苯二甲酰基,564
N-四氯邻苯二甲酰基,566
N-4-硝基邻苯二甲酰基,567
N-连二硫代琥珀酰基,567
N-2,3-二苯基顺丁烯二酰基,567
N-2,5-二甲基吡咯基,568
N-2,5-双(三异丙基甲硅氧基)吡咯基,568
N-1,1,4,4-四甲基二甲硅基氮杂环戊烷加成物,568
N-1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅杂异吲哚啉,568
5-取代-1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮,569
5-取代-1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环戊烷-2-酮,569
1-取代-3,5-二硝基-4-吡啶酮基,570
1,3,5-二氧氮杂环己基,570

特殊的—NH 保护基 573

***N*-烷基和 *N*-芳基胺** 573

N-甲基,573
N-叔丁基,574
N-烯丙基,574
N-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基,576
N-3-乙酰氧基丙基,576
N-氰基甲基,577
N-1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉基,577
N-2,4-二甲氧基苄基,577
N-2-氮杂降冰片烯基,578
N-2,4-二硝基苯基,578
季铵盐,578
N-苄基,579
N-4-甲氧基苄基,581
N-2,4-二甲氧基苄基,581
N-2-羟基苄基,581
N-二苯基甲基,583
N-双(4-甲氧基苯基)甲基,583
N-5-二苯并环庚基,583
N-三苯基甲基,583
N-(4-甲氧基苯基)二苯甲基,584
N-9-苯基芴基,585
N-二茂铁基甲基,585
N-2-吡啶甲基胺-*N'*-氧化物,586

亚胺衍生物 590

N-1,1-二甲基硫代亚甲基,586
N-苄亚基,587
N-对甲氧基苄亚基,587
N-二苯基亚甲基,587
N-[(2-吡啶基)三甲基苯基]亚甲基,588
N-(*N'*,*N'*-二甲胺基亚甲基),588
N-(*N'*,*N'*-二苄基胺基亚甲基),588
N-(*N'*-叔丁基胺基亚甲基),588
N,*N'*-异亚丙基,588
N-对硝基苄亚基,588
N-水杨醛亚基,588
N-5-氯水杨醛亚基,589
N-(5-氯-2-羟基苯基)苄亚基,589
N-环己基亚基,589
N-叔丁基亚基甲基,589

烯胺衍生物 590

N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基),590
N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基,591
N-2-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己基亚基)乙基,591
N-4,4,4-三氟-3-氧代-1-丁烯基,592

N-1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉基,592

N-杂原子衍生物 **592**

N-金属衍生物 **593**

N-硼烷衍生物,593

N-二苯基硼酸衍生物,593

N-二乙基硼酸衍生物,593

N-二氟代硼酸衍生物,594

N,*N*′-3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸衍生物,594

N-[苯基-(五羰基铬或钨)]卡宾,595

N-铜或 N-锌螯合物,595

18-冠-6-衍生物,596

N－N 衍生物 **596**

N-硝基,596

N-亚硝基,597

N-氧化物,597

三氮烯衍生物,597

N－P 衍生物 **598**

N-二苯基膦酰胺,598

N-二甲基和 N-二苯基硫,598

磷酰胺二烷基酯,598

磷酰胺二苄基和磷酰胺二苯基酯,599

亚胺基三苯基膦,600

N－Si 衍生物 **600**

N－S 衍生物 **600**

***N*-亚磺酰基衍生物** **600**

N-苯基亚磺酰基,600

N-邻硝基苯基亚磺酰基,600

N-2,4-二硝基苯亚磺酰基,601

N-五氯苯亚磺酰基,601

N-2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰基,602

N-三苯甲基亚磺酰基,602

N-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰基,602

N-3-硝基-2-吡啶亚磺酰基,602

***N*-磺酰基衍生物** **603**

N-对甲苯磺酰基,604

N-苯磺酰基,604

N-2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基,607

N-2,4,6-三甲氧基苯磺酰基,607

N-2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基,607

N-五甲基苯磺酰基,607

N-2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰基,607

N-4-甲氧基苯磺酰基,607

N-2,4,6-三甲基苯磺酰基,607

N-2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰基,608

N-3-甲氧基-4-叔丁基苯磺酰基,608
N-2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰基,608
N-2- 和 *N*-4-硝基苯磺酰基,609
N-2,4-二硝基苯磺酰基,610
N-苯并噻唑-2-磺酰基,611
N-吡啶-2-磺酰基,611
N-甲磺酰基,612
N-2-(三甲硅基)乙磺酰基,612
N-9-蒽磺酰基,612
N-4-(4′,8′-二甲氧基萘甲基)苯磺酰基,612
N-苄基磺酰基,613
N-三氟甲基磺酰基,614
N-苯甲酰甲基磺酰基,614
N-叔丁基磺酰基,615

咪唑、吡咯、吲哚和其它芳香杂环的保护

N-磺酰基衍生物 615
N,*N*-二甲基磺酰基,615
N-2,4,6-三甲基苯磺酰基,616
N-对甲氧基苯磺酰基,616
N-苯磺酰基,616
N-对甲苯磺酰基,616

氨基甲酸酯 617
2,2,2-三氯乙基,617
2-(三甲基硅基)乙基,617
叔丁基,617
2,4-二甲基-3-戊基,618
环己基,618
1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基,618
1-金刚烷基,618
2-金刚烷基,619

***N*-烷基和 *N*-芳基衍生物** 619
N-乙烯基,619
N-2-氯乙基,619
N-(1-乙氧基)乙基,619
N-2-(2′-吡啶基)乙基,620
N-2-(4′-吡啶基)乙基,620
N-2-(4-硝基苯基)乙基,620

***N*-三烷基硅基** 620
N-叔丁基二甲基硅基,620
N-三异丙基硅基,620
N-烯丙基,620

N-苄基,620
N-对甲氧基苄基,621
N-3,4-二甲氧基苄基,621
N-3-甲氧基苄基,622
N-3,5-二甲氧基苄基,622
N-2-硝基苄基,622
N-4-硝基苄基,622
N-2,4-二硝基苯基,622
N-苯甲酰甲基,622
N-三苯甲基,623
N-二苯甲基,623
N-(二苯基-4-吡啶甲基),623
N-(*N*′,*N*′-二甲基)肼,623

氨基缩醛衍生物 **624**
N-羟基甲基,624
N-甲氧基甲基,624
N-二乙氧基甲基,624
N-乙氧基甲基,624
N-(2-氯乙氧基)甲基,625
N-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基,625
N-叔丁氧甲基,625
N-叔丁基二甲基硅氧基甲基,625
N-新戊酰氧基甲基,625
N-苄氧基甲基,625
N,*N*-二甲胺基甲基,626
N-2-四氢吡喃基,626

酰胺 **625**
二氧化碳加成物,626
N-甲酰基,626
N-(*N*′,*N*′-二乙基酰脲基),627
N-二氯乙酰基,627
N-新戊酰基,627
N-二苯基硫代膦基,627

酰胺—NH 的保护 **632**

酰胺 **632**
N-烯丙基,632
N-叔丁基,632
N-二环丙基甲基,633
N-甲氧基甲基,633
N-甲硫基甲基,633
N-苄氧甲基,633
N-2,2,2-三氯乙氧基甲基,634
N-叔丁基二甲基硅氧基甲基,634
N-新戊酰氧基甲基,634
N-氰甲基,634

N-吡咯烷甲基,634
N-甲氧基,635
N-苄氧基,635
N-甲硫基,635
N-三苯基甲硫基,635
N-叔丁基二甲基硅基,636
N-三异丙基硅基,636
N-4-甲氧基苯基,636
N-3,4-二甲氧基苯基,637
N-4-(甲氧基甲氧基)苯基,637
N-2-甲氧基-1-萘基,637
N-苄基,638
N-4-甲氧基苄基,639
N-2,4-二甲氧基苄基,640
N-3,4-二甲氧基苄基,640
N-2-乙酰氧基-4-甲氧基苄基,640
N-邻硝基苄基,641
N-二(4-甲氧基苯基)甲基,641
N-二(4-甲氧基苯基)苯基甲基,641
N-二(4-甲基亚磺酰基苯基)甲基,642
N-三苯基甲基,642
N-9-苯基芴基,642
N-二(三甲基硅基)甲基,642
N-叔丁氧羰基,642
N-苄氧羰基,643
N-甲氧羰基,644
N-乙氧羰基,644
N-对甲苯磺酰基,644
N,*O*-异亚丙基缩酮,645
N,*O*-苄亚基缩醛,645
N,*O*-甲酰基缩醛,645
N-丁烯基,646
N-乙烯基,646
N-[(E)-(2-甲氧酰基)乙烯基],646
N-二乙氧基甲基,646
N-(1-甲氧基-2,2-二甲基丙基),646
N-2-(4-甲基苯磺酰基)乙基,647

磺酰胺—NH 的保护 **647**
N-二苯甲基,647
N-2,4,6-三甲氧基苄基,647
N-4-羟基-2-甲基-3(2*H*)-异噻唑-1,1-二氧化物,648

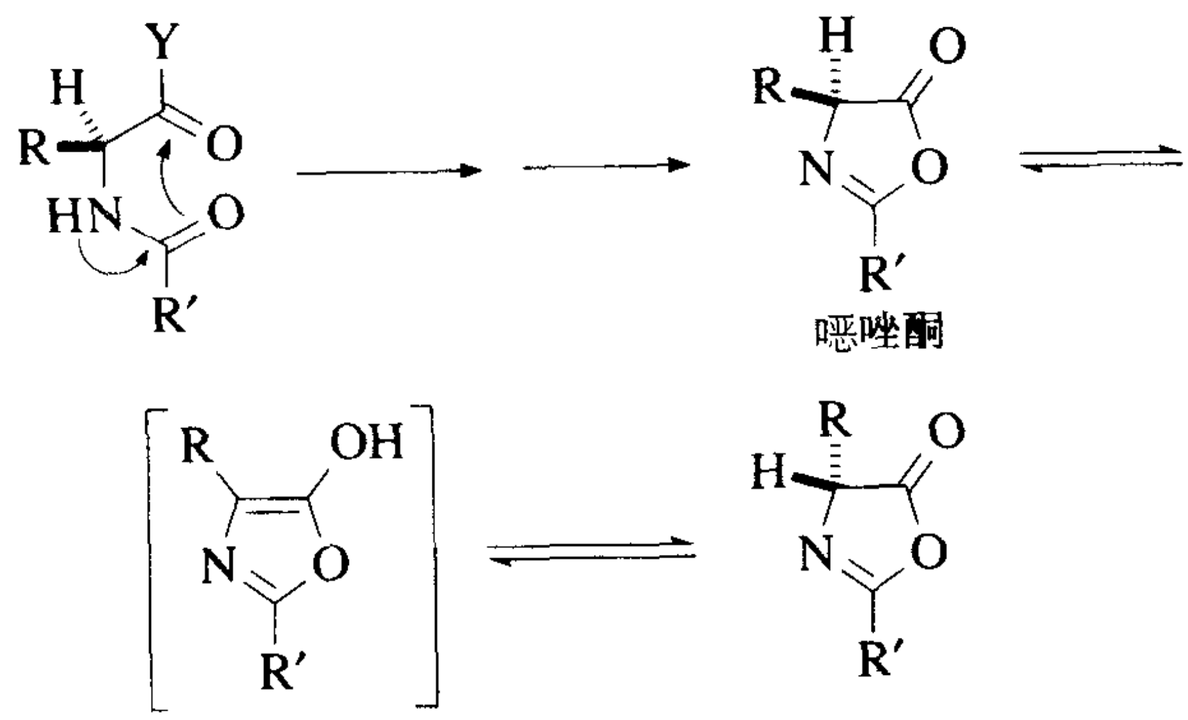
已开发出相当多的氨基保护基,包括在肽和蛋白质合成中[1] 用于氨基酸保护的氨基甲酸酯($>NCO_2R$)和广泛用于生物碱的合成及在基于腺嘌呤、胞嘧啶和鸟嘌呤的核苷酸合成中氮的保护($>NCOR$)。[2]

氨基甲酸酯可由胺与许多试剂制得，氯甲酸酯是最常用的。酰胺由酰氯制得。氨基酸正烷基酯可通过酸性水解去保护；*N*-烷基酰胺可在回流下酸性或碱性水解去保护，也可通过氨解去保护，其条件与断裂肽键相同。

本章提供了更加有用的保护基的详细信息（其中有些包括在反应活性表 8 ~ 10），有限制性条件使用的保护基的结构和参考文献也一并给出。[3]

氨基甲酸酯

氨基甲酸酯可用作氨基酸的保护基以在肽合成中减少外消旋化程度。外消旋化发生在碱催化的 *N*-保护的羧基活化的氨基酸的偶联反应中，也发生在易由 *N*-酰基保护的氨基酸形成的中间体噁唑酮中（R′ = 烷基、芳基）：



要使外消旋化程度减到最小，需使用非极性溶剂、最弱的碱、低的反应温度，并且使用氨基甲酸酯保护基（R′ = 烷氧基或芳氧基）是有效的。

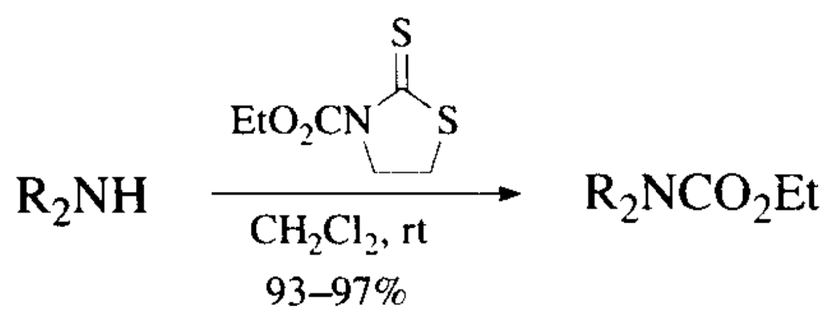
许多氨基甲酸酯已用作保护基，它们安排在本章里是为了增加基结构的复杂性。最有用的化合物（不一定具有最简单的结构）是易通过酸性水解去保护的氨基甲酸叔丁基酯（BOC）、由催化氢解去保护的氨基甲酸苄酯（Cbz 或 Z）、相对于氨基甲酸苄酯和叔丁基酯对酸性水解稳定的氨基甲酸 2,4-二氯苄酯、在稀乙酸中比氨基甲酸叔丁基酯更易去保护的氨基甲酯 2-二苯基异丙基酯、用碱经 β-消除去保护的氨基甲酸 9-芴基甲酯、用锌在乙酸中还原去保护的氨基甲酸异烟酰酯、易由三氟乙酸去保护的氨基甲酸 1-金刚烷酯以及易由钯催化异构化去保护的氨基甲酸烯丙基酯。

1. See reference 22 (**Peptides**) in Chapter 1.
2. See reference 23 (**Oligonucleotides**) in Chapter 1. See also C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143(1978); V. Amarnath and A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183(1977)

3. See also E. Wünsch, "Blockierung und Schutz der α-Amino-Funktion," in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, Vol. 15/1, pp. 46–305; J. W. Barton, "Protection of N–H Bonds and NR_3," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York and London, 1973, pp. 43–93; L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, **6**, 191–198 (1973); Y. Wolman, "Protection of the Amino Group," in *The Chemistry of the Amino Group*, S. Patai, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1968, Vol. 4, pp. 669–699; E. Gross and J. Meienhofer, Eds., *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3: Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis*, Academic Press, New York, 1981; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, New York, 1994, Chapter 6.

氨基甲酸甲酯和乙酯:$CH_3OC(O)NR_2$(表 8)

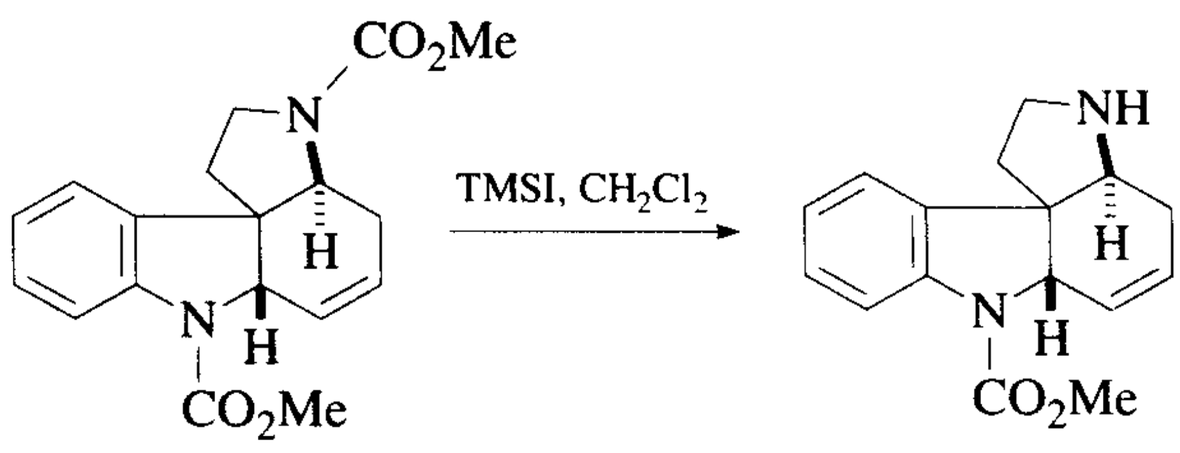
保护

1. CH_3OCOCl, K_2CO_3,回流 12 小时。[1]
2. CO, O_2, MeOH, HCl, $PdCl_2$, $CuCl_2$。[2]
3. CO, EtOH, O_2, KI, Pd/C[3] 或 $Pd(OAc)_2$。[4] 也可使用电化学氧化(产率 55% ~99%)。[5]
4. CO, O_2, Co(tpp), NaI, EtOH,68 个大气压,3 小时,180℃。[6]
5. 

Ref. 7
6. *N*-甲氧基羰基丁二酰亚胺,吡啶,室温,产率大于 89%。[8]
7. CO_2, $HC(OEt)_3$,40 小时,120℃,45 个大气压,产率 83%。[9]
8. CO_2, TEA, RCl,产率 20% ~76%。[10]
9. 从硫代氨基甲酸酯:NaOMe,MeOH,回流,43 小时,产率 90%。[11]

去保护

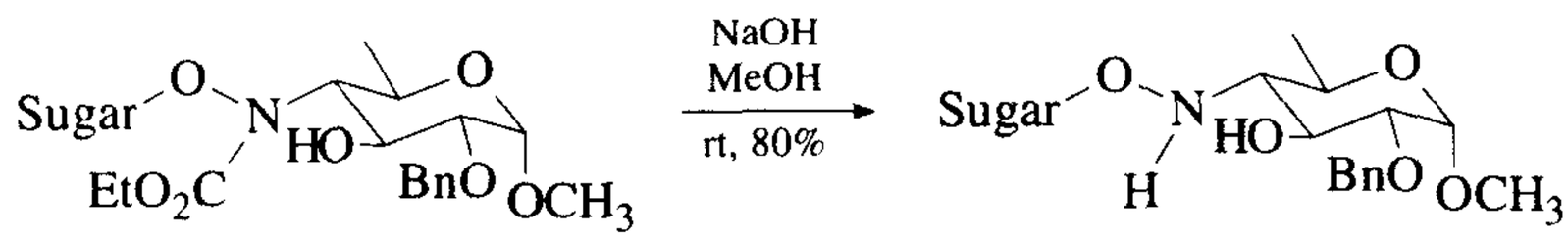
1. *n*-PrSLi,8.5 小时,产率 75% ~80%。[12]
2. Me_3SiI,50℃,产率 70%。[13,14]



含10%全部去保护的物质

Ref. 15

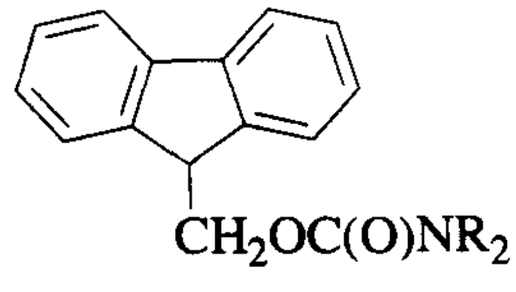
3. KOH, H_2O, 乙二醇, 100℃, 12 小时, 产率 88%。[16]
4. HBr, AcOH, 25℃, 18 小时。[17,18]
5. $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$, 苯, 室温, 产率 80%。[19]
6. $Ba(OH)_2$, H_2O, MeOH, 110℃, 12 小时。[20]
7. K_2CO_3MeOH, 产率 67%。这些条件用来使氨基甲酸甲酯从氮丙啶中去保护。[21]
8. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, KOH, 产率 98%。[22]
9. 二甲硫醚, 甲磺酸, 5℃, 产率 58% ~100%。[23]
10. NaHTe, 产率 45% ~83%。[24]
11. TMSOK, MeOH, 回流, 48 小时, 产率 67%。[25]
12. MeLi, THF, 0℃。[26]
13. AcCl, NaI, CH_3CN, 16 小时, 60℃, 产率 52%。[27]
14. NaOH, MeOH, 室温, 产率 80%。[28] 由于在这种情况下 *N* – *O* 键中的氮是一个比典型脂肪胺好得多的离去基团, 所以去保护可在这样温和的条件下发生。



1. E. J. Corey, M. G. Bock, A. P. Kozikowski, A. V. Rama Rao, D. Floyd, and B. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, 1051 (1978).
2. H. Alper and F. W. Hartstock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1141 (1985).
3. S. Fukuoka, M. Chono, and M. Kohno, *J. Org. Chem.*, **49**, 1458 (1984).
4. T. Pri-Bar and J. Schwartz, *J. Org. Chem.*, **60**, 8124 (1995).
5. F. W. Hartstock, D. G. Herrington, and L. B. McMahon, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8761 (1994).
6. T. W. Leung and B. D. Dombek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 205 (1992).
7. L. C. Chen and S. C. Yang, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **33**, 347 (1986).
8. S. B. Rollins and R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4033 (1997).
9. S. Ishii, H. Nakayama, Y. Hoshida, and T. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 455 (1989).
10. W. McGhee, D. Riley, K. Christ, Y. Pan, and B. Parnas, *J. Org. Chem.*, **60**, 2820 (1995).
11. S. K. Tandel, S. Ragappa, and S. V. Pansare, *Tetrahedron*, **49**, 7479 (1993).
12. E. J. Corey, L. O. Weigel, D. Floyd, and M. G. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2916 (1978).
13. R. S. Lott, V. S. Chauhan, and C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1979).
14. S. Raucher, B. L. Bray, and R. F. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 442 (1987).
15. V. H. Rawal and C. Michoud, *J. Org. Chem.*, **58**, 5583 (1993).

16. E. Wenkert, T. Hudlicky, and H. D. H. Showalter, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4893 (1978).
17. M. C. Wani, H. F. Campbell, G. A. Brine, J. A. Kepler, M. E. Wall, and S. G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3631 (1972).
18. P. Magnus, J. Rodrigues-Lôpez, K. Mulholland, and I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 382 (1992).
19. G. R. Lenz, *J. Org. Chem.*, **53**, 4447 (1988).
20. P. M. Wovkulich and M. R. Uskokovic, *Tetrahedron*, **41**, 3455 (1985).
21. K. F. McClure and S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6094 (1993).
22. T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, K. Tsubata, and A. Makino, *J. Org. Chem.*, **49**, 300 (1984).
23. H. Irie, H. Nakanishi, N. Fujii, Y. Mizuno, T. Fushimi, S. Funakoshi, and H. Yajima, *Chem. Lett.*, 705 (1980).
24. X.-J. Zhou and Z.-Z. Huang, *Synth. Commun.*, **19**, 1347 (1989).
25. S. J. Hays, P. M. Novak, D. F. Ortwine, C. F. Bigge, N. L. Colbry, G. Johnson, L. J. Lescosky, T. C. Malone, A. Michael, M. D. Reily, L. L. Coughenour, L. J. Brahce, J. L. Shillis, and A. Probert, Jr., *J. Med. Chem.*, **36**, 654 (1993).
26. M. Tius and M. A. Keer, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5959 (1992).
27. M. Ihara, A. Hirabayashi, N. Taniguchi, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **33**, 851 (1992).
28. D. Yang, S.-H. Kim, and D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4715 (1991).

氨基甲酸9-芴甲酯(Fmoc－NR_2)(表8)：



Fmoc 保护基的一个主要优点是它对酸极其稳定，这样，在它存在下，BOC 和苄基组份可去保护。Fmoc 的其它优点是它较易由简单的胺不通过水解来去保护，被保护的胺以游离碱释放出。[1] 一般认为 Fmoc 基团对氢化条件稳定，但在某些情况下，它可用 H_2/Pd－C，AcOH，MeOH 去保护($t_{1/2}$ =3～33 小时)。[2]

保护

1. Fmoc－Cl，$NaHCO_3$，含水二噁烷，产率88%～98%。[3] 据报道，在用 Fmoc－Cl 引入 Fmoc 过程中二异丙基乙胺可抑制二肽的生成。[4]
2. Fmoc－N_3，$NaHCO_3$，含水二噁烷，产率88%～98%。[3,5] 该试剂与氨基酸反应比与酰氯反应更慢。由于它是一个叠氮化物，所以它不是引入 Fmoc 的最安全的方法。
3. Fmoc－OBt (Bt＝苯并三唑-1-基)。[6,7]
4. Fmoc－OSu (Su＝丁二酰亚胺基)，H_2O，CH_3CN。[6-9] Fmoc－OSu 的优点是在制备氨基酸衍生物时很少甚至没有低聚肽生成。[10]

5. Fmoc－OC_6F_5，$NaHCO_3$，H_2O，丙酮，室温，产率 64% ～99%。[11]

去保护

1. Fmoc 基团可在温和条件下用胺碱提供游离胺和二亚甲基茚来去保护。附表给出了在 DMF 中用各种胺碱使 Fmoc－ValOH 去保护的近似半衰期。[10] 表中所示的半衰期依据 Fmoc－胺衍生物的结构而改变。

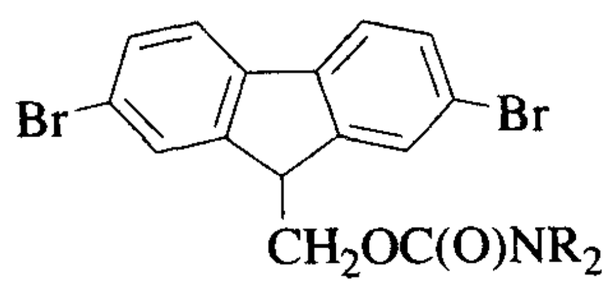
胺	$t_{1/2}$
20% 哌啶	6 秒
5% 哌啶	20 秒
50% 吗啉	1 分钟
5% 二环己胺	35 分钟
10% 对二甲氨基吡啶	85 分钟
50% 二异丙基乙胺[12]	10.1 小时

2. $Bu_4N^+F^-$，DMF，室温，2 分钟。[13]
3. $Bu_4N^+F^-$，n-$C_8H_{17}SH$，产率 92% ～100%。[14]硫醇用来请除游离的亚甲基环戊二烯。
4. 附着在聚合物上的哌嗪也可用来断裂 Fmoc 基团。[15]
5. 三(2-氨乙基)胺，CH_2Cl_2。该胺用作解封剂和二苯并富烯的清除剂，它不生成有时会出现的沉淀或乳浊液。[16]
6. Fmoc 基团直接转换成 Cbz 基团：KF，TEA，DMF，*N*-苄氧羰基-5-降冰片基-2,3-二碳酰亚胺，7～12 小时，产率 83% ～99%。[16]

氨基甲酸 9-(2-硫代)芴甲酯

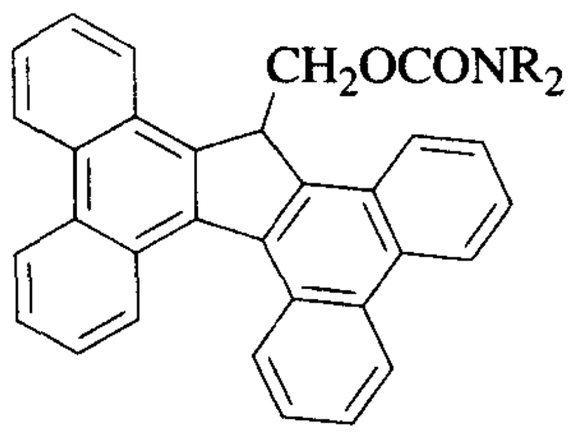
由于吸电子的磺酸取代基，去保护在比 Fmoc 基团更温和的条件下发生(0.1 *N* NH_4OH，1% Na_2CO_3，45 分钟)。[17]

氨基甲酸 9-(2,7-二溴代)芴甲酯：



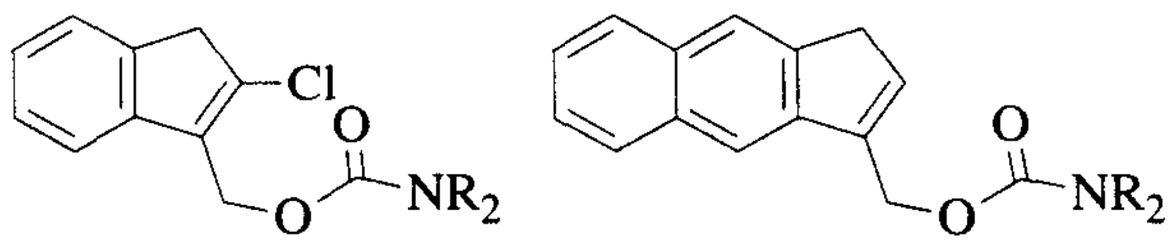
由于两个吸电子的溴，可用吡啶使该衍生物去保护回到原来的胺。[18]

氨基甲酸17-四苯并[*a*,*c*,*g*,*i*]芴甲酯(Tbfmoc－NR_2)：



该 Fmoc 类似物是由甲酸酯、*O*-丁二酰亚胺或对硝基苯基碳酸酯制备得到，可用 10% 的哌啶在 1:1 的 6*M* 胍/IPA 中去保护。[19] 它能与一个多孔的石墨碳柱强烈地相互作用以纯化从树脂中断裂下来的肽。

氨基甲酸2-氯-3-茚甲酯(Climoc－NR_2)和氨基甲酸苯并[f]茚-3-甲酯(Bimoc－NR_2)：

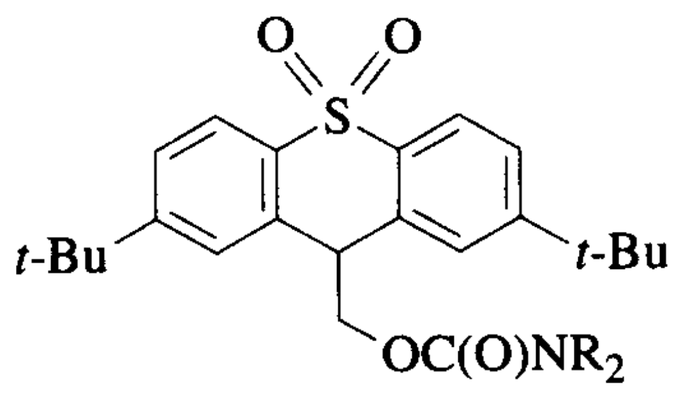


这些对碱敏感的保护基由氯甲酸酯或叠氮甲酸酯引入。它们比 Fmoc 基团对碱更为敏感。用 0.2mL 哌啶，0.1mmol 氨基甲酸乙酯在 5mL$CHCl_3$ 中室温下去保护时间如下：Climoc，<10 分钟；Bimoc，<14 小时；Fmoc，18 小时。[20]

1. (a) L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 401 (1987); (b) L. A. Carpino, D. Sadat-Aalaee, and M. Beyermann, *J. Org. Chem.*, **55**, 1673 (1990).
2. E. Atherton, C. Bury, R. C. Sheppard, and B. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 3041 (1979).
3. L. A. Carpino and G. Y. Han, *J. Org. Chem.*, **37**, 3404 (1972).
4. F. M. F. Chen and N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, **65**, 1224 (1987).
5. M. Tessier, F. Albericio, E. Pedroso, A. Grandas, R. Eritja, E. Giralt, C. Granier, and J. Van Rietschoten, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **22**, 125 (1983).
6. A. Paquet, *Can. J. Chem.*, **60**, 976 (1982).
7. G. F. Sigler, W. D. Fuller, N. C. Chaturvedi, M. Goodman, and M. Verlander, *Biopolymers*, **22**, 2157 (1983).
8. R. C. de L. Milton, E. Becker, S. C. F. Milton, J. E. H. Baxter, and J. F. Elsworth, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 431 (1987).
9. L. Lapatsanis, G. Milias, K. Froussios, and M. Kolovos, *Synthesis*, 671 (1983).
10. For a review of the use of Fmoc protection in peptide synthesis, see E. Atherton and R. C. Sheppard, "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group," in *The*

Peptides, S. Udenfriend and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, 1987, Vol. 9, p. 1.
11. I. Schoen and L. Kisfaludy, *Synthesis*, 303 (1986).
12. T. Hoeg-Jensen, M. H. Jakobsen, and A. Holm, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6387 (1991).
13. M. Ueki and M. Amemiya, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6617 (1987).
14. M. Ueki, N. Nishigaki, H. Aoki, T. Tsurusaki, and T. Katoh, *Chem. Lett.*, 721 (1993).
15. L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, and J. Knapczyk, *J. Org. Chem.*, **48**, 666 (1983).
16. W. R. Li, J. Jiang, and M. M. Joullié, *Synlett*, 362 (1993).
17. R. B. Merrifield and A. E. Bach, *J. Org. Chem.*, **43**, 4808 (1978).
18. L. A. Carpino, *J. Org. Chem.*, **45**, 4250 (1980).
19. A. R. Brown, S. L. Irving, R. Ramage, and G. Raphy, *Tetrahedron*, **57**, 11815 (1995); R. Ramage and G. Raphy, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 385 (1992).
20. L. A. Carpino, B. J. Cohen, Y. Z. Lin, K. E. Stephens, Jr., and S A. Triolo, *J. Org. Chem.*, **55**, 251 (1990).

氨基甲酸 2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代呫吨]甲酯(DBD－Tmoc－NR_2)：



保护

1. DBD－TmocCl，$NaHCO_3$，H_2O，二噁烷。[1]

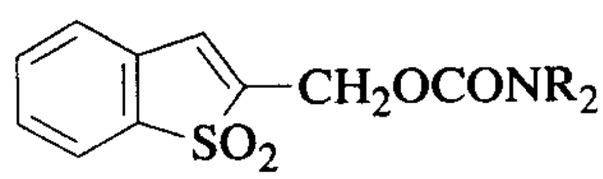
去保护[1]

DBD－Tmoc 基对 TFA 和 HBr/AcOH 稳定。

1. 50℃～75℃，DMSO，4.5～16 小时，产率 100%。
2. Pd/C，HCO_2NH_4，MeOH。
3. 吡啶。Fmoc 基对吡啶稳定。

1. L. A. Carpino, H. -S. Gao, G. -S. Ti, and D. Segev, *J. Org. Chem.*, **54**, 5887 (1989).

氨基甲酸 1,1-二氧代苯并[*b*]噻吩-2-甲酯(Bsmoc－NR_2)：



在 Fmoc 基用碱去保护时有二苯并富烯生成，它必须被除去以阻止它与在肽合成中生成的肽反应。设计 Bsmoc 基使去保护试剂三(2-氨乙基)胺也能用作清除剂。

Bsmoc 衍生物由氯甲酸酯或 *N*-羟基丁二酰亚胺酯生成。它通过与三(2-氨乙基)胺发生 Michael 加成被快速除去，而此时 Fmoc 衍生物是不被去除的。位阻较大的碱，如 *N*-甲基环己胺或二异丙基胺不与 Bsmoc 基反应，但它们使 Fmoc 基断裂，证明了位阻效应在对 Michael 受体加成中的重要性。

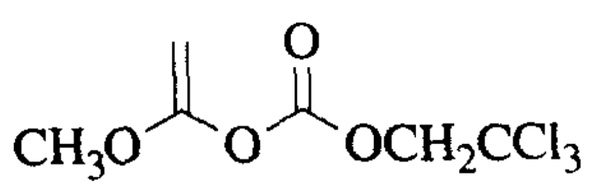
Bsmoc 基对 TFA、HCl/EtOAc 室温 24 小时；对叔胺和对氢解皆稳定，但对 HBr/AcOH 不稳定。它易由 RSH 和碱(DIPEA)去保护。[1]

1. L. A. Carpino, M. Philbin, M. Ismail, G. A. Truran, E. M. E. Mansour, S. Iguchi, D. Ionescu, A. El-Faham, C. Riemer, R. Warrass, and M. S. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9915(1997).

取代的氨基甲酸乙酯

氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(Troc－NR_2)：$Cl_3CCH_2OC(O)NR_2$)(表 8)

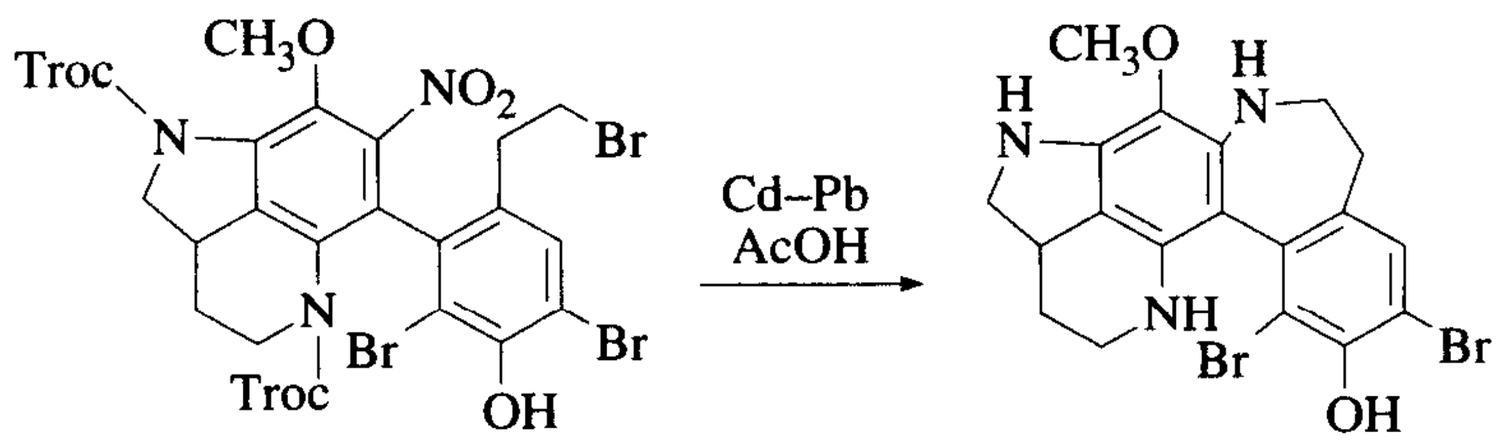
保护

1. Cl_3CCH_2OCOCl，吡啶或 NaOH 水溶液，25℃，12 小时。[1,2]
2. 与 $Me_3SiN=C(OSiMe_3)CH_3$ 硅基化，然后用 Cl_3CCH_2OCOCl 处理。[3]
3. Cl_3CCH_2OCO-O-丁二酰亚胺基，1*N*NaOH 或 1*N*Na_2CO_3，二噁烷，产率 77%～96%。[4,5] 在制备氨基酸衍生物时，该方法不会导致低聚肽的生成。
4. 叔苄基胺随着其苄基的断裂也给出 Troc 衍生物(Cl_3CCH_2OCOCl，CH_3CN，产率 93%)。[6]
5.  ，CH_2Cl_2，室温，3.5 小时，产率 90%～97%。[7]

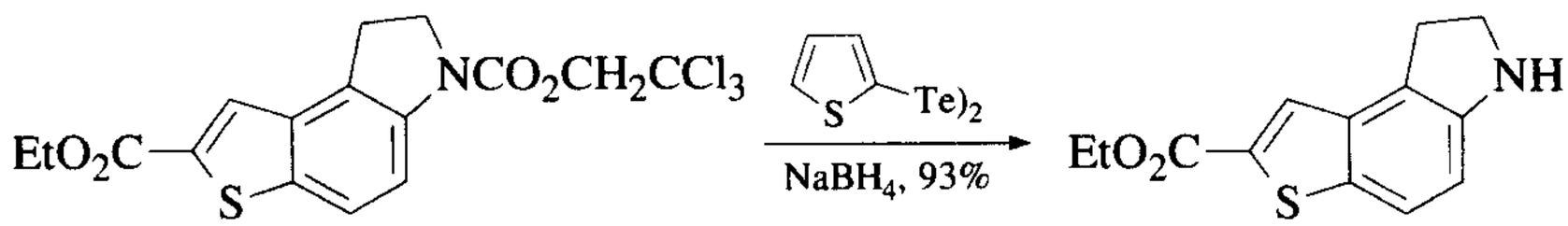
去保护

1. Zn，THF，H_2O，pH 4.2，30 分钟，产率 86% 或 pH 5.5～7.2，18 小时，产率 96%。[8] 在这些条件下，Troc 基能在 BOC、氨基甲酸苄酯和氨基甲酸三氟乙酰胺存在下去保护，这些基团在 Troc 基存在下可依次逐个去保护。[9]
2. Hg 阳极电解，1.7V(SCE)，DMF，产率大于 72%。[10]
3. 电解，－1.7V，0.1 *M* $LiClO_4$，产率 85%。[11]
4. Zn/Pb 组合，4:1 THF/1*M* NH_4OAc。[12]

5. Cd, AcOH。[13] 这些条件被认为比使用 Zn/AcOH 要好。作者还报导说 Troc 基对 Pd/C(TsOH, DMF, H_2)氢化不稳定,但对 Ru/C 或 Pt/C 氢化稳定。
6. Cd/Pb, AcOH, 产率 89% ~94%。[14] 该试剂也断裂三氯乙酯和碳酸酯。



7. 钴(Ⅰ)酞花青。[15]

8.


Ref. 16

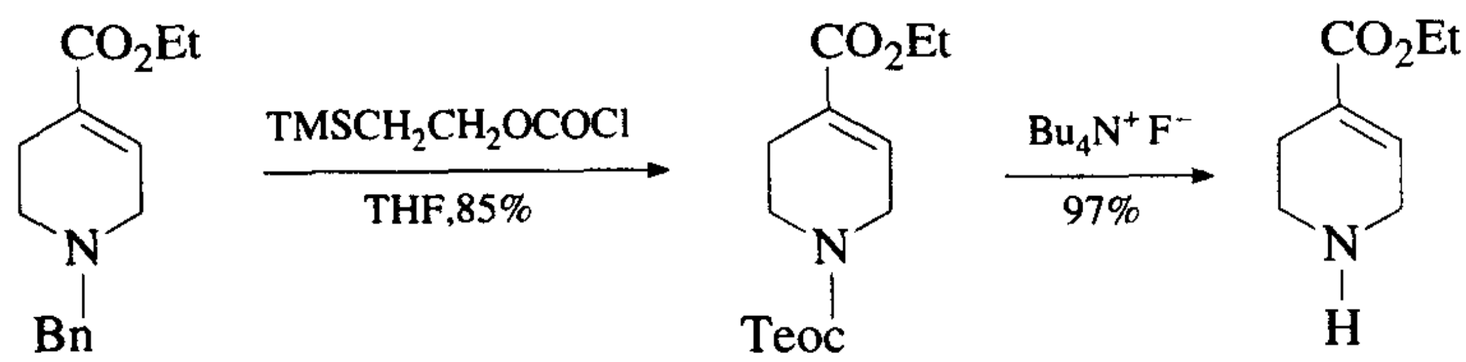
1. T. B. Windholz and D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.*, 2555 (1967).
2. J. F. Carson, *Synthesis*, 268 (1981).
3. S. Raucher and D. S. Jones, *Synth. Commun.*, **15**, 1025 (1985).
4. A. Paquet, *Can. J. Chem.*, **60**, 976 (1982).
5. L. Lapatsanis, G. Milias, K. Froussios, and M. Kolovos, *Synthesis*, 671 (1983).
6. V. H. Rawal, R. J. Jones, and M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **52**, 19 (1987).
7. Y. Kita, J.-i. Haruta, H. Yasuda, K. Fukunaga, Y. Shirouchi, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **47**, 2697 (1982).
8. G. Just and K. Grozinger, *Synthesis*, 457 (1976).
9. R. J. Bergeron and J. S. McManis, *J. Org. Chem.*, **53**, 3108 (1988).
10. L. Van Hijfte and R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **50**, 3940 (1985).
11. M. F. Semmelhack and G. E. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5139 (1972).
12. L. E. Overman and R. L. Freerks, *J. Org. Chem.*, **46**, 2833 (1981).
13. G. Hancock, I. J. Galpin, and B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 249 (1982).
14. Q. Dong, C. E. Anderson, and M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5681 (1995).
15. H. Eckert and I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.*, 278 (1979).
16. M. V. Lakshmikantham, Y. A. Jackson, R. J. Jones, G. J. O'Malley, K. Ravichandran, and M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4687 (1986).

氨基甲酸2-三甲硅基乙酯(Teoc－NR_2)：

$(CH_3)_3SiCH_2CH_2OC(O)NR_2$(表8)

保护

1. Teoc－*O*-丁二酰亚胺基，$NaHCO_3$ 或 TEA，二噁烷，水，室温，过夜，产率43%～96%。[1,2] 用 Teoc－OSu 来保护氨基酸不会有低聚肽生成。也研究了 Teoc－*O*-苯并三唑基，但它不如丁二酰亚胺衍生物。
2. Teoc－OC_6H_4－4-NO_2，NaOH，*t*-BuOH，产率66%～89%。[3,4] 氨基甲酸苯酯能被转化成 Teoc 衍生物。[5]
3. Teoc－Cl or Teoc－N_3.[6]
4. Teoc 衍生物可通过在 THF 中用 Teoc－Cl 断裂 N－Bn 键来制得。这是一个从氮上除去苄基的通用方法。[7] 甲基和乙基也能被断裂，但更缓慢(24 小时与4 小时的差别)且产率较低。



去保护

1. $Bu_4N^+F^-$，KF·$2H_2O$，CH_3CN，50℃，88 小时，产率93% 或 28℃，70 小时，产率93%。[8]
2. CF_3COOH，0℃，产率90%。[6]
3. $ZnCl_2$，CH_3NO_2 或 $ZnCl_2$，CF_3CH_2OH。[4] 这些条件导致部分 BOC 断裂。BOC 基可在 Teoc 基存在下用 TsOH 除去。
4. 三(二甲氨基)锍二氟三甲基硅酸酯(TAS-F)，DMF，产率大于76%。[9]
5. $Bu_4N^+Cl^-$，KF·$2H_2O$，CH_3CN，45℃。[10]

1. R. E. Shute and D. H. Rich, *Synthesis*, 346 (1987).
2. A. Paquet, *Can. J. Chem.*, **60**, 976 (1982).
3. E. Wuensch, L. Moroder, and O. Keller, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **362**, 1289 (1981).
4. A. Rosowsky and J. E. Wright, *J. Org. Chem.*, **48**, 1539 (1983).
5. A. I. Meyers, K. A. Babiak, A. L. Campbell, D. L. Comins, M. P. Fleming, R. Henning, M. Heuschmann, J. P. Hudspeth, J. M. Kane, P. J. Reider, D. M. Roland, K. Shimizu, K. Tomioka, and R. D. Walkup, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5015 (1983).

6. L. A. Carpino, J.-H. Tsao, H. Ringsdorf, E. Fell, and G. Hettrich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 358 (1978).
7. A. L. Campbell, D. R. Pilipauskas, I. K. Khanna, and R. A. Rhodes, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2331 (1987).
8. L. A. Carpino and A. C. Sau, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 514 (1979).
9. W. R. Roush, D. S. Coffey, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 11331 (1997).
10. J. H. Van Maarseveen and H. W. Scheeren, *Tetrahedron*, **49**, 2325 (1993).

氨基甲酸2-苯乙酯(hZ－NR_2)：$R_2NCO_2CH_2CH_2Ph$

氨基甲酸2-苯基乙酯("homo Z"＝高苄氧羰基衍生物)由氯甲酸酯制得，它可用H_2，Pd/C去保护，催化剂要新鲜制备的[$Pd(OAc)_2$，HCO_2NH_4]。该衍生物对CF_3COOH，HBr/AcOH，HCl/Et_2O以及通常用的Pd/C(1个大气压)氢化是稳定的。hZ基氢化比Fmoc基慢，Fmoc基氢化又比Z基(Cbz)慢。[1]

1. L. A. Carpino and A. Tunga, *J. Org. Chem.*, **51**, 1930(1986).

氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc－NR_2)：
(1-金刚烷基)$C(Me)_2OC(O)NR_2$

1-Adpoc衍生物由CF_3COOH去保护(0℃，4～5分钟)，速率是*t*-BOC衍生物的10^3倍。[1]

1. H. Kalbacher and W. Voelter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 944(1987); *idem.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1265(1980).

氨基甲酸2-氯乙酯：$ClCH_2CH_2OC(O)NR_2$

去保护

1. SmI_2，THF，70℃，7小时，产率70%。[1]

氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤乙酯：
$XCH_2C(CH_3)_2OC(O)NR_2$，X＝Br，Cl(图8)

保护[2]

1. $XCH_2C(CH_3)_2OCOCl$，THF，Et_3N，H_2O，$CHCl_3$，0℃，1.5小时(X＝Br，产率41%～79%；X＝Cl，产率60%～86%)。这些卤素取代的氯甲酸叔丁酯要比没有取代的氯甲酸叔丁酯更稳定。

去保护[2]

1. CH_3OH,回流,1 小时。
2. $BF_3 \cdot Et_2O$,CF_3COOH,25℃。
3. 4 *N* HBr, AcOH, 25℃,1 小时。
4. Na, NH_3。

氨基甲酸 1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-*t*-BOC – NR_2):

$Br_2CHC(CH_3)_2OC(O)NR_2$

DB-*t*-BOC 基用氯甲酸酯导入,可在热乙醇中溶剂解断裂或用 HBr/AcOH 去保护。它稳定存在于 CF_3COOH,24 小时;HCl,$MeNO_2$,24 小时;HCl,AcOH,24 小时;HBr,$MeNO_2$,5 小时。[3]

氨基甲酸 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC – NR_2):

$Cl_3CC(CH_3)_2OC(O)NR_2$

TCBOC 基对甲酯的碱性水解和叔丁酯的酸性水解是稳定的。它可由超亲核的锂钴(Ⅰ)-酞菁、锌在乙酸中、[4] Cd/Pb 在 NH_4OAc 中[5] 以及钴酞菁(0.1eq. $NaBH_4$, EtOH,产率 77% ~90%)[6] 迅速除去。

1. T. P. Ananthanarayan, T. Gallagher, and P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 709 (1982).
2. T. Ohnishi, H. Sugano, and M. Miyoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2603 (1972).
3. L. A. Carpino, N.W. Rice, E. M. E. Mansour, and S. A. Triolo, *J. Org. Chem.*, **49**, 836 (1984).
4. H. Eckert, M. Listl, and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 361 (1978).
5. R. M. Rzasa, H. A. Shea, and D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 591 (1998).
6. H. Eckert and Y. Kiesel, *Synthesis*, 947 (1980).

氨基甲酸 1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc – NR_2):

p-$PhC_6H_4C(Me)_2OC(O)NR_2$(表 8)

保护

1. Bpoc – N_3,产率 35% ~80%。[1]

去保护

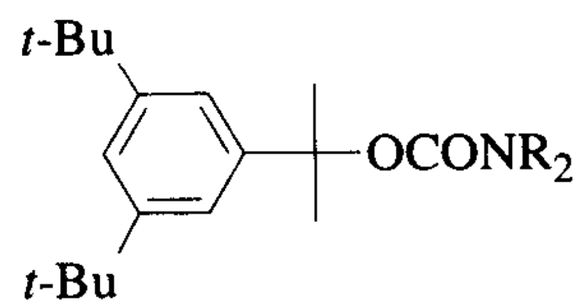
1. 该衍生物由酸性水解迅速去保护(稀 CF_3COOH,CH_2Cl_2,10 分钟,定量)。由于联苯基正离子的稳定性,该衍生物去保护的速率是 *t*-BOC 衍生物的 3000 倍。[1] 发现 BnSH 是在 0.5% TFA/CH_2Cl_2 中完成去保护时去除

$PhC_6H_4C^+Me_2$ 的最有效的试剂。[2]

2. 四唑,三氟乙醇,24 小时,产率 95%。[3] 这些条件也使 *N*-三苯甲基断裂。如果去保护是在酰基化试剂存在下完成,则直接进行酰化反应。
3. *N*-羟基苯并三唑,三氟乙醇,室温。[4] 在这些条件下,三苯甲基和 Nps 基(2-硝基苯基亚磺酰基)也去保护。

1. R. S. Feinberg and R. B. Merrifield, *Tetrahedron*, **28**, 5865 (1972).
2. D. S. Kemp, N. Fotouhi, J. G. Boyd, R. I. Carey, C. Ashton, and J. Hoare, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **31**, 359 (1988).
3. M. Bodanszky, A. Bodanszky, M. Casaretto, and H. Zahn, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **26**, 550 (1985).
4. M. Bodanszky, M. A. Bednarek, and A. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **20**, 387 (1982).

氨基甲酸 1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(*t*-Bumeoc – NR_2):



保护[1]

t-Bumeoc 加合物由酰氟或混合的碳酸酯在二噁烷、H_2O、NaOH 中制备得到。

去保护[1]

使用酸去保护。下表给出了相对速率数据,这些数据可用于与其它应用较多的苯丙氨酸衍生物(Phe)比较。

使用不同酸去保护时 *t*-Bumeoc-phe – OH 的半衰期

酸	半衰期(分)	完全去保护(分)
3% TFA/CH_2Cl_2	0.07	0.6
80% AcOH/H_2O	2.1	18.8
AcOH/HCO_2H/H_2O(7: 1: 2)	22.0	167.0

各种氨基甲酸酯保护基去保护速率比较

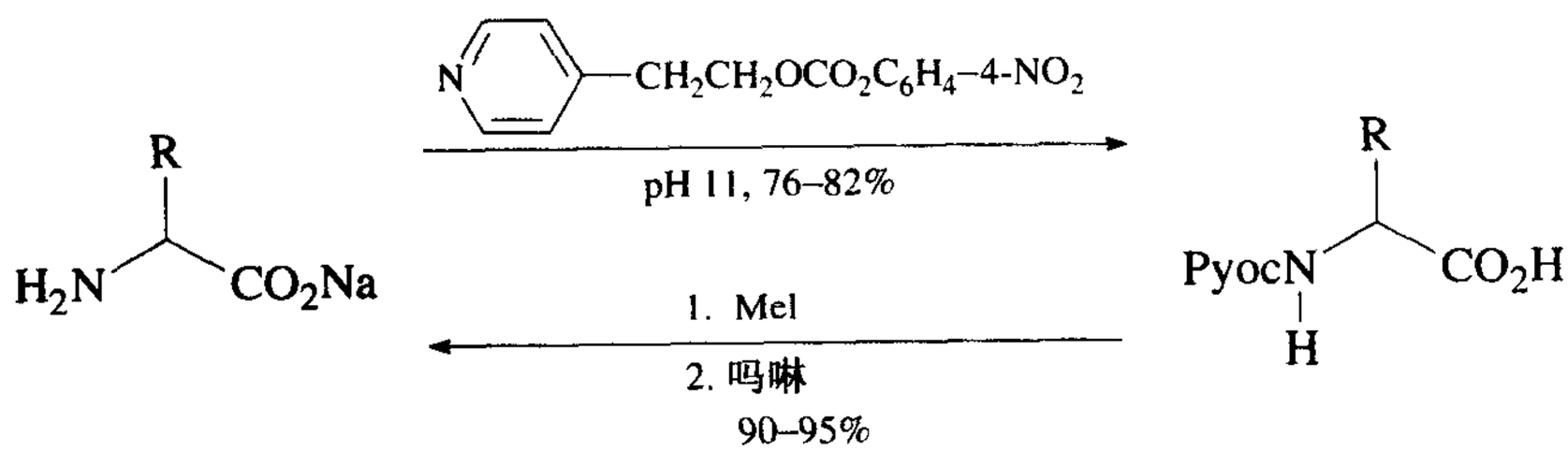
保护基	k_{ret}^{a}	k_{ret}^{b}
Boc	1	1
Ppoc[c]	700	750
Adpoc[d]	2400	600
Bpoc[e]	2800	2000
t-Bumeoc	4000	8000

a. 80% $AcOH/H_2O$。b. $AcOH/HCO_2H/H_2O$(7:1:2)。c. Ppoc = 1-甲基-1-(三苯基磷鎓基)乙基。d. Adpoc = 1-甲基-1-(1-金刚烷基)乙基。e. Bpoc = 1-甲基-1-(4-二苯基)乙基。

1. W. Voelter and J. Mueller, *Liebigs Ann. Chem.*, 248(1983).

氨基甲酸2-(2′- 和4′-吡啶基)乙酯(Pyoc – NR_2)

保护/去保护[1,2]



Pyoc 衍生物不受 $H_2/Pd/C$ 或 TFA 影响。

1. H. Kunz and S. Birnbach, *Tetrahedron Lett.*, **25**,3567(1984).
2. H. Kunz and R. Barthels, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**,78(1983).

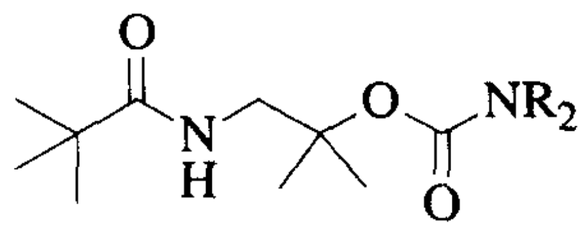
氨基甲酸2,2-双(4′-硝基苯基)乙酯(Bnpeoc – NR_2):

$(4\text{-}O_2NC_6H_4)_2CHCH_2OCONR_2$

在固相法肽的合成中,Bnpeoc 基是一个对碱不稳定的保护基。该氨基甲酸酯由 *O*-丁二酰亚胺生成(DMF,10% Na_2CO_3 或 5% $NaHCO_3$),可用 DBN、DBU、DBU/AcOH 或哌啶去保护。[1]

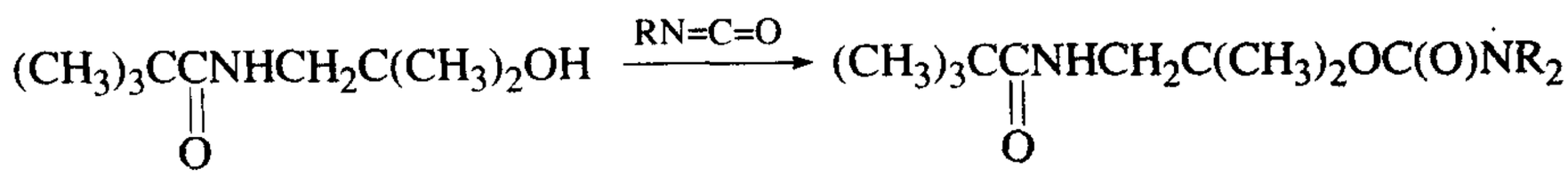
1. R. Ramage, A. J. Blake, M. R. Florence, T. Gray, G. Raphy, and P. L. Roach, *Tetrahedron*, **47**,8001(1991).

氨基甲酸 N-(2-新戊酰胺基)-1,1-二甲基乙酯:



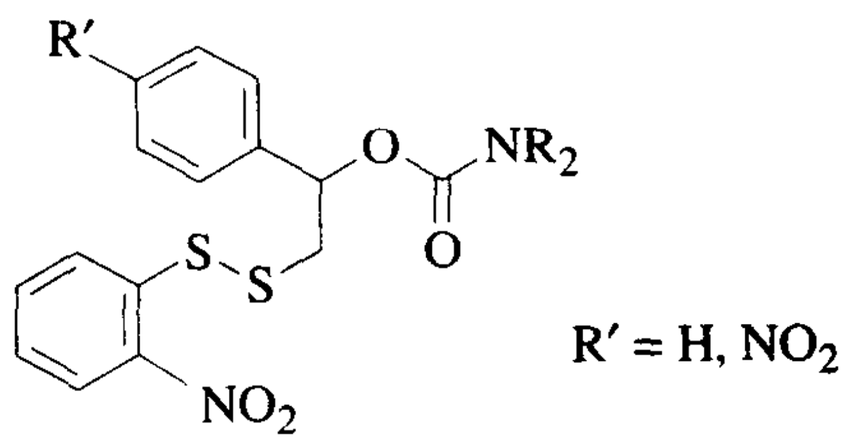
该保护基和相关的一系列酰胺与 BOC 保护基相似,在去保护时并不释放叔丁基碳正离子。该保护基在设计时就希望该正离子被分子内反应除去得到 4,5-二氢唑。用 TFA 或 HBr/AcOH 去保护比常见的 BOC 基慢,但在 TFA 中加入 $CaCl_2$ 会增加去保护速率。[1]

该保护基由醇和一个异氰酸酯合成得到,反应如下:



1. M. Gormanns and H. Ritter, *Tetrahedron*, **49**,6965(1993).

氨基甲酸 2-[(2-硝基苯基)二硫代]-1-苯乙酯(NpSSPeoc－NR_2):



该保护基被设计为可用于纯化疏水肽的亲和色谱法中的显色部分。含有该保护基的肽中 S－S 键裂解,随后残余的 S－S 部分附着在亲和载体上(如碘乙酰胺树脂),已发现这是一个最简单、产率最高的方法。当 R′=H 时,该保护基可用 TFA 有效地去保护,当 R′=NO_2 时,TFA 中还须加入 TfOH。[1]

1. I. Sucholeiki and P. T. Lansbury, Jr., *J. Org. Chem.*, **58**,1318(1993).

氨基甲酸 2-(*N*,*N*-二环己基碳酰胺基)乙酯:

$(C_6H_{11})_2NC(O)CH_2CH_2OCONR_2$

保护

1. $(C_6H_{11})_2NC(O)CH_2CH_2OCOCl$,二异丙基乙胺,$CH_2Cl_2$,0℃,15 分钟。[1]

去保护

1. *t*-BuOK, *t*-BuOH, 18-冠-6, THF, 0℃, 30 分钟, 产率 100%。该保护基对 $LiAlH_4$; 3 *N* NaOH, MeOH, 室温; H_2, RaNi, 1500psi, 100℃, EtOH 以及 TFA 是稳定的。[1]

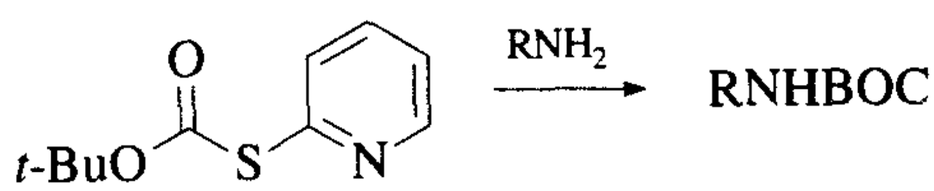
1. T. Fukuyanma, L. Li, A. A. Laird, and R. K. Frank. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1587 (1987).

氨基甲酸叔丁(BOC)酯: $(CH_3)_3COC(O)NR_2$(表 8)

BOC 基作为胺的保护广泛用于肽合成中。[1] 它在碱性条件下不水解, 对许多其它亲核试剂也是惰性的。

保护

1. $(BOC)_2O$, NaOH, H_2O, 25℃, 10 ~ 30 分钟, 产率 75% ~95%。[2] 这是引入 BOC 基常用方法之一, 它的优点是其副产物无多大干扰并易除去。
2. $(BOC)_2O$, TEA, MeOH 或 DMF, 40℃ ~50℃, 产率 87% ~99%。这些无水条件用于保护 O^{17} 标记的氨基酸, 从而不会由于与水交换而使 O^{17} 丢失。[3]
3. $(BOC)_2O$, EtOH 或 MeOH, $NaHCO_3$, 超声波, 产率 84% ~100%。[4]
4. $(BOC)_2O$, $Me_4NOH \cdot 5H_2O$, CH_3CN, 产率 88% ~100%。这些条件对有空间位阻的氨基酸十分有利。[5]
5. 由于氰酸酯的生成, 有位阻的胺常常会与 $(BOC)_2O$ 生成脲。[6,7] 这个问题可通过使该胺与 NaHMDS 反应, 然后再与 $(BOC)_2O$ 反应来加以避免。[8] 异氰酸酯通过与 *t*-BuOH 一起加热也可转变为 BOC 基。若使用其它的醇, 则会产生相应的氨基甲酸酯。[9]
6. BOC – ON = C(CN)Ph, Et_3N, 25℃, 几小时, 产率 72% ~100%。[10] 该试剂可在仲胺存在下选择性地保护伯胺。[11]
7. BOC – ONH_2。[12] 该试剂与胺的反应速度是与 $(BOC)_2O$ 的 1.5 ~2.5 倍。在 $(BOC)_2O$ 存在下, 可用羟胺催化以就地产生该试剂。
8. BOC – OCH(Cl)CCl_3 (1,2,2,2-四氯乙基叔丁基碳酸酯, BOC – OTCE), THF, K_2CO_3 或二噁烷, H_2O, Et_3N, 产率 60% ~91%。[13] 该试剂为固体, 价格便宜, 可蒸馏, 有与 $(BOC)_2O$ 同样的效用。

9. 

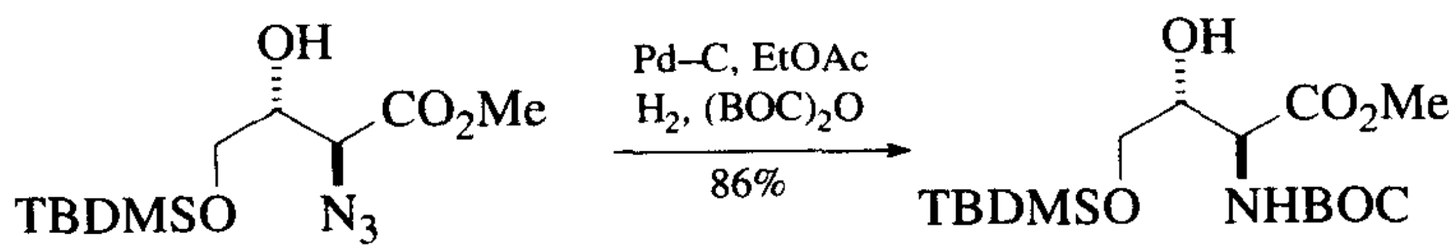
Ref. 14

10. BOC－N_3，DMSOM，25℃。[15]

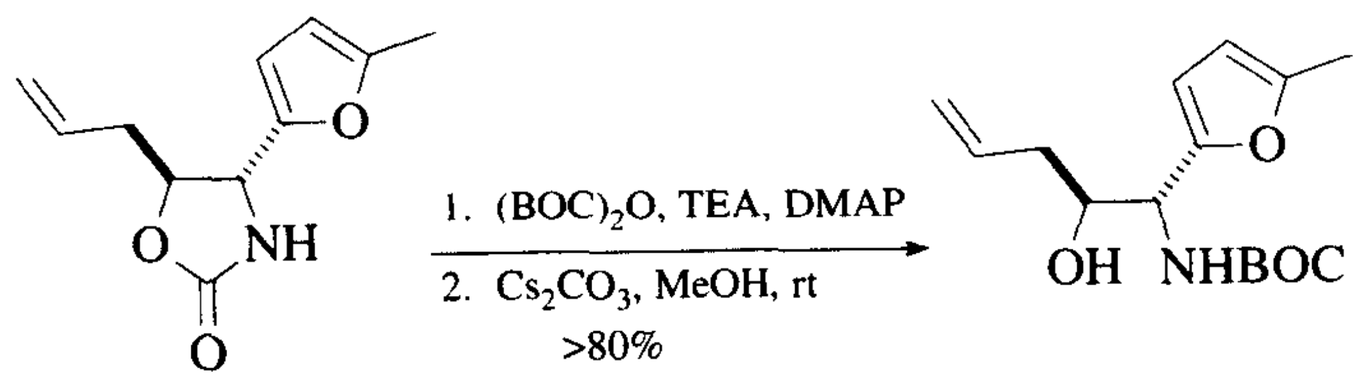
11. BOC－$OC_6H_4S^+Me_2$ $MeSO_4^-$，H_2O。[16] 这是一个可用于导入 BOC 基的水溶性试剂。

12. 1-叔丁氧羰基苯并三唑，NaOH，二噁烷，20℃，产率 88% ～96%。[17]

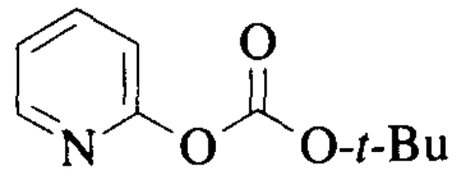
13. BOC 衍生物可在$(BOC)_2O$ 存在下直接由叠氮化物氢化得到。[18]



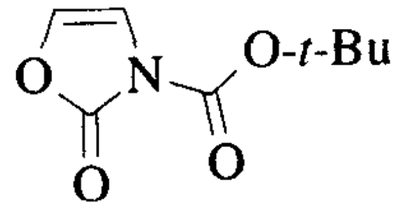
14. 环状脲烷化物与$(BOC)_2O$ 的衍生作用使得脲烷羰基在温和条件下对水解敏感，并使被保护为 BOC 衍生物的胺离去。[19]



15. 从乙酰胺或苯甲酰胺：$(BOC)_2O$，THF，DMAP；肼，产率 70% ～94%。[20]

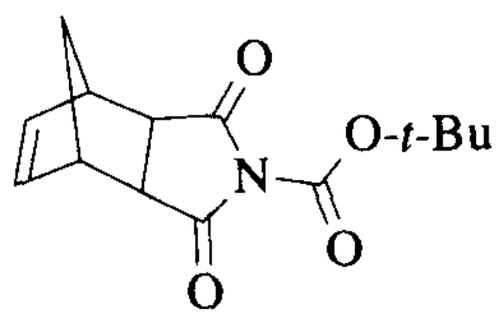
16. 

二噁烷，H_2O，Et_3N，产率 70% ～94%。[21]

17. 

50% 丙酮，H_2O，DMAP，TEA，产率 85% ～95%。[22]

该法也用于制备苄基、甲基、乙基和对甲氧苄基衍生物。有关该试剂的聚合也有评述。

18. 

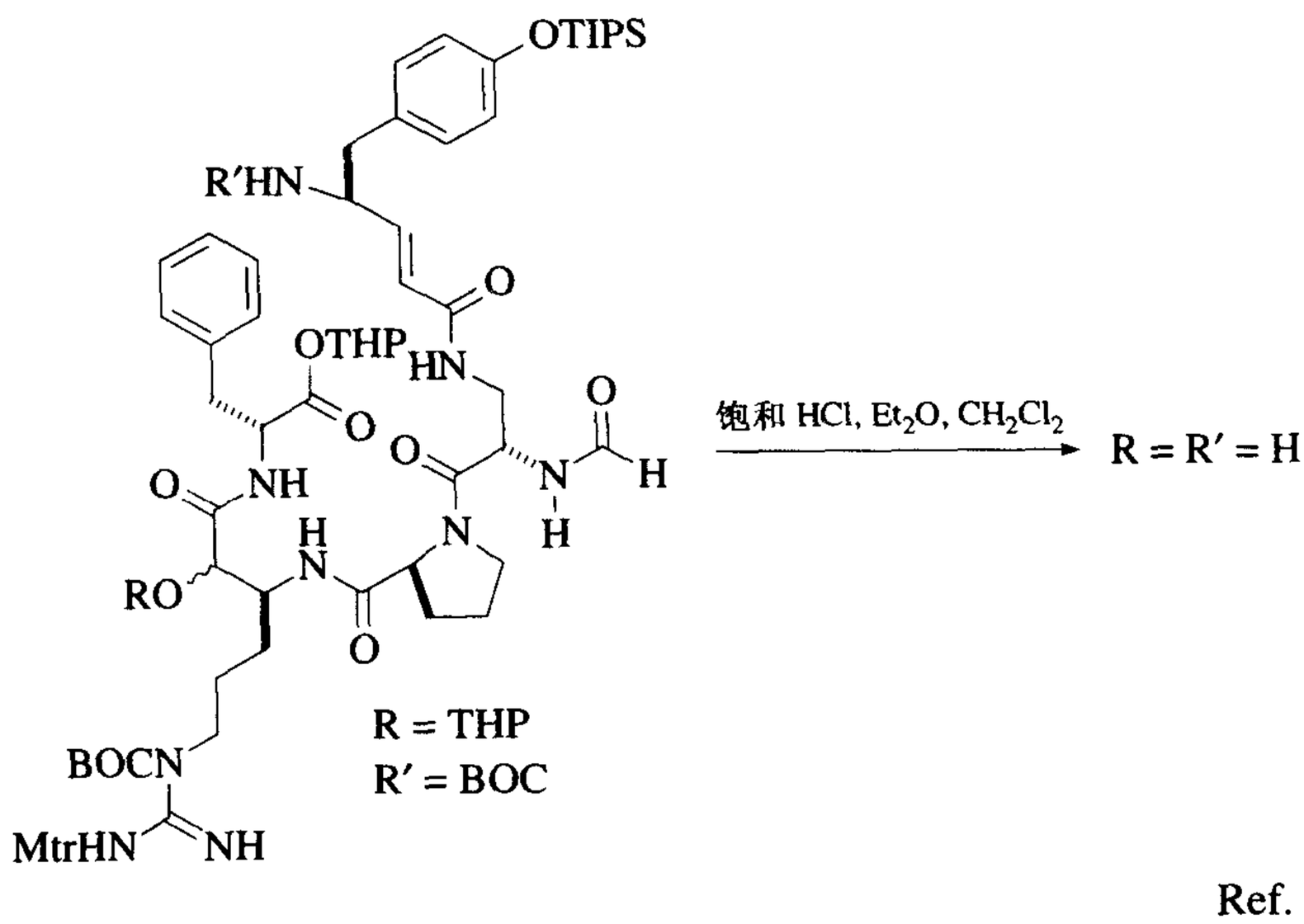
该试剂对伯胺的选择性保护是有用的。[23]

19. 在二噁烷中，用过量的胺与$(BOC)_2O$ 反应，可获得小分子二胺$[H_2N(CH_2)_xNH_2, x=2\sim6]$的单保护（产率 75% ～90%）。[24]

20. *t*-BuOCOE。[25,26]
21. 直接从一个苄氧羰基保护的胺而来：1,4-环己二烯，Pd/C，$(BOC)_2O$，EtOH，室温，产率 86% ~96%。[27]
22. 直接从一个 Fmoc 基保护的胺：TEA，$(BOC)_2O$，KF，DMF。[28]
23. 直接从叠氮化物：$(BOC)_2O$，Et_3SiH，20% $Pd(OH)_2/C$，EtOH，产率 75% ~99%。[29]

去保护

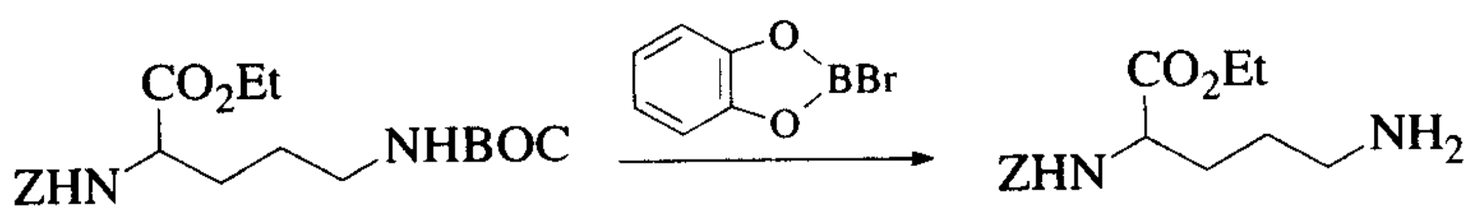
1. 3 *M* HCl，EtOAc，25℃，30 分钟，产率 96%。[30] 用 MeOH 作溶剂，二苯甲酯不受影响。[31] HCl/EtOAc 的组合使 TBDMS 和 TBDPS 酯[32]以及叔丁基酯和非酚类酯[33]在 BOC 断裂时不被断裂，而 *S* – BOC 衍生物被断裂。



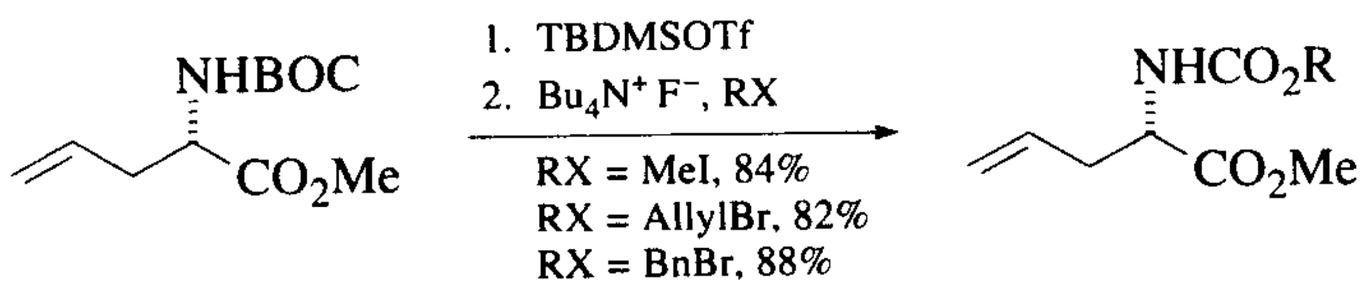
Ref. 34

2. AcCl，MeOH，产率 95% ~100%。这是一个在甲醇中产生无水 HCl 的便利方法。这些条件也用来从羧酸制备甲酯以及形成胺的盐酸盐。[35]
3. CF_3COOH，PhSH，20℃，1 小时，产率 100%。[36] 用硫酚来清除游离的叔丁基碳正离子，这样可防止蛋氨酸和色氨酸的烷基化。也使用其它的清除剂，如苯甲醚、苯硫基甲烷、甲苯硫酚、甲苯酚以及二甲硫醚。[37] 在 BOC 断裂过程中 TBDPS[38]和 TBDMS[39]基对 TFA 是稳定的。
4. TsOH，THF，CH_2Cl_2，5 分钟。这是一个在固相肽的合成中作为一种安全的可大规模应用的方法，与昂贵、有腐蚀性且产生大规模废物的 TFA 交替使用。[40]

5. 10% H_2SO_4，二噁烷。[41] 这些条件与使用 50% TFA/CH_2Cl_2 相似，认为其大规模地使用要比有挥发性、腐蚀性且价格昂贵的 TFA 安全。作者还提供了许多断裂 BOC 的酸性方法的差异。
6. Me_3SiI，$CHCl_3$ 或 CH_3CN，25℃，6 分钟，产率 100%。[42,43] 在中性的非水解条件下，Me_3SiI 也断裂氨基甲酸酯、酯、醚和缩酮。通过控制反应条件可获得某些选择性。
7. $AlCl_3$，$PhOCH_3$，CH_2Cl_2，CH_3NO_2，0℃ ~ 25℃，2 ~ 5 小时，产率 73% ~ 88%。[44]
8. BOC 基也可加热去除，或直接加热（185℃，20 ~ 30 分钟，产率 97%），[45] 或在二苯醚中加热去除。[46]
9. 儿茶酚溴化硼。[47]

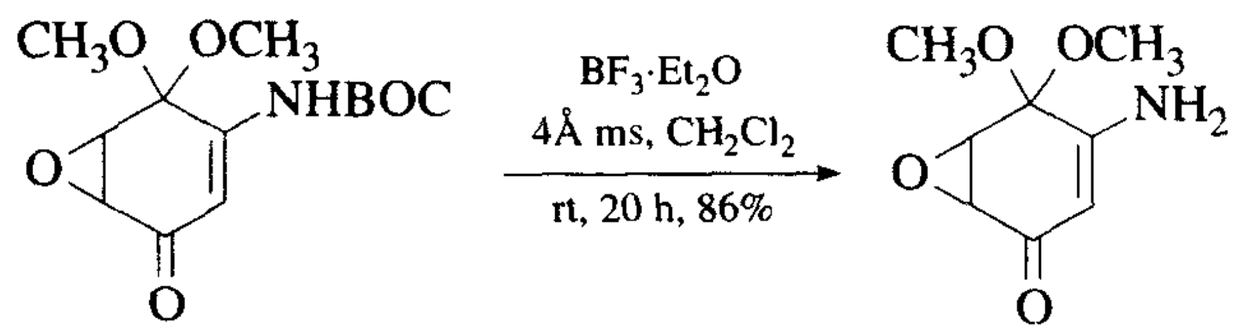


10. Me_3SiCl，PhOH，CH_2Cl_2，20 分钟，产率 100%。[48] 在这些条件下，苄基不被断裂，这对于在肽合成中常使用的 50% TFA/CH_2Cl_2 是个很大的改进。
11. 1 *M* $SiCl_4$，3*M* 苯酚，CH_2Cl_2，10 分钟。Fmoc、Cbz 和 Bn 酯以及醚基即使处理 18 小时后都没有显著的断裂。[49]
12. 三氟乙酸三甲硅基酯（TMSOTf），$PhSCH_3$，CF_3COOH。[50] 这些条件也断裂下列用于肽合成中的保护基：(MeO)Z－，Bn－，Ts－，$Cl_2C_6H_3CH_2$－，BOM（苄氧甲基）－，Mts－，MBS－，*t*-Bu－SR，和 Ad－SR。据报导去保护速率比用 TfOH/TFA 要快。该条件不断裂 BnSR，Acm，Arg(NO_2)基。
13. BOC 基可用 TBDMSOTf 去保护，中间体氨基甲酸硅酯通过与氟离子作用后再用一个合适的烷基化试剂处理转化成其它的氮保护基。[51]



14. 0.05 *M* $MeSO_3H$，二噁烷，CH_2Cl_2（1∶9）。[52,53] 该试剂也断裂 Moz 基（4-甲氧苄氧羰基）。
15. 在有两个 BOC 基的胺中，在 CH_2Cl_2 中 2 当量的 TFA 只断裂一个 BOC，留下单保护的伯胺。[54]
16. $Mg(ClO_4)_2$，产率 >67%。[55] 这些条件断裂伯胺两个 BOC 基中的一个。

17. $BF_3 \cdot Et_2O$,4Å 分子筛,CH_2Cl_2,室温,20 小时,产率 77% ~98%。[56]

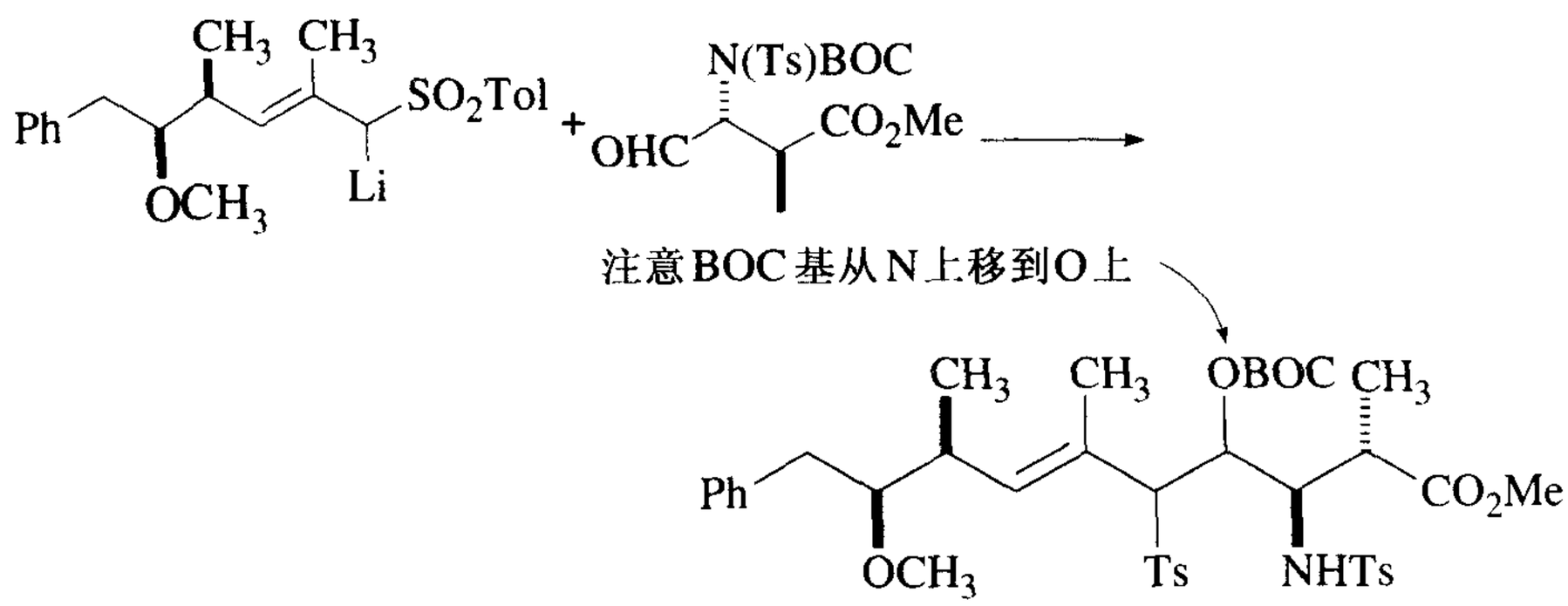


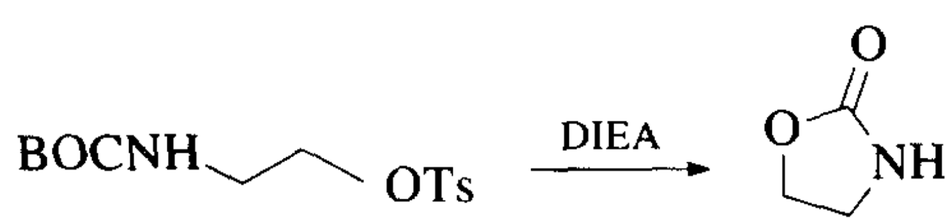
18. $SnCl_4$, AcOH, THF, CH_2Cl_2, 甲苯或 CH_3CN,产率 82% ~98%。在硫代酰胺肽键存在下,不能用酸-碱方法去保护,但可用此法。[57] 胍在该条件下完全去保护。[58]

19. 从 RN(Ts)BOC: DMF,100℃ ~120℃,24 小时,产率大于 69% ~75%。[59]

20. 硅胶,真空加热,产率 80% ~92%,[60] 这些条件选择性地从都由叔丁基类组分保护的色氨酸中去除吲哚 BOC 基。

21. BOC 通常是不会迁移的,但在下列情况下 BOC 迁移到羟基上,甲苯磺酰基的稳定化作用使其成为可能。[61]



22. 

邻位有一个离去基团的 BOC 保护的伯胺慢慢地转变为噁唑烷酮。[62]

23. 通过在甲苯中加热醇,$Ti(O-i\text{-}Pr)_4$ 可将 BOC 基转变为其它的氨基甲酸酯。Teoc-, Cbz-和 Alloc-保护的伯胺已用此方式得到。该反应对伯 BOC 衍生物是有选择性的。[63]

24. CAN, CH_3CN,产率 90% ~99%。[64]

25. $ZnBr_2$, CH_2Cl_2,产率 89% ~94%。在伯胺衍生物存在下,这些条件选择性地断裂仲胺上的 BOC 基。[65]

1. M. Bodanszky, *Principles of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag; New York, 1984, p. 99.
2. D. S. Tarbell, Y. Yamamoto, and B. M. Pope, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **69**, 730 (1972).
3. E. Ponnusamy, U. Fotadar, A. Spisni, and D. Fiat, *Synthesis*, 48 (1986).
4. J. Einhorn, C. Einhorn, and J. L. Luche, *Synlett*, 37 (1991).
5. E. M. Khalil, N. L. Subasinghe, and R. L. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3441 (1996).
6. H.-J. Knölker, T. Braxmeier, and G. Schlechtingen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34**, 2497 (1995).
7. H.-J. Knölker, T. Braxmeier, and G. Schlechtingen, *Synlett*, 502 (1996).
8. T. A. Kelly and D. W. McNeil, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9003 (1994).
9. H.-J. Knölker and T. Braxmeier, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5861 (1996).
10. M. Itoh, D. Hagiwara, and T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 718 (1977).
11. G. M. Cohen, P. M. Cullis, J. A. Hartley, A. Mather, M. C. R. Symons, and R. T. Wheelhouse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 298 (1992).
12. R. B. Harris and I. B. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 231 (1983).
13. G. Barcelo, J. P. Senet, and G. Sennyey, *J. Org. Chem.*, **50**, 3951 (1985).
14. S. Kim, J. I. Lee, and K. Y. Yi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3570 (1985).
15. J. B. Hansen, M. C. Nielsen, U. Ehrbar, and O. Buchardt, *Synthesis*, 404 (1982).
16. I. Azuse, H. Okai, K. Kouge, Y. Yamamoto, and T. Koizumi, *Chem. Express*, **3**, 45 (1988).
17. A. R. Katritzky, C. N. Fali, J. Li, D. J. Ager, and I. Prakash, *Synth. Commun.*, **27**, 1623 (1997).
18. S. Saito, H. Nakajima, M. Inaba, and T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 837 (1989).
19. T. Ishizuka and T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4185 (1987).
20. M. J. Burk and J. G. Allen, *J. Org. Chem.*, **62**, 7054 (1997).
21. F. Effenberger and W. Brodt, *Chem. Ber.*, **118**, 468 (1985).
22. T. Kunieda, T. Higuchi, Y. Abe, and M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2174 (1984).
23. I. Grapsas, Y. J. Cho, and S. Mobashery, *J. Org. Chem.*, **59**, 1918 (1994).
24. A. P. Krapcho and C. S.Kuell, *Synth. Commun.*, **20**, 2559 (1990).
25. L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirkley, J. W. Spiewak, and E. Schmitz, *J. Org. Chem.*, **35**, 3291 (1970).
26. For an improved preparation of this reagent, see V. A. Dang, R. A. Olofson, P. R. Wolf, M. D. Piteau, and J.-P. G. Senet, *J. Org. Chem.*, **55**, 1847 (1990).
27. J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2955 (1992).
28. W.-R. Li, J. Jiang, and M. J. Joullie, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1413 (1993).
29. H. Kotsuki, T. Ohishi, and T. Araki, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2129 (1997).
30. G. L. Stahl, R. Walter, and C. W. Smith, *J. Org. Chem.*, **43**, 2285 (1978).
31. Z. Tozuka, H. Takasugi, and T. Takaya, *J. Antibiotics*, **36**, 276 (1983).
32. F. Cavelier and C. Enjalbal, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5131 (1996).

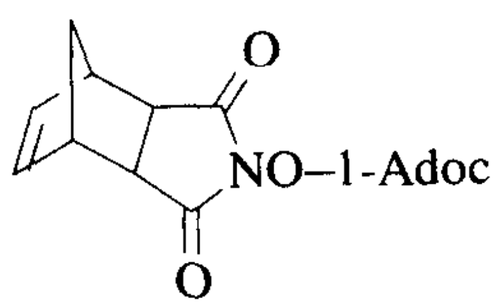
33. F. S. Gibson, S. C. Bergmeier, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **59**, 3216 (1994).
34. P. Wipf and H. Kim, *J. Org. Chem.*, **58**, 5592 (1993).
35. A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B. A. Wexler, and A. Nudelman, *Synth. Commun.*, **28**, 471 (1998).
36. B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Vølund, and J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **12**, 258 (1978).
37. See, for example, M. Bodanszky and A. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **23**, 565 (1984); Y. Masui, N. Chino, and S. Sakakibara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 464 (1980).
38. P. A. Jacobi, S. Murphree, F. Rupprecht, and W. Zheng, *J. Org. Chem.*, **61**, 2413 (1996).
39. J. Deng, Y. Hamada, and T. Shioiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7824 (1995).
40. H. R. Brinkman, J. J. Landi, Jr., J. B. Paterson, Jr., and P. J. Stone, *Synth. Commun.*, **21**, 459 (1991).
41. R. A. Houghten, A. Beckman, and J. M. Ostresh, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **27**, 653 (1986).
42. R. S. Lott, V. S. Chauhan, and C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1979).
43. For a review on the use of Me_3SiI, see G. A. Olah and S. C. Narang, *Tetrahedron*, **38**, 2225 (1982).
44. T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
45. V. H. Rawal, R. J. Jones, and M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **52**, 19 (1987).
46. H. H. Wasserman, G. D. Berger, and K. R. Cho, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 465 (1982).
47. R. K. Boeckman, Jr., and J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1411 (1985).
48. E. Kaiser, Sr., T. Kubiak, J. P. Tam, and R. B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 303 (1988); E. Kaiser, Sr., F. Picart, T. Kubiak , J. P. Tam, and R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.*, **58**, 5167 (1993).
49. K. M. Sivanandaiah, V. V. S. Babu, and B. P. Gangadhar, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5989 (1996).
50. N. Fujii, A. Otaka, O. Ikemura, K. Akaji, S. Funakoshi, Y. Hayashi, Y. Kuroda, and H. Yajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 274 (1987).
51. M. Sakaitani and Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5543 (1985); *idem.*, *J. Org. Chem.*, **55**, 870 (1990).
52. Y. Kiso, A. Nishitani, M. Shimokura, Y. Fujiwara, and T. Kimura, *Pept. Chem., 1987*, 291 (1988), *Chem. Abstr.*, **109** : 190837t (1988).
53. Y. Kiso, Y. Fujiwara, T. Kimura, A. Nishitani, and K. Akaji, *Int. J. Pept. Protein, Res.*, **40**, 308 (1992).
54. R. A. T. M. van Benthem, H. Hiemstra, and W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.*, **57**, 6083 (1992).
55. F. Burkhart, M. Hoffmann, and H. Kessler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1191 (1997).
56. E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, and R. J. K. Taylor, *Synth. Commun.*, **27**, 1819 (1997).

57. R. Frank and M. Schutkowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2509 (1996).
58. H. Miel and S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7865 (1997).
59. K. E. Krakowiak and J. S. Bradshaw, *Synth. Commun.*, **26**, 3999 (1996).
60. T. Apelqvist and D. Wensbo, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1471 (1996).
61. R. J. Valentekovich and S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9069 (1995).
62. T. P. Curran, M. P. Pollastri, S. M. Abelleira, R. J. Messier, T. A. McCollum, and C. G. Rowe, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5409 (1994).
63. G. Shapiro and M. Marzi, *J. Org. Chem.*, **62**, 7096 (1997).
64. J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, and G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2035 (1996).
65. S. C. Nigam, A. Mann, M. Taddei, and C.-G. Wermuth, *Synth. Commun.*, **19**, 3139 (1989).

氨基甲酸 1-金刚烷基酯(1-Adoc – NR_2):1-Adamantyl – OC(O)NR_2(表 8)

1-Adoc 基对酸的敏感性与 *t*-BOC 基极其相似,但常常提供更多的氨基酸晶状衍生物。

保护

1. 1-Adoc Cl, NaOH,产率 27% ~98%。[1]
2. 1-Adoc O – 2-吡啶,产率 70% ~95%。[2]
3. 

二噁烷,H_2O,2 ~3 小时,产率 82% ~84%。[3]
4. 1-Adoc – F,产率 84% ~94%。[4,5] 已检测到该试剂的溶剂解。[6]

去保护

1. CF_3CO_2H,25℃,15 分钟,产率 100%。[1]

氨基甲酸 2-金刚烷基酯(2-Adoc – NR_2): 2-Adamantyl – OC(O)NR_2

保护

1. 氯甲酸 2-金刚烷基酯。[7]

去保护

1. 三氟甲磺酸或无水 HF,0℃。2-Adoc 基对 HCl/二噁烷,TFA,25% HBr/AcOH 和 TMSBr/苯硫基甲烷/TFA 稳定达 24 小时。[7]

1. W. L. Haas, E. V. Krumkalns, and K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1988 (1966).
2. F. Effenberger and W. Brodt, *Chem. Ber.*, **118**, 468 (1985).
3. P. Henklein, H.-U. Heyne, W.-R. Halatsch, and H. Niedrich, *Synthesis*, 166 (1987).
4. L. Moroder, L. Wackerle, and E. Wuensch, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **357**, 1647 (1976).
5. R. Presentini and G. Antoni, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **27**, 123 (1986).
6. D. N. Kevill and J. B. Kyong, *J. Org. Chem.*, **57**, 258 (1992).
7. Y. Nishiyama, N. Shintomi, Y. Kondo, and Y. Okada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 3201 (1994).

氨基甲酸乙烯基酯(Voc－NR_2)：$CH_2=CHOC(O)NR_2$(表8)

该 Voc 基的烯烃对亲电试剂非常敏感，易和溴或乙酸汞反应而断裂。

保护

1. $CH_2=CHOCOCl$, MgO, H_2O，二噁烷，pH 9～10，产率 90%。[1]
2. $CH_2=CHOCOSPh$, Et_3N，二噁烷或 DMF，H_2O，25℃，16 小时，产率 50%～80%。[2]

去保护

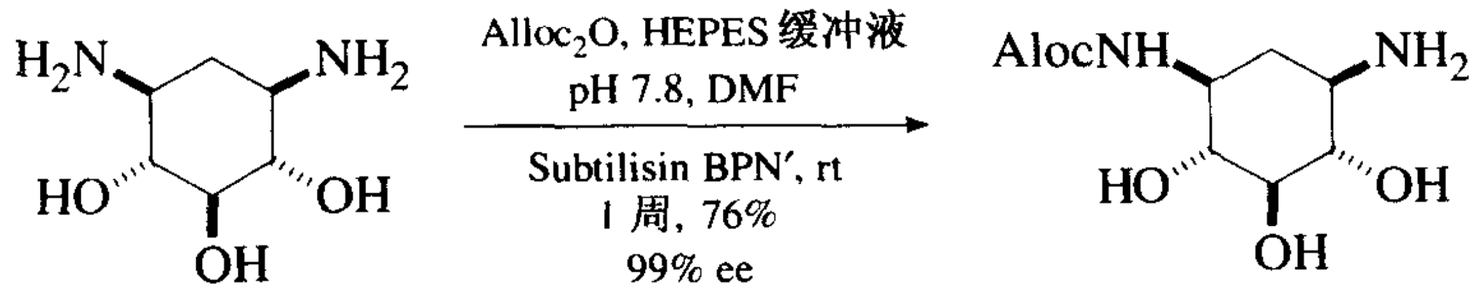
1. 无水 HCl，二噁烷，25℃，产率 97%。[1]
2. HBr, AcOH，产率 94%。[1]
3. Br_2, CH_2Cl_2，然后 MeOH，产率 95%。[1]
4. $Hg(OAc)_2$, AcOH, H_2O，25℃，产率 97%。[1]

1. R. A. Olofson, Y. S. Yamamoto, and D. J. Wancowicz, *Tetrahedron Lett.*, 1563 (1977).
2. A. J. Duggan and F. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 595 (1979). For an improved preparation of this reagent, see R. A. Olofson and J. Cuomo, *J. Org. Chem.*, **45**, 2538 (1980).

氨基甲酸烯丙基酯(Aloc－NR_2 或 Alloc－NR_2)：
$CH_2=CHCH_2OC(O)NR_2$(表8)

保护

1. $CH_2=CHCH_2OCOCl$, 吡啶。[1]
2. $(CH_2=CHCH_2OCO)_2O$，二噁烷，H_2O，回流或 CH_2Cl_2，1 小时，室温，产率 67%～96%。[2]
3. $CH_2=CHCH_2OC(O)$－O－苯并三唑。[3]
4. $(CH_2=CHCH_2OCO)_2O$，磷酸盐缓冲剂 pH 8，枯草溶菌素(subtilisin)。[4]

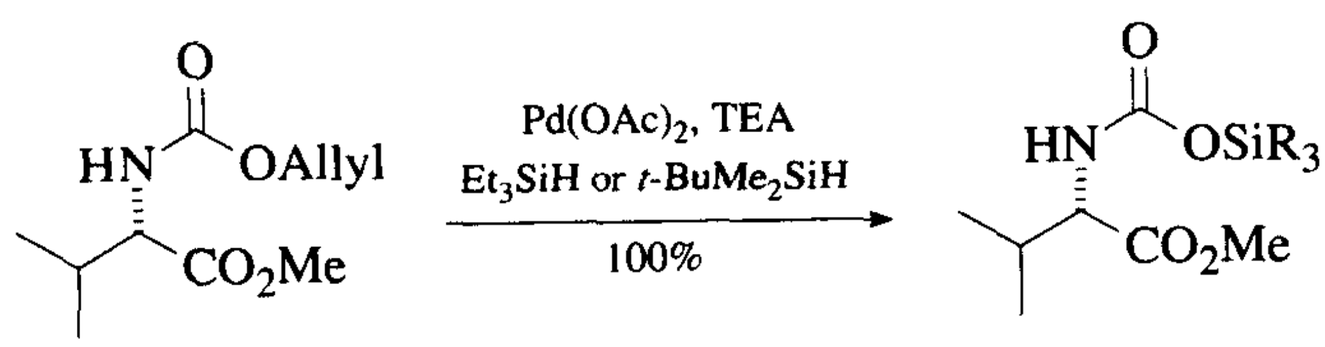


5. 烯丙基溴，CO_2，18-冠-6，产率 9% ~55%。[5]

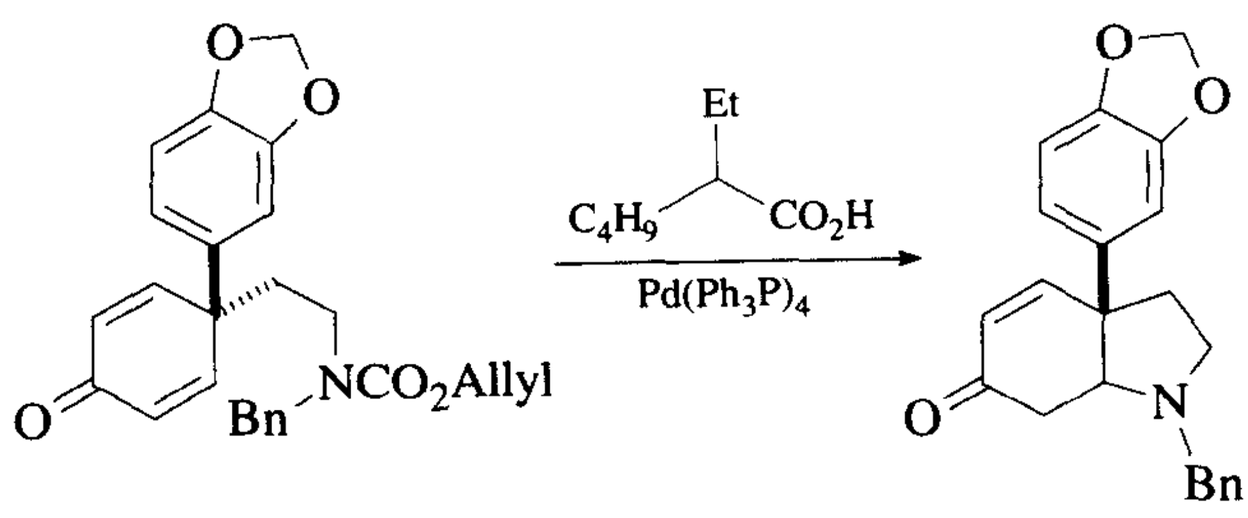
6. (a) $NO_2C_6H_4OCOCl$，(b) 烯丙醇，CH_3CN，3 小时，室温，产率 88%。[6]

去保护

1. $Ni(CO)_4$（注意：非常毒！），DMF，H_2O(95: 5)，55℃，4 小时，产率 83% ~95%。[1]
2. $Pd(Ph_3P)_4$，Bu_3SnH，AcOH，产率 70% ~100%。[7]
3. $Pd(Ph_3P)_4$，Me_2NTMS，得到 89% ~100% 易水解的氨基甲酸 TMS 酯。该法可抑制烯丙基胺的生成。[8]
4. $Pd(Ph_3P)_4$，二甲基环己二酮，THF，产率 88% ~95%。[9] 该催化剂不会被硫醚如蛋氨酸毒化。丙二酸二乙酯也被用作亲核试剂来捕获 π-烯丙基钯中间体产生 Pd(O)。[10]
5. $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$，Bu_3SnH，p-$NO_2C_6H_4OH$，CH_2Cl_2，产率 70% ~100%。[7,11] 该反应在酸存在下进行得最好。AcOH 和乙酸吡啶鎓也有效。
6. $Pd_2(dba)_3$［三（二亚苄基丙酮）二钯］·$CHCl_3$，HCO_2H，产率 74% ~100%。[12]
7. Aloc 基可转变为易水解的氨基甲酸硅酯。[13,14]



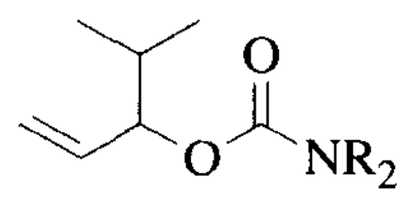
8. $Pd(Ph_3P)_4$，2-乙基己酸。[15]



Ref. 16

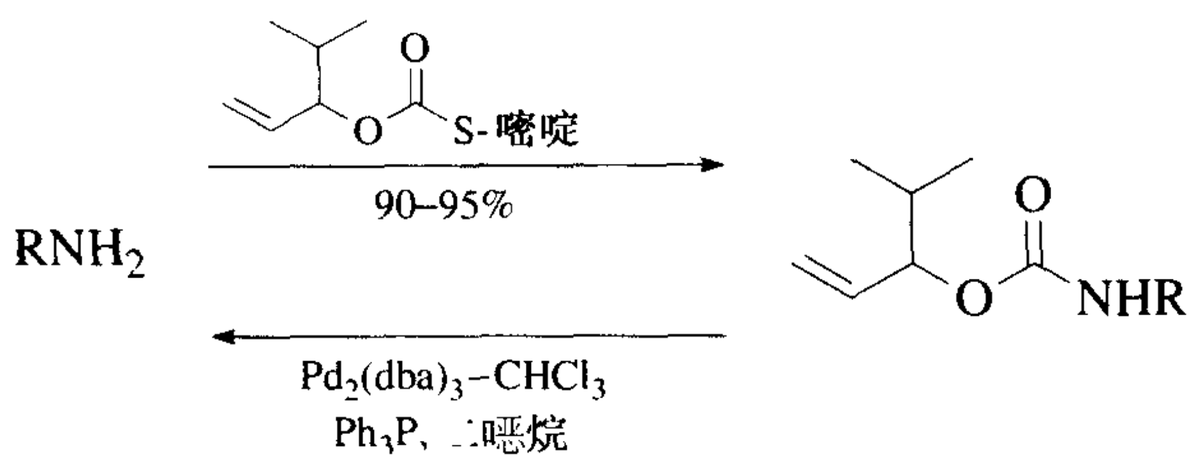
9. $Pd(OAc)_2$, TPPTS, CH_3CN, H_2O, Et_2NH,30 分钟,产率 89% ~99%。在异戊烯酯或肉桂酯存在下可去保护,但随着反应时间增加,这些酯也断裂。[17,18] 氨基甲酸异戊烯酯和烯丙基碳酸酯同样被断裂。
10. 当加入亲电试剂如 $(BOC)_2O$、AcCl、TsCl 或丁二酸酐,$Pd(Ph_3P)_4$ 和 Bu_3SnH 将 Alloc 基转变为其它的胺衍生物。氨基甲酸甲锡烷基酯用乙酸水解得到游离胺。[19]
11. $Pd(Ph_3P)_4$,*N*,*N'*-二甲基丙二酰脲(巴比妥酸),产率 92%。[20]
12. $Pd(Ph_3P)_4$, HCO_2H, TEA[21]或 AcOH, NMO。[22]
13. $Pd(Ph_3P)_4$, $NaBH_4$, THF, 产率 91%。若 $(BOC)_2O$ 或 CbzOSu 参与反应,则转保护为 BOC 或 Cbz 衍生物是能实现的。[23]
14. $Pd(dba)_2$, dppb, Et_2NH 或 2-巯基苯甲酸,THF 或 EtOH,15 ~ 120 分钟,产率 99% ~100%。[24] 烯丙基碳酸酯和烯丙基醚断裂相似。
15. Pd(0),溶于水的膦化物,H_2O,CH_3CN,10 分钟,产率 100%。[25]

氨基甲酸 1-异丙基烯丙基酯:(Ipaoc – NR_2):



该保护基的开发使带有 β-氢消除的去保护过程中氮的烯丙基化程度减到最小。该衍生物对 TFA 和 6 *N* HCl 稳定。[26]

保护/去保护



氨基甲酸肉桂酯(Coc – NR_2):$PhCH=CHCH_2OC(O)NR_2$(表 8)

保护

1. $PhCH=CHCH_2OCO$-O-苯并三唑,Et_3N,二噁烷或 DMF,室温,16 小时,产率 71% ~100%。[27]

去保护

1. $Pd(Ph_3P)_4$, THF, Pyr, HCO_2H,加热,4 分钟。[27]

2. $Hg(OAc)_2$, CH_3OH, HNO_3, 23℃,2 ~ 4 小时,然后 KSCN, H_2O,23℃, 12 ~ 16小时。[28]

氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc – NR_2):

4-$NO_2C_6H_4CH=CHCH_2OC(O)NR_2$

用于氨基酸保护的 Noc 基由酰氯引入(Et_3N,H_2O,二噁烷,2 小时,20℃,产率61% ~95%)。它用 $Pd(Ph_3P)_4$ 去保护(THF,*N*,*N*-二甲基丙二酰脲,8 小时,20℃,产率 80%)。它不会被 Wilkinson 催化剂异构化,故可选择性地除去烯丙基酯基。[29]

氨基甲酸3-(3′-吡啶基)烯丙基酯(Paloc – NR_2):

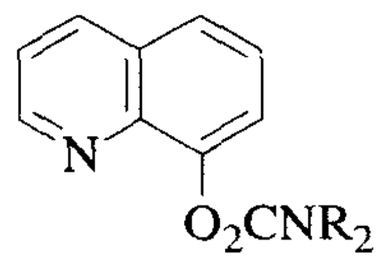
3-$C_5H_4NCH=CHCH_2OC(O)NR_2$

Paloc 基被开发为氨基酸的一个保护基,由对硝基苯基碳酸酯引入(H_2O,二噁烷,产率68% ~89%)。它对 TFA 以及对铑催化的烯丙基异构化特别稳定,但它用 $Pd(Ph_3P)_4$ 也方便地被去保护(甲基苯胺,THF,20℃,10 小时,产率 74% ~ 89%)。[30]

1. E. J. Corey and J. W. Suggs, *J. Org. Chem.*, **38**, 3223 (1973).
2. G. Sennyey, G. Barcelo, and J.-P. Senet, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5809 (1987).
3. Y. Hayakawa, H. Kato, M. Uchiyama, H. Kajino, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **51**, 2400 (1986).
4. B. Orsat, P. B. Alper, W. Moree, C.-P. Mak, and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 712 (1996).
5. M. Aresta and E. Quaranta, *Tetrahedron*, **48**, 1515 (1992).
6. N. Choy, K. Y. Moon, C. Park, Y. C. Son, W. H. Jung, H. Choi, C. S. Lee, C. R. Kim, S. C. Kim, and H. Yoon, *Org. Prep. Proced. Int.*, **28**, 173 (1996).
7. O. Dangles, F. Guibé, G. Balavoine, S. Lavielle, and A. Marquet, *J. Org. Chem.*, **52**, 4984 (1987).
8. A. Merzouk and F. Guibe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 477 (1992).
9. H. Kunz and C. Unverzagt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 436 (1984).
10. P. Boullanger and G. Descotes, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2599 (1986).
11. P. Four and F. Guibé, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1825 (1982).
12. I. Minami, Y. Ohashi, I. Shimizu, and J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2449 (1985).
13. M. Sakaitani, N. Kurokawa, and Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3753 (1986).
14. M. Sakaitani and Y. Ohfune, *J. Org. Chem.*, **55**, 870 (1990).
15. P. D. Jeffrey and S. W. McCombie, *J. Org. Chem.*, **47**, 587 (1982).
16. S. F. Martin and C. L. Campbell, *J. Org. Chem.*, **53**, 3184 (1988).
17. S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, G. Pourcelot, J. P. Genêt, and J.-M. Bernard, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8783 (1994); S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, E. Blart, J.-M. Bernard, and J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2955 (1997).

18. J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, and J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4189 (1993).
19. E. C. Roos, P. Bernabe, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, and W. H. J. Boesten, *J. Org. Chem.*, **60**, 1733 (1995).
20. C. Unverzagt and H. Kunz, *Biorg. Med. Chem.*, **2**, 1189 (1994).
21. Y. Kanda, H. Arai, T. Ashizawa, M. Morimoto, and M. Kasai, *J. Med. Chem.*, **35**, 2781 (1992).
22. J. Lee, J. H. Griffin, and T. I. Nicas, *J. Org. Chem.*, **61**, 3983 (1996).
23. R. Beugelmans, L. Neuville, M. Bois-Choussy, J. Chastanet, and J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3129 (1995).
24. J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, S. Lemaire-Audoire, and J. M. Bernard, *Synlett*, 680 (1993).
25. J. P. Genêt, E. Blart, M. Savignac, S. Lemeune, S. Lemaire-Audoire, J. M. Paris, and J. M. Bernard, *Tetrahedron*, **50**, 497 (1994).
26. I. Minami, M. Yukara, and J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2737 (1987).
27. H. Kinoshita, K. Inomata, T. Kameda, and H. Kotake, *Chem. Lett.*, 515 (1985).
28. E. J. Corey and M. A. Tius, *Tetrahedron Lett.*, 2081 (1977).
29. H. Kunz and J. März, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **27**, 1375 (1988).
30. K. von dem Bruch and H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 1457 (1990).

氨基甲酸8-喹啉酯(表8)：

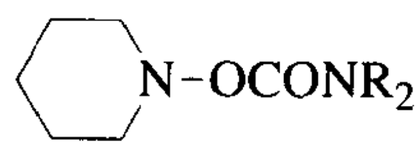


保护/去保护[1]

氨基甲酸8-喹啉酯在中性条件下由Cu(Ⅱ)或Ni(Ⅱ)催化水解去保护。

1. E. J. Corey and R. L. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4889 (1962).

氨基甲酸*N*-羟基哌啶酯(表8)：



氨基甲酸哌啶酯对碱水溶液和冷酸稳定(30% HBr, 25℃, 几小时)，其去保护的最佳方法是还原。

保护[1]

1. 1-哌啶基-OCOX(X=2,4,5-三氯苯基,……), Et_3N, 产率55% ~85%。

去保护[1]

1. H_2, Pd/C, AcOH, 20℃, 30分钟, 产率95%。
2. 电解, 200mA, 1*N* H_2SO_4, 20℃, 90分钟, 产率90% ~93%。

3. $Na_2S_2O_4$, AcOH, 20℃,5 分钟,产率 93%。
4. Zn, AcOH, 20℃,10 分钟,产率 94%。

1. D. Stevenson and G. T. Young, *J. Chem. Soc. C*, 2389(1969).

氨基甲酸烷基二硫代酯:$R_2NCOSSR'$

氨基甲酸烷基二硫代酯由酰氯(Et_3N, EtOAc, 0℃)和氨基酸制得,后者或是游离的或是 *O*-硅基衍生物(产率 70% ~88%)。[1] 在肽合成中,氨基甲酸 *N*-(异丙二硫代)酯用于保护脯氨酸。[2] 氨基甲酸烷基二硫代酯可用硫醇、NaOH、Ph_3P/TsOH 去保护。它们对酸稳定。去保护速率与烷基大小有关,如下表所示:

氨基甲酸烷基二硫代酯去保护相对速率

烷基(R′)	$HSCH_2CH_2OH$	NaOH
CH_3	100	100
Et	33	32
i-Pr	1.4	1.3
t-Bu	0.0002	—
Ph	460	500

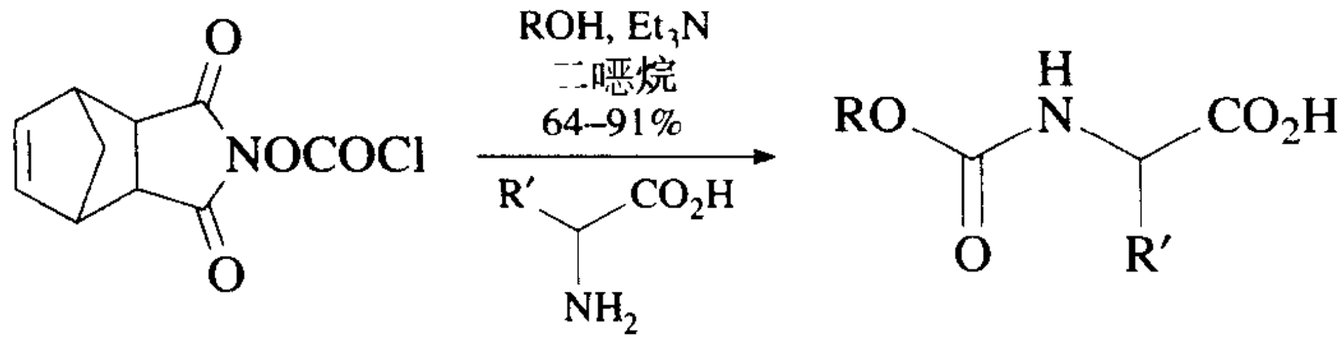
该速率是将脯氨酸衍生物作为底物检测的。[3] 氨基甲酸叔丁基酯通常对 NaOH 不稳定。

1. E. Wünsch, L. Moroder, R. Nyfeler, and E. Jäger, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **363**, 197 (1982).
2. F. Albericio and G. Barany, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 177 (1987).
3. G. Barany, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **19**, 321 (1982).

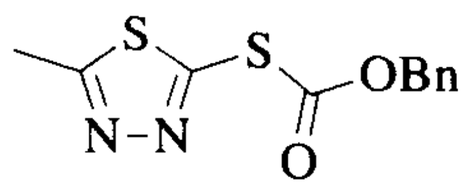
氨基甲酸苄酯(Cbz – or Z – NR_2):$PhCH_2OC(O)NR_2$(表 8)

保护

1. $PhCH_2OCOCl$, Na_2CO_3, H_2O, 0℃,30 分钟,产率 72%。[1] α,β-二胺可用该试剂在 pH 3.5 ~4.5 稍有选择性地被保护,其选择性随着碳链的增长而减弱[$H_2N(CH_2)nNH_2$, $n=2$, 71% 单保护;$n=7$, 29% 单保护]。[2] 有位阻的氨基酸在 DMSO 中被保护(DMAP, TEA,加热,产率 47% ~82%)。这些条件也将羧酸转变为苄酯。[3]
2. $PhCH_2OCOCl$, MgO, EtOAc, 3 小时,70℃到回流,产率 60%。[4]
3. $(PhCH_2OCO)_2O$,二噁烷,H_2O,NaOH 或 Et_3N。[5,6] 据报道该试剂在制备氨基酸衍生物时比使用 $PhCH_2OCOCl$ 产率要高。该试剂在 50℃分解。

4. $PhCH_2OCO_2-C(OMe)=CH_2$，产率 90% ~98%。[7]
5. $PhCH_2OCO_2$-丁二酰亚胺基，产率大于 70%。[8] 该试剂避免了氨基酸二聚体的生成，且它是稳定的，易处理的固体。
6. $PhCH_2OCO$-苯并三唑，NaOH，二噁烷，室温。[9]
7. $PhCH_2OCOCN$，CH_2Cl_2，CH_3CN 或 1,2-二甲氧基乙烷。[10]
8. $PhCH_2OCO$-咪唑，4-二甲氨基吡啶，16 小时，室温，产率 76%。[11] 在仲胺存在下保护两个伯胺。
9. 

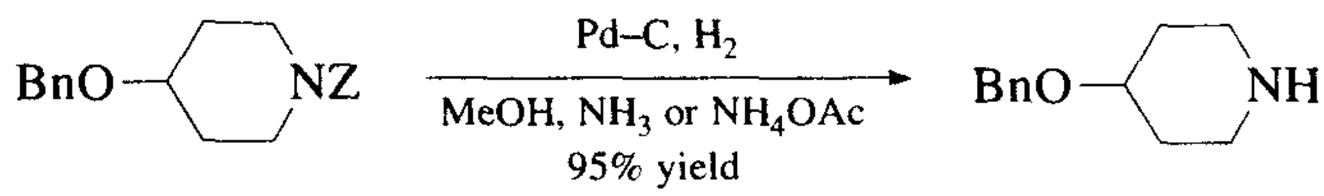
   ROH = *t*-BuOH，BnOH，FmOH，AdamantylOH，$PhC_6H_4C(Me)_2OH$，$CH_3SO_2CH_2CH_2OH$

   该方法适合于制备 BOC－、Fmoc－、Adoc－和 Bpoc－保护的氨基酸。该酰氯是稳定的、易储存的固体。[12]
10. CO_2，BnCl，DMF，Cs_2CO_3，产率 58% ~96%。[13]
11. 

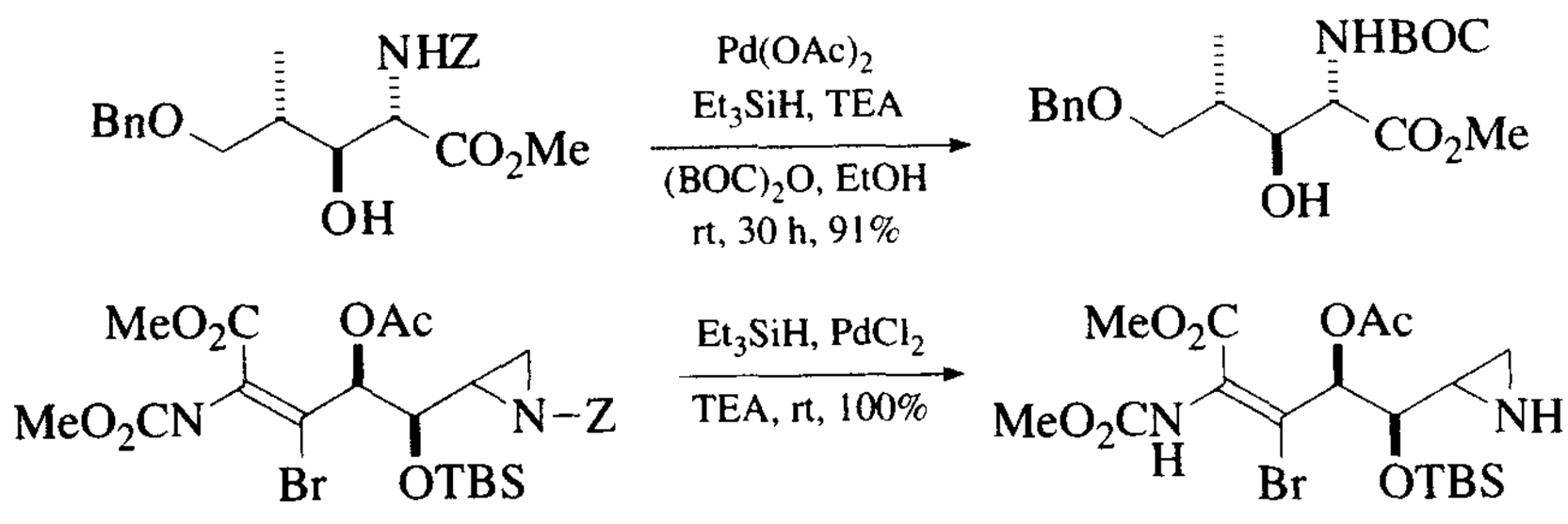
TEA，产率 88%。[14]
12. 4-$NO_2C_6H_4OCO_2Bn$，Pyr，DMF，26℃，24 小时，产率 74%。该试剂使伯胺比仲胺易被保护，但苯胺的亲核性不足以使它与该试剂反应。[15]
13. 1,3-双(苄氧羰基)-3,4,5,6-四氢嘧啶-2-硫酮，二噁烷中回流，7 小时。[16]
14. [4-(苄氧羰基氧)苯基]二甲锍甲磺酸盐，NaOH，H_2O，产率 51% ~95%。[17] 这是一个水溶性试剂，用于氨基甲酸苄氧酯的生成。也制备引入 BOC 和 Fmoc 的相似试剂，各得到有相似高产率的相关衍生物。

去保护

1. H_2，Pd/C。[1] 如果在$(BOC)_2O$ 存在下进行氢化，则释放出的胺直接转变成 BOC 衍生物。[18] 用 MeOH/DMF 为溶剂，在 Z 基团氢化过程中生成了 *N*-甲基化的赖氨酸。[19] 由甲醇氧化得到的甲醛是甲基碳的来源。[20]
2. H_2，Pd/C，NH_3，－33℃，3 ~8 小时，定量。[21] 当使用氨为溶剂时，则肽中的半胱氨酸或蛋氨酸单元不使催化剂毒化。此外，胺阻止 BnO 醚的还原，这样，对 Z 基可获得选择性。[22]



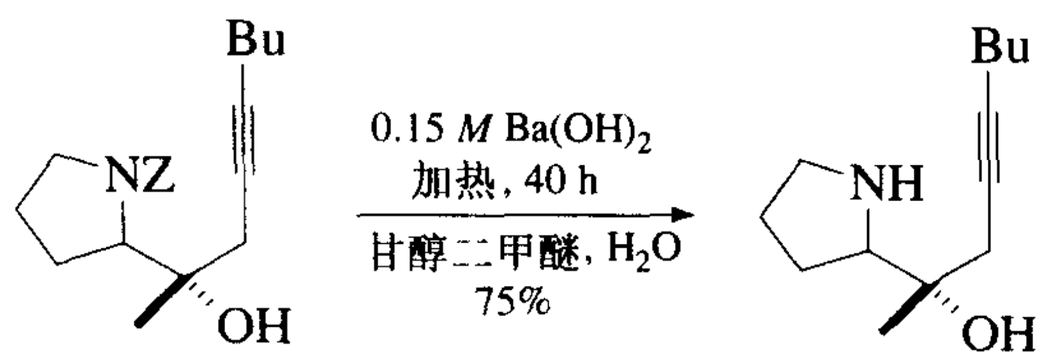
3. Pd/C 或 Pd 黑,氢给予体,溶剂,25℃或在 EtOH 中回流,15 分钟到 2 小时,产率 80% ~100%。几个氢给予体,包括环己烯、[23] 1,4-环己二烯、[24] 甲酸、[25,26] 顺-十氢化萘[27] 以及 HCO_2NH_4,[28] 在催化转移氢化中被使用。通常,这比催化氢化反应更迅速。在$(BOC)_2O$ 存在下使用该技术可将 Z 保护的胺转变成 BOC 保护的胺。[29]
4. $CaNi_5$, H_2, MeOH, H_2O。[30] 该催化剂是储氢合金,由于 Ca 与水或甲醇会有反应部分损耗。
5. Et_3SiH, cat. Et_3N, cat. $PdCl_2$, 回流,3 小时,产率 80%。[31] 如果该反应是在 *t*-$BuMe_2SiH$ 存在下进行,则由于氨基甲酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯有很大的稳定性,故可被分离出。[32] *S*-苄基对这些条件稳定,但苄酯和苄醚被断裂。[31] 已发表了一个相似的方法,但在这种情况下,苄醚对该去保护条件稳定。[18]



Ref. 33

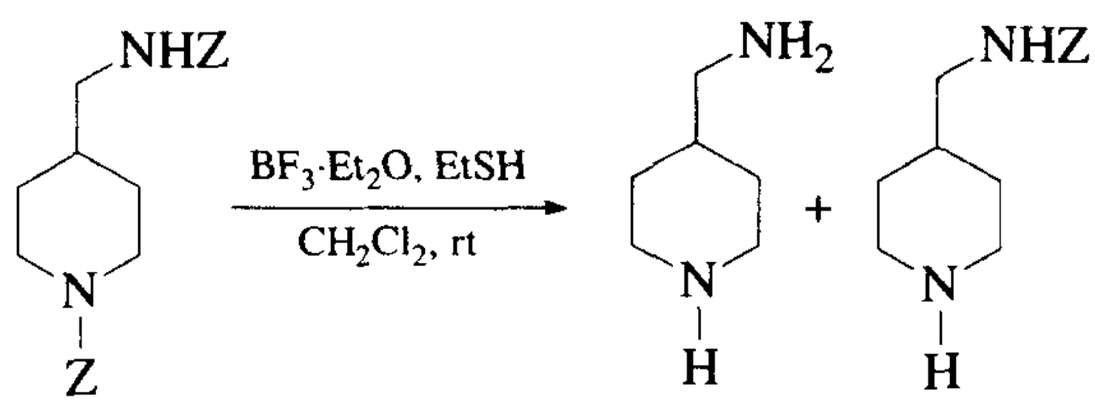
6. *t*-$BuMe_2SiH$, $Pd(OAc)_2$, TEA, CH_2Cl_2, 室温,产率 95% ~100%。在这种情况下,可分离出相当稳定的氨基甲酸 TBDMS 酯。[34]
7. Me_3SiI, CH_3CN, 25℃,6 分钟,产率 100%。[35,36]
8. TMSBr, PhSMe, TFA, 0℃, 1 小时,产率 70%。[37]
9. Pd – 聚乙基亚胺,HCO_2H。[38] 据报道,对于除去 Z 基团,该催化体系要比 Pd/C或 Pd 黑好。
10. $AlCl_3$, PhOCH,0℃ ~25℃,5 小时,产率 73%。[39] 这些条件适合于 *β*-内酰胺。
11. BBr_3, CH_2Cl_2, –10℃,1 小时→25℃,2 小时,产率 80% ~100%。[40] 较大分子肽的氨基甲酸苄酯可在三氟乙酸中用三溴化硼去保护,因为肽在酸中的溶解度比在二氯甲烷中大。[41]

12. BCl_3, CH_2Cl_2, 室温。[42]
13. 253.7nm, $h\nu$,55℃,4 小时,CH_3OH, H_2O,产率 70%。[43,44]
14. 电解: -2.9V, DMF, $R_4N^+X^-$, 产率 70% ~80%[45] 或 Pd/石墨阴极, MeOH,AcOH,2.5% $NaClO_4$(0.5 mole/L),产率 99%。[46] 苄基醚和甲苯磺酸酯对这些条件稳定,但苄基醚可被断裂。
15. 吡咯类氮上的氨基甲酸苄酯可用亲核试剂如肼去保护,氢化和 HF 处理也有效。[47]
16. 氨基甲酸苄酯在强酸性条件下容易去保护: HBr, AcOH;[48] 50% CF_3COOH(25℃,14 天,部分去保护);[49] 70% HF,吡啶;[50] CF_3SO_3H;[51] FSO_3H[52] 或 CH_3SO_3H。[52] 从肽中断裂氨基甲酸苄酯,建议在 CF_3CO_2H 中使用 0.5 *M* 4-(甲硫基)苯酚来抑制 Bn^+ 对芳香氨基酸的加成。[53] 若由 S_N2 机理去保护,也能减少 Bn^+ 加成问题。对于肽去保护建议使用 HF/Me_2S/对甲苯酚(25: 65: 10,v/v)。[54]
17. Na/NH_3。[55]
18. 0.15 *M* $Ba(OH)_2$,加热,40 小时,3:2 甘醇二甲醚/H_2O,产率 75%。[56]



在这种情况下,由于炔的结构会受影响,下列试剂不能用来彻底去保护: Me_3SiI, BBr_3, Me_2BBr, BF_3/EtSH, $AlCl_3$/EtSH, MeLi/LiBr, KOH/EtOH。

19. $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_3SCH_3, CH_2Cl_2, 产率 92%。[57]
20. $BF_3 \cdot Et_2O$, EtSH, CH_2Cl_2,室温,产率 76% ~96%。[58] 当反应在更稀的条件下进行时,可做到仲衍生物的选择性大于伯衍生物的。



Ratio = 1:9

21. 40% KOH, MeOH, H_2O,产率 85% ~94%。[59]

22. $K_3[Co(CN)_5]$, H_2, MeOH, 20℃,3 小时。[60] 在这些条件下苄基醚不被断裂。
23. $LiBH_4$ 或 $NaBH_4$, Me_3SiCl, THF,24 小时,产率 88% ~95%。[61] 这些试剂的组合也还原通常用二硼烷还原的所有官能团。
24. 在乙基和苄基羧酸酯和 TBDMS 醚存在下,儿茶酚硼烷卤化物断裂氨基甲酸苄酯。[62]
25. 6 *N* HCl, 回流,1 小时,产率 92%。[63]
26. AcCl 和 NaI 将 Z-保护的胺转变成乙酰胺(产率 84%)。[64]
27. $CCl_3C(=NH)OBn$(TFA,加热,产率 46% ~56%)将把 Teoc 和 BOC 基换成 Z 基。[65]

1. M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.*, **65**, 1192 (1932).
2. G. J. Atwell and W. A. Denny, *Synthesis*, 1032 (1984).
3. D. B. Berkowitz and M. L. Pedersen, *J. Org. Chem.*, **59**, 5476 (1994).
4. M. Dymicky, *Org. Prep. Proced. Int.*, **21**, 83 (1989).
5. W. Graf, O. Keller, W. Keller, G. Wersin, and E. Wuensch, *Peptides 1986: Proc. 19th Eur. Pept. Symp.*, D. Theodoropoulos, Ed., de Gruyter, New York, 1987, p. 73.
6. G. Sennyey, G. Barcelo, and J.-P. Senet, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5375 (1986).
7. Y. Kita, J. Haruta, H. Yasuda, K. Fukunaga, Y. Shirouchi, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **47**, 2697 (1982).
8. A. Paquet, *Can. J. Chem.*, **60**, 976 (1982).
9. E. Wuensch, W. Graf, O. Keller, W. Keller, and G. Wersin, *Synthesis*, 958 (1986).
10. S. Murahashi, T. Naota, and N. Nakajima, *Chem. Lett.*, 879 (1987).
11. S. K. Sharma, M. J. Miller, and S. M. Payne, *J. Med. Chem.*, **32**, 357 (1989).
12. P. Henklein, H.-U. Heyne, W.-R. Halatsch, and H. Niedrich, *Synthesis*, 166 (1987).
13. K. J. Butcher, *Synlett*, 825 (1994).
14. M. Allainmat, P. L'Haridon, L. Toupet, and D. Plusquellec, *Synthesis*, 27 (1990).
15. D. R. Kelly and M. Gingell, *Chem. Ind. (London)*, 888 (1991).
16. N. Matsumura, A. Noguchi, A. Kitayoshi, and H. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2953 (1995).
17. I. Azuse, M. Tamura, K. Kinomura, H. Okai, K. Kouge, F. Hamatsu, and T. Koizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3103 (1989).
18. M. Sakaitani, K. Hori, and Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2983 (1988).
19. J.-P. Mazaleyrat, J. Xie, and M. Wakselman, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4301 (1992).
20. N. L. Benoiton, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **41**, 611 (1993).
21. J. Meienhofer and K. Kuromizu, *Tetrahedron Lett.*, 3259 (1974).
22. H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3465 (1995).
23. A. E. Jackson and R. A. W. Johnstone, *Synthesis*, 685 (1976); G. M. Anantharamaiah and K. M. Sivanandaiah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 490 (1977).

24. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
25. K. M. Sivanandaiah and S. Gurusiddappa, *J. Chem. Res., Synop.*, 108 (1979); B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
26. M. J. O. Anteunis, C. Becu, F. Becu, and M. F. Reyniers, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96**, 775 (1987).
27. Y. Okada and N. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 581 (1982).
28. M. Makowski, B. Rzeszotarska, L. Smelka, and Z. Kubica, *Liebigs Ann. Chem.*, 1457 (1985).
29. J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2955 (1992).
30. Y. Kawasaki, H. Konishi, M. Morita, M. Kawanari, S. i. Dosako, and I. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1238 (1994).
31. L. Birkofer, E. Bierwirth, and A. Ritter, *Chem. Ber.*, **94**, 821 (1961).
32. M. Sakaitani, N. Kurokawa, and Y. Ohfune, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3753 (1986).
33. R. S. Coleman and A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.*, **57**, 5813 (1992).
34. M. Sakaitani and Y. Ohfune, *J. Org. Chem.*, **55**, 870 (1990).
35. R. S. Lott, V. S. Chauhan, and C. H. Stammer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 495 (1979).
36. M. Ihara, N. Taniguchi, K. Nogochi, K. Fujumoto, and T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1277 (1988).
37. U. Schmidt, V. Leitenberger, H. Griesser, J. Schmidt, and R. Meyer, *Synthesis*, 1248 (1992).
38. D. R. Coleman and G. P. Royer, *J. Org. Chem.*, **45**, 2268 (1980).
39. T. Tsuji, T. Kataoka, M. Yoshioka, Y. Sendo, Y. Nishitani, S. Hirai, T. Maeda, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, 2793 (1979).
40. A. M. Felix, *J. Org. Chem.*, **39**, 1427 (1974).
41. J. Pless and W. Bauer, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **12**, 147 (1973).
42. T. Fukuyama, R. K. Frank, and C. F. Jewell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2122 (1980).
43. S. Hanessian and R. Masse, *Carbohydr. Res.*, **54**, 142 (1977).
44. For a review of photochemically labile protective groups, see V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1 (1980).
45. V. G. Mairanovsky, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976).
46. M. A. Casadei and D. Pletcher, *Synthesis*, 1118 (1987).
47. M. Chorev and Y. S. Klausner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 596 (1976).
48. D. Ben-Ishai and A. Berger, *J. Org. Chem.*, **17**, 1564 (1952).
49. A. R. Mitchell and R. B. Merrifield, *J. Org. Chem.*, **41**, 2015 (1976).
50. S. Matsuura, C.-H. Niu, and J. S. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 451 (1976).
51. H. Yajima, N. Fujii, H. Ogawa, and H. Kawatani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 107 (1974).
52. H. Yajima, H. Ogawa, and H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 909 (1977).
53. M. Bodanszky and A. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **23**, 287 (1984).

54. J. P. Tam, W. F. Heath, and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6442 (1983).
55. I. Schon, T. Szirtes, T. Uberhardt, A. Rill, A. Csehi, and B. Hegedus, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **22**, 92 (1983).
56. L. E. Overman and M. J. Sharp, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 901 (1988).
57. I. H. Sanchez, F. J. López, J. J. Soria, M. I. Larraza, and H. J. Flores, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7640 (1983).
58. D. S. Bose and D. E. Thurston, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6903 (1990).
59. S. R. Angle and D. O. Arnaiz, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 515 (1989).
60. G. Losse and H. U. Stiehl, *Z. Chem.*, **21**, 188 (1981).
61. A. Giannis and K. Sandhoff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 218 (1989).
62. R. K. Boeckman, Jr., and J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1411 (1985).
63. G. Chelucci, M. Falorni, and G. Giacomelli, *Synthesis*, 1121 (1990).
64. M. Ihara, A. Hirabayashi, N. Taniguchi, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **33**, 851 (1992).
65. A. G. M. Barrett and D. Pilipauskas, *J. Org. Chem.*, **55**, 5170 (1990).

氨基甲酸对甲氧苄酯(Moz－NR_2)：*p*-$MeOC_6H_4CH_2OC(O)NR_2$

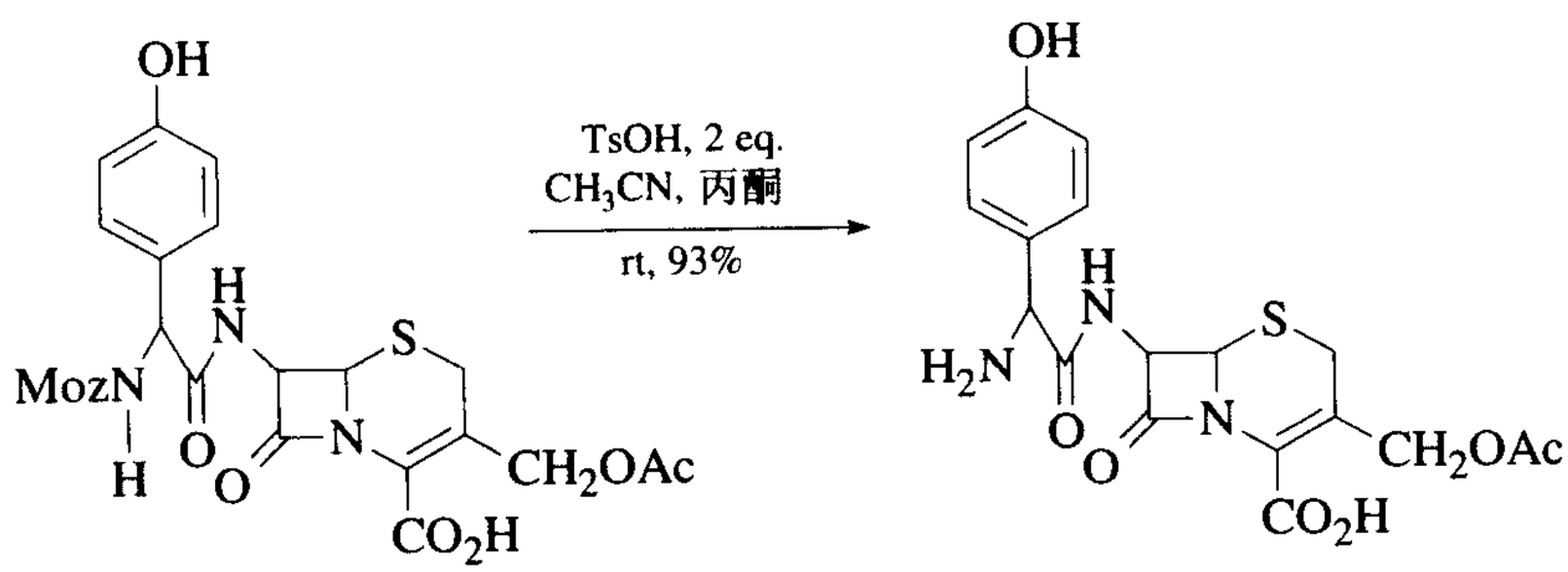
保护

1. Moz－ON＝C(CN)Ph，H_2O，Et_3N，室温，6 小时，产率 90%。[1]
2. $MozN_3$。[2,3]

去保护

Moz 基比苄氧羰基和 BOC 基更易被酸断裂。[4,5] 氨基甲酸苄酯这一节会谈到这一点，因为那儿描述的许多保护和去保护的方法应该也适用于 Moz 基。

1. TsOH，CH_3CN，丙酮，室温。[6,7]



Ref. 5

2. 10% CF_3COOH，CH_2Cl_2，产率 100%。[1,4]
3. CH_3SO_3H，间甲苯酚，CH_2Cl_2。加入间甲苯酚大大加快了去保护速率。[8]

1. S.-T. Chen, S.-H. Wu, and K.-T. Wang, *Synthesis*, 36 (1989).
2. J. M. Kerr, S. C. Banville, and R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2529 (1993).
3. S. S. Wang, S. T. Chen, K. T. Wang, and R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 662 (1987).
4. F. Weygand and K. Hunger, *Chem. Ber.*, **95**, 1 (1962).
5. S. S. Wang, S. T. Chen, K. T. Wang, and R. B. Merrifield, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 662 (1987).
6. H. Yajima, H. Ogawa, N. Fujii, and S. Funakoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 740 (1977).
7. H. Yamada, H. Tobiki, N. Tanno, H. Suzuki, K. Jimpo, S. Ueda, and T. Nakagome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3333 (1984).
8. H. Tamamura, J. Nakamura, K. Noguchi, S. Funakoshi, and N. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 954 (1993).

氨基甲酸对硝基苄酯(PNZ－NR_2)：*p*-$NO_2C_6H_4CH_2OC(O)NR_2$(表8)

保护[1]

1. *p*-$NO_2C_6H_4CH_2OCOCl$，碱，0℃，1.5小时，产率78%。

去保护

1. H_2，Pd/C，10小时，产率87%。[1] 氨基甲酸硝基苄酯用氢还原去保护比氨基甲酸苄酯更容易，它也比氨基甲酸苄酯对酸催化水解更稳定，因此，选择性去保护变得可能。
2. 4*N* HBr，AcOH，60℃，2小时，产率68%。[1]
3. $Na_2S_2O_4$，NaOH。[2] 该法用于葡萄糖胺的去保护。[3] 通过还原成胺，随后经过1,6-消除实现去保护。
4. 电解，−1.2V，DMF，$R_4N^+X^-$。[4]

1. J. E. Shields and F. H. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3066 (1961); S. Hashiguchi, H. Natsugari, and M. Ochiai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2345 (1988).
2. P. J. Romanovskis, P. Henklein, J. A. Benders, I. V. Siskov, and G. I. Chipens, in *Fifth All-Union Symposium on Protein and Peptide Chemistry and Physics, Abstracts*, Baku (1980), p. 229 (in Russian); P. J. Romanovskis, I. V. Siskov, I. K. Liepkaula, E. A. Porunkevich, M. P. Ratkevich, A. A. Skujins, and G. I. Chipens, "Linear and Cyclic Analogs of ACTH Fragments: Synthesis and Biological Activity," in *Peptides: Synthesis, Structure, Function: Proceedings of the Seventh American Peptide Symposium*, University of Wisconsin, Madison (1981), D. H. Rich and E. Gross, Eds., Pierce Chem. Co., Rockford, IL, 1981, pp. 229–232.

3. X. Qian and O. Hindsgaul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1059 (1997).
4. V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976); H. L. S. Maia, M. J. Medeiros, M. I. Montenegro, and D. Pletcher, *Port. Electrochim. Acta*, **5**, 187 (1987); *ibid.*, *Chem. Abstr.*, **109**: 118114n (1989).

一个或多个卤素取代的氨基甲酸苄酯对酸性水解的稳定性要比没有取代的氨基甲酸苄酯的大得多。[1,2] 例如,氨基甲酸 2,4-二氯苄酯对酸的稳定性是简单苄基衍生物的 80 倍。[3] 氨基甲酸卤代苄酯也可用 Pd/C 氢化还原去保护。当需要增加对酸的稳定性时,发现下列氨基甲酸卤代苄酯是有用的:

氨基甲酸对溴苄酯。[4]

氨基甲酸对氯苄酯。[1,2]

氨基甲酸 2,4-二氯苄酯。[3](表 8)

1. K. Noda, S. Terada, and N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1883 (1970).
2. B. W. Erickson and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3757 (1973).
3. Y. S. Klausner and M. Chorev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 627 (1977).
4. D. M. Channing, P. B. Turner, and G. T. Young, *Nature*, **167**, 487 (1951).

氨基甲酸 4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz – NR_2):$CH_3S(O)C_6H_4CH_2OCONR_2$

Msz 基对 TFA/苯甲醚、NaOH 和肼稳定。

保护

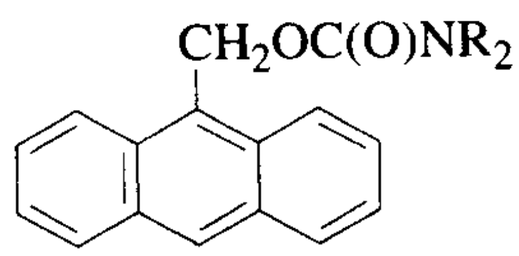
1. Msz – O-丁二酰亚胺,CH_3CN, H_2O, EtN, 产率 45%。[1]

去保护

1. $SiCl_4$, TFA,苯甲醚。[1] $SiCl_4$ 用来在酸催化去保护前还原亚砜。也可使用其它的亚砜还原剂。

1. Y. Kiso. T. Kimura, M. Yoshida, M. Shimokura, K. Akaji, and T. Mimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1511(1989).

氨基甲酸 9-蒽基甲酯(表 8):



保护

1. 9-蒽基 – $CH_2OCO_2C_6H_4$ – *p*-NO_2, DMF, 25℃,产率 86%。[1]

去保护[1]

1. CH_3SNa, DMF, −20℃, 1 ~7 小时,产率77% ~91%或25℃,4 分钟,产率86%。
2. CF_3COOH, CH_2Cl_2, 0℃, 5 分钟,产率88% ~92%。氨基甲酸蒽基甲酯对0.01*N* 氢氧化锂(25℃,6 小时),0.1*N* 硫酸(25℃,1 小时)和 1 *M* 三氟乙酸(25℃,1 小时,二噁烷)是稳定的。

1. N. Kornblum and A. Scott. *J. Org. Chem.*, **42**,399(1977).

氨基甲酸二苯基甲酯:$Ph_2CHOC(O)NR_2$(表 8)

由叠氮甲酸酯制得的氨基甲酸二苯甲酯容易通过温和的酸性水解去保护(1.7 *N* HCl, THF. 65℃, 10 分钟,产率 100%)。[1]

1. R. G. Hiskey and J. B. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**,3969(1965).

辅助去保护

因β-消除而有效地去保护的几个保护基已制得。保护基常常必须首先被活化以增加β-H 的酸性。衍生物通常由标准方法从氯甲酸酯或混合碳酸酯制得。

氨基甲酸 2-甲基硫代乙酯:$MeSCH_2CH_2OC(O)NR_2$

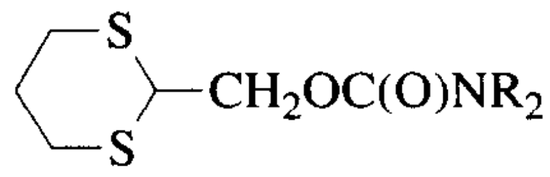
氨基甲酸 2-甲硫基乙酯在烷基化为 $Me_2S^+CH_2CH_2-$后用 0.01*N* NaOH 去保护,或氧化成砜后用 0.1*N* NaOH 去保护。[1]

氨基甲酸 2-甲基磺酰基乙酯:$MeSO_2CH_2CH_2OC(O)NR_2$

这是前述甲硫基衍生物的氧化态形式。它对催化氢化稳定,不会使催化剂中毒。它对含水 HF 也稳定(30 分钟),但用 1*N* NaOH 5 秒钟去保护。[2,3]

氨基甲酸 2-(对甲苯磺酰基)乙酯:4-$CH_3-C_6H_4SO_2CH_2CH_2OC(O)NR_2$

该衍生物与甲磺酰乙基衍生物相似。它用 1*M* NaOH 去保护,少于 1 小时。[4] 同类的氨基甲酸 4-氯苯磺酰乙酯也作为保护基,它用 DBU 或四甲基胍去保护。[5]

氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯: 

先用过氧乙酸活化到双砜,再用弱碱处理来去保护。[6]

氨基甲酸4-甲基硫代苯酯(Mtpc－NR_2):4-$MeSC_6H_4OC(O)NR_2$[7]

氨基甲酸2,4-二甲基硫代苯酯(Bmpc－NR_2):
2,4-$(MeS)_2C_6H_3OC(O)NR_2$[8]

用过氧乙酸活化和碱处理后,伯胺衍生物生成异氰酸酯,它可到水中进行水解或到醇中生成其它氨基甲酸酯。

氨基甲酸2-磷鎓基乙酯(Peoc－NR_2):$R_3P^+CH_2CH_2OC(O)NR'_2X^-$

该衍生物对三氟乙酸稳定,它由弱碱去保护(pH 8.4;0.1*N* NaOH,1分钟,产率100%)。[9]

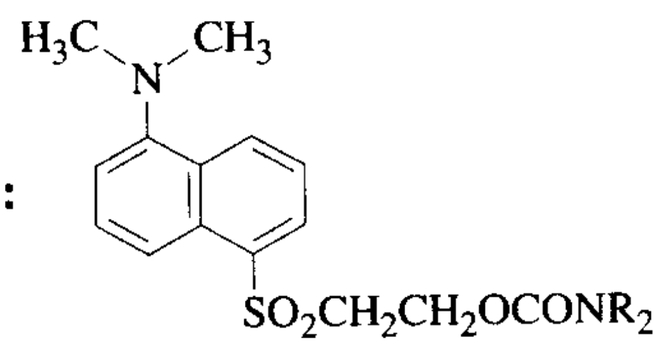
氨基甲酸1-甲基-1-(三苯基磷鎓)乙酯(Ppoc－NR_2):
$Ph_3P^+CH_2CH(CH_3)OC(O)NR_2X^-$

该衍生物除了对碱的稳定性是Peoc基的4倍以及对副反应不象Peoc基那样敏感外,其它与Peoc基相似。[10]

氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰乙酯:
$(CN)CH_2C(CH_3)_2OC(O)NR_2$(表8)

该衍生物对三氟乙酸稳定,用K_2CO_3水溶液或Et_3N去保护,25℃,6小时,产率90%。[11]

氨基甲酸2-丹酰乙酯(Dnseoc－NR_2):



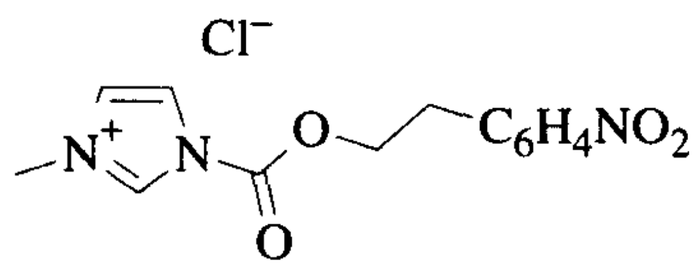
该Dnseoc基用来作为碱不稳定保护基用在低聚核甙酸合成中5′-羟基上。它可用DBU在非质子溶剂中去保护。低聚核甙酸合成中的缩合可通过350nm的UV检测或通过被释放出的乙烯砜的530nm荧光来跟踪。[12]

氨基甲酸2-(4-硝基苯基)乙酯(Npeoc－NR_2):
4-$NO_2C_6H_4CH_2CH_2OCONR_2$

Npeoc基用于核酸碱上外向环氨基官能团的保护,但也可用于简单胺的保护。

保护

1. 4-$NO_2C_6H_4CH_2CH_2OCOCl$。[13]

2. 

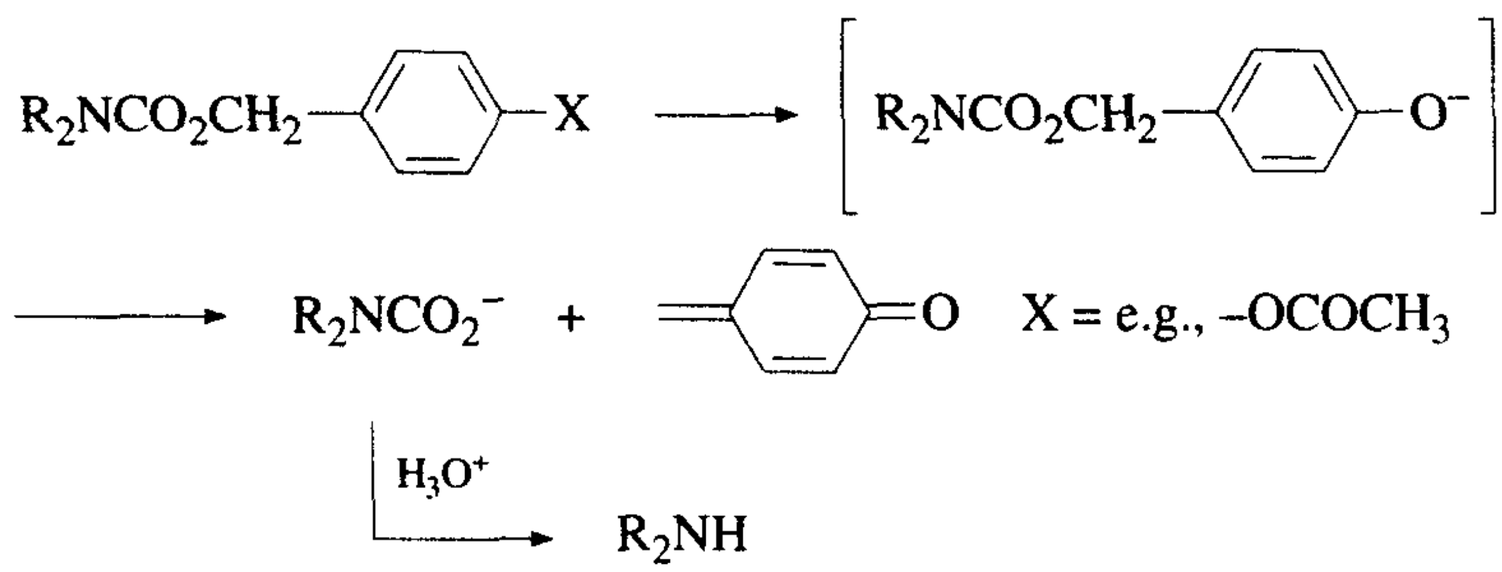
DMAP,DMF,产率75% ~97%。[14]

去保护

1. DBU, CH_3CN 或吡啶。[15]
2. 光解,用于 *N*-邻硝基二苯基甲氧羰基化全物。[16]

1. H. Kunz, *Chem. Ber.*, **109**, 3693 (1976).
2. G. I. Tesser and I. C. Balver-Geers, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **7**, 295 (1975).
3. D. Filippov, G.A. van der Marel, E. Kuyl-Yeheskiely, and J. H. van Boom, *Synlett*, 922 (1994).
4. A. T. Kader and C. J. M. Sterling, *J. Chem. Soc.*, 258 (1964).
5. V. V. Samukov, A. N. Sabirov, and M. L. Troshkov, *Zh. Obshch. Khim.*, **58**, 1432 (1988); *Chem. Abstr.*, **110**: 76008u (1989).
6. H. Kunz and R. Barthels, *Chem. Ber.*, **115**, 833 (1982); R. Barthels and H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 292 (1982).
7. H. Kunz and K. Lorenz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 932 (1980).
8. H. Kunz and H.-J. Lasowski, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 170 (1986).
9. H. Kunz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 67 (1978).
10. H. Kunz and G. Schaumloeffel, *Liebigs Ann. Chem.*, 1784 (1985).
11. E. Wünsch and R. Spangenberg, *Chem. Ber.*, **104**, 2427 (1971).
12. F. Bergmann and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 203 (1994).
13. H. Sigmund and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1267 (1994).
14. G. Walcher and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1067 (1996).
15. F. Himmelsbach, B. S. Schulz, T. Trichtinger, R. Charubala, and W. Pfleiderer, *Tetrahedron*, **40**, 59 (1984).
16. J. A. Baltrop, P. J. Plant, and P. Schofield, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 822 (1966).

已制备出一系列氨基甲酸酯,它们通过释放出酚,然后用碱处理,通过 1,6-消除形成醌甲基化物,从而断裂氨基甲酸酯达到去保护。[1]



氨基甲酸4-苯基乙酰氧苄酯(PhAcOZ－NR_2)：
4-($C_6H_4CH_2CO_2$)$C_6H_4CH_2OCONR_2$

由氯甲酸酯制得PhAcOZ氨基酸，用青霉素G酰基转移酶促去保护(pH 7磷酸盐缓冲溶液，25℃，$NaHSO_3$，产率40%～88%)。[2,3] 一个相近的方法是使用4-乙酰氧衍生物，但在这种情况下用来自橙子的脂肪酶，乙酰酯酶去保护(pH 7，NaCl缓冲溶液，45℃，产率57%～70%)。[4]

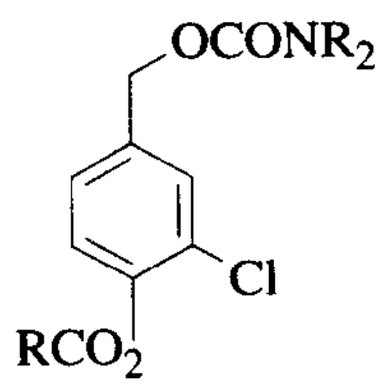
氨基甲酸4-叠氮基苄酯(ACBZ－NR_2)：4-$N_3C_6H_4CH_2OCONR_2$

由4-硝基苯基碳酸酯制得的该氨基甲酸酯用二硫苏糖醇(DTT)和TEA还原去保护得到苯胺。[5]

氨基甲酸4-叠氮甲氧苄酯：$N_3CH_2OC_6H_4CH_2OC(O)NR_2$

氨基酸被保护为4-硝基苯基碳酸酯(H_2O、二噁烷、产率54%～85%)并用$SnCl_2$还原叠氮化物来去保护。该保护基对通常使用于断裂BOC基的条件均稳定，但没有预料到它对许多强还原条件也稳定。[6]

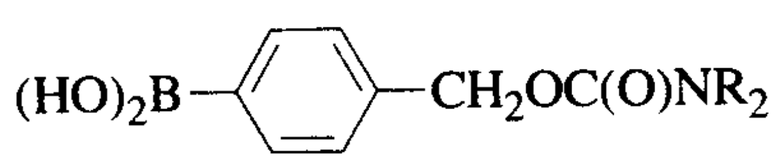
氨基甲酸间氯对酰氧苄酯：[7,8]



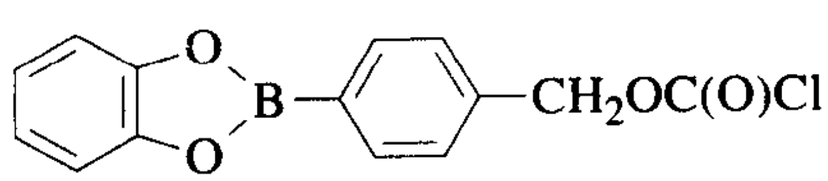
去保护

1. $NaHCO_3/Na_2CO_3$ 或 H_2O_2/NH_3，$NaHSO_3$，1小时。
2. 0.1 *N* NaOH，10分钟，产率100%。
3. H_2，Pd/C。
4. HBr，AcOH。

氨基甲酸对-(二羟基硼烷基)苄酯(Dobz－NR_2)：



保护[9]

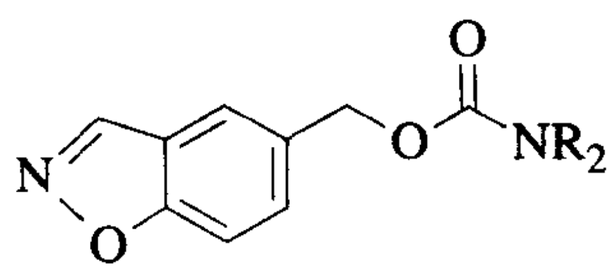
1. 

碱水溶液；酸水溶液

去保护[10]

1. H_2O_2, pH 9.5, 25℃, 5 分钟,产率 90%。
2. H_2, Pd/C。
3. HBr, AcOH。

氨基甲酸 5-苯并异噁唑甲酯(Bic – NR_2)(表 8)



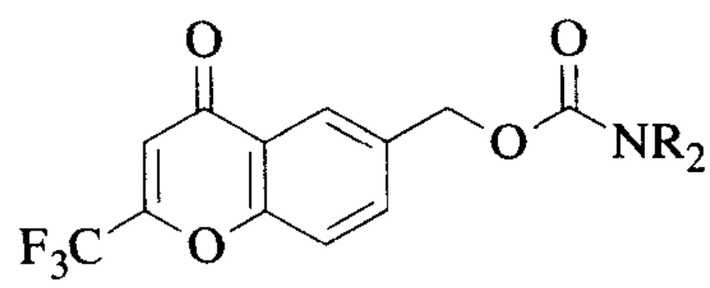
保护

1. $ClCO_2CH_2$-5-苯并异噁唑,pH 8.5 ~9.0, CH_3CN, 0℃,1 小时,产率 63%。[10]

去保护[10]

1. Et_3N, CH_3CN 或 DMF,25℃,30 分钟;Na_2SO_3, EtOH, H_2O, 40℃,3 小时, pH 7,产率 92% 或 CF_3COOH,90 分钟,产率 95%。
2. H_2, Pd/C。
3. HBr, AcOH。该衍生物对三氟乙酸稳定。

氨基甲酸 2-(三氟甲基)-6-色酮甲酯(Tcroc – NR_2):[11,12]



去保护

1. $PrNH_2$ 或肼。CF_3COOH 不使 Tcroc 基去保护。

1. M. Wakselman, *Nouv. J. Chim.*, **7**, 439 (1983).
2. T. Pohl and H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1720 (1996).
3. D. Sebastian, A. Heuser, S. Schulze, and H. Waldemann, *Synthesis*, 1098 (1997).
4. H. Waldmann and E. Nägele, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2259 (1995).

5. A. Mitchinson, B. T. Golding, R. J. Griffin, and M. C. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2613 (1994).
6. B. Loubinoux and P. Gerardin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 351 (1991).
7. M. Wakselman and E. G.-Jampel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 593 (1973).
8. G. Le Corre, E. G.-Jampel, and M. Wakselman, *Tetrahedron*, **34**, 3105 (1978).
9. D. S. Kemp and D. C. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 4629 (1975).
10. D. S. Kemp and C. F. Hoyng, *Tetrahedron Lett.*, 4625 (1975).
11. D. S. Kemp and G. Hanson, *J. Org. Chem.*, **46**, 4971 (1981).
12. D. S. Kemp, D. R. Bolin, and M. E. Parham, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4575 (1981).

光解去保护

下列氨基甲酸酯可通过光解去保护。[1] 这些氨基甲酸酯可通过氯甲酸酯或混合碳酸酯制备得到。

1. 氨基甲酸间硝基苯酯[2]

2. 氨基甲酸 3,5-二甲氧基苄酯[3]

3. 氨基甲酸 1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙酯(Ddz－NR_2)。

由叠氮甲酸酯或五氯苯基碳酸酯制得,产率达 80% 的该氨基甲酸酯,可通过光解去保护,也可象预期的那样,通过酸性水解去保护(TFA,20℃,8 分钟,产率 100%)。[4,5]

4. 氨基甲酸 α-甲基硝基胡椒酯(Menpoc－NR_2)。[6]

对各种氨基酸衍生物来说,光化学去保护的半衰期大约为 20～30 秒,这个速率实际上比氨基甲酸 2-硝基苄基酯的要快。

5. 氨基甲酸邻硝基苄酯[7]

6. 氨基甲酸 3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯[7,8](表 8)

7. 氨基甲酸邻硝基苯基甲酯(Npeoc－NR_2)[9]

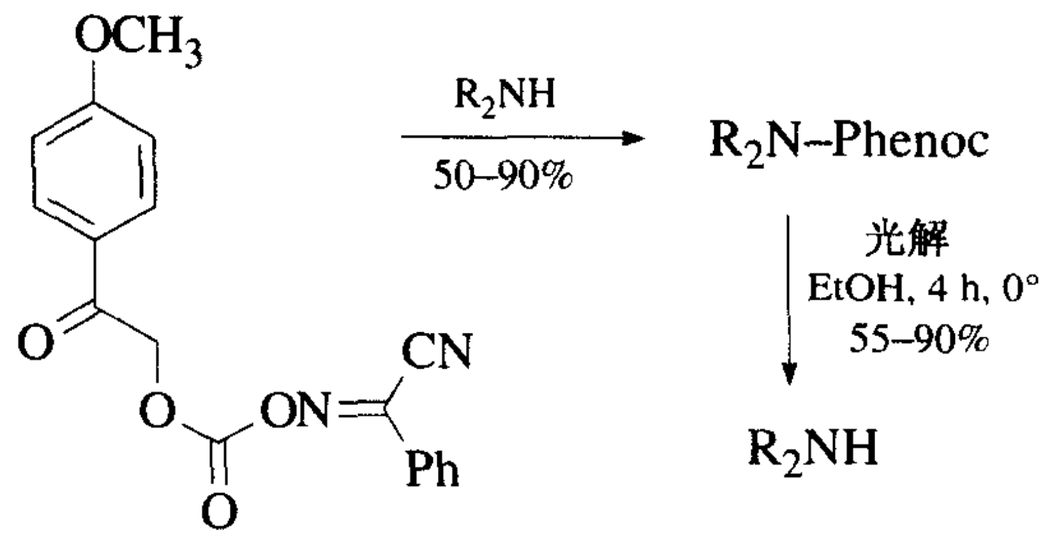
8. 氨基甲酸 2-(2-硝基苯基)乙酯。[10]

该保护基团的光解去保护速率是氨基甲酸 2-硝基苄酯的 2 倍。此外,α-碳上的取代还会增加去保护的速率。

9. 氨基甲酸 6-硝基-3,4-二甲氧基苄酯(Nvoc－NR_2)[11]

10. 氨基甲酸 4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc－NR_2):[12]

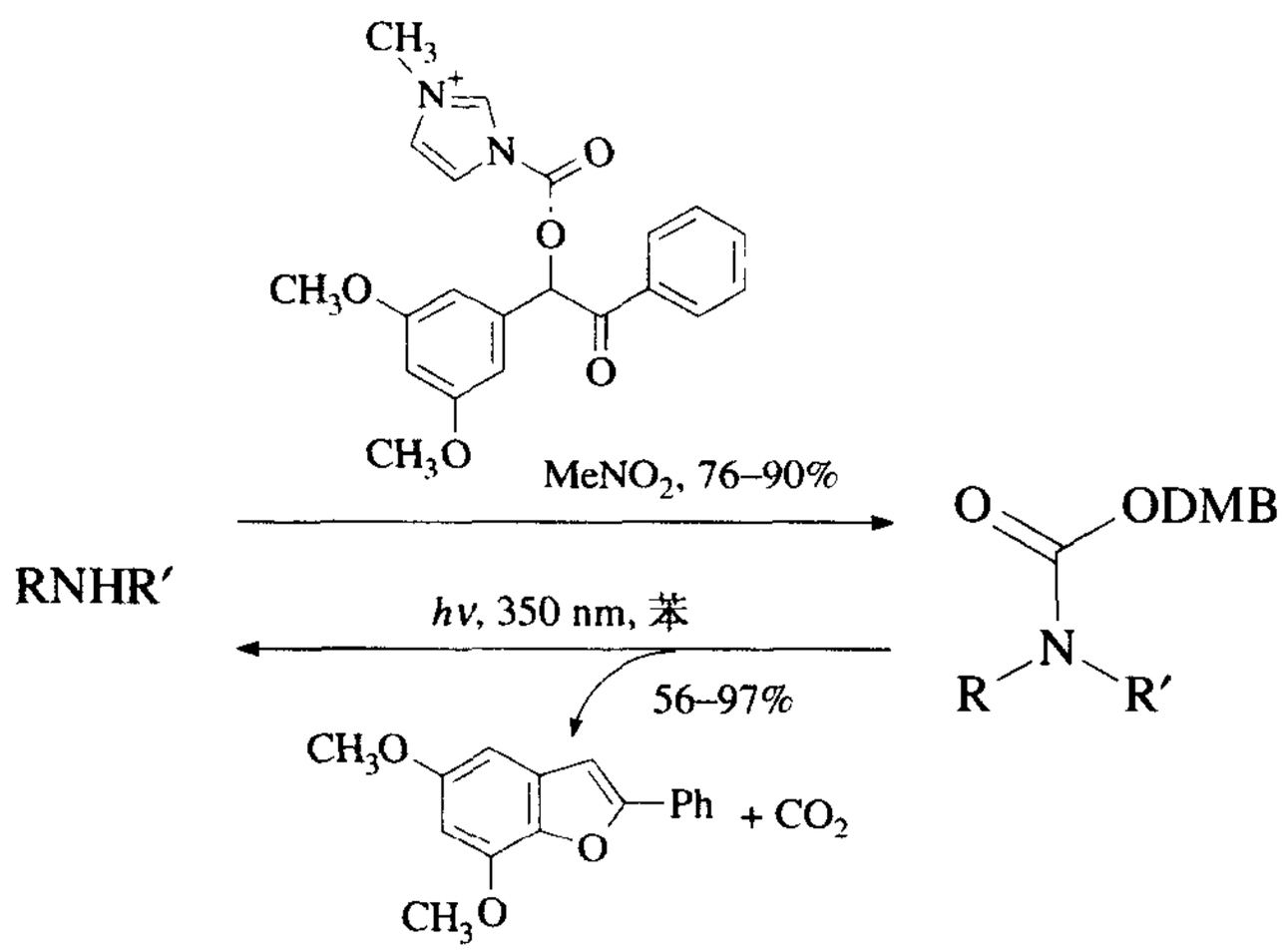
保护/去保护[12]



该保护基对 50% TFA/CH_2Cl_2，NaOH 和 20% 派啶/DMF 稳定。

11. 氨基甲酸 3′,5′-二甲氧基苯偶姻酯(DMBOCONR$_2$)

保护/去保护[13]



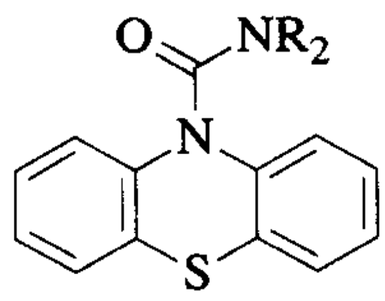
氨基甲酸 DMB 酯也可通过 4-硝基苯基碳酸酯引入。[14] 它已由异氰酸酯和 3′,5′-二甲氧基苯偶姻制备得到。[15] 许多其它有可能作为保护基的取代苯偶姻的合成已有描述。[16]

1. For a review of photochemically labile protective groups, see V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1 (1980).
2. Th. Wieland, Ch. Lamperstorfer, and Ch. Birr, *Makromol. Chem.*, **92**, 277 (1966).
3. J. W. Chamberlin, *J. Org. Chem.*, **31**, 1658 (1966).
4. C. Birr, W. Lochinger, G. Stahnke, and P. Lang, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **763**, 162 (1972); C. Birr, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1652 (1973).

5. J. F. Cameron and J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.*, **55**, 5919 (1990).
6. C. P. Holmes and B. Kiangsoontra, *Pept.: Chem., Struct. Biol., Proc. Am. Pept. Symp., 13th*, 110 (1994).
7. B. Amit, U. Zehavi, and A. Patchornik, *J. Org. Chem.*, **39**, 192 (1974).
8. K. Burgess, S. E. Jacutin, D. Lim, and A. Shitangkoon, *J. Org. Chem.*, **62**, 5165 (1997).
9. J. A. Baltrop, P. J. Plant, and P. Schofield, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 822 (1966).
10. A. Hasan, K.-P. Stengele, H. Giegrich, P. Cornwell, K. R. Isham, R. A. Sachleben, W. Pfleiderer, and R. S. Foote, *Tetrahedron*, **53**, 4247 (1997).
11. S. B. Rollins and R. M. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4033 (1997).
12. G. Church, J.-M. Ferland, and J. Gauthier, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1901 (1989).
13. M. C. Pirrung and C.-Y. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5883 (1995).
14. G. Papageorgiou and J. E. T. Corrie, *Tetrahedron*, **53**, 3917 (1997).
15. J. F. Cameron, C. G. Willson, and J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 923 (1995).
16. J. F. Cameron, C. G. Willson, and J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2429 (1997).

脲类衍生物

吩噻嗪基-(10)-羰基衍行物：



该衍生物以51% ~82%的产率制得，用 $Ba(OH)_2$ 或 NaOH 去保护在用硫和过氧化氢氧化后产率52% ~96%。该衍生物对 CF_3COOH 和 NaOH 稳定。[1]

1. J. Gante, W. Hechler, and R. Weitzel in *Peptites 1986: Proc. 19th Eur. Pept. Symp.*, 1986, D. Theodoropoulos, Ed., de Gruyter, Berlin, 1987, pp. 87–90.

N′-对甲苯磺酰胺基甲酰基衍生物：$R_2NCONHSO_2C_6H_4-p\text{-}CH_3$

由氨基酸和对甲苯磺酰基异氰酸酯制得，产率20% ~80%，该磺酰脲可由醇去保护(95% aq. EtOH, *n*-PrOH，或 *n*-BuOH，100℃，1 小时，产率95%)。它对稀碱、酸(HBr/AcOH 或冷 CF_3CO_2H)和肼稳定。[1]

1. B. Weinstein, T. N.-S. Ho, R. T. Fukura, and E. C. Angell, *Synth. Commun.*, **6**, 17 (1976).

N'-苯胺基硫代羰基衍生物：$R_2NCSNHC_6H_5$（表 8）

由氨基酸和苯基异硫氰酸酯[1] 制得的该硫脲可通过无水三氟乙酸去保护（N-$COCF_3$ 基团是稳定的），[2] 也可通过氧化去保护（m-$ClC_6H_4CO_3H$，0℃，1.5 小时，产率 73%，H_2O_2/AcOH，80℃，80 分钟，产率 44%。[3]

1. P. Edman, *Acta Chem. Scand.*, **4**, 277 (1950).
2. F. Borrás and R. E. Offord, *Nature*, **227**, 716 (1970).
3. J. Kollonitsch, A. Hajós, and V. Gábor, *Chem. Ber.*, **89**, 2288 (1956).

其他氨基甲酸酯

自从本书第一版出版以来，下列氨基甲酸酯已很少看到使用，为完整起见，它们在这儿一并列出。除有较深颜色的偶氮衍生物外，对大部分而言，它们都是由氨基甲酸 BOC 酯和苄酯变化而来。它们之间的差异主要在于去保护时所需酸的强度不同。

氨基甲酸叔戊基酯[1]

S-苄基硫代氨基甲酸酯[2]（表 **8**）

氨基甲酸丁炔基酯[3]

氨基甲酸对氰基苄酯[4]

氨基甲酸环丁基酯[5]（表 **8**）。在纯 CF_3CO_2H 中去保护的半衰期大于 30 分钟。

氨基甲酸环己基酯[6]

氨基甲酸环戊基酯[6]

氨基甲酸环丙基甲酯[5]

氨基甲酸对癸氧基苄酯[7]

氨基甲酸二异丙基甲酯[6]

氨基甲酸 2,2-二甲氧羰基乙烯基酯[8]

氨基甲酸邻-（N',N'-二甲基酰胺基）苄酯[9]

氨基甲酸 1,1-二甲基-3-（N',N'-二甲基酰胺基）丙酯[9]

氨基甲酸 1,1-二甲基丙炔基酯[10]（表 8）

氨基甲酸二（2-吡啶基）甲酯[9]

氨基甲酸 2-呋喃甲酯[11]

氨基甲酸2-碘乙酯[12]

氨基甲酸异冰片酯[13]

氨基甲酸异丁酯[14]

氨基甲酸异烟酰酯[15](表8)

氨基甲酸对-(对甲氧基苯偶氮基)苄酯[16]

氨基甲酸1-甲基环丁基酯[5](表8)

氨基甲酸1-甲基环己基酯[5](表8)。在纯 CF_3CO_2H 中去保护的半衰期为2分钟,在甲酸中为180分钟。

氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯[6]

氨基甲酸1-甲基-1-(对苯偶氮苯基)乙酯[17]

氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯[18](表8)

氨基甲酸1-甲基-1-(4′-吡啶基)乙酯[9]

氨基甲酸苯酯[19]

氨基甲酸对苯偶氮基苄酯[16]

氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯[20]

氨基甲酸4-(三甲铵)苄酯[21]

氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯[22]

1. S. Sakakibara, I. Honda, K. Takada, M. Miyoshi, T. Ohnishi, and K. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 809 (1969); S. Matsuura, C.-H. Niu, and J. S. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 451 (1976).
2. H. B. Milne, S. L. Razniak, R. P. Bayer, and D. W. Fish, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4582 (1960).
3. S. Miyazawa, K. Okano, T. Kawahara, Y. Machida, and I. Yamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 762 (1992).
4. K. Noda, S. Terada, and N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1883 (1970).
5. S. F. Brady, R. Hirschmann, and D. F. Veber, *J. Org. Chem.*, **42**, 143 (1973).
6. F. C. McKay and N. F. Albertson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4686 (1957).
7. H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1746 (1965).
8. A. Gomez-Sanchez, P. B. Moya, and J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135**, 101 (1984).
9. S. Coyle, O. Keller, and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1459 (1979).
10. G. L. Southard, B. R. Zaborowsky, and J. M. Pettee, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3302 (1971).
11. G. Losse and K. Neubert, *Tetrahedron Lett.*, 1267 (1970).
12. J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.*, 7136 (1965).

13. M. Fujino, S. Shinagawa, O. Nishimura, and T. Fukuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1017 (1972).
14. R. L. Letsinger and P. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3356 (1969).
15. D. F. Veber, W. J. Paleveda, Y. C. Lee, and R. Hirschmann, *J. Org. Chem.*, **42**, 3286 (1977).
16. R. Schwyzer, P. Sieber, and K. Zatsko, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 491 (1958).
17. A. T.-Kyi and R. Schwyzer, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1642 (1976).
18. B. E. B. Sandberg and U. Ragnarsson, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **6**, 111 (1974); H. Franzen and U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand. B*, **33**, 690 (1979).
19. J. D. Hobson and J. G. McCluskey, *J. Chem. Soc. C*, 2015 (1967); R. W. Adamiak and J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.*, 1935 (1977).
20. D. Seebach and T. Hassel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 274 (1978).
21. Y. Zhang, X. Wang, L. Li, and P. Zhang, *Sci. Sin. Ser. B*, **29**, 1009 (1986); *Chem. Abstr.*, **108**: 6354p (1988).
22. Y. Isowa, M. Ohmori, M. Sato, and K. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2766 (1977).

酰胺

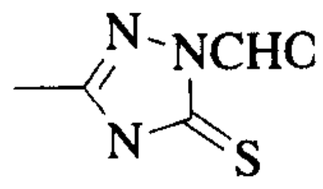
简单的酰胺通常由酰氯或酸酐制得。它们在酸性或碱性水解条件下特别稳定,通常要在强酸或强碱溶液中强烈加热才可水解。对简单的酰胺,从甲酰胺到乙酰胺到苯甲酰胺水解稳定性是增加的。卤乙酰衍生物对弱酸水解的不稳定性依取代的不同基增加次序为:乙酰基 < 氯乙酰基 < 二氯乙酰基 < 三氯乙酰基 < 三氟乙酰基。[1] 注意,若在能参与水解的邻近的羟基存在下,[2] 酰胺在酸性或碱性条件下水解则会变得非常容易。[3] 虽然已开发了许多想象中的酰胺保护基,但大多数并未在商业上得到应用,因为它们或含有其它活性官能团或是并未实现商业化,也有可能是因为其它更易引入和断裂的基团,如 BOC、Alloc 和 Cbz 等基团更适合于胺的保护。核甙酸的酰胺衍生物在这节不讨论,因为它们并非典型的酰胺,它们通常比典型的酰胺更易水解。有几篇综述性文章讨论了有 –NH 保护基的酰胺化学。[4~7]

1. R. S. Goody and R. T. Walker, *Tetrahedron Lett.*, 289 (1967).
2. B. F. Cain, *J. Org. Chem.*, **41**, 2029 (1976).
3. See, for example, C. K. Lai, R. S. Buckanin, S. J. Chen, D. F. Zimmerman, F. T. Sher, and G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.*, **47**, 2364 (1982); E. R. Koft, P. Dorff, and R. Kullnig, *J. Org. Chem.*, **54**, 2936 (1989).
4. E. Wünsch, "Blockierung und Schutz der α-Amino-Function," in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, Vol. 15/1, pp. 164–203, 250–264.

5. J. W. Barton, "Protection of N–H Bonds and NR_3," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York and London, 1973, pp. 46–56.
6. Y. Wolman, "Protection of the Amino Group," in *The Chemistry of the Amino Group*, S. Patai, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1968, Vol. 4, pp. 669–682.
7. E. Gross and J. Meienhofer, Eds., *The Peptides: Analysis: Synthesis, Biology*, Vol. 3: *Protection of Functional Groups in Peptide Synthesis*, Academic Press, New York, 1981.

甲酰胺:R_2NCHO(表9)

保护

1. 98% HCO_2H, Ac_2O, 25℃, 1 小时, 产率 78% ~90%。[1,2] 用甲乙酐酯化和酰胺化已有综述。[3]
2. HCO_2H, DCC, Pyr, 0℃, 4 小时, 产率 87% ~90%。[4] 这些条件使氨基酸叔丁酯甲酰胺衍生物的外消旋化达到最小程度。
3. HCO_2H, $EtN=C=(CN_2)_3NMe_2 \cdot HCl$, 0℃, 15 分钟; 然后 *N*-甲基吗啉, 5℃, 20 小时, 产率 65% ~96%。该法也可用于胺的盐酸盐。[5]
4. C_6F_5OCHO, $CHCl_3$, 室温, 5 ~30 分钟, 产率 85% ~99%。[6]
5. 

这个试剂在外加碱的条件下也甲酰化醇。[7]
6. *t*-$BuMe_2SiCl$, DMAP, Et_3N, DME, 35 ~60℃, 65% ~85%。[8]
7. DMF, 硅胶, 加热, 5 小时, 产率 100%。[9] 或 DMF, ZrO, 加热, 5 小时, 产率 92%。[10]
8. HCO_2Et, 加热。[11]
9. 三乙基原甲酸酯, 产率 50% ~100%。[12]
10. HCO_2CH_2CN, CH_2Cl_2, 室温, 12 小时, 产率 62% ~97%。[13]
11. 甲酸乙烯酯容易与胺、醇和酚反应得到甲酰胺或酯。[14]

去保护

1. HCl, H_2O, 二噁烷, 25℃, 48 小时, 或回流 1 小时, 产率 80% ~95%,[1]
2. 肼, EtOH, 60℃, 4 小时, 产率 60% ~80%。[15]
3. H_2/Pd – C, THF, HCl, 25℃, 5 ~7 小时, 产率恒定。[16]
4. 15% H_2O_2, H_2O, 60℃, 2 小时, 产率 80%。[17]
5. AcCl, $PhCH_2OH$, 20℃, 24 小时, 或 60℃, 3 小时, 产率较高。[18]

6. $h\nu$,254nm,CH_3CN,产率 100%。[19]
7. NaOH,H_2O,回流，18 小时，产率 85%。[20]

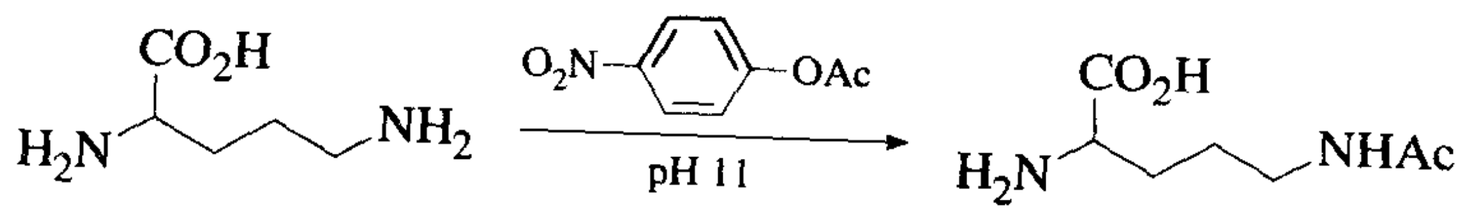
1. J. C. Sheehan and D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1154 (1958).
2. E. G. E. Jahngen, Jr., and E. F. Rossomando, *Synth. Commun.*, **12**, 601 (1982).
3. P. Strazzolini, A. G. Giumanini, and S. Cauci, *Tetrahedron*, **46**, 1018 (1990).
4. M. Waki and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **42**, 2019 (1977).
5. F. M. F. Chen and N. L. Benoiton, *Synthesis*, 709 (1979).
6. L. Kisfaludy and L. Ötvös, Jr., *Synthesis*, 510 (1987).
7. H. Yazawa and S. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3703 (1985).
8. S. W. Djuric, *J. Org. Chem.*, **49**, 1311 (1984).
9. European Patent to Japan Tobacco, Inc., EP. 271093, June 15, 1988.
10. K. Takahashi, M. Shibagaki, and H. Matsushita, *Agric. Biol. Chem.*, **52**, 853 (1988).
11. H. Schmidhammer and A. Brossi, *Can. J. Chem.*, **60**, 3055 (1982).
12. T. Chancellor and C. Morton, *Synthesis*, 1023 (1994).
13. W. Duczek, J. Deutsch, S. Vieth, and H.-J. Niclas, *Synthesis*, 37 (1996).
14. M. Neveux, C. Bruneau, and P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1197 (1991).
15. R. Geiger and W. Siedel, *Chem. Ber.*, **101**, 3386 (1968).
16. G. Losse and D. Nadolski, *J. Prakt. Chem.*, **24**, 118 (1964).
17. G. Losse and W. Zönnchen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **636**, 140 (1960).
18. J. O. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 335 (1967).
19. B. K. Barnett and T. D. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 758 (1972).
20. U. Hengartner, A. D. Batcho, J. F. Blount, W. Leimgruber, M. E. Larscheid, and J. W. Scott, *J. Org. Chem.*, **44**, 3748 (1979).

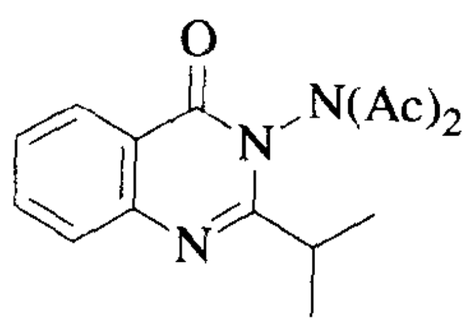
乙酰胺:R_2NAc(表 9)

保护

制备乙酰胺最为简单的方法为胺与乙酸酐或乙酰氯在碱存在或不存在下反应。下面是一些其它的方法:

1. C_6F_5OAc,DMF,25℃,1 ~ 12 小时,产率 78% ~91%。[1] 在醇存在下,这些条件可使胺选择性地酰化。如果用三乙胺代替 DMF,则醇也被酰化(产率 75% ~85%)。
2. Ac_2O,18-冠-6,Et_3N,产率 98%。[2] 冠醚与伯胺形成络合物,这样也选择性地酰化仲胺。
3. $AcOC_6H_4-p\text{-}NO_2$,pH 11。[3]



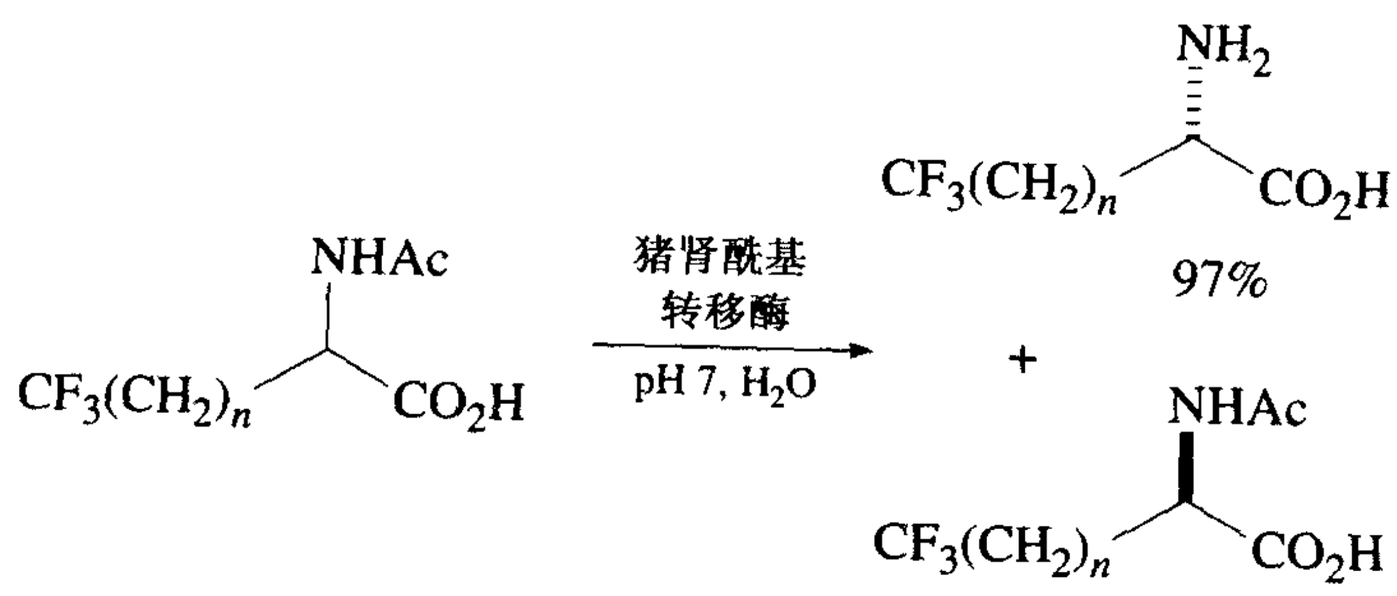
4. 

在仲胺存在下，易制得的间二氮杂萘酮将选择性地酰化伯胺，但更多地，它将选择性地酰化四氢吡咯和哌啶，选择性为3:1，酰化二甲胺和二乙胺的选择性为9:1。[4]

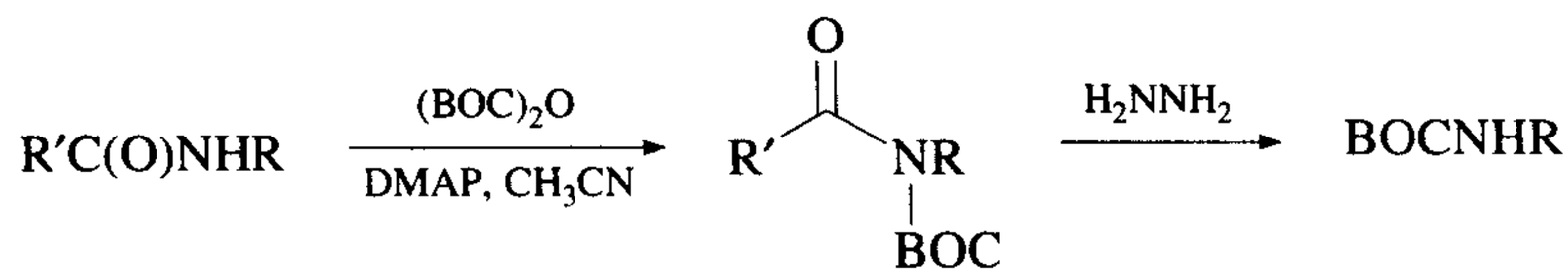
5. 乙酸乙烯基酯或二乙基碳酸酯，$Cp_2Sm(THF)_2$，产率80%～99%。[5] 在这些条件下苯胺不反应。
6. *N*,*N*-二乙酰基-2-三氟甲基苯胺，有机溶剂，3～24小时，室温或回流，产率54%～99%。酰化选择性对空间位阻非常敏感；该试剂选择性地酰化四氢吡咯和哌啶(15:1)。它比二乙酰氨基间二氮杂萘酮的选择性更好。[6]
7. Ac_2NOMe 选择性地酰化 *N*-(3-氨基丙基)-1,4-丁二胺的伯胺。[7]

去保护

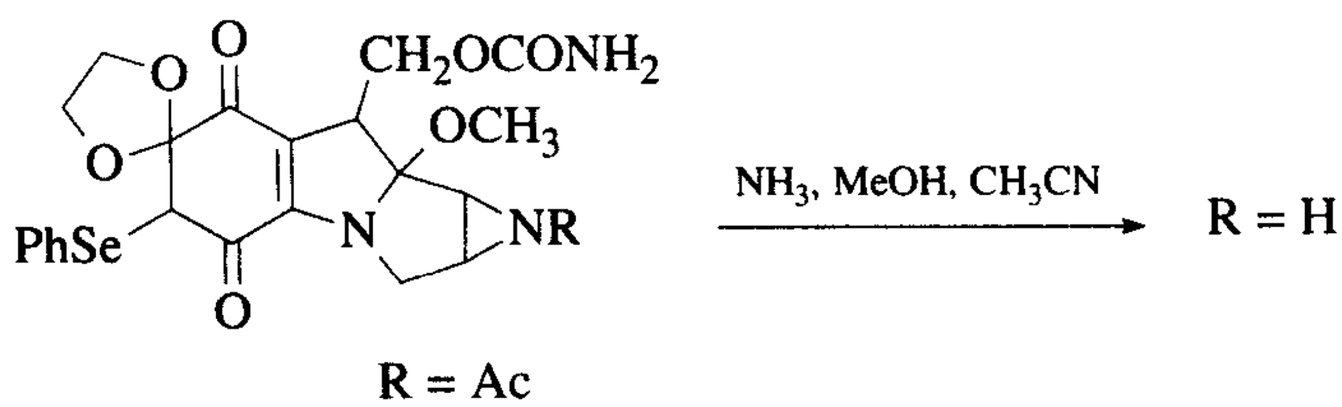
1. 1.2*N*HCl，回流，9小时，产率61%～77%。[8]
2. 85%肼，70℃，15小时，产率68%。[9]
3. $Et_3O^+BF_4^-$，CH_2Cl_2，25℃，1～2小时，产率90%，然后 $NaHCO_3$ 水溶液，满意的产率。[10]
4. 猪肾酰基转移酶，pH7，H_2O，36℃，35小时[11,12] 在这种情况下，也可通过拆分去保护，因为只有一种对映体去保护。



5. 用曲霉酰基转移酶酶促水解，pH 8.5，产率75%。[13]
6. 难以去保护的简单酰胺可通过一个交换过程先转化为BOC衍生物。该过程依赖于减小氨基甲酸酯的亲电性及其立体位阻的增加。[14～16]



7. Na, BuOH, 120℃, 产率 62%。[17]
8. Ca, NH_3, DME, EtOH, 4 小时, 产率 96%。[18]
9. 大多数常见的酰胺去保护相当困难,但氮丙啶(由于酰胺部分不呈共平面,大大地减少了参与酰胺的共振[19])水解相当简单,如下所示:[20]



由于孤对电子和羰基之间变得更为正交,减小了共振程度,所以酰胺水解速度增大了。[21,22]

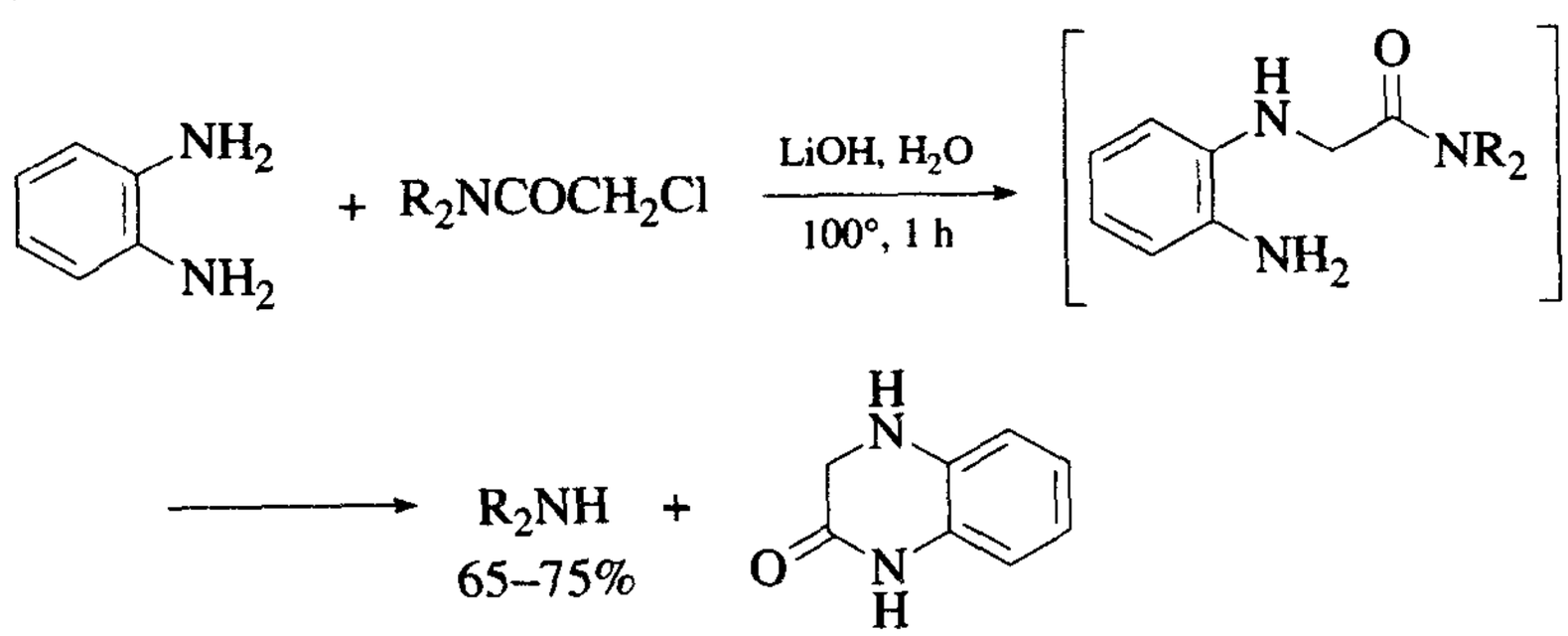
10. 在二乙酰胺中,一个乙酰胺通过用 NaOMe 和 MeOH 水解可容易地去保护,[23] 这和使用 *N*,*N*-二乙酰氨基间二氮杂萘,[4] 2-三氟甲基-*N*,*N*-二乙酰基苯胺[6] 以及 *N*-甲氧基二乙酰胺[7] 作为酰胺化试剂是一样的。

1. I. Kisfaludy, T. Mohacsi, M. Low, and F. Drexler, *J. Org. Chem.*, **44**, 654 (1979).
2. A. G. M. Barrett and J. C. A. Lana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 471 (1978).
3. F. Kanai, T. Kaneko, H. Morishima, K. Isshiki, T. Takita, T. Takeuchi, and H. Umezawa, *J. Antibiotics (Tokyo)*, **38**, 39 (1985).
4. R. S. Atkinson, E. Barker, and M. J. Sutcliffe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1051 (1996).
5. Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, and S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 3088 (1996).
6. Y. Murakami, K. Kondo, K. Miki, Y. Akiyama, T. Watanabe, and Y. Yokoyma, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3751 (1997).
7. Y. Kikugawa, K. Mitsui, and T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 243 (1990).
8. G. A. Dilbeck, L. Field, A. A. Gallo, and R. J. Gargiulo, *J. Org. Chem.*, **43**, 4593 (1978).
9. D. D. Keith, J. A. Tortora, and R. Yang, *J. Org. Chem.*, **43**, 3711 (1978).
10. S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, 1549 (1967).

11. T. Tsushima, K. Kawada, S. Ishihara, N. Uchida, O. Shiratori, J. Higaki, and M. Hirata, *Tetrahedron*, **44**, 5375 (1988).
12. R. J. Cox, W. A. Sherwin, L. K. P. Lam, and J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7449 (1996).
13. F. VanMiddlesworth, C. Dufresne, F. E. Wincott, R. T. Mosley, and K. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 297 (1992).
14. L. Grehn, K. Gunnarsson, and U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1317 (1985).
15. L. Grehn, K. Gunnarsson, and U. Ragnarsson, *Acta Chem. Scand. Ser. B.*, **B40**, 745 (1986).
16. D. J. Kempf, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2029 (1989).
17. M. Obayashi and M. Schlosser, *Chem. Lett.*, 1715 (1985).
18. A. J. Pearson and D. C. Rees, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1118 (1982).
19. G. V. Shustov, G. K. Kadorkina, S. V. Varlamov, A. V. Kachanov, R. G. Kostyanovsky, and A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1616 (1992).
20. H. Arai and M. Kasai, *J. Org. Chem.*, **58**, 4151 (1993).
21. A. J. Bennet, Q.-P. Wang, H. Stebocka-Tilk, V. Somayaji, and R. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6383 (1990).
22. A. J. Kirby, I. V. Konarov, P. D. Wothers, and N. Feeder, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 785 (1998).
23. J. C. Castro-Palomino and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6871 (1995).

氯乙酰胺:R_2NCOCH_2Cl(表9)

氯乙酰胺可通过含有两个亲核基团的试剂(如邻苯二胺、[1] 硫脲、[2,3] 1-哌啶硫代酰胺、[4] 3-硝基吡啶-2-硫酮、[5] 2-氨基苯硫酚[6])去保护(辅助去除):



也可首先将该氯乙酰胺转变为吡啶鎓乙酰胺(Pyr,90℃,1 小时,产率 70%~90%),然后通过温和的碱性水解(0.1*N*NaOH,25℃)[7] 或酸性水解(4*N*HCl,60℃,8 小时)[8] 去保护。

1. R. W. Holley and A. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3069 (1952).
2. M. Masaki, T. Kitahara, H. Kurita, and M. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4508 (1968).

3. J. E. Baldwin, M. Otsuka, and P. M. Wallace, *Tetrahedron*, **42**, 3097 (1986); T. Allmendinger, G. Rihs, and H. Wetter, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 395 (1988).
4. W. Steglich and H.-G. Batz, *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 75 (1971).
5. K. Undheim and P. E. Fjeldstad, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 829 (1973).
6. J. D. Glass, M. Pelzig, and C. S. Pande, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **13**, 28 (1979).
7. C. H. Gaozza, B. C. Cieri, and S. Lamdan, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 1079 (1971).
8. B. E. Ledford and E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11811 (1995).

三氯乙酰胺:$R_2NCOCCl_3$(表9)

保护

1. $Cl_2CCOCCl_3$,正己烷,65℃,90 分钟,产率 65% ~97%。[1]

去保护

1. $NaBH_4$,EtOH,1 小时,产率 65%。[2]

1. B. Sukornick, *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 1074 (1973).
2. F. Weygand and E. Frauendorfer, *Chem. Ber.*, **103**, 2437 (1970).

三氟乙酰胺(TFA):R_2NCOCF_3(表9)

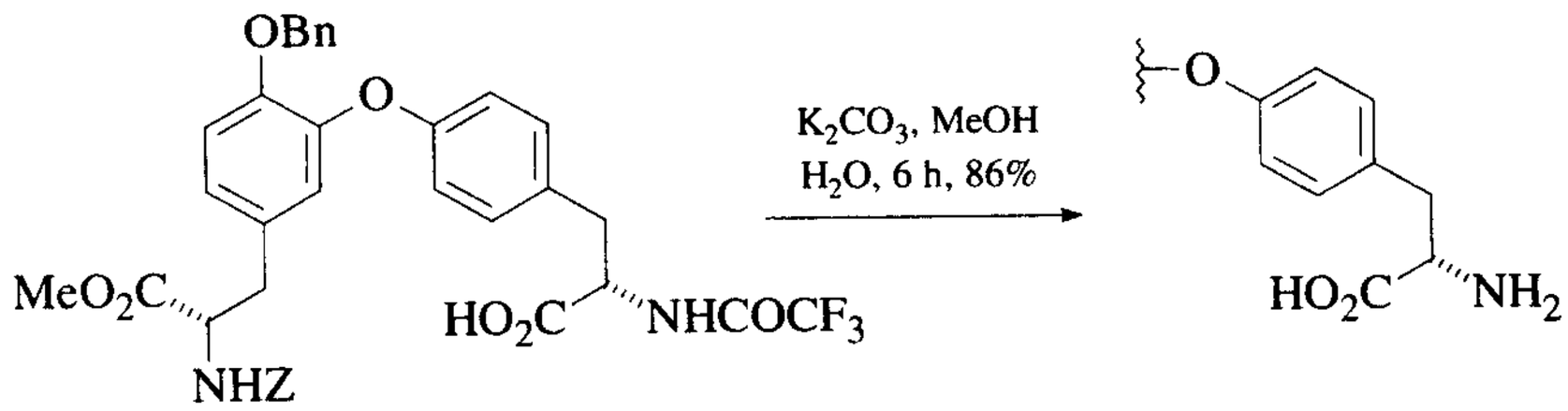
保护

1. CF_3CO_2Et,Et_3N,CH_3OH,25℃,15 ~45 小时,产率 75% ~95%。[1] 该方法的聚合物方法也已得到发展。[2] 在仲胺存在下,该试剂选择性地保护伯胺。[3]
2. $(CF_3CO)_2O$,18-冠-6,Et_3N,产率 95%。[4] 伯胺与 18-冠-6 形成络合物,可选择性地酰化仲胺。
3. CF_3COO-琥珀酰亚胺,CH_2Cl_2,0℃,产率 85%。[5] 在仲胺存在下,这些条件选择性地将 TFA 基团引入到伯胺中。
4. 三氟乙酰基苯并三唑,THF,室温,产率 85% ~100%。[6] 该试剂可用来制备三氟乙酸酯。
5. TFA,Ph_3P,NBS,CH_2Cl_2,Pyr,81% ~99%。该方法可用于从简单的羧酸制备其它的酰胺。[7]
6. $(CF_3CO)_2O$,Pyr,CH_2Cl_2。[8]
7. $CF_3CO_2C_6F_5$,Pyr,DMF,产率 52% ~92%。[9]
8. CF_3CO_2H,MeOH,室温,产率 97%。[10]
9. 2-三氟乙酰氧基吡啶,乙醚,20℃,30 分钟,产率 93%。[11]

去保护

三氟乙酰胺是较易去保护的酰胺中的一个。

1. K_2CO_3 或 Na_2CO_3，MeOH，H_2O，室温，产率 55% ~95%。[5,12] 注意三氟乙酰胺在甲基酯存在下已去保护，这说明了三氟乙酰胺水解的容易程度。[13]



2. NH_3，MeOH。[14]
3. 离子交换树脂 Lewatit 500，MeOH，产率 96%。[10]
4. 通过相转移水解：KOH，$Et_3BnN^+Br^-$，H_2O，CH_2Cl_2 或乙醚，产率 75% ~ 95%。[15]
5. 0.2*N* $Ba(OH)_2$，CH_3OH，25℃，2 小时，产率 79%。[16]
6. $NaBH_4$，EtOH，20℃或 60℃，1 小时，产率 60% ~100%。[17,18]
7. $PhCH_2N^+Et_3OH^-$，CH_2Cl_2，−40℃，48 小时。[8]
8. HCl，MeOH，65℃，24 小时。[19]

1. T. J. Curphey, *J. Org. Chem.*, **44**, 2805 (1979).
2. P. I. Svirskaya, C. C. Leznoff, and M. Steinman, *J. Org. Chem.*, **52**, 1362 (1987).
3. D. Xu, K. Prasad, O. Repic, and T. J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7357 (1995); M. C. O'Sullivan and D. M. Dalrymple, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3451 (1995).
4. A. G. M. Barrett and J. C. A. Lana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 471 (1978).
5. R. J. Bergeron and J. J. McManis, *J. Org. Chem.*, **53**, 3108 (1988).
6. A. R. Katritzky, B. Yang, and D. Semenzin, *J. Org. Chem.*, **62**, 726 (1997).
7. P. Froyen, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5359 (1997).
8. S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4737 (1987).
9. L. M. Gayo and M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4915 (1996).
10. L. F. Tietze, C. Schneider, and A. Grote, *Chem.—Eur. J.*, **2**, 139 (1996).
11. T. Keumi, M. Shimada, T. Morita, and H. Kitajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2252 (1990).
12. H. Newman, *J. Org. Chem.*, **30**, 1287 (1965); J. Quick and C. Meltz, *J. Org. Chem.*, **44**, 573 (1979); M. A. Schwartz, B. F. Rose, and B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973).
13. D. L. Boger and D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **54**, 2498 (1989).

14. M. Imazawa and F. Eckstein, *J. Org. Chem.*, **44**, 2039 (1979).
15. D. Albanese, F. Corcella, D. Landini, A. Maia, and M. Penso, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 247 (1997).
16. F. Weygand and W. Swodenk, *Chem. Ber.*, **90**, 639 (1957).
17. F. Weygand and E. Frauendorfer, *Chem. Ber.*, **103**, 2437 (1970).
18. Z. H. Kudzin, P. Lyzwa, J. Luczak, and G. Andrijewski, *Synthesis*, 44 (1997).
19. S. B. King and B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 562 (1994).

苯乙酰胺：$R_2NCOCH_2C_6H_5$

该酰胺易由胺和酸酐[1] 或者通过青霉素酰胺酶[2] 促形成，可通过青霉素酰基转移酶容易地去保护（pH 8.1，*N*-甲基吡咯烷酮，产率 65% ~95%）。该去保护过程对肽、[3-5]磷酰化胺、[6] 低聚核苷酸[7] 以及非肽底物[8-9]均有效。外消旋的苯乙酰胺用青霉素酰基转化酶去保护可对映富集去保护的胺和保留的酰胺。[10] 已开发出青霉素 G 酰基转移酶的固定形式。[11]

1. A. R. Jacobson, A. N. Makris, and L. M. Sayre, *J. Org. Chem.*, **52**, 2592 (1987).
2. C. Ebert, L. Gardossi, and P. Linda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9377 (1996).
3. R. Didziapetris, B. Drabnig, V. Schellenberger, H.-D. Jakubke, and V. Svedas, *FEBS Lett.*, **287**, 31 (1991).
4. For a review on the use of enzymes in protective group manipulation in peptide chemistry, see J. D. Glass in *The Peptides*, S. Undenfriend and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, 1987, Vol. 9, p. 167.
5. D. Sebastian, A. Heuser, S. Schulze, and H. Waldmann, *Synthesis*, 1098 (1997).
6. H. Waldmann, A. Heuser, and S. Schulze, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8725 (1996).
7. H. Waldmann and A. Reidel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 647 (1997).
8. H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1131 (1988) and references cited therein.
9. V. M. Vrudhula, H. P. Svensson, and P. D. Senter, *J. Med. Chem.*, **38**, 1380 (1995).
10. A. L. Margolin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1239 (1993).
11. T. F. Favino, G. Fronza, C. Fuganti, D. Fuganti, P. Grasselli, and A. Mele, *J. Org. Chem.*, **61**, 8975 (1996).

3-苯基丙酰胺：$R_2NCOCH_2CH_2C_6H_5$（表 9）

由核苷制备得到的 3-苯基丙酰胺可通过使用胰凝乳蛋白酶在温和的条件下水解（37℃，pH7，2 ~ 12 小时）。[1]

1. H. S. Sachdev and N. A. Starkovsky, *Tetrahedron Lett.*, 733 (1969)

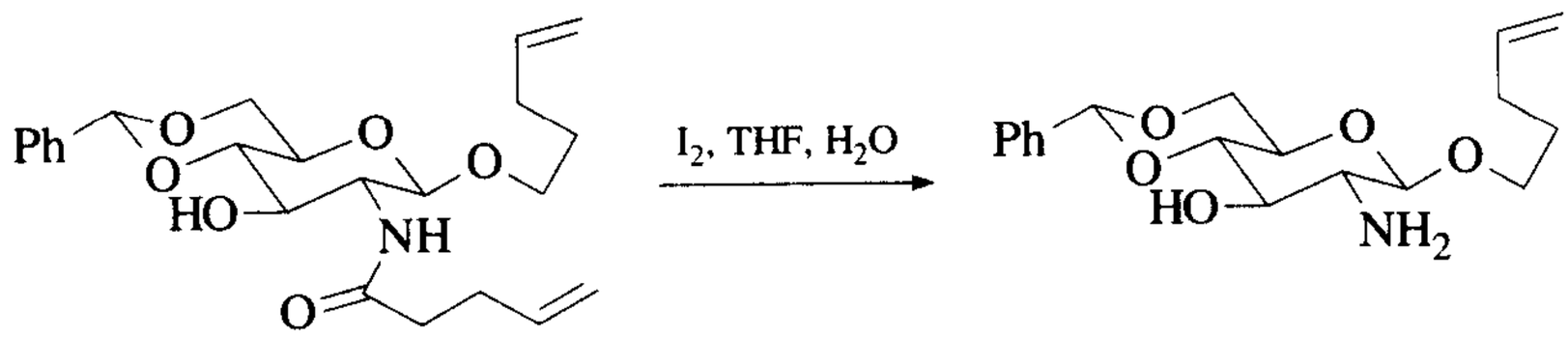
4-戊烯酰胺：$CH_2=CHCH_2CH_2C(O)NR_2$

保护

1. $(CH_2=CHCH_2CH_2CO)_2O$，Pyr，CH_2Cl_2，MeOH，H_2O，产率 90% ~99%。[1]
2. $CH_2=CHCH_2CH_2CO_2CH_2CN$，3-苯基-3-戊醇，枯草溶菌素卡氏酵母。这些条件用来溶解手性胺（产率 43%，ee 值 97%）。[2]

去保护

1. I_2，THF，H_2O，产率 83% ~94%。[1,2]



1. R. Madsen, C. Roberts, and B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **60**, 7920 (1995).
2. S. Takayama, W. J. Moree, and C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6287 (1996).

2-吡啶酰胺：R_2NCO-2-pyridyl（表 9）

吡啶酰胺由吡啶甲酸/DCC 和氨基酸制备得到，产率 95%。它可在 Cu$(OAC)_2$ 水溶液中水解去保护，[1] 产率 75%，或由电化学还原去保护（硫酸，MeOH，20℃，产率 20% ~94%）。[2]

3-吡啶酰胺：R_2NCO-3-pyridyl

由酸酐制备得到的 3-吡啶酰胺（Pyr，产率 99%）可在吡啶氮与甲基碘季铵化后通过碱性水解（0.5*M*NaOH，室温）去保护（产率 55% ~86%）。[3]

1. A. K. Koul, B. Prashad, J. M. Bachhawat, N. S. Ramegowda, and N. K. Mathur, *Synth. Commun.*, **2**, 383 (1972).
2. N. Auzeil, G. Dutruc-Rosset, and M. Largeron, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2283 (1997).
3. S. Ushida, *Chem. Lett.*, 59 (1989).

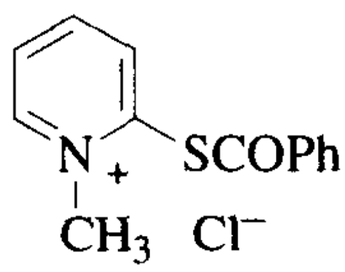
***N*-苯甲酰基苯丙酰胺衍生物**：$R_2NCOCH(NHCOC_6H_5)CH_2C_6H_5$

由氨基酸和酰基叠氮化物制备得到的该衍生物可通过胰凝乳蛋白酶选择性地去保护，产率 80%。[1]

1. R. W. Holley, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2552 (1955).

苯甲酰胺:$R_2NCOC_6H_5$(表 9)

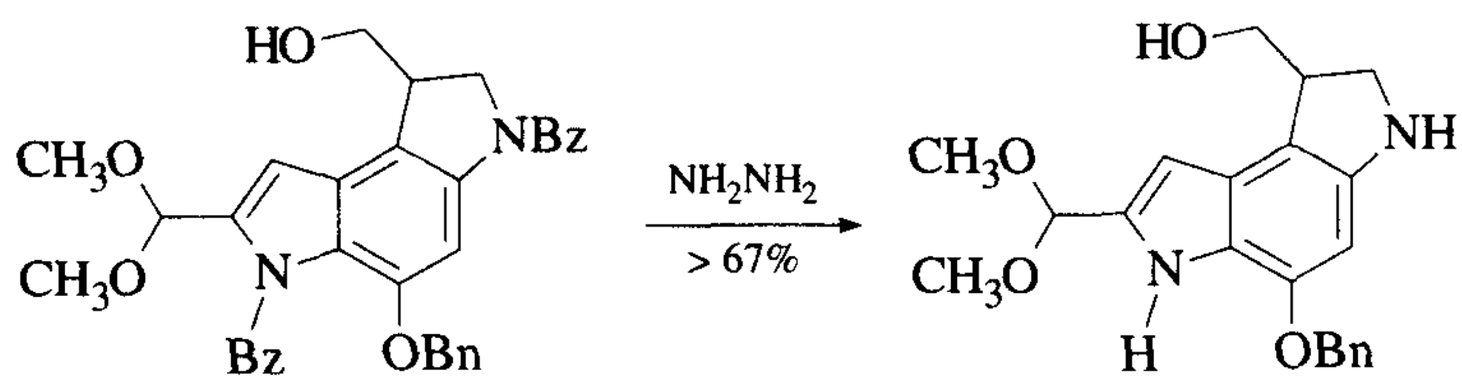
保护

1. PhCOCl,Pyr. 0℃,高产率。[1]
2. PhCOCN,CH_2Cl_2, −10℃,92% 产率。[2] 此试剂易于在醇的存在下将胺酰化。
3. PhCOCF(CF_3), $Me_2NCH_2CH_2NMe_2$(TMEDA), 25℃, 30 min, 高产率。[3]
4. 

aq. $NaHCO_3$或 NaOH, 产率尚可。[4]
5. $(PhCO)_2NOCH_3$, DMF, H_2O, 或二噁烷. 3 ~ 26h, 66% ~ 89%。[5] 此试剂选择性地酰化伯胺。

去保护

1. 6*N* HCl, 回流 48h 或 HBr, AcOH, 25℃, 72h, 80% 产率。[6]
2. (HF)*n*/Pyr, 25℃, 60min, 100% 产率。[7] 在肽的合成中,聚氢氟酸/吡啶可将大部分保护基团去保护。
3. 电解, −2.3V,$Me_4N^+X^-$,CH_3OH,70min,60% ~ 90% 产率。[8]
4. $(Me_2CHCH_2)_2AlH$, $PhCH_3$, −78℃,80% 产率。[9] 由于该底物上的 N-苯甲酰基不能由水解而去除,一种选择性差一些的还原去保护方法是用二异丁基氢化铝为试剂。
5. 肼, EtOH,85% 产率,[10] 注意苯胺和苯甲酰(基)吡咯的去保护远比典型的脂肪族苯甲酰胺的去保护容易。



1. E. White, *Org. Synth.*, *Collect Vol. V*, 336 (1973).
2. S.-I. Murahashi, T. Naota, and N. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 925 (1985).
3. N. Ishikawa and S. Shin-ya, *Chem. Lett.*, 673 (1976).
4. M. Yamada, Y. Watabe, T. Sakakibara, and R. Sudoh, *J. Chem. Soc.*, *Chem. Commun.*, 179 (1979).
5. Y. Kikugawa, K. Mitsui, T. Sakamoto, M. Kawase, and H. Tamiya, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 243 (1990).

6. D. Ben-Ishai, J. Altman, and N. Peled, *Tetrahedron*, **33**, 2715 (1977); P. Hughes and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **53**, 4793 (1988).
7. S. Matsuura, C.-H. Niu, and J. S. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 451 (1976).
8. L. Horner and H. Neumann, *Chem. Ber.*, **98**, 3462 (1965).
9. J. Gutzwiller and M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 204 (1970).
10. D. L. Boger and K. Machiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10056 (1992); D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, and T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 311 (1997).

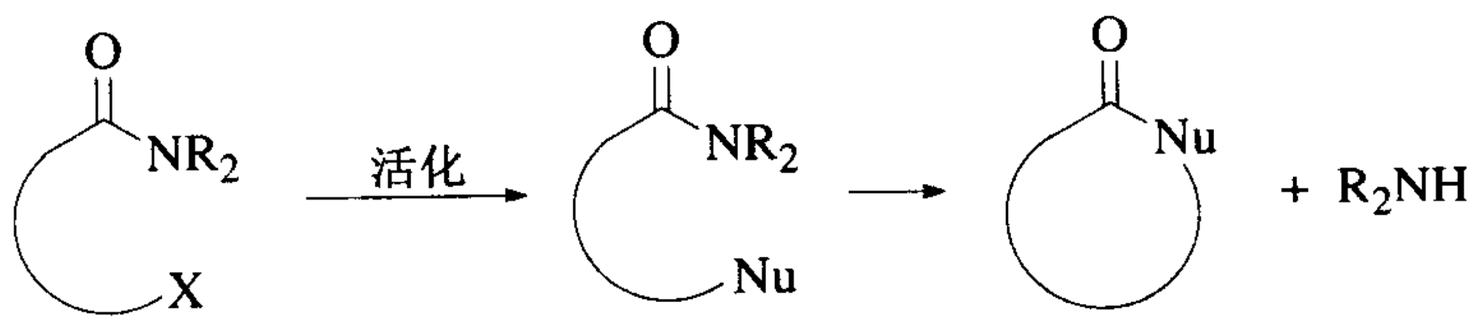
对苯基苯甲酰胺:$R_2NCOC_6H_4C_6H_5$

苯基苯甲酰胺是由相应的酰氯在三乙胺的存在下制得(86%的产率),它的去保护用的是3% Na(Hg)(甲醇,25℃,4h,81%产率)。[1] 大部分酰胺只和Na(Hg)缓慢反应,苯基苯甲酰胺通常是一种结晶化合物,这对它们的纯化有帮助。[2]

1. R. B. Woodward and 48 co-workers, *J. Am. chem. Soc.*, **103**, 3210(1981).
2. R. M. Scribner. *Tetrahedron Lett.*, 3853 (1976).

辅助去保护

一系列作为保护基团而制备的酰胺可由分子内的成环反应而去保护,成环之前经由还原硝基或其它化学方法先加以活化。这些基团未被发现有很大的用处,衡量这些酰胺的用处,最重要的考虑因素是:这些酰胺的性质将对去保护的速率有实质性的影响。一些核苷碱类的酰胺和许多的苯胺,碱性较典型的脂肪族伯胺与仲胺弱得多,它们的去保护速率却相对快许多。结构因素,如"三甲基锁"(trimethyl lock)效应,[1] 对去保护的效果有相当大的影响,辅助去保护的概念可由下图表示:



通过硝基的还原使酰胺去保护

在这一系列的化合物中,任何可还原硝基的试剂可引发酰胺的去保护。

1. 邻硝基苯乙酰胺[2]**(表 9)**

2. 邻硝基苯氧乙酰胺[3]**(表 9)**

3. 3-(邻硝基苯基)丙酰胺[4]

4. 2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺[2,5]**(表 9)**

5. 3-甲基-3-硝基丁酰胺[6]

6. 邻硝基肉桂酰胺[7]

7. 邻硝基苯甲酰胺[8]

8. 3-(4-叔丁基-2,6-二硝基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺[9]

通过生成醇使酰胺去保护

在这系列的酰胺中,通过水解或氨解简单的酯,硅基的去保护,*cis/trans* 异构化,或者醌还原为氢醌可释放出醇,这种醇可通过分子内对酰胺羰基的加成而引发去保护。

1. 邻-(苯甲酰氧甲基)苯甲酰胺(BMB)[10]通过酯水解去保护。

2. 2-(乙酰氧甲基)苯甲酰胺(AMB)[11,12]通过酯水解去保护。

3. 2-[(叔丁基二苯基硅氧基)甲基]苯甲酰胺(SiOMB)[13,14]通过硅基醚的断裂去保护。

4. 3-(2′,4′,5′-三甲基-3′,6′-二氧-1′,4′-环己二烯基)-3,3-二甲基丙酰胺。

用这个众所周知的酸来保护氨基的适用性在肽的合成中得到了检验,用连二亚硫酸钠还原醌可迅速引起"三甲基锁"效应——促进关环的同时释放出胺。[15,16]

5. 邻羟基-反-肉桂酰胺:去保护由 365nm 光解引发,同时引起顺式向反式的异构化作用。分子内酯化反应产生胺。[17]

通过其它化学反应使酰胺去保护

1. 2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺[18](表 9)通过还原去保护。

2. **4-氯丁酰胺**[19]（表9），通过由银离子引发的关环反应去保护。

3. **乙酰乙酰胺**[20]与肼反应的去保护。

4. **3-对羟基苯基丙酰胺**[21]（表9）通过 NBS 的氧化反应去保护

5. **（*N'*-二硫代苄氧羰基胺基）乙酰胺**[22]由 TFA 引发关环而去保护

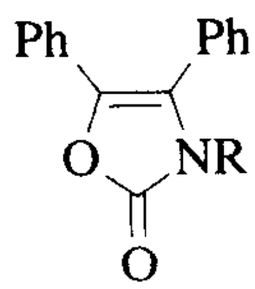
6. ***N*-乙酰基蛋氨酸衍生物**[23]（表9）用碘代乙酰胺对硫醚烷基化反应，然后关环而去保护。

1. B. Wang, M. G. Nicolaou, S. Liu, and R. T. Borchardt, *Biorg. Chem.*, **24**, 39 (1996).
2. F. Cuiban, *Rev. Roum. Chim.*, **18**, 449 (1973).
3. R. W. Holley and A. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3069 (1952).
4. I. D. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, 555 (1979).
5. C. A. Panetta, *J. Org. Chem.*, **34**, 2773 (1969).
6. T.-L. Ho, *Synth. Commun.*, **10**, 469 (1980).
7. G. Just and G. Rosebery, *Synth. Commun.*, **3**, 447 (1973).
8. A. K. Koul, J. M. Bachhawat, B. Rashad, N. S. Ramegowda, A. K. Mathur, and N. K. Mathur, *Tetrahedron*, **29**, 625 (1973).
9. F. Johnson, I. Habus, R. G. Gentles, S. Shibutani, H.-C. Lee, C. R. Iden, and R. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4923 (1992).
10. B. F. Cain, *J. Org. Chem.*, **41**, 2029 (1976).
11. W. H. A. Kuijpers, J. Huskens, and C. A. A. van Boeckel, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6729 (1990).
12. W. H. A. Kuijpers, E. Kuyl-Yeheskiely, J. H. van Boom, and C. A. A. van Boeckel, *Nucleic Acids Res.*, **21**, 3493 (1993).
13. C. M. Dreef-Tromp, E. M. A. Van Dam, H. Van den Elst, J. E. Van den Boogaart, G. A. Van der Marel, and J. H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **110**, 378 (1991).
14. C. M. Dreef-Tromp, E. M. A. Van Dam, H. Van den Elst, G. A. Van der Marel, and J. H. Van Boom, *Nucleic Acids Res.*, **18**, 6491 (1990).
15. L. A. Carpino and F. Nowshad, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7009 (1993).
16. B. Wang, S. Liu, and R.T. Borchardt, *J. Org. Chem.*, **60**, 539 (1995).
17. B. Wang and A. Zheng, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 715 (1997).
18. C. A. Panetta and A.-U. Rahman, *J. Org. Chem.*, **36**, 2250 (1971).
19. H. Peter, M. Brugger, J. Schreiber, and A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 577 (1963).
20. C. Di Bello, F. Filira, V. Giormani, and F. D'Angeli, *J. Chem. Soc. C*, 350 (1969).
21. G. L. Schmir and L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 723 (1961); L. Farber and L. A. Cohen, *Biochemistry*, **5**, 1027 (1966).

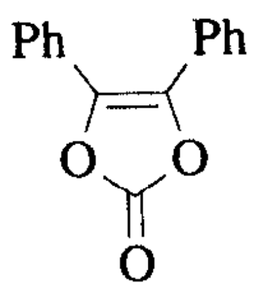
22. F. E. Roberts, *Tetrahedron Lett.*, 325 (1979).
23. W. B. Lawson, E. Gross, C. M. Foltz, and B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1715 (1962).

现在人们已发现了许多可同时保护一个伯胺上的两个 N－H 键的保护基团。当氮上有不允许存在的酸性氢时，这种保护基被证实是十分有用的。

4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮(表 8)：



保护[1]

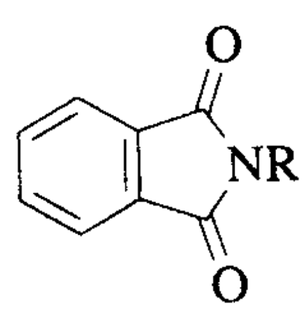
1.  DMF，0.5h；CF_3CO_2H，67% ~80% 产率。

去保护

1. H_2，Pd/C，aq，HCl，25℃，12h，定量。[1,2]
2. Na/NH_3，75% ~85% 的产率。[1]
3. *m*-$ClC_6H_4CO_3H$，然后水解，70% 产率。[1]
4. O_2，光分解，－30℃，然后 Zn，AcOH，定量。[3]

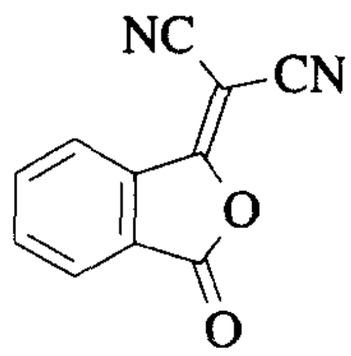
环状酰亚胺衍生物

***N*-邻苯二甲酰亚胺(表 9)：**



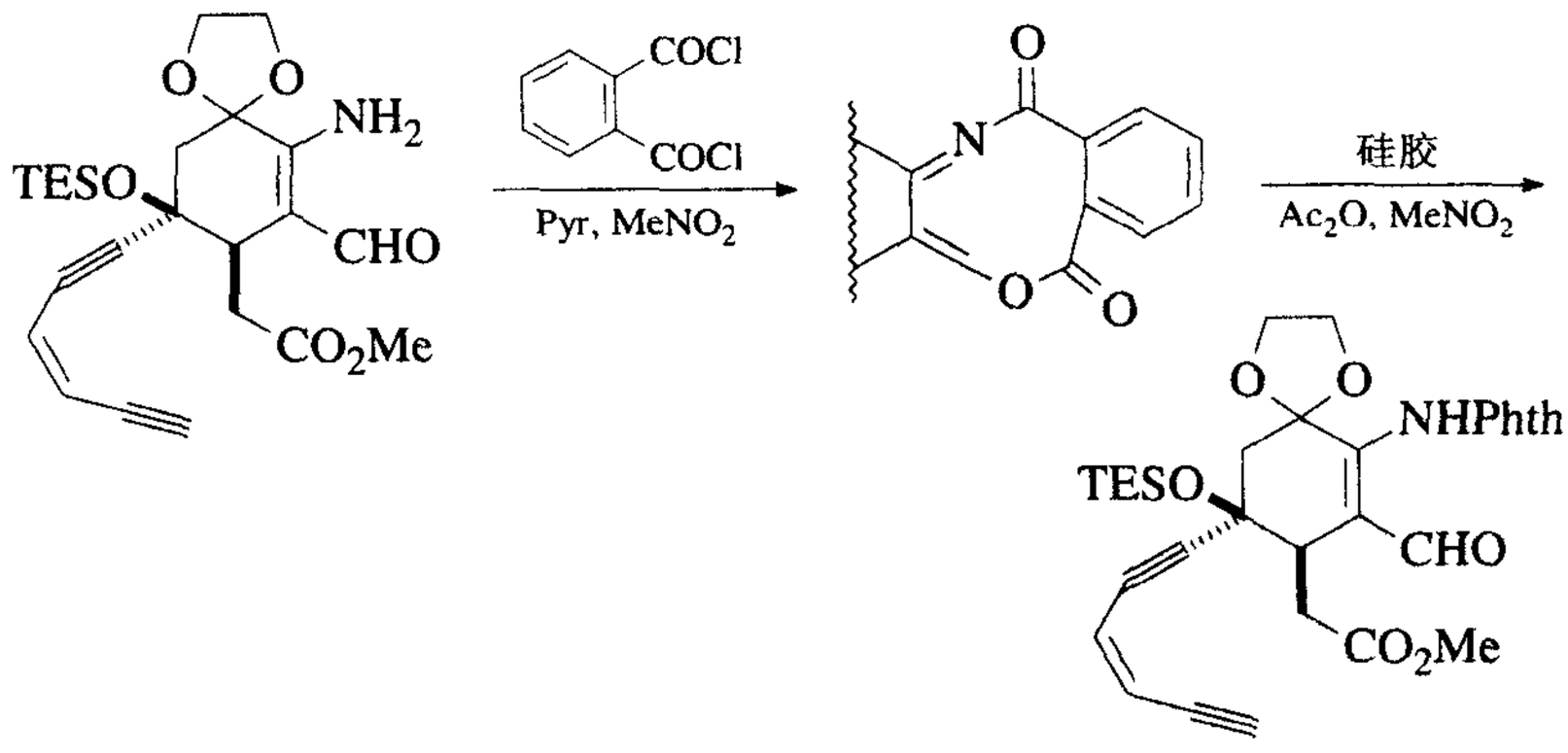
保护

1. 邻苯二甲酸酐，$CHCl_3$，70℃，4h，85% ~93% 的产率。[4]
2. 邻苯二甲酸酐，$TaCl_5/SiO_2$，5min，88% ~92% 的产率。[5]
3. 邻苯二甲酸酐，HMDS，rt，1h，然后与 $ZnBr_2$ 回流 1h，94% 的产率。[6]
4. *o*-$(CH_3OOC)C_6H_4COCl$，Et_3N，THF，0℃，2h，90% ~95% 的产率。[7]
5. 邻苯二甲酰亚胺-NCO_2Et，Na_2CO_3 水溶液，25℃，10 ~ 15min，85% ~95% 的产率。[8] 这个试剂可在仲胺也存在的情况下选择性地保护伯胺。[9]

6. 

65% ~91% 的产率。[10]

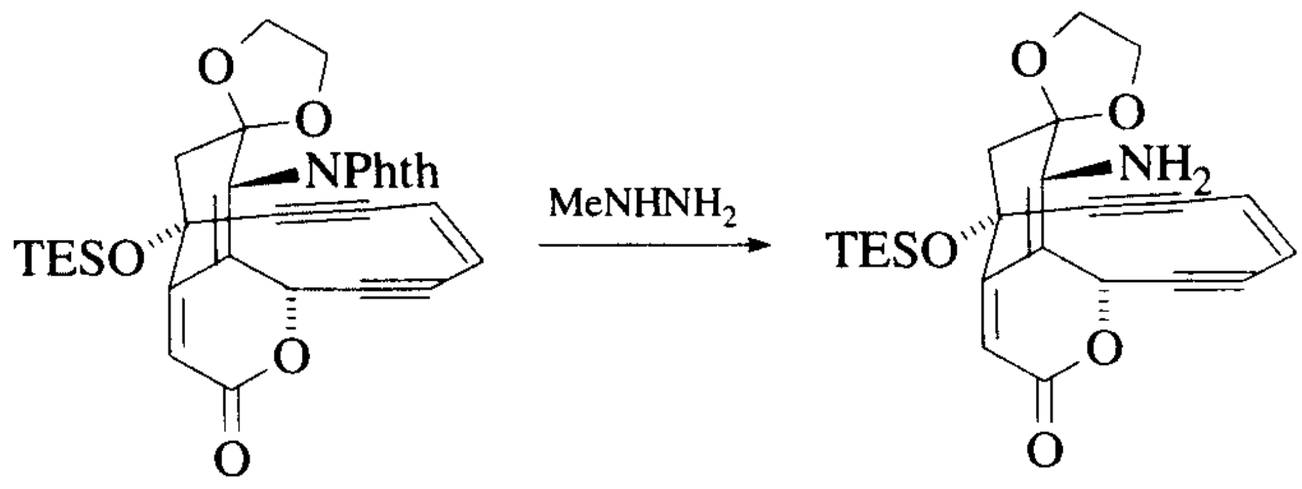
7.



Ref. 11

去保护

1. 肼,EtOH,25℃,12h;H_3O^+,76% 的产率。[4,12]
2. $PhNHNH_2$, *n*-Bu_3N, 回流,2h,83% 的产率。[13]
3. $Na_2S \cdot H_2O$,THF,68% ~90% 的产率;DCC(-H_2O),67% ~97% 的产率;肼;稀 HCl,55% ~95% 的产率。[14] 这个方法用于 N-邻苯二(甲)酰亚氨基青霉素的去保护;肼进攻邻苯二甲酰亚胺的中间体而非氮杂环丁二酮环。
4. $NaBH_4$, 2-丙醇, H_2O(6:1);AcOH, pH 5, 80℃, 5 ~8h。[15,16] 据报导,在肼效果差的情况下,这个方法十分有效。
5. $MeNH_2$, EtOH, rt, 5min, 然后加热, 2.5h, 89% 的产率。[17] 丁胺也可使用。[18]
6. (a) 碱,H_2O,CH_3CN;(b) 0.2 pH 8 缓冲液,邻苯二酰基酰胺酶。[19]
7. $Me_2NCH_2CH_2CH_2NH_2$, MeOH, TEA, 5℃, 24h, 60% 的产率。[20]
8. $HONH_2$, MeONa, MeOH, >72% 的产率。[21]
9. 肼的乙酸酯, MeOH, 回流, >82% 的产率。[22]
10. $MeNHNH_2$。这个试剂可用于阻止由于炔基还原而引起的二酰亚胺的生成。[23]



11. 邻苯二(甲)酰亚氨基易受碱试剂影响,因此有时需要保护。这可用与四氢吡咯反应开环而实现(>90%),用 HF,B(OH)$_3$,THF,H_2O 处理再可关环,73% ~99% 的产率。[24]
12. MsOH,HCO_3H.[25]
13. 乙二胺,丁醇,90℃,60% ~70% 的产率。[26] 这些条件适用于用丁胺加热无法完全转化的情况下。
14. Diaion WA-20, EtOH, H_2O, 80℃ ~90℃, 1 h, 87% ~92% 的产率。[27]

N-四氯邻苯二甲酰亚胺(TCP)

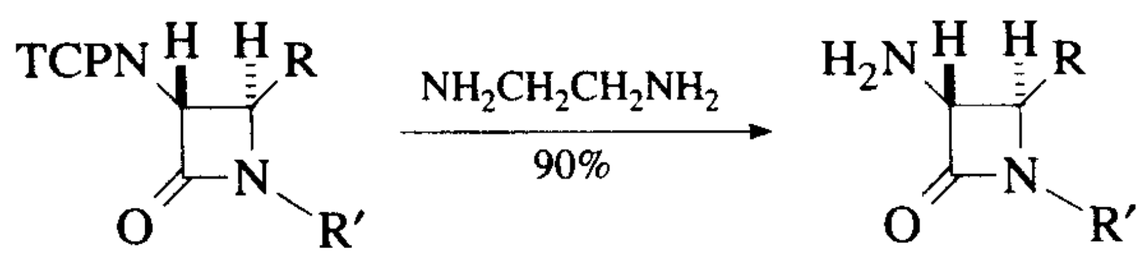
在复杂氨基糖的合成中,[28] 这个基团可改进去保护反应的质量和反应的剧烈程度。二氯邻苯二甲酰亚胺化合物在文献中也被提到过,但对它们的优点与不足却几乎不知。[29]

保护

1. 四氯苯邻二甲酸酐, 微波, 90% 的产率。[30]
2. 四氯苯邻二甲酸酐,TEA;Ac_2O, Pyr。[31]

去保护

1. 乙二胺,CH_3CN,THF,EtOH,60℃,[30,32] 邻苯酰亚胺类化合物和 *O*-乙酸酯用此试剂无法去保护。[33]

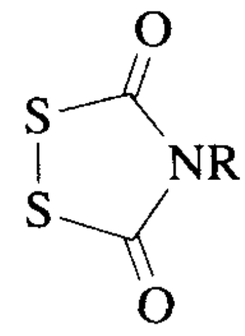


2. 聚合物-NH(CH_2)$_x$$NH_2$,($x$ =2,4,6),BuOH,85℃,,92% ~96% 的产率,聚合物支撑的胺有助于用 TCP 作 -NH 的保护基的低聚糖的最终纯化。[34]
3. (a)$NaBH_4$(b)AcOH, >60% ~80% 的产率。[35,36]

4-硝基-*N*-邻苯二甲酰亚胺

4-硝基-*N*-邻苯酰亚胺的制备是由胺与酸酐加热至130℃反应30分钟而得，它可由 $MeNHCH_2CH_2NH_3$ 去保护(71% ~92%的产率)，这些去保护条件与头孢霉素的去保护条件并立，在 -50℃反应30分钟邻苯酰亚胺的去保护率为92%。[37]

N-连二硫代琥珀酰亚胺(Dts-NR)(表9)：



保护

1. $EtOCS_2CH_2CO_2H$ 或 $EtOCS_2CSOEt$；ClSCOCl，0℃ ~45℃，70% ~90%的产率。[38-40]
2. PEG(2000) - $OCS_2CH_2CONH_2$；TMSNH(CO)NHTMS；ClCOSCl。[38]

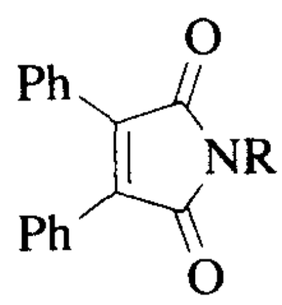
去保护

Dts基团常用硫醇和碱来去保护。例如，$HOCH_2CH_2SH$，Et_3N，25℃，5分钟，$HSCH_2C(O)NHMe$，Pyr，5分钟。[41] 二硫苏糖醇(DIPEA，CH_2Cl_2，87% ~98%的产率)看来是最少麻烦的Dts去保护方法。[40b] 在叠氮化物的存在下，Dts基团可被 $NaBH_4$[42] 或 $HSCH_2CH_2CH_2SH$(DIPEA，CH_2Cl_2，94%的产率)除去。[43] 在极基敏感的五氟苯酯的存在下，用Zn(AcOH，Ac_2O，THF，80% ~87%的产率)，[40a] 可将Dts断裂下来。

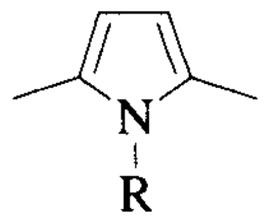
Dts基对叔丁基氨基甲酸盐的酸性去保护(12*N* HCl，AcOH回流；HBr，AcOH)、温和的碱($NaHCO_3$)和氨基甲酸邻硝基苯酯光解反应是稳定的，它可用于"正交组合下"肽的保护。[41]

Merrifield将一个"正交组合"定义为一系列完全独立的保护基团的组合，其中任何一个种类的保护基团可在任何次序和在任何其它种类的保护基存在下去保护。

N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺：



二苯基顺丁烯二酰亚胺是从酸酐制备而来的，35% ~87%的产率。由肼解作用去保护，65% ~75%的产率，它对酸(HBr，AcOH，48h)和氰化汞稳定，在色谱中它易显色和易被定位，已被制备用于甾族胺和氨基糖类的保护。[41]

N-2,5-二甲基吡咯： 

保护

1. $CH_3C(O)CH_2CH_2C(O)CH_3$，AcOH，88%的产率。[44,45]

去保护

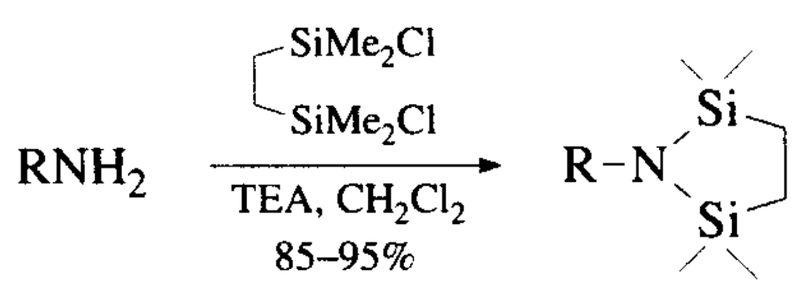
1. H_2NOH，HCl，H_2O，73%的产率。[44,46]
2. 臭氧，−78℃，MeOH；NaBH；HCl，MeOH，H_2O。[47,48]

N-2,5-双(三异丙基甲硅氧基)吡咯(BIPSOP)

这些衍生物是从琥珀亚胺的硅基化作用制备而得(TIPSOTf，TEA，CH_2Cl_2，0℃～rt，68%～87%的产率)。去保护作用是通过硅基的水解和随后的琥珀酰亚胺的肼解作用而得(EtOH，H_2O，回流，72%的产率)。[49] 琥珀酰亚胺是由加热胺与琥珀酸酐，然后用 AcCl 或 Ac_2O/NaOAc 关环而制备得到。它们也可由琥珀酸酐与胺和 HMDS 反应，然后用 $ZnBr_2$ 关环(回流 1h)制备而得。[6]

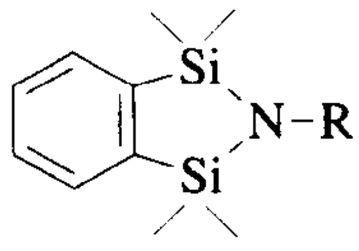
N-1,1,4,4-四甲基二甲硅基氮杂环戊烷加合物(STABSE)

保护/去保护[50～53]

1. 

2. $Me_2NSi(Me)_2CH_2CH_2Si(Me)_2NMe_2$，$ZnI_2$，140℃，8h，72%的产率。[54] 这个胺的加合物对下列试剂是稳定的：*n*-BuLi(THF，−25℃)，*s*-BuLi(Et_2O，−25℃)；二异丙基氨基锂；饱和的氯化铵溶液；H_2O；MeOH；2*N* $NaHCO_3$；吡啶的重铬酸盐，CH_2Cl_2；KF·$2H_2O$，THF，H_2O；饱和磷酸二氢钠溶液，它的衍生物对强的酸或碱；氯化铬酸吡啶盐；CH_2Cl_2；或 $NaBH_4$，EtOH 是不稳定的。

1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅杂异吲哚啉(BSB)



保护

1. 1,2-双二甲基硅基苯,$Rh(Ph_3P)_3Cl$,甲苯,120℃,71% ~92%的产率。[55]
2. 1,2-双二甲基硅基苯,CsF,HMPA,71% ~92%的产率。[55]
3. 1,2-双二甲基硅基苯,$PdCl_2$,甲苯,rt,69% ~87%的产率。[56]
4. 1,2-双(二乙基硅基)苯,$PdCl_2$ 或 CsF,DMPU,50% ~86%的产率。
   这个四乙基类似物(TEDI)被发现对酸的稳定性胜于四甲基衍生物,将 BnNBSB 和 BnNTEDI 在 pH 为2.5 时置于磷酸盐的缓冲酸中,裂解(去保护)半衰期分别对 BSB 衍生物为 <0.4min,TEDI 类似物为 ~30min。TEDI 基团也可用二溴化物和 TEA 反应来引入。[57]
5. 二氟化类似物被发现对酸的稳定性略胜于 BSB 衍生物,但是大体上二氟化物对 BSB 没有很大的优势。

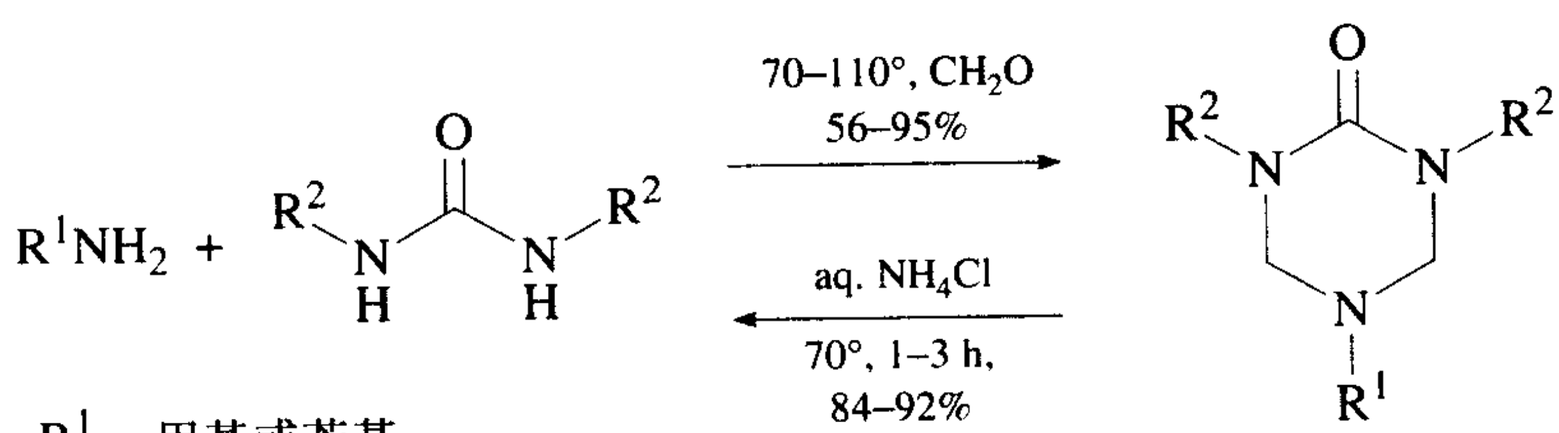
去保护

1. 简单的酸解可导致去保护,BSB 基团对碱(KOH,MeOH)是应该稳定的。[58]

N-5-取代-1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮和

N-5-取代-1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环戊烷-2-酮

保护



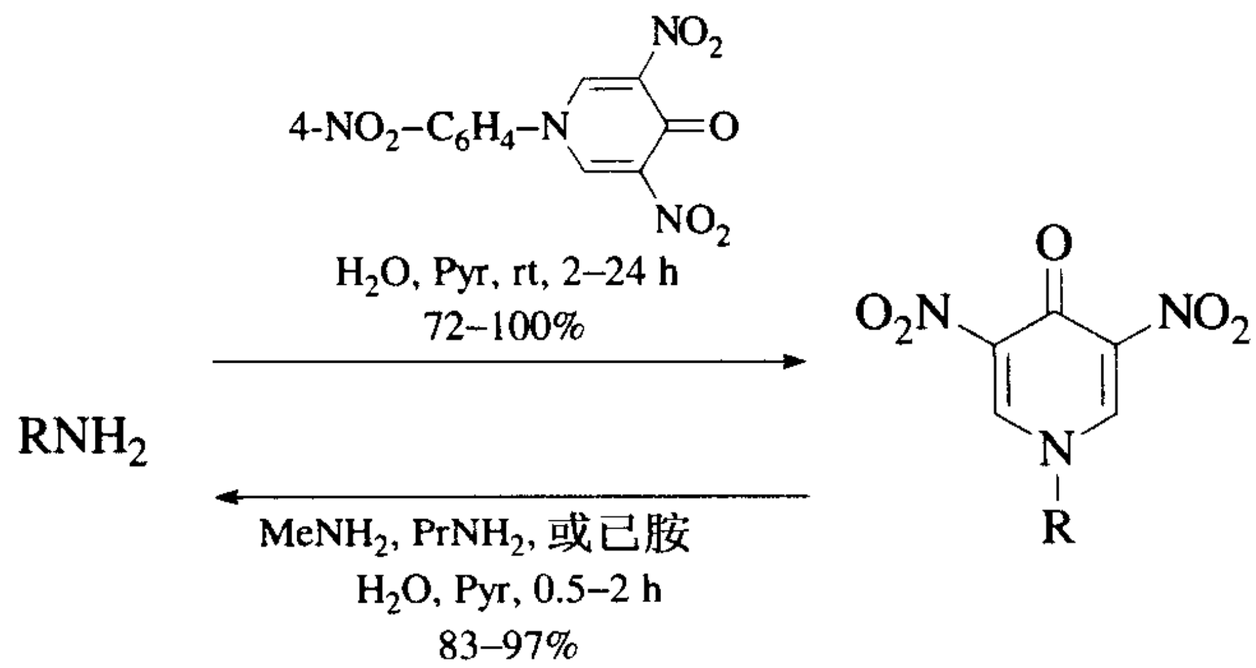
去保护

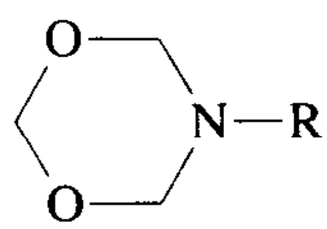
1. NH_4Cl 水溶液,70℃,1h ~3h,84% ~92%的产率。[59]
2. $HN(CH_2CH_2OH)_2$。[60]
3. 1*N* HCl,30℃,>84%的产率。[61]

三嗪酮对 $LiAlH_4$;PtO_2/H_2,EtOH,48h;Pd 黑/H_2,THF,1h,n-BuLi,THF,-40℃,30min;PhMgBr,THF,-78℃,30min;Witting 试剂;DIBAL,THF,rt,3h;$LiBH_4$,THF,40℃;酰化;硅甲基化;和无水的酸($TiCl_4$,CH_2Cl_2,-78℃,30min;TsOH,甲苯,12h;纯 CF_3CO_2H,15min)是稳定的,三嗪酮长时间(48h)置于 CF_3COOH 中可导致去保护。[62]

1-取代-3,5-二硝基-4-吡啶酮

保护/去保护[63]



1,3,5-二氧氮杂环己烷： 

头孢伯胺与20摩尔量的37%的甲醛反应以75%的产率生成1,3,5-二氧氮杂环已烷。1,3,5-二氧氮杂环已烷足够稳定以致于可形成Witting试剂；也可与甲醛发生成烯反应。用6 *N* HCl在CH_2Cl_2中处理1,3,5-二氧氮杂环已烷可以极好的产率放出胺。[64]

1. J. C. Sheehan and F. S. Guziec, *J. Org. Chem.*, **38**, 3034 (1973).
2. S. V. Pansare and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **52**, 4804 (1987); U. Sreenivasan, R. K. Mishra, and R. L. Johnson, *J. Med. Chem.*, **36**, 256 (1993).
3. F. S. Guziec, Jr., and E. T. Tewes, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1807 (1980).
4. T. Sasaki, K. Minamoto, and H. Itoh, *J. Org. Chem.*, **43**, 2320 (1978).
5. S. Chandrasekhar, M. Takhi, and G. Uma, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8089 (1997).
6. P. Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru, and Y. Ueno, *J. Org. Chem.*, **62**, 2652 (1997).
7. D. A. Hoogwater, D. N. Reinhoudt, T. S. Lie, J. J. Gunneweg, and H. C. Beyerman, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **92**, 819 (1973).
8. G. H. L. Nefkins, G. I. Tesser, and R. J. F. Nivard, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **79**, 688 (1960); C. R. McArthur, P. M. Worster, and A. U. Okon, *Synth. Commum.*, **13**, 311 (1983).

9. G. Sosnovsky and J. Lukszo, *Z. Naturforsch. B*, **41B**, 122 (1986).
10. J. A. Moore and J.-H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3449 (1991).
11. K. C. Nicolaou, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1377 (1993).
12. For a mechanistic study of this reaction, see M. N. Khan, *J. Org. Chem.*, **60**, 4536 (1995).
13. I. Schumann and R. A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 2235 (1952).
14. S. Kukolja and S. R. Lammert, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5582 (1975).
15. F. Dasgupta and P. J. Garegg, *J. Carbohydr. Chem.*, **7**, 701 (1988).
16. J. O. Osby, M. G. Martin, and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2093 (1984).
17. M. S. Motawia, J. Wengel, A. E. S. Abdel-Megid, and E. B. Pedersen, *Synthesis*, 384 (1989).
18. P. L. Durette, E. P. Meitzner, and T. Y. Shen, *Tetrahedron Lett.*, 4013 (1979).
19. C. A. Costello, A. J. Kreuzman, and M. J. Zmijewski, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7469 (1996).
20. T. Kamiya, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, and T. Oku, *Tetrahedron*, **35**, 323 (1979).
21. D. R. Mootoo and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2363 (1989).
22. H. H. Lee, D. A. Schwartz, J. F Harris, J. P. Carver, and J. J. Krepinsky, *Can. J. Chem.*, **64**, 1912 (1986).
23. A. L. Smith, C.-K. Hwang, E. Pitsinos, G. R. Scarlato, and K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3134 (1992).
24. B. Astleford and L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3301 (1991).
25. S. Kotha, D. Anglos, and A. Kuki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1569 (1992).
26. O. Kanie, S. C. Crawley, M. M. Palcic, and O. Hindsgaul, *Carbohydr. Res.*, **243**, 139 (1993).
27. M.Kuriyama, Y. Inoue, and K. Kitagawa, *Synthesis*, 735 (1990).
28. For a review of the use of TCP in amino sugar synthesis, see J. Debenham, R. Rodebaugh and B. Fraser-Reid, *Liebigs Ann./Recl.*, 791 (1997).
29. H. Shimizu, Y. Ito, Y. Matsuzaki, H. Iijima, and T. Ogawa, *Biosci., Biotech., Biochem.*, **60**, 73 (1996).
30. A. K. Bose, M. Jayaraman, A. Okawa, S. S. Bari, E. W. Robb, and M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6989 (1996).
31. J. S. Debenham, S. D. Debenham, and B. Fraser-Reid, *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 1909 (1996).
32. J. S. Debenham, R. Rodebaugh, and B. Frasier-Reid, *J. Org. Chem.*, **61**, 6478 (1996).
33. J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, and B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3302 (1995).
34. P. Stangier and O. Hindsgaul, *Synlett*, 179 (1996).
35. B. A. Roe, C. G. Boojamra, J. L. Griggs, and C. R. Bertozzi, *J. Org. Chem.*, **61**, 6442 (1996).
36. J. C. Castro-Palomino and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5343 (1995).
37. H. Tsubouchi, K. Tsuji, and H. Ishikawa, *Synlett*, 63 (1994).
38. S. Zalipsky, F. Albericio, U. Slomczynska, and G. Barany, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **30**, 748 (1987).

39. U. Zehavi, *J. Org. Chem.*, **42**, 2819 (1977).
40. For an application in glucosamine chemistry, see (a) K. J. Jensen, P. R. Hansen, D. Venugopal, and G. Barany, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3148 (1996); (b) E. Meinjohanns, M. Meldal, H. Paulsen, and K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 405 (1995).
41. G. Barany and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7363 (1977); *idem*, **102**, 3084 (1980).
42. I. Christiansen-Brams, M. Meldal, and K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1461 (1993).
43. E. Meinjohanns, M. Meldal, T. Jensen, O. Werdelin, L. Galli-Stampino, S. Mouritsen, and K. Bock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 871 (1997).
44. S. P. Bruekelman, S. E. Leach, G. D. Meakins, and M. D. Tirel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2801 (1984).
45. J. E. Macor, B. L. Chenard, and R. J. Post, *J. Org. Chem.*, **59**, 7496 (1994).
46. S. P. Breukelman, G. D. Meakins, and M. D. Tirel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 800 (1982).
47. C. Kashima, T. Maruyama, Y. Fujioka, and K. Harada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1041 (1989).
48. A. P. Davis and T. J. Egan, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 8125 (1992).
49. S. F. Martin and C. Limberakis, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2617 (1997).
50. S. Djuric, J. Venit, and P. Magnus, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1787 (1981).
51. T. Högberg, P. Ström, and U. H. Lindberg, *Acta Chem. Scand., Ser. B.*, **B39**, 414 (1985).
52. T. L. Guggenheim, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1253 (1984).
53. M. J. Sofia, P. K. Chakravarty, and J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **48**, 3318 (1983).
54. K. Deshayes, R. D. Broene, I. Chao, C. B. Knobler, and F. Diederich, *J. Org. Chem.*, **56**, 6787 (1991).
55. R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, and B. J. Dorgan, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6721 (1990). *idem*, *Tetrahedron*, **49**, 9855 (1993).
56. R. P. Boner-Law, A. P. Davis, B. J. Dorgan, M. T. Reetz, and A. Wehrsig, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6725 (1990).
57. A. P. Davis and P. J. Gallagher, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3269 (1995).
58. F. Cavelier-Frontin, R. Jacquier, J. Paladino, and J. Verducci, *Tetrahedron*, **47**, 9807 (1991).
59. S. Knapp, J. J. Hale, M. Bastos, and F. S. Gibson, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2109 (1990).
60. S. Knapp and J. J. Hale, *J. Org. Chem.*, **58**, 2650 (1993).
61. S. R. Angle, J. M. Fevig, S. D. Knight, R. W. Marguis, Jr., and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3966 (1993).
62. S. Knapp, J. J. Hale, M. Bastos, A. Molina, and K. Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **57**, 6239 (1992).
63. E. Matsumura, H. Kobayashi, T. Nishikawa, M. Ariga, Y. Tohda, and T. Kawashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1961 (1984); E. Matsumura, M. Ariga, Y. Tohda, and T. Kawashima, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 757 (1981).
64. Y. Katsura and M. Aratani, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9601 (1994).

特殊的 - NH 保护基

N-烷基和 *N*-芳基胺

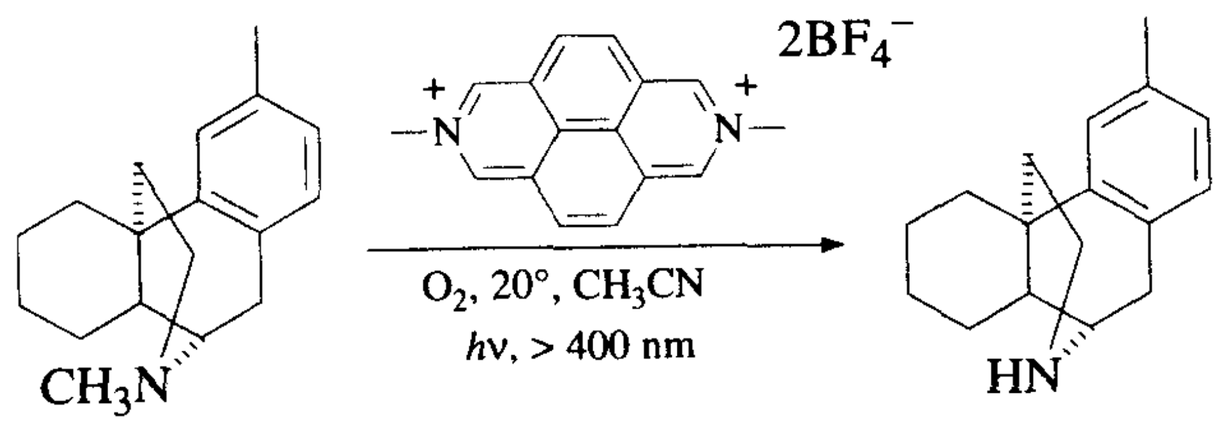
N-甲基胺:CH_3NR_2

保护

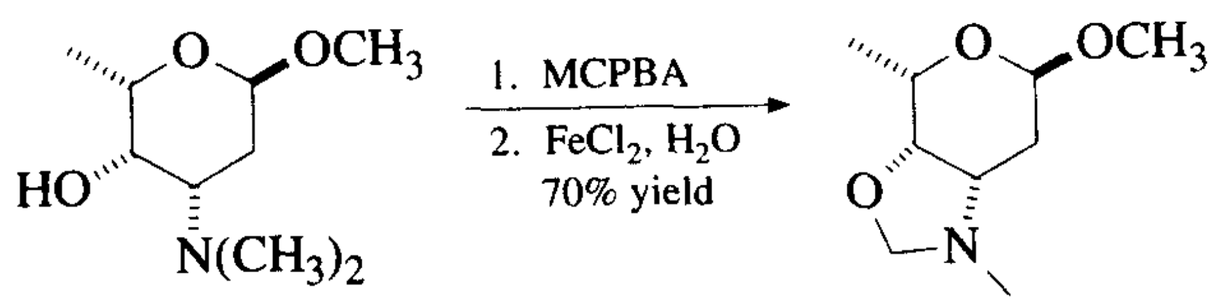
1. 甲基胺通常通过将胺和甲基化试剂如 MeI 或硫酸二甲酯反应而得到。
2. 从胺和 $TMSCHN_2$(HBF_4,CH_2Cl_2,H_2O)来制备的方法也曾被探索过。
3. 对于芳伯胺:碳酸二甲酯,Y-分子筛,130℃ ~ 150℃,72% ~93% 产率。[1]
4. HCHO,HCO_2H,5℃随后回流,12h,91% 产率。[2,3]

去保护

1. 甲基胺的去保护可由在电子受体如 9,10-二氰基蒽的存在下通过光化学反应而实现。[4]



2. 用可见光,DAP^{+2},TMSCN 光解。光化学反应产生的亚胺离子,用氰化物捕获。[5]
3. $CH_2=CHOCOCl$,K_2CO_3,CH_2Cl_2。[6] 叔胺的 *N*-甲基基团转变为易于水解的氨基甲酸乙烯基酯。
4. I_2,CaO,THF,MeOH。二甲苯胺转变为单甲基胺。[7]
5. CS_2,MeI,THF,6H,30℃,97% 产率。*N*-甲基哌啶转变为二硫代氨基甲酸酯。[8]
6.



Ref. 9

7. *t*-BuOOH, $RuCl_2(Ph_3P)_2$, 苯, rt, 3h, 83% 产率。甲基基团转变为 *t*-$BuOOCH_2NR_2$,随后水解,释放出仲胺。[10] 胺的氧化曾有综述报导。[11]

8. PhSeH,160℃,5 天,68% 产率。[12]
9. $RuCl_3$,H_2O_2,MeOH,55% ~80% 产率。[13] 这些条件能将甲基转变为可通过水解而除去的 MOM 基团。

1. M. Selva, A. Bomben, and P. Tundo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1041 (1997).
2. G. Chelucci, M. Falorni, and G. Giacomelli, *Synthesis*, 1121 (1990).
3. For a review of the Leukart reaction, see M. L. Moore, *Org. React.*, **5**, 301 (1949).
4. J. Santamaria, R. Ouchabane, and J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2927 (1989).
5. J. Santamaria, M. T. Kaddachi, and J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4735 (1990).
6. J. R. Ferguson, K. W. Lumbard, F. Scheinmann, A. V. Stachulski, P. Stjernlöf, and S. Sundell, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8867 (1995); R. A. Olofson, R. C. Schnur, L. Bunes, and J. P. Pepe, *ibid.*, 1567 (1977).
7. K. Acosta, J. W. Cessac, P. N. Rao, and H. K. Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985 (1994).
8. M. D. Pujol and G. Guillaumet, *Synth. Commun.*, **22**, 1231 (1992)
9. J. P. Gesson, J. C. Jacquesy, and M. Mondon, *Synlett*, 669 (1990).
10. S.-I. Murahashi, T. Naota, and K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8256 (1988).
11. S.-I. Murahashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2443 (1995).
12. R. P. Polniaszek and L. W. Dillard, *J. Org. Chem.*, **57**, 4103 (1992).
13. S.-I. Murahashi, T. Naota, N. Miyaguchi, and T. Nakato, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6991 (1992).

N-叔丁基胺:$(CH_3)_3CNR_2$

叔丁基可以通过在酸中延长加热时间(H_3O^+,回流,3 ~5 天)的方法从环丙基胺上去掉。[1]

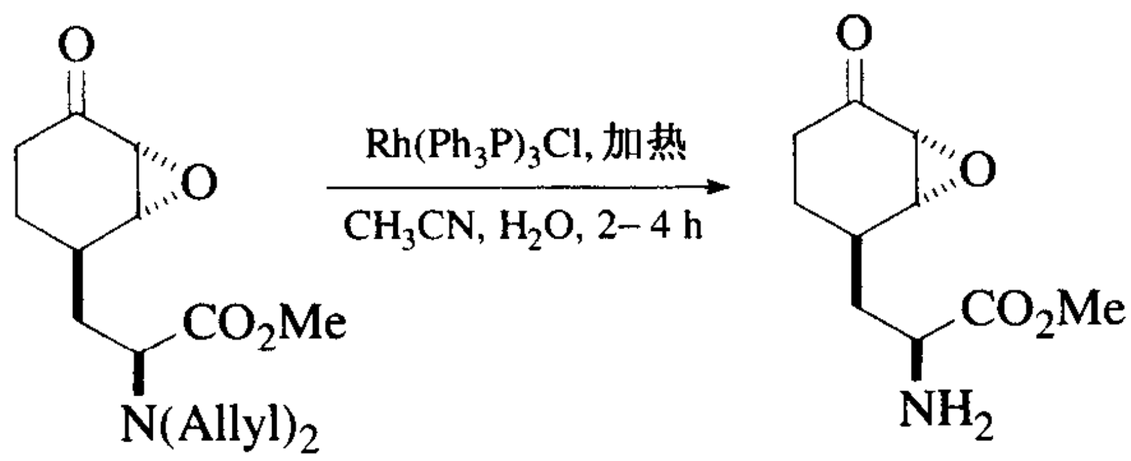
N-烯丙基胺:$CH_2=CHCH_2NR_2$(表 10)

保护

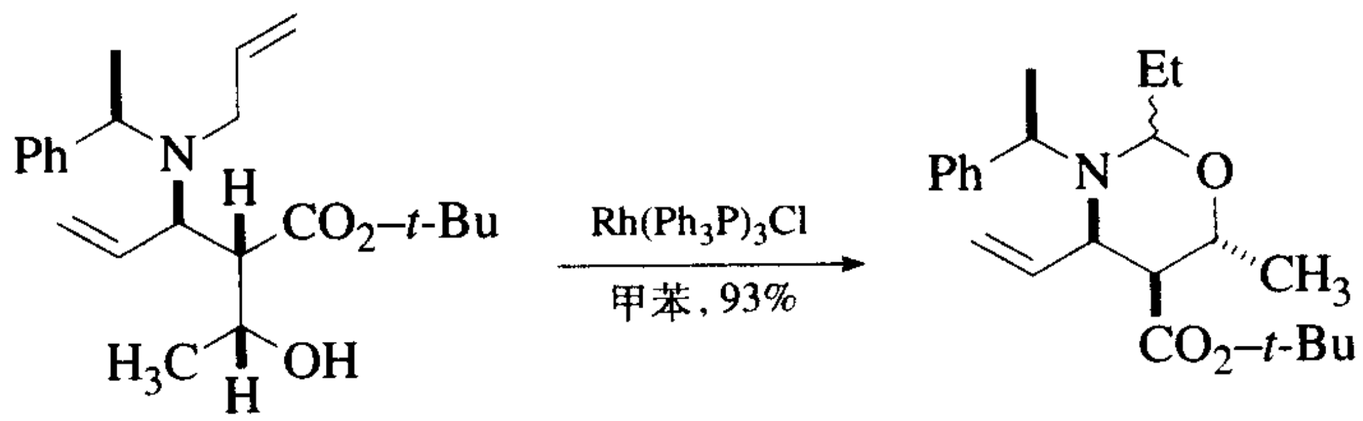
1. 烯丙基氯,Cu(O),$Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$,Et_2O,97% 产率。[1]
2. 乙酸烯丙酯,$Pd(Ph_3P)_4$,二异丙胺。[2]
3. $Ni(cod)_2$,$Bu_4N^+PF_6^-$,dppb,THF,50℃。[3]
4. 烯丙基溴,K_2CO_3,THF,加热,75% 产率。[4] 这是一个被广泛用于制备烯丙基胺的相当通用的方法。

去保护

1. 异构化为烯胺(*t*-BuOK,DMSO),随后水解。[5]
2. 钌催化的异构化反应。[6] Ru(cod)(cot)被用于将烯丙基胺转变为烯胺。[7]



在附近有羟基存在时，形成胺基缩醛。[8]



Ref. 8

使用 $Pd(Ph_3P)_4$ 和 *N*,*N*-二甲基巴比妥酸以 98% 产率去烯丙基。

3. $Pd(Ph_3P)_4$ 和 *N*,*N*-二甲基巴比妥酸，30℃，1.5 ~ 3h，91% ~ 100% 产率。[2]
4. Pd/C，MsOH，H_2O，82% 产率。[9] 在某些杂环体系中这个方法失败了，但用 $BF_3 \cdot Et_2O$ 代替 MsOH 则十分成功。[10]
5. $Pd(Ph_3P)_4$，RSO_2Na，CH_2Cl_2 或 THF-MeOH，70% ~ 99% 产率。这些条件显示出比使用 2-乙基己酸钠更为出众。甲基烯丙基，巴豆基，烯丙基和肉桂基的醚，苄氧基和烯丙基酯都可以用这个方法有效地去保护。[11]
6. Cp_2Zr，然后加水，66% 产率。[12] *O*-烯丙基醚以更快的速度去保护；THP，丙酮化合物，苄基醚和苯甲酸酯都是稳定的。
7. Pd(dba)DPPB，2-硫代苯甲酸，THF，70% ~ 100% 产率。[13] 三级烯丙基胺在 20℃有效地去保护，但二级烯丙基胺需要加热至 60℃才能去保护。所以，可以通过在 20℃进行去保护使二烯丙基胺去掉一个烯丙基。[14]
8. $CH_3CHCl(OCOCl)$，然后用 MeOH 醇解，74% 产率。[15]

1. J. B. Baruah and A. G. Samuelson, *Tetrahedron*, **47**, 9449 (1991).
2. F. Garro-Helion, A. Merzouk, and F. Guibé, *J. Org. Chem.*, **58**, 6109 (1993).
3. H. Bricout, J.-F. Carpentier, and A. Mortreux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1863 (1995).
4. G. A. Molander and P. J. Nichols, *J. Org. Chem.*, **61**, 6040 (1996).

5. R. Gigg and R. Conant, *J. Carbohydr. Chem.*, **1**, 331 (1983).
6. B. C. Laguzza and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1483 (1981).
7. T. Mitsudo, S.-W. Zhang, N. Satake, T. Kondo, and Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5533 (1992).
8. S. G. Davies and D. R. Fenwick, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 565 (1997).
9. Q. Liu, A. P. Marchington, N. Boden, and C. M. Rayner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 511 (1997).
10. S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muchowski, and D. G. Putman, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1313 (1998).
11. M. Honda, H. Morita, and I. Nagakura, *J. Org. Chem.*, **62**, 8932 (1997).
12. H. Ito, T. Taguchi, and Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.*, **58**, 774 (1993).
13. S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, J. P. Genêt, and J.-M. Bernard, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1267 (1995); W. F. Bailey and X.-L. Jiang, *J. Org. Chem.*, **61**, 2596 (1996).
14. S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, C. Dupuis, and J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **132**, 1157 (1995).
15. P. Magnus and L. S. Thurston, *J. Org. Chem.*, **56**, 1166 (1991).

N-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲胺(SEM－NR_2)

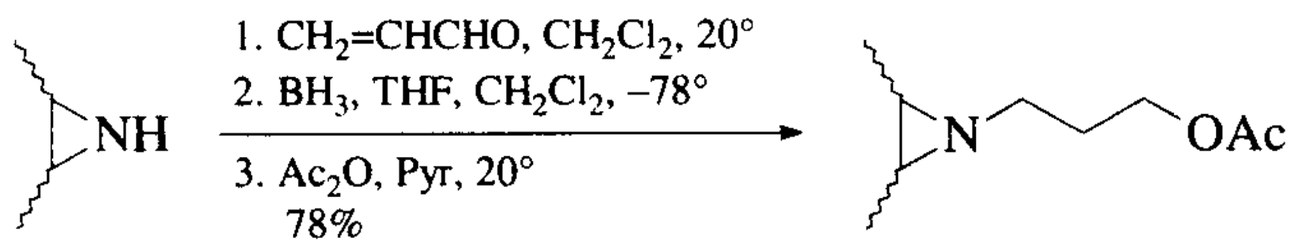
$(CH_3)_3SiCH_2CH_2OCH_2NR_2$

二级芳胺的SEM衍生物由SEMCl(NaH,DMF,0℃,100%产率)制备得到,可以用HCl(EtOH,>88%产率)去保护。[1]

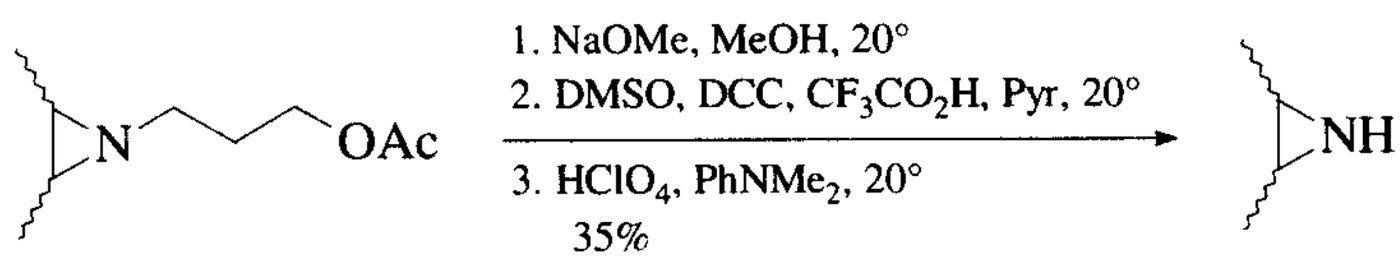
1. Z. Zeng and S. C. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5123 (1988).

N-3-乙酰氧基丙基胺:$R_2NCH_2CH_2CH_2OCOCH_3$)(表10)

保护



去保护



3-乙酰氧基丙基基团被用于丝裂霉素 **A** 和 **C** 的合成中吖丙啶上－NH基团的保护;乙酰基,苯甲酰基和甲氧基甲基等基团都不是令人很满意。[1]

2. T. Fukuyama. E. Nakatsubo. A. J. Cocuzza, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett*,. 4295 (1977).

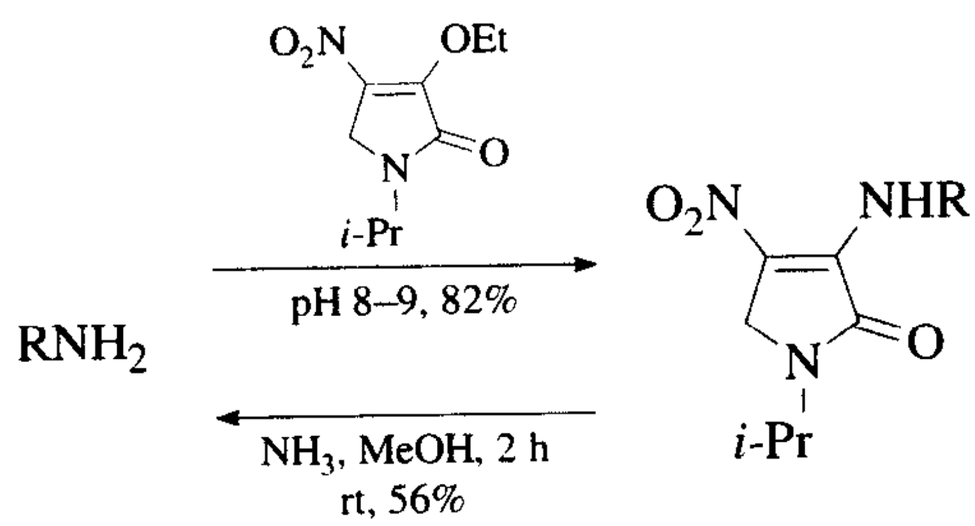
N-氰基甲基胺:$NCCH_2NR_2$

氰甲基胺,由胺和溴乙腈(DMF,TEA,86% ~96% 产率)反应而得到,通过腈的还原,随后水解(PtO_2,H_2,EtOH,96% ~98% 产率)[1] 或者用 $AgNO_3$/EtOH (92%产率)[2] 的方法去保护。

1. A. Benarab, S. Boyé, L. Savelon, and G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7567 (1993).
2. L. E. Overman and J. Shim, *J. Org. Chem.*, **56**, 5005 (1991).

N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉基)胺

保护/去保护[1]

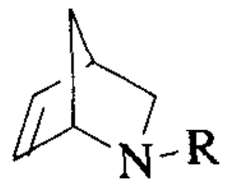


1. P. L. Southwick, G. K. Chin, M. A. Koshute, J. R. Miller, K. E. Niemela, C. A. Siegel, R. T. Nolte, and W. E. Brown, *J. Org. Chem.*, **49**, 1130 (1984).

N-2,4-二甲氧基苄基胺(Dmb - NR_2):2,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2NR_2$

二甲氧苄基用于 XaaΨ(CH_2N)Gly(Xaa = 氨基酸)形成的伪肽的骨架保护。通过用醛和 $NaCNBH_3$ 进行还原烃基化而引入此基团。用 TFMSA 在 TFA/苯甲硫醚进行酸解将它从胺上去保护,但其有效性取决于肽链的序列。[1]

1. Y. Sasaki and J. Abe, *Chem. Plarm. Bull*,. **45**, 13 (1997)

2-氮杂降冰片烯： 

由胺和环戊二烯、甲醛(H_2O,rt,3h)[1] 反应而被保护的伯胺，通过用 *N*-甲基马来酰胺捕获环戊二烯(H_2O,2.5h, 23℃ ~ 50℃,61% ~97% 产率)，[2] $CuSO_4$ (EtOH 或 MeOH, 70℃, 74% ~99%)，或者 BiO-Rad AG 50W-X2 酸性离子交换树脂等方法去保护，82% ~98% 产率。[3]

1. S. D. Larsen and P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1768 (1985).
2. P. A. Grieco, D. T. Parker, W. F. Forbare, and R. Ruckle, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5859 (1987); P. A. Grieco and B. Bahsas, *J. Org. Chem.*, **52**, 5746 (1987).
3. P. A. Grieco and J. D. Clark, *J. Org. Chem.*, **55**, 2271 (1990).

***N*-2,4-二硝基苯胺**：2,4-$(NO_2)_2C_6H_3NR_2$

由 2,4-二硝基氟苯制得 DNP 衍生物用阴离子交换树脂从氮上被释放出来。[4,5] 当被用于组氨酸的保护时，观察到在 Fmoc 去保护过程中，DNP 基团迁移到邻近的赖氨酸残基上。[6]

1. P. F. Lloyd and M. Stacey, *Tetrahedron*, **9**, 116 (1960).
2. K. Izawa, T. Ineyama, K. Fujii, and T. Suami, *Carbohydr. Res.*, **205**, 415 (1990).
3. Y. Nakamura, A. Ito, and C.-g. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2151 (1994).
4. H. Tsunoda, J. Inokuchi, K. Yamagishi, and S. Ogawa, *Liebigs Ann. Chem.*, 279 (1995).
5. T. E. Nicolas and R. W. Franck, *J. Org. Chem.*, **60**, 6904 (1995).
6. J.-C. Gesquiere, J. Najib, T. Letailleur, P. Maes, and A. Tartar, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1921 (1993).

季铵盐：$R_3N^+CH_3I^-$ (表 10)

保护

1. CH_3I,CH_3OH,$KHCO_3$,20℃,24h,85% ~95% 产率。这些盐通常用于在氧化反应中保护叔胺。在所述的条件下，在有羟基或酚基团存在时，可由包括氨基酸在内的伯胺、仲胺或叔胺生成季铵盐。[1]

去保护

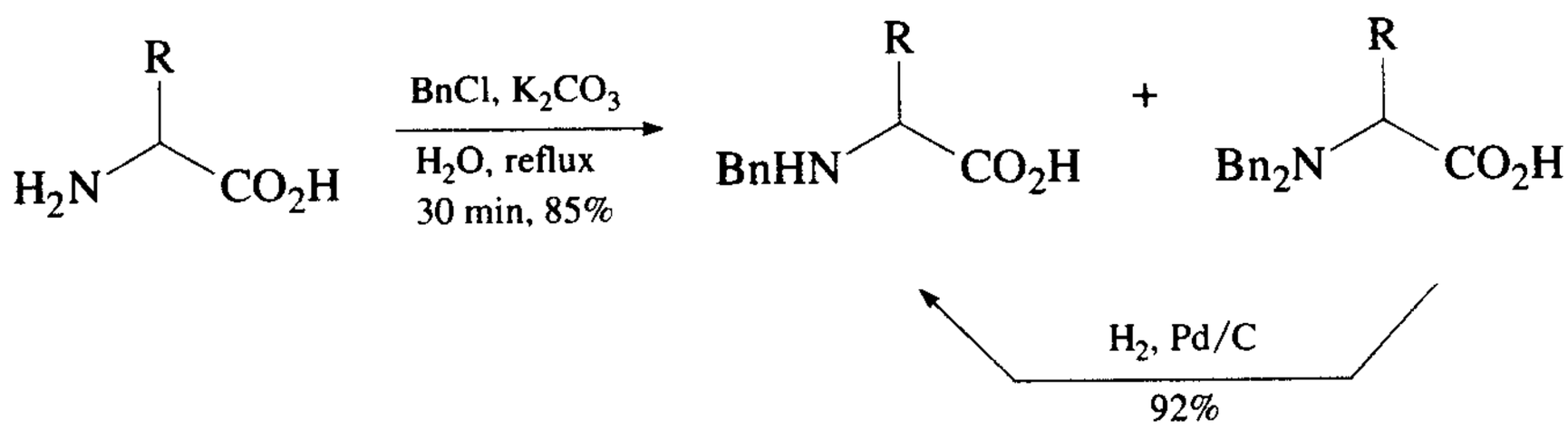
1. PhSNa，丁酮，回流，24 ~ 36h，85% 产率。[2]

1. E. C. M. Chen and N. L. Benoiton. Can. *J. Chem.*, **54**, 3310 (1976).
2. M. Shamma. N. C. Deno, and J. F. Remar, *Tetrahedron Lett.*, 1375 (1966).

N-苄基胺（R_2N-Bn）：R_2NCH_2Ph（表 10）

保护

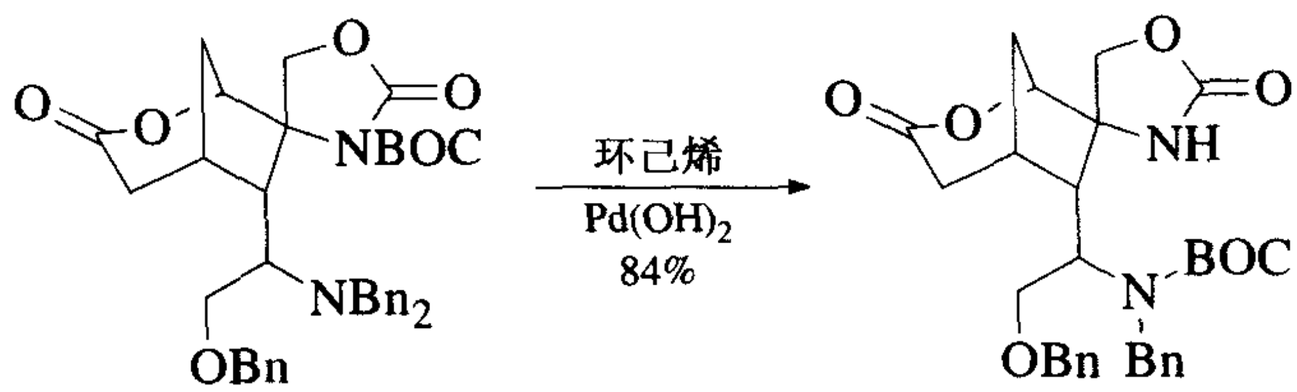
1. BnCl，K_2CO_3 水溶解，回流，30min；H_2，Pd/C，77% 产率。[1]



2. BnBr，EtOH，Na_2CO_3，H_2O，CH_2Cl_2，回流。[2]
3. BnBr，Et_3N，CH_3CN。[3] 例 2 和例 3 由伯胺产生二苄基衍生物。
4. $PhCHN_2$，HBF_4，−40℃，CH_2Cl_2，57% ~ 68% 产率。[4] $SnCl_2 \cdot H_2O$ 用于催化这一转化。[5]
5. PhCHO，6 *M* HCl 在 MeOH，MeOH，$NaCNBH_3$。[6]
6. PhCHO，PhSeSePh，$NaBH_4$，EtOH，1.5h，25℃，90% 产率。[7]
7. PhCHO，$CHCl_3$，3Å 分子筛；$NaBH_4$ 醇溶液，66% 产率。
   这些条件被用于选择性地保护一个聚胺的末端。[8]

去保护

1. Pd/C，4.4% HCOOH，CH_3OH，25℃，10h，80% ~ 90% 产率。[3,9] 苄胺用 H_2，Pd/C 去保护通常很慢。[10] 注意在上面的例 1 中可以从二苄基衍生物中选择性地去掉一个苄基。
2. Pd-C，ROH，HCO_2NH_4，[11] 肼或次磷酸钠，42% ~ 91% 产率。[12] 2-苄氨基吡啶和苄基腺嘌呤在这些反应条件下是稳定的。由于产物的水溶性妨碍分离，使产率较低。环己烯在转移氢化作用中可以用作氢的来源。[13]

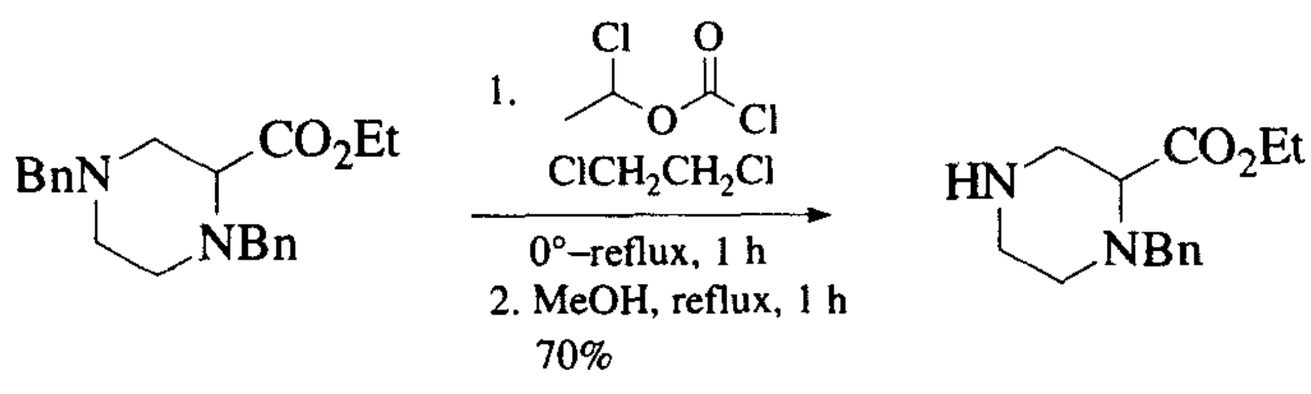


注意 OBn 基团保留下来而 BOC 基团发生了迁移

3. 20% $Pd(OH)_2$, EtOH, H_2, 55psi, 19h。苄基醚不能被去保护。[14]
4. Na, NH_3, 极好的产率。[15]
5. $h\nu$, 405nm ($CuSO_4$: NH_3 溶液过滤), CH_3CN, H_2O, 9, 10-二氰蒽, 6 ~ 10h, 78% ~90% 产率。[16]

象其它烷基基团一样，苄基基团可以象 Von Braun 反应的多样性一样转变为各种氨基甲酸酯。[17,18] 这些氨基甲酸酯然后可以根据在有关氨基甲酸酯章节中描述的条件下去保护。

6. CCl_3CH_2OCOCl, CH_3CN, 93%。[19]
7. (a) $ClCO_2Et$, CH_2Cl_2, 回流; (b) $PhNEt_2 - BI_3$, 25℃, 85% ~89% 产率。[20]
8. $Me_3SiCH_2CH_2OCOCl$, THF, −50℃, 然后 25℃, 过夜, 78% ~91% 产率。[21]
9. 氯甲酸 α-氯乙基酯, NaOH。[22,23] 4-甲氧基苄基用这一试剂选择性被去保护，苄基比 4-硝基苄基优先去保护。[24]



10. 据报道，氯甲酸乙烯酯是叔烷基胺去烃基化反应最好的试剂。[26]
11. 氯甲酸烯丙酯, CH_2Cl_2, >80% 产率。[27] 在这种条件下，苄胺转变为氨基甲酸苄酯。

氧化方法包括以下几种：

12. RuO_4, NH_3, H_2O, 70% 产率。[28]
13. 间氯过氧苯甲酸，随后用 $FeCl_2$, −10℃处理, 6% ~80% 产率。[29]
14. Co(Ⅱ)L, *t*-BuOOH, DMSO, 40℃; H_2O, 90% ~97% 产率。[30]
15. *t*-BuOLi, $CuBr_2$, 20min, THF, rt, 99%。[31]
16. TPAP, NMO, rt, CH_3CN, 89% 产率。[32]

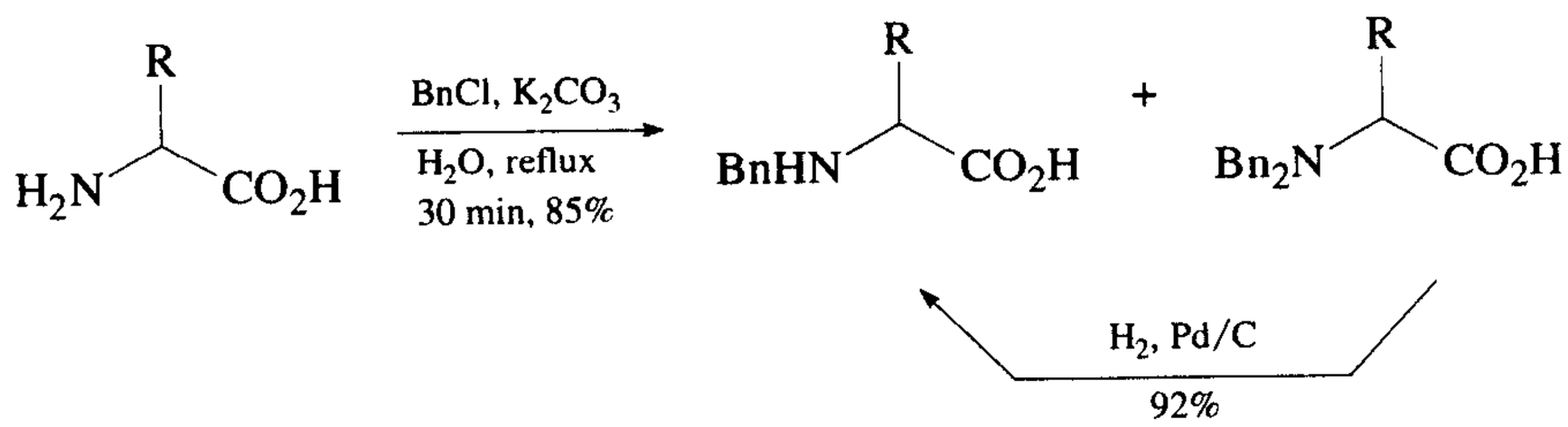
N-4-甲氧基苄胺(MPM - NR_2):$CH_3OC_6H_4CH_2NR_2$

保护

$MeOC_6H_4CH_2Br$,KI,K_2CO_3,DMF,92% 产率。[33]

去保护

1. Pd/C,HCl,MeOH,H_2。[34]
2. $Pd(OH)_2$,H_2,异羟肟酸对这些条件是稳定的。[35]
3. 氯甲酸 α-氯乙基酯,THF,89% ~98% 产率。[24]
4. DDQ 通常用来从醇上除去 MPM 基团,也可以用于胺上 MPM 的去保护,但在下面的一个例子中有过氧化。[36]



N-2,4-二甲氧基苄胺(DMPM - NR_2):2,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2NR_2$

DMPM 基团的去保护通过下面方法达到:用三氟乙酸酐转变为酰胺,随后再用 $NaBH_4$/EtOH 将其除去(93% ~97% 产率)。[37]

N-2-羟基苄基胺(HBn - NR_2):2-(HO)$C_6H_4CH_2NR_2$

氨基酸用水杨醛($NaBH_4$,KOH,EtOH 水溶液)进行还原烃基化的方法保护。用 CF_3SO_3H(TFA,EDT,PhSMe,2h,>75% 产率)处理释放出来胺。[38]

1. L. Velluz, G. Amiard, and R. Heymes, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1012 (1954).
2. N. Yamazaki and C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1397 (1989).
3. B. D. Gray and P. W. Jeffs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1329 (1987).
4. L. J. Liotta and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4759 (1989).
5. L. J. Liotta and B. Ganem, *Isr. J. Chem.*, **31**, 215 (1991).
6. C. M. Cain, R. P. C. Cousins, G. Coumbarides, and N. S. Simpkins, *Tetrahedron*, **46**, 523 (1990).

7. A. Guy and J. F. Barbetti, *Synth. Commun.*, **22**, 853 (1992).
8. J. A. Sclafani, M. T. Maranto, T. M. Sisk, and S. A. Van Arman, *J. Org. Chem.*, **61**, 3221 (1996).
9. B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
10. W. H. Hartung and R. Simonoff, *Org. React.*, **VII**, 263 (1953).
11. S. Ram and L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 515 (1987); *idem*, *Synth. Commun.*, **17**, 415 (1987).
12. B. M. Adger, C. O'Farrell, N. J. Lewis, and M. B. Mitchell, *Synthesis*, 53 (1987).
13. A. S. Kende, K. Liu, and K. M. J. Brands, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10597 (1995).
14. R. C. Bernotas and R. V. Cube, *Synth. Commun.*, **20**, 1209 (1990).
15. V. du Vigneaud and O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **117**, 27 (1937).
16. G. Pandey and K. S. Rani, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4157 (1988).
17. H. A. Hageman, *Org. React.*, **7**, 198 (1953).
18. For a review, see J. H. Cooley and E. J. Evain, *Synthesis*, 1 (1989).
19. V. H. Rawal, R. J. Jones, and M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **52**, 19 (1987).
20. J. V. B. Kanth, C. K. Reddy, and M. Periasamy, *Synth. Commun.*, **24**, 313 (1994).
21. A. L. Campbell, D. R. Pilipauskas, I. K. Khanna, and R. A. Rhodes, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2331 (1987).
22. R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, and T. Malfroot, *J. Org. Chem.*, **49**, 2081 (1984).
23. P. DeShong and D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3979 (1986).
24. B. V. Yang, D. O'Rourke, and J. Li, *Synlett*, 195 (1993).
25. S. Gubert, C. Braojos, A. Sacristan, and J. A. Ortiz, *Synthesis*, 318 (1991).
26. R. A. Olofson, R. C. Schnur, L. Bunes, and J. P. Pepe, *Tetrahedron Lett.*, 1567 (1977).
27. E. Magnier, Y. Langlois, and C. Mérienne, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9475 (1995).
28. X. Gao and R. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1275 (1987).
29. T. Monkovic, H. Wong, and C. Bachand, *Synthesis*, 770 (1985).
30. K. Maruyama, T. Kusukawa, Y. Higuchi, and A. Nishinaga, *Chem. Lett.*, 1093 (1991).
31. J. Yamaguchi and T. Takeda, *Chem. Lett.*, 1933 (1992).
32. A. Goti and M. Romani, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6567 (1994).
33. M. Yamato, Y. Takeuchi, and Y. Ikeda, *Heterocycles*, **26**, 191 (1987).
34. B. M. Trost, M. J. Krische, R. Radinov, and G. Zanoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6297 (1996).
35. M. Rowley, P. D. Leeson, B. J. Williams, K. W. Moore, and R. Baker, *Tetrahedron*, **48**, 3557 (1992).
36. S. B. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2009 (1995).
37. P. Nussbaumer, K. Baumann, T. Dechat, and M. Harasek, *Tetrahedron*, **47**, 4591 (1991).
38. T. Johnson and M. Quibell, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 463 (1994).

N-(二苯基甲基)胺(DPM - NR_2):Ph_2CHNR_2

保护

1. 二苯甲酮亚胺用 $NaCNBH_3$,pH 6,25℃还原。[1,2]
2. 二苯甲基胺用作氨的方便的保护源。[3]

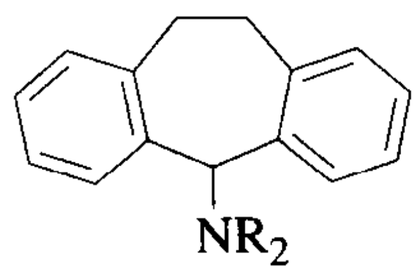
去保护

1. Et_3SiH,TFA,86%产率。[4]
2. Pd/C,环己烯,1*M* HCl,EtOH,83%产率。[5] 甲酸铵同样也能用作氢的来源。[2]
3. $Pd(OH)_2$,H_2,MeOH,20 bar,40℃,8h,90%产率。[6]

N-双(4-甲氧基苯基)甲基胺:$(4\text{-}MeOC_6H_4)_2CHNR_2$(表 10)

这个衍生物已经被用于保护氨基酸中的氨基[$(4\text{-}MeOC_6H_4)_2CHCl$,$Et_3N$,0℃→20℃,20h,67%产率],用 80% AcOH(80℃,5 min,73%产率)很容易被去保护。[7]

N-5-二苯并环庚基胺(DBS - NR_2):



二苯并环庚基胺由胺或氨基酸和环庚基氯得到定量的产率,该氯化物同样也用于羟基、硫醇和羧基的保护。尽管二苯并环庚基胺时对 5*N* HCl/二氧六环(22℃,16h)和在 HBr(1h)回流条件下都是稳定的,但用某些酸($HCOOH$,CH_2Cl_2,22℃,2h;CF_3COOH,CH_2Cl_2,22℃,0.5 h;BBr_3,CH_2Cl_2,22℃,0.5 h;4*N* HBr,AcOH,22℃,1h;60% AcOH,回流,1h)和通过还原(H_2,Pd/C,CH_3OH,22℃,1h,100%去保护)可完全地去保护。[8] 在甲醛存在下氢解 DBS 基团转变为甲胺。[9]

N-三苯基甲基胺(Tr - NR_2):Ph_3CNR_2(表 10)

体积大的三苯甲基基团被用于保护各种氨基,如氨基酸,配尼西林,头孢霉素。*N*-三苯甲基-α-氨基酸的酯不能发生水解,需要增强去保护的条件。α-质子同样不易被脱去。这意味着,在分子中别的地方的酯能选择性地脱质子。

保护

1. TrCl,Et_3N,25℃,4h。[10]
2. TrBr,$CHCl_3$,DMF,rt, 0.5 ~ 1h;Et_3N,rt,50min。[11] 这些条件同样可使氨基

酸中的羧基三苯甲基化,但是保护基可以有选择性地水解。这个方法被认为是改进过的氨基酸上 *N*-三苯甲基化的标准方法。

3. (ⅰ) $-CO_2H$ 用 Me_3SiCl, Et_3N 硅基化;(ⅱ) TrCl, Et_3N;(ⅲ) MeOH, 65% ~92% 产率。[12]
4. 为了使丝氨酸 *N*-三苯甲基化,应该在硅基化步骤中使用 Me_2SiCl_2。

去保护

1. HCl,丙酮,25℃,3h,80% 产率。[10]
2. H_2,Pd 黑,EtOH,45℃,92% 产率。[13] 如果氢解在有 $(BOC)_2O$ 或 Fmoc - OSu 存在下进行,释放出的胺在原位转变为 BOC 和 Fmoc 的衍生物。[14]
3. Na,NH_3。[15]
4. 羟基苯并三唑(HOBT),三氟乙醇,rt。[16]
5. 1-羟基-7-氮杂苯并三唑,TMSCl,在三氟乙醇中或者 TMSCl 在三氟乙醇中,定量。[17]
6. 0.2% TFA,1% H_2O,CH_2Cl_2。[17]

N-(4-甲氧基苯基)二苯甲基胺(MMTr - NR_2)

$(4\text{-}CH_3OC_6H_4)(C_6H_5)_2C-NR_2$(表 10)

MMTr 衍生物很容易从氨基酸[18]制备得到,也很容易通过酸性水解(5% CCl_3COOH,4℃,5min,100% 产率)[19]或 $CHCl_2CO_2H$,苯甲醚,CH_2Cl_2,rt,1h[18]去保护。

1. K. M. Czerwinski, L. Deng, and J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4721 (1992).
2. E. D. Cox, L. K. Hamaker, J. Li, P. Yu, K. M. Czerwinski, L. Deng, D. W. Bennett, J. M. Cook, W. H. Watson, and M. Krawiec, *J. Org. Chem.*, **62**, 44 (1997).
3. M. E. Jung and Y. M. Choi, *J. Org. Chem.*, **56**, 6729 (1991).
4. W. L. Neumann, M. M. Rogic, and T. J. Dunn, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5865 (1991).
5. L. E. Overman, L. T. Mendelson, and E. J. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6629 (1983).
6. E. Bacqué, J.-M. Paris, and S. Le Bitoux, *Synth. Commun.*, **25**, 803 (1995).
7. R. W. Hanson and H. D. Law, *J. Chem. Soc.*, 7285 (1965).
8. J. Pless, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 499 (1976).
9. C. Y. Hong, L. E. Overman, and A. Romero, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8439 (1997).
10. H. E. Applegate, C. M. Cimarusti, J. E. Dolfini, P. T. Funke, W. H. Koster, M. S. Puar, W. A. Slusarchyk, and M. G. Young, *J. Org. Chem.*, **44**, 811 (1979).
11. M. Mutter and R. Hersperger, *Synthesis*, 198 (1989).
12. K. Barlos, D. Papaioannou, and D. Theodoropoulos, *J. Org. Chem.*, **47**, 1324 (1982).
13. L. Zervas and D. M. Theodoropoulos, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1359 (1956).

14. C. Dugave and A. Menez, *J. Org. Chem.*, **61**, 6067 (1996).
15. H. Nesvadba and H. Roth, *Monatsh. Chem.*, **98**, 1432 (1967).
16. M. Bodanszky, M. A. Bednarek, and A. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **20**, 387 (1982).
17. J. Alsina, E. Giralt, and F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4195 (1996).
18. G. M. Dubowchik and S. Radia, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5257 (1997).
19. Y. Lapidot, N. de Groot, M. Weiss, R. Peled, and Y. Wolman, *Biochim. Biophys. Acta*, **138**, 241 (1967).

N-9-苯基芴基胺(Pf－NR_2)：9-(C_6H_5)($C_{13}H_8$)－NR_2

保护

1. 9-PfBr，$Pb(NO_3)_2$，CH_3CN，rt，28h，>80%产率。[1,2]
2. 9-PfBr，K_3PO_4，CH_3NO_2。此法避免了使用硝酸铅。[3]

去保护

据报道这个基团对酸的稳定性是三苯甲基的6000倍，这是由于芴基对正离子有去稳定作用。[4]

1. CF_3COOH，CH_3CN，H_2O，0℃，1h→rt，1h。[5]
2. H_2，Pd/C，EtOAC，AcOH。[6,7]
3. Li，NH_3，THF，76%产率。[8]

1. P. L. Feldman and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **51**, 3882 (1986).
2. B. D. Christie and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **50**, 1239 (1985).
3. S. C. Bergmeier, A. A. Cobas, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **58**, 2369 (1993).
4. R. Bolton, N. B. Chapman, and J. Shorter, *J. Chem. Soc.*, 1895 (1964).
5. J. P. Whitten, D. Muench, R. U. Culse, P. L. Nyce, B. M. Baron, and I. A. McDonald, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 441 (1991).
6. H.-G. Lombart and W. D. Lubell, *J. Org. Chem.*, **61**, 9437 (1996).
7. J. A. Campbell, W. K. Lee, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **60**, 4602 (1995).
8. W. D. Lubbel, T. F. Jamison, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **55**, 3511 (1990).

N-二茂铁基甲基胺(Fcm－NR_2)：$C_{10}H_{10}FeCH_2NR_2$

Fcm衍生物由氨基酸用甲酸基在二茂铁和Pd-酞菁通过还原烃基化而制得(60%～89%产率)。用2-硫代萘酚/CF_3COOH去保护。它的主要优点是它有颜色而使它很容易检测。[1]

1. H. Eckert and C. Seidel, *Angew. Chem.*, *Int. Ed. Engl.*, **25**, 159 (1986).

N-2-吡啶甲基胺 N′-氧化物:R_2NCH_2-2-吡啶基 N′-氧化物(表 10)

N-2-吡啶甲基胺 *N*′-氧化物,用于寡核苷酸合成中,可在 22℃先用乙酸酐处理,随后用甲醇中的氨去保护(85% ~95%产率)。[1]

1. Y. Mizuno. T. Endo, T. Miyaoka, and K. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **39**, 1250(1974)

亚胺衍生物

许多亚胺衍生物作为胺的保护基团而制得,但是大部分亚胺还没有被广泛地应用。用得最多的是苯亚甲基和二苯亚甲基衍生物。从完整性考虑也较少使用的衍生物在这一节的结尾列出并附有参考文献。大部分情况下,亚胺衍生物用醛和胺通过脱水而制得,用酸性水解去保护。

N-1,1-二甲基硫代亚甲胺:$(MeS)_2C=NR$

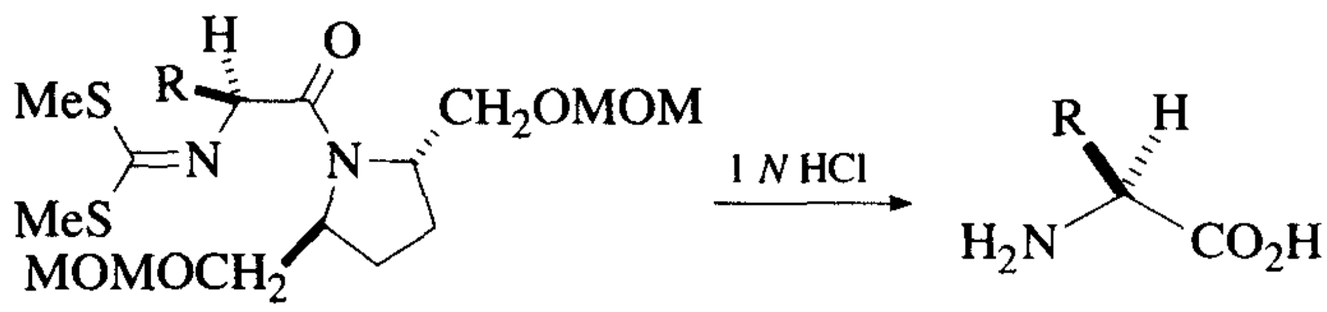
这个基团用于氨基酸合成中甘氨酸上氮的保护。[1]

保护

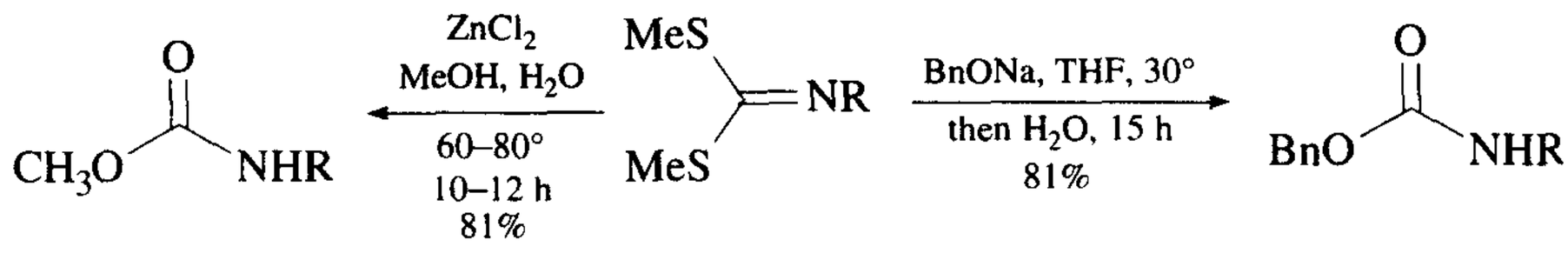
1. CS_2,TEA,$CHCl_3$,20 ~40℃,1h;MeI,回流,1h,77%产率。[2]
2. CS_2,NaOH,苯;MeI,苯,TEBA,20℃,39% ~86%产率。[3]
3. CS_2,TEA,$BrCH_2CH_2Br$,70% ~75%产率。[4]

去保护

1. H_2O_2,HCO_2H,TsOH,0℃→20℃,90%产率。[2]
2. HCl,H_2O,THF,rt,100%产率。[2,5]



3. 可能直接转化为别的保护基因。[6]



N-苄亚基胺 RN = CHPh(表 10)

这个衍生物主要应用于氨基酸的保护和修饰,尽管在碳水化合物方面的某些应用也有报道。比衍生物对正丁基锂,二异丙氨基锂和 *t*-BuOK 都是稳定的。[7]

保护

1. PhCHO, Et_3N, 80% ~90% 产率。[8]
2. PhCHO, Na_2SO_4, 苯, rt, 99% 产率。[9] 在有二级胺存在下只保护一级胺。[10]
3. PhCHO, 原甲酸三甲酯, 89% ~100% 产率。[11]

去保护

1. 1*N* HCl, 25℃, 1h。[1,2]
2. H_2, Pd/C, CH_3OH。[13]
3. 肼, EtOH, 回流, 6h, 70% 产率。[14]
4. Girard-T 试剂, >75% 产率。[15]

N-对甲氧基苄亚胺: 4-$MeOC_6H_4CH$ = NR

N-对甲氧基苯亚甲基胺用于保护葡萄糖胺。[16]

保护

1. 4-$MeOC_6H_4CHO$, 苯, 吡啶, 加热, >72% 产率。[17]

去保护

1. MeOH, 10% AcOH 水溶液, $TsNHNH_2$, >81% 产率。[13,18]
2. 5*N* HCl。[19]

N-二苯基亚甲基胺: RN = CPh_2

甘氨酸的这个衍生物,由二苯甲酮(cat. $BF_3 \cdot Et_2O$, 二甲苯, 回流, 80% 产率)制得,发现相当多地用在氨基酸的制备中。它也可以通过和二苯甲酮亚胺(Ph_2C = NH, CH_2Cl_2, rt)进行交换反应而制得。[20] 它对 DIBAH, 格氏试剂, 强碱[21]和氧化锇[22]都是稳定的。当用于丝氨酸的保护时,它增强了羟基的亲核性,促进了 β-氧-糖基化作用。[23] 二苯甲酮亚胺也曾在芳环的氨基化中作为氨的保护基团。[24] 由芴酮($TiCl_4$, 甲苯, 0℃)制得的芴的类似物也同样用于保护一级胺。[22]

去保护

1. 浓 HCl,回流,6h,或柠檬酸水溶液,12h。[25]
2. H_2,Pd/C ,MeOH,rt,14h,90%产率。[26]
3. NH_2OH,3min,pH4-6。[27,28]

***N*-[(2-吡啶基)三甲基苯基)亚甲基胺:**$(C_5H_4N)(Me_3C_6H_2)C=NR$[29]

这个亚胺由胺和$(C_5H_4N)(Me_3C_6H_2)CO$($TiCl_4$,甲苯,回流,12h;NaOH,80%产率)制得,能用浓盐酸(回流)去保护。这个保护基团被用于胺的直接α-烃基化反应。

***N*-(*N'N'*-二甲胺基亚甲基)胺 *N*-(*N'N'*-二甲基甲脒):**$RN=CHN(CH_3)_2$

此甲脒通过将一级胺在 DMF-乙醛缩二甲醇中加热(81% ~100%产率)而制得。去保护通过在 EtOH 中与 $ZnCl_2$ 加热而达到。[30] $LiAlH_4$(Et_2O,回流),肼(AcOH,MeOH)、KOH(MeOH 回流),[31] 稀氨水(高产率)[32],和浓 HCl(回流,65% ~90%产率)[33]同样也能去保护。

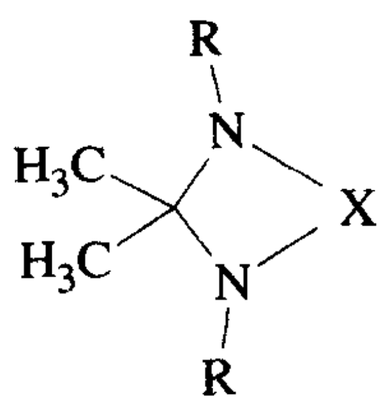
***N*-(*N'*,*N'*-二苄基胺基亚甲基胺 *N*-(*N'*,*N'*-二苄基甲脒):**$(C_6H_5CH_2)_2NCH=NR$

将一级胺与二苄基酰胺-乙醛缩二甲醇在 CH_3CN 中加热,制得二苄基甲脒,产率49% ~99%。通过氢解[$Pd(OH)_2$,MeOH,H_2O,H_2,52% ~99%产率]去保护。[34]

***N*-(*N'*-叔丁基胺基亚甲基)胺 *N*-(*N'*-叔丁基甲脒):**$(CH_3)_3CN=CHNR_2$

叔丁基甲脒用于保护二级胺,也能引导二级胺的金属化。它由 *N*,*N*-二甲基-*N'*-叔丁基甲脒通过酸催化的交换反应或由四氟硼酸 *N*-叔丁基咪唑盐而制得,用肼使它去保护。[35]

***N*,*N'*-异亚丙二胺**(表 10)[36]:



***N*-对硝基苄亚基胺:**$4\text{-}NO_2C_6H_4CH=NR$[37](表 10)

***N*-水杨醛亚胺:**$2\text{-}HOC_6H_4CH=NR$[38](表 10)

***N*-5-氯水杨醛亚胺**：2-HO-5-$ClC_6H_3CH=NR$[39]

***N*-(5-氯-2-羟基苯基)苄亚基胺**：
$RN=C(Ph)C_6H_3$-2-OH-5-Cl[40,41]

***N*-环己基亚胺**：$C_6H_{11}N=CHR$[42]

这个亚胺对 $Fe(acac)_3$ 催化的芳卤格氏偶联反应是稳定的。

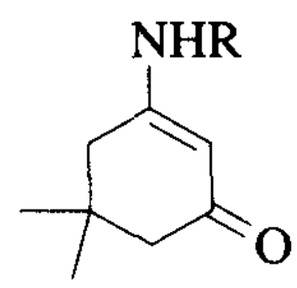
***N*-叔丁基亚甲基胺**：$(CH_3)_3CCH=NR$[43]

1. S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3403 (1986); S. Ikegama, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, and M. Yamaguchi, *Tetrahedron*, **44**, 5333 (1988).
2. D. Hoppe and L. Beckmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 2066 (1979).
3. C. Alvarez-Ibarra, M. L. Quiroga, E. Martinez-Santos, and E. Toledano, *Org. Prep. Proced. Int.*, **23**, 611 (1991).
4. S. Hanessian and Y. L. Bennani, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6465 (1990).
5. W. Oppolzer, R. Moretti, and S. Thomi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6009 (1989).
6. M. Anbazhagan, T. I. Reddy, and S. Rajappa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1623 (1997).
7. N. De Kimpe and P. Sulmon, *Synlett*, 161 (1990).
8. P. Bey and J. P. Vevert, *Tetrahedron Lett.*, 1455 (1977).
9. B.W. Metcalf and P. Casara, *Tetrahedron Lett.*, 3337 (1975).
10. J. D. Prugh, L. A. Birchenough, and M. S. Egbertson, *Synth. Commun.*, **22**, 2357 (1992).
11. G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, and M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2937 (1995).
12. D. Ferroud, J. P. Genet, and R. Kiolle, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 23 (1986).
13. R. A. Lucas, D. F. Dickel, R. L. Dziemian, M. J. Ceglowski, B. L. Hensle, and H. B. MacPhillamy, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5688 (1960).
14. G. W. J. Fleet and I. Fleming, *J. Chem. Soc. C*, 1758 (1969).
15. T. Watanabe, S. Sugawara, and T. Miyadera, *Chem. Pharm Bull.*, **30**, 2579 (1982).
16. A. Marra and P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **200**, 319 (1990).
17. D. R. Mootoo and B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2363 (1989).
18. F. Baumberger, A. Vasella, and R. Schauer, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 429 (1988).
19. M. Bergmann and L. Zervas, *Ber.*, **64**, 975 (1931).
20. T. Hvidt, W. A. Szarek, and D. B. Maclean, *Can. J. Chem.*, **66**, 779 (1988); M. A. Peterson and R. Polt, *J. Org. Chem.*, **58**, 4309 (1993).
21. R. Polt and M. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4985 (1990).
22. E. J. Corey, A. Guzman-Perez, and M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10805 (1995).

23. L. Szabo, Y. Li, and R. Polt, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 585 (1991).
24. J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, and S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6367 (1997).
25. M. J. O'Donnell, J. M. Boniece, and S. E. Earp, *Tetrahedron Lett.*, 2641 (1978).
26. L. Wessjohann, G. McGaffin, and A. de Meijere, *Synthesis*, 359 (1989).
27. K.-J. Fasth, G. Antoni, and B. Langström, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3081 (1988).
28. M. Lögers, L. E. Overman, and G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9139 (1995).
29. J. M. Hornback and B. Murugaverl, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5853 (1989).
30. D. Toste, J. McNulty, and I. W. J. Still, *Synth. Commun.*, **24**, 1617 (1994).
31. A. I. Meyers, P. D. Edwards, W. F. Rieker, and T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3270 (1984); A. I. Meyers, *Aldrichimica Acta*, **18**, 59 (1985).
32. J. Zemlicka, S. Chládek, A. Holy, and J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 3198 (1966).
33. J. J. Fitt and H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.*, **42**, 2639 (1977).
34. S. Vincent, S. Mons, L. Lebeau, and C. Mioskowki, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7527 (1997).
35. A. I. Meyers, P. D. Edwards, W. F. Rieker, and T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3270 (1984).
36. P. M. Hardy and D. J. Samworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1954 (1977).
37. J. L. Douglas, D. E. Horning, and T. T. Conway, *Can. J. Chem.*, **56**, 2879 (1978).
38. J. N. Williams and R. M. Jacobs, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **22**, 695 (1966).
39. J. C. Sheehan and V. J. Grenada, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2417 (1962).
40. B. Halpern and A. P. Hope, *Aust. J. Chem.*, **27**, 2047 (1974).
41. A. Abdipranoto, A. P. Hope, and B. Halpern, *Aust. J. Chem.*, **30**, 2711 (1977).
42. L. N. Pridgen, L. Snyder, and J. Prol, Jr., *J. Org. Chem.*, **54**, 1523 (1989).
43. S. Kanemasa, O. Uchida, and E. Wada, *J. Org. Chem.*, **55**, 4411 (1990).

烯胺衍生物

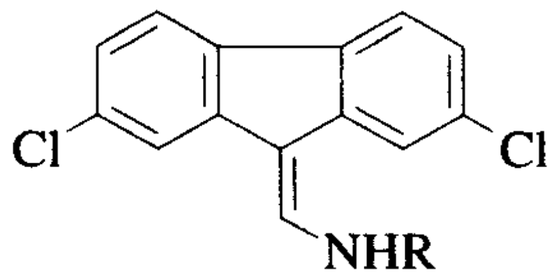
N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺(表 10)：



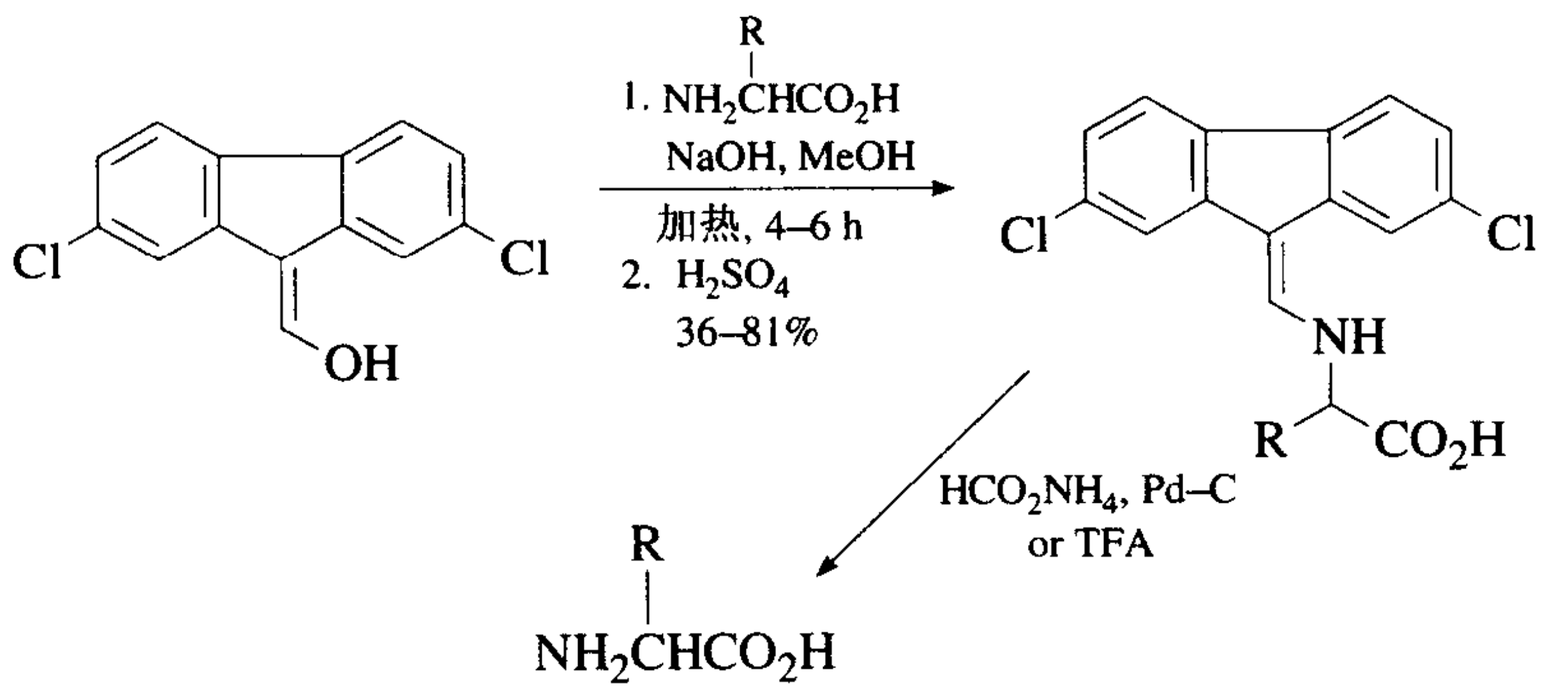
这个插烯酰胺以 70% 产率制得，用于保护氨基酸酯；用溴水溶液[1] 或亚硝酸处理都可以去保护(90% 产率)。[2]

1. B. Halpern and L. B. James, *Aust. J. Chem.*, **17**, 1282 (1964).
2. B. Halpern and A. D. Cross, *Chem. Ind. (London)*, 1183 (1965).

N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基胺：

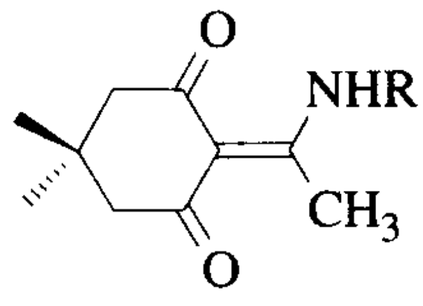


保护/去保护[1]



1. L. A. Carpino, H. G. Chao, and J. -H. Tien, *J. Org. Chem.*, **54**, 4302 (1989)

N-2-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己基亚基)乙胺(DdE – NR_2)

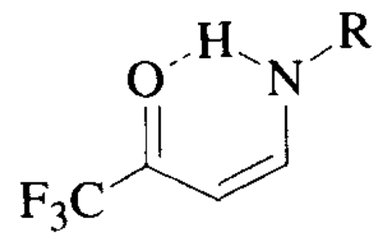


Dde 基团被用于在固相多肽合成中胺的保护。它是由 2-乙酰基双甲酮在 DMF 中制得，用 2% 肼在 DMF[1,2]或乙醇胺[3] 中去保护。在有 Alloc 基团存在时，Dde 基团的肼解由于烯丙基的氢解而会有些麻烦，除非烯丙醇被包括在去保护的混合物中。[4] 为了同样的目的，应用由共轭和分子内氢键产生稳定化的概念，已经制得了许多结构相似的类似物。[5~9]

1. B. W. Bycroft, W. C. Chan, S. R. Chhabra, and N. D. Hone, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 778 (1993).
2. I. A. Nash, B. W. Bycroft, and W. C. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2625 (1996).
3. J.-C. Truffert, O. Lorthioir, U. Asseline, N. T. Thuong, and A. Brack, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2353 (1994).
4. B. Rohwedder, Y. Mutti, P. Dumy, and M. Mutter, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1175 (1998).

5. M. de G. García Martin, C. Gasch, and A. Gómez-Sánchez, *Carbohydr. Res.*, **199**, 139 (1990).
6. J. Svete, M. Aljaz-Rozic, and B. Stanovnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 177 (1997).
7. M. Abarbri, A. Guignard, and M. Lamant, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 109 (1995).
8. M. A. Pradera, D. Olano, and J. Fuentes, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8653 (1995).
9. S. R. Chhabra, B. Hothi, D. J. Evans, P. D. White, B. W. Bycroft, and W. C. Chan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1603 (1998).

N-4,4,4-三氟-3-氧代-1-丁烯胺(Tfav－NR_2)：

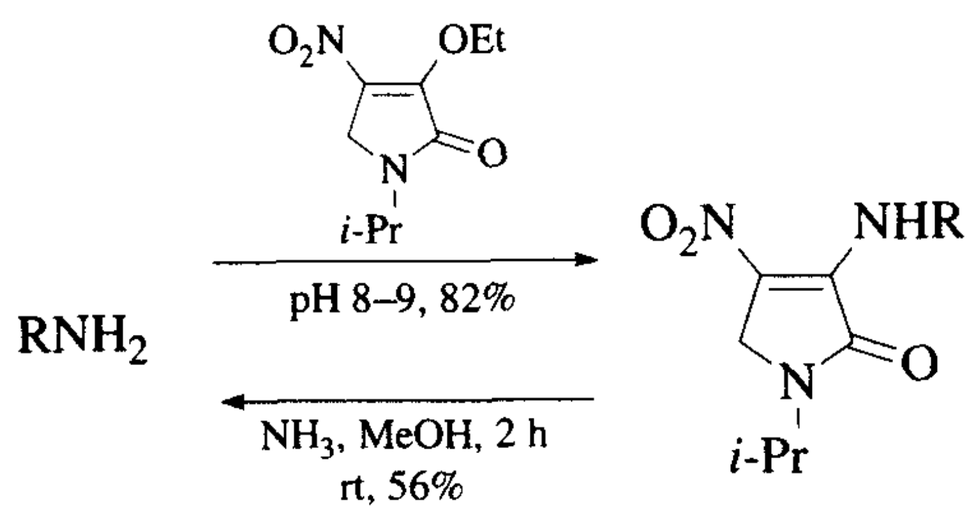


这个基团用于保护氨基酸，它可由4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮在氢氧化钠溶液中制备而得(70%～94%的产率)。伯氨基酸形成*Z*式烯胺，而仲氨基酸如脯氨酸则形成*E*式烯胺。去保护反应是用1～6mol/L的HCl溶液在二氧六环中室温反应完成。[1,2]

1. M. G. Gorbunova, I. I. Gerus, S. V. Galushko, and V. P. Kukhar, *Synthesis*, 207 (1991).
2. I. I. Gerus, M. G. Gorbunova, and V. P. Kukhar, *J. Fluorine Chem.*, **69**, 195 (1994).

N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉)胺

保护/去保护[1]



1. P. L. Southwick, G. K. Chin, M. A. Koshute, J. R. Miller, K. E. Niemela, C. A. Siegel, R. T. Nolte, and W. E. Brown, *J. Org. Chem.*, **49**, 1130 (1984).

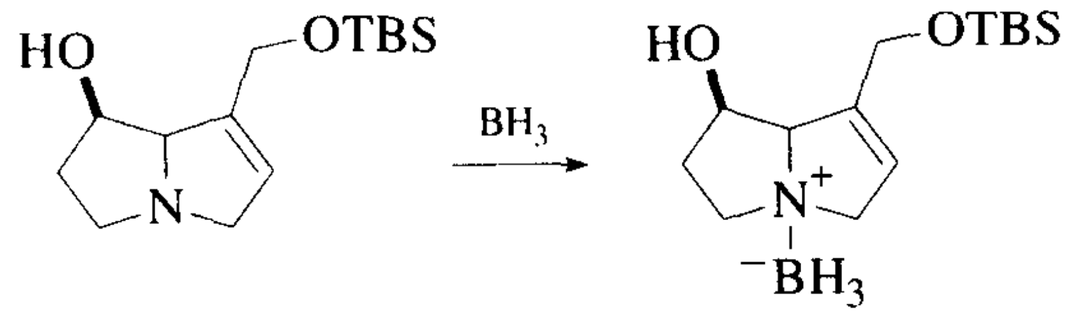
N-杂原子衍生物

有六个种类的*N*-杂原子衍生物被考虑在内：N－M(M＝硼，铜)；N－N(例，*N*-硝基；*N*-亚硝基)；N-氧化物(用于保护叔胺)；N-P(例，亚膦酸酰胺，膦酸酰胺)；N-SiR_3(R＝CH_3)和N-S(例：磺酰胺，亚磺酰胺)。

N-金属衍生物

N-硼烷衍生物：$R_3N^+BH_3^-$

胺基硼烷可由二硼烷制备而来，用于氧化反应中叔胺的保护。[1,2]

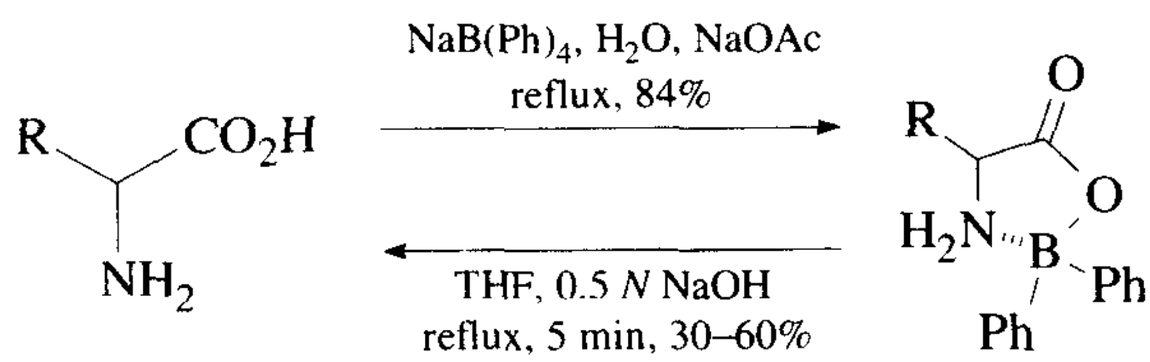


Ref. 3

可在乙醇中[4]，碳酸钠的甲醇溶液[5]，TFA[6]，或氯化铵[7] 中回流去保护，胺基硼烷对 LDA 和 KHMDS 稳定。[7]

N-二苯基硼酸衍生物

保护/去保护[8,9]

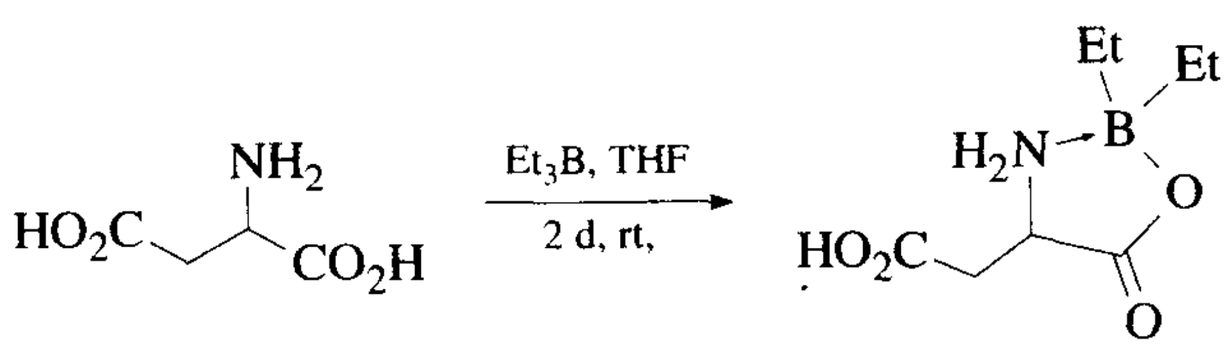


此衍生物对乙酸和 CF_3CO_2H 稳定。[9]

N-二乙基硼酸衍生物

保护

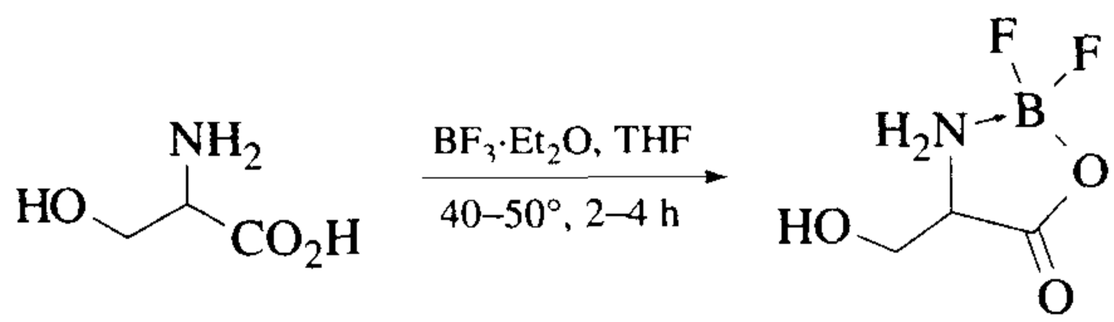
二乙基硼酸衍生物由三乙基硼烷（THF，回流）制备而来。[10]



在所有的羧基都酯化后，硼可被 HCl（g）（Et_2O，rt，15min，78% 的产率）除去。[10,11]

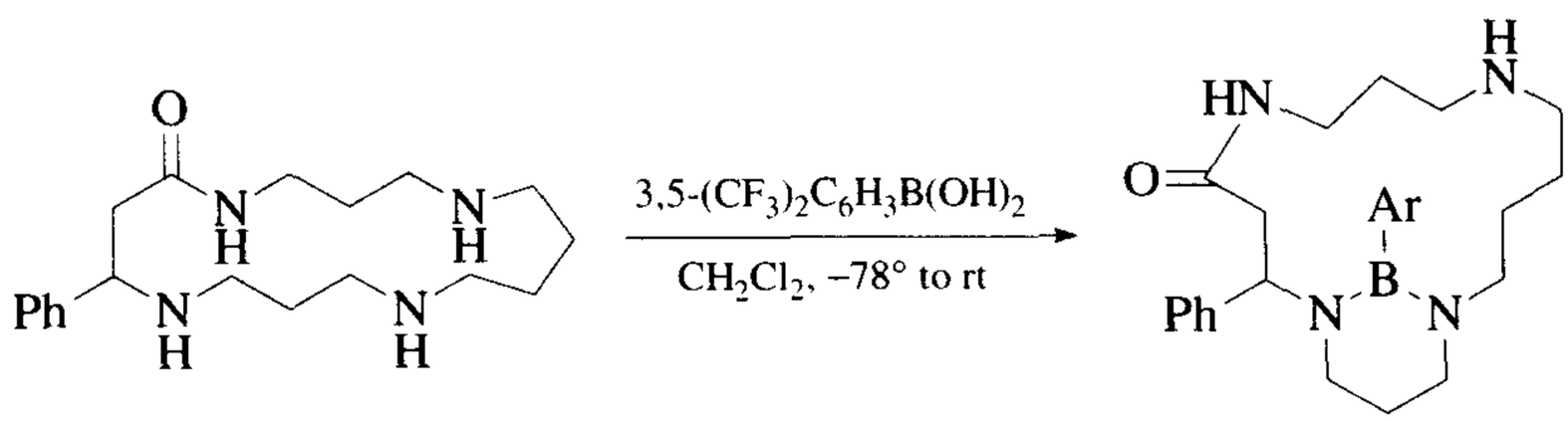
N-二氟代硼酸衍生物

保护



这种对水敏感的衍生物可用来制备丝氨酸和苏氨酸的叔丁基酸。它们可用酸或碱溶液来去保护。[12]

N,*N*′-3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸衍生物

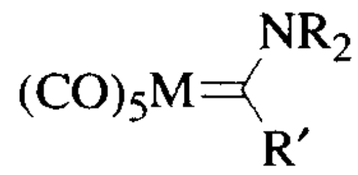


这个游离胺可被单酰化。若没有如此保护,只可得双酰化衍生物。[13]

1. J. L. Brayer, J. P. Alazard, and C. Thal, *Tetrahedron*, **46**, 5187 (1990).
2. C. J. Swain, C. Kneen, R. Herbert, and R. Baker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3183 (1990).
3. J. D. White, J. C. Amedio, Jr., S. Gut, and L. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **54**, 4268 (1989).
4. A. Picot and X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1227 (1977).
5. M. A. Schwartz, B. F. Rose, and B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973).
6. S. Choi, I. Bruce, A. J. Fairbanks, G. W. J. Fleet, A. H. Jones, R. J. Nash, and L. E. Fellows, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5517 (1991).
7. V. Ferey, P. Vedrenne, L. Toupet, T. Le Gall, and C. Mioskowski, *J. Org. Chem.*, **61**, 7244 (1996).
8. I. Staatz, U. H. Granzer, A. Blume, and H. J. Roth, *Liebigs Ann. Chem.*, 127 (1989).
9. G. H. L. Nefkens and B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **39**, 2995 (1983).
10. F. Albericio, E. Nicolás, J. Rizo, M. Ruiz-Gayo, E. Pedroso, and E. Giralt, *Synthesis*, 119 (1990).
11. J. Robles, E. Pedroso, and A. Grandas, *Synthesis*, 1261 (1993).
12. J. Wang, Y. Okada, W. Li, T. Yokoi, and J. Zhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 621 (1997).

13. K. Ishihara, Y. Kuroki, N. Hanaki, S. Ohara, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1569 (1996).

***N*-[苯基-(五羰基铬或钨)卡宾)]胺:**



$R' = Ph$, or CH_3; $M = Cr$ or W

这些过渡金属卡宾胺由氨基酸酯以 66% ~97% 的产率制备而来,可被酸解而去保护(CF_3CO_2H,20℃,80% 的产率;80% AcOH;M = W;BBr_3, −25℃)。[1]

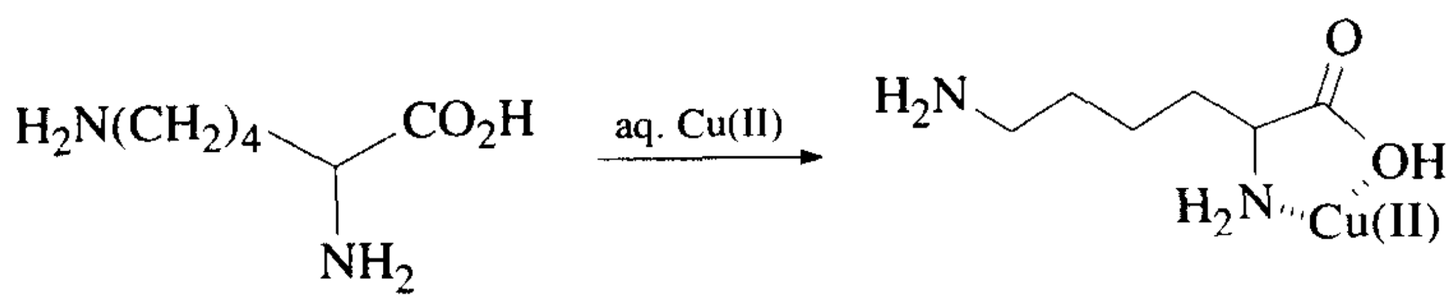
1. K. Weiss and E. O. Fischer, *Chem. Ber.*, **109**, 1868 (1976).

***N*-铜或 *N*-锌螯合物:** R $\underbrace{NH_2 \cdots M \cdots O}$H

M = Cu(Ⅱ),Zn(Ⅱ)

保护/去保护

1.



铜的螯合物可选择性地保护赖氨酸的 α-NH_2。螯合可被 2*N* HCl 或 EDTA,$(HO_2CCH_2)_2NCH_2CH_2N(CH_2CO_2H)_2$ 打开。[1] 这种方式的保护足以让铜螯合的酪氨酸在苯酚中发生烷基化反应(75% 产率)。[2]

2. 在氨基糖苷中,相邻的氨基羟基可生成 Cu(Ⅱ)的螯合物而被保护。在其它的胺基酰化以后,螯合被氨水打开。[3] 铜的螯合物也可被 $Bu_2NC(S)NHBz$,(EtOH,回流,2h)打开。[4]
3. 在测定完 Ca(Ⅱ),Cr(Ⅲ),Mn(Ⅱ),Fe(Ⅲ),Co(Ⅱ),Ni(Ⅱ),Zn(Ⅱ),Ru(Ⅲ),Ag(Ⅰ)和 Sn(Ⅳ)的络合能力后,作者发现在卡那霉素衍生物的某些合成中,在其它氨基进行三氟乙酰化反应时,Zn(Ⅱ)为相邻的氨基与羟基提供了最好的保护。[5]

1. R. Ledger and F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **18**, 933 (1965).

2. K. Nakanishi, R. Goodnow, K. Konno, M. Niwa, R. Bukownik, T. A. Kallimopoulos, P. Usherwood, A. T. Eldefrawi, and M. E. Eldefrawi, *Pure Appl. Chem.*, **62**, 1223 (1990).
3. S. Hanessian and G. Patil, *Tetrahedron Lett.*, 1035 (1978).
4. K. H. König, L. Kaul, M. Kuge, and M. Schuster, *Liebigs Ann. Chem.*, 1115 (1987).
5. T. Tsuchiya, Y. Takagi, and S. Umezawa, *Tetrahedron Lett.*, 4951 (1979).

18-冠-6 衍生物

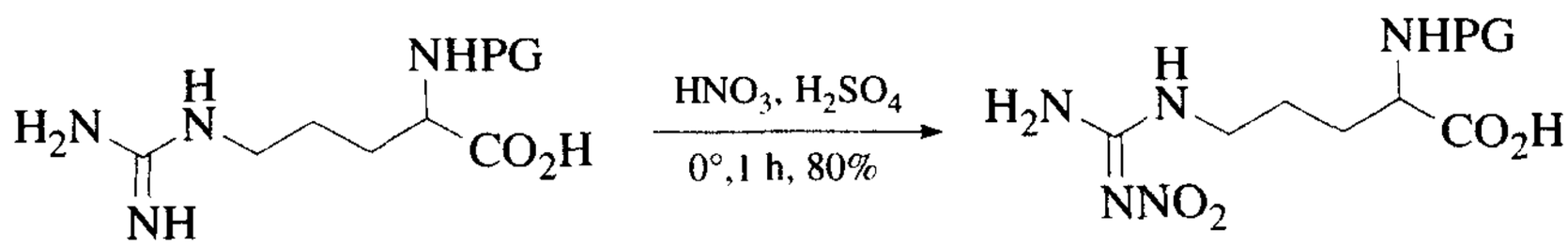
氨基酸上伯氨的对甲苯磺酸盐可以用冠醚配位来进行保护。这种保护方法让氨基酸在 HOBt/DDC 条件下进行偶联。冠醚可以用二异丙基乙胺或 KCl 溶液去保护。[1,2]

1. P. Botti, H. L. Ball, E. Rizzi, P. Lucietto, M. Pinori, and P. Mascagni, *Tetrahedron*, **51**, 5447 (1995).
2. C. B. Hyde and P. Mascagni, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 399 (1990).

N-N 衍生物

N-硝基胺：R_2NNO_2（表 10）

保护



N-硝基衍生物主要用来保护精氨酸的胍基；去保护通过还原：H_2，Pd/C，AcOH/CH_3OH，~ 80% yield；[1] 10% Pd/C，环己二烯，25℃，2h，良好收率；[2] Pd/C，4% HCO_2H-CH_3OH，5h，100% 收率；[3] $TiCl_3$/pH 6，25℃，45min，70% ~ 98% 收率；[4] $SnCl_2$/60% HCO_2H，63% 收率；[5] 电解，1*N* H_2SO_4，1 ~ 6h，85% ~ 95% 收率。[6]

1. K. Hofmann, W. D. Peckham, and A. Rheiner, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 238 (1956).
2. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
3. B. ElAmin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, and G. E. Means, *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979).
4. R. M. Freidinger, R. Hirschmann, and D. F. Veber, *J. Org. Chem.*, **43**, 4800 (1978).
5. T. Hayakawa, Y. Fujiwara, and J. Noguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 1205 (1967).

6. P. M. Scopes, K. B. Walshaw, M. Welford, and G. T. Young, *J. Chem. Soc.*, 782 (1965).

N-亚硝基胺:R_2NNO

N-亚硝基胺衍生物由仲胺和亚硝酸制备而来,可以通过还原(H_2,RaneyNi,EtOH,28℃,3.5h;[1] CuCl/浓 HCl[2])去保护,因为许多亚硝基化合物是致癌的,并且在多肽合成中 *N*-亚硝基衍生物会发生消旋化和环化脱氢作用[3,4],所以 *N*-亚硝基衍生物作为保护基受到了限制。

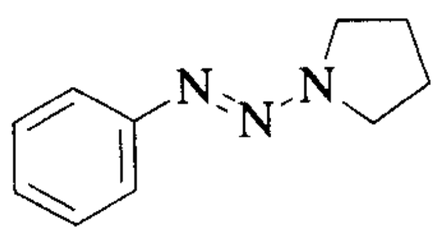
1. M. Harfenist and E. Magnein, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2215 (1957).
2. C. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 146 (1946).
3. P. Quitt, R. O. Studer, and K. Vogler, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 166 (1964).
4. F. H. C. Stewart, *Aust. J. Chem.*, **22**, 2451 (1969).

胺的 N-氧化物:$R_3N{\rightarrow}O$(表 10)

在叔胺的甲基化反应中[1,2]以及要阻止重氮化氨基吡啶的质子化反应中[3] 胺的氧化物可被用来保护氨基,通过还原去保护(例:SO_2/H_2O,1h,22℃,63% 产率;[1] H_2,Pd/C,AcOH,Ac_2O,7h,91% 产率;[2] Zn/HCl,30% 产率;[3] 用 Raney-Ni 进行还原[4])。曾有人报导光还原芳胺氧化物[例:4-硝基吡啶 *N*-氧化物,30nm,$(MeO)_3PO/CH_2Cl_2$,85% ~95% 产率。[5]

1. F. N. H. Chang, J. F. Oneto, P. P. T. Sah, B. M. Tolbert, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **15**, 634 (1950).
2. J. A. Berson and T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **20**, 1461 (1955).
3. F. Koniuszy, P. F. Wiley, and K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 875 (1949).
4. K. Toshima, Y. Nozaki, S. Mukaiyama, T. Tamai, M. Nakata, K. Tatsuta, and M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3717 (1995).
5. C. Kaneko, A. Yamamoto, and M. Gomi, *Heterocycles*, **12**, 227 (1979).

三氮烯衍生物:



芳伯胺三氮烯的保护是通过氨的重氮化后再和吡咯烷的 KOH 的水溶液反应来实现。这种保护基对于通过金属卤化物交换的芳环金属化反应是稳定的。去保护通过用 Ni-Al 合金还原而得(KOH 水溶液、rt、37% ~68% yield)。[1]

1. M. L. Gross, D. H. Blank, and W. M. Welch, *J. Org. Chem.*, **58**, 2104 (1993).

N-P 衍生物

二苯基膦酰胺(Dpp-NR_2):$Ph_2P(O)NR_2$(表 10)

磷酰胺对于用于催化氢化脱去苄基保护基和肼是稳定的。[1] 磷酰胺水解的速度受磷周围位阻和电子因素的影响。[2] 该衍生物在一般的合成文献中很少提到,且主要用于氨基酸的保护。

保护

1. Ph_2POCl,*N*-甲基吗啉,0℃,60% ~90%产率。[3]

去保护

1. Dpp 基在下列酸性条件下去保护 AcOH,HCOOH,H_2O,24h,100%产率;80% CF_3COOOH,几乎定量;0.4*M* HCl,90% CF_3CH_2OH,几乎定量;*p*-TsOH,H_2O - CH_3OH,几乎定量;80% AcOH,3 天,不能完全去保护。[3] Dpp 基比 BOC 基对酸稍微不稳定。[2,3]
2. MeOH,$BF_3 \cdot Et_2O$,CH_2Cl_2,0℃ ~rt,81% ~93%产率。[4]
3. 从氮杂环丙烷上脱 Dpp 基可以用 Bu_2CuLi、PhLi、Ph_2CuLi(63% ~83%产率),但是用 Me_2CuLi 会导致开环。[4]

二甲基-和二苯基硫代膦酰胺(Mpt - NR_2 和 Ppt - NR_2):$(CH_3)_2P(S)NR_2$(表 10)和 $Ph_2P(S)NR_2$

Mpt 和 Ppt 衍生物可以由氨基酸和硫代磷酰氯制备而得[分别为 $Me_2P(S)Cl$ 和 $Ph_2P(S)Cl$,41% ~78%产率;赖氨酸得 16%产率]。[5] Mpt 基用 HCl 或 $Ph_3P \cdot HCl$[6] 来去保护,去保护的速度比 BOC 基要快 60 倍,Ppt 在两种保护基中是较稳定的。

磷酰胺二烷基酯:$(RO)_2P(O)NR_2$

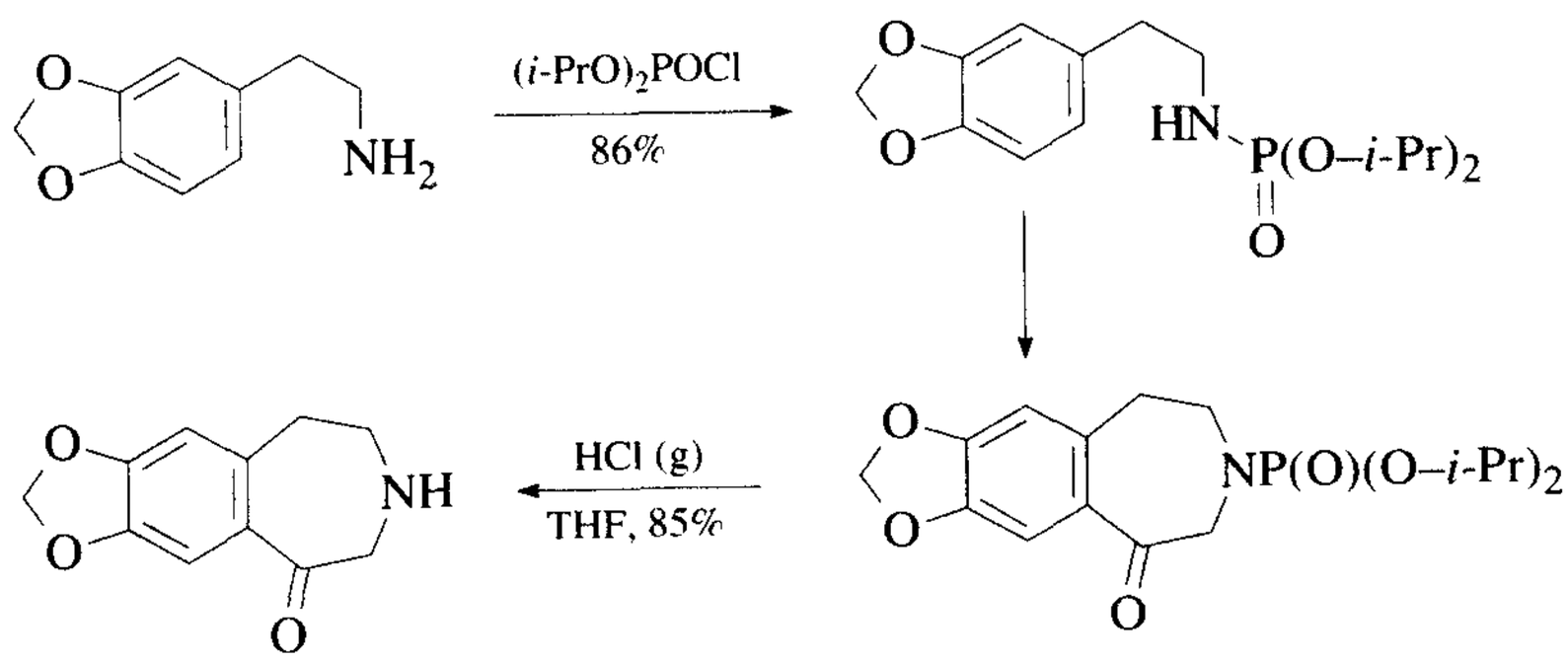
保护

1. $(EtO)_2P(O)H$,CCl_4,aq. NaOH,$PhCH_2N^+Et_3Cl^-$,0℃,1h→22℃,1h,75% ~90%产率。[7,8]
2. $(BuO)_2P(O)H$,Et_3N,CCl_4。[9]

3. $(i\text{-PrO})_2P(O)Cl$, 7.3% ~93% 产率。[10]

去保护

磷酰胺酯用 HCl 饱和的 THF 来去保护(70% ~94% 产率)。它们的稳定性取决于烷基,甲基衍生物是最不稳定的,它们对于有机酸和路易斯酸有较好的稳定性。[10]



磷酰胺二苄基和二苯基酯

$(BnO)_2P(O)NR_2$ 和 $(PhO)_2P(O)NR_2$

磷酰胺二苄酯由氨基酸和磷酰氯、$(BnO)_2P(O)Cl$ 来制备。[11] 磷酰胺二苯基酯由葡萄糖胺来制备;通过酯交换反应生成磷酰胺二苯基酯以促进去保护。[12]

1. G. W. Kenner, G. A. Moore, and R. Ramage, *Tetrahedron Lett.*, 3623 (1976).
2. R. Ramage, B. Atrash, D. Hopton, and M. J. Parrott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1217 (1985).
3. R. Ramage, D. Hopton, M. J. Parrott, G. W. Kenner, and G. A. Moore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1357 (1984).
4. H. M. I. Osborn and J. B. Sweeney, *Synlett*, 145 (1994).
5. S. Ikeda, F. Tonegawa, E. Shikano, K. Shinozaki, and M. Ueki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1431 (1979).
6. M. Ueki, T. Inazu, and S. Ikeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 2424 (1979).
7. A. Zwierzak, *Synthesis*, 507 (1975).
8. A. Zwierzak and K. Osowska, *Synthesis*, 223 (1984).
9. Y.-F. Zhao, S.-K. Xi, A.-T. Song, and G.-J. Ji, *J. Org. Chem.*, **49**, 4549 (1984).
10. Y. F. Zhao, G. J. Ji, S. K. Xi, H. G. Tang, A. T. Song, and S. Z. Wei, *Phosphorus Sulfur*, **18**, 155 (1983).
11. A. Cosmatos, I. Photaki, and L. Zervas, *Chem. Ber.*, **94**, 2644 (1961).
12. M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, and E. J. Soltes, *J. Org. Chem.*, **32**, 653 (1967).

亚胺基三苯基膦:$Ph_3P=NR$

此衍生物很方便地通过叠氮化物和三苯基膦制得,由于它对 Ph_2PLi 的稳定性而被应用。有文章很好地对它的水性水解以进行了论述。[1,2]

1. S.-T. Liu and C.-Y. Liu, *J. Org. Chem.*, **57**, 6079 (1992).
2. M. Campbell and M. J. McLeish, *J. Chem. Res., Synop.*, 148 (1993).

N－Si 衍生物

大部分情况下,硅衍生物如三甲基硅胺没有被广泛地用于氨基的保护,这是由于硅衍生物对于水汽的高反应性,尽管硅衍生物在无水条件下制备和使用时确实提供了满意的保护。[1,2] 更稳定的、空间上有要求的叔丁基二苯基硅基团已经被用于有仲胺存在时对伯胺的保护,从而使仲胺能选择性酰基化或烃基化。[3] 硅胺在硅醚存在下很易去保护。[4] 对于硅试剂的更全面的讨论,可参阅有关醇的保护的章节。因为在醇保护中许多试剂也是硅基化的胺。

1. J. R. Pratt, W. D. Massey, F. H. Pinkerton, and S. F. Thames, *J. Org. Chem.*, **40**, 1090 (1975).
2. A. B. Smith, III, M. Visnick, J. N. Haseltine, and P. A. Sprengeler, *Tetrahedron*, **42**, 2957 (1986).
3. L. E. Overman, M. E. Okazaki, and P. Mishra, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4391 (1986).
4. T. P. Mawhinney and M. A. Madson, *J. Org. Chem.*, **47**, 3336 (1982).

N－S 衍生物

N-亚磺酰基衍生物

亚磺酰胺,R_2NSR',由胺和亚磺酰卤制得,[1,2] 很易被酸水解去保护,在多肽,青霉素和核苷的合成中广泛应用。它们也可以被亲核试剂[3] 和 Raney 镍脱硫去保护。[4] 已经有关于亚磺酰胺的合成和应用的综述。[5]

苯基亚磺酰胺:$R_2NSC_6H_5$,**A**(表 10)

2-硝基苯基亚磺酰胺(Nps－NR_2):$R_2NS(O)C_6H_4-o\text{-}NO_2$,**B**(表 10)

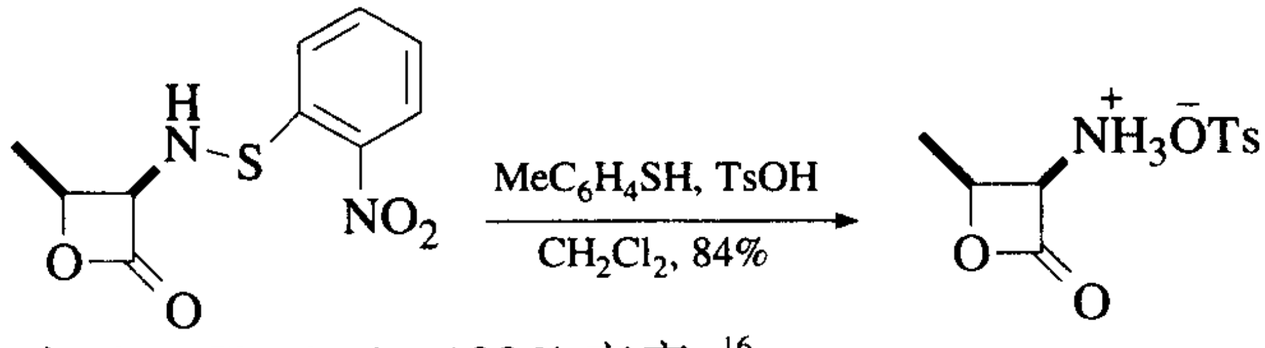
2-硝基苯亚磺酰胺已用于氨基酸[6,7]和核苷[8] 的保护。

保护

1. o-$NO_2C_6H_4SCl$,NaOH,二氧六环,79%产率。[9]
2. o-$NO_2C_6H_4SSCN$,$AgNO_2$。[10]

去保护

1. 碘化钠,CH_2OH,CH_2Cl_2,AcOH,0℃,20min,53%产率。[11]
2. 酸性水解:HCl/Et_2O 或 EtOH,0℃,1h,95%产率。[12]
3. 通过亲核试剂:13 种试剂,5min ~ 12h,90% 去保护。[3]
4. PhSH 或 $HSCH_2CO_2H$,22℃,1h。[13]
5. $CH_3C_6H_4SH$,TsOH,CH_2Cl_2,84%产率。[14,15]



6. 2-巯基吡啶/CH_2Cl_2,1min,100%产率。[16]
7. NH_4SCN,2-甲基-1-吲哚乙酸。[7]
8. HOBt,苯胺,DMF,这些条件使胺变成 HOBt 的盐;此盐可以在没有叔胺存在下发生酰基化。
9. 催化脱硫:Raney 镍/DMF,过柱,数小时,满意的产率。[4]
10. 2-酰基代巯基苯并三唑,PPTS,52% ~80%的产率。在此种情况下形成酰胺而不是自由的胺。[17]

2,4-二硝基苯亚磺酰胺:$R_2NS(O)C_6H_3-2,4-(NO_2)$,**C**

2,4-二硝基苯亚磺酰胺用对甲苯硫酚/TsOH 去保护。[18]

五氯苯亚磺酰胺:$R_2NS(O)C_6Cl_5$,**D**

苯亚磺酰胺和许多取代的苯亚磺酰胺(化合物 **B**,**C** 和 **D** 用于头孢霉素中7-氨基的保护:它们通过碘化钠(CH_3OH,CH_2Cl_2,AcOH,0℃,20min,由亚磺酰胺 B 得到,53%产率)。

去保护[11]

邻硝基苯亚磺胺用于氨基酸的保护。[6,7] 邻硝基苯亚磺酰胺 **B** 同样通过酸性水解(HCl/Et_2O 或 EtOH,0℃,1h,95%产率);[12]或亲核试剂(13 种试剂,5min ~12h,90% 去保护);[3] 或 PhSH 或 $HSCH_2CO_2H$,22℃,1h;[13] 或 2-巯基吡啶/CH_2Cl_2,1min,100% 产率);[16] 或 NH_4SCN、2-甲基-1-吲哚乙酸;以及催化脱硫(Raney 镍/DMF,过柱,数小时,满意的产率)[4] 等方法去保护。

2,4-二硝基苯亚磺酸胺,C,用对甲苯硫酚/TsOH 去保护。[18]

2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺:$R_2NS(O)C_6H_3-2-NO_2-4-OCH_3$

此亚磺酰亚胺由氨基酸-2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰氯和碳酸氢钠制得,通过酸性水解(HOAc/二氧六环,22℃,30min,95%产率)去保护。[19]

三苯甲基亚磺酰胺:$R_2NS(O)C(C_6H_5)_3$

三苯甲基亚磺酰胺可通过胺和三苯甲基亚磺酰氯(Na_2CO_3,THF,H_2O 或吡啶,CH_2Cl_2,64% ~96%产率)制得;[20] 它可通过氯化氢在乙醚或乙醇中(0℃,1h,90%产率);[12] 或 $CuCl_2$(THF,EtOH,58% ~67%产率);或 Me_3SiI(77% ~96%产率);[20] 或 I_2(0.1m,THF,乙基甲基吡啶,H_2O,97%产率);[21] 或 Bu_3SnH,115℃,甲苯,5min,82%产率[22]等方法去保护,三苯甲基亚磺酰胺对下列试剂是稳定的:1*N* HCl,碱,$NaCNBH_3$,$LiAlH_4$,间氯过氧苯甲酸;吡啶三氧化铬盐酸盐,Jones 试剂,Collins 氧化和 Moffat 氧化。此基团的稳定性主要是由于立体障碍。

***N*-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰胺(TDE)**:
$CF_3CPh_2S(O)NR_2$

此亚磺酰胺由 *N*-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰氯制得(Na_2CO_3,THF,H_2O,rt,95% ~100%产率或 CH_2Cl_2,TEA,87% ~90%产率)。用Na/NH_3(76% ~94%产率)或 HCl/Et_2O(80% ~90%产率)去保护。在后一种去保护方法中可以回收 *N*-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙基亚磺酰氯。TDE 基团在下列情况都是稳定的:浓 HCl 水溶液;NaOH 水溶液;$NaBH_4$;$LiAlH_4/Et_2O$ 在 0℃;Bu_3SnH(甲苯,90℃);$Pd(OH)_2/H_2$ 以及 Ac_2O/Pyr。[23]

3-硝基-2-吡啶亚磺酰胺($Npys-NR_2$)

此基团比 2-硝基苯亚磺酰胺更加稳定,已发展来用于保护氨基酸。这基团很容易通过 3-硝基-2-吡啶亚磺酰氯引入(52% ~74%产率)。[24]

去保护[11]

1. 三苯基膦,五氯苯酚,或者 2-硫代吡啶 *N*-氧化物,此基团对 CF_3COOH 是稳定的,但是能用 0.1*M* HCl 去保护。[25]
2. 2-巯基吡啶和 2-巯基-1-甲基咪唑。[26]
3. 2-巯基吡啶 *N*-氧化物,CH_2Cl_2。在固相法多肽的合成中,为了达到好的产率,此试剂需要过量 1000 倍。[27]

1. For other methods of preparation, see F. A. Davis and U. K. Nadir, *Org. Prep. Proced. Int.*, **11**, 33 (1979).

2. For a review of sulfenamides, see L. Craine and M. Raban, *Chem. Rev.*, **89**, 689 (1989).
3. W. Kessler and B. Iselin, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1330 (1966).
4. J. Meienhofer, *Nature*, **205**, 73 (1965).
5. I. V. Koval, *Russ. Chem. Rev.*, **65**, 421 (1996).
6. S. Romani, G. Bovermann, L. Moroder, and E. Wünsch, *Synthesis*, 512 (1985).
7. I. F. Luescher and C. H. Schneider, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 602 (1983).
8. M. Sekine, *J. Org. Chem.*, **54**, 2321 (1989).
9. Y. Pu, F. M. Martin, and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **56**, 1280 (1991).
10. J. Savrda and D. H. Veyrat, *J. Chem. Soc. C*, 2180 (1970).
11. T. Kobayashi, K. Iino, and T. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5505 (1977).
12. L. Zervas, D. Borovas, and E. Gazis, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3660 (1963).
13. A. Fontana, F. Marchiori, L. Moroder, and E. Schoffone, *Tetrahedron Lett.*, 2985 (1966).
14. M. A. Bednarek and M. Bodanszky, *Int. J. Pept. Protein. Res.*, **45**, 64 (1995).
15. Y. Pu, C. Lowe, M. Sailer, and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **59**, 3643 (1994).
16. M. Stern, A. Warshawsky, and M. Fridkin, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **13**, 315 (1979).
17. M. N. Rao, A. G. Holkar, and N. R. Ayyangar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1007 (1991).
18. E. M. Gordon, M. A. Ondetti, J. Pluscec, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, and R. B. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6053 (1982).
19. Y. Wolman, *Isr. J. Chem.*, **5**, 231 (1967).
20. B. P. Branchaud, *J. Org. Chem.*, **48**, 3538 (1983).
21. H. Takaku, K. Imai, and M. Nagai, *Chem. Lett.*, 857 (1988).
22. M. Sekine and K. Seio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3087 (1993).
23. T. Netscher and T. Wellar, *Tetrahedron*, **47**, 8145 (1991).
24. For a one-pot preparation of the reagent, see M. Ueki, M. Honda, Y. Kazama, and T. Katoh, *Synthesis*, 21 (1994).
25. R. Matsueda and R. Walter, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **16**, 392 (1980).
26. O. Rosen, S. Rubinraut, and M. Fridkin, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **35**, 545 (1990).
27. S. Rajagopalan, T. J. Heck, T. Iwamoto, and J. M. Tomich, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **45**, 173 (1995).

N-亚磺酰基衍生物：R_2NSO_2R'

磺酰胺由胺和磺酰氯在吡啶或水溶性碱存在下制得。[1] 磺酰胺是最稳定的氮保护基团之一。许多芳基磺酰胺对碱性水解和催化还原是稳定的。它们可以通过 Na/NH_3，[2] Na/丁醇，[3] 萘基钠[4] 或蒽基钠[5] 以及在酸中回流（48% HBr/催化量苯酚）[6] 等方法去保护。碱性较弱的胺如吡咯和吲哚形成的磺酰胺比碱性更强的烷基胺所形成的磺酰胺更容易去保护。事实上碱性较弱的胺（吡咯，吲

哚和咪唑)的磺酰胺可以通过碱性水解去保护,而对于烷基胺的磺酰胺由碱性水解去保护几乎是不可能的。因为芳香 -NH 基团和简单脂肪胺固有的差异,这些基团(吡咯,吲哚和咪唑)将在其它章节中讨论。磺酰胺一个有吸吲力的性质是这些衍生物的酰胺或氨基甲酸酯更容易形成晶体。

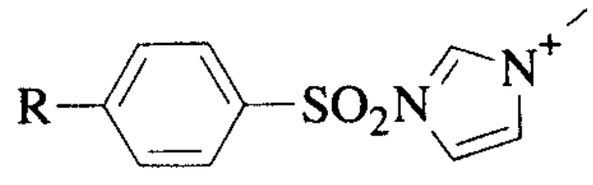
1. E. Fischer and W. Lipschitz, *Ber.*, **48**, 360 (1915).
2. V. du Vigneaud and O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **117**, 27 (1937).
3. G. Wittig, W. Joos, and P. Rathfelder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **610**, 180 (1957).
4. S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, and P. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5311 (1967).
5. K. S. Quaal, S. Ji, Y. M. Kim, W. D. Closson, and J. A. Zubieta, *J. Org. Chem.*, **43**, 1311 (1978).
6. H. R. Synder and R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2006 (1952).

对甲苯磺酰胺(TsNR$_2$):*p*-$CH_3C_6H_4SO_2NR_2$(表 10)

苯磺酰胺:$PhSO_2NR_2$

通常,苯磺酰基在保护和去保护时的反应活性都比对甲苯磺酰基稍微强一点。

保护

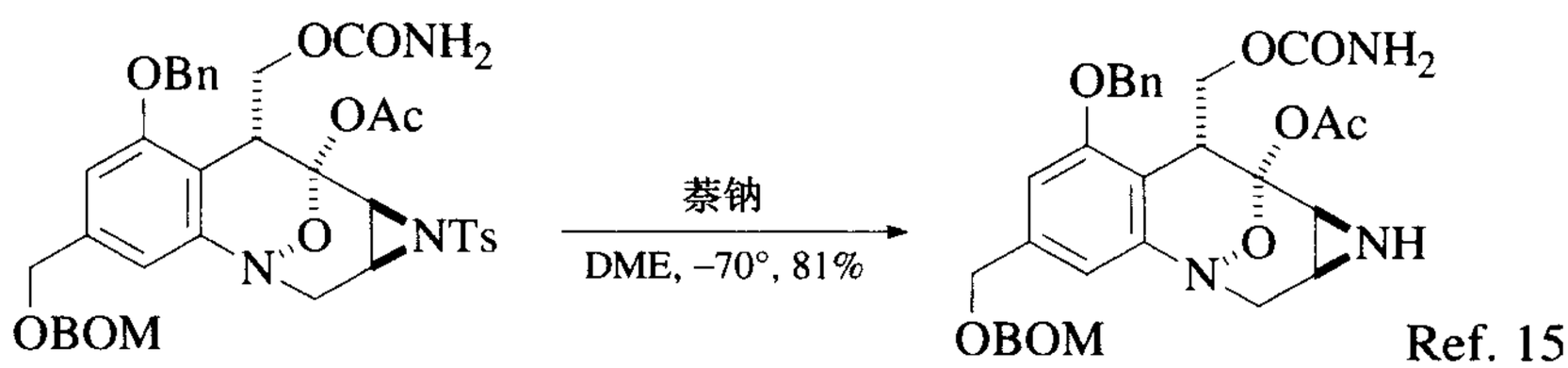
1. 对甲苯磺酰胺一般由胺和对甲苯磺酰氯在惰性溶剂如 CH_2Cl_2 中,加入除酸剂如吡啶或三乙胺而制得,也可以通过 Schotten-Baumann 反应制得。
2. 

T_fO^- 此试剂对有位阻的胺的磺酰胺的形成很有效。[1]
3. 1-苯磺酰基苯并三唑,THF,1-甲基咪唑,回流,64% ~99% 产率。[2] 该试剂同样是苯磺酰苯酚酯(51% ~99% 产率)。

去保护

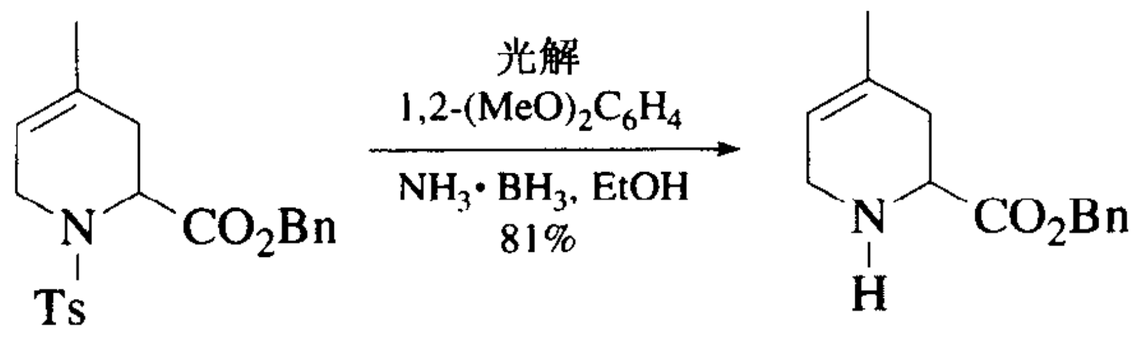
1. HBr,AcOH,70℃,8h,45% ~50% 产率。[3] 在 L-2-氨基-3-草酰氨基丙酸(一种神经毒剂)的合成中,用 Na/NH_3 或 $Na^+[C_{10}H_8^{\cdot}]^-$ 去保护得到一个复杂的混合物。
2. HBr,P,回流,24h,74% ~88% 产率。*N*-苄基基团在这些苛刻的条件下仍能保留。[4]

3. HF－Pyr，苯甲醚，rt，>62%产率。[5]
4. $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$，苯或甲苯，回流，20h，65% ~75%产率。[6] 注意 $LiAlH_4$ 不能使伯胺的磺酰胺去保护。
5. 电解，$Me_4N^+Cl^-$，5℃，65% ~98%产率。[7~9] 对甲苯磺酰胺用 BOC 或苯甲酰基酰基化降低了电解去保护所需要的电势能，所以在有简单对甲苯磺酰胺存在下，酰基化甲苯磺酰基能选择性地被除去。[10]
6. 电解，抗坏血酸，蒽，$Et_4N^+BF_4^-$，DMF。[11]
7. 萘钠。[12,13] 此试剂被用于从酰胺除去对甲苯磺酰基。[14]



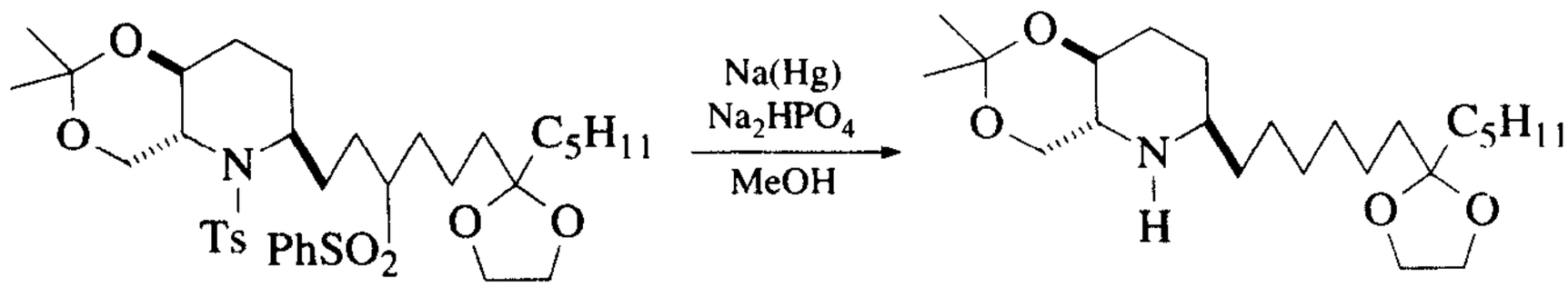
在使用此试剂时，可以保留 Bn 基团。[16]

8. 蒽基钠，DME，85%产率。[17]
9. Li，催化量的萘，－78℃，THF，65% ~99%产率。[18]
10. Li，NH_3，75%产率[19]或 Na，NH_3。[20,21]
11. Na，IPA。[22]
12. SmI_2，DMPU，50% ~97%产率。[23,24] 此反应时烷基取代的氮丙啶很有效；苯磺酰胺反应比对甲苯磺硫胺快。
13. 48% HBr，苯酚，30min，加热，85%产率。[9,25] 4-羟基苯甲酸用于代替苯酚有助于分离过程。反应混合物中加入水，合大部分羟基苯甲酸衍生物沉淀析出，从而大大简化了分离过程。[26]
14. $HClO_4$，AcOH，100℃，1h，30% ~75%产率。[27]
15. $h\nu$，AcOH，6 ~20h，85% ~90%产率。[28,29]
16. $h\nu$，EtOH，H_2O，$NaBH_4$，1，2-二甲氧基苯。[30]这是一个光敏化的电子转移反应。其它还原剂，如肼和 $BH_3 \cdot NH_3$ 同样有效。

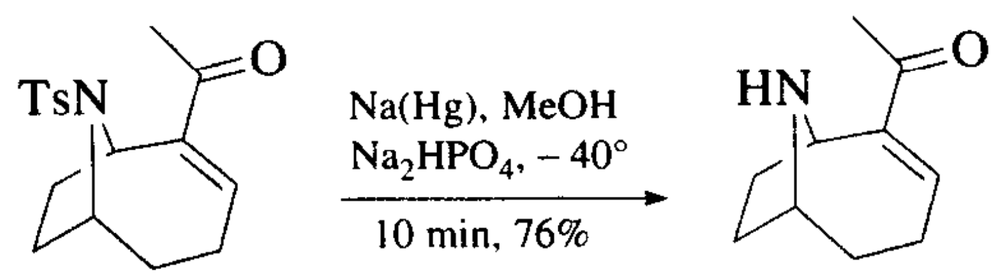


17. $h\nu$、β-萘氧基负离子，，$NaBH_4$，定量产率。[31]

18. Na(Hg)，Na_2HPO_4。[32,33]

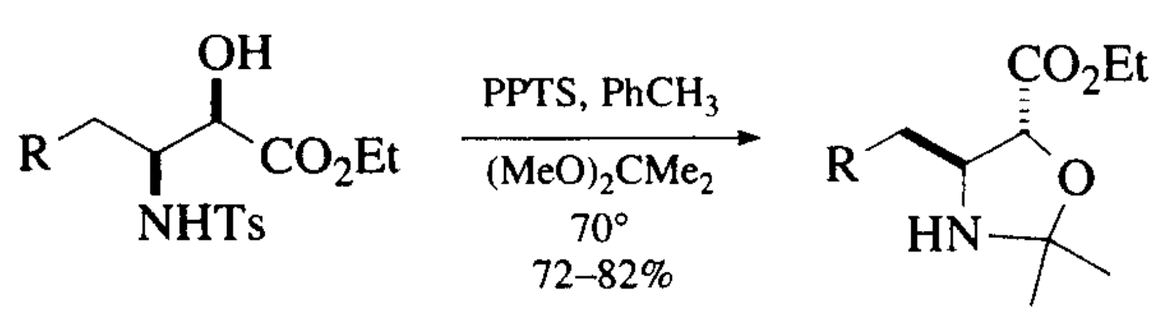


19. 在这个例子中，烯酮没有被还原。[34]



20. SMEAH、邻二甲苯、回流、91%产率。[35]

21. 在氨基醇衍生物形成丙酮化物的尝试中，观察到对甲苯磺酰胺被顺利地去保护。正如在下列例子中，此反应一般只适用于含有羧基基团的情况，而对于无此官能团的简单氨基醇则不适用。[36]



1. J. F. O'Connell and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **57**, 4775 (1992).
2. A. R. Katritzky, G. Zhang, and J. Wu, *Synth. Commun.*, **24**, 205 (1994).
3. B. E. Haskell and S. B. Bowlus, *J. Org. Chem.*, **41**, 159 (1976).
4. U. Jordis, F. Sauter, S. M. Siddiqi, B. Kücnburg, and K. Bhattacharya, *Synthesis*, 925 (1990).
5. W. Oppolzer, H. Bienaymé, and A. Genevois-Borella, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9660 (1991).
6. E. H. Gold and E. Babad, *J. Org. Chem.*, **37**, 2208 (1972).
7. L. Horner and H. Neumann, *Chem. Ber.*, **98**, 3462 (1965).
8. T. Moriwake, S. Saito, H. Tamai, S. Fujita, and M. Inaba, *Heterocycles*, **23**, 2525 (1985).
9. R. C. Roemmele and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **53**, 2367 (1988).
10. L. Grehn, L. S. Maia, L. S. Monteiro, M. I. Montenegro, and U. Ragnarsson, *J. Chem. Res., Synop.*, 144 (1991).
11. K. Oda, T. Ohnuma, and Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **49**, 953 (1984).

12. J. M. McIntosh and L. C. Matassa, *J. Org. Chem.*, **53**, 4452 (1988).
13. C. H. Heathcock, T. A. Blumenkopf, and K. M. Smith, *J. Org. Chem.*, **54**, 1548 (1989).
14. H. Nagashima, N. Ozaki, M. Washiyama, and K. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 657 (1985); J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5709 (1989).
15. T. Katoh, E. Itoh, T. Yoshino, and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3471 (1996).
16. W.-S. Zhou, W.-G. Xie, Z.-H. Lu, and X. F. Pan, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1291 (1995).
17. P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, and N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4403 (1992).
18. E. Alonso, D. J. Ramón, and M. Yus, *Tetrahedron*, **53**, 14355 (1997).
19. C. H. Heathcock, K. M. Smith, and T. A. Blumenkopf, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5022 (1986).
20. A. G. Schultz, P. J. McCloskey, and J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6493 (1987).
21. N. Yamazaki and C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1396 (1989).
22. J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, and R. M. Izatt, *Tetrahedron*, **48**, 4475 (1992).
23. E. Vedejs and S. Lin, *J. Org. Chem.*, **59**, 1602 (1994).
24. For glucosamines; See D. C. Hill, L. A. Flugge, and P. A. Petillo, *J. Org. Chem.*, **62**, 4864 (1997).
25. R. S. Compagnone and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **51**, 1713 (1986).
26. C. J. Opalka, T. E. D'Ambra, J. J. Faccone, G. Bodson, and E. Cossement, *Synthesis*, 766 (1995).
27. D. P. Kudav, S. P. Samant, and B. D. Hosangadi, *Synth. Commun.*, **17**, 1185 (1987).
28. A. Abad, D. Mellier, J. P. Pète, and C. Portella, *Tetrahedron Lett.*, 4555 (1971).
29. W. Yuan, K. Fearson, and M. H. Gelb, *J. Org. Chem.*, **54**, 906 (1989).
30. T. Hamada, A. Nishida, and O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 140 (1986).
31. J. F. Art, J. P. Kestemont, and J. P. Soumillion, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1425 (1991).
32. T. N. Birkinshaw and A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 813 (1987).
33. F. Chavez and A. D. Sherry, *J. Org. Chem.*, **54**, 2990 (1989).
34. P. Somfai and J. Åhman, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3791 (1992).
35. M. Ishizaki, O. Hoshino, and Y. Iitaka, *J. Org. Chem.*, **57**, 7285 (1992).
36. S. Chandrasekhar and S. Mohapatra, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 695 (1998).

2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Ntr – NR_2)[1]

2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb – NR_2)[1] (表 10)

2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mds – MR_2)[2]

五甲基苯磺酰胺(Pme – NR_2)[2]

2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte – NR_2)[2]

4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs – NR_2)[2]

2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts – NR_2)[3]

2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds－NR_2)[3]

3-甲氧基-4-叔丁基苯磺酰胺[4]

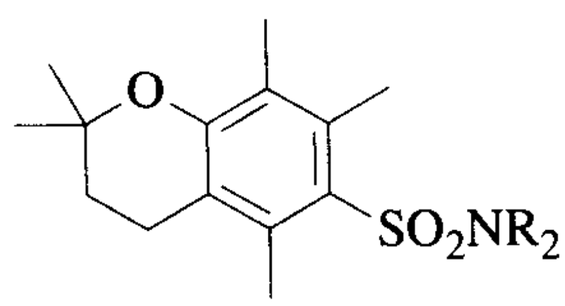
上面这些磺酰胺被用于精氨酸中的胍基基团的保护。[5] 这些磺酰胺对酸的稳定性系由通过 N^G－Arg 衍生物用 TFA 去保护(25℃,60min)而测定,其稳定性如下:Mtr(52%) > Mds(22%) ≈ Mtb(20%) > Pme(2%) > Mte(1.6%) > Mts≈Mbs > iMbs。Mtr 基团被用于赖氧 ε-氮的保护。下表列出了 Lys(Mtr)在不同酸中去保护的百分数(MSA = 甲基磺酸):[6]

	0.15*M*MSA TFA, PhSMe (9: 1)20℃	0.3*M*MSA TFA, PhSME (9: 1)20℃	TFA, PhSMe (9: 1)50℃	HF,PhSMe 0℃	MSA, PhSMe 20℃	TFA 20℃
1h	80.7	95.1	15.1	3.6	2.3	0
2h	91.9	99.3	33.6	—	—	0

如果在 TFA/PhSMe 混合物中加入二甲硫醚去保护的速度快 4 到 5 倍。[7]

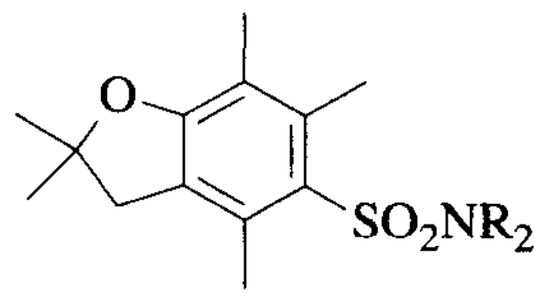
在 TFA/苯甲硫醚中,使用 1*M* HBF_4 能明显加快对 Mtr 基团的去保护反应速度。[8] 硫酸在 90℃也用于 Mtr 基团的去保护。[9]

2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc－NR_2):



这个基团可用于 N^G-Arg 的保护,它是 Mtr 基团的一个类似物,但是它有一个有用的性质:在用 TFA/PhSMe 去保护只需 20 分钟。去保护速度加快是由于在去保护过程中,氧上的电子与初期的正离子能被强制交盖,Pmc 基团同样也能用 50% TFA/CH_2Cl_2 去保护,而苄氧基蛋白胺酶则不能被去保护。[10,11] 与 Pmc 基团有关的一个问题是,在酸性水解时 Pmc 基团有迁移到别的氨基酸如色氨酸的倾向这个问题,不能通过通常的清除试剂[12]完全地被抑制,它同样也是有程序依赖性的。[13] 在 Mtr 基团和 Pmc 基团上能发现的另一个问题是,当有丝氨酸和苏氨酸存在时,*O*-磺酰化在去保护混合物中加入 5% 的水后可以被很好地抑制,[14]但是,加水并非总是有效的。[15]

发展比 Pmc 基团[16]对酸更不稳定的保护基团的尝试，导致了相关的 Pbf 基团的制备，实验表明此基团对 TFA 的敏感是 Pmc 基团的 1.2 ~ 1.4 倍。[17]



1. E. Atherton, R. C. Sheppard, and J. D. Wade, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1060 (1983).
2. M. Wakimasu, C. Kitada, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2592 (1981).
3. H. Yajima, K. Akaji, K. Mitani, N. Fujii, S. Funakoshi, H. Adachi, M. Oishi, and Y. Akazawa, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **14**, 169 (1979).
4. S. S. Ali, K. M. Khan, H. Echner, W. Voelter, M Hasan, and Atta-ur-Rahman, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **337**, 12 (1995).
5. M. Fujino, M. Wakimasu, and C. Kitada, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2825 (1981); M. Fujino, O. Nishimura, M. Wakimasu, and C. Kitada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 668 (1980).
6. M. Wakimasu, C. Kitada, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2766 (1982).
7. K. Saito, T. Higashijima, T. Miyazawa, M. Wakimasu, and M. Fujino, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2187 (1984).
8. K. Akaji, M. Yoshida, T. Tatsumi, T. Kimura, Y. Fujiwara, and Y. Kiso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 288 (1990).
9. T. J. McMurry, M. Brechbiel, C. Wu, and O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.*, **4**, 236 (1993).
10. R. Ramage and J. Green, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2287 (1987).
11. J. Green, O. M. Ogunjobi, R. Ramage, A. S. J. Stewart, S. McCurdy, and R. Noble, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4341 (1988).
12. C. G. Fields and G. B. Fields, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6661 (1993).
13. A. Stierandova, N. F. Sepetov, G. V. Nikiforovich, and M. Lebl, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **43**, 31 (1994).
14. E. Jaeger, H. Remmer, G. Jung, J. Metzger, W. Oberthür, K. P. Rücknagel, W. Schäfer, J. Sonnenbichler, and I. Zetl, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **374**, 349 (1993).
15. A. G. Beck-Sickinger, G. Schnorrenberg, J. Metzger, and G. Jung, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **38**, 25 (1991).
16. I. M. Eggleston, J. H. Jones, and P. Ward, *J. Chem. Res., Synop.*, 286 (1991).
17. H. N. Shroff, L. A. Carpino, H. Wenschuh, E. M. E. Mansour, S. A. Triolo, G. W. Griffin, and F. Albericio, *Pept.: Chem., Struct., Biol., Proc. Am. Pept. Symp., 13th*, 121 (1994); L. A. Carpino, H. N. Shroff, S. A. Triolo, E. M. E. Mansour, H. Wenschuh, and F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7829 (1993).

2- 或 4-硝基苯磺酰胺（Nosyl – NR_2 或 Ns – NR_2）：

保护

1. NsCl，TEA，CH_2Cl_2，97% 产率。[1]

2. 也可使用 Schotten-Baumann 方法。

去保护

硝基苯磺酰胺对强酸强碱都是稳定的。

1. K_2CO_3 或 Cs_2CO_3，DMF 或 CH_3CN，PhSH，88% ~96% 产率。[1] 对硝基苯磺酰胺的去保护不是总选择此方法，有些酰胺，特别是环胺倾向于通过硝基取代生成去保护的副产物 4-苯基硫醚，这个情况仅仅适用于对硝基苯磺酰胺。[2]
2. LiOH，DMF，$HSCH_2CO_2H$，93% ~98% 产率，这个方法的优点是副产物硫醚可以用酸/碱萃取洗去。[1]
3. 电解，DMF。[3] 在伯胺的硝基磺酰胺中，-NH 的去质子反应与去保护竞争。
4. DBU，DMF，$HSCH_2CH_2OH$，>48% 产率。这些条件应用于从 *N*-甲基化的多肽上除去硝基苯磺酰基。[4]

硝基苯磺酰氮丙啶可以用各种亲核试剂开环，并优先于磺酰胺的去保护。[5]

2,4-二硝基苯磺酰胺（DNs - NR_2）

保护[6]

1. 2,4-二硝基苯磺酰氯，吡啶或二甲吡啶，CH_2Cl_2。

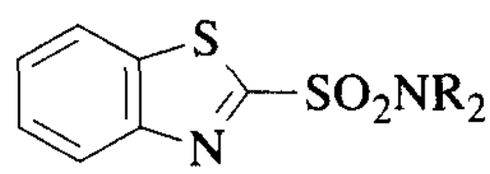
去保护[6]

1. 丙胺 20eq.，CH_2Cl_2，20℃，10min，88% ~93% 产率。
2. $HSCH_2CO_2H$，TEA，CH_2Cl_2，23℃，5min，91% ~98% 产率。由于 DNs 基团的去保护速度比 Ns 基团快得多，DNs 基团可以优先去保护。伯胺的 DNs 衍生物在强碱条件下，失去 SO_2 并重排生成苯胺，伯胺 Ns 也发生类似的反应，但需要更加苛刻的条件。[7]
3. 用硫代羧酸（RCOSH）去保护结果生成酰胺，$R'_2NC(O)R$。[8] 这一概念扩展到脲、硫脲、硫代酰胺的保护。[9]

1. T. Fukuyama, C.-K. Jow, and M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373 (1995).
2. P. G. M. Wuts and J. M. Northuis, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3889 (1998).
3. N. R. Stradiotto, M. V. B. Zanoi, O. R. Nascimento, and E. F. Koury, *J. Chim. Phys. Phys.–Chim. Biol.*, **91**, 75 (1994).
4. S. C. Miller and T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2301 (1997).

5. P. E. Maligres, M. M. See, D. Askin, and P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5253 (1997).
6. T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, and T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831 (1997).
7. P. Müller and N.-T. M. Phuong, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 494 (1979).
8. T. Messeri, D. D. Sternbach, and N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1669 (1998).
9. T. Messeri, D. D. Sternbach, and N. C. O. Tomkinson, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1673 (1998).

苯并噻唑-2-磺酰胺(Betsyl-NR_2 或 Bts-NR_2):



保护

1. 对于简单的酰胺,Bts 衍生物是由胺和苯并噻唑-2-磺酰氯在非质子条件下形成,或者对氨基酸通过 Schotten-Baumann 方法合成(87% ~97% 产率)。这个试剂的主要缺点是,其稳定性取决它的纯度,它偶尔能快速地放热失去 SO_2 生成 2-氯苯并噻唑。[1,2]

去保护

1. Zn,AcOH,EtOH。[1]
2. Al-Hg,乙醚,H_2O。[1]
3. 在 50℃向底物的 1MDMF 溶液中慢慢滴加过量的 H_3PO_2。[1]
4. PhSH,DIPEA,DMP。[2]

1. E. Vedejs, S. Lin, A. Klapars, and J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9796 (1996).
2. P. G. M. Wuts, R. L. Gu, and J. M. Northuis, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 9155 (1998).

吡啶-2-磺酰胺

保护

1. 吡啶-2-磺酰氯,K_2CO_3 水溶液,乙醚,64% ~98% 产率。[1]

去保护

1. SmI_2,THF 或 DMPU,rt,76% ~94% 产率。[1] 在有肉桂酰基团存在时可以在无质子源时使吡啶醋酰胺去保护。BOC,*N*-苄基,*N*-烯丙基和三氟乙酰氨基基团在这些条件下都是稳定的。[2]
2. 电解。[1]

1. C. Goulaouic-Dubois, A. Guggisberg, and M. Hesse, *J. Org. Chem.*, **60**, 5969 (1995).
2. C. Goulaouic-Dubois, A. Guggisberg, and M. Hesse, *Tetrahedron*, **51**, 12573 (1995).

甲磺酰胺(Ms－NR_2):$CH_2SO_2NR_2$

甲磺酰基通过甲磺酰氯引入,可以用氢化铝锂金属溶液还原(Na,*t*-BuOH,HMPT,NH_3,64%产率)。[1]

2-(三甲基硅)乙磺酰胺(SES－NR_2):$Me_3SiCH_2CH_2SO_2NR_2$

保护

1. SES-Cl,Et_3N,DMF,0℃,88% ~95%产率。[2]

去保护

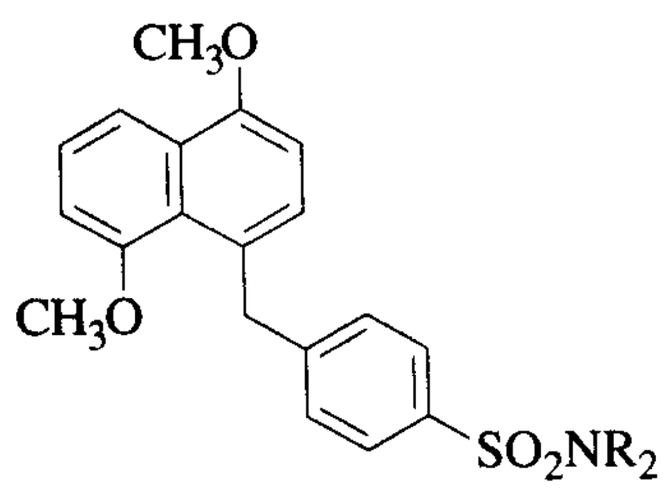
SES 基团对 TFA,热的 6*M* HCl,THF;$LiBH_4$,CH_3CN,$BF_3 \cdot Et_2O$,40% HF/EtOH 是稳定的。

1. DMF,CsF,95℃,9 ~40h,80% ~93%产率。[2]
2. $Bu_4N^+F^-$,CH_3CN,回流,>85%产率。[2,3]
3. CsF,DMF,95℃。[4]
4. CsF,DMF,$(BOC)_2O$,50℃,6h,0.01M,96%产率。磺酰胺转化为 BOC 衍生物,这防止了二酮哌嗪的形成。[5]

9-蒽磺酰胺

这个基团用来保护精氨酸中胍基上的氮。通过加氢(H_2,Pd/C,24h),SmI_2(THF,*t*-BuOH),Al(Hg)(H_2O,pH 7),[6] 光解或 THF/苯甲醚等方法去保护。[7] 据报道,蒽磺酰胺可以用 $HSCH_2CH_2CH_2SH$/DIPEA 还原的方法去保护,[8] 但是用 PhSH/DIPEA/DMF 处理时,得到以加成-消除机理进行的去保护,分离得到唯一副产物 9-硫苯基蒽。[9]

4-(4′,8′-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBS－NR_2):



DNMBS 衍生物很容易由胺和 4-(4′,8′-二甲氧基萘甲基)苯磺酰氯反应制

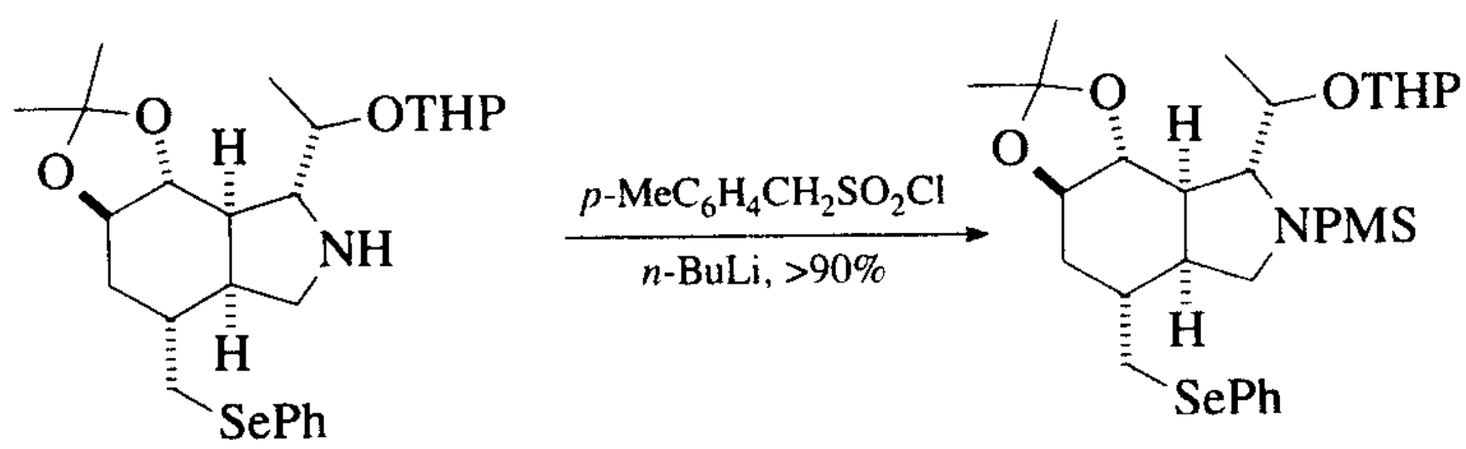
得，它能有效地（$\phi=0.65$）用光化学方法去保护（$h\nu>300$nm，EtOH，$NH_3\cdot BH_3$，77% ~91%产率）。[10] 已经制得该基团的水溶性形式，并检测了其光解去保护。[11]

1. P. Merlin, J. C. Braekman, and D. Daloze, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1691 (1988).
2. S. M. Weinreb, D. M. Demko, T. A. Lessen, and J. P. Demers, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2099 (1986).
3. R. S. Garigipati and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **53**, 4143 (1988).
4. N. Matzanke, R. J. Gregg, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **62**, 1920 (1997).
5. D. L. Boger, J.-H. Chen, and K. W. Saionz, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1629 (1996).
6. A. J. Robinson and P. B. Wyatt, *Tetrahedron*, **49**, 11329 (1993).
7. H. B. Argens and D. S. Kemp, *Synthesis*, 32 (1988).
8. J. Y. Roberge, X. Beebe, and S. J. Danishefsky, *Science*, **269**, 202 (1995).
9. P. G. M. Wuts and R. L. Gu, unpublished results.
10. T. Hamada, A. Nishida, and O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4241 (1989).
11. J. E. T. Corrie and G. Papageorgiou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1583 (1996).

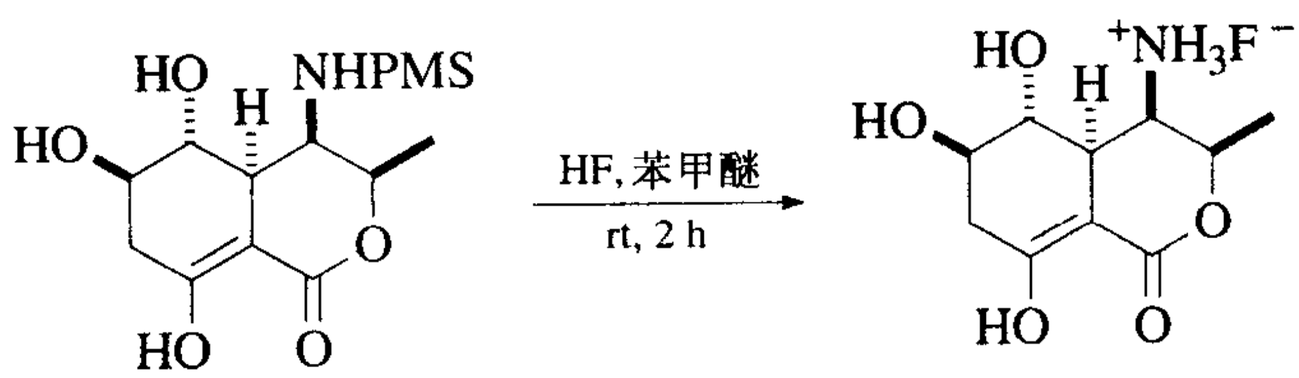
苄基磺酰胺：$C_6H_5CH_2SO_2NR_2$（表 10）

苄基磺酰胺以 40% ~70% 产率制得，通过还原（Na，NH_3，75% 产率；H_2，Raney Ni，65% ~85% 产率；但用 H_2/PtO_2 不行）和酸性水解（HBr 或 HI，慢）的方法去保护。[1] 通过光解（2 ~4h，49% ~90% 产率）也能去保护。[2] 类似的对甲苄基磺酰胺已制得，可用于保护赖氨酸中的 ε-氨基，此磺酰胺用无水氢氟酸/苯甲醚（ −20℃，60min）定量地被去保护。[3] 这个很少使用的基团的另一个例子在下面的实例中说明。[4]

保护



去保护



1. H. B. Milne and C.-H. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 639, 645 (1957).
2. J. A. Pinock and A. Jurgens, *Tetrahedron Lett.*, 1029 (1979).
3. T. Fukuda, C. Kitada, and M. Fujino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 220 (1978).
4. M. Yoshioka, H. Nakai, and M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1133 (1984).

三氟甲基磺酰胺:$R_2NSO_2CF_3$(表 10)

三氟甲基磺酰胺可以由伯胺的单烷基化反应制得。[1] 三氟甲基磺酰胺对强碱不稳定,消除后生成亚胺。[2] 在保护吲哚时,可用 K_2CO_2 在回流甲醇中去保护。[6]

保护

1. $(CF_3SO_2)_2O$,CH_2Cl_2, −78℃,定量。[1]

去保护

1. $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$,苯,回流,几乎不到 1 分钟,95% 产率。[1]
2. 4-Br-$C_6H_4COCH_2Br$,K_2CO_3,丙酮,12h;H_3^+O,80% 产率。[3]
3. $LiAlH_4$,Et_2O,回流,90% ~95% 产率。[1,4]
4. Na(NH_3,*t*-BuOH,THF)。[5]
5. $BH_3 \cdot THF$, >3h。[6]

1. J. B. Hendrickson and R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.*, 3839 (1973).
2. S. Bozec-Ogor, V. Salou-Guiziou, J. J. Yaouanc, and H. Handel, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6063 (1995).
3. J. B. Hendrickson, R. Bergeron, A. Giga, and D. Sternbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3412 (1973).
4. K. E. Bell, D. W. Knight, and M. B. Gravestock, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8681 (1995).
5. M. L. Edwards, D. M. Stemerick, and J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3417 (1990); D. F. Taber and Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 22 (1997).
6. M. Lögers, L. E. Overman, and G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9139 (1995).

苯甲酰甲基磺酰胺:$R_2NSO_2CH_2COC_6H_5$(表 10)

与三氟甲基磺酰胺一样,苯甲酰甲基磺酰胺被用于防止伯胺上的双烷基化。苯甲酰甲基磺酰胺由苯甲酰甲基磺酰氯制得,产率 91% ~94%,用 Zn/AcOH/痕量 HCl 去保护,产率 66% ~77%。[1]

1. J. B. Hendrickson and R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.*, 345 (1970).

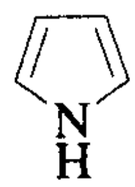
叔丁基磺酰胺(Bus－NR_2)

由于叔丁基磺酰氯不稳定,叔丁基磺酰胺必须用间接的方法制得。由胺和叔丁基亚磺酰氯反应制得亚磺酰胺,再用 MCPBA 或者 $RuCl_3/NaIO_4$(CH_2Cl_2、CH_3CN、H_2O、0℃、75% ~97% 产率)氧化得到叔丁基磺酰胺。叔丁基磺酰胺用 TFA 去保护,或者更有效的方法是用 TfOH(CH_2Cl_2,苯甲醚,88% ~100% 产率)去保护。二级的 Bus 衍生物可以在有一级衍生物存在下去保护。[1]

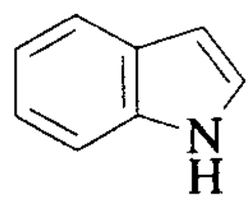
1. P. Sun and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **62**, 8604 (1997).

咪唑,吡咯,吲哚和其他芳香杂环的保护

咪唑



吡咯



吲哚

这些芳香胺保护基团的化学与那些简单胺分开讨论,是由于这两类化合物在保护基团的去保护方面存在相当大的差异。这些芳香胺较强的酸性使得用来保护这类胺的各种酰胺、氨基甲酸酯、磺酰胺很容易去保护。类似的情况出现在核苷碱的去保护(例:异丁酰胺用甲酸铵去保护),也是由于 NH 基团的较强的酸性。

N-磺酰基衍生物

N,N-二甲基磺酰胺:$R_2N-SO_2NMe_2$

保护

1. 吲哚,Me_2NSO_2Cl、Et_3N、PhH,16h,95% 产率。[2]

去保护

1. 2NHCl、回流,4h。[2~4]
2. 2% KOH,H_2O,回流,12h,64% ~92% 产率。[3] 这个基团在对吲哚的保护中与苄基比较,对 *n*-BuLi 更稳定。

2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts－NR_2):$R_2N-SO_2C_6H_2$-2,4,6-$(CH_3)_3$

保护/去保护[5]

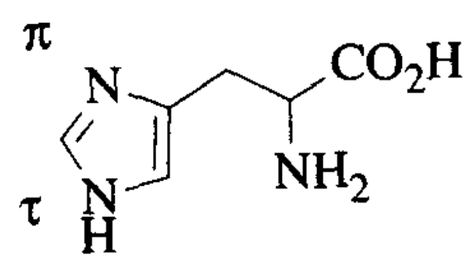
$$MeOZTrp-OBn \xrightarrow[Cetyl(Me)_3N^+Cl^-]{MtsCl,NaOH,CH_2Cl_2} Z(OMe)Trp(N^{in}-Mts)-OBn$$

BuLi 和 MtsCl(84%产率)同样也能用于保护吲哚。[6]

Mts 基团对 CF_3COOH;1*N* NaOH;肼;4NHCl;25% HBr/AcOH 和 H_2/Pd 都是稳定的,但可用 1*M* CF_3SO_3H/CF_3COOH/苯甲硫醚或者 CH_3SO_3H/CF_3COOH/苯甲硫醚去保护。为了完全转化,必须用苯甲硫醚。用 HF 不能使 Mts 基团有效地去保护。

对甲氧基苯磺酰胺(Mps－NR_2):$R_2N-SO_2C_6H_4$-4-OCH_3

保护



1. *p*-$MeOC_6H_4SO_2Cl$,咪唑 = His。[7,8]

去保护

1. CF_3COOH、Me_2S、40～60min、100%,咪唑 = His(组氨酸)(Mps)。[9]
2. 肼、1*N*NaOH、HOBT 和 HF。[9] Mps 基团在组氨酸上对 CF_3COOH/苯甲醚和 25% HBr/AcOH 是稳定的。
3. Mg、MeOH、60%产率。[10]

苯磺酰胺(Bs－NR_2):$R_2N-SO_2C_6H_5$

对甲苯磺酰胺(Ts－NR_2):$R_2N-SO_2C_6H_4$-4-CH_3

保护

1. 咪唑,对甲苯磺酰氯,Et_3N。[11,12]
2. 吡唑,苯磺酰氯,NaH、DMF,60%产率。[13]

去保护

1. Ac_2O,Pyr;H_2O 或三氟乙酸酐,Pyr,0.5～16h,95%～100%产率;咪唑 = His(Tos)。[7,12]

2. 1-羟基苯并三唑(HOBT),THF,1h、咪唑 = His(Tos)。[8]
3. Pyr/HCl,DMF,咪唑 = His(Tos)。[14]
4. CF_3CO_2H,Me_2S,40 ~ 60min,100% 产率,咪唑 = His(Tos)。[15] 相关的苯磺酰基团用于保护吡咯和吲哚,用 NaOH/H_2O/二氧六环,rt,2h 去保护。[16,17]
5. KOH,MeOH,98% 产率(吲哚去保护)。[18,19] 也能用氢氧化钠(吡咯去保护)。[13]
6. Mg,MeOH,超声化,20 ~ 40min,100% 产率。[20] 用此法同样可以使磺酰胺基保护的酰胺被有效地去保护。[21]
7. Mg,MeOH,NH_4Cl,苯,rt。[22]
8. PhSH,AIBN,苯,回流,2h,90% 产率。[23]
9. 用 TBAF(THF、回流、38% ~ 100% 产率)将十分类似的磺酰胺去保护。[24]

氨基甲酸酯

2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc – NR_2):$R_2NCO_2CH_2CCl_3$

保护/去保护[25]

$$\text{BOC} - \text{TrpOBn} \xrightarrow{\text{TrocCl, NaOH, } Bu_4NH^+SO_4^-} \text{BOC} - \text{Trp}(N^{in} - \text{Troc})\text{OBn}$$

在色氨酸上的 Troc 基团对 CF_3COOH,CF_3SO_3H 和 H_2/Pd,是稳定的。但可以用 0.01*M* NaOH/MeOH,肼/MeOH/H_2O 或者 Cd/AcOH/DMF 去保护。用 Zn/AcOH 只能部分地去保护。

2-(三甲基硅基)乙基氨基甲酸酯(Teoc – NR_2):$R_2NCO_2CH_2CH_2Si(CH_3)_3$

用 2-(三甲基硅基)乙基甲酸(4-硝基苯基)酯)和 NaH 将 Teoc 引入吡咯或吲哚,产率 61% ~ 64%。可以用 $Bu_4N^+F^-$ 在 CH_3CN 中去保护。[26]

氨基甲酸叔丁酯(BOC – NR_2):$R_2N - CO_2 - t\text{-}C_4H_9$

保护

用 BOC,pH 7 ~ 8;[27] $BOCN_3$,MgO,[28] 或 $(BOC)_2O$[26,29] 等方法将 BOC 基团导入色氨酸中咪唑的氮上。也可用苯基叔丁基碳酸酯和 NaH,67% ~ 91% 产率[30] 或 NaH,$BOCN_3$[31] 的方法将 BOC 基团引入吡咯和吲哚。[31]

去保护

N^{im}-BOC 基团可以在通常除去 BOC 基团的条件下去保护：CF_3COOH 和 HF。也可用肼和 NH_3/MeOH 除去。NaOMe/MeOH/THF 用于从吡咯上除去 BOC 基团，产率 66% ~99%。[31] 在 180℃热解使吲哚和吡咯上的 BOC 基团除去，收率 92% ~99%。[32]

2,4-二甲基-3-戊基氨基甲酸酯(Doc－NR_2)：$[(CH_3)_2CH]_2CHOC(O)NR_2$

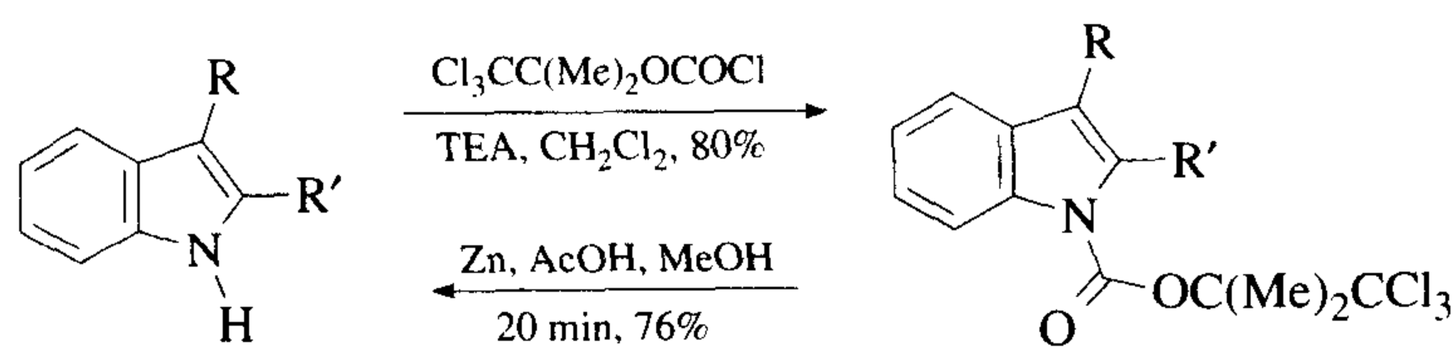
DOC 基团用氯甲酸酯和 DMAP 或 *t*-BuOK 引入，对酸相当稳定，但可以用 TFMSA-苯甲硫醚-EDT-TFA(10min，rt)或用对甲苯酚－HF(1h，0℃)去保护。[33] Doc 基团特别适合于在含叔丁基的多肽合成中对色氨酸的保护，因为在酸性去保护时没有观察到色氨酸的叔丁基化。

环己基氨基甲酸酯(Hoc－NR_2)：$C_6H_{11}OCONR_2$

连接有 BOC 的多肽合成中为了减少烷基化反应，发展出用 Hoc 基团来保护色氨酚，它通过氯甲酸酯($NaOH$，CH_2Cl_2，$Bu_4N^+HSO_4^-$)引入，不需要在去保护混合物中加入硫醇，用 HF 就能去保护。[34]

1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TcBOC－NR_2)：
$R_2NCO_2C(CH_3)_2CCl_3$

保护/去保护[35]



1-金刚烷基氨基甲酸酯(1-Adoc－NR_2)：R_2NCO_2-1-金刚烷基

保护

1. 氯甲酸-1-金刚烷酯，组氨酸，NaOH，Na_2CO_3，H_2O，86% 产率；形成 N^{α}，N^{im}-$(Adoc)_2$-HisOH。[36]

去保护

1-Adoc 基团可用与 BOC 基团去保护相同的方法去保护。[36] 1-Adoc 基团对酸比 BOC 基团略稳定。

2-金刚烷基氨基甲酸酯(2-Adoc-NR_2)：R_2NCO_2-2-金刚烷基

保护

2-Adoc-Cl、NaOH 水溶液、二氧六环，以环己铵盐形式分离得到组氨酸，产率 76%。[37]

去保护

2-Adoc 基团对 TFA 稳定，但用 25% HBr/AcOH，HF 和 TFMSA/苯甲硫醚/TFA10min 内去保护完全。在碱性条件下，2-Adoc 基团在 10% TEA 水溶液或 20% 哌啶/DMF 中慢慢地去保护，但在 2*M* NaOH 水溶液中很快去保护。[37]

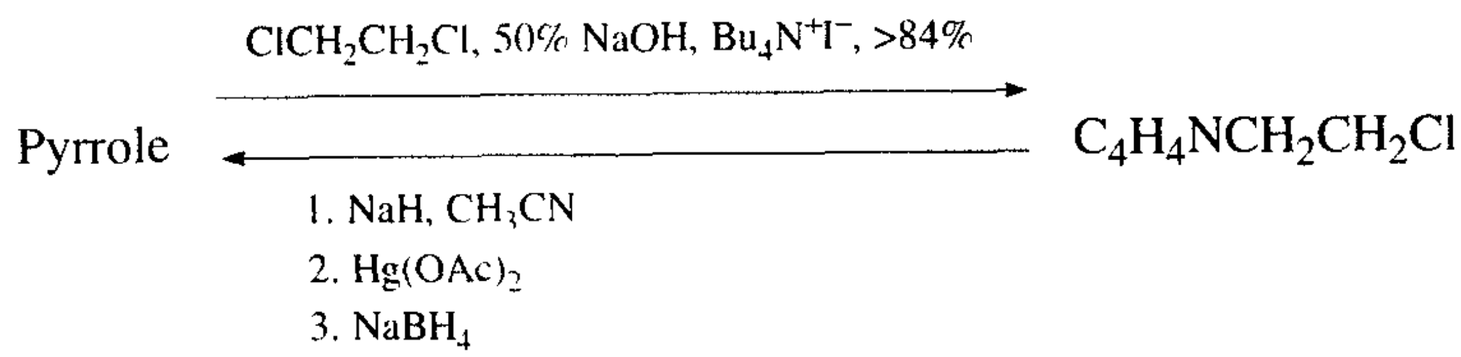
N-烷基和 *N*-芳基衍生物

***N*-乙烯基胺**：$CH_2=CH-NR_2$

乙烯基团用于在用二异基氨基锂的金属化反应中，对苯并咪唑中氮进行保护。用乙酸乙烯酯[$Hg(OAc)_2$，H_2SO_4、回流、24h]或二溴甲烷(TFA、回流；10% NaOH 水溶液、回流)[38]引入乙烯基团，此基团通过臭氧化(MeOH、-78℃)[39]或 $KMnO_4$(丙酮、回流、99% 产率)[38]去保护。

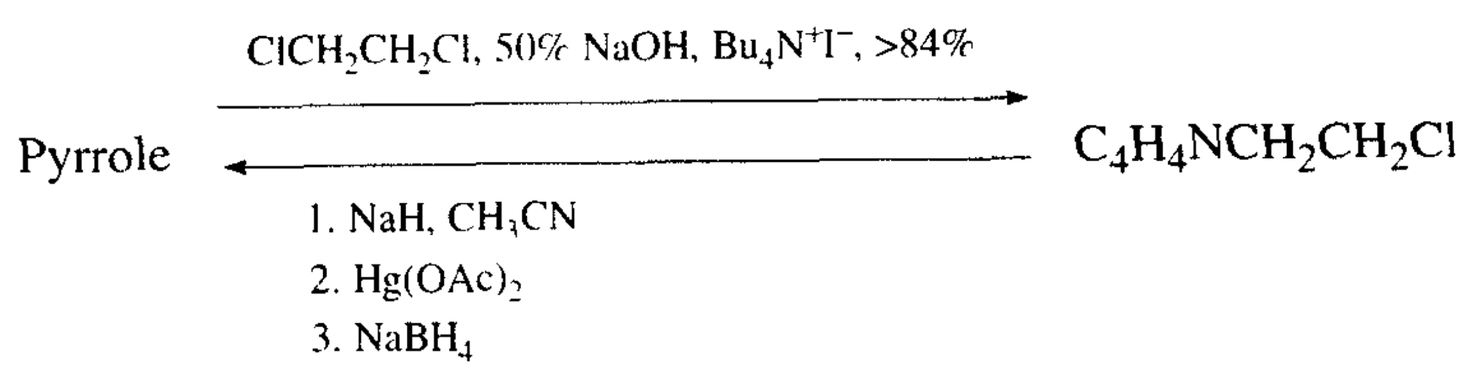
***N*-2-氯乙基胺**：$R_2NCH_2CH_2Cl$

保护/去保护[40]



***N*-(1-乙氧基)乙胺，EE-NR_2**：$R_2NCH(OCH_2CH_3)CH_3$

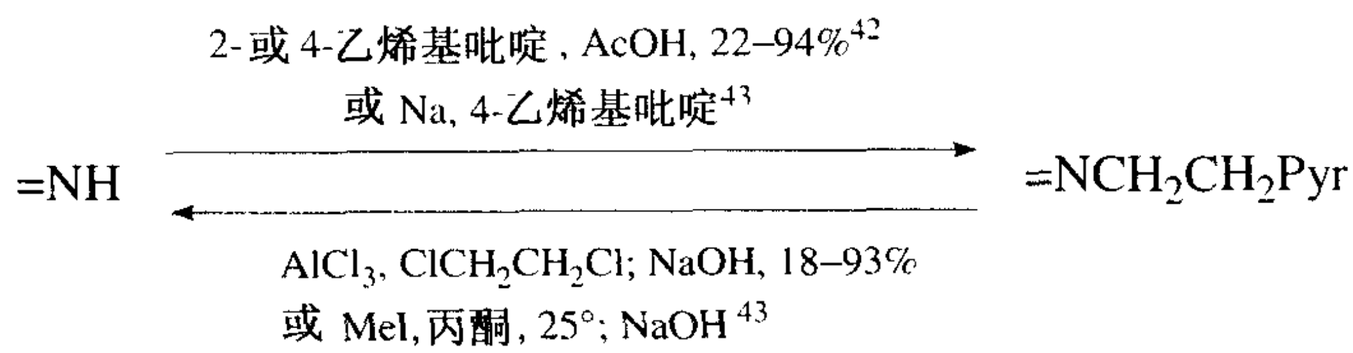
保护/去保护[41]



N-2-(2′-吡啶)乙胺和 N-2-(4′-吡啶)乙胺:

$R_2NCH_2CH_2-2-(C_5H_4N)$ 或 $R_2NCH_2CH_2-4-(C_5H_4N)$

保护/去保护



一系列取代的苯并咪唑和吡咯,用此方法保护和去保护。

N-2-(4-硝基苯)乙胺(PNPE-NR_2):$4-NO_2C_6H_4CH_2NR_2$

用 DBU(CH_3CN、rt、81%产率)将 PNPE 基团从吡咯上去保护。[44,45]

N-三烷基硅胺:$N_2N-SiR'_3$

可以通过 TBDMSCl 和 *n*-BuLi 或 NaH 引入**叔丁基二甲基硅基**来保护吡咯和吲哚。[46] 为了在吡咯的 3-位上直接亲电进攻,使用**三异丙基氯硅烷**(NaH、DMF、0℃ ~ rt,73%产率)保护吡咯上的氮原子。[47] 也可以用此法保护吲哚。[48,49] 可以从氯硅烷和钾制备三烷基硅的衍生物。[50] 硅基保护基用 $Bu_4N^+F^-$、THF、rt 或者用 CF_3COOH 去保护。

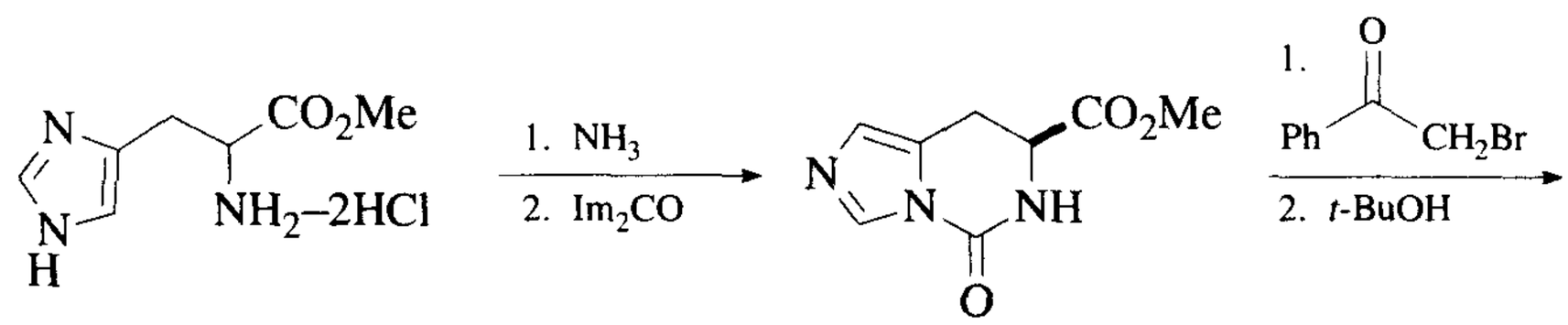
N-烯丙基胺:$CH_2=CHCH_2NR_2$

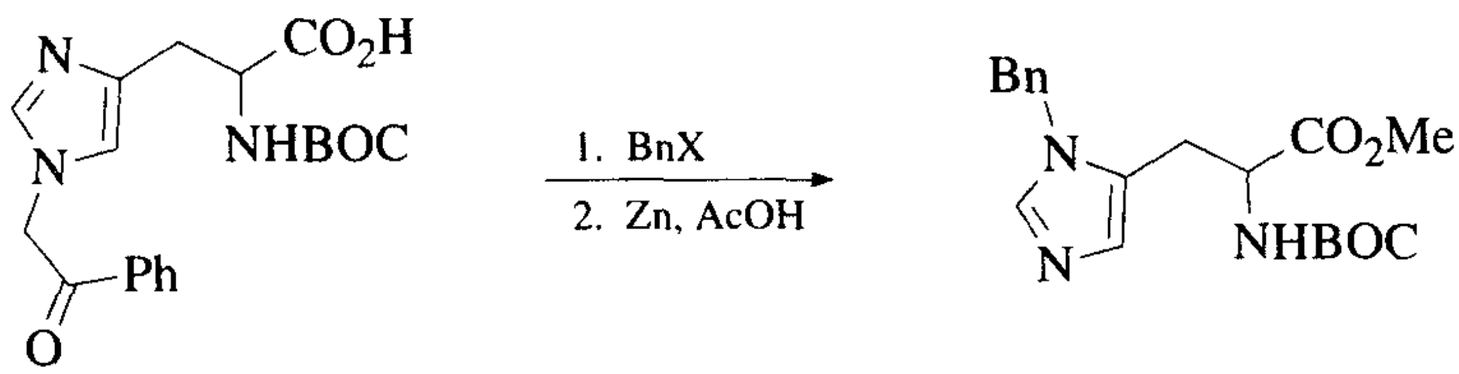
鸟嘌呤用乙酸烯丙酯[($Pd(Ph_3P)_4$、Cs_2CO_3、DMSO、68%产率)]在催化剂作用下,在 9-位上引入保护基。[51] 用烯丙基溴双烷基化随后用 $Pd(Ph_3)_4$(Et_2NH、$NaHCO_3$ 或 $PhSiH_3$,80% ~ 85%产率)除去 N-π 位的烯丙基,达到以 BOC 保护色氨酸上 τ-氮原子的目的。通过钯催化下将烯丙基转移到 *N*,*N*′-二甲基巴比妥酸上而除去烯丙基。[52]

N-苄胺(Bn-NR_2):$PhCH_2-NR_2$

保护

1. BnCl, NH_3, Na。[53]





下面常用的苄卤:$PhCH_2Br$, 82% 产率; $PhCH(CH_3)Br$, 33% 产率; $(Ph)_2CHBr$,50%产率;3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2Cl$,52%产率。[54]

2. 从缺电子的咪唑钠:$PhCH_2OP^+(NMe_2)_2PF_6^-$, DMF,24h,加热,40% 产率。[55]
3. 从吲哚:草酸二苄酯、*t*-BuOK、DMF、回流、86%产率。[56]
4. MeLi、BnBr、THF、−40℃到 rt、39% ~74%产率。[57]
5. BnBr、NaH、DMF 或 DMSO,rt→−50℃、57% ~75%产率。[58]

去保护

1. 环己二烯,Pd 黑,25℃,100%产率,咪唑 = His(Bn)。[59] 通常使用苄基去保护的条件为 H_2,Pd/C,要在组氨酸上除去苄基同时又不发生可能存在的对其它芳基的还原是很困难的。[60]
2. $AlCl_3$,苯或苯甲醚,回流,25% ~91%产率,从吡啶并[2,3-*b*]吲哚[61]和吲哚[58]上去保护。

N-对甲氧基苄胺(MPM − NR_2):$R_2N-CH_2C_6H_4-4-OCH_3$

MPM 基团应用于各种三唑、[62] 咪唑、[63] 和吡唑[64] 的制备中。这很容易用 CF_3COOH 在 65℃(52% ~100%产率)去保护。同样它也可从吡啶并[2,3-*b*]吲哚上用 DDQ 去保护,产率 88%。[61]

***N*-3,4-二甲氧基苄基胺**:3,4-$(MeO)_2C_6H_3CH_2NR_2$

3,4-二甲氧基苄基衍生物,可通过酸(浓 H_2SO_4/无水 CF_3COOH,苯甲醚)去保护,在四氢吡咯基染料前体的合成中被用于吡咯 −NH 基团的保护。*N*-苄基和 *N*-对甲氧苄基衍生物都不能很满意地完全去保护。苄基衍生物的氢解导致环己基化合物生成;酸性去保护导致苄基迁移到自由的 α-位。[65]

N-3-甲氧基苄胺和 N-3,5-二甲氧基苄胺:

$3\text{-}MeOC_6H_4CH_2NR_2$ 和 $3,5\text{-}(MeO)_2C_6H_3CH_2NR_2$

这些苄胺被用于腺嘌呤的保护,它可以在 254nm 下的光解而去保护。[66]

N-2-硝基苄胺(OMB－NR_2):$R_2N-CH_2(C_6H_4-2\text{-}NO_2)$(表 10)

保护

1. BOC－His(N^{im}Ag)OMe,$2\text{-}NO_2C_6H_4CH_2Br$、PhH,4h,回流。[67]

去保护

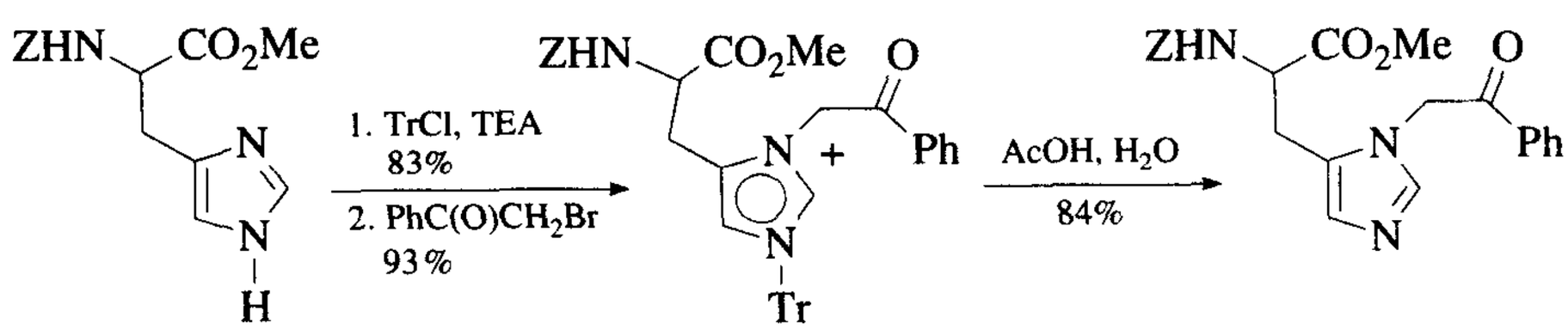
1. $h\nu$,二氧六环,1h,100% 产率。[67,68] ONB 基团对 CF_3COOH,HCl/AcOH 和 NaOH/MeOH 都稳定,但通过氢解慢慢地去保护。用于保护苯并咪唑的 **4-硝基苄基**可用 H_2O_2(EtOH,NaOH,50℃,72% 产率)去保护。[69]

N-2,4-二硝基苯胺(DNP－NR_2):$2,4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3NR_2$(表 10)

二硝基苯基被用于保护组氨酸中咪唑环上的－NH 基团(45% 产率),[70] 通过 2,4-二硝基氟苯和碳酸钾反应得到。咪唑上的－NH 基团通过与 2-巯基乙醇(22℃,pH 8,1h)[71]反应可以定量地再生,而 α-氨基酸则不能。在组氨酸中由于 N^{im}上的 2,4-二硝基苯基的缺电子性质导致在肽合成中的外消旋化作用。[72] 在 Fmoc-碱的肽合成中,由于 DNP 基力迁移到细胞溶解酶的 $\varepsilon\text{-}NH_2$ 上,DMP 基团是不稳定的。[73]

N-苯甲酰甲基胺:$R_2NCH_2COC_6H_5$(表 10)

苯甲酰甲基基团对 HBr/AcOH,CF_3COOH 和 CF_3SO_3H 都是稳定的。[74] 为减少在肽键形成中的外消旋,它被用于保护组氨酸中的 π-氮。[75]



N-三苯甲基胺,(Tr - NR_2)和 N-二苯甲基胺(Dpm - NR_2):R_2NCPh_2 和 R_2NCHPh_2

保护

1. BOC - His,TrCl,Pyr。[76]
2. 从四唑:TrCl、CH_2Cl_2、TBAB、NaOH,H_2O。[77]

去保护

三苯甲基基团可以用 HBr - AcOH、2h;CF_3COOH,30 分钟;甲酸,2 分钟,和氢化等方法去保护。[78] 在 BOC - His(Tr)OH 中的三苯甲基基团在 1*M* HCl/AcOH、rt、20h 都是稳定的。二苯甲基通过与三苯甲基相同的方式引入分子中。与三苯甲基相比,二苯甲基对酸更加稳定,但不是十分显著。[76,78] 三苯甲基同样也曾用于保护简单的咪唑。[79]

下表列出了在不同酸性条件下 Tr - His(Tr) - lys(BOC) - OMe 的 N^{α}-Tr, N^{Im}-Tr 和 *N*-BOC 基团的相对稳定性。[80]

去保护条件		去保护%	
	N^{α}-Tr	N^{Im}-Tr	*N*-BOC
5% HCO_2H,$ClCH_2CH_2Cl$,8 min,20℃	100	1	0
$ClCH_2CH_2Cl$,MeOH,TEA,5 min,20℃	100	<1	0
2.5eq. HCl in 90% AcOH. 1 min,20℃	100	<1	<1
1*N*HCl in 90% AcOH,20 min, 20℃	100	<1	100
90% AcOH,1.5h,60℃	100	100	<1
5% Pyr. HCl,in MeOH,2 h,60℃	100	100	<1
95% TFA,1h, 20℃	100	100	100

N-(二苯基-4-吡啶甲基)胺(Dppm - NR_2):
R_2NCPh_2 -4-(C_5H_4N)(表 10)

保护

1. 4-(C_5H_4N)CPh_2Cl,Et_3N,$CHCl_3$,(Z)-或(BOC)-HisOMe。[81,82]

去保护

二苯基 4-吡啶甲基基团可通过 Zn/AcOH,1.5h,91% 产率;H_2,Pd/C,91% 产率,或电解还原,2.5h,0℃,87% 产率等方法去保护。Dppm 基团对三氟乙酸是稳定的。[81,83]

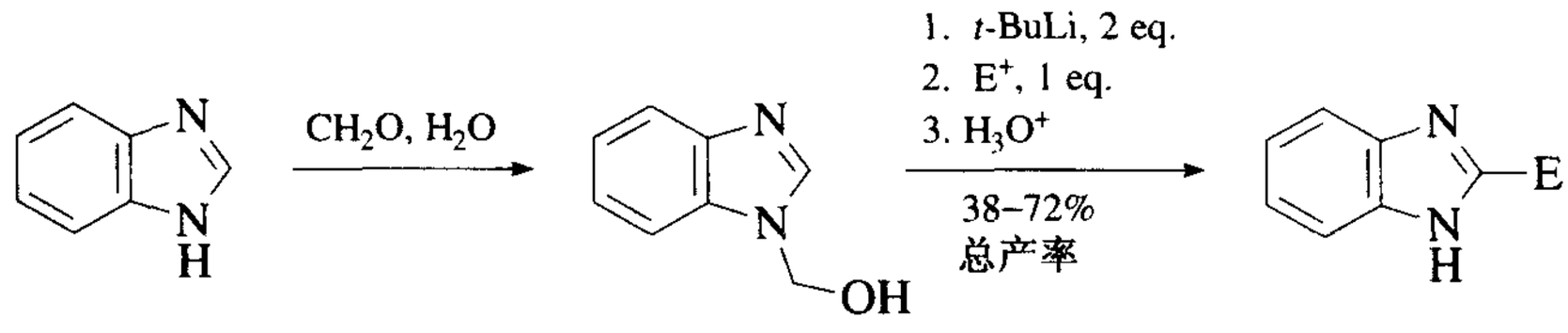
N-(N′,N′-二甲基)肼:R_2N - NMe_2

二甲胺基基团用乙酸铬从吡咯上去保护,产率较低。[84]

氨基缩醛衍生物

N-羟基甲基胺：$HOCH_2-NR_2$

保护/保护[85]

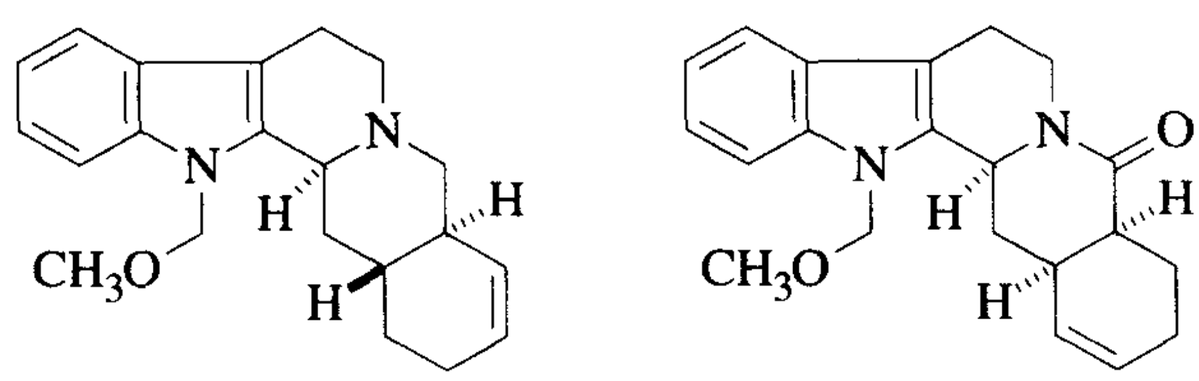


E^+ = 亲电试剂

N-甲氧基甲胺（MOM－NR_2）：$R_2NCH_2OCH_3$（表 10）

MOM 基团通过钠盐（NaOH，DMSO，0℃，0.5h；MOMCl，22℃，0.5h，90% 产率）引入到吲哚上面，它用 $BF_3 \cdot Et_2O$（Ac_2O，LiBr，20℃，48h，86% 产率）去保护。[86]

用 6*N* HCl 在回流条件下从咪唑上除去乙氧甲基的去保护很慢而且产率很低。[87] 在一个远离 MOM 基团的某个位置上细小的结构效位，可能会对去保护过程产生明显的影响。化合物 **a** 的 MOM 基团很易用酸除去，而化合物 **b** 用 HCl 去保护却相当困难。[88]



a **b**

N-二乙氧基甲胺（DEM－NR_2）：$(EtO)_2CH-NR_2$

保护/保护[89,90]

$$\text{咪唑} \underset{H_3O^+}{\overset{(EtO)_3CH,\ TsOH,\ 130℃}{\rightleftharpoons}} (EtO)_2CH-\text{咪唑}$$

DEM 对吲哚的保护同样是有效的（46% ~82% 产率），用 2*N* HCl（EtOH，rt，0.5h，86% ~93% 产率）很易发生去保护。[91]

N-(2-氯乙氧基)甲基胺:$R_2NCH_2OCH_2Cl$

此衍生物以吲哚,氯甲醚和氢化钾而制得,产率 50%;以氰化钾/18-冠-6 在回流的乙腈中以 84% 的产率去保护。[92]

N-[2-(三甲基硅)乙氧基]甲基胺。(SEM – NR_2):$R_2NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$

保护

1. 咪唑、吲哚或吡咯,NaOH,SEMCl,50% ~85% 产率。[93~95]

去保护

1. 1*M* $Bu_4N^+F^-$、THF、回流、45min、46% ~90% 产率或稀 HCl。[93,94]
2. $BF_3 \cdot Et_2O$;碱。[96,97]
3. $Bu_4M^+F^-$,乙二胺(乙二胺用作甲醛的清除剂),45% ~98% 产率。[96] 在真空条件下使用纯的 TBAF(90% 产率)。[98]
4. 3*M* HCl,DtOH,回流、1h、95% 产率。[99]
5. PPTS,MeOH,24h。[100]

N-叔丁氧甲基胺(Bum – NR_2):R_2NCH_2O-*t*-C_4H_9

为了防止在肽键合成中的外消旋化,使用 Bum 衍生物保护组氨酸中的 π-氮。[101] 类似地,1-金刚烷氧甲胺也用作组氨酸的保护。[102]

N-叔丁基二甲基硅氧甲基胺

通过用碱性甲醛进行甲酰化,然后用 TBDMSCl 在吡啶中硅基化的方法来保护腺嘌呤中 9-位的氮,收率 86%。此基团用 TFA/H_2O,20℃,2h 被除去。[103]

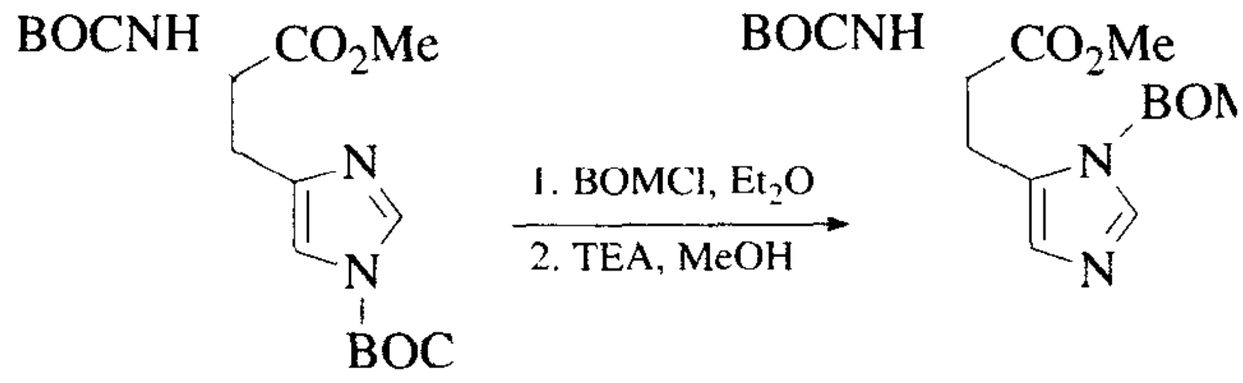
N-新戊酰氧基甲基胺(POM – NR_2):$R_2NEH_2OCOC(CH_3)_3$(表 10)

通过 NaH,$(CH_3)_3CCO_2CH_2Cl$[104]在 THF 中,室温处理将 POM 基团引入吡咯和吲哚,收率 65% ~78%。[105] 它通过用 MeOH,NaOH[105],或 NH_3,MeOH(25℃,4h,30% ~80% 产率)[106]的方法水解而除法。

N-苄氧基甲基胺(BOM – NR_2):$R_2NCH_2OH_2C_6H_5$(表 10)

可用苄基氯甲基醚和氢化钠将 BOM 基团引到吲哚上,产率 80% ~90%。用催化还原随后碱性水解,[107,108] 或用 CF_3COOH、HBr 或 6*M* HCl 在 110℃[109]等方法去保护。它也被用于在多肽键形成中防止外消旋化时对组氨酸的中 π-氮的保护。同样也被用于组氨酸中 τ-氮原子的保护($BnOCH_2Cl$、Et_2O;Et_2N、

MeOH)。[110] 在用 BOM 保护的组氨酸的去保护过程中,释放出来的甲醛,可能会与 *N*-端的半脱氨酸残基反应生成噻唑啉。[111,112]



***N*,*N*-二甲胺基甲基胺:**$(CH_3)_2NCH_2NR_2$

通过用甲醛和二甲胺发生 Mannich 反应保护的吲哚对锂化反应是稳定的,保护基团用 $NaBH_4$(EtOH,THF,回流)除去。[113] 有关的哌啶类似物同样也用于三唑的保护。[114]

***N*-2-四氢吡喃基胺(THP – NR_2):**R_2N-2-四氢吡喃基(表 10)

在嘌呤咪唑环上氮的 THF 衍生物通过二氢吡喃(TsOH,55℃,1.5h、50% ~ 85% 产率)处理而制得。用酸性水解将其去保护。[115] THP 基团对于 1,2,4-三唑的保护十分有用。[116]

酰胺

二氧化碳加成物

原位产生的二氧化碳对吲哚的加成不仅对吲哚提供了有效的保护,而且使吲哚与叔丁基锂在 C(2)位上的金属化反应起到活化作用。锂试剂可以用亲电试剂淬灭,反应用水处理放出二氧化碳。[117,118]

甲酰胺:R_2N-CHO

***保护*[119]/*去保护*[120]**

$$\text{色氨酸} \xrightarrow{HCO_2H,HCl} \text{色氨酸}(N^{in}-CHO)$$

甲酸基用 HF/苯甲醚/$(CH_2SH)_2$ 去保护。[120] 它也同样在 pH 9 ~ 10 的条件下去保护。[119]

N,N-二乙基酰脲:$(CH_2CH_2)_2NC(O)NR_2$

酰脲对 BuLi 是稳定的,用于保护吲哚,用 25% NaOH 在乙醇中回流去保护。[121]

二氯乙酰胺:$Cl_2CHCONR_2$

吲哚的二氯酰胺,通过将二氯乙酰氯的混合物在二氯甲烷中回流得到,用 TEA(CH_2Cl_2,rt)处理而去保护。[122]

新戊酰胺:$(CH_3)_3CCONR_2$

通过 PrCl(NaH、DMF、0℃、1h、90%产率)得到吲哚的新戊酰胺,用 MeSNa (MeOH,20℃,2h,96%产率)有效地发生去保护。[123]

二苯基硫代膦酰胺:$Ph_2P(S)-NR_2$

这个基团被用于保护色酸中的氮。

保护

$Ph_2P(S)Cl$、$NaHSO_4$,NaOH、CH_2Cl_2,0℃、88%产率。[124]

去保护

1. 0.25*M* 甲基磺酸,苯甲硫醚的 CF_3COOH 溶液,0℃,90min。[124]
2. 0.25*M* 二氟甲磺酸,0.25*M* 苯甲硫醚,CF_3COOH 溶液,0℃,50min。[124]
3. 0.1*M* $Bu_4N^+F^-$,DMSO 或 DMF,25℃,10min。[124,125]
4. 0.5*M* KF、18-冠-6、CH_2CN,25℃,3h。[124]

1. H. Büchi and H. G. Khorana, *J. Mol. Biol.*, **72**, 251 (1972).
2. D. J. Chadwick and R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 481 (1984).
3. A. J. Carpenter and D. J. Chadwick, *Tetrahedron*, **42**, 2351 (1986).
4. S. Harusawa, Y. Murai, H. Moriyama, T. Imazu, H. Ohishi, R. Yoneda, and T. Kurihara, *J. Org. Chem.*, **61**, 4405 (1996).
5. N. Fujii, S. Futaki, K. Yasumura, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2660 (1984).
6. L. W. Boteju, K. Wegner, X. Qian, and V. J. Hruby, *Tetrahedron*, **50**, 2391 (1994).
7. J. M. van der Eijk, R. J. M. Nolte, and J. W. Zwikker, *J. Org. Chem.*, **45**, 547 (1980).
8. T. Fujii and S. Sakakibara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 3146 (1974).
9. K. Kitagawa, K. Kitade, Y. Kiso, T. Akita, S. Funakoshi, N. Fujii, and H. Yajima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 955 (1979).

10. B. Danieli, G. Lesma, M. Martinelli, D. Passarella, and A. Silvani, *J. Org. Chem.*, **62**, 6519 (1997).
11. S. Sakakibara and T. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 1466 (1969).
12. E. Wuensch in *Methoden der Organischen Chemie* (*Houben-Weyl*), E. Mueller, Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, Vol. 15/1, p. 223.
13. C. F. Masaguer, E. Ravina, and J. Fueyo, *Heterocycles*, **34**, 1303 (1992).
14. H. C. Beyerman, J. Hirt, P. Kranenburg, J. L. M. Syrier, and A. Van Zon, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **93**, 256 (1974).
15. K. Kitagawa, K. Kitade, Y. Kiso, T. Akita, S. Funakoshi, N. Fujii, and H. Yajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 926 (1980).
16. J. Rokach, P. Hamel, M. Kakushima, and G. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4901 (1981).
17. W. A. Remers, R. H. Roth, G. J. Gibs, and M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **36**, 1232 (1971).
18. A. P. Kozikowski and Y.-Y. Chen, *J. Org. Chem.*, **46**, 5248 (1981).
19. M. G. Saulnierand and G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, **47**, 2810 (1982).
20. Y. Yokoyama, T. Matsumoto, and Y. Murakami, *J. Org. Chem.*, **60**, 1486 (1995).
21. B. Nyasse, L. Grehn, and U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1017 (1997).
22. H. Ishibashi, T. Tabata, K. Hanaoka, H. Iriyama, S. Akamatsu, and M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 489 (1993).
23. S. H. Kim, I. Figueroa, and P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2601 (1997).
24. A. Yasuhara and T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 595 (1998).
25. Y. Kiso, M. Inai, K. Kitagawa, and T. Akita, *Chem. Lett.*, 739 (1983).
26. L. Grehn and U. Ragnarsson, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 296 (1984).
27. E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke, and I. Ugi, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **716**, 175 (1968); E. Schnabel, J. Stoltefuss, H. A. Offe, and E. Klauke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **743**, 57 (1971).
28. M. Fridkin and H. J. Goren, *Can. J. Chem.*, **49**, 1578 (1971).
29. V. F. Pozdnev, *Zh. Obshch. Khim.*, **48**, 476 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**: 24739m (1978).
30. D. Dhanak and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2181 (1986).
31. I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. C. Lin, F. W. Fowler, and A. B. Levy, *J. Org. Chem.*, **46**, 157 (1981).
32. V. H. Rawal and M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6141 (1985).
33. A. Karström and A. Undén, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1471 (1996).
34. Y. Nishiuchi, H. Nishio, T. Inui, T. Kimura, and S. Sakakibara, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7529 (1996).
35. S. Raucher, J. E. Macdonald, and R. F. Lawrence, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2419 (1981).
36. W. L. Haas, E. V. Kromkalns, and K. Gerzon, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1988 (1966).
37. Y. Nishiyama, N. Shintomi, Y. Kondo, T. Izumi, and Y. Okada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2309 (1995).

38. D. J. Hartley and B. Iddon, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4647 (1997).
39. Y. L. Chen, K. G. Hedberg, and K. J. Guarino, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1067 (1989).
40. C. Gonzalez, R. Greenhouse, R. Tallabs, and J. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, **61**, 1697 (1983).
41. T. S. Manoharan and R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **53**, 1107 (1988).
42. M. Ichikawa, C. Yamamoto, and T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3042 (1981).
43. A. R. Katritzky, G. R. Khan, and C. M. Marson, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 641 (1987).
44. B. Santiago, C. R. Dalton, E. W. Huber, and J. M. Kane, *J. Org. Chem.*, **60**, 4947 (1995).
45. E. D. Edstrom and Y. Wei, *J. Org. Chem.*, **60**, 5069 (1995).
46. B. H. Lipshutz, B. Huff, and W. Hagen, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3411 (1988).
47. J. M. Muchowski and D. R. Solas, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3455 (1983).
48. P. J. Beswick, C. S. Greenwood, T. J. Mowlem, G. Nechvatal, and D. A. Widdowson, *Tetrahedron*, **44**, 7325 (1988).
49. M. Iwao, *Heterocycles*, **36**, 29 (1993).
50. K. P. Stefan, W. Schuhmann, H. Parlar, and F. Korte, *Chem. Ber.*, **122**, 169 (1989).
51. L. L. Gundersen, T. Benneche, F. Rise, A. Gogoll, and K. Undheim, *Acta Chem. Scand.*, **46**, 761 (1992).
52. A. M. Kimbonguila, S. Boucida, F. Guibé, and A. Loffet, *Tetrahedron*, **53**, 12525 (1997).
53. V. du Vigneaud and O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **117**, 27 (1937).
54. C. J. Chivikas and J. C. Hodges, *J. Org. Chem.*, **52**, 3591 (1987).
55. M. Searcey, J. B. Lee, and P. L. Pye, *Chem. Ind. (London)*, 569 (1989).
56. J. Bergman, P. Ola Norrby, and P. Sand, *Tetrahedron*, **46**, 6113 (1990).
57. H. Suzuki, A. Tsukuda, M. Kondo, M. Aizawa, Y. Senoo, M. Nakajima, T. Watanabe, Y. Yokoyama, and Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1671 (1995).
58. T. Watanabe, A. Kobayashi, M. Nishiura, H. Takahashi, T. Usui, I. Kamiyama, N. Mochizuki, K. Noritake, Y. Yokoyama, and Y. Murkami, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1152 (1991).
59. A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, and J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **43**, 4194 (1978).
60. E. C. Jorgensen, G. C. Windridge, and T. C. Lee, *J. Med. Chem.*, **13**, 352 (1970).
61. I. T. Forbes, C. N. Johnson, and M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 275 (1992).
62. D. R. Buckle and C. J. M. Rockell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 627 (1982).
63. T. Kamijo, R. Yamamoto, H. Hirada, and K. Iizuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1213 (1983).
64. C. Subramanyam, *Synth. Commun.*, **25**, 761 (1995).
65. M. I. Jones, C. Froussios, and D. A. Evans, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 472 (1976).
66. A. Er-Rhaimini, N. Mohsinaly, and R. Mornet, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5757 (1990).
67. S. M. Kalbag and R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 440 (1975).

68. T. Voelker, T. Ewell, J. Joo, and E. D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 359 (1998).
69. R. Balasuriya, S. J. Chandler, M. J. Cook, and D. J. Hardstone, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1385 (1983).
70. E. Siepmann and H. Zahn, *Biochim. Biophys. Acta*, **82**, 412 (1964).
71. S. Shaltiel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **29**, 178 (1967).
72. M. C. Lin, B. Gutte, D. G. Caldi, S. Moore, and R. B. Merrifield, *J. Biol. Chem.*, **247**, 4768 (1972).
73. J.-C. Gesquière, J. Najib, T. Letailleur, P. Maes, and A. Tartar, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1921 (1993).
74. A. R. Fletcher, J. H. Jones, W. I. Ramage, and A. V. Stachulski, in *Peptides 1978*, I. Z. Siemion and G. Kupryszewski, Eds., Wroclaw University Press, Wroclaw, Poland, 1979, pp. 168–171.
75. A. R. Fletcher, J. H. Jones, W. I. Ramage, and A. V. Stachulski, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, 2261 (1979).
76. G. Losse and U. Krychowski, *J. Prakt. Chem.*, **312**, 1097 (1970).
77. B. E. Huff, M. E. LeTourneau, M. A. Staszak, and J. A. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3655 (1996).
78. G. Losse and U. Krychowski, *Tetrahedron Lett.*, 4121 (1971).
79. N. J. Curtis and R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **45**, 4038 (1980); K. L. Kirk, *J. Org. Chem.*, **43**, 4381 (1978); J. L. Kelley, C. A. Miller, and E. W. McLean, *J. Med. Chem.*, **20**, 721 (1977).
80. P. Sieber and B. Riniker, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6031 (1987).
81. S. Coyle and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 980 (1976).
82. S. Coyle, O. Keller, and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 939 (1975).
83. S. Coyle, A. Hallett, M. S. Munns, and G. T. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 522 (1981).
84. G. R. Martinez, P. A. Grieco, E. Williams, K.-i. Kanai, and C. V. Srinivasan, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1436 (1982).
85. A. R. Katritzky and K. Akutagawa, *J. Org. Chem.*, **54**, 2949 (1989).
86. R. J. Sundberg and H. F. Russell, *J. Org. Chem.*, **38**, 3324 (1973).
87. T. P. Demuth, Jr., D. C. Lever, L. M. Gorgos, C. M. Hogan, and J. Chu, *J. Org. Chem.*, **57**, 2963 (1992).
88. A. I. Meyers, T. K. Highsmith, and P. T. Bounora, *J. Org. Chem.*, **56**, 2960 (1991).
89. N. J. Curtis and R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **45**, 4038 (1980).
90. S. Ohta, M. Matsukawa, N. Ohashi, and K. Nagayama, *Synthesis*, 78 (1990).
91. P. Gmeiner, J. Kraxner, and B. Bollinger, *Synthesis*, 1196 (1996).
92. A. J. Hutchison and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6786 (1979).
93. J. P. Whitten, D. P. Matthews, and J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **51**, 1891 (1986).
94. B. H. Lipshutz, W. Vaccaro, and B. Huff, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4095 (1986).
95. M. P. Edwards, A. M. Doherty, S. V. Ley, and H. M. Organ, *Tetrahedron*, **42**, 3723 (1986).
96. J. M. Muchowski and D. R. Solas, *J. Org. Chem.*, **49**, 203 (1984).
97. C. R. Dalton, J. M. Kane, and D. Rampe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5713 (1992).

98. O. A. Moreno and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8180 (1996).
99. D. P. Matthews, J. P. Whitten, and J. R. McCarthy, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 689 (1987).
100. J. G. Phillips, L. Fadnis, and D. R. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7835 (1997).
101. R. Colombo, F. Colombo, and J. H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 292 (1984).
102. Y. Okada, J. Wang, T. Yamamoto, Y. Mu, and T. Yokoi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2139 (1996); Y. Okada, J. Wang, T. Yamamoto, and Y. Mu, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 871 (1996).
103. G. C. Magnin, J. Dauvergne, A. Burger, and J.-F. Biellmann, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7833 (1996).
104. For a preparation of the chloride and iodide, see P. P. Iyer, D. Yu, N.-h. Ho, and S. Agrawal, *Synth. Commun.*, **25**, 2739 (1995).
105. D. Dhanak and C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2181 (1986).
106. M. Rasmussen and N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5439 (1967).
107. H. J. Anderson and J. K. Groves, *Tetrahedron Lett.*, 3165 (1971).
108. J. E. Macor, J. T. Forman, R. J. Post, and K. Ryan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1673 (1997).
109. T. Brown, J. H. Jones, and J. D. Richards, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1553 (1982).
110. T. Brown and J. H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 648 (1981).
111. J.-C. Gesquiere, E. Diesis, and A. Tartar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1402 (1990).
112. M. A. Mitchell, T. A. Runge, W. R. Mathews, A. K. Ichhpurani, N. K. Harn, P. J. Dobrowolski, and F. M. Eckenrode, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **36**, 350 (1990).
113. A. R. Katritzky, P. Lue, and Y.-X. Chen, *J. Org. Chem.*, **55**, 3688 (1990).
114. A. R. Katritzky, P. Lue, and K. Yannakopoulou, *Tetrahedron*, **46**, 641 (1990).
115. R. K. Robins, E. F. Godefroi, E. C Taylor, L. R. Lewis, and A. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2574 (1961).
116. J. S. Bradshaw, C. W. McDaniel, K. E. Krakowiak, and R. M. Izatt, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1477 (1990).
117. R. L. Hudkins, J. L. Diebold, and F. D. Marsh, *J. Org. Chem.*, **60**, 6218 (1995).
118. A. R. Katritsky and K. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5935 (1985).
119. A. Previero, M. A. Coletti-Previero, and J. C. Cavadore, *Biochim. Biophys. Acta*, **147**, 453 (1967).
120. G. R. Matsueda, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **20**, 26 (1982).
121. J. Castells, Y. Troin, A. Diez, M. Rubiralta, D. S. Grierson, and H. P. Husson, *Tetrahedron*, **37**, 7911 (1991).
122. W. G. Rajeswaran and L. A. Cohen, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7813 (1997).
123. K. Teranishi, S.-i. Nakatsuka, and T. Goto, *Synthesis*, 1018 (1994).
124. Y. Kiso, T. Kimura, M. Shimokura, and T. Narukami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 287 (1988).
125. Y. Kiso, T. Kimura, Y. Fujiwara, M. Shimokura, and A. Nishitani, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 5024 (1988).

酰胺 –NH 的保护

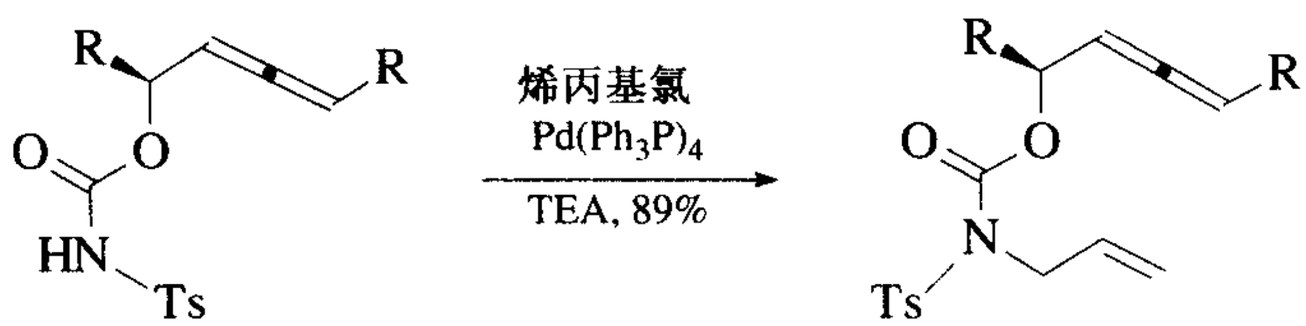
酰胺中氨基的保护在化学官能团保护领域中几乎不被关注，因此也很少有酰胺中氨基的保护方法。文献中所找到的大多数例子，其真正意义并不代表官能团保护，在那里保护基的体现常常是涉及到氮被引入分子的处理，化学家的更多工作是为了在以后能脱除氮，而不是保护氮。所以，下面的很多例子主要涉及裂解，而非官能团的保护和去保护。

酰胺

N-烯丙基酰胺 $CH_2=CHCH-NRCO-$

在合成β-内酰胺时，常用烯丙基保护氮，需4步才能除去该保护基。[1]

1. $CH_2=CHCH_2Cl$, CsF, DMF。[2] 用烯丙基碘制备 *O*-烷基化物。
2. $CH_2=CHCH_2Br$, P4 碱($P_4N_{13}H_{19}$) THF, −100℃ ~ −78℃。[3]
3. NaH, LiBr, DME, DMF，烯丙基溴，88% 收率。[4]
4. 烯丙基氯，$Pd(Ph_3P)_4$, TEA, 89% 收率。[5]

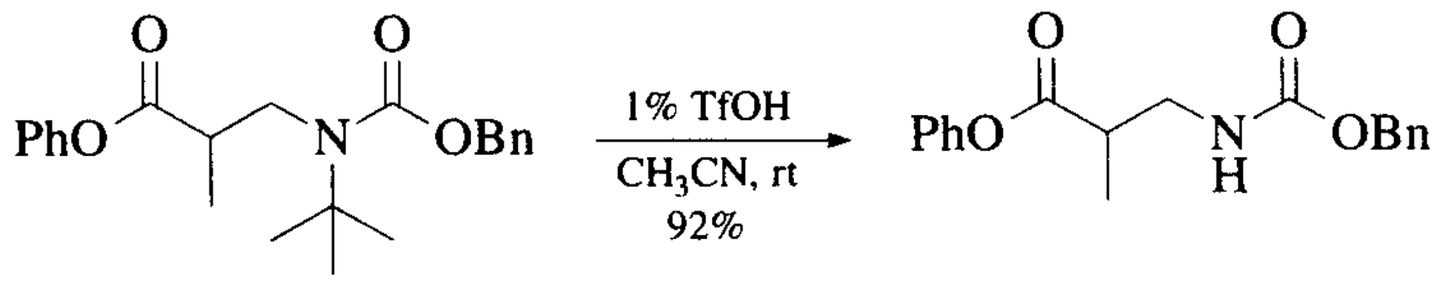


去保护

1. $Rh(Ph_3P)_3Cl$，甲苯，回流，81% 烯胺；O_3, MeOH; DMS; $NaHCO_3$, 87% 收率。[6,7]
2. $Pd(Ph_3P)_4$, HCO_2H, TEA，二噁烷，回流，80% 产率。从一个亚胺上去保护。[8]

N-叔丁基酰胺(*t*-Bu-NRCO –)

在强酸作用下可除去叔丁基酰胺上的叔丁基(70% ~97% 得率)。[9]



N-二环丙基甲基酰胺（Dcpm－NRCO－）：$(C_3H_5)_2CH-NRCO-$

室温下在纯 TFA 中 CH_3CONHR 的去保护半衰期

R	$t_{1/2}$（分钟）
二环丙基甲基	19
二甲基环丙基	1-2
Me_2Ph_2C-	15
$MePh_2C-$	<1

在纯 TFA 条件下酸解能成功地去保护。*N*-环丙基甲基，*N*-叔丁基，*N*-叔金刚烷基和 *N*-(1-甲基环己基)乙酰胺不受这些条件影响。[10]

N-甲氧基甲基酰胺(MOM－NRCO－)：$CH_3OCH_2-NRCO-$

保护

1. MOMCl，*t*-BuOK，DMSO。[11]

去保护

1. BBr_3，31%收率。[11]

N-甲硫基甲基酰胺（MTM－NRCO－）：$CH_3SCH_2-NRCO-$

去保护

1. $SOCl_2$，$NaHCO_3$，H_2O；真空条件下加热到 120℃，80%收率。[12]

N-苄氧甲基酰胺(BOM－NRCO－)：$C_6H_5CH_2OCH_2-NRCO-$

去保护

1. 利用 H_2，$Pd(OH)_2/C$，MeOH 可裂解 BOM 基团，后者在乙醇中也能除去。[13]
2. BBr_3，25℃，甲苯或 $AlCl_3$，甲苯，回流。[14]

N-2,2,2-三氯乙氧基甲基酰胺：$Cl_3CCH_2OCH_2-NRCO-$

保护

1. $Cl_3CCH_2OCH_2Cl$，KH，THF，0℃～室温，20 分钟，93% 收率。[15]

去保护

1. 5% Na(Hg)，Na_2HPO_4，MeOH，67% 收率。[15]

N-叔丁基二甲基硅氧基甲基酰胺：t-$C_4H_9(CH_3)_2SiOCH_2-NRCO-$

保护

1. $TBDMSOCH_2Cl$，TEA，CH_2Cl_2，−78℃，室温，24h，>89% 收率。[16]

去保护

1. $Bu_4N^+F^-$，THF，室温，30 分钟，70% 收率。[16]

N-新戊酰氧基甲基酰胺：$(CH_3)_3CCO_2CH_2-NRCO-$

保护

1. NaH，DMF，$PvOCH_2Cl$，室温，12h，80% 收率。[17]

去保护

1. NaOH，THF，室温，4 天，48% 收率。[17]

N-氰甲基酰胺：$NCCH_2-NRCO-$

保护

1. $BrCH_2CN$，EtONa，DMF，82%～85% 收率。[18] 用这一方法能保护酚类和胺类化合物。

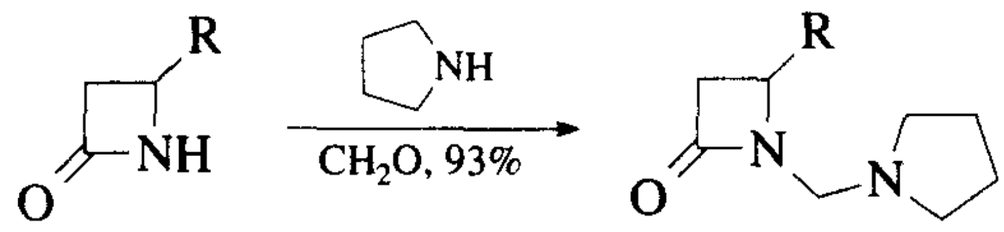
去保护

1. H_2，PtO_2，EtOH，85%～95% 收率。[18]

N-吡咯烷甲基酰胺

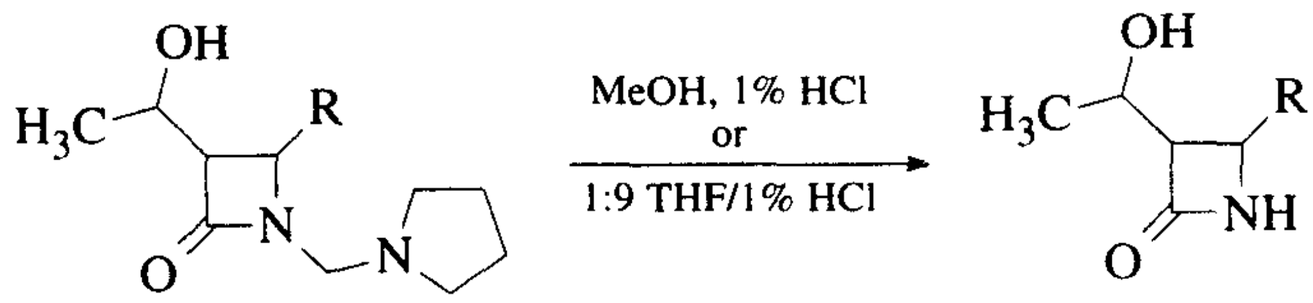
保护

1. HCHO，四氢吡咯，93% 收率。[19,20]



去保护

1. MeOH，1% HCl，或 1:9 THF，1%HCl，>52% ~85% 收率。[20] 在对 α-位去质子化时，该基团常用于保护 β-内酰胺中的氮。



***N*-甲氧基酰胺：** MeO - NRCO -

β-内酰胺中的氮原子上的甲氧基可被 Li 还原除去（$EtNH_2$，*t*-BuOH，THF，-40℃，71% 收率）。苄氧基团在这些解离条件下是稳定的。[21]

***N*-苄氧基酰胺（BnO - NRCO -）：** $C_6H_5CH_2O$ - NRCO -

β-内酰胺中的氮原子上的苄氧基可被氢解（H_2，Pd - C）或 $TiCl_3$［MeOH，H_2O，$(NH_4)_2CO$，Na_2CO_3］脱去。[22]

***N*-甲硫基酰胺：** MeS - NRCO -

保护

1. LDA，HMPA，$CH_3SSO_2CH_3$，-78℃ ~0℃，94% 收率。[23]

去保护

1. 2-吡啶硫醇，Et_3N，CH_2Cl_2，95% 收率。甲硫基酰胺在 2.5*N* NaOH，THF，H_2O 和浓度低于 10% H_2SO_4，MeOH，H_2O 条件下稳定。[23] 在亚磺酰胺章节中涉及到氮的保护方法，在那里提及的一些衍生物同样适用于酰胺类 。

***N*-三苯基甲硫基酰胺：** Ph_3CS - NRCO -

去保护

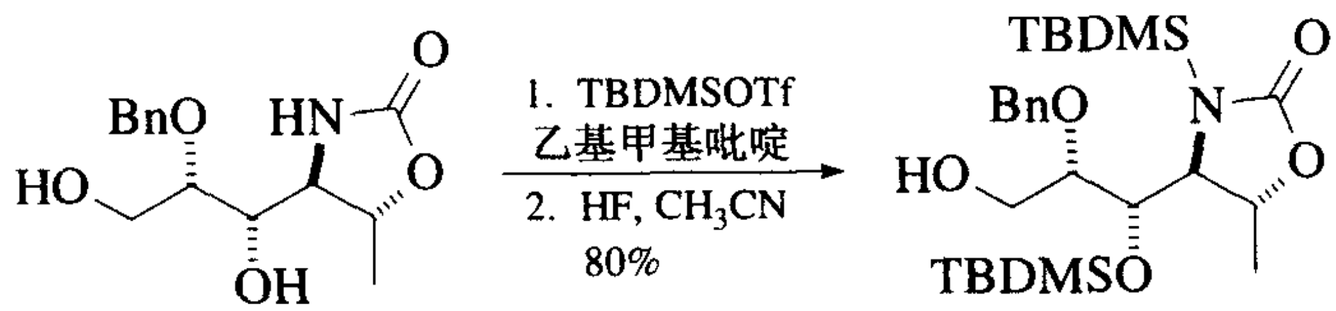
1. Bu_3P，EtOH，THF，115℃，48h，75% 收率。[24]

2. Me_3SiI, CH_2Cl_2, 25℃, 7h, 81%收率。[24]
3. Li, NH_3。[24]
4. W2 雷尼镍。[24] Li/NH_3 和雷尼镍同样能断裂苄基的 C－N 键。

N-叔丁基二甲基硅酰胺（TBDMS－NRCO－）：t-$C_4H_9(CH_3)_2Si$－NRCO－

保护

1. TBDMSCl, Et_3N, CH_2Cl, 98%收率。[25~27] 这一方法也常用于对 BOCNH 衍生物的保护。[28]
2. TBDMSOTf,甲基乙基吡啶。[29]



分子中伯位和仲位的羟基都被硅烷基化保护后;再有选择地去保护,使伯位羟基再生。

10% Pd/C, t-$BuMe_2SiH$,己烷, CH_2Cl_2,室温, 2h, 80%收率。[30] 这些条件也适用于对醇、胺和羧酸进行硅基化保护。

去保护

1. N HCl, MeOH,室温, 91%收率。[32] 有报道 N- TBDMS-β-内酰胺对二异丙基胺锂、柠檬酸、Jones 氧化和 BH_3/二异丙胺是稳定的,但对 $Pb(OAc)_4$氧化剂不稳定。
2. MeSNa, THF, H_2O, >38%收率。[33]
3. 水性 HF, CH_3CN, DBU 或 t-BuOK。[31]

N-三异丙基硅基酰胺（TIPS－NRCO－）：$(i\text{-}Pr)_3Si$－NRCO－

保护

1. TIPSOTf, DBU, CH_3CN。[34]

去保护

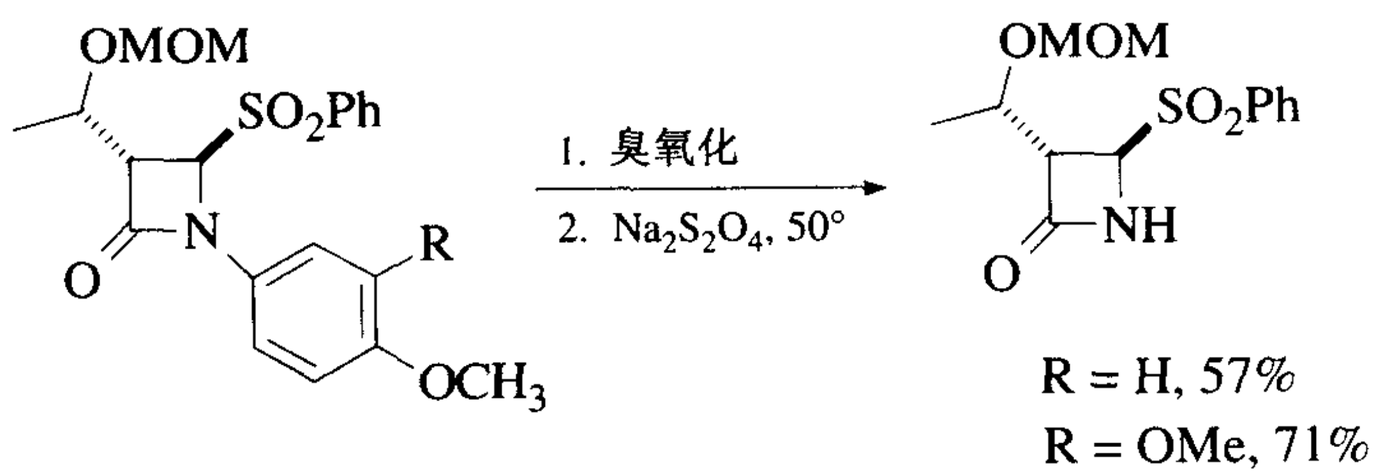
1. HF－Pyr, TBAF 或 NaOAc, DMSO/H_2O, 65℃。[35]

N-4-甲氧基苯基酰胺：4-$CH_3OC_6H_4$－NRCO－

将这个基团引入到氮上成为对甲氧基苯胺,已大量用于β-内酰胺体系的合成。目前还没有直接引入 4-甲氧基苯基的论述,但已有引入简单苯基基团的例证,这些方法或许能扩充应用于 4-甲氧基苯基基团。[36]

去保护

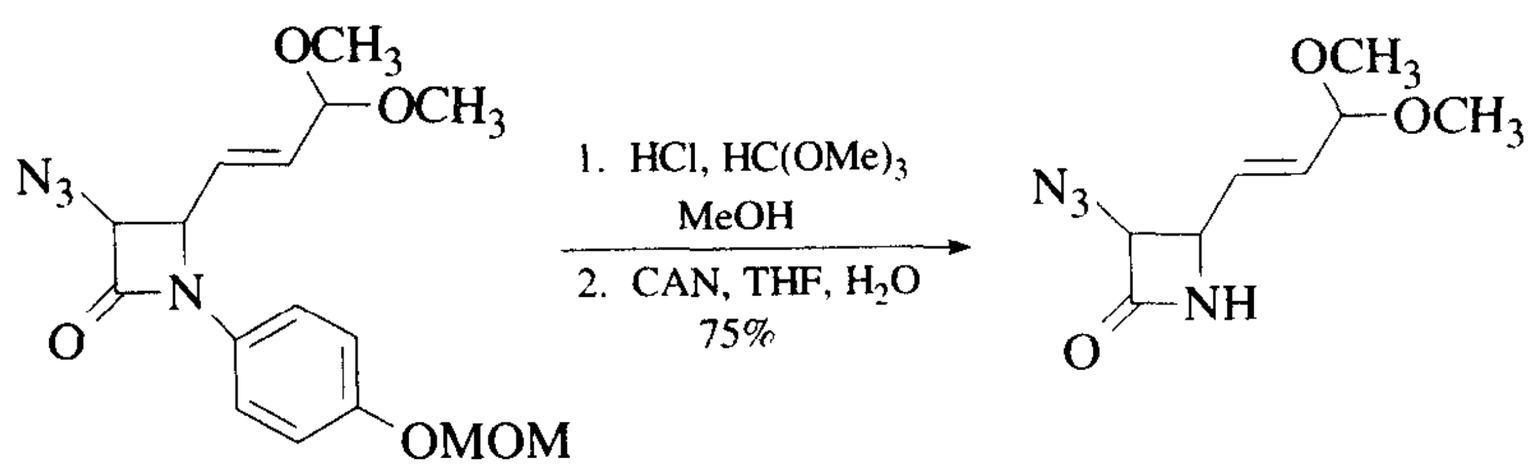
1. 电解法，CH_3CN，H_2O，$LiClO_4$，1.5 V，室温，60% ~95% 收率。[37] 形成的酸式亚硫酸盐加成物能除去电解释放出的醌，这个盐能用水洗除去。
2. 硝酸铈铵，CH_3CN，H_2O，0℃，95% 收率。[38,39] 在氯离子存在时，不能去保护。[40]
3. 先用臭氧分解，然后用 $Na_2S_2O_4$ 在 50℃还原，57% 收率。[41] **3,4-二甲氧基苯基衍生物**在上述条件中裂解，收率 71%。在这个例子中硝酸铈铵不起作用。



4. $(NH_4)_2S_2O_8$，$AgNO_3$，CH_3CN，H_2O，60℃ 57% ~62% 收率。[42]

***N*-4-(甲氧基甲氧基)苯基酰胺**（$MOMOC_6H_4$ - NRCO -）：
4-$MeOCH_2OC_6H_4$ - NRCO -

在甲氧基苯基用 CAN 直接氧化并不非常有效的情况下，该基团才得以发展起来。据报道更为有效的方法是：MOM 基团［HCl，$HC(OMe)_3$，MeOH］先断裂，再用 CAN 氧化。[43]



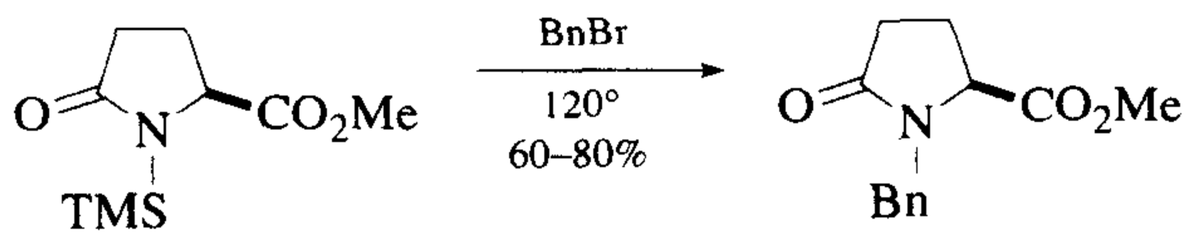
***N*-2-甲氧基-1-萘酰胺**：2-$CH_3OC_{10}H_6$ - NRCO -

用 CAN 将该基团从环脲中除去。[44]

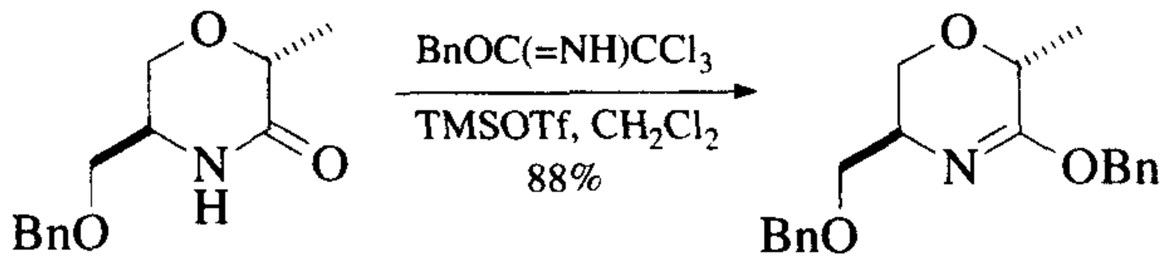
N-苄基酰胺（Bn－NRCO－）： $C_6H_5CH_2$－NRCO－

保护

1. BnCl，KH，THF，室温，100%收率。[45]
2. $Et_3BuN^+Br^-$，甲苯，H_2O，BnCl，K_2CO_3，回流。[46]
3. PhCHO，Pd/C，Na_2SO_4，H_2，40 bar，100℃，93%收率。[47]
4. 净 BnBr，120℃。[48] 该反应也可用 Ph_2CHBr 来处理给出二苯基甲基酰胺衍生物。

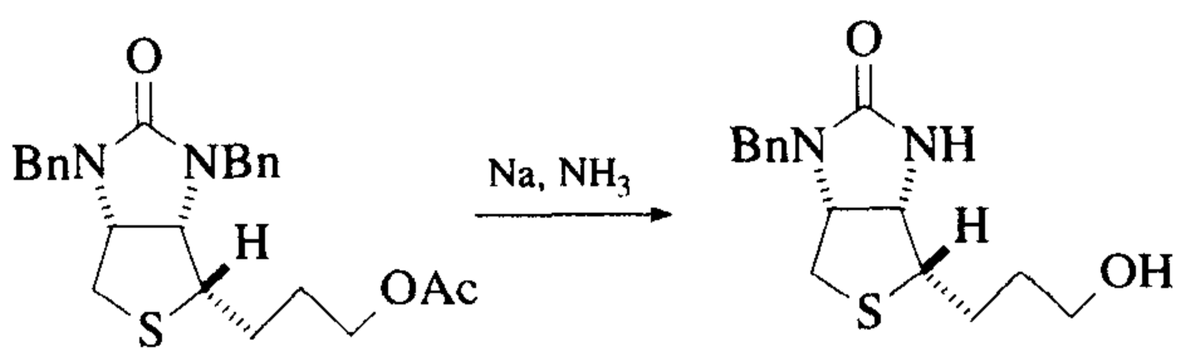


5. BnCl，CsF，DMF，83%收率。[2]
6. 用 BnOC(=NH)CCl_3（TMSOTf，CH_2Cl_2，85%～88%收率）与一分子酰胺反应通过酰胺的烷氧化进行保护。[49]



去保护

1. H_2，Pd/C，AcOH，2 天。[50] 用氢解法裂解苄基酰胺，脱去苄基的反应速度远远低于苄氧键的氢解速度。用苄基或苄亚甲基保护的羟基在去保护时，这些基团能容易地被解脱而不会影响酰胺上的苄基。用氢解法除去酰胺上的苄基几乎是不可能的。
2. Na 或 Li 和氨，收率极佳。[51] 这是一个从酰胺中离去苄基的极佳方法，并常用在氢解作用不能完成裂解的实验中。溶解金属的还原反应也很有效并不会断裂硫碳键。值得注意的是，在接下来的去保护中也会常常是有选择性的。这常被归因于空间抑制。[52]



在这些条件下，苄基伯酰胺不能裂解。[53]

3. Li,催化量萘，-78℃，THF，97% ~99% 收率。另外,苯甲磺酰基酰胺和甲磺酰基酰胺能以同等效率被去保护。[54]
4. *t*-BuLi，THF，-78℃；O_2 或 MoOPH，[氧代二过氧化钼-(六甲基磷酰三胺)(吡啶)]，30% ~68% 收率。[55] 这个方法用做酰胺羰基来导向苄基位的金属化作用。
5. *t*-BuOK，DMSO，O_2，20℃，20 分钟。[56]
6. 日光，$FeCl_3$，H_2O,丙酮，21% 收率。[57]
7. 95% HCO_2H，50℃ ~60℃，74% ~91% 收率。[58] 这个方法常用于从一分子酰胺中离去苄基。
8. HBr 水溶液，85% 收率。[59]
9. 正磷酸,酚，53% 收率。[60] 方法 7 和 8 常用于从一个生物素前体中除去苄基 。

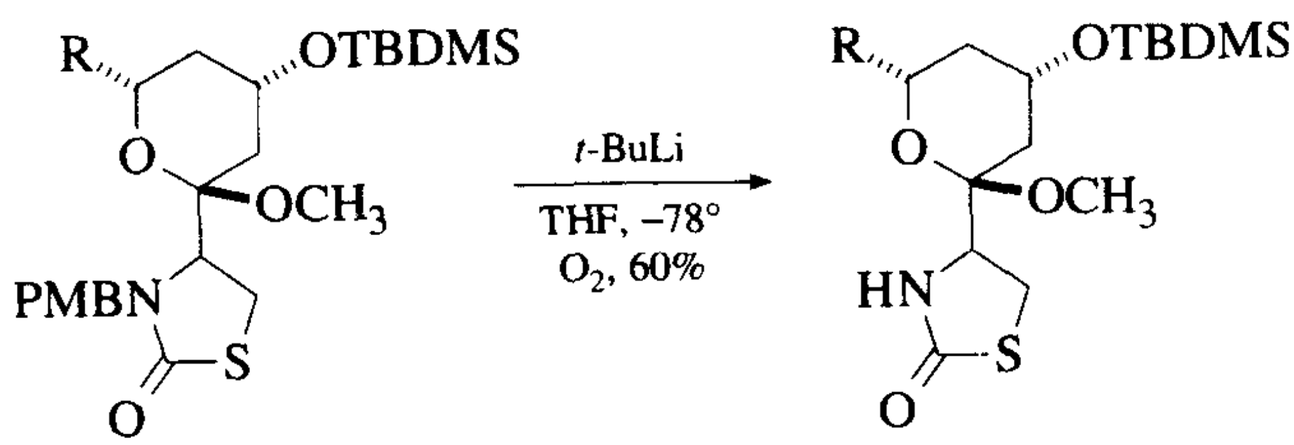
N-4-甲氧基苄基酰胺（PMB - NRCO - ）： 4-$CH_3OC_6H_4CH_2$ - NRCO -

保护

1. NaH，4-MeO - $C_6H_4CH_2Br$，DMF,室温，12h，62% 收率。[61]
2. 4-MeO - $C_6H_4CH_2Cl$，DBU，CH_3CN，45℃，6h，92% 收率。[62]
3. 4-MeO - $C_6H_4CH_2Cl$，Ag_2O。[63]

去保护

1. 硝酸铈铵(CAN)，CH_3CN，H_2O,室温 12h，96% 收率。[64,65] 苄基酰胺在上述条件下不能裂解,有些用于裂解苄基的方法也对 PMB 基团的离去有效。CAN 也常用在从氨磺酰中离去 PMB 基团。[66]
2. *t*-BuLi，THF，-78℃，O_2，60% 收率。[67,68]



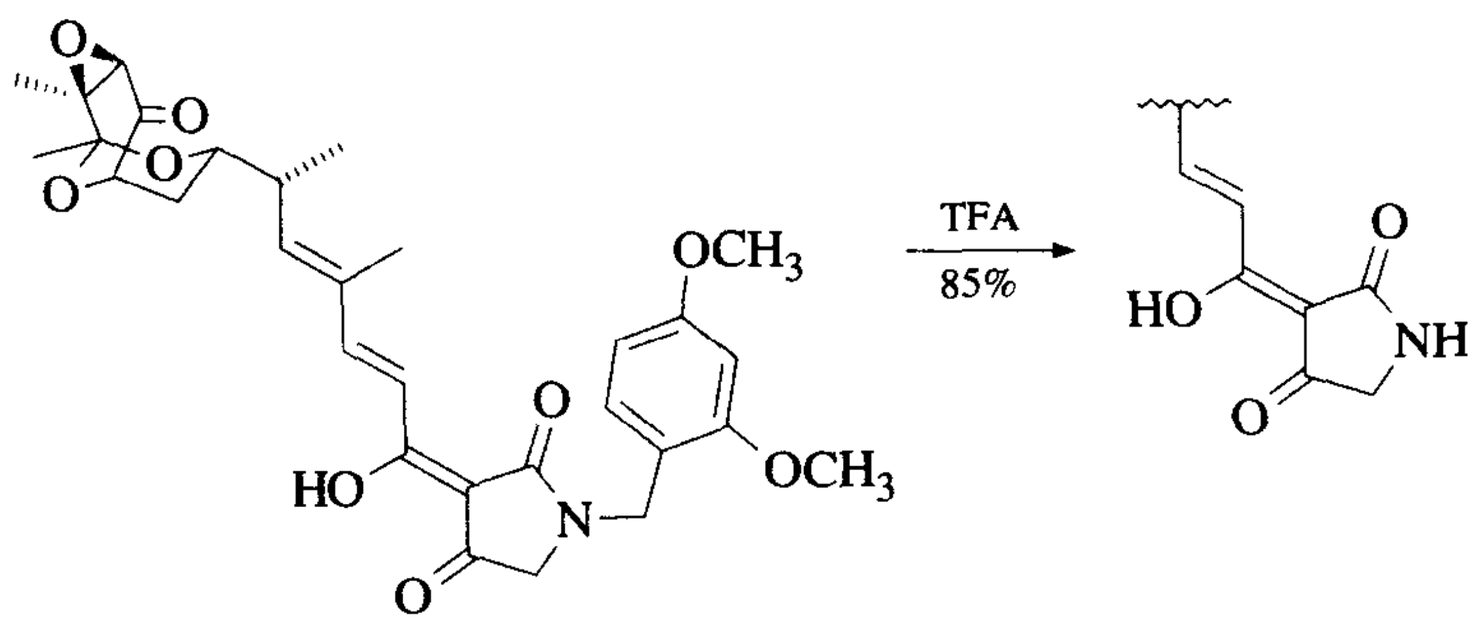
3. H_2，PdCl，EtOAc，AcOH,室温，90% 收率。[69]
4. $AlCl_3$,苯甲醚,室温，81% ~96% 收率。在这些条件下丙酮化物可幸存下来。[70]
5. TFA,回流。[71]

N-2,4-二甲氧基苄基酰胺和 N-3,4-二甲氧基苄基酰胺：

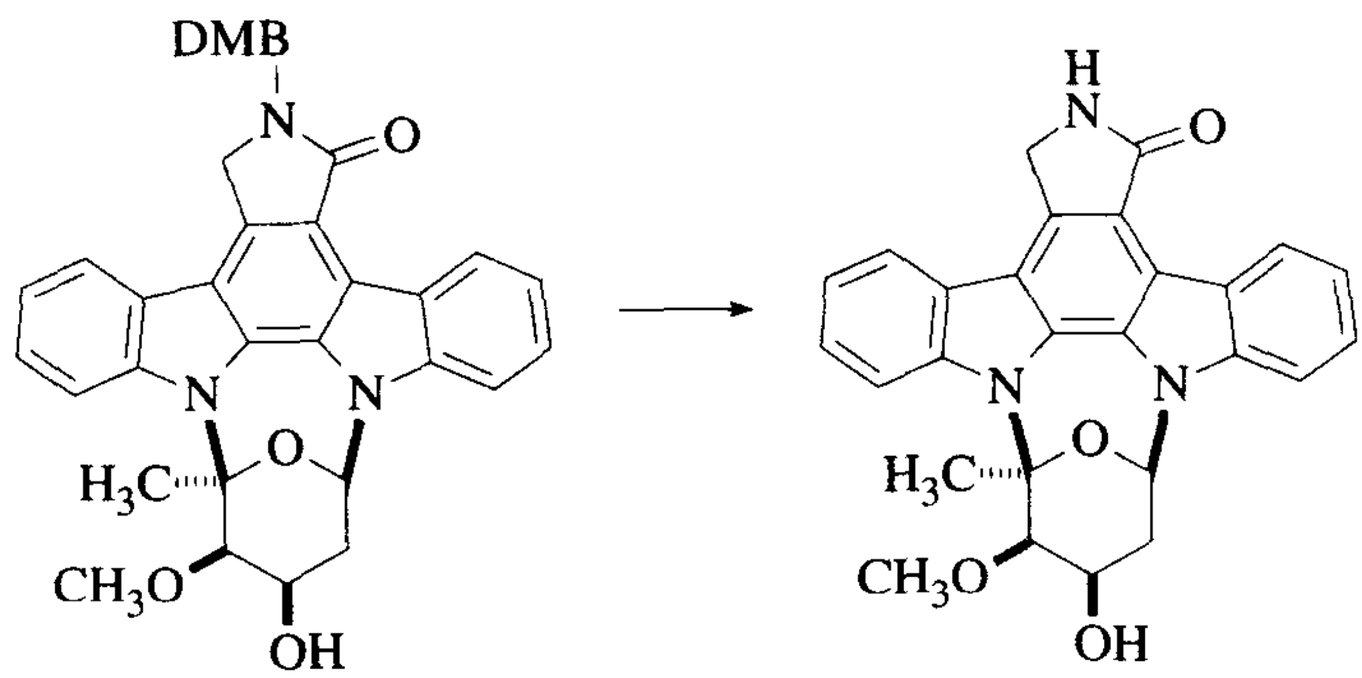
2,4- 和 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$ – NRCO –

去保护

1. TFA，85% 收率。[72,73]



2. TFA，苯甲醚，75% 收率。[74] 苯硫基甲烷在这个裂解反应中用于清除苄基正离子。[75] 没有它的存在将导致吲哚并咔唑核上产生可观的烷基化反应。[76]



3. DDQ，$CHCl_3$，H_2O。[77] 用 DDQ 可使 3,4-二甲氧基苄基基团从亚磺酰胺上解脱（8% ~50% 收率）。[78]
4. 硝酸铈铵盐，CH_3CN，H_2O，78% 收率。[79]
5. 用 Na/NH_3 裂解除去酰胺上的 3,4-二甲氧基苄基基团，82% 收率。[80]

N-2-乙酰氧基-4-甲氧基苄基酰胺（AcHmb – NRCO –）：

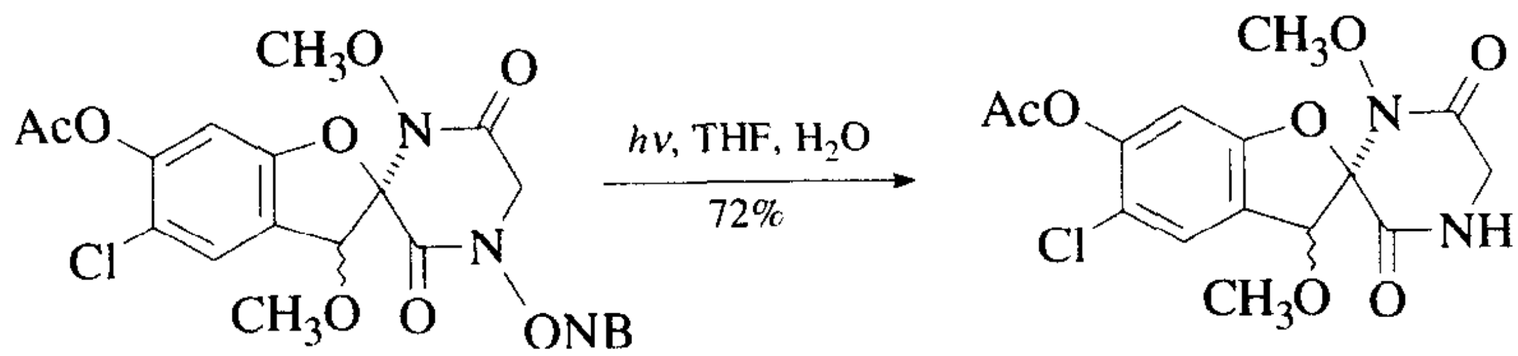
2-Ac-4-$MeOC_6H_3CH_2$ – NRCO –

这个基团用于保护肽的主链。在合成肽时乙酸基团使得肽主链对 TFA（用于解脱 BOC 基团）稳定。Ac 基团被（20% 哌啶/DMF 或 5% 肼/DMF）裂解，就

转化成 Hmb 基团，它可用来改善溶解性和阻止天冬酰胺形成，[81~83] 并能被 TFA 快速裂解。[84] 上述的 2- Fmoc-4-甲氧苄基同样也已被制备并用于肽的合成。[85]

N-邻硝基苄基酰胺（-OCRN-ONB）：$2\text{-}NO_2C_6H_4CH_2-NRCO-$

去保护[86]



N-二（4-甲氧基苯基）甲基酰胺（DAM-NRCO-）：
$(4\text{-}MeOC_6H_4)_2CH-NRCO-$

DAM（二甲氧苄）基团用于保护 β-内酰胺上的 -NH 基团，能用 CAN（H_2O，CH_3CN，0℃，91% 收率）[87]或 HCl（IPA，60℃，4h）[88]断裂除去。

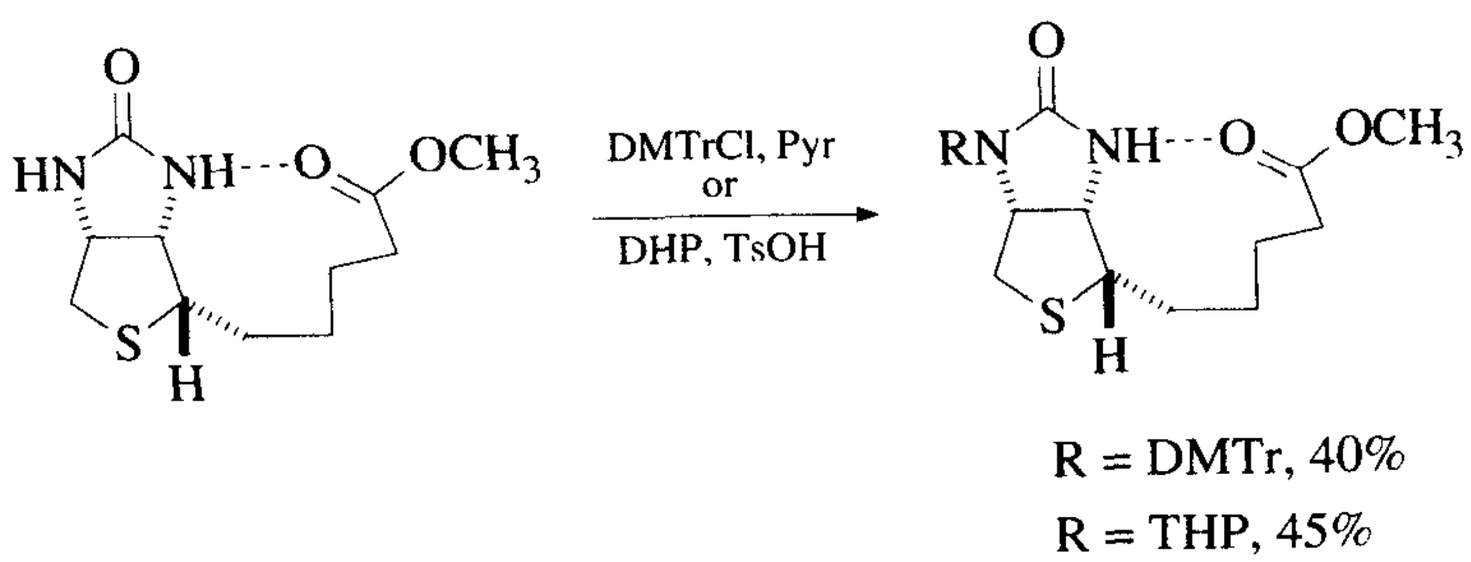
去保护

1. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$，CH_3CN，H_2O，63% 收率。[89]
2. TFA，$BF_3 \cdot Et_2O$，茴香醚，Et_3SiH。[90]

N-二（4-甲氧基苯基）苯基甲基酰胺（DMTr-NRCO-）：
$(4\text{-}MeOC_6H_4)_2PhC-NRCO-$

保护

1. MTr 基团被有选择地引入到生物素衍生物中。[91]



N-二(4-甲基亚磺酰基苯基)甲酰胺:$(4\text{-MeS(O)}C_6H_4)_2CH-NRCO-$

这一基团是为了氨基酸伯酰胺保护而被开发的。该基团由酰胺与二苯甲胺键合而引进。1*M* $SiCl_4$/苯甲醚/TFA/0℃或 1*M* TMSOTf/茴香硫醚/TFA,0℃可裂解它。去保护的过程是先还原亚砜,然后酸解。[92]

N-三苯基甲酰胺(Tr-NRCO-):$(C_6H_5)_3C-NRCO-$

三苯甲基被引入到伯酰胺上,$RCONH_2$,在仲酰胺存在下用 TrOH,Ac_2O,H_2SO_4, AcOH, 60℃,保护,可得 75% 收率。BOC 被除去的条件(1 N HCl 50% 异丙醇 , 30 分钟, 50℃)对它没有的影响,但它将被 TFA 脱除 。[93] 下表列出了用 TFA 对部分伯酰胺保护基裂解的速率。

化合物	$t_{1/2}$(min)
Fmoc-Asn(Tr)-OH	8
Fmoc-Gln(Tr)-OH	2
Fmoc-Gln(Tmob)-OH	9 Tmob=2,4,6-三甲氧基苄基
Fmoc-Gln(Mbh)-OH	27 Mbh=4,4′-二甲氧基苄基
Ac-Pro-Asn(Tr)-Gly-Phe-OH	9

N-9-苯基芴基乙酰胺(Pf-NRCO-)

去保护

1. TFA, CH_2Cl_2, 84% 收率。[94]

N-二(三甲基硅基)甲基酰胺:$(TMS)_2CH-NRCO-$

去保护

1. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$,CH_3CN,H_2O,室温,3h,84% ~95% 收率。在这些条件下放出一分子 β-内酰胺甲亚酰胺,然后用 $NaHCO_3$, $NaCO_3$,H_2O,水解,室温, 2 小时, 78% ~95% 收率。[95,96]
2. (*i*) TBAF,CH_3CHO,(ii)臭氧分解, DMS, (iii)$NaHCO_3$。[96]

N-叔丁氧羰基酰胺(BOC-NRCO-): $t\text{-}C_4H_9OCO-NRCO-$

保护

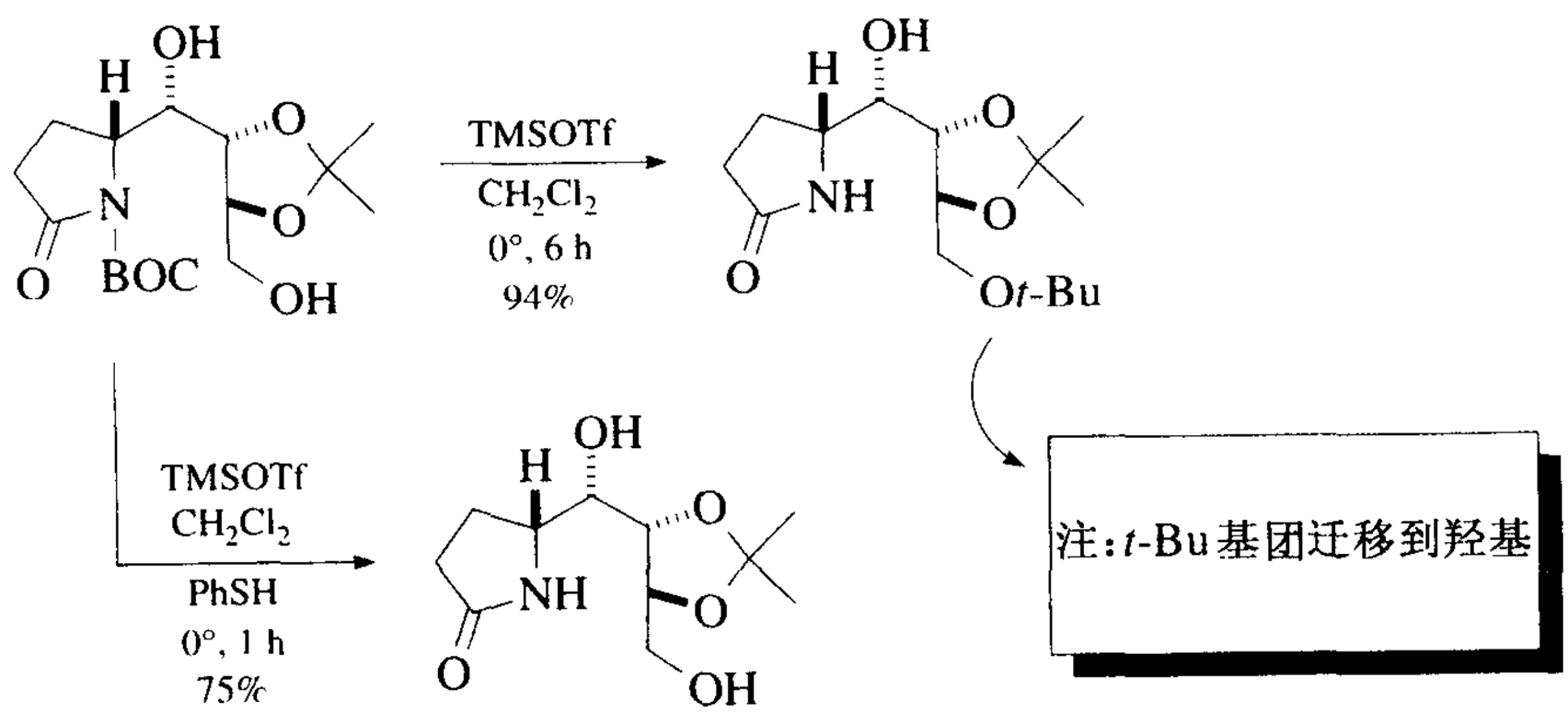
1. $(BOC)_2O$,Et_3N,DMAP,25℃,15h,78% ~96% 收率。[97,98] 当立体化学因素相同时,$(BOC)_2O$ 与一分子酰胺的 -NH 反应速率取决于这个 -NH 酸性的强弱。这一 -NH 酸性越强越有利于反应。例如: 4-噻唑啉酮, p*K*a = 18.3,在 2 分钟内反应,而吡咯烷酮, p*K*a = 24.2,需要 2 小时才能完成。[99]

如果这个酰胺有足够的酸性，用同样的工艺方法也能制备出甲基、苄基氨基甲酸酯。

2. BuLi，$(BOC)_2O$。[100]
3. $(BOC)OCO_2(BOC)$，DMAP。[101]
4. 同样，在 CH_3CN 用 $(Adoc)_2O$/DMAP 反应，也能制备出 1-Adoc 酰胺衍生物。它的活性甚至比 $(BOC)_2O$ 还要好一点。[101]

去保护

1. 须注意，当连有 BOC-保护基的酰胺遇到 MeONa、肼和 LiOH 这类亲核试剂时，因不同的立体因素影响，BOC 与酰胺间的键优先断裂（85% ~96% 收率）。[102] 能除去 BOC 的这些方法也常用在从简单胺中离去该基团。
2. $Mg(ClO_4)_2$，CH_3CN，99% 收率。[103] 该方法不能裂解叔丁基酯、叔丁基氨基甲酸酯。
3. TMSOTf，CH_2Cl_2。[104]



4. $Mg(OMe)_2$，MeOH，82% ~90% 收率。[105] 这一方法也适用于 Cbz 和 MeOCO 衍生物的去保护，得率分别为 78 和 86%。
5. Sm，I_2，MeOH，回流 24h，95% 收率。[106] 该试剂也裂解 Cbz 基团和另外一些氨基甲酸酯和羧酸酯类。

N-苄氧羰基酰胺（Cbz - NRCO -）

保护

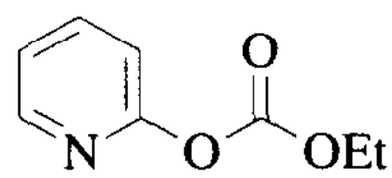
1. *n*-BuLi，THF，-78℃；CbzCl，-78℃ 到 0℃，87% ~92% 收率。[107]
2. $(BnO_2C_2)O$，DMAP，CH_3CN，90% 收率。[99]

去保护

1. 水合 LiOH，二氧六环，86% ~92% 收率。[107]

N-甲氧基-和 N-乙氧基羰基酰胺（MeOCO－NRCO－）

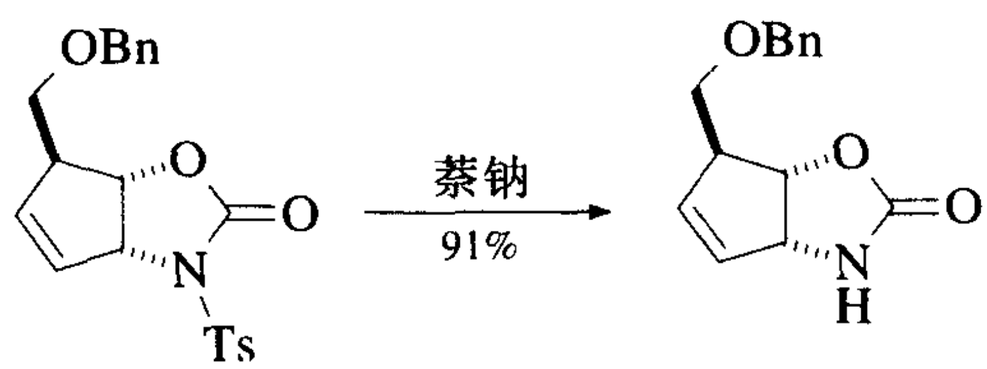
保护

1. $(MeO_2C)_2O$，DMAP，CH_3CN，5 分钟，71% 收率。仅仅是那些 NH 上有明显酸性的酰胺在这些条件下实现酰化。δ-戊内酰胺不反应。[99]
2. $4\text{-}NO_2C_6H_4OCO_2Me$，DMAP，92% 收率。[108]
3.  ，K_2CO_3，CH_3CN，回流，94% 收率。[109]

N-对甲苯磺酰胺（Ts－NRCO－）

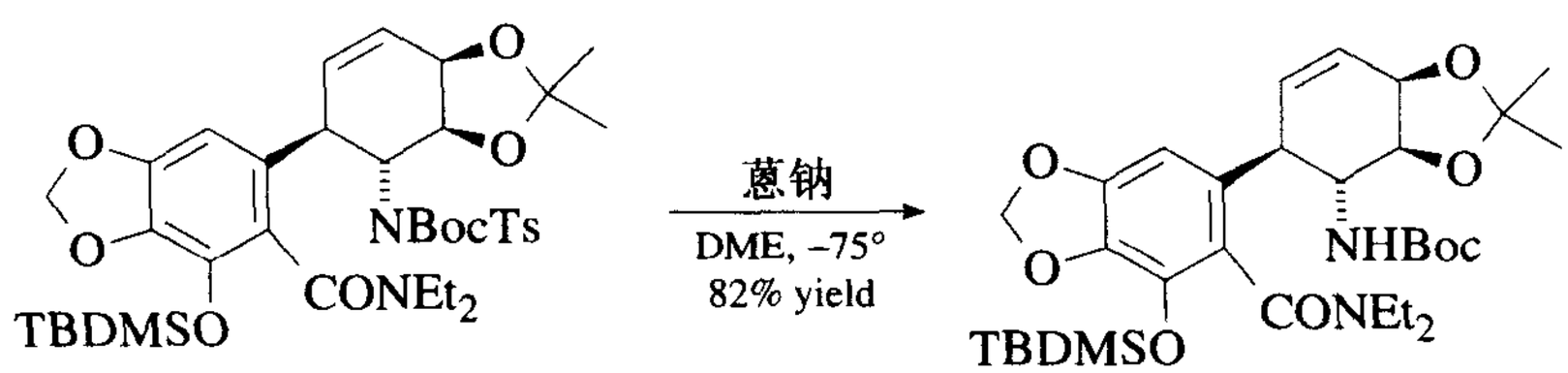
去保护

1. 萘钠，DMEM，0℃ ~20℃，6h，59% ~94%。[110] 苄基醚对这些还原剂是稳定的。[111]



Ref. 111

2. 蒽钠。[112]

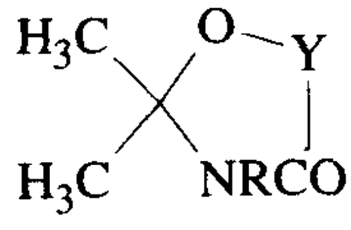


3. Bu_3SnH，AIBN，甲苯，35% ~94% 收率。[113]
4. 电解，TFA，DMF，Hg 阴极，70% ~98% 收率。[114] 另一些磺酰胺的去保护也用了类似的方法。[115]
5. 光解，CH_3CN，300 nm，86% 收率。[116]
6. Mg，MeOH，超声波，20 ~40 分钟，93% ~100% 收率。苯磺酰基，氰基苯

磺酰基，4-甲氧基苯磺酰基，和 4-溴苯磺酰基团都能高效地被裂解。这一反应并不适合 Nosyl 和 Troc 基团。Troc 会转换成二氯乙氧基碳基。[117]

7. Li，萘催化，-78℃，THF，97% ~99% 收率。另外，苄基酰胺和甲磺酰胺同样能高效裂解。[54]

N,O-异丙亚基缩酮：



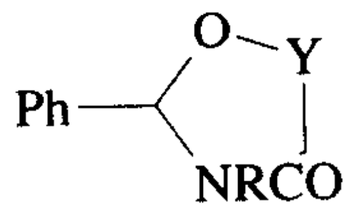
保护

1. 2-甲氧基丙烯，$BF_3 \cdot Et_2O$，CH_2Cl，室温，0.5h，84% 收率。[118]
2. 2,2-二甲氧基丙烷，甲苯，TsOH，室温，18h，>65% 收率。[121]
3. $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$，丙酮，TsOH，室温，97% 收率。[119]
4. 对相关的环己酮缩二醇：环己酮，TsOH，苯，回流 40h，用装有 4Å 分子筛的索氏提取器，82% 收率。[120]

去保护

1. 含水 AcOH，3h，>65% 收率。[121]
2. 吡啶盐酸盐。在氯被裂解的同时伴随着氧化反应的发生，从而得到一分子酮。[118]

N,O-苄亚基缩醛：



保护

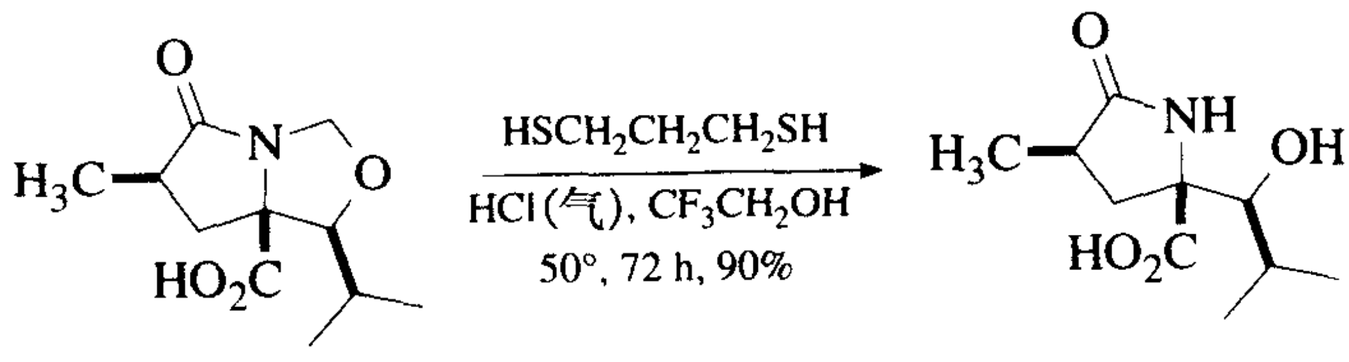
1. $PhCH(OMe)_2$，$BF_3 \cdot Et_2O$，72% 收率。[122]

去保护

1. 酸性水解。[123]
2. 氢解，Pd/C，肼，MeOH，95% 收率。[124]

N,O-甲酰基缩醛：

去保护[125]



N-丁烯酰胺： $CH_3CH_2CH=CH-NRCO-$

保护

1. 丁醛，P_2O_5，甲苯，回流。[126]
2. 丁醛，TsOH，甲苯，70%收率。[127]

去保护

1. Et_3O^+ BF_4^-；H_2O；pH 8，67%收率。[127]
2. $KMnO_4$，丙酮，H_2O，0℃，10分钟，78%～90%收率。这些条件常用于与乙烯基类似的基团去保护。[128]
3. THF，1%水性。HCl(9:2)，回流，36h；THF，H_2O(1:1)，Na_2CO_3，回流，1h，62%收率。[128]
4. 4-$NO_2C_6H_4CO_3H$，THF，H_2O，HCO_2H，(10:10:1)，25℃，80%收率。[129]

N-[(*E*)-2-(甲氧酰基)乙烯基]酰胺： $MeO_2CC=CH-NRCO-$

保护

1. 甲基丙炔酸酯，DMAP，室温，<10分钟。[130]

去保护

1. 吡啶，CH_3CN，室温，<2h，>98%收率。[130]
2. CSA·$2H_2O$，MeOH，回流，1.5h，>92%收率。[130]

N-二乙氧基甲基酰胺（DEM-NRCO-）： $(EtO)_2CH-NRCO-$

保护

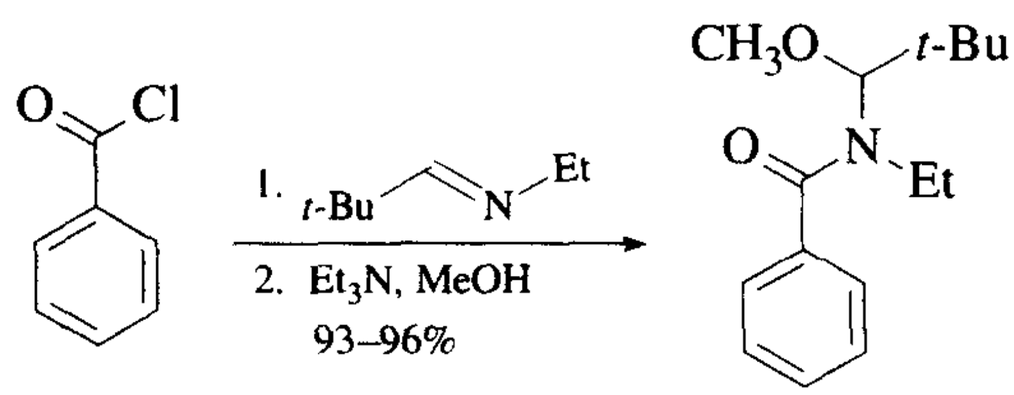
1. $CH(OEt)_3$，160℃，25%～78%收率。[131]

去保护

1. TFA，CH_2Cl_2，室温，1h；2*N* NaOH，室温，0.5h，37%～90%收率。[131]

N-(1-甲氧基-2,2-二甲基丙基)酰胺

保护



这个保护基团常用来改善邻位金属化的导入。[132]

去保护

1. HCl,二噁烷，>71% ~82% 收率。[132]

N-2-(4-甲基苯磺酰基)乙基酰胺： $4-CH_3C_6H_4SO_2CH_2CH_2-NRCO-$

保护

1. 在合成β-内酰胺时,分子中的氮常由(4-甲苯磺酰基)乙酰胺引进。[133]

去保护

1. 用 *t*-BuOK，THF，1.5h，−35℃ ~0℃,进行β-消除,72% 收率。[133]

磺酰胺 – NH 的保护

N-二苯甲基磺酰胺（DPM-$NRSO_2R'$）

去保护

1. 氢化，H_2，1 atm，$Pd(OH)_2/C$，CH_3OH，THF，Et_3N，18h，87% ~99% 收率。[134] 但上述方法用在苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基和 4-硝基苄基做保护基时,却效果不好。因为氢解的同时能引起芳环上的饱和反应。2,4-和 3,4-二甲氧基苄基的氧化裂解导致大量混合物的生成。

N-2,4,6-三甲氧基苄基磺酰胺（Tmob – $NRSO_2R'$）

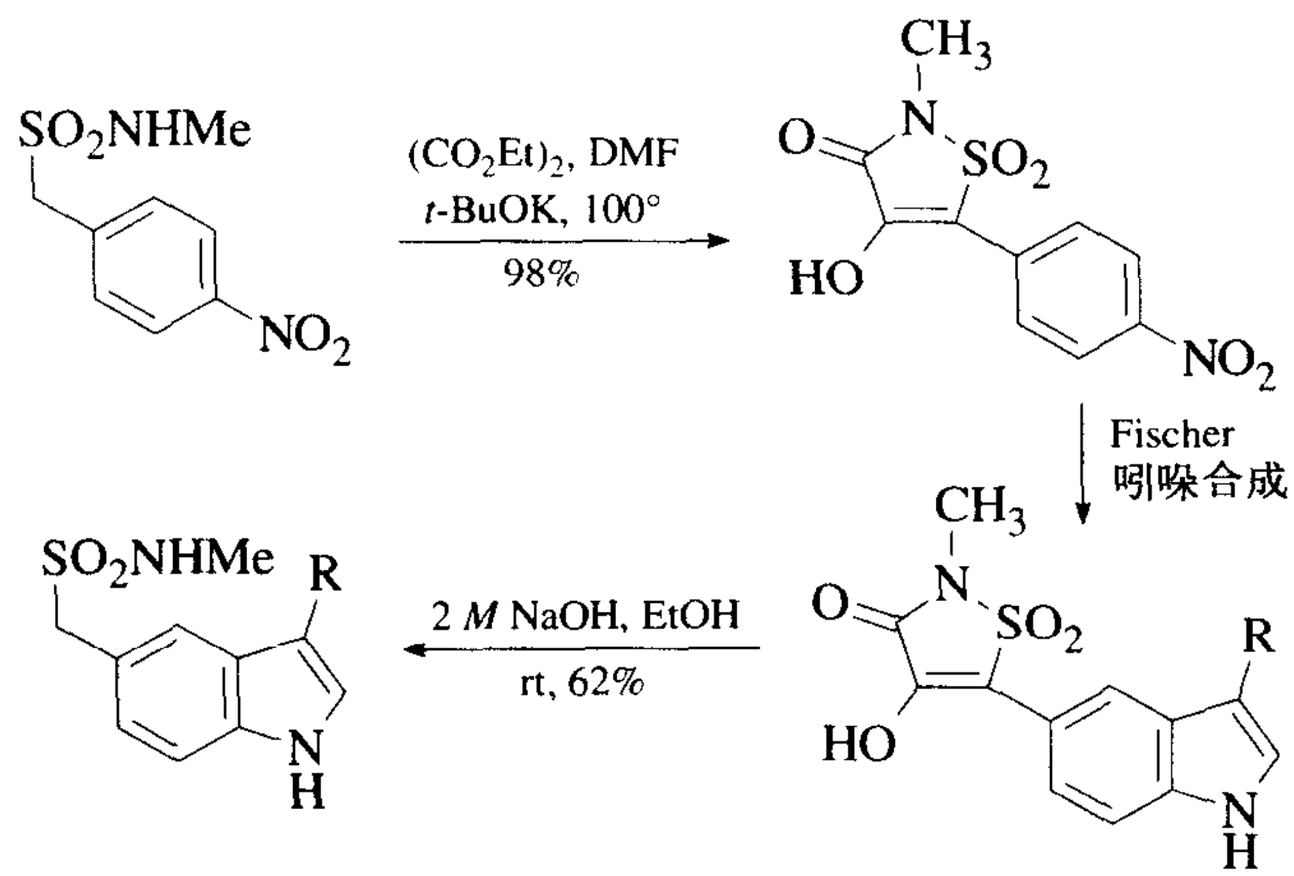
保护

1. 通过磺酰氯与 2,4,6-三甲氧基苄胺反应,引入了 Tmob 保护基。[135]

去保护

1. TFA，CH_2Cl_2，CH_3SCH_3，92% 收率。[135]

N-4-羟基-2-甲基-3(2*H*)-异噻唑-1,1-二氧化物[136]



当苄基位得到保护后,制备吲哚时无任何副产物。

1. T. Fukuyama, A. A. Laird, and C. A. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4709 (1984).
2. T. Sato, K. Yoshimatsu, and J. Otera, *Synlett*, 845 (1995).
3. T. Pietzonkz and D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 1481 (1992).
4. H. Liu, S.-B. Ko, H. Josien, and D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8917 (1995).
5. M. Kimura, K. Fugami, S. Tanaka, and Y. Tamaru, *J. Org. Chem.*, **57**, 6377 (1993).
6. T. A. Lessen, D. M. Demko, and S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2105 (1990).
7. B. Moreau, S. Lavielle, and A. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, 2591 (1977).
8. T. Koch and M. Hesse, *Synthesis*, 931 (1992); *idem, ibid.*, 251 (1995).
9. M. J. Earle, R. A. Fairhurst, H. Heaney, and G. Papageorgiou, *Synlett*, 621 (1990).
10. L. A. Carpino, H.-G. Chao, S. Ghassemi, E. M. E. Mansour, C. Riemer, R. Warrass, D. Sadat-Aalaee, G. A. Truran, H. Imazumi, A. El-Faham, D. Ionescu, M. Ismail, T. L. Kowaleski , C. H. Han, H. Wenschuh, M. Beyermann, M. Bienert, H. Shroff, F. Albericio, S. A. Triolo, N. A. Sole, and S. A. Kates, *J. Org. Chem.*, **60**, 7718 (1995).
11. G. W. Kirby, D. J. Robins, and W. M. Stark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 812 (1983).
12. E. D. Edstrom, X. Feng, and S. Tumkevicius, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 759 (1996).
13. S. Hanessian, *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*, ACS Symp. Ser. **386** (1989), p. 64.
14. E. Zara-Kaczian and P. Matyus, *Heterocycles*, **36**, 519 (1993).
15. A. B. Smith, III, J. Barbosa, W. Wong, and J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8316 (1996).

16. T. Benneche, L. L. Gundersen, and K. Undheim, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B42**, 384 (1988).
17. E. C. Taylor and W. B. Young, *J. Org. Chem.*, **60**, 7947 (1995).
18. A. Benarab, S. Boyé, L. Savelon, and G. Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7567 (1993).
19. G. Cignarella, G. F. Cristiani, and E. Testa, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **661**, 181 (1963).
20. A. B. Hamlet and T. Durst, *Can. J. Chem.*, **61**, 411 (1983).
21. F. Shirai and T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6461 (1988).
22. P. G. Mattingly and M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **46**, 1557 (1981).
23. N. V. Shah and L. D. Cama, *Heterocycles*, **25**, 221 (1987).
24. D. A. Burnett, D. J. Hart, and J. Liu, *J. Org. Chem.*, **51**, 1929 (1986).
25. P. J. Reider and E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2293 (1982).
26. H. Hiemstra, W. J. Klaver, and W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1411 (1986).
27. D. J. Hart, C.-S. Lel, W. H. Pirkle, M. H. Hyon, and A. Tsipouras, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6054 (1986).
28. J. Roby and N. Voyer, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 191 (1997).
29. D. E. Ward and B. F. Kaller, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 407 (1993).
30. K. Yamamoto and M. Takemae, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2111 (1989).
31. S. Knapp, A. T. Levorse, and J. A. Potenza, *J. Org. Chem.*, **53**, 4773 (1988).
32. R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmann, and B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 31 (1980).
33. H.-O. Kim, C. Lum, and M. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4935 (1997).
34. R. C. F. Jones and A. D. Bates, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5285 (1986).
35. S. F. Vice, W. R. Bishop, S. W. McCombie, H. Dao, E. Frank, and A. K. Ganguly, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1333 (1994).
36. P. López-Alvarado, C. Avendaño, and J. C. Menéndez, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6875 (1992); M. S. Akhtar, W. J. Brouillette, and D. V. Waterhous, *J. Org. Chem.*, **55**, 5222 (1990).
37. E. G. Corley, S. Karady, N. L. Abramson, D. Ellison, and L. M. Weinstock, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1497 (1988).
38. D. R. Kronenthal, C. Y. Han, and M. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **47**, 2765 (1982).
39. D.-C. Ha and D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4489 (1987).
40. J. Fetter, L. T. Giang, T. Czuppon, K. Lempert, M. Kajtar-Peredy, and G. Czira, *Tetrahedron*, **50**, 4188 (1994).
41. H. Yanagisawa, A. Ando, M. Shiozaki, and T. Hiraoka, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1037 (1983).
42. K. Bhattarai, G. Cainelli, and M. Panunzio, *Synlett*, 229 (1990).
43. T. Fukuyama, R. K. Frank, and C. F. Jewell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2122 (1980).
44. B. M. Trost and A. A. Sudhakar, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7933 (1988).
45. Y. Xia and A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4116 (1989).

46. U. R. Kalkote, A. R. Choudhary, and N. R. Ayyangar, *Org. Prep. Proced. Int.*, **24**, 83 (1992).
47. F. Fache, L. Jacquot, and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3313 (1994).
48. F. Effenberger, W. Müller, R. Keller, W. Wild, and T. Ziegler, *J. Org. Chem.*, **55**, 3064 (1990).
49. J. Danklmaier and H. Hoenig, *Synth. Commun.*, **20**, 203 (1990).
50. R. Gigg and R. Conant, *Carbohydr. Res.*, **100**, C5 (1982).
51. T. Ohgi and S. M. Hecht, *J. Org. Chem.*, **46**, 1232 (1981); M. Y. Kim, J. E. Starrett, Jr., and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **46**, 5383 (1981); S. Sugasawa and T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 587 (1958); F. X. Webster, J. G. Millar, and R. M. Silverstein, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4941 (1986).
52. G. F. Field, *J. Org. Chem.*, **43**, 1084 (1978).
53. P. A. Jacobi, H. L. Brielmann, and S. I. Hauck, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1193 (1995).
54. E. Alonso, D. J. Ramón, and M. Yus, *Tetrahedron*, **53**, 14355 (1997).
55. R. M. Williams and E. Kwast, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 451 (1989).
56. R. Gigg and R. Conant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 465 (1983).
57. M. Barbier, *Heterocycles*, **23**, 345 (1985).
58. J. E. Semple, P. C. Wang, Z. Lysenko, and M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7505 (1980).
59. E. G. Baggiolini, H. L. Lee, G. Pizzolato, and M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6460 (1982).
60. G. F. Field, W. J. Zally, L. H. Sternbach, and J. F. Blout, *J. Org. Chem.*, **41**, 3853 (1976).
61. M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, J. Yoshimura, and C. Shin, *Chem. Lett.*, 1547 (1984).
62. T. Akiyama, H. Nishimoto, and S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3356 (1990).
63. Y. Takahashi, H. Yamashita, S. Kobayashi, and M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2732 (1986).
64. M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, J. Yoshimura, T. Okamoto, and C. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1413 (1985).
65. J. Yoshimura, M. Yamaura, T. Suzuki, and H. Hashimoto, *Chem. Lett.*, 1001 (1983).
66. J. Morris and D. G. Wishka, *J. Org. Chem.*, **56**, 3549 (1991).
67. A. B. Smith, III, I. Noda, S. W. Remiszewski, N. J. Liverton, and R. Zibuck, *J. Org. Chem.*, **55**, 3977 (1990); R. M. Williams, T. Glinka, E. Kwast, H. Coffman, and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 808 (1990).
68. J. H. Rigby and M. E. Mateo, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12655 (1997).
69. J. H. Rigby and V. Gupta, *Synlett*, 547 (1995).
70. T. Akiyama, Y. Takesue, M. Kumegawa, H. Nishimoto, and S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **64**, 2266 (1991).
71. G. M. Brooke, S. Mohammed, and M. C. Whiting, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1511 (1997).
72. R. H. Schlessinger, G. R. Bebernitz, P. Lin, and A. Y. Poss, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1777 (1985).
73. P. DeShong, S. Ramesh, V. Elango, and J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5219

(1985); S. S. Shimshock, R. E. Waltermire, and P. DeShong, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8791 (1991).

74. J. L. Wood, B. M. Stoltz, and S. N. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10656 (1996).
75. J. L. Wood, B. M. Stoltz, and H.-J. Dietrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10413 (1995).
76. J. L. Wood, B. M. Stoltz, H-J. Dietrich, D. A. Pflum, and D. T. Petsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9641 (1997).
77. S. Mori, H. Iwakura, and S. Takechi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5391 (1988).
78. E. Grunder-Klotz and J. D. Ehrhardt, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 751 (1991).
79. L. E. Overman and T. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1698 (1985).
80. T. G. Back, K. Brunner, P. W. Codding, and A. W. Roszak, *Heterocycles*, **28**, 219 (1989).
81. L. C. Packman, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7523 (1995); C. Hyde, T. Johnson, D. Owen, M. Quibell, and R. C. Sheppard, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **43**, 431 (1994).
82. T. Johnson, L. C. Packman, C. B. Hyde, D. Owen, and M. Quibell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 719 (1996).
83. E. Nicolás, M. Pujades, J. Bacardit, E. Giralt, and F. Albericio, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2317 (1997).
84. M. Quibell, W. G. Turnell, and T. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2237 (1994).
85. T. Johnson, M. Quibell, D. Owen, and R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 369 (1993).
86. G. F. Miknis and R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 537 (1993).
87. T. Kawabata, Y. Kimura, Y. Ito, and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6241 (1986).
88. Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3031 (1990).
89. C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, M. Iturburu, and J. M. Odriozola, *J. Org. Chem.*, **59**, 5184 (1994).
90. Y. Kobayashi, Y. Ito, and S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3041 (1989).
91. A. M. Alves, D. Holland, and M. D. Edge, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3089 (1989).
92. M. Patek and M. Lebl, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **57**, 508 (1992); *idem.*, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5209 (1990).
93. P. Sieber and B. Riniker, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 739 (1991).
94. E. Fernández-Megía and F. J. Sardina, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 673 (1997).
95. C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, and R. Galarza, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 233 (1997); C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. Legido, A. Mielgo, and R. Galarza, *Chem.—Eur. J.*, **3**, 1432 (1997).
96. C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. García, R. Galarza, M. Legido, R. Urchegui, P. Román, A. Luque, J. Server-Carrió, and A. Linden, *J. Org. Chem.*, **62**, 2070 (1997).
97. D. L. Flynn, R. E. Zelle, and P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **48**, 2424 (1983).
98. Y. Ohfune and M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3511 (1982).
99. M. M. Hansen, A. R. Harkness, D. S. Coffey, F. G. Bordwell, and Y. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8949 (1995).

100. A. Giovannini, D. Savoia, and A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **54**, 228 (1989).
101. A. Könnecke, L. Grehn, and U. Ragnarsson., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2697 (1990).
102. M. J. Burk and J. G. Allen, *J. Org. Chem.*, **62**, 7054 (1997).
103. J. A. Stafford, M. F. Brackeen, D. S. Karanewsky, and N. L. Valvano, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7873 (1993).
104. G. Casiraghi, F. Ulgheri, P. Spanu, G. Rassu, L. Pinna, G. G. Fava, M. B. Ferrari, and G. Pelosi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2991 (1993).
105. Z.-Y. Wei and E. E. Knaus, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 847 (1994).
106. R. Yanada, N. Negoro, K. Bessho, and K. Yanada, *Synlett*, 1261 (1995).
107. R. W. Hungate, J. L. Chen, K. E. Starbuck, S. A. Macaluso, and R. S. Rubino, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4113 (1996).
108. M. J. Crossley and R. C. Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2237 (1994).
109. M. A. Neanwell, S. Y. Sit, J. Gao, H. S. Wong, Q. Gao, D. R. St. Laurent, and N. Balasubramanian, *J. Org. Chem.*, **60**, 1565 (1995).
110. J. Martens and M. Scheunemann, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1417 (1991).
111. B. M. Trost and D. L. Van Vranken, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 444 (1993).
112. T. Hudlicky, X. Tian, K. Königsberger, R. Maurya, J. Rouden, and B. Fan, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10,752 (1996).
113. A. F. Parsons and R. M. Pettifer, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1667 (1996).
114. M. A. Casadei, A. Gessner, A. Inesi, W. Jugelt, and F. M. Moracci, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001 (1992).
115. B. Nyasse, L. Grehn, U. Ragnarsson, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, I. Leito, I. Koppel, and J. Koppel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2025 (1995).
116. C. Li and P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1855 (1993).
117. B. Nyasse, L. Grehn, and U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1017 (1997).
118. R. Camerini, M. Panumzio, G. Bonanomi, D. Donati, and A. Perboni, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2467 (1996).
119. T. Yoshino, Y. Nagata, E. Itoh, M. Hashimoto, T. Katoh, and S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3475 (1996); K. Mori and H. Matsuda, *Liebigs Ann. Chem.*, 131 (1992).
120. L. Williams, Z. Zhang, X. Ding, and M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7031 (1995).
121. D. Favara, A. Omodei-Salè, P. Consonni, and A. Depaoli, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3105 (1982).
122. H. Cheng, P. Keitz, and J. B. Jones, *J. Org. Chem.*, **59**, 7671 (1994).
123. E. Didier, E. Fouque, I. Taillepied, and A. Commerçon, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2349 (1994).
124. Y. Hamada, A. Kawai, Y. Kohno, O. Hara, and T. Shioiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1524 (1989).
125. E. J. Corey and G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6973 (1993).
126. T. W. Kwon, P. F. Keusenkothen, and M. B. Smith, *J. Org. Chem.*, **57**, 6169 (1992).
127. M. B. Smith, C. J. Wang, P. F. Keusenkothen, B. T. Dembofsky, J. G. Fay, C. A. Zezza, T. W. Kwon, J. Sheu, Y. C. Son, and R. F. Menezes, *Chem. Lett.*, 247 (1992).

128. G. I. Georg, P. He, J. Kant, and J. Mudd, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 451 (1990).
129. J. V. Heck and B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5027 (1981).
130. M. Faja, X. Ariza, C. Galvez, and J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3261 (1995).
131. P. Gmeiner and B. Bollinger, *Synthesis*, 168 (1995).
132. D. P. Phillion and D. M. Walker, *J. Org. Chem.*, **60**, 8417 (1995).
133. D. DiPietro, R. M. Borzilleri, and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **59**, 5856 (1994).
134. M. A. Poss and J. A. Reid, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7291 (1992).
135. G. Videnov, B. Aleksiev, M. Stoev, T. Paipanova, and G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* 941 (1993).
136. P. Remuzon, C. Dussy, J. P. Jacquet, M. Soumeillant, and D. Bouzard, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6227 (1995).

8

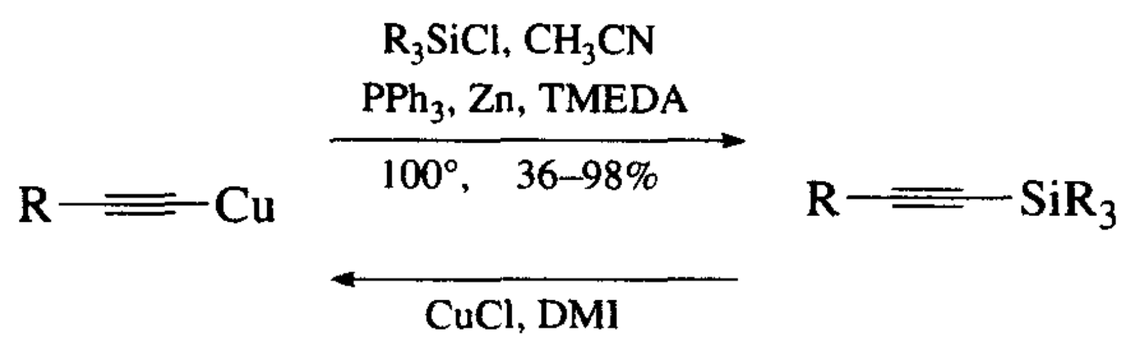
炔键≡CH 的保护

三甲基硅基 655
三乙基硅基，656
叔丁基二甲基硅基 656
二甲基(1,1,2-三甲基丙基),硅基，656
二甲基[1,1-二甲基-3-(四氢吡喃-2*H*-2-氧)丙基硅基 657
联苯基二甲基硅基，657
三异丙基硅基，657
联苯基二异丙基硅基，657
2-(2-羟基丙基)，658

由于炔氢具有酸性,所以对炔氢的保护是必须的。因为一个伯或仲烯烃与位阻较大的被保护的炔烃之间的氢化速率相差很大,大体积硅烷将保护乙炔不被催化氢化。[1] 因为三烷基硅基乙炔是以易处理的液体或固体形式存在,相对于气态的乙炔容易操作,所以三烷基硅烷基乙炔常作为一个方便的方法来引入一个炔基部分。

保护

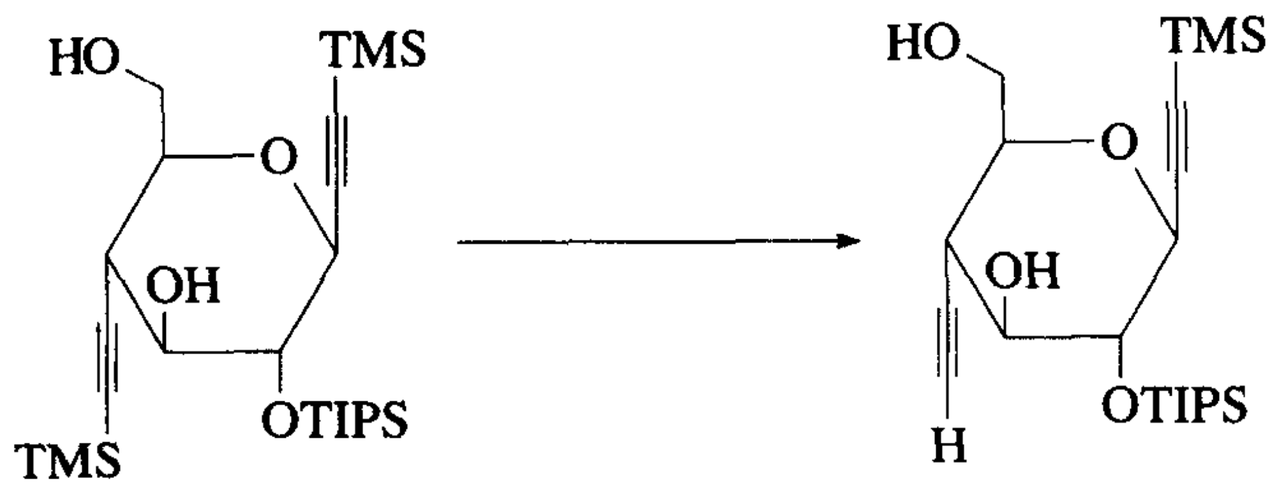
1. 常用有机锂或格利雅试剂与氯硅烷反应生成三烷基硅烷,[2] 涉及到具有硅基乙炔键的结构较少被论述。硅基乙炔是由炔铜(Ⅰ)在 PPh_3，Zn 或 TMEDA 在 CH_3CN 中 100℃制备得到,36% ~98% 收率。[3] 令人惊讶的是这一反应是可逆的,在 CuCl 和 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮存在下,反应反转释放出炔铜(Ⅰ)试剂。[4]



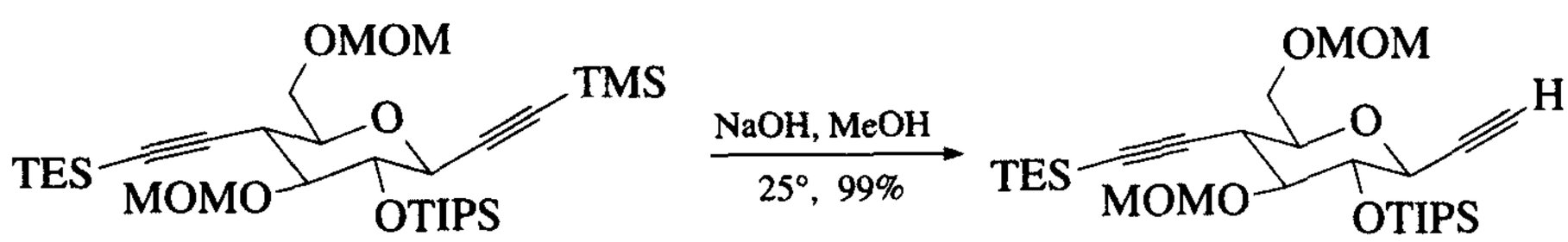
三甲基硅基炔烃

去保护

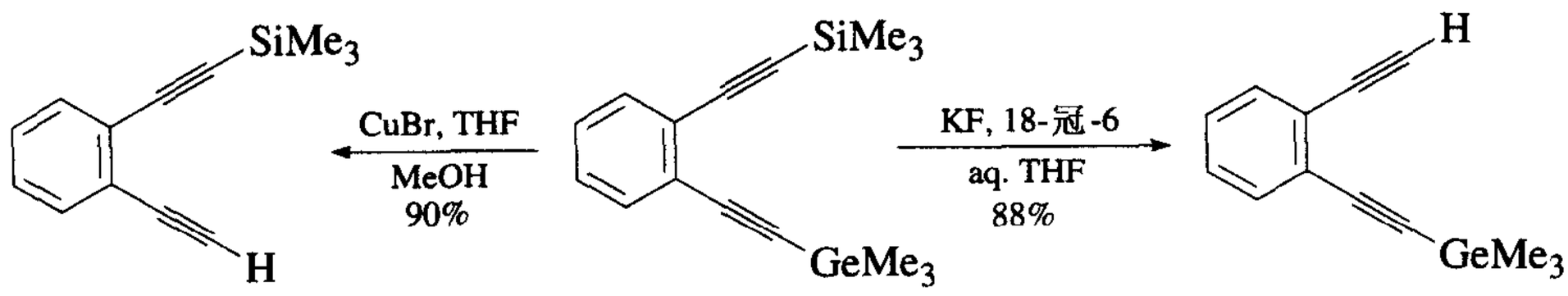
1. KF, MeOH, 50℃, 89% 收率。[5,6]
2. $AgNO_3$, 2,6-二甲基吡啶, 90% 收率。[7]
3. $AgNO_2$, MeOH, H_2O, 24℃,冷却到 0℃,加 KCN,再加 HCl, 96% 收率。[8,9] 降低炔丙基的炔烃上的电子云密度,可导致亲电性的银去进攻另一个炔烃并使其活化而被去保护。



4. $Bu_4N^+F^-$, THF,室温,定量。[10]
5. K_2CO_3, MeOH[10]或 KOH, MeOH, 76%, 99% 收率。[11,12] 在这些基本条件下所展现的例子看,对缺电性的硅基炔烃更易去保护。[13]

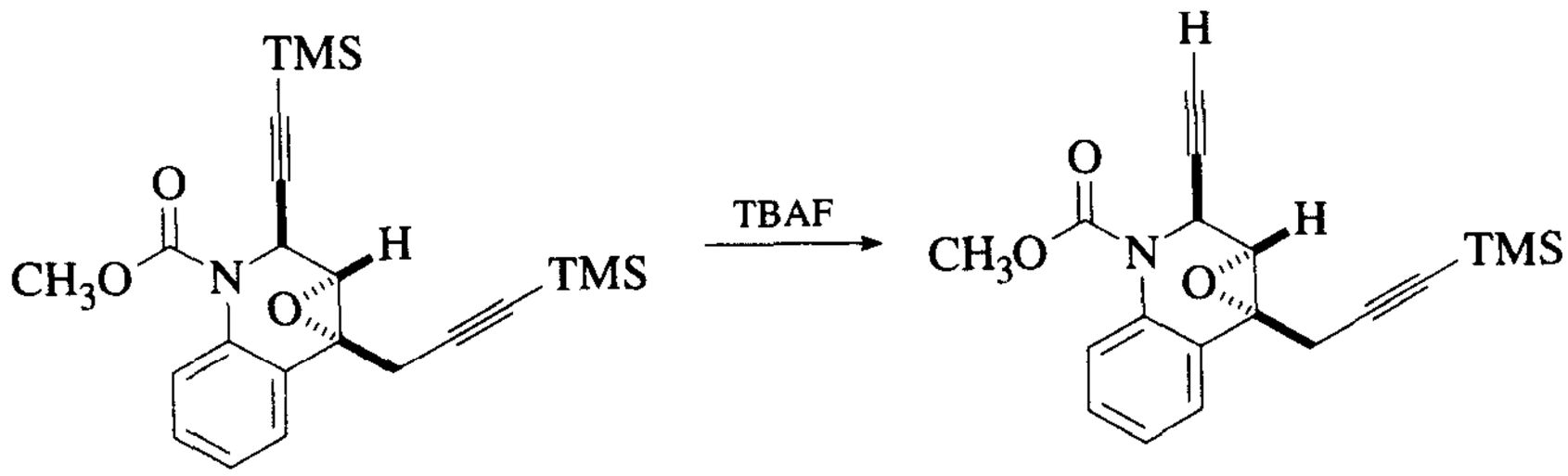


6. KF, 18-冠-6,水性。THF, 88% 收率。[14]

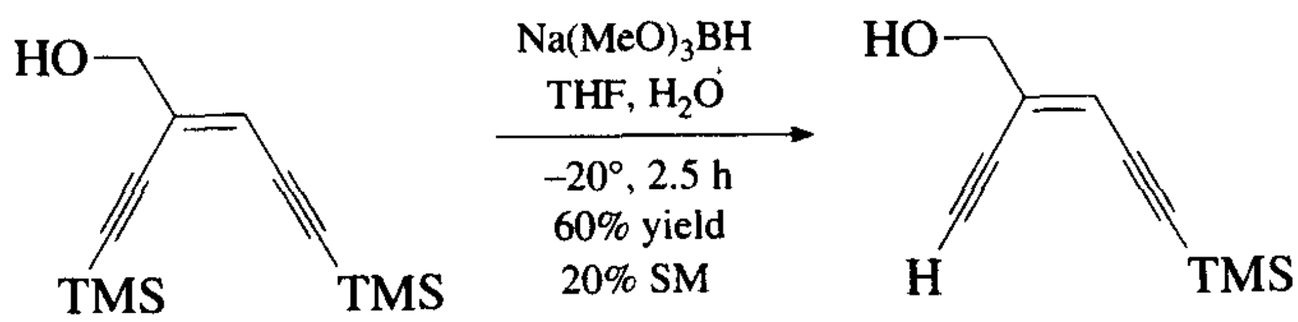


相似的例子有：三甲基硅基可以在二乙基锗基团存在下，在 NaOH，MeOH，H_2O 条件下裂解。[15] 该锗基团也能用甲醇的 $HClO_4$ 断裂；反应速度随电子云密度增加而加快。[16]

7. $Bu_4N^+F^-$，0.4 摩尔，THF，MeOH，−20℃到−10℃，98% 收率。[17]



8. Na(MeO)$_3$BH，THF，H_2O，−20℃，2.5h，60% 收率，20% 起始原料(SM)回收。[6]



9. MeLi/LiBr。[18]

10. Amberyst 碱性树脂，MeOH，80% ~98% 收率。[19]

11. LiOH，THF，H_2O，1h，98% 收率。一个 TIPS 炔烃在此环境下稳定。[20]

三乙基硅基炔烃（TES－alkyne）

在 29.4℃时，下列硅基炔烃衍生物在含水的甲醇碱中去保护的相对速度：PhC≡CSiMe$_3$/PhC≡CSiEtMe$_2$/PhC≡CSiEt$_2$Me/PhC≡CSiEt$_3$/PhC≡CSiPh$_3$，277:49:7.4:1:11.8。[21] TES 基团能在 TBDMS 基团存在下，用 *t*-BuOK，MeOH，40℃，65%[8] 选择性地裂解。

叔丁基二甲基硅基炔烃和二甲基(1,1,2-三甲基丙基)硅基炔烃（TBDMS－和 TDS－alkyne）

保护

对 TBDMS，用 KHMDS，THF，TBDMSOTf，保护 −78℃，98% 收率。[8] TDS 基团具有相似的作用。

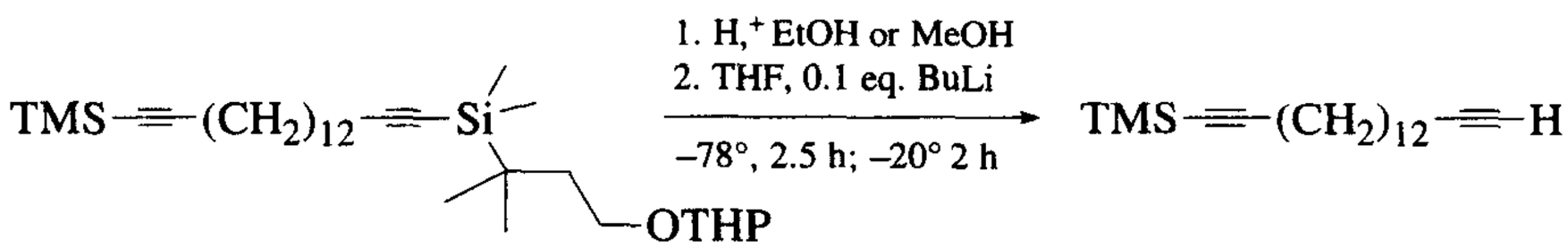
去保护

$Bu_4N^+F^-$, THF, −23℃, 75% 收率。[22,23]

二甲基[1,1-二甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-氧)丙基硅基炔烃](DOPS – alkyne)

去保护

THF, 0.1mol BuLi, −78℃, 2.5h; −20℃, 2h。[10]



用保护醇的基团保护 OH,由此而提出的方法在许多方面用途广泛。

联苯基二甲基硅基炔烃(BDMS – alkyne)

保护

BuLi, BDMSCl, THF, 75% ~98% 收率。这个基团的优点是其多数衍生物是趋向结晶性的,并因此在提纯时提供一种较安全的另类方法。有报导一些小分子的硅基炔烃在蒸馏时会发生爆炸。[24]

去保护

K_2CO_3, MeOH, 72% ~98% 收率。在联苯基二异丙基炔烃存在下可以有选择性地解离。[24]

三异丙基硅基炔烃(TIPS – alkyne)

去保护

TBAF, THF, H_2O, 20℃, 99% 收率。[25]

联苯基二异丙基硅基炔烃(BDIPS – alkyne)

保护

BuLi, BDIPSCl, THF, 81% 收率。[24]

去保护

有报导这个基团具有与三异丙基类似的裂解方法。[24]

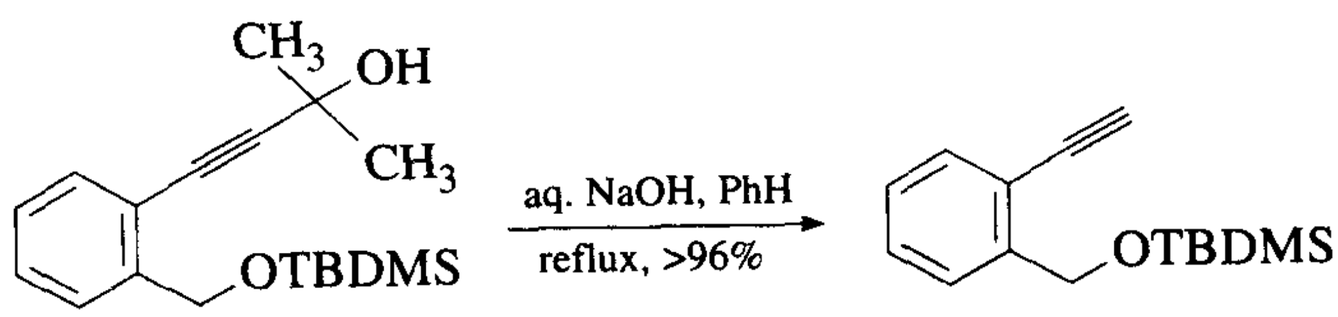
2-(2-羟基丙基)炔烃[$Me_2C(OH)$-炔烃]

保护

在这个例子中,用廉价的2-甲基-2-羟基-3-丁炔被用作乙炔的方便来源。

去保护

NaOH,苯,回流, >98%收率。[26~28]



Ref. 26

1. C. J. Palmer and J. E. Casida, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2857 (1990).
2. For a review of the synthesis of silyl and germanyl alkynes, see W. E. Davidsohn and M. C. Henry, *Chem. Rev.*, **67**, 73 (1967).
3. H. Sugita, Y. Hatanaka, and T. Hiyama, *Chem. Lett.*, 379 (1996).
4. H. Ito, K. Arimoto, H.-o. Senusui, and A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3977 (1997).
5. T. Saito, M. Morimoto, C. Akiyama, T. Matsumoto, and K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10757 (1995).
6. A. G. Myers, P. M. Harrington, and E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 694 (1991).
7. E. M. Carreira and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8106 (1995).
8. J. Alzeer and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 177 (1995).
9. E. J. Corey and H. A. Kirst, *Tetrahedron Lett.*, 5041 (1968).
10. C. Cai and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 732 (1995).
11. L. T. Scott, M. J. Cooney, and D. Johnels, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4054 (1990).
12. Y.-F. Lu and A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3367 (1993).
13. C. Eaborn, R. Eastmond, and D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. B*, 127 (1971); J. Alzeer and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **78**, 1219 (1996).
14. A. Ernst, L. Gobbi, and A. Vasella, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7959 (1996).
15. R. Eastmond and D. R. M. Walton, *Tetrahedron*, **28**, 4591 (1972).
16. C. Eaborn, R. Eastmond, and D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. B*, 752 (1970).
17. T. Nishikawa, A. Ino, and M. Isobe, *Tetrahedron*, **50**, 1449 (1994).
18. L. Birkoffer, A. Ritter, and H. Dickopp, *Chem. Ber.*, **96**, 1473 (1963).
19. J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, and J. Vilarrasa, *J. Org. Chem.*, **61**, 9021 (1996).
20. Y. Tobe, N. Utsumi, K. Kawabata, and K. Naemura, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 9325 (1996).

21. C. Eaborn and D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.*, **4**, 217 (1965).
22. D. Elbaum, T. B. Nguyen, W. L. Jorgensen, and S. L. Schreiber, *Tetrahedron*, **50**, 1503 (1994).
23. A. G. Myers, N. J. Tom, M. E. Fraley, S. B. Cohen, and D. J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072 (1997).
24. J. Anthony and F. Diederich, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3787 (1991).
25. F. Diederich, Y. Rubin, O. L. Chapman, and N. S. Goroff, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1441 (1994).
26. C. S. Swindell, W. Fan, and P. G. Klimko, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4959 (1994).
27. S. J. Harris and D. R. M. Walton, *Tetrahedron*, **34**, 1037 (1978).
28. J. G. Rodriquez, R. Martin-Villamil, F. H. Cano, and I. Fonseca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 709 (1997).

9

磷酸酯基团的保护

生成磷酸酯的一些常用方法 665
除去磷原子上的保护基 666
烷基磷酸酯 670
甲基，670
乙基，671
4-(*N*-三氟乙酰胺基)丁基，671
异丙基，671
环己基，671
叔丁基，671
1-金刚烷基，672
烯丙基，672
2-三甲基硅基烯丙基，672
3-新戊酰氧基-1,3-二羟基丙基衍生物，672

2-取代乙基磷酸酯 674
2-氰基乙基，674
2-氰基-1,1-二甲基乙基，675
4-氰基-2-丁烯基，657
N-(4-甲氧基苯基)羟基丙酰胺，*N*-苯基羟基丙酰胺和
N-苄基羟基丙酰胺衍生物，657
2-(甲基二苯基硅基)乙基，676
2-(三甲基硅基)乙基，676
2-(三苯基硅基)乙基，676
2-(*S*-乙酰基硫代)乙基,676
2-(4-硝基苯基)乙基,677
2-(2′-吡啶基)乙基，677
2-(4′-吡啶基)乙基，677
2-(3-芳基-嘧啶-2-基)乙基，677
2-(苯硫基)乙基，678
2-(4′-硝基苯基)硫乙基，678

2-(4′-三苯基甲基苯硫基)乙基，678
2-[2′-(甲氧基三苯甲氧基)乙硫基]乙基，678
二硫代乙二醇衍生物，679
2-(叔丁基磺酰基)乙基，679
2-(苯基磺酰基)乙基，679
2-(苄基磺酰基)乙基，679

卤代乙基磷酸酯 **681**
2,2,2-三氯乙基，681
2,2,2-三氯乙基-1,1-二甲基乙基，682
2,2,2-三溴乙基，682
2,3-二溴丙基，682
2,2,2-三氟乙基，683
1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基，683

苄基磷酸酯 **684**
苄基，684
邻硝基苄基，684
对硝基苄基，685
2,4-二硝基苄基，685
4-氯苄基，685
4-氯-2-硝基苄基，685
4-酰氧基苄基，685
1-氧代-4-甲氧基-2-吡啶甲基，685
芴基-9-甲基，686
芘基甲基，686
2-(9,10-蒽醌)甲基或2-亚甲基蒽醌，686
5-苯并噁唑亚甲基，686

芳甲基磷酸酯的去保护速率 **687**
二苯基甲基，688
邻二甲苯衍生物，688
苯偶姻，688
3′,5′-二甲氧基苯偶姻衍生物，688
4-羟基苯甲酰甲基，688
4-甲氧基苯甲酰甲基，688

苯基磷酸酯 **690**
苯基，690
2-甲基苯基，691
2,6-二甲基苯基，691
2-氯苯基，691
4-氯苯基，691
2,4-二氯苯基，691

2,5-二氯苯基，691
2,6-二氯苯基，692
2-溴苯基，692
4-硝基苯基，692
3,5-二硝基苯基，692
4-氯-2-硝基苯基，693
2-氯-4-三苯甲基苯基，693
2-甲氧基-5-硝基苯基，693
1,2-邻苯亚基，693
4-三苯甲基胺基苯基，693
4-苄胺基苯基，693
1-甲基-2-(2-羟基苯基)咪唑衍生物，693
8-喹啉基，694
5-氯-8-喹啉基，694
苯硫基，694
水杨酸衍生物，695

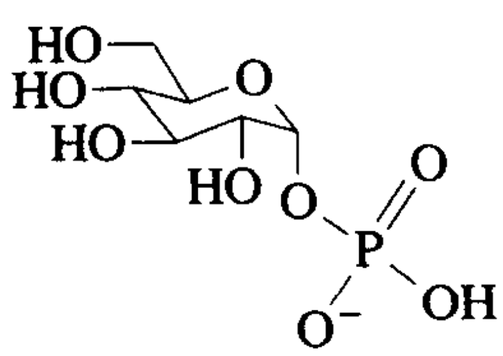
酰胺化合物 **697**

酰基苯胺化合物，697
4-三苯甲基苯胺化合物，698
[*N*-(2-三苯基甲氧基)乙基]苯胺化合物，698
p-(*N*,*N*-二甲胺基)苯胺化合物，698
3-(*N*,*N*-二乙胺基甲基)苯胺化合物，698
p-甲氧基苯胺，698
2-2′-二胺基联苯衍生物，698
正丙胺和异丙胺衍生物，699
N,*N*′-二甲基-(*R*,*R*)-1,2-二胺基环己基，699
吗啉衍生物，699

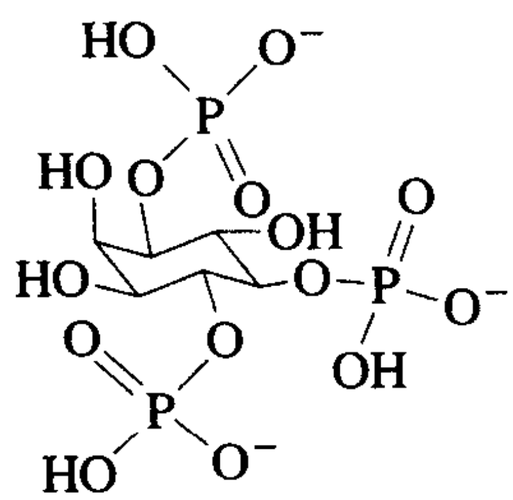
其他衍生物 **700**

乙氧羰基，700
二甲胺基硫代氨基甲酰硫基，700

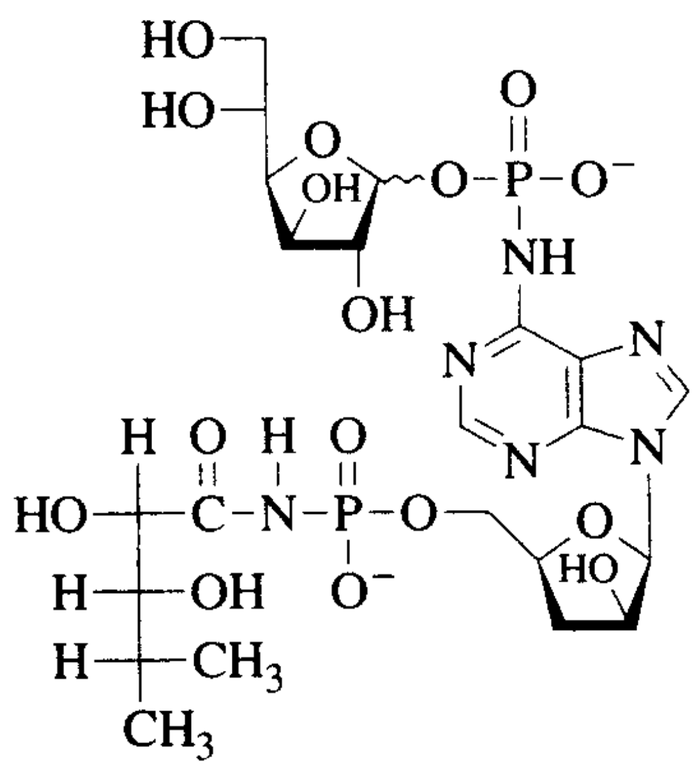
“磷酸酯和磷酸酐支配着生命世界。”[1] 令科学家感兴趣的主要的合成领域，包括低核苷酸[2]（聚磷酸二酯）磷酰化肽、磷脂类、葡萄糖磷酸酯和肌醇磷酸酯。[2b,3]



糖基磷酯



1,4,5-三磷酸 D-肌醇酯



Agrocin 84[4]

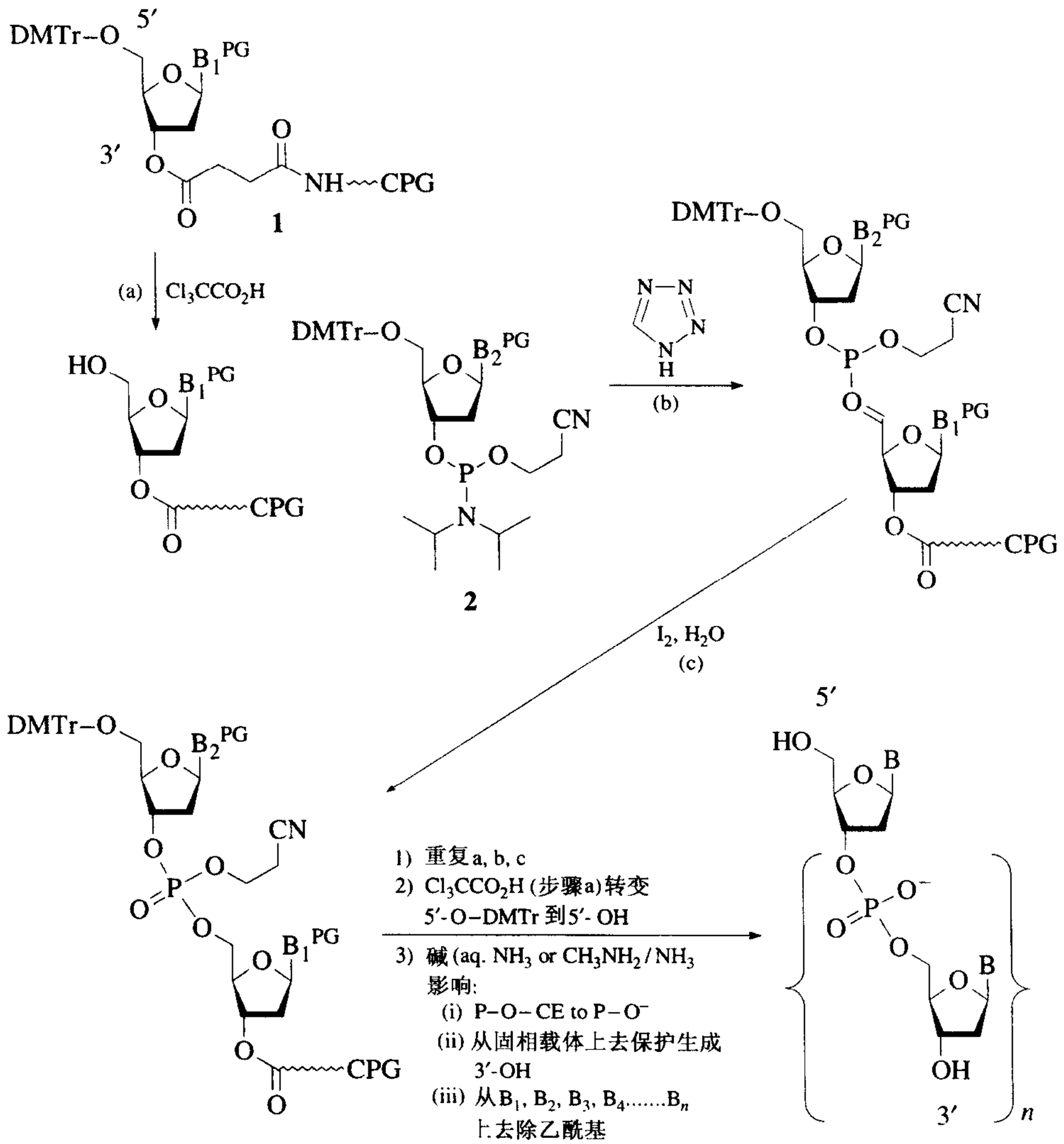
包含在低聚核苷酸的自动化合成中的各步反应说明了在磷酸酯化学领域中保护基应用的趋势(Scheme 1)。低聚核苷酸的合成包括了 5′-OH,腺嘌呤、鸟嘌呤和胞嘧啶上的氨基、磷上的 - OH 基团的保护和去保护。

在本书中,将磷酸类与另一些官能团(醇、酚、醛酮、羧酸、胺和硫醇)相比较,在有关保护与去保护的问题上有少许差别,原因是磷酸为三价的碱(pK_1 = 2.12, pK_2 = 7.21, pK_3 = 12.66)。这些 pKa′值的较大不同反映在相对应的酯在碱性条件水解时在反应速度上也有较大差异[如,$t_{1/2}$在 1*M* NaOH 水,35℃:$(CH_3O)_3PO$, 30 分钟;$(CH_3O)_2PO_2^-$, 11 年]。[5] 这些差异特别是在无酸条件下,当从磷酸酯衍生物上要成功地移去一个大体积基团时被发现是存在的。磷酸酯也能被酸水解,[5] 但彼此的相对速率非常接近。

磷酸三价碱性(三个 OH 在磷上)的必然结果是增加了用醇保护磷酸酯的全部转化过程中能有许多有效选项,这种转化可以按下列顺序进行或在 P - O - PG形成,即磷酸酯的形式是已经被保护了的以后通过 R - O - P 的连接来进行。

$$R—O—H \longrightarrow R—O—PO_3H_2 \longrightarrow R—O—P(O)(OH)—O—PG$$

另外在磷的领域里,在保护(和脱保护)的另一个主要差别在于第二行元素磷有两种主要价态:P(III)和 P(V)。所有这些[与 P 成键的次序和 P(III)及 P(V)的应用]对当前的磷酸酯保护实践都很重要。



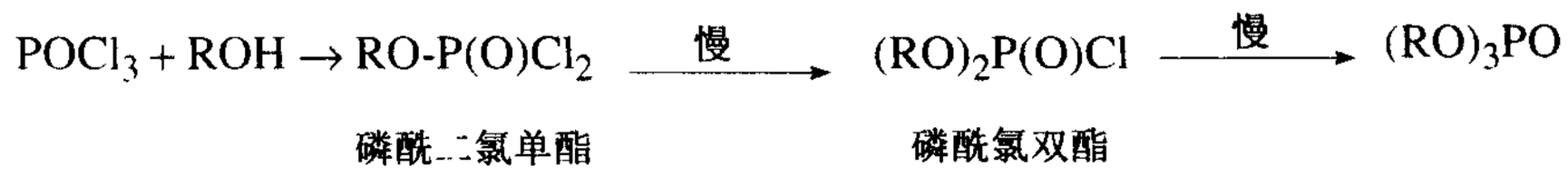
DMTr = 4,4′-二甲氧基三苯甲基　　B_1, B_2, B_3, B_4 =腺嘌呤,胞嘧啶,乌苷基,胸腺嘧啶

B^{PG} = 乙酰基、苯甲酰基、异丁酰基　　CE = 2-氰乙基

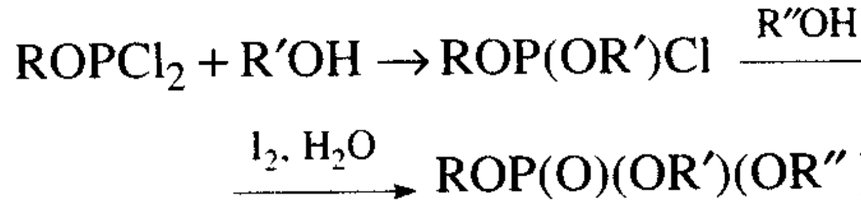
CPG =“可控玻璃”(固相载体)　　**1** 和 **2** (B_1, B_2, B_3, B_4),可商业得到

Scheme 1. 低聚核甘酸的自动化合成，对胺基磷酸酯的循环合成方法

磷酸酯保护可以在磷酰氯(氯氧化磷)阶段开始。由酰氯与醇[6]反应引入一个保护基而得到酯,该酯可按要求被设计成对某些条件稳定,对另一些条件不稳定:



活性不够强是磷酰氯试剂的缺点。到了 20 世纪 70 年代中期，Letsinger 和他的同事提出了使用一种更具活性的 P（Ⅲ）试剂新范例。[7] 一元保护的二氯代磷酸酯（$ROPCl_2$）[8,9] 与一分子醇偶合，接着与另一个醇缩合生成一个三酯。再被碘、水氧化后得到一分子磷酸酯：[2,10]

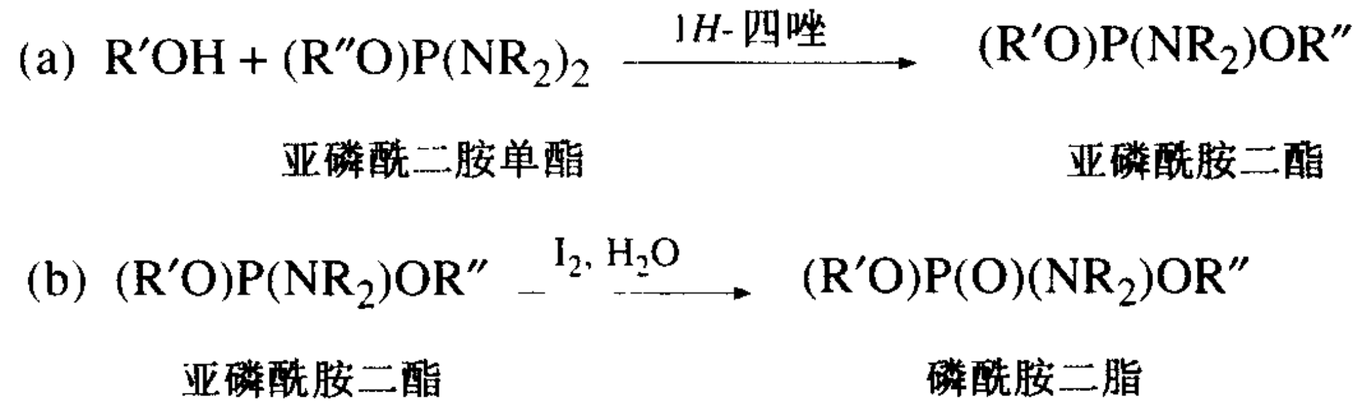


上述方法的缺点是，这种一氯代和二氯代物都对水敏感，因此不能轻易地用在低聚核苷酸的自动合成上。这一难题是被 Beaucage 和 Caruthers 解决的，他们就是发明氨基磷酸酯法的化学家。具有 $R'OP(NR_2)_2$ 结构的衍生物与 1 摩尔醇（被 1*H*-四唑类化合物催化）反应生成二酯，$R'OP(OR'')NR_2$，这些二酯通常为稳定的易处理的固体。它们与一分子仲醇（被 1*H*-四唑催化）反应易转换成亚磷酸三酯，再被碘、水氧化得到磷酸三酯。多年来，众多的保护基和胺已被用于这条件路线，许多工作已有综述发表。[2,10]

生成磷酸酯的一些常用方法

1. 用醇和活化剂可以使磷酸酯化：
   (a) 碳酰二亚胺（DCC）。[11,12]
   (b) 芳磺酰氯和碱（TPS，Pyr）。[13]
   (c) 多种亚磺酰氨基衍生物（$ArSO_2$-Z，Z＝1-唑基，1-三唑基，1-四唑基）。[2j,14,15]
   (d) CCl_3CN。[16~18]
   (e) $SOCl_2$，DMF，－20℃，70%～90% 收率[19]：RP（O）（OH）$_2$ → RP(O)(OH)OR。
   (f) $[(Me_2N)_3PBr]^+ PF_6^-$，DIEPA，CH_2Cl_2。[20]
2. 亲核取代反应（S_N2）用于产生苄基、烯丙基型和某些烷基磷酸酯［如，$Me_4N^+(RO)_2P(O)O^-$ 和卤代烃、DME 回流］。[21,22]

3. 磷酸与重氮烷反应［CH_2N_2，[23,17] $ArCHN_2$，（N-氧化物-α-吡啶基）CHN_2，Ar_2CN_2］。[24]
4. 通过 Mitsunobu 反应（Ph_3P，DEAD，HBF_4，Pyr），伯醇可以被磷酰基酰化。对一些盐的检定表明，磷酸钾盐是最好的。
5. 最广泛的一个生成磷酸酯的方法是：在 1*H*-四唑催化下，磷（Ⅲ）化合物与醇作用，将 P－N 键转化成 P－O 键，然后再进行氧化得到磷（V）衍生物：[2]

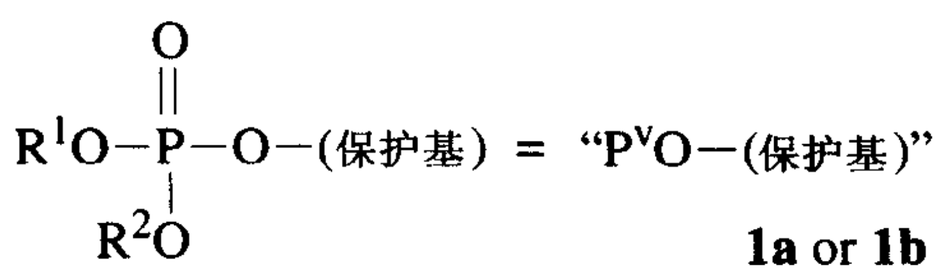


6. 制备$(MeO)_2P-O-R$：ROH，$(MeO)_3P$，CBr_4，Pyr，70% ~98% 收率。[25] 烷基二甲基亚磷酸酯可以被水、碘、叔丁基过氧化物或过酸氧化成对应的磷酸酯。

除去磷原子上的保护基

在本书较前处描述的所有断裂除去保护基团的方法，都已在磷衍生物的去保护上得到应用。由于磷酸酯保护与去保护一般与含有酸敏感点（如，糖苷键和核苷酸的 DMTr－O－基团）的化合物关系密切，因此那些能被碱从磷上裂解下来的基团应用最为广泛。

在下面的例子中，用“P^V－O－”代替 P（V）衍生物，常写成$(R^1O)P(O)(OR^2)-O-$，其中 R^1 和 R^2 并无特殊规定：



1a $R^1 = R^2 =$ 烷基或芳基

1b $R^1 = H$, $R^2 =$ 烷基或芳基

1. 用碱除去的基团（一步反应或两步反应中的第 2 步）：

（a）一步消除是对各种 β-取代乙基衍生物进行 β-消除：

(i) $P^V-O-CH_2CH_2CN + TEA \rightarrow P^V-O^- + CH_2=CHCN$ Ref. 26

(ii) $P^V-O-CH_2CH_2-SiMe_3 + Bu_4N^+F^-$, THF$\rightarrow P^V-O^-$ Ref. 4

(b) 二步消除：

(i) 氧化消除

$$P^V—O—CH_2CH_2—S—R \xrightarrow{氧化} P^V—OCH_2CH_2—SO_2R \xrightarrow{碱} P^V—O^-$$

Ref. 14

(ii)还原消除

$P^V—O—CH_2$(2-蒽-9,10-醌)$\xrightarrow{还原}$相应氢醌$\xrightarrow{碱}P^V—O^-$ Ref. 27

(c) 芳基磷酸酯和强碱。在本书较前部分已有阐述,二烃基磷酸酯对碱十分稳定。P^V-O-芳基部分(OH^-进攻并排出 ArO^-)与 P^V-O-烷基部分相比,遇碱更活泼。

$P^V-O-Aryl + OH^- \rightarrow P^V-O^- + ArO^-$ Ref. 28

2. 氢解：P^V-O-CH_2Ph, H_2, Pd。[29]
3. 还原：$P^V-O-CH_2CCl_3$, Zn/Cu, DMF。[30]
4. S_N2 取代：

(a) $P^V-O-CH_2Ph + NaI$, $CH_3CN \xrightarrow{h\nu} P^V-OH$(或 P^V-O^-)Ref. 31

(b) $P^V-O-CH_3 + PhS^-$, DMF$P^V-O^- + PhSMe$ Ref. 32

5. 酸：$P^V-O-t-Bu + H^+ \rightarrow P^V-OH$ Ref. 33
6. 光解：$P^V-O-R \xrightarrow{h\nu} P^V-OH$（或 P^V-O^-） Ref. 34

R = 3,5-二硝基苯基，2-硝基苄基，3,5-二甲氧基苄基，苞甲基，二苯乙酮基，4-甲氧基苯甲基

7. 氧化：$P^V-O-C_6H_4-p-NHTr$, I_2,丙酮, NH_4OAc。[35]
8. 金属离子催化：P^V-O-8-喹啉, $CuCl_2$, DMSO, $H_2O \longrightarrow P^V-O^-$ Ref. 36
9. TMSCl, TMSBr 或 TMSI：P^V-O-CH_3, TMSI, CH_3CN。[37]
10. P^V-NHR 去保护后转化成 P^V-OH：$P^V-NH-Ph$,异戊基亚硝酸酯，HOAc。[38]
11. P^V-S-R 的去保护：

(a) P^V-S-Er, I_2, Pyr$\rightarrow P^V-O^-$ Ref. 39

(b) P^V-S-Ph, Zn$\rightarrow P^V-O^-$ Ref. 40

12. 酯交换:转化 P^V-O-R 成 P^V-O-R'。

(a) 酯交换-氢解：

$P^V-O-Ph + Bn-O^- \rightarrow P^V-O-Bn \xrightarrow{H_2,Pd} P^V-OH$（或 P^V-O^-） Ref. 41

(b) 酯交换-消去:

$$P^V-O-R+R'-CH=N-O^- \rightarrow P^V-O-N=CHR \xrightarrow{碱} P^V-O^- + R'CN \quad \text{Ref. 42}$$

13. 电解(应用很少):

$$P^V-O-CH_2CCl_3 \xrightarrow{电还原} P^V-O^- \quad \text{Ref. 43}$$

用于除去一些很普通的磷酸酯保护基团的主要方法,将在下面分别叙述。由于大部分这些方法都是由磷酸酯或亚磷酸酯引入的,故有关它们生成的方法就很少再作介绍了,所附的参考文献一般都涉及到这些信息。某些情况下还会谈及生成的方法,但主要是其它对(亚)磷酸酯方法的替代方法。

1. F. W. Westheimer, "Why Nature Chose Phosphates," *Science*, **235**, 1173–1178 (1987).
2. Reviews: (a) S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **48**, 2223–2311 (1992); (b) S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **49**, 10441–10488 (1993); (c) S. L. Beaucage and R. P. Iyer, *Tetrahedron*, **49**, 6123–6194 (1993); (d) R. Cosstick in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Supplement to the 2d ed., Suppl. Vol. IV, Part L, M. F. Ansell, Ed., Elsevier, 1988, pp. 61–128; (e) H. Kossel and H. Seliger, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **32**, 298–508 (1975); (f) G. C. Crockett, *Aldrichimica Acta*, **16**, 47 (1983); (g) J. W. Engels and E. Uhlmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 716 (1989); (h) V. Amarnath and A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **77**, 183–217 (1977); (i) F. Eckstein, "Protection of Phosphoric and Related Acids," in *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York and London, 1973 pp. 217–234; (j) E. Sonveaux, "The Organic Chemistry Underlying DNA Synthesis," *Bioorg. Chem.*, **14**, 274–325 (1986); (k) S. L. Beaucage and M. H. Caruthers, "The Chemical Synthesis of DNA/RNA," in *Bioorganic Chemistry: Nucleic Acids*, S. M. Hecht, Ed., Oxford University Press, New York, 1996, Chapter 2, pp. 36–74.
3. B. V. L. Potter and D. Lampe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1933 (1995).
4. T. Moriguchi, T. Wada, and M. Sekine, *J. Org. Chem.*, **61**, 9223 (1996).
5. J. R. Cox, Jr., and J. O. B. Ramsay, "Mechanisms of Nucleophilic Substitutions in Phosphate Esters," *Chem. Rev.*, **64**, 317 (1964).
6. A. M. Modro and T. A. Modro, *Org. Prep. Proced. Int.*, **24**, 57 (1992).
7. R. L. Letsinger, J. L. Finnan, G. A. Heavner, and W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3278 (1975).
8. C. A. A. Claesen, R. P. A. M. Segers, and G. I. Tesser, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 119 (1985).
9. K. K. Ogilvie, N. Y. Theriault, J. M. Seifert, R. T. Pon, and M. J. Nemer, *Can. J. Chem.*, **58**, 2686 (1980).
10. C. A. A. Claesen, R. P. A. M. Segers, and G. I. Tesser, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 209 (1985).

11. A. Burger and J. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3575 (1957).
12. W. F. Gilmore and H. A. McBride, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 965 (1974).
13. E. Ohtsuka, H. Tsuji, T. Miyake, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2844 (1977).
14. C. B. Reese, *Tetrahedron*, **34**, 3143 (1978); R. W. Adamiak, M. Z. Barciszewska, E. Biala, K. Grzeskowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, W. T. Markiewicz, and M. Wiewiorowski, *Nucleic Acids Res.*, **3**, 3397 (1976); H. Takaku, M. Kato, and S. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **46**, 4062 (1981).
15. B. L. Gaffney and R. A. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2257 (1982); M. Sekine, J.-i. Matsuzaki, and T. Hata, *ibid.*, **23**, 5287 (1982).
16. C. Wasielewski, M. Hoffmann, E. Witkowska, and J. Rachon, *Rocz. Chem.*, **50**, 1613 (1976).
17. J. Szewczyk, J. Rachon, and C. Wasielewski, *Pol. J. Chem.*, **56**, 477 (1982).
18. J. Szewczyk and C. Wasielewski, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1985 (1981).
19. M. Hoffmann, *Synthesis*, 557 (1986).
20. N. Galéotti, J. Coste, P. Bedos, and P. Jouin, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3997 (1996).
21. M. Kluba, A. Zwierzak, and R. Gramze, *Rocz. Chem.*, **48**, 227 (1974).
22. A. Zwierzak and M. Kluba, *Tetrahedron*, **27**, 3163 (1971).
23. M. Hoffmann, *Pol. J. Chem.*, **53**, 1153 (1979).
24. G. Lowe and B. S. Sproat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1874 (1981).
25. V. B. Oza and R. C. Corcoran, *J. Org. Chem.*, **60**, 3680 (1995).
26. H. M. Hsiung, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5119 (1982).
27. N. Balgobin, M. Kwiatkowski, and J. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **20**, 198 (1982).
28. G. De Nanteuil, A. Benoist, G. Remond, J.-J. Descombes, V. Barou, and T. J. Verbeuren, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1435 (1995).
29. M. M. Sim, H. Kondo, and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2260 (1993).
30. J. H. Van Boom, P. M. J. Burgers, R. Crea, G. van der Marel, and G. Wille, *Nucleic Acids Res.*, **4**, 747 (1977).
31. K. H. Scheit, *Tetrahedron Lett.*, 3243 (1967).
32. B. H. Dahl, K. Bjergaarde, L. Henriksen, and O. Dahl, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 639 (1990).
33. J. W. Perich, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **44**, 233 (1991).
34. For a review of phosphate ester photochemistry, see R. S. Givens and L. W. Kueper, III, *Chem. Rev.*, **93**, 55 (1993).
35. E. Ohtsuka, S. Morioka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8437 (1973).
36. H. Takaku, Y. Shimada, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 873 (1975).
37. J. Vepsäläinen, H. Nupponen, and E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4551 (1993).
38. E. Ohtsuka, T. Ono, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3274 (1981).
39. E. Heimer, M. Ahmad, S. Roy, A. Ramel, and A. L. Nussbaum, "Nucleoside *S*-Alkyl Phosphorothioates: VI. Synthesis of Deoxyribonucleotide Oligomers," *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1707 (1972).
40. M. Sekine, K. Hamaoki, and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3815 (1981).
41. D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski, and I. M. Mawer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 314 (1987).

42. S. S. Jones and C. B. Reese, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7399 (1979).
43. J. Engels, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 148 (1979).

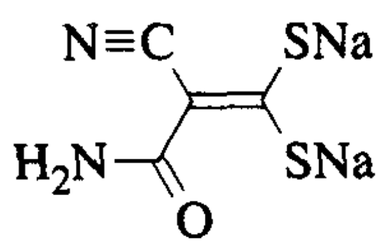
烷基磷酸酯

甲基：CH_3 –

保护

1. 磷酸用 CH_2N_2 酯化，88% ~100% 收率。[1,2]

去保护

1. 2-巯基苯并噻唑，N-甲基吡咯烷酮，DIPEA。该试剂具有无气味的优势并且不会导致核苷酸分裂，但是去保护速度只是使用苯硫酚时的十分之一。[3]
2. 苯硫酚，TEA，DMF 或二氧六烷。[4] 在对二甲基磷酸酯去保护时，用这种方法可选择性地只除去一个甲基。[5] 苯硫酚锂也非常有效。[6]
3. 

DMF。这个无嗅且易制备的试剂基本是无碱性的（$pK_b = 8.4$），在断裂甲基时的速度比用苯硫酚时快 4 倍左右。该试剂也能除去磷酸酯和二硫代磷酸酯上的 2,4-二氯苄基基团。[4]
4. 氨。不如用苯硫酚裂解那样彻底。[7]
5. 10% Me_3SiBr，CH_3CN，1 –2h，25℃，>97% 收率。[8,9] 该试剂对断裂乙基磷酸酯[10]和膦酸酯[11]也是有用的。
6. 1*M* Me_3SiBr，茴香硫醚，TFA。[8,12]
7. 45% HBr，AcOH。[13,14,15] 本法和用 TMSI 的方法对磷酸化的丝氨酸去保护并不合适。[16] 对二乙基磷酸酯的裂解速度非常慢。[17]
8. TMSI，CH_3CN。[14,15,18] 原位生成的 TMSI 法也是非常有效的。[19]
9. 水合吡啶。[20]
10. NaI，丙酮。[21,22]
11. TMSOTf 和茴香硫醚的使用可导致二甲基磷酸酯中的一个甲基快速地（$t_{1/2}$ =7 分钟）断裂，而第二个甲基的离去很慢（$t_{1/2}$ =12 h）。[23] 这一方法已经是很精细地用在肽的合成中。[24]
12. Fmoc 化学与甲基磷酸酯是相容的。[25] 甲醇、K_2CO_3 而不是通常所用的胺被用于裂解 Fmoc 基团。

13. 二甲基硫化物，CH_3SO_3H。甲基磷酸酯在其它烃基磷酸酯存在时被选择性地裂解。[26]
14. 叔丁基胺，46℃，15h。[27]

乙基：C_2H_5 –

去保护

1. 常用酸水解法断裂乙基磷酸酯。[28]
2. TMSBr，CH_3CN。[29]
3. NH_4OH，MeOH。[29] 在这些条件下，只能导致二乙基磷酸酯之中的一个乙基离去。在一些释放出磷酸酯或膦酸阴离子的裂解反应的场合下，从多烷基保护的磷酸酯中，有选择的除去单个保护基是相当普通的。
4. LiBr 常用作裂解乙基基团。[30]

4-(*N*-三氟乙酰胺基)丁基：$CF_3C(O)NH(CH_2)_4$ –

用氨处理离去 TFA 基团，通过分子内的环化作用，然后释放出磷酸酯和四氢吡咯。类似的戊烷基衍生物也以同样方法制备。[31]

异丙基：$(CH_3)_2CH$ –

用 TMSBr，TEA，CH_2Cl_2，室温，裂解异丙基磷酸酯。[32] 二氧六环也常用作溶剂。[33]

环己基 (cHex)：C_6H_{11} –

去保护

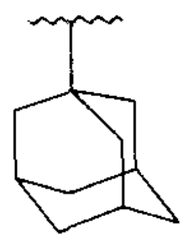
1. 环己基磷酸酯，用在磷酸酯化的丝氨酸衍生物保护上，该保护基是通过氨基磷酸酯法引入的，并用 TFMSA/MTB/间甲酚/1,2-乙二硫醇/TFA，4h，0℃到室温裂解去保护。[34]
2. 单环己基磷酸酯和膦酸酯能通过两步反应去除保护基，首先用一个环氧化合物，如 1,2-环氧丙烷氧化物处理生成另一个酯，接着用碱处理后，释放出环己醇。[35]

叔丁基：$(CH_3)_3C$ –

叔丁基磷酸酯对酸敏感，[36] 对 Zn/AcOH 不稳定。[37]

去保护

1. 1*M* HCl,二氧六环, 4h。[16,38]
2. TFA,苯硫酚[12]或茴香硫醚。[39]
3. TMSCl, TEA, CH_3CN, 75℃, 2h。[40]

1-金刚烷基: 

由金刚烷基溴化物与 Ag_2O 制备的金刚烷基磷酸酯易被 TFA 在 CH_2Cl_2 中断裂去保护。[41]

烯丙基: $CH_2=CHCH_2-$

去保护

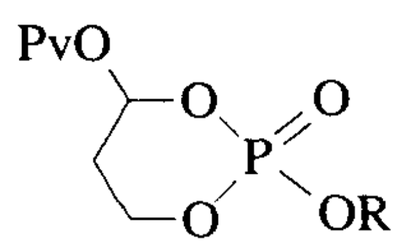
1. $Rh(Ph_3P)_3Cl$,丙酮, H_2O,回流,2h, 86%收率。[42]
2. $Ph(Ph_3P)_4$, Ph_3P, RCO_2K, EtOAc, 25℃, 83%收率。[42,43] 甲酸二乙基铵盐,[44] NH_3,[45]和 $BuNH_2$[46,47]都在这一步中被用作烯丙基清除剂。二烯丙基磷酸酯去保护后,仅仅断裂一个烯丙基 。[48]
3. $Pd_2(dba)_3/CHCl_3$, Ph_3P,丁胺,甲酸, THF, 50℃, 0.5~1h。[49]
4. 浓氨, 70℃。[50]
5. $PdCl_2(Ph_3P)_2$, Bu_3SnH; $ClB(OR)_2$,然后水解。[51]
6. NaI。[52]

2-三甲基硅基烯丙基(TMSP): $CH_2=C(TMS)CH_2-$

该衍生物对 AcOH 和甲醇的氨稳定,但对 0.5*N* NaOH 水溶液不稳定。

去保护

1. H_2, Pd/C, EtOH。[53]
2. $Et_4N^+F^-$, CH_3CN, 48h,回流,在裂解反应中有 TMSF 和丙二烯烃生成。这些条件并不适合苯基磷酸酯的裂解,它的断裂需氟离子。[53] 双 TMSP 磷酸酯的去保护结果仅断裂一个 TMSP 基团。

3-新戊酰氧基-1,3-二羟基丙基衍生物: 

该基团被设计成可被酶促离去的烯丙基保护基,裂解所用的酯酶是从鼠的血浆或猪的肝脏中提取的羧酸酯。[54]

1. M. Hoffmann, *Pol. J. Chem.*, **53**, 1153 (1979).
2. J. Szewdzyk, J. Rachon, and C. Wasielewski, *Pol. J. Chem.*, **56**, 477 (1982).
3. A. Andrus and S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5479 (1988).
4. B. H. Dahl, K. Bjergaarde, L. Henriksen, and O. Dahl, *Acta Chem. Scand.*, **44**, 639 (1990).
5. B. Müller, T. J. Martin, C. Schaub, and R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 509 (1998).
6. G. W. Daud and E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3526 (1977).
7. T. Tanaka and R. L. Letsinger, *Nucleic Acids Res.*, **10**, 3249 (1982).
8. R. M. Valerio, J. W. Perich, E. A. Kitas, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **42**, 1519 (1989).
9. C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, and M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, 155 (1977).
10. A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **54**, 446 (1989).
11. L. Qiao and J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, **58**, 3480 (1993).
12. E. A. Kitas, R. Knorr, A. Trzeciak, and W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1314 (1991).
13. P. Kafarski, B. Lejczak, P. Mastalerz, J. Szweczyk, and C. Wasielewski, *Can. J. Chem.*, **60**, 3081 (1982).
14. J. Zygmunt, P. Kafarski, and P. Mastalerz, *Synthesis*, 609 (1978).
15. P. Kafarski and M. Soroka, *Synthesis*, 219 (1982).
16. J. W. Perich, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **44**, 233 (1991).
17. R. M. Valerio, P. F. Alewood, R. B. Johns, and B. E. Kemp, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **33**, 428 (1989).
18. For a general review on the use of TMSI, see G. A. Olah and S. C. Narang, *Tetrahedron*, **38**, 2225 (1982).
19. J. Vepsäläinen, H. Nupponen, and E. Pohjala, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4551 (1993).
20. H. Vecerkova and J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **48**, 1323 (1983).
21. D. V. Patel, E. M. Gordon, R. J. Schmidt, H. N. Weller, M. G. Young, R. Zahler, M. Barbacid, J. M. Carboni, J. L. Gullo-Brown, L. Hunihan, C. Ricca, S. Robinson, B. R. Seizinger, A. V. Tuomari, and V. Manne, *J. Med. Chem.*, **38**, 435 (1995).
22. J. M. Delfino, C. J. Stankovic, S. L. Schreiber, and F. M. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2323 (1987).
23. E. A. Kitas, J. W. Perich, G. W. Tregear, and R. B. Johns, *J. Org. Chem.*, **55**, 4181 (1990).
24. A. Otaka, K. Miyoshi, M. Kaneko, H. Tamamura, N. Fujii, M. Momizu, T. R. Burke, Jr., and P. P. Roller, *J. Org. Chem.*, **60**, 3967 (1995).
25. W. H. A. Kuijpers, J. Huskens, L. H. Koole, and C. A. A. Van Boekel, *Nucleic Acids Res.*, **18**, 5197 (1990).
26. L. Jacob, M. Julia, B. Pfeiffer, and C. Rolando, *Synthesis*, 451 (1983).
27. D. J. H. Smith, K. K. Ogilvie, and M. F. Gillen, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 861 (1980).
28. J. L. Kelley, E. W. McLean, R. C. Crouch, D. R. Averett, and J. V. Tuttle, *J. Med. Chem.*, **38**, 1005 (1995).
29. J. Matulic-Adamic, P. Haeberli, and N. Usman, *J. Org. Chem.*, **60**, 2563 (1995).

30. H. Krawczyk, *Synth. Commun.*, **27**, 3151 (1997).
31. A. Wilk, K. Srinivasachar, and S. L. Beaucage, *J. Org. Chem.*, **62**, 6712 (1997).
32. J.-L. Montchamp, L. T. Piehler, and J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4453 (1992).
33. C. J. Salomon and E. Breuer, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6759 (1995).
34. T. Wakamiya, K. Saruta, J.-i. Yasuoka, and S. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2699 (1995).
35. M. Sprecher, R. Oppenheimer, and E. Nov, *Synth. Commun.*, **23**, 115 (1993).
36. J. W. Perich and E. C. Reynolds, *Synlett*, 577 (1991).
37. G. Shapiro and D. Buechler, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5421 (1994).
38. J. W. Perich and R. B. Johns, *Synthesis*, 142 (1988).
39. J. M. Lacombe, F. Andriamanampisoa, and A. A. Pavia, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **36**, 275 (1990).
40. M. Sekine, S. Iimura, and T. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 395 (1991).
41. A. Yiotakis, S. Vassiliou, J. Jiracek, and V. Dive, *J. Org. Chem.*, **61**, 6601 (1996).
42. M. Kamber and G. Just, *Can. J. Chem.*, **63**, 823 (1985).
43. D. B. Berkowitz and D. G. Sloss, *J. Org. Chem.*, **60**, 7047 (1995).
44. Y. Hayakawa, H. Kato, T. Nobori, R. Noyori, and J. Imai, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **17**, 97 (1986).
45. W. Bannwarth and E. Küng, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4219 (1989).
46. Y. Hayakawa, M. Uchiyama, H. Kato, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6505 (1985).
47. T. Pohl and H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6702 (1997).
48. A. Sawabe, S. A. Filla, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7685 (1992).
49. Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1691 (1990).
50. F. Bergmann, E. Kueng, P. Iaiza, and W. Bannwarth, *Tetrahedron*, **51**, 6971 (1995).
51. H. X. Zhang, F. Guibé, and G. Balavoine, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 623 (1988).
52. Y. Hayakawa, M. Hirose, and R. Nyori, *Nucleosides Nucleotides*, **8**, 867 (1989).
53. T.-H. Chan and M. Di Stefano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 761 (1978).
54. D. Farquhar, S. Khan, M. C. Wilkerson, and B. S. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 655 (1995).

2-取代乙基磷酸酯

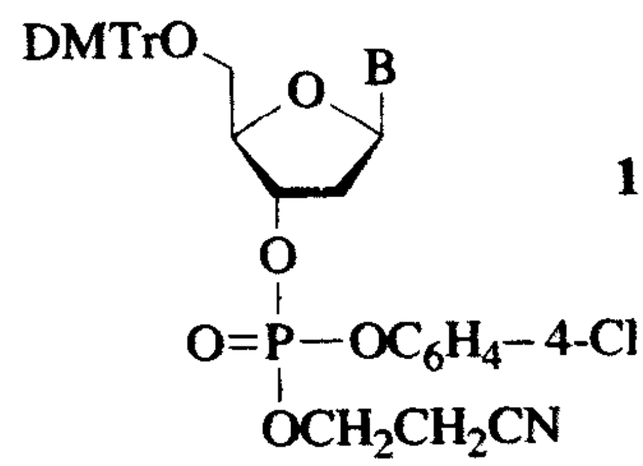
2-氰基乙基：$NCCH_2CH_2$ –

保护

1. $NCCH_2CH_2OH$，三异丙基苯磺酰氯，Pyr，室温，15h。[1]
2. $NCCH_2CH_2OH$，DCC，Pyr。[2]
3. $NCCH_2CH_2OH$，8-喹啉磺酰氯，1-甲基咪唑，Pyr，室温。[3]
4. 对磷酸单保护：$NCCH_2CH_2OH$，Cl_3CCN，74% ~93% 收率。[4]

去保护

1. 氨水,二氧六烷。[5]
2. 碱性水解。[2]
3. TMSCl, DBU, CH_2Cl_2, 25℃。TMSCl 能使二氰基乙基磷酸酯完全去保护。无 TMSCl 存在的情况下,仅仅只断裂一个氰基乙基基团。[6]
4. $Bu_4N^+F^-$, THF, 30 分钟。[7]
5. 在研究各种不同类型的胺对氰基乙基去保护的应用时,发现伯胺实现快速离去最为有效。下例各对数据为完全断裂磷酸酯 **1** 上的氰基乙基实验中获得的: TEA, 180 分钟; DIPA, 60 分钟; Et_2NH, 30 分钟; *s*-$BuNH_2$, 20 分钟; *t*-$BuNH_2$, 10 分钟; *n*-$PrNH_2$, 2 分钟。[8] 进一步的研究显示 *t*-$BuNH_2$ 是最合适的,因为它不与被保护的核苷碱反应。甲胺/氨也是个快速(5 分钟)而有效的去保护试剂。[9]



1

2-氰基-1,1-二甲基乙基(CDM): $CNCH_2C(CH_3)_2$ –

去保护

1. 氨。[10]
2. DBU, N,O-双(三甲基硅基)乙酰胺。[11] 硫代磷酰化的衍生物比同类的磷酰化物裂解更加快速。
3. 0.2 *N* NaOH,二氧六烷, CH_3OH。[10]
4. 胍,四甲基胍,或 $Bu_4N^+OH^-$。[12]

4-氰基-2-丁烯基

这是一个氰基乙基的插烯同系物,可用氢氧化铵经 δ-消除除去。[13]

***N*-(4-甲氧基苯基)羟基丙酰胺, *N*-苯基羟基丙酰胺和 *N*-苄基羟基丙酰胺衍生物**: $ArNHC(O)CH_2CH_2$ –

这些用来保护 5′-磷酸酯的衍生物,通过 DCC 偶联而成,用 2*N* NaOH 在室温下被去保护。[14] 用苯甲酰化物 DEAE-纤维素提纯被保护的磷酸酯 。

2-(甲基二苯基硅基)乙基(DPSE)：$(C_6H_5)_2CH_3SiCH_2CH_2-$

2-(三甲基硅基)乙基(TSE)：$(CH_3)_3SiCH_2CH_2-$

这些基团,连同另外许多三烷基硅基乙基衍生物,都被用来对硫代磷酸酯的保护进行过实验。然而只有苯基取代的硅衍生物有用,因为简单的三烃基硅衍生物易于被酸催化而发生硫羰-硫醇重排。[15] 其他的三烷基硅烷乙基衍生物在存储时也有内在的不稳定性,[16] 但三甲基硅基乙基已非常成功地用在了非常敏感的 agrocin84 的合成上,[17] 也用于由氨基磷酸酯法生成的核苷酸磷酸酯间的保护。[18]

保护

1. 用亚磷酰胺酸酯化法引入该酯。[15,19]

去保护

1. 氢氧化铵,室温,1h。[15,19,20]
2. $Bu_4N^+F^-$ THF, Pyr, H_2O。[15,21,22]
3. 甲胺, H_2O。[15]
4. SiF_4, CH_3CN, H_2O, 20 分钟。[23]
5. NH_4F,甲醇, 60℃。两个 DPSE 基团中的一个被断裂。[24]
6. HF, CH_3CN, H_2O。在这个例子中,两个 DPSE 基团都被裂解下来。[24] 这是一个除去三甲基硅基乙基的有效方法。[25]
7. TFA, CH_2Cl_2或 TFA,苯酚, 30 分钟。[16]

2-(三苯基硅基)乙基：$(C_6H_5)_3SiCH_2CH_2-$

这个基团,用来保护 5′-磷酸酯;它的疏水性类似于二甲氧基三苯甲基基团,因而被预期对那些在低聚核苷酸合成中因程序差错而生成的产物反相 HPLC 提纯会有所帮助。这个基团可用 $Bu_4N^+F^-$,DMSO,70℃裂解除去。[26]

2-(S-乙酰基硫代)乙基(SATE)：$CH_3C(O)SCH_2CH_2-$

保护

1. 形成这个 SATE 酯的方法是用 PvCl 活化亚磷酸酯,紧接着用 I_2/H_2O 氧化生成磷酸酯。[27]

去保护

1. 酶促水解露出硫化物,它形成环硫化物并释放出磷酸酯。[27] 在做细胞内传递一个单磷酸盐试验时开发了这个方法。这一想法延伸到 *S*-配糖物的应

用中,用葡萄糖苷酶活化 S-配糖物释放出硫醇。[28]

2. 用氨处理 $(EtO)_2P(S)SCH_2CH_2SC(O)R$ (R = Bz 为好)得到 $(EtO)_2P(S)S^-$。[29]

2-(4-硝基苯基)乙基 (NPE): $4\text{-}NO_2C_6H_4CH_2CH_2-$

该基团在核苷酸和核苷合成中的应用已得到综述。[30,31]

去保护

1. 0.5 *M* DBU 在 Pyr 或 CH_3CN 中。在该工作中,[32] 将一系列的 2-(2-吡嗪基)乙基磷酸酯与 NPE 基团进行了比较。发现前面的基团能被 DBU 在 CH_3CN 中断裂。[32~34] 相关的 2-(2-氯-4-硝基苯基)乙基酯用弱碱 TEA 在 CH_3CN 中就能断裂。[35] 在 DBU 去保护过程中,加胸腺嘧啶可以提高产率,因为胸腺嘧啶可清除释放出的 4-硝基苯乙烯。[36] 用 DBU 裂解 2-(2-硝基苯基)乙基的速度比用碱时慢六倍。[37] 用 DBU 处理双-2-(4-硝基苯基)乙基磷酸酯时,只放出一个 Npe 基团。[38]

2-(2′-吡啶基)乙基 (Pyet)

去保护

1. NaOMe, MeOH, Pyr 或 *t*-BuOK, Pyr, *t*-BuOH。[39] 这个基团对含水的 NaOH,氨 和 80% 乙酸相当稳定。
2. MeI, CH_3CN。[40]
3. PhOCOCl, CH_3CN, 20℃, 6h;氨, Pyr。[41]

2-(4′-吡啶基)乙基

研究发现,用 4′-吡啶基乙基对核苷酸磷酸酯间的保护比用 2′-吡啶基基团更为有效,因为它的非常有效。这是一个两步裂解过程:用 PhOCOCl 酰化,增加苄基质子的酸性,再用氨推动 E2 消除。[42]

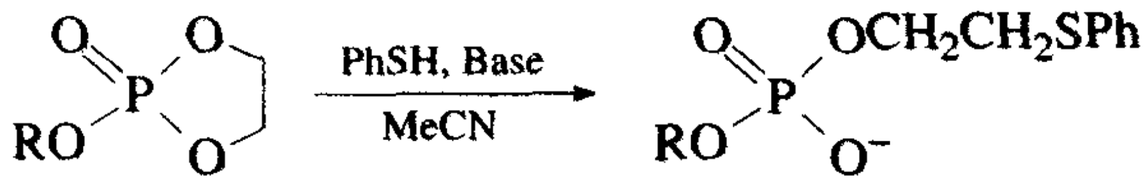
2-(3-芳基-嘧啶-2-酮)乙基

用 DBU 裂解该酯比裂解 Npes 基团的速度更快;弱碱 TEA/Pyr 也能断裂该基团。[43]

2-(苯硫基)乙基：$C_6H_5SCH_2CH_2$ -

保护

1. 由 $ROP(O)(OH)_2$ 而来：$PhSCH_2CH_2OH$，DCC。[44]

2. 

Ref. 45

3. $PhSCH_2CH_2OH$，三异丙基苯磺酰氯，DMF，HMPA，室温，8h，65% ~70% 收率。[46]

去保护

1. $NaIO_4$，1h，室温；2N NaOH，30 分钟，室温。[44,45]
2. *N*-氯代丁二酰亚胺；1 N NaOH。[47] 用这一方法能把硫化物完全氧化成砜，砜用氢氧化物裂解比被高碘酸氧化而形成的亚砜更加迅速。已有报导：硫化物的氧化导致了腺嘌呤和鸟嘌呤的氧化。[48] 究竟怎样，还见下面 TPTE 基团的讨论。

2-(4′-硝基苯基)硫乙基(PTE)

该基团对 TEA 和吗啉在嘧啶中 20℃稳定。用 MCPBA 氧化，再用 TEA 在 Pyr 中 10 分钟，20℃发生消除可断裂此基团。[49] 裂解速度与苯环上取代基吸电子强度成正比。[50]

2-(4′-三苯基甲基苯硫基)乙基(TPTE)：
2-[4′-$(C_6H_5)_3CC_6H_4S$]CH_2CH_2 -

TPIE 基团是与 2-(苯硫基)乙基相类似的同系物，它的开发用来使保护的低聚核苷酸更具备了亲油性，因而能用溶解萃取法进行分离。用 DCC 或 TPS 作偶合剂由磷酸和醇形成酯，经 $NaIO_4$ 或 NCS 氧化，再用碱处理后可实现去保护。[51]

2-[2′-(甲氧基三苯甲氧基)乙硫基]乙基

这是一个易制备的亲脂性的对 5′-磷酸酯的保护基团。[3] 可用 NCS 氧化(三乙铵碳酸氢盐，2h，室温)，然后进行氨诱导的 β-消除法来断裂。

二硫代二乙醇衍生物(DTE)：$HOCH_2CH_2SSCH_2CH_2$ -

去保护

1. 用还原酶处理这个二硫化合物，暴露出硫醇，然后环合得到一个环硫化物，释放出磷酸酯。[27]

2-(叔丁基磺酰基)乙基 (BtSE)：$(CH_3)_3CSO_2CH_2CH_2$ -

BtSE 基团用于核苷间的保护；氨既可移去该保护基，也能除去 N-酰基保护基。与甲基磺酰基乙基相比，[52] B^tSE 基团有较好的溶解性能，用于液相合成。[53]

2-(苯基磺酰基)乙基 (PSE)：$C_6H_5SO_2CH_2CH_2$ -

利用这个基团可避免苯硫基乙基产生的氧化等有关联的问题。

去保护

1. TEA，Pyr，20℃，<3h。[48,54]

2-(苄基磺酰基)乙基

用 2 mol TEA 在 Pyr 中的裂解该基团，离去速度只稍慢于苯磺酰基乙基。[55]

1. E. Ohtsuka, H. Tsuji, T. Miyake, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2844 (1977).
2. G. M. Tener, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 159 (1961).
3. K. Kamaike, T. Ogawa, and Y. Ishido, *Nucleosides Nucleotides*, **12**, 1015 (1993).
4. J. Szewdzyk, J. Rachon, and C. Wasielewski, *Pol. J. Chem.*, **56**, 477 (1982).
5. J. Robles, E. Pedroso, and A. Grandas, *J. Org. Chem.*, **59**, 2482 (1994).
6. D. A. Evans, J. R. Gage, and J. L. Leighton, *J. Org. Chem.*, **57**, 1964 (1992).
7. K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, and D. W. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, 1255 (1976).
8. H. M. Hsiung, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5119 (1982).
9. M. P. Reddy, N. B. Hanna, and F. Farooqui, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4311 (1994).
10. J. E. Marugg, C. E. Dreef, G. A. Van der Marel, and J. H. Van Boom, *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **103**, 97 (1984).
11. M. Sekine, H. Tsuruoka, S. Iimura, and T. Wada, *Nat. Prod. Lett.*, **5**, 41 (1994).
12. Yu. V. Tumanov, V. V. Gorn, V. K. Potapov, and Z. A. Shabarova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **270**, 1130 (1983); *Chem. Abstr.* **99**: 212865e (1983).
13. V. T. Ravikumar, Z. S. Cheruvallath, and D. L. Cole, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6643 (1996).

14. S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, and J. Michniewicz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 516 (1970).
15. A. H. Krotz, P. Wheeler, and V. T. Ravikumar, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2406 (1995).
16. H.-G. Chao, M. S. Bernatowicz, P. D. Reiss, and G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.*, **59**, 6687 (1994).
17. T. Moriguchi, T. Wada, and M. Sekine, *J. Org. Chem.*, **61**, 9223 (1996).
18. T. Wada, M. Tobe, T. Nagayama, K. Furusawa, and M. Sekine, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **29**, 9 (1993).
19. V. T. Ravikumar, H. Sasmor, and D. L. Cole, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2637 (1993).
20. V. T. Ravikumar, T. K. Wyrzykiewicz, and D. L. Cole, *Tetrahedron*, **50**, 9255 (1994).
21. S. Honda and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2093 (1981).
22. T. Wada and M. Sekine, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 757 (1994).
23. V. T. Ravikumar and D. L. Cole, *Gene*, **149**, 157 (1994); V. T. Ravikumar, *Synth. Commun.*, **25**, 2164 (1995).
24. K. C. Ross, D. L. Rathbone, W. Thomson, and S. Freeman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 421 (1995).
25. A. Sawabe, S. A. Filla, and S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7685 (1992).
26. J. E. Celebuski, C. Chan, and R. A. Jones, *J. Org. Chem.*, **57**, 5535 (1992).
27. C. Périgaud, G. Gosselin, I. Lefebvre, J. L. Girardet, S. Benzaria, I. Barber, and J. L. Imbach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2521 (1993).
28. N. Schlienger, C. Perigaud, G. Gosselin, and J.-L. Imbach, *J. Org. Chem.*, **62**, 7216 (1997).
29. W. T. Wiesler and M. H. Caruthers, *J. Org. Chem.*, **61**, 4272 (1996).
30. W. Pfleiderer, F. Himmelsbach, R. Charubala, H. Schirmeister, A. Beiter, B. Schultz, and T. Trichtinger, *Nucleosides Nucleotides*, **4**, 81 (1985).
31. F. Himmelsbach, B. S. Schulz, T. Trichtinger, R. Charubala, and W. Pfleiderer, *Tetrahedron*, **40**, 59 (1984).
32. W. Pfleiderer, H. Schirmeister, T. Reiner, M. Pfister, and R. Charubala, "Biophosphates and Their Analogs–Synthesis, Structure, Metabolism and Activity," *Bioact. Mol.* **3**, 133 (1987).
33. For a brief review, see W. Pfleiderer, M. Schwarz, and H. Schirmeister, *Chem. Scr.*, **26**, 147–154 (1986).
34. E. Uhlmann and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1688 (1981).
35. E. Uhlmann and W. Pfleiderer, *Nucl. Acids Res., Spec. Publ.*, **4**, 25 (1978).
36. A. M. Avino and R. Eritja, *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 2059 (1994).
37. E. Uhlmann and W. Pfleiderer, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1181 (1980).
38. E. Uhlmann, R. Charubala, and W. Pfleiderer, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **9**, 131 (1981).
39. W. Freist, R. Helbig, and F. Cramer, *Chem. Ber.*, **103**, 1032 (1970).
40. H. Takaku, S. Hamamoto, and T. Watanabe, *Chem. Lett.*, 699 (1986).
41. S. Hamamoto, N. Shishido, and H. Takaku, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **17**, 93 (1986).
42. S. Hamamoto, Y. Shishido, M. Furuta, H. Takaku, M. Kawashima, and M. Takaki, *Nucleosides Nucleotides*, **8**, 317 (1989).

43. T. Reiner and W. Pfleiderer, *Nucleosides Nucleotides*, **6**, 533 (1987).
44. R. H. Wightman, S. A. Narang, and K. Itakura, *Can. J. Chem.*, **50**, 456 (1972).
45. N. T. Thuong, M. Chassignol, U. Asseline, and P. Chabrier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, II-51 (1981).
46. S. A. Narang, K. Itakura, C. P. Bahl, and N. Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7074 (1974).
47. K. L. Agarwal, M. Fridkin, E. Jay, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2020 (1973).
48. N. Balgobin, S. Josephson, and J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1915 (1981).
49. N. Balgobin and J. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **20**, 144 (1982).
50. N. Balgobin, C. Welch, and J. B. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **20**, 196 (1982).
51. K. L. Agarwal, Y. A. Berlin, H.-J. Fritz, M. J. Gait, D. G. Kleid, R. G. Lees, K. E. Norris, B. Ramamoorthy, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1065 (1976).
52. C. Claesen, G. I. Tesser, C. E. Dreef, J. E. Marugg, G. A. van der Marel, and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1307 (1984).
53. C. A. A. Claesen, C. J. M. Daemean, and G. I. Tesser, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 116 (1986).
54. S. Josephson and J. B. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **18**, 184 (1981).
55. E. Felder, R. Schwyzer, R. Charubala, W. Pfleiderer, and B. Schulz, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3967 (1984).

卤代乙基磷酸酯

2,2,2-三氯乙基：Cl_3CCH_2O –

肌醇双（三氯乙基）磷酸酯与相关的苄基类似物一样，对吡啶，20℃不稳定。[1]

保护

1. 三氯乙醇，DCC，Pyr，室温，15h。[2]
2. 用三氯乙醇，CCl_3CN，Pyr，100℃，单酯化一分子磷酸。[3]

去保护

1. Hg 阴极，–1.2V（Ag 线）电解，CH_3CN，DMF，$Bu_4N^+F^-$，2,6-二甲基吡啶。[4] 在电化学中，用 LiCl 或 $LiClO_4$ 电解卤乙基磷酸酯，可除去保护基。[5]
2. Zn，乙酰丙酮，DMF，Pyr。[6,7] 常用 Chelex 树脂从去保护过程中除去锌。[8]
3. Na，氨。[9] 以这些条件也能除去氰基乙基和苄基保护基团。类似地，该法也适用于硫代磷酸酯的去保护。

4. Zn(Cu), DMF。[10,11]
5. NaOH,水合二氧六烷。[12]
6. 三氯乙基对在 AcOH/TFA 中,Pd 催化氢解作用稳定,但是在用 EtOAc/MeOH 作溶剂进行氢解时,随着 Fmoc 的离去会发生三氯乙基的部分断裂。用含水乙醇作溶剂可完全断裂保护基。[13,14]
7. 氢解: Pd, Pyr。[15]
8. $Bu_4N^+F^-$, THF。[16]
9. Zn,邻氨基苯甲酸。常用邻氨基苯甲酸来阻止锌与低聚核苷酸络合。[17]

2,2,2-三氯1,1-二甲基乙基(TCB): $Cl_3CC(CH_3)_2O-$

保护

1. 这个酯是作为二-TCB 磷酸单氯代酯而引入的。[18]

去保护

1. 钴(I)-酞菁染料, CH_3CN, 48h。在有一个磷酸酯和两个 TCB 基团中,第一个基团裂解速度明显快于第二个基团。[18,19]
2. Bu_3P, DMF, TEA, 80℃,搅拌。[20,21] 磷酸三氯乙酯也被裂解。
3. Zn,乙酰丙酮,TEA, CH_3CN。[22]

2,2,2-三溴乙基: Br_3CCH_2-

保护

1. $(RO)(Cl_3CCH_2O)P(O)Cl$, Br_3CCH_2OH。

去保护

1. Hg 阴极, −0.5 到 −0.6 V 电解, $LiClO_4$, CH_3CN, Pyr。三氯乙基酯在去保护时需要更大的还原电势,故在此条件下能得以保留。[4]
2. Zn(Cu), DMF, 20℃。[23]
3. Zn(Cu), Bu_3N, H_3PO_4, Pyr,室温。[24]

2,3-二溴丙基: $BrCH_2CHBrCH_2-$

用 KI/DMF 处理保护基团,24h 后完全裂解分离。该基团对 Pyr/TEA/H_2O 稳定,但对 7*M* NH_4OH/MeOH 不稳定。[25]

2,2,2-三氟乙基： CF_3CH_2 –

这个三氟乙基基团既当致活剂，也用作保护基用于从磷酸三酯到低聚核苷酸的合成中。该保护基能被4-硝基苯甲醛肟（四甲基胍，二氧六环，H_2O）断裂。[26]

1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙基： $(CF_3)_2CH$ –

用四甲基胍、顺-2-吡啶羰基乙醛肟裂解该基团。[27,28] 三（六氟-2-丙基）亚磷酸酯能多步地、充分地与醇进行酯交换反应。[29]

1. T. Desai, A. Fernandez-Mayoralas, J. Gigg, R. Gigg, and S. Payne, *Carbohydr. Res.*, **234**, 157 (1992).
2. E. Ohtsuka, H. Tsuji, T. Miyake, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2844 (1977).
3. J. Szewczyk and C. Wasielewski, *Pol. J. Chem.*, **55**, 1985 (1981).
4. J. Engels, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 148 (1979).
5. J. Engels, *Liebigs Ann. Chem.*, 557 (1980).
6. M. Sekine, K. Hamaoki, and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3815 (1981).
7. R. W. Adamiak, E. Biala, K. Grzeskowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, W. T. Markiewicz, J. Stawinski, and M. Wiewiorowski, *Nucleic Acids Res.*, **4**, 2321 (1977).
8. Y. Ichikawa and Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.*, **198**, 235 (1990).
9. N. J. Noble, A. M. Cooke, and B. V. L. Potter, *Carbohydr. Res.*, **234**, 177 (1992).
10. F. Eckstein, *Chem. Ber.*, **100**, 2236 (1967).
11. M. Heuer, K. Hohgardt, F. Heinemann, H. Kühne, W. Dietrich, D. Grzelak, D. Müller, P. Welzel, A. Markus, Y. van Heijenoort, and J. van Heijenoort, *Tetrahedron*, **50**, 2029 (1994).
12. T. Neilson and E. S. Werstiuk, *Can. J. Chem.*, **49**, 3004 (1971).
13. A. Paquet, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **39**, 82 (1992).
14. N. Mora, J. M. Lacombe, and A. A. Pavia, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **45**, 53 (1995).
15. K. Grzeskowiak, R. W. Adamiak, and M. Wiewiorowski, *Nucleic Acids Res.*, **8**, 1097 (1980).
16. K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, and D. W. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, 1255 (1976).
17. A. Wolter and H. Köster, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 873 (1983).
18. H. A. Kellner, R. G. K. Schneiderwind, H. Eckert, and I. K Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **20**, 577 (1981).
19. P. Lemmen, K. M. Buchweitz, and R. Stumpf, *Chem. Phys. Lipids*, **53**, 65 (1990).
20. R. L. Letsinger, E. P. Groody, and T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6805 (1982).
21. R. L. Letsinger, E. P. Groody, N. Lander, and T. Tanaka, *Tetrahedron*, **40**, 137 (1984).
22. A. B. Kazi and J. Hajdu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2291 (1992).
23. J. H. Van Boom, P. M. J. Burgers, R. Crea, G. van der Marel, and G. Wille, *Nucleic Acids Res.*, **4**, 747 (1977).
24. L. Desaubry, I. Shoshani, and R. A. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 995 (1995).

25. A. Kraszewski and J. Strawinski, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **9**, 135 (1981).
26. H. Takaku, H. Tsuchiya, K. Imai, and D. E. Gibbs, *Chem. Lett.*, 1267 (1984).
27. S. Yamakage, M. Fujii, H. Takaku, and M. Uemura, *Tetrahedron*, **45**, 5459 (1989).
28. H. Takaku, T. Watanabe, and S. Hamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 81 (1988).
29. T. Watanabe, H. Sato, and H. Takaku, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3437 (1989).

苄基磷酸酯

苄基(Bn)：$C_6H_5CH_2$ –

保护

1. 来自三丁基甲锡烷基磷酸酯：BnBr，$Et_4N^+Br^-$，CH_3CN，回流。苯甲酰甲基、4-硝基苄基和简单的烷基衍生物都以同样方法制备而得。产率是由反应底物和烷基化试剂决定的。[1]
2. 磷酯二苯酯用 THF 中的 BnONa 在 25℃处理，经酯交换反应转换成二苄基磷酸酯，83% 收率。[2]

去保护

1. Pd/C，H_2，甲酸。[3]
2. Pd/C，EtOH，$NaHCO_3$，H_2。[4] 在 NH_4OAc 之前氢解，仅裂解二苄基磷酸酯中的一个苄基基团。[5]
3. Na，氨。[6,7] 氰基乙基和三氯乙基磷酸酯也同样被去保护。
4. 1 *M* TFMSA，TFA，茴香硫醚。[8] 二苄基磷酸酯遇纯 TFA 只有部分变化。
5. TFA，苯硫酚。[9]
6. 用 TFA – CH_2Cl_2 去除二苄基磷酸酯上的一个保护基。[10]
7. LiSPh，THF，HMPA，30 分钟，>95% 收率。[11]
8. NaI，CH_3CN。[12]
9. TMSBr，Pyr，CH_2Cl_2，室温，1.5h。[13] 磷酸酚酯对这一试剂稳定。[14]
10. 磷酸二苄基酯或膦酸酯与 N-甲基吗啉一起回流，导致了单脱苄基作用的发生(60% ~100% 收率)[15]
11. 喹咛环(quinuclidine)碱，甲苯，回流。[16] 在磷酸二苄基酯中，也只有一个苄基断裂。

邻硝基苄基：2-$NO_2C_6H_4CH_2$ –

保护

1. 邻硝基苄基氯，DCC，室温，2 天。吡啶取代硝基苄基酯生成 2-硝基苄基吡啶盐速度非常慢。[17]

去保护

1. 光解。[18~20]
2. 噻酚氧化物在 5 分钟内可使 *S*-2-硝基苄基硫代磷酸酯裂解。[21]

对硝基苄基： 4-$NO_2C_6H_4CH_2$ –

用于合成磷酰化丝氨酸的 4-硝基苄基基团是通过磷酰胺法酸酯引入的；并且能被 TFMSA/MTB/间甲酚/1,2-乙二硫醇/TFA，4h，0℃到室温断裂。[22] *N*-甲基吗啉在 80℃也能断裂磷酸 4-硝基苄基三酯。[23]

2,4-二硝基苄基： 2,4-$(NO_2)_2C_6H_3CH_2$ –

保护

这个基团用来保护二硫代磷酸酯，并能用甲基硫代磷酸酯和 TEA 断裂下来。[24]

4-氯苄基： 4-$ClC_6H_4CH_2$ –

去保护

1. 氢解：Pd/C，*t*-BuOH，NaOAc，H_2O。[25~27]
2. 来自硫代磷酸酯：TFMSA，间甲酚，苯硫酚，TFA。在这些条件下苄基往硫的迁移将被降低至最低限度 。[28]

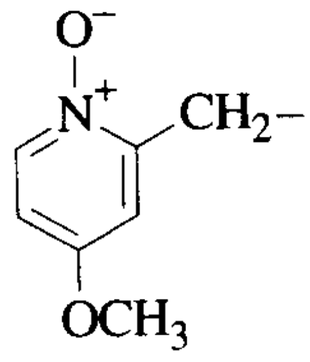
4-氯-2-硝基苄基： 4-Cl-2-$NO_2C_6H_3CH_2$ –

4-氯-2-硝基苄基在二胸腺嘧啶核甙硫代磷酸酯的合成中非常有用；用 PhSH，TEA，Pyr 即能断裂下来，基本上不伴有副反应的发生。[29]

4-酰氧基苄基： 4-$RCO_2C_6H_4CH_2$ –

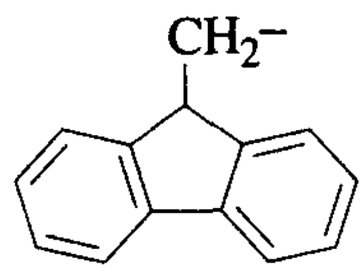
4-酰氧基苄基酯在生理调节下能被释放出来。猪的肝脏羧酸酯酶能由乙酸酯水解高效地释放出磷酸酯，并形成醌的甲基化物。在二酯中，第一个酯比第二个裂解速度快。[30]

1-氧代-4-甲氧基-2-吡啶甲基：



这类氧化的吡啶甲基基团能加速核苷酸磷酸二酯间的合成和有效性，[31] 用哌啶裂解。[32]

芴基-9-甲基(Fm)：



保护

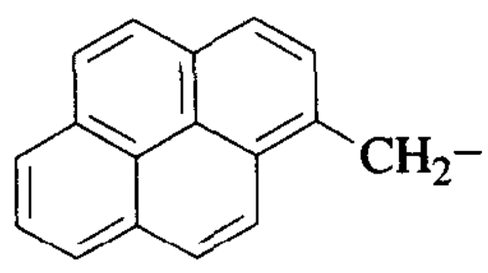
1. 在 Pyr 中,用三异丙基苯磺酰氯保护 5′-核苷磷酸酯。[33]

去保护

1. TEA, Pyr, 20℃, 2h。[34] 基于这些条件的应用,拓展了用 2-氯苄基在核苷酸间连接上的保护。
2. TEA, CH_3CN, 14h,室温。[35]
3. 0.1 *M* NaOH, 0℃, 10 分钟。[33]
4. 浓 NH_4OH, 50℃, 2h。[33]

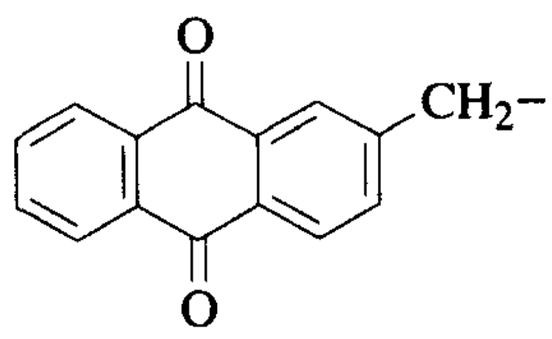
芴-9-甲基基团已经在脱氧核苷二硫代磷酸酯的研究中显现出特有的价值 。[36]

芘基甲基：



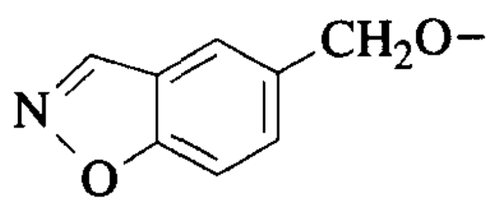
通过氧化银促进的芘甲基氯与二烷基磷酸酯的缩合作用合成了这种衍生物(92%收率),在 >300 nm 60 分钟光解作用下可定量裂解该衍生物。[37]

2-(9,10-蒽醌)甲基或 2-亚甲基蒽醌(MAQ)：



该基团对 TEA/Pyr 和 80% 乙酸稳定;可被连二亚硫酸钠在 pH 7.3 还原裂解。[38]

5-苯并异噁唑亚甲基 (Bim)：



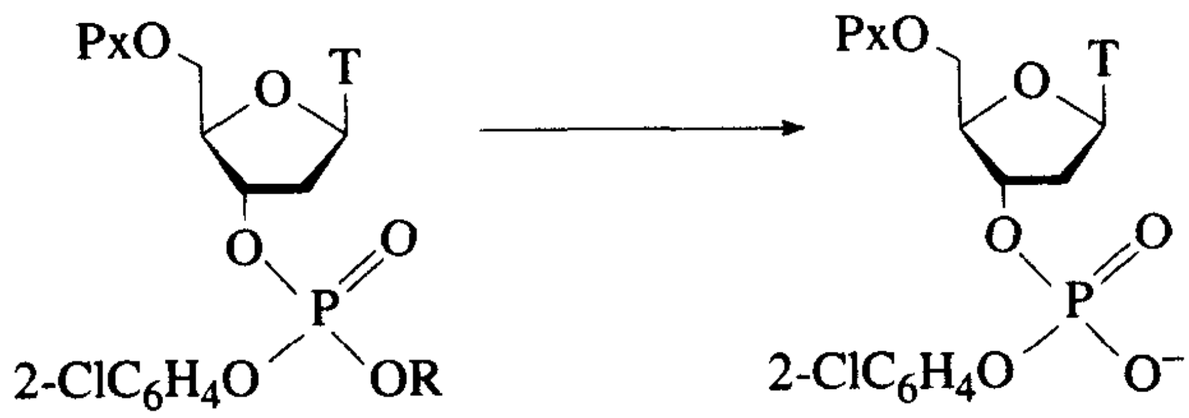
这个基团在磷酸三酯法合成低聚核苷酸的路线中是有效的。

去保护

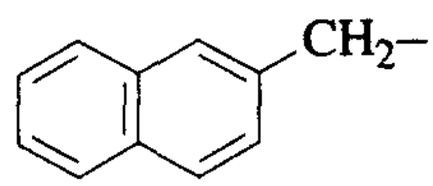
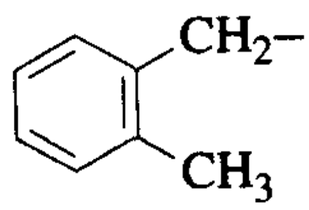
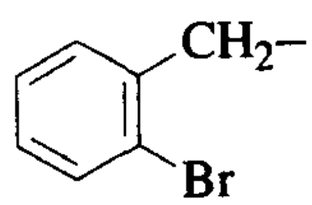
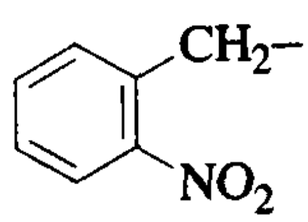
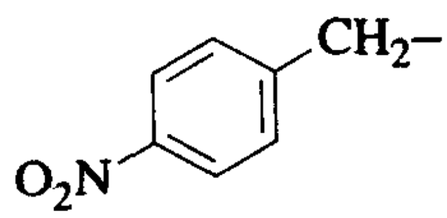
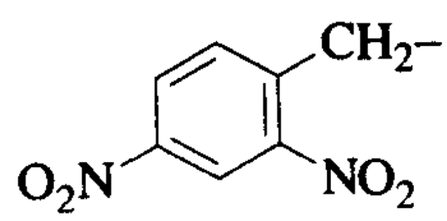
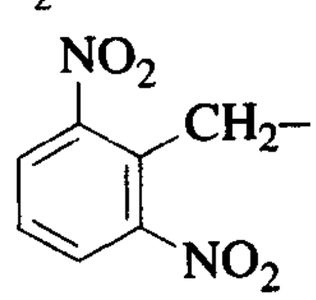
1. TEA, Pyr, <2h。[39]

芳甲基磷酸酯的去保护速率

下表比较了用硫醇或吡啶来断裂各种苄基磷酸酯的速度。[40,41]



Px = 9- 苯基氧杂蒽 -9- 基 (Pixyl)

R	对甲硫酚/TEA/ACN $t_{1/2}$ (min)		吡啶 $t_{1/2}$	半衰期比率 (Pyr/RSH)
CH_3 –	45	—	12	16
Bn—	30	—	12	24
	5	60	5	60
	7	90	3	26
	4	45	10	150
	5	60	68	820
	2	20	40	1200
	~10 sec	~1	120	~43,000
	~10 sec	~1	45	~16,000

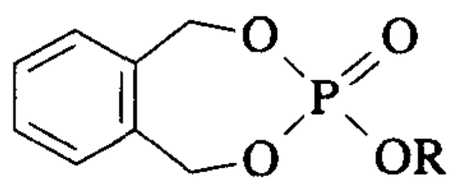
二苯基甲基(Dpm):$(C_6H_5)_2CH-$

磷酸在二氧六环中与二苯基重氮甲烷反应生成相应的三烷基磷酸酯。[42,43]

去保护

1. 100℃温度下,$(DpmO)_3PO$ 在吡啶中与 NaI 反应定量生成 $(DpmO)_2P(O)ONa$,$Bu_3N^+HI^-$ 可被用于除去单个 Dpm 基团。[42]
2. H_2,Pd/C,甲醇水溶液。[42]
3. 三氟醋酸。[43]

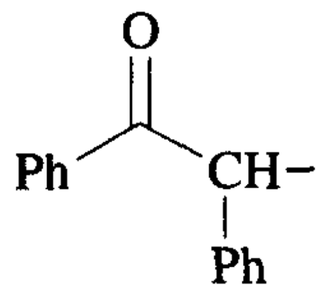
邻二甲苯衍生物:



去保护

1. 氢解:H_2,Pd/C,室温,17 小时。[44~46]

苯偶姻衍生物:



保护

1. 从$(EtO)_2P(O)Cl$:苯偶姻,Ag_2O。[37]
2. $Bu_3NH-cAMP$,2-溴代二苯乙酮。[47]

去保护

1. 光解,>300nm。[37,48]

3′,5′-二甲氧基苯偶姻衍生物(3′,5′-DMB):

从烷氧基磷酰氨或磷酰氯制备的磷酸酯都可被光解断裂(350nm,苯,83%~87%收率)。[49-51]

4-羟基苯甲酰甲基:$4\text{-}HOC_6H_4C(O)CH_2-$

4-羟基苯甲酰甲基可被光解除去(300nm,CH_3CN,三羟甲基氨基甲烷缓冲溶液)。[52,53]

4-甲氧基苯甲酰甲基:$4\text{-}CH_3OC_6H_4C(O)CH_2-$

用 α-重氮基-4-甲氧基苯乙酮引入,4-甲氧基苯甲酰甲基可用 Pyrex 过滤的汞灯光解断裂,收率 74% ~86%。[54]

1. H. Ayukawa, S. Ohuchi, M. Ishikawa, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 81 (1995).
2. D. C. Billington, R. Baker, J. J. Kulagowski, and I. M. Mawer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 314 (1987).
3. J. W. Perich, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **44**, 233 (1991).
4. M. M. Sim, H. Kondo, and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2260 (1993).
5. J. Scheigetz, M. Gilbert, and R. Zamboni, *Org. Prep. Proced. Int.*, **29**, 561 (1997).
6. N. J. Noble, A. M. Cooke, and B. V. L. Potter, *Carbohydr. Res.*, **234**, 177 (1992).
7. A. M. Riley, P. Guedat, G. Schlewer, B. Spiess, and B. V. L. Potter, *J. Org. Chem.*, **63**, 295 (1998).
8. T. Wakamiya, K. Saruta, S. Kusumoto, K. Nakajima, K. Yoshizawa-Kumagaye, S. Imajoh-Ohmi, and S. Kanegasaki, *Chem. Lett.*, 1401 (1993).
9. E. A. Kitas, R. Knorr, A. Trzeciak, and W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta*, **74**, 1314 (1991).
10. Z. Tian, C. Gu, R. W. Roeske, M. Zhou, and R. L. Van Etten, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **42**, 155 (1993).
11. G. W. Daud and E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3526 (1977).
12. K. H. Scheit, *Tetrahedron Lett.*, 3243 (1967).
13. P. M. Chouinard and P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.*, **51**, 75 (1986).
14. S. Lazar and G. Guillaumet, *Synth. Commun.*, **22**, 923 (1992); H.-G. Chao, M. S. Bernatowicz, C. E. Klimas, and G. R. Matsueda, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3377 (1993).
15. M. Saady, L. Lebeau, and C. Mioskowski, *J. Org. Chem.*, **60**, 2946 (1995).
16. M. Saady, L. Lebeau, and C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4785 (1995).
17. E. Ohtsuka, H. Tsuji, T. Miyake, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2844 (1977).
18. M. Rubenstein, B. Amit, and A. Patchornik, *Tetrahedron Lett.*, 1445 (1975).
19. J. W. Walker, G. P. Reid, J. A. McCray, and D. R. Trentham, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7170 (1988).
20. E. Ohtsuka, T. Tanaka, S. Tanaka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4580 (1978).
21. Z. J. Lesnikowski and M. M. Jaworska, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3821 (1989).
22. T. Wakamiya, K. Saruta, J.-i. Yasuoka, and S. Kusumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2699 (1995).
23. J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **37**, 1870 (1972).
24. G. M. Porritt and C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1319 (1990).
25. A. H. van Oijen, C. Erkelens, J. H. Van Boom, and R. M. J. Liskamp, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9103 (1989).
26. H. B. A. de Bont, J. H. Van Boom, and R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 27 (1990).
27. A. H. van Oijen, H. B. A. de Bont, J. H. van Boom, and R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7723 (1991).
28. D. B. A. de Bont, W. J. Moree, J. H. van Boom, and R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.*, **58**, 1309 (1993).
29. A. Püschl, J. Kehler, and O. Dahl, *Nucleosides Nucleotides*, **16**, 145 (1997).
30. A. G. Mitchell, W. Thomson, D. Nicholls, W. J. Irwin, and S. Freeman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2345 (1992).

31. T. Szabo, A. Kers, and J. Stawinski, *Nucleic Acids Res.*, **23**, 893 (1995).
32. N. N. Polushin, I. P. Smirnov, A. N. Verentchikov, and J. M. Coull, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3227 (1996).
33. N. Katagiri, C. P. Bahl, K. Itakura, J. Michniewicz, and S. A. Narang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 803 (1973).
34. C. Gioeli and J. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **19**, 235 (1982).
35. Y. Watanabe and M. Nakatomi, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1583 (1998).
36. P. H. Seeberger, E. Yau, and M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1472 (1995).
37. T. Furuta, H. Torigai, T. Osawa, and M. Iwamura, *Chem. Lett.*, 1179 (1993).
38. N. Balgobin, M. Kwiatkowski, and J. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **20**, 198 (1982).
39. N. Balgobin and J. Chattopadhyaya, *Chem. Scr.*, **20**, 142 (1982).
40. C. Christodoulou and C. B. Reese, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **11**, 33 (1982).
41. C. Christodoulou and C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 951 (1983).
42. G. Lowe and B. S. Sproat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1874 (1981).
43. M. Hoffmann, *Pol. J. Chem.*, **59**, 395 (1985).
44. Y. Watanabe, T. Shinohara, T. Fujimoto, and S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 562 (1990).
45. S. Ozaki, Y. Kondo, N. Shiotani, T. Ogasawara, and Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 729 (1992).
46. Y. Watanabe, Y. Komoda, K. Ebisuya, and S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 255 (1990).
47. R. S. Givens, P. S. Athey, L. W. Kueper, III, B. Matuszewski, and J.-y. Xue, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8708 (1992).
48. R. S. Givens and B. Matuszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6860 (1984).
49. M. C. Pirrung and S. W. Shuey, *J. Org. Chem.*, **59**, 3890 (1994).
50. J. E. Baldwin, A. W. McConnaughie, M. G. Moloney, A. J. Pratt, and S. B. Shim, *Tetrahedron*, **46**, 6879 (1990).
51. For a review of phosphate ester photochemistry, see R. S. Givens and L. W. Kueper, III, *Chem. Rev.*, **93**, 55 (1993).
52. R. S. Givens and C.-H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6259 (1996).
53. C.-H. Park and R. S. Givens, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2453 (1997).
54. W. W. Epstein and M. Garrossian, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 532 (1987).

苯基磷酸酯

苯基: C_6H_5 –

去保护

1. PtO_2(计量),TFA,AcOH,H_2,91%收率。[1,2] 该方法不适用于含有酪氨酸片段的底物,因为酪氨酸片段在酸性介质中很容易被还原。中性条件不能断裂苯基磷酸酯。[3]
2. 盐酸水溶液,回流。[4]

3. $Bu_4N^+F^-$,THF,Pyr,H_2O,室温,30 分钟。[5] 这些条件产生氟代磷酸酯和磷酸酯的混合物。对于某些寡核苷酸,该条件可断裂苷酸间键。
4. NaOH,THF [6]或 LiOH,二氧六环。[7]
5. 对肟盐的速率比较,请看下面的有关断裂 2-氯苯基的讨论。

2-甲基苯基和 2,6-二甲基苯基

在多肽合成中,作为磷酸丝氨酸的保护基,这些基团比苯基更有效。它们可被计量 PtO_2 在 AcOH 中氢解断裂。[8]

2-氯苯基:2-ClC_6H_4 –

去保护

1. 四甲基胍 4-硝基苯甲醛肟,二氧六环,H_2O,20℃,22h。[9] 这个试剂断裂 2-氯苯酯的速率是断裂 4-氯苯酯速率的 2.5 倍,是断裂苯酯速率的 25 倍。使用 *syn*-2-硝基醛甲醛肟,可使反应速率增加至原来的 2.5 ~ 4 倍。[10] 肟进行的断裂反应按亲核加成-消除机理先生成肟酯,再在碱作用下消除生成腈和磷酸负离了。[11]
2. NaOH,Pyr,H_2O,0℃。[12]
3. *syn*-2-吡啶甲醛肟,四甲基胍,二氧六环,Pyr,H_2O。[13]

4-氯苯基:4-ClC_6H_4 –

卤代苯酚起初被用作磷酸酯保护基的目的是使去保护时核苷酸间键的断裂发生最少。[14]

1. NH_4OH,55℃,3h。[15]
2. 用 CsF 和醇(甲醇、乙醇、新戊醇)处理核苷酸-4-氯苯基酯将导致酯交换反应。[16]

2,4-二氯苯基:2,4-$Cl_2C_6H_3$ –

1. 4-硝基苯甲醛肟,四甲基胍,THF。[17]
2. 氨水,二氧六环,12h,60℃。[18]

2,5-二氯苯基:$Cl_2C_6H_3$ –

去保护

1. 4-硝基苯甲醛肟,TEA,二氧六环,H_2O。[19] 当有 4-硝基苯基乙基磷酸酯存在时,可被选择性断裂。

2. 2-吡啶甲醛肟,TEA,H_2O,二氧六环。2-(1-甲基-2-咪唑甲酰基)苯基在此条件下不能被除去。[20]

2,6-二氯苯基:2,6-$Cl_2C_6H_3$ –

去保护

1. 4-硝基苯甲醛肟,TEA,二氧六环,H_2O。[21]

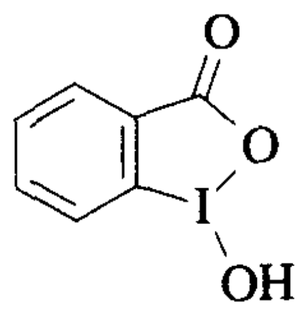
2-溴苯基:2-BrC_6H_4 –

2-溴苯基可用 $Cu(OAc)_2$ 断裂,溶济是吡啶或水。2-氯苯基在此条件下稳定。[22]

4-硝基苯基(PNP):4-$NO_2C_6H_4$ –

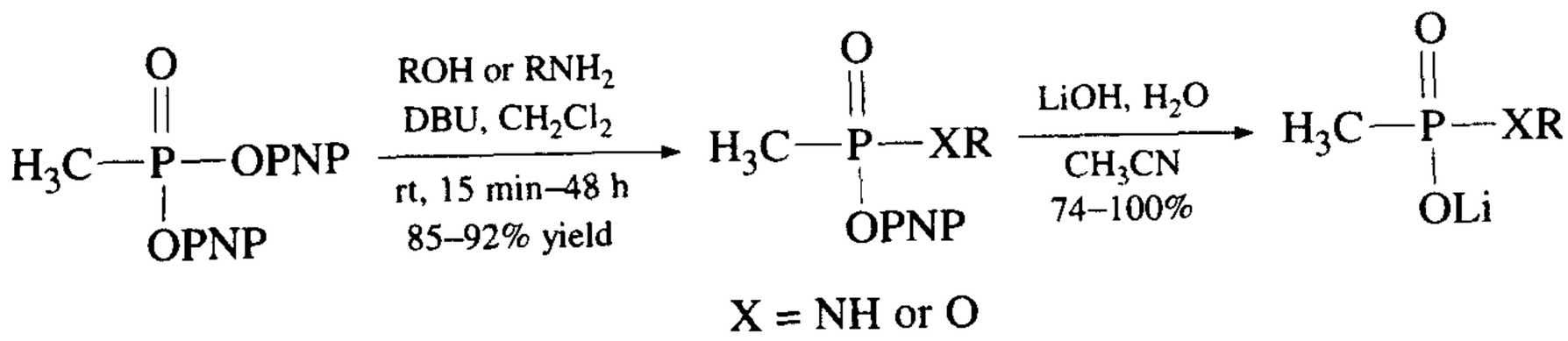
去保护

1. 对甲硫酚,TEA,CH_3CN。[9] 在 2-氯苯基磷酸酯下选择性断裂 2-硝基苯基。

2. 

(有机碘烷),胶束状十六烷基三甲基氯化铵水溶液,pH = 8。[23]

3. 四丁基醋酸铵,20 小时,20℃。相比之下,除去 2,4-二氯苯基要 100 小时。[24]
4. *syn*-4-硝基苯甲醛肟,四甲基胍,二氧六环,CH_3CN,16 小时。[24]
5. 0.125*N* NaOH,二氧六环。[24]
6. 在 DBU 和醇或胺存在下,4-硝基苯基磷酸酯进行酯交换反应。[25]



7. Zr^{+4},H_2O,pH3.5,37℃。[26]

3,5-二硝基苯基:3,5-$(NO_2)C_6H_3$ –

光解可断裂这种磷酸酯。[27] 通过 Pyrex 过滤光,溶剂为吡啶或乙醇或水。速度随 pH 增加而增加。

4-氯-2-硝基苯基:4-Cl-2-$NO_2C_6H_3$ –

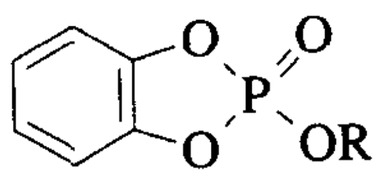
酯的断裂用 NaOH 回流(15 分钟),但对于脱氧腺嘌呤核苷会发生脱氨化反应。[28] 可用 DCC 的方法形成 酯。

2-氯-4-三苯甲基苯基

这个磷酸酯保护基的亲脂性有助于利用层析办法纯化寡核苷酸。它可被肟盐除去。[29]

2-甲氧基-5-硝基苯基:

在碱性乙腈水溶液中,这个酯可被光解断裂(>300nm)。[30]

1,2-邻苯亚基: 

1,2-邻苯亚基可在二氧六环中被 $Pb(OAc)_4$ 氧化除去。[31]

4-三苯甲基胺基苯基:4-[$(C_6H_5)_3CHN$]C_6H_4 –

保护

1. $TrNHC_6H_4OH$,DCC,吡啶。

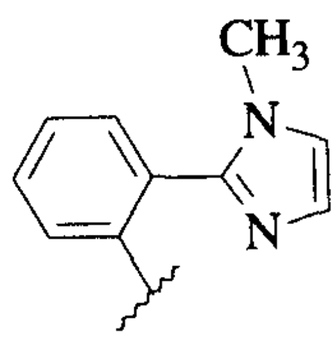
去保护

1. 碘、丙酮或 DMF、醋酸氨,室温,2 小时。三苯甲基氨基对异戊基亚硝酸酯/醋酸稳定。[32]

4-苄胺基苯基:4-[$C_6H_5CH_2NH$]C_6H_4 –

去保护

1. 电解:0.6-1.0V,3h,DMF,H_2O,$NaClO_4$。[33] 相应的 4-三苯甲基氨基苯基和 4-甲氧基苯基不能被彻底断裂。

1-甲基-2-(2-羟基苯基)咪唑衍生物: 

在分子内核苷键形成过程中,使用该保护基,并利用 3,4,6-三甲基苯磺酰氯,三酯法合成寡核苷酸的速度可增加 5-10 倍。浓氨水,60℃,12 小时或肟盐可除去该保护基。[20]

8-喹啉基

这个基团对酸碱都稳定。在磷酸酯的保护中，它曾被用作为一个铜试剂活化的离去基团。[34]

保护

1. Ph_3P，2，2-二吡啶基连二硫醚，吡啶，室温，6 小时。[35]
2. $(PhO)_3P$，2，2-二吡啶基连二硒醚，吡啶，室温，12 小时。[36]

去保护

1. $CuCl_2$，DMSO，H_2O，40℃～45℃，3h。[35]

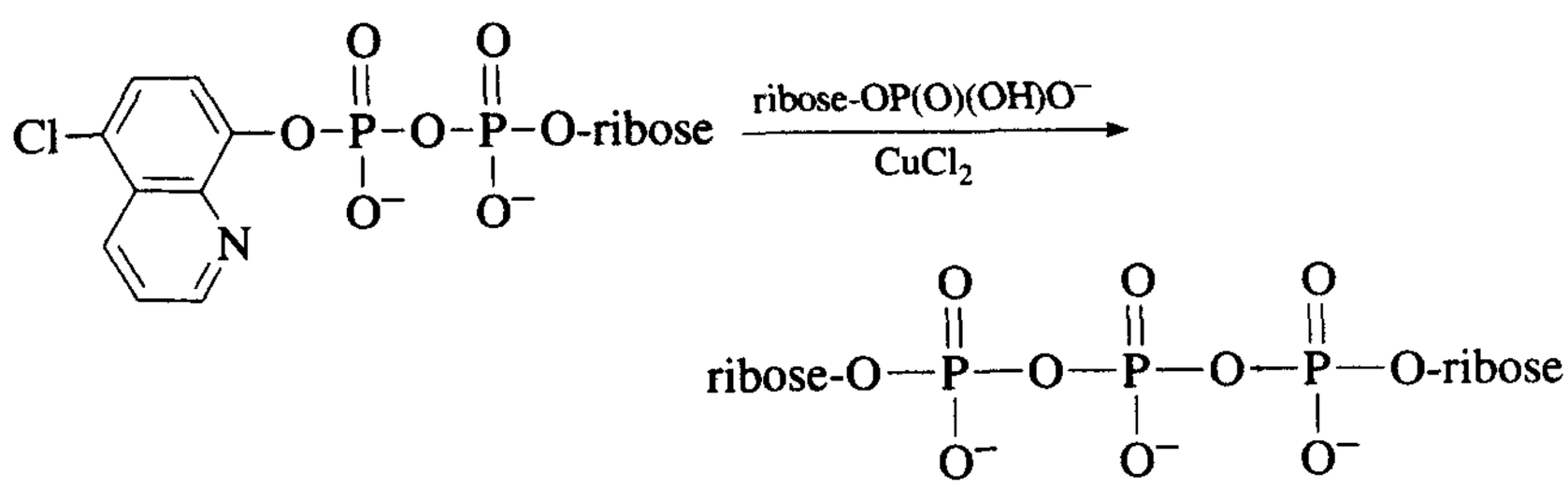
5-氯 8-喹啉基

保护

1. 5-氯-8-羟基喹啉，$POCl_3$，吡啶，收率 92%。[37]
2. $(PhO)_3P$，2，2′-二吡啶连二硒醚，吡啶，室温，12 小时，收率 80%～85%。[38]

去保护

1. 氨水，2 天，27℃。[39]
2. $Zn(OAc)_2$，吡啶，H_2O，28 小时，收率 98%。[12]
3. 2-吡啶甲基醛肟，四甲基胍，二氧六环，H_2O，收率 90%。[12]
4. $ZnCl_2$，吡啶水溶液，室温，12 小时。[38,40]
5. 吡啶，叔丁胺，H_2O，当有 2，6-二氯苯基磷酸酯存在时，可选择性地断裂。[41]
6. 在无水条件下，在磷酸酯的形成和断裂中，5-氯-8-喹啉基可被 $CuCl_2$ 活化。[42,43]



苯硫基：C_6H_5S-

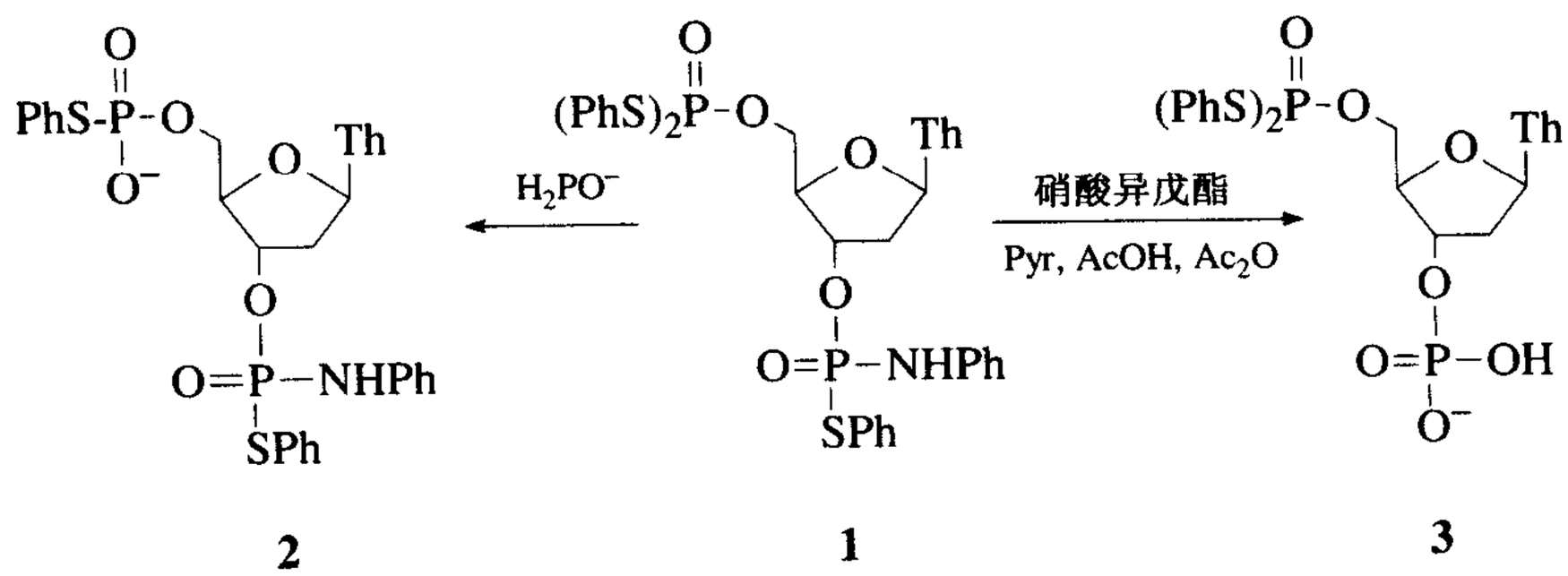
100℃时，在 80% 的醋酸中加热 1 小时，在吡啶或吡啶水溶液中加热几天，在甲醇、乙醇或异丙醇中回流 1 小时对二硫代磷酸酯都是稳定的。

保护

1. $(ArS)_2P(O)O^-\ C_6H_{11}NH_3^+$ 由次磷酸与 TMSCl、TEA、PhSSPh 在 THF 中，室温下反应 20 小时制备而得，收率 83%。[44]

去保护

1. 用 0.2*N* NaOH（二氧六环，室温，15 分钟）[44] 或吡啶次磷酸盐（Pyr，TEA）[45] 处理 $ROP(O)(SPh)_2$（**1**），将定量产生 $ROP(O)(SPh)O^-$（**2**）。



Ref. 45

2. AgOAc（Pyr，H_2O）能断裂化合物 **1** 中的二个硫代磷酸酯生成磷酸酯。[44]
3. 化合物 **2** 用 I_2 或 AgOAc 处理也产生磷酸酯。[44]
4. 用锌（乙酰丙酮，Pyr，DMF）处理 **1** 产生磷酸酯。[44]
5. 用次磷酸和三氮唑处理 **1** 产生化合物 **2**。[44]
6. 用 Bu_3SnOMe 处理 $(RO)_2P(O)SPh$ 可把它转化成 $(RO)_2P(O)OMe$。[46,47]
7. $(Bu_3Sn)_2O$；TMSCl；H_2O。[48,49]
8. 用 H_3PO_3/Pyr 处理 $ROP(O)(SPh)_2$ 将产生 $ROP(O)(SPh)OH$。[50]
9. 在单磷酸酯存在下，亚磷酸硫酯用 $AgNO_3$ 在无水条件下活化可转化成二磷酸酯。[51]
10. 三丁基锡基-2-吡啶-*syn*-羰基醛肟，Pyr。[48]

水杨酸衍生物：

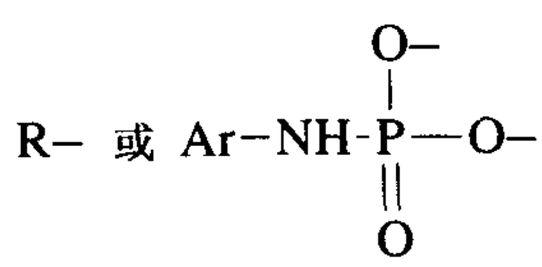
在糖基亚磷酸酯和磷酸酯的合成中，水杨酸可用来保护亚磷酸酯。这个衍生物是非常活泼的，当用醇和次磷酸处理时很容易水解形成亚磷酸酯。[52]

1. W. H. A. Kuijpers, J. Huskens, L. H. Koole, and C. A. A. Van Boekel, *Nucleic Acids Res.*, **18**, 5197 (1990).

2. J. W. Perich, P. F. Alewood, and R. B. Johns, *Aust. J. Chem.*, **44**, 233 (1991).
3. Y. Ichikawa and Y. C. Lee, *Carbohydr. Res.*, **198**, 235 (1990).
4. C. C. Tam, K. L. Mattocks, and M. Tishler, *Synthesis*, 188 (1982).
5. K. K. Ogilvie and S. L. Beaucage, *Nucleic Acids Res.*, **7**, 805 (1979).
6. G. De Nanteuil, A. Benoist, G. Remond, J.-J. Descombes, V. Barou, and T. J. Verbeuren, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1435 (1995).
7. R. Plourde and M. d'Alarcao, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2693 (1990).
8. M. Tsukamoto, R. Kato, K. Ishiguro, T. Uchida, and K. Sato, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7083 (1991).
9. S. S. Jones and C. B. Reese, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7399 (1979).
10. C. B. Reese and L. Zard, *Nucleic Acids Res.*, **9**, 4611 (1981).
11. C. B. Reese and L. Yau, *Tetrahedron Lett.*, 4443 (1978).
12. K. Kamaike, S. Ueda, H. Tsuchiya, and H. Takaku, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2928 (1983).
13. T. Tanaka, T. Sakata, K. Fujimoto, and M. Ikehara, *Nucleic Acids Res.*, **15**, 6209 (1987).
14. J. H. van Boom, P. M. J. Burgers, P. H. van Deursen, R. Arentzen, and C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, 3785 (1974).
15. E. Ohtsuka, T. Tanaka, T. Wakabayashi, Y. Taniyama, and M. Ikehara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 824 (1978).
16. U. Asseline, C. Barbier, and N. T. Thuong, *Phosphorus Sulfur*, **26**, 63 (1986).
17. B. Mlotkowska, *Liebigs Ann. Chem.*, 1361 (1991).
18. B. C. Froehler and M. D. Matteucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 278 (1985).
19. E. Uhlmann and W. Pfleiderer, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1688 (1981).
20. B. S. Sproat, P. Rider, and B. Beijer, *Nucleic Acids Res.*, **14**, 1811 (1986).
21. H. Takaku, S. Hamamoto, and T. Watanabe, *Chem. Lett.*, 699 (1986).
22. Y. Stabinsky, R. T. Sakata, and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 275 (1982).
23. R. A. Moss, B. Wilk, K. Krogh-Jespersen, J. T. Blair, and J. D. Westbrook, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 250 (1989).
24. J. A. J. Den Hartog and J. H. Van Boom, *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.*, **100**, 285 (1981).
25. D. S. Tawfik, Z. Eshhar, A. Bentolila, and B. S. Green, *Synthesis*, 968 (1993).
26. R. A. Moss, J. Zhang, and K. G. Ragunathan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1529 (1998).
27. A. J. Kirby and A. G. Varvoglis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 406 (1967).
28. S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, and R. Wightman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 91 (1970).
29. J. J. Vasseur, B. Rayner, and J. L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2753 (1983).
30. N. R. Graciani, D. S. Swanson, and J. W. Kelly, *Tetrahedron*, **51**, 1077 (1995).
31. L.-d. Liu and H.-w. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 35 (1989).
32. E. Ohtsuka, S. Morioka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8437 (1973).
33. E. Ohtsuka, T. Miyake, M. Ikehara, A. Matsumuto, and H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2242 (1979).
34. K. Fukuoka, F. Suda, M. Ishikawa, and T. Hata, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **29**, 35 (1993).

35. H. Takaku, Y. Shimada, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 873 (1975).
36. H. Takaku, R. Yamaguchi and T. Hata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 519 (1978).
37. H. Takaku, K. Kamaike, and M. Suetake, *Chem. Lett.*, 111 (1983).
38. H. Takaku, R. Yamaguchi, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 5 (1979).
39. S. C. Srivastava and A. L. Nussbaum, *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides*, **8**, 495 (1981).
40. H. Takaku, R. Yamaguchi, T. Nomoto, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, 3857 (1979).
41. H. Takaku, K. Imai, and M. Nagai, *Chem. Lett.*, 857 (1988).
42. K. Fukuoka, F. Suda, R. Suzuki, M. Ishikawa, H. Takaku, and T. Hata, *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 1557 (1994).
43. K. Fukuoka, F. Suda, R. Suzuki, H. Takaku, M. Ishikawa, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1063 (1994).
44. M. Sekine, K. Hamaoki, and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3815 (1981).
45. T. Hata, T. Kamimura, K. Urakami, K. Kohno, M. Sekine, I. Kumagai, K. Shinozaki, and K. Miura, *Chem. Lett.*, 117 (1987).
46. S. Ohuchi, H. Ayukawa, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 1501 (1992).
47. Y. Watanabe and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 389 (1979).
48. M. Sekine, H. Tanimura, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4621 (1985).
49. H. Tanimura, M. Sekine, and T. Hata, *Tetrahedron*, **42**, 4179 (1986); H. Tanaka, H. Hayakawa, K. Obi, and T. Miyasaka, *idem*, 4187 (1986).
50. M. Sekine, K. Hamaoki, and T. Hata, *J. Org. Chem.*, **44**, 2325 (1979).
51. K. Fukuoka, F. Suda, R. Suzuki, M. Ishikawa, H. Takaku, and T. Hata, *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 1557 (1994).
52. J. P. G. Hermans, E. De Vroom, C. J. J. Elie, G. A. Van der Marel, and J. H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 510 (1986).

酰胺化合物



苯胺:C_6H_5NH-

聚合物型式的苯胺已被发展为末端磷酸酯的保护办法,曾用在核糖寡核苷酸的合成中。[1]

保护

1. Ph_3P, 2,2′-二吡啶基连二硫代物,苯胺,60%收率。[2]

去保护

1. 异戊基亚硝酸酯,吡啶,醋酸。[3,4]

4-三苯甲基苯胺:4-$(C_6H_5)_3CC_6H_4NH$ –

这个强亲脂性基团可用异戊基硝酸酯断裂,溶剂为 Pyr/AcOH。[5] 使用亲脂性的 5′-磷酸酯保护基有利于用高效液相分离纯化寡核苷酸。

[*N*-(2-三苯基甲氧基)乙基]苯胺:$(C_6H_5)_3COCH_2CH_2C_6H_4N$ –

这个在寡核苷核酸合成中用于 5′-磷酸酯保护的亲脂性基团可在 1 小时内用 80% 乙酸除去。[6,7] 相关的三苯基甲氧基乙基氨基也曾用于磷酸酯的保护,也可用 80% 乙酸断裂。[8]

***p*-(*N*,*N*-二甲胺基)苯胺**:*p*-$(CH_3)_2NC_6H_4NH$ –

通过把磷酸酰苯胺吸附在酸性离子交换树酯上,这个基团被用来协助聚核苷酸的纯化。[9] 含有这个基团的末端磷酸酯衍生物可被吸附于酸性离子交换树酯上,用于纯化。这个基团可用 80% 的乙酸在 80℃下反应 3 小时除去。[10]

保护

1. DCC,*N*,*N*-二甲基-对苯二胺。[10]

去保护

1. 80% 乙酸,80℃,3h。[10]
2. 异戊基硝酸酯,吡啶,乙酸。[11]

3-(*N*,*N*-二乙胺基甲基)苯胺 3-$[(C_2H_5)_2NCH_2]C_6H_4NH$ –

可用异戊基硝酸酯断裂,溶剂为 Pyre/AcOH。[12,13]

***p*-甲氧基苯胺**:*p*-$CH_3OC_6H_4NH$ –

去保护

1. Pyr,AcOH,异戊基硝酸酯。[14,15]
2. 四丁基硝酸铵,醋酐,吡啶,室温,10 分钟。[16]

2,2′-二胺基联苯衍生物

保护

1. 2,2′-二胺基联苯,Ph_3P,$(PyS)_2$。[17]

去保护

1. 异戊基硝酸酯,Pyr,AcOH,AgOAc,苯酐。[17]

正丙胺和异丙胺衍生物

在基于 Fmoc 的多肽合成中，这些衍生物给磷酰酪氨酸提拱了有效保护。它们用 95% 三氟乙酸断裂。[18]

N,*N'*-二甲基-(*R*,*R*)-*1*,*2*-二胺基环已基

这个基团作为保护基和手性导向基，用于 α-氨基磷酸的不对称合成。它可用酸性水解断裂。[19]

吗啉衍生物

在寡核苷酸的合成中，吗啡啉被用于 5′-磷酸酯的保护，可用 0.01*N* HCl 断裂，对于含有游离环外氨基官能团的碱基，没有明显的脱嘌呤作用。[20,21]

1. E. Ohtsuka, S. Morioka, and M. Ikehara, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3229 (1972).
2. E. Ohtsuka, H. Tsuji, T. Miyake, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2844 (1977).
3. M. Sekine and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5741 (1983).
4. E. Ohtsuka, T. Ono, and M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3274 (1981).
5. K. L. Agarwal, A. Yamazaki, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2754 (1971).
6. T. Tanaka, Y. Yamada, S. Tamatsukuri, T. Sakata, and M. Ikehara, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **17**, 85 (1986).
7. T. Tanaka, Y. Yamada, and M. Ikehara, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3267 (1986).
8. T. Tanaka, Y. Yamada, and M. Ikehara, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5641 (1986).
9. K. Tajima and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2608 (1972).
10. T. Hata, K. Tajima, and T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4928 (1971).
11. K. Tajima and T. Hata, "Simple Protecting Group Protection–Purification Handle for Polynucleotide Synthesis, II." *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2608 (1972).
12. T. Hata, I. Nakagawa, and N. Takebayashi, *Tetrahedron Lett.*, 2931 (1972).
13. T. Hata, I. Nakagawa, and Y. Nakada, *Tetrahedron Lett.*, 467 (1975).
14. S. Iwai, M. Asaka, H. Inoue, and E. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4618 (1985).
15. E. Ohtsuka, M. Shin, Z. Tozuka, A. Ohta, K. Kitano, Y. Taniyama, and M. Ikehara, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **11**, 193 (1982).
16. S. Nishino, Y. Nagato, Y. Hasegawa, K. Kamaike, and Y. Ishido, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **20**, 73 (1988).
17. M. Nishizawa, T. Kurihara, and T. Hata, *Chem. Lett.*, 175 (1984).
18. M. Ueki, J. Tachibana, Y. Ishii, J. Okumura, and M. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4953 (1996).
19. S. Hanessian and Y. L. Bennani, *Synthesis*, 1272 (1994).

20. C. van der Marel, G. Veeneman, and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1463 (1981).
21. A. Kondo, Y. Uchimura, F. Kimizuka, and A. Obayashi, *Nucl. Acids Symp. Ser.*, **16**, 161 (1985).

其他衍生物

乙氧羰基:EtO_2C-

乙氧羰基被发展为磷酸酯的保护基。该衍生物可通过三(三甲硅基)亚磷酸酯与乙氧基甲酰氯反应制得,能通过酯水解断裂,紧接着用二(三甲硅基)乙酰胺可进行硅基化反应。[1]

二甲胺基硫代氨基甲酰硫基:$(CH_3)NC(S)S-$

这个基团可用于核苷酸间键的保护,可用 8-喹啉基磺酰氯,$[(CH_3)_2NC(S)S]_2$ 和 Ph_3P 引入,可用 BF_3 断裂(二氧六环,H_2O,室温)。[2]

1. M. Sekine, H. Mori, and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 239 (1982).
2. H. Takaku, M. Kato, and S. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **46**, 4062 (1981).

10

反应活性、试剂和反应活性表

反应活性：

在保护基团的选择中，了解保护后所生成的官能团在各种试剂和反应条件下的反应性是非常重要的。有机化学家们可得到的试剂的数目是很大的，大约有 8000 种试剂曾被 Fieser 夫妇所编著出版的一系列优秀著作中综述过。[1] 在设法评价广泛种类的标准试剂和反应条件对各种保护官能团的影响的尝试中，已被选出 108 种原型试剂，并被分成 16 种类型。[2]

A. 水溶性的
B. 非水溶性碱
C. 非水溶性亲核试剂
D. 金属有机试剂
E. 催化还原
F. 酸性还原
G. 碱性和中性还原
H. 氢负离子还原
I. 路易斯酸
J. 软酸
K. 自由基加成
L. 氧化试剂
M. 热反应
N. 类卡宾
O. 其它
P. 亲电性试剂

这 108 种试剂用在为每一种类保护官能团所设置的反应活性表中。下面几页中描述了这些试剂和它们的某些特征。

试剂

A. 水溶性的

1. pH <1,100℃	氢溴酸回流
2. pH <1	1*N* HCl
3. pH 1	0.1*N* HCl
4. pH 2 ~4	0.01*N* HCl;1 ~0.01*N* HOAc
5. pH 4 ~6	0.1*N* H_3BO_3;磷酸盐缓冲溶液; HOAc – NaOAc
6. pH 6 ~8.5	H_2O
7. pH 8.5 ~10	0.1*N* HCO_3^-;0.1*N* OAc^-;饱和 $CaCO_3$
8. pH 10 ~12	0.1*N* CO_3^-;1 ~0.01*N* NH_4OH;
9. pH >12	1 ~0.1*N* NaOH
10. pH >12,150℃	

B. 非水溶性碱

11. NaH	
12. $(C_6H_5)_3CNa$	$pK_a=32$
13. $[C_{10}H_8]^- \cdot Na^+$	$pK_a \cong 37$
14. $CH_3SOCH_2^-Na^+$	$pK_a=35$
15. t-C_4H_9OK	$pK_a=19$
16. $LiN(i\text{-}C_3H_7)_2$	(LDA) $pK_a=36$
17. 吡啶;Et_3N	$pK_a=5;10$
18. $NaNH_2$;NaNHR	$pK_a=36$

C. 非水溶性亲核试剂

19. $NaOCH_3/CH_3OH$,25℃	$pK_a=16$
20. 烯醇负离子	$pK_a=20$
21. NH_3;RNH_2;RNHOH	$pK_a=10$
22. RS^-;N_3^-;SCN^-	
23. OAc^-;X^-	$pK_a=4.5$

24. NaCN, pH 12
25. HCN, cat. CN^-, pH 6　　$pK_a = 9$，用于氰醇的形成

D. 金属有机试剂

26. RLi
27. RMgX
28. 有机锌试剂　　Reformatsky 反应。类似：R_2Cu, R_2Cd
29. 有机铜试剂　　R_2CuLi
30. Wittig 试剂；叶立德　　包括硫叶立德

E. 催化还原

31. H_2, Raney Ni
32. H_2, Pt, pH 2 ~ 4
33. H_2, Pd/C
34. H_2, Lindlar
35. H_2, Rh/C 或　　避免苄醚氢解
    H_2, Rh/Al_2O_3　　苄基醚

F. 酸性还原

36. Zn/HCl
37. Zn/HOAc; $SnCl_2$/HCl
38. Cr(Ⅱ), pH 5

G. 碱性和中性还原

39. Na/NH_3
40. Al(Hg)
41. $SnCl_2$/Py
42. H_2S 或 HSO_3^-

H. 氢负离子还原

43. $LiAlH_4$
44. Li-*s*-Bu_3BH, −50℃　　三仲丁基硼氢化锂
45. $[(CH_3)_2CHC(CH_3)_2]_2BH$　　二(1,1,2-三甲基丙基)硼烷
46. B_2H_6, 0℃
47. $NaBH_4$
48. $Zn(BH_4)_2$　　中性还原
49. $NaBH_3CN$, pH 4 ~ 6
50. $(i\text{-}C_4H_9)_2AlH$, −60℃　　Dibal
51. $Li(Ot\text{-}C_4H_9)_3AlH$, 0℃

I. 路易斯酸

52. $AlCl_3$,80℃
53. $AlCl_3$,25℃
54. $SnCl_4$,25℃,$BF_3 \cdot Et_2O$
55. $LiClO_4$;$MgBr_2$ 用于环氧重排
56. TsOH,80℃ 催化量
57. TsOH,0℃ 催化量

J. 软酸

58. Hg(Ⅱ)
59. Ag(Ⅰ)
60. Cu(Ⅱ)Py 例如,用于 Glaser 偶联

K. 自由基加成

61. HBr/引发剂 酸性 HX 加成,酸度约等于 TsOH,0℃
62. HX/引发剂 中性 HX 加成;X = P、S、Se、Si
63. NBS/CCl_4,光照或加热 烯丙基溴化
64. $CHBr_3$;$BrCCl_3$;CCl_4/引发剂 碳-卤加成

L. 氧化试剂

65. OsO_4
66. $KMnO_4$,0℃,pH 7
67. O_3, −50℃
68. RCO_3H,0℃ 烯烃环氧化;H_2O/H^+的原型试剂
69. RCO_3H,50℃ 有位阻酮的 Baeyer – Villiger 氧化
70. CrO_3/Py Collins 氧化
71. CrO_3,pH 1 Jones 氧化
72. H_2O_2/OH^-,pH10 ~ 12
73. 醌 脱氢反应
74. $^1O_2$ 单线态氧
75. CH_3SOCH_3,100℃ DMSO;可加入 HCO_3^- 维持中性
76. NaOCl,pH 10
77. 水溶液,NBS 非自由基条件
78. I_2
79. C_6H_5SCl;C_6H_5SeX
80. Cl_2;Br_2
81. MnO_2/CH_2Cl_2
82. $NaIO_4$,pH 5 ~ 8
83. SeO_2,pH 2 ~ 4
84. SeO_2/Py 乙醇/cat. Py

85. $K_3Fe(CN)_6$, pH 7 ~ 10　　苯酚偶联
86. Pb(Ⅳ), 25℃　　乙二醇和 α-羟基酸断裂。
87. Pb(Ⅳ), 80℃　　氧化脱羰
88. $Tl(NO_3)_3$, pH 2　　烯烃氧化重排

M. 热反应

89. 150℃　　一些 Cope 重排和 Cope 消除
90. 250℃　　Claisen 或 Cope 重排
91. 350℃　　酯裂解;Conia 烯反应

N. 类卡宾

92. $:CCl_2$
93. $N_2CHCO_2C_2H_5/Cu$, 80℃
94. $CH_2I_2/Zn-Cu$　　Simmons-Smith 加成

O. 其它

95. n-Bu_3SnH/引发剂
96. $Ni(CO)_4$
97. CH_2N_2
98. $SOCl_2$
99. Ac_2O, 25℃　　乙酰化
100. Ac_2O, 80℃　　脱水
101. DCC　　二环已基碳酰二亚胺 $C_6H_{11}N=C=NC_6H_{11}$
102. CH_3I
103. $(CH_3)_3O^+BF_4^-$　　或 CH_3OSO_2F, 即摩术甲基, 剧毒
104. 1. i-Pr_2NLi; 2. MeI　　C-烷基化
105. 1. K_2CO_3; 2. MeI　　O-烷基化

P. 亲电试剂

106. RCHO
107. RCOCl
108. C^+离子/烯烃　　用于正离子-烯烃环化

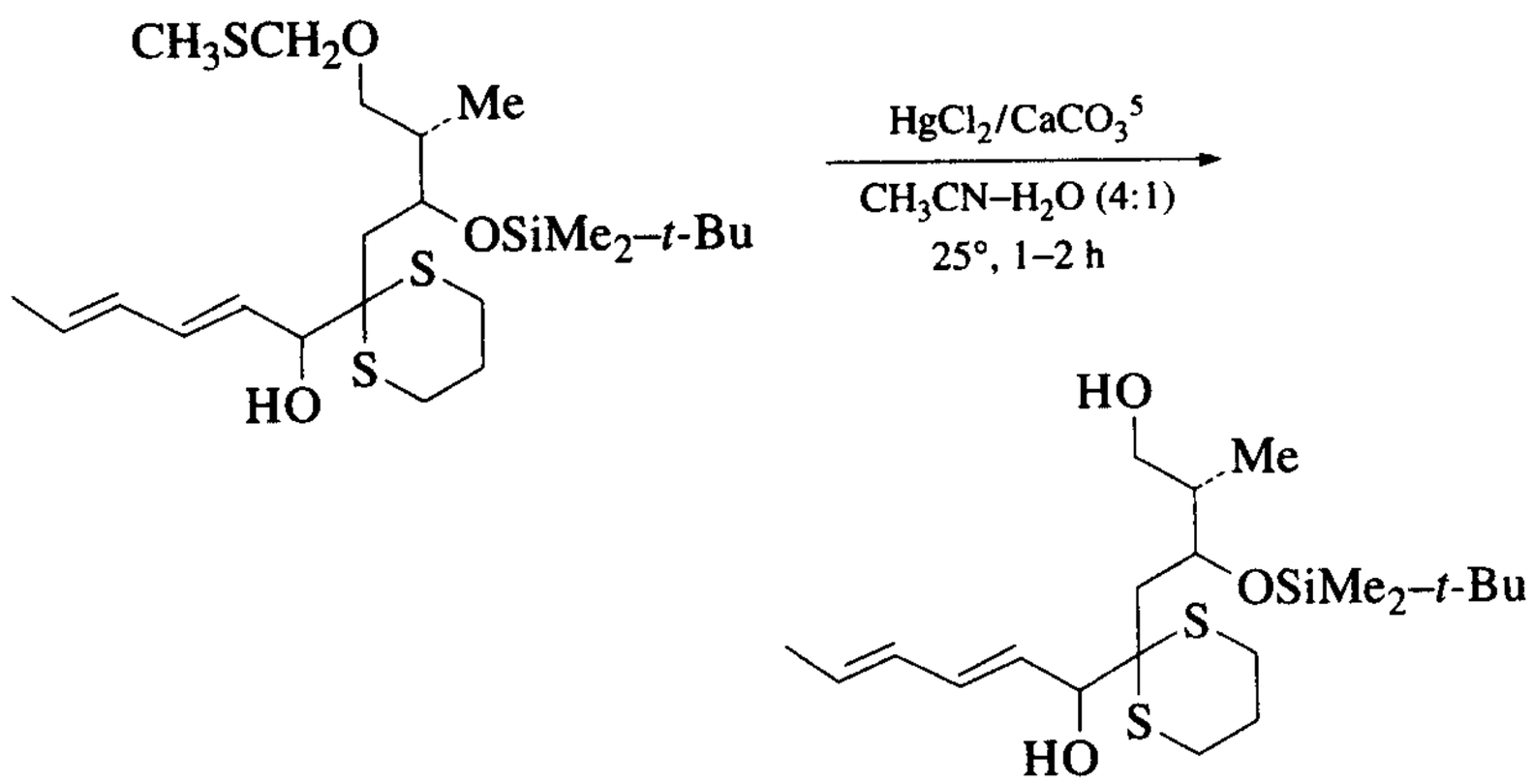
反应活性表：

保护官能团对所给出的反应应是稳定的。下面的表是用来作为相关反应性的指导，因而可有助于选择保护基团。表中反应性是根据某个合成化学家个人和集体的工作而估计出来的。*并非表中所有的反应性都经过实验确证，存在着某种程度上的推测。认识到这一点很重要。* 当考虑应用一个保护基团和 108 种原型试剂的某一个时将注明参考文献，而且反应性用斜体字打印。然而，并未进行彻底的文献检索，因而，当不用斜体字打印时，并不暗指一定不经过实验确证。

表中的反应性分四个层次：

“H”（高的）指在原型试剂条件下，保护基团很容易被除去再生成原先的官能团。

“M”（边缘的）指保护基团的稳定性是不定的，它依赖于反应的其它参数。它可能是稳定的，也可能慢慢断裂，也可能是不稳定的。相对反应速率经常是重要的且还须被实验证实，比如下图所示[5]（其中，在 1,3-丙二硫醇缩醛存在下，单硫缩醛被断裂）。



“L”（低的）指保护官能团在反应条件下是稳定的。

“R”（反应的）指保护的化合物很容易反应，但原先的官能团并没有恢复。保护基团可能改变成一个新的保护基团（式 1）或一个反应中间体（式 2），或者保护基团可能对反应条件不稳定，能进一步反应（式 3）。

(1) $ROCOC_6H_4-p\text{-}NO_2 \xrightarrow{H_2/Pd-C} ROCOC_6H_4-p\text{-}NH_2$

(2) $RCONR'_2 \xrightarrow{Me_3O^+BF_4^-} [RC(OMe)=N^+R'_2BF_4^-]$

(3) $RCH(OR')_2 \xrightarrow{pH<1,100℃} [RCHO] \longrightarrow$聚合产物

表中的反应性仅指保护官能团，而不涉及到与官能团相邻的原子。比如，$RCOOEt \xrightarrow{LDA}$:“L”(低的)，指官能团乙基(Et)的反应性。然而，如果保护官能团是 $R_2CHCOOEt$，这个底物显然将与 LDA 反应。整个底物的反应性必须由化学家评价。

在一些图表完成后，五个试剂[#25：HCN，pH 6；#88；$Tl(NO_3)_3$；103：$Me_3O^+BF_4^-$；#104：LiN-*i*-Pr_2/MeI 和#105：K_2CO_3/MeI]曾被补充。对这五个试剂的反应性并未包括在所有的图表中。

用来指定反应活性表中保护基的号码与第一版正文中使用的相同。

反应活性表中保护基的号码不是连续的，因为并非所有的正文中描述的官能团都包括在表中。通常来说，反应活性表中包括的保护基是被广泛使用的，所以相关的实验信息是可得到的。

反应活性表是与下列化学家合作完成的，我们非常感谢：John O. Albright, Dale L. Boger, Dr. Daniel J. Brunelle, Dr. David A. Clark, Dr. Jagabandhu Das, Herbert Estreicher, Anthony L. Feliu, Dr. Frank W. Hobbs, Jr., Paul B. Hopkins, Dr. Spencer Knapp, Dr. Pierre Lavallée, John Munroe, Jay W. Ponder, Marcus A. Tius, Dr. David R. Williams, and Robert E. Wolf, Jr.。

[1] L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1967, Vol. 1; M. Fieser and L. F. Fieser, Vols. 2–7, 1969–1979; M. Fieser, Vols. 8–17, 1980–1994.

[2] The categories and prototype reagents used in this study are an expansion of an earlier set of 11 categories and 60 prototype reagents,[3] originally compiled for use in LHASA[4] (Logic and Heuristics Applied to Synthetic Analysis), a long-term research program at Harvard University for Computer-Assisted Synthetic Analysis.

[3] E. J. Corey, H. W. Orf, and D. A. Pensak, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 210 (1976).

[4] Selected references include E. J. Corey, *Quart. Rev., Chem. Soc.*, **25**, 455 (1971); H. W. Orf, Ph. D. Thesis, Harvard University, 1976.

[5] E. J. Corey and M.G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, 2643 (1975).

反应活性表 1. 羟基的保护:醚

1. 甲醚
2. 甲氧基甲醚(MOM)
3. 甲硫基甲醚(MTM)
6. 2-甲氧基乙氧基甲醚(MEM)
8. 二(2-氯乙氧基)甲醚
9. 四氢吡喃乙基醚(THP)
11. 四氢吡喃基硫醚
12. 4-甲氧基四氢吡喃基醚
13. 4-甲氧基四氢吡喃基硫醚
15. 四氢呋喃基醚
16. 四氢呋喃基硫醚
17. 1-乙氧基乙基醚
18. 1-甲基-1-甲氧基乙基醚
21. 2-苯硒基乙基醚
22. 叔丁基醚
23. 烯丙醚
26. 苄醚
28. 邻硝基苄醚
35. 三苯基甲醚
36. 2-萘基二苯基甲醚
37. 对甲氧基苯基二苯基甲醚
41. 9-(9-苯基-10-羰)蒽醚(Trytilone)
43. 三甲基硅醚(TMS)
45. 异丙基二甲基硅醚
46. 叔丁基二甲基硅醚(TBDMS)
48. 叔丁基二苯基硅醚
51. 三苯基硅醚
53. 三异丙基硅醚

反应活性表 1. 羟基的保护：醚

	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^{-}Na^{+}$	$MeSOCH_2^{-}Na^{+}$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^{-}; N_3^{-}; SCN^{-}	OAc^{-}; X^{-}	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
PG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
				A.										B.					C.							D.					E.					F.		
1	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
2	H	H	H	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	R	R	M
3	H	H	M	L	L	L	L	L	L	M	L	M	R	M	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L
6	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	M	R	L	R	R	R	M	R	L	R	R	R	L	L	H	H	M
8	H	H	H	H	M	L	L	L	M	H	L	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	R	L	R		R	R	M	R	L	L	H	L	L	M	L	L	M
9	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	M
11	H	H	H	H	L	L	L	L	L	M	L	M	R	R	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
12	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	M
13	H	H	H	H	M	L	L	L	L	M	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		M	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
15	H	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	H
16	H	H	H	M	L	L	L	L	L	M	L	M	R	R	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
17	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	L
18	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	M
21	H	H	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	M	R	L	R	M	L	L	R	L	L		R	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
22	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
23	H	H	L	L	L	L	L	L	M	R	L	L	L	L	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	L	L	L
26	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	L	L	L
28	H	H	L	L	L	L	L	L	L	H	R	M	R	R	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M	R	R	R	L	H	H	H	L	R	R	R	R
35	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
36	H	H	H	H	L	L	L	L	L	M	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
37	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	M
41	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	R	L	L	L		R	R	R	L	R	R	R	R	L	R	R	R	R
43	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	L	L	L	H	H	L	H	H	L	H	H	H	H	L	L	L	L	H	H	L	L	H	H	H
45	H	H	H	H	M	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	H	M	H	M	L	L	H	H	M
46	H	H	H	H	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	L	L
48	H	M	M	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L
51	H	H	H	H	L	L	L	L	H	H	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	L
53	H	H	H	H	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	L

反应活性表 1. 羟基的保护：醚（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2/Py$	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$,pH 7,0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.											
1	*L*	L	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	L	H	H	H	L	*L*	L	L	*L*	L	H	*L*	R	L	L	*L*	R	*L*	M	*L*	*L*	L	L	L	L	R
2	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	H	H	*H*	L	H	L	*L*	L	L	H	*L*	R	L	L	*L*	R	*L*	M	*L*	*L*	L	L	R	R	R
3	*R*	L	*M*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	H	H	*M*	M	M	L	H	*H*	L	M	*L*	M	M	L	R	R	R	R	L	H	L	R	M	R	R
6	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	*H*	*H*	H	*L*	L	L	L	H	*L*	R	L	*L*	L	R	L	L	*L*	M	L	L	L	L	M
8	R	M	M	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	H	H	H	L	H	M	L	R	L	H	*L*	R	R	L	L	R	L	M	L	H	L	L	L	L	M
9	*L*	*L*	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	H	H	H	*M*	*H*	*L*	*L*	*L*	*L*	H	*L*	M	L	*L*	L	*H*	*L*	*H*	*L*	H	*L*	L	L	L	L	L
11	R	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	M	L	H	L	H	*H*	L	M	*L*	M	L	L	R	R	R	R	L	H	L	L	R	M	R	R
12	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	H	L	H	L	L	L	L	H	*L*	M	L	L	R	R	L	*H*	L	H	L	L	L	L	R	R
13	R	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	H	L	H	L	L	L	L	H	*L*	M	L	L	R	R	*R*	R	L	H	L	L	R	M	R	R
15	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	H	L	L	H	H	H	*M*	H	L	L	L	L	H	*L*	M	L	L	L	*R*	L	H	*L*	H	L	L	L	L	L	R
16	R	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	M	L	H	L	H	*H*	L	M	*L*	M	L	L	R	R	R	R	L	H	L	L	R	M	R	R
17	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	H	H	H	L	H	L	L	L	L	M	*L*	R	L	L	*L*	R	*L*	H	*L*	H	L	L	L	L	L	M
18	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	*H*	M	H	M	L	L	L	H	L	M	L	L	L	L	H	R	L	R	L	L	L	L	L	M
21	*R*	*M*	L	L	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	H	M	M	L	*M*	L	L	L	L	R	*L*	*R*	L	R	R	*R*	*R*	R	R	R	L	*R*	M	R	R
22	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	H	*L*	L	L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L
23	H	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	R	L	H	H	H	L	L	L	R	L	L	R	*R*	*R*	R	R	R	R	R	R	L	M	L	L	R	L	L	R
26	*H*	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	*L*	L	H	H	*H*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	R	*L*	R	L	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L
28	R	R	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	*L*	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
35	*H*	*M*	*H*	L	*L*	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	*H*	*L*	H	*H*	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	*L*	*H*	*L*	H	*L*	L	L	L	L	L
36	H	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	H	L	H	H	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	*H*	L	H	L	L	L	L	L	L
37	H	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	H	L	H	H	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	*M*	*H*	L	H	L	L	L	L	L	L
41	R	R	L	R	R	R	R	L	R	R	L	R	M	H	H	H	*M*	H	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L
43	H	L	*M*	H	*H*	H	*L*	H	*H*	H	H	H	H	H	M	M	L	H	L	L	L	L	H	*M*	*R*	*M*	L	H	*L*	*L*	H	*L*	H	H	L	L	H	H	H
45	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	L	L	L	H	M	L	L	L	H	*L*	M	*L*	L	L	L	L	H	L	*H*	L	L	L	L	L	L
46	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	H	M	*M*	L	H	*L*	*L*	*L*	L	H	*L*	M	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	L	L	L
48	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	M	*L*	L	L	L	L	L	L	M	L	L	*L*	L	L
51	R	*R*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	L	L	L	L	R	*L*	R	*L*	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
53	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	M	L	H	L	L	L	L	H	*L*	M	*L*	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L

反应活性表 1. 羟基的保护：醚（续）

	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
PG	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
						L.							M.			N.							O.							P.	
1	*L*	*L*	M	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	L	L	*L*	*L*
2	*L*	L	R	L	*L*	H	L	L	L	H	H	L	L	R	*L*	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L	M	L	L	L	*L*	H
3	L	L	R	L	R	H	M	L	R	R	*R*	L	*M*	R	*M*	R	L	M	L	*L*	L	*L*	*L*	L	*R*	R	M	R	L	L	M
6	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	M	*L*	L	R	*L*	*L*	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	*L*	M	L	L	L	L	H
8	L	L	M	L	L	H	L	L	M	H		L	L	R	L	M	R	R	L	L	L	L	M	L	L	M					
9	*L*	*L*	M	*L*	*L*	H	*L*	L	M	H	H	*L*	M	*H*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	M	*L*	*L*	*L*	*L*	R
11	L	L	R	L	R	H	M	M	H	H		M	M	*H*	*M*	*M*	L	M	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R			
12	*L*	L	R	L	L	H	L	L	H	H		L	M	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	M	*L*	L	M					
13	L	L	R	L	R	H	M	M	R	H		L	M	*H*	*M*	*M*	L	M	L	L	L	L	M	L	R	R	R	R			
15	L	L	R	L	M	H	L	L	H	H		L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	M					
16	L	L	R	L	R	H	M	M	H	H		*R*	R	R	*M*	*M*	L	M	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R			
17	L	L	M	L	*L*	H	L	L	M	H		L	L	R	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M					
18	L	L	M	L	M	H	L	L	M	H		L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	M					
21	R	L	R	*R*	*R*	R	*R*	L	*R*	*R*		R	R	R	M	M	*M*	*M*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	R	R					
22	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	L	L	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H
23	M	R	R	L	L	R	R	L	L	R	R	L	R	R	R	R	R	M	M	L	L	L	*L*	L	L	M	L	L	L	L	H
26	*L*	*L*	M	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	M	R	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	M	L	L	L	L	*L*
28	L	L	*M*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	M	L	L	L	L
35	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H		*L*	M	R	L	L	L	*L*	L	L	L	L	*M*	L	*L*	L				*L*	
36	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H		L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L					
37	L	L	L	L	M	H	L	L	M	H		L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*M*	*L*	L	L					
41	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	R	R	L	L	L	M	L	L	L	L	*M*	L	L	L	*L*				
43	*L*	*L*	L	L	H	H	L	*H*	*H*	H	*H*	*L*	*L*	R	L	L	*L*	*L*	L	L	L	*M*	*H*	L	L	H	M	L	*L*	*L*	L
45	L	L	L	L	M	H	L	L	H	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*H*	L	L	M					
46	*L*	*L*	L	*L*	L	H	L	L	M	*L*	M	*L*	*L*	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	M	L	L	*L*	*L*	*L*
48	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L				*L*	
51	L	L	M	L	L	H	L	L	M	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	L					
53	L	L	L	L	L	H	L	L	M	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	M					

反应活性表 2. 羟基的保护:酯

1. 甲酸酯
3. 乙酸酯
6. 三氯乙酯
10. 酚氧基乙酯
19. 异丁酸酯
22. 新戊酸酯
23. 金刚烷酸酯
27. 苯甲酸酯
31. 2,4,6-三甲基苯甲酸酯
34. 甲基碳酸酯
36. 2,2,2-三氯乙基碳酸酯
39. 烯丙基碳酸酯
41. 对硝基苯基碳酸酯
42. 苄基碳酸酯
46. 对硝基苄基碳酸酯
47. *p*-苄硫基碳酸酯
48. *N*-苯基氨基甲酸酯
51. 硝酸酯
53. 2,4-二硝基苯基亚磺酸酯

(参见活性表,713-715 页)

反应活性表 2. 羟基的保护：酯

	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^-Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
PG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
				A.										B.					C.							D.					E.					F.		
1	H	H	H	M	L	L	*H*	*H*	*H*	H	H	L	*H*	*H*	*H*	H	*L*	*H*	*H*	*H*	H	H	*L*	M		H	H	M	M	H	M	M	M	L	*L*	M	M	L
3	H	M	L	*L*	L	L	M	*H*	*H*	H	R	H	*H*	*H*	*H*	L	L	*R*	*H*	*R*	M	L	*L*	*H*	L	H	H	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*
6	H	M	L	L	L	L	*H*	*H*	H	H	L	H	*H*	*H*	*H*	L	*L*	*R*	*H*	*R*	H	H	L	*R*		H	H	H	H	*L*	R	R	R	L	*R*	R	R	H
10	H	M	L	L	L	L	M	*H*	H	H	M	M	*H*	*H*	*H*	H	*L*	*R*	*H*	*R*	M	H	L	*L*		H	H	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L	L
19	H	M	L	L	L	L	*L*	M	*H*	H	H	H	*H*	*H*	*L*	M	*L*	*H*	*M*	*M*	M	L	L	*L*		H	H	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L	L
22	H	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	*H*	*M*	*H*	L	*L*	*M*	*M*	*M*	*H*	L	L	*L*	L	*H*	M	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L
23	H	H	L	L	L	L	L	*L*	M	H	L	L	*H*	*M*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	L	*L*		L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L
27	H	M	L	*L*	L	L	L	M	*H*	H	L	*L*	*H*	*H*	*L*	*L*	*L*	*H*	*M*	*M*	M	*L*	*L*	*L*	L	H	H	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L	L
31	H	M	L	L	L	L	L	L	L	H	*L*	L	*H*	*L*	*H*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	L	*L*		L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L
34	H	M	L	L	L	L	L	*H*	H	H	L	L	*H*	*H*	*M*	L	*L*	*H*	*M*	*M*	M	L	*L*	*L*	M	R	R	L	H	M	R	*L*	*L*	L	R	*L*	R	H
36	H	*M*	*L*	L	L	L	M	H	H	H	L	H	*H*	*H*	*H*	H	*L*	*H*	*R*	*R*	M	H	*L*	*R*		R	R	L	H	M	R	*L*	*L*	L	R	H	*H*	H
39	H	M	L	L	L	L	L	H	H	H	L	H	*H*	*H*	*M*	H	*L*	*R*	*M*	*M*	M	L	L	*L*		R	R	L	H	L	R	R	R	L	*R*	L	L	L
41	H	M	L	L	L	L	H	H	H	H	L	L	*H*	*H*	*R*	L	*L*	*H*	*R*	*R*	M	L	L	*M*		R	R	M	M	M	R	R	R	L	*R*	R	R	R
42	H	M	L	L	L	L	L	H	H	H	L	H	*H*	*H*	*M*	H	*L*	*H*	*M*	*M*	M	L	L	*L*	M	R	R	L	L	*M*	H	H	*H*	L	*M*	L	L	L
46	H	M	L	*L*	L	L	L	H	H	H	L	H	*H*	*H*	*R*	H	*L*	*H*	*R*	*R*	M	L	*L*	*L*		R	R	L	L	L	H	H	*H*	L	*R*	R	R	*R*
47	H	*L*	L	L	L	L	L	H	H	H	L	H	*H*	*H*	*R*	H	*L*	*H*	*R*	*R*	M	L	L	*L*		R	R	M	M	H	*R*	R	R	L	*H*	L	L	L
48	H	L	*L*	L	L	L	L	L	M	H	R	H	*H*	*H*	*R*	R	*L*	*H*	*M*	*L*	M	L	L	*L*		R	R	L	L	*L*	L	L	L	L	*H*	L	L	L
51	H	H	M	*L*	L	L	L	L	H	H	L	L	*H*	*H*	*H*	M	*L*	*H*	*H*	*H*	*H*	M	L	*L*		H	H	M	M	H	*H*	H	*H*	L	*H*	H	*H*	H
53	H	M	M	*L*	L	L	L	H	*H*	H	L	L	*H*	*H*	*H*	H	*L*	*H*	*H*	*H*	H	*H*	H	*H*		M	M	*H*	*H*	*H*	*H*	H	H	L	*H*	H	H	H

反应活性表 2. 羟基的保护：酯（续）

PG	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2/Py$	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	H	L	L	*L*	H	*H*	*M*	M	M	*M*	M	H	M	H	H	L	L	H	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	M	H	L
3	H	L	L	*L*	*H*	*M*	*L*	L	*L*	*L*	L	*H*	*L*	L	*L*	*L*	L	M	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	L	L
6	H	H	L	*L*	H	*H*	*L*	L	L	*M*	L	*H*	L	R	R	L	L	M	L	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	*L*	L	H	H	L
10	H	H	L	*L*	H	*M*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	R	R	L	L	M	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	M	L
19	H	H	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
22	*H*	L	L	*L*	H	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
23	H	L	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
27	*H*	L	L	*L*	*H*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	H	L	L	L	*L*	L	M	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	*L*	L	L	L
31	H	L	L	*L*	*H*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	*R*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L
34	H	L	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	H	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L
36	H	R	L	*L*	H	*M*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	R	R	*L*	L	M	L	L	R	L	M	L	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	H	*L*	L	*M*	M	L
39	H	L	L	*L*	H	*L*	*H*	R	L	*L*	L	H	L	R	R	H	L	M	L	M	L	L	R	R	R	R	H	H	H	H	H	L	L	R	*L*	R	L	H	R
41	H	H	L	*L*	H	*M*	*L*	L	L	*M*	L	H	R	R	M	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	*M*	H	L
42	H	L	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L
46	H	*R*	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	R	M	L	L	M	L	L	L	L	L	L	*R*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L
47	H	L	L	*L*	H	*H*	*L*	L	M	*M*	L	H	M	R	M	L	L	M	L	R	M	L	L	L	L	L	L	R	R	M	R	L	R	H	*L*	L	L	H	*R*
48	H	L	L	*L*	*H*	*L*	*M*	H	L	*L*	L	H	L	R	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
51	*H*	H	H	*M*	*H*	*H*	*H*	H	R	H	H	H	H	*R*	*R*	*R*	L	M	L	L	L	L	H	H	H	H	L	L	L	*L*	L	L	M	L	L	L	L	L	L
53	H	*H*	H	H	H	*H*	*H*	H	H	*H*	H	H	H	H	H	H	L	M	L	M	M	L	R	R	R	R	L	R	R	R	R	L	R	H	L	M	H	H	H

反应活性表 2. 羟基的保护：酯（续）

	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
PG	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
						L.							M.			N.							O.							P.	
1	L	L	L	L	L	M	*M*	M	L	L		L	M	H	L	L	L	L	L	L	M	*L*	L	L	L						
3	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	M	*H*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	R	M	L	L	L
6	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L		M	H	H	L	L	R	*R*	*M*	*L*	L	L	L	L	L						
10	L	L	R	L	L	L	M	L	L	L		L	L	H	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L						
19	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L						
22	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
23	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	H	R	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L						
27	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	M	H	L	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L
31	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	*L*		L	M	H	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L						
34	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	M	*H*	H	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	R	L	M	L	L	L
36	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	M	H	H	L	L	H	*R*	*M*	*L*	L	L	L	L	L	R	R	H	L	L	L
39	*M*	R	R	L	L	H	*H*	L	L	R		M	H	H	R	R	R	*H*	*H*	L	L	L	L	L	L						
41	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	L		M	H	H	L	L	L	*R*	L	L	L	L	L	L	L						
42	L	L	L	L	L	*M*	*M*	L	L	L	*L*	M	H	H	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	R	M	M	L	L	L
46	L	L	L	L	L	H	*H*	L	L	L		M	H	H	L	L	L	*H*	L	L	*L*	L	L	L	L						
47	M	L	H	L	L	L	L	L	L	R		M	H	H	L	L	L	*R*	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L						
48	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		M	M	H	L	L	L	L	L	L	L	*R*	L	L	*L*		*R*	*L*			
51	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		H	H	H	L	L	L	H	L	L	H	*L*	L	*L*	L						
53	M	L	R	L	*M*	*M*	*M*	L	R	R		H	H	H	L	L	M	H	*M*	L	M	*L*	L	*L*	H						

反应活性表3. 1,2-二醇和1,3-二醇的保护

1. 甲缩醛衍生物
2. 乙缩醛
6. 缩丙酮衍生物
11. 缩苯甲醛
13. 缩对甲氧基苯甲醛
18. 甲氧基甲缩醛
20. 原碳酸二甲酯衍生物
28. 环状碳酸酯
29. 环状硼酸酯

（参见活性表,717 ~719 页）

反应活性表 3. 1,2- 二醇 和 1,3- 二醇的保护

PG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^{\cdot-}Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
	A.										B.								C.							D.					E.					F.		
1	H	H	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
2	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*		L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	H	M	L
6	H	H	*H*	M	L	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	M	*L*	L	L	H	M	*L*
11	H	H	H	*H*	L	L	L	L	*L*	M	*L*	L	R	L	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L		L	L	L	*L*	L	H	H	*H*	L	L	H	H	L
12	H	H	H	H	M	L	L	L	L	M	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	M
18	H	H	H	*H*	*H*	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		M	H	H	L	L	L	H	L	L	L	H	H	H
20	H	H	H	H	H	L	L	L	L	*M*	L	L	L	*M*	*L*	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L		*M*	*H*	H	L	*L*	L	H	L	L	L	H	H	H
28	H	*L*	*L*	L	L	L	L	*H*	*H*	H	L	L	*H*	*H*	*L*	L	*L*	*H*	*M*	*M*	M	M	M	*L*	L	H	H	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L
29	H	H	H	H	H	*H*	H	H	H	H	L	L	*H*	*H*	*H*	L	*L*	*H*	*H*	*H*	*L*	*L*	*L*	*H*	M	H	H	H	H	H	L	H	L	L	*L*	H	H	M

反应活性表 3. 1,2- 二醇 和 1,3- 二醇的保护（续）

PG	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2/Py$	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	H	H	*H*	L	M	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*
2	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	H	H	H	L	M	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	R	L	*M*	L	H	L	L	L	L	L	*L*
6	*L*	*L*	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	L	H	H	H	L	M	L	*L*	*L*	L	M	L	*L*	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	H	*L*	*L*	L	*L*	L	*L*
11	*H*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	H	H	*H*	L	H	*L*	*L*	L	L	H	L	*R*	L	L	L	*R*	L	H	*L*	H	L	L	L	*L*.	L	*L*
12	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	H	H	H	L	M	L	L	L	L	H	L	R	L	L	L	R	M	H	L	H	L	L	L	L	L	*M*
18	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	*M*	L	*L*	H	H	H	M	*R*	H	L	L	L	H	L	H	L	L	M	L	H	H	L	H	L	L	L	L	L	*M*
20	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	*M*	L	*L*	H	H	H	M	R	H	L	L	L	H	L	L	L	L	M	L	H	H	L	H	L	L	L	L	L	*M*
28	H	L	L	*L*	H	*L*	*L*	L	L	*L*	L	H	L	H	H	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	H	L	L	L	M	L
29	H	M	L	*L*	H	*H*	*H*	H	H	*H*	H	H	H	H	H	*L*	L	*L*	L	H	H	L	L	L	L	L	L	H	L	*H*	*H*	L	H	H	L	L	*L*	H	H

反应活性表 3. 1,2-二醇和1,3-二醇的保护（续）

PG	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
						L.							M.			N.							O.							P.	
1	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	L	L	*M*	L	L	M	L	L	L	L	H
2	L	L	L	L	*L*	M	L	L	L	M		L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*M*	L	L	M					
6	*L*	L	*L*	*L*	*L*	M	L	L	*L*	*M*	H	*L*	*L*	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*M*	*L*	*L*	M	L	L	*L*	*L*	*H*
11	L	L	R	L	*L*	H	L	L	L	M		L	M	H	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	*M*	L	*L*	M				*L*	
12	L	L	R	L	L	H	L	L	L	M		L	M	H	*L*	*M*	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	R					
18	L	L	L	L	M	H	L	L	*L*	*H*		L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	M	*R*	L	L	R					
20	L	L	L	L	M	R	L	L	*L*	*H*		M	H	H	L	L	L	L	L	L	L	M	*R*	L	L	R					
28	L	L	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	H	L	L	L
29	L	L	*L*	*L*	*H*	H	L	H	H	H	H	L	H	H	L	L	L	M	*L*	*L*	M	M	H	L	L	R	L	H	L	M	H

反应活性表 4. 苯酚和邻苯二酚的保护

酚

1. 甲醚
2. 甲氧基甲醚
3. 2-甲氧基乙氧基甲醚
4. 甲硫基甲醚
6. 苯乙酰基醚
7. 烯丙基醚
8. 环己基醚
9. 叔丁基醚
10. 苄醚
11. 邻硝基苄醚
12. 9-蒽基甲醚
13. 4-吡啶甲基醚
15. 叔丁基二甲基硅醚
16. 苄基乙酸酯
17. 苄基新戊酸酯
18. 苄基苯甲酸酯
19. 苄基 9-芴基羧酸酯
20. 芳基甲基碳酸酯
21. 芳基 2,2,2-三氯乙基碳酸酯
22. 芳基乙烯基碳酸酯
23. 芳基苄基碳酸酯
25. 芳基甲基碳酸酯

邻苯二酚

27. 甲缩醛衍生物
28. 缩丙酮衍生物
30. 二苯基甲缩醛衍生物
31. 环状硼酸酯
32. 环状碳酸酯

（参见活性表,721 ~723 页）

反应活性表 4. 苯酚和邻苯二酚的保护

	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^-Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
PG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
				A.										B.						C.						D.					E.					F.		
1	H	M	*L*	L	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*H*	*L*	*H*	L	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	L
2	H	H	*H*	*M*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	M	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	L	M	*L*	L	L	H	M	L
3	H	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L
4	H	H	M	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L	M	L	L	L	M	*L*	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
6	H	L	*L*	L	L	L	L	L	*L*	H	R	R	R	R	M	R	L	R	R	R	L	M	L	M	L	R	R	M	M	R	M	R	R	L	L	H	*H*	H
7	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	L	R	L	L	L	R	L	L	M	L	M	L	R	M	L	M	L	R	R	R	L	R	M	L	L
8	H	*H*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L
9	H	*H*	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L
10	H	*H*	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	*L*	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	*L*	L	L	H	H	*H*	L	H	*L*	L	L
11	H	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	R	L	R	R	R	L	R	L	R	L	L	*L*	M	L	L	L	R	R	M	R	L	H	H	H	L	H	R	R	R
12	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*H*	L	M	L	R	M	L	L	L	H	H	H	L	H	L	L	L
13	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	R	M	L	L	L	H	H	H	L	H	M	L	L
15	H	H	H	H	M	L	L	L	M	H	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	M	M
16	H	H	H	M	L	L	*H*	H	*H*	H	R	R	R	H	R	R	L	H	H	H	*H*	M	L	H	L	R	R	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L
17	H	M	L	L	L	L	L	L	*M*	H	L	L	R	M	L	L	L	M	M	M	L	M	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
18	H	H	*H*	L	L	L	L	M	*H*	H	L	L	R	H	L	L	L	H	M	M	M	M	L	H	L	R	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L
19	H	M	L	L	L	L	L	M	H	H	R	R	R	R	R	R	L	H	M	M	M	M	L	H	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
20	H	H	*H*	*H*	L	L	L	M	*H*	H	L	L	R	H	M	L	L	H	M	R	M	H	L	H	M	H	H	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	M
21	H	*M*	*L*	L	L	L	M	H	H	H	R	R	R	R	R	R	L	H	R	R	M	M	L	H	L	H	H	M	R	M	R	*L*	*L*	L	R	H	*H*	H
22	*H*	*M*	*L*	L	L	L	L	*H*	H	H	L	L	R	H	L	L	L	H	M	R	M	M	L	H	L	H	H	L	L	L	R	R	R	L	R	H	L	L
23	H	H	M	L	L	L	L	M	H	H	L	L	R	H	M	L	L	H	M	M	M	M	L	H	L	H	H	L	L	L	H	H	*H*	L	L	M	L	L
25	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	*H*	H	R	R	R	H	L	R	L	R	M	M	M	L	L	M	*L*	*H*	*M*	L	R	*M*	R	L	*L*	L	L	L	*L*	L
27	H	M	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	M	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L
28	H	H	*H*	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	M	*L*	L	L	H	M	L
30	H	H	H	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	H	H	*H*	L	L	H	M	M
31	H	H	*H*	L	L	L	L	L	H	H	R	R	H	H	R	R	L	R	H	H	H	H	L	H	M	H	H	H	H	H	L	H	L	L	L	H	H	M
32	H	H	H	L	L	L	M	*H*	H	H	L	L	R	H	L	L	L	H	M	M	M	L	L	H	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L

反应活性表 4. 苯酚和邻苯二酚的保护（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-n-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
2	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	M	H	L	L	L	L	H	L	R	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L
3	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	H	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L
4	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	H	H	M	L	M	L	H	M	L	H	L	R	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	R	L	R	R
6	R	R	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	H	H	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L
7	R	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	L	L	L	R	L	L	R
8	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
9	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	H	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L
10	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L
11	R	R	L	L	R	R	L	L	L	L	L	R	L	H	M	L	L	L	L	L	L	L	M	M	M	M	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L
12	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	M	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L
13	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	M	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	R	R	R	L	M	L	L	L	L	L	L
15	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	M	L	H	M	L	L	H	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L
16	R	L	L	L	H	H	L	L	M	L	L	H	M	R	R	M	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	L
17	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
18	R	L	L	L	H	M	L	L	L	L	L	H	M	R	R	M	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	M	L
19	R	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	H	M	H	H	L	L	H	L	L	L	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L
20	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	M	H	M	H	H	L	L	H	M	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	L	M	L
21	R	M	L	L	H	M	L	L	M	L	L	H	M	H	H	L	L	H	L	L	R	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	R	L
22	R	L	L	L	H	L	R	R	L	L	L	H	M	H	H	L	L	H	L	H	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	R	R	L	R	L	R	R
23	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	H	M	H	H	L	L	H	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	M	L	M	M	L	L	L	L	L
25	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
27	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	M	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L
28	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	H	M	L	M	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L
30	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	M	L	M	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L
31	R	M	L	L	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	L	H	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L
32	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	H	M	H	H	L	L	H	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	M	L

反应活性表 4. 苯酚和邻苯二酚的保护（续）

PG	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
						L.							M.			N.								O.						P.	
1	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*
2	L	L	L	L	L	M	L	L	M	R	R	L	M	H	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	L	H
3	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L
4	L	L	R	L	R	M	L	L	R	R	R	L	M	H	M	R	L	M	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	M
6	L	M	M	L	L	R	L	L	M	R	R	L	L	M	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	R	M	L	L	L
7	L	R	R	L	L	H	M	L	L	R	R	M	R	R	R	R	R	M	M	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	R
8	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
9	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H
10	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	L	*L*	L
11	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
12	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
13	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	R	R	L	L	L	L	L
15	L	L	L	L	L	M	L	L	M	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L
16	L	L	L	L	L	M	L	R	L	*L*	M	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	H	L	L	L
17	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
18	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L
19	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	M	L	L	L
20	L	L	L	L	L	H	L	L	L	M	R	L	M	H	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	*L*	R	L	M	L	L	M
21	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	M	H	L	L	R	R	M	L	L	L	L	L	L	M	R	H	L	L	L
22	M	R	R	L	L	L	L	L	M	R	R	L	M	H	R	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	R	L	H	L	L	R
23	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*R*	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	M	L	L	L
25	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	M	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	R	L	L	L	L
27	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	M	*L*	L	L	*L*	L	L	L	*L*	L	*L*
28	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	M	L	*L*	H	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M
30	L	L	L	L	L	R	L	L	L	R	R	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M
31	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	M	H	L	L	L	*L*	L	*L*	R	R	R	L	R	R	R	R	R	R	H
32	L	L	L	L	L	*L*	L	M	L	L	M	L	L	M	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L

反应活性表 5. 羰基的保护

1. 二甲基缩醛和缩酮
3. 二(2,2,2-三氯乙基)缩醛
5. 1,3-二氯六环
6. 5-亚甲基-1,3-二氧六环
7. 5,5-二溴-1,3-二氧六环
8. 1,3-二氧戊环
9. 4-溴甲基-1,3-二氧戊环
10. 4-邻硝基苯基-1,3-二氧戊环
11. 二甲基硫缩醛和硫缩酮
19. 1,3-二硫六环
20. 1,3-二硫戊环
24. 1,3-氧硫戊环
26. 氰基三甲硅氧基缩合物
29. *N*,*N*-二甲基腙
30. 2,4-二硝基苯腙
33. *O*-苯硫基甲基肟
34. 取代亚甲基衍生物
43. 双(亚甲二氧基)衍生物

(参见活性表,725 ~727 页)

反应活性表 5. 羰基的保护

	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^{\cdot-}Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
PG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
	A.										B.								C.							D.					E.					F.		
1	H	*H*	*H*	L	*L*	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*		*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	H	H	L
3	H	H	H	L	L	L	L	L	M	R	R	R	H	R	R	R	L	R	R	R	*M*	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R	R	L	*M*	H	R	M
5	H	H	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	H	H	M
6	H	H	H	L	L	L	L	L	L	R	L	*L*	H	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L		*L*	L	L	L	L	R	R	R	*L*	*R*	H	H	M
7	H	H	H	L	L	L	L	M	R	R	R	R	H	R	R	*R*	L	R	R	R	M	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R	R	L	*M*	H	R	M
8	H	H	*H*	M	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*		*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*R*	L	*L*	*L*	H	*L*	L
9	H	H	H	M	L	L	L	L	R	R	R	R	H	R	R	R	L	R	R	R	*L*	R	R	R		*L*	R	R	M	L	R	R	R	L	L	H	H	M
10	H	H	H	M	L	L	L	L	L	H	L	*M*	H	H	L	R	L	*M*	L	M	L	L	L	L		R	R	*M*	R	L	R	R	R	*M*	*R*	H	R	R
11	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L		*L*	L	L	L	L	R	R	R	*H*	*R*	L	L	L
19	R	M	*L*	*L*	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	L	L		*L*	*L*	L	L	*L*	*R*	R	R	*H*	*R*	L	L	L
20	R	*R*	L	L	L	L	L	L	*L*	*H*	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L	*L*	L		*L*	L	L	L	*L*	*R*	R	*L*	*H*	*R*	L	L	L
24	H	H	*H*	*H*	L	L	*L*	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*		L	*L*	L	L	L	*R*	R	R	*H*	*R*	H	M	L
26	H	H	H	*H*	H	*H*	H	*H*	H	H	L	L	R	R	M	*L*	L	R	H	*L*	L	H	*L*	L		M	M	H	L	R	R	R	R	L	R	H	R	R
29	H	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	*M*	L	L	*R*	L	L	L	*L*	*R*	L	L	L		*L*	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	H	M
30	H	*L*	L	L	L	L	L	L	L	*H*	R	R	R	R	R	R	L	R	M	M	L	L	L	L		R	R	R	L	R	R	R	R	L	R	R	*R*	*R*
33	H	H	M	L	L	L	L	L	L	R	L	R	*H*	L	L	M	L	L	*L*	L	L	L	L	L		R	L	L	L	L	R	R	R	L	R	R	R	M
34	R	M	*L*	L	L	L	L	L	H	H	*H*	*H*	R	R	R	R	L	R	H	R	M	L	L	L		R	R	R	R	R	R	R	*L*	L	R	M	M	M
43	*H*	H	M	M	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L		L	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	H	H	L

反应活性表 5. 羰基的保护（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2/Py$	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	*L*	*L*	L	L	*L*	L	L	*M*	*L*	L	L	*L*	L	H	*R*	*H*	L	*H*	*M*	*L*	L	L	H	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*H*	L	L	L	L	L	L
3	R	M	L	L	R	*L*	L	M	*L*	*L*	*L*	L	L	H	H	H	L	H	*M*	L	R	L	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	*H*	L	L
5	L	L	L	L	L	L	L	*M*	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	*L*	L	L	L	H	L	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	M	L	L	L	L	L	L
6	R	L	L	L	*L*	L	R	R	*L*	L	L	L	L	H	H	H	L	H	*M*	R	L	L	H	R	H	R	*R*	R	R	*R*	R	L	H	L	L	M	L	L	R
7	R	H	M	L	R	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	M	M	H	H	H	L	L	*L*	L	R	L	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	H	*L*	L	L	*H*	L	L
8	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	*M*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	H	*H*	H	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	H	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*H*	*L*	L	L	*L*	L	*L*
9	L	H	L	L	M	*L*	L	M	*L*	L	L	L	L	H	H	H	L	L	*L*	L	R	L	H	H	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	R	L	L
10	R	R	L	L	R	R	L	M	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	*L*	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
11	*R*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	H	L	L	L	L	L	*H*	H	H	H	L	L	L	L	R	R	*R*	R	L	M	L	L	R	M	R	R
19	*R*	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	H	L	*L*	L	*L*	*L*	*H*	*H*	H	H	L	L	L	L	R	R	*R*	R	L	M	L	*L*	R	M	R	*R*
20	*R*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	H	L	L	L	*L*	L	*H*	H	H	H	L	L	L	L	R	R	*R*	R	*L*	M	L	L	R	M	R	*R*
24	R	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	H	H	M	L	H	*L*	*H*	H	H	H	L	L	L	L	R	R	R	R	*L*	H	*L*	L	R	M	R	R
26	R	R	M	L	*R*	R	R	*R*	M	M	L	*R*	R	H	H	H	M	H	*H*	L	L	L	R	L	H	L	L	R	H	R	R	L	R	R	L	L	R	R	R
29	L	*L*	R	L	R	L	L	R	*L*	L	R	R	L	*H*	L	L	L	L	L	*L*	L	*R*	R	M	L	*M*	L	*H*	*H*	*H*	*H*	*H*	*H*	H	L	*H*	L	H	*H*
30	R	R	M	L	R	R	L	*L*	*L*	M	R	R	M	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*H*	R	L	L	L	*L*	L	*H*	H	H	L	*L*	L	L	M	L	H	R
33	R	R	M	L	*L*	L	L	R	*L*	L	R	R	M	H	M	L	L	L	L	R	R	M	R	L	R	L	L	R	H	R	R	*L*	R	L	L	R	M	M	R
34	R	R	M	L	*R*	R	R	*R*	M	L	R	*R*	*M*	*M*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	L	M	L	L	M	M	M	M
43	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	M	M	*L*	L	L	L	L	M	L	*L*	L	*L*	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L

反应活性表 5. 羰基的保护（续）

PG	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
	L.											M.			N.			O.											P.		
1	L	*L*	L	*L*	*L*	M	L	L	L	L	*L*	*L*	H	*H*	L	*L*	L	L	L	L	L	*L*	L	L	*L*	M			*L*	*L*	M
3	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L		*L*	M	R	*L*	*M*	H	R	M	L	L	L	L	L	L	M			L	L	M
5	L	L	R	L	L	M	L	L	*L*	L		L	*L*	R	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*			L	*L*	*L*
6	R	R	R	L	*R*	M	R	L	R	R		L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	M			L	L	*R*
7	L	L	R	L	L	M	L	L	L	*L*		L	L	R	*L*	*M*	H	R	M	L	L	L	L	L	L	M			L	L	M
8	*L*	*L*	*R*	L	*L*	H	*L*	*L*	*L*	L		*L*	*L*	R	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*			L	L	*R*
9	L	L	R	L	M	H	L	L	L	*L*		L	L	R	*L*	*L*	H	R	L	L	L	L	L	L	L	M			L	L	M
10	L	L	R	L	M	H	L	L	L	M		L	L	R	*L*	*L*	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M			L	L	M
11	*H*	L	R	M	*R*	M	L	L	R	R		L	*L*	R	M	M	L	M	L	L	L	L	L	L	R	*R*			L	L	M
19	L	*L*	R	M	R	M	L	L	*L*	M		L	L	R	M	M	L	M	L	L	L	*L*	L	L	*H*	*L*			L	*L*	M
20	*H*	*L*	R	M	R	M	L	*L*	R	R		*L*	*L*	R	M	M	L	M	L	*L*	L	L	L	L	*H*	*R*			*L*	*L*	*L*
24	L	L	R	L	R	M	L	L	R	R		*L*	*L*	R	M	M	L	M	L	L	L	L	M	L	*R*	R			L	L	M
26	L	L	R	R	R	R	L	R	R	R		L	M	R	L	R	L	L	L	L	L	*R*	R	L	L	M			L	L	*R*
29	L	L	*H*	*M*	*H*	*L*	*M*	L	*R*	R		L	R	R	R	R	R	L	L	L	L	L	*L*	L	*R*	R			*L*	L	M
30	L	L	*L*	M	H	*L*	*L*	L	R	R		L	M	R	R	R	R	L	L	L	L	*L*	L	L	M	R			L	L	L
33	L	L	R	L	R	M	L	L	R	R		L	R	R	R	R	R	M	L	L	L	L	L	L	R	R			L	L	M
34	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L		L	M	R	R	R	R	R	L	L	L	L	*L*	L	L	M			L	L	*R*
43	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*L*	M		L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	M	L	L	M			L	L	L

反应活性表 6. 羧基的保护

酯

1. 甲酯
2. 甲氧基甲酯
3. 甲硫基甲酯
4. 四氢吡喃基酯
7. 苄氧基甲酯
8. 苯甲酰基甲酯
13. 邻苯二甲酰亚胺甲酯
15. 2,2,2-三氯乙基酯
16. 2-卤代乙酯
21. 2-(对甲苯磺酰基)乙酯
23. 叔丁基酯
27. 肉桂基酯
30. 苄酯
31. 三苯基甲酯
33. 二(邻硝基苯基)甲酯
34. 9-蒽基甲酯
35. 2-(9,10-二羰基)蒽基甲酯
42. 胡椒基酯
45. 三甲硅酯
47. 叔丁基二甲基硅酯
50. 叔丁基硫酯
59. 2-烷基-1,3-噁唑啉

酰氨和酰肼

64. *N*,*N*-二甲酰胺
68. *N*-7-硝基吲哚基酰胺
71. 酰肼
72. *N*-苯基酰肼
73. *N*,*N*′-二异丙基酰肼

(参见活性表,729 ~ 731 页)

反应活性表 6. 羧基的保护

PG	1	2	3	4	7	8	13	15	16	21	23	27	30	31	33	34	35	42	45	47	50	59	64	68	71	72	73
pH<1, 100°	H	H	H	H	H	H	H	R	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
pH<1	H	H	H	M	H	H	H	L	H	H	H	H	M	H	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
pH 1	H	H	M	L	H	L	H	L	M	L	H	H	L	H	L	M	L	H	H	H	M	M	L	L	M	M	L
pH 2-4	M	L	H	H	L	L	L	L	L	L	H	L	L	M	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L
pH 4-6	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L
pH 6-8.5	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L
pH 8.5-10	L	L	L	L	L	L	H	M	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L
pH 10-12	M	L	L	L	L	M	H	H	H	H	L	H	H	H	M	L	M	M	H	H	L	L	L	M	L	L	L
pH>12	H	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	M	N	L	H	M	M	L
pH>12, 150°	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

A.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NaH	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Ph_3CNa	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
$(C_{10}H_8)^{\cdot-}Na^+$	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
$MeSOCH_2^-Na^+$	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
$KO\text{-}\underset{\cdot}{t}\text{-}Bu$	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
$LiN\text{-}\underset{\cdot}{i}\text{-}Pr_2$	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
$Py;\ R_3N$	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
$NaNH_2$	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L

B.

	11	12	13	14	15	16	17	18
NaOMe	L	L	R	R	L	L	L	L
Emolate	R	R	R	R	L	L	L	L
$NH_3;\ RNH_2$	R	R	R	R	L	L	L	L
$RS^-;\ N_3^-;\ SCN^-$	L	L	L	L	L	L	L	L
$OAc^-;\ X^-$	L	L	L	L	L	L	L	L
NaCN, pH 12	L	L	L	L	L	L	L	L
HCN, pH 6								

C.

	19	20	21	22	23	24	25
RLi	R	R	M	H	L	L	
RMgX	R	R	M	M	L	L	
Organozinc	R	R	M	L	L	M	
Organocopper	R	R	M	M	M	H	
Wittig; ylide	R	R	M	L	M	H	

D.

	26	27	28	29	30
Zn/HCl	L	L	L	L	L
$Zn/HOAc$	L	L	L	L	L
$Cr(II)$, pH 5	L	L	L	L	L
$H_2/Raney\ (Ni)$	L	L	L	L	L
H_2/Pt pH 2-4	L	L	L	L	L
H_2/Pd	L	L	L	L	L
$H_2/Lindlar$	L	L	L	L	L
H_2/Rh	L	L	L	L	L

E.

	31	32	33	34	35	36	37	38
$H_2/Raney\ (Ni)$	L	L	L	L	L	L	L	L
H_2/Pt pH 2-4	L	L	L	L	L	L	L	L
H_2/Pd	L	L	L	L	L	L	L	L
$H_2/Lindlar$	L	L	L	L	L	L	L	L
H_2/Rh	L	L	L	L	L	L	L	L
Zn/HCl	L	L	L	L	L	L	L	L
$Zn/HOAc$	L	L	L	L	L	L	L	L
$Cr(II)$, pH 5	L	L	L	L	L	L	L	L

反应活性表 6. 羧基的保护（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	M	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L
2	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	H	H	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	H	L	H	L	L	L	L	L	L
3	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	H	H	M	L	R	L	H	H	L	L	L	H	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	R	M	R	R
4	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	H	H	H	L	H	M	L	L	L	M	L	M	L	L	L	M	L	H	L	H	M	L	L	L	H	L
7	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	M	L	H	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	M	L	H	L	H	L	L	L	L	L	L
8	R	R	L	L	R	R	R	R	M	M	L	R	M	R	R	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	R	L	L	L	M	R
13	R	L	L	L	R	M	R	R	L	L	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	H	H	L
15	R	M	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	M	H	L
16	R	M	M	L	R	M	L	L	L	L	R	R	M	R	R	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	M	H	L
21	R	M	M	L	R	M	L	L	L	L	R	R	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	M	H	L
23	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	H	H	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	H	L	L	L	L	L	L
27	R	L	L	L	R	M	R	R	L	L	L	R	M	R	R	R	L	H	L	R	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	H	R	L	R	L	H	R
30	H	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L
31	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	M	R	L	R	R	L	L	H	M	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	H	M	L	L	H	M	L
33	H	R	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L
34	H	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	R	L	L	L
35	H	R	M	L	R	R	M	M	M	M	L	R	M	R	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L
42	H	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	R	M	L	R	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	L	M	L
45	R	H	L	H	R	H	H	R	H	H	H	R	H	H	H	H	H	H	M	H	H	L	H	L	L	L	L	H	L	H	H	L	H	H	L	L	H	H	H
47	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	H	R	M	H	H	H	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	H	H	L	H	H	L	L	H	H	M
50	R	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	R	M	R	M	L	L	H	L	R	R	R	L	L	L	L	L	R	R	L	M	L	M	R	L	R	M	H	H
59	R	M	L	L	L	L	M	L	L	L	M	M	L	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L
64	R	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
68	R	R	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	M	L	L	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	R	M	R	L	M	L	L	M	L	R	L	L	M
71	L	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	R	L	L	L	L	L	R	L	H	R	L	R	L	R	R	R	R	R	R	M	R	R	R	R	R	H
72	R	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	M	L	L	L	L	L	H	L	H	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	R	R	H	H
73	R	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	M	L	L	L	L	L	H	L	H	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	R	R	H	H

反应活性表 6. 羧基的保护（续）

	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
PG	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
				L.									M.			N.							O.							P.	
1	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	L	*L*		*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*			*L*	*L*	*L*
2	L	L	R	L	L	L	L	L	L	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	M
3	L	L	R	L	R	M	L	L	R	R		L	L	R	M	M	L	M	L	L	L	L	L	L	*R*	R			L	L	L
4	L	L	M	L	L	H	L	L	L	H		*M*	*H*	R	L	L	L	L	L	L	*M*	M	M	L	L	L			L	*L*	M
7	L	L	R	L	L	M	L	L	L	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L			L	L	M
8	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*			L	L	L
13	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L		L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R			L	L	L
15	L	L	L	L	*L*	L	L	M	L	L		M	H	R	L	M	R	R	M	L	L	*L*	L	*L*	L	L			L	L	L
16	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	M	R	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	L
21	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M		M	H	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	L
23	*L*	*L*	L	*L*	L	H	L	L	*L*	H		*M*	*H*	H	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	*L*	M	L	L	L			*L*	*L*	H
27	R	R	R	L	L	M	L	L	L	M		R	R	R	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L			L	L	R
30	L	L	*L*	*L*	*L*	M	L	L	L	L		L	L	R	L	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L			L	*L*	L
31	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H		M	H	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L			L	L	H
33	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	*L*	L
34	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	L
35	L	L	M	L	L	M	L	L	L	L		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	L
42	L	L	M	L	L	M	L	L	L	R		L	L	R	L	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L			L	L	R
45	H	L	L	L	H	H	L	H	H	H		*L*	*L*	R	L	M	L	L	L	L	*L*	H	H	L	L	H			L	M	L
47	H	L	L	L	M	H	L	H	H	H		L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L			L	M	L
50	L	L	R	*L*	L	L	L	L	L	R		M	H	R	M	M	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	R			L	L	L
59	L	L	*R*	L	L	M	M	L	L	R		L	L	R	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	*L*	*L*	*R*	*R*			*L*	*R*	R
64	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*		*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R			L	L	*L*
68	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M		L	L	M	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	R			L	L	*M*
71	*R*	*R*	*R*	R	R	R	M	*R*	*H*	R		M	*R*	*R*	L	R	L	L	L	L	R	R	R	L	R	R			*R*	*R*	*R*
72	H	R	R	H	H	R	M	H	H	R		M	R	R	L	M	L	L	L	L	R	*R*	R	L	R	R			R	R	R
73	H	R	R	H	*H*	R	M	H	*H*	R		M	R	R	L	M	L	L	L	L	R	R	R	L	R	R			R	*R*	R

反应活性表 7. 硫醇的保护

1. 苄硫醚
3. 对甲氧基苄硫醚
5. 对硝基苄硫醚
6. 4-吡啶基硫醚
7. 2-吡啶基-*N*-氧化物硫醚
8. 9-蒽基甲基硫醚
9. 二苯基甲基硫醚
10. 二(对甲氧基苯基)甲基硫醚
12. 三苯基甲硫醚
15. 2,4-二硝基苯基硫醚
16. 叔丁基硫醚
19. 异丁氧基甲基单硫缩醛
20. 2-四氢吡喃基单硫缩醛
23. 乙酰胺基甲胺基硫缩醛
25. 氰甲基硫醚
26. 2-硝基-1-苯基乙基硫醚
27. 2,2-二(乙氧羰基)乙硫醚
30. 苯甲酰硫基衍生物
36. *N*-乙基氨基甲酸硫酯
38. 乙基连二硫醚

(参见活性表,733 ~ 735 页)

反应活性表 7. 硫醇的保护

PG	1 pH<1, 100°	2 pH<1	3 pH 1	4 pH 2-4	5 pH 4-6	6 pH 6-8.5	7 pH 8.5-10	8 pH 10-12	9 pH>12	10 pH>12, 150°	11 NaH	12 Ph_3CNa	13 $(C_{10}H_8)^-Na^+$	14 $MeSOCH_2^-Na^+$	15 KO-t-Bu	16 LiN-i-Pr_2	17 Py; R_3N	18 $NaNH_2$	19 NaOMe	20 Enolate	21 NH_3; RNH_2	22 RS^-; N_3^-; SCN^-	23 OAc^-; X^-	24 NaCN, pH 12	25 HCN, pH 6	26 RLi	27 RMgX	28 Organozinc	29 Organocopper	30 Wittig; ylide	31 H_2/Raney(Ni)	32 H_2/Pt pH 2-4	33 H_2/Pd	34 H_2/Lindlar	35 H_2/Rh	36 Zn/HCl	37 Zn/HOAc	38 Cr(II), pH 5
	A.										B.								C.							D.					E.					F.		
1	H	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	*L*	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L		*R*	R	L	L	L	R	R	R	*M*	R	L	L	L
3	H	*H*	*M*	*L*	L	L	L	L	*L*	M	L	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*M*	*R*	M	L	L
5	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	M	R	R	R	L	R	L	R	M	L	L	M	L	M		R	R	L	R	L	R	R	*R*	*M*	R	R	R	R
6	H	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	M	L	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*M*	R	L	L	L
7	H	*H*	*M*	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*R*	R	R	R	R
8	H	*M*	L	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	*H*	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*M*	R	L	L	L
9	*H*	*L*	L	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	L	R	L	*M*	*L*	L	L	M	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*M*	R	L	L	L
10	H	H	L	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	L	R	L	*M*	L	L	L	M	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*M*	R	L	L	L
12	H	*H*	*M*	*L*	L	L	L	L	L	M	L	*L*	R	L	L	*L*	L	L	*L*	L	L	*R*	L	L		L	L	L	L	L	R	R	R	*R*	R	M	L	L
15	H	L	L	L	L	M	H	H	H	H	*R*	*R*	R	R	*R*	R	L	*R*	*M*	M	M	H	L	*H*		R	R	L	R	L	R	R	R	*R*	R	R	R	R
16	H	*M*	*L*	L	L	L	L	*L*	*L*	M	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	L	L		*L*	L	L	L	L	R	R	M	*L*	M	L	L	L
19	H	H	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	H	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L		L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	L	L
20	H	H	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	H	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L		L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	H	L	L
23	*H*	*M*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*L*	*H*	R	R	R	R	L	R	L	R	R	L	*L*	L	L	L		R	R	L	*L*	L	R	R	R	*M*	R	L	*L*	L
25	H	R	L	L	L	L	L	M	M	H	R	R	R	R	M	R	L	R	R	L	*L*	*L*	L	L		R	R	L	L	L	R	R	R	*L*	R	R	R	L
26	H	*L*	L	L	L	L	H	H	*H*	R	H	H	R	H	H	H	H	H	H	R	H	M	*L*	*M*		R	R	L	R	L	R	R	R	*R*	R	R	R	R
27	H	*L*	L	L	L	L	L	H	*H*	R	H	H	R	H	H	H	L	H	R	R	R	M	L	*M*		R	R	*R*	R	L	R	R	R	*L*	R	L	L	L
30	H	L	L	L	L	L	M	H	H	H	L	L	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	L	H		H	H	H	L	H	R	R	R	L	R	H	L	L
36	H	L	L	L	L	M	H	H	H	H	R	R	R	H	H	R	H	H	H	H	H	H	L	L		H	H	L	L	L	R	R	R	L	R	H	L	L
38	H	L	L	L	L	L	L	L	H	H	R	R	R	H	R	R	L	R	R	R	L	M	L	H		H	H	H	M	H	R	R	R	H	R	H	H	H

反应活性表 7. 硫醇的保护（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-s-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	*H*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	*L*	M	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
3	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	*R*	R	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
5	H	R	L	L	R	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	R	L	R	R	L	R	M	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
6	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	L	L	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*M*	M	R	R
7	H	R	R	*R*	*R*	*R*	L	R	M	L	L	R	*R*	H	M	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*M*	L	R	R
8	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	M	M	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
9	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	M	L	*M*	*M*	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
10	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	M	L	M	L	R	R	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
12	*H*	L	L	L	L	L	L	*H*	L	L	L	L	L	H	H	M	L	M	L	*R*	*R*	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*M*	L	R	R
15	R	R	M	L	R	*M*	*M*	*M*	L	L	L	*R*	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	M	R	L	R	R	L	*M*	R	R	R
16	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	M	L	*R*	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*M*	L	R	R
19	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	M	L	M	L	R	R	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	M	R	L	L	M	L	R	R
20	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	M	L	M	L	R	R	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	M	R	L	L	M	L	R	R
23	L	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	M	L	*R*	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	*R*	L	R	R
25	R	L	L	L	R	*M*	L	R	L	L	L	R	L	M	L	L	L	M	L	L	L	L	R	L	R	L	L	R	R	R	R	L	R	R	L	*R*	L	R	R
26	R	R	L	L	R	*M*	L	L	L	L	L	L	*R*	L	L	L	L	M	L	L	L	L	R	L	R	R	L	R	R	R	R	L	R	R	L	*R*	M	R	R
27	R	L	L	L	R	R	L	*L*	L	L	L	R	L	M	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	L	R	R	L	*M*	L	R	R
30	H	L	L	L	H	H	L	M	H	M	L	H	L	R	M	L	L	M	L	R	R	L	L	L	M	L	L	R	M	R	R	L	R	H	L	R	L	R	R
36	H	L	L	L	H	M	M	H	L	L	L	H	L	R	H	L	L	M	L	R	R	L	L	L	M	L	L	R	R	R	R	L	R	H	L	R	M	R	R
38	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	M	H	H	R	H	L	L	M	L	R	R	M	R	R	R	R	M	R	R	R	R	R	R	L	R	R	L	R	R

反应活性表 7. 硫醇的保护（续）

	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
PG	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
	L.											M.			N.			O.											P.		
1	*L*	L	R	M	R	R	M	L	R	R		L	L	M	M	R	L	*R*	L	L	L	L	L	*L*	R	R	R	R	*L*	*L*	M
3	M	L	R	M	R	R	M	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	*L*	R	R	R	R	L	L	M
5	R	L	R	L	R	R	L	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	M	M	R	M	L	L	L
6	R	L	R	L	R	R	M	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	*L*	L	L	L	*L*	R	R	R	R	L	L	L
7	R	L	R	L	R	R	M	L	R	R		L	L	M	R	R	L	R	L	L	R	*R*	*R*	L	R	R	R	R	L	H	L
8	R	L	R	M	R	R	R	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	M
9	*M*	L	R	M	R	R	R	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	M
10	M	L	R	M	R	R	R	L	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	M
12	*R*	L	M	L	R	L	L	L	R	R		L	L	M	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M
15	R	L	M	L	L	M	L	R	R	R		L	L	M	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L
16	*L*	L	M	L	R	L	L	L	R	R		L	L	R	M	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L	M	M	M	M	*L*	L	M
19	R	L	R	L	R	M	L	L	R	R		L	M	R	M	R	L	M	L	L	L	L	L	L	R	R	M	R	L	L	M
20	R	L	R	L	R	M	L	L	R	R		L	M	R	M	R	L	M	L	L	L	L	L	L	R	R	M	R	L	L	M
23	*R*	L	R	L	R	M	L	L	R	R		L	L	M	M	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	R	L	L	L
25	R	L	R	L	R	M	L	M	R	R		L	L	M	M	R	L	*M*	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L
26	R	L	R	L	R	*M*	*L*	*H*	R	R		M	H	H	M	R	L	R	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L
27	R	L	R	L	R	M	L	H	R	R		M	H	H	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L
30	L	L	R	L	L	L	L	H	L	M		M	R	R	M	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
36	L	L	R	L	R	L	L	H	L	M		R	R	R	M	M	L	R	L	L	L	L	M	L	L	R	L	L	L	L	L
38	R	L	R	R	R	R	R	R	R	R		H	H	R	M	R	R	R	R	L	L	L	L	L	M	R	R	M	L	L	R

反应活性表 8. 胺基的保护：

胺基甲酸酯

1. 甲基氨基甲酸酯
5. 9-芴基甲基氨基甲酸酯
8. 2,2,2-二氯乙基氨基甲酸酯
11. 2-三甲硅基乙基氨基甲酸酯
16. 1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯
20. 1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯
22. 1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯
24. 1,1-二甲基-2-卤乙基氨基甲酸酯
26. 1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯
28. 叔丁基氨基甲酸酯
30. 环丁基氨基甲酸酯
31. 1-甲基环丁基氨基甲酸酯
35. 金刚烷基氨基甲酸酯
37. 乙烯基氨甲酸酯
38. 烯丙基氨基甲酸酯
39. 肉桂基氨基甲酸酯
44. 8-喹啉基氨基甲酸酯
45. *N*-羟基哌啶基氨基甲酸酯
47. 4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮
48. 苄基氨基酸酯
53. 对硝基苄基氨甲酸酯
55. 3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯
58. 2,4-二氯苄基氨基甲酸酯
65. 5-苯基异噁唑基甲基氨基甲酸酯
66. 9-蒽基甲基氨基甲酸酯
67. 二苯基甲基氨基甲酸酯
71. 异烟酰氨基甲酸酯
72. 苄硫基氨基甲酯
75. *N*-(*N*′-苯基氨基硫羰基)衍生物

(参见活性表,737 ~ 739 页)

反应活性表 8. 胺基的保护：氨基甲酸酯

PG	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^{\cdot-}Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
	A.										B.								C.							D.					E.					F.		
1	H	*H*	*L*	L	L	L	*L*	L	M	*H*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	*L*	H	*L*	L	L	H	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L
5	H	M	L	L	L	L	L	L	M	H	M	H	L	L	L	L	*M*	H	M	L	*H*	L	L	M	L	H	H	M	L	L	L	L	*M*	L	R	L	L	L
8	H	H	*L*	L	L	L	L	L	*M*	M	R	R	R	R	R	R	L	R	*L*	R	M	M	L	L	L	H	H	R	R	R	L	L	*L*	*L*	L	*H*	*H*	H
11	H	*H*	H	M	L	L	L	L	*L*	*M*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	M	*L*	L	L	M	L	L
16	H	H	H	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	R	L	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	H	H	R	M	R	H	H	*H*	*H*	R	H	H	L
20	H	H	M	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	M	H	L	L	R	H	H	L
22	H	H	H	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	M	H	L	L	R	H	H	H
24	H	*H*	M	L	L	L	L	L	L	H	L	L	H	L	L	L	L	M	R	R	M	L	L	L	L	H	H	M	R	M	M	R	R	L	L	H	H	H
26	H	*L*	L	L	L	L	M	*H*	H	H	M	R	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	M	H	L	H	H	H	M	M	R	R	R	L	R	R	R	L
28	H	*H*	M	M	L	L	L	L	*L*	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*L*	L	L	L	H	H	L	L	L	L	H	*L*	*L*	L	H	H	M
30	H	*H*	M	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	M	L	L	L	H	M	L
31	H	*H*	H	*M*	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	M	L	L	L	H	M	L
35	H	H	H	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	M	L	L	L	H	H	L
37	H	*H*	H	H	M	L	L	*L*	*L*	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	H	H	H	L	R	H	H	M
38	H	H	M	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	H	H	L	L	L	H	H	H	L	R	H	H	L
39	H	H	M	M	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	H	H	L	L	L	H	H	H	L	R	H	H	L
44	H	H	M	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	*H*	*H*	L
45	H	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	M	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	*H*	H	L	H	H	*H*	L
47	H	*L*	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	H	L	L	L	L	L	M	M	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	R	H	*H*	L	R	L	L	L
48	H	*H*	*L*	*L*	L	L	*L*	*L*	*L*	*H*	*L*	R	L	L	*L*	*L*	L	H	L	L	*H*	*L*	L	L	L	H	H	L	L	L	H	*H*	*H*	L	R	M	*L*	L
53	H	*H*	L	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	L	L	L	H	H	M	M	*H*	L	L	L	L	H	H	L	R	L	H	H	*H*	L	R	R	R	R
55	H	M	*L*	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	M	M	M	L	L	L	L	H	H	L	R	L	H	H	H	L	R	R	R	R
58	H	M	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	H	M	M	M	H	L	L	L	L	H	H	M	L	L	H	H	*H*	L	R	L	L	L
65	H	*H*	M	L	L	L	*L*	L	M	H	L	R	H	H	H	H	*R*	H	H	H	H	H	L	M	L	H	H	L	L	L	H	H	*H*	L	R	H	M	L
66	H	H	*L*	L	L	L	L	*L*	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*H*	L	L	L	H	H	L	L	L	H	H	H	L	R	M	M	L
67	H	*H*	*H*	M	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	H	H	M	L	L	H	H	H	L	R	H	M	L
71	H	*L*	*L*	*L*	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	H	H	L	L	L	H	H	*H*	L	R	*H*	*H*	L
72	H	M	L	L	L	L	L	L	*H*	H	L	R	H	L	L	L	L	L	H	M	H	L	L	M	L	H	H	L	L	L	*H*	R	H	L	R	L	L	L
75	H	*H*	M	L	L	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	M	L	L	R	R	R	L	R	H	H	R

反应活性表 8. 胺基的保护：氨基甲酸酯（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-n-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 60°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	L	*L*	*L*	L	*R*	L	L	L	L	L	L	*R*	L	R	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	*L*	L	H	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*
5	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	M	L	L	L	H	R	R	R	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L
8	R	M	H	L	R	L	L	*L*	L	L	L	M	L	R	R	R	L	L	L	L	L	L	M	M	M	M	L	L	*L*	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	R	L	L
11	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
16	H	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	M	L	R	H	L	L	R	H	R	L	R	R	R	L	R	R	R	R	M	R	L	H	L	L	L	L	L	R
20	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	M	L	R	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
22	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	M	M	L	R	H	M	L	R	H	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	M	L	H	L	L	L	L	L	L
24	*H*	L	H	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	*H*	M	L	M	L	L	M	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	R	L	L
26	H	L	L	L	R	M	L	M	L	L	L	M	L	R	H	M	L	M	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	R	L	L	M	M	L
28	*L*	*L*	L	*L*	M	L	L	L	*L*	L	M	*L*	L	R	*H*	M	L	R	*H*	L	*L*	L	H	L	L	L	L	*L*	*L*	*L*	M	L	H	L	L	L	L	L	L
30	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	M	L	L	M	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L
31	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	M	M	L	R	M	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
35	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
37	L	L	L	L	R	L	R	R	L	L	M	M	L	R	L	L	L	R	L	*R*	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	H	L	L	R	L	L	R
38	L	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	M	L	R	H	H	L	R	L	R	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	M	L	L	M	L	L	R
39	H	L	L	L	R	L	R	R	L	L	L	M	L	R	H	H	L	R	L	*R*	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	M	L	L	R	L	L	R
44	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	M	*H*	R	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L
45	H	L	M	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L
47	*H*	L	L	L	M	L	M	R	L	L	L	M	L	R	L	L	L	M	L	L	L	L	R	R	R	R	M	M	M	*H*	H	L	M	L	L	R	L	L	R
48	*H*	L	L	L	R	L	L	*L*	*L*	L	L	*L*	L	R	L	*L*	L	R	*L*	L	*L*	H	H	R	R	L	*L*	L	L	L	L	*L*	*L*	*L*	L	L	L	L	L	*L*
53	*H*	R	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	H	M	L	R	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	R	L
55	H	R	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	R	L	L	R	L	L	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L
58	H	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	L	L	M	L	L	L	H	M	L	R	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L
65	H	L	M	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	L	L	R	L	L	L	H	H	R	R	L	R	R	R	R	R	R	M	L	L	M	L	L	R
66	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	L	L	R	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L
67	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	L	L	R	L	L	L	L	H	R	R	L	L	L	L	L	M	L	H	L	L	L	L	L	L
71	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	M	L	L	R	L	L	L	L	M	M	R	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L
72	*H*	L	M	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	H	L	L	R	L	H	H	L	R	R	R	L	L	R	R	*H*	H	L	L	M	L	L	L	R	R
75	H	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	L	R	M	M	L	L	L	*R*	M	M	R	R	R	L	L	L	R	*H*	H	L	M	*H*	L	R	R	R	R

反应活性表 8. 胺基的保护：氨基甲酸酯（续）

PG	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
						L.							M.			N.						O.							P.	
1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
5	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
8	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	R	M	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	R
11	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
16	L	R	R	L	L	R	R	L	R	R	R	L	M	H	R	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	R
20	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
22	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
24	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	H
26	L	L	L	L	L	L	H	M	L	L	L	M	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	H	L	L	M
28	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	H
30	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
31	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
35	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	H
37	L	R	R	L	L	H	L	L	M	R	R	L	M	H	R	R	R	R	H	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	R
38	L	R	R	L	L	M	R	L	M	R	R	L	M	R	R	R	R	R	H	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	R
39	L	R	R	L	L	M	M	L	M	R	R	L	M	R	R	R	R	R	H	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	R
44	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	R	L	H	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	M
45	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	L
47	L	L	R	L	L	L	L	L	M	R	M	L	L	M	R	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
48	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
53	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
55	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	M	M	M	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
58	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
65	L	L	R	L	L	L	R	L	M	R	M	L	L	M	M	M	M	M	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	H
66	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	M
67	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	H
71	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	M	L	R	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	L
72	L	L	R	L	R	L	L	L	L	M	L	L	L	M	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L
75	R	R	R	L	R	M	L	L	M	R	M	L	M	H	R	R	R	R	L	R	L	L	M	L	R	R	R	R	L	L	M

反应活性表 9. 胺基的保护：

酰胺

1. *N*-甲酰基
2. *N*-乙酰基
3. *N*-氯乙酰基
5. *N*-三氯乙酰基
6. *N*-三氟乙酰基
7. *N*-邻硝基苯基乙酰基
8. *N*-邻硝基苯氧基乙酰基
9. *N*-乙酰化乙酰基
12. *N*-3-苯基丙酰基
13. *N*-3-(对羟基苯基)丙酰基
15. *N*-2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰基
16. *N*-2-甲基-2-(邻苯偶氮基苯氧基)丙酰基
17. *N*-4-氯丁酰基
19. *N*-邻硝基肉桂酰基
20. *N*-吡啶酰基
21. *N*-(*N*′-乙酰基)甲硫氨酰基
23. *N*-苯甲酰基
29. *N*-邻苯二甲酰基
31. *N*-二硫代丁二酰基

(参见活性表,741 ~743 页).

反应活性表 9. 胺基的保护：酰胺

	pH<1, 100°	pH<1	pH 1	pH 2-4	pH 4-6	pH 6-8.5	pH 8.5-10	pH 10-12	pH>12	pH>12, 150°	NaH	Ph_3CNa	$(C_{10}H_8)^{\cdot-}Na^+$	$MeSOCH_2^-Na^+$	KO-t-Bu	LiN-i-Pr_2	Py; R_3N	$NaNH_2$	NaOMe	Enolate	NH_3; RNH_2	RS^-; N_3^-; SCN^-	OAc^-; X^-	NaCN, pH 12	HCN, pH 6	RLi	RMgX	Organozinc	Organocopper	Wittig; ylide	H_2/Raney(Ni)	H_2/Pt pH 2-4	H_2/Pd	H_2/Lindlar	H_2/Rh	Zn/HCl	Zn/HOAc	Cr(II), pH 5
FG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
						A.								B.								C.						D.					E.				F.	
1	H	*H*	*H*	*L*	L	L	L	M	H	*H*	*H*	L	R	L	L	L	L	L	L	L	*H*	L	L	M	L	H	H	L	L	L	L	*H*	L	L	L	H	L	L
2	*H*	M	L	*L*	L	L	L	*L*	M	H	*L*	R	R	R	L	*R*	*L*	R	*L*	L	*H*	*L*	*L*	L	L	H	M	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	M	L	L
3	*H*	M	L	L	L	L	L	L	*H*	H	M	R	R	R	L	R	*L*	R	R	L	H	R	L	R	L	H	M	M	R	L	M	R	R	L	L	H	H	*R*
5	H	L	L	L	L	L	M	H	H	H	L	L	R	L	L	R	*L*	L	R	R	H	M	L	R	L	H	M	M	R	M	R	R	R	L	R	H	H	M
6	H	*L*	*L*	*L*	L	L	M	*H*	*H*	H	L	L	R	L	L	L	*L*	L	R	R	*H*	M	L	R	L	H	M	L	M	M	R	R	*L*	L	L	H	H	M
7	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	M	R	R	R	L	R	L	R	L	L	H	L	L	L	L	H	H	M	L	L	R	*H*	R	L	R	H	H	R
8	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	M	R	R	R	L	L	L	R	M	M	M	M	L	M	L	H	R	L	L	L	R	R	*R*	L	R	H	H	R
9	H	*L*	L	L	L	L	L	L	H	H	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	*H*	L	L	L	R	H	R	R	R	R	M	R	L	L	M	L	L	L
12	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	M	R	R	R	L	R	L	R	L	L	M	L	L	L	L	H	M	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L
13	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	R	R	R	R	R	R	L	R	R	L	M	L	L	L	L	H	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L
15	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	H	R	L	L	L	R	*H*	R	L	R	H	H	R
16	H	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	L	R	M	L	H	L	L	L	L	M	L	L	L	L	H	R	R	L	L	R	H	R	R	R	H	H	H
17	H	L	L	L	L	L	L	L	*L*	H	M	R	R	R	R	R	L	R	R	L	M	R	L	R	L	H	M	L	R	L	M	R	R	L	L	L	L	L
19	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	R	L	L	L	L	M	R	M	M	L	M	L	H	R	R	L	L	R	*H*	R	L	R	H	H	R
20	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	*R*	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	H	M	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L
21	H	L	L	L	L	L	L	L	M	H	R	R	R	R	R	R	L	R	L	L	H	L	L	L	L	H	R	L	L	L	R	R	R	R	R	L	L	L
23	H	*H*	L	L	L	L	L	*L*	*H*	H	L	L	*R*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	*H*	L	L	M	L	H	M	L	L	L	L	L	*L*	L	R	L	L	L
29	*H*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	*R*	H	L	*L*	*R*	L	*L*	L	L	L	*L*	*L*	*H*	*L*	L	L	L	H	M	*L*	L	L	L	L	*L*	L	R	L	L	L
31	M	*L*	L	L	L	L	*L*	M	H	H	L	L	R	R	L	L	L	L	H	H	H	*H*	L	H	L	H	R	R	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R

反应活性表 9. 胺基的保护：酰胺（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-n-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	$^1O_2$	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	R	L	L	L	*R*	L	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	M	L	H	M	L	L	L	L	L
2	R	L	L	L	*R*	L	H	R	*L*	L	*L*	H	L	L	*L*	*L*	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	L	L	L
3	R	M	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	M	M	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L
5	R	M	L	L	H	M	H	R	*H*	M	M	H	M	M	M	L	L	L	L	L	H	L	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L
6	R	L	L	L	H	M	H	R	*H*	M	M	H	M	L	*L*	L	L	*L*	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	R	L	L	L	L	L	L	R	L
7	R	R	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
8	R	R	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
9	R	L	L	L	R	R	H	R	R	R	R	H	R	R	R	M	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	*H*	L	L	M	L	*H*	L	L	L	L	R	R
12	R	L	L	L	R	L	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
13	R	L	L	L	R	L	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	L	M	R	M	M	L	L	R	*H*
15	R	R	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
16	R	*H*	R	L	R	L	H	R	R	R	L	H	M	R	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	L	L	R	M	R	L	R	R	L	R	L	L	L
17	R	L	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	M	M	L	L	L	L	L	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L
19	R	R	L	L	R	M	H	R	L	L	L	H	L	M	M	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	R	L	M	L	L	R	L	L	L	L	R
20	R	L	L	L	R	L	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	H	L	H	L	L	R	L	L	L	L	M	R	M	M	L	L	L	L	L	L
21	R	L	L	L	R	L	H	R	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	L	R	L	L	R	L	R	R
23	R	*L*	L	L	*R*	L	H	R	*L*	L	L	*H*	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L
29	*R*	L	L	L	R	L	H	R	*L*	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*H*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L
31	R	R	R	L	R	R	H	R	R	L	L	H	R	R	R	L	L	R	L	R	M	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	R	R	R	R	R	R	R

反应活性表 9. 胺基的保护：酰胺（续）

	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	$CH_2I_2/Zn(Cu)$	$R_3SnH/In\cdot$	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
PG	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
	L.											M.			N.			O.											P.		
1	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	R	*R*	L	L	*H*	L
2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	*L*	L	*R*	*R*	L	L	*L*	L
3	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	M	R	L	L	L	L	*L*	L	L	R	R	L	L	L	L
5	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	*L*	M	R	L	L	H	R	M	L	L	L	*L*	L	L	R	L	M	L	L	L
6	L	L	L	L	M	L	L	M	L	L	L	L	M	R	L	L	L	R	L	L	L	L	*L*	*L*	L	R	L	L	L	*L*	L
7	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	R	R	L	L	L	L
8	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	R	R	L	L	L	L
9	L	L	R	L	*M*	*H*	*M*	L	M	R	M	L	L	M	L	M	L	*R*	L	M	L	M	M	L	L	R	R	R	L	M	M
12	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	R	R	L	L	L	L
13	M	L	*H*	M	M	M	M	R	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	L	R	R	R	L	R	L
15	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	R	L	L	L	L	L
16	L	L	L	L	L	L	L	R	L	M	R	R	R	R	M	R	R	R	L	L	L	L	*L*	L	L	R	L	M	L	L	R
17	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	L	R	R	L	L	L	L	*L*	L	L	R	R	L	L	L	L
19	L	L	M	L	L	L	L	L	L	R	M	L	L	L	R	R	R	L	L	L	L	L	*L*	L	L	R	L	L	L	L	*M*
20	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	M	L	L	L	L	L	*L*	L	M	R	L	M	L	L	L
21	L	L	R	L	R	M	L	L	R	R	L	M	H	H	M	M	L	L	L	L	L	L	*L*	L	R	R	R	R	L	L	L
23	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	L	R	L	L	L	*L*	L
29	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	L	*L*	*L*	L	R	L	L	L	L	L
31	M	M	R	R	M	R	*M*	R	R	R	L	L	M	H	M	M	H	R	R	L	L	L	*L*	L	M	R	M	L	L	L	L

反应活性表 10. 胺基的保护：

特殊的 -NH 保护基

1. *N*-烯丙基
2. *N*-苯乙酮基
3. *N*-3-乙酰氧基丙基
5. 季铵盐
6. *N*-甲氧基甲基
8. *N*-苄氧基甲基
9. *N*-新戊酰氧基甲基
12. *N*-四氢吡喃基
13. *N*-2,4-二硝基苯基
14. *N*-苄基
16. *N*-邻硝基苄基
17. *N*-二(对甲氧基苯基)甲基
18. *N*-三苯基甲基
19. *N*-(对甲氧基苯基)二苯基甲基
20. *N*-二苯基-4-吡啶基甲基
21. *N*-2-吡啶甲基-*N'*-氧化物
24. *N*,*N'*-异亚丙基
25. *N*-亚苄基
27. *N*-对硝基亚苄基
28. *N*-邻羟基亚苄基
33. *N*-(5,5-二甲基-3-羰基-1-环己烯基)
37. *N*-硝基
39. *N*-氧化物
40. *N*-二苯基氧磷基
41. *N*-二甲基硫磷基
47. 苯亚磺酰
48. *N*-邻硝基苯亚磺酰基
55. *N*-2,4,6-三甲基磺酰基
56. *N*-对甲基苯磺酰基
57. *N*-苄基磺酰基
59. *N*-三氟甲基磺酰基
60. *N*-苯乙酮基磺酰基

(参见活性表,745 ~ 747 页)

反应活性表 10. 胺基的保护：特殊的 -NH 保护基

PG	1 pH<1, 100°	2 pH<1	3 pH 1	4 pH 2-4	5 pH 4-6	6 pH 6-8.5	7 pH 8.5-10	8 pH 10-12	9 pH>12	10 pH>12, 150°	11 NaH	12 Ph_3CNa	13 $(C_{10}H_8)^-Na^+$	14 $MeSOCH_2^-Na^+$	15 KO-t-Bu	16 LiN-i-Pr_2	17 Py; R_3N	18 $NaNH_2$	19 NaOMe	20 Enolate	21 NH_3; RNH_2	22 RS^-; N_3^-; SCN^-	23 OAc^-; X^-	24 NaCN, pH 12	25 HCN, pH 6	26 RLi	27 RMgX	28 Organozinc	29 Organocopper	30 Wittig; ylide	31 H_2/Raney(Ni)	32 H_2/Pt pH 2-4	33 H_2/Pd	34 H_2/Lindlar	35 H_2/Rh	36 Zn/HCl	37 Zn/HOAc	38 Cr(II), pH 5
	A.										B.								C.							D.					E.					F.		
1	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	H	L	R	L	L	L
2	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	R	L	R	M	M	M	L	L	R	R	R	R	M	L	R	L	R	R	L	R	H	H	L
3	H	R	L	L	L	L	M	R	R	R	L	R	R	R	L	R	L	R	R	R	R	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
5	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	L	M	M	R	L	R	L	L	L	H	L	M	L	R	R	L	L	R	L	L	L	L	L	H	L	L
6	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
8	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	R	L	L	L	L	L
9	H	H	M	L	L	L	M	H	H	H	L	L	R	R	L	L	L	H	H	M	H	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L
12	H	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	H	H	H
13	H	L	L	L	L	L	L	L	H	H	L	M	R	L	L	L	L	H	M	M	L	H	L	R	L	R	R	M	M	L	R	R	R	L	R	R	R	R
14	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	M	M	L	H	L	L	L
16	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	H	H	M	M	L	H	H	H	L	R	R	R	R
17	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
18	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
19	H	H	H	H	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
20	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	L
21	H	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	R	L	L	H	L	H	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R
24	H	H	H	M	L	L	L	L	L	H	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	R	R	R	R
25	H	H	H	M	L	L	L	L	M	H	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	H	L	R	R	R	R
27	H	H	H	M	L	L	L	L	L	H	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	R	R	R	R	R	M	M	R	R	R	L	R	R	R	R
28	H	H	H	M	L	L	L	L	M	H	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	H	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	R
33	H	H	L	L	L	L	L	L	L	H	L	R	R	R	R	R	L	R	H	R	H	R	L	R	L	R	R	R	M	M	R	R	R	L	R	R	R	R
37	H	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	R	L	L	L	H	H	H	H	R	L	L	L	L	H	H	H	M	L	R	H	H	L	H	H	H	H
39	H	M	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	H	H	H	H	H	H	H	H
40	H	H	H	M	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	H	M	L
41	H	H	H	L	L	L	L	L	L	H	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	M	M	L	L	R	R	R	L	R	H	L	L
47	H	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	R	L	L	L	L	L	L	R	H	H	H	H	H	L	L	L	L	L	R	R	R	L	R	L	L	L
48	H	H	H	H	L	L	L	L	M	H	L	M	R	L	L	L	L	L	L	R	H	H	H	H	H	R	R	M	M	L	R	R	R	L	R	H	H	R
55	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L
56	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L
57	H	M	L	L	L	L	L	L	L	H	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	L	R	L	L	L	H	H	H	L	L	H	H	H	L	L	H	M	M
59	H	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	M
60	H	L	L	L	L	L	L	L	R	H	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	R	R	L	R	R	H	H	H	R	R	H	H	H	L	R	H	H	M

反应活性表 10. 胺基的保护：特殊的 -NH 保护基（续）

	Na/NH_3	Al(Hg)	$SnCl_2$/Py	HSO_3^-; H_2S	$LiAlH_4$	Li-n-Bu_3BH	$(C_5H_{11})_2BH$	B_2H_6, 0°	$NaBH_4$	$Zn(BH_4)_2$	$NaBH_3CN$ pH 4-6	i-Bu_2AlH	Li(OtBu)$_3$AlH	$AlCl_3$, 80°	$AlCl_3$, 25°	$SnCl_4$; BF_3	$LiClO_4$; $MgBr_2$	TsOH, 80°	TsOH, 0°	Hg(II)	Ag(I)	Cu(II)/Py	HBr/In·	HX/In·	NBS/CCl_4	Br_3CCl/In·	OsO_4	$KMnO_4$, pH 7, 0°	O_3, -50°	RCO_3H, 0°	RCO_3H, 50°	CrO_3/Py	CrO_3, pH 1	H_2O_2 pH 10-12	Quinone	I_2O_2	DMSO, 100°	NaOCl pH 10	aq NBS
PG	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
	G.				H.									I.						J.			K.				L.												
1	R	L	L	L	L	L	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
2	R	R	L	R	R	R	R	R	R	R	M	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
3	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	R	M	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	R	R
5	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L
6	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
8	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	M	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
9	R	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	R	M	H	H	M	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	M	R	R	R	M	R	R
12	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	R	M	M	R
13	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	*L*	*M*	*M*	*M*	*H*	*L*	L	*L*	*L*	L	*L*	*M*	*L*
14	H	M	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
16	H	R	L	L	R	L	L	L	L	L	M	R	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	M	M	R
17	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	M	L	L	L	L	L	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	R	M	M	R
18	*H*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	L	M	M	R
19	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	H	R	R	L	M	M	R
20	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	L	M	M	R
21	R	R	R	L	R	M	R	R	M	L	L	M	M	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	R	L	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	R	M	R
24	R	M	L	M	R	L	R	R	L	L	R	R	R	L	L	L	L	M	L	M	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	H	M	R	*L*	R	R	R
25	R	M	L	*R*	R	L	R	R	M	M	R	R	R	L	L	L	L	M	L	M	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	H	M	R	*L*	R	R	R
27	R	R	L	R	R	L	R	R	M	M	R	R	R	L	L	L	L	M	L	M	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	H	M	R	*L*	R	*R*	R
28	R	M	L	M	R	L	R	R	M	M	R	R	R	R	R	R	L	R	L	M	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	H	M	R	*M*	R	R	R
33	R	L	L	R	R	R	R	R	L	L	M	R	R	L	L	L	L	H	L	L	M	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	*L*	L	*L*	R	R	*L*	*L*	R
37	R	R	R	L	R	L	R	R	L	L	R	*L*	R	L	L	L	L	L	L	L	L	H	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
39	H	H	H	*H*	H	M	R	R	M	L	M	H	H	R	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L
40	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
41	H	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	H	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	L	L	L	L	L	L
47	H	H	M	M	H	M	R	R	R	R	M	H	H	*H*	L	L	L	M	L	H	H	H	L	L	*R*	L	R	R	R	R	R	R	L	L	L	R	*L*	R	R
48	H	H	M	*H*	H	H	R	R	R	R	M	H	H	L	L	L	L	M	L	H	H	H	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	L	L	L	M	*L*	R	R
55	H	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L
56	*H*	H	L	L	*L*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L
57	*H*	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	*L*
59	M	L	L	L	*R*	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	L
60	H	H	L	L	R	R	R	R	M	M	M	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L	M	R

反应活性表 10. 胺基的保护：特殊的 -NH 保护基（续）

PG	I_2	PhSeX; PhSCl	Br_2; Cl_2	MnO_2/CH_2Cl_2	$NaIO_4$ pH 5-8	SeO_2 pH 2-4	SeO_2/Py	$K_3Fe(CN)_6$, pH 8	Pb(IV), 25°	Pb(IV), 80°	$Tl(NO_3)_3$	150°	250°	350°	$:CCl_2$	N_2CHCO_2R/Cu	CH_2I_2/Zn(Cu)	R_3SnH/In·	$Ni(CO)_4$	CH_2N_2	$SOCl_2$	Ac_2O, 25°	Ac_2O, 80°	DCC	MeI	$Me_3O^+BF_4^-$	1.LDA 2.MeI	1.K_2CO_3 2.MeI	RCHO	RCOCl	C^+/olefin
				L.									M.			N.						O.								P.	
1	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	L	M	R	R	R	L	R	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
2	L	M	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	R	L	R	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L	R
3	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	M	R	L	L	R
5	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	L
6	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
8	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
9	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
12	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
13	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	R	L	M	L	L	R
14	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
16	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	R	L	M	L	L	R
17	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
18	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
19	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	R
20	L	L	R	R	R	M	L	R	R	R	R	L	L	M	L	L	L	L	M	L	L	R	R	L	R	R	L	R	L	L	R
21	L	L	R	R	R	R	M	R	R	R	R	R	R	R	L	L	L	M	M	M	H	H	H	L	R	R	L	R	L	R	R
24	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	M	H	R	R	R	L	L	L	R	R	R	L	M	R	L	M	L	L	R
25	R	R	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	M	H	R	R	R	R	L	L	L	L	H	L	M	R	L	M	L	L	R
27	R	R	R	R	R	M	M	R	R	R	R	L	M	H	R	R	R	R	L	L	L	M	R	L	M	R	L	M	L	L	R
28	R	R	R	R	R	R	M	R	R	R	R	L	M	H	R	R	R	R	L	M	R	R	R	R	M	R	R	R	L	R	R
33	L	R	R	L	R	R	R	M	R	R	R	L	L	M	R	R	R	L	L	L	L	M	H	L	L	R	R	L	L	L	R
37	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	L	R	R	R	R	R	R	R	R	L	M	H	L	M	R	R	M	R	R	R
39	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	R	R	L	L	L	L	L	L	H	H	H	L	L	R	L	L	L	R	R
40	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	M
41	L	L	L	L	R	M	L	L	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	L	L	M
47	R	L	R	R	R	R	L	R	R	R	R	L	M	H	H	L	L	H	L	L	L	M	R	L	R	R	R	R	L	L	R
48	R	L	R	R	R	M	L	M	R	R	R	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	R	R	L	R	R	R	R	L	L	R
55	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	L	M
56	L	L	L	L	L	M	L	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	L	M
57	L	R	M	L	L	R	M	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	M	L	L	M
59	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	M	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	R	R	R	L	L	M
60	L	R	R	L	L	R	R	L	L	L	L	L	M	H	L	L	L	R	L	R	R	R	R	L	M	R	R	R	L	L	M

索 引

ABO esters
ABO 酯:保护羧基 438
Acetals
缩醛
胺硫代物:保护硫醇 473-479
二硫代:保护硫醇 473
单硫代:保护硫醇 471-473
Acetals and ketals
缩醛和缩酮:非环
二硫代:保护羰基 329-333
保护硫醇 457,473
单硫代:保护羰基 3 44-346
保护硫醇 471-478
保护羰基 296,297-307
胺硫代物:保护硫醇 473-479
环状
二硫代:保护羰基 333-347
单硫代:保护羰基 344-347
保护羰基 307-325
保护邻苯二酚 287-290
保护二醇 201-230
杂环:保护羰基:
咪唑啉 360-361
氧硫杂环戊烷 346-347
噁唑烷 435
噻唑烷 361
Acetamides
乙酰胺:保护胺 83,552-555
卤代物:保护胺,相关裂解 550
p-Acetamidobenzyl ethers
对乙酰苯胺苄基醚:保护醇 97
S-Acetamidomethylthio acetals
乙酰胺甲基硫缩醛:保护硫醇 467,474-476,477,478
o-Acetamidophenyl boronates
邻乙酰胺基苯基硼酸酯:保护 1,2-和 1,3-二醇 244
Acetate(Ac) esters
乙酸酯
保护醇 150-160,161,176
裂解 171,173
稳定性 83,88,89,96,149,150,163,566
保护酚 276-278
Acetoacetamides.
乙酰基乙酰胺:保护胺 563
Acetol esters.
丙酮醇酯:保护羧基 393
Acetonides
丙酮化物:
保护邻二酚 289
保护 1,2-和 1,3-二醇 207-215
保护二硫醇 490-491
裂解 30,51
稳定性 33,43,59,88,91
S-o- or *p*-Acetoxybenzyl thioethers
邻- 或对-乙酰氧苄基硫醚:保护硫醇 462
N-2-Acetoxy-4-methoxybenzylamides
AcHmB 酰胺:保护酰胺 640-641
2-(Acetoxymethyl)benzamides
AMB 胺:保护胺基 562

N-3-Acetoxypropylamines
N-3-乙酰氧丙胺:保护胺基 576-577
O-Acetyl cyanohydrins
氧-乙酰基氰醇:保护羰基 348
S-Acetyl derivatives
硫代乙酰基衍生物,保护硫醇 482-483
N-Acetylmethionine derivatives
N-乙酰基蛋氨酸衍生物:保护胺 563
S-Acetylmethyl thioethers
乙酰甲基硫醚:保护硫酚 478-479
2-(4-Acetyl-2-nitrophenyl)ethyl esters
Anpe 酯:保护羰基 403-404
2-(*S*-Acetylthio)ethyl phosphates
2-硫代乙酰基乙基磷酸酯:保护磷酸酯基团 676-677
Acrolein acetals
丙烯醛缩醛:保护 1,2- 和 1,3 -二醇 206-207
Activated esters of carboxylic acids
羧酸的活化酯 431-433,435
p-Acylaminobenzyl ethers
PAB 醚:保护醇 97
4-Acyloxybenzyl phosphates
对乙酰氧苄基膦酸酯:保护磷酸酯基团 685
Adamantoate esters
金刚烷酸酯:保护醇 172-173
1-Adamantyl carbamates
氨基甲酸金刚烷酯:保护胺 525,532,618
2-Adamantyl carbamates
氨基甲酸-2-金刚烷酯:保护胺 525,532,619
1-Adamantyl(Adoc) carbonates
碳酸金刚烷酯:保护酚 281
1- and 2-Adamantyl esters.
1- 或 2-金刚烷基酯:保护羧基 404
Adamantyl glycoside ethers
金刚烷基葡糖苷醚:稳定性 90
1-(1-Adamantyl)-1-methylethyl carbamates
1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯:保护胺 513,516
N-1-Adamantyloxycarbonylamides
N-1-金刚烷氧羰基酰胺:保护酰胺 643
1-Adamantyloxymethylamines
1-金刚烷氧基甲胺:保护吡咯 625
1-Adamantyl phosphates
金刚烷磷酸酯:保护磷酸基 672
S-1-Adamantyl thioethers
1-金刚烷基硫醚:保护硫醇 471
Aldehydes and ketones
醛和酮的保护 293-368
　缩醛和缩酮 297-307
　一系列衍生物 348-364
　二羰基化合物的单官能团保护 364-367
　反应图表 5,724-727
Alkoxymethyl ethers
烷氧甲基醚 相对还原裂解 47
O-Alkyl-*S*-alkyl or *S*-phenyl acetals and ketals
氧烷基-硫烷基或硫苯基缩醛和缩酮:保护羰基 345-346
Alkyldithio carbamates
氨基甲酸二硫代酯:保护胺 531
2-Alkyl-1,3-oxazolines
2-烷基-1,3-噁唑啉在羧酸中同时保护羟基和羰基 434
2- or 5-Alkyl-4-oxo-1,3-dioxolanes
2- 或 5-烷基-4-羰基-1,3-二氧戊环:保护 α-羟基酸 436
4-Alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidines
4-烷基-5-羰基-1,3-噁唑啉:选择性保护羧酸 435
S-Alkyl thioethers
烷基硫醚:保护硫醇 457-458
Alkynes
炔烃保护 654-659
Allyl alcohols
烯丙醇保护 28

N-Allylamides
N-烯丙基酰胺:保护酰胺 263,632
N-Allylamines
烯丙基胺:保护胺 71,72,574-576,620
Allyl carbamates
烯丙基氨基甲酸酯:保护胺 410,526-528
Allyl carbonates
碳酸烯丙基酯:保护醇 69,72,184-185,410
Allyl esters
烯丙酯:保护羧基 409-411,529
Allyl ethers
烯丙醚:保护醇 25,26,42,67-74,78,
稳定性 42,51,74,101
保护酚 72,262-263
S-Allyloxycarbonylaminomethyl thioacetals
硫代乙酸烯丙氧羰基胺甲酯:保护硫醇 477
Allyl phosphates
烯丙基磷酸酯:保护磷酸基 672
Allylsilane
烯丙基硅烷:保护醇、酚或羧酸 118
Allyl sulfonates
烯丙基磺酸酯:保护醇 198
Amidates
酰胺化物:保护磷酸基 697-698
Amides 酰胺:
保护胺 550-572
反应图表 9,740-743
综述 550,551(参考文献 4-7)
保护羧基 442-449
反应图表 6,728-731
Amine *N*-oxides
胺的氮氧化物:保护叔胺 597
Amines
胺的保护 494-653
用酰胺 550-572
反应图表 9,740-743
用氨基甲酸酯 503-550
反应图表 8,736-739
用特殊物 573-615
反应图表 10,744-747
Amino acetal derivatives
胺基缩醛衍生物:保护咪唑 624-626
Amino acids
氨基酸 胺基、羧基和侧链官能团的保护序列 373
2-(2′-Aminophenyl) acetaldehyde dimethyl acetal amides
乙酰 2-(2′-胺基苯基)二甲基乙缩醛胺:保护羧基 448
t-Amyl catbamates
氨基甲酸叔戊基酯:保护胺 548
t-Amyl ethers
叔戊基醚:保护醇 65
Anilidates
苯胺化物:保护磷酸基 697
p-Anisidates
对甲氧基苯胺化物:保护磷酸基 698
9-Anthracenesulfonamides
9-蒽基磺酰胺:保护胺 612
2-(9,10-Anthraquinonyl)methyl phosphates
2-(9,10-蒽醌基)甲基磷酸酯:保护磷酸基 686
9-Anthryl ethers
9-蒽基醚:保护醇 109
9-Anthrylmethyl carbamates
氨基甲酸 9-蒽基甲酯:保护胺 539-540
9-Anthrylmethyl esters
9-蒽基甲酯:保护羧酸 421-422
9-Anthrylmethyl ethers
9-蒽基甲醚:保护酚 271
9-Anthrylmethyl thioethers
9-蒽基甲硫醚:保护硫醇 464
2-(3′-Arylpyrimidin-2-yl)ethyl phosphates
磷酸 2-(3′-芳基嘧啶-2-基)乙酯:保护磷酸

基 677
Assisted cleavage
辅助开裂 3
烯丙醚:生成羟基 3
酰胺:生成胺 561-564
聚合物负载的对苯磺酰胺:生成羧基 449
氨基甲酸酯:生成胺 440～545
碳酸酯:生成醇 189-193
氯代乙酰胺:生成胺 555
邻二溴甲基苯甲酸酯:生成脂肪醇 190
碳酸酯上的 β- 消除:生成醇 187-189
酯:生成醇 189-192
对甲硫基苯基酯:生成羧基 415
对硝基苄基硫醚:生成硫醇 462
2-三甲硅基乙氧基甲基酯:生成羧基 391
2-Azanorbornenes
2-氮杂降冰片烯:保护胺 578
4-Azidobenzyl carbamates
氨基甲酸(4-叠氮苄基)酯:保护胺 543
p-Aziobenzyl ethers
Azb 醚:保护醇 97-98
4-Azidobutyrate esters
4-叠氮丁酸酯:保护醇 190
4-Azido-3-chlorbenzyl ethers
4-叠氮-3-氯苄基醚:保护醇 98
4-Azidomethoxybenzyl carbamates
氨基甲酸(4-叠氮甲氧基苄基)酯:保护胺 543
4-Azidomethoxybenzyl esters
4-叠氮甲氧苄基酯:保护羧基 427
Azidomethyl ethers
叠氮甲基醚:保护酚 260
p-Azobenzenecarboxamidonethyl esters
对偶氮苯基氨基甲酰甲酯:保护羧基 392
Benzamides
苯甲酰胺:保护胺 560-561
S-Benzamidomethyl(BAM)thioacetals
苯甲酰胺基甲硫醇缩醛:保护硫醇 475,477
1,2-Benzenedimethanol esters
1,2-苯二甲醇酯:保护硼酸 453
Benzenesulfenamides
苯亚磺酰胺:保护胺 600
Benzenesulfonamides
苯磺酰胺:保护胺 604-607
p-***P***-Benzenesulfonamides
聚合物负载的对苯磺酰胺:保护羧基 448-449
Benz[*f*]inden-3-ylmethyl carbamates
氨基甲酸苯并[*f*]茚-3-甲酯:保护胺 508
Benzisothiazolyl *S*,*S*-dioxido ethers
苯并异噻唑砜基醚:保护醇 113
5-Benzisoxazolylmethyl carbamates
氨基甲酸 5-苯并异吡咯甲基酯 保护胺 544
5-Benzisoxazolylmethylene phosphates
磷酸 Bim 酯:保护磷酸基 686-687
Benzoate esters
苯甲酸酯
迁移 173
保护醇 64,151,173-178,411
稳定性 96,149,154,155,165,168,186
保护酚 279-280
p-***P***-Benzoate esters
聚合物负载对苯甲酸酯:保护醇 193
1,3-Benzoditholan-2-yl ethers
Bdt 醚:保护醇 112-113
Benzoin derivatives
苯偶姻衍生物:保护磷酸基 688
Benzoins substiuted
取代苯偶姻:保护胺 546
Benzophenone ketals
苯并芳酮缩酮:保护 1,2- 和 1,3-二醇 229-230

Benzothiazole-2-sulfonamides
Bestyl 胺:保护胺 611
N-Benzotriazole esters
N-苯并三唑酯 活化羧基 433
S-Benzoyl esters
苯甲酸硫酯:保护硫醇 482-483
Benzoylformate esters
苯甲酰基甲酸酯:保护醇 149-150
O-(Benzoyloxymethyl)benzamides
BMB 胺:保护胺 562
N-Benzoylphenylalanyl derivatives
N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物:保护胺 559
N-benzylamides
苄基酰胺:保护酰胺 80,638
N-Benzylamines
N-苄基胺:保护胺 82,89,579-580,620-621
4-Benzylaminophenyl phosphates
磷酸 4-苄胺基苯基酯:保护磷酸基 693
Benzyl carbamates
氨基甲酸苄酯:保护胺 521,531-537,539,608
裂解 82,406,417,513
Benzyl carbonates
碳酸苄酯
保护醇 184,186
保护酚 283
Benzyl enol ethers
苄基烯醇醚:保护 1,2- 和 1,3-二羰基的单官能团 366
Benzyl esters
苄基酯:保护羧基 409,415-419
裂解 30,252,411,427,533
稳定性 412,535
p-***P***-Benzyl esters
聚合物负载的苄基酯:保护羧基 428
Benzyl ethers
苄基醚
保护醇 25,76-86
裂解 26,64,71,74,96
稳定性 30,40,42,64,88,89,90,96,97,101,137,416,521
保护酚 266-269
N-Benzylhydracrylamide derivatives
N-苄基羟基丙氨酰胺衍生物:保护磷酸基 675
Benzylidene acetals
苯亚甲基缩醛
保护酰胺 645
保护 1,2- 和 1,3-二醇 217-224
裂解 46,83
稳定性 70,80
N-Benzylideneamines
N-苯亚甲基胺:保护胺 587
S,*S'*-Benzylidene dithioacetals
苯亚甲基二硫代缩醛:保护二硫醇 490-491
O-benzyl oximes
O-苄基肟:保护羰基 358-359
N-Benzyloxyamides
N-苄氧基酰胺:保护酰胺 635
N-Benzyloxycarbonylamides
Cbz 酰胺:保护酰胺 643-644
S-Benzyloxycarbonyl derivatives
硫代苄氧羰基衍生物:保护硫醇 484,485
2[2-(Benzyloxy)ethyl]benzoate
PACH 酯:保护醇 192
N-Benzyloxymethylamides
N-苄氧甲酰胺:保护酰胺 633
保护胺 625-626
Benzyloxymethyl esters
BOM 酯:保护羧基 391
Benzyloxymethyl ethers
BOM 醚:保护醇 23,36-37,46,47,88,228
保护酚:258
S-Benzyloxymethylmonothioacetals

苄氧基单硫缩醛:保护硫醇 472
Benzyl phosphates
磷酸苄酯:保护磷酸基 684
Benzylsulfonamides
苄基磺酰胺:保护胺基 613-614
Benzylsulfonate esters
苄基磺酸酯:保护醇 198-199
S-Benzylsulfonium salts
苄基锍盐:保护硫醚 492
2-(Benzylsulfonyl)ethyl phosphates
磷酸-2-(苄基磺酰基)乙酯:保护磷酸基 679
S-Benzyl thiocarbamates
硫代氨基甲酸苄酯:保护胺 548
　　保护醇 188
S-Benzyl thioethers
苄基硫醚:保护硫醇 458-460,533
2-(Benzylthio)ethyl ethers
2-苄基硫基乙基醚:保护醇 65
S-Benzylthiomethyl dithioacetals
苄基硫代甲基二硫代缩醛:保护硫醇 473
Biphenydiisopropylsilylalkynes
联苯基二异丙基硅基炔:保护炔基 657
Biphenyldimethylsilylalkynes
联苯基二甲基硅基炔:保护炔基 657
S-*N*-{[(*p*-Biphenylyl) isopropoxy] carbonyl}-*N*-methyl-γ-aminothiobutyrate esters
N-对-联苯基异丙氧羰基-*N*-甲基-γ-胺基硫代酸酯:保护硫醇 484
S-2,2-Bis(carboethoxy)ethyl thioethers
2,2-双(羰氧乙基)乙硫醚:保护硫醇 481
Bis(2-chloroethoxy)methyl ethers
双-2-氯乙氧基甲基醚:保护醇 44-45
Bis(diisopropylsiloxy)ethers
双(二异丙基硅氧基)醚:保护二醇 67
4,5-Bis(dimethylaminocarbonyl)-1,3-dioxolanes
4,5-双(二甲基胺基羰基)-1,3-二氧戊环:保护羰基 328
2,4-Bis(1,1-dimethylpropyl)phenoxylacetate esters
2,4-双(1,1-二甲基丙基)酸氧乙酯:保护醇 193
Bisethylenediaminecobalt(Ⅲ)complex
双乙二胺钴(Ⅲ)络合物:保护羧基 411
5-[3-Bis(4-methoxylphenyl)hydroxymethylphenoxy]levulinate esters
5-[3-双-(4-甲氧苯基)羟甲基苯氧基]乙酰丙酸酯:保护醇 169
N-Bis(4-methoxyphenyl)methylamides
DAN 酰胺:保护酰胺 641
N-Bis(4-methoxyphenyl)methylamines
N-双(4-甲氧基苯基)甲胺:保护胺 583
S-Bis(4-methoxyphenyl)methyl thioethers
双(4-甲氧基苯基)甲硫醚:保护硫醇 467
N-Bis(4-methoxyphenyl)phenylmethylamides
DMTr 酰胺:保护酰胺 641
1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-1′-pyrenylmethyl ethers
BmPm 醚:保护醇 108
Bismethylenedioxy derivatives
双亚甲基二氧衍生物:保护 α,α′-二羟基酮 367-368
N-Bis(4-methylsulfinylphenyl)methylamides
N-双(4-甲基亚磺酰基苯基)甲酰胺:保护酰胺 642
Bis(2-nitrobenzyl)acetals and ketals
双(2-硝基苄基)缩醛和缩酮:保护羰基 305
2,2-Bis(4′-nitrophenyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 2,2-双(4′-硝基苯基)乙酯:保护胺 516
Bis(*o*-nitrophenyl)methyl esters
双(邻硝基苯基)甲基酯:保护羧基 421
Bis(2,2,2-trichloroethyl)acetals and ketals
双(2,2,2-三氯乙基)缩醛和缩酮:保护羰基 305

2,2-Bistrifluoromethyl-4-alkyl-5-oxo-1,3-oxazolidines
2,2-双(三氟甲基)-4-烷基-5-羰基-1,3-噁唑:保护羧基 435-436
N,*N*′-3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid derivatives
N,*N*′-3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸衍生物:保护胺 594
N-2,5-Bis(triisopropylsiloxy)pyrroles
BIPSOP:保护胺 568
N-Bis(trimethylsilyl)methylamides
N-双(三甲基硅基)甲酰胺:保护酰胺 642
N-BOC-4-Amino-2,2-dimethylbutyl sulfonates
N-BOC-4-胺基-2,2-二甲基丁基磺酸酯:保护磺酸 451
N-borane derivatives
N-硼烷衍生物:保护胺 593-595
Borate esters
硼酸酯:保护醇 196
Borates, cyclic
环硼酸酯:保护邻二酚 290-291
Boronates, cyclic
取代环硼酸酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 88, 243-245
Boronates. ethyl
乙基硼酸酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 243-244
Boronates. phenyl
苯基硼酸酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 244
Boronates
聚合物负载对苯基硼酸酯:保护 1,2-和 1,3-二醇 244
Bromoacetates
溴乙酸酯:保护醇 161
p-Bromobenzoate esters
对溴苯甲酸酯:保护醇 193
p-Bromobenzyl carbamates
氨基甲酸对溴苄酯:保护胺 539
O-Bromobenzyl carbonates
氨基甲酸邻溴苄酯:保护酚 283
p-Bromobenzyl esters
羧酸对溴苄酯:保护羧基 424
2-Bromoethyl ethers
2-溴乙醚:保护酚 261
4-Bromomethyl-1,3-dioxolanes
4-溴甲基-1,3-二氧杂环戊烷:保护羰基 322-323
p-Bromophenacyl esters
对溴苯甲酰甲基酯:保护羧基 394
p-Bromophenacyl ethers
对溴苯甲酰甲基醚:保护酚 232
4-(4′-Bromophenacyloxy)phenyldiphenylmethyl ethers
4-(4′-溴苯甲酰甲氧基)苯基二苯基甲基醚:保护醇 106
2-Bromophenyl phosphates
磷酸 2-溴苯酯:保护磷酸基 692
3-Bromotetrahydropyranyl ethers
3-溴四氢吡喃醚:保护醇 54
Bulky protective groups
大体积保护基 144
Butane-2,3-bisacetals
BBA:保护 1,2- 和 1,3-二醇 235
trans-2-Butenoatc (Crotonate) esters
反-丁-2-烯酸酯:保护醇 173
N-Butenylamides
N-丁烯基酰胺:保护羧基 466
4-(3-Butenyl)-1,3-dioxolanes
4-(3-丁烯基)1,3-二氧杂环戊烷:保护羰基 323
3-Buten-1-yl esters
丁-3-烯炔酯:保护羧基 411
N-*t*-Butoxycarbonylamides
N-叔丁氧羰基酰胺:保护酰胺 642-643
S-*t*-Butoxycarbonyl derivatives

叔丁氧羰基硫代衍生物:保护硫醇 484-485
S-*N*-(*t*-Butoxycarbonyl)-N-methyl-γ-aminobutyrate esters
N-(叔丁氧羰基-*N*-甲基-γ-胺基丁酸硫酯:保护硫醇 484
t-Butoxydiphenylsilyl ethers
叔丁氧基二苯基硅醚:保护醇 138,148
N-*t*-Butoxymethylamines
N-叔丁氧甲基胺:保护胺 625
t-Butoxymethyl ethers
叔丁氧甲基醚:保护醇 39
N-*t*-Butylamides
N-叔丁基酰胺:保护酰胺 632-633
　保护胺 574
N-(*N'*-*t*-Butylaminomethylene)amines
N-(*N'*-叔丁基胺基亚甲基)胺:保护胺 588
t-Butyl carbamates
氨基甲酸叔丁酯
　裂解 272
　保护胺 512,513,514,516,518-525,617-618,643
t-Butyl carbonates
碳酸叔丁酯:保护酚 281
N-*t*-Butyldimethylsiloxymethylamides
N-叔丁基二甲基硅氧基甲酰胺:保护酰胺 625,633
t-Butyldimethylsilylalkynes
叔丁基二甲基硅基炔:保护炔基 656-657
N-*t*-Butyldimethylsilylalmides
N-叔丁基二甲基硅基酰胺:保护酰胺 620,636
　保护胺 129
O-*t*-Butyldimethylsilyl anohydrins
O-叔丁基二甲基硅基氰醇:保护羰基 348
t-Butyldimethylsilyl esters
叔丁基二甲基硅基酯:保护羧基 430
t-Butyldimethylsilyl esters
叔丁基二甲基硅基醚:保护醇 127-141,151
　裂解 51,52,63,145,151
　稳定性 30,46,51,52,59,80,88,91,104,119,122,126,142,143,147,165,520
　保护酚 136,273-275
S-*t*-Butyldimethylsily sulfides
叔丁基二甲基硅基硫醚:保护硫醇 129
3-(4-*t*-Butyl-2,6-dinitrophenyl)-2,2-dimethylpropanamides
3-(4-叔丁基-2,6-二硝基苯基)-2,2-二甲基丙酰胺:保护胺 562
2-[(*t*-Butyldiphenylsiloxy)methyl]benzamides
2-叔丁基二苯基硅氧基甲基苯甲酰胺:保护胺 562
N-*t*-Butyldiphenylsilylamines
N-叔丁基二苯基硅胺:保护胺 600
O-*t*-Butyldiphenylsilyl cyanohydrins
O-叔丁基二苯基硅基氰醇:保护羰基 348
t-Butyldiphenylsilyl ethers
叔丁基二苯基硅基醚:
　保护醇 138-139,141-144
　裂解 64,138
　稳定性 30,42,51,64,104,136,147,165,211,257
　保护酚 136,275-276
S-*t*-Butyl disulfides
叔丁基二硫化物:保护硫醇 487-488
N-(*t*-Butyldithio)carbamates
氨基甲酸 *N*-叔丁基二硫酯:保护胺 531
t-Butyl esters
叔丁酯:保护羧基 183,404-408,643
S-*t*-Butyl esters
硫代叔丁酯:活化羧基 431-433
t-Butyl ethers
叔丁基醚:保护醇 42,65-67,643
　保护酚 265-266

1-*t*-Butylethylidene ketals
1-叔丁基亚乙基缩醛:保护1,2- 和1,3-二醇 205
N-(*N'*-*t*-Butylformamidines)
N-(*N'*-叔丁基甲咪):保护胺 588
N-*t*-Butylideneamines
N-亚丁基胺:保护胺 589
t-Butylmethoxyphenylsilyl ethers
TBMPS 醚:保护醇 138,147
t-Butylmethylidene acetals
叔丁基亚甲基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 205
2-*t*-Butyl-5-oxo-1,3-oxazolines
2-叔丁基-5-羰基-1,3-二氧杂环戊烷:保护胺基和羧基 435
t-Butyl phosphates
磷酸叔丁酯:保护磷酸基 671-672
S-*t*-Butylsufenyl sulfides
叔丁基亚磺酰硫酯:保护硫醇 489
t-Butylsulfonamides
BUS 酰胺:保护胺 615
2-(*t*-Butylsulfonyl)ethyl phosphates
磷酸 2-叔丁基-5-羰基磺酰基乙酯:保护磷酸基 679
S-Butylthio enol ethers
硫代丁基烯醇醚:保护 1,2- 和 1,3-二羰基 366
S-*t*-Butyl thioesters
叔丁基硫代酯:保护羧基 431-433
S-*t*-Butyl thioethers
叔丁基硫醚:保护硫醇 460,470-471
Butynyl carbamates
氨基甲酸丁炔酯:保护胺 548
Camphor ketals
樟脑缩酮:保护 1,2 和 1,3-二醇
carbamate esters
氨基甲酸酯:
保护醇 195
保护胺 179,503-550
反应图表 8,736-739
保护酚 283
Carbohydrates
糖的合成 5,15(ref.24)
Carbon dioxide adduct
二氧化碳加成物:保护吲哚 626
Carbonate esters
碳酸酯:保护醇 179-189
保护酚:281-283
O-Carboranes
O-碳硼烷:保护羰基 362
Carboxamidonethyl esters
Cam 酯:保护羧基 395-396
Carboxylic acids
羧酸的保护:369-543
用酰胺和酰肼 442-543
用酯 372-442
反应图表 6,728-731
S-Carboxymethyl thioethers
羧甲基硫醚:保护硫酚 478-479
Catechols
邻二酚的保护 287-291
用环状缩醛和缩酮 287-290
用环酯 290-291
反应图表 4,720-723
Chiral acetals and ketals
手性缩醛(酮):保护羰基 326-329
Chiral ketones
手性酮:保护 1,2- 和 1,3-二醇 230-231
Chloroacetamides
氯乙酰胺:保护胺 555-556
Chloroacetate esters
氯乙酸酯:保护醇 160-163
2-[(2-Chloroacetoxy)ethyl]benzoate esters
CAEB 酯:保护醇

2-(Chloroacetoxymethyl)benzoate esters
CAMB 酯:保护醇 191-192
m-Chloro-*p*-acyloxybenzyl carbamates
氨基甲酸间氯对乙酰氧苄酯:保护胺 543
ω-Chloroalkyl esters
ω-氯代酯:保护羧基 398
4-Chlorobenzenesulfonyllethyl carbamates
氨基甲酸(4-氯苯磺酰乙基)酯:保护胺 540
p-Chlorobenzoate esters
对氯苯甲酸酯:保护醇 193
p-Chlorobenzyl carbamates
氨基甲酸(对氯苄基)酯:保护胺 539
2-Chlorobenzyl ethers
2-氯苄基醚:保护酚 265
2-Chlorobenzyl oximes
2-氯苄基肟:保护羰基 359
4-Chlorobenzyl phosphates
磷酸(4-氯苄基)酯:保护磷酸基 685
4-Chlorobutanamides
4-氯丁酰胺:保护胺 563
Chlorodiphenylacetate esters
二苯氯乙酸酯:保护醇 193
1-(2-Chloroethoxy)ethyl ethers
Cee 醚:保护醇 60
N-2-Chloroethoxymethylamines
N-2 氯乙氧基甲胺:保护胺 625
N-2-Chloroethylamines
N-2-氯乙基胺:保护胺 619
2-Chloroethyl carbamates
氨基甲酸(2-氯乙基)酯:保护胺 513
2-Chloroethyl ethers
2-氯乙基醚:保护酚 261
N-[(5-Chloro-2-hydroxyphenyl) phenylmethylene]amines
N-(5-氯-2-羟基苯基)苯亚甲基胺:保护胺 589
2-Chloro-3-indenylmethyl carbamates
氨基甲酸 2-氯-3-茚基甲酯:保护胺 508
1-[(2-Chloro-4-methyl) phenyl]-4-methoxypiperdin-4-yl ethers
CTMP 醚:保护醇 55,60
4-Chloro-2-nitrobenzyl phosphates
磷酸 4-氯-2-硝基苄酯:保护硫代磷酸基 685
2-(2-Chloro-4-nitrophenyl)ethyl phosphates
磷酸 2-(2-氯-4-硝基苯基)乙酯:保护磷酸基 677
4-Chloro-2-nitrophenyl phosphates
磷酸 4-氯-2-硝基苯酯:保护磷酸基 693
p-Chorophenoxyacetate esters
对氯苯氧乙酸酯:保护醇 166
p-Chloroophenyl ethers
对氯苯基醚:保护醇 74-75
2- or 4-Chlorophenyl phosphates
磷酸 2- 或 4-氯苯酯:保护磷酸基 691,692
5-Chloro-8-quinolyl phosphates
磷酸 5-氯-8-喹啉酯:保护磷酸基 694
N-5-Chlorosalicylideneamines
N-5-氯-2-羟基苯亚甲胺:保护胺 589
2-Chloro-4-triphenylmethlphenyl phosphates
磷酸(2-氯-4-三苯甲基苯基)酯:保护磷酸基 693
Choline esters
胆(碱)酯:保护羧基 382
α-Chymotrypsin
α-糜蛋白酶:裂解 3-苯基丙酸酯 167
Cinnamyl carbamates
氨基甲酸肉桂酯:保护胺 528-529
Cinnamyl esters
肉桂醇酯:保护胺 411
N-Copper chelates
N-铜螯合物:保护 *α*-氨基酸 595
Crotonate esters
丁-2-烯酸酯:保护醇 173
Crotyl ethers

丁-2-烯基醚:保护醇 68
18-Crown-6 derivativas
18-冠-6 衍生物:保护胺 596
p-Cyanobenzyl carbamates
氨基甲酸(对腈基苄基)酯:保护胺 548
p-Cyanobenzyl ethers
对腈基苄基醚:保护醇 96
4-Cyano-2-butenyl phosphates
磷酸(4-腈基-2-丁烯基)酯:保护磷酸基 675
2-Cyano-1,1-dimethylethyl phosphates
磷酸 CDM 酯:保护磷酸基 675
2-Cyanoethyl esters
2-腈基乙酯:保护羧基 403,404
2-Cyanoethyl phosphates
磷酸(2-腈基乙基)酯:保护磷酸基 674-675
S-2-Cyanoethyl thioethers
2-腈基乙基硫醚:保护硫醇 480-481
Cyanohydrins, *O*-substituted
氧取代的羟腈化物:保护羰基 348-350
N-Cyanomethylamides
N-腈甲基甲酰胺:保护酰胺 634
N-Cyanomethylamines
N-腈甲基胺:保护胺 260,577
Cyanomethyl esters
腈甲基醇酯:保护羧基 392-393
Cyanomethyl ethers
腈甲基醚:保护酚 260
S-Cyanomethyl thioethers
腈甲基硫醚:保护硫酚 478-479
2-Cyano-1-phenylethyl carbonates
碳酸 2-氰基-1-苯基乙酯:保护酚 188
Cyclic acetals and ketals
环缩醛(酮):
保护醛和酮 307-326
保护邻二酚 287-290
保护 1,2- 和 1,3-二醇 201-291
Cyclic borates
环硼酸酯:保护邻二酚 290-291
Cyclic boronates
环硼化物:保护 1,2-和 1,3-二醇 243-245
Cyclic carbonates
环碳酸酯
保护邻二酚 291
保护 1,2- 和 1,3-二醇 241-243
Cyclic dithio acetals and ketals
环二硫代缩醛(酮):保护羰基 333-344
Cyclic esters
环酯
保护邻二酚 290-291
保护二醇 201,241-243
Cyclic imindes
环酰亚胺:保护胺 564-572
Cyclic monothio acetals and ketals
环单硫代缩醛(酮):保护羰基 346-349
Cyclic monothio and dithio ketals
环单和二硫代缩酮:保护 1,2- 和 1,3-二羰基中的单官能团 367-368
Cyclic ortho esters
环原甲酸酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 231-234
Cyclobutyl carbamates
氨基甲酸环丁酯:保护胺 548
Cycloheptylidene ketals
环庚亚基缩酮:保护 1,2- 和 1,3-二醇 215-217
Cyclohexane-1,2-diacetals
CDA:保护 1,2-和 1,3-二醇 235-236
trans-1,2-Cyclohexanediol ketals
反-1,2-环己基二醇缩酮:保护羰基 327
Cyclohexyl carbamates
氨基甲酸环己基酯:保护胺 548,618
Cyclohexyl esters
环己基醇酯:保护羧基 409
Cyclohexyl ethers
环己基醚:保护酚 265

Cyclohexylidene ketals
环己基亚基缩酮
　保护邻二酚 289
　保护 1,2- 和 1,3-二醇 215-217
Cyclohexylmethylsilylenes
环己基甲基亚硅基:保护 1,3-二醇 238
Cyclohexyl phosphates
膦酸环己基酯:保护磷酸基 671
Cyclopentyl carbamates
氨基甲酸环戊酯:保护胺 548
Cyclopentyl esters
环戊醇酯:保护羧基 409
Cyclopentylidene ketals
环戊基亚基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 215-217
Cycloproylmetyl carbamates
氨基甲酸环丙基甲基酯:保护胺 548
Cyclopropylmethyl ethers
环丙基甲基醚:保护酚 262
2-Dansylethyl carbamates
氨基甲酸 1-二甲胺基萘-5-磺酰基乙基
　保护胺 541
　保护醇 187
p-Decyloxybenzyl carbamates
氨基甲酸(对癸氧基苄基)酯:保护胺 548
Desyl esters
α-苯甲酰基苯甲醇酯:保护羧酸 395
Diacetyl acetals and ketals
双乙酰基缩醛(酮):保护羰基 306-307
S,*S*′-Diacetyl acetals and ketals
双乙酰基硫缩醛(酮):保护羰基 333
Dialkyl phosphoramidates
二烷基磷酰胺:保护胺基 578-598
2,2′-Diaminobiphenyl derivatives
2,2′-二胺基硅苯衍生物:保护磷酸基 698
1,1-Dianisyl -2,2,2-trichloroethyl ethers
DATE 醚:保护醇 63
N-5-Dibenzosuberylamines
DBS 胺:保护胺 583
5-Dibenzosuberyl esters
5-二苯并环庚基酯:保护羧基 423
5-Dibenzosuberyl ethers
5-二苯并环庚基醚:保护醇 102
S-5-Dibenzosuberyl thioethers
5-二苯并环庚基硫醚:保护硫醇 468
Dibenzyl acetals and ketals
二苄基缩醛(酮):保护羰基 305
S,*S*′-Dibenzyl acetals and ketals
二苄基硫缩醛(酮):保护羰基 330-333
N-(*N*′,*N*′-Dibenzylaminomethylene)amines
N-(*N*′,*N*′-二苄基胺基亚甲基)胺:保护胺 588
N-(*N*′,*N*′-Dibenzylformamidines)
N-(*N*′,*N*′-二苄基甲酰脒)基:保护胺 588
Dibenzyl phosphoramidates
二苄基磷酰胺:保护胺 599
1,3-Dibenzyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-ones, 5-substituted
5-取代 1,3-二苄基-1,3,5-三氮环己-2-酮:保护胺 569-570
5,5-Dibromo-1,3-dioxanes
5,5-二溴-1,3-二氧六环:保护羧基 310-311
9-(2,7-Dibromo)fluorenylmethyl carbamates
氨基甲酸 9-(2,7-二溴芴基)甲基酯:保护胺 507
O-(Dibromomethyl)benzoate esters
2-二溴甲基苯甲酸酯:保护醇 190
2,3-Dibromopropyl phosphates
磷酸 2,3-二溴丙基酯:保护磷酸 682
S,*S*′-Dibutyl acetals and ketals
二丁基硫缩醛(酮):保护羰基 330-333
2,7-Di-*t*-butyl[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]methyl carbamates
氨基甲酸 2,7-二叔丁基[9-(10,10-二氧代-

10,10,10,10-四氢硫代呫吨基)]甲酯:保护胺 509
2,6-Di-*t*-butyl-4-methoxyphenyl esters
2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯基酯:保护羧基 414
2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl esters
2,6-二叔丁基-4-甲基苯基酯:保护羧基 414
Di-*t*-butylmethylsilyl esters
DTBMS 酯:保护羧基 431
Di-*t*-butylmethylsilyl ethers
DTBMS 醚:保护醇 146
1-(3, 5-Di-*t*-butylphenyl)-1-methylethyl (*t*-bumeoc) carbamates
氨基甲酸 1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基:保护胺 515-516
Di-*t*-butylsilylene derivatives
DTBS 衍生物:保护 1,2-二醇 237-238
4,5-Dicarbomethoxy-1,3-dioxolanes
4,5-二甲氧甲酰基-1,3-二氧杂环戊烷:保护羰基 328
Dichloroacetamides
二氯乙酰胺:保护胺 627
Dichloroacetate esters
二氯乙酸酯:保护醇 161,163
2,4-Dichlorobenzyl carbamates
氨基甲酸(2,4-二氯苄)酯:保护胺 539
2,6-Dichlorobenzyl ethers
2,6-二氯苄醚:保护醇 95
保护酚 270
3,4-Dichlorobenzyl ethers
3,4-二氯苄基醚:保护酚 270-271
2,2-Dichloro-1,1-difluoroethyl ethers protect phenols
2,2-二氯-1,1-二氟乙基醚:保护酚 260-261
2,2-Dichloroethyl esters
2,2-二氯乙基酯:保护羧基 397
N-2,7-Dichloro-9-fluorenylmethyleneamines
N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基胺:保护胺 591
2,6-Dichloro-4-methylphenoxyacetate esters
2,6-二氯-4-甲基苯氧乙酸酯:保护醇 193
2,4(5,6)-Dichlorophenyl phosphates
磷酸 2,4(5,6)-二氯苯酯:保护磷酸基 691-692
N-Dichlorophthalimides
二氯邻苯二甲酰亚胺:保护胺 566
2,6-Dichloro-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl) phenoxyacetate esters
2,6-二氯-4(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧乙酸酯:保护醇 193
2-(*N*, *N*-dicyclohexylcarboxamido) ethyl carbamates
2-(*N*,*N*-二环己基酰基)乙酯:保护胺 571-518
Dicyclohexylsilylenes
二环己基硅亚基:保护 1,3-二醇 238
N-Dicyclopropylmethylamides
N-二环丙基甲酰胺:保护酰胺 633
Dicyclopropylmethyl esters
二环丙基甲基酯:保护羧基 408
N-Diethoxymethylamides
N-DEM 酰胺:保护胺 646
N-Diethoxymethylamines
DEM 胺:保护胺 624
Diethyl acetals and ketals
二乙基缩醛(酮):保护羰基 297
S,*S'*-diethyl acetals and ketals
二乙基缩醛(酮):保护羰基 329-333
Diethylamine adducts
二乙胺加成物:保护羰基 361
3-(*N*,*N*-Diethylaminomethyl) anilidates
3-(*N*,*N*-二乙基胺基甲基)苯胺化物:保护磷酸基 698
N-Diethylborinic acid derivatives
N-二乙基硼酸内酯衍生物:保护胺 593

Diethylisopropylsilyl ethers
二乙基异丙基硅基醚:保护醇 126-127
Diethyl phosphoramidates
二乙基磷酰胺:保护胺 598
Diethylureides
二乙基酰脲:保护吲哚 627
N-Difluoroborinic acid derivatives
N-二氟硼酸内酯衍生物:保护胺 594
2,6-Difluorobenzyl ethers
2,6-二氟苄基醚:保护醇 97
1,5-Dihydro-3*H*-2,4-benzodioxepins
1,5-二氢-3*H*-2,4 二氧杂苯并䓬:保护羰基 325-326
1,5-Dihydro-3*H*-1,3-benzodithiepins
1,5-二氢-3*H*-1,3-二硫杂苯并䓬:保护羰基 344
2,3-Dihydro-1,3-benzothiazoles
2,3-二氢-1,3-苯并噻唑:保护羰基 361
5,6-Dihydrophenanthridinamides
5,6-二氢菲啶酰胺:保护羰基 447
p-(Dihydroxyboryl)benzyl carbamates
氨基甲酸对(二羟基硼烷基)苄基酯:保护胺 543-544
Diisopropyl acetals
二异丙基缩醛:保护羰基 304
N,*N*′-Diisopropylhydrazides
N,*N*′-二异丙基酰肼:保护羧基 450
Diisopropylmethyl carbamates
氨基甲酸二异丙基甲酯:保护胺 548
2,6-diisopropylphenyl esters
2,6-二异丙基苯酚酯:保护羧基 414
Diisopropylphosphoramidates
二异丙基磷酰胺:保护胺 599
Diisopropyl silylene derivatives
二异丙基亚硅基衍生物
　　不保护 1,2-二醇 237
　　保护邻二酚 290
　　保护 1,3-二醇 338
3′,5′-Dimethoxybenzoin carbamates
氨基甲酸 DMB 酯:保护胺 546
3′,5′-Dimethoxybenzoin carbonates
碳酸 DMB 酯:保护醇 194
3′,5′-Dimethoxybenzoin derivatives
DMB 衍生物:保护磷酸基 688
N-2,4- and 3,4-Dimethoxybenzylamides
N-2,4- 和 3,4-二甲氧基苄基酰胺:保护酰胺 640
N-2,4-Dimethoxybenzylamines
DMB 胺或 DMPM 胺:保护胺 577,581
N-3,4-Dimethoxybenzylamines
N-3,4-二甲氧基苄胺:保护胺 621
N-3,5-Dimethoxybenzyl amines
N-3,5-二甲氧基苄胺:保护吲哚 622
3,5-Dimethoxybenzyl carbamates
氨基甲酸 3,5-二甲氧基苄酯:保护胺 545
3,4-Dimethoxybenzyl carbonates
碳酸 3,4-二甲氧基苄酯:保护醇 186
2,6-Dimethoxybenzyl esters
2,6-二甲氧基苄基酯:保护羧酸 426
3,4-Dimethoxybenzyl ethers
DMPM 醚:保护醇 86,91-93
2(3),4-Dimethoxybenzylidene acetals
2(3),4-二甲氧基苄亚基缩醛:保护 1,2-和 1,3-二醇 227-228
[(3,4-Dimethoxybenzyl)oxy]methyl ethers
3,4-二甲氧基苄氧甲基醚:保护醇 37
S-Dimethoxybenzyl thioethers
二甲氧苄基硫醚:保护硫醇 460
2,2-Dimethoxycarbonylvinyl carbamates
氨基甲酸 2,2-二甲氧基羰基乙烯酯:保护胺 548
S-4,4′-Dimethoxydiphenylmethyl thioethers
二甲氧基二苯甲基硫醚:保护硫醇 467
1, 2-Dimethoxyethylidene ortho esters

原甲酸1,2-二甲氧基亚乙基酯:保护1,2-二醇 234
4, 4′-Dimethoxy-3″-[*N*-(imidazolylethyl)carbamoyl]trityl ethers
IETr 醚:保护醇 107-108
4,4′-Dimethoxy-3″-[*N*-imidazolylmethyl]trityl ethers
IDTr 醚:保护醇 107-108
2,6-Dimethoxy-4-methylbenzenesulfonamides
iMds 胺:保护胺 608
4,5-Dimethoxymethyl-1,3-dioxolanes
4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧杂环戊烷:保护羰基 612-613
Dimethoxymethylene ortho esters
二甲氧基亚甲基原甲酸酯:保护1,2-二醇 232
4-(4′,8′-Dimethoxynaphthylmethyl) benzenesulfonamides
4-(4′,8′-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺:保护胺 328-329
3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyl carbamates
氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯:保护胺 545
N-3,4-Dimethoxyphenylamides
N-3,4-二甲氧基苯甲酰胺:保护酰胺 637
Dimethoxyphenylmethyl ethers
二甲氧基苯基甲基醚:保护醇 105-106,113
α-(3,5-Dimethoxyphenyl)phenacyl esters
α-(3,5-二甲氧基苯基)苯甲酰甲基酯 保护羧基 395
Di(4-methoxyphenyl)phenylmethyl ethers
DMTr 醚:保护醇 186
Dimethyl acetals and ketals
二甲基缩醛(酮):保护羰基 29,297-304
S,*S*′-Dimethyl acetals and ketals
二甲基硫缩醛(酮):保护羰基 329-333
N,*N*-Dimethylamides
N,*N*-二甲基酰胺:保护羧基 446
p-(*N*,*N*-Dimethylamino)anilidates
对(*N*,*N*-二甲胺基)苯胺:保护膦酸基 698
α-(*N*,*N*-Dimethylamino)benzylidene derivatives
α-(*N*,*N*-二甲胺基)亚苄基衍生物:保护1,2-二醇 234
4-(Dimethylamino)carbonylbenzyl ethers
4-二甲胺基羰基苄基醚:保护酚 271
1-(*N*,*N*-Dimethylamino)ethylidene derivatives
1-(*N*,*N*-二甲胺基)亚乙基衍生物:保护1,2二醇 234
N-Dimethylaminomethylamines
N-二甲胺基甲基胺:保护吲哚 626
N-(*N*′,*N*′-Dimethylaminomethylene)amines
N′,*N*′-二甲基胺基亚甲基胺:保护胺 588
p-[*p*-(Dimethylamino)phenylazo]benzyl esters
对(对-二甲胺基苯偶氮基)苄基酯:保护羧酸 396
2,6-Dimethylbenzyl etherts
2,6-二甲基苄基醚:保护酚 269
o-(*N*,*N*-Dimethylcarboxamido)benzyl carbamates
氨基甲酸邻-(*N*,*N*-二甲基胺基酰基)苄酯:保护胺 548
1,1-Dimethyl-2-cyanoethyl carbamates
氨基甲酸1,1-二甲基-2-腈乙基酯:保护胺 541
N,*N*′-dimethyl-(*R*,*R*)-1,2-diaminocyclohexyl derivatives
氨基甲酸*N*,*N*′-二甲基-(*R*,*R*)-1,2-二胺基环己基衍生物:保护膦酸基 699
1,1-Dimethyl-2,2-dibromoethyl carbamates
氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯:保护胺 514
1,1-Dimethyl-3-(*N*,*N*-dimethylcarboxamido)propyl carbamates

氨基甲酸 1,1-二甲基-3-(*N*,*N*-二甲胺酰基)丙基酯:保护胺 548
Dimethyl[1,1-dimethyl-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)propylsilylalkynes](DOPS)
二甲基[1,1-二甲基-3-四氢-2*H*-吡喃-2-氧]丙基硅基炔:保护炔 657
4,4-Dimethyl-1,3-dioxanes
4,4-二甲基-1,3-二氧环戊烷:保护羰基 309
(文献 3) 315
trans-4,6-Dimethyl-1,3-dioxanes
反-4,6-二甲基-1,3-二氧环戊烷:保护羧基 317-328
N-2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethylamines
Dde 胺:保护胺 591
4-{[*N*-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)-3-methylbutyl]amino}benzyl esters
Dmab 酯:保护羧基 427
4,5-Dimethyl-1,3-dioxolanes
4,5-二甲基-1,3-二氧环戊烷:保护羰基 326-328
N-(*N*′,*N*′-Dimethylformamidines)
N-(*N*′,*N*′-二甲基甲脒):保护胺 588
1,1-Dimethyl-2-haloethyl carbamates
氨基甲酸 1,1-二甲基-2-卤代乙基:保护胺 513-514
N-(*N*′,*N*′-Dimethyl)hydrazines
N-(*N*′,*N*′-二甲基)肼:保护胺 623
N,*N*-Dimethylhydrazones
N,*N*-二甲基腙,保护羰基 350-352
N,*N*′-Dimethylimidazolines
N,*N*′-二甲基咪唑啉:保护羰基 360-361
Dimethylisopropylsilyl ethers
IPDMS 醚:保护醇 125
2,6-Dimethyl-4-methoxybenzenesulfonamidex (Mds)
Mds 胺:保护胺 607
4-(4′,8′-Dimethylnaphthylmethyl) benzenesulfonamides
ONMBS 胺:保护胺 612-613
N-(5,5-Dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)amines
N-(5,5-二甲基-3-羰基-1-环己基)胺:保护胺 590
2,4-Dimethylpent-3-yl carbamates
氨基甲酸 Doc 酯:保护咪唑 618
2,4-Dimethylpent-3-yl carbonates
硫酸 Doc 酯:保护酚 282
2,4-Dimethyl-3-pentyl esters
Dmp 酯:保护羧基 409
2,6-Dimethylphenyl esters
2,6-二甲基苯基酯:保护羧基 414
2,6-Dimethylphenyl phosphates
磷酸 2,6-二甲基苯酯:保护膦酸基 691
Dimethylphenylsily esters
二甲基苯基硅基酯:保护羧基 431
Dimethylphosphinothioyl esters
Mpt 酯:保护醇 196
　　保护酚 284
　　保护硫醇 493
Dimethylphosphinyl esters
二甲基氧膦酯:保护酚 284
1,1-Dimethylpropynyl carbamates
氨基甲酸 1,1-二甲基丙炔基酯:保护胺 548
N-2,5-Dimethylpyrrolyl derivatives
N-2,5 二甲基吡咯衍生物:保护胺 568
Dimethylsilylene derivatives
二甲基硅基衍生物:不保护 1,2-二醇 237
N,*N*-Dimethylsulfonamides
N,*N*-二甲基磺酰胺:保护胺 615
Dimethylthexylsilyl ethers
TDS 醚:保护醇 127,139
(Dimethylthiocarbamoyl)thio derivative
二甲基硫代氨基甲酰基衍生物:保护磷酸基 700

N-1,1-Dimethylthiomethyleneamine
N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺:保护胺 586
2,4-Dimethylthiophenyl carbamates
Bmpc 酯:保护胺 541
Dimethylthiophosphinamides
二甲基硫代膦酰胺:保护胺 284,493,598
1,3-Dimethyl-1,3,5-triazacyclohexan-2-ones, 5-substituted
5-取代-1,3-二甲基-1,3,5-三氮环己-2-酮:保护胺 569-570
1,1-Dimethyl-2,2,2-trichloroethyl carbamates
TCBOC 酯
保护胺 514,618
保护醇 181-182
2,4-Dinitrobenzenesulfenamides
2,4-二硝基苯亚磺酰胺:保护胺 601
2,4-Dinitrobenzenesulfonamids
DNs 胺:保护胺 610
p,*p*′-Dintrobenzhydryl ethers
DNB 醚:保护醇 101
2,4-Dinitrobenzyl phosphates
2,4-二硝基苄基磷酸酯:保护二硫代磷酸基 685,687
N-2,4-Dinitrophenylamines
N-2,4-二硝基苯胺:保护胺 578,622
2,4-Dinitrophenyl ethers
DNP 醚:保护醇 76
2-(2,4-Dinitrophenyl)ethyl carbonates
碳酸 Dnpeoc 酯:保护醇 187-188
S-2-(2,4-Dinitropohenyl)ethyl thioethers
2-(2,4-二硝基苯基)乙基硫醚:保护硫醇 479
2,4-Dinitrophenylhydrazones
2,4-DNP 腙:保护羰基 353
3,5 -Dintirophenyl phosphates
3,5 -二硝基苯基磷酸酯:保护磷酸基 692
2,4-Dinitrophenylsulfenates
2,4-二硝基苯基亚磺酸酯:保护醇 196-197
S-2,4-Dinitrophenyl thioethers
2,4-二硝基苯基硫醚:保护硫醇 470
3,5-Dinitro-4-pyridones1-substituted
1-取代-3,5-二硝基-4-吡啶酮:保护胺 570
1,2- and 1,3-Diols
1,2- 和 1,3-二醇:保护 201-245
1,2- 和 1,3-二醇的保护 201-245
用手性酮 230-231
用环状缩醛(酮) 201-245
用环硼酸酯 243-245
用环碳酸酯 241-243
用环状原甲酸酯 231-237
用硅基衍生物 237-241
反应图表 3,716-719
1,3-Dioxanes
1,3-二氧环己烷:保护羰基 308-312
4,5-dimethyl- and 4,4,5,5-tetramethyl-
4,5-二甲基- 和 4,4,5,5-四甲基取代-:保护羰基 319
Dioxanones
二噁酮:保护 α-或 β-羟基羰基 437
1,4-Dioxan-2-yl ethers
1,4-二氧环己-2-取代醚:保护醇 57
1,3,5-Dioxazines
1,3,5-二噁嗪:保护胺 570
2-(9,10-Dioxo)anthrylmethyl esters
2-(9,10-二氧)蒽甲基酯:保护羧基 422-423
1,1-Dioxobenzo[*b*]thiophene-2yl methyl (Bsmoc) carbamates
氨基甲酸 Bsmoc 酯 保护胺 509
1,3-Diooxolanes5-alkyl-4oxo-
5-烷基-4-羰基-1,3-二氧环戊烷:保护 α-羟基酸 436
1,3-Dioxolanes
1,3-二氧环戊烷:保护羰基 312-322
4,5-dimethyl- and 4,4,5,5-tetramethyl-

4,5-二甲基和4,4,5,5-四甲基-:保护羰基 319
3-(3′,6′-Dioxo-2′,4′,5′-trimethylcylohexa-1′,4′-diene)-3,3-dimethylpropionamides(Q)
3-(3′,6′-二氧-2′,4′,5′-三甲基环己-1′,4′-二烯)-3,3-二甲基丙酰胺:保护胺 562
S,*S*′-Dipentyl and *S*,*S*′-Diphenyl acetals and ketals
二戊基和二苯基硫缩醛(酮):保护羰基 330-333
Diphenylacetate(DPA) esters
DPA 酯:保护醇 167
N-Diphenylborinic acid derivatives
二苯基硼氮杂内酯衍生物:保护胺 593
(4*R*,5*R*)Diphenyl-1,3-dioxolanes
4*R*,5*R*-二苯基-1,3-二氧环戊烷:保护羰基 326
N,*N*-Diphenylimidazolidines
N,*N*-二苯基咪唑基:保护羰基 360
N-2,3-Diphenylmaleimides
N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺:保护胺 567
N-Diphenylmethylamides
N-二苯基甲基酰胺:保护酰胺 638
N-Diphenylmethylamines(DPM)
DPM 胺:保护胺 583,623
Diphenylmethyl carbamates
氨基甲酸二苯基甲基酯:保护胺 540
N-Diphenylmethyleneamines
N-二苯基亚甲基胺:保护胺 587-588
Diphenylmethylene ketals
二苯基亚甲基缩酮:保护邻二酚 289-290
Diphenylmethyl esters
DPM 酯:保护羰基 420-421
保护醇 100-101
Diphenylmethyl phosphates
磷酸 DPM 酯:保护磷酸基 688
Diphenylmethylsemicarbazones
二苯基甲基缩氮基脲:保护羰基 354-355
Diphenylmethylsilyl ethers
DPM 硅基醚:保护醇 145-146
N-Diphenylmethylsulfonamides
N-DPM 磺酰胺:保护磺酰胺上的 N-H 基 647
S-Diphenylmethyl thioethers
二苯甲基硫醚:保护硫醇 467
4,5-Diphenyl-3-oxazolin-2-ones
4,5-二苯基-3-氧噁唑啉-2-酮:保护伯胺 564
Diphenylphosphinamides
Dpp 酰胺:保护胺 598
2-(Diphenylphosphino)ethyl esters
Dppe 酯:保护羧基 402
Diphenylphosphinothionyl esters
Dpt 酯:保护酚 284
S-(Diphenylphospino)thioyl esters
Ppt 酯:保护硫醇 493
Diphenyl phosphoramidates
二苯基氨基磷酸酯:保护胺 599
1,3-Diphenyl-1,3-propanediol esters
1,3-二苯基-1,3-丙二醇酯:保护烷基硼酸 453
N-(Diphenyl-4-pyridylmethy)amines
Dppm 胺:保护胺 623
S-Diphenyl-4-pyridyolmethyl thioethers
二苯(基)-4-吡啶基甲基硫醚:保护硫醇 469
Diphenylthiophosphinamides
Ppt 酰胺:保护胺 598,627
S,*S*′-Dipropyl acetals and ketals
二丙基硫缩醛(酮):保护羰基 330-333
Di(2-pyridyl)methyl carbamates
氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯:保护胺 548
Diseleno acetals and ketals
二硒缩醛(酮):保护羰基 347-348
Dispiroketals
二螺缩醛(酮):保护 1,2- 和 1,3-二醇 236-

237
Disulfides unsymmetrical
不对称二硫醚:保护硫醇 487-489
1,3-Dithianes
1,3-二硫环己烷:保护羰基 333-344
1,3-Dithianyl-2-methyl carbamates
氨基甲酸 Dmoc 酯:保护胺 540
1,3-Dithianyl-2-methyl esters
Dim 酯:保护羰基 400
Dithiasuccinimides
Dts:保护胺 567
Dithiepin derivatives
苯并二硫杂环庚烷衍生物:保护羰基 344
Dithio acetals and ketals
二硫缩醛(酮):
保护羰基 329-347
保护硫醇 473
(*N'*-Dithiobenzyloxycarbonylamino)acetamides
N-二硫苄氧羰基胺基乙酰胺:保护胺 563
Dithio carbamates
氨基甲酸二硫酯:保护胺 531
Dithiodiethanol derivatives
DTE 衍生物:保护膦酸基 679
1,3-Dithioalnes
1,3-二硫杂环戊烷
保护 1,2-二酮中的一个基团 367
保护羰基 333-344
Dithiols
二硫醇 用于保护二硫缩醛(酮) 490-491
Electrolytic cleavage
电解裂解:综述 3,14 (refs. 11,12)
活化硫醇酯:生成羰基 433
O-烷基-*S*-烷基或 *S*-苯基缩醛(酮):生成羰基 345
烯丙基醚:生成酚 263
苯甲酰胺:生成胺 560
苯甲酸酯:生成醇 176
4-苄胺基苯基磷酸酯:生成磷酸基 693
氨基甲酸苄酯:生成胺 534
碳酸苄酯:生成醇 186
苄酯:生成羰基 417
苄醚:生成醇 80,81
亚苄基缩醛:生成 1,2- 或 1,3-二醇 219
苄氧羰基硫醚:生成硫醇 485
苄基硫醚:生成硫醇 459
对腈基苄醚:生成醇 96
2,2-二氧乙基酯:生成羰基 397
二苯甲基酯:生成羰基 420
二苯甲基醚:生成醇 101
二苯基-4-吡啶甲基胺:生成胺 623
二苯基-4-吡啶甲基硫醚:生成醇 469
1,3-二硫杂环戊或环己烷:生成羰基 338
碳酸 4-乙氧基-1-萘基酯:生成酯 188
2-卤代乙基酯:生成羧基 398
3-(对羟基苯基)丙酰胺:生成胺 563
氨基甲酸 *N*-羟基哌啶:生成胺 530
对甲氧基苄基醚:生成醇 88
N-4-甲氧基苯基酰胺:生成酰胺 637
对甲氧基苯基醚:生成醇 75
O-甲基-*S*-烷基或 *S*-苯基缩醛(酮):生成羰基 345
甲硫甲基醚:生成醇 34
N-硝基胺:生成醇胺 596
硝基苯磺酰胺:生成胺 610
氨基甲酸对硝基苄基酯:生成胺 538
碳酸对硝基苄基酯:生成醇 186
对硝基苄基酯:生成羧基 424
对硝基苄基醚:生成醇 94
邻硝基苯亚磺酸酯:生成醇 197
2-苯基-2-(9,10-二氧)蒽甲基酯:生成羧基 422
4-苯基-1,3-二氧环戊烷:生成羧基 323
9-(9-苯基-10-氧)蒽酯:生成醇 110

苯硫醚:生成硫醇 469
甲基吡啶酰胺:生成胺 559
2- 和 4-吡啶甲基醚:生成醇 99
4-吡啶甲基醚:生成酚 272
2-吡啶甲基-*N*-氧化物硫醚:生成硫醇 464
4-吡啶甲基硫醚:生成硫醇 436
磷酸酯:生成磷酸基 668
炔丙基醚:生成酚 264
丙-2-炔酯:生成羧基 413
吡啶-2-磺酰胺:生成胺 611
硫醇酯:生成羧基 433
N-对甲苯磺酰胺:生成酰胺 645
对甲苯磺酰胺:生成胺 605
对甲苯磺酸酯:生成酚 286
2,2,2-三溴乙酯:生成羧基 397
磷酸 2,2,2-三溴乙基酯:生成磷酸基 682
2,2,2-三氯乙氧羰基衍生物:生成硫醇 484
氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯:生成胺 510
碳酸 2,2,2-三氯乙酯:生成醇 181
2,2,2-三氯乙酯:生成羧基 397
磷酸 2,2,2-三氯乙酯:生成磷酸基 681
三甲硅醚:生成醇 120
三苯甲酯:生成羧基 419
三苯甲醚:生成醇 104
三苯甲硫醚:生成硫醇 468
9-苯基-10-氧蒽醚:生成醇 110
β-Einmination-cleavage of carbonates
碳酸酯的β-消除-裂解:生成醇 187-189
Enamines
烯胺
1,2- 和 1,3-二羰基化物的单官能团保护 364-365
保护胺 520-592
保护 1,2- 和 1,3-二羰基化合物 363-365
Enol acetates and enol ether
乙酸烯醇酯和烯醇醚:1,2-和 1,3-二羰基化合物的单官能团保护 364-365
Eonlate anions
烯醇负离子:保护羰基 363
Enzymatic cleavage
酶的裂解:综述 5,16(ref. 29)
乙酰胺:生成胺 553
乙酸酯:生成醇 155-157
2-硫乙酰乙基磷酸酯:生成磷酸基 676-677
乙缩醛:生成羰基 306
4-乙酰氧苄基磷酸酯:生成磷酸基 685
乙酸芳香酯和烷基酯的竞争反应:生成酚 277
N-苄氧苯基丙氨酰胺:生成胺 559
苄酯:生成羧基 417-418
氯乙酸酯:生成醇 162
二硫代二乙醇衍生物:生成磷酸基 679
酯:生成羧基 381-383
甲酯:生成羧酯 385
在肽化学中:综述 558(ref. 4)
苯乙酰胺 生成胺 558
苯乙酰胺甲基硫缩酮:生成硫醇 477
苯乙酸酯:生成醇 166
氨基甲酸 4-苯乙酰氧苄基酯:543
N-苯基酰肼:生成羧基 450
3-苯基丙酰胺:生成胺 558
3-苯基丙酸酯:生成醇 167
新戊酸酯:生成醇 171
3-新戊酰氧基-1,3-二羟丙基衍生物:生成磷酸基 672
甲基酯选择性 385
Enzymatic protection
酶促的保护
醇:生成苯乙酸酯 166

酚:生成乙酸酯 277
Esters
酯: 保护醇 149-200
反应图表 2,712-715
保护羧基 372-442
一般的裂解 377-378
酶促裂解 381-383
一般的生成 373-377
反应图表 6,728-731
酯转移 380-381
保护酚 276-287
反应图表 4,720-723
保护磷酸基 60-700
一般的裂解 666-670
一般的生成 665-666
Ethenyl acetals
乙烯基缩醛:保护酰胺 646
Ethers
醚
保护醇 17-148
反应图表 1,708-711
保护酚 249-276
反应图表 4,720-723
N-Ethoxycarbonylamides
N-乙氧基羰基酰胺:保护酰胺 644
Ethoxycarbonyl derivatives
乙氧羰基衍生物:保护膦酸基 700
N-(1-Ethoxy)ethylamines
N-1-乙氧基乙胺(EE):保护胺 619
O-1-Ethoxyethyl cyanohydrins
O-乙氧基乙基羟腈化物:保护羰基 349
1-Ethoxyethyl ethers
乙氧基乙基(EE)醚
保护醇 40,59-60
保护酚 261
1-Ethoxyethylidene ortho esters
原甲酸乙氧基亚乙基酯:保护 1,2-二醇 232
Ethoxymethylamines
乙氧基甲胺:保护 咪唑 624
Ethoxymethylene acetals
乙氧基亚甲基缩醛:保护 1,2-和 1,3-二醇 231-232
4-Ethoxy-1-naphthyl carbamates
氨基甲酸 4-乙氧基-1-萘基酯:保护醇胺 189
4-Ethoxyl-1-naphthyl carbonates
碳酸 4-乙氧基-1-萘基酯:保护醇 188-189
N-Ethylamines
乙基胺:保护胺 512
Ethyl boronates
硼酸乙酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 243-244
Ethyl boronates
氨基甲酸乙酯:保护胺 504-506
S-(*N*-Ethylcarbamateds)
硫代氨基甲酸酯:保护硫醇 486
Ethyl carbonates
碳酸乙酯
保护醇 181-184
保护酚 281
S-Ethyl disulfides
乙基二硫醚:保护硫醇 487
N-(Ethyldithio)carbamates
氨基甲酸 *N*-乙基二硫代酯:保护胺 531
4,4-(Ethylenedithio)pentaoate esters
4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯:保护醇 168-169
Ethyl enol ethers
乙基烯醇醚:1,2- 和 1,3-二羰基中的单保护 364-365
Ethyl esters
乙酯
保护羧基 374-375,384
保护膦酸基 670,671
Ethyl ethers
乙基醚:保护酚 249

Ethylidene acetals
亚乙基缩醛:保护 1,2-和 1,3-二醇 204-205
Ethyl orthofomate eters
原甲酸乙酯:保护邻二酚 290
N-Ferroceylmethylamines
Fcm 胺:保护胺 585
S-Ferrocenylmethyl thiothers
Fcm 硫醚:保护硫醇 466
9-Flourenecarboxylate esters
9-芴基羧酸酯:保护酚 280
N-2-Fluorenyl-4-methoxybenzylamides
N-2-芴基-4-甲氧基苄酰胺:保护酰胺 641
9-Flourenylmethyl(Fmoe)carbamates
Fmoc 酸:保护胺 506-507,508,509,513,521,532
9-Flourenylmethyl carbonates
碳酸 Fmoc 酯:保护醇 180
9-Fluorenylmethyl esters
Fmoc 酯:保护羧基 387-388,403
9-Fluorenylmethyl phosphates
磷酸 Fomc 酯:保护磷酸基 686
S-9-Fluorenylmethyl thioethers
Fmoc 硫醚:保护硫醇 465
Fluorescent protective groups
荧光保护基
　苄基醚:保护醇 100
　1,1-双(4-甲氧苯基)-1′-芘(基)甲基醚:保护醇 108
　光敏酯:保护醇 195
1-(2-Fluorophenyl)-4-methoxypiperidin-4-yl (Fpmp) ethers
1-(2-氟苯基)-4-甲氧基哌啶-4-基醚:保护醇 56
Formamides
甲酰胺:保护胺 551-552,626
Formate esters
甲酸酯
　保护醇 149,161,164,551
　保护酚 276,551
2-Formylbenzenesulfonate esters
2-甲酰基苯磺酸酯
　保护醇 190-191
　保护酚 287
N,*O*-Formylidene acetals
N,*O*-甲酰亚基缩醛:保护酰胺 645
2-Furanylmethyl carbamates
氨基甲酸 2-呋喃甲酯:保护胺 548
Guaiacolmethyl (GUM) ethers
GUM 甲醚:保护醇 39
p-Halobenzyl ethers
对氯苄醚:保护醇 95
2-Haloethyl carbamates
氨基甲酸 2-卤代乙酯:保护胺 153-514
2-Haloethyl esters
2-卤代乙基酯:保护羧基 397-398
Heptafluoro-*p*-tolyl ethers
七氟对甲苯基醚:保护酚 272
Heptyl esters
庚酯　酶促裂解 生成羧基 381
N-Hetero atom derivatives
氮杂衍生物:保护胺 592615
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-phenylisopropyl (HIP) ethers
HIP 醚:保护醇 64
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propyl phosphates
磷酸 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙酯:保护磷酸基 683
Himastatin
Himastatin 合成 5-11
Hydrazides
酰肼:保护羧基 449-451
　反应图表 6,728-731
Hydrazones, substituted
取代腙:保护羧基 350-354,356

2-Hydroxybenzenethiols
2-羟基苯硫醇的保护 291-292
N-2-Hydroxybenzylamines(HBn)
HBn 胺:保护胺 581
S- *o*- or *p*-Hydroxybenzyl thioethers
邻或对羟基苄基硫醚:保护硫醇 462
O-Hydroxy-*trans*-cinnamides
邻-羟基-反-肉桂酰胺:保护胺 562
Hydroxyl group
羟基的保护 23-244
用酯 149-210
反应图表 2,712-715
用醚 17-148
反应图表 1,708-711
N-Hydroxymethylamines
N-羟基甲胺:保护胺 624
N-4-Hydroxy-2-methyl-3 (2*H*)-isothiazlone 1,1-dioxides
N-4-羟基-2-甲基-3(2*H*)-异噻唑酮-1,1-二氧化物:保护磺酰胺中的 *NH* 648
4-Hydroxyphenacryl phosphates
磷酸 4-羟基苯甲酰甲酯:保护磷酸基 688
3-(*p*-Hydroxyphenyl)propanamides
3-对羟基苯基丙酰胺:保护胺 563
N-Hydroxypiperidinyl carbamates
N-羟基-哌啶酯:保护胺 530-531
2-(2-Hydroxypropyl)alkynes
2-(2-羟基丙基)炔:保护炔 658
(2-Hydroxystyryl)diisopropylsilyl ethers
HSDIS 醚:保护醇 147
(2-Hydroxystyryl)dimethylsilyl ethers
HSDMS 醚:保护醇 147
Imidazoles. to protect
咪唑的保护 615-631
Imidazoldines
咪唑啉:保护羰基 360-361
Imine dervatives
亚胺衍生物
保护胺 586-590
保护羰基 359
Iminotriphenylphosporane derivatives
亚胺基三苯基正膦衍生物:保护胺 600
Indoles
吲哚的保护 615-631
Internal phosphate particvipation
分子内磷酸酯参与裂解一个 Fpmp 醚:生成醇 56
2-Iodobenzoate esters
2-碘苯甲酸酯:保护醇 189
2-Iodoethyl carbamates
氨基甲酸 2-碘乙酯:保护醇 549
Iodotrimethylsilane
三甲基碘硅烷:选择性裂解保护基 267,299
Isobornyl earbamates
氨基甲酸异冰片酯:保护胺 549
Isobornyl ethers
异冰片基醚:保护酚 265
S-Isobutoxymethyl monothioacetals
异丁氧甲基单硫代缩醛:保护硫醇 471-472
Isobutyl carbamates
氨基甲酸异丁酯:保护胺 549
Isobutyl carbonates
碳酸异冰片酯:保护醇 183,184
Isbutyl enol ethers
异丁基烯醇醚:1,2- 和 1,3-二羰基的单官能团保护 364-365
Isobutyl sulfonates
磺酸异丁酯:保护磺酸 452
Isobutyrate esters
异丁酸酯:保护醇 193
Isonicotinyl carbamates
氨基甲酸异烟碱酯:保护胺 549
1-Isopropylallyl carbamates
氨基甲酸 1-异丙基烯丙基酯:保护胺 528

Isopropylamine derivatives
异丙胺衍生物:保护膦酸基 699
Isopropyldimethylsilyl esters
异丙基二甲基硅基酯:保护羧基 430-431
Isopropyldimethylsilyl ethers
异丙基二甲基硅醚:保护醇 125
N-(Isopropyldithio) carbamates
氨基甲酸 *N*-异丙基二硫代酯:保护胺 531
Isopropyl ethers
异丙基醚:保护酚 264
N,*N*′-Isopropylidenediamines
N,*N*′-异丙亚基二胺:保护胺 588
N,*O*-Isopropylidene ketals
N,*O*-异丙亚基缩醛:保护羟氨 645
S,*S*′-Isopropylidene dithioketals
S,*S*-异丙亚基二硫缩醛:保护二硫代物 491
Isoporopylidene ketals
异丙亚基缩酮
　保护酰胺 645
　保护邻二酚 289
　保护 1,2- 和 1,3-二醇 90,207-215
N-(1-Isopropyl-4-nitro-2-oxopyrrolin-3-yl)amines
N-(1-异丙基-4-硝基-2-羰基吡咯啉-3-)胺的保护 577
N-(1-Isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl) amines
N-(1-异丙基-4-硝基-2-羰基-3-吡咯啉-3-)胺:保护胺 592
Isopropyl phosphates
磷酸异丙酯:保护磷酸基 671
Isopropyl sulfonates
磺酸异丙酯:保护磺酸 452
Isopropylthiomethyl ethers
异丙基硫甲基醚:保护醇 30
Levulinate esters
Lev 酯:保护醇 168
　保护酚 278
Levulinoyl(LevS) dithioacetals
LevS 的二硫缩醛:保护醇 168-169
Menthone ketals
薄荷酮缩酮:保护 1,2- 和 1,3-二醇 230-231
Methoxymethyl(MM)ethers
甲氧甲基醚(MM):保护醇 48-49
Mesitoate esters
2,4,6-三甲苯酚酯 178-179
Mesitylene acetals
2,4,6-三甲基苯基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 225,228-229
Mesitylenesulfonamides
Mts 磺酰胺:保护咪唑 616
Mesylate esters
Ms 酯:保护醇 198
N-Metal derivatives
N-金属代物:保护胺 593-596
Methallyl esters
2-甲基烯丙基酯:保护羧基 411
Methanesulfonamides(Ms)
Ms 酰胺:保护胺 80,612
Methanesulfonate esters
Ms 酯
　保护醇 198
　保护酚 285
Methoxyacetate esters
甲氧基乙酸酯:保护醇 161,165
N-Methoxyamides
N-甲氧酰胺:保护酰胺 635
p-Methoxybenzenesulfonamides
Mbs 胺:保护胺 607
N-4-Methoxybenzylamides
PMB 胺:保护酰胺 88,639
N-3-Methoxybenzylamines
N-3-甲氧苄基胺:保护吲哚 622
N-4-Methoxybenzylamines
MPM:保护胺 581,621

p-Methoxybenzyl carbamates
氨基甲酸对甲氧苄酯:保护胺 521,537-538
p-Methoxybenzyl carbonates
碳酸对甲氧苄酯:保护醇 186
p-Methoxybenzyl esters
对甲氧苄酯:保护羧基 425
p-Methoxybenzyl ethers
MPM 醚:
保护醇 40,64,80,86-93,138,186
保护酚 269-270
p-Methoxybenzyliene acetals
对甲氧苄亚基缩醛:保护 1,2-和 1,3-二醇 224-227,228-229
N-*p*-Methoxybenzylideneamines
N-对甲氧苄亚基胺:保护胺 587
S,*S*′-*p*-Methoxybenzylidene dithioacetals
对甲氧苄亚硫缩醛:保护二硫醇 491
α-Methoxybenzylidene ortho esters
原甲酸 α-甲氧苄亚基酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 234
S-*p*-Methoxybenzyloxycarbonyl derivatives
硫代对甲氧苄氧羰基化物:保护硫醇 485
2-[2-(4-Methoxybenzyloxy) ethyl] benzoate esters
PACm 酯:保护醇 192
p-Methoxybenzyloxymethyl ethers
PMBM 醚:保护醇 37
S-4-Methyloxybenzylsulfonium salts
对甲氧苄基锍盐:保护硫醚 492
S-*p*-Methoxybenzyl thioethers
对甲氧苄基硫醚:保护硫醇 82,460-462
trans-4-Methoxy-2-butenoate(4-methoxyc-rotonate) esters
反-4-甲氧基-丁-2-烯酸酯:保护酯 173
3-Methoxy-4-*t*-butylbenzenesulfonamides
3-甲氧基-4-叔丁基苯磺酰胺:保护胺 608
N-Methoxycarbonylamides
N-甲氧羰基酰胺:保护酰胺 644
o-(methoxycarbonyl) benzoate esters
邻甲氧基羰基苯甲酸酯:保护醇 193
N[E-2-(methoxycarbonyl) vinyl] amides
N-(E)-2-甲氧羰基乙烯基酰胺:保护胺 646
4-Methoxycrotonate esters
4-甲氧基丁烯酸酯:保护醇 173
1-Methoxycyclohexyl ethers
1-甲氧基环己基醚:保护醇 55
N-(1-Methoxy-2,2-dimethylpropyl) amides
N-1-甲氧基-2,2-二甲基丙酰胺:保护酰胺 646-647
Methoxyethyl esters
甲氧基乙酯:保护羧基 41-44,382
2-Methoxyethoxymethyl enol ethers
MEM 烯醇醚:保护 1,2-和 1,3-二羰基化合物 365
2-Methoxyethoxymethyl esters
MEM 酯:保护羰基 390
2-Methoxyethoxymethyl ethers
MEM 醚
保护醇 41-44
裂解 30,39,46,50,51,64,88,101,259
稳定性 211
保护酚 258
Methoxyethyl esters
甲氧基乙基酯 382
1-Methoxyethylidene ortho esters
原甲酸 1-甲氧基亚乙基酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 232
N-4-(Methoxymethoxy) phenylamides
N-4-甲氧基甲氧基苯甲酰胺:保护酰胺 637
N-Methoxymethylamindes
N-甲氧基甲基酰胺:保护酰胺 633
N-Methoxy-*N*-methylamine adducts
N-甲氧基-*N*-甲基胺的加成物:保护羰基 362
N-Methoxymethylamines

MOM 胺:保护胺 624
S-(*N*-Methoxymethyl) carbamates
硫代氨基甲酸 *N*-甲氧基甲酯:保护硫醇 486
Methoxymethyl carbonates
碳酸甲氧基甲酯:保护醇 180
Methoxymethylene acetals
甲氧基亚甲基缩醛:保护 1,2-二醇 231-232
Methoxymethyl esters
甲氧基甲酯:保护羧基 388-389
Methoxymethyl ethers
MOM 醚
　保护醇 27-33,34
　裂解 42,43,46,51,259,259
　稳定性 51,88,101,211
　保护酚 257-258
S-Methoxymethyl monothioacetals
甲氧基甲基单硫缩醛:保护硫醇 471
N-2-Methoxy-1-naphthylamide
N-2-甲氧基-1-萘酰胺:保护酰胺 637
2-Methoxy-5-nitrophenyl phosphates
磷酸 2-甲氧基-5-硝基苯酯:保护磷酸基 693
4-Methoxyphenacyl carbamates
氨基甲酸 Phenoc 酯:保护胺 545-546
p-Methoxyphenacyl esters
Phenoc 酯:保护羧基 395
4-Methoxyphenacyl phosphates
磷酸 Phenoc 酯:保护磷酸基 688
(4-Methoxyphenoxy)methyl ethers
p-AOM 醚:保护醇 38-39,47
N-4-Methoxyphenylamides
N-4-甲氧基苯基酰胺:保护酰胺 636-637
p-(*p*′-Methoxyphenylazo)benzyl carbamates
氨基甲酸对-(对甲氧基苯基偶氮)苄酯 549
N[*p*-Methoxyphenyldiphenylmethyl]amines
MMTr 胺:
　保护醇 105-106,113
　保护胺 584
4-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolanes
4-(4-甲氧基苯基)-1,3-二氧环戊烷:保护羰基 324
p-Methoxyphenyldiphenylmethyl ethers
MMTr 醚:保护醇 104,105-106,113
p-Methoxyphenyl ethers
对甲氧苯基醚:保护醇 64,75-91
2-(*p*-Methoxyphenyl)ethyl esters
2-(对甲氧苯基)乙酯:保护羧基 402
(4-Methoxyphenyl)ethylidene acetals
4-甲氧苯基亚乙基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 205-206
N-(4-Methoxyphenyl)hydracrylamide derivatives
N-4-甲氧苯基 *β*-羟基丙酰胺衍生物:保护磷酸基 675
N-*p*-Methoxyphenylsulfonamides
N-对甲氧苯磺酰胺:保护胺 616
S-*p*-Methoxyphenyl thioethers
对甲氧苯基硫醚:保护硫醇 238
4-Methoxytetrahydropyranyl ethers
MTHP 醚:保护醇 55,113
4-Methoxytetrahydropyranyl *S*,*S*-dioxido ethers
4-甲氧基四氢硫吡喃-*S*,*S*-二氧醚:保护醇 55
4-Methoxytetrahydrothiopyranyl esters
4-甲氧基甲氢硫吡喃酯:保护醇 55
1-Methyl-1-(adamantyl) ethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-1-金刚烷基乙酯:保护胺 513
O-Methyl -*S*-alkyl acetals and ketals
O-甲基-*S*-烷基缩醛(酮):保护羰基 345-346
Methylallyl esters
2-甲基烯丙基酯:保护羧基 411
Methylaluminum bis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxide)complex
双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧基)甲基铝络

合物:保护羰基 364
N-Methylamines
N-甲基胺:保护胺 573-574
N-α-Methylbenzylamides
N-α-甲基苄酰胺
保护酰胺 639
保护胺 621
1-Methyl-1-benzyloxyethyl ethers
MBE 醚:保护醇 62-63
1-Methyl-1-benzyloxy-2-fluoroethyl ethers
1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基醚:保护醇 63
p-Methylbenzylsulfonamides
PMS 胺:保护胺 613
S-4-Methylbenzyl thiothers
4-甲基苄基硫醚:保护硫醇 459
1-Methyl-1-(4-biphenyly)ethyl(Bpoc)carbamates
氨基甲酸 Bpoc 酯:保护胺 514,516,532
(*E*)-2-Methyl-2-butenoate(Tigloate)esters
E-2-甲基-丁-2-烯酸酯:保护醇 193
2-Methylbut-3-en-2-yl esters
2-甲基-丁-3-烯-2-基酯:保护醇 411
3-Methylbut-2-enyl(Prenyl)esters
3-甲基-丁-2-烯基酯:保护羧基 411
3-Methylbut-2-enyl ethers
3-甲基-丁-2-烯基醚:保护醇 70
2-Methyl-2-butyl(*t*-Amyl)ethers
叔戊基醚:保护醇 65
Methyl carbamates
氨基甲酸甲酯:保护胺 504-506
Methyl carbonates
碳酸甲酯:保护醇 179-180
保护酚 281
α-Methylcinnamyl esters
MEC 酯:保护羧基 412
1-Methylcyclobutyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基环丁基酯:保护胺 549
1-Methylcyclohexyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基环己基酯:保护胺 549
1-Methyl-1-cyclopropylmethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-环丙基甲酯:保护胺 549
1-Methyl-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯的保护 545
4-Methyl-1,3-dioxolanyl enol acetates
4-甲基-1,3-二氧环戊基烯醇乙酸酯:1,2- 和 1,3-二羰基化合物的单保护 365
2-(Methyldiphenylsily)phosphates
磷酸 DPSE 酯:保护磷酸基 676
N-(Methyldithio)carbamates
氨基甲酸 *N*-甲基二硫酯:保护胺 531
Methyl dithiocarbonates
二硫代碳酸甲酯:保护醇 189
Methylene aectals
亚甲基缩醛:保护邻二酚 287-290
保护 1,2- 和 1,3-二醇 201-204
2-Methyleneanthraquinone phosphates
磷酸 MAQ 酯:保护磷酸基 686-687
Methylene derivatives, substituted
取代亚甲基化物:保护羰基 360
5-Methylene-1,3-dioxanes
5-亚甲基-1,3-二氧六环:保护羰基 310
S,*S*′-Methylene dithioacetals
亚甲基二硫缩醛:保护二硫醇 490-491
Methyl enol ethers
甲基烯醇醚:1,2-和 1,3-二羰基化合物的单保护 364-365
Methyl esters
甲酯:保护羧基 25,287,383-387
Methyl ethers
甲醚
保护醇 23-27,287
保护酚 80,249-257,287

1-Methyl-2-(1′-hydroxyalkyl)imidazoles
1-甲基-2-(1′-羟基烷基)咪唑:保护羰基 362-363
1-Methyl-2(2′-hydroxyphenyl)imidazole derivatives
1-甲基-2-(2′-羟基苯基)咪唑衍生物:保护磷酸基 693
Methylidene ortho esters
原甲酸亚甲酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 233
1-Methyl-1-methoxyethyl ethers
MIP 醚:保护醇 59,61-62
O-Methyl -*S*-2-(methylthio)ethyl acetals and ketals
O-甲基-*S*-2-甲硫基乙缩醛(酮):保护羰基 346
3-Methyl-3-nitrobutanamides
3-甲基-3-硝基丁酰胺:保护胺 562
2-Methyl-2-(*O*-nitrophenoxy)propanamides
2-甲基-2-邻硝基苯氧基丙酰胺:保护胺 562
α-Methylnitropiperonyl carbamates
氨基甲酸 Menpoc 酯:保护胺 545
O-Methyl oximes
O-甲基肟:保护羰基 358
3-Methyl-3-pentyl esters
3-甲基-3-戊基酯:保护羧基 408
α-Methylphenacyl esters
α-甲基-苯甲酰甲酯:保护羧基 394-395
1-Methyl-1-phenoxyethyl ethers
1-甲基-1-苯氧基乙基醚:保护醇 63
O-Methyl-*S*-phenyl acetals and ketals
O-甲基-*S*-苯基缩醛(酮):保护羰基 345-346
2-Methyl-2-(*O*-phenylazophenoxy) propanamides
2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺:保护胺 562
1-Methyl-1-(*p*-phenylazophenyl) ethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯:保护胺 549
S-(*N*′-Methyl-*N*′-phenylcarbamoyl) sulfenyl (Snm) derivatives
Snm 衍生物,酸稳定性,保护硫醇 475
1-Methyl-1-phenylethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-1-苯基乙酯:保护胺 549
1-Methyl-1-phenylethyl esters
1-甲基-1-苯基乙酯:保护羧基 402-403
2-Methylphenyl phosphates
磷酸 2-甲基苯酯:保护磷酸基 691
N-2-(4-Methylphenylsulfonyl)ethylamides
N-2-(4-甲基苯磺酰基)乙酰胺:保护酰胺 647
S-1-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-methylprop-2-yl thioethers
1-(4-甲基苯磺酰基)-2-甲基-2-丙基硫醚:保护硫醇 482
Methyl phosphates
磷酸甲酯:保护磷酸 670-671,687
3-Methyl-2-picolyl *N*-oxido ethers
3-甲基-2-甲基吡啶氮氧化物醚:保护肟 99-100
1-Methyl-1-(4′-pyridyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 1-甲基-1-(4′-吡啶基)乙酯:保护胺 549
Methyl *S*-sulfenylthiocarbonate esters
甲基亚磺酰硫代碳酸酯:保护硫醇 475
4-(Methylsulfinyl)benzyl carbamates
氨基甲酸 Msz 酯:保护胺 539
4-Methylsulfinylbenzyl carbonates
碳酸 Msz 酯:保护酚 282
4-(Methylsulfinyl)benzyl esters
Msib 酯:保护羧基 426
p-(Methylsulfinyl)benzyl ethers
Msib 醚:保护醇 98-99
　　保护酚 271

S-Methylsulfonium salts
甲基锍盐:保护硫醚 492
2-Methylsulfonylethyl carbamates
氨基甲酸 2-甲磺酰乙酯:保护胺 540
N-Methylthioamides
N-甲硫基酰胺:保护胺 635
S-Methyl thioethers
甲基硫醚:保护硫醇 459
2-Methylthioethyl carbamates
氨基甲酸 2-甲基硫代乙酯:保护胺 540
2-Methylthioethyl esters
2-甲基硫代乙酯:保护羧基 400
4-(Methylthiomethyoxy)butyrate
MTMB 酯:保护醇 191
2-(Methylthiomethoxy)ethyl carbonates
氨基甲酸 2-甲硫甲氧基乙酯:保护醇 191
2-(Methylthiomethyoxymethyl)benzoate esters
苯甲酸 MTMT 酯:保护醇 191
N-Methylthiomethylamides
N-MTM 酰胺:保护酰胺 633
Methylthiomethyl esters
MTM 酯:保护羧基 389
Methylthiomethyl ethers
MTM 醚
保护醇 33-35,47,51
裂解 30,31,42,46,259
保护酚 259,260
4-Methylthiophenyl carbamates
氨基甲酸 Mtpc 酯:保护胺 541
p-(Methylthio)phenyl esters
对甲硫苯酯:保护羧基 415
2-[(Methylthio)phenylthio]methyl ethers
2-甲硫基苯硫基甲基醚:保护醇 112
1-Methyl-1-(triphenylphosphonio) ethyl carbamates
氨基甲酸 Ppoc 酯:保护胺 516,541
Miscellaneous carbamates
其它氨基甲酸酯:保护胺系列 548-549
Miscellaneous esters
其它酯
保护醇系列 193-194
保护羧基系列 433-441
2-[2′-(Monomethyloxytrityloxy) ethylthio] ethyl phosphates
磷酸 2-(2′-甲氧基三苯甲氧基)乙基硫乙酯:保护磷酸基 678
Monoprotection
单保护
1,2- 和 1,3-二羧基 364-368
1,4-二酮 308
1,2 和 1,4-二醇 175
Monosuccionoate esters
丁二酸单酯:保护醇 193
Monothio acetals
单硫缩醛:保护硫醇 471-473
Monothio acetals and ketals
单硫缩醛(酮):保护羰基 344-347
Morpholino derivatives
吗啉衍生物:保护磷酸基 699
2-*N*-(Morpholino)ethyl esters
2-*N*-吗啉乙酯:保护羧基 382
1-Naphthaldehyde acetals
1-萘基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 229
α-Naphthoate esters
α-萘酸酯:保护醇 193
α-Naphthyldiphenylmethyl ethers
α-萘基二苯基甲基醚:保护醇 104-105
Neopentyl esters
新戊基酯:保护磺酸 451
Nicotinate esters
烟酸酯:保护醇 167
Nitrate esters
亚硝酸酯:保护醇 193
N-Nitroamines

N-硝基胺:保护胺 596
O-Nitroanilides
邻硝基苯胺:保护羧基 443,448
O-Nitrobenzamides
邻硝基苯甲酰胺:保护胺 562
O-Nitrobenzenesulfenamides
Nps 胺:保护胺 600-601
2- or 4-Nitrobenzenesulfonamides
Ns 胺:保护胺 609-610
N-*o*-Nitrobenzylamides
邻硝基苄酰胺:保护酰胺 641
N-*o*- or *p*-Nitrobenzylamines
邻-或对硝基苯苄胺:保护胺 622
o-Nitrobenzyl carbamates
氨基甲酸邻硝基苄酯:保护胺 545
p-Nitrobenzyl carbamates
氨基甲酸对硝基苄酯:保护胺 538,545
o- or *p*-Nitrobenzyl carbonates
碳酸邻-或对硝基苄酯:保护醇 186-87
o-Nitrobenzyl esters
邻硝基苄酯:保护羰基 424-425
p-Nitrobenzyl esters
对硝基苄酯:保护醇 193
　保护羧基 424-425
o-Nitrobenzyl ethers
邻硝基苄基醚
　保护醇 97
　保护酚 270
p-Nitrobenzyl ethers
对硝基苄基醚:保护醇 93-94
2- or 4-Nitrobenzylidene acetals
2- 或 4-硝基苄亚基缩醛 保护 1,2- 和 1,3-二醇 228
N-*p*-Nitrobenzylideneamines
对硝基亚苄基胺:保护胺 588
o- or *p*-Nitrobenzyloxymethyl(NMBO) ethers
邻或对硝基苄氧甲基醚:保护醇 38
o- or *p*-Nitrobenzyl phosphates
膦酸邻或对硝基苄酯:保护膦酸基 684-685,687
S-*p*-Nitrobenzyl thioethers
对硝基苄基硫醚:保护硫醇 462
o-Nitrocinnamides
邻硝基肉桂酰胺:保护胺 562
4-Nitrocinnamyl carbamates
氨基甲酸 4-硝基肉桂酯:保护胺 529
N-7-Nitroindolylamides
7-硝基吲哚酰胺:保护羧基 443,448
2-Nitro-4-methoxybenzenesulfenmides
2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺:保护胺 602
4-Nitro-4-methylpentanote esters
4-硝基-4-甲基戊酸酯:保护醇 190
o-Nitrophenoxyacetamides
邻硝基苯氧基乙酰胺:保护胺 562
o-Nitrophenylacetamindes
邻硝基苯基乙酰胺:保护胺 562
S-(1-*m*-Nitrophenyl-2-benzoyl)ethyl thioethers
1-间硝基苯基-2-苯甲酰基乙硫醚:保护硫酚 481
m-Nitrophenyl carbamates
氨基甲酸间硝基苯酯:保护胺 545
p-Nitrophenyl carbonates
碳酸对硝基苯酯:保护醇 185-186
4-(2-Nitrophenyl)-1,3-dioxolanes
4-(2-硝基苯基)-1,3-二氧杂戊烷:保护羰基 324
2-[(2-Nitrophenyl)dithio]-1-phenylethyl carbamates
氨基甲酸 2-(2-硝基苯基)二硫代-1-苯基乙酯:保护胺 517
p-Nitrophenyl ethers
对硝基苯基醚:保护醇 76
N-2-(4-Nitrophenyl)ethylamines
PNPE 胺:保护吡咯 620

2-(2-Nitrophenyl)ethyl carbamates
氨基甲酸2-(2-硝基苯基)乙酯:保护胺 545
2-(4-Nitrophenyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 Npeoc 酯:保护胺 541-542
2-(4-Nitrophenyl)ethyl carbonates
碳酸 Npeoc 酯:保护醇 187
2-(2- or 4-Nitrophenyl)ethyl phosphates
磷酸2-(2-或4-硝基苯基)乙酯:保护磷酸基 187,677
2-[(4-Nitrophenyl)ethyl]sulfonate esters
Npes 酯:保护醇 199-200
S-(2-Nitro-1-phenyl)ethyl thioethers
(2-硝基-1-苯基)乙硫醚:保护硫醇 479
4-Nitrophenyl phosphates
磷酸 PNP 酯:保护磷酸基 692
3-(*O*-Nitrophenyl)propanamides
3-邻硝基苯基丙酰胺:保护胺 562
O-Nitrophenylsulfenates
邻硝基苯亚磺酸酯:保护醇 197
N-(2-Nitrophenylsulfenyl)amines
2-硝基苯亚磺酰胺:保护胺 389,424,515
2-(*p*′-Nitrophenylsulfenyl)ethyl esters
2-(对硝基苯亚磺酰基)乙酯:保护羧基 400-401
2-(4′-Nitrophenyl)thioethyl phosphates
磷酸 PTE 酯:保护磷酸 678
4-Nitro-*N*-phthalimides
4-硝基-*N*-邻苯二甲酰亚胺:保护胺 567
3-Nitropyridinesulfenamides
3-硝基吡啶亚磺酰胺:保护胺 602
S-3-Nitro-2-pyridinesulfenyl sulfides
Npys 硫醚:保护硫醇 489-490
N-Nitrosoamines
N-亚硝基胺:保护胺 597
N-8-Nitro-1,2,3,4-tertrahydroquinolylamides
8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉酰胺:保护羧基 443,448
6-Nitroveratryl carbamates
氨基甲酸 Nvoc 酯:保护胺 545
OBO estets
OBO 酯:保护羧基 438
2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl ethers
MBF 醚:保护醇 58
Oligonucleotides
多核苷的合成 15(ref,23)
Oligosaccharides
多糖的合成 5,15(ref,24)
Ortho esters
原甲酸酯:保护羧基 437-440
Ortho esters, cyclic
原甲酸环酯:保护二醇 231-234
Orthogonal scheme
正交图式 567
Orthogonal set
正交组 67
2-Oxacyclopentylidene ortho esters
2-氧杂环戊亚基原甲酸酯:保护 1,2-二醇 234
1,3-Oxathiolanes
1,3-氧硫环戊烷
1,2-二酮的单保护 367
保护羰基 346-347
保护硫醇 490
Oxazoles
噁唑:保护羰基 433-434
1,3-Oxazolidines,4-alkyl-5-oxo
4-烷基-5-羰基-1,3-氧氮杂环戊烷:保护 α-氨基酸中的 α- 或 ω-羧基 435
1,3-Oxazolines,2-alkyl-
2-烷基-1,3-噁唑啉:保护羧基中的羟基和羧基 434
3-Oxazolin-2-ones, 4,5-diphenyl-,
4,5-二苯基,3-噁唑-2-酮:保护胺 564

1-Oxido-4-methoxy-2-picoyl phosphates
1-氧-4-甲氧基-2-甲基吡啶磷酸酯:保护磷酸基 685
Oxime derivatives
肟衍生物:保护羰基 351,355-358
4-Oxopentanoate(Levulinate,Lev) esters
4-羰基戊酸酯:保护醇 168
Palytoxin carboxylic acid
Palytoxin 酸的合成 11-14
Pentaaminecobalt(Ⅲ) complex
五胺基钴(Ⅲ)络合物:保护羧基 441
Pentachlorobenzenesulfenamides
五氟苯亚磺酰胺:保护胺 601-602
Pentafluorophenyl esters
五氟苯酯:保护羧基 415
Pentamethylbenzenesulfonamides
Pmc 胺:保护胺 607
1-(5-Pentamethylcyclopentadienyl)ethyl ethers
1-(5-五甲基环戊二烯基)乙基醚:保护酚 265
2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonamides
Pme 胺:保护胺 608-609
Pent-4-enamides
戊-4-烯酰胺:保护胺 559
4-Pentenyl esters
4-戊烯基酯:保护醇 167-168
4-Pentenyloxymethyl ethers
4-戊烯氧甲基醚:保护醇 4041
Peptides
肽的保护:综述 5,15(ref. 22)
N-Phenacyulamines
N-苯甲酰甲基胺:保护胺 622
Phenacyl esters
苯甲酰甲基酯:保护羧基 393-394
Phenacyl ethers
苯甲酰甲基醚:保护酚 232
Phenacylsulfonamides
苯甲酰甲磺酰胺:保护胺 614
6-Phenanthridinylmethyl ethers
6-菲啶甲基醚:保护醇 100
Phenols
酚的保护 249-287
　用酯 276-287
　用醚 249-276
　反应图表 4,720-723
Phenothiazinyl-(10)-carbonyl derivatives
吩噻嗪(10)羰基衍生物:保护胺 547
Phenoxyaeetate esters
苯氧乙酸酯:保护醇 161,165-166
Phenylacetamides
苯乙酰胺:保护胺 558
S-Phenylacetamidomethyl thioacetals
苯乙酸氨基甲基硫缩醛:保护硫醇 477-478
Phenylacetate esters
苯乙酸酯:保护醇 166
p-***P***-Phenylacetate esters 166
聚合物负载苯乙酸酯:保护醇 166
4-Phenylacetoxybenzyl carbamates
氨基甲酸 4-苯乙酰氧基苄基酯:保护胺 543
Phenylacetoxymethyl esters
苯乙酰氧甲酯:保护羧基 392
N'-Phenylaminothiocarbonyl derivatives
N'-苯乙胺硫羰基衍生物:保护胺 548
p-(Phenylazo)benzyl carbamates
氨基甲酸对苯偶氮苄酯:保护胺 549
p-(Phenylbenzamides)
对苯基苯磺酰胺:保护胺 561
p-Phenylbenzaoate esters
对苯基苯甲酸酯:保护胺 561
　保护醇 178
p-Phenylbenzyl ethers
对苯基苄基醚:保护醇 96
Phenyl boronates

硼酸苯酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 244
p-*P*-Phenyl boronates
聚合物负载硼酸苯酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 244
Phenyl carbamates
氨基甲酸苯酯:保护胺 549
N-Phenylcarbamates
氨基甲酸 *N*-苯酯:保护醇 195
Phenyldimethylsilyl esters
苯基二甲基硅酯:保护羧基 431
(Phenyldimethylsilyl)methoxymethyl ethers
SMOM 醚:保护醇 35-36
2-Phenyl-2-(9,10-dioxo)anthrylmethyl esters
2-苯基-2-(9,10-二氧蒽甲基)酯:保护羧基 422
4-Phenyl-1,3-dioxolanes
4-苯基-1,3-二氧环戊烷:保护羧基 323
S-Phenyl disulfides, substiuted
取代苯基二硫醚:保护硫醇 488
N-(Phenyldithio)carbamates
氨基甲酸 *N*-苯基二硫代酯:保护胺 531
1,2-Phenylene derivatives
1,2-苯亚基衍生物:保护膦酸基 693
O,*O'*-Phenylenedioxy ketals
邻苯二酚缩酮:保护羰基 325
Phenyl esters
苯酯:保护羧基 414
S-Phenyl esters
硫苯酯 活化羧基 431-433
2-Phenylethyl carbamates
氨基甲酸 2-苯基乙基酯:保护胺 513
1-Phenylethylidene ketals
1-苯基亚乙基缩酮:保护 1,2- 和 1,3-二醇 205
N-9-Phenylfluorenylamides
N-9-苯基芴酰胺:保护酰胺 642
N-9-Phenylfluorenylamines
N-9-苯基芴基胺:保护胺 585
Phenyl group
苯基:保护羧基 450-451
N-Phenylhydracrylamide derivatives
N-苯基-3-羟基丙酰胺衍生物:保护磷酸基 675
N-Phenylhydrazides
N-苯基酰肼:保护羧基 449
Phenylhydrazones
苯腙:保护羰基 352-353
Phenyl(*O*-nitriophenyl)methyl carbamates
氨基甲酸苯基邻硝基苯基甲基酯:保护胺 545
9-(9-Phenyl-10-oxo)anthr yl (Tritylone) ethers
9-(9-苯基-10-羰基)蒽基醚:保护醇 96,110
N-[Phenyl(pentacarbonylchromium or tungsten)carbenyl]amines
N-(苯基五羰基铬或钨)卡宾胺:保护胺 595
Phenyl phosphates
磷酸苯酯:保护磷酸酯 672,690
3-Phenylpropanamides
3-苯基丙酰胺:保护胺 358
3-Phenylpropionate esters
3-苯基丙酸酯:保护醇 167
2-(Phenylselenyl)ethyl ethers
2-苯基硒基乙醚:保护醇 65
2-(Phenylsulfonyl)ethyl carbonates
碳酸 Psee 酯:保护醇 182
2-(Phenylsulfonyl)ethyl phospohates
磷酸 2-PSE 酯:保护磷酸 679
S-2-(Phenylsulfonyl)ethyl thioethers
2-苯磺酰基乙硫醚:保护硫醇 482
S-Phenyl thioethers
苯硫醚:保护硫醇 469
2-(Phenylthio)ethyl phosphates
磷酸 2-苯硫基乙酯:保护磷酸 678

S-Phenylthiomethyl dithioacetals
苯硫甲基二硫代缩醛 473
Phenylthiomethyl ethers
PTM 醚:保护酚 259-260
O-Phenylthiomethyl oximes
O-PTM 肟:保护羰基 359
9-(9-Phenyl)xanthenyl ethers
9-(9-苯基)呫吨基醚:保护酚 109-110
　保护核苷中的 5′-羟基 55
Phosphate esters
磷酸酯
　一般的裂解 666-670
　一般的生成 665-666
　保护 660-700
　　用酰胺 697-698
　　用酯 665-697
Phosphinate esters
膦酯:保护酚 284
2-Phosophonioethyl carbamates
氨基甲酸 Peoc 酯:保护胺 541
Phosphoroamidite synthesis
氨基磷酸酯的合成 656,666
Phosphoroamidates
氨基磷酸盐 666
Phosphorochloridates
亚磷酰氯化物 665
Phosphorodiamidates. *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethyl
N,*N*,*N*′,*N*′-四甲基磷酰二胺:保护醇 193
Phosphorodiamidites
磷酰二胺化物 666
Phosphorodichloridates
磷酰二氯化物 665
Phosphorus derivatives
磷衍生物:保护胺 598-600
　保护硫醇 493
Photolytic cleavage
光解　综述(ref. 16-20)
9-蒽磺酰胺:生成胺 612
芳胺 *N*-氧化物:生成芳胺 597
芳甲酰胺:生成芳胺 552
苯偶姻衍生物:生成膦酸基 688
N-苄基酰胺:生成酰胺 639
N-苄基胺:生成胺 580
氨基甲酸苄酯:生成胺 534
苄醚:生成醇 83
苄磺酰胺:生成胺 613
双(2-硝基苄基)缩醛:生成羰基 305
二邻硝基苯基甲基酯:生成羰基 421
氨基甲酸:生成胺 545-547
α-苯基苯乙酰基酯:生成羰基 395
二苄基二硫缩醛(酮):生成羰基 331
3′,5′-二甲氧基苯偶姻衍生物:生成醇 194
生成膦酸基 688
氨基甲酸 3,5-二甲氧基苄酯:生成胺 545
4-(4′,8′-二甲氧萘甲基)苯磺酰胺:生成胺 613
氨基甲酸 3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯:生成胺 545
α-(3,5-二甲氧苯基)苯甲酰甲酯:生成羧基 395
N,*N*-二甲基腙;生成羰基 350
磷酸 3,5-二硝基苯酯:生成磷酸基 692
2-(9,10-二羰基)蒽甲基酯:生成羧基 422
二苯基甲基硅醚:生成醇 145
4,5-二苯基-3-噁唑-2-酮:生成胺 564
1,3-二硫杂环已烷:生成羰基 337,339
1,3-二硫杂环戊烷:生成羰基 337,339
9-芴基羧酸酯:生成酚 280
荧光酯:生成醇 195
反-邻羟基肉桂酰胺:生成胺 562
磷酸 4-羟基苯甲酰甲酯:生成磷酸基

688
HSDIS 醚:生成醇 147
HSDMS 醚:生成醇 147
甲氧基苄基胺:生成吡咯 622
对甲氧基苄基醚:生成醇 89
磷酸 2-甲氧基-5-硝基酯:生成磷酸基 693
对甲氧基苯甲酰甲酯:生成羧基 395
磷酸 4-甲氧基苯甲酰甲酯:生成磷酸基 688
N-甲基胺:生成胺 573
α-甲基苯甲酰甲酯:生成羧基 395
邻硝基苯胺:生成羧基 443,448
N-邻硝基苄基酰胺:生成酰胺 641
N-邻硝基苄基胺:生成胺 622
氨基甲酸邻硝基苯酯:生成胺 545,567
碳酸邻硝基苯酯:生成醇 186
邻硝基苄酯:生成羧基 424
邻硝基苄醚
生成醇 94
生成酚 270
1,2- 或 1,3-二醇的邻硝基苄亚基缩醛:生成 a 键 2-硝基苯甲酸酯 228
磷酸邻硝基苄酯:生成磷酸基 685
氨基甲酸 *N*-邻硝基二苯基甲基酯:生成胺 542
N-7-硝基吲哚酰胺:生成羧基 443,448
氨基甲酸间硝基苯酯:生成胺 545
4-邻硝基苯基-1,3-二氧环戊烷:生成羰基 324
4-硝基吡啶氮氧化物:生成胺 597
N-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉酰胺:生成羧基 443,448
1,3-氧硫杂环戊烷:生成羰基 337
噁唑:生成羧基 434
苯甲酰甲基酯:生成羧基 393-394,395
6-菲啶甲基醚:生成被氧化成酮的醇 100
氨基甲酸(邻硝基苯基)甲基酯:生成胺 545
磷酸酯:生成磷酸基 667
1-芘基甲酯:生成羧基 423
磷酸芘基甲酯:生成磷酸基 686
9-苯基呫吨醚:生成醇 109
2-喹啉甲基醚:生成被氧化成酮的醇 100
三(三甲基硅基)硅醚:生成醇 146
对甲苯磺酰胺:生成酰胺 646
生成胺 605,606
对甲苯磺酸酯:生成醇 199
呫吨酸酯:生成酚 280
Phthatide ortho esters
邻羟甲基苯基原甲酸酯:保护 1,2- 和 1,3-二醇 233
N-Phthalimides
邻苯二甲酰亚胺:保护胺 564-566
S-1-(4-Phthalimidobutyl) sulfonium salts
1-(4-邻苯二甲酰亚胺丁基)锍盐:保护硫醚 492-493
S-Phthalimidomethyl thioacetals
硫代乙酸 Pim 酯:保护硫醇 476,478
N-Phthalimidomethyl esters
N-邻苯二甲酰亚胺甲酯:保护羧基 396
Picolinamides
甲基吡啶甲酰胺:保护胺 559
N-2-Picolyamine *N'*-oxides
N-2-甲基吡啶氮氧化物:保护胺 586
4-Picolyl estersd
4-甲基吡啶酯:保护羧基 428
2- and 4-Picolyl ethers
2- 和 4-甲基吡啶酯:保护醇 99
4-Picolyl ethers
4-甲基吡啶醚 :保护酚 272
2-Picolyl *N*-oxido ethers. 3-methyl-

3-甲基-2-甲基吡啶氮氧化物醚:保护醇 99-100
S-2- or 4-Picolyl *N*-oxido thioethers
2- 或 4-甲基吡啶氮氧化物硫醚:保护硫醇 464
Pinacol esters
频呐醇酯:保护硼酸 452
Pinanediol esters
蒎烷二醇酯:保护取代硼酸 452
Piperidinamides
哌啶酰胺:保护羧基 447
Piperonyl esters
3,4-亚甲二氧苄基酯:保护羧基 427- 428
Pivalamides
新戊酰胺:保护吲哚 627
Pivaldehyde acetals
新戊基缩醛:保护邻二醇 289
Pivaloate esters
新戊酸酯
　保护醇 154,170-172,176;
　保护酚 278-279
Pivaloylamidobenzyl ethers
新戊酰亚胺苄基醚:保护醇 97
N-(2-Pivaloylamino)-1,1-dimethylethyl carbamates
氨基甲酸 *N*-(2-新戊酰胺基)-1,1-二甲基乙基酯:保护胺 517
3-Pivaloyloxy-1,3-dihydroxypropyl derivatives
3-新戊酰氧基-1,3-二羟基丙基衍生物:保护磷酸基 672
N-pivaloyloxymethylamiedes
POM 酰胺:保护酰胺 633
N-Pivaloyloxymethylamines
N-新戊酰氧甲胺:保护胺 625
Pivaloyloxymethyl esters
POM 酯:保护羧基 391-392
Polymer-supported cleavage
聚合物载体的裂解
　聚合物负载氟化铵:裂解 TMS 醚　生成醇 119
　聚合物负载哌嗪:裂解氨基甲酸 9-芴基甲基酸　生成胺 507
Polymer-supported protective groups
聚合物负载保护基团 综述(ref. 21-24)
　聚合物负载苯胺甲酸酯:保护膦酸基 697
　聚合物负载苯磺酰胺:保护羧基 448-449
聚合物负载对苯甲酸酯
　芳二酚的单保护 279
　保护醇 193
　保护酚 279
聚合物负载对苄酯:保护羧基 428
聚合物负载对苄亚基缩醛:保护 1,2-或 1,3-二醇 217
聚合物负载氨基甲酸叔丁酯:保护胺 519
聚合物负载 1,2-二醇:保护羧基 313
聚合物负载 1,3-二氧环戊烷:保护羰基 313
聚合物负载酯:保护羧基 373
聚合物负载邻硝基苄基醚:保护醇 94
　聚合物负载(2-硝基-1-苯基)乙基硫醚:保护硫醇 479
　聚合物负载苯乙酰胺:酶促裂解　生成胺 558
　聚合物负载苯乙酸酯:对称二醇 的单保护 166
　聚合物负载对苯基硼酸酯:保护 1,2-或 1,3-二醇 244
　聚合物负载对苯基二苯基甲基醚:保护醇 102
　聚合物负载三氟乙酰胺:保护醇 556
Propargyl esters

炔丙酯:保护羧基 413-414
Propargyl ethers
炔丙醚:保护醇 74;
保护酚 74,264
N-Propylamine derivatives
正丙胺衍生物:保护膦酸基 699
Propyl esters
丙酯:保护羧基 417
Protection:保护:
脂肪醇 17-245
醛 293-368
炔 654-659
酰胺 632-647
胺 494-653
硼酸 452-453
羧酸 369-543
邻二酚 287-291
二醇 201-245
二硫醇 490-491
芳杂环 615-631
2-羟基苯二硫醇 291-292
α- 或β-羟基酸 436,437
咪唑 615-631
吲哚 615-631
酮 293-368
核苷 660-700
酚 249-287
磷酸酯 660-700
吡咯 615-631
硫醚 454-493
磺酰胺上的 NH 647-635
磺酸 451-452
硫醇 454-493
邻胺基醇 595
邻胺基硫醇 473-474
Protective groups
保护基团:
缩醛(酮):
保护羰基 297-307
保护邻二酚 287-290
保护二醇 201-230
酰胺化物:保护膦酸基 697-698
酰胺:保护胺 550-572,626-632
保护羧酸 442-449
氨基缩醛:保护胺 449
辅助去除:561-564
硼酸酯:保护二醇 243-245
氨基甲酸酯:保护胺 550,617-619
保护酚 283
碳酸酯:保护醇 179-189
保护二醇 241-243
保护酚 281-283
HF 裂解次序 458-459
新保护基设计 2-4
二硫缩醛(酮):保护硫醇 490-491
酯:保护醇 149-200
保护羧基 372-442
保护邻二酚 290-291
保护二醇 276-237
保护酚 276-287
保护膦酸基 660-700
醚:
保护醇 17-148
保护酚 249-276
历史进展 2
举例 5-14
核苷合成 660-700
N-金属衍生物:保护胺 593-596
N-N 衍生物:保护胺 596-598
N-P 衍生物:保护胺 598-600
N-S 衍生物:保护胺 600-615
N-Si 衍生物:保护胺 600,620
N-亚磺酰衍生物:保护胺 600-603
N-磺酰衍生物:保护胺 603-615,615-

617
磷酸酯:保护膦酸基 665-695
烷基膦酸酯:保护酚 284
性质 1
在氨基酸中保护胺基、羧基和侧链官能团序列表 373
反应活性 701,705-707
选择性 6-7,705-707
硅基衍生物:保护炔基 655-657
硅基酯:保护羧基 428-431
硅醚
　保护醇 113-148
　保护二醇 237-241
　保护酚 273-276
硅基硫醚:保护硫醇 482
磺酸酯
保护醇 197-200
保护酚 285-287
　保护硫醇 488
硫代氨基甲酸酯:保护硫醇 485-486
硫代碳酯酯:保护硫醇 484-485
硫酯:保护羧基 431-433
　保护硫醇 482-486
硫醚:保护硫醇 457-482
选择性 6-7,705-707
2-(Pyrazin-2-yl) ethyl phosphates
2-(吡嗪-2-基)乙基磷酸酯:保护磷酸基 677
1-Pyrenylmethyl esters
1-芘基甲基酯:保护羧基 423
1-Pyrenylmethyl ethers
1-芘基甲基醚:保护醇 100
Pyrenylmethyl phosphates
磷酸芘基甲酯:保护磷酸基 686
3-Pyridylearboxamides
3-吡啶碳酰胺:保护胺 559
5-(2′-Pyridyl)-1,3-dioxanes
5-(2′-吡啶基)-1,3-二氧环己烷:保护羰基 311
S-2-Pyridyl esters
硫代-2-吡啶基酯:保护羧基 432-433
N-2-(2′- and 4′-Pyridyl)ethylamines
N-2-(2′- 和 4′-吡啶基)乙胺:保护胺 620
2-(2′- and 4′-Pyridyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 Pyoc 酯:保护胺 516
2-(2′- or 4′-Pyridyl)ethyl(Pet)esters
2-(2′- 或 4′-吡啶)乙酯:保护羧基 401-402
2-(2′- or 4′-Pyridyl)ethyl phosphates
磷酸 2-(2′- 或 4′-吡啶)乙酯:保护磷酸基 677
S-2-(4′-Pyridyl)ethyl thioethers
2-(4′-吡啶基)乙基硫醚:保护硫醇 480
N-[(2-Pyridyl)mesityl]methyleneamines
N-[(2-吡啶基)-2,4,6-三甲苯基]亚甲基胺:保护胺 588
3-(3′-Pyridyl)prop-2-enyl carbamates
氨基甲酸 Paloc 酯:保护胺 529
Pyridine-2-sulfonamieds
吡啶-2-磺酰胺:保护胺 611-612
Pyrroles
吡咯的保护 615-631
Pyrrolidinamides
吡咯烷基酰胺:保护羧基 446
N-Pyrrolidinomethylamides
N-吡咯烷酮甲酰胺:保护酰胺 634-635
Pyrrolidinyl enamines
吡咯烷基烯胺:1,2- 和 1,3-二羰基的单保护 365
Quaternary ammonium salts
季铵盐:保护叔胺 578-579
2-Quinolinylmethyl(Qm) ethers
Qm 醚:保护醇 100
S-2-Quinolinylmethyl(Qm)ethers
Qm 硫醚:保护硫醇 464
8-Quinolyl carbamates

氨基甲酸8-喹啉酯:保护胺 530
8-Quinolyl phosphates
磷酸8-喹啉酯:保护磷酸基 684
Charts
反应图表 709-747
保护胺 736-747
用酰胺 740-743
用氨基甲酸酯 736-739
用专用物质 744-747
保护羰基 724-727
保护羧基 728-731
用酰胺和酰肼 720-731
用酯 728-731
保护邻二酚 720-723
保护1,2- 和1,3-二醇 716-719
保护羟基 712-715
用酯 712-715
用醚 709-711
保护酚 720-723
保护硫醇 732-735
Reagents prototypes
质子型试剂 701-705
Rates of cleavage, relative
裂解相对速率
芳甲基磷酸酯:生成磷酸基 687
酯:生成醇 155
硅醚:生成醇 138-139
Resolution, of racemic diols
消旋二醇的折分 236
Reviews
综述
缩醛(酮)和原甲酸酯 296
O,*S*-缩醛的化学 345
烷基醚裂解 27(ref. 23)
糖化学中的烯丙基(ref. 4)
酰胺:保护胺 550-551(ref. 4-7)
氨基加成物:保护羰基 362
胺去烷基化 582(ref. 18)
生物催化选择性保护和裂解酯 152(ref. 37)
氨基甲酸叔丁酯 523(ref. 1)
手性保护酯 329(ref. 1)
环碳酸酯 242(ref. 2)
1,3-二氧环己和环戊烷的生成 307
电解裂解 3
烯胺化学 364(ref. 3)
酶促裂解 5,16(ref. 29)
肽保护基中的酶 558(ref. 4)
酯裂解 379(ref. 32 and 33)
其它裂解 248
氨基甲酸 Fmoc 酯 508
氟离子 139(ref. 2)
甲乙酐:生成酯和酰胺 551
三甲基碘硅烷 27(ref. 25)
α-卤代酯 32(ref. 1)
硝酸酯 194(ref. 9)
在核苷酸和核苷中的膦酸2-(4-硝基苯基)乙基酯
聚核苷核 15(ref. 23)
多糖 15(ref. 24)
有机硅试剂 23(ref. 1b)
有机锡试剂 158(ref. 22)
原甲酸酯 437,440(ref. 2)
噁唑 434(ref. 1)
戊-4-烯氧基 40(ref. 1)
肽 15(ref. 22)
全氟醚 272(ref. 5)
磷酸酯保护 662,668(ref. 2)
光解 3
聚合物负载试剂 4
氨基酸中的保护基 504(ref. 3)
糖中的保护基 15(ref. 24)
多核苷酸中的保护基 5,15(ref. 23)
肽合成中的保护基 5,15(ref. 22)

磷酸-2-(吡嗪-2-)乙基酯 677,680(ref. 33)
位置选择性的醇的酰基化和烷基化 158(ref. 22)
硅化物的选择性裂解 114(ref. 5)
硅醚的选择性裂解和去保护 114
糖的选择性酶促酰基化 151(ref. 19)
硅炔 658(ref. 2)
硅烯醇醚合成 367(refs. 2-4)
核糖多核苷酸合成中的硅基迁移 116(ref. 8)
固相合成 5,15(ref. 22)
亚磺酰胺 600,603(ref. 2)
叔丁氧酰氟的合成 523(ref. 26)
锡导向的酰基化 117(ref. 27)
三异丙基硅基 124(ref. 1)
Salicylate acetals
水杨酸酯缩醛:保护醛 312
Salicylic acid derivatives
水杨酸衍生物:保护磷酸基 695
N-Salicylideneamine dervatives
N-水杨酸亚基烯胺衍生物:保护胺 588
Setective cleavage
选择性裂解 317-319,336-340
缩醛(酮) 299-302
缩醛和苯甲酸酯的竞争 155
烷氧甲基醚 47
烷基和芳基 TBDMS 醚的竞争 133
烯丙基和烷基 TBDMS 醚的竞争 133
乙酸芳酯和烷基酯的竞争 154,277
苯甲酸酯:生成胺 176
氨基甲酸苄酯 538
苄基醚 79-93
亚苄基缩醛 217,219-222
BOC 保护的氨基 521
氨基甲酸酯和苄基醚及甲酯的竞争 267
邻二酚溴化硼 30
邻二酚保护基 288
环戊亚基和环己亚基及环庚亚基的竞争 215-216
氨基甲酸二甲基烯丙酯和碳酸二甲基烯丙酯的竞争 185
N- 和 *S*-二甲基硫膦的竞争 493
S-DMT 和 *O*-DMT 的竞争 467
1,3-二氧环己烷和 1,3-二氧环戊烷的竞争 211
三甲基碘硅烷 27,267,299
缩醛和缩酮的竞争 308
对甲氧苄基醚的竞争 79
甲酯的酶促 385
O-Npys 和 *S*-Npys 的竞争 489
Pixyl 醚 56
伯胺和仲胺的竞争 564-565
伯 TBDMS 和仲 TBDMS 的竞争:生成醇 134,135,136
伯和仲 BOC 保护的胺的竞争 522
TBDMS 醚的竞争:生成醇 133-139
TBDMS 醚和 TBDPS 醚:生成醇 136
仲 TBDMS 和有位阻的 TBDNS 的竞争 135
2,2,2-三氯乙氧羰基和苄氧羰基及苄基与三氟乙酰胺的竞争 510
碳酸 2,2,2-三氯乙基 282
2,2,2-三氟乙酯和氨基甲酸酯及碳酸酯的竞争 282
Setective protection
选择性保护
醇 164,173-175
醇和胺 78,152,175,277
醇和酚 151
醇和硫醇 483
醛和酮 298,306,313-316,360,361
胺和醇 102,552,560

胺和羧基 442
氨基酸中的 α- 和 ω-氨基及羧基 595
胺和硫醇 470,484,486
异头羟基 167,198
芳胺和羟基 286
芳香醇 279
羰基 312,333-336
有无位阻的羰基 390
α- 和 ω-羧基 435
邻二酚羟基 275
邻二酚和酚 287
1,2-二醇 33,35,41,76,77,207
1,2- 和 1,3-二醇 207-209,217,231,237
1,4-二酮 308,348
α- 和 β-二酮 364-366
醇的酶促 151,152-154
e-键和 a-键羟基 77,117,128
cis-二元醇的单保护 99
羟基 105-106,113,127
羟基和硫醇 483
酮 364-368
酮和烯醇 314
酮和醇 257,276
酮和苯胺 279
pixyl 醚 56
伯醇 102,130,136,170,172,195
伯醇和仲醇 39,59,62,65,99,102,104,105-110,123,128-130,142,147,150-153,170,172,179,181,184,189,199
伯胺和仲胺 519,532,552-553,556,560,565-566
对称二羧酸 113-428
对称二醇 166
Semicarbazones
缩氨基脲:保护羰基 354,356
Siloxymethyl ethers
硅氧甲基醚 :保护醇 41
Silyl derivatives
硅基衍生物
保护醇 113-148
保护炔 654-657
保护胺 600,620
保护羰基 428-431
保护 1,2- 和 1,3-二醇 237-241
保护酚 273-276
保护硫醇 482
Silyl enol ethers
硅基烯醇醚 羰基单保护:综述 367
Silyl esters
硅酯:保护羰基 528-431
Silyl ether
硅醚
裂解:综述 16
转变为其它基团 148
迁移 114-116
保护醇 101,113-148
保护酚 273-276
Silyl thioethers
硅基硫醚:保护硫醇 482
Sisyl ethers
Sisyl 醚:保护醇 146
S-P derivatives
S-P 衍生物:保护硫醇 493
Special derivatives
特殊的衍生物
保护胺 573-615
反应图表 10,744-747
Stannyl esters
甲锡烷基酯:保护羧基 442
Sulfate esters
硫酸酯:保护酯 197-198
Sulfenates, 2,4-dintrophenyl-
亚磺酸 2,4-二硝基苯基酯 196-197
Sulfenates, *o*-nitrophenyl-

亚磺酸邻硝基苯酯:保护醇 197
Sulfenyl derivatives
亚磺酰化物
　保护胺 600-603
　保护硫醇 475,488-490
S-Sulfenylthiocarbonate esters
亚磺酰硫代碳酸酯:保护硫醇 475,488-489
Sulfides
硫醚的保护:用锍盐 491-493
4-Sulfobenzyl esters
4-磺酸基苄酯:保护羧基 426-427
9-(2-Sulfo)fluorenylmethyl carbamates
9-(2-磺酸基)芴甲基氨基甲酸酯:保护胺 507
Sulonamides
磺酸胺:保护胺 603-615,615-617
Sulfonate esters
磺酸酯
　保护醇 197-200
　保护酚 285-287
　保护硫醇 488
Sulfonic acids
磺酸的保护 451-452
N-Sulfonyl derivatives
N-磺酰基衍生物:保护胺 603-615,615-617
Sulfur-containing derivatives
含硫衍生物
　保护醇 197-200
　保护胺 286,600-615
　保护羰基 329-347
　保护羧基 431-433
　保护磷酸基 700
　保护硫醇 487-489
Tetraalkylammonium salts
四烷基铵盐:保护羧基 451
4-(17-Tetrabenzo[*a*, *b*, *c*, *d*]fluorenylmethyl)-4′,4″-dimethoxytrityl ethers
Tbf-Dmtr 醚:保护醇 108
1,1,3,3-Tetra-*t*-butoxydisiloxanyl-1,3-dilidene derivatives
1,1,3,3-四叔丁氧二硅氧-1,3-二基衍生物:保护 1,2- 和 1,3-二醇 240
N-Terachlorophthalimides
TCP:保护胺 566
1,1,3,3-Tetraethyl-1,3-disilaisoindolmes
1,1,3,3-四乙基-1,3-二硅异二氢吲哚:保护胺 569
17-Tetra[*a*, *b*, *c*, *d*]fluorenylmethyl carbamates
氨基甲酸 17-四[*a*,*b*,*c*,*d*]芴甲酯:保护胺 508
Tetrafluoro-4-pyridyl ethers
四氟-4-吡啶醚:保护酚 272
2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl ethers
2,3,5,6-四氟-4-三氟甲基苯基醚:保护醇 76
Tetrahydrofuranyl esters
四氢呋喃酯:保护羧基 390
Tetrahydrofuranyl ethers
甲氢呋喃醚:保护醇 57-58
N-2-Tetrahydropyranylamines
N-2-四氢吡喃胺:保护胺 626
O-Tetrahydropyranyl cyanohydrins
O-四氢吡喃氰醇:保护羰基 349
Tetrahydropyranyl (THP) esters
THP 酯:保护羧基 390
Tetrahydropyanyl (THP) ethers:
THP 醚
　保护醇 49-54,57,60,113
　裂解 30,64,211,213,289,300,431
　稳定性 33,42,57,59,64,88,101,125,134,136,165,430
　保护酚 51,261

S-2-Tetrahydropyranyl monothioacetals
2-四氢吡喃基单硫代缩醛:保护硫醇 472-473
Tetrahydrothiofuranyl ethers
四氢硫代呋喃醚:保护醇 58
Tetrahydrothiopyranyl ethers
四氢硫代吡喃醚:保护醇 54
1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropyldisiloxanylidene) dervatives
TIPDS 衍生物:保护 1,2- 和 1,3-二醇 239-240
Tetramethylbismethylenedioxy derivatives
四甲基二亚甲基二羟基衍生物:保护 α,α′-二羟基酮 368
4,4,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxanes and -1,3-diosolanes
4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧环己烷和 1,3-二氧环戊烷:保护羰基 319
N-1,1,3,3-Tetramethyl-1,3-disilaisoindolines
N-1,1,3,3-四甲基-1,3-二硅异二氢吲哚:保护胺 568-569
N-1,1,4,4-Tetramethyldisilylazacyclopentane adducts
STABASE 加成物:保护胺 568
2,3,5,6-Tetramethyl-4-methoxybenzenesulfonamides
Mte 胺:保护胺 607
N,*N*,*N*′,*N*′-Tetramethylphosphorodiamidates
N,*N*,*N*′,*N*′-四甲基膦酰二胺:保护醇 193
Tetronic acids
4-羟基乙酰乙酸内酯的保护 366
Texyldimethylsilylalkynes
TDS 炔:保护炔基 656-657
Thiazolidine derivatives
噻唑烷衍生物
    保护 β-胺基硫醇 473-474
    保护羰基 361
S-Thiobenzoyl derivatives
硫代苯甲酰衍生物:保护硫醇 483
Thiocarbamate and Thiocarbonate esters
硫代氨基甲酸酯和硫代碳酸酯:保护硫醇 484-485
Thioesters
硫酯
    活化羧基 431-433
    保护硫醇 482-485
Thioethers
硫醚
    保护硫醇 457-482
    反应图表 7,732-735
Thiols
硫醇的保护 454-493
    用一系列衍生物 487-493
    用硫酯 482-486
    用硫醚 457-482
    反应图表 7,732-735
Thiophenyl phosphates
磷酸硫苯酯:保护磷酸基 694
Tigloate esters
E-2-甲基-丁-2 烯酸酯:保护醇 193
Toluenesulfonaimides
TS 胺:保护酰胺 644-645
    保护胺 80,604,616-617
Toluenesulfonates
Tosyl 酯
    保护醇 199
    保护酚 285-286
N′-*p*-toluenesulfonylaminocarbonyl derivatives
N′-对甲苯磺酰胺基羰基衍生物:保护胺 547
2-(*p*-Toluenesulfonyl)ethyl carbamates
氨基甲酸 2-对甲苯磺酰基乙酯:保护胺 540
2-(*p*-Toluenesulfonyl)ethyl esters
2-对甲苯磺酰基乙酯:保护羧基 401
Tosylhydrazones

Ts 腙:保护羰基 353-354,356
Transesterification
酯转移反应 380-381
Triazene derivatives
三氮烯衍生物:保护胺 597-598
Tribenzylsilyl ethers
三苄基硅基醚:保护醇 144
2,2,2-Tribromoethyl carbonates
碳酸 2,2,2-三溴乙酯:保护醇 181
2,2,2-Tribromoethyl esters
2,2,2-三溴乙酯:保护羧基 397
2,2,2-Tribromethyl phosphates
磷酸 2,2,2-三溴乙酯:保护磷酸基 682
2,4,6-Tri-*t*-butylphenyl carbamates
氨基甲酸 2,4,6-三叔丁基苯基酯:保护胺 549
Tri-*N*-butylstannyl esters
三正丁基锡酯:保护羧基 442
S-[Tricarbonyl[1,2,3,4,5-η]-2,4-cyclohexadien-1-yl]-iron(1+)thioethers
三羰基[1,2,3,4,5-η]-2,4-环己二烯基]铁[I]基硫醚:保护硫醇 490
Trichloroacetamides
三氯乙酰胺:保护胺 556
Trichloracetate esters
三氯乙酸酯:保护醇 161,163-164
2,2,2-Trichloro-1,1-dimethylethyl phosphates
磷酸 TCB 酯:保护磷酸基 682
S-2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl derivatives
硫代 2,2,2-三氯乙氧羰基衍生物:保护硫醇 484
N-2,2,2-trichloroethoxymethylamides
N-2,2,2-三氯乙氧甲酰胺:保护酰胺 634
2,2,2-Trichloroethoxymethyl ethers
2,2,2-三氯乙氧甲基醚:保护醇 45
2,2,2-Trichloroethyl (Troc) carbamates
氨基甲酸 Troc 酯:保护胺 510-511,617
2,2,2-Trichloroethyl carbonates
碳酸酯 Troc: 保护醇 181
保护酚 282
2,2,2-Trichloroethyl esters
Troc 酯:保护羧基 397
2,2,2-Trichloroethyl ethers
Troc 醚:保护醇 63
2,2,2-Trichloroethylidene acetals
2,2,2-三氯亚乙基缩醛:保护 1,2- 和 1,3-二醇 206
2,2,2-Trichloroethyl phosphates
磷酸 Troc 酯:保护磷酸基 681-682
Triethylsilylalkynes
TES 炔:保护炔 656
N-Trimethylsilylamines
N-三甲基硅基胺:保护胺 600
Triethylsilyl esters
TES 酯:保护羧酸 429
Triethylsilyl ethers
TES 醚:保护醇 121-123
Triethylstannyl esters
三乙基锡酯:保护羧基 442
Trifluoroacetamides
TFA 酰胺:保护胺 176,556-557
Trifluoroacetate esters
TFA 酯:保护醇 164
4-(*N*-Trifluoroacetylamino)butyl phosphates
4-(*N*-三氟乙酰胺基)丁基磷酸酯:保护磷酸基 671
S-Trifluoroacetyl derivatives
硫代三氟乙酰衍生物:保护硫醇 483-484
N-1-(2,2,2-Trifluoro-1,1-diphenyl)ethylsulfenamides
N-TPE 亚磺酰胺:保护胺 602
2,2,2-Trifluoroethyl phosphates
TFA 磷酸酯:保护磷酸基 683
2-Trifluoromethylbenzyl ethers

2-三氟甲基苄基醚:保护醇 98
2-(Trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl carbamates
氨基甲酸 2-三氟甲基-6-苯关-r-吡喃基甲酯:保护胺 544
2-(Trifluoromethyl)-6-chromonylmethyl esters
2-三氟甲基-6-苯并-r-吡喃酯:保护羧基 423-424
Trifluoromethylsulfonamides
三氟甲磺酰胺:保护胺 614
N-4,4,4-Trifluoro-3-oxo-1-butenylamines
Tfav 胺:保护胺 592
Triisopropylsilylakynes
TIPS 炔:保护炔 657
N-Triisopropylsilylamides
TIPS 酰胺:保护酰胺 636
N-Triisopropylsilylamines
TIPS 胺:保护胺 620
Triisopropylsilyl cyanohydrins
三异丙基硅基氰醇:保护羰基 348
Triisopropylsilyl esters
TIPS 酯:保护羰基 431
Triisopropylsilyl ethers
TIPS 醚:
保护醇 104,123-125,130,138-139
保护酚 275,276
Triisopropylsilylmethyl esters
TIPS 甲基酯:保护羰基 392
Triisopropylsilyl thioethers
三异丙基硅基硫醚 482
2,4,6-Trimethoxybenzenesulfonamides
Mtb 胺:保护胺 607
N-2,4,6-Trimethoxybenzylsulfonamides
2,4,6-Tmob 磺酰胺:保护磺酰胺上的 N-H 647
S-2,4,6-Trimethoxybenzyl thioethers
Tmob 硫醚:保护硫醇 463
Tri(*p*-methoxyphenyl)methyl ethers
TMTr 醚:保护醇 105-106
S-Trimethylacetamidomethyl thioacetals
三甲基乙酰胺甲基硫缩酮:保护硫醇 475,476,477
4-(Trimethylammonium)benzyl carbamates
苄基 4-三甲铵基氨基甲酸酯:保护胺 549
2,4,6-Trimethylbenzenesulfonamides
Mes 胺:保护胺 607
2,4,6-Trimethylbenzoate esters
2,4,6-三甲基苯甲酸酯:保护醇 178-179
2,4,6-Trimethylbenzyl carbamates
2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯:保护胺 549
2,4,6-Trimethylbenzyl esters
2,4,6-三甲苄基酯:保护羧基 424
S-2,4,6-trimethyl benzyl thioethers
2,4,6-三甲基苄基硫醚:保护硫醇 462-463
"Trimethyl-lock"ring closure
"三甲基锁"环缩合 562
2,3,6-Trimethyl-4-methoxybenzensulfonamides
Mtr 胺:保护胺 607
O-Trimethylsilyl-*S*-alkyl acetals and ketasl
O-三甲硅基-*S*-烷基缩醛(酮):保护羰基 344
Trimethylsilylalkynes
TMS 炔:保护炔基 655-656
4-(Trimethylsilyl)-2-buten-1-yl carbamates
氨基甲酸 4-三甲基硅基 2-丁烯酯:保护胺 411
4-(Trimethylsilyl)-2-buten-1-yl esters
4-三甲基硅基-2-丁烯酯:保护羧基 411
O-Trimethylsilyl cyanohydrins
O-三甲基硅基氰醇:保护羰基 348-349
Trimethylsilyl derivatives
三甲基硅基衍生物
醇 116-121,138
炔 655

胺和氨基酸 600
酚 273
5-Trimethylsilyl-1,3-dioxanes
5-三甲基硅基-1,3-二氧六环:保护羰基 311
Trimethylsilyl enol ethers
三甲基硅基烯醇醚:保护酮 367
Trimethylsilyl esters
三甲基硅基酯:保护羧基 429
2-(Trimethylsilyl)ethanesulfonamides
SES 胺:保护胺 612
Trimethylsilyl ethers
TMS 醚:
保护醇 88,116-121,148,273,273
裂解 51,126,137,213
保护酚 273
1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]ethyl ethers
1-(2-三甲基硅基)乙氧基乙基醚:保护醇 61
N-[2-(Trimethylsilyl)ethyoxy]methylamines
SEM 胺:保护胺 576,625
2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl esters
SEM 酯:保护羧基 391
2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl ethers
SEM 醚:保护醇 31,43,45-48,257
保护酚 259
2-(Trimethylsilyl)ethyl carbamates
2-三甲硅基乙基氨基甲酸酯:保护胺 512-513,617
2-(Trimethylsilyl)ethyl carbonates
碳酸 2-三甲硅基乙基酯:保护羧基 46,399
2-(Trimethylsilyl)ethyl ethers
2-三甲硅基乙基醚:保护醇 64
2-(Trimethylsilyl)ethyl phosphates
2-三甲硅基乙基磷酸酯:保护磷酸基 676
S-2-(Trimethylsilyl)ethyl thioethers
2-三甲硅基乙基硫醚:保护硫醇 481
4-Trimethylsilylmethyl-1,3-dioxolanes
4-三甲硅基甲基-1,3-二氧环戊烷:保护羰基 324-325
2-Trimethylsilylprop-2-enyl phosphates
TMsp 磷酸酯:保护磷酸基 672
Triphenylmethoxyacetate esters
三苯甲氧基乙酸酯:保护胺 165-166
N-Triphenylmethylamides
Tr 酰胺:保护酰胺 642
N-Triphenylmethylamines
Tr 胺:保护胺 583-584,623
4-Triphenylmethylaminophenyl phosphates
4-三苯甲基氨基苯基磷酸酯:保护磷酸基 693
4-Triphenylmethylanilidates
4-三苯甲基苯胺化物:保护磷酸基 698
Triphenylmethyl esters
Tr 酯:保护羧基 419
Triphenylmethyl ethers
Tr 醚:
保护伯醇 102-104
裂解 30,64,82,107,300
稳定性 64,101
2-(4′-Triphenylmethylphenylthio)ethyl phosphates
TPTE 磷酸酯:保护磷酸基 678
Triphenylmethylsulfenamides
三苯甲基亚磺酰胺:保护胺 602
N-Triphenylmethylthioamides
N-三苯甲基硫代磺酰胺:保护酰胺 635-636
S-Triphenylmethyl thioethers
三苯甲基硫醚:保护硫醇 460,467,468-469
2-(Triphenylphosphonio)ethyl carbonates
碳酸 2-(三苯基膦鎓)乙酯:保护醇 183
2-(Triphenylphosphonio)isopropyl carbamates
氨基甲酸 2-(三苯基膦鎓)异丙酯:保护胺 541
Triphenylsilyl ethers
TPS 醚:保护醇 139,144-145

2-(Triphenylsilyl)ethyl phosphates
2-TPS 乙基磷酸酯:保护磷酸基 676
4,4′,4″-Tris (benzyloxyphenyl)methyl ethers
TBTr 醚:保护醇 107
4,4′,4″-Tris(4,5-dichlorophthalimidophenyl) methyl ethers
CPTr 醚:保护醇 106
4,4′,4″-Tris(levulimoyloxyphenyl) methyl ethers
TLTr 醚:保护醇 107
Tris(trimethylsilyl)silyl ethers
Sisyl 醚:保护醇 146
Tritylone ethers
9-(9-苯基-10-羰基)蒽醚:保护醇 96,110
(Trityloxyethylamino)amidates
9-(9-苯基-10-羰基)蒽氧乙基胺酰胺:保护磷酸基 698
[*N*-(2-trityloxy)ethyl]anilidates
N-2-[9-(9-苯基-10-羰基)蒽氧基乙基]苯胺化物:保护磷酸基 698
Tri-*p*-xylylsilyl ethers
三-对-三甲基苯基硅醚:保护醇 144
Urea-type derivatives
脲类衍生物:保护胺 547-548
N-Vinylamines
乙烯基胺:保护咪唑 619
Vinyl (Voc) carbamates
氨基甲酸乙烯酯:保护胺 183,283,526
Vinyl carbonates
碳酸乙烯基酯
保护醇 183
保护酚 183,282-283
"Wild and Wooly" photolabile, fluoresent esters
极易光解的荧光酯:保护醇 195
Xanthenecarboxylate esters
呫吨羧酸酯:保护酚 280
S-Xanthenyl (Xan) thioethers
呫吨硫醚:保护硫醇 465-466
o-Xylene derivatives
邻二甲苯衍生物:保护磷酸基 688
o-Xylyl ethers
邻二甲基苯基醚:保护 1,2- 和 1,3-二醇 230
N-Zinc chelates
N-Zn 螯合物:保护 α-氨基酸 595

书名页
版权页
前言
目录
正文