

• 综述与进展 •

## 羰基保护基团的新进展

何敬文<sup>a</sup> 伍贻康<sup>\*b</sup>

(<sup>a</sup> 淄博职业学院生物工程系 淄博 255314)

(<sup>b</sup> 中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

**摘要** 对2000~2006年间文献中报道的一些对羰基化合物进行缩酮(醛)类的保护、去保护的主要方法进行了简要的概述。

**关键词** 羰基; 缩酮(醛); 硫缩酮(醛); 硫、氧混合缩酮(醛)

## Recent Progress in Protecting Groups for Carbonyl Groups

HE, Jing-Wen<sup>a</sup> WU, Yi-Kang<sup>\*b</sup>

(<sup>a</sup> Zibo Vocational Institute, Zibo 255314)

(<sup>b</sup> State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** The conditions/reagents for protecting carbonyl groups as acetals, thioacetals and oxothioacetals as well as the corresponding deprotection processes published during the period of 2000~2006 are briefly surveyed. Some examples of the inter-conversions between the three types of protecting groups are also given.

**Keywords** carbonyl group; acetal; thioacetal; oxothioacetal

随着有机化学的不断发展, 有机合成中所涉及的底物分子的结构变得越来越复杂, 所含的官能团的种类和数目也越来越多, 从而对反应的选择性提出越来越高的要求, 同时也为保护基团化学的不断发展提供了得天独厚的舞台。

保护基团在现代有机合成(特别是复杂分子的合成)中扮演着无法替代的角色。保护基团使用是否得当在很大程度上对整个合成工作的成败有着举足轻重的影响。然而, 使用保护基试剂对底物分子中特定的官能团进行保护以及从底物分子中去除保护基团的新条件、新方法在许多情况下是穿插在一些具体的复杂分子的全合成工作之中, 是整个合成工作所涉及的几十步反应中并不太起眼的一步, 而论文标题及摘要中又常常根本未提及, 因此检索这方面的信息通常是非常费时费事的。虽

然这个问题在前几年由于有关工具书<sup>[1]</sup>的及时出现在很大程度上得到了缓解, 但工具书的版本更新的周期毕竟比较长、现有的版本无法覆盖最新的方法和条件。要想及时、全面了解保护基团化学的现状仍然不是件轻而易举的事。

由于工作需要我们曾较系统地搜集了一些近年来(主要是2000~2006年期间内)发表的论文, 并对有关有机合成中最重要的官能团——羰基的保护与去保护方面的一些内容进行了整理、归类。

### 1 缩酮(醛)类保护基团

将羰基转化为缩酮(醛)无疑是最经典的一种保护羰基的方式。虽然理论上来说这类化合物可以有多种,

\* E-mail: yikangwu@mail.sioc.ac.cn

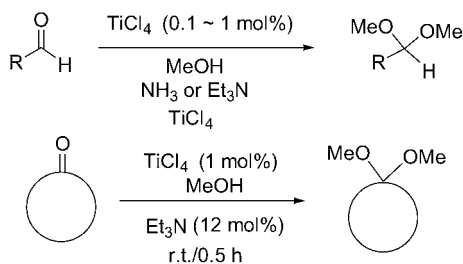
Received January 4, 2007; revised and accepted March 2, 2007.

国家自然科学基金(Nos. 20025207, 20272071, 20372075, 20321202, 20672129, 20621062)、中国科学院(知识创新工程)资助项目。

但在实际应用中最常见的主要局限于羰基与价廉易得的甲醇或乙二醇所形成的缩酮(醛). 虽然这类保护基历史悠久, 新的形成保护方法和去保护方法仍不断有所报道.

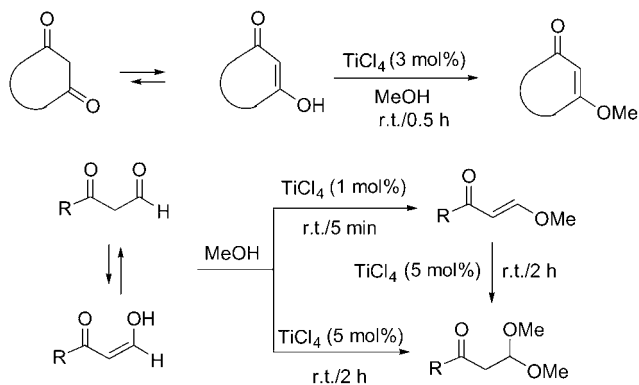
### 1.1 形成缩酮(醛)的新方法/条件

Porta 等<sup>[2]</sup>在 20 世纪 80~90 年代发现使用催化量的  $\text{TiCl}_4$  在  $\text{NH}_3$  或  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下在甲醇溶液中可以将醛顺利地转化为相应的甲缩醛. 2001 年他们<sup>[3]</sup>进一步扩展了底物的类型, 对一系列酮类化合物的缩酮反应进行了研究 (Scheme 1).



Scheme 1

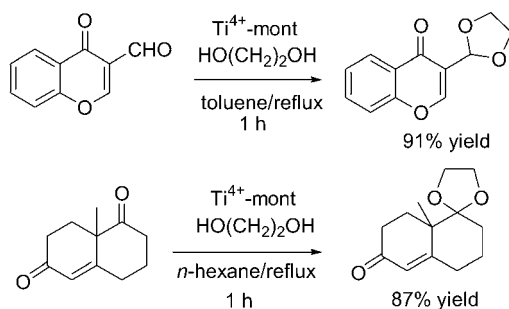
环状的 1,3-二酮在类似的条件下生成相应的  $\beta$ -酮-烯醇醚 (Scheme 2). 开链的 1,3-二酮的反应产物有两种. 根据条件不同可以进行选择. 当所用的  $\text{TiCl}_4$  量较小、反应时间较短时, 主要生成  $\beta$ -酮-烯醇醚. 增加  $\text{TiCl}_4$  用量并延长反应时间就可以使缩醛成为唯一的产物.



Scheme 2

Kaneda 小组<sup>[4]</sup>发现  $\text{Ti}^{4+}$ -蒙脱土 ( $\text{Ti}^{4+}$ -mont) 作为非均相催化剂可以高效地将羰基化合物转化为相应的乙二醇的缩酮(醛), 具有反应时间短、收率高 (通常在 90% 以上)、以及后处理简单 (过滤除去不溶性催化剂即可) 等优点.

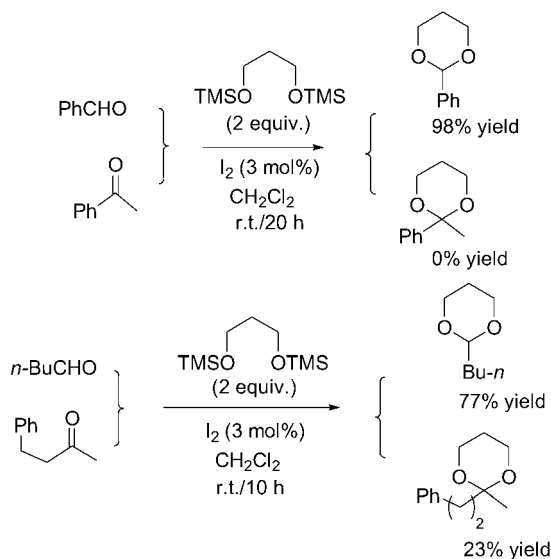
当底物分子中含不同类型的羰基时, 还有可能对其进行区分: 醛羰基比酮羰基优先反应、非共轭的酮羰基比  $\alpha,\beta$ -共轭的酮羰基优先反应 (Scheme 3).



Scheme 3

非均相催化条件下进行缩酮化反应的例子还可参见 Ji 和 Wu<sup>[5]</sup> (树脂负载的  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), Reddy 等<sup>[6]</sup> ( $\text{Pt-Mo/ZrO}_2$ ) 及 Bhosale<sup>[7]</sup> 等 (用硅胶负载的  $\text{MoO}_3$ ) 的工作.

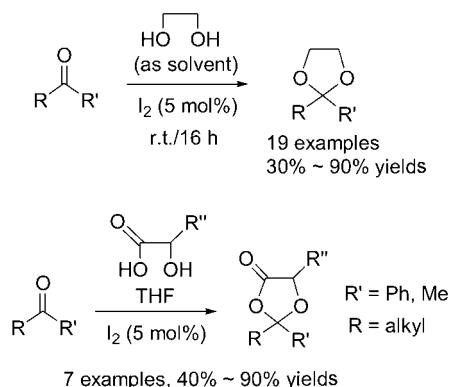
单质碘也可以用来催化缩醛的形成. Karimi 和 Golshani<sup>[8]</sup> 将 1,3-丙二醇两端羟基做成 TMS 醚后再与醛在含有 3 mol% 的碘的二氯甲烷溶液中反应, 顺利得到所预期的环状缩醛 (Scheme 4). 酮在类似的条件下反应性差, 所以这一方法似乎不太适合用来合成缩酮.



Scheme 4

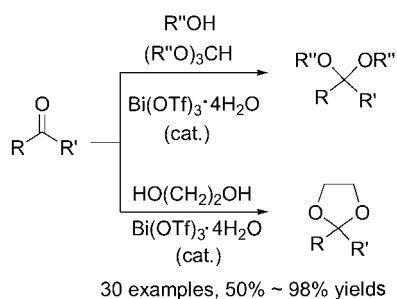
后来 Banik 等<sup>[9]</sup>对单质碘催化的缩酮(醛)化反应做了更深入的研究. 他们使用的醇是未经活化的 (即游离的) 乙二醇. 根据他们的观察结果, 使用 1 mol% 的碘在乙二醇中反应, 脂肪族的醛和酮都能很好地形成相应的缩醛(酮). 芳香族的醛和酮虽然活性差些, 但缩醛(酮)的收率也仍旧不错 (Scheme 5). 如果碘的用量加大到 5 mol% 则反应大大加速. 用羟基酸来代替乙二醇, 在四氢呋喃溶液中也以较好的收率得到相应的产物. 如果不加碘, 反应就根本不发生. 在反应体系中加入  $\text{KHCO}_3$  则完全淬灭反应, 似乎表明原位生成的氢碘酸  $\text{HI}$  也许

是真正的催化物种. 然而直接加入催化量的氢碘酸来代替单质碘时预期产物的收率却又很低. 所以真实的反应机理尚有待于发现.



Scheme 5

Mohan 小组<sup>[10]</sup>发现 0.1 mol % 的  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  可以有效地催化醛或酮与原甲酸三甲(乙)酯或乙二醇反应, 而且不需要使用苯作为溶剂(Scheme 6). 双芳基酮(通常惰性比较大, 难以反应)也可以顺利反应. 作者认为该方法所涉及的催化剂活性高、价格低, 没有腐蚀性, 保存使用都很容易, 能适用底物的结构类型也广, 因此是很有价值的.

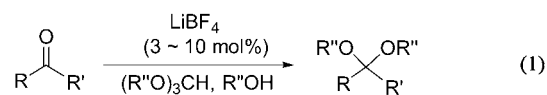


Scheme 6

Banik 等<sup>[10b]</sup>用 0.1 mol% 的  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  在 THF 溶液也能高效地将羰基化合物(14 例, r.t./4~6 h, 收率 60%~92%)转化为相应的甲缩酮(醛)或乙二醇缩酮(醛).

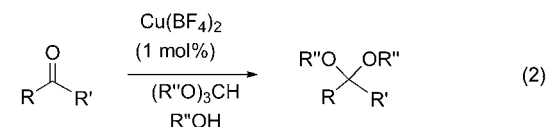
Sato 等<sup>[11]</sup>发展了另一种方法. 他们用四氟硼酸锂为催化剂, 在原甲酸三甲酯(原甲酸三乙酯)存在下在甲(乙)醇中进行羰基化合物的缩酮(醛)化反应(Eq. 1), 以很好的收率得到所预期的产物. 所用反应条件温和, 基本中性, 对于那些对酸敏感的底物可能是比较有用的.

Kumar 和 Chakraborti<sup>[12]</sup>在 2005 年报道了类似的使用四氟硼酸盐(水合物)作为催化剂的实例. 他们使用的是  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , 价格比较低、保存和使用都很方便(Eq. 2). 此外, 反应可以在室温下进行, 时间短、收率高.



R = alkyl, aryl, alkenyl, furanyl; R' = H, alkyl, aryl;  
R'' = Me or Et

34 examples, 71% ~ 100% yields



R = alkyl, aryl, alkenyl, heterocyclyl; R' = H, alkyl;

R'' = Me or Et

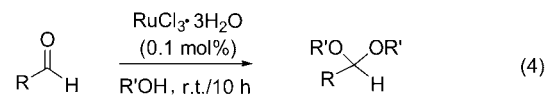
31 examples, 75% ~ 96% yields

Yoon 等<sup>[13]</sup>发现癸硼烷(decaborane,  $\text{B}_{10}\text{H}_{14}$ , 白色固体试剂, 已有商品供应)在原甲酸三甲(乙)酯存在下在甲(乙)醇中能有效地催化羰基化合物的缩酮(醛)化反应. 除二苯酮以外, 其它底物反应的收率都在 90% 以上, 而且在室温下反应大多只需几分钟时间就可完成(Eq. 3). 所报道的底物中包括那些苯环上带有硝基、羟基以及对甲氧基苄基(PMB)或甲氧基甲基(MOM)保护的羟基.



17 examples, 92% ~ 99% yields

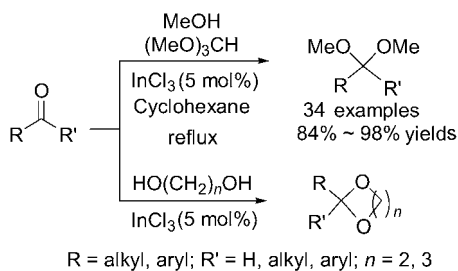
Yueng 小组<sup>[14]</sup>在 2004 年发表了用  $\text{RuCl}_3$  作为催化剂的缩醛化反应. 他们发现用 0.1 mol% 的  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  在室温下可以将醛顺利转化为甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、丙三醇等的缩醛, 而酮在相应的条件下则不反应(Eq. 4). 一些对酸敏感的醛类也能很好地给出预期产物. De 和 Gibbs<sup>[15]</sup>在同一年也发表了类似的缩醛化反应.



30 examples, 45% ~ 95% yields

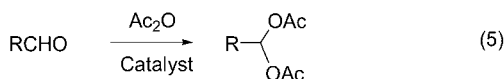
Velusamy 和 Punniyamurthy<sup>[16]</sup>用  $\text{CoCl}_2$  作为催化剂进行缩醛化反应时也观察到类似的醛和酮在反应性能上的差异. Kim 和 Varma<sup>[17]</sup>报道的[bmim][GaCl<sub>4</sub>]条件很可能也只能用于醛的反应.

近年来铟的盐类也被用来催化羰基化合物的缩酮(醛)化反应. 例如 Ranu 等<sup>[18]</sup>报道采用  $\text{InCl}_3$  作为催化剂于环烷溶液中在回流条件下与甲醇或乙(丙)二醇反应可以以高收率得到相应的缩醛(酮)(Scheme 7). 最近 Smith 和 Graham<sup>[19]</sup>发现如果改用 1 mol% 的  $\text{In}(\text{OTf})_3$  作为催化剂, 反应在室温下就能在几分钟内完成.

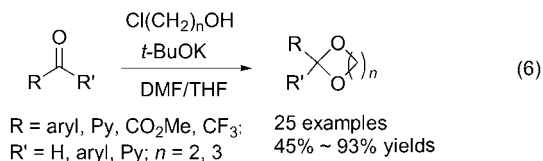


Scheme 7

除了与简单醇类及二醇类以外, 醛与乙酰基形成的二乙酰氧基类缩醛也可用作保护基(Eq. 5). 近年来这方面已有不少报道, 所使用的催化剂包括  $\text{WCl}_6$ <sup>[20]</sup>,  $\text{InCl}_3$ <sup>[21]</sup>,  $\text{ZrCl}_4$ <sup>[22]</sup>,  $\text{InBr}_3$ <sup>[23]</sup>,  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ <sup>[24a]</sup>和  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ <sup>[24b]</sup>.



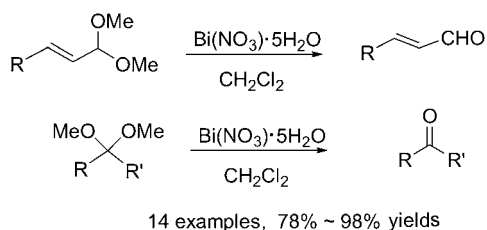
值得一提的是尽管形成缩醛(酮)的主流条件是用酸或具 Lewis 酸性的盐类催化, 当羰基处于苄位等活化位置时缩醛(酮)化反应还可以用 Barbasicwicz 和 Maukosza<sup>[25]</sup>的方法在碱性条件下实现(Eq. 6).



## 1.2 去除缩醛(酮)保护的新方法/条件

将缩醛(酮)转化为相应的羰基化合物传统的方法(酸催化水解)的主要问题是选择性较差, 当底物中含有其他对酸敏感的官能团时通常会有副反应发生. 为了改善选择性, 近年来新发展的去保护方法似乎大多采用具有 Lewis 酸性的盐类来代替传统的质子酸.

2000 年 Mohan 小组<sup>[26]</sup>报道了用  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  作催化剂来水解一系列缩醛及  $\alpha, \beta$ -共轭醛的缩醛(Scheme 8). TBS 和 THP 等羟基保护基以及羰基化合物与乙二醇形成的缩醛在此条件下不受影响.  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  毒性较小, 价格便宜. 使用、保存也都很方便, 反应后处理也很方便.

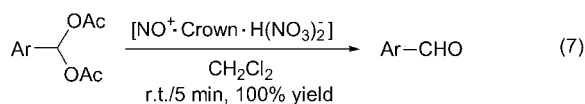


Scheme 8

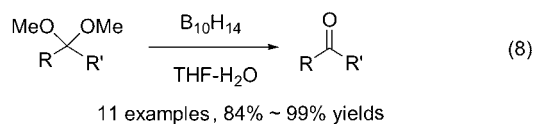
两年后 Mohan 小组<sup>[27]</sup>又发现  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  的活性比  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  更高, 只需 0.1~1 mol% 用量就可顺利水解大多数底物, 包括与乙二醇形成的缩醛, 而且 TBS 和 THP 等羟基保护基同样不受影响.

Procopio 小组<sup>[28]</sup>则发现 5 mol% 的  $\text{Ce}(\text{OTf})_3$  在水饱和的硝基甲烷溶液中也能水解缩醛(酮), 收率和官能团兼容性也类似.

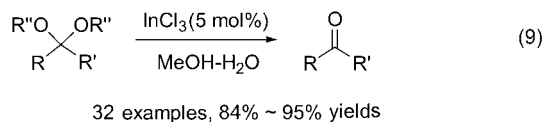
Zolfigol 等<sup>[29]</sup>用  $\text{NO}_2 \cdot \text{N}_2\text{O}_4$  与冠醚[18-c-6]形成的离子性络合物  $[\text{NO}^+ \cdot \text{Crown} \cdot \text{H}(\text{NO}_3)_2]$  顺利将一些苄位的双乙酰氧基类缩醛水解成相应的醛(Eq. 7).



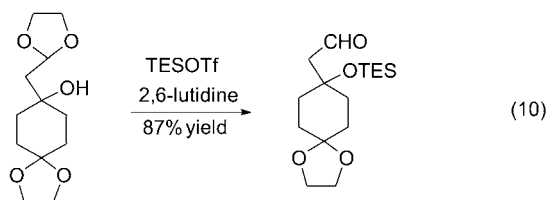
前面在形成缩醛(酮)时提到过的癸硼烷(deca-borane)<sup>[13]</sup>如果改用含水四氢呋喃作溶剂则可用于某些芳香类的甲缩醛(酮)的去保护(Eq. 8).



同样, 前面在介绍形成缩醛(酮)时提到过的  $\text{InCl}_3$ <sup>[18]</sup>如果改用含水甲醇作反应溶剂则可以用来水解缩醛(酮)(Eq. 9)得到相应的羰基化合物.

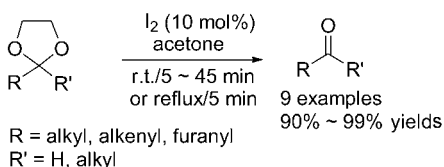
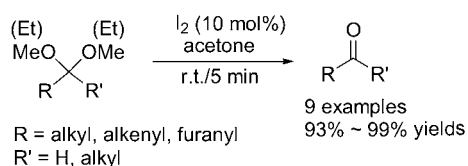


Fujioka-Kita<sup>[30]</sup>小组 2004 年报道用 TMSOTf (trimethyl trifluoromethylsulfonate)或 TESOTf (triethyl trifluoromethylsulfonate)在 2,6-lutidine 存在下可以有效地水解一系列甲缩醛或与乙(丙)二醇缩醛. 在同样的条件下, 缩醛反应要慢很多, 因此有可能实现选择性水解缩醛(Eq. 10).

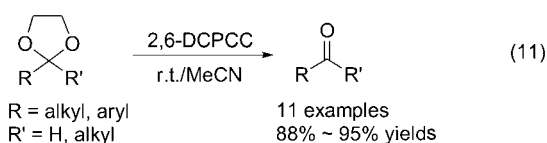


胡跃飞等<sup>[31]</sup>用 10 mol% 的单质碘在丙酮溶液中高效地实现了缩醛(酮)的水解(Scheme 9). 2006 年 Mohan 等<sup>[32]</sup>用  $\text{I}_2/\text{CuSO}_4$  来代替  $\text{I}_2$  也得到了类似的结果.

Hosseinzadeh-Tajbakhsh 小组<sup>[33a]</sup>用 2,6-DCPCC (2,6-dicarboxypyridinium chlorochromate)也顺利地在乙腈溶液中实现了一些芳基酮缩醛(Eq. 11)及二乙酰氧基类缩醛  $[\text{RCH}(\text{OAc})_2]$ , 18 例, 收率 70%~96% 的水解.



Scheme 9



Bhosale 等<sup>[7]</sup>用硅胶负载的  $MoO_3$  ( $MoO_3/SiO_2$ ) 在体积比为 10 : 3 的 acetone- $H_2O$  中回流水解了一些苯位的乙二醇缩酮, 高效地得到了相应的酮(10 例, 收率 91%~98%). Kaneda 等<sup>[33b]</sup>和 Khodaei 等<sup>[33c]</sup>分别用蒙脱土负载的钛离子( $Ti^{4+}$ -mont)和硅胶负载的  $\gamma$ -PCC ( $\gamma$ -picolinium chlorochromate)也都实现了许多缩酮(醛)的水解.

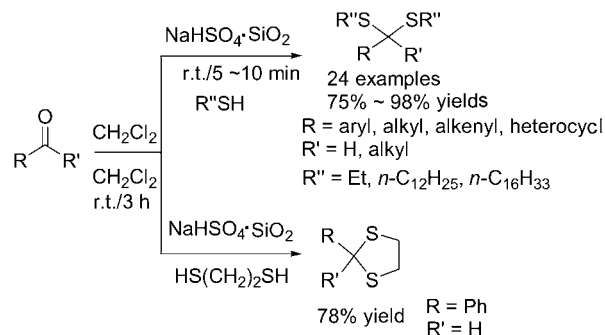
## 2 硫缩酮(醛)类保护基团

将羰基转化为硫缩酮(醛)也是一种经典的保护羰基的方式. 其中最常见的是羰基与甲(乙)硫醇或乙(丙)二硫醇所形成的硫缩酮(醛). 与缩酮(醛)类保护基相比, 硫缩酮(醛)类保护基的主要优点是更容易形成而且有可能通过氧化等非酸性、比较温和的条件下去除. 然而在具体实施中经常遇到的问题是文献中所报道的收率极好的方法/条件对一些其它底物则效果很不好(特别是保护基的去除), 有时甚至根本得不到预期产物. 由于这些原因, 虽然这类保护基历史悠久, 新的报道仍不断涌现.

### 2.1 形成硫缩酮(醛)的新方法/条件

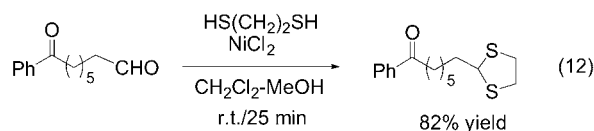
与脱除硫缩酮(醛)保护基相比, 近年来文献中有关形成硫缩酮(醛)的新方法报道相对来说比较少. 这可能是因为硫原子的亲核性比较强, 羰基化合物与硫醇反应生成硫缩酮(醛)一般都很容易, 所以对新方法的需求不是非常迫切.

Das 等<sup>[34]</sup>建立了一种用硅胶负载的硫酸氢钠 ( $NaHSO_4 \cdot SiO_2$ ) 作为催化剂在非均相条件下进行羰基硫缩酮(醛)化反应的方法(Scheme 10). 该方法具有成本低、反应快、污染小等优点.

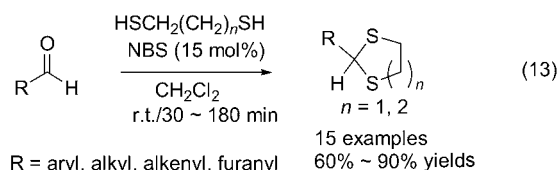


Scheme 10

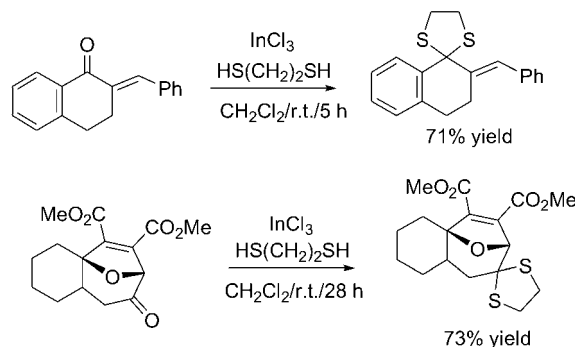
Khan 等<sup>[35a]</sup>报道用  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  作催化剂能有效地催化醛的硫缩醛化反应(26 例,  $CH_2Cl_2$ -MeOH/r.t./0.75~40 h, 收率 75%~96%). 当酮、醛羰基共存时, 反应优先发生在醛羰基上(Eq. 12). 使用  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  的代价比早些时候报道的  $InBr_3$ <sup>[35b]</sup>更低廉.



Kamal 和 Chouhan 用 NBS<sup>[36a]</sup> (Eq. 13) 和  $Sc(OTf)_3$ <sup>[36b]</sup> 作催化剂也得到类似的结果: 醛很容易转化为相应的硫缩醛, 但酮在同样条件下则反应性较差.



醛与酮在此类反应中的速度差异在 Muthusamy<sup>[37]</sup> 小组的工作中也同样得到了验证. 他们用无水  $InCl_3$  作为催化剂将一系列羰基化合物与乙二硫醇反应(共 12 例, 收率 71%~95%), 醛只需 20 min 即可, 而酮则需要几至几十小时才能完成. 一些含  $\alpha, \beta$ -共轭双键的底物没有发生常见的 Michael 加成而得到了预期产物(Scheme 11).



Scheme 11

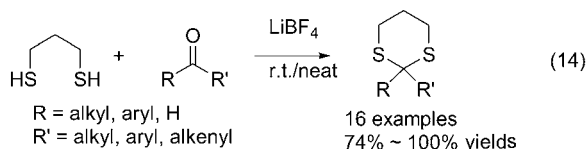
Bez 和 Gogoi<sup>[38]</sup>最近报道  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  在微波条件下

能有效地催化醛和酮与乙二硫醇的反应, 而且在大多数情况下只需几分钟就可完成(20例, 收率 68%~92%)。

上面提到过的 Banik 等<sup>[10b]</sup>的用来合成氧缩酮(醛)的  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  条件如果将反应中所用的醇替换成乙二硫醇则也可以用来合成相应的硫缩酮(醛)。

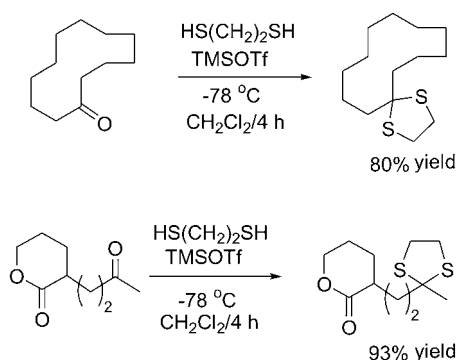
Firouzabadi 等<sup>[39]</sup>用属于杂多酸(hetropoly acids) 类的钨磷酸(Tungstophosphoric acid,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ )作催化剂, 在无溶剂条件下也能顺利地使羰基化合物与乙(丙)二硫醇反应. 在大多数情况下所需要的缩酮(醛)化反应只需几十分钟就可完成, 而且收率一般在 90% 以上。

Sato 等<sup>[40]</sup>发现  $\text{LiBF}_4$  也是一个硫缩酮化反应的好催化剂. 醛或酮在无溶剂条件下用催化量的  $\text{LiBF}_4$  在室温下反应 1 h 左右, 所预期的硫缩酮(醛)的收率可达 74%~100% (Eq. 14).



Chakraborti 等<sup>[41]</sup>用 1 mol% 的  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  也得到类似的结果. 该方法除了试剂成本低、官能团兼容性好、收率高等优点, 在用对氯苯甲醛为底物进行反应时收率 (83%) 比用 Sato 等<sup>[40]</sup>报道  $\text{LiBF}_4$  (26%) 时要高得多。

Dujardin<sup>[42]</sup>及其同事用  $\text{TMSOTf}$  在 78 °C 成功地实现了一些酮及其烯醇醚的硫缩酮化反应(12 例, 收率 75%~94%). 虽然需要等量的  $\text{TMSOTf}$  代价较高, 但在如此低温下完成硫缩酮化还是很有特色的(Scheme 12).

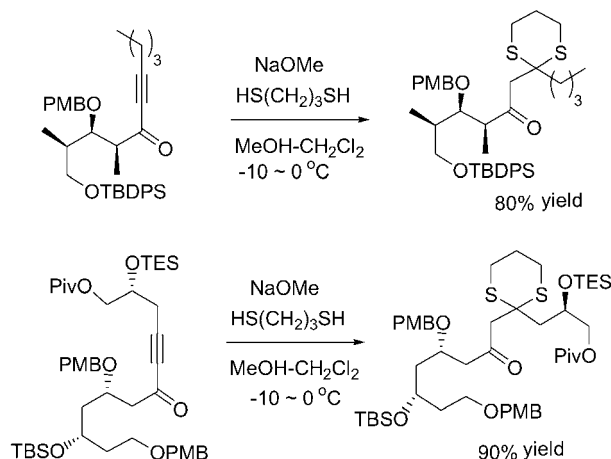


Scheme 12

尽管在大多数情况下硫缩酮都是从相应的酮与硫醇反应而得, 有时硫缩酮也可通过其他途径得到. Scheme 13 给出了一些由  $\alpha,\beta$ -共轭烯酮类复杂底物出发通过 Michael 加成得到硫缩酮的例子<sup>[43]</sup>

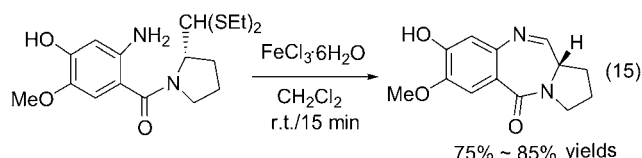
## 2.2 去除硫缩酮(醛)保护的新方法/条件

在含多种官能团的底物中选择性地去除硫缩酮

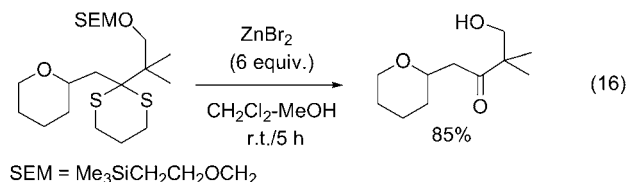


Scheme 13

(醛)保护通常比引入保护基更为困难. 去除硫缩酮(醛)保护的方法在文献中能查到的几乎是多不胜数. 这主要是因为每种方法都有自身的局限性, 在任何底物中都能成功应用的方法也许根本就不存在. 在本文覆盖的时间段内报道的比较早的方法之一是用  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  来实现的转化. 据 Kamal 等<sup>[44a]</sup>报道(4 例, 收率 80%~98%)使用该试剂能 15 min 之内高效地脱除乙硫醇或丙二硫醇的硫缩酮(醛). 利用  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  酸性他们还“一锅”完成了亚胺关环(Eq. 15). 该小组<sup>[44b]</sup>后来用  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  也得到了类似的结果。

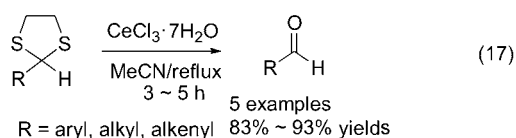


有时分子内特定位置含硅氧基时脱除硫保护比较容易(硅基保护基也同时被脱除), 用  $\text{ZnBr}_2$ <sup>[45]</sup>也能高收率地实现(Eq. 16).

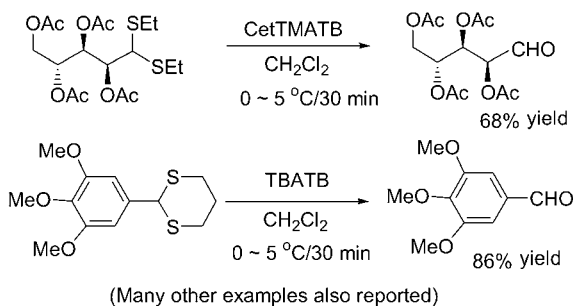


Yadav 等<sup>[46]</sup>发现醛羰基上的乙二硫醇保护基可以用  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$  在乙腈溶液中回流数小时顺利脱除而得到相应的游离醛(Eq. 17). 该方法的特点是在中性条件下反应, TBDPS (*t*-butyldiphenylsilyl), THP (tera-hydro-pyranyl), PMB (*p*-methoxybenzyl), MOM (methoxy-methyl), 烯丙基, 炔丙基, 苯乙烯基等基团都不受影响.

酮或醛羰基上的硫保护基还可以用 (*n*- $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ )- $\text{Me}_3\text{NBr}_3$  (CetTMATB, cetyltrimethyl ammonium tribro-

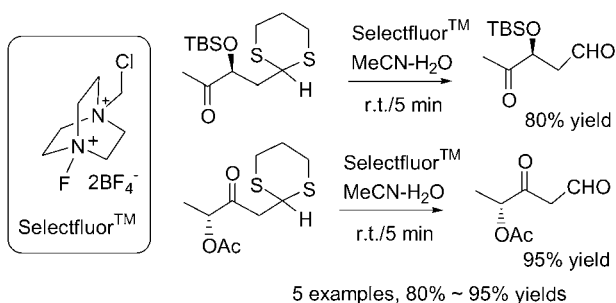


mid)或  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}_3$  (TBATB, tetrabutylammonium tribromide)在  $0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$  温度下脱去, 而且反应速度相当快 (Scheme 14)<sup>[47]</sup>.



Scheme 14

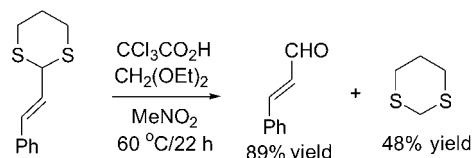
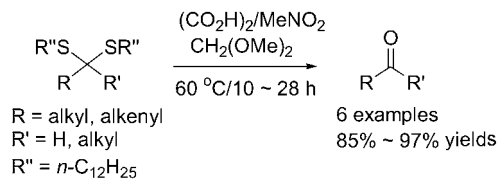
醛羰基与丙二硫醇形成的硫缩醛用 Selectfluor<sup>TM</sup> 也可以在室温下很容易地高效去除<sup>[48]</sup>, 得到相应的游离醛 (Scheme 15).



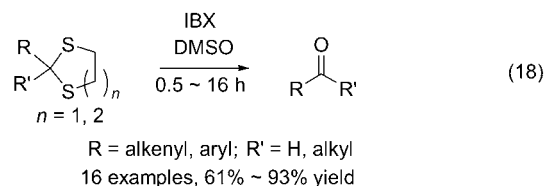
Scheme 15

Miyake 等<sup>[49]</sup>最近报道了质子酸催化的脱硫保护反应. 他们发现用草酸及二甲(乙)氧基缩甲醛可以顺利地将一些羰基化合物与十二烷硫醇形成的硫缩酮(醛)水解为相应的羰基化合物. 但对于丙二硫醇的硫缩醛只有用 3 摩尔的三氯乙酸才能以满意的收率得到游离的醛 (Scheme 16).

近年来用氧化剂来脱除羰基化合物的硫保护基团也有不少报道. 伍貽康小组<sup>[50]</sup>曾发现 IBX (*o*-iodoxybenzoic acid) (Eq. 18)对位于某些活化位置(如苄位、烯丙位)的硫缩酮(醛)特别有效(即反应速度比位于饱和/非活化位置上的硫缩酮(醛)的脱除明显要快). Rao 小组<sup>[51]</sup>和 Nicolaou<sup>[52]</sup>小组后来也分别报道了各自使用 IBX 对羰基成功地进行脱硫缩酮(醛)保护的结果.



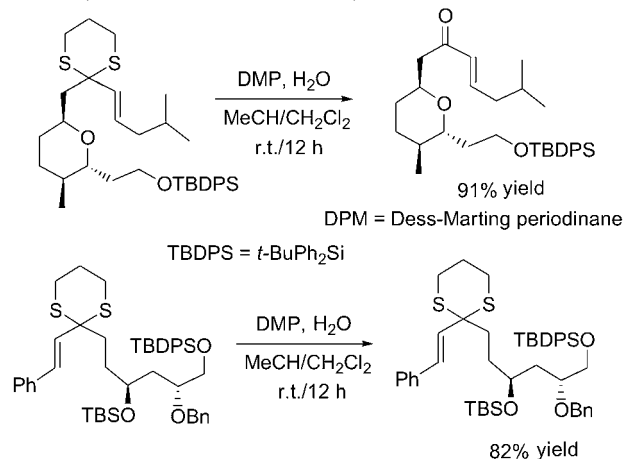
Scheme 16



用乙(丙)二硫醇保护羰基所形成的环状硫缩酮(醛)还可以用过氧叔丁醇(TBHP)在甲醇中回流 4~6 h 来去除保护<sup>[53]</sup>(17 例, 收率 70%~95%).

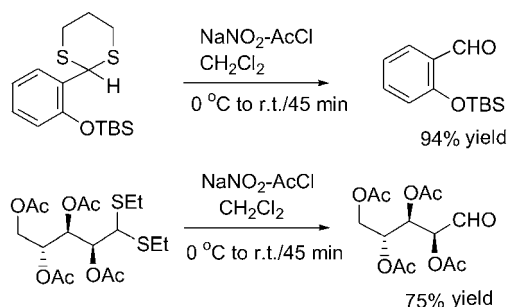
位于苄位的、用乙(丙)二硫醇保护羰基所形成的硫缩酮(醛)也可以用 NBS (*N*-bromosuccinimide), NCS (*N*-chlorosuccinimide), TABCO (2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadiene-1-one), TCCA (trichlorocyanuric acid)或  $\text{Br}_2$  在含有 DMSO(作为羰基氧原子的来源)的  $\text{CHCl}_3$  溶液中顺利去除<sup>[54]</sup>. 反应一般只需几分钟就可完成(16 例, 收率 87%~100%), 而且同时加入到反应体系中的环状硫缩酮(醛)基本不受影响.

Panek 小组<sup>[55]</sup>发现 Dess-Martin 氧化剂(Scheme 17)在体积比为 8 : 1 : 1 的  $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  混合溶剂中可以较好地脱除丙二硫醇保护羰基所形成的硫缩酮(醛), 能适用的底物结构类型较多, 官能团的兼容性也比较好(19 例, 收率 66%~99%).



Scheme 17

据 Khan 等<sup>[56]</sup>报道乙硫醇的硫缩酮(醛)以及位于苯位的丙二硫醇的缩醛(共 23 例, 收率 72%~96%)可以在 0 °C 至室温用  $\text{NaNO}_2\text{-AcCl}$  顺利地脱除(Scheme 18).



Scheme 18

前面提到过的由 Hosseinzadeh-Tajbakhsh 小组<sup>[33]</sup>报道的 2,6-DCPCC (2,6-Dicarboxypyridinium chlorochromate)脱除氧缩酮的条件也能用来去除位于苯位的丙二硫醇的硫缩酮保护. 近年来发表的用来去除硫缩酮(醛)保护基的还有  $\text{NaClO}_2\text{-NaH}_2\text{PO}_4$  (17 例, 收率 61%~97%)<sup>[57]</sup>,  $\text{TaCl}_5$ <sup>[58]</sup> (13 例, 收率 81%~100%)和 Oxone<sup>[59]</sup> (15 例, 收率 65%~93%)等氧化剂.

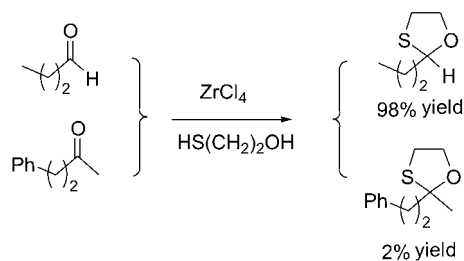
硫缩酮(醛)保护基也可以在非均相条件下去除. 近年来有报道<sup>[60]</sup>的试剂包括高岭土(Natural kaolinitic clay, 18 例, 收率 78%~97%), 氯化硅胶(Silica chloride, 18 例, 收率 88%~96%)<sup>[61]</sup>和蒙脱土 K-10<sup>[62]</sup> (Montmorillonite K-10 clay, 26 例, 收率 78%~94%).

### 3 氧、硫混合缩酮(醛)类保护基团

这类保护基是前两类的混合体. 前两类保护基的去保护方法通常也可适用于氧、硫混合缩酮(醛). 这类保护基缺点之会在底物中增加一个手性中心, 其应用不如前两类保护基普遍. 在实际应用中, 这类保护基中最常见的是与巯基乙醇形成的环状氧、硫混合缩酮(醛).

#### 3.1 形成氧、硫混合缩酮(醛)的新方法/条件

形成氧缩酮(醛)和硫缩酮(醛)的条件经常也可适用于氧、硫混合缩酮(醛)的形成. 例如前面提到过的  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ <sup>[10b]</sup>(4 例, 收率 60%~72%)和钨磷酸(Tungsto-phosphoric acid,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ )<sup>[39]</sup>. 此外,  $\text{ZrCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{r.t.}/1\sim 24\text{ h}$ <sup>[63]</sup> (17 例, 收率 55%~97%),  $\text{HClO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}/0.1\sim 8\text{ h}$ <sup>[64]</sup> (14 例, 收率 57%~76%)和硅胶负载的  $\text{TaCl}_5/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{r.t.}/1\sim 4\text{ h}$ <sup>[65]</sup>(16 例, 收率 82%~94%)也都可用于制备氧、硫混合缩酮(醛). 其中  $\text{ZrCl}_4$  条件还可能在醛和酮共存的体系中选择性保护醛羰基(Scheme 19).

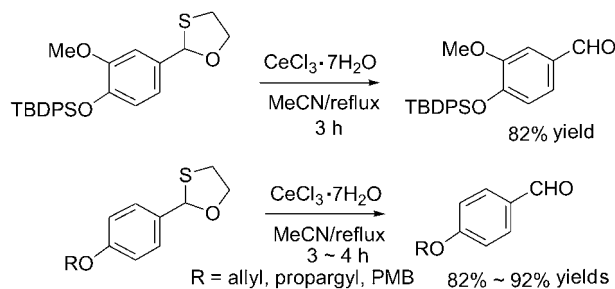


Scheme 19

#### 3.2 去除氧、硫混合缩酮(醛)保护的新方法/条件

近年来报道的氧、硫混合缩酮(醛)的去保护新方法似乎不是太多. 其中之一是前面曾提到过的用来脱硫缩酮(醛)保护的  $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}\text{-NaI}$  条件.

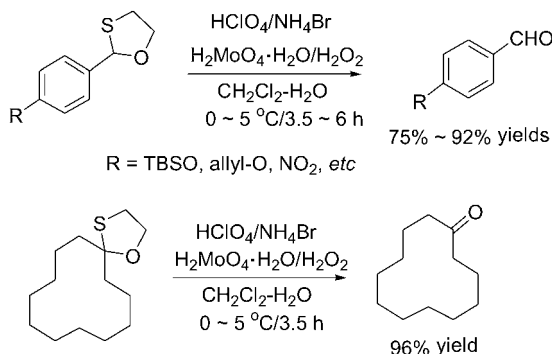
该条件也可用来脱除位于苯位的环状氧、硫混合缩酮(醛) (9 例, 收率 60%~72%)<sup>[46]</sup>, 烯丙基, 炔丙基, 对甲氧基苄基(PMB)等羟基的保护基可以不受影响(Scheme 20).



Scheme 20

Iranpoor 等<sup>[54]</sup>报道的脱硫保护条件(NBS, NCS, TABCO, TCCA 或  $\text{Br}_2$ )同样地也可以用来去除苯位上的氧、硫混合缩酮(醛) (2 例, 收率 92%~98%).

Khan 等<sup>[64]</sup>用  $\text{H}_2\text{MoO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HClO}_4/\text{NH}_4\text{Br}/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}/0\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$  条件也成功地实现了一系列(Scheme 21)的氧、硫混合缩酮(醛)的去保护(14 例, 收率 68%~96%).



Scheme 21



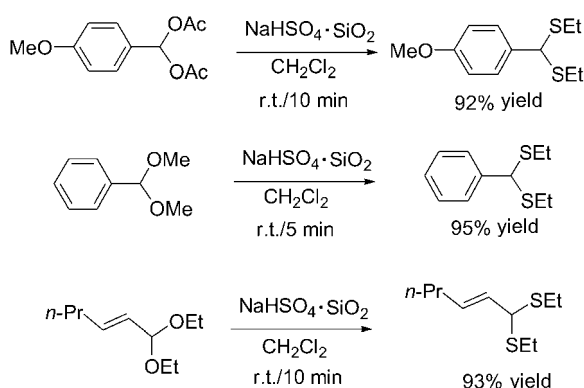
## 4 各类保护基团之间的相互转化

氧缩酮(醛)转化为硫缩酮(醛)这两类反应/试剂兼容性不同的保护基有时还可以不经过(分离)中间的游离的羰基化合物而直接相互转化. 下面是近年来文献中报道的一些实例.

### 4.1 氧缩酮(醛)转化为硫缩酮(醛)的新方法/条件

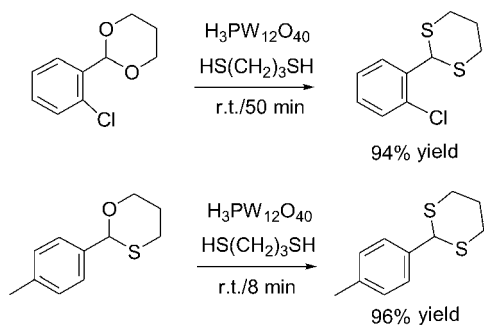
从氧缩醛(酮)转化为相应的硫缩酮(醛)一般是一个热力学有利的过程, 所以相对来说比较容易实现.

上面在形成硫缩醛时提到过的硅胶负载的硫酸氢钠( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ )<sup>[34]</sup>也可用于直接将苄位或烯丙位的氧缩醛转化为相应的硫缩醛(Scheme 22).



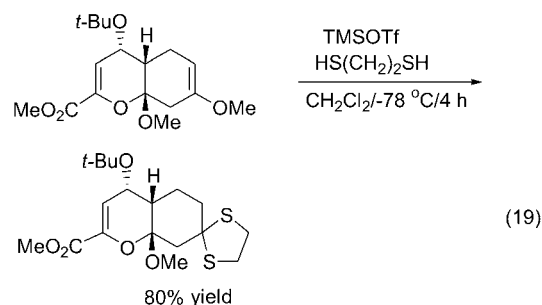
Scheme 22

用钨磷酸(Tungstophosphoric acid,  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ )<sup>[39]</sup>作催化剂在无溶剂条件下也可将一些苄位上的氧缩醛或氧、硫混合缩醛转化为相应的六元环状硫缩醛(Scheme 23).



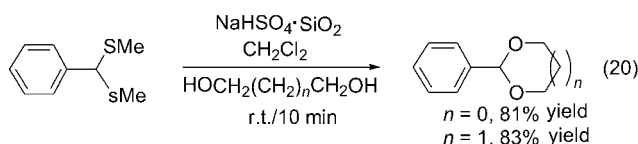
Scheme 23

Dujardin 等<sup>[42]</sup>用 TMSOTf 成功地将一些烯醇醚(相当于氧缩酮脱去一个烷基基)转化为相应的乙二硫醇的硫缩酮. 与其他方法相比, 该方法最突出的特点是整个转化是在  $-78^\circ\text{C}$  的低温下完成的(Eq. 19). 这比在通常室温或加热条件下进行的反应要温和许多, 从而有可能大大改善底物官能团兼容性和反应的选择性.

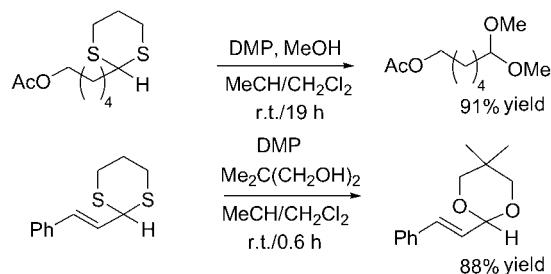


### 4.2 硫缩酮(醛)转化为氧缩酮(醛)的新方法/条件

硅胶负载的硫酸氢钠<sup>[34]</sup>( $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ )同样也可用于将苄位的硫缩醛转化为环状的氧缩醛(Eq. 20). 这一过程能发生估计是因为所生成的氧缩醛是环状的缘故(比开链的硫缩醛稳定).



Panek 小组<sup>[55]</sup>所报道的 Dess-Martin 氧化脱硫缩酮(醛)保护的方法如果在反应体系中同时加入适当的醇类来代替水(Scheme 24)则也可用于将环状的硫缩醛转化为相应的氧缩醛(4 例, 收率 74%~91%).



Scheme 24

在这些反应中之所以能将热力学上更稳定的环状的硫缩酮(醛)转化为氧缩酮(醛)主要是因为硫原子被氧化后不再具有亲核性、也就无法再与醇分子中的氧原子竞争.

## 5 结束语

羰基是有机合成中最常见也是最有用的两大类官能团. 在复杂分子的合成中要想找到完全不涉及羰基参与步骤的实例几乎是不可能的. 因此, 羰基的保护与去保护在保护基化学中始终是最重要的内容之一. 羰基的保护基团的种类很多. 本文对其中最常见的大三类, 即缩酮(醛), 硫缩酮(醛)及氧、硫混合缩酮(醛)做了简单的介绍.

## References

- (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, **1999**.
- (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed., Thieme, Stuttgart, **2004**.
- (a) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15679.
- (b) Bassetti, M.; Floris, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 227.
- Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 217.
- Kawabata, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8329.
- Ji, S.-J.; Wu, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *202*, 41.
- Reddy, B. M.; Reddy, V. R.; Giridhar, D. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1819.
- Bhosale, R. S.; Bhosale, S. V.; Bhosale, S. V.; Solanke, K. S.; Pawar, R. P.; Chougule, H. S.; Dongare, M. K. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 659.
- Karimi, B.; Golshani, B. *Synthesis* **2002**, 784.
- Banik, B. K.; Chapa, M.; Marquez, J.; Cardona, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2341.
- (a) Leonard, N. M.; Oswald, M. C.; Freiberg, D. A.; Nattier, B. A.; Smith, R. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5202.
- (b) Srivastava, N.; Dasgupta, S. K.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1191.
- Hamada, N.; Kazahaya, K.; Shimizu, H.; Sato, T. *Synlett* **2004**, 1074.
- Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8319.
- Lee, S. H.; Lee, J. H.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2699.
- Qi, J.-Y.; Ji, J.-X.; Yueng, C.-H.; Kwong, H.-L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7719.
- De, S. K.; Gibbs, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8141.
- Velusamy, S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4917.
- Kim, Y. J.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7447.
- Ranu, B. C.; Jana, R.; Samanta, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 446.
- Smith, B. M.; Graham, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9317.
- Karimi, B.; Ebrahimian, G.-R.; Seradj, H. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 669.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Srinivas, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1175.
- Smitha, G.; Reddy, C. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9571.
- Yin, L.; Zhang, Z.-H.; Wang, Y.-M.; Pang, M.-L. *Synlett* **2004**, 1727.
- (a) Ranu, B. C.; Dutta, J.; Das, A. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 366.
- (b) Zhang, X.; Li, L.; Zhang, G. *Green Chem.* **2003**, *5*, 646.
- Barbasiewicz, M.; Maikosza, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3745.
- Eash, K. J.; Pulia, M. S.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8399.
- Carrigan, M. D.; Sarapa, D.; Smith, R. C.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1027.
- Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Tagarelli, A.; Sindona, G.; Bartoli, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9093.
- Zolfigol, M. A.; Zebarjadian, M. H.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Shamsipur, M. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2083.
- Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, S.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800.
- Sun, J.; Dong, Y.; Cao, L.; Wang, X.; Wang, S.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8932.
- Bailey, A. D.; Cherney, S. M.; Anzalone, P. W.; Anderson, E. D.; Ernat, J. J.; Mohan, R. S. *Synlett* **2006**, 215.
- (a) Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Shakoori, A.; Niaki, M. Y. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1243.
- (b) Kawabata, T.; Kato, M.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 648.
- (c) Khodaei, M. M.; Salehi, P.; Yazdanipoor, A.; Mirjalili, B. F. *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 881.
- Das, B.; Ramu, R.; Reddy, M. R.; Mahender, G. *Synthesis* **2005**, 250.
- (a) Khan, A. T.; Mondal, E.; Sahu, P. R.; Islam, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 919.
- (b) Ceschi, M. A.; de Araujo Felix, L.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9695.
- (a) Kamal, A.; Chouhan, G. *Synlett* **2002**, 474.
- (b) Kamal, A.; Chouhan, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1347.
- Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 359.
- Bez, G.; Gogoi, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5155.
- Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Amani, K. *Synthesis* **2002**, 59.
- Kazahaya, K.; Tsuji, S.; Sato, T. *Synlett* **2004**, 1640.
- Besra, R. C.; Rudrawar, S.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6213.
- Martel, A.; Chewchanwuttivong, S.; Dujardin, G.; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1491.
- Gaunt, M. J.; Sneddon, H. F.; Hewitt, P. R.; Orsini, P.; Hook, D. F.; Ley, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 15.
- (a) Kamal, A.; Laxman, E.; Reddy, P. S. M. M. *Synlett* **2000**, 1476.
- (b) Kamal, A.; Reddy, P. S. M. M.; Reddy, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2857.
- Vakalopoulos, A.; Hoffmann, H. M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2185.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Raghavendra, S.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4679.
- Mondal, E.; Bose, G.; Khan, A. T. *Synlett* **2001**, 785.
- Liu, J.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4037.

- 49 Miyake, H.; Nakao, Y.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6247.
- 50 Wu, Y.; Shen, X.; Huang, J.-H.; Tang, C.-J.; Liu, H.-H.; Hu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6443.
- 51 Krishnaveni, N. S.; Surendra, K.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. *Synthesis* **2003**, 2295.
- 52 (a) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4077.  
(b) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5192.
- 53 Barhate, N. B.; Shinde, P. D.; Mahajan, V. A.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6031.
- 54 Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Shaterian, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4769.
- 55 Langille, N. F.; Dakin, L. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 575.
- 56 Khan, A. T.; Mondal, E.; Sahu, P. R. *Synlett* **2003**, 377.
- 57 Ichige, T.; Miyake, A.; Kanoh, N.; Nakata, M. *Synlett* **2004**, 1686.
- 58 Kirihara, M.; Harano, A.; Tsukiji, H.; Takizawa, R.; Uchiyama, T.; Hatano, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6377.
- 59 Desai, U. V.; Pore, D. M.; Tamhankar, B. V.; Jadhav, S. A.; Wadgaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8559.
- 60 Bandgar, B. P.; Kasture, S. P. *Green Chem.* **2000**, 2, 154.
- 61 Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Hazarkhani, H.; Karimi, B. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2572.
- 62 Ganguly, N. C.; Datta, M. *Synlett* **2004**, 659.
- 63 Karimi, B.; Seradj, H. *Synlett* **2000**, 805.
- 64 Mondal, E.; Sahu, P. R.; Khan, A. T. *Synlett* **2002**, 463.
- 65 Chandrasekhar, S.; Prakash, S. J.; Shyamsunder, T.; Ramachandar, T. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 3127.

(Y0701046 QIN, X. Q.)