

[研究快报]

硅胶催化的选择性去除 *N*-Boc 保护基

张敏杰^{1,2}, 袁修华¹, 马丽¹, 赵剑英¹, 高连勋¹

(1. 中国科学院长春应用化学研究所, 高分子物理与化学国家重点实验室, 长春 130022;
2. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

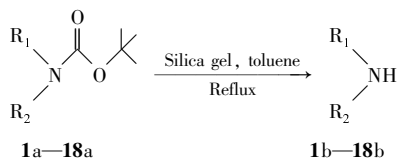
关键词 *N*-Boc 脱保护; 硅胶; 选择性脱保护

中图分类号 O621

文献标识码 A

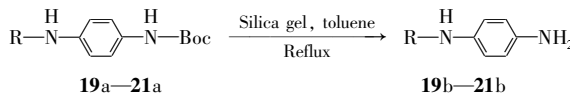
文章编号 0251-0790(2007)12-2330-03

叔丁氧羰基(Boc)作为氨基的重要保护基团在有机合成中已有广泛应用^[1], 其脱保护是通过三氟乙酸来实现的, 这种方法具有反应时间短、产率高和适用范围广等优点, 但是较强的酸性也容易导致敏感基团的分解, 限制了其使用. 近年来, 许多温和及有选择性的试剂已见报道^[2~8], 但是这些方法都存在一定的缺陷, 难以广泛使用. 最近, 我们发现在回流的甲苯中, 以硅胶为催化剂, 多种 *N*-Boc 保护的伯胺、仲胺、氨基酸的氨基都可以迅速脱除 Boc. 该方法具有条件温和、操作简便、反应时间短和产率高等优点. 同时, 其它常用的保护基 Cbz 和 Fmoc 等在同样的条件下不受影响. 反应式见 Scheme 1 和 Scheme 2.



Scheme 1 Deprotection of *N*-Boc by silica gel

R₁ = alkyl, aryl; R₂ = H, alkyl, aryl.



Scheme 2 Selective deprotection of *N*-Boc by silica gel

19: R = Ethyl carbamate; 20: R = Cbz; 21: R = Fmoc.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂 XRC21 显微熔点仪; Bruker-300, 400 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标; VarioEL 型元素分析仪.

层析硅胶(100~200目)为青岛海洋化工厂产品, 其余试剂为商品试剂.

1.2 原料合成 底物 1a~21a 参照文献[4,9,10]的方法合成. 化合物 5a, 19a 和 21a 为新化合物, 其熔点、核磁共振和元素分析数据见表 1.

1.3 一般操作 在 50 mL 的圆底烧瓶中加入 0.5 g 底物和 20 mL 甲苯, 搅拌均匀后加入 10 倍量的硅胶(摩尔比), 加热回流. 用 TLC 监测反应结束后, 将体系冷却到室温, 过滤, 根据产物溶解性的不同, 用不同溶剂清洗硅胶, 将滤液蒸干后进一步纯化得到产物.

2 结果与讨论

实验结果列于表 2, 可以看出, 该方法适用于多种 *N*-Boc 保护的胺和氨基酸, 大多数反应在 5 h 内完成, 产率超过 80%.

值得强调的是, 在 *N*-Boc 保护的氨基酸的脱保护过程中(化合物 7~14), 由于产物难溶于有机溶剂, 因此反应结束后, 用有机溶剂洗去硅胶上吸附的原料和产生的副产物, 弃去滤液, 用大量的水反复清洗硅胶, 将收集的水溶液蒸干后, 不需纯化就可直接得到产物, 操作非常简单, 而且在反应过程中没有观察到明显的消旋现象.

收稿日期: 2007-06-12.

联系人简介: 高连勋, 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事药物有机化学、手性中间体的合成、新型聚酰亚胺的合成与性能研究. E-mail: lxgao@ciac.jl.cn

Table 1 Melting points, NMR data, elemental analysis data of compounds **5a**, **19a** and **21a**

Compd.	m. p./°C	¹ H NMR, δ _H	¹³ C NMR, δ _C	Elemental analysis (%, Calcd.)
5a	158—161	1.51(9H, s), 7.61—7.65(1H, m), 7.97(1H, d, <i>J</i> = 9 Hz), 8.17(1H, s, NH), 8.24(1H, s)	28.72 (3C), 81.77, 113.62, 125.63, 138.40, 146.57, 151.26, 152.82	C 52.58 (52.52), H 5.43 (5.73), N 12.01 (12.25)
19a	187—189	1.24—1.29(3H, m), 1.48(9H, s), 4.14—4.21(2H, m), 6.37(1H, s, NH), 6.45(1H, s, NH), 7.23—7.26(4H, m)	14.52, 28.32(3C), 61.12, 80.39, 119.49(4C), 133.26, 133.98, 152.93, 153.81	C 59.90 (59.99), H 7.05 (7.19), N 9.80(9.99)
21a	228—231	1.47(9H, s), 4.30(1H, t, <i>J</i> = 8.7 Hz), 4.45(2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.33—7.46(8H, m), 7.75(2H, d, <i>J</i> = 9.72 Hz), 7.91(2H, d, <i>J</i> = 7.68 Hz), 9.18(1H, s, NH), 9.54(1H, s, NH)	28.07(3C), 46.59, 65.43, 78.67, 120.05(4C), 125.05(2C), 127.01(2C), 127.57(4C), 133.38, 134.39, 140.71(2C), 143.72(2C), 152.77, 153.41	C 72.37 (72.54), H 5.92 (6.09), N 6.38(6.51)

Table 2 Cleavage of *N*-Boc protected compounds with silica gel

Product ^a	R ₁	R ₂	<i>t</i> /h	Yield ^b (%)	Product ^a	R ₁	R ₂	<i>t</i> /h	Yield ^b (%)
1b			0.50	94	10b		H	2.5	95
2b			1.25	98	11b		H	2.5	98
3b			2.00	98	12b		H	1.0	93
4b		H	1.00	82	13b			1.0	80
5b		H	2.00	80	14b		H	2.0	98
6b		CH ₃	11.00	90	15b		Boc	1.5	95
7b		H	3.00	94	16b		Boc	1.0	85
8b		H	4.00	75	17b			4.0	89
9b		H	2.00	90	18b		H	5.0	95

a. All known compounds were characterized by m. p. or ¹H NMR and compared with the known data; *b.* isolated yield.

实验中发现, *N*-Boc 保护的氮甲基苯甲酰胺(表 2 中化合物 **6**)需要较长的反应时间才能去除保护基团, 而单 Boc 保护的氨基酸甲酯 **15b** 和 **16b** 则不像其它单 Boc 保护的底物一样脱保护. 这可能是由于产物的极性较弱所致, 即极性越小, 反应越难进行, 这同硅胶催化叔丁基酯分解的结论一致^[11].

为了同其它方式相比较, 我们选取了两个不能用其它方法脱保护的 *N*-Boc 保护的吡啶^[3,4]和苯胺^[6,8](表 2 中化合物 **17** 和 **18**)进行实验. 结果表明, 这两个化合物在较短的时间内均得到了脱保护的产物, 产率分别为 89% 和 95%.

另外, 在实验中还以双保护的的对苯二胺为底物考察了该方法对其它氨基保护基团的选择性. 结果表明, 在 12 h 的反应中, 只观察到 Boc 的脱保护, 其它保护基团不受影响, 化合物 **19b** ~ **21b** 的产率分别为 84%, 70% 和 87%. 较长的反应时间同样被认为是由产物的弱极性导致的.

综上所述, 硅胶催化 *N*-Boc 脱保护的方法具有适用范围广、操作简单、反应迅速和产率较高等优

点,温和的催化剂和反应条件也避免了副反应的发生.此外,该方法还具有选择性,在同样条件下没有观察到其它氨基保护基团(如 Cbz, Fmoc 等)的脱保护.

参 考 文 献

- [1] Green T. W. , Wuts P. G. M. . Protective Groups in Organic Synthesis[M], New York: John Wiley & Sons, Inc. , 1999: 518—525
- [2] Yadav J. S. , Reddy B. V. S. , Reddy K. S. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2002, **43**: 1549—1551
- [3] Routier S. , Saugé L. , Ayerbe N. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2002, **43**: 589—591
- [4] Jacquemard U. , Bénétiau V. , Lefoix M. , *et al.* . Tetrahedron[J], 2004, **60**: 10039—10047
- [5] Li B. , Bemish R. , Buzon R. A. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2003, **44**: 8113—8115
- [6] Shaikh N. S. , Gajare A. S. , Deshpande V. H. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2000, **41**: 385—387
- [7] Strazzolini P. , Melloni T. , Giumanini A. G. . Tetrahedron[J], 2001, **57**: 9033—9043
- [8] Apelqvist T. , Wensbo D. . Tetrahedron Lett. [J], 1996, **37**: 1471—1472
- [9] Jiang J. , Gribble G. W. . Tetrahedron Lett. [J], 2002, **43**: 4115—4117
- [10] Meyers A. I. , Tavares F. X. . J. Org. Chem. [J], 1996, **61**: 8207—8215
- [11] Jackson R. W. . Tetrahedron Lett. [J], 2001, **42**: 5163—5165

Selective Deprotection of *N*-Boc Catalyzed by Silica Gel

ZHANG Min-Jie^{1,2}, YUAN Xiu-Hua¹, MA Li¹, ZHAO Jian-Ying¹, GAO Lian-Xun^{1*}

(1. State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China;
2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract As an important protective group of amines and amino acids, *tert*-butoxycarbonyl(Boc) group was extensively used in organic synthesis. Though many mild and selective reagents could be used, there is still a need for the development of a more simple and convenient method for deprotection. In this paper, a new method for the deprotection of *N*-Boc group with silica gel in refluxing toluene was reported. The reactions were mostly achieved in 5 h with high yields(75%—98%). *N*-Boc protected indoline and benzylamine, which are not deprotected with other mild method, could be deprotected with our method in good yields(89% and 95%, respectively). Additionally the deprotection of other carbamates such as Cbz, Fmoc and ethyl carbamate wasn't observed under same conditions.

Keywords *N*-Boc deprotection; Silica gel; Selective deprotection

(Ed. : J, H, Z)