

Research Advances on the Applications of Triphenylmethyl (Trityl) Protecting Groups in Organic Synthesis

Panpan Zhang¹, Tucai Zheng^{1*}, Renjiang Tao², Haibin Guo², Sheng Chen²

¹College of Chemistry and Materials Engineering, Quzhou University, Quzhou

²Leping Safely Pharmchemicals Co., Ltd., Leping

Email: [*tczheng2004@aliyun.com](mailto:tczheng2004@aliyun.com)

Received: Feb. 7th, 2014; revised: Feb. 28th, 2014; accepted: Mar. 3rd, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The applications of triphenylmethyl (trityl), as protecting groups in organic synthesis, especially the reagents and main reaction conditions on tritylation and detritylation, have been reviewed and some recent developments have been introduced.

Keywords

Triphenylmethyl (Trityl), Tritylation, Detritylation, Trityl Chloride, Synthesis, Protection, Deprotection

三苯甲基类保护基在有机合成中的应用进展

张盼盼¹, 郑土才^{1*}, 陶仁江², 过海斌², 陈 盛²

¹衢州学院化学与材料工程学院, 衢州

²乐平市赛复乐医药化工有限公司, 乐平

Email: [*tczheng2004@aliyun.com](mailto:tczheng2004@aliyun.com)

收稿日期: 2014年2月7日; 修回日期: 2014年2月28日; 录用日期: 2014年3月3日

*通讯作者。

摘要

综述了三苯甲基类保护基在羟基、氨基及巯基保护中的应用进展，重点总结了保护(三苯甲基化)和去保护(去三苯甲基化)的试剂及主要反应条件，并介绍了国外近年的发展形势。

关键词

三苯甲基，三苯甲基化，脱三苯甲基化，三苯基氯甲烷，合成，保护，去保护

1. 引言

在多官能团化合物、天然产物等复杂有机物的合成中，官能团的保护和去保护是常用的重要策略之一[1]-[3]。羟基(包括醇羟基和酚羟基)和氨基为最常见的需要保护的官能团，多羟基化合物的选择性保护更是在糖化学、核苷和核酸化学等领域具有极其重要的意义[1]-[3]。三苯甲基及其类似保护基团由于具有易上易下并且条件温和、稳定性高和位阻大等特点，已发展成为最常用的羟基保护基团之一，特别在多羟基化合物的选择性保护方面更是独具优势[4]。国内外有关保护基的专著中对三苯甲基及其类似保护基团均有所涉及[1]-[3]，但专门总结三苯甲基保护基的综述不多，本文就近年国内外应用该类保护基的实例及三苯甲基化和脱三苯甲基化的方法进展进行总结，重点总结保护基连接与脱除的反应条件。

最常用的三种三苯甲基类保护基团为三苯甲基(Tr)、对甲氧基三苯甲基(MMT)和二甲氧基三苯甲基(DMT)，图1。它们常被用于保护伯羟基，尤其对于多羟基化合物，在伯仲羟基之间选择性地保护伯羟基非常有效。在核苷和核酸合成包括固相合成过程中，Tr或DMT常被用来选择性地保护5'-羟基。它在碱性条件下非常稳定，弱酸性下很容易脱去。羟基与三苯基氯甲烷(TrCl)或二甲氧基三苯基氯甲烷(DMTCl)在室温下即可反应生成相应的醚，条件非常温和。

2. 三苯甲基在羟基保护中的应用

张文睿等[5]以(*R*)-1,2-丙二醇为原料，经伯醇的三苯甲基保护、仲醇的异戊基化和脱三苯甲基反应合成了(*R*)-2-异戊氧基丙醇。其中伯醇与TrCl在Et₃N/CH₂Cl₂中反应，收率86.7%。脱三苯甲基在CF₃COOH/Et₃SiH/CH₂Cl₂中进行，收率87.0%。

杨思泉等[6]以*D*-甘露醇为原料，经四步反应制得3-苄基-(*S*)-甘油，再经伯醇的三苯甲基保护、仲醇的酯化等反应得到3-苄基-2-(8-叔丁基二苯基硅氧辛酰基)-1-三苯甲基-(*S*)-甘油，Scheme 1。其中三苯甲基保护以TrCl为烷基化剂，在DMAP/Py中进行，收率97%。

蒋兴凯等[7]报道(*R*)-缩水甘油先与TrCl在DMAP/Et₃N/CH₂Cl₂得到三苯甲基(*R*)-缩水甘油醚，收率71%。再经与胞嘧啶的缩合开环、氨基保护、仲醇与对甲苯磺酰氧甲基磷酸二乙酯的缩合、同时脱三苯甲基和氨基保护基及磷酸酯水解得到广谱抗病毒药西多福韦，Scheme 2，其中脱三苯甲基和氨基保护基在80% HOAc中进行，从氨基保护计三步总收率61%。

单继雷等[8]以*L*-苹果酸为原料，经甲酯化、硼烷选择性还原、伯醇的三苯甲基保护、克莱森酯缩合、立体选择性还原、缩酮保护、脱三苯甲基等合成了降脂药匹伐他汀钙中间体(3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-6-氧代-3,5-*O*-亚异丙基己酸叔丁酯，Scheme 3。其中(3*S*)-3,4-二羟基丁酸甲酯与TrCl的缩合在Py/CH₂Cl₂中进行，以*L*-(-)-苹果酸甲酯计收率为72%。脱三苯甲基以10% Pd/C催化加氢，在MeOH/EtOAc中进行，收率89%。

张青等[9]以 1,3-丁二醇为原料,经硫酸催化双分子缩合、伯醇的三苯甲基保护、分离提纯、脱三苯甲基分别得到了 3-(3-羟基-1-甲基丙氧基)-1-丁醇和 3-(3-羟基丁氧基)-1-丁醇。三苯甲基化在 $\text{TrCl}/\text{DMAP}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中进行,脱三苯甲基在 $\text{HCl}/$ 二氧六环中进行,收率分别为 91.7% 和 47.2%。

刘剑峰等[10]以(*S*)-2,3-缩异丙叉甘油醛为原料,经羰基还原、甲磺酰化、缩合、脱丙叉基、伯醇的三苯甲基保护、酯交换、脱三苯甲基等合成了西多福韦, Scheme 4。其中(*S*)- N^1 -[2,3-二羟基丙基]- N^4 -苯甲酰胞嘧啶与 TrCl 在 $\text{DMAP}/\text{Py}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中反应,收率 81.3%。酯交换后以 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CHCl}_3$ 脱除三苯甲基,再以 $\text{Me}_3\text{SiBr}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 水解乙酯,从脱三苯甲基计两步总收率 68%。

施小新等[11]报道 β -胸苷与 TrCl 在 DMF/Py 中反应保护伯羟基,收率 93%。在 2',3' 碳间引入烯键后,

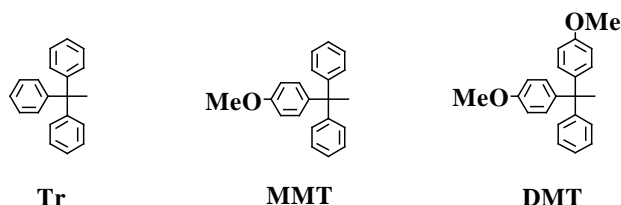
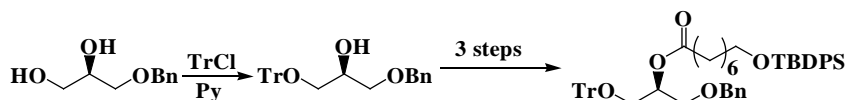
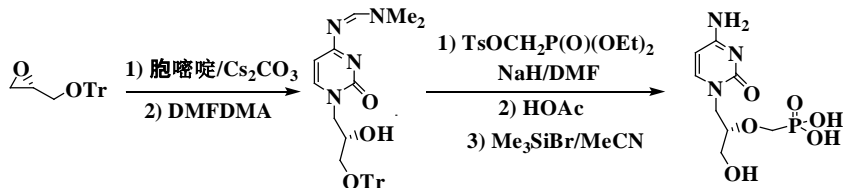


Figure 1. Structures of Tr, MMT, and DMT as protecting groups
图 1. 保护基 Tr、MMT 和 DMT 的结构



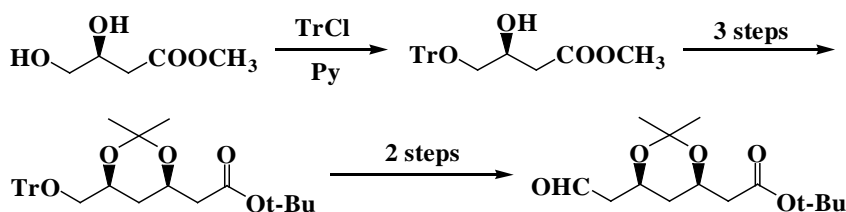
Scheme 1. Functionalization of 3-benzyl-(*S*)-glycerol with tritylation

Scheme 1. 3-苄基-(*S*)-甘油经过三苯甲基化的功能化



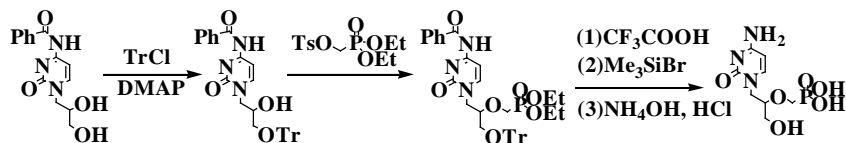
Scheme 2. Conversion of chiral tritylated C3 synthon to cidofovir

Scheme 2. 三苯甲基化的手性 C3 合成子转化为西多福韦



Scheme 3. Hydroxyl tritylation and detritylation in pitavastatin intermediate synthesis

Scheme 3. 匹伐他汀中间体合成中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化



Scheme 4. Hydroxyl tritylation and detritylation in a synthesis of cidofovir

Scheme 4. 西多福韦合成中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化

以 80% HOAc 脱除三苯甲基，收率 90%。

姜玉钦等[12]在齐多夫定的合成中，采用了相似的方法， β -胸苷与 TrCl 在 Py 中反应得到伯羟基保护的产物，收率 75.5%。在 3' 位引入叠氮基后，以 80% HOAc 脱除三苯甲基，两步总收率 95%，Scheme 5。刘世领等[13]报道 β -胸苷与 TrCl 在 Py/DMF 中反应，得到伯羟基保护产物，收率 93%。在 3' 位引入叠氮基后，以 95% MeOH/浓盐酸脱除三苯甲基，收率 89%。

渠桂荣等[14]报道以核苷衍生物为原料，微波辐射下经三苯甲基保护伯醇合成了 8 种 5'-O-三苯甲基核苷衍生物，收率 67%~87%。

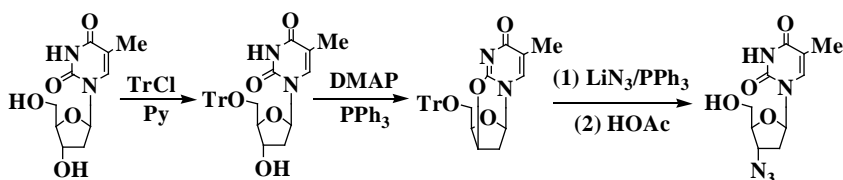
姜宇华等[15]以葡萄糖为原料，经丙酮叉保护、碘化、脱碘等得到 3,5-脱氧-6-O-三苯甲基-1,2-O-异丙叉基- α -D-呋喃葡萄糖，Scheme 6。其中 3-脱氧-1,2-O-异丙叉- α -D 葡萄糖与 TrCl 在 Py 中反应，两步总收率 62%。

马宇平等[16]以 β -D-甲基吡喃葡萄糖苷为原料，经三苯甲基保护、异丁酰化、脱三苯甲基、乙酰化及糖苷键水解合成了 6-O-乙酰基-2,3,4-三-O-异丁酰基- β -D-吡喃葡萄糖。其中 β -D-甲基吡喃葡萄糖苷与 TrCl 在 Py 中反应，收率 65%。脱三苯甲基在 90% HOAc 中进行，与异丁酰化的两步总收率 58%。

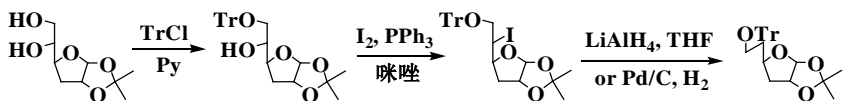
焦岩等[17]以 D-葡萄糖酸-1,5-内酯为原料，经三苯甲基保护、内酯开环、乙基化、脱三苯甲基等得到 2,3,4,5-O-四乙基-D-葡萄糖酸-1,6-内酯，Scheme 7。其中 D-葡萄糖酸-1,5-内酯与 TrCl 在 Py 中反应，得到伯醇保护产物，内酯开环后与 NaH/EtBr 反应，三步总收率 40%。脱三苯甲基在 HOAc 中进行，收率 80%。

温辉梁等[18]以蔗糖为原料，经三苯甲基保护伯醇、仲醇的乙酰化、脱三苯甲基、乙酰基迁移得到 2,3,6,3',4'-五乙酰基蔗糖，Scheme 8。其中蔗糖与 TrCl 在 DMAP/DMF/N-MMO 中反应后，在 2,3,4,3',4' 位引入乙酰基，两步总收率 81.9%。脱三苯甲基在浓 HCl/CH₂Cl₂/MeOH 中进行，总收率 72.4%。

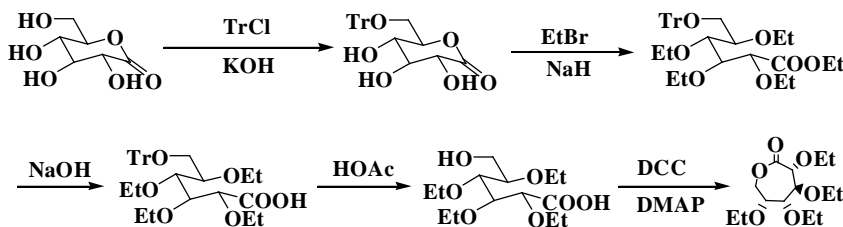
吴晓宇等[19]以蔗糖为原料，经三苯甲基保护伯醇、仲醇乙酰化得到三氯蔗糖中间体 6,1',6'-三氧-三



Scheme 5. Hydroxyl tritylation and detritylation in a synthesis of zidovudine
Scheme 5. 齐多夫定合成中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化



Scheme 6. Hydroxyl tritylation and detritylation in carbohydrate chemistry
Scheme 6. 碳水化合物化学中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化



Scheme 7. Hydroxyl tritylation and detritylation in carbohydrate chemistry
Scheme 7. 碳水化合物化学中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化

苯甲基-五乙酰基蔗糖。经物料配比和温度对反应影响的考察得出最佳条件为 $n(\text{蔗糖}):n(\text{TrCl}):n(\text{醋酐}) = 1:3.3:10.5$ 、在 $55^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ 下进行三苯甲基化 3.5 h、在 $100^\circ\text{C}\sim 105^\circ\text{C}$ 下进行乙酰化 3 h, 收率 67.5%。

屈海涛等[20]报道了纤维素-[2,3-(4-取代苯基)-6-(3,5-二氯苯基)]氨基甲酸酯、HPLC 手性固定相的合成。其中纤维素与 TrCl 在 DMAc/LiCl/Py 中反应, 得到 6-位保护纤维素衍生物, 分别与苯基异氰酸酯、4-甲基苯基异氰酸酯、4-氯苯基异氰酸酯缩合后, 以 HCl/MeOH 脱除三苯甲基, 再与 3,5-二氯苯基异氰酸酯缩合, 得到目标产物。

曾戎等[21]按文献方法将壳聚糖经 N-邻苯二甲酰化、6-O-三苯甲基醚化、脱邻苯二甲酰化, 得到具有良好的有机溶剂溶解性的 6-O-三苯甲基醚化壳聚糖, 并进一步进行了胆碱磷酰化研究。

石晓磊等[22]报道了酰化改性壳聚糖的合成。其中壳聚糖经邻苯二甲酰化得到 N-邻苯二甲酰壳聚糖, 再与 TrCl 在 Py 中反应保护伯羟基, 收率 93.2%。在 3 位引入乙酰基后, 以 CHCl_2COOH 脱除三苯甲基, 收率 96.7%。

Bernini 等[23]发现, 活性较低的羟基, 如仲醇羟基、酚和羧酸的羟基等, 可在两价或三价金属氯化物存在下和非质子性溶剂中实现三苯甲基化。反应条件非常温和, 酯基、Fmoc 等基团均不受影响, 也不导致氨基酸衍生物的消旋化。11 例收率 67%~92%, 如底物 **1-4** 的三苯甲基化, 图 2。

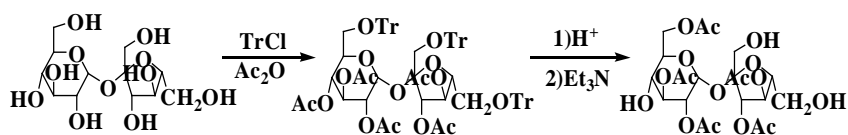
Reddy 等[24]报道三(五氟苯基)硼是醇与三苯甲醇进行三苯甲基化的温和、高效的选择性催化剂, 9 例伯醇收率 87%~95%, 两例仲醇收率 48%和 56%。反应条件温和, THP、TBDMS、TBDPS、MOM、PMB、OTs 等基团均不受影响。

Zhang 等[25]首次报道了环糊精吡喃糖环所有 6 位伯羟基的三苯甲基化, α -、 β -和 γ -环糊精分别获得了 62%、55%和 35%的 6 位羟基全三苯甲基化产物。

Khalafi-Nezhad 等[26]报道硅胶-硫酸可作为化学选择性脱除 5 位三苯甲基类保护基保护核苷的可循环使用催化剂, 脱三苯甲基条件非常温和: 室温、乙腈为溶剂, 催化量的硅胶-硫酸、2~17 min, 11 例收率 82%~95%, 没有脱嘌呤副反应, 与其它对酸敏感的基团如 PMB、TIPS、TBDMS、亚异丙基、亚环己基等相容。

Rawal 等[27]报道三苯甲基醚在全氟树脂磺酸 Nafion-H 催化下温和脱除三苯甲基, 10 例反应在 MeOH 和室温下进行, 收率 75%~92%, 与甲醚、苄醚、烯丙基醚、酯等相容。

Lumpi 等[28]以单三苯甲基保护的乙二醇或四乙二醇与乙二醇或四乙二醇双对甲苯磺酸酯为原料, 经缩合和脱除三苯甲基得到单分散低聚乙二醇(含 6、8、10、12 个乙二醇单元), 脱三苯甲基在 80% HOAc/40 进行, 收率 96%~99%。



Scheme 8. Hydroxyl tritylation and detritylation in a synthesis of pentaacetylsucrose
Scheme 8. 五乙酰蔗糖合成中羟基的三苯甲基化和去三苯甲基化

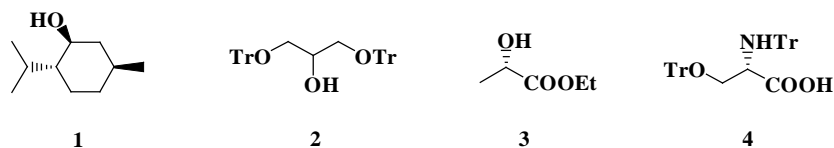


Figure 2. Structures of substrates **1-4** for tritylation
图 2. 三苯甲基化底物 **1-4** 的结构

Yang 等[29]报道 Lewis 酸如溴化镁、三氟化硼乙醚能促进 N-三苯甲氧基酰胺、异氰酸酯、脒等的温和高效脱除三苯甲基,并应用于(-)-cobactin T 的合成。溴化镁/CH₂Cl₂、三氟化硼乙醚/CH₂Cl₂/MeOH 等用于多例脱保护,收率一般在 80% 以上,并与 N-Fmoc、N-Boc、Ncbz、OTBS 等相容。

3. 三苯甲基在氨基保护中的应用

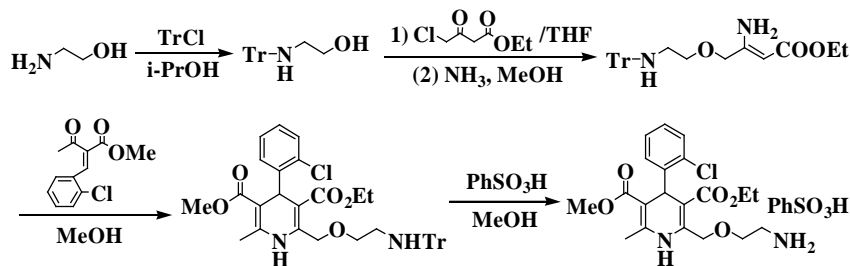
王晓科等[30]以乙醇胺为原料,经氨基的三苯甲基保护、乙酰乙酸乙酯基取代、与氨气缩合、Michael 加成、脱三苯甲基、成盐反应合成了氨氯地平苯磺酸盐, Scheme 9。其中乙醇胺与 TrCl 在异丙醇中反应,收率 95%。3-氨基-4-[2-(三苯甲基氨基)乙氧基]巴豆酸乙酯与 2-(2-邻氯苯亚甲基)-乙酰乙酸甲酯发生 Michael 加成后,以 MeOH 脱除三苯甲基,再加入苯磺酸,三步总收率 55%。

陈银霞等[31]以 L-谷氨酸为原料,经选择性酯化或酰化、氨基的三苯甲基保护、与乙胺的胺解、脱三苯甲基合成了 L-茶氨酸。其中 L-谷氨酸用乙醇酯化后,与 TrCl 在丙酮中反应,得到氨基保护的产物。L-谷氨酸用氯化亚砷酰化后,与 TrCl 在 HCl/SO₂/吡啶中反应,保护了氨基。脱三苯甲基保护在 36% HOAc 中进行,得到目标产物。

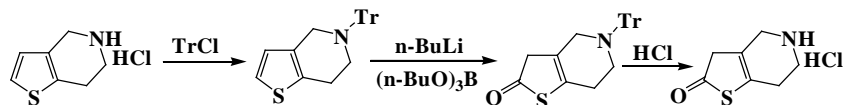
邵怀启等[32]以(R)-2-(三苯甲基氨基)丙醛为原料,经 Wittig-Horner 反应、催化加氢、脱三苯甲基、闭环、还原合成了(R)-2-甲基吡咯烷。(R)- γ -三苯甲基氨基- α -戊烯酸乙酯用 H₂/Pd/C 还原的同时以乙醇脱除三苯甲基,并进行闭环反应,收率 78%。

程兴栋等[33]报道了普拉格雷的合成。其中 4,5,6,7-四氢噻唑[3,2-c]吡啶盐酸盐与 TrCl 在 Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应,得到氨基保护的产物,收率 93.8%。噻吩环氧化后,以 HCl 气体脱除三苯甲基,收率几乎定量, Scheme 10。

朱杭杭等[34]报道了普拉格雷的一锅法合成。其中 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐与 TrCl 在 Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应,得到 N-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶,收率 95%。噻吩环氧化后,以浓盐酸脱除三苯甲基,收率 95%。孙志国等[35]报道 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐与 TrCl 在 Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应,得到氨基保护的产物,收率 97%。噻吩环氧化后,以浓盐酸脱除三苯甲基,收率 97%。周云松等[36]报道了噻吩并四氢吡啶衍生物的合成。其中 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶与 TrCl 在 Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应,得到 N-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶,收率 98.5%。噻吩环氧化后,以浓盐酸脱除三苯甲基,收率 99%。



Scheme 9. Amine tritylation and detritylation in a synthesis of amlodipine
Scheme 9. 氨氯地平合成中氨基的三苯甲基化和去三苯甲基化



Scheme 10. Amine tritylation and detritylation in a synthesis of prasugrel
Scheme 10. 普拉格雷合成中氨基的三苯甲基化和去三苯甲基化

金秋等[37]以 *L*-脯氨酸为原料,经氨基保护与羧基酯化、格氏反应、去氨基保护、三苯甲基保护氨基、缩合反应得到一种新的手性催化剂脯氨酸酰胺化合物,五步总收率 43%。其中 *L*-脯氨酸与 TrCl 在 $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ 中反应得到 *N*-三苯甲基-(*L*)-脯氨酸,再与(*S*)-2-(二苯基羟甲基)-四氢吡咯在 DMAP/DCC/ CH_2Cl_2 中缩合得到目标产物,并用于苯甲醛与丙酮的不对称羟醛缩合。

吴孝国等[38]报道以(*IR*)-甲基-5-溴-1*H*-异吡啶啉为原料,经氨基的三苯甲基保护、硼酸化、缩合、脱三苯甲基合成了加雷沙星。其中(*IR*)-甲基-5-溴-1*H*-异吡啶啉与 TrCl 在甲苯中反应,收率 92%。再经硼酸化后,与 7-溴-1-环丙基-8-二氟甲氧基-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉甲酸乙酯缩合得 **5**, 图 3,以盐酸脱除三苯甲基的同时进行酯水解,收率 89.8%。

王晓东等[39]报道了沙坦类药物联苯基的合成。其中 5-苯基四氮唑与 TrCl 在 $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中反应,得到氨基保护的产物 **6**, 图 3,收率 81%。再与 *N*-戊酰基-*N*-[(4-溴)-苯甲基]-*L*-缬氨酸甲酯缩合后,以甲醇脱除三苯甲基的同时进行酯水解,收率 80%。

Wang 等[40]报道 5-(4'-甲基联苯基-2-)四氮唑与 TrCl 在 NaOH/甲苯中反应,得到氨基保护产物 **7**, 图 3,收率 92.6%。

杨莉等[41]报道了氯沙坦的合成。其中 5-(4'-甲基-联苯基-2-)四氮唑与 TrCl 在丙酮/NaOH/正己烷中反应,得到氨基保护的产物,收率 96%。脱三苯甲基在盐酸/MeOH 中进行,收率 88.5%。

晁淑军等[42]报道了含均三唑环的新型联苯四唑衍生物的合成。其中 5-(4'-甲基联苯-2-基)-1*H*-四唑与 TrCl 在甲苯/NaOH 中反应,得到氨基保护的产物,收率 91%。在 4' 碳上引入溴、与 4-芳基-5-(4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-硫醇反应后,以 10% 盐酸脱除三苯甲基,得到目标产物,14 例收率 39.3%-80.3%。

赵萍萍等[43]报道了保护氨基酸 Fmoc-His(Trt)-OH 的合成。组氨酸先以 $\text{Me}_2\text{SiCl}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 处理,再与 TrCl 在 $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中反应得到 H-His(Trt)-OH,经单因素考察和响应曲面法实验设计得出最佳条件为反应温度 30 °C 反应时间 4h,收率 83.2%。

白威等[44]报道 *D*-组氨酸盐酸盐与 TrCl 在 $\text{Me}_2\text{SiCl}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中反应得到 N^{tm} -三苯甲基-*D*-组氨酸,收率 92.9%。

Andaloussi 等[45]报道 TrCl 与硒氰酸钾反应得到中间体,再分别与胍和丁胺缩合制得 *N*-三苯甲基保护的硒脲类化合物, Scheme 11, 中间体收率 65%,与水合胍缩合收率 76%,与丁胺反应收率 45%。中间体与二乙胺反应时则生成约 1:1 的硒脲与三苯甲基二乙胺。

Kaila 等[46]报道 1-脲基-3-三苯甲基硫脲与胺和氯化汞反应发生胍基化,与 α -溴代酮环合得到 2-三苯甲基胺基咪唑,脱保护得二取代或三取代的 2-氨基咪唑, Scheme 12。其中二甲基甲脲基硫脲与 TrCl 在 $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中反应得到 3-三苯甲基硫脲,脱三苯甲基在 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中进行。

4. 三苯甲基在巯基保护中的应用

齐志波等[47]以天然 *L*-赖氨酸为原料,经 α -氨基的 Cbz 保护、甲酯化、 ϵ -氨基的重氮化、醋酸钠亲核取代、脱乙酰基、碘代、三苯甲基硫醇亲核取代合成了 *S*-2-(苄氧羰基)氨基-6-(三苯甲基)巯基-正己酸甲酯。其中 *S*-2-(苄氧羰基)氨基-6-碘正己酸甲酯与三苯甲基硫醇在 $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMF}$ 中反应,得到硫保护的产物,收率 84%。

赵云岭等[48]-[50]分别报道了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MAG₂-Ade 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAAG₂ 肿瘤显像剂,肿瘤显像剂配体 Tr-MAVG-Ade 和 Tr-MAA₂-Ade 的合成。其中巯基乙酸与 TrCl 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 中反应,得到硫保护的产物,收率 95%,脱三苯甲基在 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Et}_3\text{SiH}$ 中进行。

Ma 等[51]在研究硫叶立德时,发现 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ 催化三苯甲基硫醚的 S-C 断裂,随后进一步研究了其它 Cu 盐的活性,结果 CuI、CuBr、五水 CuSO_4 等均无活性,但 CuCl 显示了更好的活性。将 $\text{CuCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$

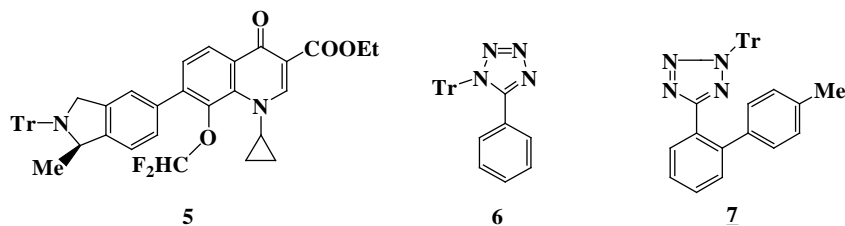
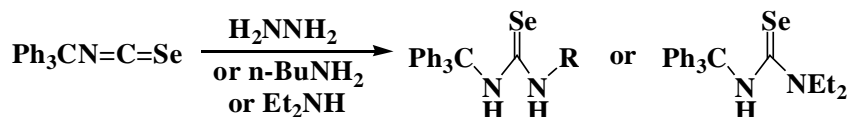


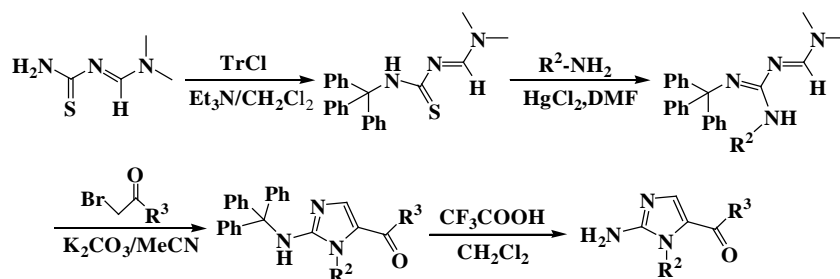
Figure 3. Structures of tritylation products 5-7

图 3. 三苯甲基化产物 5-7 的结构



Scheme 11. Conversion of tritylated selenocyanate to tritylated selenourea

Scheme 11. 三苯甲基化的硒氰酸酯转化为三苯甲基化的硒脲



Scheme 12. Tritylation and detritylation on an amino group

Scheme 12. 氨基上的三苯甲基化和去三苯甲基化

水体系用于 11 例三苯甲基硫醚在室温下的脱保护，收率 57%~90%，反应时间较长，超声辅助反应，反应数小时完成，8 例收率 83%~94%。

5.4-甲氧基三苯甲基和 4,4'-二甲氧基三苯甲基在官能团保护中的应用

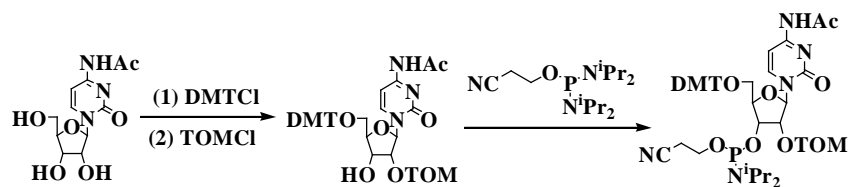
卢宁等^[52]以(*R*)-缩水甘油为原料，经伯醇的三苯甲基保护、与碱基缩合、氨基保护、与仲醇缩合、脱三苯甲基、脱氨基保护等合成了西多福韦。其中(*R*)-缩水甘油与 DMTCl 在 DMAP/Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应，收率 60%。*(S)*-N¹-[(2-羟基-3-二甲氧基三苯基甲氧基)丙基]胞嘧啶经氨基保护后，与对甲苯磺酰氧甲基磷酸二乙酯缩合，再以 80% HOAc/CH₂Cl₂/水脱除三苯甲基和氨基保护基，三步总收率 45%。与反应式(2)类似。

蒋忠良等^[53]以胞苷为原料，经氨基的单乙酰化保护、伯醇的三苯甲基保护、2'-OH 的三异丙基硅烷氧甲基保护、3'-OH 的磷酸化合成了用于制备 RNA 长链的胞苷衍生物单体 N-乙酰基-5c-O-二对甲氧基三苯甲基-2c-O-三异丙基硅氧甲基-3c-O-双(N,N-二异丙基氨基)(2-氰乙氧基)磷基胞苷，Scheme 13。其中胞苷与乙酸酐在 DMF 中反应后，再与 DMTCl 在 Py 中反应，两步总收率 74%。

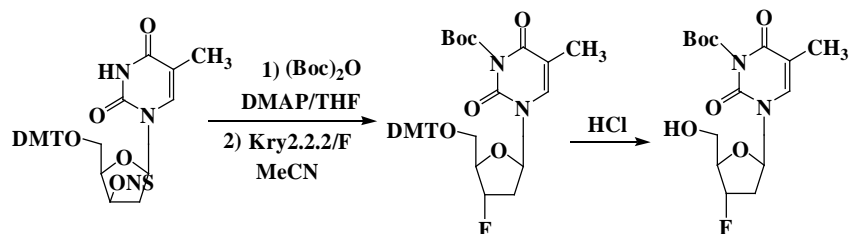
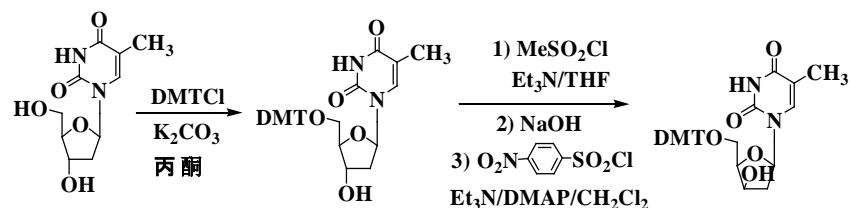
陆春雄等^[54]报道了肿瘤增殖显像剂 ¹⁸F-FLT 的合成，Scheme 14。其中 β-胸苷与 DMTCl 在 K₂CO₃/丙酮中反应，得到伯醇保护的产物，收率 38.6%。

梁洪等^[55]在聚苯乙烯基质 RNA 固相有机合成载体的制备中，3-三氟乙酰胺-1,2-丙二醇与 DMTCl 在无水 Py 中反应，得到伯醇羟基保护的产物。

余建鑫等^[56]报道了 N⁴-烷基-5-甲基-2'-脱氧胞苷的合成。其中 5-甲基-4-(1,2,4-三唑-1-基)-1-(β-D-2'-脱氧呋喃核糖基)-嘧啶-2-(1H)-酮与 DMTCl 在无水 Py 中反应，得到伯醇保护的产物 8，图 4，收率 90%。



Scheme 13. DMT protection for hydroxyl group in the synthesis of a cytosine derivative
Scheme 13. 胞嘧啶衍生物合成中羟基的 DMT 保护



Scheme 14. DMT protection and deprotection in radiopharmaceutical synthesis
Scheme 14. 放射性标记药物合成中的 DMT 保护与去保护

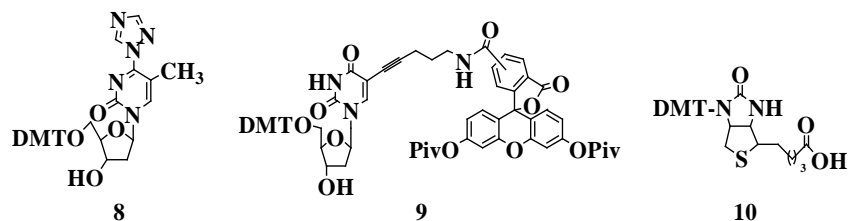


Figure 4. Structures of DMT protected products 8-10
图 4. DMT 保护产物 8-10 的结构

丁海新等^[57]在 5(6)-羧基荧光素标记 2'-脱氧尿苷的合成中, 5-碘-2'-脱氧尿嘧啶与 DMTCl 在无水 Py 中反应, 得到伯醇保护的产物 9, 图 4, 收率 79.9%。

徐亮等^[58]以 6-氨基己醇为原料, 经氨基的三氟乙酰化、伯醇硅醚化、氨基的脱保护、氨基的三苯甲基化等合成了新亚磷酸胺单体 6-N-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)氨基-己氧基-[(2-氰乙基)-N,N-二异丙基]亚磷酸胺。其中 6-氨基-1-叔丁基二苯基硅己醚与 DMTCl 在 Et₃N/Py 中反应, 收率 96%。

杨明蓉等^[59]报道了生物素标记试剂的合成。其中生物素与 DMTCl 在 Py/Et₃N/DMAP 中反应, 得到氨基保护的产物 10, 图 4, 收率 75%。

温钦清等^[60]以 (1*S*,2*R*)-2-[(苄氧基)甲基]-3-环戊烯-1-醇为原料, 经环氧化、羟基的苄基保护、环氧开环、氨基的三苯甲基保护、Dess-Martin 氧化合成了恩替卡韦重要中间体 (2*R*,3*S*,5*S*)-5-[2-[[[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基]-6-苄氧基-9*H*-嘌呤-9-基]-3-苄氧基-2-[(苄氧基)甲基]环戊酮, Scheme 15。其中 (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-(2-氨基-6-苄氧基-9*H*-嘌呤-9-基)-3-苄氧基-2-[(苄氧基)甲基]环戊醇与 MMTCl 在 DMAP/Et₃N/CH₂Cl₂ 中反应, 产率 92.6%。

Granstrom 等[61]报道在离子液体 1-烯丙基-3-甲基咪唑氯化物中, 纤维素羟基的反应活性得以提高, 实现与 MMTCl/Py 反应一步保护 2,6 位的两个羟基。

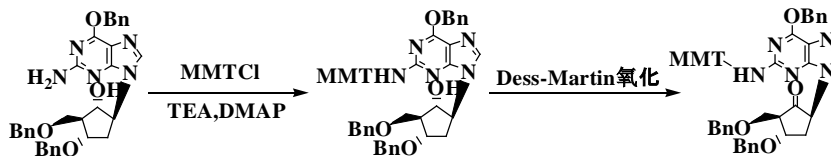
光产酸剂在紫外线照射下脱除三苯甲基在核苷和核苷酸合成中具有重要价值。Shelkovnikov 等[62]研究了一系列阳离子型硫杂蒽-9-酮衍生物六氟磷酸盐在 5'-O-DMT 胸苷脱保护基中的光化学活性, 发现化合物 10-(4-庚氧苯基)-2-三乙胺基甲基-9H-硫杂蒽-9-酮双六氟磷酸盐最适合光脱除三氟甲基, Scheme 16。在 CH_2Cl_2 中以 375 nm 光激发, 其光脱除三苯甲基的量子效率达 0.59。

Zhou 等[63]报道了一系列基于三苯甲基的光易变性羟基保护基, 发现间位二甲胺基对于光化学脱保护的高效率起关键作用, Scheme 17。

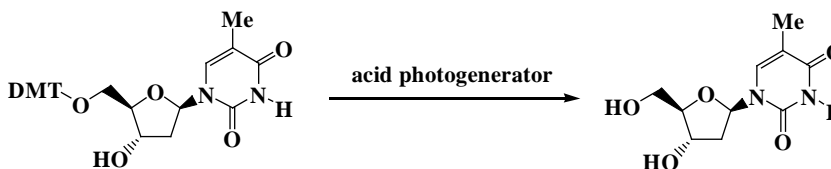
Redwan 等[64]报道了一种温和而迅速的将醇和苯胺固载于聚苯乙烯三苯甲基树脂上的方法, 收率与文献方法相当或更优, Scheme 18。

6. 结束语

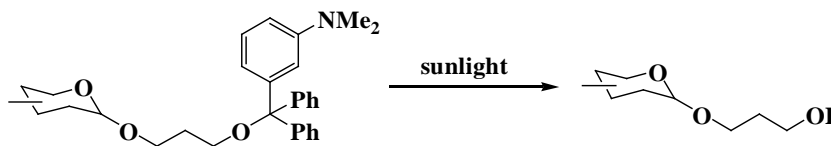
综上所述, 三苯甲基(Tr)、对甲氧基三苯甲基(MMT)和二甲氧基三苯甲基(DMT)是保护羟基、氨基、巯基等非常有效的试剂, 具有反应条件温和、收率较高、保护基在反应过程中稳定等优点, 得到了广泛的应用, 尤其在多官能团化合物的选择性保护方面更是具有很大的优势。但该类保护基存在原子经济性较差、价格偏高(特别是 MMT 和 DMT)、脱保护方法较为单一等缺点, 因此国外在聚合物型三苯甲基、新型保护和脱保护方法等方面都进行了有益的探索, 取得了较大的进展, 但国内的研究则主要集中在具体化合物的应用中, 缺乏对这类重要保护基的系统研究, 特别是新型保护和脱保护方法上。随着三苯甲



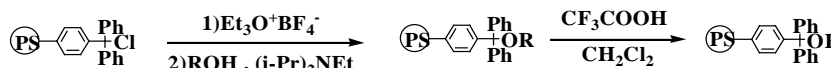
Scheme 15. MMT protection for amino group in a synthesis of entecavir
Scheme 15. 恩替卡韦合成中的氨基 MMT 保护



Scheme 16. DMT deprotection promoted by photogenerated acid
Scheme 16. 光产酸剂诱导的 DMT 去保护



Scheme 17. Photo-labile trityl group for hydroxyl protection
Scheme 17. 羟基保护中的光易变性三苯甲基保护基



Scheme 18. Polymer-supported trityl group for hydroxyl protection
Scheme 18. 羟基保护中的聚合物支撑的三苯甲基保护基

基类保护基在药物、天然产物、碳水化合物、核苷酸等领域的应用不断增多,国内应加强这类保护基试剂的制备、保护和脱保护的方法、保护基的回收或固载化等方面的研究。

基金项目

衢州市科技计划项目 20121040,衢州市科技计划项目 20121054。

参考文献 (References)

- [1] Wuts, P.G.M. and Greene, T.M. (2007) Greene's protective groups in organic synthesis. 4th Edition, Wiley-Intersciences, Hoboken.
- [2] Kocienski, P.J. (2004) Protecting groups. 3rd Edition, G. Thieme, Stuttgart, New York.
- [3] 武钦佩, 李善茂, 编著 (2007) 保护基化学. 化学工业出版社, 北京, 245-247.
- [4] 李鹏飞, 吉毅, 颜杰, 等 (2005) 糖合成中羟基的保护和去保护方法. *化学研究*, **3**, 107-112.
- [5] 张文睿, 陈中祝, 曹金鑫, 等 (2011) 合成(R)-2-异戊氧基丙醇的新方法. *合成化学*, **5**, 629-631.
- [6] 杨思泉, 叶新山 (2008) 佛波酯磷脂酰-L-丝氨酸(PEPS)中间体的合成工艺改进. *中国药物化学杂志*, **4**, 268-272.
- [7] 蒋兴凯, 何小羊, 郭焕芳, 等 (2009) 广谱抗病毒药物西多福韦的合成. *解放军药学学报*, **5**, 395-397.
- [8] 单继雷, 汤旗, 李志裕, 等 (2008) 匹伐他汀钙中间体的合成工艺改进. *精细化工中间体*, **5**, 27-29.
- [9] 张青, 张兴锴, 田峰, 等 (2008) 3-(3-羟基-1-甲基丙氧基)-1-丁醇和 3-(3-羟基丁氧基)-1-丁醇的合成及其工艺改进. *中国药物化学杂志*, **1**, 38-39, 43.
- [10] 刘剑峰, 张瑞环, 徐文方 (2007) 西多夫韦的合成工艺改进. *中国药物化学杂志*, **1**, 41-43, 46.
- [11] 施小新, 刘世领, 陈艳, 等 (2006) 从 β -胸苷出发的司他夫定的合成工艺研究. *精细化工中间体*, **2**, 14-17.
- [12] 姜玉钦, 郝二军, 李伟, 等 (2005) 齐多夫定的合成工艺改进. *中国医药工业杂志*, **6**, 323-324.
- [13] 刘世领, 陈艳, 易飞, 等 (2006) 齐多夫定的合成. *中国医药工业杂志*, **9**, 577-579.
- [14] 渠桂荣, 赵琳, 郭海明, 等 (2008) 5'-O-三苯甲基核苷衍生物的微波合成. *合成化学*, **3**, 348-350.
- [15] 姜宇华, 安乔, 方志杰, 等 (2011) 3,5-脱氧-6-O-三苯甲基-1,2-O-异丙叉基- α -D-呋喃葡萄糖的合成研究. *化学研究与应用*, **3**, 327-331.
- [16] 马宇平, 毛多斌, 陈芝飞 (2008) 6-O-乙酰基-2,3,4-三-O-异丁酰基- β -D-吡喃葡萄糖的合成及应用. *烟草科技*, **11**, 36-39.
- [17] 焦岩, 方志杰, 姜宇华, 程杰, 郑保辉 (2008) 生物聚合物单体 2,3,4,5-O-四乙基-D-葡萄糖酸-1,6-内酯的简便合成. *精细化工*, **6**, 554-557.
- [18] 温辉梁, 方志杰, 胡海威, 赵燕 (2007) 2,3,6,3',4'-五氧乙酰基蔗糖的合成与表征. *应用化学*, **1**, 35-39.
- [19] 吴晓宇, 张未星, 吴卫红, 黄林军 (2006) 三氯蔗糖中间体 Trispa 的合成研究. *化学与生物工程*, **7**, 25-27.
- [20] 屈海涛, 李峻青, 沈军, 沈贤德, 岡本佳男 (2011) 纤维素-[2,3-(4-取代苯基)-6-(3,5-二氯苯基)]氨基甲酸酯的合成及作为 HPLC 手性固定相的手性识别. *分析化学*, **4**, 461-465.
- [21] 曾戎, 刘宏伟, 赵剑豪, 屠美 (2008) 磷酸化壳聚糖仿生衍生物的合成及其与 DNA 的相互作用. *暨南大学学报(自然科学版)*, **1**, 85-89.
- [22] 石晓磊, 李谊, 潘凯, 宋宏锐, 徐璐, 李三鸣 (2010) 酰化改性壳聚糖的合成及其性质考察. *沈阳药科大学学报*, **1**, 1-5.
- [23] Bernini, R. and Maltese, M. (2010) Friedel-Crafts catalysts as assistants in the tritylation of less reactive hydroxyls. *Tetrahedron Letters*, **51**, 4113-4116.
- [24] Reddy, C.R., Rajesh, G., Balaji, S.V. and Chethan, N. (2008) Tris(pentafluorophenyl)borane: A mild and efficient catalyst for the chemoselective tritylation of alcohols. *Tetrahedron Letters*, **49**, 970-973.
- [25] Zhang, P., Wang, A., Cui, L. and Ling, C.C. (2012) First per-6-O-tritylation of cyclodextrins. *Organic Letters*, **14**, 1612-1615.
- [26] Khalafi-Nezhad, A., Parhami, A., Rad, M.N.S., Zolfigol, M.A. and Zare, A. (2007) A catalytic method for chemoselective detritylation of 5'-tritylated nucleosides under mild and heterogeneous conditions using silica sulfuric acid as a recyclable catalyst. *Tetrahedron Letters*, **48**, 5219-5222.

- [27] Rawal, G.K., Rani, S., Kumar, A. and Vankar, Y.D. (2006) Nafion-H mediated selective deprotection of terminal isopropylidene acetals and trityl ethers. Application in the synthesis of a substituted piperidone. *Tetrahedron Letters*, **47**, 9117-9120.
- [28] Lumpi, D., Braunschier, C., Hametner, C., Horkel, E., Zachhuber, B., *et al.* (2009) Convenient multigram synthesis of monodisperse oligo (ethylene glycols): Effective reaction monitoring by infrared spectroscopy using an attenuated total reflection fibre optic probe. *Tetrahedron Letters*, **50**, 6469-6471.
- [29] Yang, S.M., Lagu, B. and Wilson, L.J. (2007) Mild and efficient Lewis acid-promoted detritylation in the synthesis of *N*-hydroxy amides: A concise synthesis of (-)-Cobactin T. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 8123-8126.
- [30] 王晓科, 欧文华, 刘烽, 何锡敏, 潘仙华 (2009) 氨氯地平苯磺酸盐的合成. *精细化工*, **10**, 1005-1008.
- [31] 陈银霞, 李博 (2011) L-茶氨酸的性能及合成研究. *化工技术与开发*, **3**, 14-16.
- [32] 邵怀启, 冯亚青, 洪浩 (2007) (R)-2-甲基吡咯烷的合成. *中国医药工业杂志*, **1**, 12-13.
- [33] 程兴栋, 童玲, 杨玉雷, 袁哲东 (2010) 普拉格雷的合成工艺研究. *中国新药杂志*, **15**, 1314-1316.
- [34] 朱杭杭, 李文泽, 韦亚兵 (2010) 一锅法合成普拉格雷. *南京工业大学学报(自然科学版)*, **5**, 77-81.
- [35] 孙志国, 侯建, 邹强, 王国平, 张越 (2009) 普拉格雷的合成. *中国医药工业杂志*, **4**, 244-246.
- [36] 周云松, 王平保, 刘颖, 陈继方, 岳南, 刘登科 (2011) 噻吩并四氢吡啶衍生物的合成及其抗血小板聚集活性研究. *药学学报*, **1**, 70-74.
- [37] 金秋, 谢黎霞, 谢普会, 徐翠莲 (2010) 一种有机小分子催化剂的合成及其催化的不对称羟醛缩合反应. *山西大学学报(自然科学版)*, **1**, 109-111.
- [38] 吴孝国, 毛亚琴 (2009) 加雷沙星的合成. *中国现代应用药学杂志*, **3**, 218-220.
- [39] 王晓东, 黄素萍, 时敏, 郝卫强, 陈强 (2012) Negishi 偶联反应在沙坦类药物联苯基合成中的应用. *医学进展*, **5**, 227-230.
- [40] Wang, G., Sun, B. and Ru, Z. (2008) Synthesis and characterization of 4'-bromo methyl-2-(*N*-trityl-1*H*-tetrazol-5-yl) biphenyl. *Synthetic Communications*, **38**, 3577-3581.
- [41] 杨莉, 蒋青峰, 曲彩红 (2006) 氯沙坦的合成. *中国新药杂志*, **22**, 1948-1950.
- [42] 晁淑军, 惠新平, 李硕, 许鹏飞, 张自义, 等 (2005) 含均三唑环的新型联苯四唑衍生物的合成及抗菌活性. *化学学报*, **6**, 525-532.
- [43] 赵萍萍, 徐大刚, 廖晓全, 杜晓宁, 李良君 (2008) 保护氨基酸 Fmoc-His(Trt)-OH 的合成方法优化. *化学世界*, **9**, 549-552.
- [44] 白威, 田敏卿, 马亚平, 刘全忠, 李琴, 蒋晓慧 (2006) *N*-叔丁氧羰基- N^m -三苯甲基-D-型组氨酸的合成. *海南师范学院学报(自然科学版)*, **1**, 44-46.
- [45] Andaloussi, M.B.D. and Mohr, F. (2010) The chemistry of trityl isoselenocyanate revisited: A preparative and structural investigation. *Journal of Organometallic Chemistry*, **695**, 1276-1280.
- [46] Kaila, J.C., Baraiya, A.B., Pandya, A.N., Jalani, H.B., Vasu, K.K. and Sudarsanam, V. (2009) A convenient synthesis of di- and trisubstituted 2-aminoimidazoles from 1-amidino-3-trityl- thioureas. *Tetrahedron Letters*, **50**, 3955-3958.
- [47] 齐志波, 王华林, 谭问非 (2008) S-2-(苯氧羰基)氨基-6-(三苯甲基)巯基-正己酸甲酯的简便合成. *化学研究*, **2**, 16-18.
- [48] 赵云岭, 张春丽, 齐传民, 游桂荣, 付占立, 等 (2005) $^{99m}\text{Tc}^m\text{-MAG}_2\text{-Ade}$ 肿瘤显像剂的合成及其生物活性研究. *核化学与放射化学*, **2**, 82-86.
- [49] 赵云岭, 张春丽, 齐传民, 孙彭利, 付占立, 等 (2005) $^{99m}\text{Tc}^m\text{-MAAG}_2$ 肿瘤显像剂的合成及生物分布研究. *北京师范大学学报(自然科学版)*, **2**, 166-168.
- [50] 赵云岭, 游桂荣, 齐传民 (2005) 肿瘤显像剂配体 Tr-MAVG-Ade 和 Tr-MAA₂-Ade 的合成. *北京师范大学学报(自然科学版)*, **4**, 397-400.
- [51] Ma, M., Zhang, X., Peng, L. and Wang, J. (2007) CuCl catalyzed cleavage of *S*-triphenyl methyl thioether: A new detritylation method for thio group. *Tetrahedron Letters*, **48**, 1095-1097.
- [52] 卢宁, 彭英丹, 傅磊, 张健存 (2007) 西多福韦的合成. *中国新药杂志*, **16**, 1272-1274.
- [53] 蒋忠良, 刘明, 段辉 (2007) 一种胞苷衍生物的合成. *合成化学*, **5**, 612-615.
- [54] 陆春雄, 王正武, 蒋泉福, 吴春英 (2009) 肿瘤增殖显像剂 ^{18}F -FLT 的合成和标记. *核化学与放射化学*, **1**, 52-56.
- [55] 梁洪, 李鹏, 张竞, 苏志国 (2009) 聚苯乙烯基质 RNA 固相有机合成载体的制备与性能表征. *过程工程学报*, **4**,

770-775.

- [56] 余建鑫, 张万年, 李科, 姚建忠, 章玲 (2007) N⁴-烷基-5-甲基-2'-脱氧胞苷的合成及其掺入到寡核苷酸中对杂交亲和力的影响. *中国药物化学杂志*, **4**, 199-203.
- [57] 丁海新, 万明, 阳如春, 肖伟洪, 肖强 (2008) 5(6)-羧基荧光素标记 2'-脱氧尿苷的合成. *有机化学*, **2**, 330-334.
- [58] 徐亮, 何军林, 刘克良 (2008) 6-氨基己醇新亚磷酰胺单体在寡核苷酸-肽缀合物合成中的应用. *军事医学科学院院刊*, **5**, 410-413.
- [59] 杨明蓉, 唐卓, 陈应春 (2012) 生物素标记试剂的合成方法改进及其在 DNA 合成中的应用. *合成化学*, **3**, 331-333.
- [60] 温钦清, 郑国钧 (2011) 合成恩替卡韦重要中间体工艺的优化. *北京化工大学学报(自然科学版)*, **2**, 81-83.
- [61] Granström, M., Olszewska, A., Mäkelä, V., Heikkinen, S. and Kilpeläinen, I. (2009) A new protection group strategy for cellulose in an ionic liquid: Simultaneous protection of two sites to yield 2,6-di-O-substituted mono-*p*-methoxytrityl cellulose. *Tetrahedron Letters*, **50**, 1744-1747.
- [62] Shelkovnikov, V.V., Loskutov, V.A., Vasil'ev, E.V., Shekleina, N.V., Ryabinin, V.A. and Sinyakov, A.N. (2011) New acid photogenerators based on thioxanthen-9-one sulfonium derivatives for detritylation in the oligonucleotide synthesis. *Russian Chemical Bulletin*, **60**, 561-569.
- [63] Zhou, L., Yang, H. and Wang, P. (2011) Development of trityl-based photolabile hydroxyl protecting groups. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 5873-5881.
- [64] Redwan, I.N. and Grøtli, M. (2012) Method for activation and recycling of trityl resins. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 7071-7075.