

学校编码: 10384  
学号: 20520061151937

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_  
UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

磺酰胺型保护基及钴催化

羟基的三甲基硅醚化反应研究

**Studies on Sulfonamide-Type Protecting Groups and  
Co-Catalyzed Trimethylsilylation of Hydroxy Groups**

汪春光

指导教师姓名: 赵玉芬 教授

专 业 名 称: 有机化学

论文提交日期: 2009 年 6 月

论文答辩时间: 2009 年 6 月

学位授予日期: 2009 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2009 年 6 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库



**Studies on Sulfonamide-Type Protecting Groups and  
Co-Catalyzed Trimethylsilylation of Hydroxy Groups**

Dissertation Submitted to  
**Xiamen University**  
in partial fulfillment of the requirement for the  
degree of **Master of Natural Science**

By

**Chun-Guang Wang**

Dissertation Supervisor: Prof. Yu-Fen Zhao  
Department of Chemistry, College of Chemistry &  
Chemical Engineering, Xiamen University

June, 2009

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):  
年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人：

年 月 日

## 目 录

摘 要 .....	I
Abstract .....	II
符号缩写表 .....	IV
第一章 绪 论 .....	1
1.1 $N^{\alpha}$ -氨基保护 .....	1
1.2 $C^{\alpha}$ -羧基保护 .....	5
1.3 侧链保护 .....	6
1.4 研究的内容及设想 .....	12
参考文献 .....	13
第二章 吡啶-2-磺酰基保护精氨酸胍基的研究 .....	20
2.1 引 言 .....	20
2.2 实验部分 .....	22
2.2.1 仪器和试剂 .....	22
2.1.2 实验操作 .....	22
2.3 结果与讨论 .....	26
2.3.1 双保护的精氨酸的合成 .....	26
2.3.2 双保护的精氨酸应用于合成多肽 .....	27
2.3.3 吡啶-2-磺酰基的脱除 .....	27
2.4 本章小结 .....	28
2.5 实验光谱数据 .....	28
参考文献 .....	30
第三章 嘧啶-2-磺酰基保护氨基的研究 .....	32
3.1 引 言 .....	32
3.2 实验部分 .....	33
3.2.1 仪器和试剂 .....	33
3.1.2 实验操作 .....	33

3.3 结果与讨论 .....	34
3.3.1 嘧啶-2-磺酰胺的合成 .....	34
3.3.2 嘧啶-2-磺酰胺的稳定性 .....	36
3.3.3 嘧啶-2-磺酰基的脱除 .....	36
3.4 本章小结 .....	39
3.5 实验光谱数据 .....	39
参考文献 .....	45
<b>第四章 CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 催化羟基和 HMDS 反应</b> .....	<b>46</b>
4.1 引 言 .....	46
4.2 实验部分 .....	47
4.2.1 仪器和试剂 .....	47
4.2.2 实验操作 .....	47
4.3 结果与讨论 .....	47
4.4 本章小结 .....	52
4.5 实验光谱数据 .....	53
参考文献 .....	59
<b>第五章 结 论</b> .....	<b>63</b>
<b>附 录</b> .....	<b>65</b>
<b>硕士期间发表的论文</b> .....	<b>85</b>
<b>致 谢</b> .....	<b>86</b>

**Contents**

<b>Abstract (Chinese)</b> .....	I
<b>Abstract (English)</b> .....	II
<b>Abbreviation</b> .....	IV
<b>Chapter 1 Introduction</b> .....	1
<b>1.1 <math>N^{\alpha}</math> - Amino Protection</b> .....	1
<b>1.2 <math>C^{\alpha}</math> - Carboxy Protection</b> .....	5
<b>1.3 Side-chain Protection</b> .....	6
<b>1.4 Research Plans</b> .....	12
<b>References</b> .....	13
<b>Chapter 2 Study on Guanidino Protection of Arginine by the Pyridine-2-sulfonyl Group</b> .....	20
<b>2.1 Preface</b> .....	20
<b>2.2 Experiment Section</b> .....	22
2.2.1 Instruments and Reagents .....	22
2.2.2 Experiment .....	22
<b>2.3 Results and Discussions</b> .....	26
2.3.1 Synthesis of Double Protective Arginine .....	26
2.3.2 Peptides Synthesis Using Double Protective Arginine .....	27
2.3.3 Deprotection of the Pyridine-2-sulfonyl Group .....	27
<b>2.4 Conclusions</b> .....	28
<b>2.5 Spectra Data</b> .....	28
<b>References</b> .....	30
<b>Chapter 3 Study on Protection of Amines by the Pyrimidine-2-sulfonyl Group</b> .....	32
<b>3.1 Preface</b> .....	32



<b>3.2 Experiment Section</b> .....	33
3.2.1 Instruments and Reagents .....	33
3.2.2 Experiment .....	33
<b>3.3 Results and Discussions</b> .....	34
3.3.1 Synthesis of Pyrimidine -2- sulfonamides .....	34
3.3.2 Stability of Pyrimidine -2- sulfonamides .....	36
3.3.3 Deprotection of the Pyrimidine-2-sulfonyl Group.....	36
<b>3.4 Conclusions</b> .....	39
<b>3.5 Spectra Data</b> .....	39
<b>References</b> .....	45
<b>Chapter 4 CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O catalyze the Reaction of</b>	
<b>Hydroxy Group and hexamethyldisilazane</b> .....	46
<b>4.1 Preface</b> .....	46
<b>4.2 Experiment Section</b> .....	47
4.2.1 Instruments and Reagents .....	47
4.2.2 Experiment .....	47
<b>4.3 Results and Discussions</b> .....	47
<b>4.4 Conclusions</b> .....	52
<b>4.5 Spectra Data</b> .....	53
<b>References</b> .....	59
<b>Chapter 5 Summary</b> .....	63
<b>Appendix</b> .....	65
<b>Articles published</b> .....	85
<b>Acknowledgements</b> .....	86

## 摘要

本文主要研究了磺酰胺类保护基保护胍基和氨基，以及  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  催化 HMDS 和羟基的三甲基硅醚化反应。

肽存在于每一个活细胞中，影响着生物体内许多重要的生理生化功能。几十年来，多肽研究不断升温，大量具有生物活性的多肽被发现，在合成这些具有活性的多肽时，保护基的选择必须与他们的合成策略相匹配，这就需要有更多新的保护和去保护的方法。

论文中发明了一种利用吡啶-2-磺酰基保护精氨酸的胍基的新方法。使用该保护基保护精氨酸的胍基，只要一个吡啶-2-磺酰基就可以实现胍基的完全保护。通过混合酸酐法和 DCC 法，合成了三个全保护的二肽（Cbz-Arg(Pyr)-Ala-OMe、Cbz-Arg(Pyr)-Trp-OMe、Cbz-Arg(Pyr)-Phe-OMe）和一个全保护的三肽 Cbz-Arg(Pyr)-Gly-Asp(OMe)-OMe，缩合产率在 70% 以上。在常温下，利用 Mg/MeOH 能方便的脱除吡啶-2-磺酰基，脱除产率高（90% 以上），产物易于分离。

芳香磺酰胺的结构特征使之成为潜在的氨基保护基，但是，脱除这类保护基往往需要剧烈的反应条件(如  $\text{Na}/\text{NH}_3$ )。本论文发展了一种新的氨基保护基——咪啶-2-磺酰基，在室温下，Mg/MeOH 能够方便的脱除该保护基。但是研究发现，在保护氨基酸甲酯的  $\alpha$ -氨基时，在脱除该保护基的过程中，氨基酸甲酯产生消旋，所以限制了它在多肽合成中的应用。

本论文发明了一种有效的制备醇和酚的三甲基硅醚的方法，利用  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  催化 HMDS 和羟基的反应，反应速度快，产率高，试剂便宜，使用该方法制备硅醚，产生唯一副产物氨气，所以产物容易分离。对比以前报道的方法，该方法在制备萘酚和烯丙醇类硅醚时，反应条件更温和（常温），产率更高（90% 以上），反应速度更快。同时，本文发现，该方法不能使氨基硅醚化，在氨基存在下，能选择性的制备醇、酚的硅醚。

**关键词：**吡啶-2-磺酰基；精氨酸；咪啶-2-磺酰基；HMDS； $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

## Abstract

This thesis focused on new sulfonamide-type protecting groups and the trimethylsilylation of hydroxy group in the presence of Cobalt(II) chloride hexahydrate.

Peptides are present in every living cell, playing a crucial role in fundamental physiological and biochemical functions of life. For decades now, peptides research is a continuously growing field of science and a lot of biological activity peptides are found, The selection of protecting groups must be carried out in accordance with the strategy envisaged for the synthesis of these peptides, so peptides synthesis need more and more new methods for protection and deprotection of functional groups.

A single arene sulfonyl moiety offers complete protection of the guanidino group, consequently, members of this class belong to the most commonly used guanidino protecting groups. This dissertation investigated a new method for guanidino protection of arginine by the pyridine-2-sulfonyl group. A series of all-protected dipeptides were synthesized using this protection group by mixed anhydride method and DCC method with high yield(over 70%) with the merit of less side reaction. A complete protected Arg-Gly-Asp(GDP) tripeptide was also produced by this protection group. The pyridine-2-sulfonyl group can be removed under mild conditions(Mg/MeOH) with high yield and product is easy to be isolated and purified.

Arene sulfonyl groups feature some properties that render them potential amino protecting groups, however, removing arene sulfonyl groups need forceful conditions such as Na/NH<sub>3</sub>. This dissertation developed a new amino protecting groups—the pyrimidine-2-sulfonyl group which can be removed by treatment with Mg/MeOH under mild conditions. However, we found amino acid methyl ester generated racemization, so limited its application in peptides synthesis.

This dissertation has discovered a mild and highly efficient method for the trimethylsilylation of alcohols and phenols with hexamethyldisilazane(HMDS) in the presence of Cobalt(II) chloride hexahydrate with ammonia as the only by-product. Compared the activity of CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O with the other catalysts in the

trimethylsilylation of 2-naphtol or cinnamyl alcohol, cobalt(II) chloride hexahydrate is a more efficient catalyst for the trimethylsilylation of 2-naphtol and Cinnamyl alcohol in good to high yields(over 90%) under mild conditions. This method is demonstrated to be high selective, amines did not undergo trimethylsilylation. It is suitable for the chemoselective trimethylsilylation of alcohols and phenols in the presence of an amino group.

**Key words:** Pyridine-2-sulfonyl Group; Arginine; Pyrimidine-2-sulfonyl Group; HMDS;  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

## 常用的缩写

符号	英文含义	中文含义
Arg	Arginine	精氨酸
Ala	Alanine	丙氨酸
Trp	Tryptophane	色氨酸
Gly	Glycine	甘氨酸
Phe	Phenylalanine	苯丙氨酸
Asp	Aspartic acid	天冬氨酸
Pyr	Pyridine-2-sulfonyl	吡啶-2-磺酰基
Pym	Pyrimidine-2-sulfonyl	嘧啶-2-磺酰基
Boc	<i>tert</i> -Butyl Carboxyl	叔丁氧羰基
t-Bu	<i>t</i> -Butyl	叔丁基
Bzl, Bn	Benzyl	苄基
Cat.	Catalysis	催化剂
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide	二环己基羰酰亚胺
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridine	4-( <i>N,N</i> -二甲氨基)吡啶
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
DMF	Dimethyl fumarate	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimide	二环己基碳二亚胺
DCU	<i>N,N</i> -Dicyclohexylurea	二环己(基)脲
DIPPH	Diisopropyl phosphite	二异丙基亚磷酸酯
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry	电喷雾电离质谱
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁共振
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimide	<i>N</i> -羟基琥珀酰亚胺
TEA	Triethylamine	三乙胺
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin	氮甲基吗啡啉
TMS	Trimethylsilyl	三甲基硅基

常用的缩写

---

HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazane	六甲基二硅氮烷
Me	Methyl	甲基
h	Hour	小时
min	Minute	分钟
r.t	Room temperature	室温
EtOAc	Ethyl acetate	乙酸乙酯
Pg	Protecting group	保护基
Cbz	Benzyloxycarbonyl	苄氧羰基

---

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 第一章 绪论

肽影响着生物体内许多重要的生理生化功能。它们作为神经递质、神经调节因子和激素参与受体介导的信号传导，在激素调控、细胞免疫、信息传递等生命活动中日益显示重要的生物功能。

随着对生物活性肽作用模式的了解日益增多，人们对其在药理和医学上的应用产生了越来越浓厚的兴趣。在生化或医学病理的研究过程中，肽类化合物可作为抗原产生抗体，也可作为酶的底物研究酶的活性部位，或作为酶抑制剂影响信号传递。合成的小肽可调控蛋白-蛋白分子间的相互作用，“肽切割法”可用于对蛋白质的部分肽片断进行研究。

肽合成的基本化学过程是由德国化学家 Emil Fisher 在 19 世纪末期发展起来的，称为液相合成法。直到 20 世纪 50 年代一些具有实用价值的合成方法问世以来，多肽的化学合成才得到迅速发展。1953 年由 du Vigneaud 及同事们首次完成了催产素的全合成，是多肽领域里划时代的成就。很快又涌现出一批非凡的合成工作成果，如胰岛素、促肾上腺皮质激素、促胃液激素、胰高血糖素和一批具有很高生物价值的其它多肽的合成。

1963 年，Merrifield 固相合成法以快捷简便的操作和高产率显示出了无可比拟的优越性，为多肽研究开辟了广阔的天地，是多肽研究领域又一划时代的事件，Merrifield 教授由于这一卓越贡献荣获了 1984 年诺贝尔化学奖。

100 多年来，在多肽合成的方法上得到长足的发展，无论在缩合剂，保护基，反应条件，还是产物的分离和纯化等方面都有新的改进和新的发现。另一方面，随着越来越多的具有重要生物活性多肽的出现，化学家们所合成的分子的结构日趋复杂，要求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。

### 1.1 $N^{\alpha}$ -氨基保护

在多肽合成中，用过的氨基保护基很多，但归纳起来，可分为取代烷氧羰基、酰基、烷基和有机磷试剂等。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库