

可溶性支载体在有机合成中的应用

吴茂江 郭红超[#] 王敏^{*#}

(固原师范高等专科学校 宁夏固原 [#]中国农业大学应用化学学院 北京 100094)

摘 要 介绍了用可溶性聚合物作为支载体进行有机合成、组合合成及支载试剂和催化剂的液相方法。

关键词 可溶性聚合物 支载 液相合成法

The Application of Soluble Support in Organic Synthesis

Wu Maojiang

(Gu Yuan Teacher-training School, Gu Yuan, Ning Xia)

Guo Hongchao, Wang Min^{*}

(Academy of Applied Chemistry, China Agricultural University, 100094 Beijing)

Abstract In this article, the liquid-phase methodology that uses soluble polymer as support to conduct organic syntheses and combinational syntheses, and to support reagents and catalysts was introduced.

Key words Soluble polymer, Support, Liquid-phase methodology

使用可溶性聚合物在均相条件下实施反应的合成策略被称为液相合成法，也叫液相化学。液相合成法是相对于固相合成法而提出的。固相合成法是将反应物、试剂或催化剂固定在不溶性聚合物上，在非均相条件下进行反应，而液相合成法则是将反应物、试剂或催化剂固定在可溶性聚合物上，在均相条件下反应。Bayer 等最早于 70 年代初提出了液相合成法这一概念，将可溶性聚合物聚乙二醇用于合成多肽^[1,2]，又用线性聚苯乙烯支载二苯磷基团作为大分子配体构建氢化和氢甲酰化催化剂^[3,4]。自此以后，液相合成法发展很快^[5,6]，近几年的发展更是突飞猛进^[7]。

自 Merrifield 提出肽的固相合成法以来，固相合成法以其易分离和易纯化的优点得到了广泛的认同和赞誉。但固相合成法的非均相反应本质使其具有低反应活性这一大缺点，从而其应用受到限制。液相合成法与固相合成法和小分子均相反应相比，既有固相合成法的易分离和纯化的优点，又保持了小分子均相反应的高反应性。液相合成法以其独特的优点引起了广泛的关注。在液相合成法中，可溶性聚合物支载的产物、试剂或催化剂是通过加溶剂或热变化使之沉

吴茂江 男，45 岁，副教授，主要从事有机化学方面的教学工作。 *联系人
2001-05-10 收稿，2001-06-25 修回

淀, 然后过滤分离, 或者通过膜过滤和体积排斥色谱将其分离。

在液相合成法中, 使用的可溶性聚合物主要是聚乙二醇 (PEG)、乙烯低聚物、线性聚苯乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酸酰胺、聚氧化丙烯、聚烯丙基胺等高分子化合物。根据它们的分离方法, 这些可溶性聚合物可被分为三大类: (1) 通过向反应体系中加入不溶性溶剂使聚合物沉淀, 然后过滤分离, 这类聚合物主要有聚乙二醇、聚丙烯酸、聚烯丙基胺等, 通常都要求这些聚合物的平均分子量足够大, 以保证聚合物在常温下为固体, 同时又要保持支载量与聚合物物理性质的平衡, 因为可溶性聚合物支载过多的物质将使聚合物物理性质被改变, 被支载物质的物理性质将支配整个分子的物理性质, 这将导致通过添加溶剂使聚合物沉淀的方法失效, 达不到预期的分离目的; (2) 通过温度变化使可溶性聚合物支载的物质沉淀, 然后过滤分离, 此类聚合物主要有聚乙烯、线型聚苯乙烯、聚丙烯酰胺等。所不同的是, 聚乙烯在高温下溶解于溶剂 (如甲苯、二丁醚) 中, 低温下沉淀析出; 聚丙烯酰胺正好与之相反, 它有一个下部临界会溶温度 (Lower Critical Solution Temperature, LCST), 温度低于 LCST 时溶解, 高于 LCST 时则沉淀析出; (3) 通过膜过滤或体积排斥色谱分离可溶性聚合物支载的物质, 这类聚合物比较少见, 见诸报道的如线性聚苯乙烯, 利用物质分子大小的不同通过半透膜将聚合物支载物质与小分子物质分离。

具体选择何种和多大分子量的聚合物作为可溶性支载体, 一般要遵循以下原则: (1) 聚合物要易于得到, 价格低廉; (2) 聚合物既要保证均相反应, 又要能够通过简单的操作分离和回收; (3) 聚合物要满足反应条件和经受得住极端的反应条件, 亦即在反应中既要保持均相状态, 其本身又不能发生化学变化; (4) 聚合物要能经受极端的处理条件, 在处理反应后混合物时, 聚合物易于分离, 回收率要高, 同时保证其本身不发生化学变化; (5) 聚合物要尽量不影响被支载化学结构单元的特征和分析; (6) 要能保证合适的支载量, 取得聚合物物理性质与支载量的平衡。

目前, 可溶性聚合物已广泛应用于有机合成、组合合成以及支载试剂和催化剂中, 以下以具体实例分别说明液相合成法在不同领域的应用。

1 在有机合成中的应用——可溶性聚合物支载前列腺素的全合成^[8,9]

图 1 所示是前列腺素(PGF_{2α})的全合成过程, 它是用可溶性聚合物作为支载体在有机合成中的一个应用实例。目前, 可溶性聚合物支载的多肽合成和核酸合成等已有较大发展, 而聚合物用于天然产物的全合成则是近来发展起来的, 前列腺素的全合成即为其中一代表实例。图 1 中, Janda 等选用苯乙烯和 4-甲氧基苯乙烯的共聚物 1 (NCPS) 作为可溶性支载体, 选择 NCPS 而不用常用的聚乙二醇作为可溶性支载体主要基于两点: (1) 反应多使用 THF 在 -78℃ 反应, 而聚乙二醇在该条件下是不溶的, 形不成均相反应; (2) 因聚乙二醇溶于水, 这将使通过水提取或

分离有机金属副产物的措施无法实施。图 1 中,在前列腺素(PGF_{2α})与其支载体裂解前,经历九步反应(1→11)后,80%的聚合物被回收,裂解后,前列腺素的总分离产率约为 30%。总收率虽然不高,但考虑其经过十步反应,每一步反应都得到了很高的产率。这得益于使用可溶性聚合物支载体,每一步反应都可用过量试剂保证主要反应物反应完全,同时不影响产物分离,每一步反应中都可通过溶剂提取或加入甲醇或水使聚合物支载体物质沉淀,使得到的产物分离。很显然,使用可溶性聚合物作为支载体在 multi-step 反应中有很大的优势。

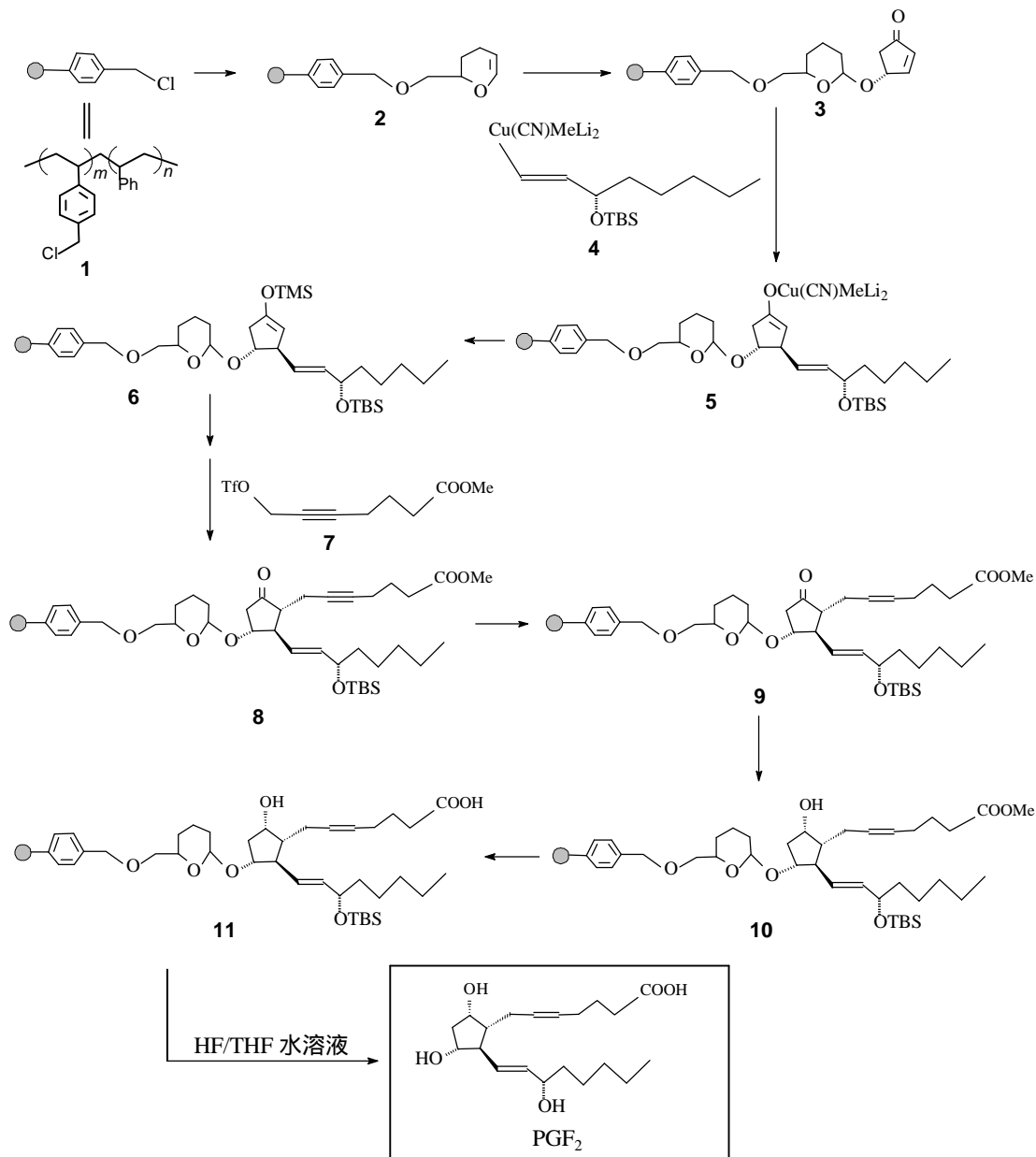


图 1 可溶性聚合物支载体前列腺素的全合成

Fig.1 Total synthesis of Prostaglandin F_{2α} on soluble support

2 在组合合成中的应用——芳基磺酰胺的液相组合合成^[10]

组合合成是不同于传统有机合成的合成技术, 其本质是快速得到大量化合物。组合合成技术能够快速地合成成千甚至成百万个化合物进行筛选以得到具有特定活性或功能的分子, 在药物和农药等开发中发挥着重要作用, 极大地提高了工作效率。组合合成技术范围非常广泛, 可以使用固相或液相技术以平行方式或混合物方式来独立地合成目标化合物。目前, 固相合成技术已经经过多年的完善, 在组合合成中应用极广。相对而言, 液相合成技术在组合合成中的应用晚了一些, 但发展很快。液相合成技术兼有高反应性及易于分离和纯化两大优点, 因此, 液相组合合成已被许多大学和工业界的研究小组选为优先发展策略。图 2 所示是 Janda 等运用平行法进行液相组合合成的过程。4-氯磺酰基苯异氰酸酯与可溶性支载体聚乙二醇单甲醚连接得到可溶性聚合物支载的磺酰氯中间体 **12**, 将该中间体平行分成六份, 与六种胺反应得到 MeO-PEG 支载的芳基磺酰胺 **13**, 而 **13** 很易用氢氧化钠水解, 这样就得到目标产物 **14**。由此, Janda 等得到了六个芳基磺酰胺的小库, 总收率在 95%~97%, 可得多毫克规模的目标化合物。液相组合合成既保证了均相反应的高反应性, 又保持了固相组合合成易于分离和纯化的特点, 而且操作简便, 合成的产物量较大。芳基磺酰胺的液相组合合成表明, 液相组合合成不仅能运用于多肽、核酸等库的构建, 同样适合于其它各类化合物库的构建, 拓展了液相组合合成的应用范围。

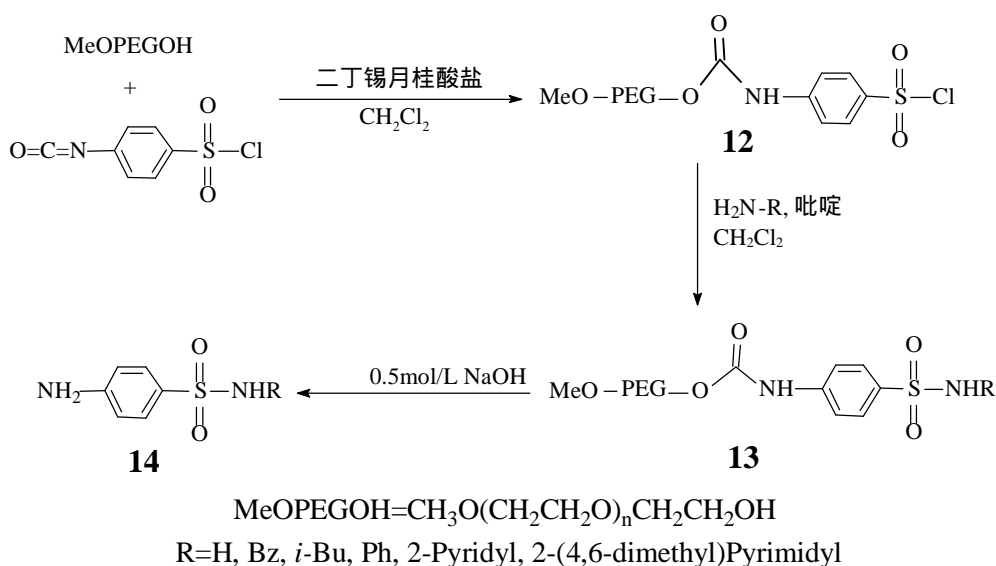


图 2 芳基磺酰胺的液相组合合成

Fig.2 Liquid-phase combinatorial syntheses of aryl sulfonamides

3 可溶性聚合物支载的试剂——聚乙二醇支载亚砷试剂^[11]

用草酰氯活化二甲亚砷的 Swern 氧化程序是最广泛使用的氧化伯醇和仲醇得到醛和酮的方

法之一, 虽然这种方法十分有效, 但这种氧化过程产生难闻的易挥发副产物二甲硫醚。为解决这个问题而使用的各种方法中, 利用聚乙二醇支载 Swern 氧化剂(亚砷试剂)是最成功的一个, 如图 3 所示, Vederas 等利用聚乙二醇(MW=2000)支载亚砷试剂 **15**, 氧化各种醇至醛或酮。反应后将混合物浓缩, 然后添加乙醚使聚乙二醇支载甲硫醚 **16** 沉淀, 过滤回收, 用偏高碘酸钠氧化又得到亚砷试剂, 可重新做为氧化剂, 进行循环使用。这种过程重复五次没有观察到亚砷试剂氧化能力的降低。因此, 聚乙二醇支载的亚砷试剂不仅成功解决了二甲硫醚副产物问题, 而且可循环使用, 产物的分离产率完全可以和最初的 Swern 氧化相比。此方法使用聚乙二醇做可溶性支载体与使用其它聚合物相比有如下优点: (1) 可形成均相反应; (2) 利用聚合物的性质简化了产物分离和试剂回收; (3) 聚乙二醇化学性质稳定, 不受 Swern 氧化条件和偏高碘酸钠氧化过程影响。

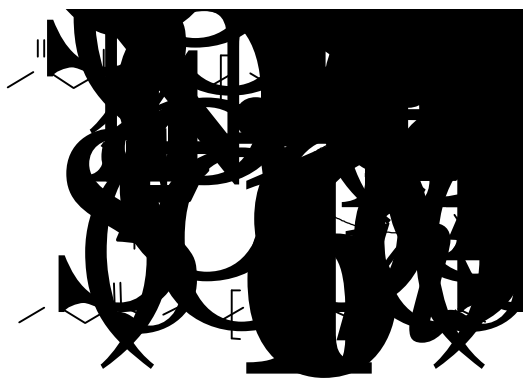


图 3 聚乙二醇支载的亚砷试剂

Fig.3 Poly (methylene glycol) supported sulfoxide reagent

4 可溶性聚合物支载配体构造催化剂——聚乙二醇单甲醚支载的二氢喹尼定手性配体

可溶性聚合物支载金鸡纳生物碱配体构建 Sharpless 二羟基化系统是液相合成法中最具代表性的成就, 是 1997 年首先由 Janda 等^[12]提出并实现的, 他们将聚乙二醇与金鸡纳生物碱二氢喹尼定的仲羟基相连, 构建了可溶性聚合物支载的手性配体 **17**, 将它用于 Sharpless 二羟基化催化体系, 催化 1,2-二苯基乙烯的二羟基化得到 88% ee 的二醇, 相比于小分子均相催化剂, ee 值有很大下降。Bolm 等认为最初被 Sharpless 引入的 DHQ 和 DHQD 配体高度对称性的被破坏是 ee 值降低的主要原因, 基于此, 他们合成了配体 **18**^[13], 构建 Sharpless 二羟基化系统, 催化烯的二羟基化得 99% ee 的二醇。Janda 等为完善最初的研究, 又合成了配体 **19**^[14], 构建催化体系用于二羟基化反应得到的二醇 ee 值达 99%。以上三个体系反应完毕后, 向反应体系加入乙醚或叔丁基甲基醚, 催化剂即可沉淀析出, 回收率大于 98%。

以上结果与小分子均相催化和不溶性聚合物支载催化剂相比有以下几点特征: (1) 聚乙二醇单甲醚支载的配体在反应混合物中完全可溶; (2) 催化作用很快, 良好的收率在短时间即可

得到; (3) 对映选择性极高, ee 值可达 99%, 完全可以和最初的小分子均相催化系统媲美; (4) 反应完成后, 聚乙二醇支载的配体可通过加入乙醚或叔丁基甲基醚被沉淀, 而产物保持在溶液相。配体可通过简单的过滤操作回收, 回收率大于 98%; 循环使用回收的配体可得到几乎没有改变的 ee 值和相同的化学产率。这对价格昂贵的手性配体而言意义重大。

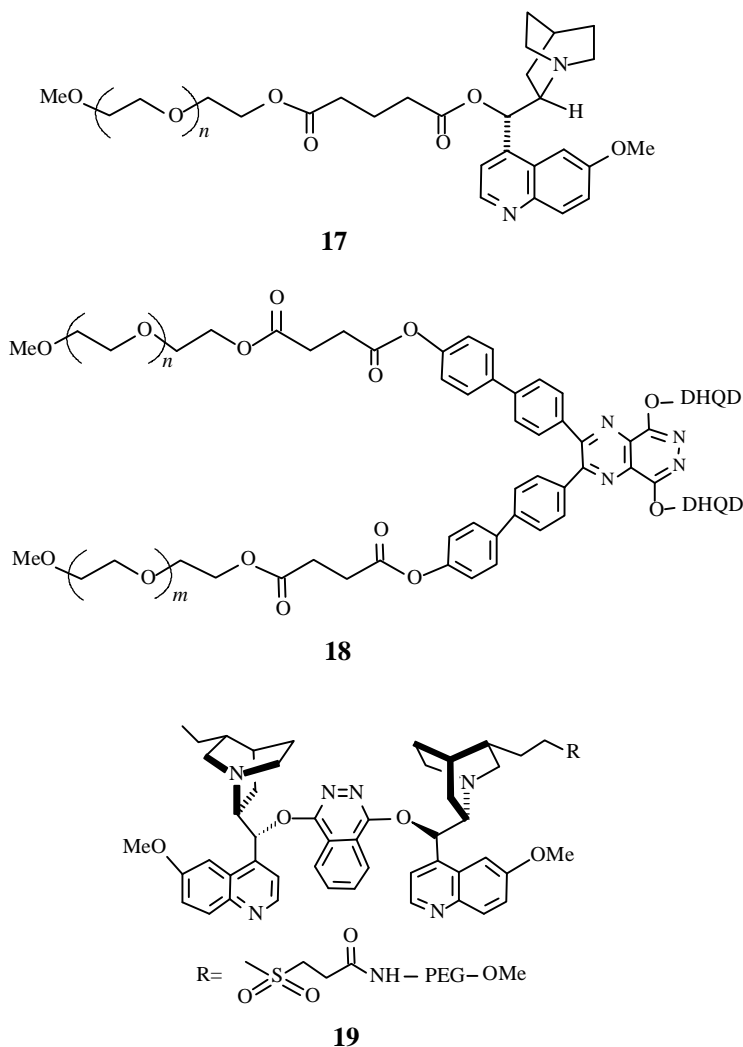


图 4 聚乙二醇单醚支载的二氢喹尼定手性配体

Fig.4 Poly (ethylene glycol) monomethyl ether supported dihydroquinidine chiral ligand

5 结论与展望

液相合成法兼有固相合成法和小分子均相反应的优点, 易于分离和纯化的特点使其在组合化学和有机化学中有着广泛应用。因它在学术领域具有极大的价值, 尤其在工业领域具有巨大的潜在应用价值, 使其发展具有强大推动力。在未来的研究中, 液相合成法将会在更广阔的领域得到应用和发展, 其价值也将得到进一步体现。

参考文献

- [1] Mutter M, Hagenmaier H, Bayer E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1971, 10:811~812.
- [2] Bayer E, Mutter M. *Nature*, 1972, 237:512~513.
- [3] Bayer E, Schurig V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1975, 14:493~494.
- [4] Bayer E, Schurig V. *Chemtech.*, 1976, (3):212~214.
- [5] Gravert D J, Janda K D. *Chem. Rev.*, 1997, 97:489~509.
- [6] Bergbreiter D E. *Chemtech.*, 1987,(11):686~690.
- [7] Wentworth P, Janda K D. *Chem. Commun.*, 1999:1917~1924.
- [8] Chen S, Janda K D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119:8724~8725.
- [9] Chen S, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39:3943~3946.
- [10] Han H, Wolfe M M, Brenner S et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1995, 92:6419~6423.
- [11] Harris J M, Liu Y, Chai S et al. *J. Org. Chem.*, 1998, 63:2407~2409.
- [12] Han H, Janda K D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118:7632~7633.
- [13] Bolm C, Gerlach A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36:741~743.
- [14] Han H, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38:1527~1530.