

固相有机合成反应的新进展

姚 卫 曾陇梅*

(中山大学化学与化学工程学院 广州 510275)

摘 要 固相有机合成 (SPOS) 近年来有长足的发展, 许多类型的取代 (亲核/亲电)、缩合、环加成、氧化和还原等反应都能在固相反应条件下进行。固相有机反应由于其反应产物分离、提纯方法简单, 环境污染少而备受化学家重视。目前这一方法的应用范围正在不断扩大。本文主要综述近期固相有机合成方面的新进展。

关键词 固相有机合成 化合物库 反应

Recent Developments in Solid-phase Organic Synthesis

Yao Wei, Zeng Longmei

(School of Chemistry and Chemical Engineering Zhongshan University, Guangzhou 510275)

Abstract In the recent years, the solid-phase organic synthesis (SPOS) has been making progress quickly. Many kinds of reaction, such as nucleophilic and electrophilic substitutions, condensations, cycloadditions, oxidation and reduction reactions etc, can be carried out on the solid-phase reaction condition. Organic chemists have been paid more attention to SPOS owing to the easy separation and purification of the products as well as the low environment pollution. Recently, the applications of SPOS are developing rapidly. In this paper the recent developments on the solid-phase organic synthesis are reviewed.

Key words Solid-phase organic synthesis, Compound library, Reaction

自从 1963 年 Merrifield 发明了固相多肽合成方法以来, 相继发展了固相多肽和寡聚核苷酸的合成方法。但在六、七十年代, 由于树脂、连接分子和切割方法等的限制, 固相合成在有机合成的应用中很有限。随着对连接分子和切割方法研究的不断深入, 以及各种新型树脂的发明, 固相有机合成技术才又得到迅猛的发展。进入 90 年代以来, 对新型药物进行快速筛选的需求而产生的组合化学, 更加促进了固相有机合成反应的迅速发展, 成为目前有机化学的重要领域之一。

1 固相有机合成的原理、特点与载体

固相有机合成涉及的主要反应有: (1) 将反应物键合于高分子载体上; (2) 应用所需的反应试剂与键合于高分子载体上的反应物进行反应; (3) 最后选择适当的试剂将目标产物从树脂上断裂下来。其原理如图 1 所示:

姚 卫 男, 24 岁, 硕士生, 现从事药物及其先导化合物的合成研究。*联系人 E-mail: ceszlm@zsu.edu.cn
广东省自然科学基金项目(970154)
2001-07-016 收稿, 2001-11-12 修回

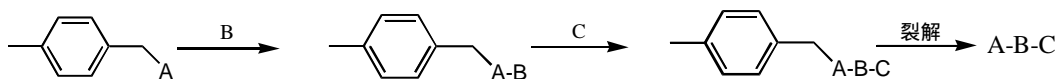


图 1 固相有机合成的原理

Fig.1 The principle of solid-phase organic synthesis

固相有机合成有以下特点:

- (1) 后处理简单: 反应完毕后, 只须通过过滤和用溶剂冲洗过量的试剂和未反应原料, 即可达到分离、纯化目的, 方法简便而且减少了环境污染;
- (2) “稀释原理”的应用: 交联度高而负载低的树脂 (衍生官能团 $< 0.8 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$) 中, 反应中心相对分离, 相当于在浓度较低的体系中进行反应, 可减少一些副反应发生;
- (3) 易于实现自动化: 多组分平行合成 (multipart parallel synthesis) 与组合库的建立都离不开合成方法自动化。

固相有机合成采用的载体除固相多肽合成中使用的聚苯乙烯及二乙炔基苯和苯乙烯共聚物等高聚物的衍生物 (如氯甲基树脂、Pam 树脂和氨基树脂) 外, 还有各种专门应用于某一特定类型反应的新型树脂: 如专门应用于合成 dendrimers 及 Michael 加成的 Bradley 高载树脂^[1]与马来酰亚胺树脂^[2]; 具有高度交联和低溶胀特性的 ArgoPore 树脂^[3]; 适用于亲核取代反应的 Sasrin 和 Rink 树脂^[4]等, 以上树脂大部分已经商品化。近年还发展了官能团化纤维素载体, 如纸片和棉花等。

2 固相有机反应的类型

目前已被公认为固相条件下成熟的反应主要有^[5]: *N*-芳基化反应、脱保护反应、Pauson-Khand 反应、卤代反应、生成吡啶和苯并呋喃等杂环化合物的有关反应 (如 Fischer 合成, Pd-hetero annulation)、生成烯键的有关反应 (如 Wittig, Horner-Emmons 反应, 易位反应)、氧化/还原反应 (如醇 \rightarrow 醛、酮, 硫醚 \rightarrow 砜, 硝基 \rightarrow 胺) 等。此外, 还有一些已经引起重视而目前在固相载体上虽能实现但尚有一定限制的反应: Baylis-Hillman 反应、Aza-Wittig 反应、臭氧分解反应、环丙烷化反应、自由基反应等。

本文着重介绍近期在有机小分子组合库合成中常用的一些固相有机反应。

2.1 亲核、亲电取代反应

固相条件下氮、氧和硫等杂原子烷基化亲核取代反应已是十分成熟的合成方法, 例如伯胺与固载化的乙酰溴之间的亲核取代反应是合成 Peptoid (类肽化合物) 的关键反应^[6]; Ellman 等^[7,8]在合成 1,4-苯并二氮杂卓衍生物库的过程中发展了一种酰胺 *N*-亲核烷基化方法; 固载化芳香卤代物与各种胺之间的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 取代反应^[9]则是构建小分子组合库的重要方法。

Mitsunobu 反应是制备酯和芳香醚类化合物的有效方法: 酚或醇羟基经三苯膦活化, 在偶氮二甲酸乙酯 (DEAD) 或偶氮二甲酸异丙酯 (DIAD) 存在时, 与羧基或酚羟基进行亲核取代形成酯或芳香醚。该反应适用于固相合成条件, 因此使用广泛, 例如 Rano 等^[10]以此方法成功地创建了含有芳香醚结构的化合物库。近期的研究主要集中在利用 Mitsunobu 反应合成聚胺类^[11]和各种 *N*-烷基化胺类^[12]化合物。最近 Kung^[13]在固相载体上通过分子内 Mitsunobu 反应合成了四氢吡嗪-2-酮。

固相条件下的亲电取代反应也很方便而有效。在比较成功的亲电取代反应中, 键合于载体上的底物大多具有活化的环状结构, 或者具有分子内的进攻位点, 因此, 固相条件下的亲电取代往往用于合成杂环类药物。Gstach^[14]在吲唑类化合物的合成中就利用了一个分子内的亲电加成。整个反应和最后一步的 Lewis 酸促进成环反应均在 FT-IR 的监测下完成, 切割后得到的杂环产物产率和纯度都非常高。

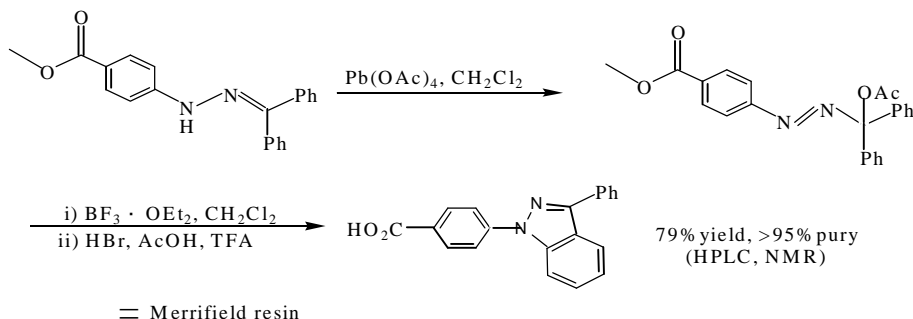


图 2 固相条件下亲电取代合成吲唑类化合物

Fig.2 Indazoles synthesis on solid support via electrophilic reaction

2.2 亲核加成

Michael 加成反应在生物大分子固相合成、有机小分子库建立与固相多步有机合成过程中都有广泛应用。例如, Maeji 等^[15]在多中心同步多肽合成中, 以 pins 为固相载体实现了 Michael 亲核加成反应; Chen 等^[16]在 β -芳香硫醚取代酮衍生物组合库建立过程中也巧妙地应用了这一反应。另外, Dominguez^[17]通过 Michael 亲核加成反应建立了取代谷氨酸衍生物组合库:

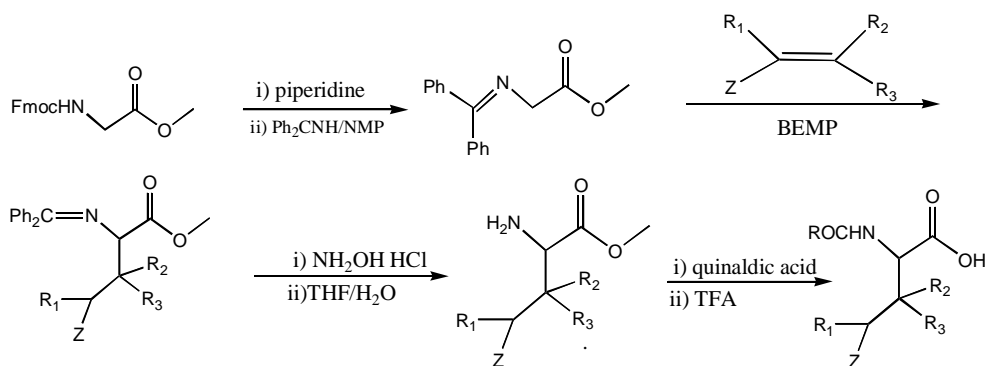


图 3 固相条件下 Michael 亲核加成合成取代谷氨酸衍生物组合库

Fig.3 Solid-phase synthesis of substituted glutamic acid derivatives via michael addition reaction

2.3 缩合反应

碳—碳键的形成是构建有机分子的基本有机合成手段, 目前研究的重点在于将更多条件温和、反应完全、副反应少的碳—碳键形成反应应用于固相反应。下面几类是在固相合成中常用的碳—碳键形成的反应。其中, 碳负离子或其烯醇等当物的亲核加成缩合反应是一类重要的碳—碳键形成反应, 例如 Tietze 等^[18]合成环戊烷、环己烷衍生物组合库、Cordon^[19]合成稠杂环均使用了 Knoevenagel 缩合反应。Claisen^[20]与 Aldol 缩合反应也已应用于固相合成中。Kurth 等^[21]

报道了抗氧化剂 1,3-二醇化合物库的合成: 即 Merrifield 树脂连接的酯经 Aldol 缩合得到 β -醇酯后, 还原裂解即得 1,3-二醇:

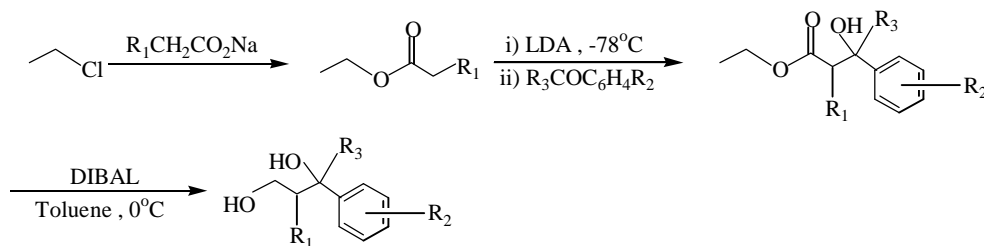


图 4 固相条件下的 Aldol 缩合反应合成 1,3-二醇

Fig.4 Solid-phase synthesis of 1,3-propanediols via Aldol condensation reaction

另外, 多组分缩合如 Mannich、Biginell 和 Ugi 反应等也已在固相条件下实现。最近的研究集中在多组分缩合合成稠杂环体系上, 如 Blackburn^[22]通过三组分缩合平行合成了 3-氨基咪唑并 [1,2-a]吡啶和吡嗪组合库, Kiselyov^[23,24]则通过三组分缩合合成了多取代四氢喹啉组合库。

2.4 Wittig 及其相关反应

Wittig 反应及 Wittig-Horner 反应是制备烯烃衍生物的常用方法, 该反应同样能在固相条件下进行。固相合成中, 产物烯烃和副产物三苯基氧磷易于分离, 反应产率高, 同时键合于载体上的磷氧化物可以再生重复使用。因此应用 Wittig 反应可以向键合于树脂上的反应物引入双键, 或者由键合于载体上的 Wittig 试剂与许多商品化的醛、酮类化合物作用形成烯烃衍生物。Wang^[25]利用 Aza-Wittig 反应合成了 3,4-二氢喹啉衍生物组合库:

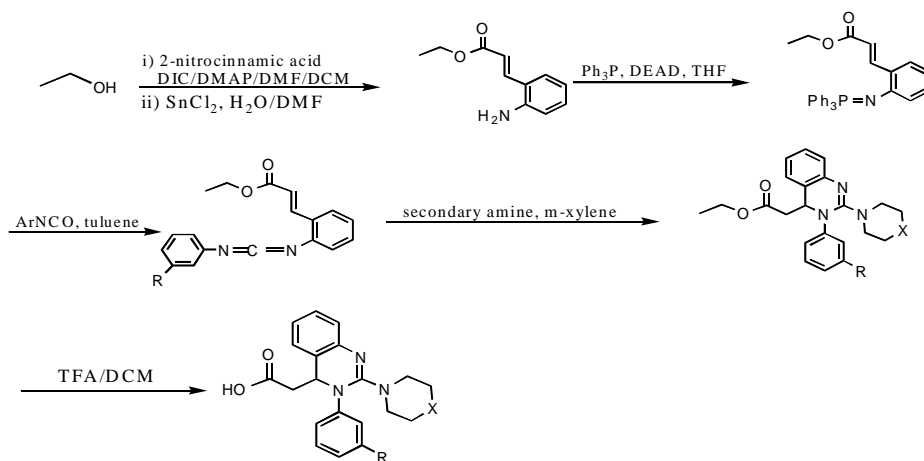


图 5 固相条件下的 aza-Wittig 反应合成 3,4-二氢喹啉衍生物组合库

Fig.5 Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline derivatives via aza-Wittig reaction

2.5 Heck 与 Stille 反应

Heck 反应是 Pd(0) 催化下芳基卤代物与烯键官能团的偶联反应, 是制备取代烯烃和炔烃的有效方法。在相转移催化条件下, 反应条件温和, 无需苛刻的无水操作和惰性气体环境, 二取代烯烃产率高, 因此被广泛应用于固相有机合成中。最近 Zhang 等^[26]和 Yun 等^[27]分别报道了 Pd(0) 催化下以 Rink 酰氨键连接在 AM 树脂上的中间体可发生分子内 Heck 反应, 并以此构建了具有分子多样性的吡啶和苯并咪唑衍生物库。

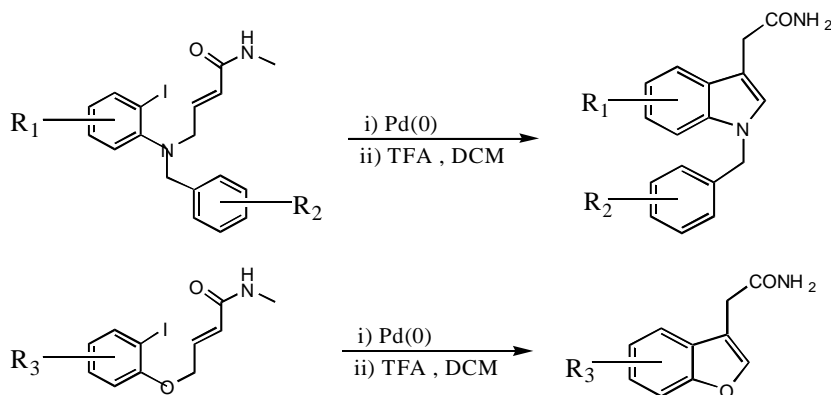


图 6 固相条件下的 Heck 反应
Fig.6 Heck reactions on solid support

类似于 Heck 反应, Stille 反应是 Pd(0) 催化下芳香亲电体 (通常是芳基卤化物) 与有机锡化合物发生交叉偶联, 形成取代联苯化合物或苯乙烯衍生物。Forman^[28]从两方面对该反应进行了研究: 首先, 将连在 Rink 树脂上的三甲基锡基苯乙酸用三(2-呋喃基)膦 (TFP) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd₂dba₂) 催化, 与芳基碘化物和三氟基磺酸芳香酯进行偶联反应; 其次, 将连在树脂上的芳基磺化物与溶液中的芳基锡烷反应均可以很容易地形成联芳基化合物。

最近 Beletskaya^[29]详细总结了 Pd 催化下的各种 Heck 反应, Franzen^[30]则专门对比总结了固相条件下的 Heck, Stille 和 Suzuki 反应。

2.6 环化反应

环化反应被视为有机合成的艺术, 体现了有机合成的灵活与巧妙。近年来, 许多研究小组试图在固相载体上实现这类重要反应。研究表明: 环化反应不仅可以在固相条件下进行, 其高度的区域和立体选择性不受影响或影响甚少, 而且反应产物的纯度和产率均有所提高。Leznoff 等早在 80 年代就在固相载体上实现了 Diels-Alder 反应, 近年来研究主要集中在药物类小分子杂环的合成方面。

2.6.1 [2+2]环加成 β -内酰胺为重要的药效基团, 存在于许多抗生素中, 因而成为研究的重点。Gollop^[31]在固相载体上成功地实现了 Staudinger 反应, 即以烯酮与键合在载体上的亚胺进行[2+2]环加成, 形成 β -内酰胺及相关的氮杂环丁酮衍生物, 从树脂上解离后发现产物具有较高的选择性, 以顺式产物为主:

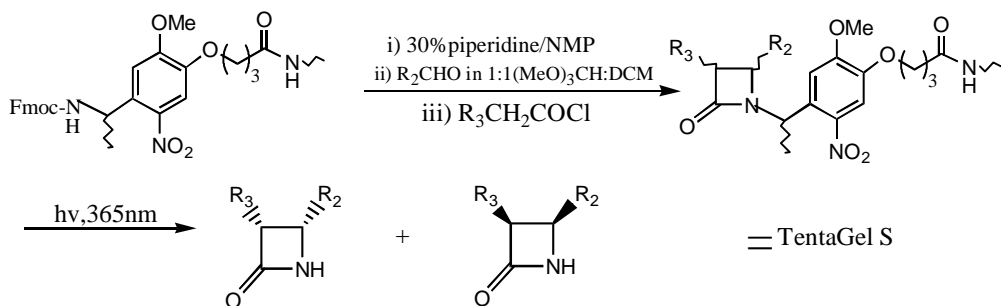


图 7 固相条件下[2+2]环加成反应合成 β -内酰胺
Fig.7 Solid-phase synthesis of β -lactams via cycloaddition reaction

2.6.2 1,3-偶极加成 1,3-偶极加成反应条件温和, 室温下即可进行, 适合用于固相合成。同时一次转化中可以形成多个化学键, 在杂环合成中有重要作用。2,5-二取代四氢呋喃是多醚类抗生素的重要构建单元, 均相条件下通过 1,3-偶极环加成合成此类化合物较困难。Kurth 等^[32]发展了 2,5-二取代四氢呋喃的固相合成法: 键合于 Merrifield 树脂上的聚苯乙烯硝基烷底物经苯基异氰酸酯作用脱水转变为氰基氧化物, 与 1,5-己二烯进行 1,3-偶极加成, 杂环中间体经 ICl 氧化裂解, 同时环合形成 2,5-二取代四氢呋喃衍生物。

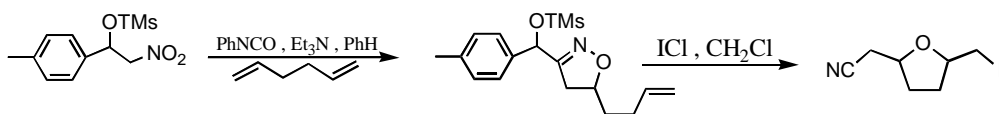


图 8 固相条件下 1,3-偶极加成合成 2,5-二取代四氢呋喃衍生物

Fig.8 Solid-phase synthesis of 2,5-disubstituted tetrahydrofurans derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction

另外, Dondas^[33]亦通过 1,3-偶极环加成合成了 3-取代吡啶衍生物组合库。

2.7 氧化还原反应

许多氧化、还原反应同样适用于固相合成。下列氧化、还原体系是近期常用的方法。

2.7.1 氧化反应 固相合成中已知的氧化反应包括杂环脱氢反应、烯烃环氧化和臭氧化反应、醇氧化成醛、硫醚氧化成(亚)砷等。近年来发展起来的一系列含碘化合物的氧化剂引起了人们的广泛注意。例如 Porlow^[34]在固相载体碱作用下利用高碘化合物选择性地氧化伯醇为醛, 仲醇为酮, 产率和纯度都很高:

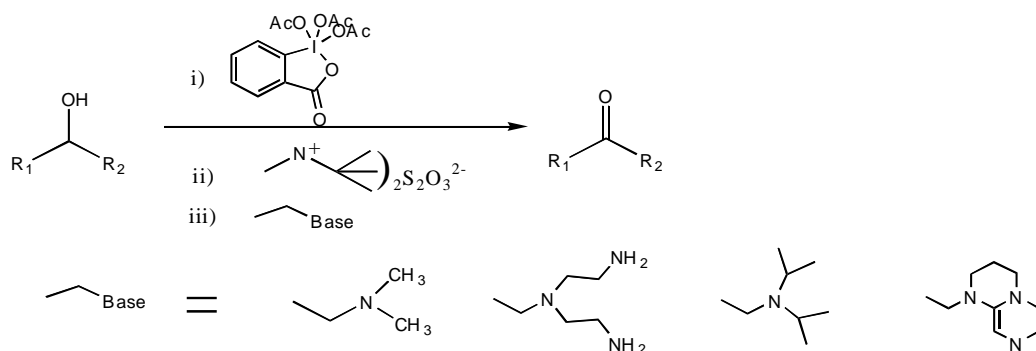


图 9 固相条件下的氧化

Fig.9 Oxidation reactions on solid support

2.7.2 还原反应 固相条件下还原胺化, 即键合于树脂上的氨基化合物与醛酮缩合形成亚胺中间体, 进而经 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 或 NaBCNH_3 等还原形成相应的二级胺。这类方法已广泛应用, 成为氨基烷基化标准的固相合成法。DIBALH/甲苯可以还原裂解树脂键合化酯键为相应的醇键; SnCl_2 可以将固载化的叠氮化合物还原成相应的氨基化合物; 而 SnCl_2/DMF 体系还原芳香硝基苯化合物为苯胺衍生物的固相合成法则应用更加广泛。近来有更多官能团的还原在固相条件下实现, 如 Lacombe^[35]利用二亚胺还原烯、炔键, 产率和纯度均大于 95%:

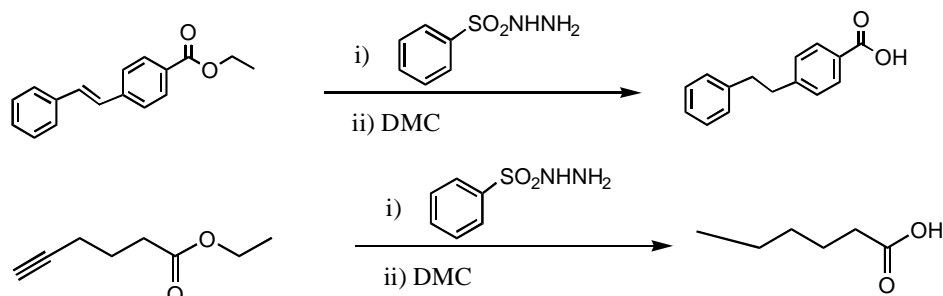


图 10 固相条件下的还原

Fig.10 Reduction reactions on solid support

3 展望

近年来固相有机合成反应取得了长足的发展。固相有机反应由于其反应产物分离、提纯比经典的方法简单, 环境污染较少而倍受青睐。可以预见, 随着新型载体、连接分子和切割试剂的不断出现, 将会有更多的反应类型在固相有机合成反应中应用。1996 年初 Combichem 公司的 Myers 估计约 150 种有机反应可在固相载体上进行^[36]; 就固相有机合成而言, 1996 年报道的有关文献为 310 多篇, 1997 年增加至 500 多篇, 1998、1999 年均维持在 600 篇左右, 2000 年达到了 800 多篇。这一发展趋势与组合化学的蓬勃发展是一致的, 而且还将继续下去, 为化学工作者提供了一个充满挑战与希望的研究领域。

参考文献

- [1] Swali V, Wells N J, Langley G J et al. *J. Org. Chem.*, 1997, 62(15):4902~4903.
- [2] Okumoto S, Yamabe S. *J. Org. Chem.*, 2000, 65(5):1544~1548.
- [3] Swayze E E. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(50):8643~8646.
- [4] Susan B, Hermkens P H H, Ottenheijm H C J et al. *Tetrahedron*, 1998, 54(51):15385~15443.
- [5] Hermkens P H H, Ottenheijm H C J, Rees D C. *Tetrahedron*, 1997, 53(16):5643~5678.
- [6] Zuckermann R N, Kerr S B H, Moos W H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114(27):10646~10647.
- [7] Bunin B A, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114(27):10997~10998.
- [8] Plukett M J, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60(19):6006~6007.
- [9] Gray N S, Kwon S, Schultz P G. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(7):1161~1164.
- [10] Rano T S, Chapman K T. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36(22):3789~3792.
- [11] Chhabra, S R, Khan A N, Bycroft B W. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(7):1099~1102.
- [12] Zaragoza F, Stephensen H. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(11):1841~1844.
- [13] Kung P P, Swayze E. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40(31):5651~5654.
- [14] Bing Y, Gstach H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(46):8325~8328.
- [15] Maeji N J, Tribbick G, Bray A M et al. *J. Immunol. Methods*, 1992, 146:83.
- [16] Chen C X, Randall L A A, Miller R B et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116(6):2661~2662.
- [17] Dominguez E, O'Donnell M J, Scott W L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39(15):2167~2170.
- [18] Tietze L F, Steinmetz A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35(6):651~652.
- [19] Gordeev M F, Patel D V, Wu J et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(27):4643~4646.
- [20] Marzinzik A L, Felder E R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(7):1003~1006.
- [21] Kurth M K, Randall L A A, Chen C X et al. *J. Org. Chem.*, 1994, 59(20):5862~5864.
- [22] Blackburn C, Guan B, Fleming P et al. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39(22):3635~3638.
- [23] Kiselyov A S, Smith L, Virgilio A et al. *Tetrahedron*, 1998, 54(28):7987~7996.
- [24] Kiselyov A S, Smith L I, Armstrong R W. *Tetrahedron*, 1998, 54(20):5089~5096.
- [25] Wang F J, James R H. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38(50):8651~8654.
- [26] Zhang H C, Maryanoff B E. *J. Org. Chem.*, 1997, 62(6):1804~1809.
- [27] Yun W Y, Mohan R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(40):7189~7192.
- [28] Forman F W, Sucholeiki I. *J. Org. Chem.*, 1995, 60(2):523~528.
- [29] Beletskaya I P, Cheprakov A V. *Chem. Rev.*, 2000, 100(8):3009~3066.

- [30] Franzen, R. *Can. J. Chem.*, 2000, 78:957
- [31] Ruhland B, Bhanddari A, Gordon E M et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118(1):253~254.
- [32] Beebe X, Schore N E, Kurth M J. *J. Org. Chem.*, 1995, 60(13):4196~4203.
- [33] Dondas H A, Grigg R, MacLachlan W S et al. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41(6):967~970.
- [34] Parlow J J, Case B L, South M S. *Tetrahedron*, 1999, 55(22):6785~6796.
- [35] Lacombe P, Castagner B, Gareau Y et al. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39(38):6785~6786.
- [36] Borman S. *C&EN*, Feb. 12, 1996, 29~34.