

王德心 主编

# 固相有机合成

## ——原理及应用指南

Solid-Phase Organic Synthesis:  
Principle and Application Guide



**Chemical Industry Press**



化学工业出版社  
现代生物技术与医药科技出版中心



## 固相有机合成

——原理及应用指南

ISBN 7-5025-5838-1



9 787502 558383 >

ISBN 7-5025-5838-1/TQ·2033 定价：95.00元

销售分类建议：化学/有机化学  
药学/药物化学  
制药工程/药物合成与生产

# 固相有机合成

——原理及应用指南

**Solid-Phase Organic Synthesis:  
Principle and Application Guide**

王德心 主编



化学工业出版社  
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

固相有机合成: 原理及应用指南/王德心主编. —北京:  
化学工业出版社, 2004. 7  
ISBN 7-5025-5838-1

I. 固… II. 王… III. 固相合成: 有机合成  
IV. O621. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 074119 号

---

固相有机合成

——原理及应用指南

Solid-Phase Organic Synthesis: Principle and Application Guide

王德心 主编

责任编辑: 郎红旗

文字编辑: 麻雪丽

责任校对: 李 林

封面设计: 关 飞

\*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行  
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 43 $\frac{1}{2}$  字数 900 千字

2004 年 9 月第 1 版 2004 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5838-1/TQ·2033

定 价: 95.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

# 前 言

固相有机合成问世于 20 世纪 60 年代, 是有机合成化学的一门新兴分支学科。半个世纪以来, 固相有机合成已经从最初的肽合成扩展到各类有机小分子及复杂的天然产物合成。尤其是固相有机反应的特殊优势带动了组合化学技术及仪器自动化合成技术的兴起, 导致了世人对该门学科的空前关注。迄今为止, 国内尚无一本从基本原理入手全面介绍有关固相有机合成设计、应用及发展的专门论著。作者根据最近十几年在中国协和医科大学研究生院讲授《固相有机合成》的教材积累及各地同行的要求撰写了此书, 希望对同行人士能起到抛砖引玉的作用。

本书共分为 11 章。重点叙述固相有机合成的原理、基本概念、应用范围及相应的合成实例, 以如下形式及顺序展开:

(1) 首先以图文结合方式从宏观上阐述了固相有机合成的基本原理、特点 (第一章)。

(2) 载体上 Linker 结构的应用是固相有机合成不同于传统液相合成的最大区别之处, 也是影响固相方式制备预期产物成败与否的关键。因此第二章系统地介绍了 Linker 化学中的分类、化学选择性、上载 (loading) 及各种裂解方式。这些内容是设计与实施固相合成的基础, 因此紧随概论之后介绍给读者。

(3) 固相合成中对反应的监测比液相合成要困难许多, 有其特殊性。因此第三章对目前可行的监测固相反应方法进行了简要的综述。

(4) 固相肽合成是固相有机合成创立及组合化学问世的开山之作, 而且至今仍占重要地位。由于

此类合成涉及的保护策略、缩合试剂、困难反应对策、裂解方式等与其他类型固相合成反应有不同程度的共同性，所以在第四章详细地叙述了上述诸内容，以求有助于其他章节类似内容的简化。

(5) 各类有机小分子、杂环分子、天然产物样分子的合成及相关的多种反应类型在当前已经成为固相有机合成的主体。本书按产物结构类型及反应类型的特点在第五章至第九章分别予以介绍，并在每部分以丰富的合成实例表示。

(6) 由各种功能的固相辅助剂参与的液相合成又称为非经典固相有机合成。非经典固相有机合成兼顾了固相及液相合成双方各自的优点，既扩大了经典固相反应的范围，又提高了传统液相合成的产物收率及纯度。此部分内容以图文并茂的方式出现在第十章。

(7) 除了各章引用的文献外，尚有许多介绍固相有机合成的综述及论文也应该使读者进一步了解。为此本书专设第十一章，以十项主题分类方式列出了它们的关键词，以便读者按关键词的字母及年代顺序从本章第二部分约含 850 条文献的文献题库中检索出相应的文献来源。

需要说明的是，由于本学科的特点，书中参考和引用的文献主要源于国外资料。在撰稿过程中，为了便于文献的参引，采用了以下标引方法：在正文中引用文献处由作者姓氏中前三个字母及发表年份组成关键词，以【】形式标注，如【Alb 1970】。若该关键词的字母及年份均相同，则以年份后加 a、b、c……予以区分。各章文献集中列于章末，按前述文献关键字的字母和年代顺序排列。

由于作者的水平有限，加之固相有机合成发展很快，其内容的深度及广度日新月异，所以本书不可能涵盖此学科的全部内容。书中可能有一些不妥及差错，敬请广大读者提出宝贵的意见。

本人曾是梁晓天院士的研究生（1978~1981）。在恩师的多年教诲下，本人受益颇丰。在编写此书时正值梁先生八十华诞之际，谨以此书表达对恩师的崇高敬意。

王德心

2004 年元月于中国医学科学院  
中国协和医科大学药物研究所

## 内 容 提 要

本书是国内第一部系统介绍固相有机合成基本原理、应用实例及主题文献指引的教材及工具书。书中对固相载体特有的假稀释效应、Linker 化学策略、固相载体助剂与液相反应的联用、支架组装合成及天然产物固相合成等新技术分别进行了详尽介绍。全书包括 300 多项合成示例及 2000 余篇参考文献。

本书可用作各高校化学、药学、生物学等专业的本科生、研究生及教师的教学参考书，也可作为医药、化工等行业的研究、开发、生产及管理人員的工具书使用。

# 目 录

<b>第一章 概论</b> .....	1
第一节 固相有机合成发展史.....	1
第二节 固相有机合成基本原理及特点.....	2
第三节 固相载体.....	4
一、基本特性.....	4
二、常见的载体材料.....	5
三、载体的功能化.....	5
四、固相载体的溶胀性.....	6
第四节 操作方式.....	7
参考文献.....	8
<b>第二章 Linker 化学</b> .....	10
第一节 Linker 的性能与分类.....	10
一、载体功能化与 Linker 的关系.....	10
二、Linker 的性能.....	11
三、Linker 的分类.....	12
第二节 Linker 与构件的键合.....	21
第三节 Linker 的裂解.....	25
一、苄酯型 Linker 的裂解.....	26
二、Trt (三苯甲基) 型 Linker 的裂解.....	30
三、芳醛型 Linker 的裂解.....	31
四、分子内环化裂解.....	32
五、多重梯次裂解.....	35
六、酶解型 Linker 的裂解.....	38
第四节 无痕迹 Linker.....	40
一、芳环键连型 Linker.....	41
二、烯丙基型 Linker.....	43
三、磺酸酯型 Linker.....	44
四、活泼亚甲基型 Linker.....	44
五、三氮烯型 Linker.....	45
六、其他类型无痕迹 Linker.....	46
第五节 保险型 Linker.....	48
第六节 其他衍生型裂解.....	50
第七节 功能树脂的实用性比较.....	54



第八节 Linker 裂解条件的选择 .....	54
第九节 选用 Linker 的原则 .....	58
一、与反应条件相适应 .....	58
二、与产物结构的形成相匹配 .....	59
三、酯键型 Linker 优先原则 .....	60
四、固相脱除全部保护基原则 .....	60
五、经济原则 .....	61
参考文献 .....	63
<b>第三章 监测与分析</b> .....	<b>67</b>
第一节 元素分析 .....	67
第二节 红外光谱分析 .....	70
一、常规 IR 谱 .....	70
二、FT 显微谱 .....	71
三、ATR 法 .....	72
四、FT-Raman 谱 .....	74
五、其他方法 .....	75
第三节 核磁共振检测 .....	75
一、凝胶相 NMR .....	75
二、魔角自旋 NMR .....	76
三、富含 <sup>13</sup> C 标记的 NMR .....	77
四、 <sup>19</sup> F 及 <sup>31</sup> P-NMR .....	78
第四节 质谱检测 .....	79
一、电喷雾质谱 .....	80
二、基质辅助的激光解吸附质谱 .....	80
三、时间飞跃二级离子质谱 .....	80
四、色质联用法 .....	81
第五节 其他检测方法 .....	83
一、双 Linker 和分析型构件法 .....	83
二、显色试验 .....	86
参考文献 .....	87
<b>第四章 固相肽合成</b> .....	<b>91</b>
第一节 基本原理 .....	92
第二节 C 端氨基酸与载体的键合 .....	93
一、与氨基树脂键合 .....	93
二、与羟基树脂键合 .....	94
三、与氯甲基树脂键合 .....	94
四、与溴乙酰树脂键合 .....	95

五、与三苯甲基树脂键合 .....	95
六、载体上第一个氨基酸的含量测定 .....	95
第三节 缩合试剂 .....	96
一、碳二亚胺型 .....	98
二、苯并三唑鎓盐型 (BOP 族) .....	98
三、吡啶并三唑鎓盐型 (AOP 族) .....	100
四、磷酸酯型 .....	100
五、其他类型 .....	101
第四节 保护基 .....	102
一、氨基保护基 .....	102
二、羧基保护基 .....	106
三、羟基保护基 .....	107
四、胍基保护基 .....	109
五、咪唑保护基 .....	110
六、巯基保护基 .....	111
七、吡啶 (NH) 保护基 .....	112
八、酰胺保护基 .....	113
第五节 肽链的组装 .....	113
一、氨基酸保护方式的选择 .....	113
二、肽链组装方式 .....	114
三、肽缩合反应中的问题 .....	116
第六节 肽产物的释放 .....	123
一、酸解方式 .....	123
二、低-高酸解法 .....	125
三、Fmoc 策略肽树脂的裂解 .....	127
四、Boc 策略肽树脂的裂解 .....	128
五、清除剂的合理使用 .....	129
六、亲核式裂解 .....	130
第七节 环肽合成 .....	131
一、二硫键型环肽 .....	132
二、内酰胺型环肽 .....	135
三、非经典环肽 .....	137
第八节 N→C 肽合成 .....	144
一、羧基保护基 .....	144
二、N→C 肽链组装 .....	145
三、缩合反应的监测 .....	146
第九节 非经典肽合成 .....	146
一、NSG 型类肽 .....	148
二、UNP .....	149

三、PNA .....	150
四、伪肽 .....	151
五、寡脲 .....	152
六、肽-RNA 缀合物 .....	154
七、磷肽 .....	155
八、糖肽 .....	156
九、NOP .....	162
十、 $\beta$ -turn 模拟肽 .....	163
第十节 全新设计合成 .....	166
一、两亲肽的结构 .....	166
二、 $\beta$ -折叠片 .....	166
三、离子通道蛋白拟肽 .....	167
四、TASP 合成 .....	167
第十一节 固相肽库合成 .....	169
一、平行合成 .....	170
二、分混合成 .....	174
三、集组合成 .....	177
参考文献 .....	179

<b>第五章 有机小分子固相合成概论</b> .....	<b>183</b>
<b>第一节 组装方式</b> .....	<b>183</b>
一、线型组装 .....	184
二、双向组装 .....	185
三、模板组装 .....	186
<b>第二节 多组分缩合</b> .....	<b>190</b>
一、Grieco 三组分缩合 .....	190
二、Mannich 反应 .....	191
三、Petasis 反应 .....	194
四、Passerini 反应 .....	196
五、Ugi 反应 .....	196
六、固相 MCC 其他合成例 .....	202
<b>第三节 假稀释合成</b> .....	<b>204</b>
一、多元功能基构件的分步反应 .....	204
二、分子内环合反应 .....	206
<b>第四节 交联迁移型合成</b> .....	<b>211</b>
<b>第五节 固相载体的空间因素</b> .....	<b>214</b>
一、区域选择性 .....	214
二、立体选择性 .....	215
三、固相手性助剂 .....	216

四、载体印模合成	218
第六节 保险合成	220
一、Kenner 方式	220
二、借助 DKP 合环方式	221
三、邻位位阻方式	222
四、环脲方式	222
五、脱水方式	223
六、缩酮转化方式	223
七、肼氧化方式	224
八、亚砷还原方式	226
九、周环消除方式	226
十、UDC 方式	228
十一、炔-钴络合方式	228
第七节 无痕迹合成	228
一、富电 Ar-Si 裂解型	228
二、贫电 Ar-Si 裂解型	230
三、芳硅乙醇酯型	230
四、烯胺 C-N 裂解型	231
五、光敏裂解型	232
六、Bt 离去型	232
七、三氮烯型	233
八、季铵盐降解型	233
九、重氮盐型	234
十、环加成型	235
十一、其他型	236
十二、无痕迹裂解后新生键的类型	243
第八节 人名反应	250
一、aza-Wittig 反应	250
二、Hofmann 重排	252
三、Mitsunobu 反应	252
参考文献	257
第六章 固相环加成	263
第一节 [2+2] 环加成	263
第二节 Pauson-Khand 反应	265
第三节 [3+2] 环加成	267
第四节 甲亚胺 Ylide 环加成	276
第五节 [4+2] 环加成	282
参考文献	294

<b>第七章 C—C 键生成的固相反应</b> .....	297
<b>第一节 金属催化偶联反应</b> .....	298
一、Stille 反应 .....	298
二、Heck 反应 .....	303
三、Suzuki 反应 .....	310
四、Sonogashira 反应 .....	316
五、Cadiot-Chodkiewicz 缩合 .....	320
<b>第二节 缩合型反应</b> .....	321
一、Aldol 缩合 .....	321
二、Knoevenagel 反应 .....	324
三、Claisen-Schmidt 反应 .....	328
四、Baylis-Hillman (B-H) 反应 .....	330
五、Bischler-Napieralski (B-N) 反应 .....	331
六、Pictet-Spengler 反应 .....	332
七、其他缩合型 C—C 键生成反应 .....	337
<b>第三节 Michael 加成及 C-烷基化反应</b> .....	344
一、Michael 加成 .....	344
二、C-烷基化反应 .....	349
<b>第四节 烯形成反应</b> .....	351
一、Wittig 反应 .....	351
二、Horner-Wadsworth-Emmons 反应 .....	354
<b>第五节 有机金属及其他反应</b> .....	358
一、Grignard 反应 .....	358
二、烯迁移反应 .....	361
三、其他有机金属反应 .....	363
四、自由基反应 .....	364
五、Friedel-Crafts (F-C) 反应 .....	366
<b>参考文献</b> .....	368
<b>第八章 杂环化合物的合成</b> .....	372
<b>第一节 单杂原子杂环化合物</b> .....	372
一、内酯、内酰胺化合物 .....	372
二、二氢吡喃及吡啶酸类 .....	377
三、咪喃、四氢咪喃及噻吩类 .....	378
四、四氢吡咯类 .....	382
五、吡啶类 .....	383
六、二氢吡啶类 .....	388
七、四氢喹啉、喹啉类 .....	391
<b>第二节 双杂原子杂环化合物</b> .....	394

一、四氢喹喔啉类.....	394
二、喹唑啉及喹喔啉类.....	396
三、嘧啶类.....	399
四、吡唑及咪唑类.....	401
五、噁唑、异噁唑类.....	404
六、苯并咪唑、噻唑类.....	406
七、环脲、乙内酰脲类.....	407
八、哌嗪酮类.....	408
第三节 多杂原子杂环.....	411
第四节 二杂萜杂环.....	414
一、二氮萜类.....	414
二、苯并二氮萜 (BDZ) 类.....	416
三、三稠环氮杂萜类.....	422
参考文献.....	424
<b>第九章 天然产物合成.....</b>	<b>427</b>
第一节 天然产物肽.....	428
一、Pepticinnamin E.....	428
二、Oscillamide Y 及其类似物.....	431
三、Valinomycin 类似物.....	433
四、PF1022A 类似物.....	434
五 Apicidin A 类似物.....	436
六、Mureidomycin (MurM) 衍生物.....	437
第二节 生物碱类化合物.....	440
一、喹唑啉类生物碱.....	440
二、萝芙藤碱衍生物.....	441
三、雪花胺类似物.....	442
四、Saframycin A 衍生物.....	444
五、肽生物碱 Efrapeptin C.....	447
六、Fumitremorgin C.....	449
七、Indolactam V (InV) 产物库.....	450
第三节 激素类化合物.....	453
一、 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 $D_3$ 类似物.....	453
二、Calcitriol (维生素 $D_3$ ) 衍生物.....	454
三、前列腺素 (PG) 类似物.....	457
四、羟基甾体激素衍生物.....	461
第四节 多并稠环化合物.....	465
一、四环模板 (TCT) 及衍生合成.....	465
二、苯并-2,2-二甲基吡喃型天然产物.....	468

三、其他多并稠环化合物	477
第五节 大环化合物	483
一、(S)-Zearalenone	483
二、Epothilone A (ETA)	485
三、麝香酮及类似物	488
四、Hapalosin 类似物	490
五、十九元环烯内酯	492
六、联苯环胺醚	493
七、大环二苯醚	495
八、Isodityrosine 类环苯醚	497
九、十二元环内酯内酰胺	499
十、红霉素类似物	500
第六节 多羟基(醚)化合物	503
一、紫杉醇类衍生库	503
二、Sarcodictyin 衍生物	505
三、万古霉素及类似物	509
四、Lavendustin A 类似物	516
第七节 其他天然产物	519
一、蜘蛛毒素 III	519
二、Saphenamycin 类似物	520
三、Dysidiolide 类似物	522
四、Olomoucine 及类似物	525
五、Plicamine	528
参考文献	529
<b>第十章 非经典固相合成</b>	<b>532</b>
第一节 固相清除型合成	533
第二节 固相试剂参与的合成	540
一、氧化试剂	541
二、还原试剂	549
三、卤化剂	551
四、C—C 键缩合试剂	553
五、亲核取代反应试剂	554
六、用于 Heck 反应的两亲性试剂	555
七、脱质子试剂	556
八、催化加成试剂	557
九、过渡金属催化试剂	558
十、其他类型载体试剂	559
十一、载体试剂在多步液相合成中的应用	562

第三节 固相捕获型合成.....	564
一、一次性捕获.....	564
二、多次性捕获剂.....	567
第四节 载体试剂、清除剂的联合应用.....	571
第五节 可溶性载体的液-固相合成.....	579
一、可溶性多聚载体的性质.....	580
二、载体从反应混合物中的分离.....	581
三、液-固相合成中的分析方法.....	581
四、常见的可溶性载体类型.....	581
五、可溶性载体上的肽合成.....	583
六、可溶性多聚载体上寡核苷酸的合成.....	591
七、可溶性多聚载体上的多糖合成.....	593
参考文献.....	596
<b>第十一章 主题文献指引.....</b>	<b>601</b>
第一部分 专项-主题-关键词.....	601
专项一 综述.....	601
专项二 载体及 Linker.....	601
专项三 固相试剂.....	602
专项四 产物类型.....	602
专项五 反应类型.....	613
专项六 人名反应.....	618
专项七 不对称反应.....	620
专项八 酶催化反应.....	620
专项九 过渡金属参与的反应.....	620
专项十 固相无机合成.....	621
第二部分 文献题库.....	623
<b>附录 英文缩写/全称对照.....</b>	<b>672</b>



# 第一章 概 论

- 第一节 固相有机合成发展史
- 第二节 固相有机合成基本原理及特点  
基本原理，假稀释效应。
- 第三节 固相载体  
基本特性，常见的载体材料，载体的功能化，载体的溶胀性。
- 第四节 操作方式

## 第一节 固相有机合成发展史

因历史局限性，古希腊哲学家亚里士多德认为没有溶液就不会发生化学反应。也许后人受到了这一思想的影响，在均相溶液中进行的化学反应占据了 200 多年近代化学史的绝对主导地位。随着对客观世界的深入研究，人们发现存在于自然界中的许多重要化学现象，如金属的氧化、化石燃料的形成、食物的吸收及消化、精子与卵子的结合、细胞的分裂等，全是在非溶液或非均相介质中发生的。

1963 年美国化学家 Merrifield 教授发表了第一例用固相树脂为载体的四肽化合物 (Leu-Ala-Gly-Val) 合成的文章【Mer 1963】，标志着当代固相有机合成化学时代的开始。由于固相方式合成肽具有独特的优越性，大量具有重要生物活性的多肽、激素及一些蛋白质在短短几年之间被一一合成，大大促进了生命科学研究的深入发展。为此 Merrifield 教授于 1984 年荣获诺贝尔化学奖。

从化学发展史看，目前的固相有机合成是在传统的有机化学及高分子化学相结合的基础上发展而成的（图 1.1）。

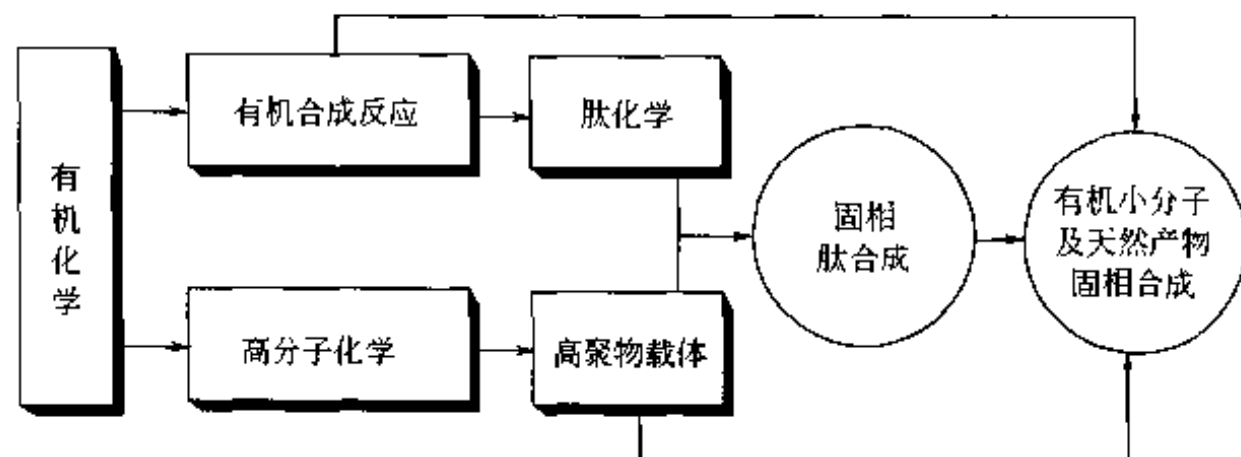


图 1.1 固相有机合成的发展过程

早期的固相有机合成仅限于以肽分子为目标的制备，涉及的反应以形成酰胺键为

主，载体类型及 Linker 结构也很单一。随着固相有机合成化学的发展，非寡聚型的有机小分子合成逐渐成为固相合成领域的主要内容，后者又进一步推动了固相合成反应类型、固相试剂及载体 Linker 多样性的极大发展。

从 20 世纪 50 年代至今，固相有机合成的发展过程可按下列的年代进程排列：

1950s——离子交换树脂的应用；

1960s——固相肽合成问世并兴起；

1970s——固相过渡金属催化剂的应用；

1980s——各种寡聚型化合物的固相合成，固相多重合成，固相自动合成仪的应用，分-混法合成 OBOP 型肽库；

1990s——组合化学全面发展，非寡聚型有机小分子的固相合成，固相有机试剂及固相清除剂的应用，天然产物的固相合成，新型固相载体及 Linker 多样性的发展，多通道固相自动合成仪的应用。

目前固相有机合成化学仍处在快速发展阶段。与传统的有机合成相比，固相有机合成远未成熟，仍有极大的发展空间。统计表明，当今世界上与有机化学相关的排名前 15 位的期刊几乎每期均有与固相有机合成相关的论文。即使如此，人们仍认为固相有机合成这座大金山目前仅仅露出了一个小小的尖顶，巨大的宝藏正待人类开采。

## 第二节 固相有机合成基本原理及特点

固相有机合成的进行并非固态反应（如熔融反应、核裂变反应等）那样没有任何溶剂为介质。反应时键连在固相载体上的底物结构处于适当的溶剂中，与外加构件分子及试剂分子在固液两相交界处进行有关的化学反应，反应后只需滤除溶在溶剂中的过量构件、试剂及副产物，便可得到键连在不溶于溶剂的载体上的产物，最后经适当反应切断 Linker 键，便将目标产物从载体上释放出来（图 1.2），这就是固相有机合成的基本原理。

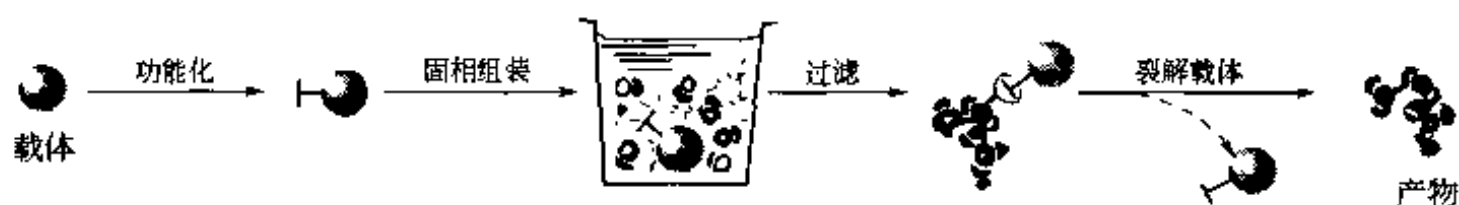


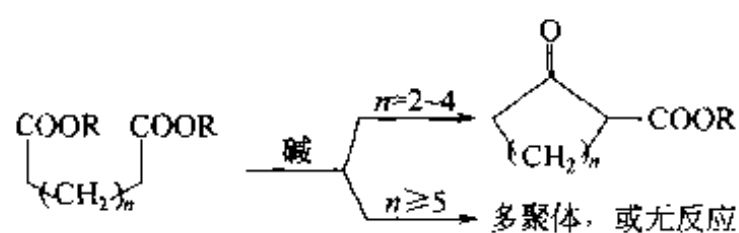
图 1.2 固相有机合成基本原理

由于简单地过滤-淋洗-再过滤就可以除去全部可溶性杂质，获得连在载体上的产物，因此固相合成反应后对中间产物完全免除了传统液相合成中的重结晶、蒸馏、柱层析或板层析等烦杂的纯化操作，这是固相有机合成的主要特点之一。

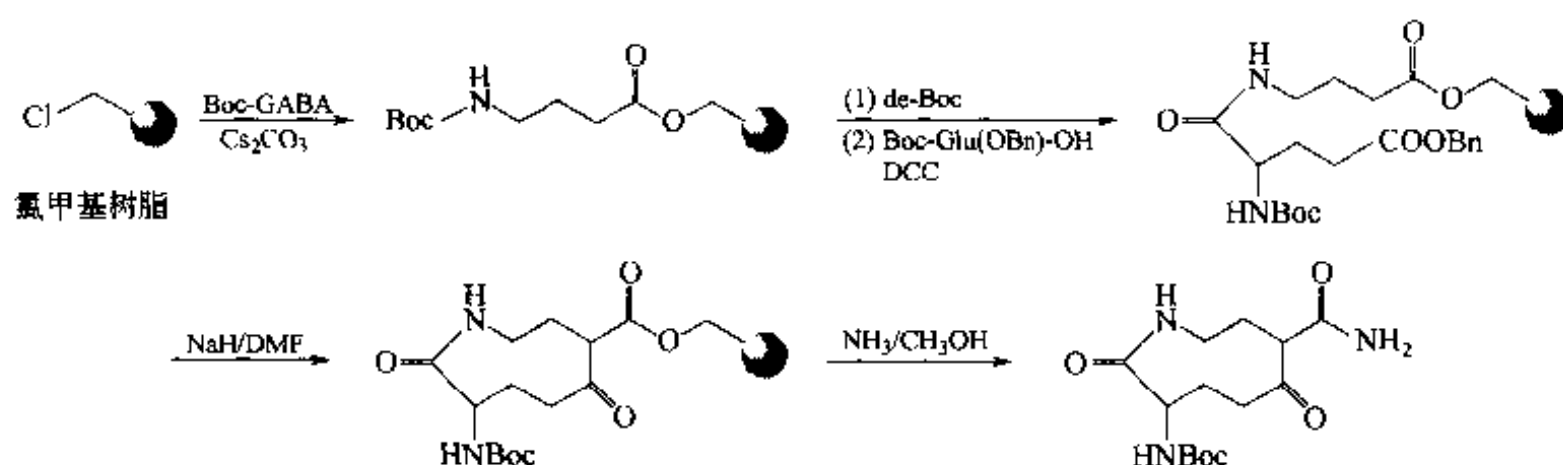
同样，由于过滤可以分开产物与其他全部可溶性杂质，可以在反应中使用比底物大大过量的可溶性构件及试剂，以促使反应转化率接近 100%，成为固相有机合成的又一特点。

假稀释效应（pseudo-dilution effect）是固相有机合成的第三个特点。在经典的液相合成中，为了确保分子内生成大于七元环的产物，往往使反应底物被溶剂充分稀

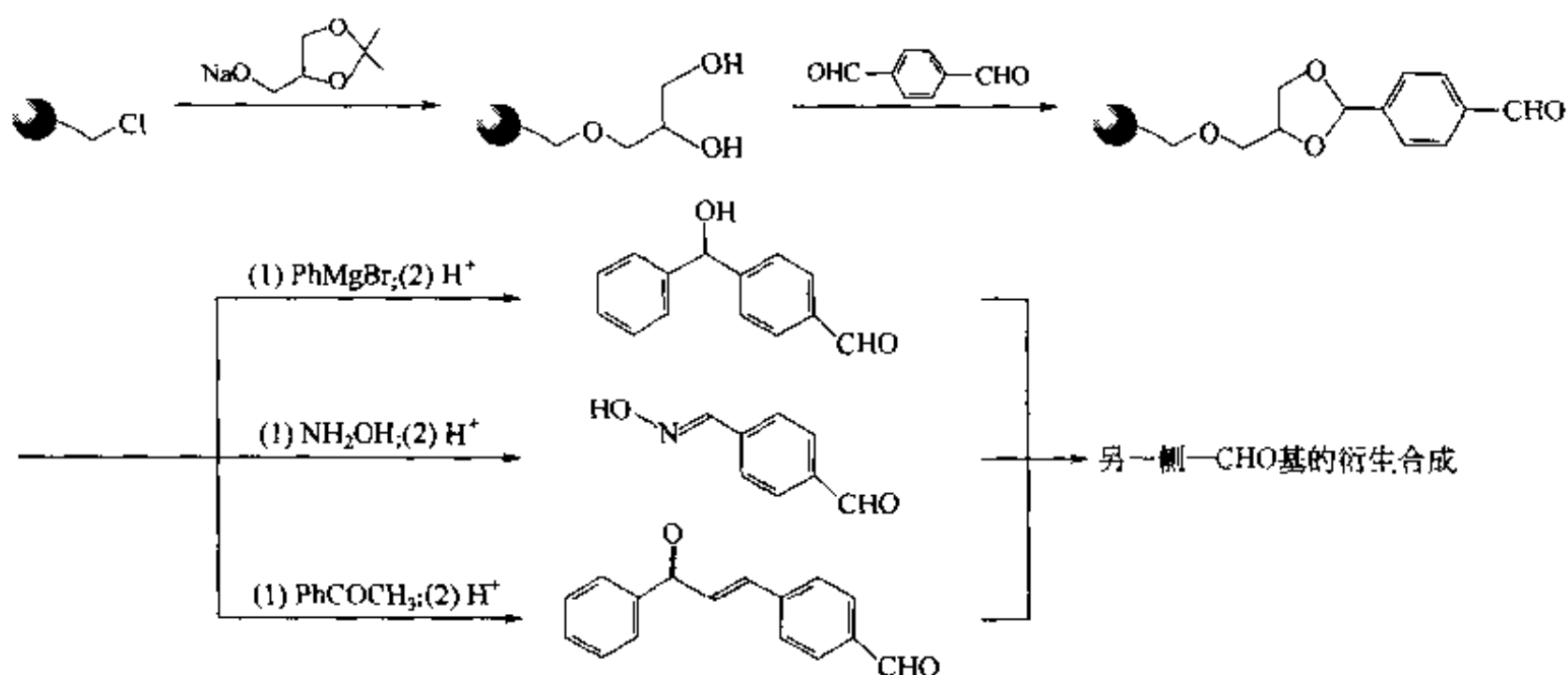
释，才有可能避免分子之间的成键。例如 Dieckmann 反应：



当产物为五、六元环时，多能达到较好的产率。而当  $n > 5$  时，往往发生分子之间的反应，生成二聚、三聚以致多聚体副产物。相比之下，用固相合成法经历 Dieckmann 反应可以获得总收率在 80% 以上的大环酮基产物：



假稀释效应的另一种功用是确保含多元功能基的分子只发生单一功能基反应（区域选择性）。例如，在对苯二甲醛为底物的衍生合成中，若想获得双侧结构不同的产物，用经典的液相法是很困难的，因为两个  $-\text{CHO}$  基的化学活性相同。若用固相方式进行反应，假稀释效应就能只与一侧的  $-\text{CHO}$  基发生反应，另一侧的  $-\text{CHO}$  基可发生不同的化学反应：



固相载体之所以具有假稀释效应的特性，就是因为参加化学反应的底物分子通过 Linker 键被固定在载体的各个位点上，这些分子不能像液相反应那样自由运动，它们之间没有互相接近、互相碰撞的机会，因此不存在同种分子间键合的可能，就像它们在被无限稀释的溶液中一样（图 1.3）。

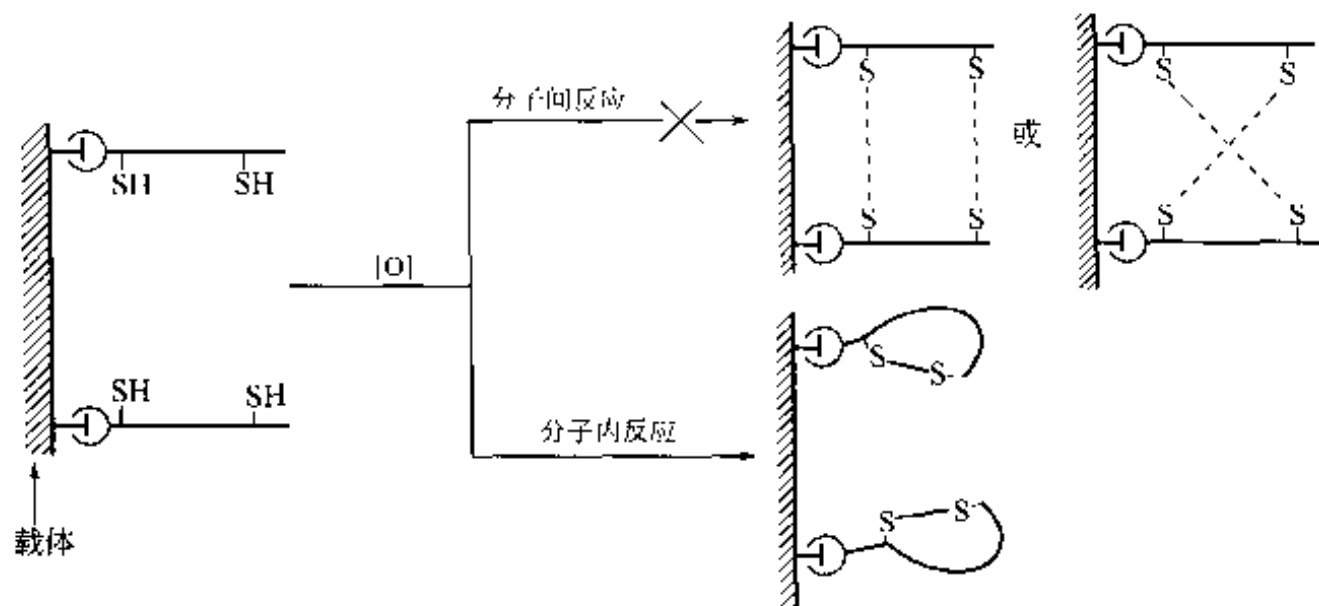


图 1.3 假稀释效应：避免分子间反应

同样，由于上述的假稀释效应，迫使溶液中的含二元（或多元）功能基的构件分子只能有一个功能基与载体上的底物发生反应，而另一个（或几个）功能基则无法接近载体上的另一底物分子，因此这种区域选择性（regio-selectivity）可以发挥液相合成难以达到的效果（图 1.4）。

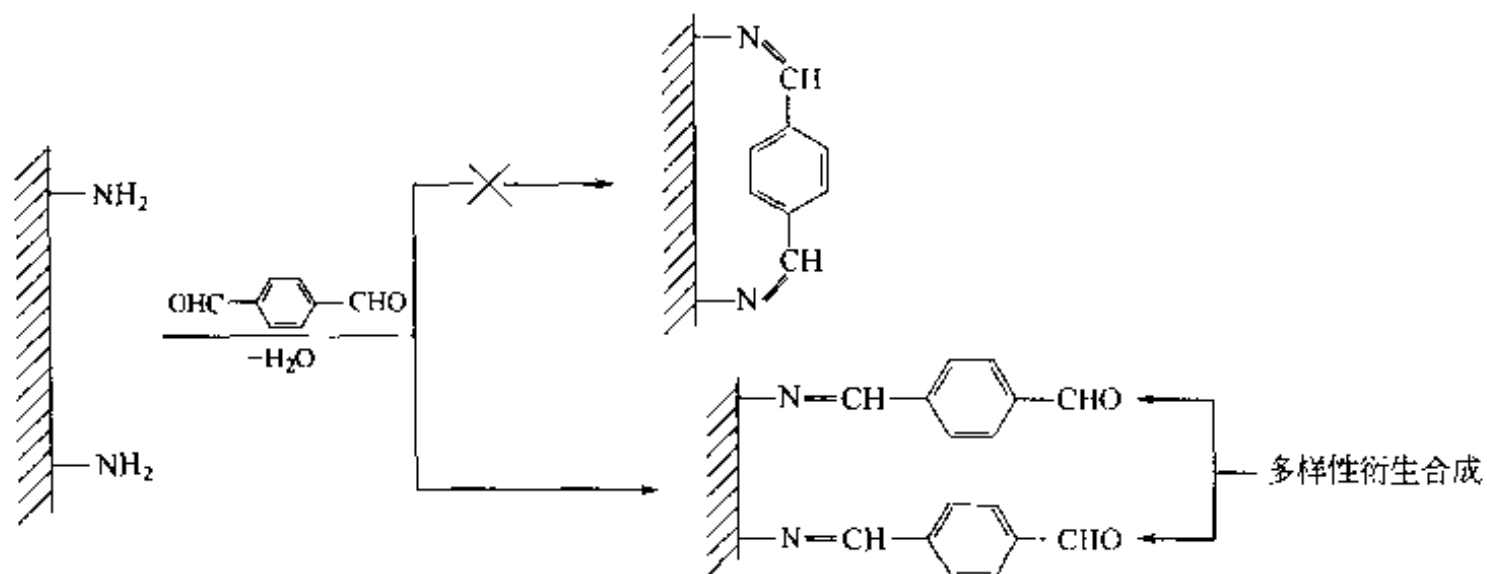


图 1.4 假稀释效应：确保反应的区域选择性

### 第三节 固相载体

#### 一、基本特性

在各种溶剂中不能溶解但可以溶胀的固相载体是固相有机合成最基本的结构要素。有了载体才能通过 Linker 键使每一步的中间产物成为固相成分，经过简单过滤

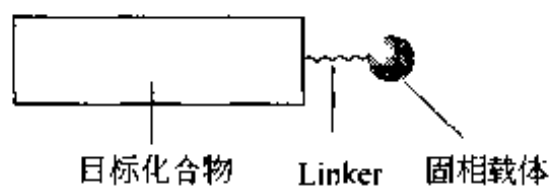


图 1.5 固相合成的结构要素

达到分离纯化的目的。固相载体与反应底物或目标化合物之间是通过一种名为 Linker 的结构为中介连成一个整体（图 1.5）。

固相有机合成中的不溶性载体必须具备以下几种性能。

① 化学稳定性。除了最初与 Linker 结构发生键合（即载体的功能化）以外，固相载体在随后的合成反应中既不参与也不受到影响。

② 对各种溶剂的不溶性。

③ 在一些溶剂中具有良好的溶胀性（swelling）。

④ 具有一定的机械强度，即良好的抗研磨及抗挤压性能。因为一旦载体颗粒变成粉末，就很难进行快速过滤的操作。

## 二、常见的载体材料

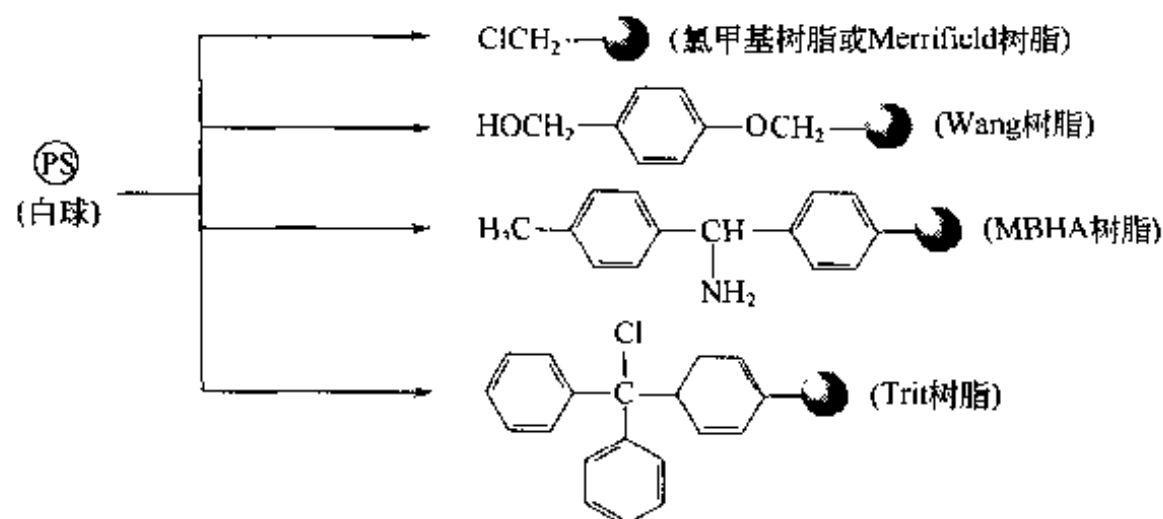
1963年 B. Merrifield 教授建立的固相肽合成是以聚苯乙烯共聚 1%~2% 苯二乙烯的树脂珠（bio-beads，俗称白球）为固相载体的。直至今日这种树脂（poly-styrene resin，又称 PS 树脂）仍然是固相有机合成中使用最广泛、最重要的一种载体。此外，以聚丙烯酰胺为基质的载体在早期（20 世纪 70 年代）也是一种常见的载体，它的特点是在有机溶剂及水中均有溶解性，但其化学稳定性较差。后来发展的一种聚苯乙烯与聚乙二醇嫁接而成的 PS-PEG 树脂（商品名 Tenta-gel）开始发挥更加重要的作用，它兼具脂溶性、水溶性及化学稳定性等多种优点，但是其不足之处是价格昂贵。其他用作固相有机合成载体的材料还有滤纸、棉花、玻璃、塑料棒等，但这些仅适于个别情况（表 1.1）。

表 1.1 固相有机合成的载体材料

名称	材料	性能及用途	文献
白球树脂	聚苯乙烯(PS)	强度好、价廉,适于各种有机溶剂	Mer 1963
Sheppard 树脂	聚丙烯酰胺	价廉、稳定性差,适于水及有机溶剂	Ath 1979
Tenta-gel	PS-PEG	适于各种极性、非极性溶剂,价贵	Bek 1982
Poly-pins	聚乙烯	基本无溶胀性,适合平行多重合成	Gey 1984
纸片	纤维素	用于平行多重合成,合成量小,无制备意义	Fra 1988
玻璃片	无机硅	用于光印合成肽库,无制备意义	Fod 1991

## 三、载体的功能化

前面介绍的各种载体材料基本上是不含化学活性功能基的高分子网格或称基质（matrix），因此它们不能直接用于各种合成反应。必须把各种具有化学活性的功能基键合至这些材料上，即经过基质的功能化以后才具有固相合成的载体功能。例如 PS 树脂（即白球）经过不同的化学反应可以衍生出不同的功能化载体：



上述的各种功能基可以与相应的构件 (building block) 发生第一步固相合成反应。至今已商品化的功能化树脂种类很多, 因此固相有机合成工作者没有必要自行对白球功能化。

值得注意的是, 购买固相载体 (即功能化树脂) 时, 要选择合适的取代度 (substituting degree, SD) 或取代当量。此参数用每克干树脂含功能基的毫摩尔数 (mmol/g) 表示。一般在 0.3~1.0mmol/g 之内为常见。当然, 选用 SD 值的大小与固相合成后目标化合物的分子量高低有密切关系。根据大量的合成实践, 产物的相对分子质量  $M_w$  与载体 SD 值的相关性以下述为宜, 但也不绝对受限于此:

目标化合物 $M_w$	载体 SD
<700	1.0~1.2mmol/g
800~1000	0.7~0.8mmol/g
>1500	0.3~0.5mmol/g

固相载体的 SD 值在合成反应的前后是不同的, 定量了解 SD 值的变化对随后的反应用量、收率的计算均有重要作用。测定反应后新的 SD 水平由下公式计算而得:

$$\text{新 SD 值} = \frac{\text{初始 SD} \times \text{树脂用量(g)} \times \text{收率(\%)}}{\text{初始树脂量(g)} + \text{反应后增量(g)}}$$

例如, 由原 SD 值为 1mmol/g 的 5g 氯甲基树脂经历六步反应后制得一种含 Mannich 碱结构的杂环肽树脂, 由产物结构的分子量及摩尔数得知理论增量应为 660mg, 而实测树脂增量为 630mg, 所以固相组装总收率应为  $630 \div 660 \times 100\% = 95.5\%$ , 再将有关的数值代入上述公式, 即可得知六步反应后树脂新的 SD 值应为:

$$\frac{1(\text{mmol/g}) \times 5.0(\text{g}) \times 95.5\%}{5(\text{g}) + 0.63(\text{g})} = 0.85(\text{mmol/g})$$

#### 四、固相载体的溶胀性

在反应进行中固相载体的充分溶胀对反应试剂分子、可溶的构件分子的自由运动十分有利, 因而能达到充分反应的效果。实验表明, 不同结构的功能化树脂在同样的溶剂中具有不同的溶胀性。同一种树脂在不同的溶剂中的溶胀情况也有很大差别 (表 1.2)。

表 1.2 一些常用功能化载体的溶胀指数/(mL/g)

溶剂	Wang-L <sup>①</sup>	Wang-H <sup>②</sup>	TentaGel	MBHA	MBHA · HCl	Merrifield
NMP	6.4	5.8	4.4	7.2	8.6	6.0
吡啶	6.0	6.0	4.6	7.0	6.0	7.0
THF	6.0	6.0	4.0	7.2	6.0	7.7
氯仿	5.6	5.2	5.6	8.0	5.0	8.5
二噁烷	5.6	5.5	4.2	6.4	3.5	7.0
DCM	5.4	5.1	5.6	7.6	6.0	8.5
DMF	5.2	5.1	4.4	5.6	6.5	7.2
乙二醇二甲醚	4.8	4.8	2.0	5.8	5.5	6.9
苯	4.4	4.3	4.4	6.8	4.5	6.8
均二氯乙烷	4.4	4.2	5.4	6.8	5.5	7.0
DMSO	4.2	4.0	3.8	2.2	8.3	1.8
乙酸乙酯	4.2	4.2	2.0	3.6	3.2	3.1

续表

溶剂	Wang-L <sup>①</sup>	Wang-H <sup>②</sup>	TentaGel	MBHA	MBHA · HCl	Merrifield
乙二醇单甲醚	4.0	3.7	2.4	2.8	5.5	1.8
甲苯	4.0	3.8	3.6	6.4	5.5	3.3
丙酮	3.6	3.3	2.8	3.6	3.0	4.0
乙醚	2.8	2.8	2.0	3.4	2.0	2.1
四氯化碳	2.4	2.2	2.8	5.6	2.1	5.0
甲基叔丁基醚	2.4	1.8	1.6	3.8	2.0	3.3
乙腈	2.0	2.6	4.0	2.8	2.0	1.8
乙醇	2.0	2.0	1.8	2.0	3.0	1.7
甲醇	1.6	1.8	3.6	1.2	5.0	1.7
水	1.6	1.6	3.6	2.2	1.0	1.0
乙酸	2.8	2.6	5.2	4.0	4.5	2.1
TFA	2.0	1.8	6.4	4.0	4.5	3.0
THF 水溶液(1:1)	2.8	3.3	5.2	4.4	6.4	3.1
DMF 水溶液(1:1)	2.0	2.0	4.0	2.0	3.3	3.0

① SD=0.4mmol/g。

② SD=1.16mmol/g。

由表 1.2 可以看出，有几种溶剂，如 NMP、吡啶、THF、DMF、DCM 等，对各种树脂几乎均有良好的溶胀效果，因此在进行反应时它们是首选的溶剂。一般认为溶胀指数大于 4.0mL/g 树脂的为良好溶剂，溶胀指数在 2.5~4.0mL/g 树脂的为中等溶剂，溶胀指数小于 2.5mL/g 树脂的为不良溶剂。不良溶剂虽然不宜用于合成反应，但在反应后的洗涤中与良好溶剂交替使用则会产生挤压效应，使过量的试剂及副产物被有效地排除。

值得指出的是，表 1.2 只给出了每种功能化树脂在固定条件下的溶胀性，没有涉及到动态的变化。许多实际的固相合成表明，每种树脂即使在同一种溶剂中也会由于其在合成中的状态不同而表现出不同的溶胀性。最明显的影响因素有两个：①电荷状态。如果树脂上的中间产物以盐的形式（如  $\text{RNH}_2 \cdot \text{TFA}$ ， $\text{R}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ ）存在，则在非极性溶剂（如 DCM）中表现出很差的溶胀性；当被中和后，同样在 DCM 中，又变得可以充分溶胀。②分子量的影响。例如 Merrifield 树脂在合成开始时的溶胀指数在 DMF 中为 7.2mL/g、在 DCM 中为 8.5mL/g，当被组装成十肽树脂后在 DMF 及 DCM 中的溶胀指数则变为 8.5mL/g 及 6.1mL/g。一般而言，随着反应步骤的增多、中间产物分子量的增大，树脂的溶胀性在非极性溶剂中变小，在极性溶剂中变大。根据这种规律，可以随时调整使用不同的溶剂，以利于反应的充分转化。

#### 第四节 操作方式

固相载体是固相有机合成的基础，相应的合成操作均与载体的存在有关。过滤-淋洗-再过滤是固相有机合成中对各步产物进行分离纯化的唯一手段，因此，带有可抽滤多孔砂板的试管或烧瓶是固相合成所必需的反应器具（图 1.6），但上口必须是带螺丝扣的密封盖，以便摇动反应时溶液不会溢出。

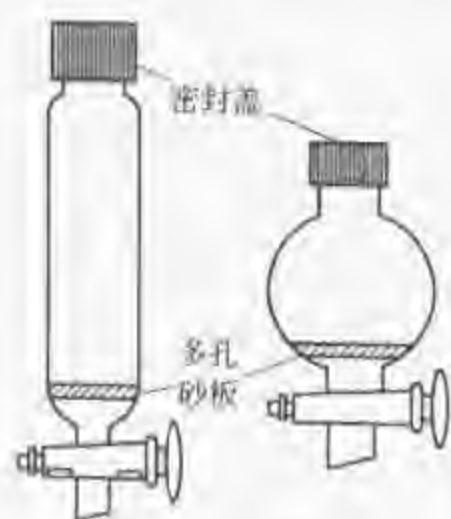


图 1.6 固相合成反应器

采用机械搅拌或电磁子搅拌在液相反应中是必需的，但这种方式很容易使固相载体破碎以至粉化，因此摇摆、转动或振荡（vortex）与抽滤洗涤的交叉进行是固相有机合成反应中特有的操作方式（图 1.7）。

充分过量试剂的使用是固相合成操作的又一特点。在液相反应中针对限量的底物使用某些过量试剂可以提高反应的转化率，但这些过量试剂必须具有易于分离的性质，如低沸点或溶解性与产物截然不同。固相合成特有的过滤纯化操作方式则允许任何可溶性试剂及构件大大过量使用，以促使反应转化率接近定量水平。因为许多固相合成反应无法进行有效的检测

（如液相反应可以随时进行 TLC 检测），所以使用充分过量的试剂，确保反应完全转化是替代监测操作的一种有效方法。一般情况下，至少使用 3 倍物质的量的可溶性反应组分与树脂上的底物反应，如果成键反应活性不是很高（如一些取代反应），或者可溶性组分价廉易得，则可使用 10 倍或几十倍物质的量与树脂底物进行反应。

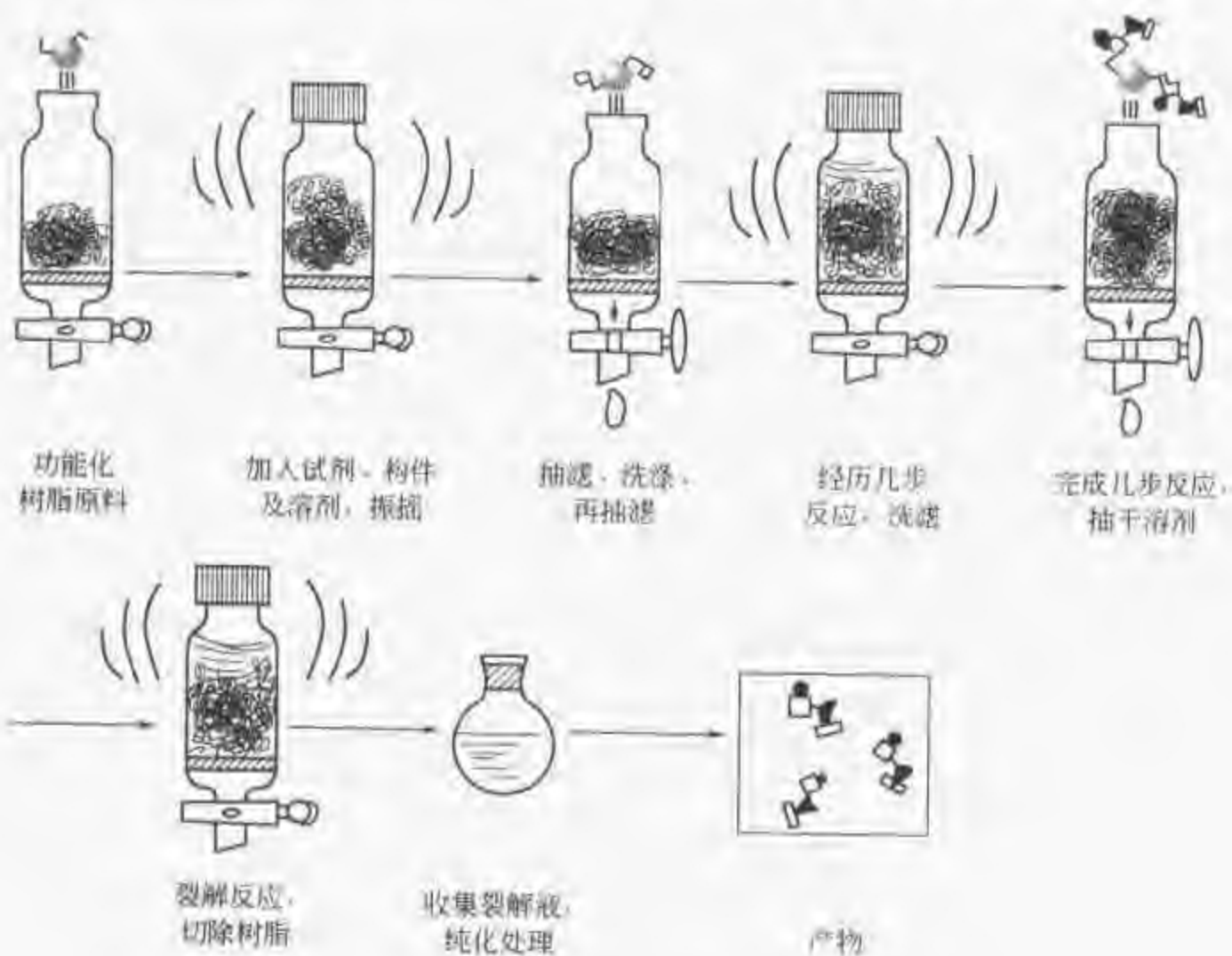


图 1.7 固相有机合成的操作方式

## 参 考 文 献

- Ath 1975 Atherton E. *Bioorg. Chem.*, 1979, 8, 351  
 Bek 1982 Becker H, Lucas H W, Maul J. *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, 1982, 3, 217  
 Fod 1991 Foder S P A, Rend J L. *Science*, 1991, 251, 767



- Fra 1988 Frank R. *Tetrahedron*, 1988, 44: 6031  
Gey 1984 Geysen H M, Helven R H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81: 3998  
Mer 1953 Merrifield R B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85: 2199

(王德心)

## 第二章 Linker 化学

### ● 第一节 Linker 的性能与分类

载体功能化与 Linker 的关系, Linker 的性能、分类。

### ● 第二节 Linker 与构件的键合

### ● 第三节 Linker 的裂解

苄酯型 Linker 的裂解、Trt 型 Linker 的裂解、芳醛型 Linker 的裂解、分子内环化裂解、多重梯次裂解、酶解型 Linker 的裂解。

### ● 第四节 无痕迹 Linker

芳基硅烷 Linker、三烷基锗型 Linker、烯丙基型 Linker、磺酸酯型 Linker、活泼亚甲基型 Linker、三氮烯型 Linker。

### ● 第五节 保险型 Linker

### ● 第六节 其他衍生型裂解

### ● 第七节 功能树脂的实用性比较

### ● 第八节 Linker 裂解条件的选择

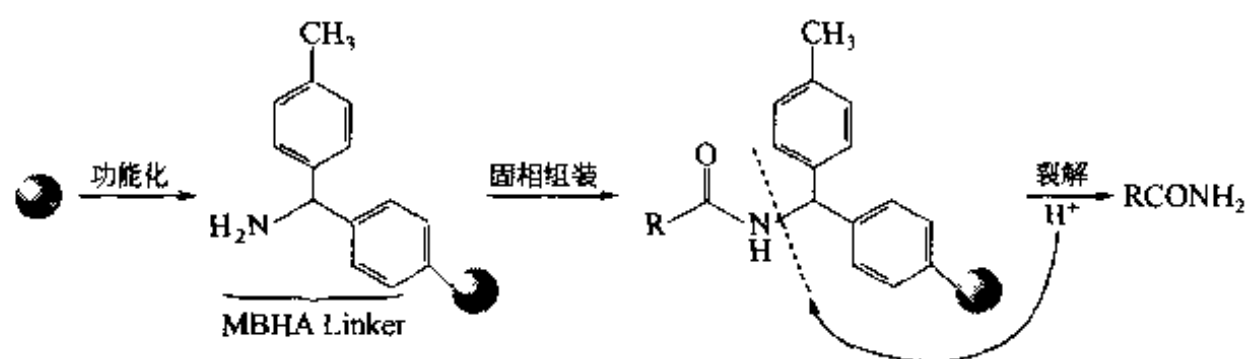
### ● 第九节 选用 Linker 的原则

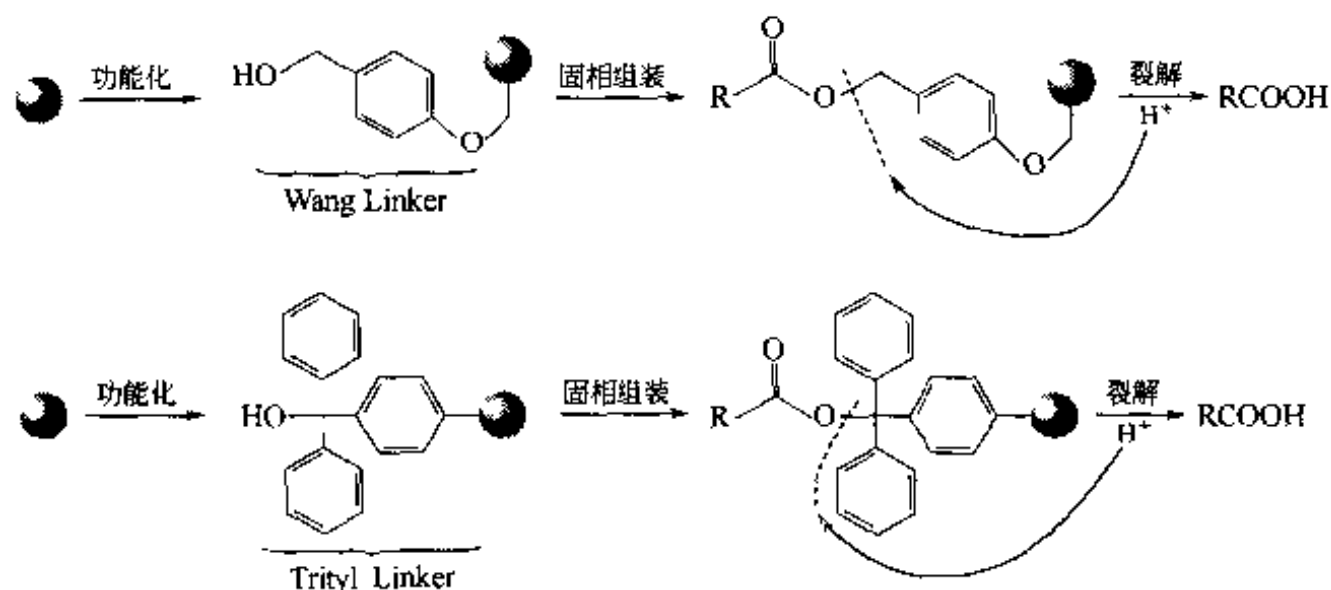
## 第一节 Linker 的性能与分类

### 一、载体功能化与 Linker 的关系

Linker 是连接载体与目标化合物之间的结构片段, 它的化学活性即敏感性与随后组装目标化合物的反应类型、构件的保护基形式及最后的裂解反应类型均有密切关系。前文已经指出, 载体的基质材料是比较稳定的高分子结构, 必须经过功能化反应引入有化学活性的功能基才能进行有机合成的相关反应。这种功能基与 Linker 结构的关系分为以下两种情况。

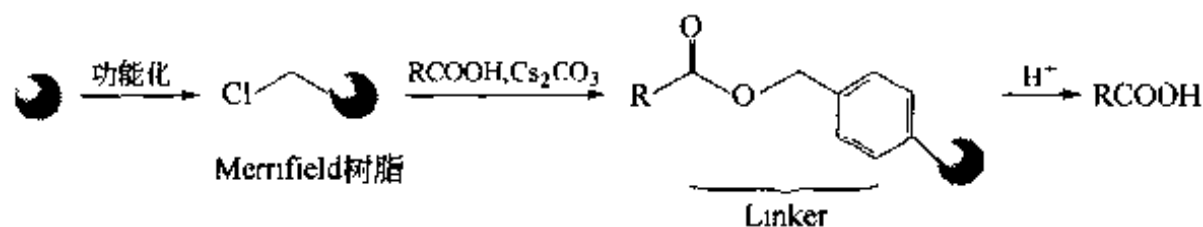
(1) 功能基结构本身就是 Linker 结构, 例如 MBHA 树脂、Wang 树脂及 Trityl 树脂:



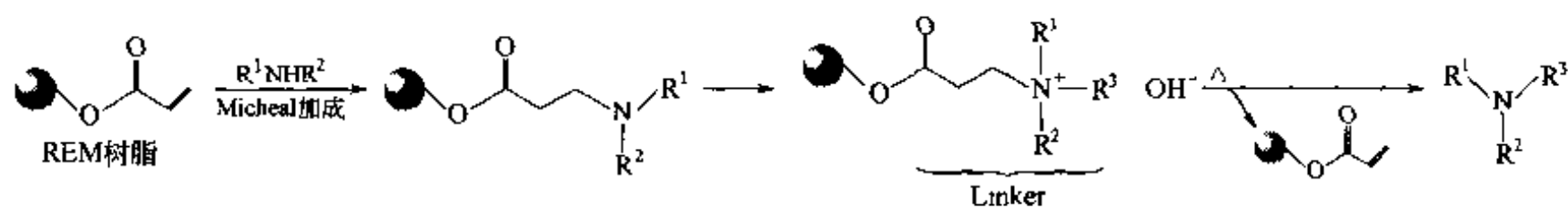


这 3 种树脂的功能基在与构件的键合反应中除失去一个质子外没有任何结构变化。

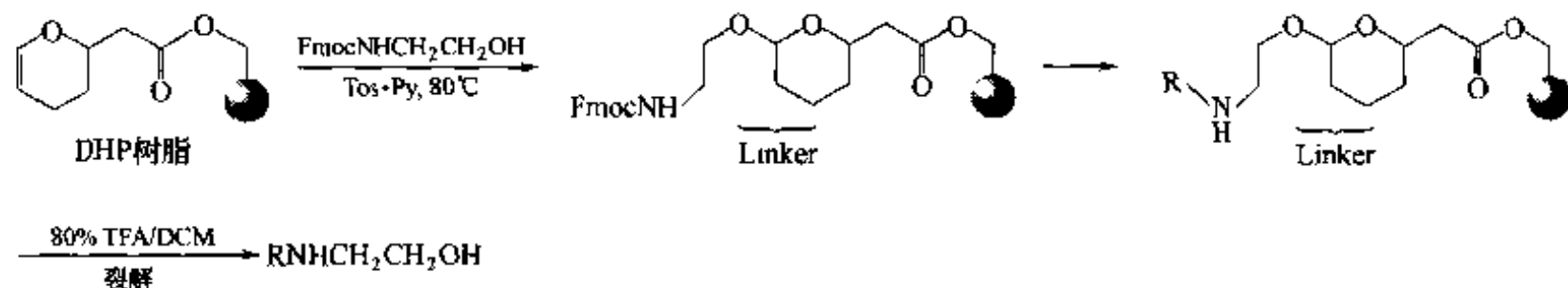
(2) 功能基结构在第一步的组装反应 (即 attachment 或 loading) 之后发生了局部结构变化, 形成可裂解的 Linker。如 Merrifield 树脂的功能基是氯苄结构, 经与含  $-\text{COOH}$  的构件反应后生成的苄醇酯就是可以裂解的 Linker 结构:



又如 REM 树脂, 其功能基丙烯酸本身不具备 Linker 的可裂解功能, 但经组装反应后变成可发生 Hofmann 消除反应的 Linker 结构:



一种名为 DHP (dihydropyran) 树脂的功能基也是经过组装反应转化后才形成可裂解的缩醛型 Linker。因此这类功能基应该看作是 Linker 的前体。



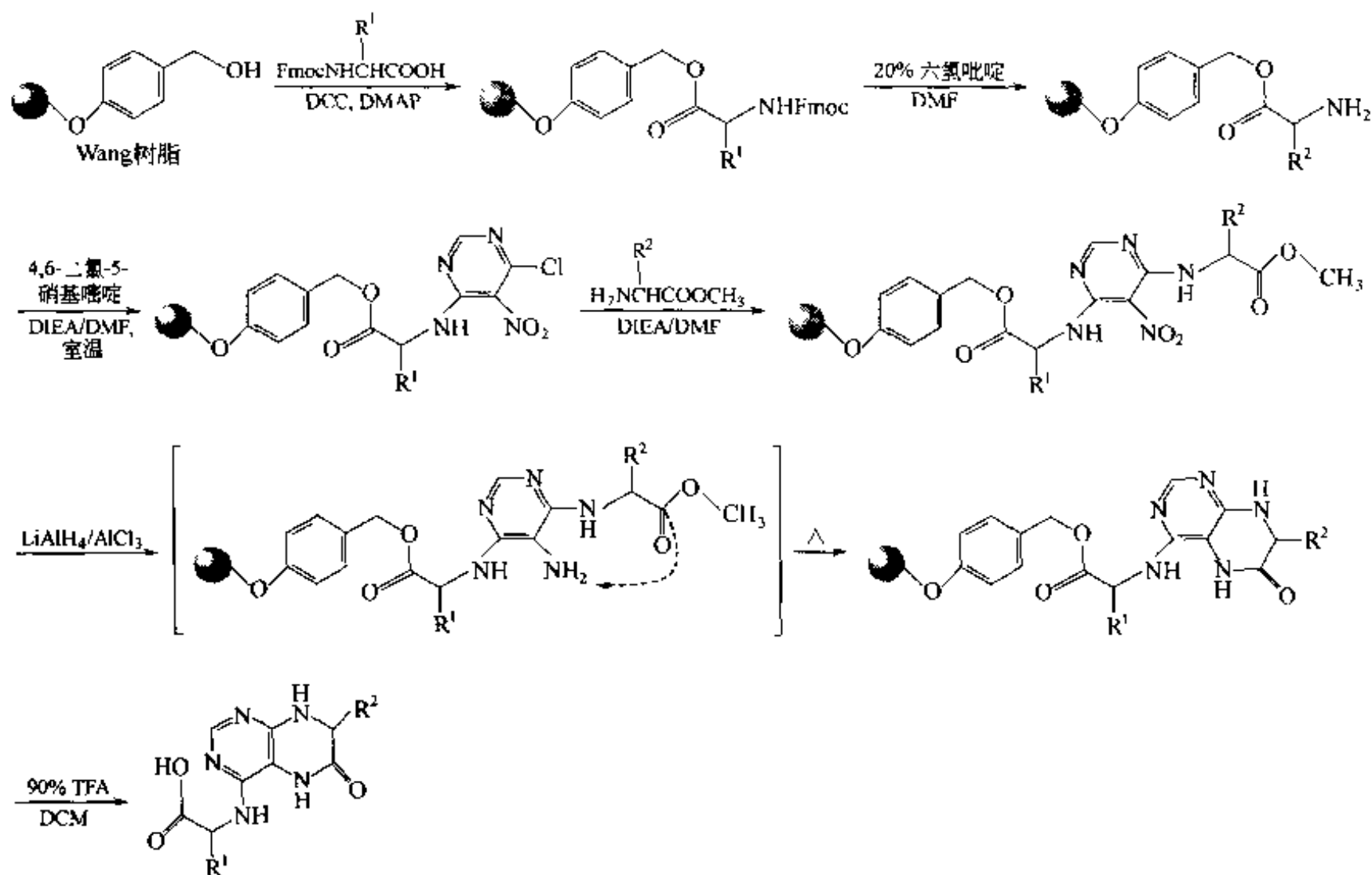
## 二、Linker 的性能

(1) 对第一步将要组装的构件应有理想的化学活泼性。例如 MBHA 树脂中的氨基及 Merrifield 树脂中的氯苄可以分别与羧酸活泼酯及羧酸铯盐进行缩合 (见前面的反应例)。

(2) 对第二步以后的组装反应没有任何参与活性，而且还耐受这些组装反应。除了最后的裂解反应外，Linker 结构的完整性不受任何影响。

(3) 对裂解（即切除载体）反应有高度活性（activity）及专一性，即产物结构对裂解反应是惰性的。在设计固相合成反应路线时，各步组装反应的条件与裂解反应条件之间必须互为正交关系。

(4) Linker 结构直接影响随后合成中有关构件保护基及反应条件的匹配。如前面举出的 Trityl 型 Linker 及 DHP 型 Linker 对酸性条件很敏感，因此在随后的合成中如果有的构件上的功能基需要临时性保护，就只能采用对碱性条件敏感的临时保护基，以保护 Linker 的完整性。例如在下面的二氢喋啶酮合成中，由于 Wang 树脂的 Linker 对酸敏感，因此全部反应均应避免酸性反应条件。而且第一种构件即氨基酸的保护基必须选用 Fmoc 保护，以使用六氢吡啶脱除。如果使用 Boc 为保护基，随后的酸性条件 de-Boc 就会导致 Wang Linker 提前裂解。



从上述的 Linker 性质与功能看，固相有机合成中最重要的策略设计是选择合理的 Linker 结构，这是决定全部反应方式及保护策略的关键，也是整个合成是否成功的关键，同时又是表明掌握固相有机合成技术是否成熟的重要依据之一。

### 三、Linker 的分类

已有的 Linker 种类多而杂，很难用一种规则对它们进行统一归类。从结构、活性等不同角度可以对 Linker 进行以下几种方式的分类。

#### 1. 基于 Linker 整体结构的分类

基于 Linker 的整体结构可以分为载体结构介入型及载体结构非介入型两大类。

载体结构介入型 Linker 如图 2.1 所示。从图中可以看出与树脂珠相连的苯环虽然是聚苯乙烯骨架中的一个结构单元，但是它也是 Linker 结构的一部分，因为这个苯环的参与才使得各种 Linker 键具有特定的裂解活性。例如在 Merrifield 型 Linker 中，只有这个苯环的存在才可构成苄酯型 Linker，因而在一定酸强度条件下苄基上的 O—C 键会发生裂解，而烷烃化合物中的 O—C 键在同样条件下是很难断裂的。又如 BHA 型及 Trt 型，也是由于载体上苯环结构的介入才构成可以对酸敏感的双苄基及三苄基 Linker 结构。

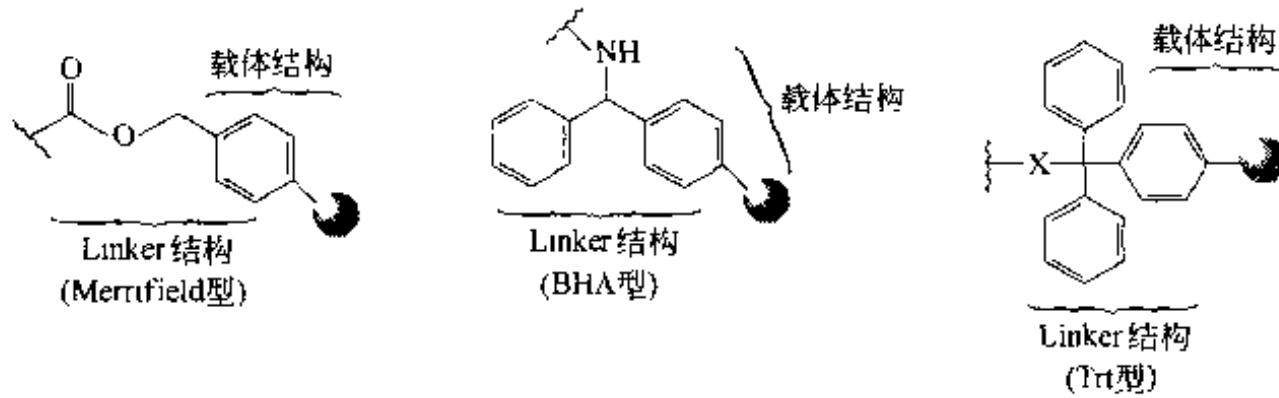


图 2.1 载体结构介入型 Linker

载体结构非介入型 Linker 如图 2.2 所示，具有各种迥然不同的结构及裂解方式。绝大多数功能化树脂属于此类 Linker。

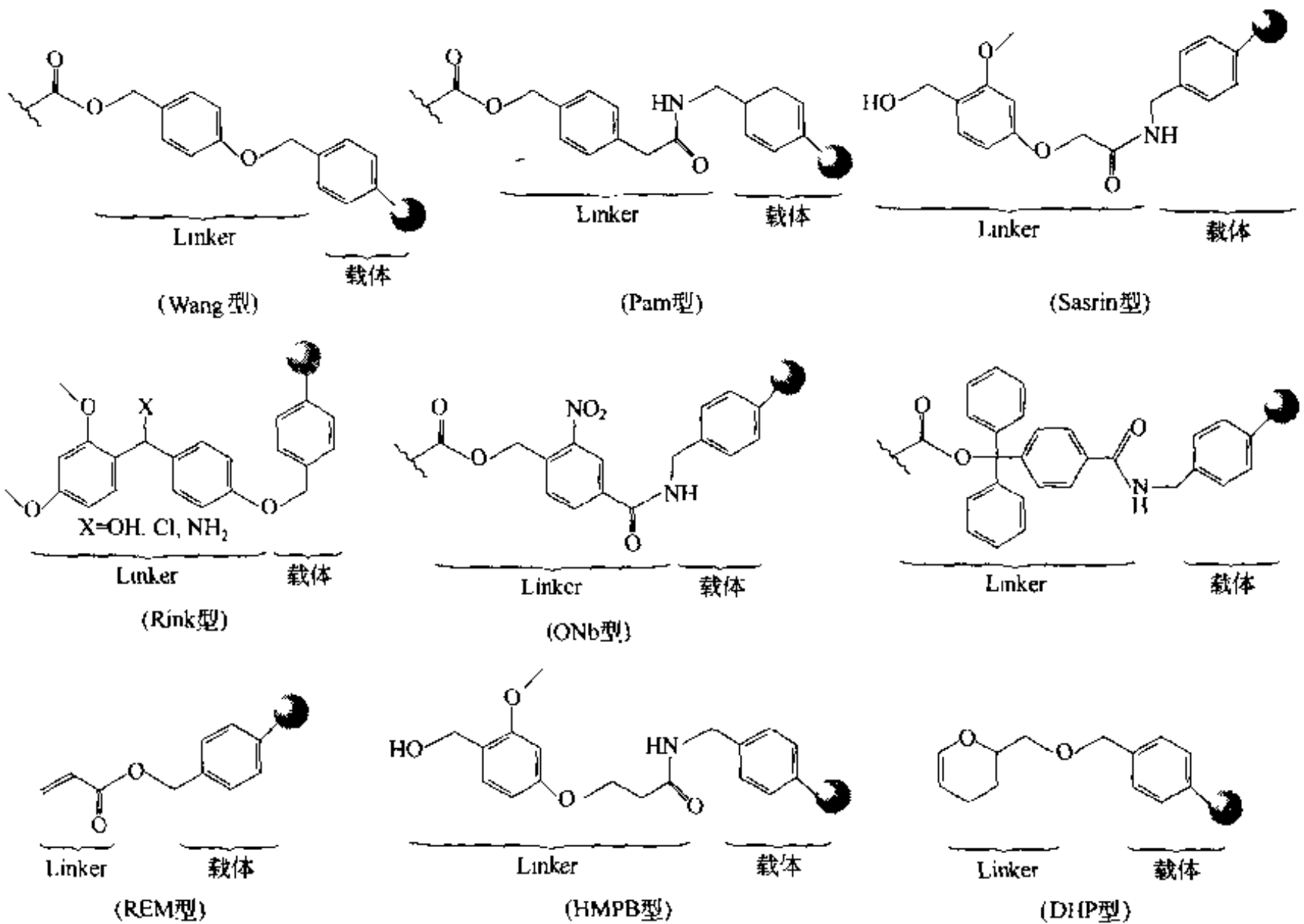


图 2.2 载体结构非介入型 Linker

2. 基于 Linker 局部结构的分类

基于 Linker 的局部结构可分为苄酯型、苄胺型及非苄型 3 大类。苄酯型 Linker 的基本骨架结构如图 2.3 所示。根据苄基碳原子上两个氢被取代的情况不同, 苄酯型 Linker 又分为单苄型、双重苄型及三重苄型 3 类。在单苄型 Linker 中, 由于苄基邻、对位的  $R^1$  及  $R^2$  的结构变化, 又衍生为不同的功能化树脂。同样, 因为  $R^1$  及  $R^2$  的电负性有差别, 各种 Linker 对酸性裂解反应的敏感性是不同的, 此型裂解产物主要为羧酸, 也可以是酰胺衍生物 (表 2.1)。

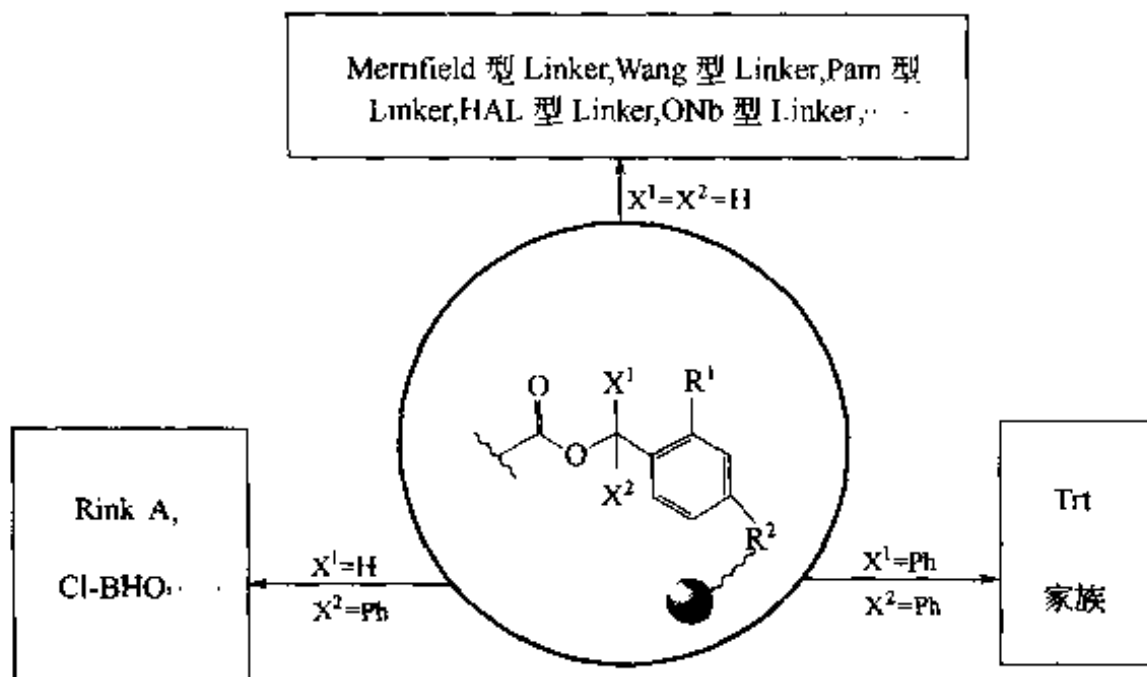
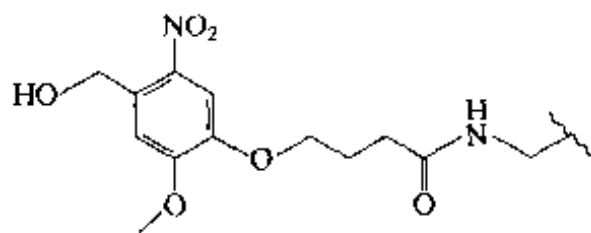
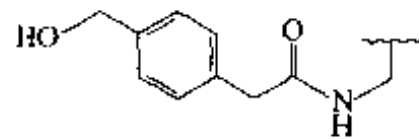
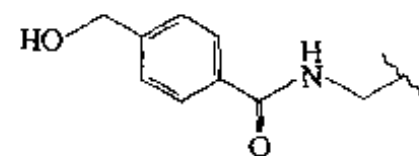
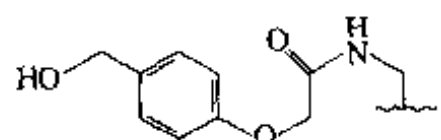
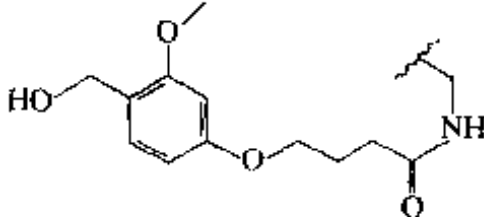
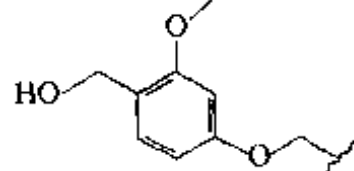
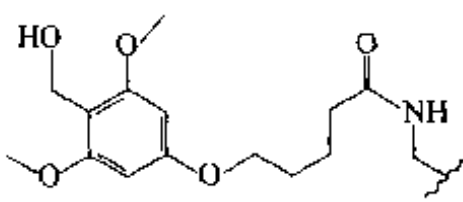
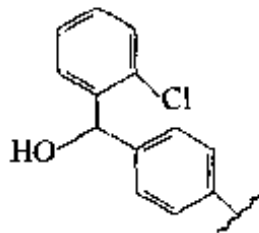
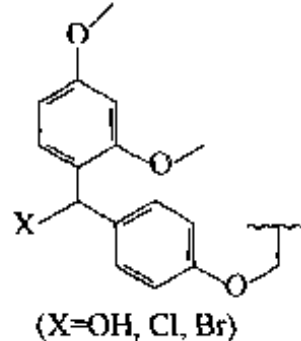


图 2.3 苄酯型 Linker 的分类

表 2.1 常见的苄酯 Linker 型树脂

树脂名称	结 构	裂解条件	产物类型	文 献
Merrifield		HF, TFMSA 氨解, 胺解	羧酸 酰胺	Mer 1963
Wang		TFA	羧酸	Wan 1973
NO <sub>2</sub> -Merr.		$h\nu$ 350nm, OH <sup>-</sup> 胺解	羧酸 酰胺	Ric 1975
ONb		$h\nu$ 350nm 胺解	羧酸 酰胺	Ric 1975

续表

树脂名称	结 构	裂解条件	产物类型	文 献
HMNb		$h\nu$ 350nm	羧酸	McM 1998
PAM		HF, TFMSA 氨解	羧酸 酰胺	Mit 1978
HMBA		$\text{OH}^-$ $\text{RNH}_2$	羧酸 酰胺	Ath 1982
HMPA		95% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$	羧酸	She 1982
HMPB		5% TFA/DCM	羧酸	Flo 1991
Sasrin		50% TFA/DCM	羧酸	Mer 1988
HAL		0.1% TFA	羧酸	Alb 1991
CBHO		30% TFA/DCM	羧酸	Bar 1989
Rink-Ac		5% TFA/DCM	羧酸	Rin 1987

苄胺型 Linker 也可分为 3 类 (图 2.4)。情况与苄酯型相似, 但双重苄胺型功能树脂为绝大多数。与苄酯型 Linker 不同的是苄胺型 Linker 的裂解产物为酰胺或胺衍生物, 不可能生成羧酸 (表 2.2)。

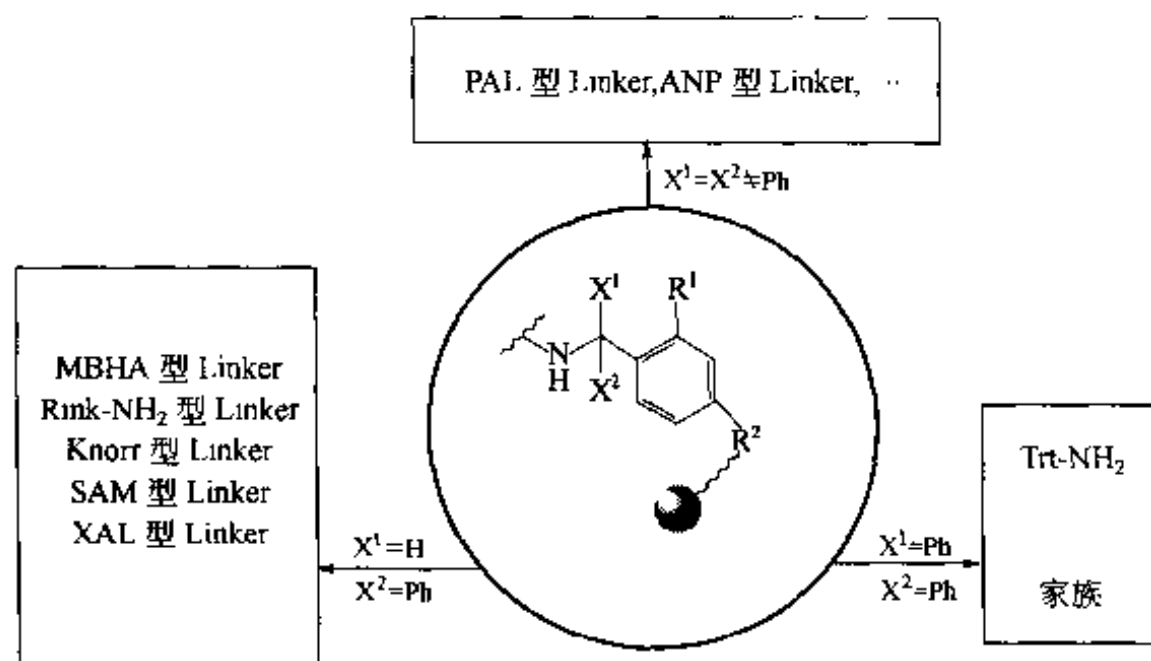


图 2.4 苄胺型 Linker 的分类

表 2.2 常见的苄胺 Linker 型树脂

树脂名称	结构	裂解条件	产物类型	文献
PAL		50% TFA/DCM	酰胺	Alb 1990 Mun 1993
AMNb		$h\nu$ 350nm	酰胺	Hol 1997
ANP		$h\nu$ 350nm	酰胺	Bro 1995
BHA		HF	酰胺	Hru 1973
MBHA		HF, TFMSA	酰胺	Mat 1981



续表

树脂名称	结 构	裂解条件	产物类型	文 献
Rink NH <sub>2</sub>		50% TFA/DCM	酰胺	Rin 1987
Knorr		95% TFA/H <sub>2</sub> O	酰胺	Ber 1989
XAL		1% TFA/DCM	酰胺	Sie 1987

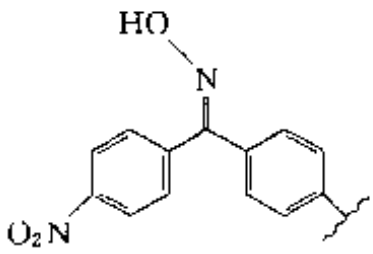
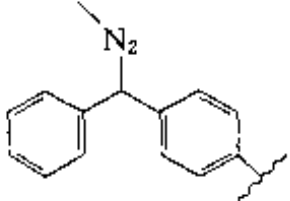
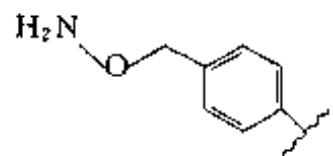
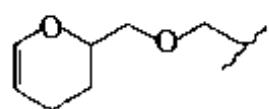
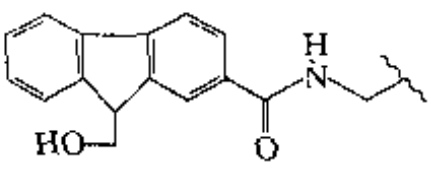
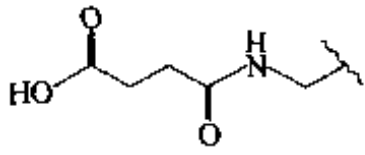
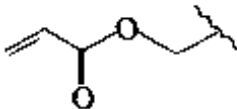
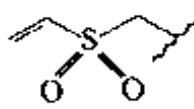
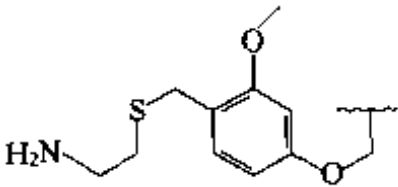
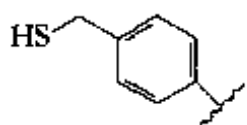
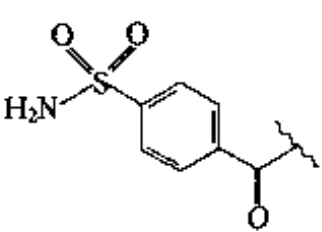
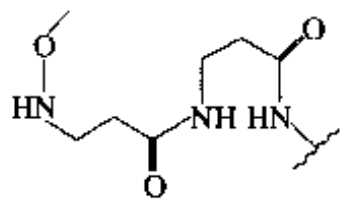
非苄型 Linker 没有共同的骨架结构, 因此其反应敏感性即裂解反应类型及释放的产物基团也各不相同 (表 2.3)。

表 2.3 其他 Linker 型树脂

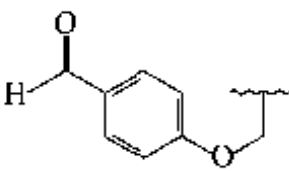
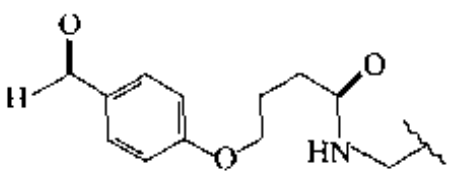
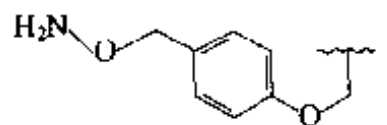
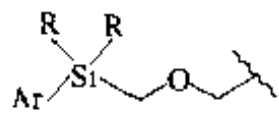
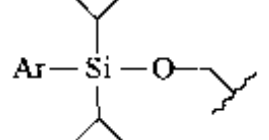
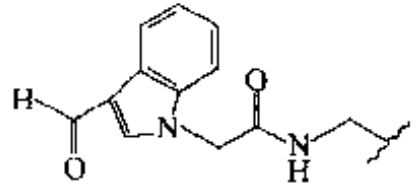
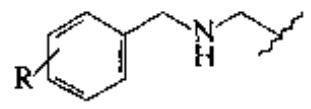
树脂名称	结 构	裂解条件	产物类型	文 献
Pac		Zn/HOAc, OH <sup>-</sup> 胺解	羧酸 酰胺	Wan 1976
Wang-Br		$h\nu$ 350nm	羧酸	Wan 1976
Br-AcM		Zn/HOAc, OH 胺解	羧酸 酰胺	Bal 1986
MoBHB		25% TFA/DCM	酰胺、磺酰胺	Bro 1998
Tri 系列		1%~50% TFA/DCM	羧酸 醇、酚 胺	Lez 1978 Bar 1989 McN 1998

(X=OH, Cl, NH<sub>2</sub>;  
Y=Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>;  
Z=O, CONH<sub>2</sub>)

续表

树脂名称	结 构	裂解条件	产物类型	文 献
Oxime		$\text{OH}^-$ 胺解	羧酸 酰胺	DeG 1982
DPDA		1%~5% TFA/DCM	羧酸	Cha 1975
$\text{H}_2\text{NO}$ -Wang		70% TFA/DCM	羧酸	Flo 1996
DHP-MO		95% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ TsOH/ $\text{BuOH}$ /DCE	醇 醚	Tho 1994 Liu 1995
FmOH		20% 哌啶/DMF	羧酸	Rob 1995
SucAM		$\text{OH}^-$	醇	Gol 1978
REM		Hofmann 消除	叔胺	Mor 1996
VSM		Hofmann 消除	叔胺	Kro 1997
SasrinR		50% TFA/DCM	$\beta$ -巯基酰胺	Win 1995
HS-PS		$\text{LiBH}_4$ DIBAL NaOH	醇 醛 羧酸	Kob 1996
Saf-Cat		$\text{CH}_2\text{N}_2$ , $\text{OH}^-$ , $\text{RNH}_2$	羧酸 酰胺	Bac 1994, 1996
Weinreb-AM		$\text{LiAlH}_4$	醛	Feh 1995 Reg 1996

续表

树脂名称	结构	裂解条件	产物类型	文献
Wang-CHO		DDQ 95% TFA/(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SiH ICl/DCM	胺 脲 双取代四氢咪喃	Kob 1998 Swa 1997 Bee 1992
FMPB		95% TFA/H <sub>2</sub> O	二级胺	Als 1999
H <sub>2</sub> N-O Wang		70% TFA/DCM	羟胺酸	Flo 1996
Traceless		DMF/Δ, H <sub>2</sub> O Br <sub>2</sub>	取代芳烃	Che 1995 Boe 1996
SiO-PS		TFA, TBAF/DMF	取代芳烃	Plu 1997
For-Indol		2%~5% TFA/DCM	酰胺、脲 氨基甲酸酯	Est 1998 Yan 2000
Bzl-AM		HCl/THF HSiCl <sub>3</sub>	取代芳烃	Bra 1999 Lor 2000

### 3. 基于 Linker 裂解反应类型的分类

基于 Linker 裂解反应的类型可分为亲电裂解型、亲核裂解型、光敏裂解型、金属离子参与裂解型、还原裂解型、氧化裂解型、环加成裂解型及分子内环化裂解型等(详见第三节 Linker 的裂解)。

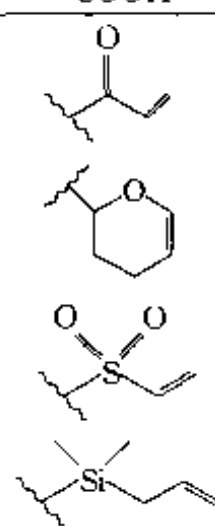
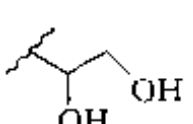
### 4. 基于 Linker 中反应基团结构的分类

基于 Linker 中反应基团的结构可分为基础型(即不含反应基团)、含卤素原子型、含-OH 基型、含-NH<sub>2</sub> 基型、含-SH 基型、醛酮及羟胺酸型、双键型及其他结构类型(表 2.4)。

表 2.4 按 Linker 中活性基团分类的功能树脂<sup>①</sup>

树脂类型	活性基团	树脂名称
基础型	无	Polystyrene(PS) Methylpolystyrene Bromopolystyrene
卤代型	Cl	Merrifield( <i>p</i> : <i>m</i> = 7 : 3) <i>Para</i> -Merrifield( <i>p</i> > 98%) Polychloromethylstyrene 2-Pyridine-co-Merrifield PEG-Merrifield Trityl chloride Substituted Trt-Cl Chloroacetyl

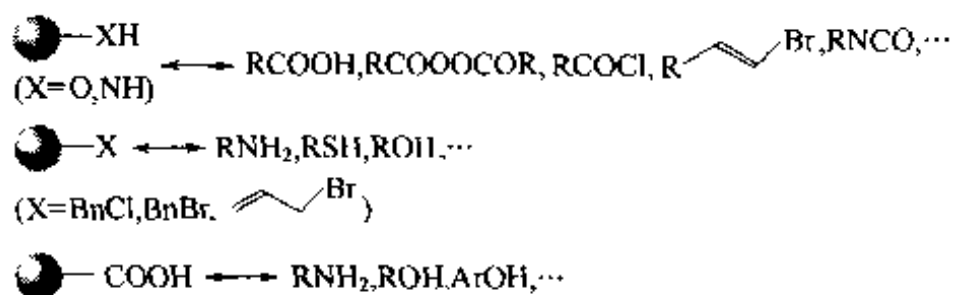
续表

树脂类型	活性基团	树脂名称
卤代型	Br	Tentagel S 4-Benzyloxybenzyl bromide Pac Br-Wang
	SO <sub>2</sub> Cl	PS-Sulfonyl chloride
羰基型	CHO	Formyl-PS 3-Bz(10)-benzaldehyde Formyl-Indol
	COCH <sub>3</sub> —NOH	Acetyl-PS Oxime
碳酸酯、羧酸型	—OCO—imi —OCO—ONP —OCO—OSu —COOH	Imidazol carbonate 4-Nitrophenyl carbonate Succinimidyl carbonate Carboxyl-PS
双键型		REM DHP VSM Allyl-DMSi
羟基型	Bn—OH  Trt—OH ArCHAR'   OH  	Hydroxymethyl-PS Wang 2-Py-co-Wang PEG-Wang PAM TentaGel-S Trt Rink A Glycerol-PS
氨基型	Bn—NH <sub>2</sub>  ArCHAR'   NH <sub>2</sub>  Trt—NH <sub>2</sub> Trt—NHNH <sub>2</sub>  —NHOCH <sub>3</sub>	Aminomethyl-PS PAL BHA, MBHA Rink-NH <sub>2</sub> TentaGel-S RAM Knorr Amino-Trityl Hydrazine-Trityl Weinreb amide

① 详见 Combinatorial and Solid Phase Organic Chemistry. In: Bennett W D, Christensen J W, et al. ed. Advanced ChemTech Handbook, 1998.

## 第二节 Linker 与构件的键合

构件（或底物）分子与载体上的 Linker 或 Linker 前体基团的键合是固相有机合成中组装目标产物的第一步反应。这步反应又叫 Attachment 或 Loading。不同的构件活性基团配用何种 Linker 树脂必须依照有机化学中互相可发生反应的原则。例如，反应双方中的一方如果具有亲核活性基，另一方就应具有亲电活性基。基于这种原则，常见的 Linker 载体与相应构件应进行下列方式的配对反应：



值得指出的是上述的构件分子只是目标化合物分子结构中的一部分。其中的 R 还带有其他化学活泼基团，这些基团在 Loading 反应时已被保护基封闭，因此不参加与 Linker 的反应。例如，带 Boc 保护基的氨基酸与含活泼溴原子的树脂反应，完成 Loading 后脱除 Boc 基，游离出氨基，再发生随后的组装反应：

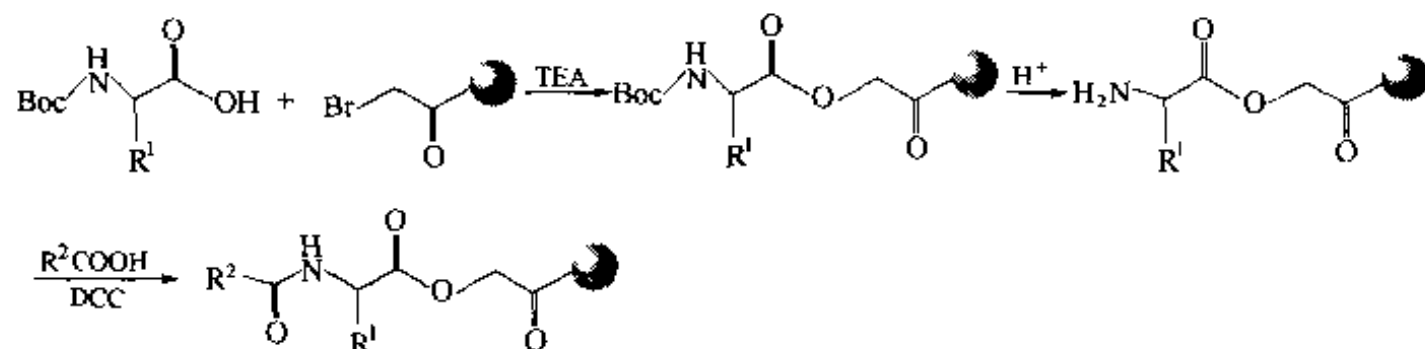
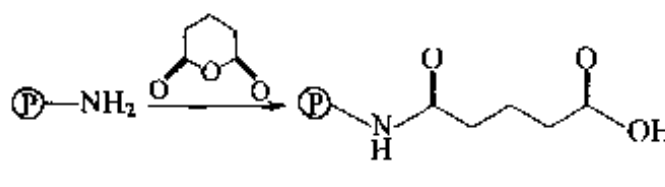
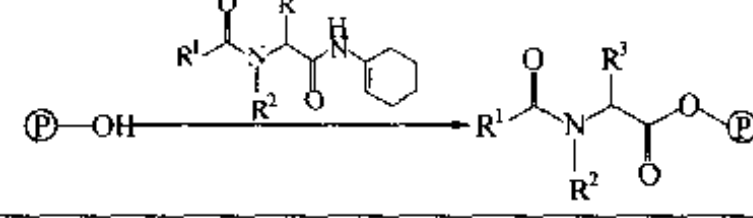
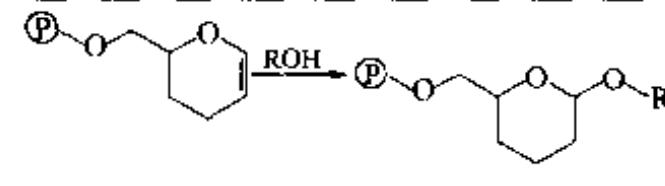
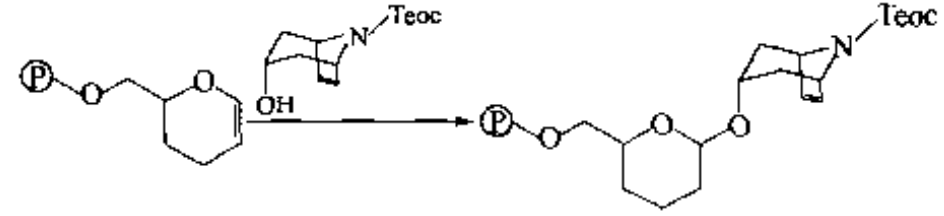
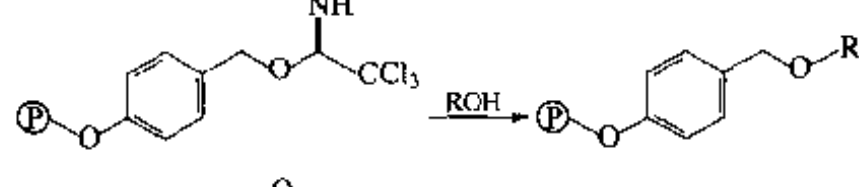
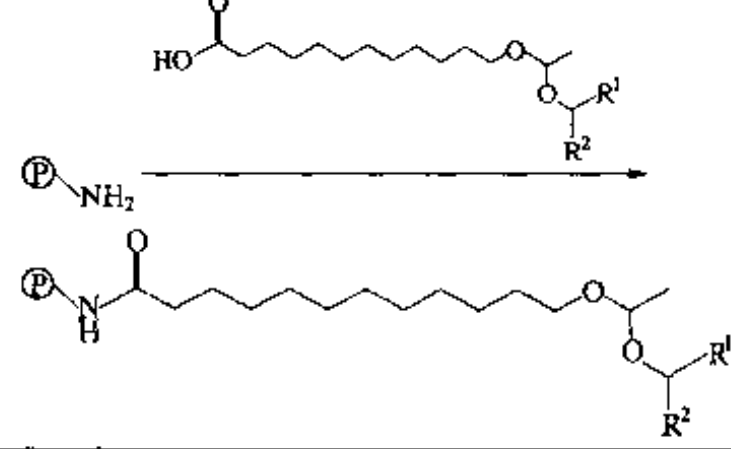
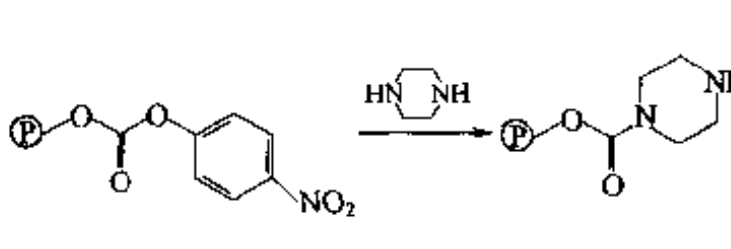


表 2.5 归纳了最常见的功能化树脂，如 Merrifield、Wang、PAM、Rink、TentaGel-S、Trit-Cl、MBHA、HMBA 等与相应构件的键合反应简况，从中可以发现同一种树脂的多种键合反应。此表按构件的反应基团分类，大致分为羧酸型键合、醇型键合、胺型键合、硫酯型键合、人名反应型键合及其他类型键合。

表 2.5 常见活性基团与 Linker 的键合

构件	与树脂 Linker 的反应	树脂名称及条件	文献
羧酸型键合	$\text{●-XH} \xrightarrow{\text{Cyclic Anhydride}} \text{●-X-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ <p>(X=O, NH)</p>	Rink, Wang 吡啶	Str 1996
	$\text{●-Cl} \xrightarrow{\text{RCOOH}} \text{●-O-CO-R}$	Merrifield Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 60°C	Mer 1963
	$\text{●-O-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br} \xrightarrow{\text{RCOOH}} \text{●-O-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-R}$	Pac TEA	Wan 1976

续表

构件	与树脂 Linker 的反应	树脂名称及条件	文献
羧 酸 型 键 合	$\text{P-NH}_2 \xrightarrow{\text{RCOOH}} \text{P-NH-CO-R}$	BHA, MBHA Dec	Mat 1981
		TentaGel-SNH <sub>2</sub> 吡啶	Kic 1995
	$\text{P-NH-OH} \xrightarrow{\text{Fmoc-AA}} \text{P-NH-O-CO-CH(R)-NH-Fmoc}$	HMPB, Wang Dec	Flo 1996
		Wang THF	Kea 1996
醇 型 键 合		DHP 80°C	Tho 1994 Kic 1995
		DHP	Koh 1996
	$\text{P-Cl} \xrightarrow{\text{HO(CH}_2)_6\text{OH}} \text{P-O(CH}_2)_6\text{OH}$	Trit Cl	Che 1994
		Wang, 酸(催化剂)	Han 1998
		MBHA	Wan 1995
胺 型 键 合	$\text{P-O-CO-OH} \xrightarrow[\text{CDI}]{\text{H}_2\text{N(CH}_2)_6\text{NH}_2} \text{P-O-CO-NH(CH}_2)_6\text{NH}_2$	TentaGel-S PHB	Hir 1995
		HMPA, Wang DCM, DMF	Zar 1995

续表

构件	与树脂 Linker 的反应	树脂名称及条件	文献
胺型键合		Wang 室温	Hau 1995
		TentaGel-S 室温	Hau 1995
		Merrifield	Boo 1995
		HOM-PS DMF, 室温	Dre 1996
		HOM-PS DMF/DCM	Gou 1996
		HMPA DCM	Kal 1996
		AM-PS DCM	Smi 1996
		TentaGel-S DMF	Chh 1998
	Sasrin-CHO DCM	Fir 1997	
其他型键合		Merrifield 0°C	Nel 1996

续表

构件	与树脂 Linker 的反应	树脂名称及条件	文献
其他型键合		Merrifield	Rad 1996
		Wang DMF, CDM	Kirr. 1998
		HOM-PS DCM/Py DCM/NMM	Zar 1995 Dre 1996 Gol. 1996
		MBHA	Wan 1995
		Wang, Sasrin	Gor 1996
		HOM-PS DMF	Che 1995
		Merrifield NMM/25°C	Che 1995
		Wang THF/室温	Ham 1996
		HMPB, Wang THF/0°C ~ 室温	Flo 1996



续表

构件	与树脂 Linker 的反应	树脂名称及条件	文 献
其他 型 键 合		Wang	Cao 1996
		DPhP DMF/70°C	Hug 1996
		HOM-PS DMF	Boe 1996
		Rink DCM/Py	Bea 1996
		Merrifield	Kob 1996
		Merrifield	Kob 1996
		Rink DIEA/DCM	Kim 1996
		AM-PS DCM/20°C	Smi 1996

### 第三节 Linker 的裂解

在固相载体上完成了目标分子结构的组装之后，必须把产物分子从载体上释放出来或切除载体才能获得最终产物。只有经过专门的反应条件处理，使 Linker 结构发生裂解，方能达到释放产物的目的。这种反应（又称 cleavage）应该对产物分子的完整性没有任何影响，因此 Linker 的化学敏感性必须与组装反应有梯度差，或互为正交。下面分别介绍几类较重要的 Linker 裂解方式及其应用价值。

### 一、苄酯型 Linker 的裂解

不同结构的 Linker 具有不同条件的裂解反应。例如各种各样苄酯型 Linker，因为苯环上取代基的电子效应不同，相应的酸裂解条件就相差甚远。当邻位或对位有拉电子取代基时，苄酯键局部的电子云密度下降， $H^+$  很难接近，必须用强酸条件或光解条件（如 ONb 树脂）才能裂解；反之，当邻位或对位有供电子取代基时，苄酯键局部的电子密度增加，使  $H^+$  更容易接近，因此较弱的酸条件即可发生裂解反应：

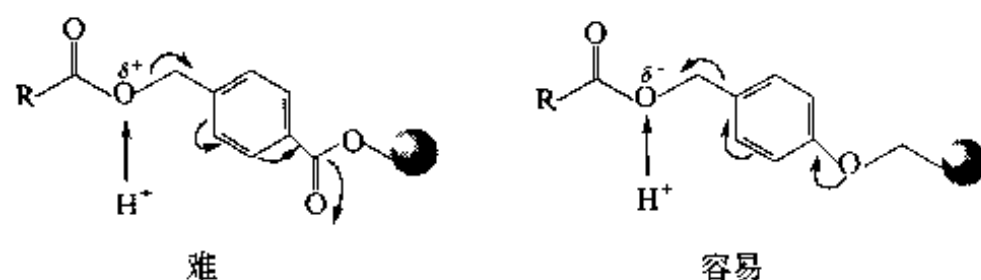
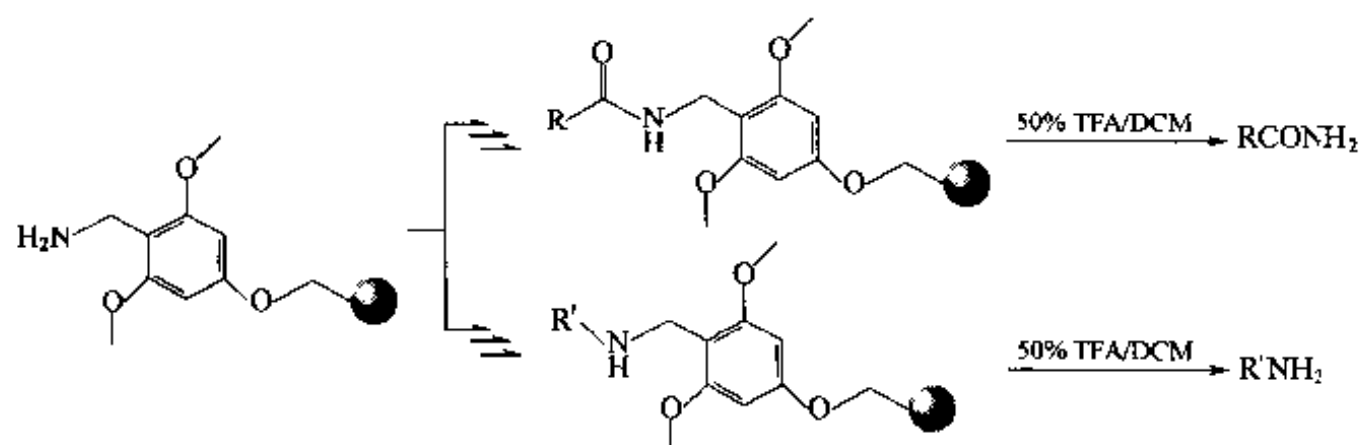


表 2.6 按照酸强度递减的顺序排列了几种常见的苄酯型 Linker 树脂的结构及酸解条件的关系。从中可以看出，Linker 结构及性能的不同不但影响了裂解反应的条件，而且限制了合成构件保护方式的选择。

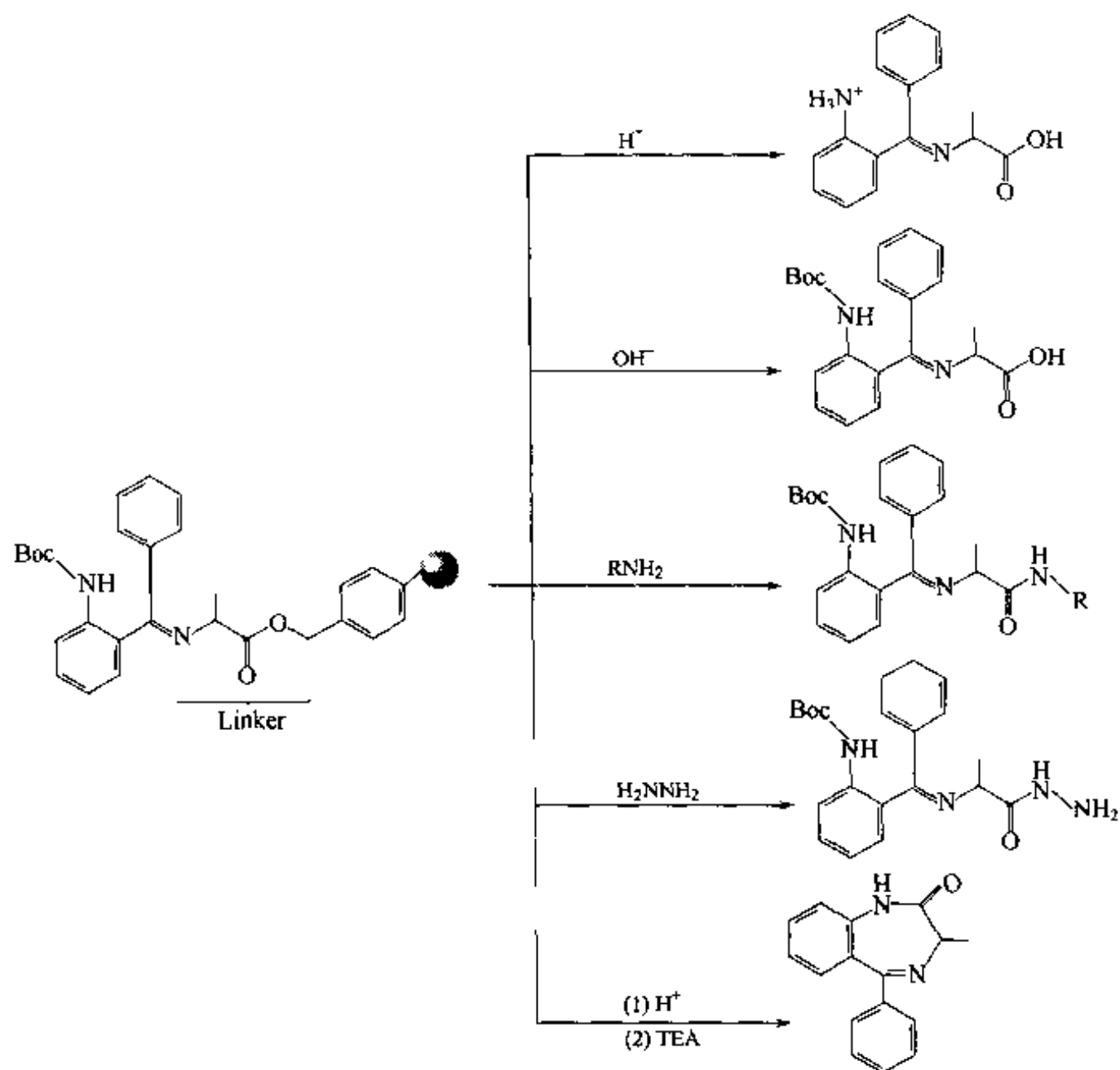
表 2.6 几种苄酯型 Linker 树脂在合成中的应用

载体	苯环上取代基	构件保护基	裂解条件	载体	苯环上取代基	构件保护基	裂解条件
ONb	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	Boc	$h\nu$ 350nm	Wang	<i>p</i> -OCH <sub>2</sub> Ph—	Fmoc	70%~95%/DCM
PAM	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> CONH—	Boc	HF/Cresol	HMPB	<i>o</i> -OMe, <i>p</i> -OR	Fmoc	5% TFA/DCM
Merrifield	—	Boc	TFMSA/DMSO	Trit	<i>p</i> -OMe, 三重苄	Fmoc	1% TFA/DCM
HMPA	<i>p</i> -OCH <sub>2</sub> CONH—	Fmoc	95% TFA/H <sub>2</sub> O				

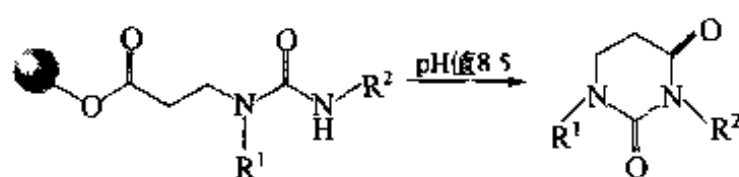
除了上面的苄酯型 Linker 外，其他 Linker 类型的载体往往只能进行一种裂解反应，产物中均具有同源的局部结构。例如苄胺型 Linker 中的 PAL 树脂，当组装或结束后，经 50% TFA/DCM 裂解，得到的产物均含有原来苄胺 Linker 中的氮原子：



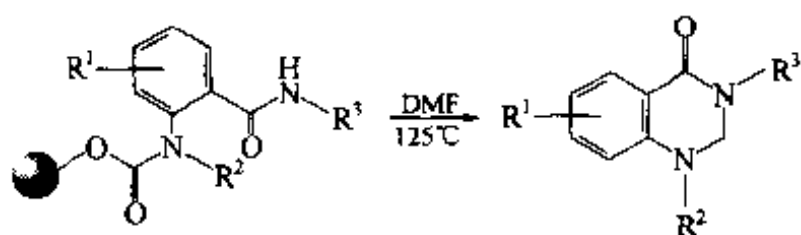
相比之下，同一种苄酯型 Linker 则具有可进行多种裂解反应的功能，因而裂解产物的结构也是多样的，例如：



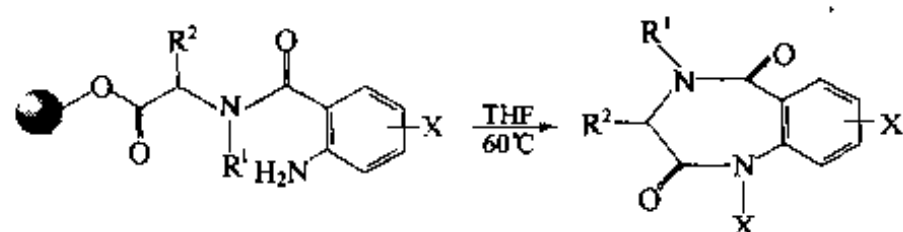
从中可以看出，苄酯型 Linker 在固相有机合成中可进行多种不同方式的裂解策略，获得不同类型的产物，因此是多功能的、应用最广泛的一类 Linker。这类 Linker 在固相有机合成中的一种重要应用可从下列的分子内胺解环化获得各种相应的杂环产物实例中得到证明：



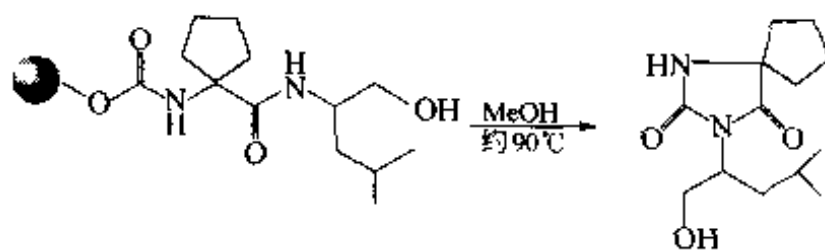
【Kol 1996】



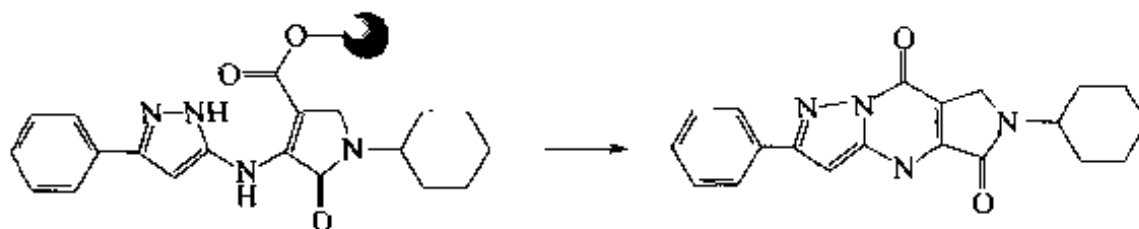
【Smi 1996】



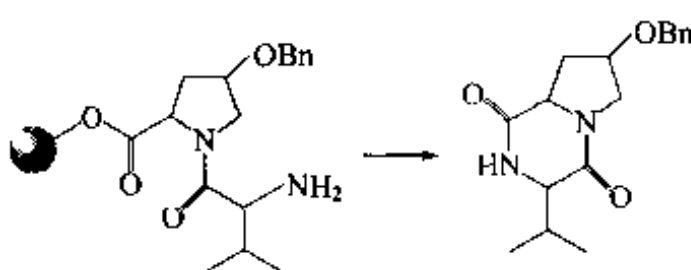
【May 1996】



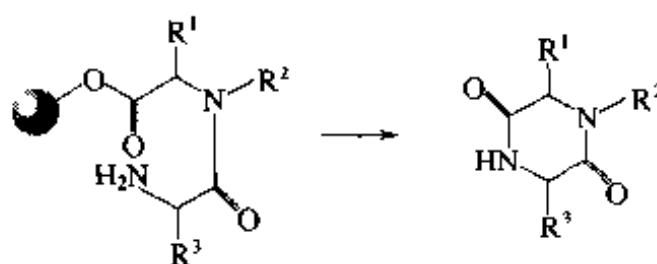
【Dre 1996】



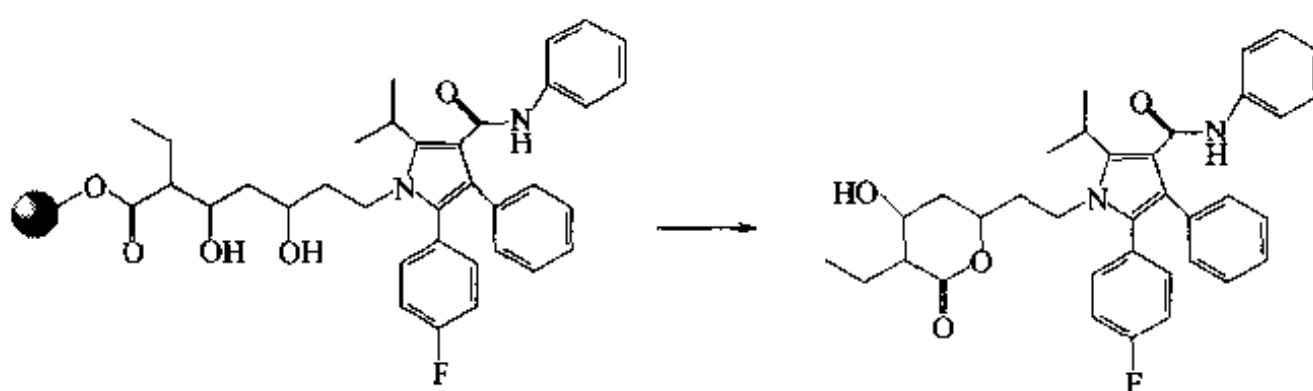
【Rey 1994】



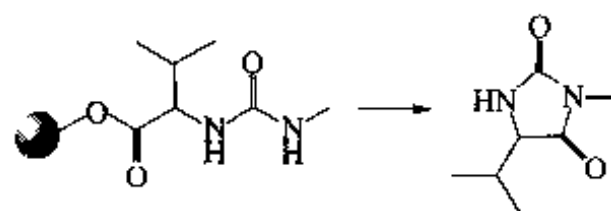
【Rey 1994】



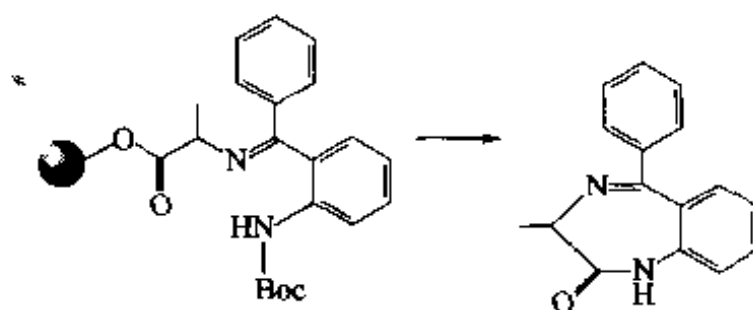
【Gor 1995】



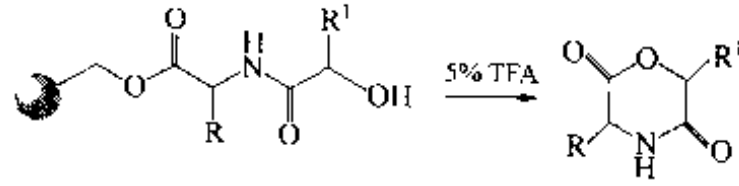
【Rey 1994】



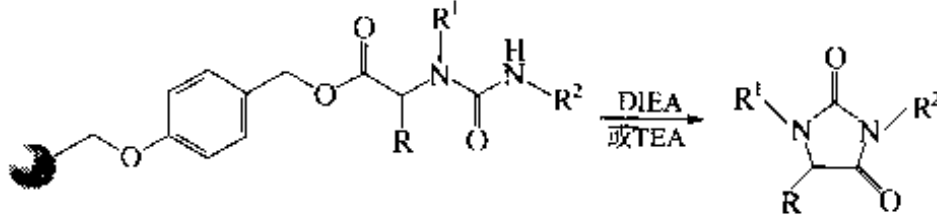
【Dew 1993】



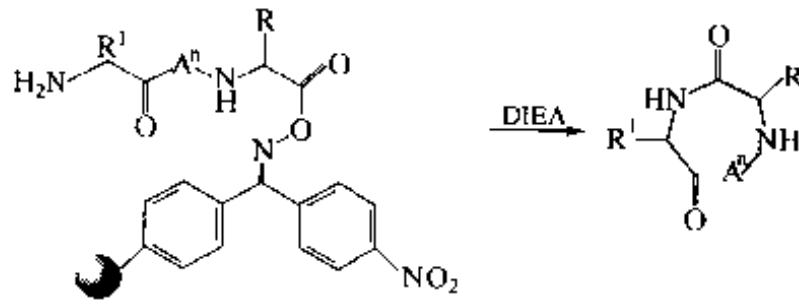
【Dew 1993】



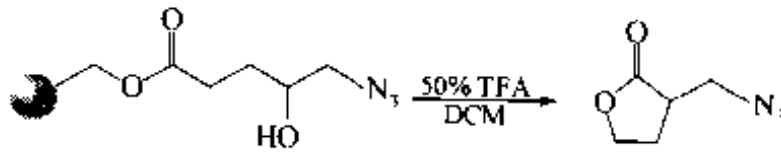
【Sza 1997】



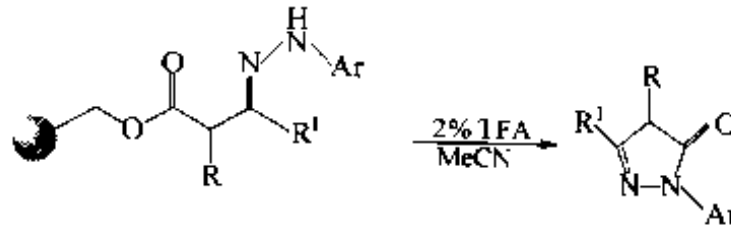
【Mat 1997】



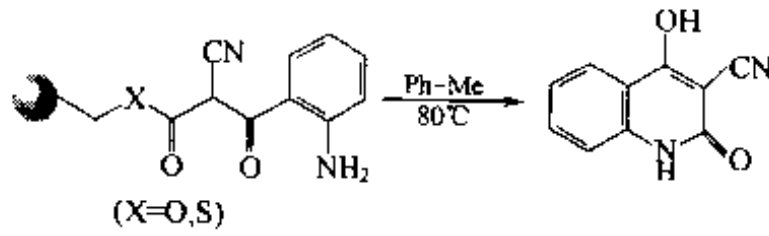
【Osa 1990】



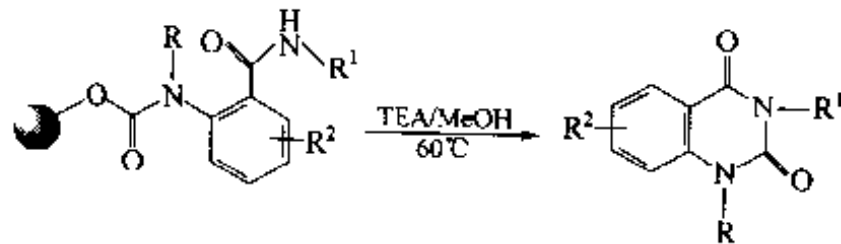
【Le 1997】



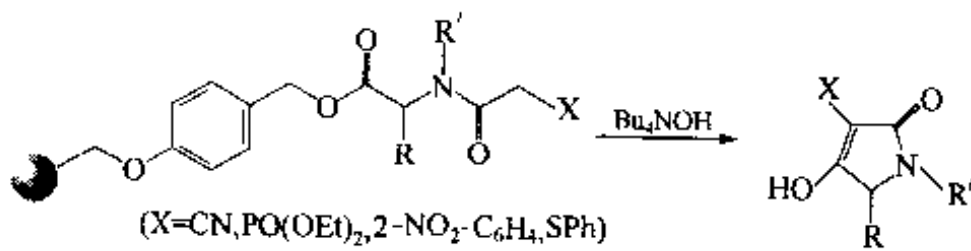
【Tie 1997】



【Sim 1998】



【Gou 1996】



【Mat 1998】

## 二、Trt (三苯甲基) 型 Linker 的裂解

由于 Trt 型 Linker 实际上是三重苄基结构, 所以此类 Linker 的所有成员均可被酸 (而且是较弱的酸性条件) 裂解。具体的酸解条件及产物类型皆由 Linker 结构中的取代基  $X^1 \sim X^4$  的不同决定。表 2.7 给出了常见的 Trt 型 Linker 的结构, 它们对酸解的敏感性强弱顺序与前面介绍的苄酯型 Linker 相似。一般而言, 邻位有 Cl 取代的 Linker 对酸的敏感性差一些, 对位有 OMe 取代的 Linker 对酸最为敏感。此外, 在三苯甲基上无论是 Cl 原子还是 OH 基或  $\text{NH}_2$  基、SH 基取代, 均可与多种类型的构件发生键合, 但键合反应的难易程度及最后的裂解条件各有不同 (详见表 2.8)。

表 2.7 常见的 Trt 型 Linker

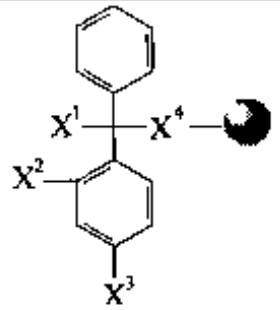
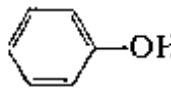
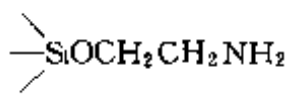
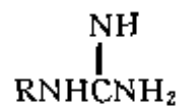

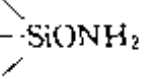

名称				
	$X^1$	$X^2$	$X^3$	$X^4$
Trt	Cl	H	H	H
CIT	Cl	Cl	H	H
MeT	Cl	H	Me	H
MOT	Cl	H	OMe	H
Trt-OH	HO	H	H	H
Trt-NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N	H	H	H
CIT-NH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> N	Cl	H	H
CIT-SH	HS	Cl	H	H
TGT	HO	H	H	CONH
OT-OH	HO	H	H	O

表 2.8 Trt 型 Linker 的键合及裂解活性比较<sup>①</sup>

构件	Trt		CIT		MeT		MOT	
	键合	裂解	键合	裂解	键合	裂解	键合	裂解
RCOOH	V	H	V	H	V	E	V	E
RCH <sub>2</sub> OH	F	H	F	H	F	H	F	E
R <sub>2</sub> CHOH	S	E	S	H	S	E	S	E
 -OH	F	H	F	H	F	E	F	E
Fmoc-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	F	H	F	H	F	H	F	E
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F	H	F	M	F	E	F	E
RNH <sub>2</sub>	F	H	F	H	F	H	F	E
Ar.NH <sub>2</sub>	F	M	F	M	F	H	F	H
 -SiOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F	H	F	M	F	E	F	E
 NH   RNHCNH <sub>2</sub>	F	L	F	L	F	L	F	M

续表

构 件	Trt		CIT		MeT		MOT	
	键合	裂解	键合	裂解	键合	裂解	键合	裂解
H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>	F	H	F	H	F	H	F	E
	F	M	F	L	F	H	F	H
	F	M	F	H	F	E	F	E
	F	H	F	H	F	E	F	E
RCHCOOR	V	L	V	L	V	M	V	H
RSH	V	L	V	L	V	M	V	H

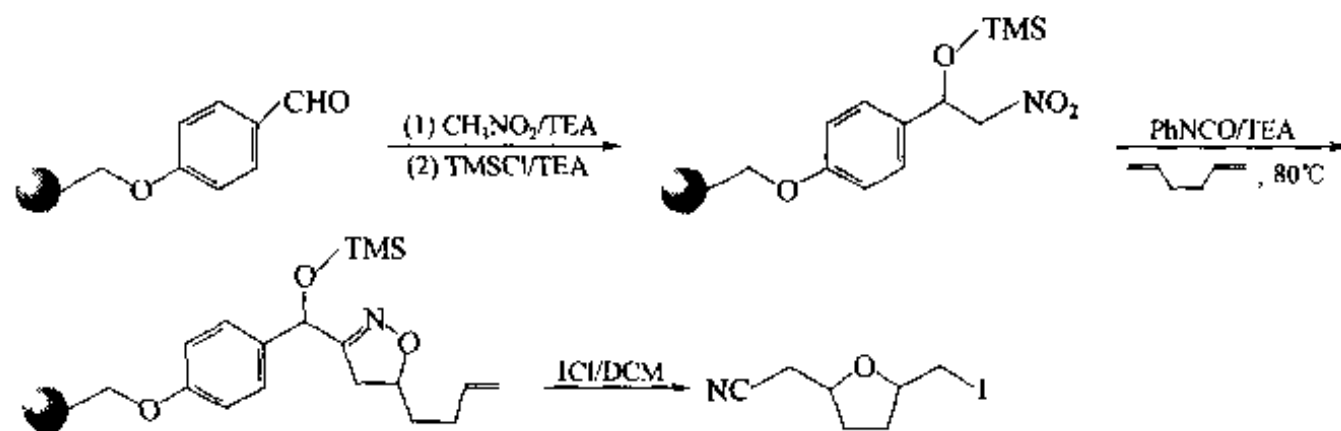
① 键合反应：V 表示非常容易；F 表示中等键合；S 表示键合很慢，裂解条件：L 表示 >50% TFA/DCM；M 表示 >5% TFA/DCM；H 表示 <5% TFA/DCM；E 表示对酸极敏感，以致难以实用。

从表 2.8 可以看出，各种亲核性构件中羧酸及巯基化合物极易与三苄氯发生取代反应，而二级醇化合物与各种三苄氯 Linker 的键合均很慢。从裂解条件方面看，对甲氧基取代的 MOT 型 Linker 对酸过于敏感，甚至 HOAc 条件也可使其裂解，因此除了与芳胺、胍基化合物及巯基化合物键合，进行固相组装外，此种 Linker 的实用性很有限。相比之下，Trt、CIT 及 MeT 这 3 种 Linker 可以用于绝大多数四亲核性构件的固相衍生合成。

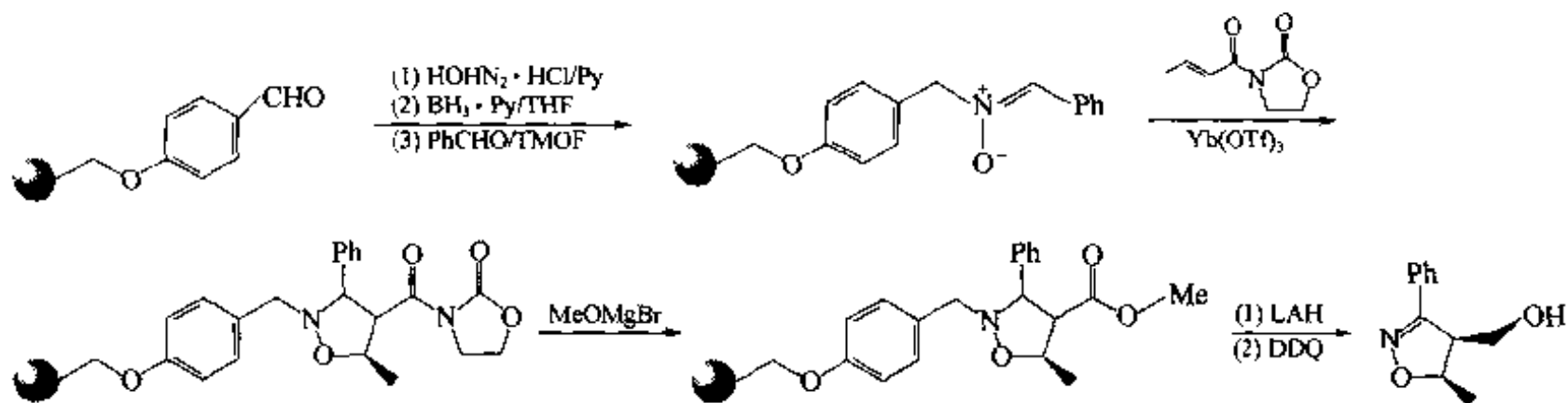
### 三、芳醛型 Linker 的裂解

基于醛基特有的化学活泼性，把它引入 Wang 树脂代替后者的羟基，就形成了既具有多样性反应活性又可在温和条件下裂解的新型 Linker。从下面的一些合成例中可以看出这种芳醛型 Linker 的功能。

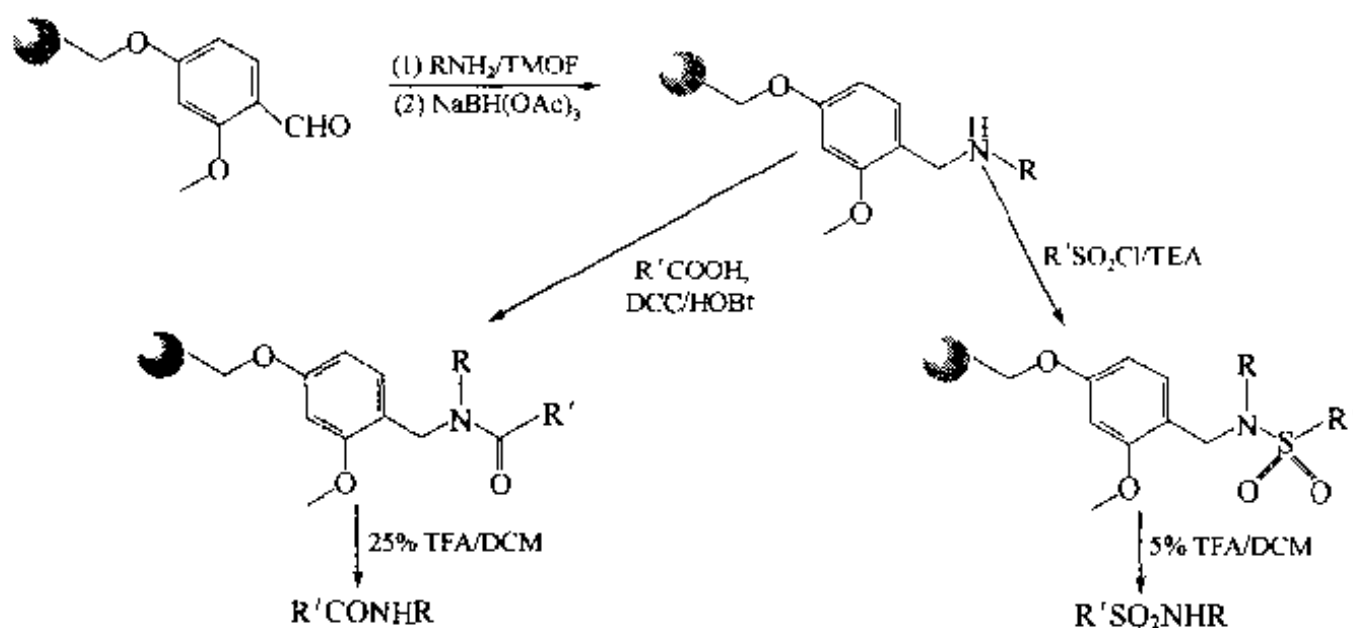
#### (1) 腈的合成【Bee 1992】



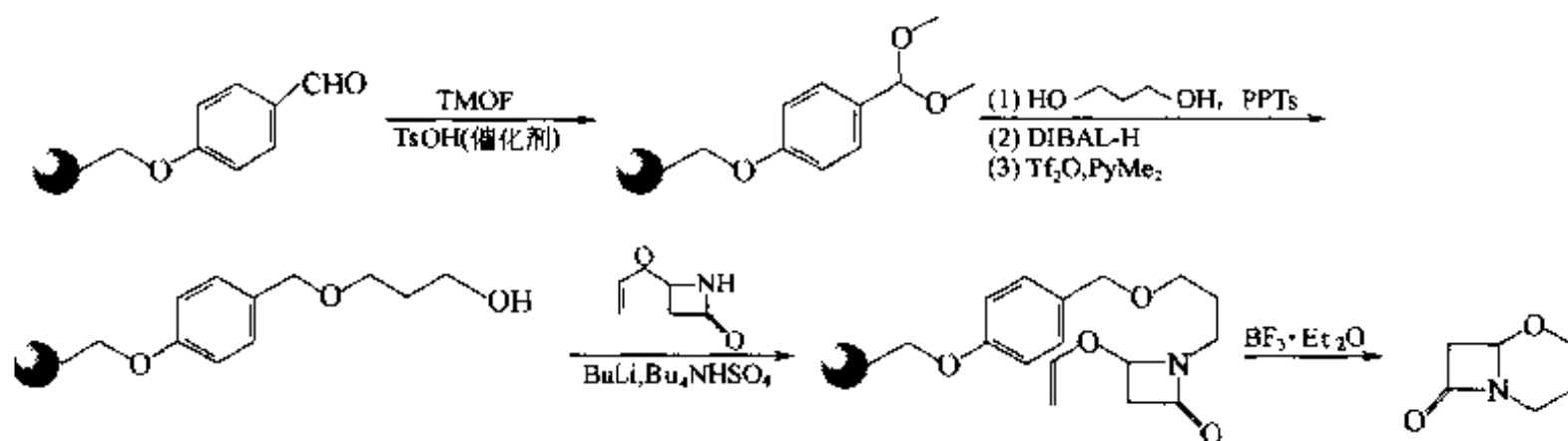
#### (2) 1,2-异噁唑的合成【Kob 1998a】



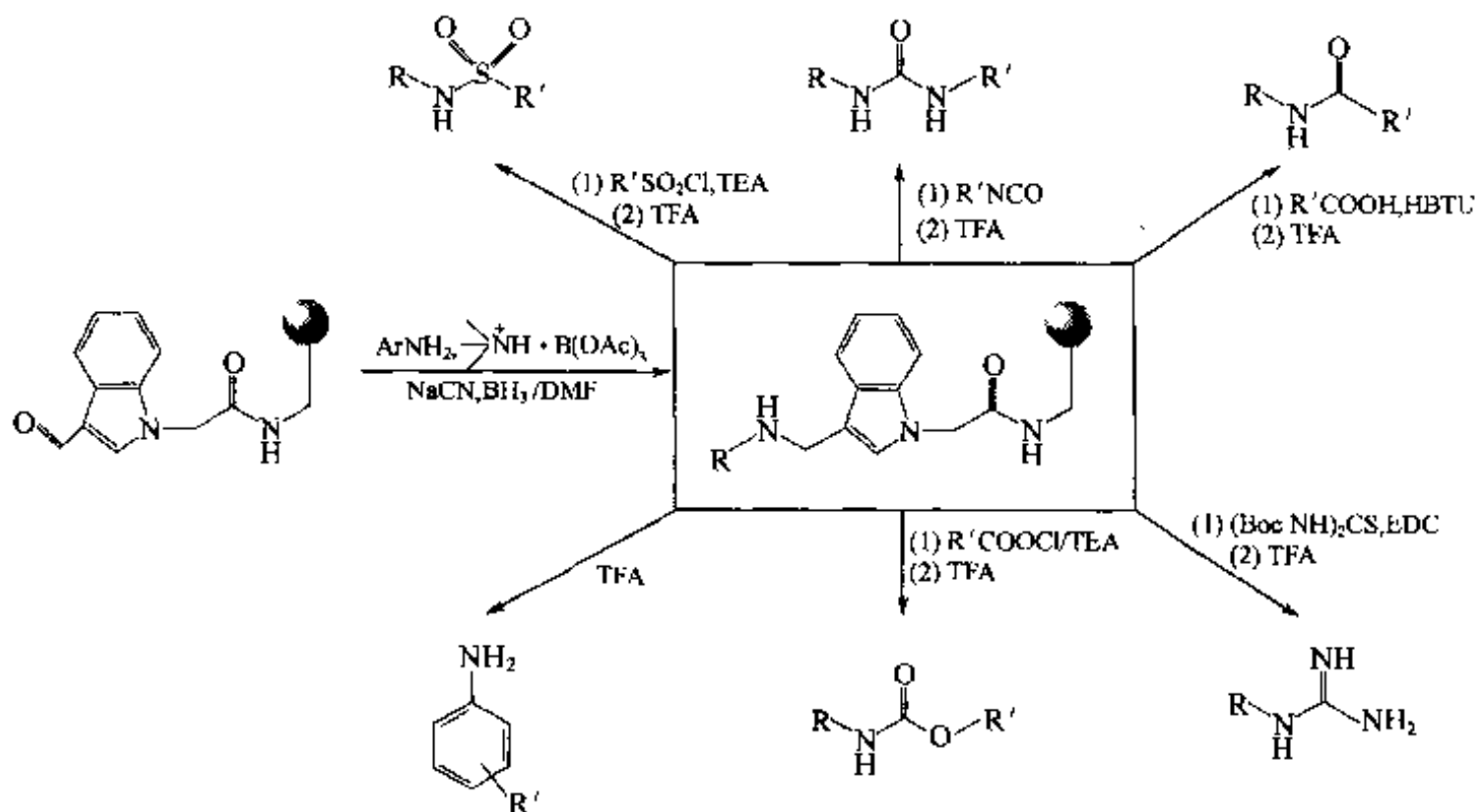
## (3) 酰胺、磺酰胺的合成【Fiv 1997, Swa 1997】



## (4) 丁内酰胺并吡喃烷的合成【Fur 1999】



## (5) 吡啶-3-醛型 Linker 的多样性合成【Est 1998, Yan 1998】

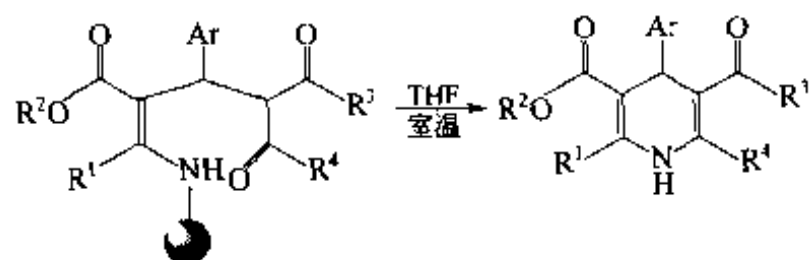


## 四、分子内环化裂解

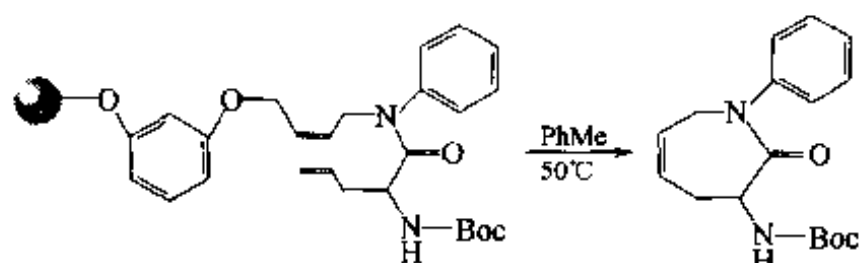
前面在苯酯型 Linker 的应用中已介绍了分子内环化裂解的实例。值得指出的是，



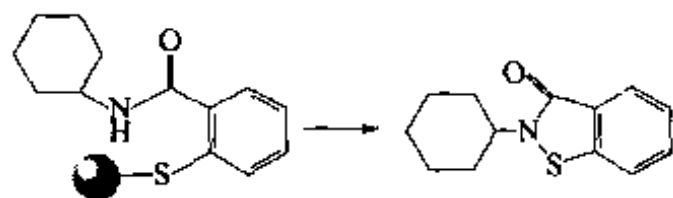
这些环化裂解得到的产物均是由分子内胺解反应生成的。除了苯酯型 Linker 的分子内胺解外，还有一些非苯酯型 Linker 经历的分子的非胺解反应也可生成环化结构的产物。从下面的几个例子可以看出它们各自经历的成环反应截然不同，产物结构也没有任何相似之处。



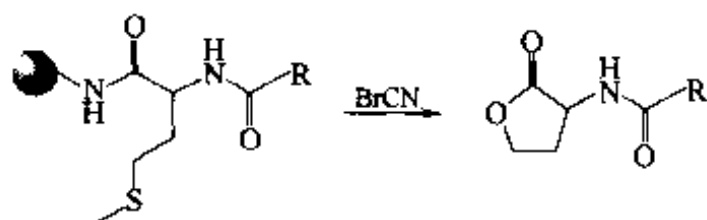
【Gor 1996】



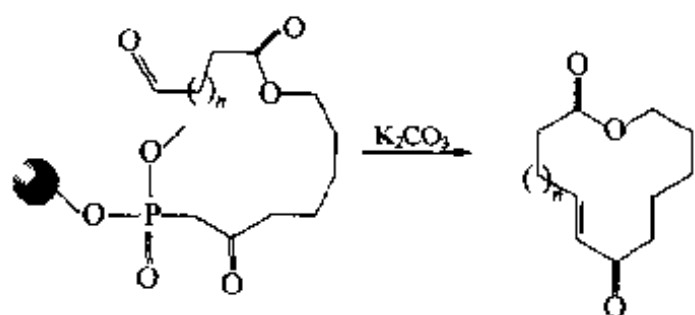
【Van 1996】



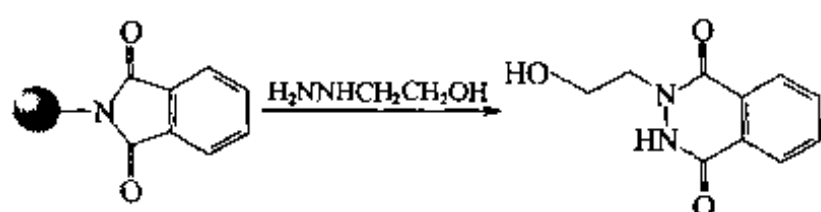
【Rey 1994】



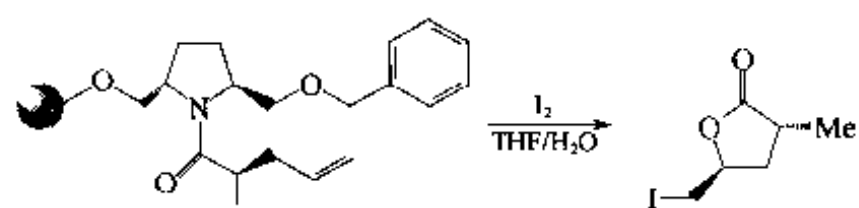
【Sta 1996】



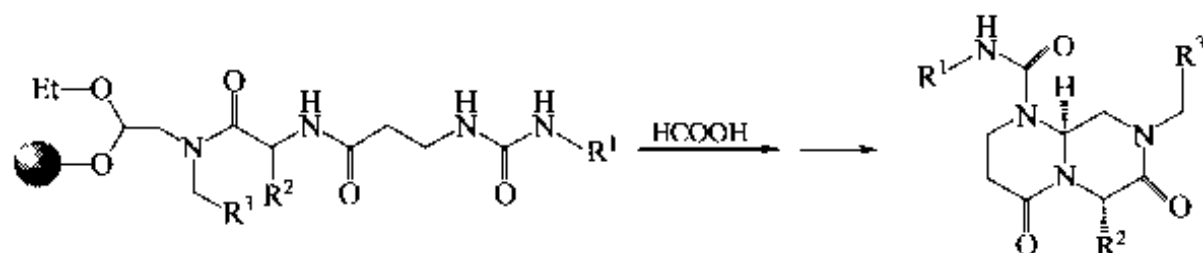
【Nie 1998】



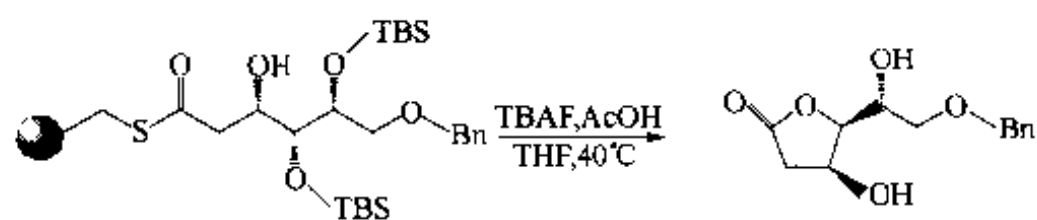
【Nie 1996】



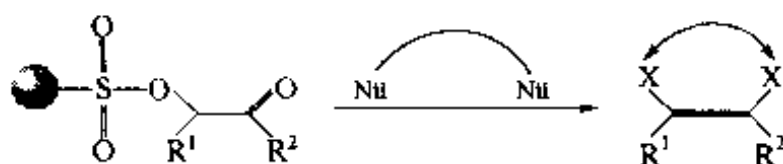
【Moo 1994】



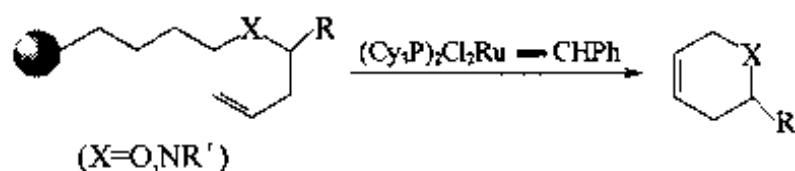
【Egu 2001】



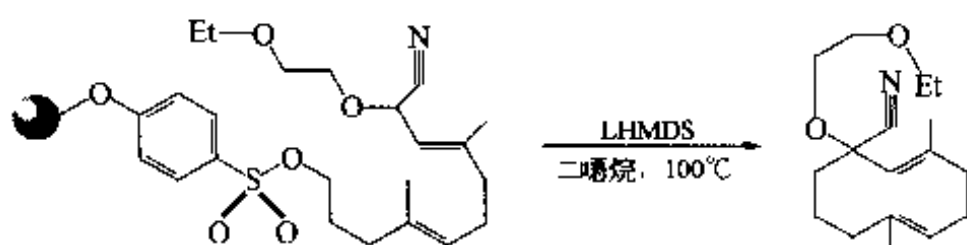
【Kob 1998b】



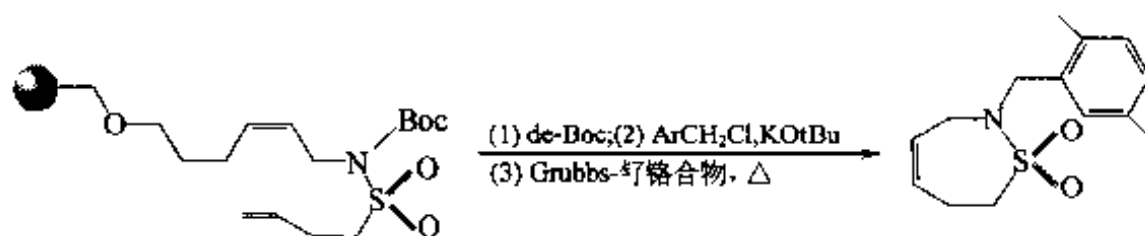
【Nic 2000】



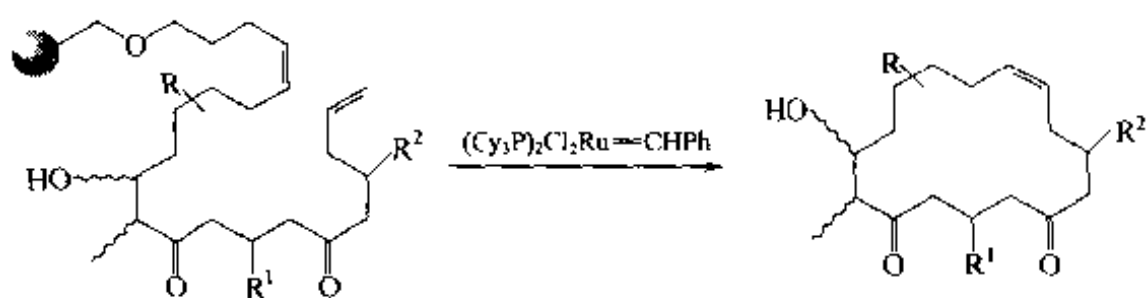
【Per 1997】 【Pis 1998】



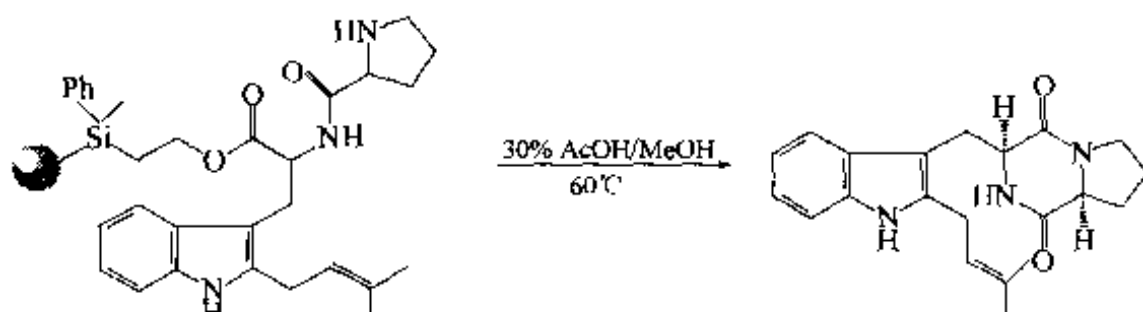
【Tak 1998】



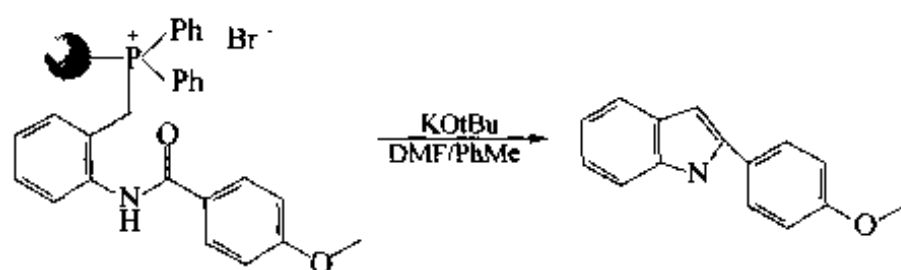
【Bro 2000】



【Nic 1997】



【Wan 2001】



【Hug 1996】

绝大多数分子内的环化反应在经典的液相合成中均有发生分子间键合的可能（五元及六元环除外）。为了防止这种副反应，必须将反应物的浓度尽量稀释。相比之下，固相载体特有的假稀释效应则基本上免除了同种分子间的键合。

值得指出的是，某些 Linker 的环化裂解特性可使固相有机合成的最后一步反应具有双重功能：改变分子骨架结构的同时使产物从载体上释放出来。此种情况称作结构并入型环化裂解。没有新结构并入的称为无痕迹型环化裂解，实例见第五章第六节。

### 五、多重梯次裂解

前面介绍的各种带 Linker 的功能化载体及合成例均为一个载体具有一个 Linker 结构，因此只能经历一次裂解，释放一种产物。这是固相有机合成中最常见、应用最广泛的一种方式。除此之外尚有一个载体具有两个或更多个 Linker 键合在一起的情况。这种同处一起的几种 Linker 之间的结构不同，因而化学敏感性也各不相同。为了在裂解时使几种 Linker 互有选择性地分步断裂，这几种 Linker 的化学活性应有明显差别，当然最理想的情况应该是互为正交性。

图 2.5 所示 ABA 功能树脂【Tam 1981】具有的两个 Linker (a 与 b) 就是一个对酸敏感，另一个对碱敏感，互为正交方式。可以用不同的条件选择不同的裂解部位。例如对 Linker a 而言，只能用强酸（如 HF）予以裂解；对具有酚酯结构的 Linker b 而言，用肼解是理想的条件。这种双 Linker 结构的载体组装完成后确定裂解的先后顺序极为重要。如果先从 a 处裂解，不但必须使用强烈条件 HF，而且使 Linker b 失去了存在的意义。如果先使 Linker b 裂解，该处的苯酯结构变为苯酚结构，后者的推电子效应使

Linker a 变得对酸更为敏感，因此无须强烈的 HF 条件，只用较温和的三氟乙酸即可切断 Linker a。这种裂解得到的产物可以保留分子侧链的保护基，因而可用作片段构件，进而与其他羧基组分进行缩合。如果用更弱的酸性条件  $\text{NaHSO}_3$  代替 TFA，切断 Linker a 后产物的 Boc 基可以保留在氨基上。因此 ABA 树脂在合成中具有反应条件多样性及产物多样性的特点。

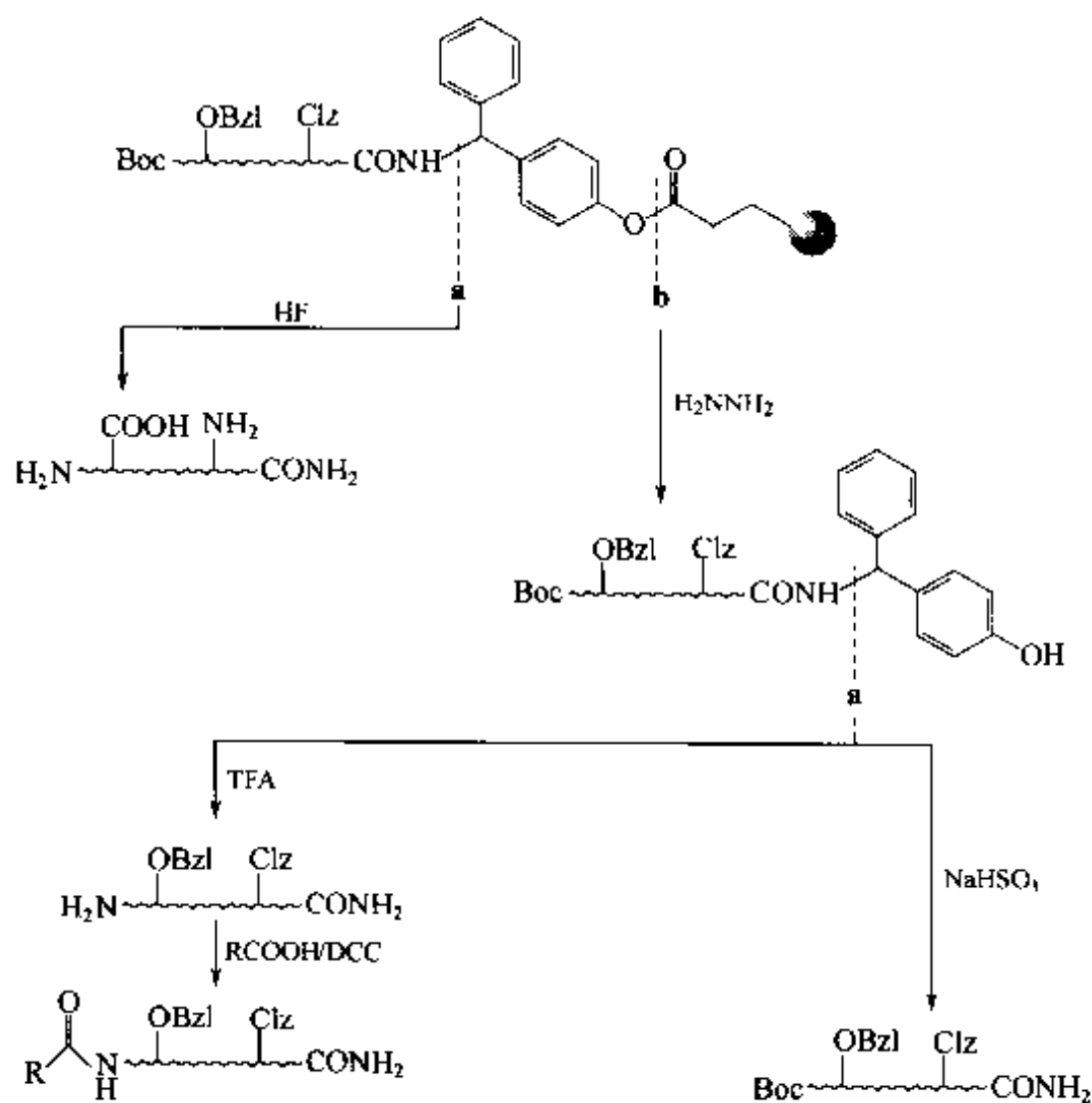


图 2.5 含双 Linker 结构 ABA 树脂的裂解多样性

图 2.6 所示的三重 Linker 树脂含有两个结构相同的酯键型 Linker 及一个 BHA 型 Linker。其中两个酯键型 Linker 的化学敏感性虽然完全相同，但利用分子内环合生成哌嗪二酮 (DKP) 的特殊反应，只能使一个酯键发生裂解，释放出 1/3 量的目标化合物 (TC)。第二个酯键 Linker 再用碱皂化予以裂解，同时释放出第二批 1/3 的 TC。最后 1/3 的 TC 则经 BHA Linker 的强酸条件裂解而被释放出来。这种三级释放功能的树脂可用于组合化学中的高通量筛选 (HTS) 技术，快速地发现先导结构【Koc 1993】。

还有一种名为 Quadri 的四重 Linker 树脂【Leb 1993】含有 3 个结构完全一样的苄酯型 Linker 及一个光敏型苄胺 Linker。由于与它们相键连的构件上氨基保护基各不相同，它们的氨基被游离的时机也不同，因此与之相连的目标化合物 (TC) 以 DKP 方式被释放的时机也不相同。例如，图 2.7 中与 Linker a 相连的末端氨基保护基是对弱酸敏感的 NPS，因此在 2% TFA/DCM 条件下 NPS 被脱除，中和后 a 键断裂，放出  $\text{TC}①\text{-c-[Lys-Pro]}$ ，其他 Linker 保存完整。当把酸度加强至 50% TFA/DCM 时，Boc 被脱除，放出  $\text{TC}②\text{-c-[Lys-Pro]}$ ，c 及 d 键保持完整。第三个苄酯

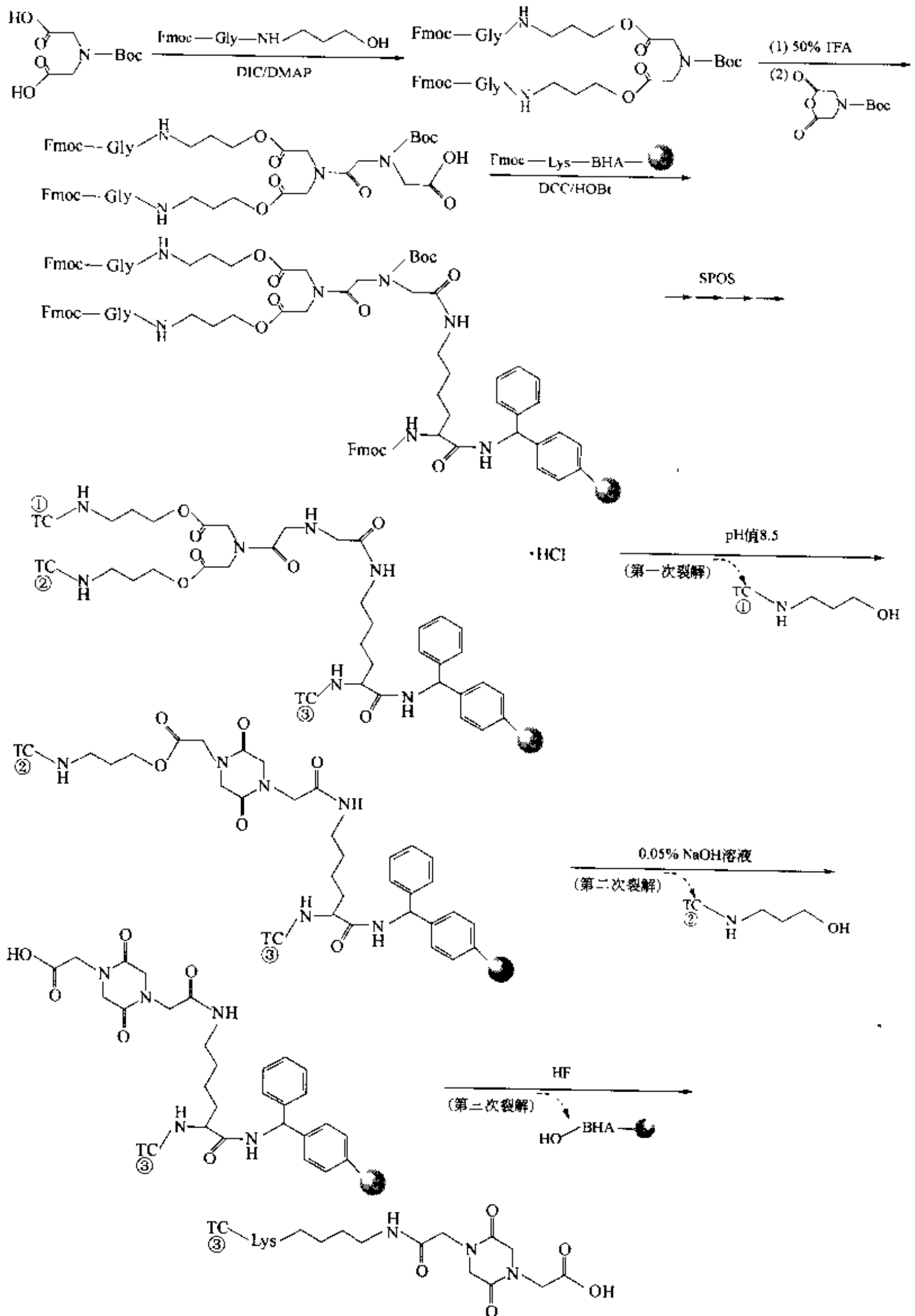


图 2.6 三级释放树脂的合成及裂解

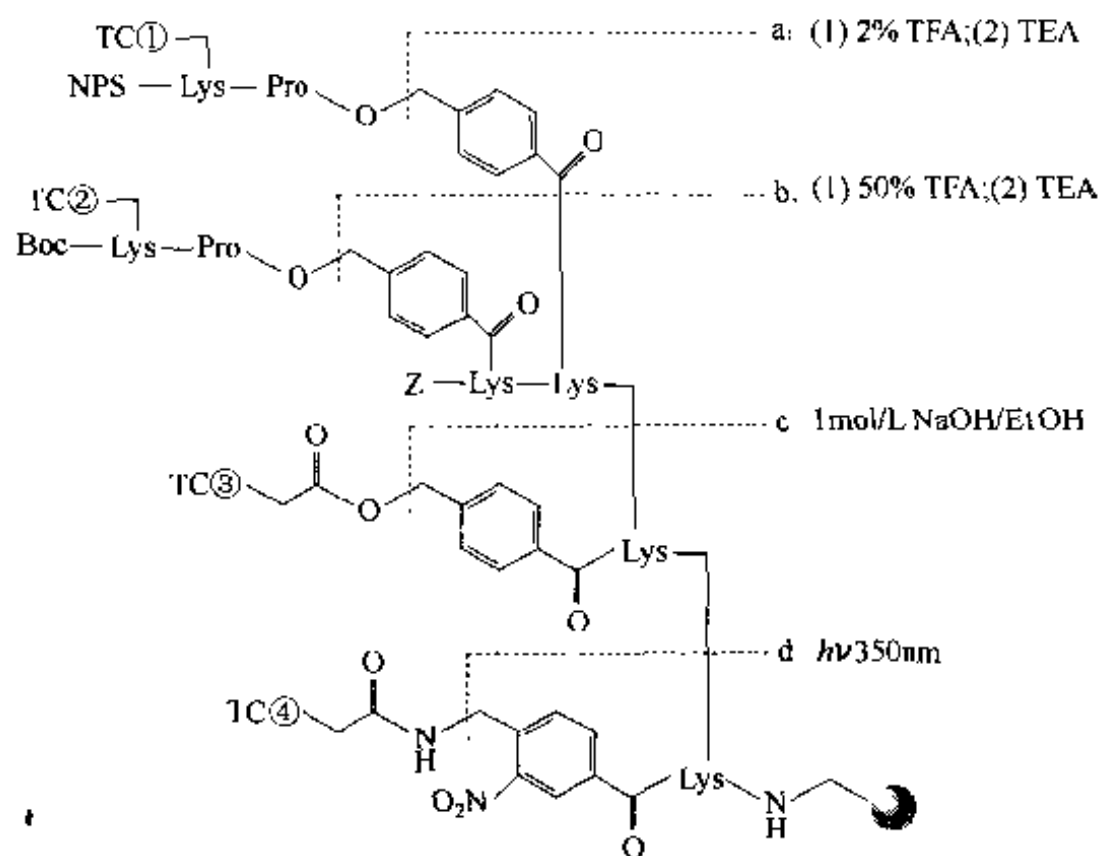
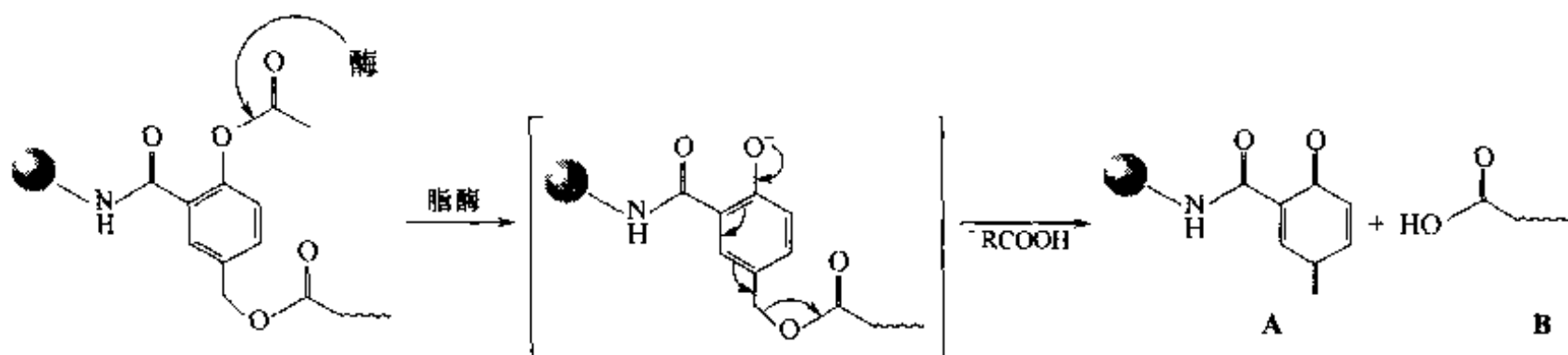


图 2.7 四重 Linker 树脂的裂解方式

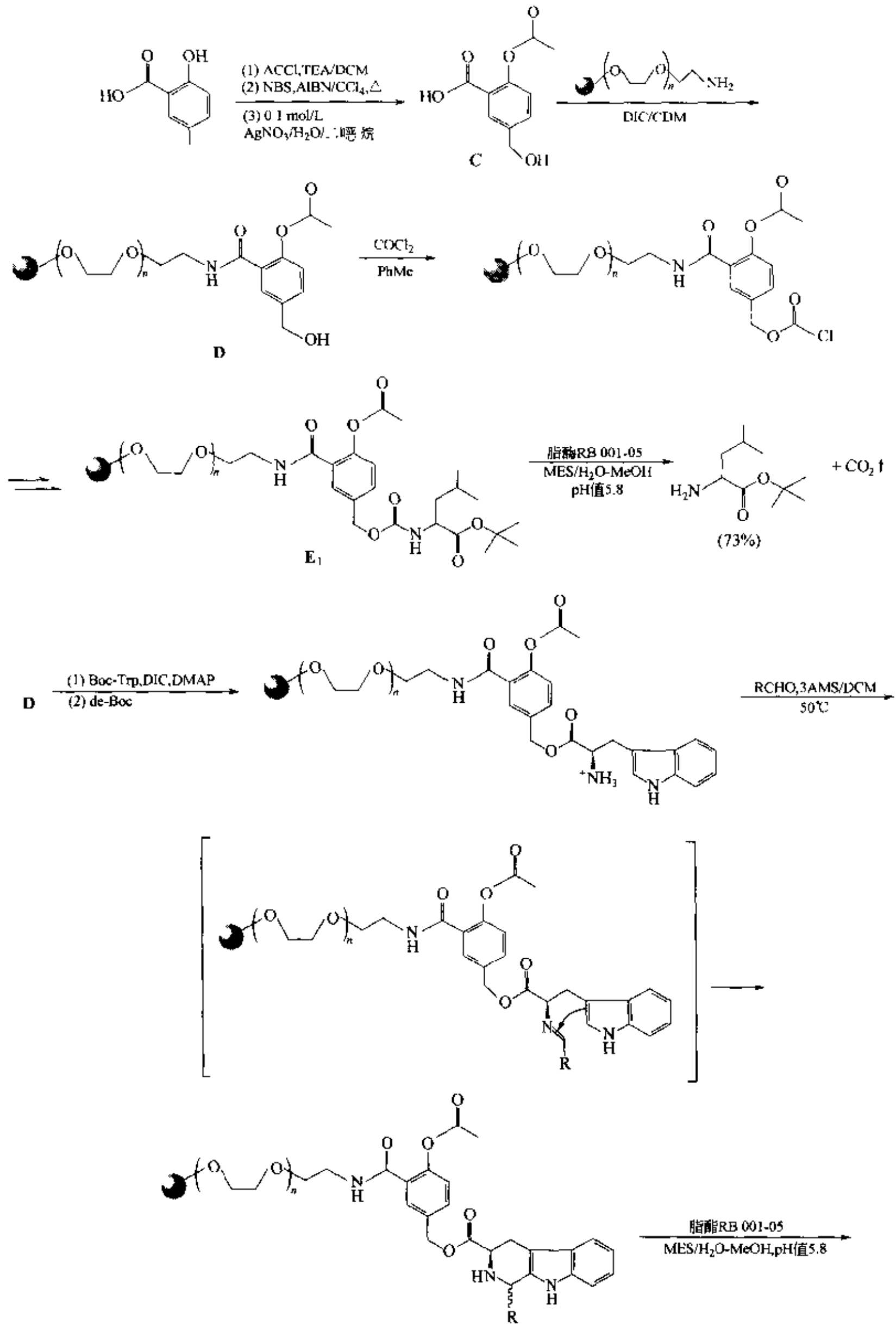
Linker 可用皂化裂解，放出 TC③。最后用光照 ( $\lambda=350\text{nm}$ ) 处理，释放出 TC④。值得指出的是，有的裂解条件（如皂化）不能先于其他条件，否则 3 个苄酯 Linker 一起裂解，失去了分级释放的功能。

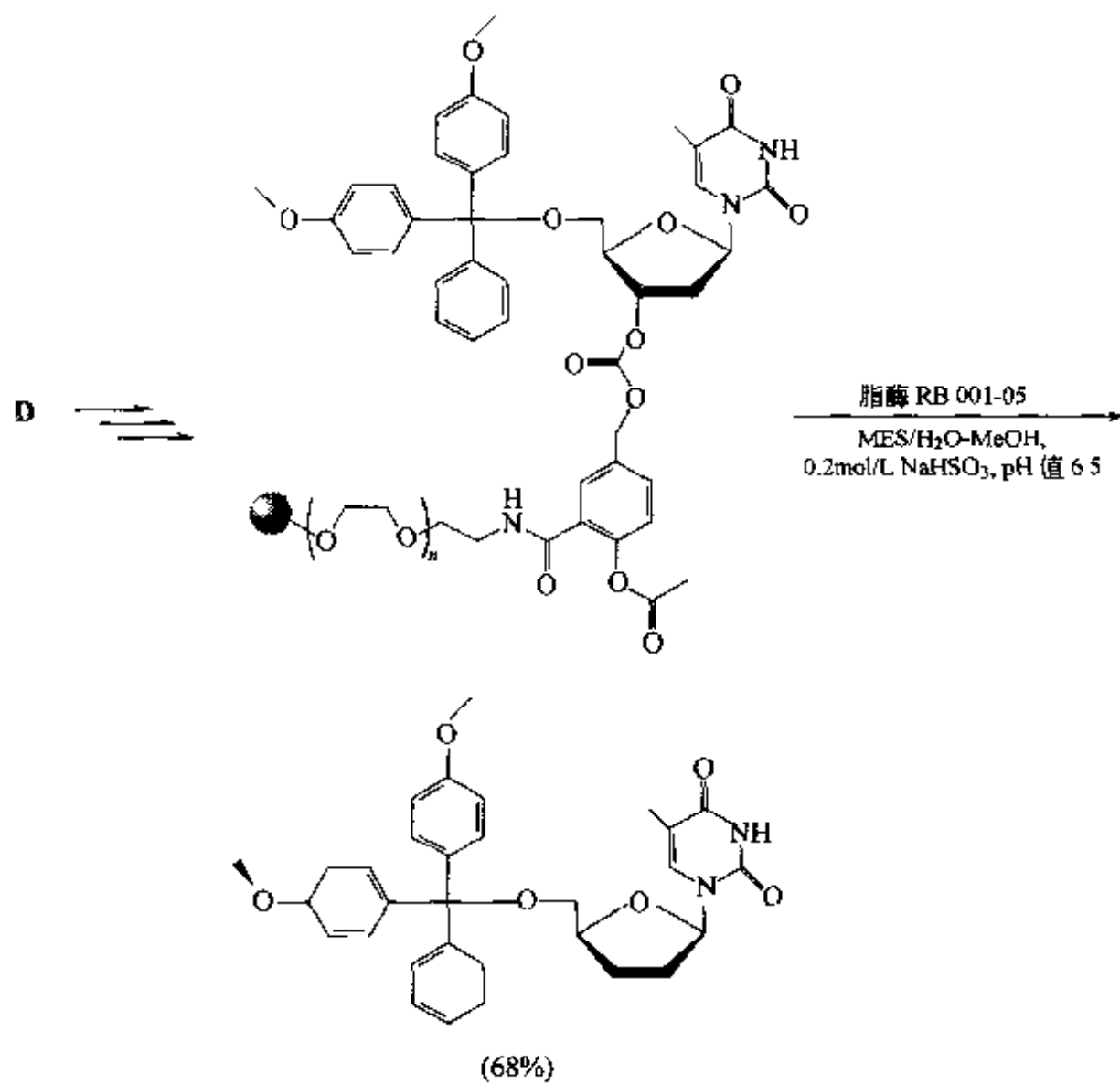
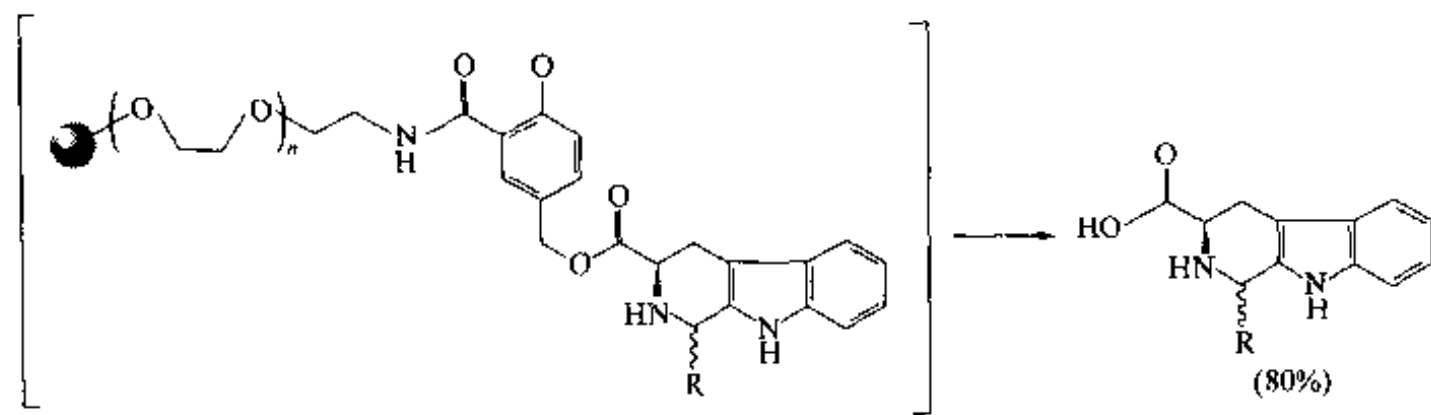
### 六、酶解型 Linker 的裂解

利用脂酶 (lipase) 可以选择性水解乙酰酯的特点，可以在苯环的乙酰氧对位苄醇上通过酯键构建目标结构，同时在苯环乙酰氧基的邻位具有可与固相载体相键合的羧基。当脂酶选择性地脱除乙酰基后，留在载体上的酚负离子发生电子重排，导致生成较稳定的亚甲醌结构 (A) 连在载体上，同时对位的苄酯断键，释放出带羧基的目标产物 B:



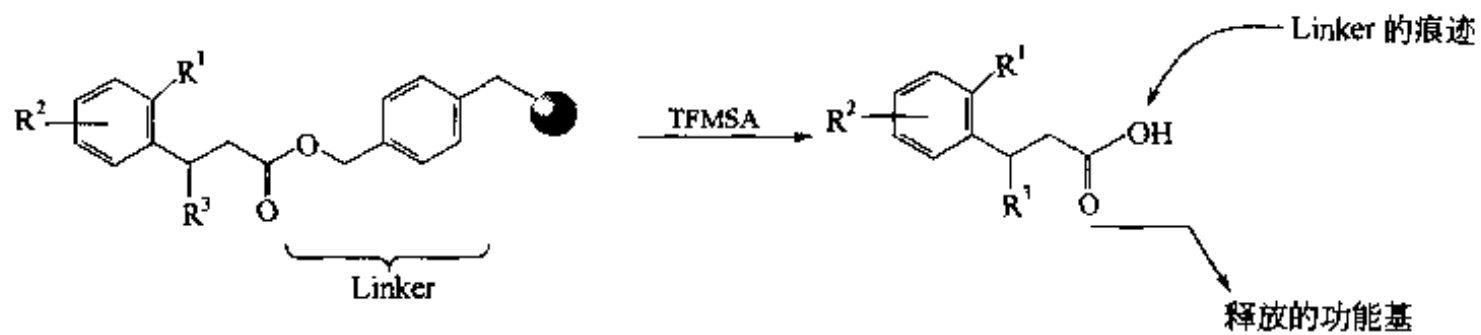
根据上述原理，以 2-羟基-5-甲基苯甲酸为原料，用液相反应转化为 2-乙酰氧-5-羟甲基苯甲酸 (C)，后者与氨基树脂相连 (D) 再使 3 位苄醇活化或直接酰化，组装目标结构 (E)，最后经脂酶水解 2 位乙酰酯，释放出 5 位苄酯上的产物。值得指出的是，为了与最后一步脂酶水解的水溶液介质相配合，固相载体应该使用聚苯乙烯与 PEG 相嫁接的 Tenta Gel 型树脂，最后产物的总收率可达 70%~80% 左右【Sau 1998】:



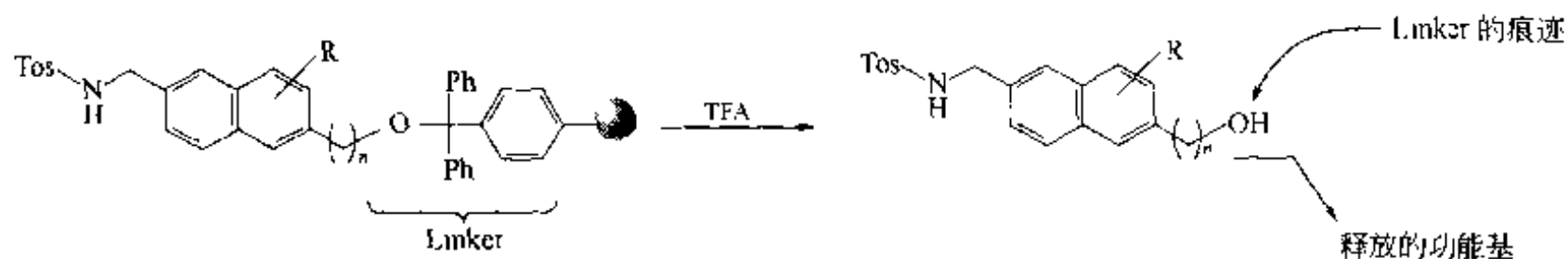


#### 第四节 无痕迹 Linker

前面介绍的 Linker 经裂解后的产物结构中必定含有一个原来与 Linker 相键连的功能团，如 -COOH、-CONHR、-OH、-CHO 等：

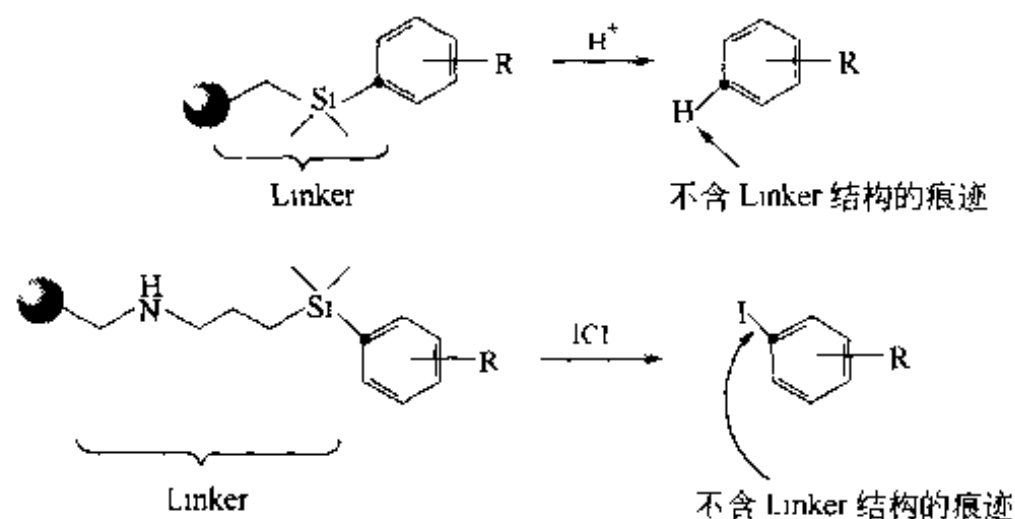




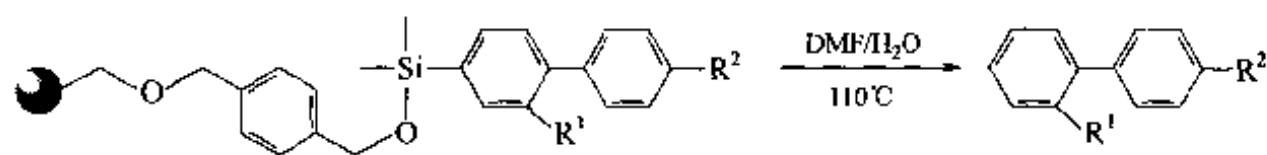


这些释放出来的功能基可以看作是裂解前 Linker 部分结构留在产物分子中的“痕迹”。这种在产物中留下“痕迹”的 Linker 在固相载体中占绝大多数。这些“痕迹”功能基在整个产物结构中不一定是发挥生物活性的必要结构因素，为此一些在裂解产物中不含上述痕迹结构的 Linker 便被研制出来。

无痕迹 (traceless) Linker 的定义是裂解后在产物分子的裂解位置上只有 C-H 键、C-C 键或 C-X 键生成，没有 Linker 中含杂原子的结构留在产物结构中。具体地说，产物分子中曾发生裂解的位置上形成的是一种芳烃、烷烃、烯烃或其他与 Linker 结构无关的局部结构。具有此特性的 Linker 以芳基硅烷结构为大多数，此外还有其他一些结构类型。



从理论上讲，芳基硅烷能与多种亲电试剂发生取代反应，而且多数情况是亲电试剂优先取代硅基。通常在酸或更温和条件下发生质子脱硅化反应，切断 Si-Ar 键。第一例应用无痕迹 Linker 的固相合成是由 Wang 树脂衍生的硅烷-联苯型的衍生物组装及温和裂解完成的【Che 1995】：



## 一、芳环键连型 Linker

### 1. 三烷基硅烷 Linker

与此类 Linker 中的硅原子直接相连的是芳基（多为取代的苯环）。多数情况下以酸为裂解试剂，有些情况用氟离子试剂裂解。前而已介绍的大多数 Linker（即有痕迹型）的解裂反应条件完全是由 Linker 的结构决定的。在无痕迹 Linker 中，由于含取代基的芳环与 Linker 的硅原子直接相连，因此裂解条件不但与 Linker 本身的结构有关，而且还与芳环的电子密度有关【Plu 1997】（见图 2.8 及图 2.9）。

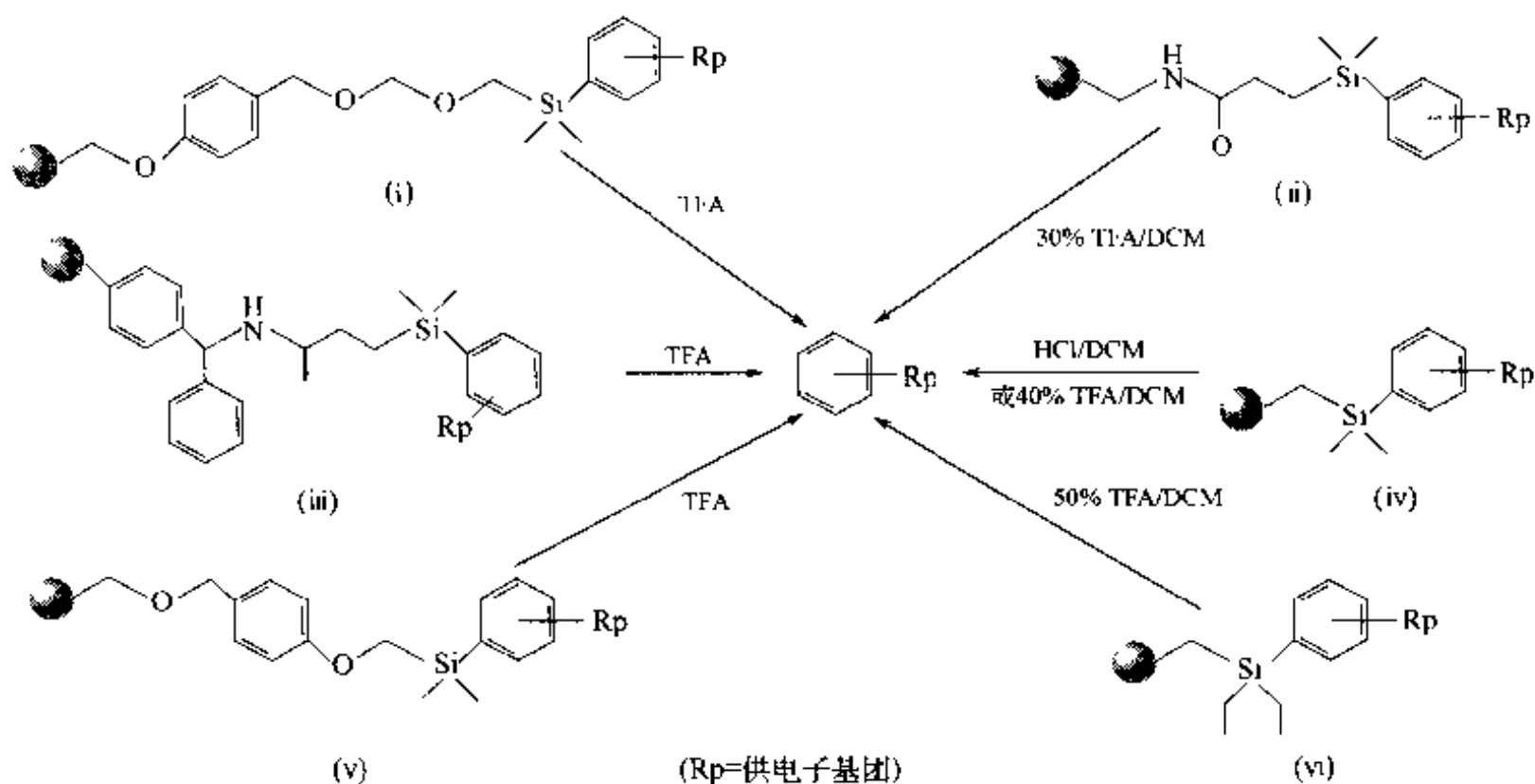


图 2.8 富电子芳环与无痕迹 Linker 相连的裂解条件

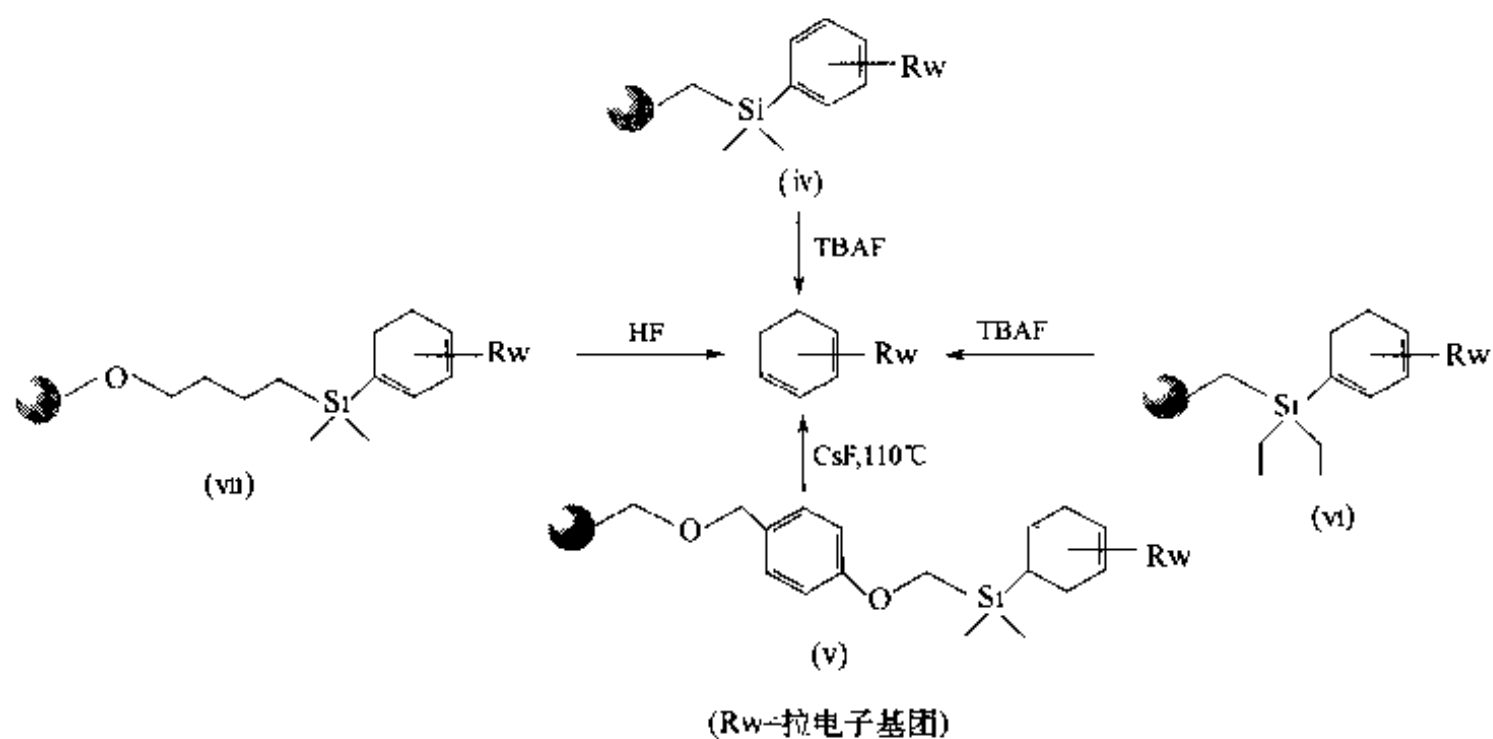


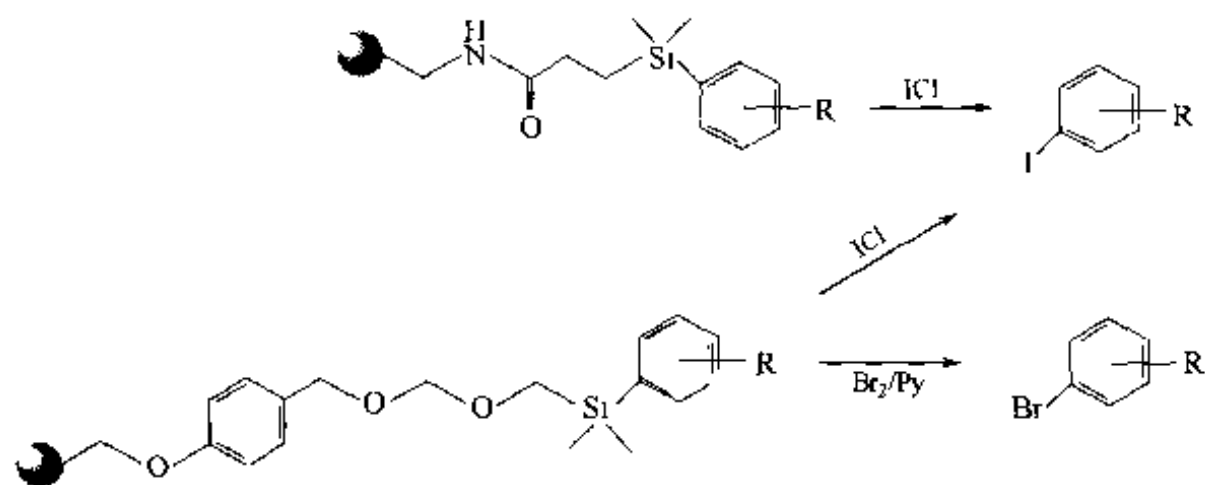
图 2.9 贫电子芳环与无痕迹 Linker 相连的裂解条件

从图 2.8 可以看出, 当芳环连有供电子基团或结构时, 无痕迹 Linker 可用较弱的酸解条件予以裂解。其中以 (ii) 的酸解条件最温和, 可能与  $\beta$  位的酰胺羰基易于质子化及此羰基与硅原子的定向场作用均使 Si—芳碳键得到弱化, 易受酸性质子的进攻。值得指出的是, 同样含  $\beta$ -酰胺结构的 Linker (iii) 却需要较强的条件 (100% TFA) 裂解。其原因可能与酰胺结构旁边的二苯甲基具有较大的空间位阻, 妨碍了羰基与硅原子的定向有关。

从图 2.9 可以发现, 当芳环上有拉电子取代的结构时, 必须用更强的反应条件进行裂解。例如 Linker (iv) 在与富电子芳环相连时 40% TFA/DCM 即可裂解。然后同样结构的此 Linker 与贫电子芳环相连时, 则需要四丁基氟化铵予以裂解。同样, Linker (v) 富电子芳环结构用 TFA 裂解, 而 Linker (v) 与贫电子芳环结构相连

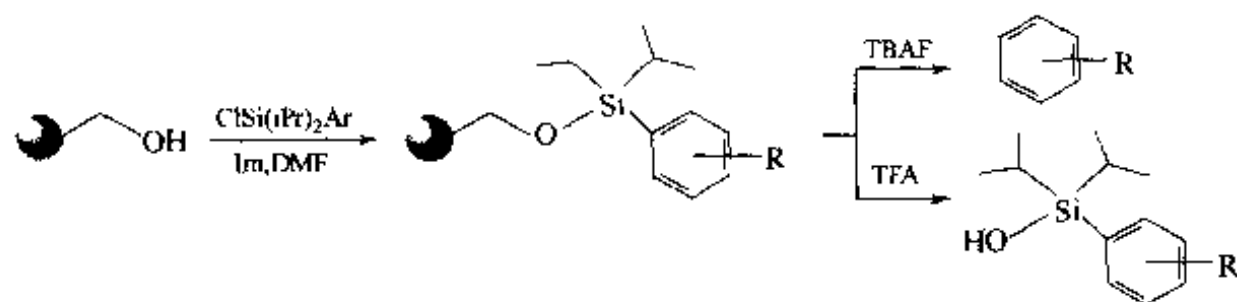
则需 CsF 及 110℃ 加热的条件才能裂解。

某些非质子型的亲电试剂，如氯化碘 (ICl) 及 Br<sub>2</sub>/吡啶，也可用于无痕迹 Linker 的裂解。此时得到的裂解产物为碘代或溴代的芳环衍生物【Han 1996】：

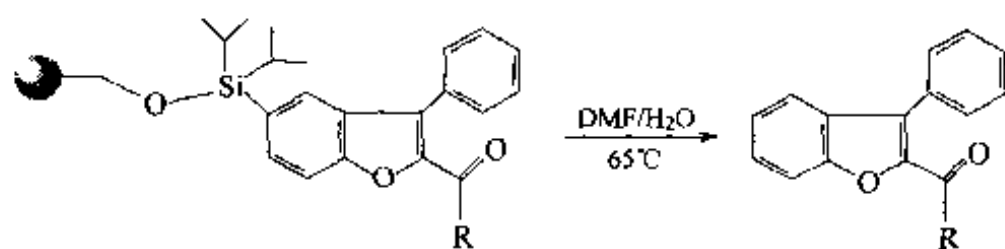


## 2. 二烷基硅氧 Linker

硅氧结构同样可与芳环构成无痕迹 Linker。一般用氯硅烷试剂与羟基树脂键合直接引入氧原子。形成的硅氧 Linker 可由四丁基氟化铵或三氟乙酸两种条件裂解，分别得到不同结构的芳环衍生物【Boe 1996】：

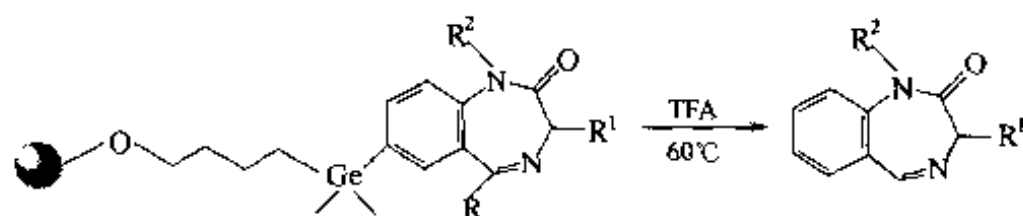


如果在芳环上连有给电子结构，二烷基硅氧 Linker 可以在更温和的中性含水溶剂中裂解【Boe 1996】：



## 3. 三烷基锗型 Linker

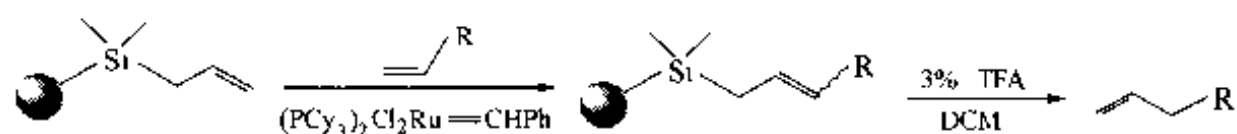
Ge-C 键比 Si-C 键对酸解更为敏感，即使芳环上含有拉电子结构时，用三氟乙酸也足以以此种 Linker 键裂解【Ede 1997】：



## 二、烯丙基型 Linker

基于此型 Linker 的固相合成往往是通过迁移反应 (metathesis reaction) 完成的，

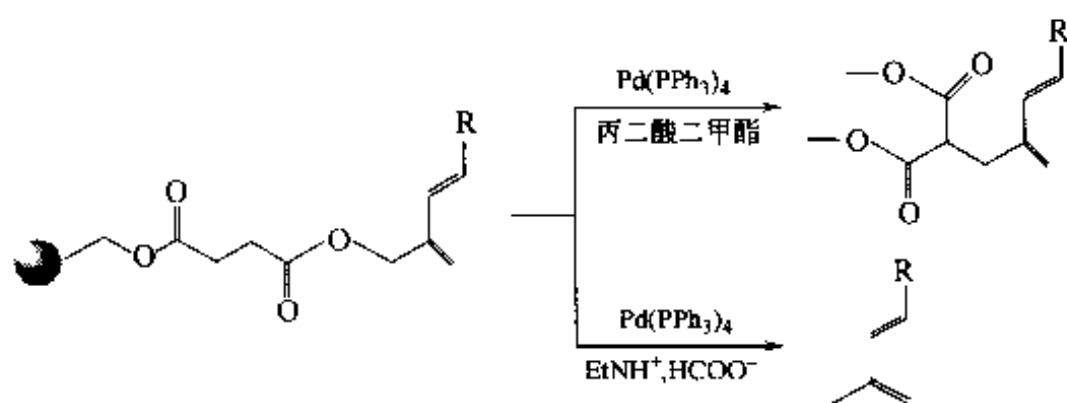
用非常温和的酸性条件即可发生 Linker 裂解，释放出相应产物【Sch 1997】：



烯丙基与砜相连形成的烯丙基砜 Linker 在碘化铜存在下与格氏试剂发生  $S_N2'$  烷基化反应，同时发生 Linker 裂解，得到有关产物【Hal 1997】：

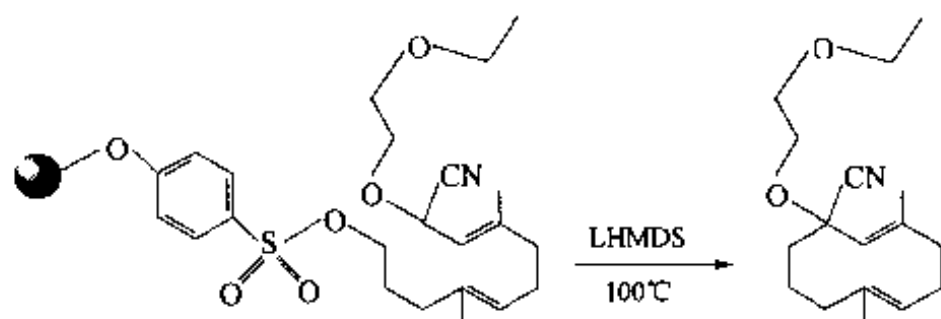


烯丙醇酯型 Linker 在钯试剂及亲核试剂作用下也可以发生无痕迹裂解。此外，甲酸的铵盐作为氢的给体，发生 Linker 的还原裂解【Sch 1998b】：



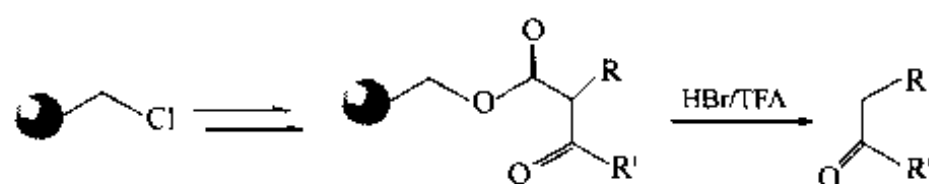
### 三、磺酸酯型 Linker

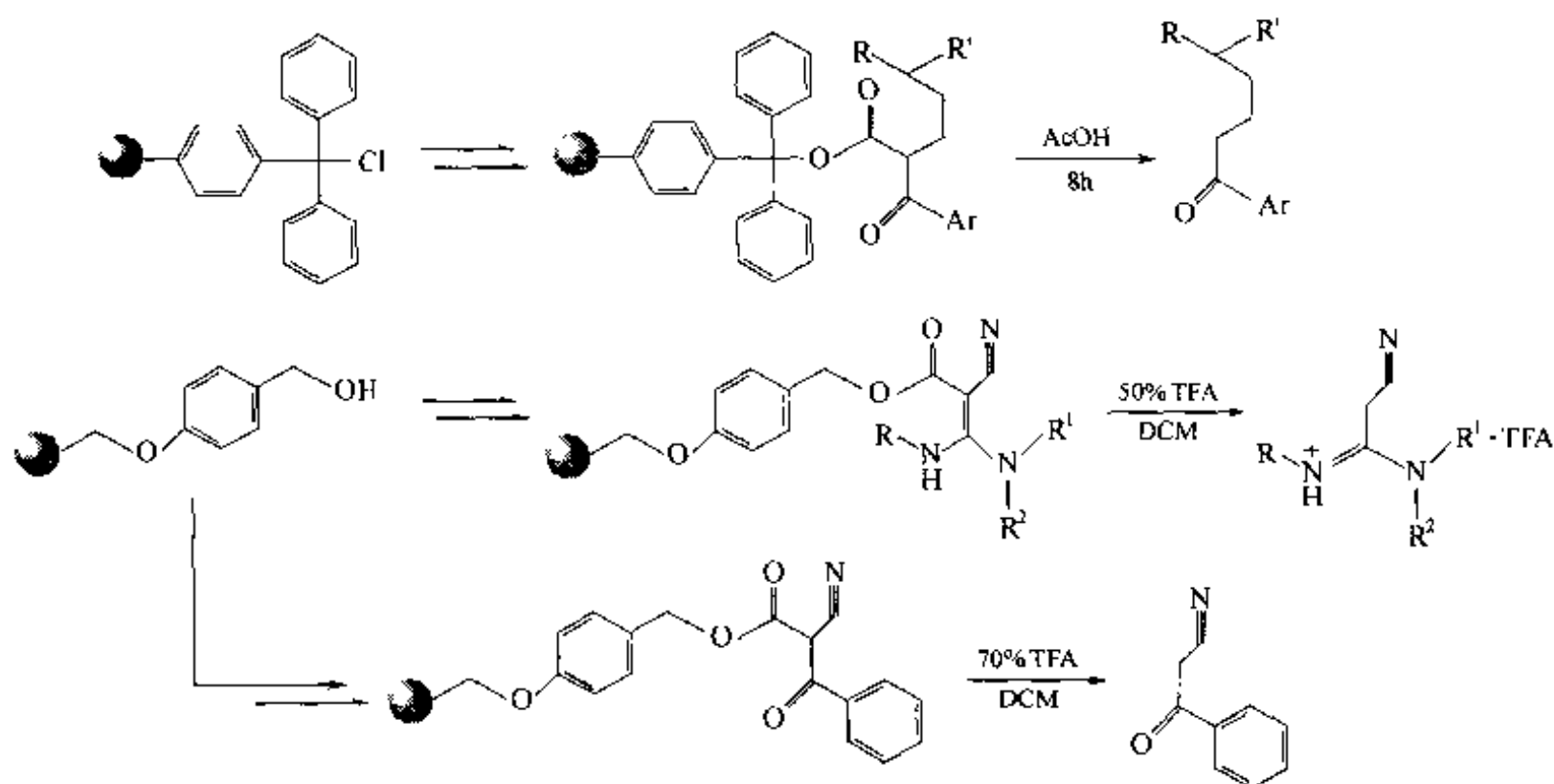
磺酸烷酯的  $\alpha$  碳原子上的氢原子在强碱试剂存在下可被脱除，该碳原子随即发生分子内取代，形成 C—C 键。这种无痕迹裂解得到的产物具环状骨架结构【Tak 1998】：



### 四、活泼亚甲基型 Linker

含活泼亚甲基的羧酸化合物在酸性条件下发生脱除羧基反应，其中经历了 C—C 键的断裂，就是活泼亚甲基 Linker 导致无痕迹裂解的基本原理。可以在 Merrifield、Trt 及 Wang 树脂等载体上组装出含活泼亚甲基的  $\beta$  羧酸衍生物，最后在各自不同的酸条件下进行无痕迹方式的裂解【Pat 1970, Gar 1998, Zax 1997, Sim 1998】：





### 五、三氮烯型 Linker

当芳环与三氮烯 (triazene) 中的亚胺氮原子相连时 N—Ar 键变得非常活泼, 可在 HCl、THF 存在下发生 Meerwein 型还原反应, 生成 H—C 键。基于这种化学特性, 三氮烯结构与芳环键连后可作为一种新型无痕迹 Linker 用于固相有机合成。多数情况下, 由氯甲基树脂衍生的苄胺树脂及哌嗪树脂是最常见的两类制备三氮烯 Linker 的中间体 (图 2.10、图 2.11) 【Bra 1998, 1998a】。

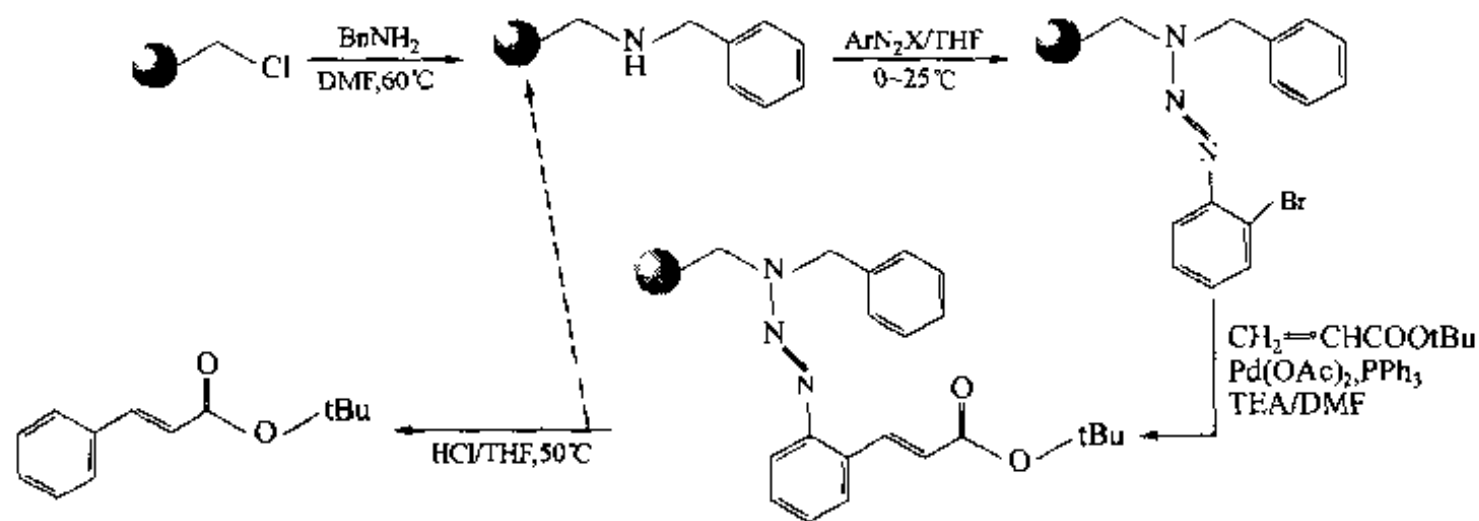


图 2.10 基于苄胺树脂的三氮烯无痕迹合成

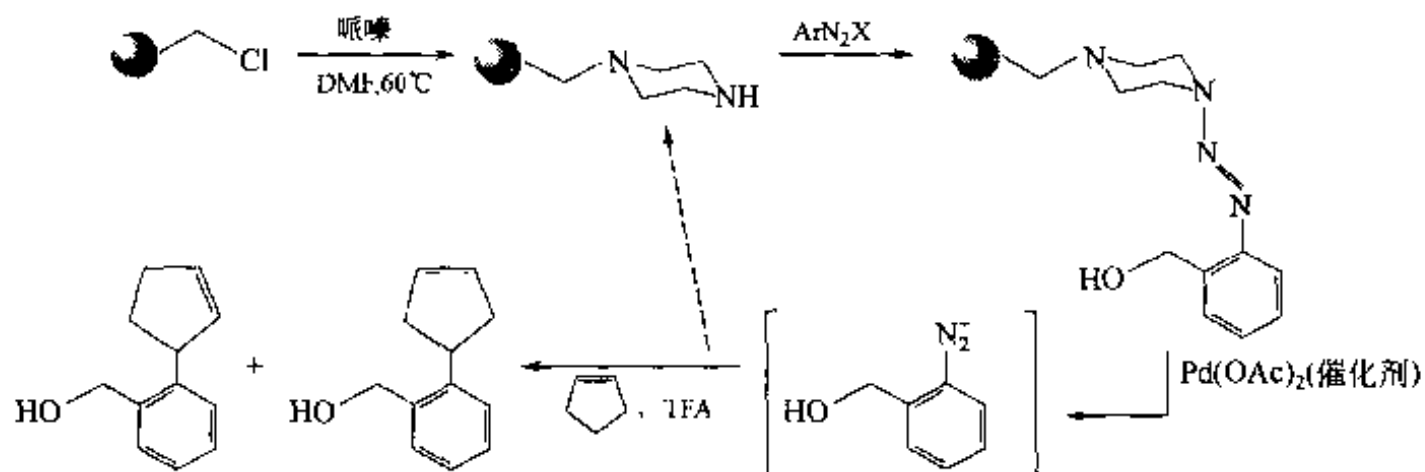


图 2.11 基于哌嗪树脂的三氮烯无痕迹合成

三氮烯-芳环结构在许多有机合成中可以经历诸如 Heck 反应、Richter 反应、Meerwein 还原等多种反应，因而可以进行多种结构类型的产物合成（图 2.12）【Lor 2000】。

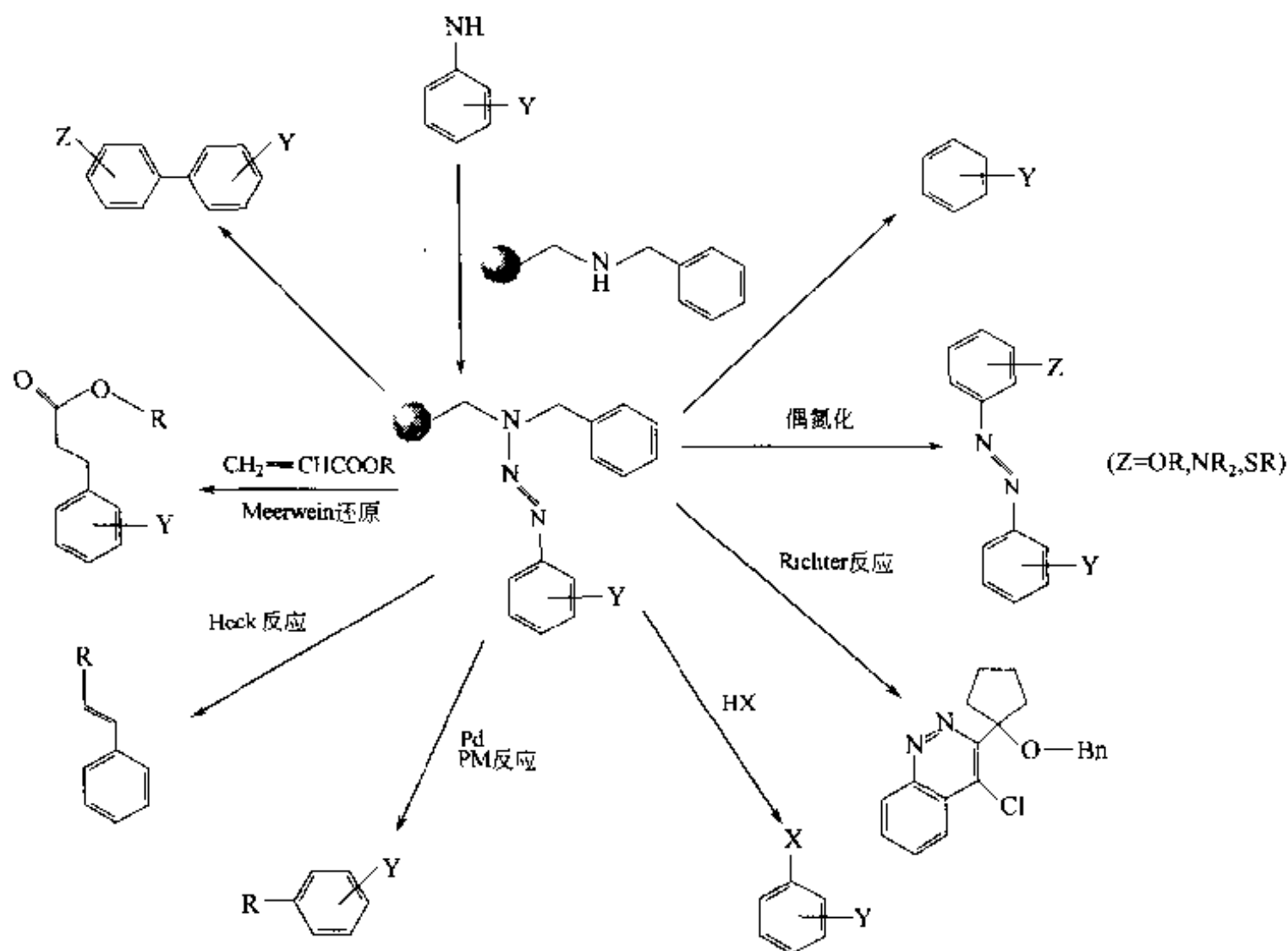
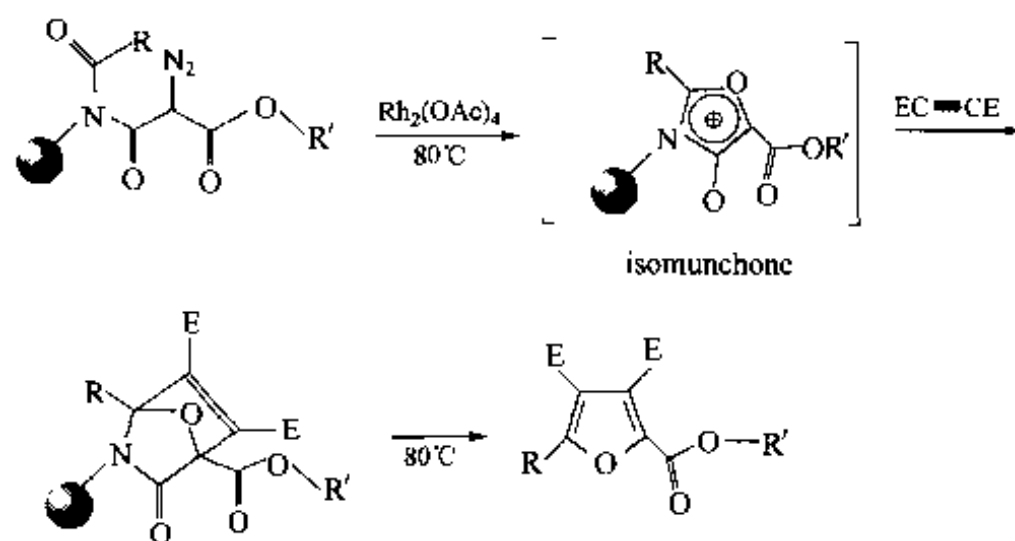


图 2.12 三氮烯型 Linker 相关的固相合成

## 六、其他类型无痕迹 Linker

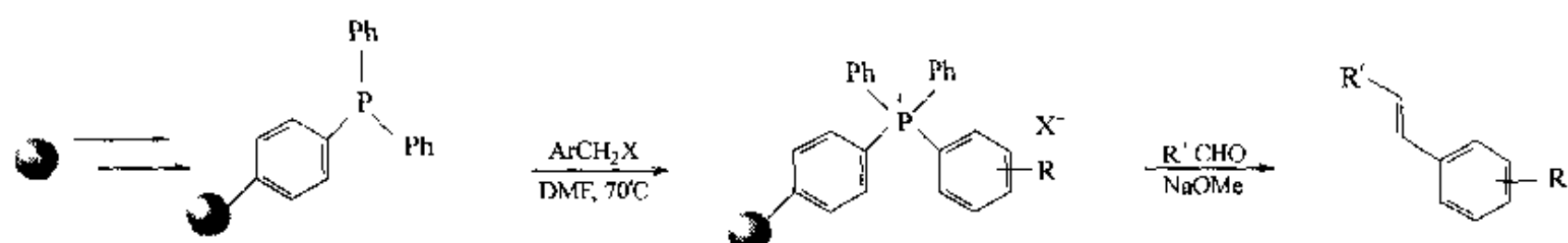
### 1. 逆环加成型

固相载体上的重氮羧型结构在有机铑盐及加热条件下形成 isomunchone 中间体，后者再与缺电子的炔化合物生成双环中间体，最后再经加热，发生逆向环加成反应型的裂解，释放出含咪唑环的产物【Whi 1997】：



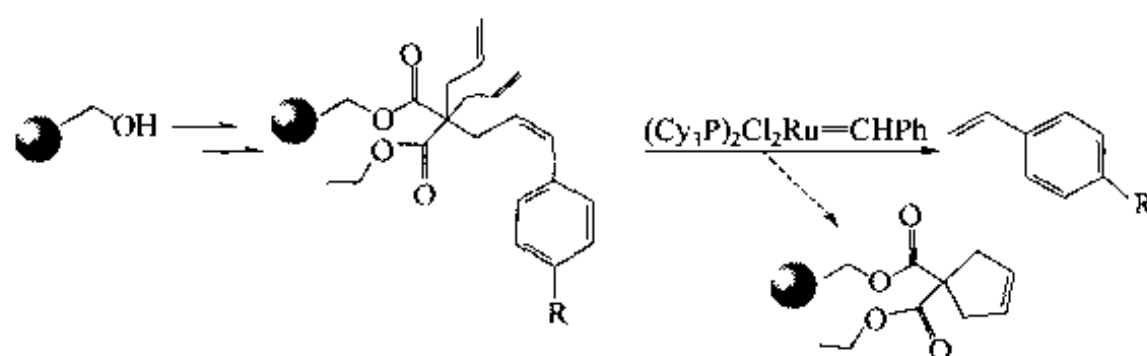
## 2. Wittig 反应型

此类型无痕迹裂解 Linker 的结构必然与 Wittig 反应的底物结构相一致。首先，以三苯磷结构的树脂为起始载体，与卤代苄基组分反应生成苄基磷盐，后者在强碱存在下与醛型构件发生 Wittig 反应的同时从载体上释放出烯类产物【Hug 1996】：

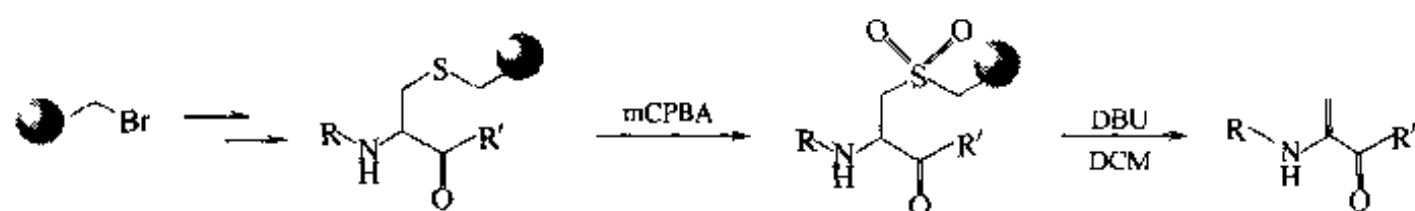


## 3. 关环置换型

首先应在固相载体上组装含取代基的 1,5-二烯型底物结构，后者在 Grubb 试剂作用下发生关环反应，形成的五元烯环依然连在载体上，含双键的产物同时裂解下来【Pet 1997】：

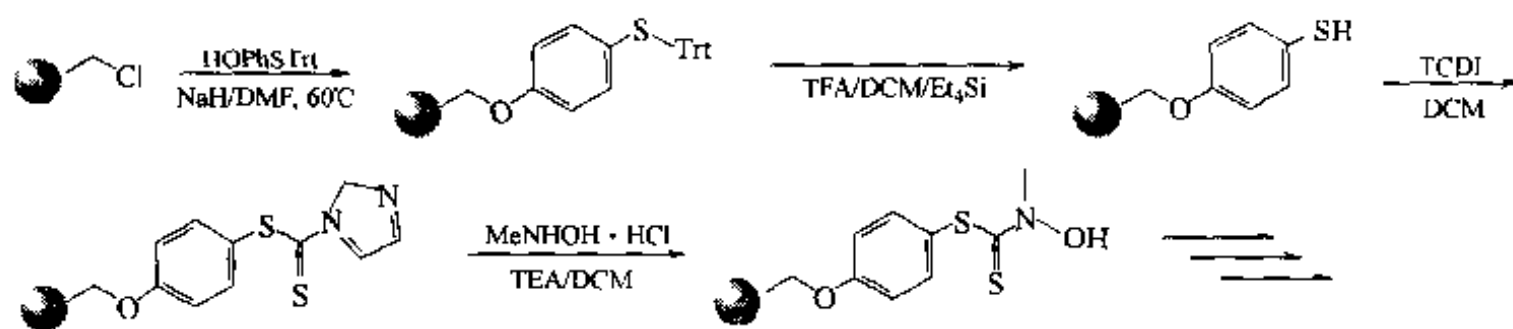
4.  $\beta$ -消除型

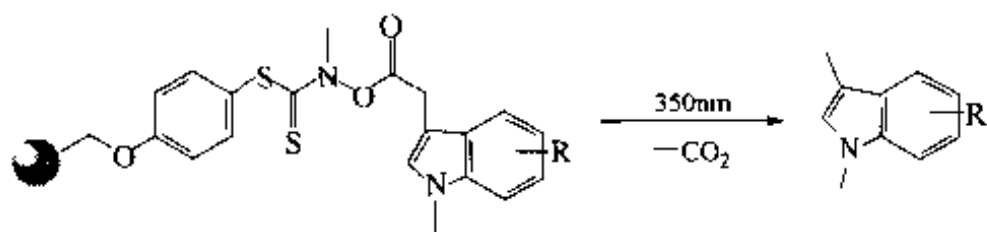
通过硫原子与载体键连的含半胱氨酸残基的底物结构经氧化形成砜，后者在碱作用下发生  $\beta$ -消除，释放出含脱氢丙氨酸残基的产物【Yar 1998】：



## 5. 光敏裂解型

硫代羟肟酸衍生的酯键在波长为 350nm 的光照条件下极易分解，放出  $\text{CO}_2$ ，同时得到没有 Linker 痕迹的产物。在下例合成中，Merrifield 树脂先被转换成硫酚型 Wang Linker 树脂，再经两步反应得到载体键连的硫代羟肟酸型 Linker，随后进行各种目标结构的固相组装，最后经 350nm 光照发生无痕迹裂解，得到目标产物【Hor 2000】：





### 第五节 保险型 Linker

前面各节介绍的所有 Linker 一旦面对相应的裂解条件, 便随即发生裂解, 放出产物。相比之下, 保险 (safety catch) 型 Linker 在遇到裂解条件时不发生裂解反应, 只有首先经过 Linker 结构的活化, 使其结构变得对裂解试剂敏感之后, 才能进行裂解反应。所以保险型 Linker 的裂解必须经过活化及真正的裂解两步反应才能完成裂解 (图 2.13)。

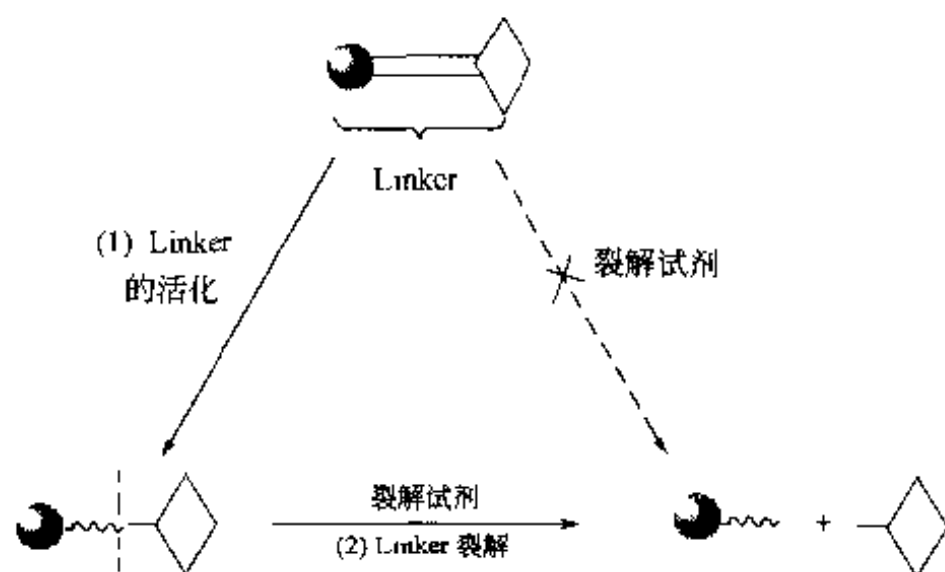
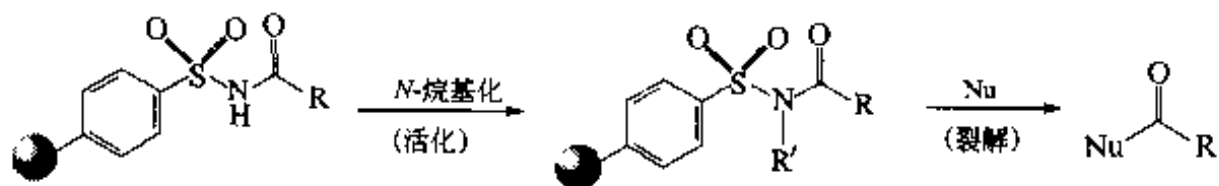
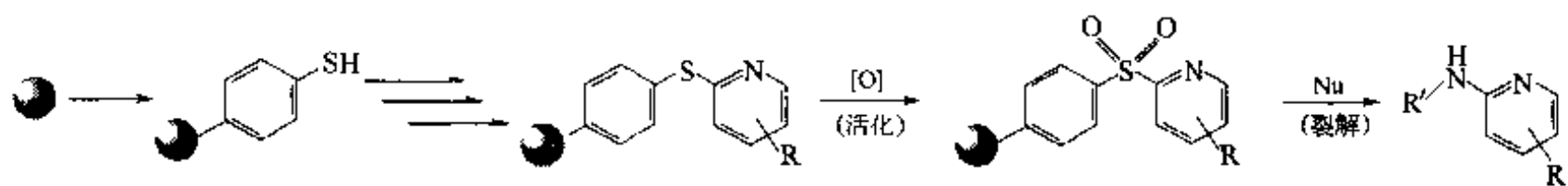


图 2.13 保险型 Linker 的裂解

应用最早、最广泛的此类 Linker 是称作 Kenner's safety catch 的磺酰胺型功能树脂【Ken 1971】。此种 Linker 对酸性及碱性条件均很稳定, 但经过磺酰胺上氮原子的烷基化以后, 这个氮原子与相连的目标产物上羰基碳原子之间的 N—C 键对亲核试剂变得非常敏感 (即被活化), 很容易发生裂解反应:

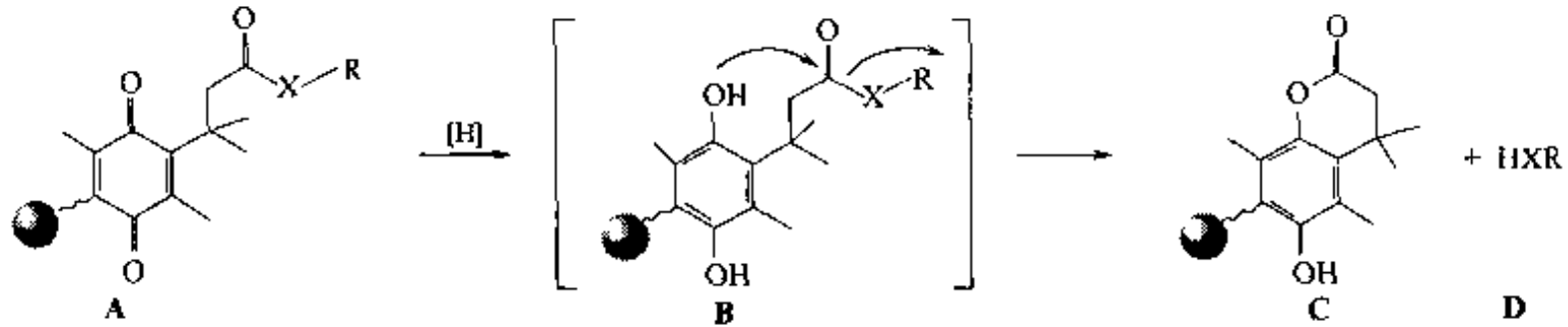


再有一类保险型 Linker 是以吡啶砜为结构基础的固相载体。依次将载体磺酰化、硫醚化、砜化是此类固相合成的几步必须反应, 最后可用多种亲核试剂予以裂解【Gay 1997】:

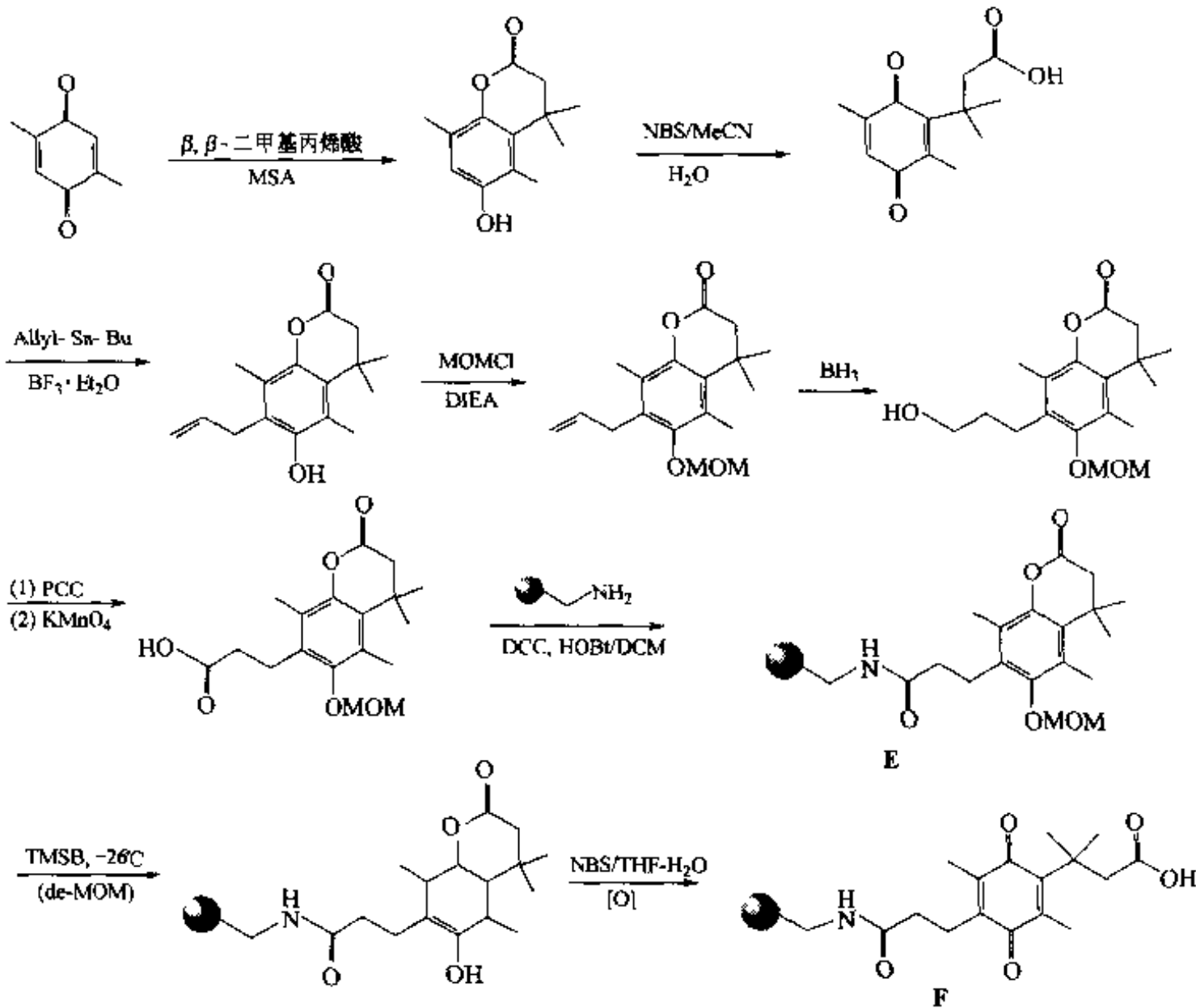


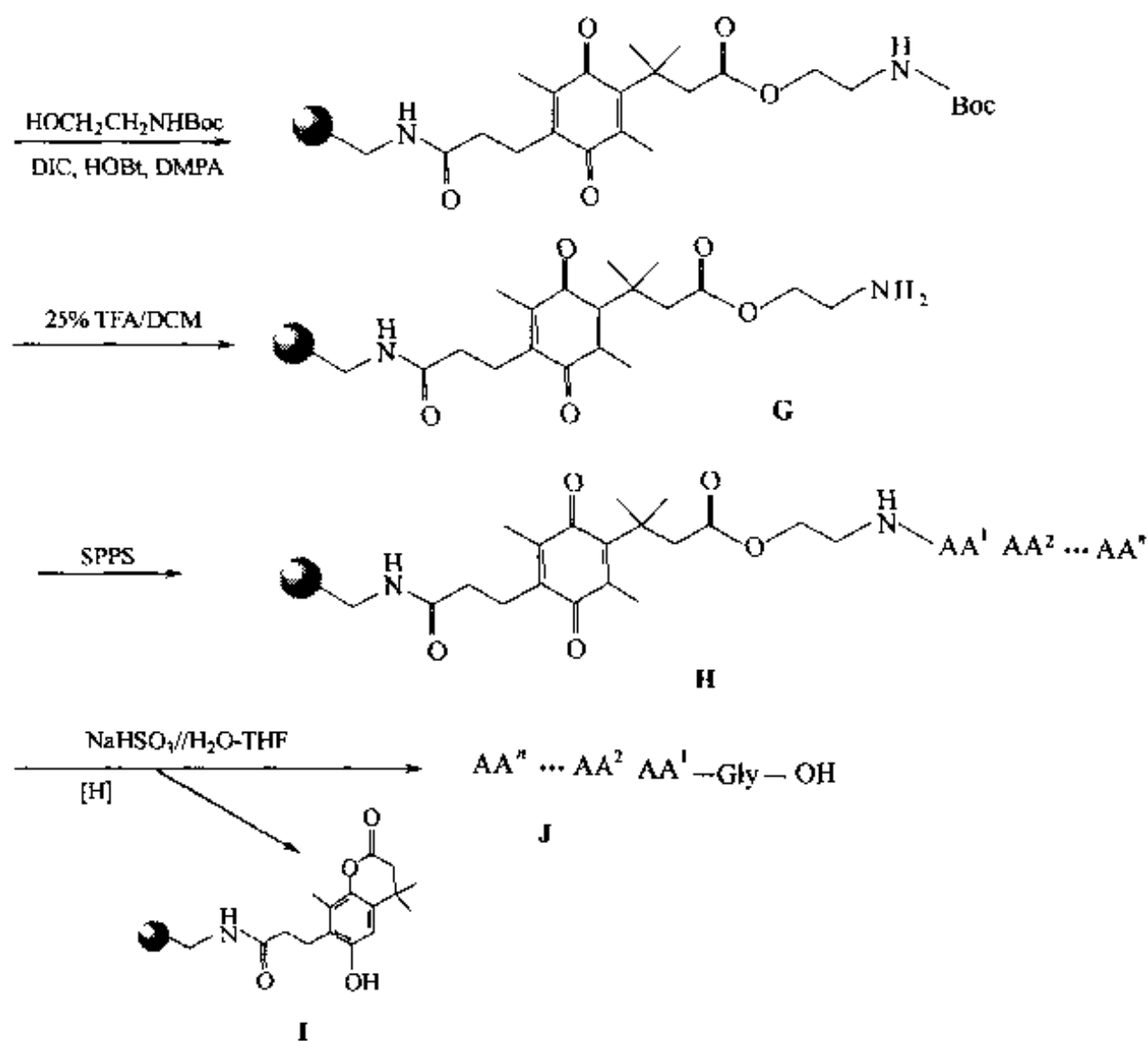


氧化还原敏感型 Linker 是一种结构与性能较独特的保险 Linker 【Zhe 1999】。其基本原理为苯醌邻位具有  $\beta, \beta$ -二甲基丙酰衍生物结构 A，在温和的还原条件下转变为苯酚结构 B，由于酚羟基邻位丙酰  $\beta$  碳上双甲基的空间效应，使该羰基很容易与酚羟基合成六元环内酯 C，同时原酰化结构 D 脱离羰基。这就是所谓的“三甲基锁” (trimethyl lock) 原理导致了保险 Linker 裂解的反应机理：



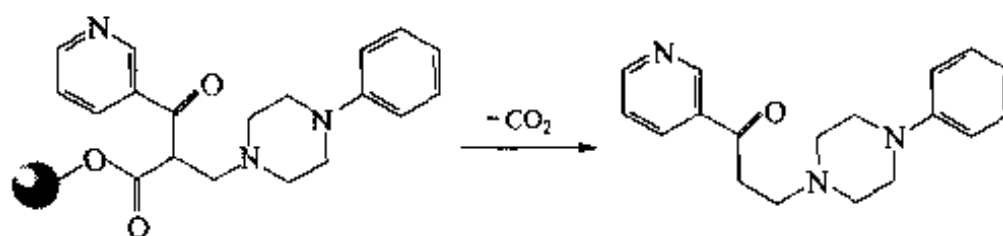
制备此种 Linker 是从廉价商品 2,5-二甲基醌开始的。经过几步反应，先后引入邻丙酰内酯及 3-羧乙基侧链。后者是与氨基树脂相键连的空间链 (spacer)，缩后得 E。然后脱除酚羟基上的 MOM 保护基，以便下一步被氧化为醌式结构 F，同时内酯开环。释放出  $-\text{COOH}$  与  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$  缩合，脱除 Boc 后使氨基游离得 G。随后在此  $-\text{NH}_2$  基上进行固相肽合成组装成 (H)。后者在亚硫酸氢钠还原下 Linker 结构由醌式又被还原到酚式 (I)，进而合环为六元环内酯，并放出 C 端为酰氨醇的肽产物 J：



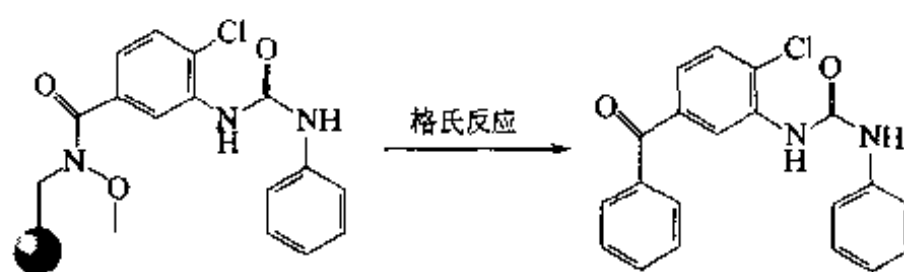


### 第六节 其他衍生型裂解

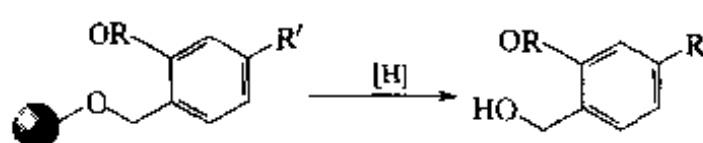
此处指的衍生型裂解即除了前面介绍的形式外，还有许多种类的 Linker 可以经历诸如脱羧、氢化、氧化、碘代、还原等反应，得到相应的产物。如：



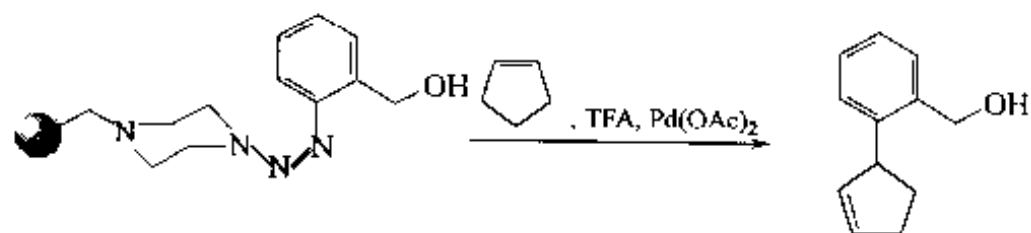
【Rey 1994】



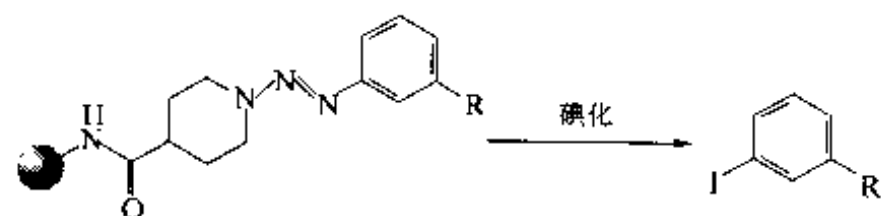
【Rey 1994】



【Pav 1995】



【Bra 1999】



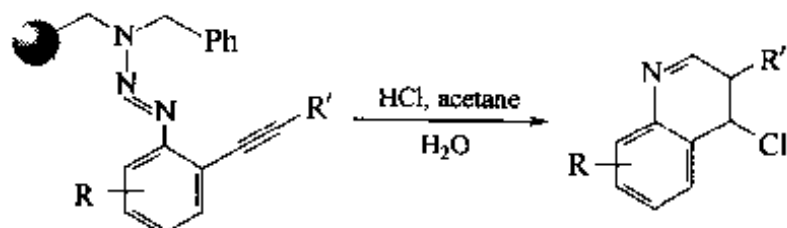
【You 1994】



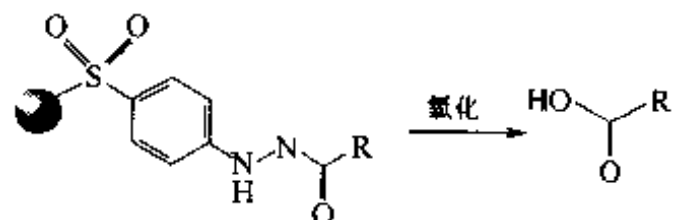
【Bee 1992, 1995】



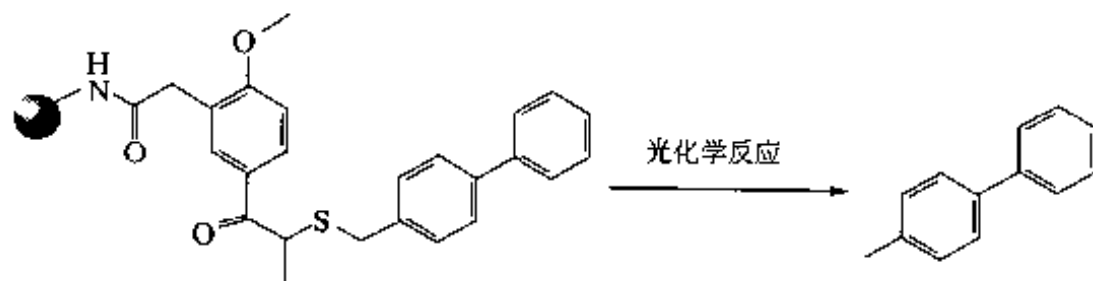
【Moc 1992】



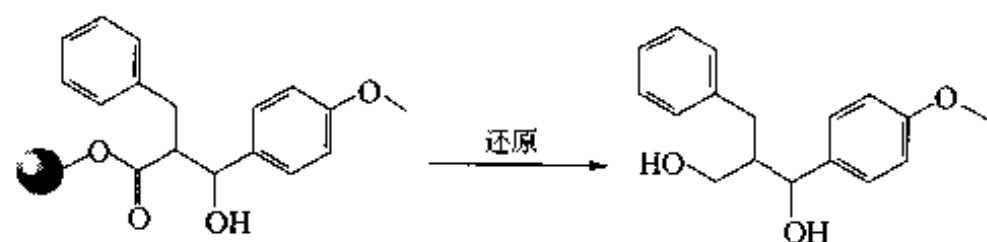
【Bra 1999】



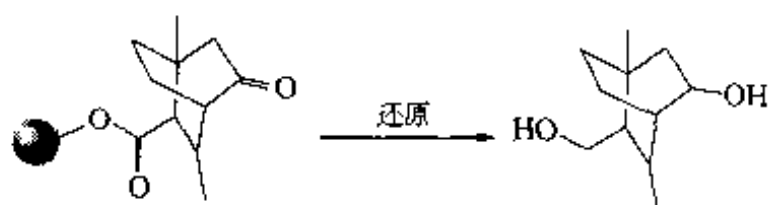
【Sem 1995】



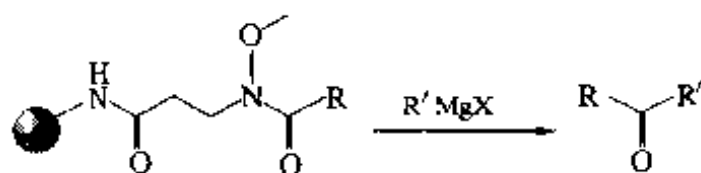
【Pav 1995】



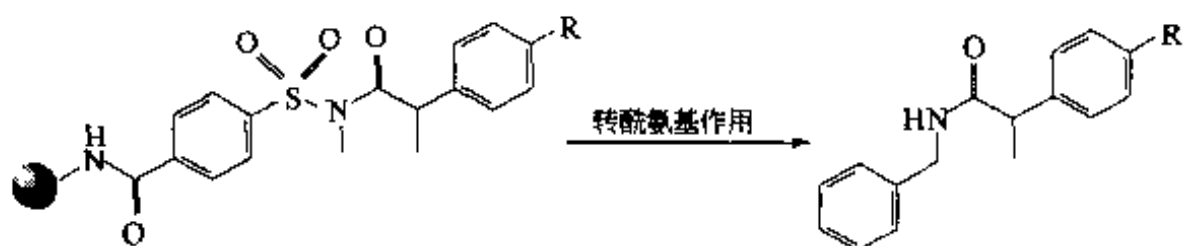
【Kur 1994】



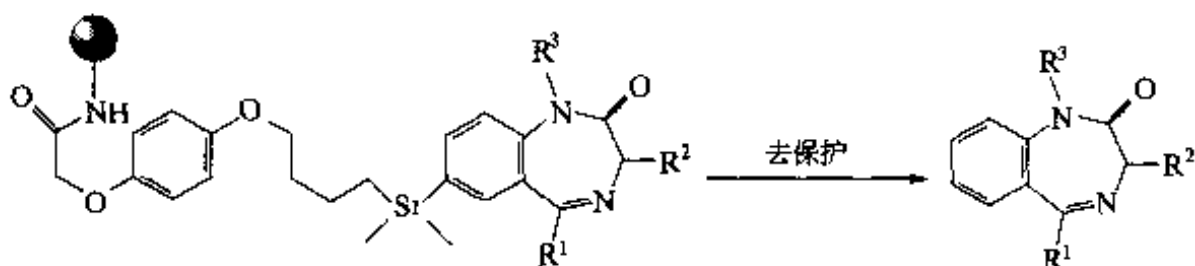
【Ley 1995】



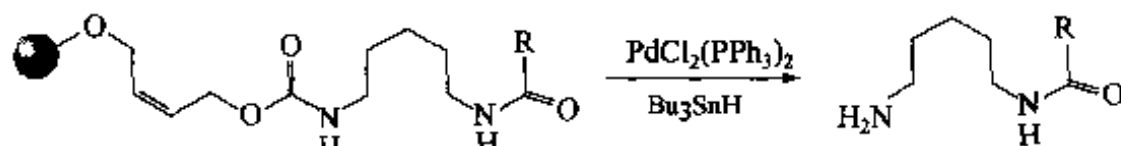
【Feh 1995】



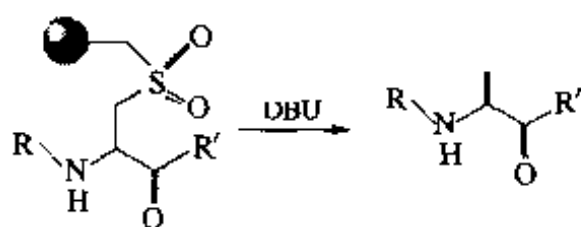
【Bac 1994】



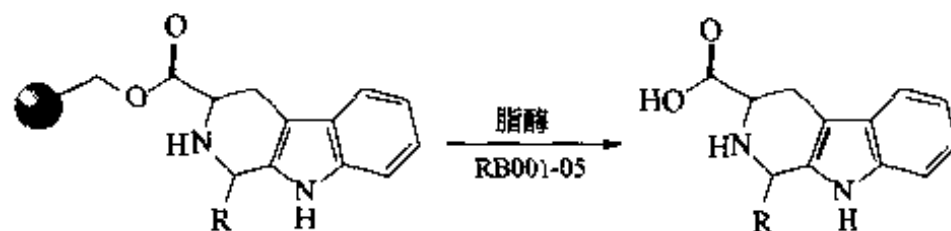
【Plu 1995】



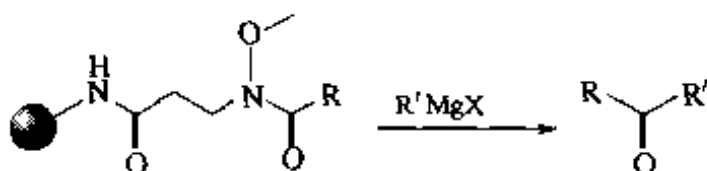
【Kali 1996】



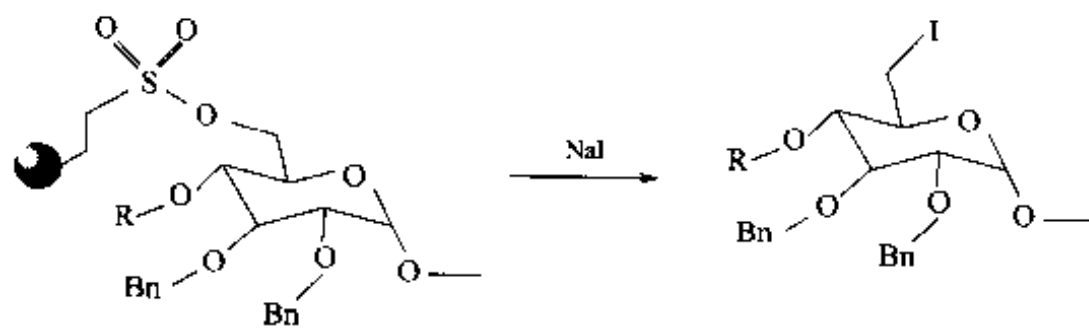
【Yam 1998】



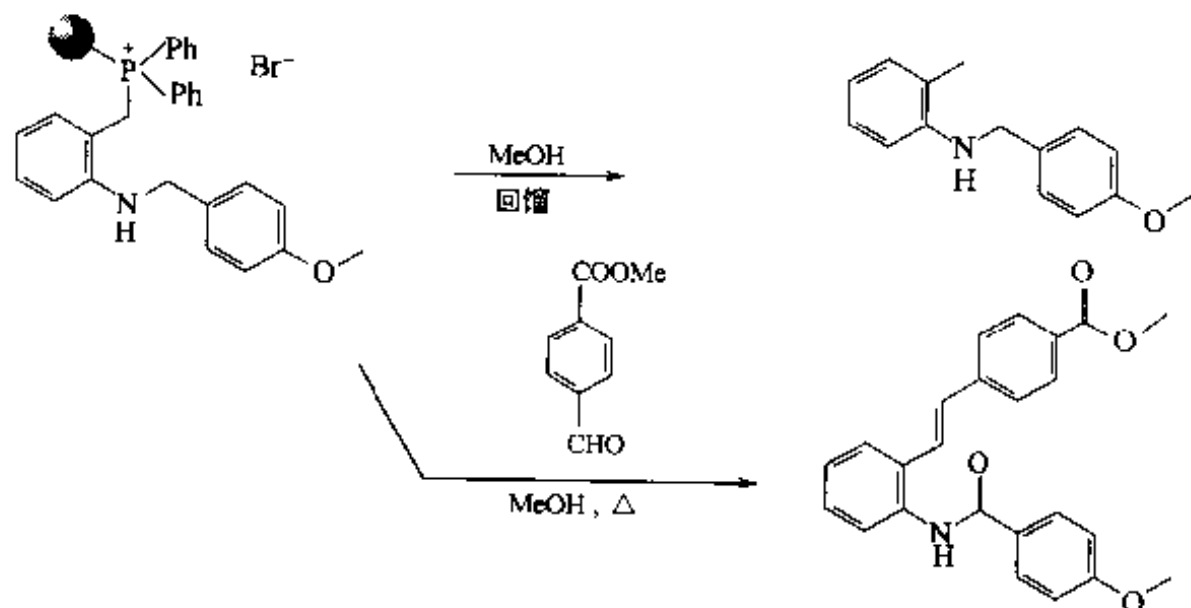
【Sau 1998】



【Din 1996】

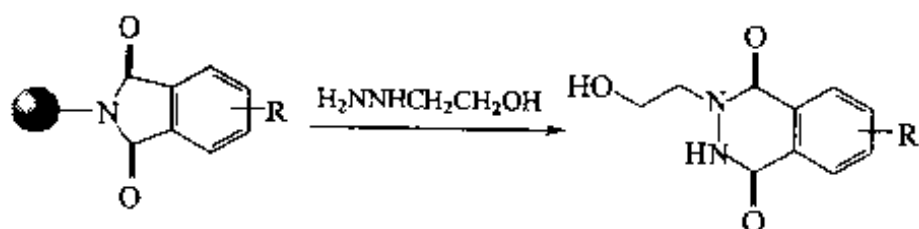


【Hun 1996】

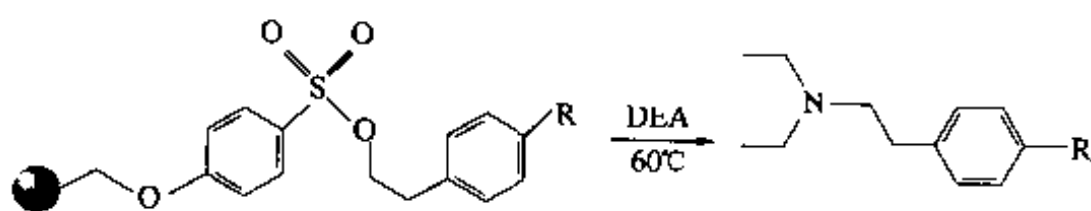


【Hug 1996】

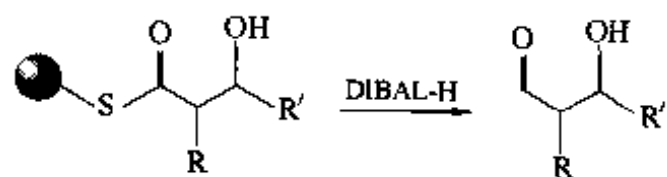
【Hug 1996】



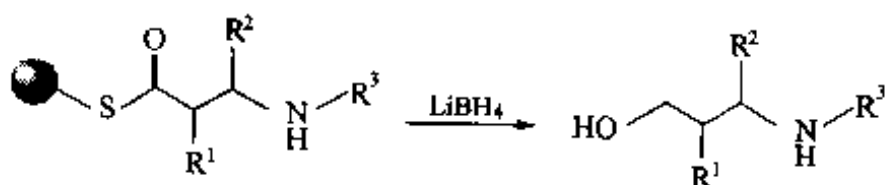
【Nie 1996】



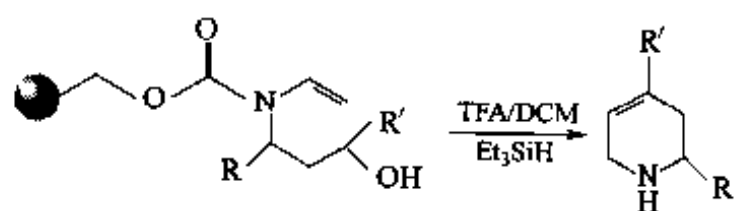
【Bax 1998】



【Kob 1996a】



【Kot 1996b】



【Che 1998】

## 第七节 功能树脂的实用性比较

各种不同 Linker 的树脂均有其特殊的合成功能，往往不能互相代替。但是一些特殊功能的树脂的应用范围很有限，只是在少数目标结构的合成中被采用。大量文献统计【Gui 2000】表明，各类功能型树脂的实际应用率如下列次序递减：

温和酸解型 > 亲核裂解型 > 强酸解型 > 其他酸解型  
> 硅烷型 > 金属离子裂解型 > 光解型

其中仅温和酸解型及亲核裂解型两类就占全部实际应用的 2/3。在温和酸解型树脂中，又以 Wang 树脂及 Rink 树脂更为实用，它们就占去全部应用率的 3/4（图 2.14）。

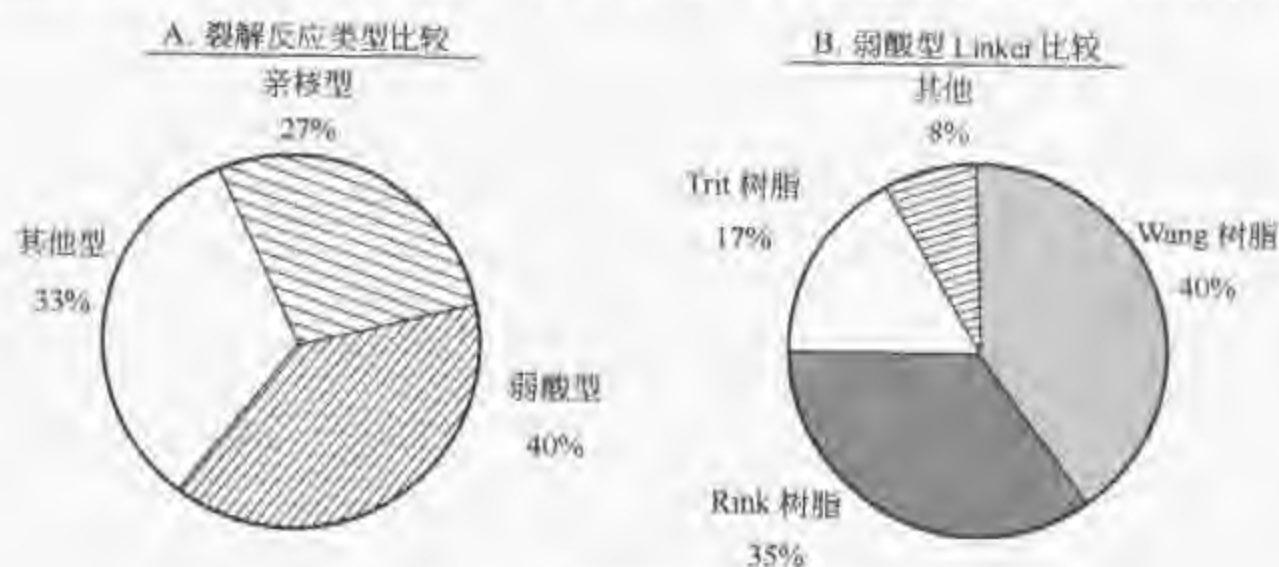


图 2.14 各种功能树脂的使用率

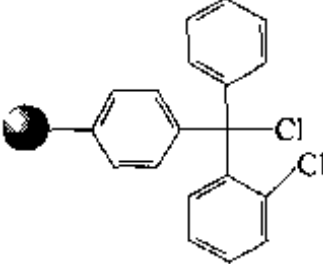

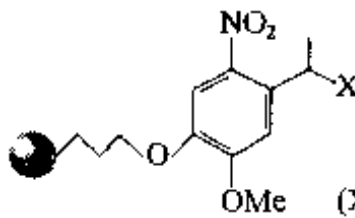
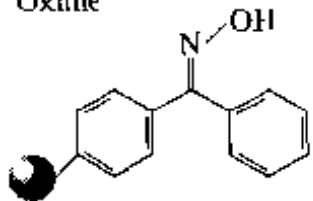
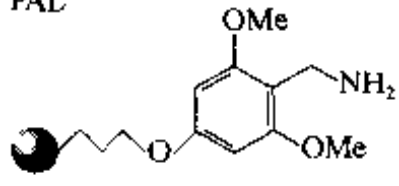
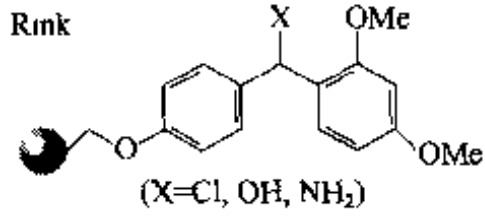
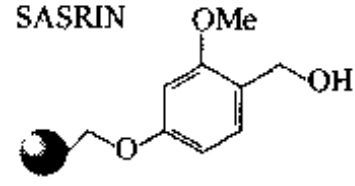
## 第八节 Linker 裂解条件的选择

本章第三至第六节介绍了一些 Linker 结构与裂解反应的关系，但对同一种结构的 Linker，除了代表性裂解条件外的其他裂解条件及相应的具体产物类型没有系统介绍。本节将对此方面的情况列出（表 2.9），以供读者全面了解一些多功能 Linker 树脂的应用。此外，前几节对一些不常见的特殊情况下使用的 Linker 树脂提及很少，本节也将其结构、裂解条件及文献来源一一列出（表 2.10）。

表 2.9 同一树脂不同裂解条件与产物的关系

树脂类型	裂解条件	产物	文献
AMEBA 	30% TFA/DCM 5% TFA/DCM 5% TFA/DCM	RCONHR' RNHCOOR' 脲、吡啶衍生物	Sar 1997 Fiv 1997 Fiv 1997
BAL 	90% TFA/H <sub>2</sub> O-DMS 95% TFA/TIS-H <sub>2</sub> O	苯胺衍生物 环肽	Gra 1997 Jen 1998

续表

树脂类型	裂解条件	产物	文献
CIT 	1%~50% TFA/DCM/50% TIS 20% TFA/DCM 10% HOAc/TEE/DCM 20% TFA/DCM	ROH RNH <sub>2</sub> RNHCOOR' 酚类	Nov 1977 Nov 1977 Ele 1999 Zhu 1998
Merrifield  (X=Cl, Br, OH, NHR, NH <sub>2</sub> )	ACE-Cl/DCP/MeOH, 50°C TFA, 60°C 0.2mol/L LiOH/H <sub>2</sub> O-MeOH THF 0.1mol/L HOAc/DCM MeONa/MeOH-THF TEA/THF, 60°C 6mol/L HCl/100°C H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> /MeOH H <sub>2</sub> NOH/MeOH	RNHR' BDZ 酮 RCOOH 环肽 RCOOR' 乙内酰胺类 乙内酰胺类 酰肼, 肼 羧酸	Con 1997 Dew 1993 Cha 1998a Gis 1972 Fre 1994 Par 1998 Dew 1993 Bey 1968 Bey 1968
Nitroveratryl  (X=OH, NH <sub>2</sub> )	hν 365nm/DMSO hν 354nm/DMSO	RCONH <sub>2</sub> RCOOH	Hol 1995 Whi 1997a
Oxime 	RNH <sub>2</sub> /CHCl <sub>3</sub> R <sup>1</sup> NHR <sup>2</sup> /CHCl <sub>3</sub> /HOAc DIEA/HOAc/DCM	R'CONHR R <sup>3</sup> CONR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> 环肽	Voy 1994 Voy 1994 Ham. 1996
PAL 	90% TFA/DCM 50% TFA/DCM	RCONH <sub>2</sub> RCONHOH	Alb 1990a Ngu 1997
Rmk  (X=Cl, OH, NH <sub>2</sub> )	5% TFA/DCM 10% HOAc/DCM 90% TIS/H <sub>2</sub> O 95% TFA/DCM 5% TFA/DCM-H <sub>2</sub> O 20% TFA/DCM	ROH, RNH <sub>2</sub> RCOOH RCONHOH RCONH <sub>2</sub> RCONHR' RSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Gar 1997 Rin 1987 Mel 1997 Rin 1987 Bro 1997a Bro 1997
SASRIN 	RNH <sub>2</sub> /THF-H <sub>2</sub> O 1% TFA/DCM	R'CONHR RCOOH	Mer 1988 Mer 1988

续表

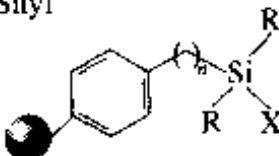
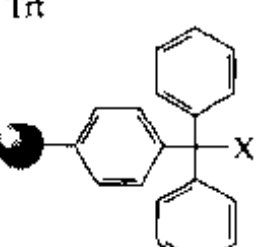
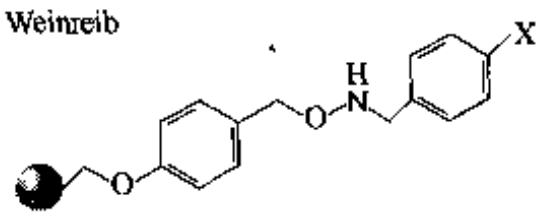
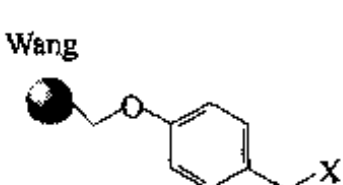
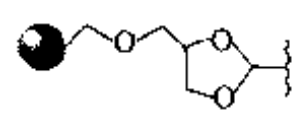
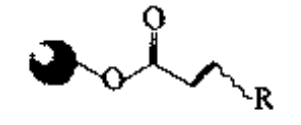
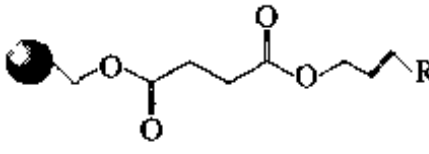
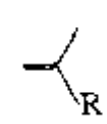
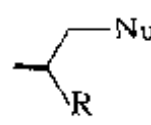
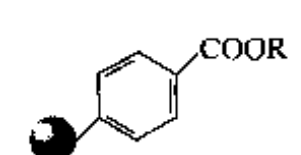
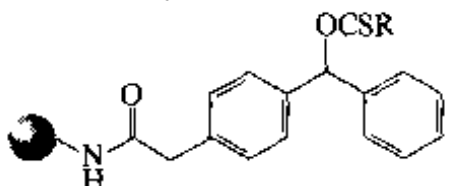
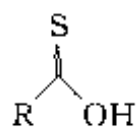
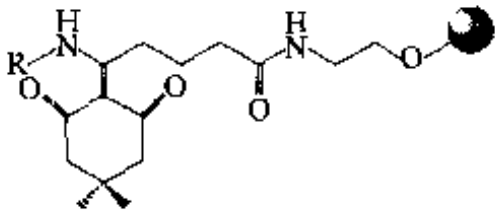
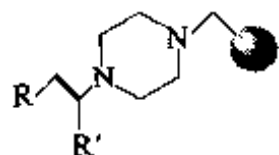
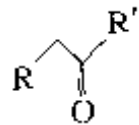
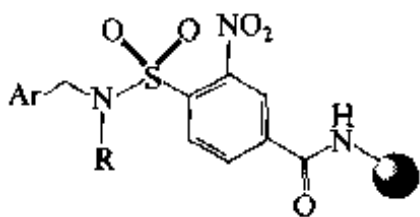
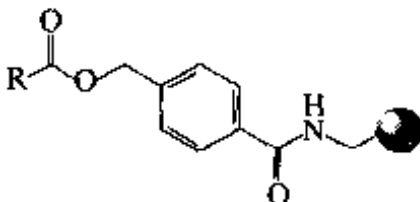
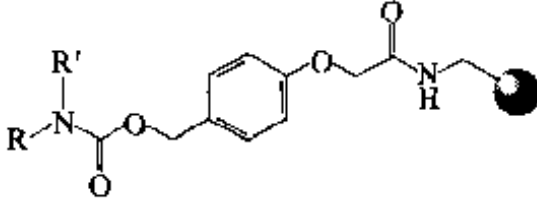
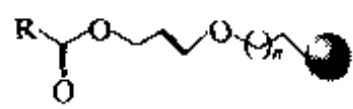
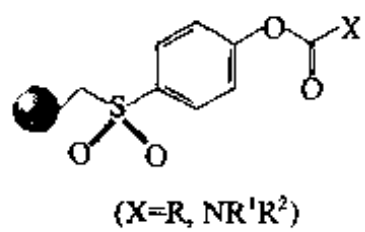
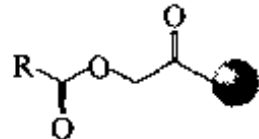
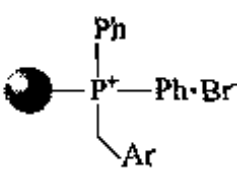
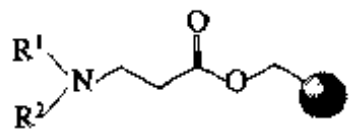
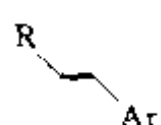
树脂类型	裂解条件	产物	文献
Silyl  $(n=0, 4, R=Et, Pr, X=Cl, OH, Ar)$	TBAF/HOAc/THF 50% TFA/DCM HF	ROH ArH BDZ	Ran 1995 Hu 1998 Plu 1995
Trt  $(X=Cl, OH, NH_2)$	HOAc/THF 5% TFA/DCM	ROH RNH <sub>2</sub>	Che 1994 Hal 1999
Weinreb  $(X=H, Br, Cl)$	LiAlH <sub>4</sub> /THF EtMgBr/THF	RCHO RCOR'	Sal 1999 Sal 1999
Wang  $(X=Cl, Br, I, OH, OMs, OTs, NH_2, ONH_2)$	3%~50% TFA/DCM DDQ/DCM/H <sub>2</sub> O 95% TFA/H <sub>2</sub> O 50% TFA/DCM LiAlH <sub>4</sub> /THF, 60°C NaOtBu/THF, 60°C 50% TFA/DCM 90% TFA/H <sub>2</sub> O 50% TFA/DCM/TIS	ROH ROH RCONHR' RNH <sub>2</sub> R <sup>1</sup> NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup> BDZ RCOOH 环肽 RCONHOH	Han 1998 Dee 1997 Raj 1997 Hau 1995 Ho 1997 May 1996 Wan 1973a Trz 1992 Ric 1997

表 2.10 特殊 Linker 树脂的裂解条件及产物类型

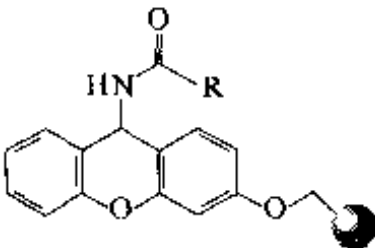
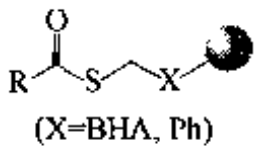
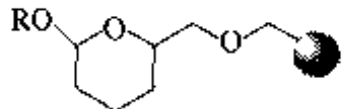
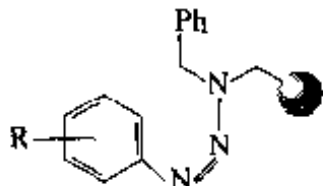
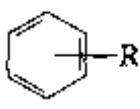
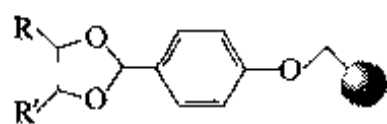
Linker 结构	裂解条件	产物	文献
Acetal 树脂 	3mol/L HCl/二噁烷	RCHO	Cha 1998
Alkene 树脂 	O <sub>3</sub> /DCM	RCHO	Pot 1997
Allyl 树脂 	Pd(O)/THF  NuH, Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /THF	  	Sch 1998a  Sch 1998a
Benzoic 树脂 	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeOH-THF	ROH	Lez 1977



续表

Linker 结构	裂解条件	产物	文献
Benhydryl 树脂 	HF/PhoMe		Ela 1981
Dde 树脂 	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O-THF	RNH <sub>2</sub> , RCONH <sub>2</sub>	Chh 1998
Enamine 树脂 	3% TFA/DCM		Hir 1997
Fwkayama 树脂 	PhSH/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeCN	RNHR', R'CONHR	Kay 1997
HMBA 树脂 	NH <sub>3</sub> / <i>i</i> -PrOH MeOH/TEA, 50°C	RCONH <sub>2</sub> RCOOME	Sto 1992 Hut 1996
HMFA 树脂 	50% TFA/DCM-H <sub>2</sub> O	脘类	Rou 1997
Hycron 树脂 	95% TFA/H <sub>2</sub> O	RNHR'	Mar 1996
Marshall 	Pd(O)/吗啉/DMF	RCOOH	Sei 1995
Pac 树脂 	R <sup>1</sup> NH <sub>2</sub> /DCM R <sup>3</sup> NH <sub>2</sub> /TEA-THF, 60°C	RCONHR <sup>1</sup> 脘	Fan 1998 Dre 1998
TPBr 树脂 	1mmol/L NaOH/二噁烷-H <sub>2</sub> O	RCOOH	Miz 1970
REM 树脂 	RCHO, NaOMe/MeOH		Hug 1996
	R <sup>3</sup> X, DIEA/DMF	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Bro 1997

续表

Linker 结构	裂解条件	产物	文献
Sieber 树脂 	2% TFA/DCE	RCONH <sub>2</sub>	Sci 1987
Thioester 树脂 	LiBH <sub>4</sub> /Et <sub>2</sub> O R'MgX/THF	ROH RCOR'	Kob 1996a Vla 1997
THP 树脂 	95% TFA/H <sub>2</sub> O	ROH	Kob 1996
Triazene 树脂 	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /DCA		Bra 1998
Wang-CHO 树脂 	10% TFA/DCM	$\alpha$ -二醇	Han 1999

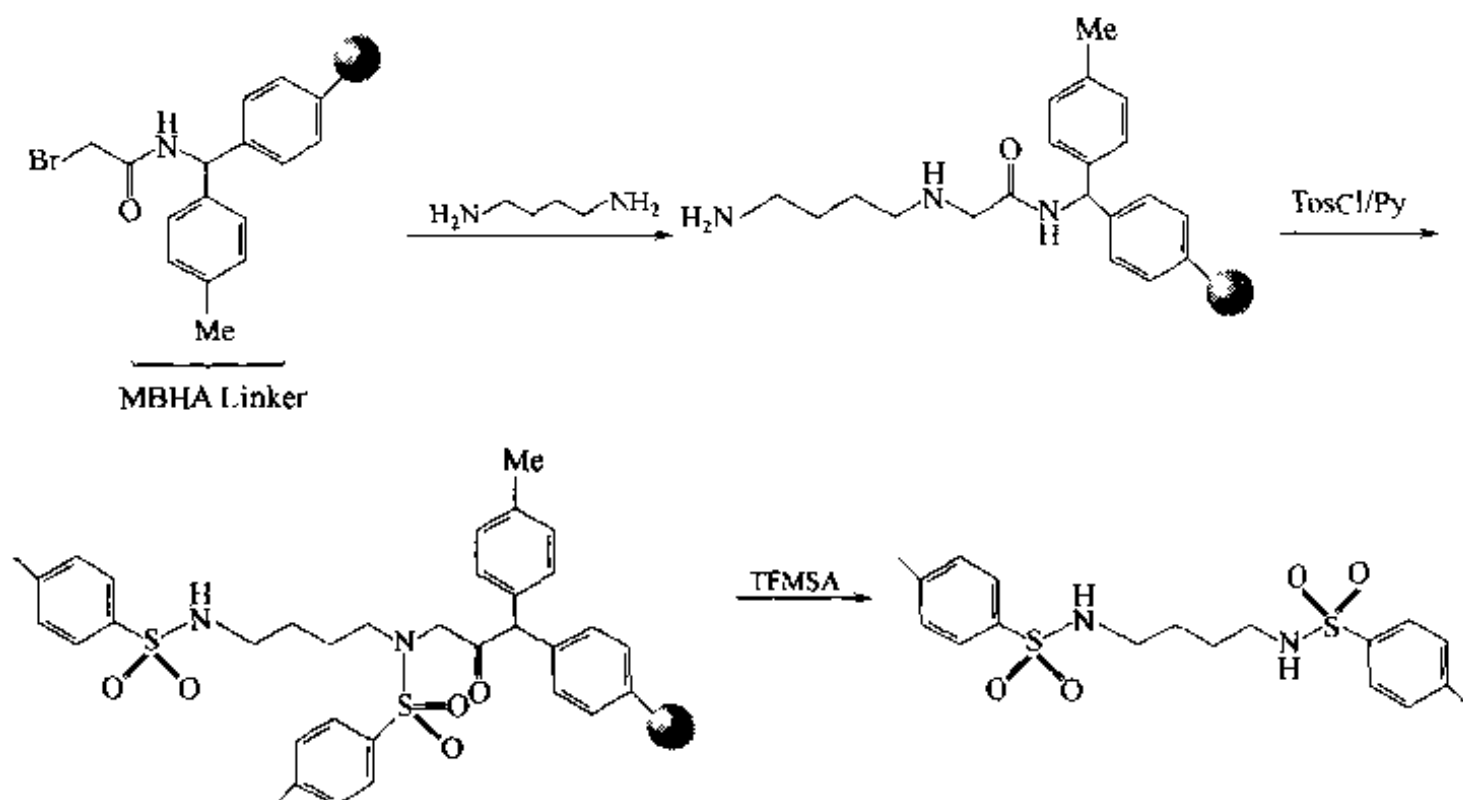
### 第九节 选用 Linker 的原则

在实施固相有机合成之前，首先需要确定的就是选择什么样的固相载体。在前几节的内容中只是简要地描述了一些常见的 Linker，其实还有许多已应用的或还在不断问世的新型 Linker 没有提及。面对如此众多的功能化载体，如何选其一用于某项具体的合成是决定该项合成是否成功的第一步。其中 Linker 的化学敏感性与构件的侧保护方式必须存在梯度差或正交性的匹配原则。例如固相肽合成中比较成熟、经典的匹配方式有如下两大类：①梯度型 Boc-AA(Bzl)-OH/强酸解型树脂 (Merrifield, PAM, MBHA)；②正交型 Fmoc-AA(tBu)-OH/弱酸解型树脂 (Wang, Rink, Trt)。

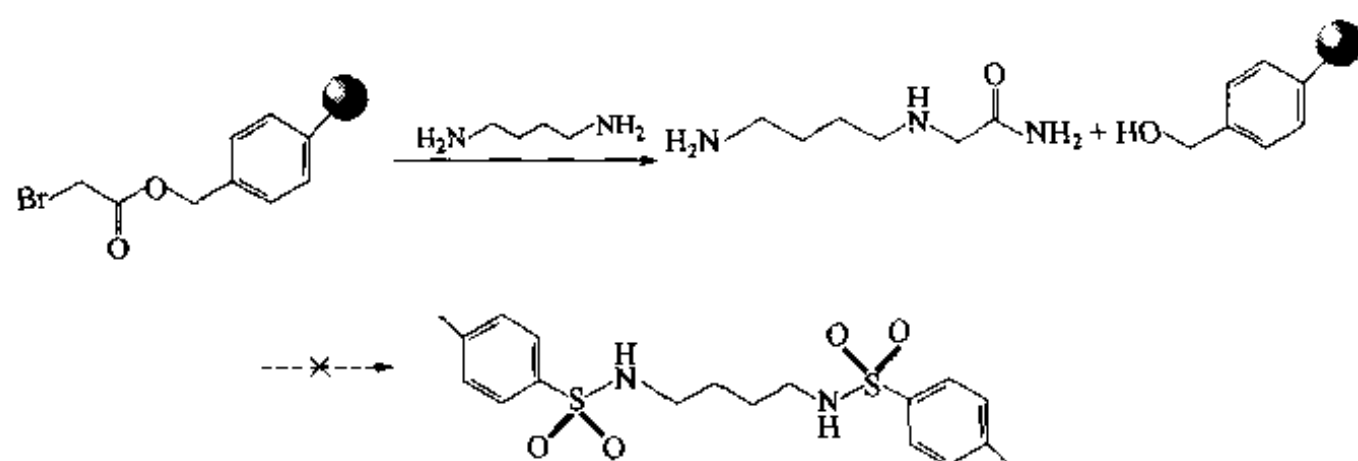
随着反应多样性及产物多样性涉入固相合成，除了上述两类经典的匹配方式外，许多打破经典的混用方式正在广泛使用。当然，在这些方式中所用的 Linker 与随后的合成反应之间依然存在相互配合的关系。如下几方面的策略考虑是合成设计者应该注意的。

#### 一、与反应条件相适应

例如，在如下的亲核取代反应中，因为构件是大大过量的胺化合物，Linker 结构必须是氨基型。如果是酯键型 Linker，会使其胺解，导致载体被切除，合成失败：

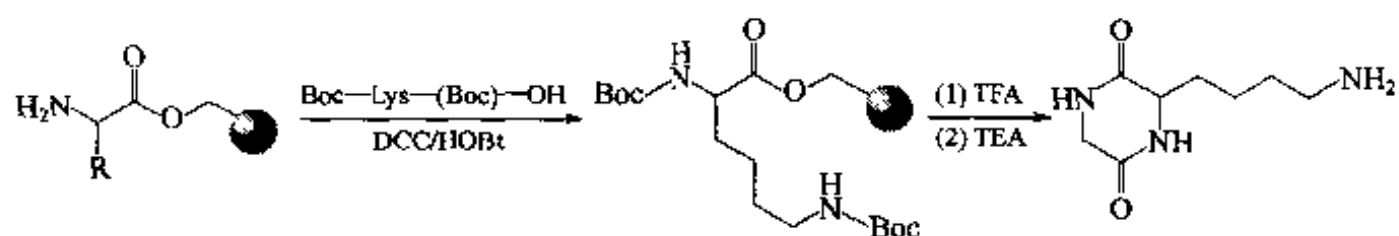


相比之下，若以苯酯型 Linker 为载体，则得不到预计的产物：

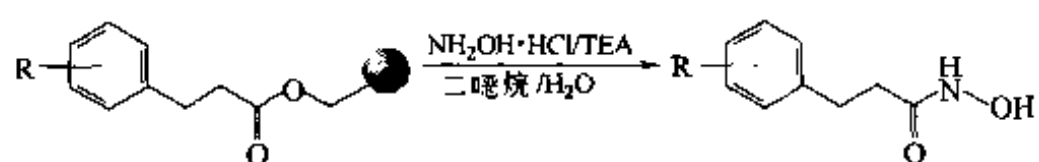


## 二、与产物结构的形成相匹配

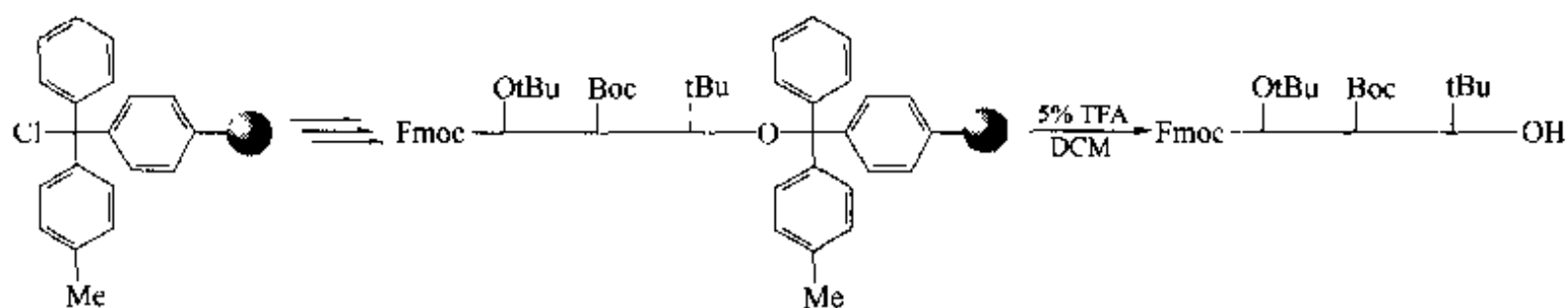
例如，在合成咪嗪二酮（DKP）型的产物中，必须使用酯键型 Linker 载体，以便发生酯的分子内胺解：



再如，合成具有重要生物活性的羟肟酸型产物，也是用酯型 Linker 的载体：



如果要制备的产物含有一些侧链保护基，以作为其他合成的中间体，此时的固相载体应选用可温和裂解或以正交方式裂解的 Linker：



### 三、酯键型 Linker 优先原则

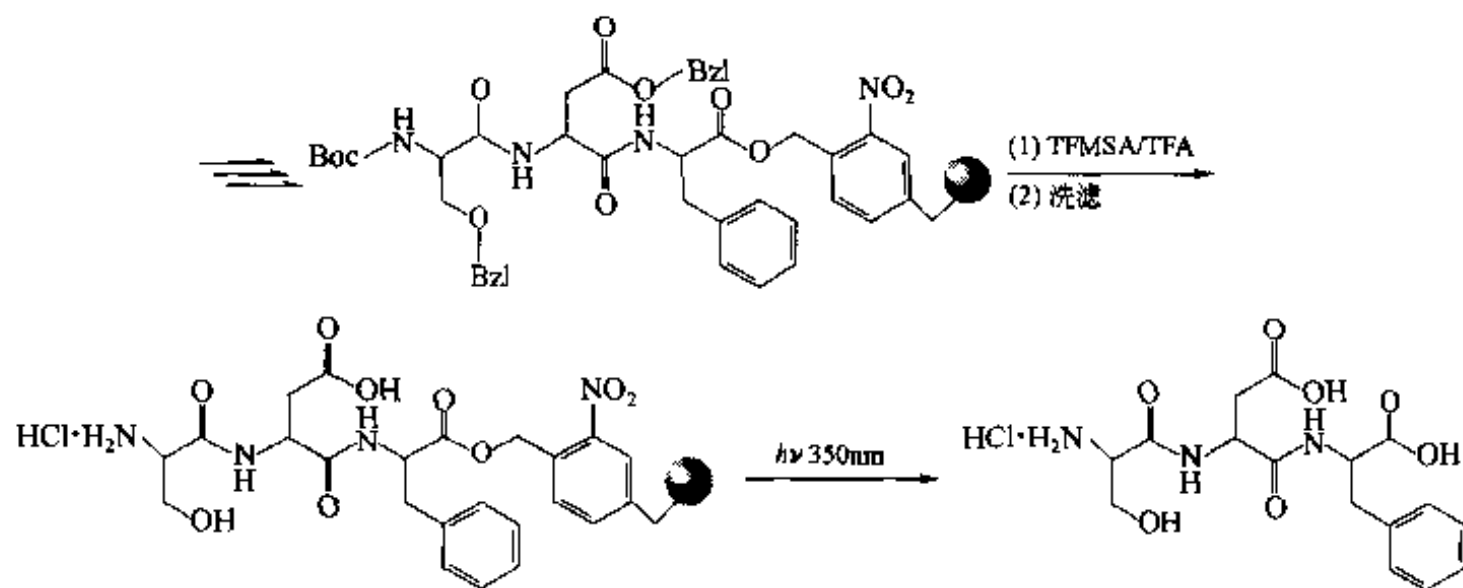
如果合成中不使用胺化合物为构件，即不存在 Linker 的提前胺解危险时，就应该尽量选用酯键型 Linker 的功能化载体，因为这类载体在合成最后一步裂解时可有多种选择方式，因而产物结构具有多样性特点（参见本章第三节中苯酯型 Linker 的介绍）。

### 四、固相脱除全部保护基原则

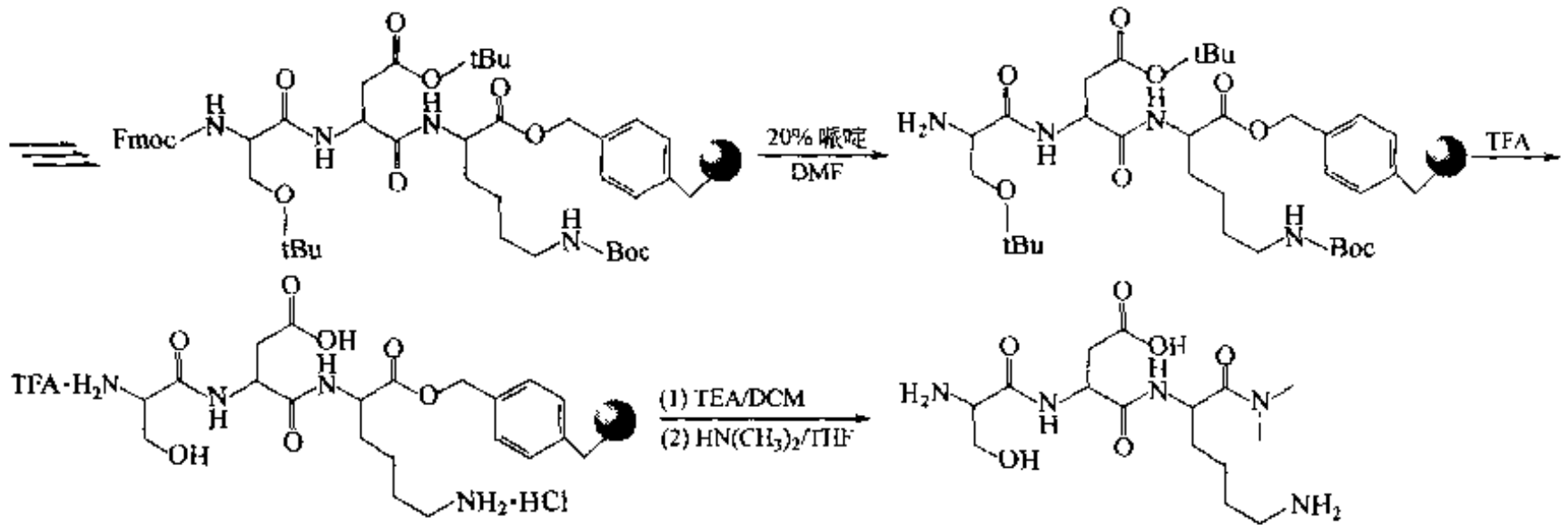
在本节的开始部分提到的在固相肽合成中已成常规的两类经典匹配方式（梯度型及正交型）中，仅仅是  $\alpha$ -氨基上的保护基 Boc 或 Fmoc 的脱除条件与各自的 Linker 裂解条件互为梯度或互为正交，而全部侧链保护基的脱除则与 Linker 裂解同时进行，因此预期的产物也与脱下的侧链保护基副产物及裂解试剂等杂质混在一起。针对这种情况，只有配合充分的纯化操作（如液液萃取、凝胶柱层、C-18 高压液相色谱等）才能除去杂质，获得纯产物。严格地讲，上述两类经典的匹配方式并没有把固相有机合成的“过滤=纯化”这一优势延长至 Linker 裂解这一步。为了克服这一不足，应该采用混合匹配策略，其中的基本原则是选用的 Linker 化学稳定性要强于或正交于侧链保护基的脱除条件。基于这种匹配方式，在脱除全部侧链保护基时 Linker 键不会裂解，因而目标化合物分子依然键合在固相载体上，此时继续用洗滤、纯化的简单方式去除已脱掉的侧链保护基及脱保护试剂，最后再裂解 Linker，得到纯净的产物。

从下面的两个混合匹配方式的应用实例可以体现固相脱除全部保护基的优越之处。

#### (1) Boc—Bzl—光敏型 Linker 方式



#### (2) Fmoc—tBu—Merrifield 树脂方式



### 五、经济原则

各种不同 Linker 结构的树脂因其制造工艺大不相同，因而它们的市场价格差别很大。从表 2.11 列出的 6 种最常见的功能树脂的售价看，它们之间的价格可以相差数倍甚至 10 倍以上。当然有的目标化合物的制备非用某种载体不可。例如，在噻吩环 2 位引入取代结构的固相合成中，全部有关的反应（最后裂解除外）条件应为偏碱性的温和条件，产物应在温和裂解释放后只含羟基这一种有化学活性的基团（即 Linker 裂解后不得以  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SH}$  等形式释放出来），因此这种合成选用 Trt 树脂是唯一的方案【Li 1998】：

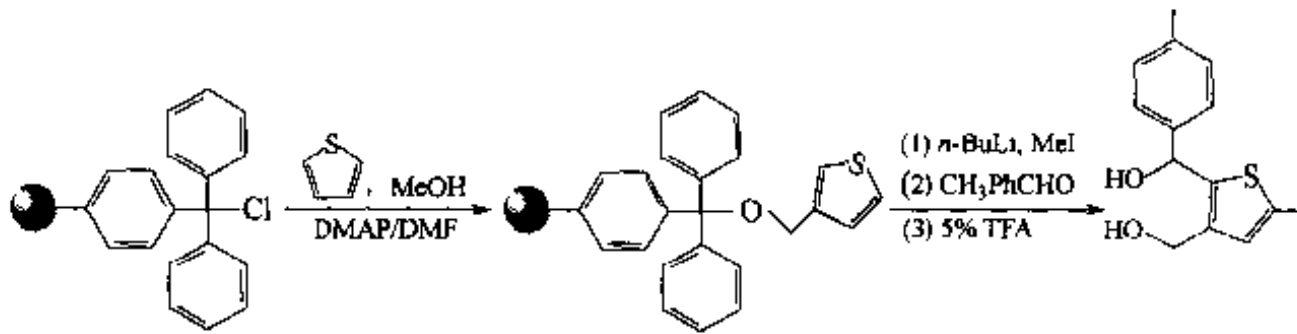


表 2.11 几种常见的 Linker 树脂价格比

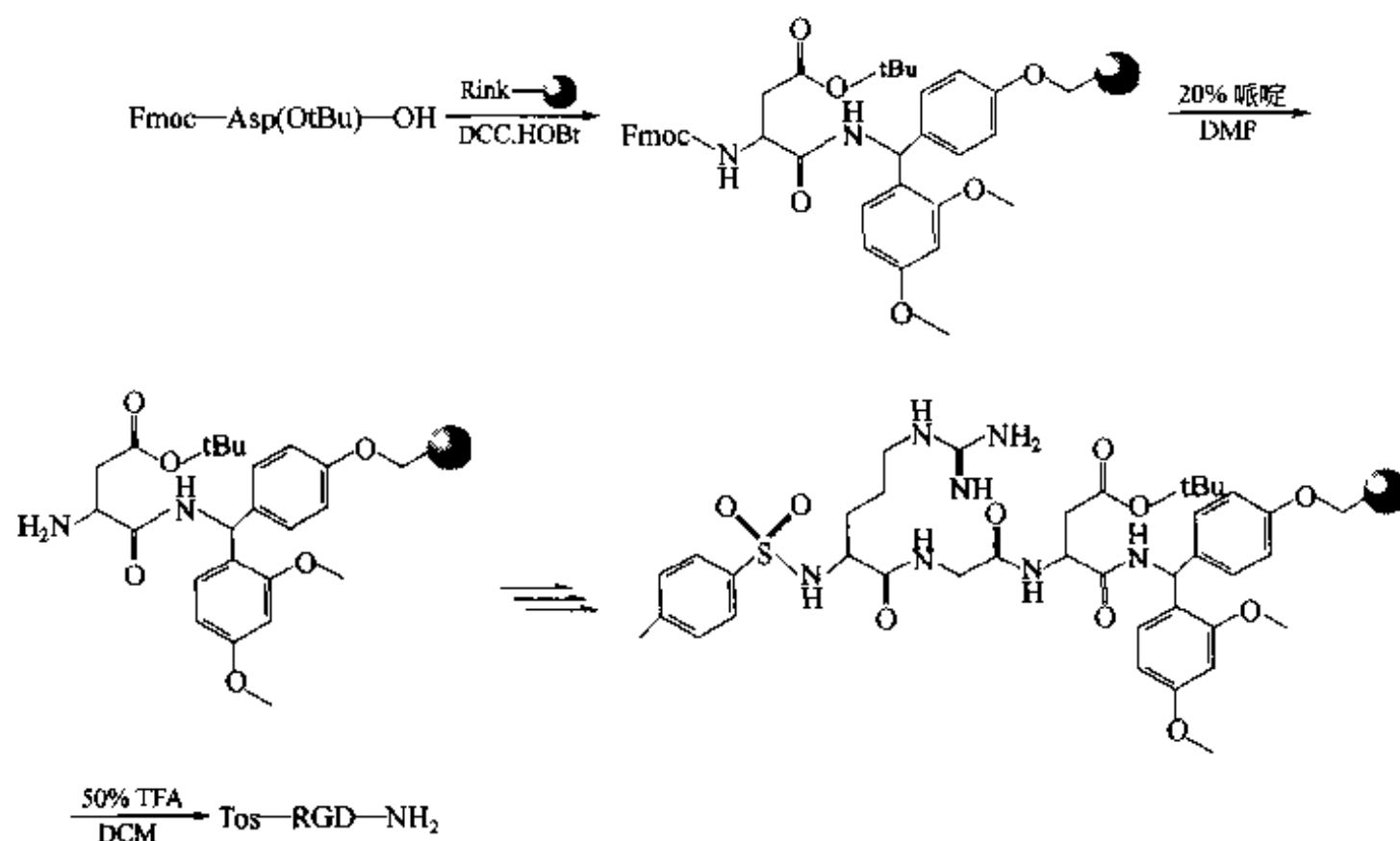
功能树脂	售价 <sup>①</sup>	价格比	功能树脂	售价 <sup>①</sup>	价格比
Merri-field 	\$ 65/25g	1.0	MBHA 	\$ 170/25g	2.6
Wang 	\$ 150/25g	2.3	Rink 	\$ 590/25g	9.1
PAM 	\$ 650/25g	10.0	Trt 	\$ 720/25g	11.1

① 美国 ACT 公司 2000 年的市场售价。

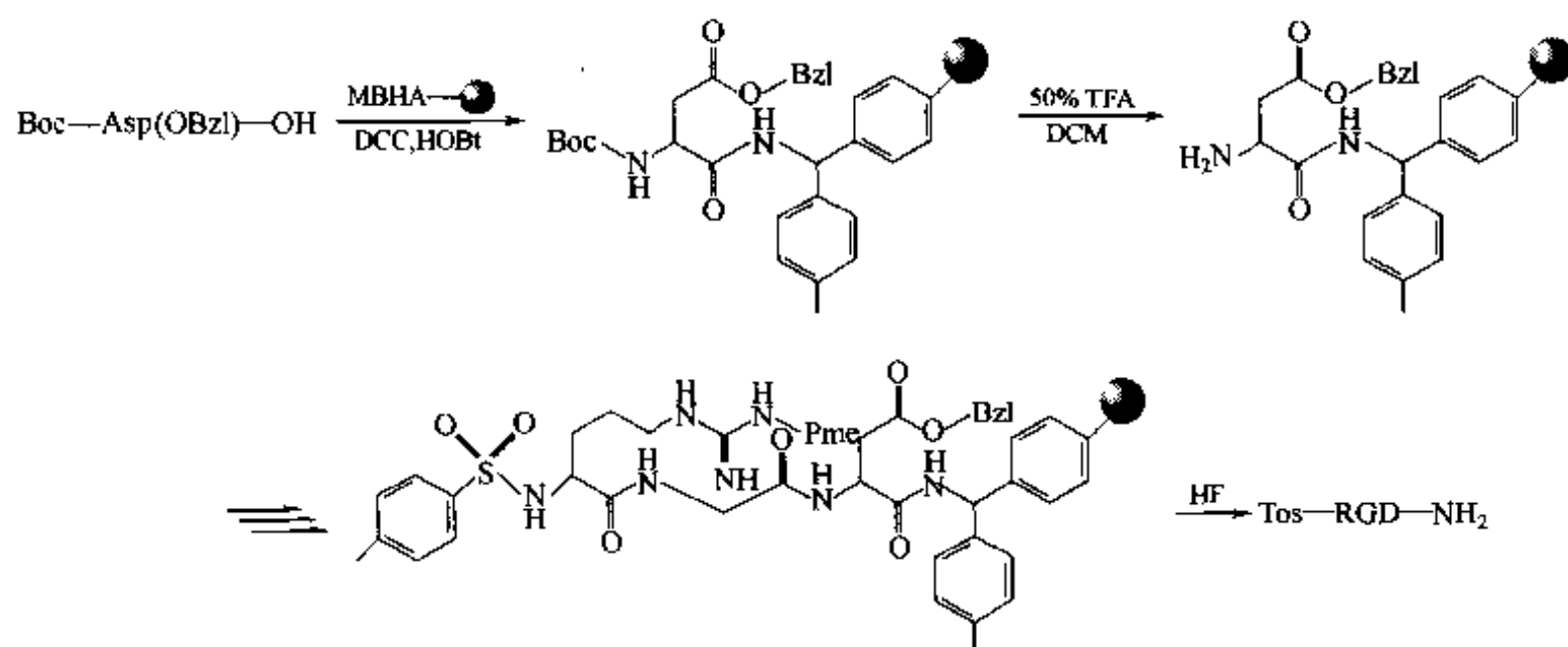
上述合成如果用表 2.11 中前 5 种树脂均不可能获得预期产物，因为有的属氨基型 Linker（如 MBHA 及 Rink）不会发生第一步的 loading 反应；对于前 3 种树脂而言，5% TFA/DCM 的条件又无法使 Linker 裂解。类似这种情况就不能以载体的价格高低为选用标准。但是在许多情况下，同种产物可以用不同的功能树脂结合非经典匹配方式而制得。

例如，Tos-RGD-NH<sub>2</sub> 的合成可有下面几种方式。

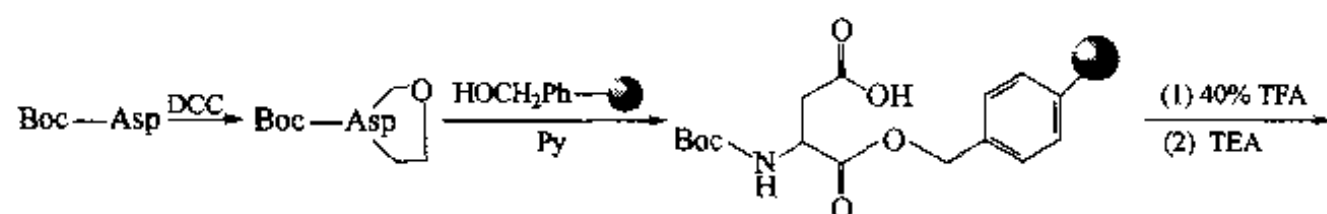
(1) Fmoc-Rink 树脂方式

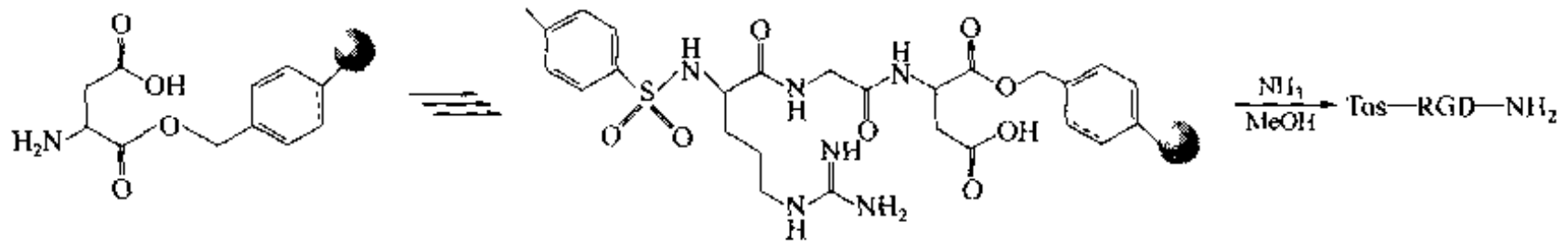


(2) Boc-MBHA 树脂方式



(3) Boc-Merrifield 树脂方式





从上面 3 种合成方式的比较中可以看出, 第三种苯酯型 Linker 树脂的应用最为方便与经济。一般的规则为: ①当构件上没有需要强酸裂解的侧保护基时, 可以用苯酯型 Linker 树脂; ②当产物中裂解释放基团为酰胺(不是羧酸)时, 不一定非用氨基型 Linker 树脂(较昂贵)。酯键型 Linker 树脂通过氨解完全可以获得同样结构的产物。

## 参 考 文 献

- Alb 1990 Albericio F. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1990, 35: 284  
 Alb 1990a Albericio F, Kneib C N. *J. Org. Chem.*, 1990, 55: 3730  
 Als 1997 Alsina J, Chiva C. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 883  
 Ath 1981 Atherton E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1981: 538  
 Bac 1994 Backes B J, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 11171  
 Bac 1996 Backes B J, Virgillio A A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 3055  
 Bal 1986 Baleux F. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1986, 28: 22  
 Bar 1989 Barlos K. *Liebigs Ann. Chem.*, 1989: 951  
 Bea 1996 Beaver K A, Siegmund A C. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 1145  
 Bee 1992 Beebe X, Schore N E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10061  
 Ber 1989 Bernatowicz M S, Daniels S B. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30: 4645  
 Hey 1968 Beyerman H C. *Recl. Trav. Chim.*, 1968, 87: 1196  
 Bla 1981 Blake J, Li C H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78: 4053  
 Boc 1996 Boehm T L, Showalter H D. *J. Org. Chem.*, 1995, 61: 6498  
 Boo 1995 Boojamra C G, Burrow K M. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 574  
 Bra 1998 Brase S, Enders D. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 3413  
 Bra 1999 Brase S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6201  
 Bro 1995 Brown B B. *Mol. Div.*, 1995, 1: 4  
 Bro 1997 Brown A R, Rees D C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 3288  
 Bro 1997a Brown E G, Nuss J M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8457  
 Bro 1998 Brown D S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 8533  
 Bro 2000 Brown R C D, Castro J L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3681  
 Cao 1996 Cao X, Mjalli A M M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6073  
 Cha 1975 Chapman P H, Walker D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975: 690  
 Cha 1998 Chamoin S, Houldsworth S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4179  
 Cha 1998a Chamoin S, Houldsworth S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4175  
 Che 1994 Chen C, Ahlberg R L A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 2661  
 Che 1995 Chenera B, Finkelstein J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 11999  
 Chh 1998 Chhabra S R, Khan A N. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3585  
 Chi 2001 Chitkul B, Atrash B. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 6211  
 Con 1997 Conti P, Demont D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2915  
 Dee 1997 Deegan T L, Gooding O W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4973  
 Deg 1982 DeGrado W F, Kaiser E T. *J. Org. Chem.*, 1982, 42: 3258  
 Dew 1993 DeWitt S H, Kieley J S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90: 6909  
 Dre 1996 Dressman B A, Spangle L A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 937

- Drc 1998 Dressman B A, Singh U. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3631
- Ede 1997 Ede N J, Bray A M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7119
- Ele 1999 Eleftheriou S, Gatos D. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2825
- Est 1998 Estep K G. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 5300
- Fan 1998 Fantauzzi P P, Yager K M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1291
- Feh 1995 Fehrentz J A. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7871
- Fiv 1997 Fivush A M, Willson T M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7151
- Flo 1991 Florsheimer A, Riniker B. *Peptides*, 1991: 131
- Flo 1996 Floyd C D, Lewis C N. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8045
- Fre 1994 Frenette R, Friesen R W. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9177
- Fur 1999 Furman B. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 5909
- Gar 1997 Garigipati R S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6807
- Gar 1998 Garibay P, Nielsen J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2207
- Gay 1997 Gayo L M, Suto M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 211
- Gis 1972 Gisin B F, Merrifield R B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94: 3102
- Gol 1978 Goldwasser J M, Leznoff C C. *Can J. Chem.*, 1978, 56: 1562
- Gor 1995 Gordon D W, Steele J. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 1995, 5: 47
- Gor 1996 Gordeev M F, Patel D V. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4643
- Gou 1996 Gouilleux L, Fehrentz J A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7031
- Gra 1997 Gray N S, Knon S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1161
- Hal 1997 Halm C, Evarts J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7709
- Hal 1999 Hall D G, Laplante C. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 698
- Ham 1996 Hamper B C, Dukesherer D R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3671
- Ham 1999 Hamuro Y, Scialdene M A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 1636
- Han 1976 Han Y, Walker S D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2703
- Han 1998 Hanessian S, Xie F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 733
- Han 1999 Hanessian S, Huynh H K. *Synlett*, 1999: 102
- Hau 1995 Hauske J R, Dorff P. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 1589
- Hir 1995 Hiroshige M, Hanske J R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 11590
- Hir 1997 Hird N W, Iriek K. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7111
- Ho 1997 Ho C Y, Kukla M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2799
- Hol 1995 Holmes C P, Jones D G. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 2318
- Hol 1997 Holmes C P. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 2370
- Hor 2000 Horton J R, Stamp L M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9181
- Hru 1973 Hruby V. J, Muscio F. *J. Med. Chem.*, 1973, 16: 624
- Hu 1998 Hu Y, Porco J A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4518
- Hug 1996 Hughes I. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7595
- Hut 1996 Hutchins S M, Chapman K T. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4869
- Jen 1994 Jenda K D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 10779
- Jen 1998 Jensen K J, Alsina J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 5441
- Kal 1996 Kaljuste K, Uden A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3031
- Kay 1997 Kay C, Murray P J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6941
- Kea 1996 Keating T A, Armstrong R W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 2574
- Ken 1971 Kenner G W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1971: 636
- Kic 1995 Kick E K, Ellman J A. *J. Med. Chem.*, 1995, 38: 1427
- Kim 1996 Kim J M, Bi Y. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5305
- Kim 1998 Kim S W, Hong C Y. *Mol Div.*, 1998, 3: 133
- Kob 1996 Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7783
- Kob 1996a Kobayashi S, Hachiya I. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5569
- Kob 1998a Kobayashi S, Aoki Y. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7345



- Kob 1998b Kobayashi S. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4868
- Koc 1998 Kocis P, Krchnak V. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34: 7251
- Koh 1996 Koh J S, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 4494
- Kol 1996 Kolodziej S A, Hamper B C. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5277
- Krc 1995 Krchnak V. *Mol. Div.*, 1995, 1: 177
- Kro 1997 Kroll F E K, Morphy R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8573
- Le 1997 Le H C, David M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5153
- Leb 1993 Lebl M, Patek M. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1993, 41: 201
- Lez 1977 Leznoff C C, Dixit D. *Can. J. Chem.*, 1977, 55: 3351
- Lez 1978 Leznoff C C. *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11: 327
- Li 1998 Li Z, Ganesan A. *Synlett*, 1998: 405
- Liu 1995 Liu G, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 7712
- Lor 2000 Lormann M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3813
- Mar 1996 Marsh I R, Smith S K. *Mol. Div.*, 1996, 2: 165
- Mat 1981 Matsueda G R, Stewart J M. *Peptides*, 1996, 2: 45
- Mat 1997 Matthews J, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6090
- Mat 1998 Matthews J, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4808
- May 1996 Mayer J P, Zhang J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8081
- McM 1998 McMinn D L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4155
- McN 1998 McNally J J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 967
- Mel 1997 Mellor S L, Chan W C. *Chem. Commun.*, 1997: 2005
- Mer 1963 Merrifield R B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85: 2149
- Mer 1988 Mergler M. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29: 4005
- Mil 1998 Milington C R. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7201
- Mit 1978 Mitchell A R, Kent S B. *J. Org. Chem.*, 1978, 43: 2845
- Miz 1970 Mizoguchi T. *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18: 1465
- Moo 1994 Moon H S, Schore N E. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 8915
- Mor 1996 Morphy J R, Rankoric Z. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3209
- Mun 1993 Munson M C, Barany G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115: 10203
- Nas 1996 Nash I A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2625
- Nel 1996 Nelson J C, Young J K. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 8160
- Ngu 1997 Ngu K, Patel D V. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 7088
- Nic 1997 Nicolaou K C, Winssinger N. *Nature*, 1997, 387: 268
- Nic 1998 Nicolaou K C, Pastor J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 5132
- Nic 2000 Nicolaou K C, Baran P S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122: 10246
- Nie 1996 Nielsen J, Rasmussen P H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3351
- Nov 1999 Novabiochem Catal. Pept. Synth. Handbook, 1999, Synthesis Notes
- Osa 1990 Osapay G, Profit A. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31: 6121
- Pan 1996 Panek J S, Zhu B. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8151
- Par 1998 Park K H, Olmstead M M. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 6579
- Pat 1990 Patchornik A, Kraus M A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92: 7587
- Per 1997 Pernerstofer J, Schuster M. *Chem. Commun.*, 1997: 1949
- Per 1997 Perers J, Blechert S. *Synlett*, 1997: 348
- Pis 1998 Piscopio A D, Miller J F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2667
- Plu 1995 Plunkett M J, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 6006
- Plu 1997 Plunkett M J, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 2885
- Pot 1997 Pothion C, Paris M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7749
- Rad 1996 Rademann J, Schmidt R R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3989
- Raj 1997 Raju B, Kogan T P. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4965
- Ran 1995 Randolph J T, McClure K F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 5712

- Reg 1996 Reggelin M, Brenig V. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6851
- Rey 1994 Reynolds C D M. US 5324483. 1994
- Ric 1975 Rich D H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1575
- Ric 1997 Richter L S, Desai M C. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 321
- Rin 1987 Rink H. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 3787
- Rob 1995 Robanol F. *Tetrahedron*, 1995, 51, 1449
- Rou 1997 Roussel P, Bradley M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4861
- Sal 1999 Salvino J, Merric M. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1823
- Sar 1997 Sarantakis D, Bicksler J J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7325
- Sch 1997 Schuster M, Lucas N. *Chem. Commun.*, 1997, 823
- Sch 1998 Schuster M, Blechert S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2295
- Sch 1998a Schurer S C, Blechert S. *Synlett*, 1998, 66
- Sei 1995 Seibz O, Kunz H. *Angew Chem, Int. Ed.*, 1995, 34, 803
- She 1982 Sheppard R C, Williams B. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1982, 20, 451
- Sie 1987 Sieber P. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2107
- Sim 1998 Sim M M, Lee C L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2195, 6399
- Smi 1996 Smith A L, Thompson C G. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 1483
- Smi 1996a Smith J, Liras J L. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8811
- Sta 1996 Stankova M. *Mol. Div.*, 1996, 2, 75
- Str 1996 Strocker A M, Keating T L. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 1149
- Swa 1997 Swayze E E. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8643
- Sza 1997 Szardoning A K, Burkoh T S. *Tetrahedron*, 1997, 53, 6573
- Tak 1998 Takahashi T, Tomida S. *Synlett*, 1998, 1261
- Tam 1981 Tam J P. *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 2851
- Tho 1994 Thompson L A, Ellman J A. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 9333
- Tie 1997 Tietze L F, Steinmetz A. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 1303
- Trz 1992 Trzeciak A, Bannwarth W. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 4557
- Van 1996 Van Maarseveen J H, den Hartog J A J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 8249
- Vla 1997 Vlatas I, Dellurefecio J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7321
- Voy 1994 Voyer N, Lavoie A. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 355
- Wan 1973 Wang S S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1328
- Wan 1973a Wang S S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1575
- Wan 1976 Wang S S. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3258
- Wan 1975 Wang G T, Li S. *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2995
- Wan 2001 Wang B, Chen L. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1463
- Whi 1997 Whitehouse D L, Nelson K H. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7139
- Whi 1997a Whitehouse D L, Salvinov S N. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7851
- Yan 1998 Yan B. *J. Comb. Chem.*, 1998, 1, 58
- Yan 2000 Yan B. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 66
- Yar 1998 Yarmada M, Miyajima T. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 289
- Zar 1995 Zaragoza F. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 8677
- Zar 1997 Zaragoza F. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7291
- Zhe 1999 Zheng A, Shan D. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 156
- Zhu 1998 Zhu Z, McKittrick B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7479

(王德心)

## 第三章 监测与分析

---

### ● 第一节 元素分析

### ● 第二节 红外光谱分析

常规 IR 谱, FT 显微谱, ATR 法, FT-Raman 法, 其他方法。

### ● 第三节 核磁共振检测

凝胶相 NMR, 魔角自旋 NMR, 富含<sup>13</sup>C 标记的 NMR, <sup>19</sup>F 及 <sup>31</sup>P NMR。

### ● 第四节 质谱检测

ESI-MS, MALDI-MS, TOF-SI-MS, 色谱-质谱联用法。

### ● 第五节 其他检测方法

双 Linker 和分析型构件法, 显色试验。

---

固相有机化学在合成组合化合物库及优化实验设计方面比传统的液相合成有更多的实际利益, 但其有效监测反应的分析手段还不完善, 并且不如液相分析监测手段简便快速。目前用于跟踪固相反应的分析方式有两种: 一是直接监测连有树脂的化合物; 二是通过树脂上裂解少量化合物进行反应监测。随着分析技术的发展, 已经有很多新技术通过这两种方式应用于固相有机合成的监测, 如 MALDI-TOFMS、魔角自旋 NMR 等。本章将对固相有机合成的分析手段的原理进行阐述, 同时涉及新技术的应用。

## 第一节 元素分析

固相有机合成与液相合成法相比, 最大的优点是脱离了繁琐的中间体的分离和纯化。理想的固相反应是通过加入过量的试剂就可以促使反应完全。但事实并非总是如此, 某些不反应的试剂将一直积累到目标产物的生成, 导致目标产物不纯。因此定量分析是确定化合物结构和合成最终产物所必需的分析手段。元素分析是检定有机化合物纯度的经典方法, 它通过燃烧和氧化连有树脂的化合物, 释放 CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O 和 N<sub>2</sub> 气, 并通过观测这些气体与载气 He 的热导率的差别达到定量检测化合物的目的。它还提供了在固相反应中检测含有 S、F、Cl、Br、I 等元素官能团变化时有机反应完成程度的有效方法。

例如以 1% DVB 树脂为载体考察的 8 种化合物, 如图 3.1 所示【Bin 1998】。元素分析结果说明与由标准树脂结合化合物的光谱数据推得的值一致。其标准偏差多数情况下在 5% 以下, 呈现出良好的重现性和精确度(表 3.1)。

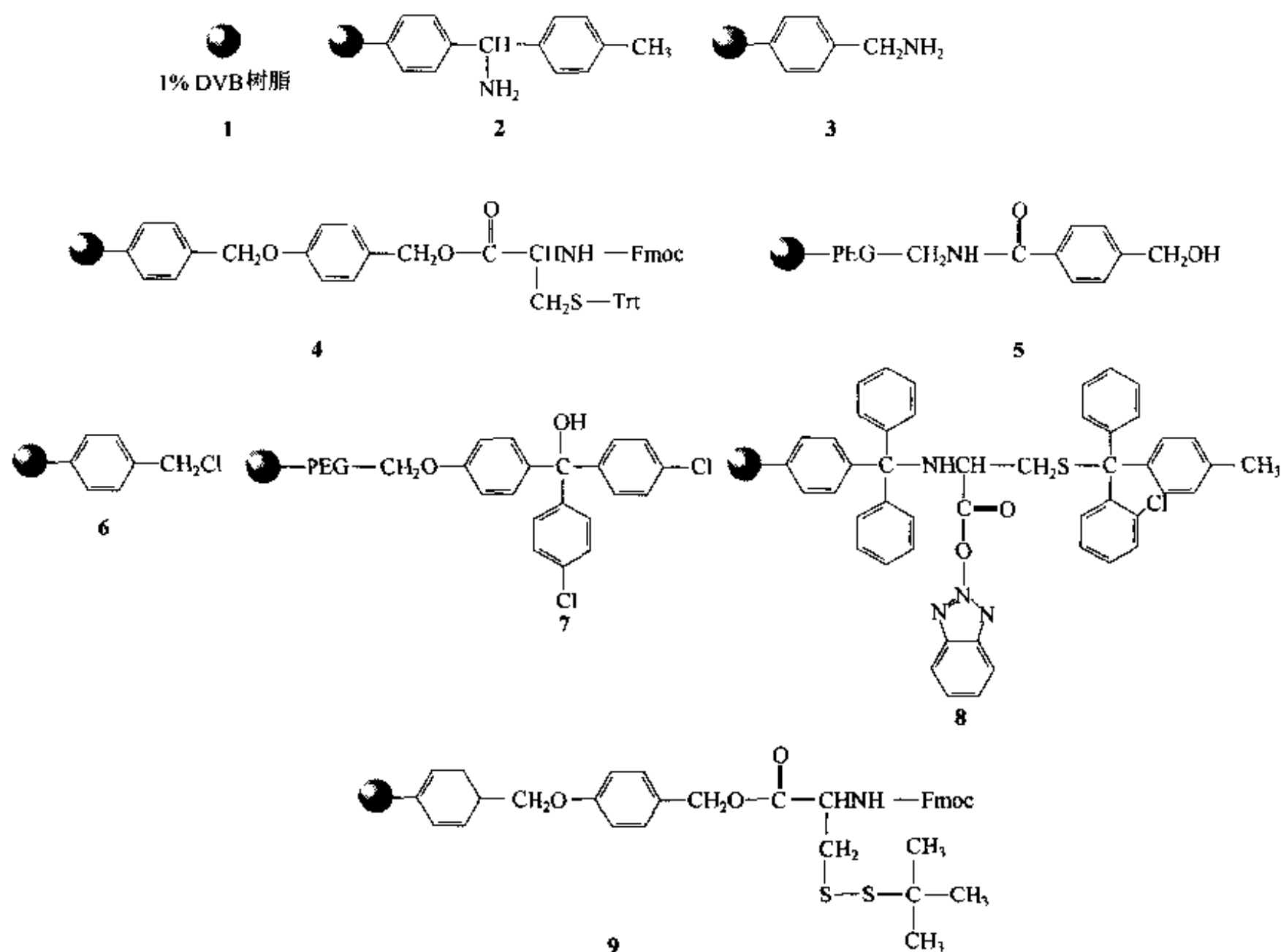


图 3.1 连有树脂的化合物

表 3.1 固相元素分析的回收率与准确度

化合物	质量/(mg/次)	元素	测量次数	测量值/(mg/g 树脂)	预期值 <sup>①</sup>
1	2	C/H	4	920±2/77±1	923/77
2	2	N	4	6.7±0.2	6.44
3	2	N	4	14.4±0.3	14.7
4	2	N	4	9.9±0.2	9.1
5	2	N	4	3.8±0.2	3.9
6a <sup>②</sup>	15~20	Cl	2	36.5±0.01	36.1
6b <sup>②</sup>	15~20	Cl	2	25.7±0.01	26.6
7	15~20	Cl	2	13.6±0.1	13.3
8	15~20	Cl	2	22.9±0.2	22.1
8	20~35	S	2	22.5±0.3	20.2
9	20~35	S	2	34.8±0.4	32.0

① 为光谱法测定 Fmoc。② 6a 及 6b 分别为两批不同的样品。

由于元素分析在定量分析固相有机合成中所表现出的优良特性。Bing Yan 等人将其运用于多步固相有机反应的监测。首先对树脂键合的芳醛一步反应生成席夫碱进行了监测 (图 3.2)。反应后其 N 的含量由 0.2mg/g 以下增加到了 22.7mg/g。通过用 IR 以及结合染料定量分析方法【Yan 1997】验证表明, 其产率接近于定量转化 (表

3.2)。然后对多步合成 (图 3.3) 进行了监测, 结果见表 3.2。

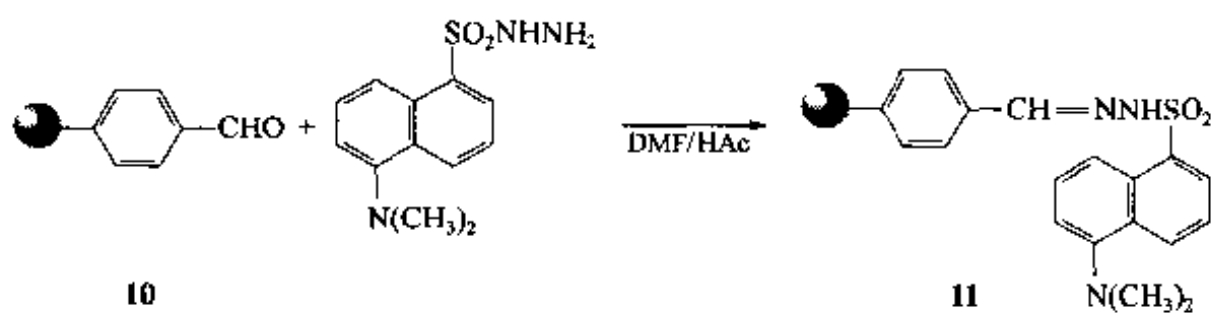


图 3.2 树脂键合的芳醛一步反应生成席夫碱

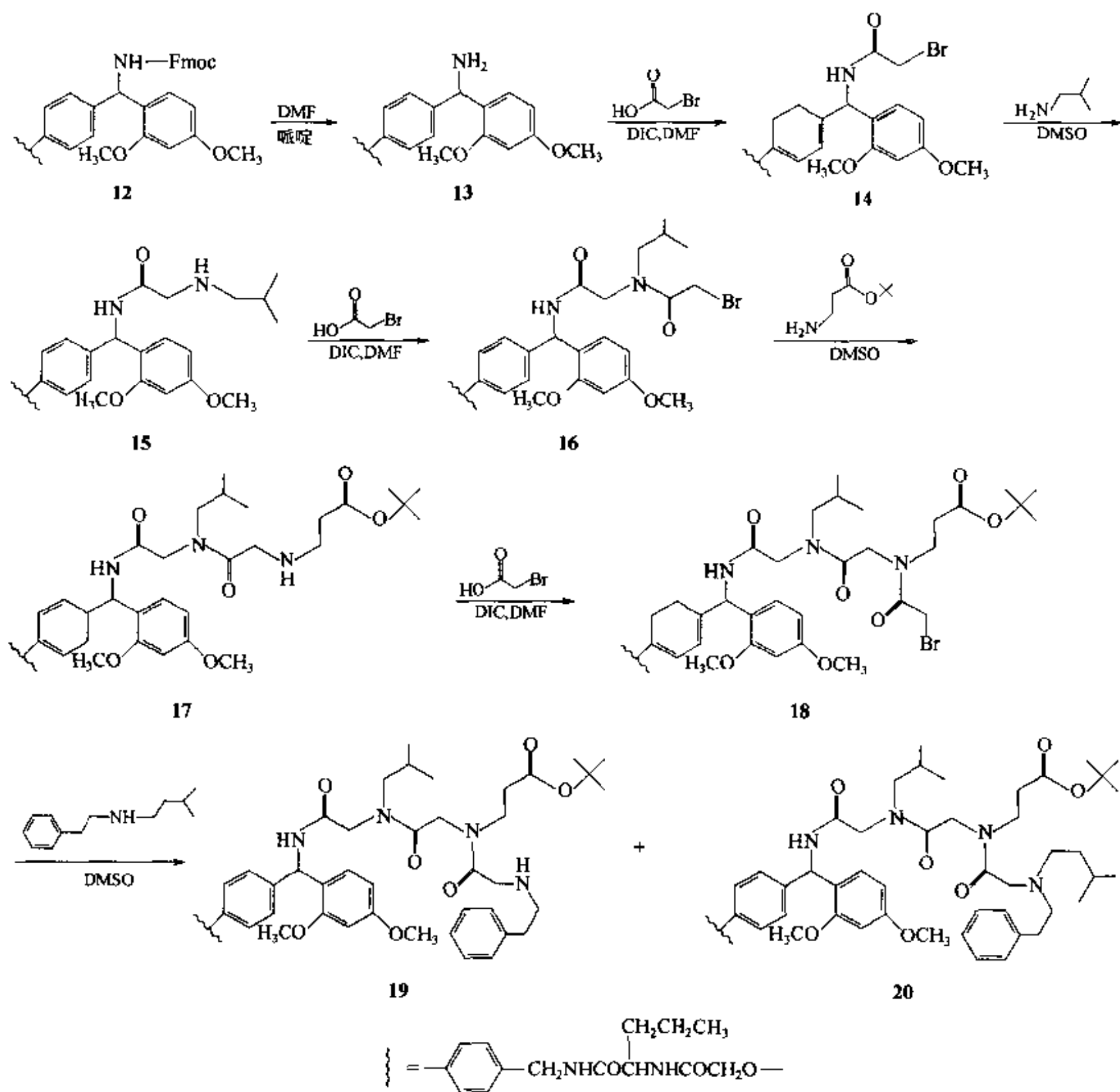


图 3.3 固相反应多步合成

表 3.2 用于监测反应的固相元素分析

化合物	质量/(mg/次)	元素	测定值/(mg/g 树脂)	产率(Br 分析)/%	产率(NPIT)/%
10	2	N	<0.2	—	—
11	25~35	N	22.7(24.3)	94.3(总收率)	—
12	25~35	Br	—	—	—
13	25~35	Br	0(0.0)	—	109(总收率)
14	25~35	Br	37.1(36.7)	101(总收率)	负(一步收率)
15	25~35	Br	0.12(0.0)	97(一步收率)	100.5(总收率)
16	25~35	Br	32.3(34.9)	92.5(总收率)	负(一步收率)
17	25~35	Br	0.08(0.0)	完全(一步收率)	78(总收率)
18	25~35	Br	24.3(32.3)	75.2(总收率)	负(一步收率)
19+20	25~35	Br	0.02(0.0)	完全(一步收率)	30(总收率)

从表 3.2 可以看出,随着反应步骤的增加, N 元素改变值越来越小,使用 N 元素做定量监测的误差就越来越大。相比之下 Br 元素分析及硝基异硫氰酸苯酯-氯代三苯甲基 (NPIT) 法则比较准确【Che 1995】。

元素分析法是一种快速简便的监测方法,每个样品的分析时间在自动分析模式下不超过 20min。但是树脂的清洗和干燥是得到精确数据的关键。从以上讨论可以看出,元素分析的结果与光谱数据有很好的相关性,可以用于定量树脂的负载量以及监测固相有机合成反应。但其缺点是破坏较多量的样品及应用范围比较窄。

## 第二节 红外光谱分析

### 一、常规 IR 谱

多数的有机反应都是官能团的转换,这些官能团在红外图谱中有很强的特征性。因此,使用红外光谱监测固相有机反应也是一种重要的分析手段。早在 20 世纪 70 年代 Frechet 和 Schnerch【Fre 1971】在固相制备用于合成低聚糖的烯丙醇 Linker (图 3.4),过程中就开始利用反应中羰基的伸缩振动峰的改变来监测反应。起始原料的羰基伸缩振动峰在  $1690\text{cm}^{-1}$ ,最终产物的官能团在红外图谱中特征显著,在  $2500\sim 2800\text{cm}^{-1}$  有宽范围的  $\text{-OH}$  吸收,在  $1625\text{cm}^{-1}$  是烯烃双键的吸收并且证明是反式烯烃。这种监测手段后来也被 Crowley 和 Rapoport【Cro 1980】所采纳,用于检验固相

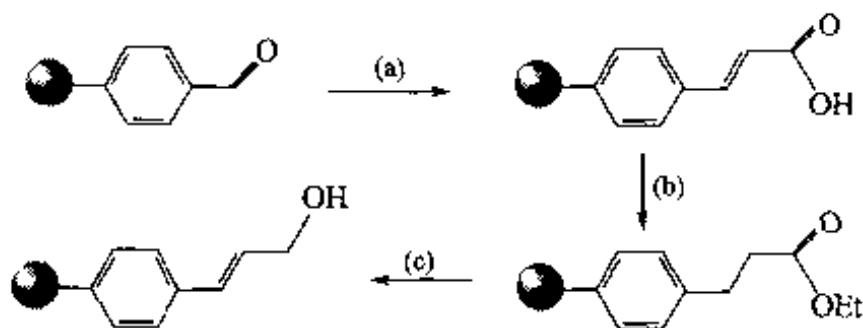


图 3.4 烯丙醇 Linker 的合成

试剂及条件: (a) 丙烯酸,吡啶,  $110^\circ\text{C}$ , 3h; (b) EtOH, HCl, 回流, 2h;  
(c)  $\text{LiAlH}_4$ , 醚, 30min, 室温。树脂为聚乙烯

合成反应中的 Dieckman 环化，图谱和产物的结构能很好地吻合。但是考虑到用于监测所需树脂的量及成本，限制了 FTIR 的应用，因为一次测量所需的树脂要在 10~40mg 之间，而且不能回收。

## 二、FT 显微谱

单珠 FT 显微谱可以克服 FTIR 谱的这些缺点。它测量的对象是单粒树脂所带的化合物，这种单粒树脂仅带有 400~800pmol 的化合物。而 FT 显微谱对单粒树脂所带的化合物最小监测限为 100pmol，并且在测量时间少于 5min 的情况下就可以获得高质量、高重现性和高信噪比的图谱。例如，在噻唑烷酮与一级胺反应开环生成相应的酰胺的固相反应中（图 3.5），可以通过化合物 **21** 的羰基（ $\nu_{C=O} = 1800\text{cm}^{-1}$ ）峰随时间的消逝而强度渐弱的变化（图 3.6）来跟踪反应【Mar 1997】，这样使得固相反

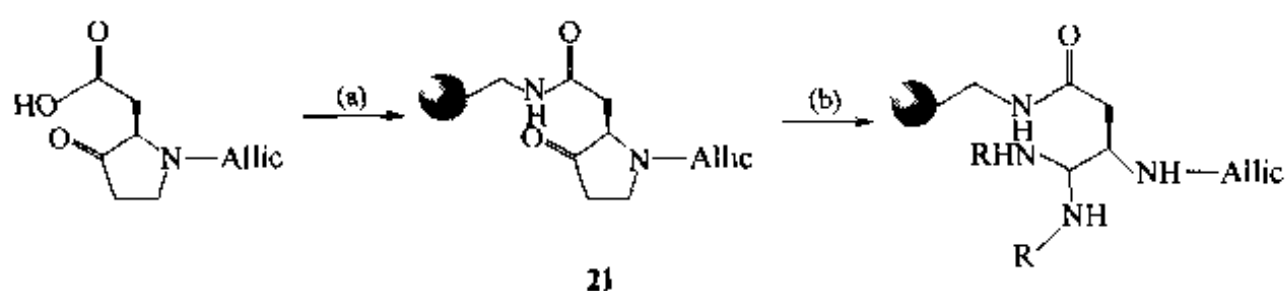


图 3.5 噻唑烷酮的开环反应

试剂及条件：(a) Knorr 树脂，PyBrOP，HOAT，DIPEA，NMP，室温；  
(b) RNH<sub>2</sub>，DMF，20h，室温。树脂为 Knorr

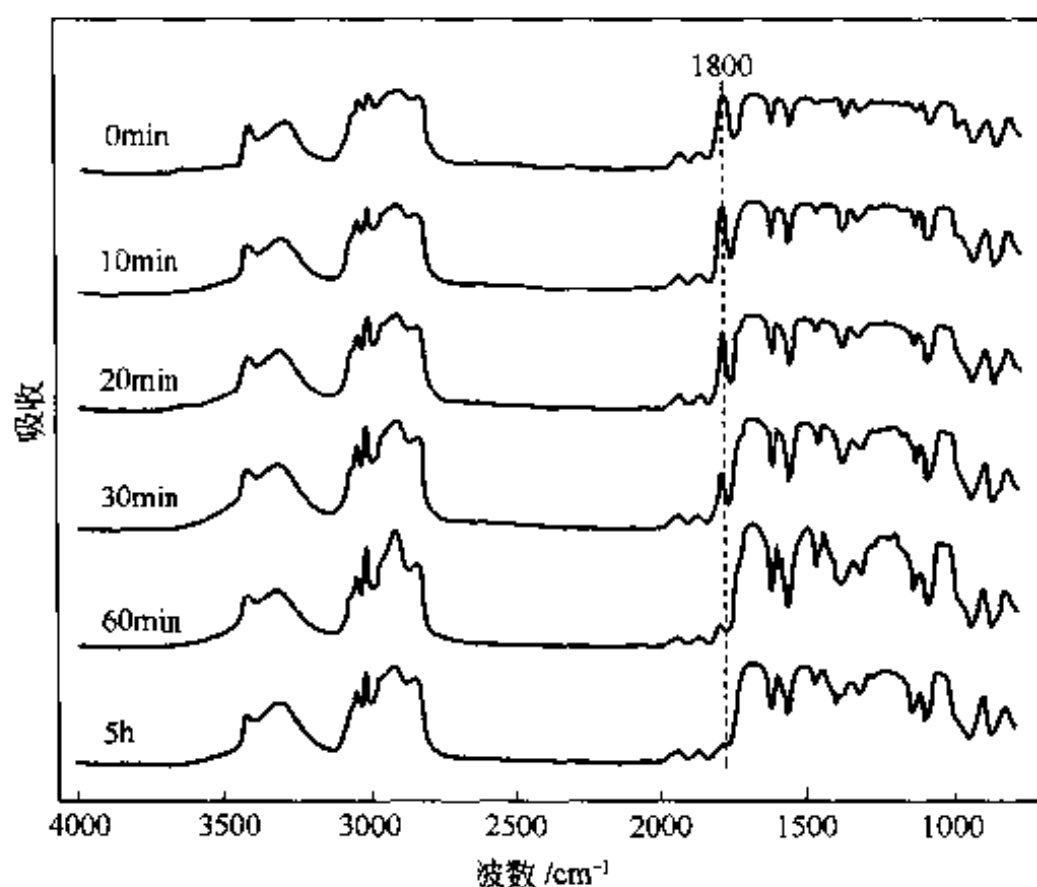


图 3.6 单珠 FT-IR 用于实时监测

应可以进行及时监测。这种检测方法与液相合成的薄层色谱检测方法相比，可以提供更多的结构信息。还可以测定不同时间间隔反应（图 3.7）的单珠 FT 显微谱【Yan 1995】，即用图谱中酯羰基峰的收缩振动峰（ $1722\text{cm}^{-1}$ ）和硝基伸缩振动峰

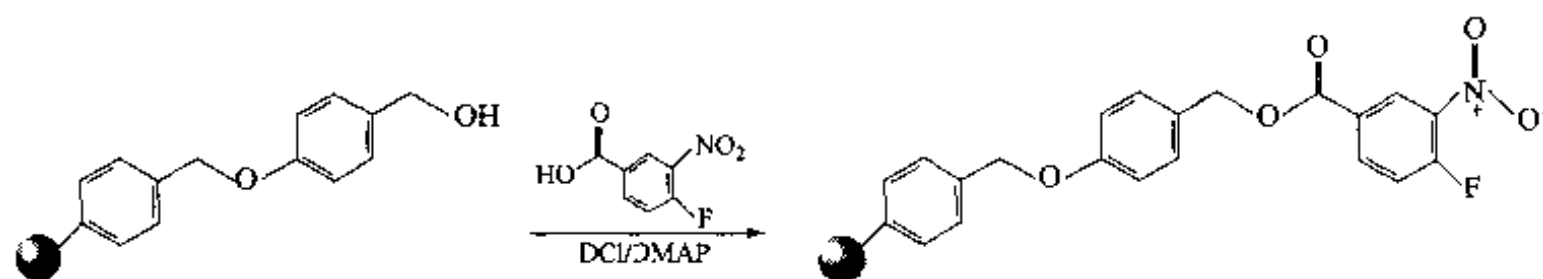


图 3.7 用单珠 FT 显微谱测定的固相合成反应

( $1540\text{cm}^{-1}$ ) 相对于树脂峰 ( $1943\text{cm}^{-1}$ ) 的强度对时间制图, 可以得出反应在 20min 之内达到完全的结论 (图 3.8)。可以通过这种方法研究固相有机合成的反应时间, 优化反应策略。

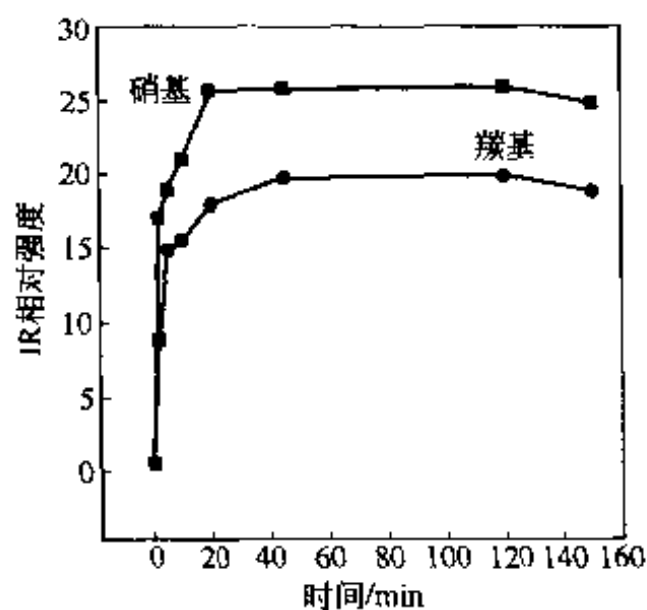


图 3.8 固相合成的反应过程

单珠 FT-IR 图谱的实验方法: 用两片石英玻璃将树脂压扁, 然后测定它的透射光谱, 再以未带树脂的石英玻璃的透射光谱为参比, 用聚苯乙烯的吸收峰为内标, 消除由于树脂直径的不同而导致光程差的长短, 使峰形变宽以及峰尖变平, 同时减少了水蒸气和  $\text{CO}_2$  对图谱的干扰。例如, 化合物 24 与多种亲电试剂反应形成酰胺 25、脲 26、酰胺 27 和硫酰胺 28 (图 3.9), 树脂 22 转化为 23 时可以通过检测羰基的吸收峰  $2769\text{cm}^{-1}$  和  $1682\text{cm}^{-1}$  确认, 其转化率可以通过氯元素分析确定。由 23 到 24 的转化率可根据醛在  $1682\text{cm}^{-1}$  的吸收峰面积进行估计。树脂 25~28 可通过羰基峰的吸收  $1701\text{cm}^{-1}$ 、 $1678\text{cm}^{-1}$ 、 $1648\text{cm}^{-1}$  及  $1737\text{cm}^{-1}$  得到确认 (图 3.10) 【Yan 2000】。

单珠 FT-IR 已经成功地运用到固相反应的各个阶段中定性或定量地研究合成反应, 其中包括起始原料的 QC 【Yan 1998】、树脂负载量的测定 【Yan 1999】、固相反应动力学的研究 【Sun 1998, Li W 1998, Yan 1996A, Yan 1996B, Yan 1997, Yan 2000, Yan 2001】等。Yan 与其合作者 【Yan 2000】利用单珠 FT-IR 优化反应参数, 对照 4 种酸解 Linker 裂解的动力学得出不同功能团裂解的相对速率, 从而通过选择树脂来优化反应策略。由于单珠 FT-IR 受限于化合物含量低的影响, FT-IR mapping 技术可以在某些方面弥补这一缺陷。这种技术是由大约 300 个不同的树脂叠加图谱测定树脂化合物的显著个性, 因而可以用于检测化合物库合成的成功与否。Snively 等人用聚焦平面阵列检测器与红外光谱仪相联, 收集立体与平面的光谱信息, 通过软件的处理来鉴定混合物中带有特殊氨基酸的残基 【Sni 2000】。

### 三、ATR 法

衰减全反射测量法 (attenuated total reflection ATR) 也已经成为固相合成反应的监测手段之一。Huber 与其合作者 【Hub 1999】用 6 步反应合成取代的嘧啶酮, 反应的中间体都可以用 ATR 图谱中的主要吸收带确认 (图 3.11)。ATR 还可以鉴定那



些不完全的反应及生成副产物的反应。

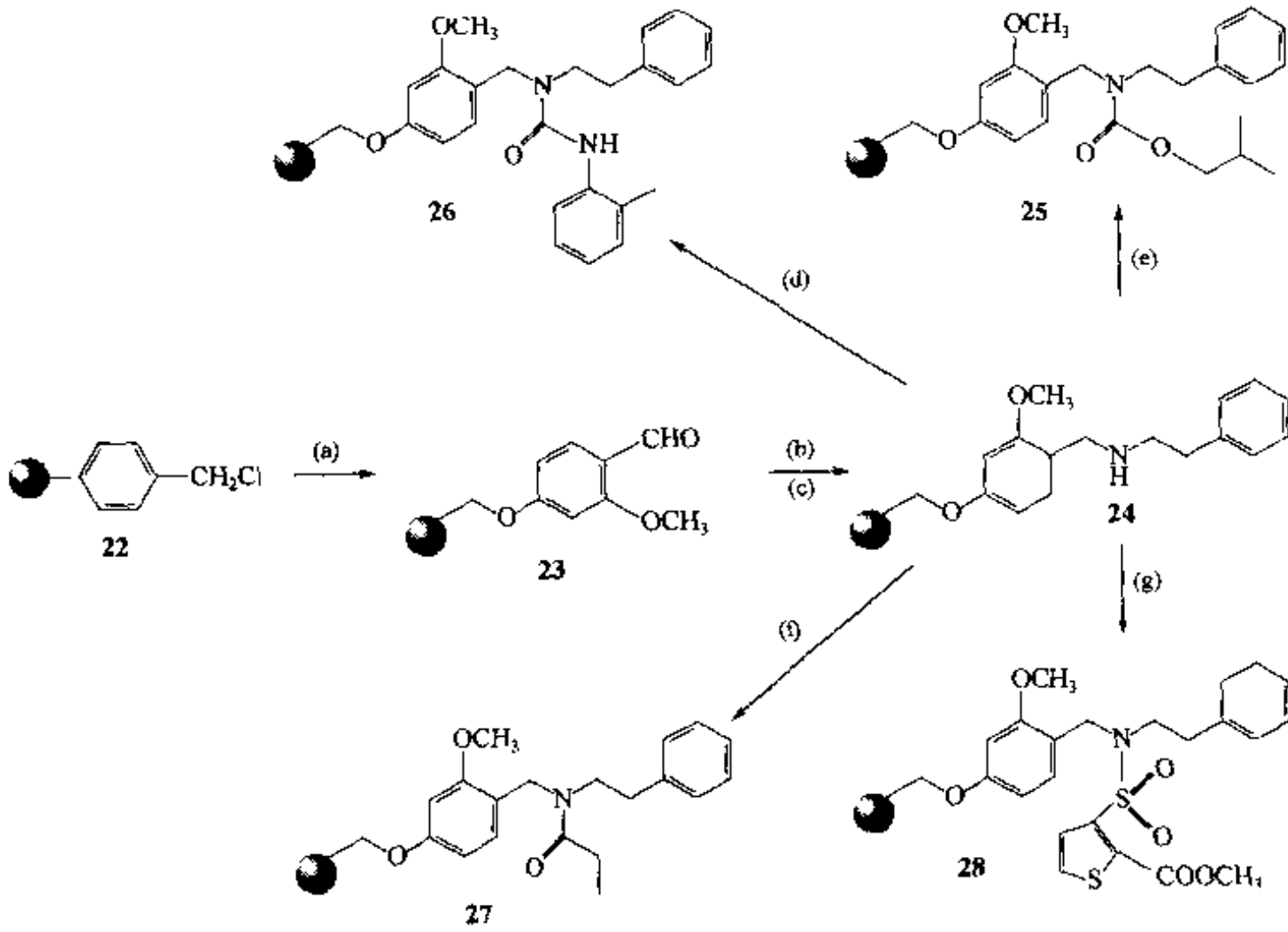


图 3.9 各种固相合成反应

- (a) 4-羟基-2-甲氧基苯甲醛, NaH, DMF; (b)  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ , 苯乙胺;
- (c)  $\text{NaBH}_4$ , THF, EtOH, 再加 MeOH, 回流; (d) *O*-异氰酸甲苯酯, DMF, 60°C;
- (e) 氯甲酸异丁酯, DIEA, DCM; (f) 丙酰氯, DIEA, NMM, DCM;
- (g) 甲酰基噻唑-3-磺酰氯

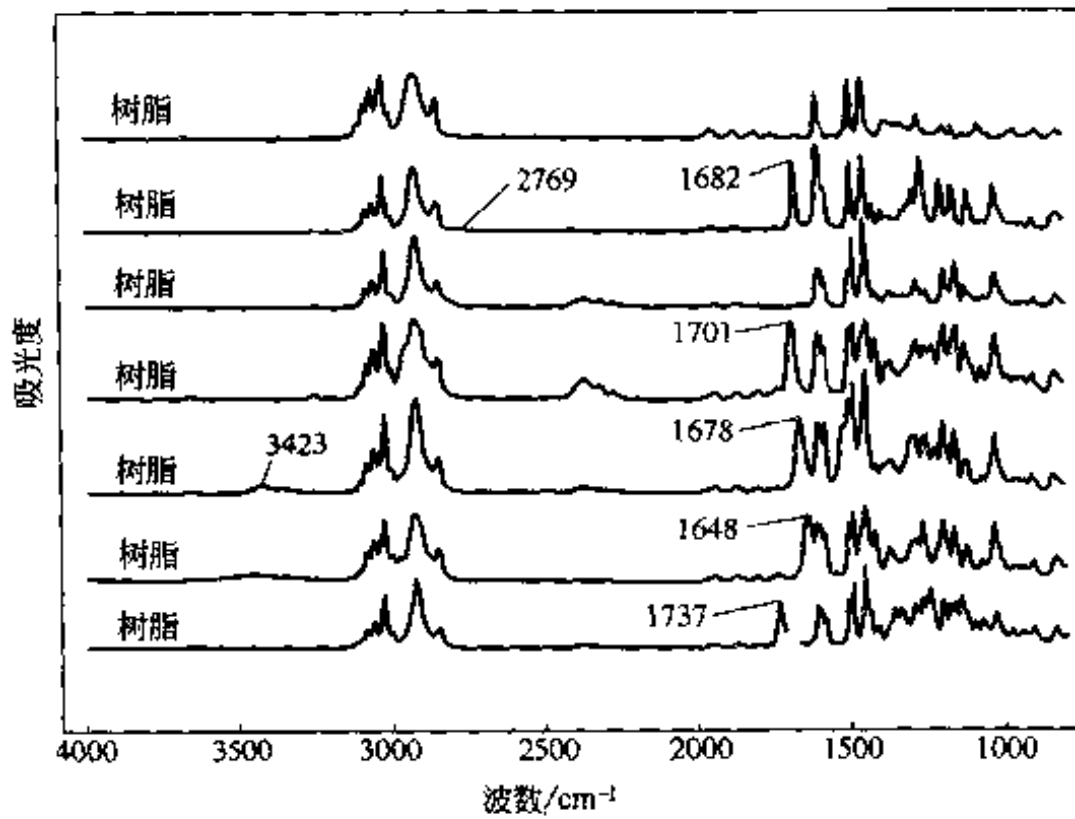
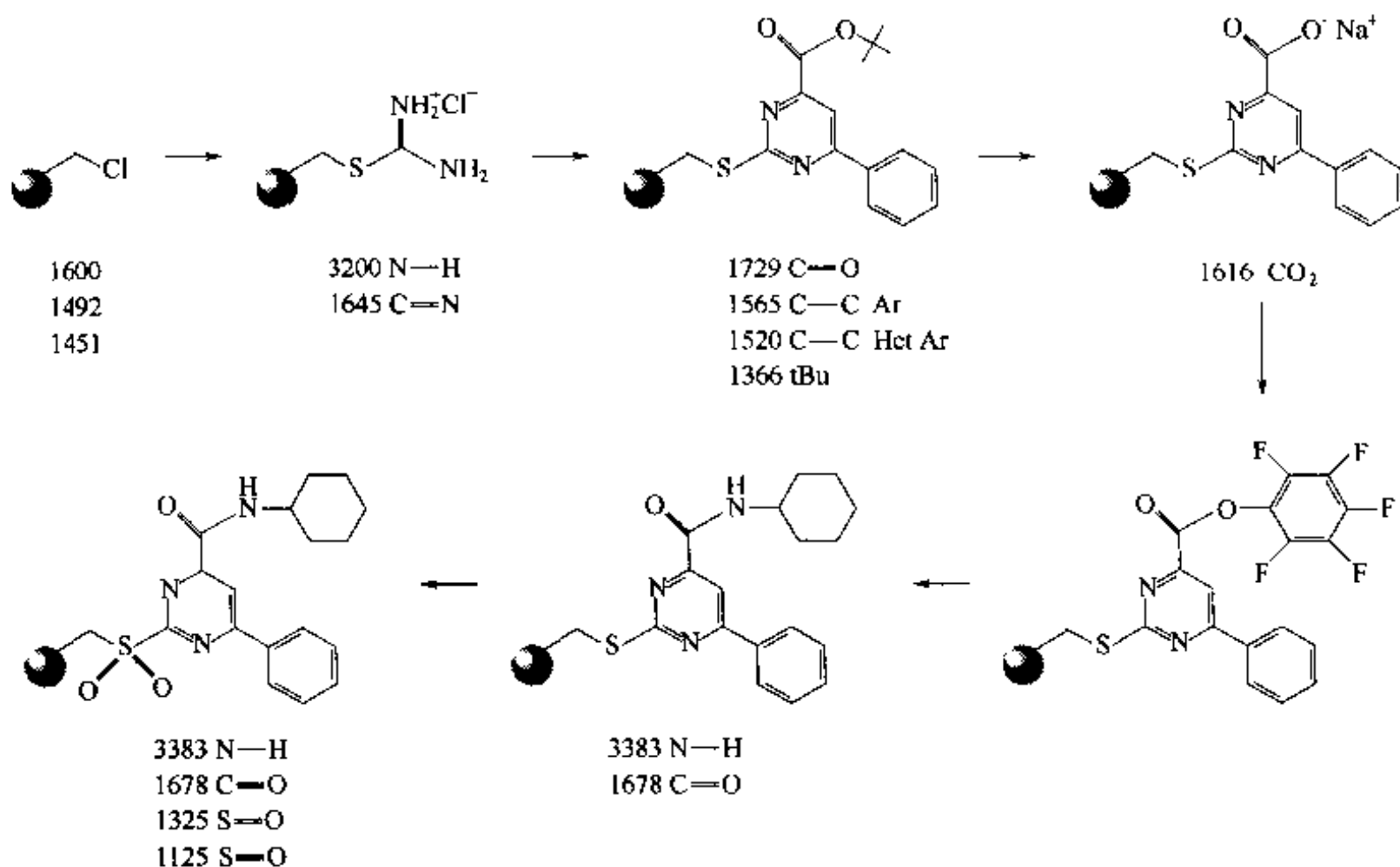


图 3.10 红外光谱跟踪检测反应的进展情况

图 3.11 中间体的特征 IR 吸收 (单位:  $\text{cm}^{-1}$ )

#### 四、FT-Raman 谱

FT-Raman 谱是 FT-IR 的辅助技术, 是一种不破坏样品、不受水蒸气干扰的技术。一些官能团峰在 FT-Raman 图谱中比 IR 谱中特征明显。例如 PS-DVB 树脂的图谱 (图 3.12), I 为 FT-IR 图谱, II 为 FT-Raman 谱,  $\text{C}_{\text{sp}^2-\text{H}}$  的伸缩振动峰 ( $3100 \sim 3000\text{cm}^{-1}$ ) 是一个很强的单峰, 而在 FT-IR 中是 3 个峰。在 FT-IR 谱中出现的特征峰在 FT-Raman 谱中也能看到, 即使是强度比较小的, 如  $\text{C}_{\text{sp}^2-\text{H}}$  的伸缩振动。FT-Raman 谱可以提供非常有价值的信息, 如官能团和聚乙烯树脂的信息, 特别适于分析功能化的树脂【Alt 2001】。

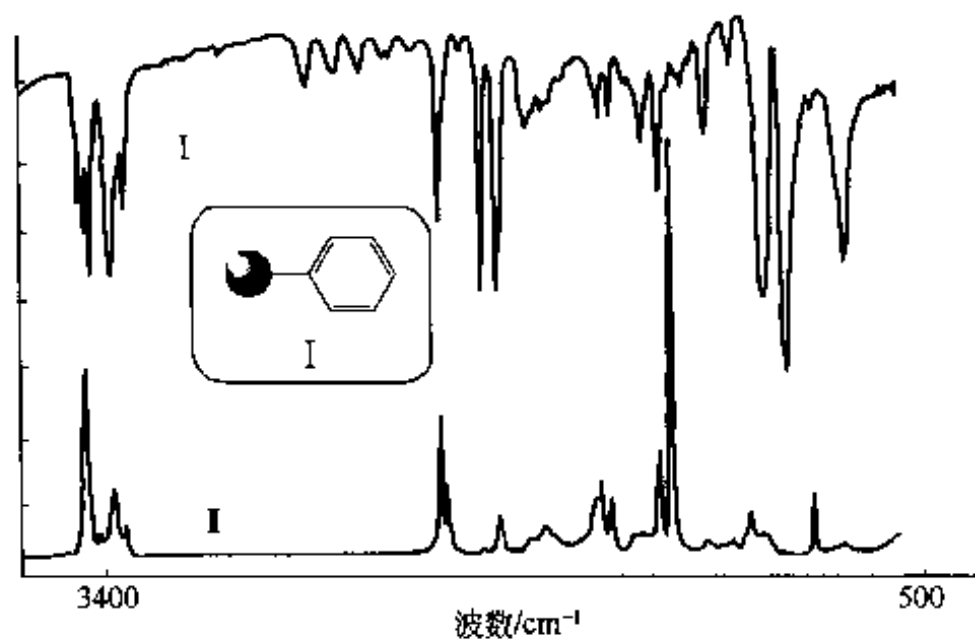


图 3-12 PS-DVB 树脂的图谱

## 五、其他方法

其他的红外技术也相应地运用于监测固相反应，如光声 FT-IR【Gos 1996】和近红外光谱。光声 FT-IR 最大的优点是只测量已吸收的光线，因而消除了光散射和反射的干扰，而且不需要样品的制备，但这种技术只能分析树脂表面，而不能研究树脂内部。虽然有机化合物的近红外区图谱存在大量峰的重叠，但是对 C—H、O—H 及 N—H 的泛频峰和联合跃迁峰的研究与部分最小二乘法可以分析固相合成的类似物，如鉴定固相合成二肽和三肽的序列及残留的氨基酸。

## 第三节 核磁共振检测

核磁共振 (NMR) 谱对于确定液相合成的化合物结构是一种非常有效的分析技术。与其在液相中的应用相似，NMR 也可以用于监测固相合成反应。另外，NMR 能研究连接在树脂上的化合物基团间的相互作用，并且可能提供一种测量树脂的负载量的手段。

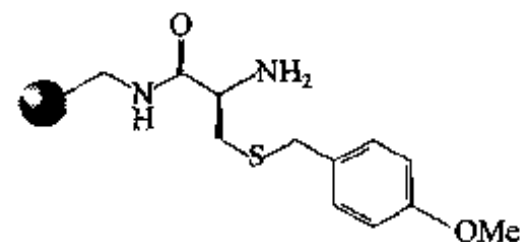
### 一、凝胶相 NMR

在早期的研究中，主要是使用传统的  $^{13}\text{C}$ -NMR 研究溶剂膨胀的交联聚乙烯树脂【Ste 1990, Blo 1990】，这样可以通过观察官能团的  $^{13}\text{C}$  信号的变化来跟踪反应，因为这些信号不被树脂的信号所掩盖。将这种方法应用于三肽片段合成过程中，使用 t-Boc 化学在 Merrifield 树脂上合成 H-Asn-(N-Me)Ala-Thr-NH<sub>2</sub> 片段【Gir 1984】。由于反应所需的时间长，t-Boc-Asn 与 (N-Me) Ala 键合时会导致腈类副产物的产生。这样的结果可以在  $^{13}\text{C}$ -NMR 的 1170ppm 处的峰看出。其 IR 谱中位于  $2250\text{cm}^{-1}$  处的弱吸收峰也证明了这一点。

为了测定一系列固相载体的“液相”(solution-like)行为，用对甲氧基苄保护的半胱氨酸与 4 种不同的树脂相连，测量其凝胶相  $^{13}\text{C}$ -NMR，并对照甲氧基碳响应值的线宽(表 3.3)，结果显示 PEG 树脂的甲氧基碳的响应值的线宽明显变窄，说明载体上的化合物有很大的自由运动空间【Suc 1995】。在传统的高分辨率 NMR 中，置身于均匀磁场中的自由旋转的样品应该给出响应值较窄的线宽，而观察到的峰变宽可归结于树脂上化合物分子运动的受限，或是受到不均匀磁场的包围，因此在用凝胶相 NMR 监测固相反应时应考虑树脂带来的影响，并且在设计固相合成时应选择在凝胶相 NMR 中有独特优势的树脂(如上面所讨论的 PEG 树脂)。

表 3.3 半峰高时甲氧基 NMR 信号的峰宽

树脂	峰宽/Hz
1%交联聚乙烯	23
Polyhype P500	29
TentaGel	9
PEG-PS	9



凝胶相 NMR 最吸引人的特征是固相合成的实验条件和分析过程相类似，它通过

普通的探针就能获得原始的 $^{13}\text{C}$ -NMR 图谱信息。但是响应值线宽过大，树脂信号太强，只能获得有限的结构信息，通常不会产生 $^1\text{H}$ -HMR。由于使用的样品量太大，采集图谱数据所需的时间过长，限制了这种技术的应用。Lorge 与其合作者【Lor 1999】采集通过甘油醇 Linker 与 Merrifield 树脂相连接的化合物的 $^{13}\text{C}$ -NMR 谱，优化其采集数据所需的参数，将采集时间缩短至 7.5min，使常规分析成为可能。另外，溶胀问题是这项技术应用的关键因素。

## 二、魔角自旋 NMR

MAS 技术的应用改善了固相化合物 $^1\text{H}$  和 $^{13}\text{C}$ -NMR 图谱的质量。在凝胶相 NMR 中，谱线的增宽是由残留的偶极耦合以及敏感磁场的变动这两个因素引起的，使用 MAS 可以降低这些因素带来的干扰。另外，样品的快速自旋有利于敏感磁场的平均化，从而降低了该因素导致谱线增宽的可能性。这种技术有很强的角度依赖性。下面方程所示的角度（即魔角）是自旋的核在其偶极耦合减少到 0 时的角度：

$$3\cos^2\theta - 1 = 0 \quad (\theta = 54.7^\circ)$$

Fitch 与其合作者【Fit 1994】将 MAS 技术应用于固相化合物的 $^1\text{H}$ -NMR 谱中。他们使用了一种 Nano-NMR 探头，这种探头是为少量液体样品产生魔角自旋而专门设计的。实验中将少量的树脂珠（10mg，含有  $3\mu\text{mol}$  或 1.5mg 的化合物分子）悬浮于  $30\mu\text{L}$  的氘代 DMSO，然后转移至 Nano-NMR 探头中。自旋的样品在魔角的转速为 2kHz。采集图谱，16 个瞬间点就可以产生一个高质量的图谱。尽管图谱在 6~8ppm（树脂）和 3~4ppm（水）处显色出峰宽，但与凝胶相 NMR 相比，MAS-NMR 图谱仅使用了 1/10 的样品量就使信噪比提高了 3 倍（图 3.13）。因此，图谱的质量相应得到了提高。

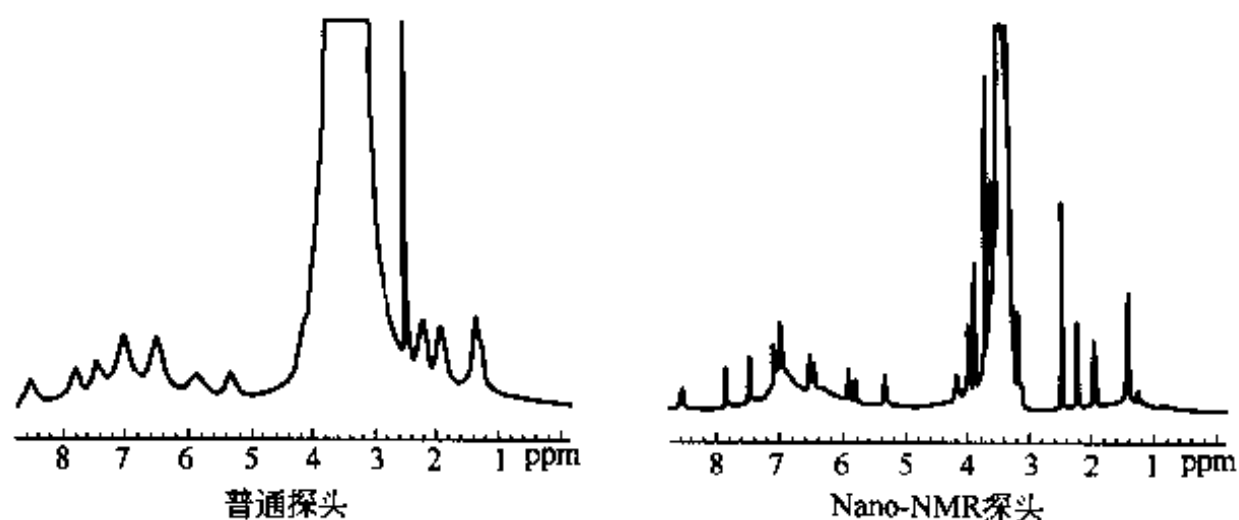


图 3.13 普通探头与 Nano-NMR 探头的 500Hz NMR 图谱

MAS 技术与 Nano-NMR 探头联用可以使高分辨率 NMR 更普遍地用于固相化合物的分析。Shapiro【And 1995】使用不同的 Linker 将正莰烷-2-羧酸的内型和外型化合物联接到树脂上（图 3.14），用 MAS $^{13}\text{C}$ -NMR 证明了其异构体的比率为 60 : 40。后来对裂解后的样品进行了 GC 分析，也证明了这一点。同时与树脂相连的正莰烷的 C—H 相关谱与正莰烷图谱极为相似，不同的 Linker 不影响图谱的分辨率。使用 MAS 技术和 Nano-NMR 探头可以加快结构鉴定，在某些情况下还可以定量树脂的装载。但 Nano-NMR 探头技术相对复杂，还不能用于高通量样品的分析。近来的趋势

是使用这项技术优化化合物库的反应参数。

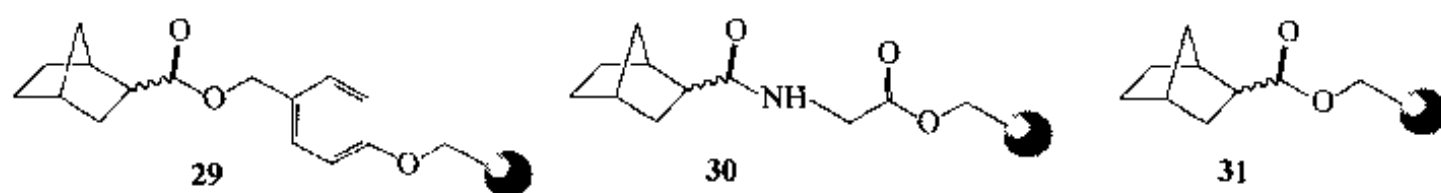


图 3.14 固相树脂连接的正莰烷-2-羧酸 (29~31)

除了 MAS 和 Nano-NMR 探头技术外, 许多其他的液相 NMR 技术也应用于固相化合物的分析, 以进一步提高图谱的质量。例如, 使用预饱和技术, 能使树脂内部芳香环引起的信号高度降低一半【Weh 1996】; 为了消除聚乙烯树脂骨架引起的复杂响应, 可以使用自旋回响脉冲序列 (spin echo pulse sequence) ( $90^{\text{TM}}-\tau\sim 180^{\text{TM}}-\tau$ ) 简化氨基树脂的  $^1\text{H}$  COCY 和 TOCSY NMR 谱【Gar 1996】, 通过对  $\tau$  值的正确选择可以明显降低聚苯乙烯树脂峰的影响; 在高分辨率的 MAS-NMR 实验中使用同步转动的射频脉冲, 可以改善图谱的质量, 尤其是同核 TOCSY 谱的质量【Wie 200】; 其他的新 NMR 实验技术如梯度场技术【Maa 1996】、J 分辨二维谱【Sha 1997】、减少不均匀磁场引起的线宽【Mei 1997】和减少溶剂影响的实验技术【War 1999】已经应用, 以进一步改善固相化合物  $^1\text{H}$ -NMR 图谱的质量。

此外还有联用技术, 如 Stauffer 和 Katzenellonboges【Sta 2000】使用 MAS-NMR 与单珠 FT-IR 联用测定吡唑四元取代反应中的固相中间体。Rosse 等【Ros 1999】用 TOCSY、ROESY、HSPC NMR 及 IR 测定固相环氧化合物的结构及其立体化学。

### 三、富含 $^{13}\text{C}$ 标记的 NMR

为了避免固相化合物  $^{13}\text{C}$ -NMR 图谱出现的一些问题, 可以在合成阶段采用富含  $^{13}\text{C}$  同位素的构件块 (building block)【Loo 1994】。这种方法可以获得高质量的图谱, 并且不受非富含  $^{13}\text{C}$  同位素峰、溶剂峰及树脂峰的影响。该实验方法是将装有大约 20mg 树脂的 NMR 探头置于磁场中, 一个样品在磁场中的旋转时间为 15~20min, 采集 64 个瞬间点得到的图谱。只有最小的背景噪声, 并且实验所消耗的时间主要是制备样品的时间。

此种分析方法已经成功地应用于监测与 TentGel 树脂相连的 4-噻唑烷酮的反应中 (图 3.15)。首先将  $\alpha$  位被  $^{13}\text{C}$  同位素标记过的 Fmoc 保护的甘氨酸与 TentGel 树脂相连接, 然后用吡唑脱保护产生树脂胺 **33**, 在分子筛泡过的 THF 中用苯甲醛处理树脂胺 **33** 可得树脂亚胺 **34**, 然后反应用乙酸酐处理, 记录  $^{13}\text{C}$ -NMR 谱。树脂亚胺 **34** 的标记碳的化学位移从 44ppm 改变到 64ppm, 而由树脂化合物 **33** 乙酰化得到的树脂化合物 **35** 没有任何响应, 表明生成树脂 **34** 的反应接近完全。树脂 **34** 在分子筛泡过的 THF 中与巯基乙酸缩合形成树脂固相化合物 **32**, 其标记碳的化学位移由 64ppm 转变至 46ppm。

标记碳的固相化合物的图谱与液相合成的  $^{13}\text{C}$ -NMR 谱有很好的 consistency, 标记碳原子不需要直接参与反应, 因为其电子云密度及杂化轨道的改变很容易被检测到。

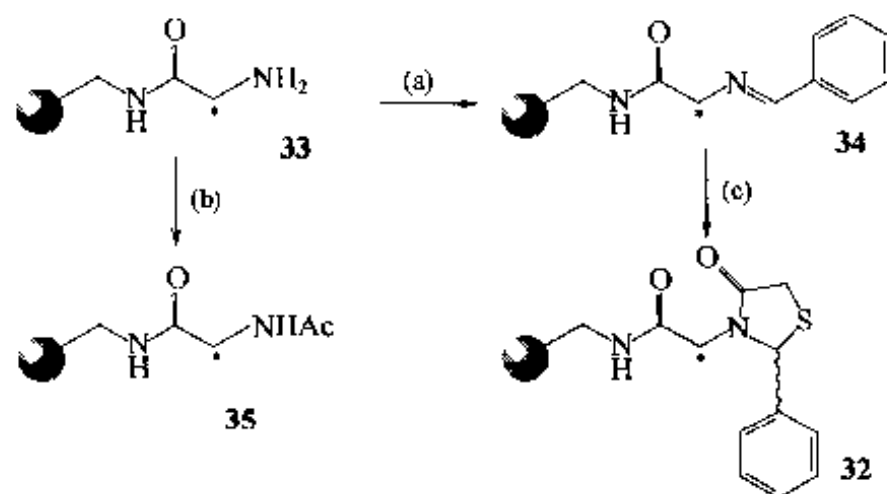


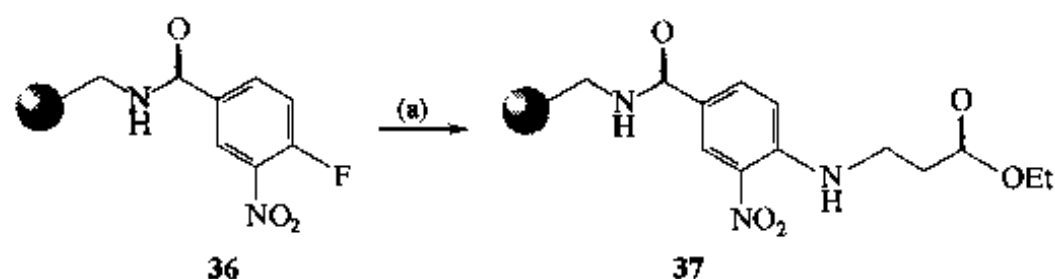
图 3.15 固相合成 4-噻唑烷酮

试剂与条件：(a) PhCHO, THF; (b) Ac<sub>2</sub>O, DCM; (c) HSCH<sub>2</sub>COOH, 3A 分子筛, 70°C, THF。  
树脂为 TentGel, \* = <sup>13</sup>C 标记

#### 四、<sup>19</sup>F 及 <sup>31</sup>P-NMR

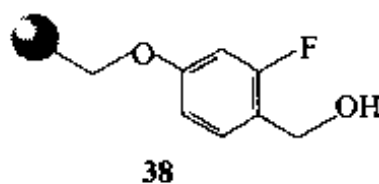
为了跟踪 Merrifield 树脂上的 Boc 策略化学, 可使用一系列氟代芳氧基碳酰氨基酸作为氨基的保护组分。化合物与 Merrifield 树脂相连, 溶剂为 CHCl<sub>3</sub>, 用氟苯作为内标采集 <sup>19</sup>F-NMR 图谱。从图谱中没有看到任何反应的发生, 却发现图谱中的内标峰为双峰。通过变动树脂珠的浓度发现, 信号在低场的峰是因为溶剂中固相化合物分子引起的, 高场的信号则是因固相化合物扩散进入树脂内部引起的【Man 1980】。Gani 及其合作者【Sto 1998】为了合成固相肌醇单磷酸抑制剂, 将保护磷酸的氟代苄基团的 <sup>19</sup>F-NMR 信号与氟苯信号作对照, 可以定量树脂的装载。

还可以用凝胶相 <sup>19</sup>F-NMR 和 MAS <sup>19</sup>F-NMR 监测固相 S<sub>N</sub>Ar 反应 (图 3.16), 再与 MAS <sup>13</sup>C-NMR 做对照【Sha 1996】。首先, 4-氟-3-硝基苯酰胺树脂 36 用 10 倍量的氨基丙酸乙酯盐酸盐和 20 倍量的 DIPEA 处理, 清洗干燥后等分反应物, 再分别用这 3 种 NMR 技术进行分析, 都可以得到相似的分析结果。相比较而言, MAS <sup>19</sup>F-NMR 的分析速度比较快, 所用的样品量也少, 是最常规的分析技术。

图 3.16 固相 S<sub>N</sub>Ar 反应

试剂及条件：(a) HCl · H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt, DIPEA, DMF。树脂为 Rink 酰胺

不过并不是所有组合化学合成的化合物或中间体都含有氟原子。为了克服这一缺点, 可利用一种含氟取代的 Wang Linker 38【Sve 1984】:



在固相合成香豆素的中间体时, 用 <sup>19</sup>F-NMR 信号有效监测反应。这种 Linker 与 <sup>13</sup>C

Linker 相比, 可以明显改变裂解所需的条件, 其酸解时对酸的不稳定性增加了取代基的供电能力, 促使了苄基正离子的形成。

凝胶相<sup>31</sup>P-NMR 可以很好地研究 Horner-Wadsworth-Emmons 反应【Bla 1984, Rat 1985】。例如, 将磷酸双乙酯与 PEG-PAC 树脂 N 末端相连, 在 LiBr 和 Et<sub>3</sub>N 的作用下与一系列醛发生反应 (图 3.17)【Joh 1995】。然后采集凝胶相<sup>31</sup>P-NMR 图谱, 以磷酸作为内标, 图谱显示起始化合物 39 在 22ppm 处是多重峰, 反应完全后, 这些信号被溶剂中的磷酸双乙酯所替代, 靠近 0ppm。分析图谱中剩余的<sup>31</sup>P, 得出反应的转化率为 75%~95%。而 TentGel 树脂化合物 40 (图 3.18) 在相同条件下的转化率只有 50%~76%, 其原因是由于快速竞争反应形成的磷酸单乙酯阴离子使树脂化合物中的苏氨酸 Linker 参与的反应活性不同。从此项研究工作可以得出: 凝胶相<sup>31</sup>P 可以快速鉴别竞争性副反应, 而其他技术则很难检测到。

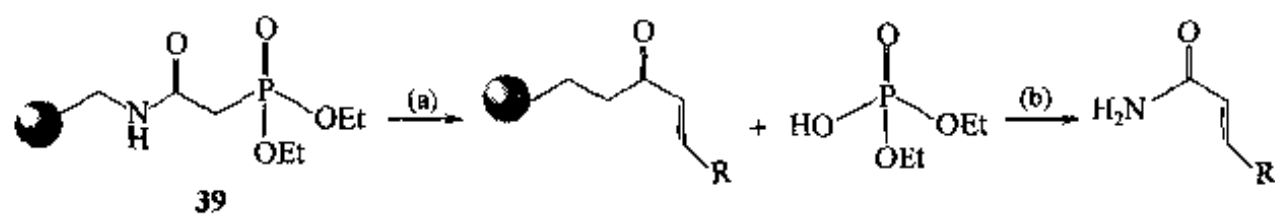


图 3.17 固相磷酸酯与醛的反应

试剂及条件: (a) RCHO, LiBr, Et<sub>3</sub>N, MeCN; (b) 95% TFA 水溶液。树脂为 PEG-PAL。

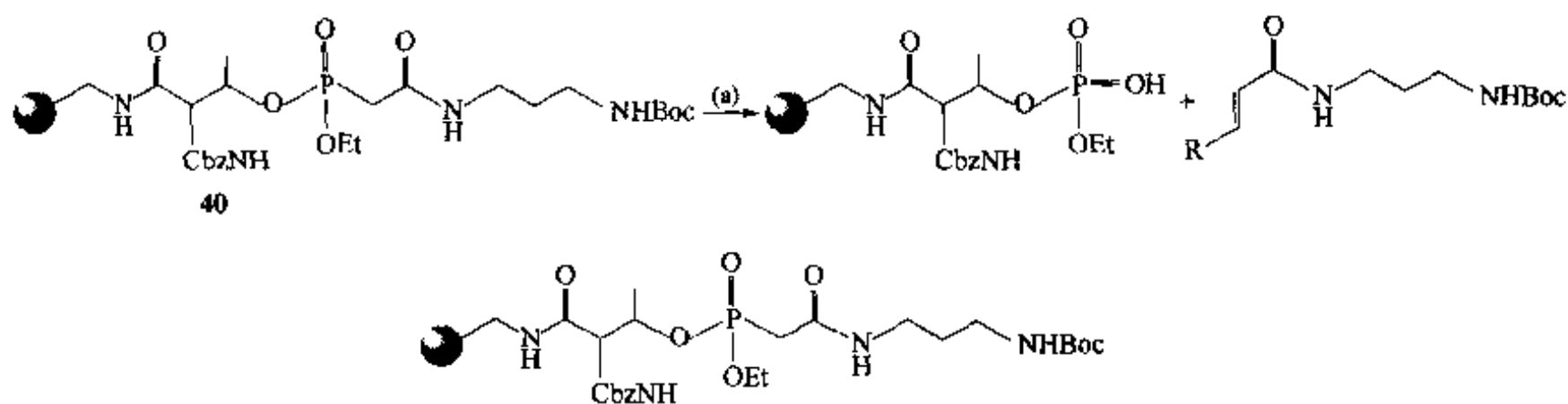


图 3.18 Horner-Wadsworth-Emmons 反应

试剂及条件: (a) RCHO, LiBr, Et<sub>3</sub>N, MeCN。树脂为 TentGel

综上所述, 尽管在研究固相有机合成过程中能获得高质量的 NMR 谱用于研究固相化合物的结构和跟踪反应, 但树脂引起的信号干扰仍妨碍结果数据的解释, 这些源于液相的 NMR 技术还不能成为高通量的分析方法, 也不能应用于组合化学的筛选。主要的原因在于长时间的图谱数据处理及 Nano-NMR 探头技术的复杂性。

#### 第四节 质谱检测

质谱 (MS) 检测在新药开发和组合化学中的地位日益重要。几十年前化学家们只能使用薄层色谱板 (TCL) 定性产物, 现在 MS 是他们最常用于鉴定化合物和纯化评价的技术。质谱已经应用于组合化学的各个领域之中: 化合物的鉴定 (如高通量 LC-MS)、化合物的纯化 (如高通量制备型 LC-MS)、生物筛选 (如亲和选择性质谱) 以及高通量 ADME 成型 (如高通量 CaCO<sub>3</sub> 和细胞色素 P450 的测定)。这些方面的报

道【Swa 1999, Enj 2000, Kas 2001, Fit 1999, Con 2001, Loo 1997, Kyr 1998】也非常多, 下面仅列出应用于组合化学的分析方法。

### 一、电喷雾质谱

将电喷雾质谱 (electrospray ionisation mass spectrometry, ESI-MS) 用于高通量化学的样品分析仍然是最普遍的做法, 是最适合用于联用分离技术如液相色谱 (LC) 和毛细管电泳 (CE) 分析样品的技术。这种技术早期研究的分析对象是多肽和低聚核苷酸混合物, 主要是要利用其图谱的定性数据作为鉴定化合物库的手段。近年来的研究重点主要是非肽化合物库 (如 Carcell【Car 1995】报道的含有 55 个咕吨衍生物的化合物库) 的分析, 使用这种技术鉴定产物成功率可达到 93%。

ESI-MS 在分析小分子化合物库方向与其他质谱方法相比有许多优势, 例如在软电离 (减少碎片)、快速分析、分析低分子量化合物的能力、自动化和与分离技术结合能力方面。但是在处理化合物库的高通量分析得到的大量数据时, ESI-MS 还存在相当的问题。目前有许多方法【Heg 1996, Wan 1998】对于达这个问题进行了阐述, 有兴趣的读者可以自己查阅。

### 二、基质辅助的激光解吸附质谱

基质辅助的激光解吸附质谱 (matrix assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry, MALDI-MS) 是一种有效灵敏的技术, 主要用于大分子和非挥发性分子的离子化。它特别适用于低浓度物质的分析, 尤其是可以在 pmol ( $10^{-12}$  mol) 和 fmol ( $10^{-15}$  mol) 范围内检测到多肽和低聚核苷酸。这种技术已经应用于组合化学的多种领域中, 包括单珠分析【Zam 1994】、多肽库的分析【Egn 1995】、低聚核苷的分析【Alt 1999】以及高通量筛选【his 1998】。此外 MALDI-MS 通常不需要事先将化合物从树脂珠上裂解下来。例如, Carrasco【Car 1997】在使用光解 Linker 进行 MALDI-MS 分析时, 通过激光照射就可以使化合物裂解, 同时进行分析。MALDI-MS 不是一种通用的高通量分析技术, 通常需要手动调节仪器的激光增益样品的信号。

### 三、时间飞跃二级离子质谱

时间飞跃二级离子质谱 (time-of-flight secondary ion mass spectrometry, TOF-SIMS)【Ben 1987】已经成功地运用于监测固相载体上的有机反应。这种技术与 ESI-MS 和 MALDI-MS 相比有几大优势: 首先, 这种分析技术为空间解析模式提供准确灵敏的 MS 数据; 其次, 静态 SIMS 中的瞬间初级离子强度很弱, 意味着每次扫描的轰击表面很小, 这使得单珠分析成为可能以及这样已被分析的树脂可以进行后续的合成步骤。Benkovic【Bru 1994】首先研究了 TOF-SIMS 的灵敏度, 其检测的对象是一个直径为 40nm 的聚苯乙烯树脂珠, 通过物理吸附过程装载 50fmol 的苯丙氨酸, 通过图谱可知其最大峰为  $(M+H)^+$ 。随后将一个三肽片段通过酸解 Sasrin Linker 装载在树脂上, 然后用饱和的 TFA 和 DCM 蒸气裂解。裂解后的树脂经 TOF-SIMS 分析其图谱, 展示最大峰为  $(M+H)^+$ 。这一点与 MALDI-MS 及 ESI-MS 相区别。



#### 四、色质联用法

##### 1. 流动进样分析与质谱 (flow injection mass spectrometry, FIA-MS)

FIA-MS 是一种高通量、易于自动化的分析方法,许多化学工作者都使用这种分析手段定性所期望的化合物库。FIA-MS 的自动进样系统可以每天分析 2800 个化合物,平均每个化合物分析时间只有 25~30s。近年来发展的平行 FIA-MS 分析方法【Wan 1998】可以将所要分析化合物的数目提高 4~8 倍。使用平行 FIA-MS 分析方法对排列在多孔板上的液相化合物库进行分析(图 3.19),多针进样系统将样品平行引入进样阀,振摇后依次进样分析。一个多孔板的分析时间仅为 12min。Morand 等【Mor 2000】对 Gilson21 多针进样系统进行了改造,使一个多孔板的分析时间少于 5min(图 3.20)。

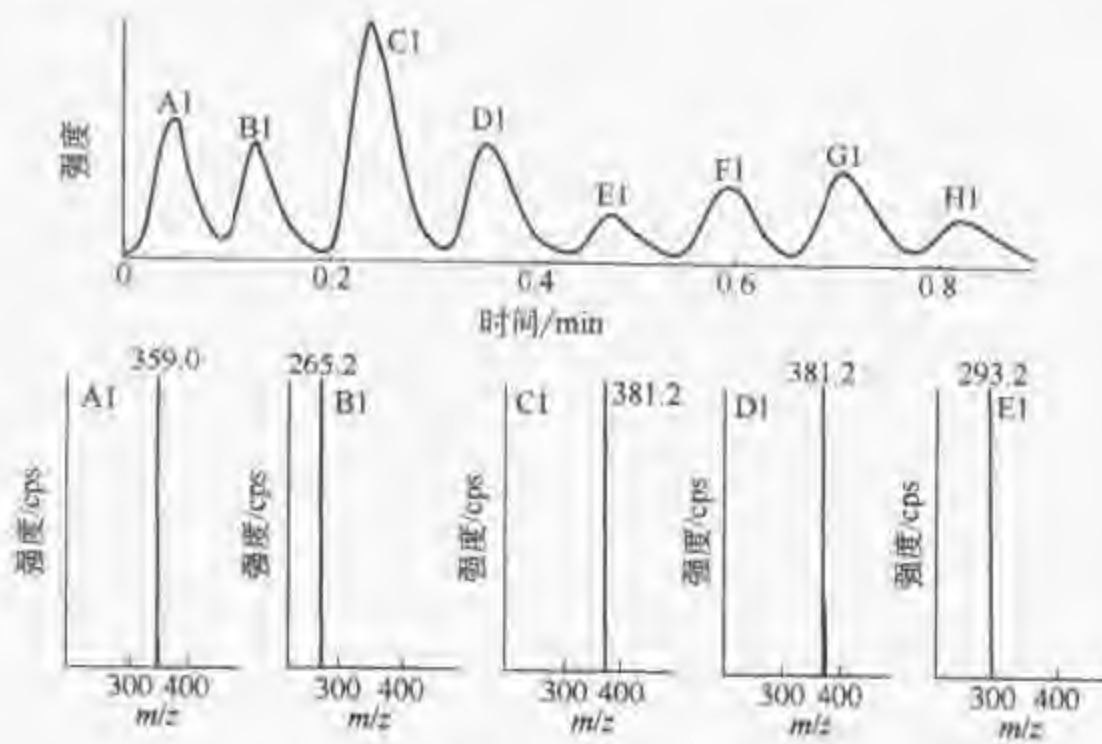


图 3.19 分析 8 种样品的 FIA-MS 图谱

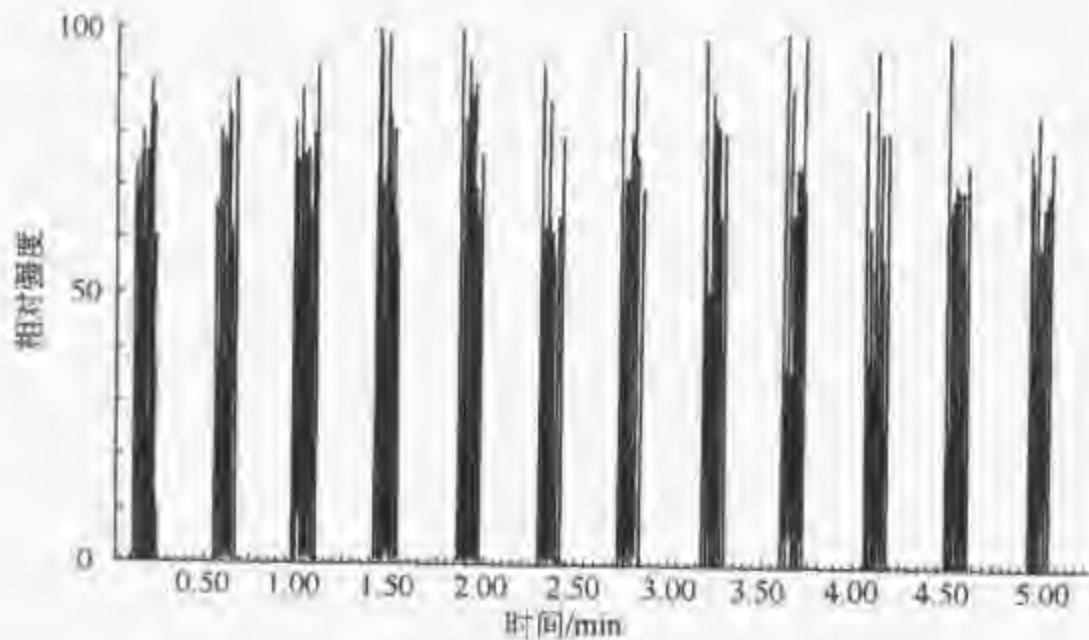


图 3.20 Morand 等改进的 FIA-MS 图谱

##### 2. 液相色谱与质谱 (LC-MS)

质谱与分离方法如液相色谱 (LC)、气相色谱 (GC) 或毛细管电泳 (CE) 联

用，为分析大容量化合物库提供了新思维。其中 HPLC-MS 和 LC-MS 是分析裂解后产物库的常规方法；反相 HPLC 梯度洗脱则能够满足组合化学和平行合成的化合物库的分离要求；快速 HPLC/MS【Zen 1998, Wel 1997】代替常规 HPLC-MS 用于化合物库的数量和纯度的检查。近来报道的假色谱（本质上是分步洗脱色谱）【Li L 1998】能提供快速可靠地评价化合物库合成的质量的信息。图 3.21 所示是假色谱 (B) 与快速 HPLC (A) 的对比图谱。然而这种与液相色谱结合的应用仅限于质谱的电喷雾电离技术 (ESI) 和大气压化学电离技术 (APCI) 以及或多或少包含 MALDI 的技术。

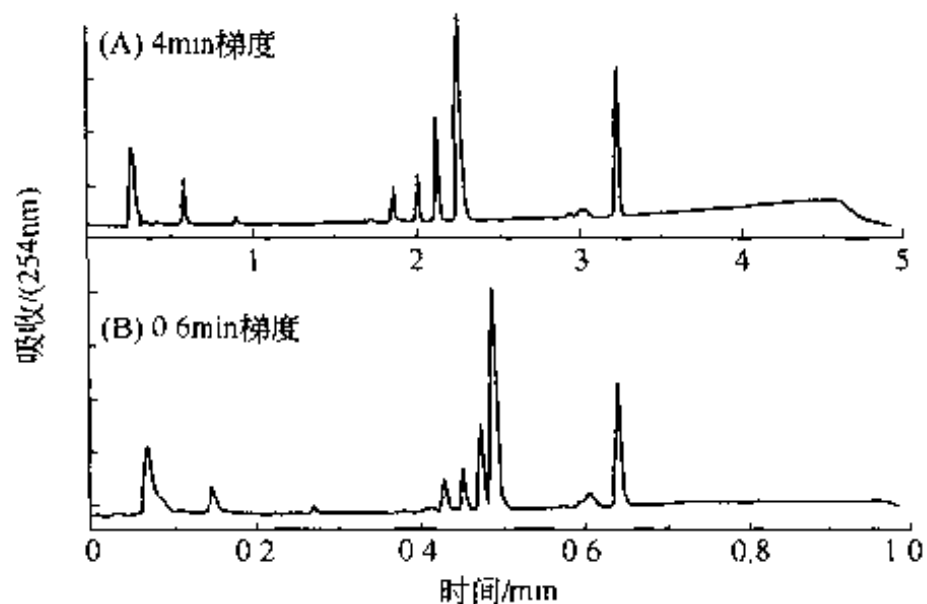


图 3.21 液相平行合成化合物库的分析图

### 3. 超临界流体分析与质谱 (supercritical fluid chromatography, SFC-MS)

近年来，研究人员将超临界流体分析与质谱相结合，用于化合物库的分析。在超临界条件下，洗脱分离的线速度是 LC-MS 线速度的 3~5 倍，可以达到快速分离的效果。SFC 特别适于分离分析非对映异构体和对映体。Greig 等【Ven 1999a, Ven 1999b】和 Wang 等【Wan 1999】报道了 SFC-MS 可以像 HPLC-MS 一样作为辅助分析手段用于分析和定量化合物库。典型的 SFC-MS 系统是由  $\text{CO}_2$  和甲醇构成的二元高压系统，由装有短柱的柱温箱和检测器构成 (图 3.22)。检测器 CLND (chemiluminescence nitrogen detection)【Tay 1998】和 ELSD (evaporative light scattering)【Kib 1996, Hsu 1999】作为紫外检测器 (UV) 的替代产品，它们的使用更具有通用性，CLND 用于检测样品中氮元素的含量。在这种检测方法中，化合物进行高温氧化反应，随后化合物迅速降解，生成亚稳态的  $\text{NO}_2$ ，其发射的光量子可以被光电倍增管选择性地检测到。CLND 对于所有含氮的化合物都能给出相同的响应，是定性微量样品有力的分析手段。它特别适宜与 SFC 联用，因为 SFC 分离所用的洗脱剂不含有氮元素。ELSD 直接测量样品的质量，通常用分子量表示，可用于大量化合物库的定性监测。但 ELSD 响应信号在相似结构中有很大的变动，影响了这种技术的准确度，因而限制了它在定量化合物的纯度和产量方面的应用。

图 3.23 为 SFC/UV/ELSD/CLND/MS 分析等摩尔四组分混合物 (Fmoc 保护的异亮氨酸、1-丁基-3-对甲苯磺酰基脲、甲苯咪唑、强的松) 的色谱图。其中 (A) 为总离子流图谱，在电喷雾电离条件下能有效显示 4 种组分中的 2 种组分；(B) 为 ELSD 检测器图谱，可以显示全部 4 种组分，并且给出相对的响应值；(C) 为 254nm

处的 UV 图谱，它选择性地检测了其中的一些组分；(D) 为 CLND 图谱。通过这 4 种检测器的联合使用，化学工作者可以更加方便快捷地鉴定化合物，这比单纯依赖 FIA-MS 或是 LC/UV/MS 得到的数据更加有效。

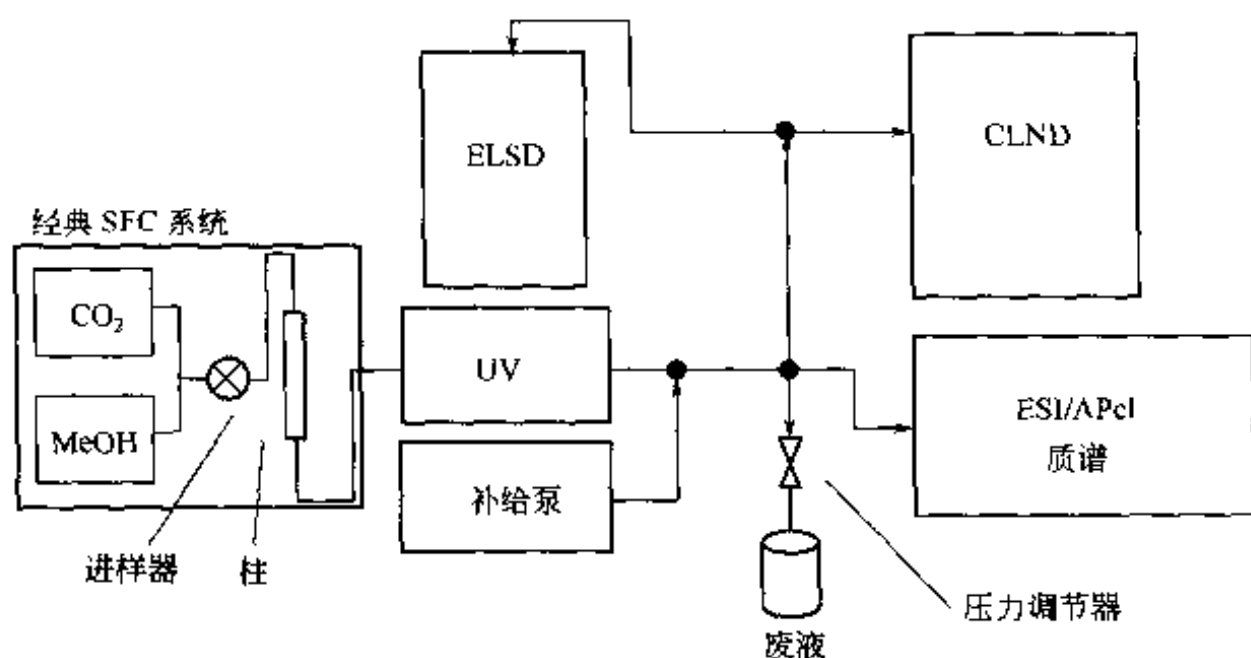


图 3.22 超临界流体分析工作图

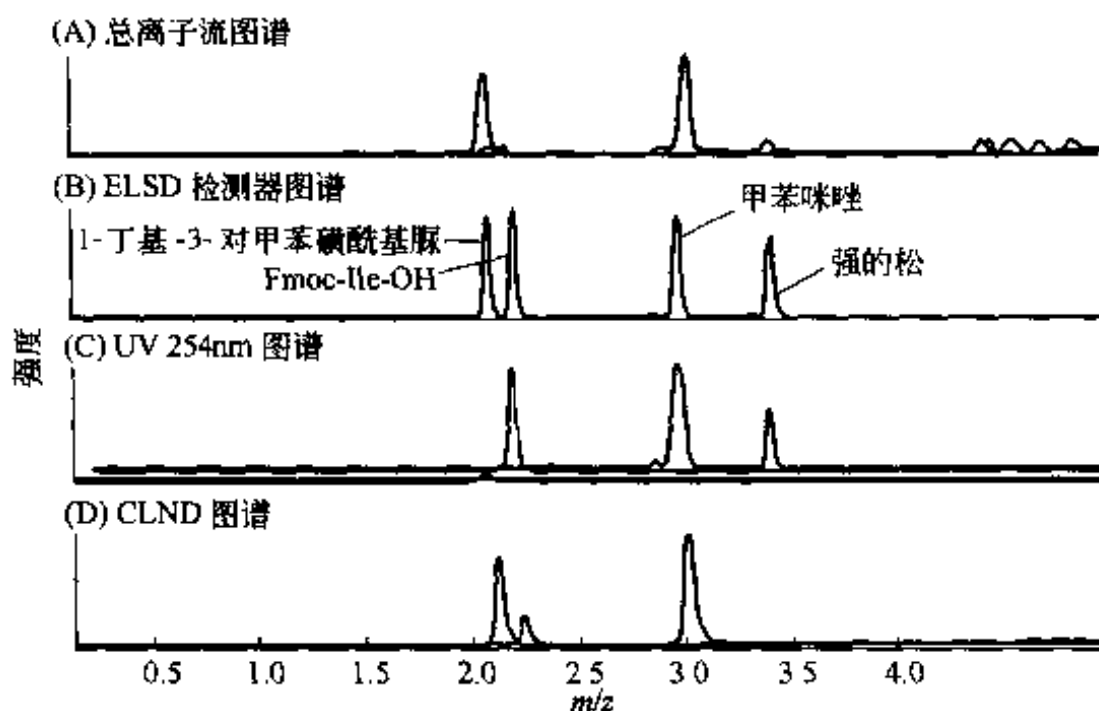


图 3.23 SFC/UV/ELSD/CLND/MS 对混合组分的分析图

### 第五节 其他检测方法

#### 一、双 Linker 和分析型构件法

早在 1979 年 Merrifield 和 Tam 就报道了将多个可拆卸的树脂应用于肽合成的方法【Tar 1979, Tam 1980】。近年来出现了许多应用双 Linker 技术辅助监测固相有机合成的方法。如使用 Pummer 裂解策略【Rol 2001】，制备 1,2-二羟基衍生物的 Linker 41，酸解 Wang Linker 所得到的化合物片段就可以成功地监测在树脂上反应的关键步骤 (图 3.24)。

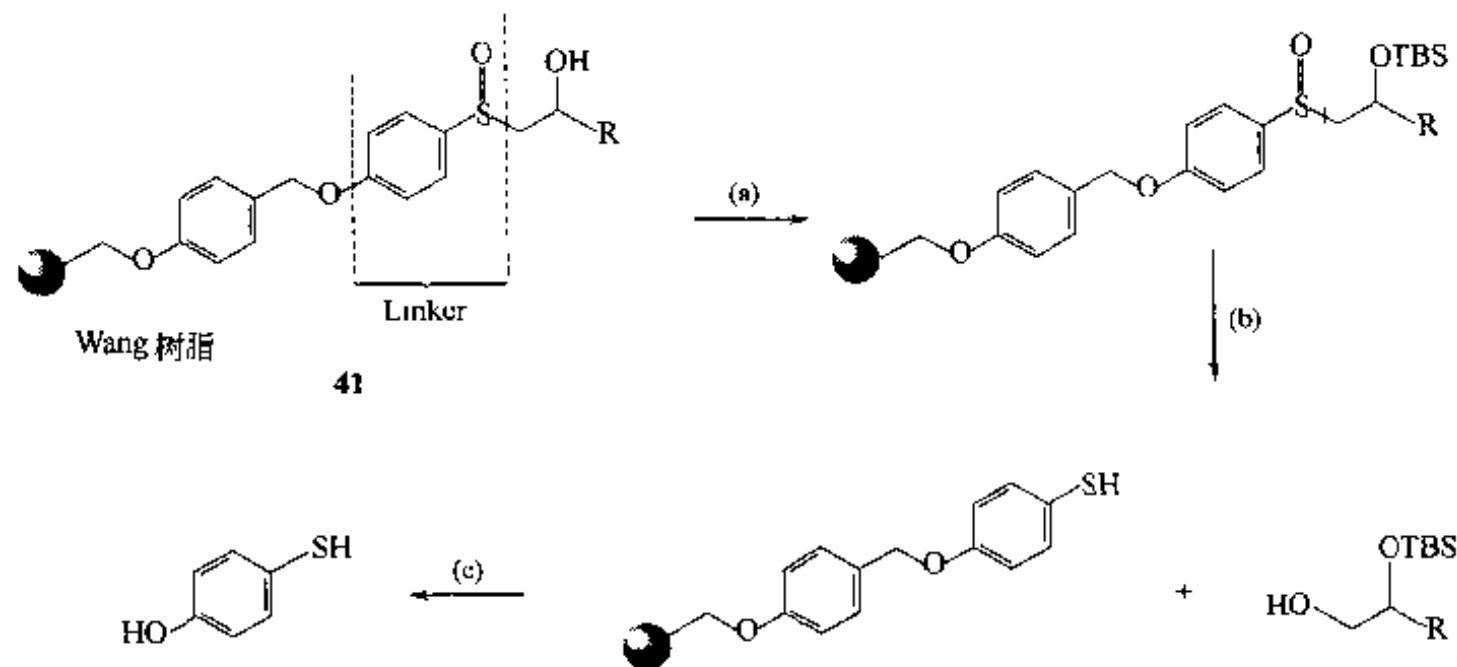


图 3.24 固相 1,2-二羟基衍生物的合成

试剂及条件：(a) TBSCl, 咪唑, DMF; (b) i, TFAA, 三甲基吡啶, MeCN, 0°C, 30min;  
ii, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0°C~室温; iii, NaBH<sub>4</sub>, 室温, 30min; (c) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

常规的分析技术还不能跟上固相高通量化学的发展。对于结合树脂和不结合树脂的单一化合物, IR 和 NMR 技术都能给出很好的结构信息, 但是不能满足高通量化学的要求。相比较而言, MS 技术能达到这种要求。但由于大多数分子没有适宜的离子化特性, 限制了 MS 技术在高通量化学中的应用。Geysen 与其合作者【Gey 1997a, Gey 1997b】为了解决这个问题提出了分析型构件 (analytical constructs) 方法, 即通过 MS sensitiser (确保相同离子化)、peak splitter (<sup>13</sup>C 标记和未标记的甘氨酸残基序列作为编号, 用于识别化合物) 和一个与 Linker1 正交的 Linker2, 将化合物和 Linker1 连接到载体上 (图 3.25)【Con 2002】。取少量样品裂解 Linker2 可以提供可供分析的片段, 这个片段包括化合物、Linker1、peak splitter 和 MS sensitiser。其余的样品经过直接裂解 Linker1, 用于制备产物。Geysen 方法依赖使用保护的胺基作为 MS sensitiser 用于 EI 分析。Kent 与 Carrasco【Car 1997】报道了使用光解 Linker 作为正交 Linker2, 四级铵离子作为 MS sensitiser 用于 MALDI MS 分析, 与 Geysen 方法相类似。

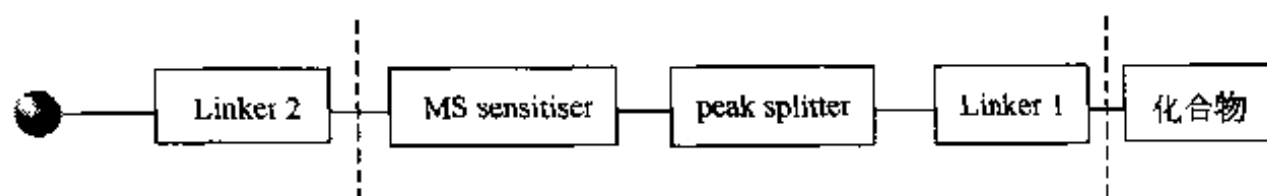


图 3.25 分析型构件示意图

上述方法的缺点在于分析型构件中存在侧链氨基保护或带电荷的铵离子以及 Linker 的保护与正交性, 限制了其应用范围。Mckeown 等【McK 1999】设计了一种双 Linker 分析型构件 (图 3.26), 可以克服这一缺陷。对照实验中裂解化合物的两种方式 (光解和 TFA 化学裂解), 并同样经过相同条件的 EI-MS 分析 (图 3.27), 发现化学裂解出的化合物尽管纯度高 (NMR, >95%), 其离子化程度却很低, 难以从噪声和杂质峰中区分出分子离子峰。相比之下, 连有分析型构件的化合物分子的分子离子

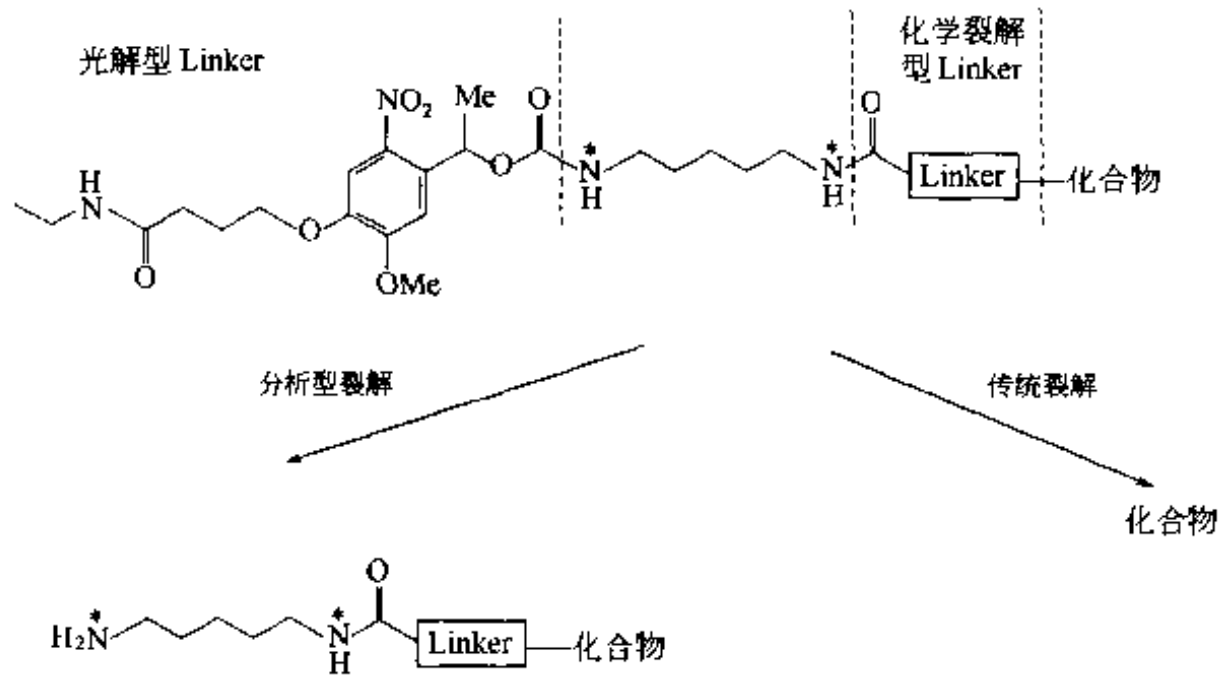


图 3.26 光解分析型构件的选择性裂解 (2 个氮为 50% 标记的  $^{15}\text{N}$ )

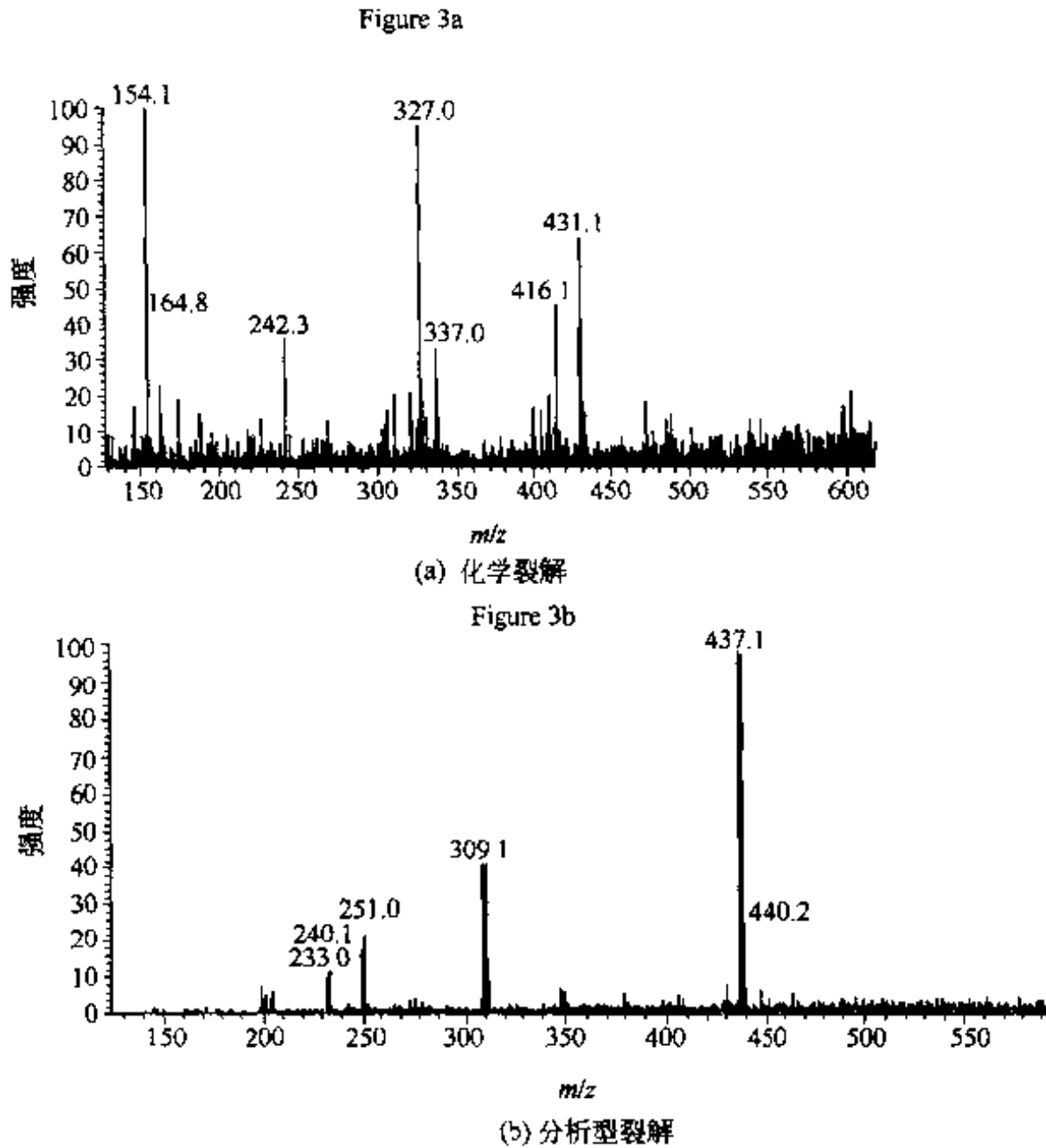


图 3.27 Ac-Gly-Val 的 ESI-MS 图谱

峰很容易检测出来，而且都是特征的离子对峰，产物的检测限可以降到单珠树脂水平。目前已经报道使用这样的分析型构件用于分析由分混方法得到的化合物库

【Lor 2000a, Lor 2000b】。这个构件由两部分组成：分析型 Linker——吡啶 safety-catch Linker 【Kle 1998】和一种酸解性 Linker。43 个化合物组成的库由合成仪合成，化合物的鉴定是通过裂解分析型构件，然后经过酸解，并由  $^1\text{H-NMR}$  确认。对照酸解后经 LC-MS 分析的结果得出：分析型 Linker 裂解可以明确地鉴定已标记的化合物库，而常规裂解只能鉴定大约 40% 的化合物。

MS 技术不能应用于现代固相高通量化学，因其是含大量杂质的化合物，所以分析型构件的测定也不能定量混合物组分的相对比例。为克服这一缺点，近年来分析型构件逐渐与紫外生色团的功能相结合，因为生色团有特征的紫外吸收，在单珠水平易检测到产物，所以使用常规的 LC-MS 就可以容易检测并相对定量混合物。在合成血红纤维蛋白受体拮抗剂 (42) 过程中 (图 3.28) 使用蕙基构件能够在每次化学转换中得到改变的混合物百分比。

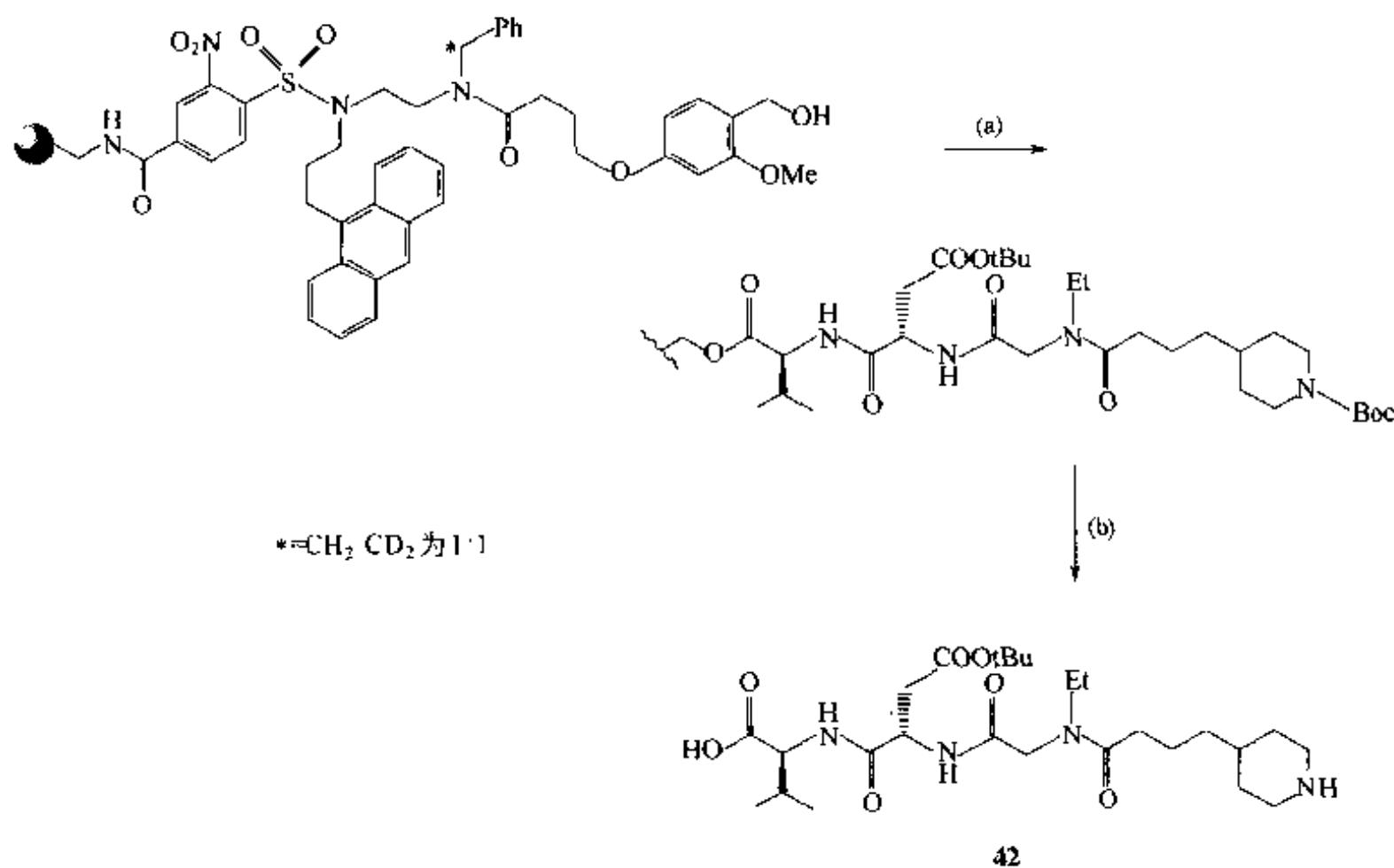


图 3.28 血红纤维蛋白受体拮抗剂的合成

试剂及条件：(a) 肽的结合与脱保护；(b) TFA

双 Linker 分析型构件为监测固相有机合成反应提供了一种新颖的分析方法。分析型构件对于发展新型 Linker、快速监测反应、优化新反应、优化组合化学及控制分离-混合化合物库的质量十分有帮助。

## 二、显色试验

显色试验监测小分子固相合成主要由固相肽合成发展而来，其检测方式分为 3 类：树脂颜色的改变（由化合物的官能团引起）、溶液颜色的变化（表 3.4）和裂解保护基时的颜色变化（表 3.5）。Kaiser 水合茚三酮试验检测游离一级胺是使用最广的关于溶液变化的试验。Fmoc 定量试验依赖于哌啶裂解的氨基保护基 Fmoc—，也是

一种非常有效的测试条件。一般在进行显色试验跟踪反应过程中,如果监测起始物的显色随反应进度渐弱以至消失,定性的颜色反应可作为定量结果看待。

表 3.4 树脂官能团的显色试验

序号	官能团	试剂及名称	文献
1	一级胺	Kaiser 水合茚三酮试验	Kat 1970, Sar 1981
2	一级胺	荧光胺试验	Fel 1973
3	一级和二级胺	溴酚蓝试验	Krc 1988
4	一级和二级胺	三硝基苯磺酰胺	Han 1976
5	一级和二级胺	氯醌	Chr 1979, Gro 2001
6	一级和二级胺	苦味酸	Gis 1972, Han 1975
7	一级和二级胺	靛红	Ste B
8	硫醇	Ellman 试验	Bad 2001, Vir 1994, Ell 1959
9	硫醇	4,4'-双(二甲氨基)二苯甲醇	Fre 2001
10	醛和酮	丹酰脲	Yan 1997
11	醛	对茴香醛, 酸	Vaz 2001
12	醛	Purpald	Cou 2002
13	胍	Sakaguchi 试验	Ste A
14	羟基	9-氟基蒽酚, 1-异戊二烯基重叠甲烷	Yan 1999
15	羟基	4-硝基苯并吡啶	Kui 1999
16	羟基	先用双对硝基苯磷酸, 再用羟甲基紫罗兰显色	Ber 2000
17	羟基	先用三氟乙酰脲处理, 再用茜素 R 显色	Att 2000
18	羟基	用二苯二氯代硅烷衍生化, 再用甲基红显色	Bur 2001
19	酚	FeCl <sub>3</sub> , 吡啶	Bre 1998
20	羧酸	孔雀绿	Att 2000

表 3.5 通过脱保护检测和定量官能团

序号	官能团	试剂及名称	文献
1	羟基, 一级和二级胺, 苯胺	硝基异硫氰酸苯酯-氧代三苯甲基(NPIT)	Chu 1985
2	Fmoc-氨基	Fmoc 定量	Ath 1989, Mei 1979
3	Bsmoc-氨基	与 Fmoc 定量相似	Car 1999
4	邻硝基苯磺酰胺-氨基	邻硝基苯磺酰胺	Mil 1998
5	二甲氧基三苯甲基氨基	酸	Red 1988

其他监测手段也应用于固相有机合成, 如用荧光法分析和优化固相反应【Yan 1997, Sha 1999】。X 射线光电光谱研究已修饰 Wang 树脂的反应【Yoo 1999】, 以及应用离子选择性电极定量固相有机合成【Pat 1998】。

综上所述, 单珠 FT-IR 和 MAS-NMR 对于键合在树脂及单珠树脂上的化合物能给出有效的结构信息, MS 技术特别是结合分析型构件使高通量分析能够得到高质量及富含结构信息的数据。但是分析技术的发展还赶不上固相有机合成的发展, 很多亟待解决的问题需要更多更广的分析手段与固相合成相结合才能进一步解释。

## 参 考 文 献

- Alt 1999 Altman R K, Schwoppe I, Sarracino D A, Tetzlaff C N, Blecinski C F, Richert C. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1, 493~509
- Alt 2001 Altava B, Burguete M I, Garcia-Verdugo E, Luis S V, Vicent M J. *Tetrahedron*, 2001, 57, 8675
- And 1995 Anderson R C, Jarema M A, Shapiro M J, Stokes J P, Ziliox M. *J. Org. Chem.*, 1995, 60,

- 2650~2651
- Ath 1989 Atherton E, Sheppard R C. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*. Oxford: IRL Press, 1989
- Att 2000a Attardi M E, Falchi A, Taddei M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7395~7399
- Att 2000b Attardi M E, Forcu G, Taddei M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 47; 7391~7394
- Bad 2001 Badyal J P, Cameron A M, Cameron N R, Coe D M, Cox R, Davis B G, Oates L J, Oye G, Steel P G. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 8531~8533
- Ben 1987 Benninghoven A, Rudenauer F G, Werner M W. *Secondary Ion Mass Spectroscopy, Basic Concepts, Instrumental Aspects, Applications and Trends*. New York: Wiley, 1987
- Ber 2000 Berkessel A, Riedl R. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2; 215~219
- Bin 1998 Bing Yan, Charles F Jewell Jr, Stewart W Myers. *Tetrahedron*, 1998, 54; 11755
- Bla 1984 Blanchette M A, Choy W, Davis J T, Essinfeld A P, Masume S, Roush W R, Sakai T. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25; 2183~2186
- Blo 1990 Blossey E C, Cannon R G. *J. Org. Chem.*, 1990, 55; 4664~4668
- Bre 1998 Breitenbucher J G, Johnson C R, Haight M, Phelan J C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 1295~1298
- Bru 1994 Brummel C L, Lee I N W, Zhou Y, Benkovic S J, Winograd N. *Science*, 1994, 264; 399~402
- Bur 2001 Burkett B A, Brown R C D, Meloni M M. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5773~5775
- Car 1995 Carell T, Wintner E A, Sutherland A J, Rebek J J, Dunayevskiy Y M, Vouros P. *Chem. Biol.*, 1995, 2; 171~183
- Car 1997 Carrasco M R, Fitzgerald M C, Oda Y, Kent S B H. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 35; 6331~6334; Chen S S, Reich S H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 5; 1053
- Car 1999 Carpino L A, Ismail M, Truran G A, Mansour E M E, Iguchi S, Ionescu D, El-Faham A, Riemer C, Warrass R. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 4324~4338
- Chu 1985 Chu S S, Reich S H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1985, 5; 1053~1058
- Con 2001 Congreve M S, Kay C, Scicinski J J. In: *Optimisation of Solid-Phase Combinatorial Synthesis*, 1st ed. Yan B, Czarnik, A W, eds. New York: Marcel Dekker, 2001
- Con 2002 Congreve M S, Ley S V, Scicinski J J. *Chem. Eur. J.*, 2002, 5; 1768~1776
- Cou 2002 Cournoyer J, Kshirsagar T, Fantauzzi P P, Figliozzi G M, Makdessian T, Yan B. *J. Comb. Chem.*, 2002, 4; 120~124
- Chr 1979 Christensen T. In: *Peptides, Structure and Biological Function*, 1st ed. Rockford, Pierce Chemical Co. 1979, 385
- Cro 1980 Crowley J I, Rapoport H. *J. Org. Chem.*, 1980, 45; 3215~3227
- Egn 1995 Egner B J, Langley G J, Bradley M. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 2652~2653
- Ell 1959 Ellman G L. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, 82; 70~77
- Enj 2000 Enjalbal C, Martinez J, Aubagnac J L. *Mass Spectrom. Rev.*, 2000, 19; 139~161
- Fel 1973 Felix A M, Gimenez M H. *Anal. Biochem.*, 1973, 52; 377~381
- Fit 1994 Fitch W L, Detre G, Holmes C P. *J. Org. Chem.*, 1994, 59; 7955~7956
- Fit 1999 Fitch W L. *Mol. Diversity*, 1999, 4; 39~45
- Fre 1971 Frechet J M, Schuerch C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93; 492~496
- Fre 2001 Freeman C E, Howard A G. *Analyst (Cambridge, U. K.)*, 2001, 126; 538~541
- Gar 1996 Garigipati R S, Adams B, Adams J L, Sarkar S K. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 2911~2912
- Gey 1997a Geysen H M, Kinder D S, Wagner C D. WO 97/37953 USA, 1997
- Gey 1997b Geysen reported the analytical construct concept at the following meetings; Library Technologies Conference, Washington D C, April 27~28, 1998; 5th International Workshop on Molecular and Cell Biology-UNC, Chapel Hill, NC, Sept. 18~21, 1997. Geysen M, Schoenen F J, Manuscript in preparation
- Gir 1984 Giralt E, Rizo J, Pedroso E. *Tetrahedron*, 1984, 40; 4141~4152
- Gis 1972 Gisin B. *Anal. Chim. Acta*, 1972, 58; 248~249
- Gos 1996 Gosselin F, Di Renzo M, Ellis T H, Lubell W D. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 7980~7981
- Gro 2001 Groth T, Grotli M, Meldal M. *J. Comb. Chem.*, 2001, 3; 461~468
- Han 1975 Hancock W S, Battersby J E, Harding D R K. *Anal. Biochem.*, 1975, 69; 497~503



- Han 1976 Hancock W S, Battersby J E. *Anal. Biochem.*, 1976, 71: 260~264
- Heg 1996 Hegy G, Gorlach E, Richmond R, Bitsch F. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1996, 10: 1894~1900
- Hsi 1998 Hsieh F, Keshishian H, Muir C. *J. Biomol. Screening*, 1998, 3: 189~198
- Hsu 1999 Hsu B H, Orton E, Tang S Y, Carlton R A. *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. Appl.* 2, 1999, 725 (1): 103~112
- Hub 1999 Huber W, Bubendorf A, Grieder A, Obrecht D. *Anal. Chim. Acta*, 1999, 393: 213~221
- Joh 1995 Johnson C R, Zhang R. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 35: 9253~9256
- Kai 1970 Kaiser E, Colescott R L, Bossinger C D, Cook P I. *Anal. Biochem.*, 1970, 34: 595~598
- Kas 2001 Kassel D B, *Chem. Rev.*, 2001, 101: 255~268
- Kib 1996 Kibbey C E. *Mol. Diversity*, 1996, 1 (4): 247~58
- Kle 1998 Klein S I, Molino B F, Czekaj M, Gardner C J, Chu V, Brown K, Sabatino J S, Bostwick C, Kasiewski C, Bentley R, Windisch V, Perrone M, Dunwiddie C T, Leadley R J. *J. Med. Chem.*, 1998, 41: 2492~2502
- Krc 1988 Krchnak V, Vagner J, Lebl M. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1988, 32: 415~416
- Kui 1999 Kuisle O, Quinoa E, Riguera R. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8063~8075
- Kyr 1998 Kyranos J N, Hogan J C. *Anal. Chem.*, 1998, 70: 389A~395A
- LiL 1998 Li L Y T, Goetzinger W, Kyranos J. In: *Book of Abstracts, Proceedings of the 46th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, 1998. 1035
- LiW 1998 Li W, Yan B. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4092
- Loo 1994 Look G C, Holmes C P, Chinn J P, Gallop M A. *J. Org. Chem.*, 1994, 59: 7588~7590
- Loo 1997 Loo J A. *Eur. Mass Spectrom.*, 1997, 3: 93~104
- Lor 1999 Lorge F, Wagner A, Mioskowski C. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 25~27
- Lor 2000a Lorthioir O, McKeown S C, Parr N J, Washington M, Watson S P. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8609~8613
- Lor 2000b LorLorthioir O E, McKeown S C, Parr N J, Watson S P, Congreve M S, Scicinski J J, Kay C, Marshall P, Carr R A E, Geysen H M. *Anal. Chem.*, 2000, 73: 963~970
- Maa 1996 Maas W E, Lankien F H, Cory D G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 13085~13086
- Man 1980 Manatt S L, Amsden C F, Bettison C A, Frazer W T, Gudman J T, Lenk B E, Lubetich J F, McNelly E A, Smith S C, Templeton D J, Pinnell R P. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21: 1397~1400
- Mar 1997 Marti R E, Yan B, Jarosinski M A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 5615~5618
- McK 1999 McKeown S C, Watson S P, Carr R A E, Marshall P. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2407~2410
- Mei 1979 Meienhofer J, Waki M, Heimer E P, Lambros T J, Makofske R C, Chang C D. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1979, 13: 35~42
- Mei 1997 Meissner A, Bloch P, Humpfer E, Spraul M, Sorensen O W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 1787~1788
- Mil 1998 Miller S C, Scanlan T S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 2690~2691
- Mor 2000 Morand K. In: *Book of Abstracts, ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, Long Beach, CA, 2000
- Pat 1998 Patek M, Bildstein S, Flegelova Z. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39: 753~756
- Rat 1985 Rathke M W, Nowak M. *J. Org. Chem.*, 1985, 50: 2624~2626
- Red 1988 Reddy M P, Voelker P J. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1988, 31: 345
- Rol 2001 Rolland C, Hanquet G, Ducep J B, Solladie G. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 7563~7566
- Ros 1999 Rosse G, Ouertam F, Schroder H. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 397~401
- Sar 1981 Sarin V K, Kent S B H, Tarn J P, Merrifield R B. In: *Pept. Synth. Struct. Funct. Proc. Am. Pept. Symp.* 7th ed. Rockford: Pierce Chem Co., 1981. 221
- Sha 1996 Shapiro M J, Kumaravel G, Petter R C, Beveridge R. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37: 4671~4674
- Sha 1997 Shapiro M K, Chin J, Marti R E, Jarosinski M A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1333~1336
- Sha 1999 Shaughnessy K H, Kim P, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 2123~2132
- Sni 2000 Snively C M, Oskarsdottir G, Lauterbach J. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2: 243~245
- Sta 2000 Stauffer S R, Katzenellenbogen J A. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2: 318~329

- Ste 1971 Sternlicht H, Kenyon G I, Packer E L, Sinclair J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 199
- Ste 1984a Stewart J M, Young J D. In: *Solid Phase Peptide Synthesis*. 2nd ed. Rockford: Pierce Chemical Company, 1984. 114
- Ste 1984b Stewart J M, Young J D. In: *Solid Phase Peptide Synthesis*. 1ed. Rockford: Pierce Chemical Company, 1984. 121
- Sto 1998 Stones D, Miller D J, Beaton M W, Rutherford T J, Gani D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 4875~4878
- Sur 1995 Sucholciki I. *Med. Chem. Res.*, 1995, 5, 618~630
- Sun 1998 Sun Q, Yan B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 361
- Sve 1998 Svensson A, Bergquist K E, Fex T, Kihberg J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7193~7196
- Swa 1999 Swali V, Langley G J, Bradley M. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3, 337~341
- Tam 1979 Tam J P, Tjoeng F S, Merrifield R B. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 51, 4935~4938
- Tam 1980 Tam J P, Tjoeng F S, Merrifield R B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 6117~6127
- Tay 1998 Taylor E W, Qian M G, Dollinger G D. *Anal. Chem.*, 1998, 70, 3339~3347
- Vaz 2001 Vazquez J, Albericio F. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 6691~6693
- Ven 1999a Ventura M C, Farrell W P, Aurigemma C M, Greig M J. *Anal. Chem.*, 1999, 71 (13), 2410~2416
- Ven 1999b Ventura M C, Farrell W P, Aurigemma C M, Greig M J. *Anal. Chem.*, 1999, 71 (19), 4223~4231
- Vir 1994 Virgilio A A, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 11580~11581
- Wan 1998 Wang T, Zeng L, Strader T, Burton L, Kassel D B. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1998, 12, 1123~1129
- Wan 1999 Wang T, Kassel D B. In: *Book of Abstracts. Proceedings of the 47th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, 1999
- War 1999 Warrass R, Wieruszski J M, Lippens G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 3787~3788
- Weh 1996 Wehler T, Westman J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4771
- Wel 1997 Weller H N, Young M G, Michalczyk S J, Reitnauer G H, Cooley R S, Rahn P C, Loyd D J, Fiore D, Fischman S. *J. Mol. Diversity*, 1997, 3, 61~70
- Wie 2001 Wieruszski, J M, Montagne G, Chessari G, Rousselot-Pailley P, Lippens G. *J. Magn. Reson.*, 2001, 152, 95~102
- Yan 1995 Yan B, Kumaravel G, Anjaria H, Wu A, Petter R, Jewell C F Jr, Wareing J R. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5763
- Yan 1996a Yan B, Fell J B, Kumaravel G. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 7467
- Yan 1996b Yan B, Sun Q, Wareing J R, Jewell C F Jr. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8765
- Yan 1997 Yan B, Liu L. *J. Org. Chem.*, 1997, 6, 9354~9357
- Yan 1998 Yan B, Sun Q. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 55
- Yan 1999 Yan B, Liu L, Astor C A, Tang Q. *Anal. Chem.*, 1999, 77, 4564~4571
- Yan 2000 Yan B, Nguyen N, Liu L, Holland G, Raju B. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 66
- Yan 2001 Yan B, Yan H. *J. Comb. Chem.*, 2001, 3, 78
- Yoo 1999 Yoo S, Gong Y D, Seo J, Sung M M, Lee S S, Kim Y. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1, 177~180
- Zam 1994 Zambias R A, Boulton D A, Griffin P R. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 4283~4286
- Zen 1998 Zeng L, Burton L, Yung K, Shushan B, Kassel D B. *J. Chromatogr. A*, 1998, 794, 3~13

(刘 喆)

## 第四章 固相肽合成

---

### ● 第一节 基本原理

### ● 第二节 C端氨基酸与载体的键合

与氨基树脂键合, 与羟基树脂键合, 与卤代树脂键合, 与 Trt 树脂键合, 含量测定。

### ● 第三节 缩合试剂

碳二亚胺型, BOP 型, AOP 型, 磷酸酯型, 其他型。

### ● 第四节 保护基

### ● 第五节 肽链的组装

氨基酸保护策略, 肽链组装方式, 困难氨基酸, 二酮哌嗪生成, 困难序列的应对方法。

### ● 第六节 肽产物的释放

酸解方式, Lo-Hi 方式, Fmoc 策略的产物释放, Boc 策略的产物释放, 清除剂的合理应用, 亲核裂解。

### ● 第七节 环肽合成

二硫键型, 内酰胺型, 非经典型。

### ● 第八节 N→C 肽合成

### ● 第九节 非经典肽合成

NSG 肽, UNP, PNA, 伪肽, 类肽, RNA 肽, 豚肽, 磷肽, 糖肽, 氧氧肽,  $\beta$ -turn 拟肽。

### ● 第十节 全新设计合成

两亲肽,  $\beta$ -折叠片, 离子通道蛋白拟肽, TASP 合成。

### ● 第十一节 固相肽库合成

多针库, 茶袋库, 列阵库, 光印库, OBOP 库, OCOP 库, OSOP 库, OVOP 库, 正交库, 索引库, 核心支架库。

---

自从 1907 年 Fischer 及其助手成功地合成了  $\text{Leu}-(\text{Gly})_3-\text{Leu}-(\text{Gly})_3-\text{Leu}-(\text{Gly})_3$  十八肽以来, 传统的液相合成肽方式已有近百年的历史。相比之下, 1963 年 Merrifield 创建的固相肽合成 (solid-phase peptide synthesis, 简称 SPPS) 方式就年轻得多。然而由于 SPPS 方式特有的优越性, 用简单的洗滤操作代替了经典方式的每步分离、重结晶、板层或柱层的纯化操作, 使合成效率大大提高。由于 SPPS 方式的广泛应用, 各国科学家已经成功地完成了大量复杂的活性肽的合成, 有力地促进了生命科学

的发展，因此 SPPS 发明人 Merrifield 获得了 1984 年度的诺贝尔化学奖。此外，随着 SPPS 的不断成熟与发展，还促成了自动化合成仪及组合化学的问世。

## 第一节 基本原理

固相法合成肽的主流方式为 C→N 的组装顺序。合成第一步是将羧基端的氨基酸键连到功能化载体上（具体方法见下一节）。随后进行各个氨基酸的组装，又称缩合循环（coupling cycle）。作为合成肽的构件，氨基酸具有—NH<sub>2</sub> 基及—COOH 基两个活性基团，在进行接肽缩合时必须对其中的—NH<sub>2</sub> 基进行临时性保护，当缩合完全后再用特定条件脱除 α-氨基上的临时保护基，因此每个缩合循环应包括缩合及脱保护两步反应。为了监测每步缩合反应的完全程度，需要用可与—NH<sub>2</sub> 基发生高灵敏度反应的茚三酮试剂进行检查。多数情况下只需目测即可。只要试液及树脂样品呈浅黄色，就表明已经没有游离氨基存在，缩合已经完全；如果试液呈浅蓝色，表明仍然有少量—NH<sub>2</sub> 基未被酰化，这种情况下需要用同样的 N-保护氨基酸（作为羧基组分）进行第二次缩合，直到茚三酮试验呈阴性，再转入下一个循环。当目标肽的主链序列组装完全后，再脱除侧链保护基及切除载体（即 cleavage）。所以固相肽合成基本方式由 3 部分反应构成（图 4.1）。

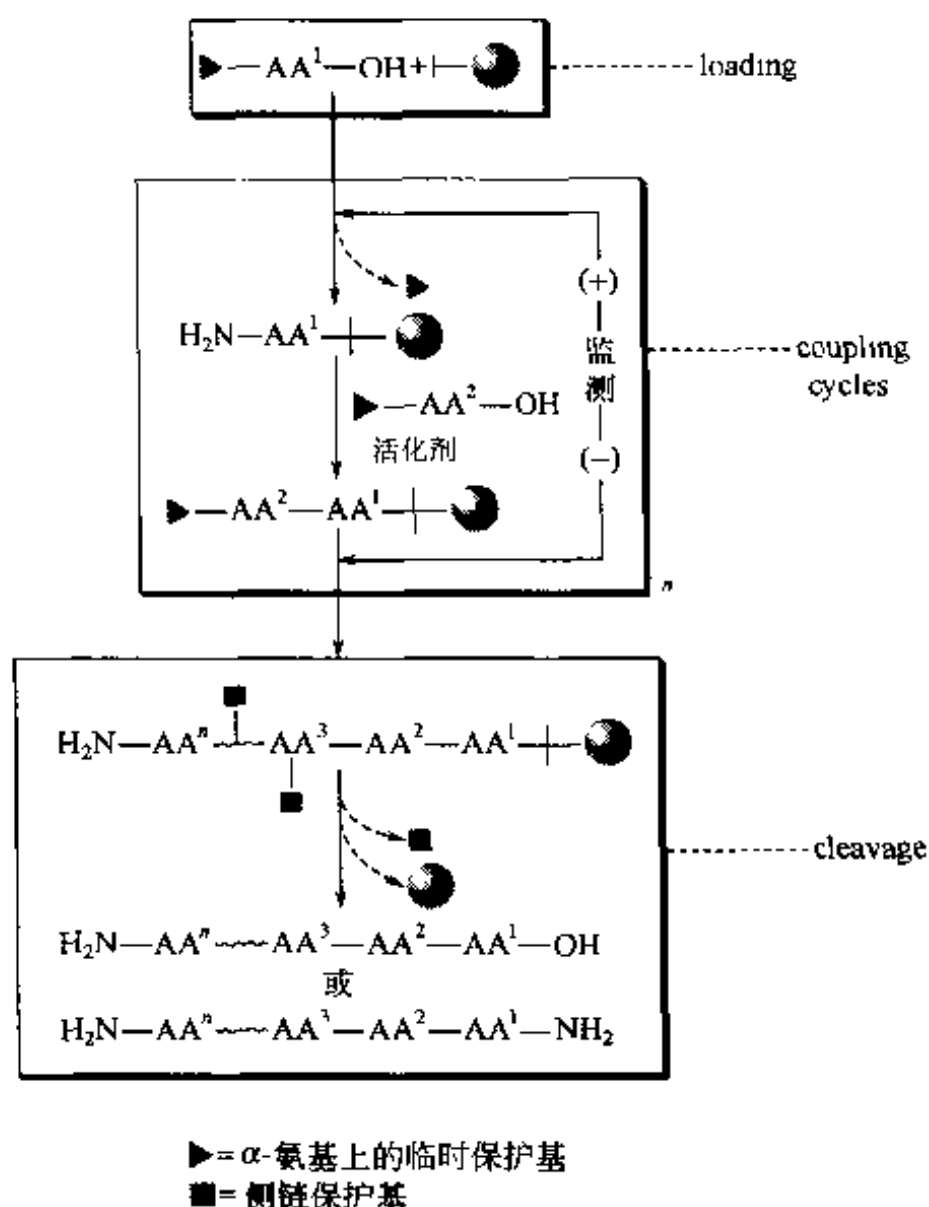


图 4.1 固相肽合成基本原理

C 端第一个氨基酸与功能化载体的 loading 反应因载体上 Linker 结构不同而各不

相同。例如，与氯甲基树脂键合时需要碱催化，常用的碱有  $K^+$ 、 $Cs^+$ 、二级胺等。有时用 1/10 物质的量的 NaI 可使反应更加完全；当与氨基树脂键合时，只需缩合剂（如 DCC, DIC, HBTU 等）即可；如果载体含羟基型 Linker，除了上述的缩合剂外，必须用对二甲氨基吡啶（DMAP）催化才能生成酯键。一些常见的功能树脂与保护氨基酸的 loading 反应条件将在本章第二节详述。

在缩合接肽循环中，因氨基酸构件的保护方式不同，反应条件差别很大。例如，肽合成最常用的两大保护方式即 Boc 化学与 Fmoc 化学的脱除临时保护反应条件截然不同，而且酸脱除 Boc 之后还增加中和一步操作（或在缩合的同时加入等量的三级胺）。从图 4.2 的比较中可以看出，Fmoc 保护方式在接肽反应中不但脱保护的条件较温和、对环境污染较小，而且还少了一步中和操作。当然 Fmoc-氨基酸的价格较高（与 Boc-氨基酸相比多数为 2~4 比 1）是惟一的不足之处。

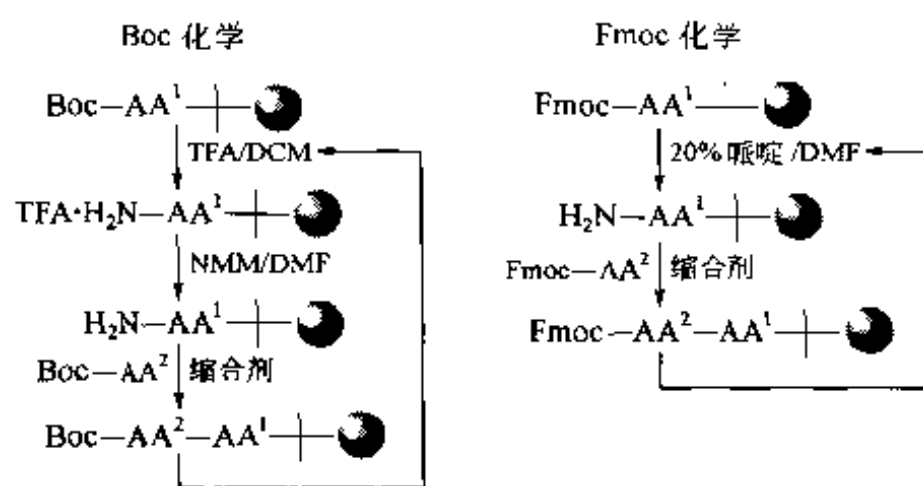


图 4.2 Boc 化学与 Fmoc 化学在接肽循环中的操作比较

在接肽循环中并不是千篇一律的同样条件的重复。其中，根据羧基组分（即将要缩合到肽树脂上的  $\alpha$ -保护氨基酸）及氨基组分（即已经连在树脂上并已脱掉  $\alpha$ -保护基的残基）的不同，缩合反应有难易、快慢之分。例如，位阻较大的 Val、溶剂化过强的 Arg 及具有仲胺基的 Pro 都是较难缩合的氨基酸。对此需要强化的条件，如高倍数过量的羧基组分的投入、高活性缩合剂（HBTU 或 TBTU 代替 DCC）及延长反应时间或适当提高反应温度（40~50℃）等。除了参与反应的氨基酸自身结构的影响外，已经组装的肽链长度及肽链的疏水性程度等因素对缩合反应也有重要影响（详见本章第四节）。

## 第二节 C 端氨基酸与载体的键合

此处讲的 C 端第一个氨基酸与载体的键合指的是氨基酸的羧基与载体功能基之间的反应。由于载体上功能基（或 Linker）的结构不同，键合后可以形成酯或酰胺型 Linker。当肽链组装完成及裂解后，酰胺型 Linker 可提供肽酰胺；而酯型 Linker 则因裂解条件不同，可以提供肽羧酸、肽醇、肽醛及肽酰胺等多种形式的产物。

### 一、与氨基树脂键合

MBHA 树脂、PAL 树脂、Knorr 树脂、Rink-NH<sub>2</sub> 树脂等均在 Linker 中含有可与

羧酸反应的氨基（详见第二章表 2.2）。C 端第一个氨基酸与之键合的反应条件与接肽循环中的操作完全相同。如果以 DCC 为缩合剂，一般先将 N-保护氨基酸与 DCC、HOBt 混于溶剂（DMF, THF, DCM 等）中，生成氨基酸的 HOBt 活泼酯，放置 3~5h，待活化反应基本完全后滤除副产物 DCU 沉淀，把羧基活化组分溶液与氨基树脂混合进行键合反应。此步反应有两点事项值得注意：①多数氨基树脂的氨基并非以游离状态出售，有的氨基是以盐酸盐的形式，有的则带有临时保护基（如 Fmoc, Boc 等），因此在与 C 端第一个氨基酸键合之前必须进行相应的中和或脱除临时保护基的处理；②氨基酸活化组分的用量应大大高于氨基树脂组分，一般的摩尔比为 (2~5):1，目的是使键合反应接近 100%，因为未被酰化的氨基树脂无法从产物中清除出去。使用大大过量的构件是所有固相有机合成的共同之处。

除了 DCC 之外，其他常见的缩合剂还有 DIC、EDC、EEDQ、HBTU 等（详见本章第三节）。

## 二、与羟基树脂键合

Wang 树脂、PAM 树脂、HMPA 树脂、Sasrin 树脂等均在 Linker 结构中含有苄醇基（详见第二章表 2.1）。它与 C 端第一个氨基酸的键合条件同接肽循环中的方法不同，但与普通有机反应中的制备酯条件基本相同。多数情况下把预制的 N-保护氨基酸的对称酸酐及催化剂 DMAP（对二甲氨基吡啶）与羟基树脂一起反应。在这种成键反应中，DMAP 是必需的，但也由此带来一些麻烦。例如，当某些位阻较大、反应活性较低的 Fmoc-氨基酸需要较长的反应时间，而且 DMAP 的纯度又不理想时，会发生部分 Fmoc 基被脱除，生成部分二肽的麻烦。更常见的危险是当 Cys 及 His 作为 C 端第一个氨基酸与羟基树脂反应时，DMAP 往往使这两种氨基酸发生消旋化。对此，解决办法是改用 Cl-Trt 树脂与这两种氨基酸键合，同样可以生成酯型 Linker（详见本节五）。另一种解决办法是用 MSNT 试剂【Fra 1988, Ren 1998】，可以有效地免除 Cys、His 与多种羟基树脂键合时的消旋化危险。

## 三、与氯甲基树脂键合

N-保护氨基酸的羧基与此类树脂上氯苄的缩合实际上是脱去一分子氯化氢的成酯反应，因此不用具脱水功能的缩合试剂（如 DCC），只需适当的碱试剂即可。常用的碱有如下几种。

### 1. 钠盐法

N-保护氨基酸的钠盐与氯甲基树脂混在 DMF 中，室温反应 3 天，得到约 50% 的苄酯产物。未反应的氯苄用大量的 NaOAc/DMF 予以封闭。

### 2. 钾盐法

N-保护氨基酸钾盐与氯甲基树脂混于 DMSO 中反应 0.5h，成在 DMF 中于 80℃ 加热 24h，苄酯产率可达 80%。如果使用 18-冠-6 与氨基酸钾盐的 1:1 复合物在 DMF 中加热 50℃，反应 16h，可以得到接近定量收率的苄酯产物【Roe 1976】。

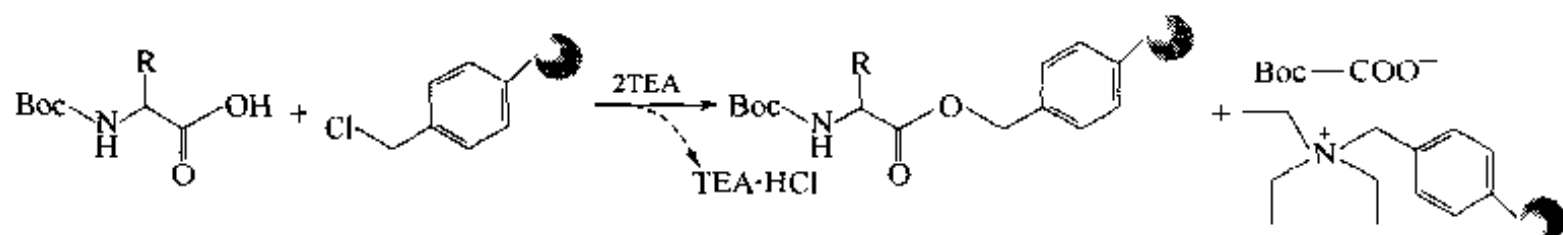
### 3. 铯盐法

此法无须预制氨基酸铯盐，可将 N-保护氨基酸与碳酸铯及氯甲基树脂同时混入 DMF 中，于 50~60℃ 反应 16~24h，可以得到产率达 95% 以上的苄酯。令人奇怪的

是 *N*-保护的天冬酰胺用此法只能得到 20% 以下收率的苄酯产物。作者曾用  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{NaI}$  混合试剂使天冬酰胺与氯甲酯树脂键合的转化率提高至 70% 左右。

#### 4. 有机铵盐法

最初使用 *N*-保护氨基酸的三乙胺盐与氯甲基树脂混在乙酸乙酯中，回流 2~3 天，产率为 35%~50% 左右。除了产率不理想之外，更严重的缺点是反应过程中三乙胺可与氯苄生成季铵盐，它不仅会使未反应的氨基酸以盐的形式结合在树脂上，影响苄酯的收率，而且干扰对已键合氨基酸的含量测定：



为了克服这个缺点，可以改用 *N*-保护氨基酸的四甲基铵盐于 DMF 中进行反应【Yam 1973】。还可以用非亲核性的叔胺 1,5-二氮杂双环【4.3.0】壬烯 (DBN) 与保护氨基酸混于 DMF 中，25℃ 反应 1 天，可以得到收率为 70%~100% 的苄酯【Suz 1977】。日本著名的肽化学家矢岛用二环己胺 (DCHA) 与 *N*-保护三肽酸形成的铵盐同溴甲树脂进行键合反应，可得到 54% 的酯化产率，而用此条件与氯甲基树脂的键合产率不足 1%【Yaj 1970】。本书作者以二级胺即二异丙基胺为亲核试剂，在 NaI 存在下，于 DMF 中 60℃ 下反应 20h，使 Boc-氨基酸与氯甲基树脂的键合收率达 75%~100%【Wan 2003b】。

### 四、与溴乙酰树脂键合

相互的反应条件与氯甲基树脂相似，只不过条件更温和，因为羰基  $\alpha$  位的溴原子活性比氯苄更高。许多碱条件及以乙酸乙酯为溶剂时，只需室温中 5~6h 反应即可完全。

### 五、与三苯甲基树脂键合

三苯甲基 (Trt) 树脂含有三重苄基结构，因此反应活性极高。一般用等摩尔量的保护氨基酸及 4 倍量的 DIEA 与 Trt 树脂混在二氯甲烷中，室温反应 30~120min 即达完全。基于 Trt Linker 的温和键合及温和裂解特点，在此种树脂上进行肽片段缩合及全保护基肽片段制备是较理想的方式。

### 六、载体上第一个氨基酸的含量测定

目标肽 C 端第一个氨基酸与载体键合的程度如何会影响后面肽链组装的成败，因此必须对此氨基酸与载体键合的程度即苄酯产率进行定量测定。常见的测定方法有如下几种。

#### 1. 树脂增量测定

直接称量可得知树脂增量情况，再与理论增量比较，可以算出此步反应的产率：

$$\text{与树脂键合产率} = \frac{\text{实际 } \Delta W}{\text{理论 } \Delta W} \times 100\% = \frac{\text{反应后树脂质量} - \text{反应前树脂质量}}{(N\text{-保护氨基酸 } M_w - \text{HX}) \times \text{SD}} \times 100\%$$

式中,  $\Delta W$  代表增量;  $M_w$  为相对分子质量; HX 为成键反应中脱除的副产物如 HCl、HBr、 $H_2O$  等的相对分子质量; SD 为树脂的取代度, 一般以 mmol/g (树脂) 表示。此种方法的精确度虽然差一些, 但作为近似估算的方式是很实用的。其中应注意的是反应前后树脂称量前应彻底干燥, 以减少称量误差。此外, 当树脂的取代度过小, 而且键合的氨基酸分子量较小时, 因增量较少, 也会加大称量的相对误差。

### 2. 卤元素分析

当以氯甲基树脂、溴甲基树脂、氯代 Trt 树脂及溴乙酰树脂为载体与氨基酸键合后, 总会因反应不完全而残留一些未反应的卤元素在树脂上, 用经典的卤素定量法测其含量即可算出键合反应的转化程度。此法的不足在于残留的卤素含量不会很高, 而且外界可溶性卤化物 (如 NaCl, NaBr 等) 的干扰使得测定误差较大, 故此法实用性较差。

### 3. 氮元素分析

用经典的氮元素分析法 (如杜马法或凯氏法等) 可以精确地得知反应后树脂上含有氨基酸的数量。用此法应注意的是在 Boc-AA-OH · TEA 盐与氯甲基树脂反应后可能存在一些三乙胺与氯苄形成的季铵盐, 可能使测定值偏高。

### 4. 氨基般含量测定

键合反应后, 取几毫克树脂样品进行盐酸水解, 使已键合的氨基酸再游离出来, 用氨基胺分析仪测定其含量。此种方法精确度很高, 但样品处理及测试条件稍嫌复杂。应用此方法时应使水解完全及减少氨基酸在水解中的破坏。为此, 可以将 6mol/L HCl/ $H_2O$  的条件改为 6mol/L HCl/HOAc【Mer 1963, Los 1970】、6mol/L HCl/二噁烷【Gis 1969】、6mol/L HCl/丙酸【Sco 1970】等水解条件。

### 5. 游离氨基含量测定

此法在缩合接肽的反应后, 作为监测反应的一种常规手段, 所以同样可在第一个氨基酸键合并脱除  $\alpha$ -保护基后测定其游离氨基的含量。最常用的是灵敏度极高的茚三酮试剂【Kai 1970, Tre 1975】。

### 6. Fmoc 基的含量测定

当第一个与载体键合的氨基酸是用 Fmoc 保护时, 可利用 Fmoc 基在波长 290nm 下有强吸收的特点进行定量测定【Fra 1988】。基本方式为准确称取少量 (大约含 1 $\mu$ mol 量的 Fmoc-氨基酸) 树脂样品, 放入 UV 仪的吸收池中, 加入 3mL 20% 哌啶/DMF 溶液, 再搅动 2~3min 使 Fmoc 基从树脂上脱除下来, 然后使树脂沉降下去, 对上清液进行紫外比色, 按照下面的公式算出已键合在树脂上的氨基酸含量:

$$\text{Fmoc-AA 的 SD(mmol/g)} = \frac{\text{样品吸收值} - \text{参照池吸收值}}{1.65 \times \text{树脂的毫克数}}$$

上面介绍的 6 种评价 C 端第一个氨基酸与载体键合程度的方法各有优缺点, 应根据合成的实际情况, 如氨基酸的不同、 $\alpha$ -保护基的不同及载体树脂的状况 (如 Linker 结构及取代度的差异), 决定哪种方法更为合适。

## 第三节 缩合试剂

可以生成酰胺键的缩合方式有许多, 例如活泼酯法、混合酸酐法、对称酸酐法、



叠氮物法、*N*-羧基内酸酐 (NCA) 法及酶促合成法。其中, 适于固相肽合成的应以活泼酯法及对称酸酐法为主。无论是用何种方式缩合接肽, 其中的关键是选择合适的缩合试剂。在肽合成的许多缩合试剂中, 碳二亚胺型的 DCC (二环己基碳二亚胺) 是应用最早、最广泛的一种经典试剂, 至今在液相及固相肽合成中 DCC 依然是一种常见的缩合剂。其反应机理如图 4.3 所示。

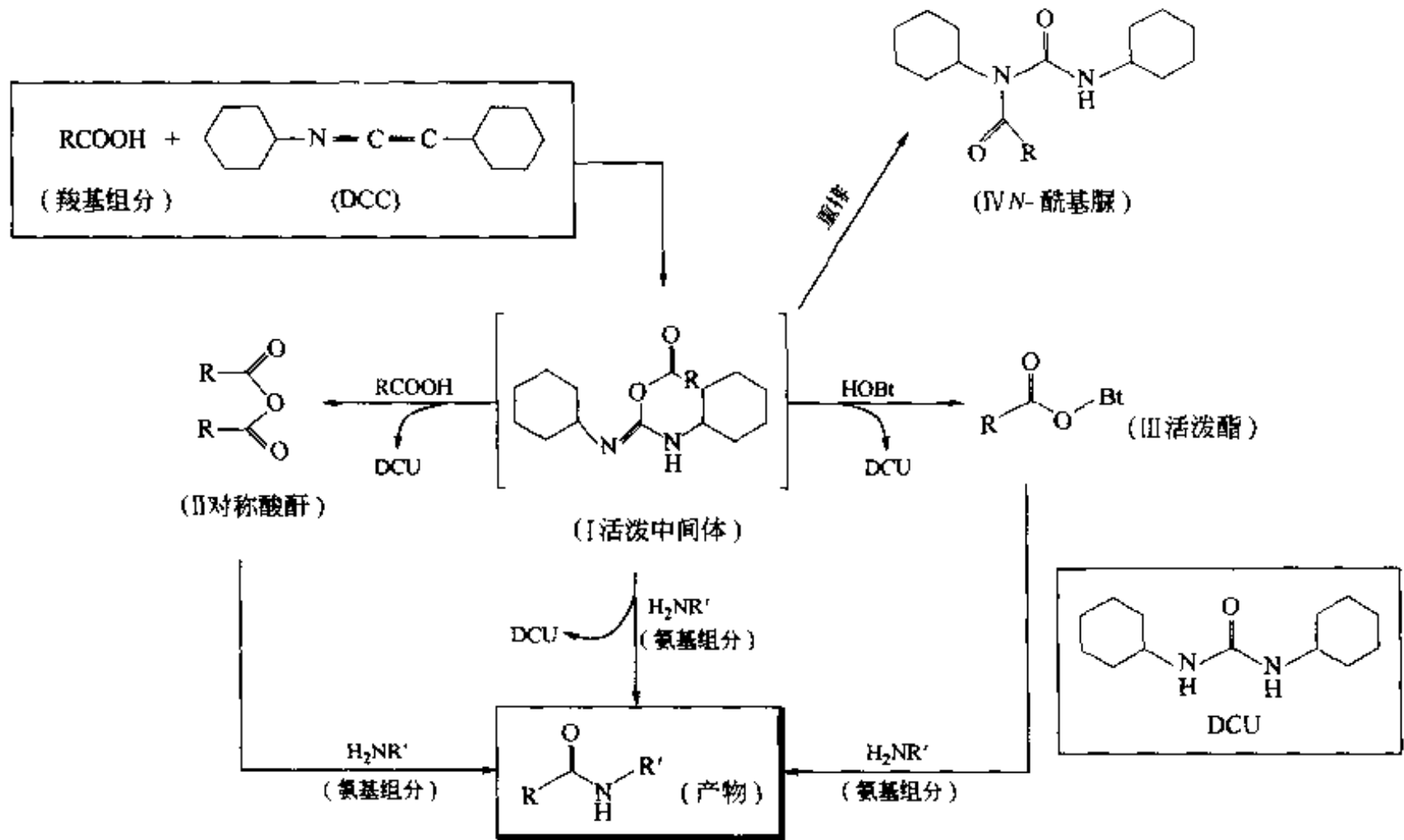
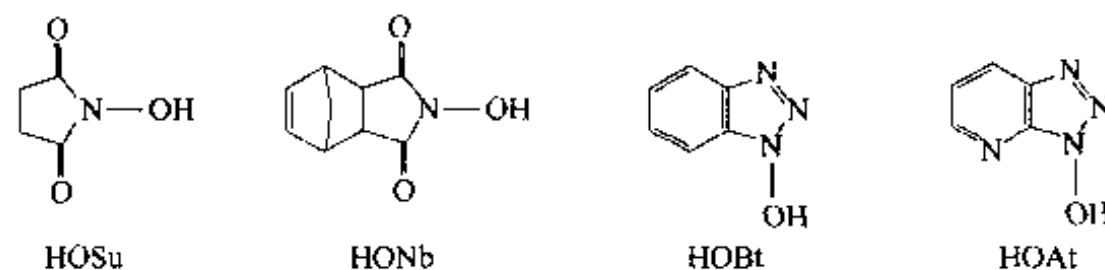


图 4.3 DCC 反应机理

从图 4.3 的反应机理中可看出, 羧基组分与 DCC 首先生成的活泼中间体 (I) 实际上也是一种活泼酯型结构, 其活性很高, 可与氨基组分直接发生氨解反应, 生成肽键型产物。如果有过量的羧基组分存在, I 还可以和另一分子羧基组分反应生成对称酸酐 (II), 后者很容易与氨基组分反应, 生成产物肽。如果在缩合试剂中加入 HOBt, I 还可衍生为一 OBt 型活泼酯, 后者经氨基组分氨解, 也生成产物肽。多数情况下, 液相合成是以 I  $\rightarrow$  产物的途径为主。固相方式中, 由于氨基组分连在固相载体上, 与活泼中间体 I 碰撞的机会不如液相那么多, 因此 I  $\rightarrow$  对称酐  $\rightarrow$  产物及 I  $\rightarrow$  活泼酯  $\rightarrow$  产物两种途径是固相肽合成中的主要机理。在 DCC 的缩合反应中主要的副产物是由 I 重排生成的 *N*-酰基脲 (IV), 虽然此副产物没有进一步衍生的活性, 但它的生成需要消耗一部分活泼中间体, 因而会影响产物的收率。

单独使用 DCC 为缩合剂时往往会伴随一些副反应, 如 Gln 及 Asn 的侧链脱水成腈、Gly 的双残基插入及一些氨基酸的消旋化等。采用复合试剂是解决这些副反应问题的有效方法。常用的复合试剂是加入与 DCC 等物质的量的 *N*-羟基化合物添加剂, 加 HOSu【Wue 1966】、HONb【Fuj 1974】、HOBt【Koe 1970】、HOAt【Car 1993】等, 这些添加剂实际上与羧基组分形成了相应的活泼酯, 它们均能有效地降低消旋程

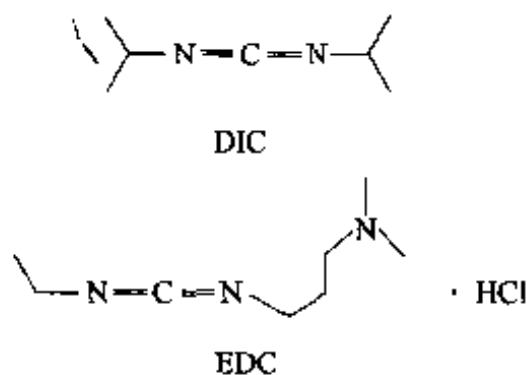
度，同时大大提高肽的产率。



随着肽化学的深入发展，许多复杂结构的伪肽、类肽、杂化环肽及立体位阻很大的非天然氨基酸并入肽的合成往往需要高效的、功能专一的缩合剂，因此许多新型的缩合剂不断地被研制，并用于不同类型的肽合成中。从结构类型上着，现有的肽缩合试剂可分为碳二亚胺型、苯并三唑鎓盐型、吡啶并三唑鎓盐型、磷酸酯型及其他结构型。下面分别加以简单介绍。

### 一、碳二亚胺型

除了为人熟知的二环己基碳二亚胺（即 DCC）以外，DIC 及 EDC 也是应用较多的碳二亚胺型缩合剂。DIC（二异丙基碳二亚胺）的应用历史较短，但因它在反应后生成的二异丙基脲（DIU）在许多有机溶剂中是可溶的【Col 1987】，此特点与 DCC 生成难溶的 DCU 相比具有极大的优越性。*N*-二甲氨基丙基-*N*-乙基碳二亚胺（EDC）是惟一的水溶性的碳二亚胺型缩合剂，所以有的文献将其称为 WSC（water-soluble carbodiimide）。EDC 在有机溶剂及水中的双溶性使其应用范围比 DCC 及 DIC 更为广泛【She 1973】。



### 二、苯并三唑鎓盐型(BOP 族)

以 BOP 为第一代苯并三唑鎓盐缩合剂，使肽缩合试剂发生了重大变革。首先，从结构上看，彻底摆脱了由碳二亚胺与水加成生成脲这种缩合反应模式；其次，从缩合效率上看，此类缩合剂的接肽速度远远超过 DCC，引起消旋的风险也明显减小。此类缩合剂在接肽反应中的机理如图 4.4 所示。

从图 4.4 的反应机理中可以看出，BOP 缩合剂在反应中必须有叔胺（如 DIEA）参与。如果连同反应中用于中和释放出的 HOBt 及中和带 TFA（或 HCl）盐的氨基组分一起考虑，理论上需要 3 倍物质的量（与氨基组分相比）的叔胺化合物。由于在应用中发现 BOP 经反应后生成的副产物 HMPA（六甲基磷酸三酰胺）具有致癌性，因此随后又出现了许多代替 BOP 的同类型缩合试剂（表 4.1），它们在反应活性方面均优于 BOP。

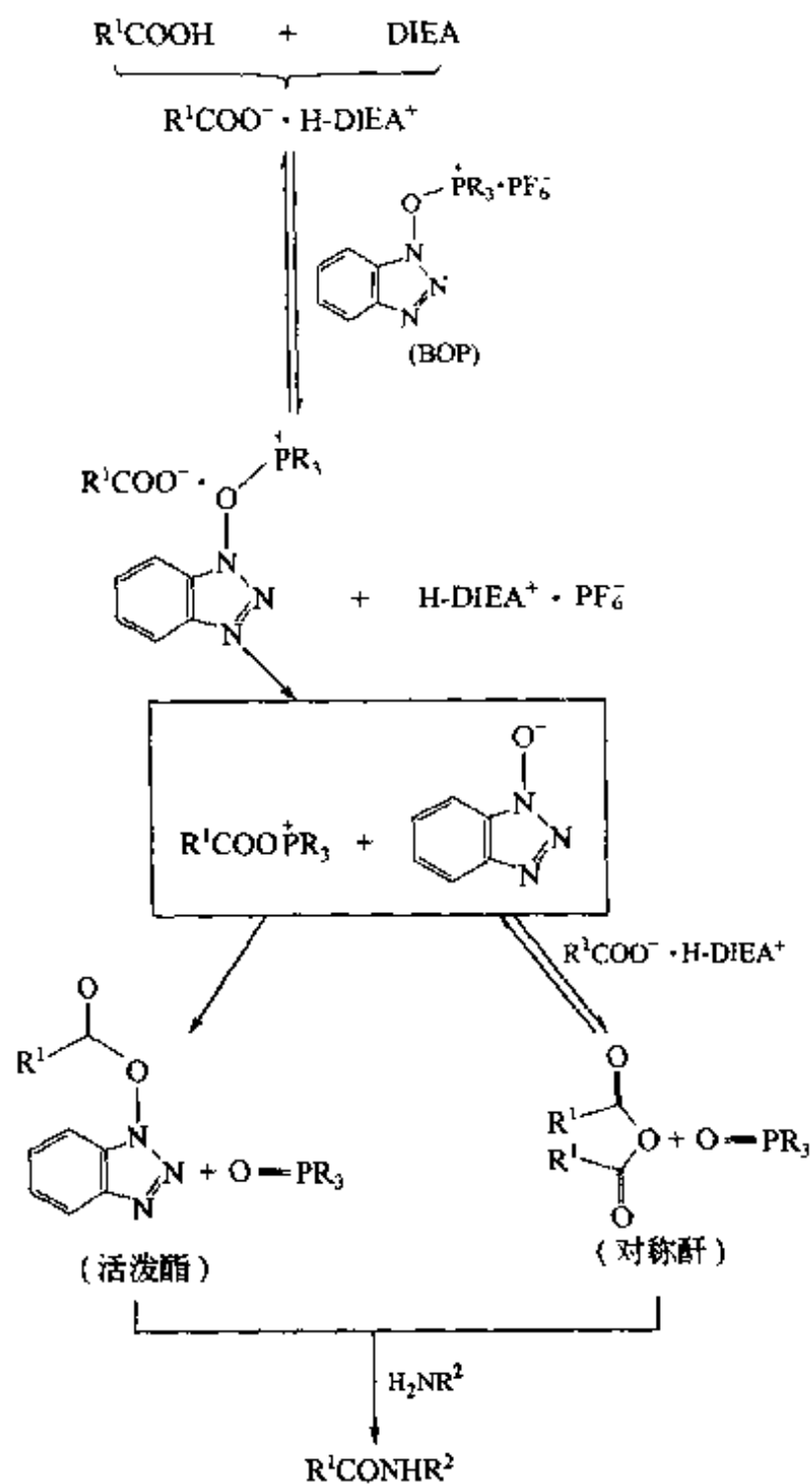
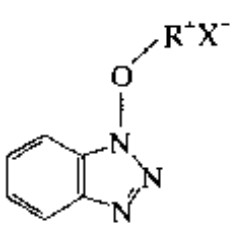
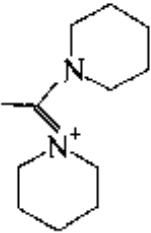
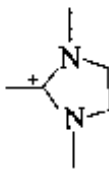


图 4.4 BOP 族接肽反应机理

表 4.1 苯并三唑鎓盐型缩合试剂

基本结构	名称	R <sup>+</sup>	X <sup>-</sup>	文献
	BOP	$-P^+(N)_3$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Cas 1975
	PyBOP	$-P^+(N)_3$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Cos 1991
	HBTU	$-C^+(N)_2$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Kno 1989
	TBTU	$-C^+(N)_2$	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Kno 1989
	HBPYU			PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>

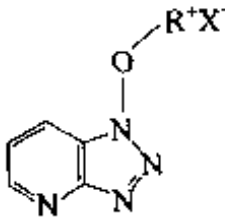
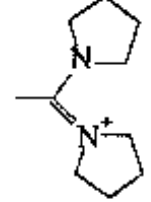
续表

基本结构	名称	R <sup>+</sup>	X <sup>-</sup>	文献
	HBPipU		PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Hen 1996
	BCI		PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Kis 1992

### 三、吡啶并三唑鎓盐型 (AOP 族)

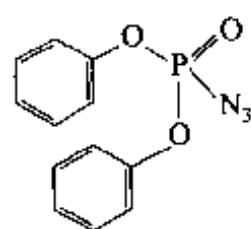
此类缩合试剂的基本结构与 BOP 族的区别在于用吡啶环代替了原来的苯环。据文献介绍, AOP 型的缩合活性比 BOP 型更强。已经用于肽合成及组合库合成的此类缩合剂均以快速、低消旋率为特点。它们的结构及名称列于表 4.2。

表 4.2 吡啶并三唑鎓盐型缩合试剂

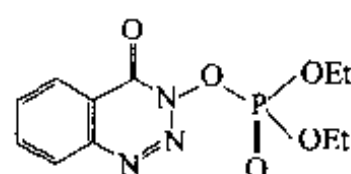
基本结构	名称	R <sup>+</sup>	X	文献
	AOP	$-\overset{+}{P}(N)_3$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Alb 1998
	PyAOP	$-\overset{+}{P}(N)_3$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Alb 1998
	HATU	$-\overset{+}{C}(N)_2$	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Kau 1996
	HAPyU		PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Alb 1998

### 四、磷酸酯型

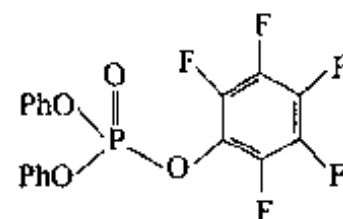
此类缩合剂的代表化合物有 DPPA、DEPBT 及 FDPP 等。它们均属于比较温和的缩合剂, 而且都已成功地用于固相肽合成。



DPPA

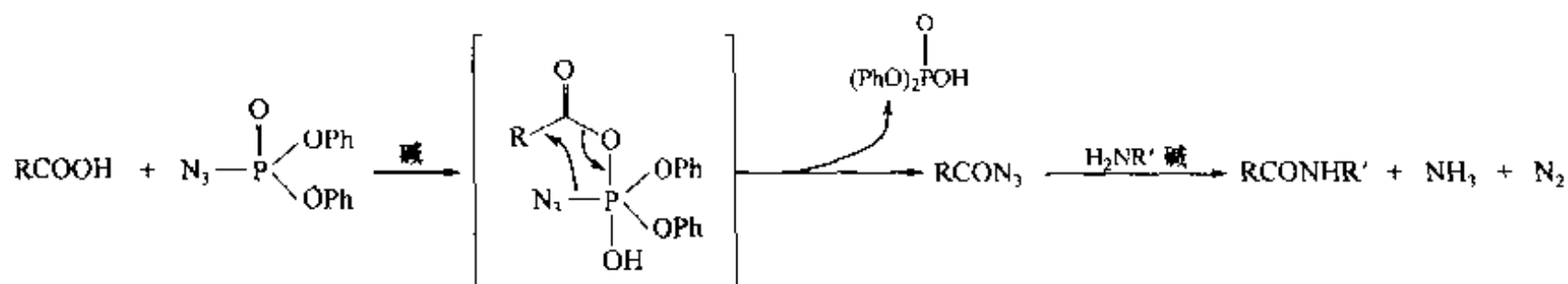


DEPBT

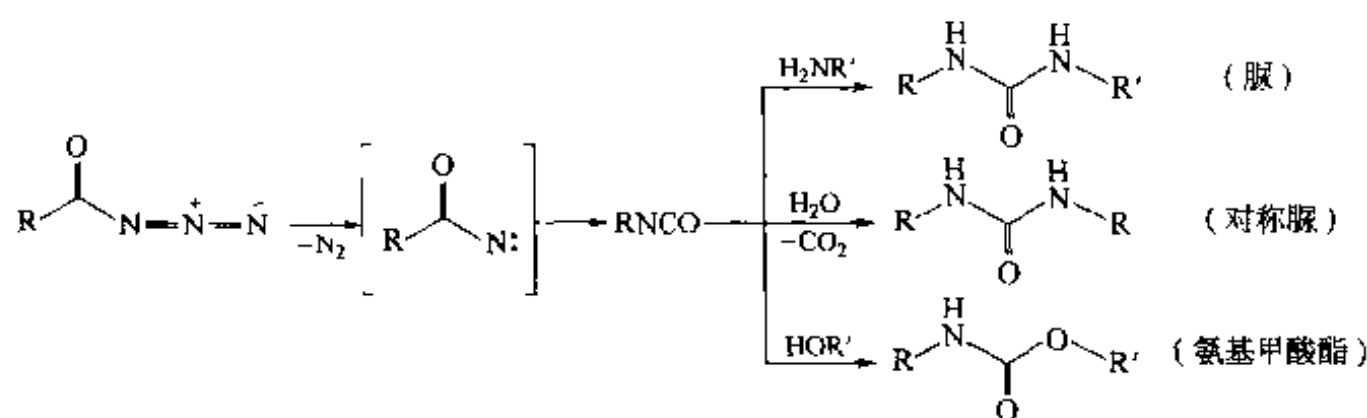


FDPP

DPPA 作为肽合成缩合剂已有多年历史, 并于 1980 年用于固相肽合成【IKo 1980】。反应中主要的机理如下:



从中可以看出酰基叠氮物是必经的历程。它与经典的叠氮物法合成肽不同之处在于不需要酰肼中间体。再一个优点是比其他接肽方法具有最小的消旋化副反应。由于酰基叠氮物与氨基组分反应速度较慢，属低活性、温和型的酰化反应，因此 DPPA 为缩合剂的肽合成可以使 Ser、Thr、Tyr、His 及 Trp 等氨基酸的侧链不必保护。值得注意的是，控制反应温度在 5℃ 以下是必要的，因为酰化叠氮物很容易发生 Curtius 重排，生成活性很高的异氰酸酯，后者可以衍生出许多不同的产物：

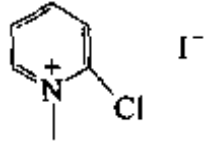
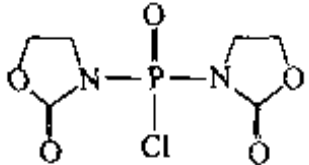


另两种磷酸酯型缩合试剂 FDPP【Che 1991】及 DEPBT【Ye 1997】也是较温和的肽合成缩合剂，可以用最小保护方式（即 Ser、Thr、Tyr 等侧链不用保护）制备肽。北京大学的化学家们对 DEPBT 的首创制备及在线型肽、环状肽合成上的应用进行了大量工作。例如，叶蕴华实验室以 Merrifield 树脂为固相载体，以 DEPBT 为缩合剂合成了 H-Gly-Tyr-Leu-Phe-Pro-Ile-Rro-OH 七肽，粗产物收率高达 99%。同时还以 DEPBT 为缩合剂，对此直链七肽进行液相环合，得到了相应的环七肽【Tan 2000】。

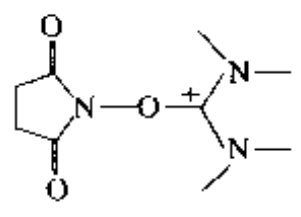
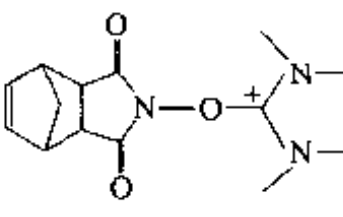
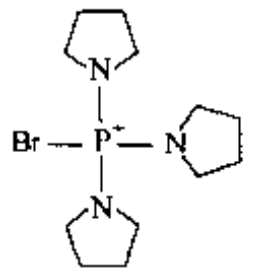
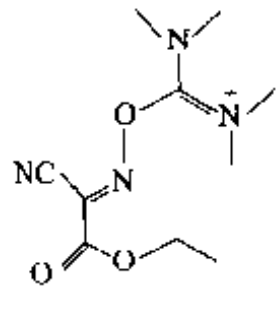
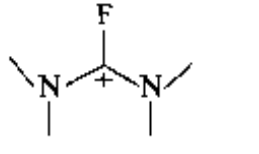
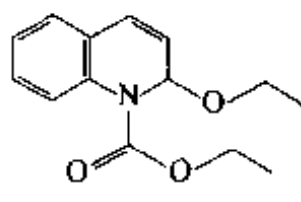
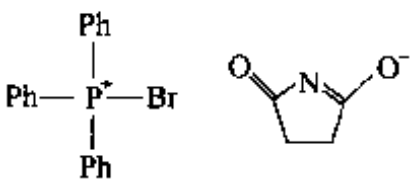
### 五、其他类型

除了前面几类缩合试剂以外，还有一些用于肽合成的缩合剂，它们没有共同的骨架结构，但在一些较困难的接肽缩合反应中均显出很好的反应活性。表 4.3 列出了此类较常见的一些缩合剂的名称、结构及文献。

表 4.3 其他类型的肽缩合试剂

名称	结构	文献
CMPI		Muk 1979
BOP-Cl		Dan 1984

续表

名称	结构	文献
TSTU		Kno 1989
TNTU		Kno 1989
PyBrOP		Cos 1991
TOTU		Kou 1991
TFFH		Car 1995
EEDQ		Bel 1968
Ph <sub>3</sub> P-NBS		Fro 1997

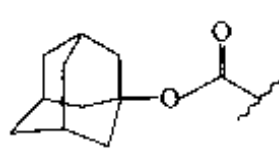
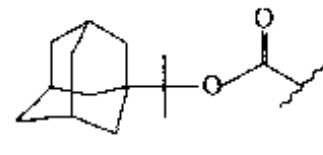
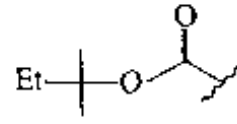
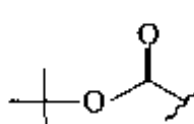
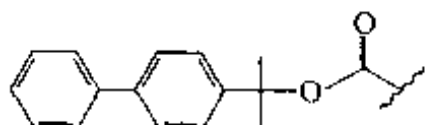
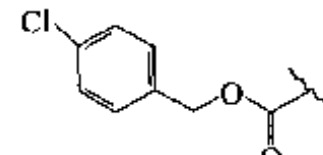
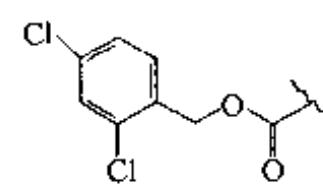
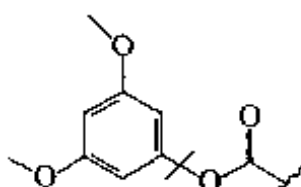
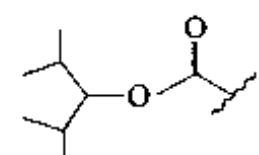
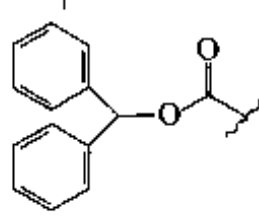
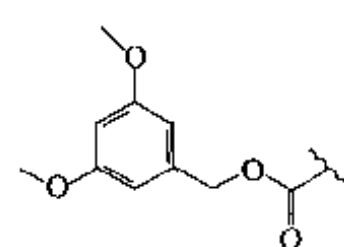
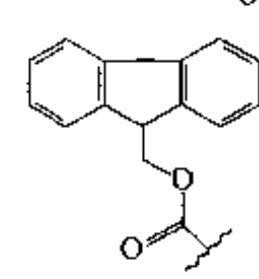
#### 第四节 保护基

有机合成化学中的活泼基团保护与去保护占有非常重要的地位。已有的及不断出现的各种新类型保护基很多，难以全部列入本书。下面归纳的仅限于与固相肽及其他固相有机合成有关的保护基，并且按照被保护的化学基团对它的逐一分类介绍。

##### 一、氨基保护基

氨基保护基列于表 4.4。

表 4.4 氨基保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
A. 烷氧羰基型		
Adoc		3mol/L HCl/HOAc, 25%~50% TFA/DCM
Adpoc		3% TFA/DCM, 0°C, 10min
Aoc		3mol/L HCl/HOAc, 25%~50% TFA/DCM
Boc		3mol/L HCl/HOAc, 25%~50% TFA/DCM
Bpoc		0.05mol/L HCl/HOAc, HOAc-HCOOH-H <sub>2</sub> O(7:1:2)
Clz		HBr/HOAc, MSA, TFMSA, HF, H <sub>2</sub> /Pd
Cl <sub>2</sub> z		HF, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Ddz		2%~5% TFA/DCM
Dimoc		HBr/HOAc, HF
Dpmoc		60% TFA/DCM
Dmoz		HBr/HOAc, HF, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Fmoc		20% 哌啶/DMF, H <sub>2</sub> /Pd, NaOH/MeOH

续表

简称	结 构	脱 除 条 件
Mo2		HCl/HOAc, 50% TFA/DCM, H <sub>2</sub> /Pd
Msoc		NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Mz		HBr/HOAc, HF, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Noc		Zn/HOAc, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Pz		HBr/HOAc, HF, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Troc		Zn/HOAc
Z 或 CBZ		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , HF, HBr/HOAc
Z(NO <sub>2</sub> )		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
B. 磺酰型(保护咪唑的 NH)		
BS		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /EtOH-H <sub>2</sub> O, 80℃
Tos		Na-NaPh/DME, -78℃
SES		TBAF/THF, 52℃
C. 其他型		
Aly		OsO <sub>4</sub> /Py-H <sub>2</sub> O
DBP		H <sub>2</sub> /Pd



续表

简称	结 构	脱 除 条 件
Dde		$\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{MeOH}$
DMB		95% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{Pd}(\text{OH})_2$
DPA		HCl/HOAc
DPP		HBr/HOAc, TFA
DTMS		HCl/MeOH
Dts		NaOH/MeOH- $\text{H}_2\text{O}$
HCO 或 For		$\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{EtOH}$
Mob		$\text{Pd}(\text{OH})_2$
Mpt		HBr/HOAc
Nps		HCl/HOAc, TFA/DCM, HCOOH
Pht		$\text{H}_2\text{NNH}_2/\text{EtOH}$

续表

简称	结 构	脱 除 条 件
Ppt		HCl/HOAc, HBr/HOAc
Tta		Na-NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> /EtOH, NaOH/EtOH-H <sub>2</sub> O
Trt		HOAc, HCOOH, 10% TFA/DCM

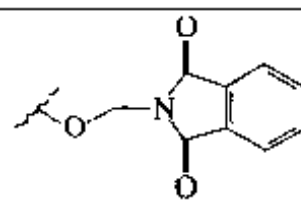
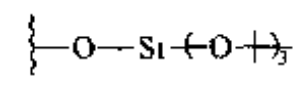
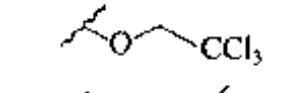
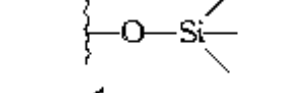
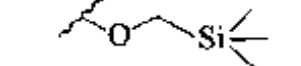
## 二、羧基保护基

羧基保护基列于表 4.5。

表 4.5 羧基保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
OAll		Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> , 吗啉/THF
OBO		H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> /MeOH
OtBu		90% TFA/H <sub>2</sub> O, 3.5 mol/L HCl/HOAc
OBz		H <sub>2</sub> /Pd, TFA, NaOH, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
OBzl		H <sub>2</sub> /Pd, NaOH, HF, TFMSA
OBzl (NO <sub>2</sub> )		Zn/HOAc, H <sub>2</sub> /Pd, NaOH, Na-NH <sub>3</sub>
OEt		NaOH
OMe		NaOH
OMob		H <sub>2</sub> /Pd, TFA, HBr/HOAc, HCl/HOAc
OPac		Zn/HOAc, NaOH
OPh		NaOH
OPic		Zn/HOAc, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>

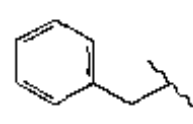
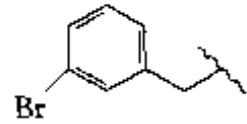
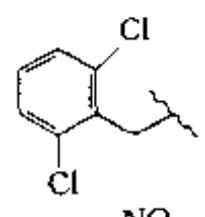
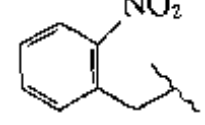
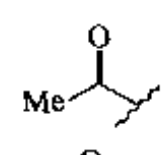
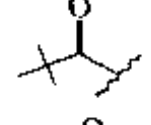
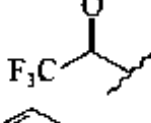
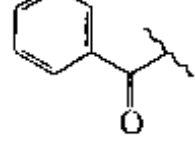
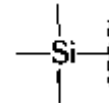
续表

简称	结 构	脱 除 条 件
OPim		Zn/HOAc, HCl/HOAc, NaOH, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
OTBos		20% TFA/DCM
OTce		Zn/HOAc
OTms		Zn/HOAc, HCl/HOAc, TFA, HOAc
OTMSE		TBAF

### 三、羟基保护基

羟基保护基列于表 4.6。

表 4.6 羟基保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
A. 苄基型		
Bzl		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
BrBzl		HF
Cl <sub>2</sub> B		HF
NO <sub>2</sub> B		hν, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
B. 烷酯型		
AcO		NaOH, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Buc		NH <sub>3</sub> /MeOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeOH-H <sub>2</sub> O
Tfco		NH <sub>3</sub> /MeOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeOH-H <sub>2</sub> O
Bzco		NH <sub>3</sub> /MeOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /MeOH-H <sub>2</sub> O
C. 硅醚型		
TMS		HOAc/MeOH, K <sub>2</sub> CO/MeOH H <sub>2</sub> O

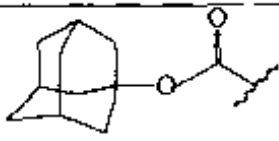
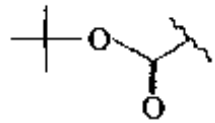
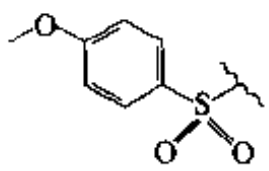
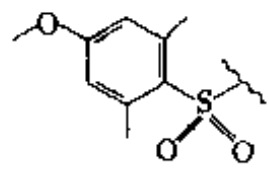
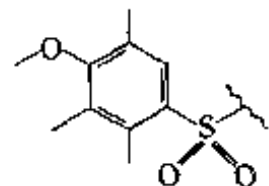
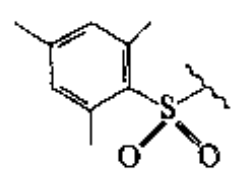
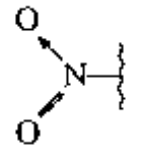
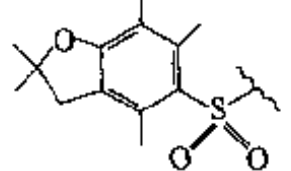
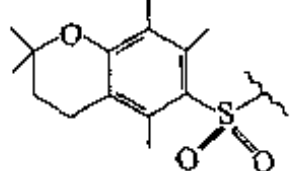
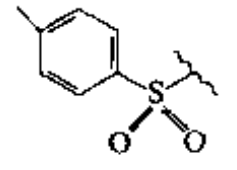
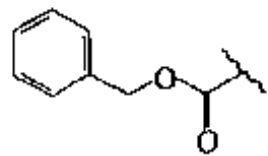
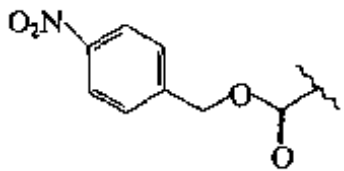
续表

简称	结 构	脱 除 条 件
TES		5% TFA/THF-H <sub>2</sub> O
TBS		PPTS/MeOH, 90% TFA/H <sub>2</sub> O
TIPS		TBAF/THF
D. 烷醚型		
BOM		Na-NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> /EtOH
But		50%~90% TFA/DCM, 3.5mol/L HCl/HOAc
MEM		ZnBr <sub>2</sub> /DCM
MOM		BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> /PhSH
MTM		AgNO <sub>3</sub> /2,6-二甲基吡啶
SEM		TBAF/THF
E. 其他型		
CHex		HBr/HOAc, HF, TFMSA
THP		50% HOAc/H <sub>2</sub> O/100℃
BrZ		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , HBr/HOAc, NaOH/EtOH-H <sub>2</sub> O
Z		HBr/HOAc, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Dnp		Na-NH <sub>3</sub> , EtSH
Trt		HBr/HOAc, HCl/HOAc, 50% TFA/DCM
Ppt		NaOH/EtOH-H <sub>2</sub> O, NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
Tos		Na-NH <sub>3</sub>

## 四、胍基保护基

胍基保护基列于表 4.7。

表 4.7 胍基保护基

简称	结构	脱除条件
Adoc		TFA, HBr/AcOH, MSA, HF
Boc		HCl/HOAc, TFA/DCM
Mbs		Na-NH <sub>3</sub> , MSA, TFMSA, HF
Mds		TFA/硫茴香醚
Mtr		95% TFA/H <sub>2</sub> O
Mts		MSA, TFMSA, HF
NO <sub>2</sub>		H <sub>2</sub> /Pd, Zn/HOAc, HF
Pbf		95% TFA/H <sub>2</sub> O
Pmc		HF-硫茴香醚, TFMSA-硫茴香醚
Tos		Na-NH <sub>3</sub> , TFMSA-硫茴香醚, HF
Z (CBZ)		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , HF
Z (NO <sub>2</sub> )		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , HF

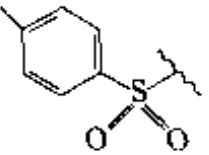
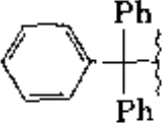
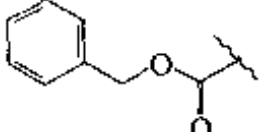
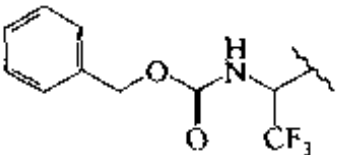
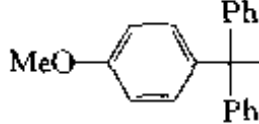
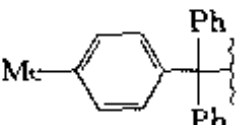
## 五、咪唑保护基

咪唑保护基列于表 4.8。

表 4.8 咪唑保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
Adoc		TFA, HCl/HOAc, HBr/HOAc, HF
Boc		HCOOH, NaOH, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> , TFA, HCl/HOAc
Bom		HBr/TFA, TFMSA/茴香醚
Btf		HCl/HOAc, TFA/DCM, HCOOH
Bzh		HCOOH, TFA, HCl/HOAc
Bzl		Na-NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> /Pd(慢)
Bzl (NO <sub>2</sub> )		hν
Dnp		H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> , HOCH <sub>2</sub> CHSH, PhSH, hν
Mbs		Na-NH <sub>3</sub> , NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, HF
Pac		Zn/HOAc
Pipc		NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Pydpm		H <sub>2</sub> /Pd
Tnp		hν, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>

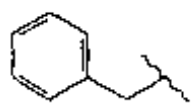
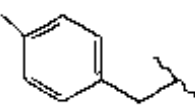
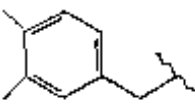
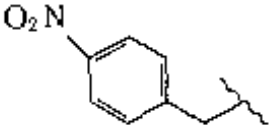
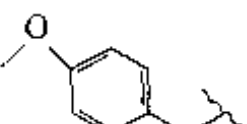
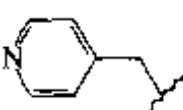
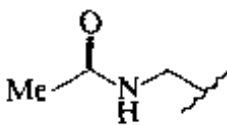
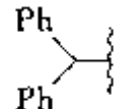
续表

简称	结 构	脱 除 条 件
Tos		Na-NH <sub>3</sub> , NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Trt		HCOOH, TFA, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Z(或 CBZ)		HBr/HOAc, HF, H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O
Ztf		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub> , HBr/HOAc, MSA, HF
Mmt		HCOOH, 5% TFA/DCM
Mtt		HCOOH, 5% TFA/DCM


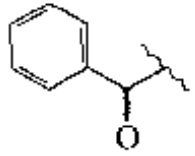
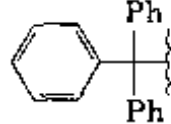
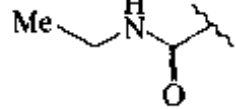
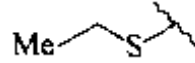
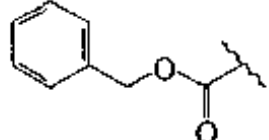
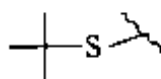
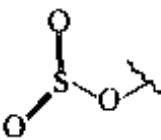
## 六、巯基保护基

巯基保护基列于表 4.9。

表 4.9 巯基保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
Bzl		Na-NH <sub>3</sub> , TFMSA/40℃, 30min
MBzl		HF
DMbzI		Na-NH <sub>3</sub> , MSA, TFMSA, HF
NO <sub>2</sub> B		H <sub>2</sub> /Pd, Na-NH <sub>3</sub>
Mob		Na-NH <sub>3</sub> , TFMSA, MSA, HF, Hg <sup>2+</sup>
Pic		Zn/HOAc, Na-NH <sub>3</sub>
Acm		I <sub>2</sub> /HOAc, I <sub>2</sub> /MeOH, MeSiCl <sub>3</sub> /DMSO
Dpm		Na-NH <sub>3</sub> , TFA/PhOH, HF


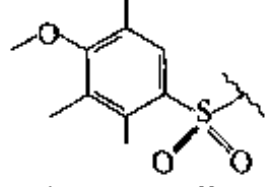
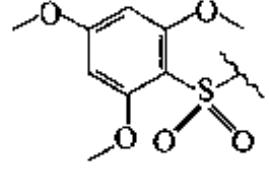
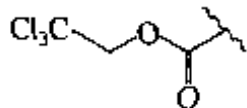
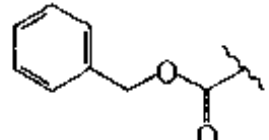
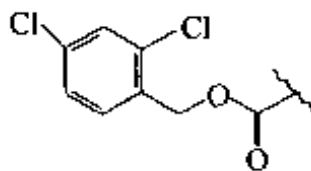
续表

简称	结构	脱除条件
tBu		Hg <sup>2+</sup> , Nps-Cl
Bz		NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Trt		Na-NH <sub>3</sub> , HBr/HOAc, HCl/HOAc, TFA
Ec		Na-NH <sub>3</sub> , NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
SEt		Na-NH <sub>3</sub> , HF
Z		Na-NH <sub>3</sub> , HF, NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O
StBu		Na-NH <sub>3</sub> , HF
Sul		NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O

## 七、吡啶 (NH) 保护基

吡啶 (NH) 保护基见表 4.10。

表 4.10 吡啶 (NH) 保护基

简称	结构	脱除条件
For		H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> /DMF, 0.1mol/L 吡啶/H <sub>2</sub> O, NaOH/H <sub>2</sub> O
Mtr		MSA, HF
Tmb		HF
Troc		NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Z		H <sub>2</sub> /Pd, NaOH/MeOH-H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>
Cl <sub>2</sub> Z		H <sub>2</sub> /Pd, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> , HF



## 八、酰胺保护基

酰胺保护基见表 4.11。

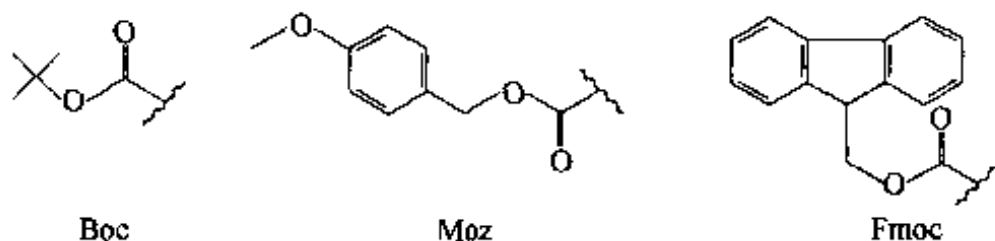
表 4.11 酰胺保护基

简称	结 构	脱 除 条 件
Dmb		TFMSA, HF, TFA, HCl/HOAc
DmBH		TFA, HCl/HOAc, HF, TFMSA
BH		HF
Tmob		TFA, HCl/HOAc
Trt		5% TFA/DCM, HCl/HOAc
Xan		HCl/HOAc, TFA, HBr/HOAc

## 第五节 肽链的组装

## 一、氨基酸保护方式的选择

在肽合成之前首先要确定的是采用哪种保护方式，因为不同的保护方式需要不同的 Linker 树脂及不同的裂解条件。比较而言，固相肽合成的保护方式要比液相肽合成简单得多。用于  $\alpha$ -氨基保护的基团在固相肽合成中主要有 Boc（叔丁氧羰）、Moz（对甲氧基苄氧羰）及 Fmoc（9-芴亚甲氧羰）3 种。



用于侧链保护的基团则随  $\alpha$ -氨基保护基的不同而匹配。固相肽合成中与 Boc 化学及 Fmoc 化学相配合的侧链保护基使用情况列于表 4.12。有关侧链保护基的结构、保护对象及脱除情况详见下一节。

表 4.12 固相肽合成中侧链保护基使用情况

活性侧链基团	$\alpha$ -Boc 化学 <sup>①</sup>	$\alpha$ -Fmoc 化学
Ser—OH	Bzl	tBut
Thr—OH	Bzl	tBut
Tyr—OH	Bzl, Brz, Cl <sub>2</sub> B	tBut, Bzl, Cl <sub>2</sub> B
Asp—COOH	OBzl, OCH <sub>x</sub>	OtBut
Glu—COOH	OBzl	OtBut
Asn—CONH <sub>2</sub>	—, Xan	—, Trt
Gln—CONH <sub>2</sub>	—, Xan	—, Trt
Arg—Gua-NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> , Tos, —	Mtr, Pmc, Pbf, Tos, Adoc
Lys—NH <sub>2</sub>	Fmoc, Clz, Tfa, Z	Boc, Alloc
Cys—SH	Bzl, MBzl, Acn, Fm	Trt, But, Acn, Mmt
Met—SMe	—, (O)	—
His—imi N	Bzl, Dnp, Tos, Bom	Trt, Mmt, Mtt, Adoc
Trp—ind-N	—, CHO	—, Boc

①  $\alpha$ -Moz 可用 10% TFA/DCM 脱除, 所以属于 Boc 化学范畴。

除了要注意各种侧链保护基与 Boc 化学及 Fmoc 化学的关系之外, 其他的相关情况 (表 4.13) 也是值得注意的。从发展趋势来看, 随着各种原料、试剂及仪器的市场化程度日益提高, Fmoc 化学方式的肽合成渐渐成为首要选择。

表 4.13 Boc 及 Fmoc 两种肽合成方式的比较

相关条件	Boc 化学	Fmoc 化学	相关条件	Boc 化学	Fmoc 化学
脱除 $\alpha$ -保护基条件	30%~50% TFA/ DCM	20% 哌啶/DMF	自动化合成	较少	很方便
固相载体类型	Merrifield, Pam, MBHA	Wang, HM- PA, Rink, Trt	原料平均价格比	1	2~3
裂解试剂	强酸	弱酸	对环境的影响	酸排放较多	污染很小

## 二、肽链组装方式

1963 年 Merrifield 首创的固相肽合成就是在氯甲基树脂上采用每次缩合一个残基的逐步接肽法合成了 Leu-Ala-Gly-Val 四肽。在此后的初期阶段, 因各项技术尚不完善, 多数产物为 10 个残基以内的寡肽, 而且是均以逐步缩合方式完成的。由于固相反应不可能充分进行重结晶、分馏或柱层析等纯化操作, 每步缩合中可能存在的缺失肽或其他副产物只能累积到组装反应全部结束。因此最后裂解下来的产物纯度很差, 使得纯化处理很困难。尤其是大肽分子的固相合成, 这个问题更为严重。例如, 当每增加一个残基的缩合转化率均为 99.9% 时, 第  $n$  步缩合后产物的实际收率应是  $(99.9\%)^n$  减去  $n-1$  步中副产物收率 (%) 的总和, 具体变化情况详见表 4.14。

由表 4.14 可见, 固相逐步法合成含十几个残基的小肽产物收率是令人满意的。超过二十肽以后, 副产物的含量惊人地增加。更为麻烦的是肽合成的副产物往往以各种残基缺失的寡肽为主, 它们在极性、溶解性及分子量等方面的差别有时很小, 使分离纯化很困难。为了克服这种缺点, 除了使用高效的新型缩合剂、改进反应条件如时间、温度、溶剂之外, 采用片段缩合方式代替逐步缩合是一种非常有效的方法。它的基本做法是在固相载体上每次键合的不是一个氨基酸, 而是每次接上一个肽段。这种

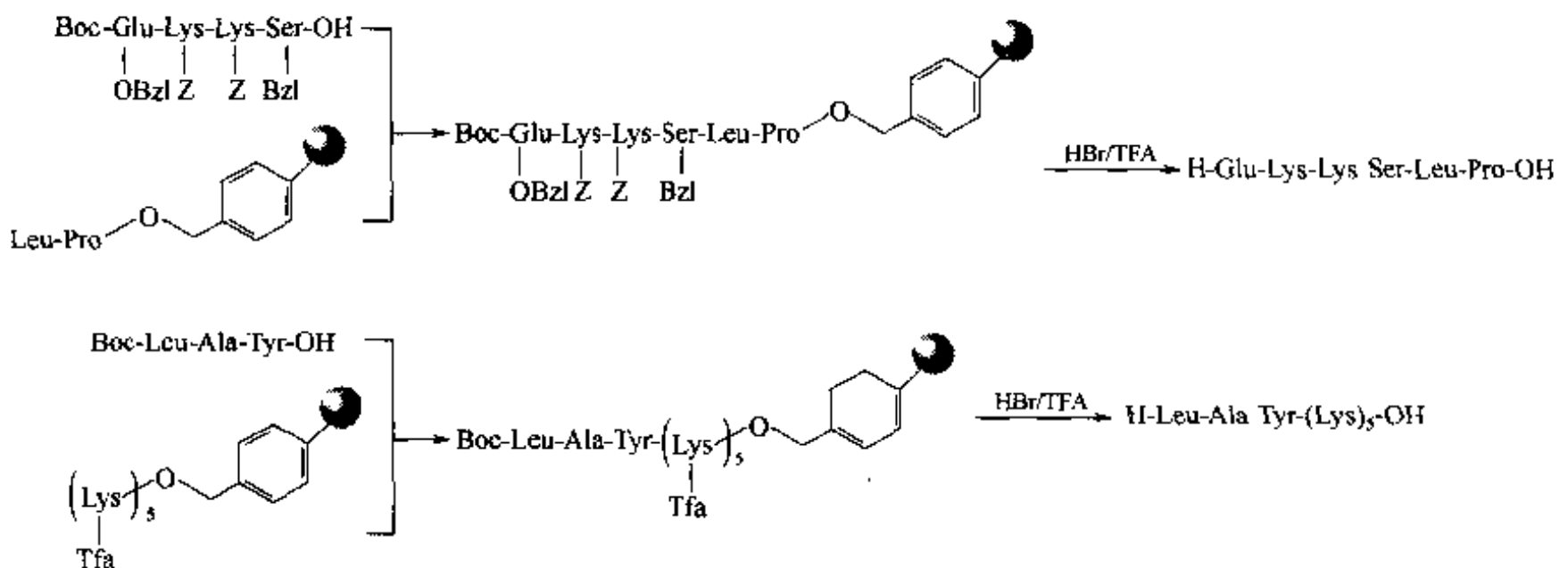
肽段的长度可以短至含 2~3 个氨基酸，也可以长至 8~10 个氨基酸，但不宜过长。此外，被缩合的片段肽还应符合以下要求：① N 端必须被保护，侧链活性基同样应保护，这些保护方式应与载体上肽段保护方式相一致；② 尽量选用非光活或消旋风险最小的 Gly 及 Pro 为 C 端残基的片段；③ 在有机溶剂如 DMF、NMP 中具有易溶性；④ 单一纯品。

表 4.14 每步缩合率为 99.9% 时各步产物的收率变化情况

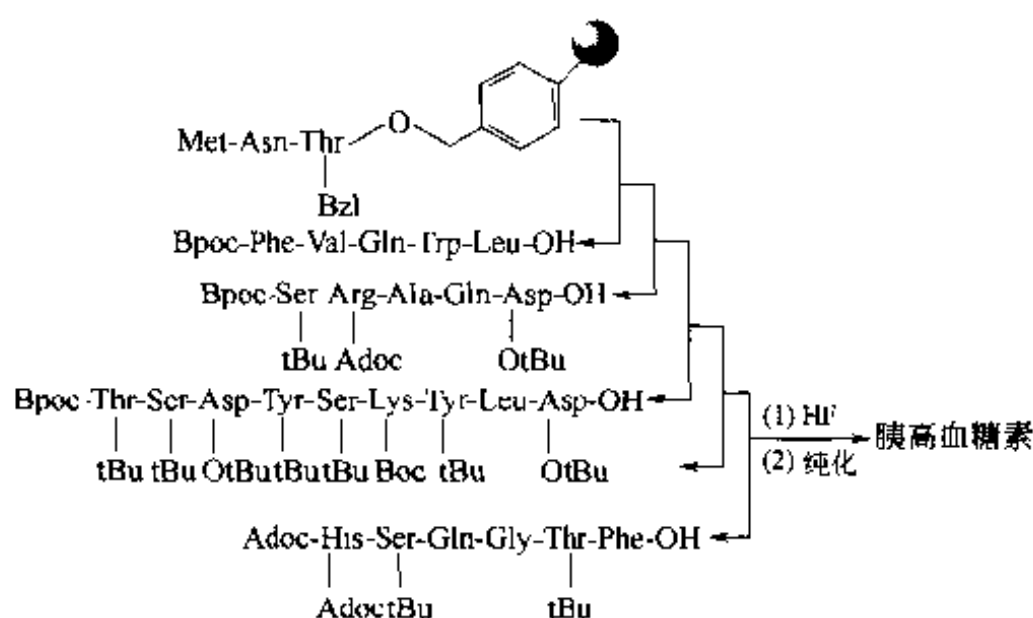
缩合步骤	累计转化率	副产物累计收率	产物实际收率
1	99.9% = 99.9%	0.1% = 0.1%	二肽 99.9%
2	(99.9%) <sup>2</sup> = 99.8%	0.2% + 0.1% = 0.3%	三肽 99.7%
3	(99.9%) <sup>3</sup> = 99.7%	0.3% + 0.3% = 0.6%	四肽 99.4%
4	(99.9%) <sup>4</sup> = 99.6%	0.4% + 0.6% = 1.0%	五肽 99.0%
5	(99.9%) <sup>5</sup> = 99.5%	0.5% + 1.0% = 1.5%	六肽 98.5%
6	(99.9%) <sup>6</sup> = 99.4%	0.6% + 1.5% = 2.1%	七肽 97.9%
7	(99.9%) <sup>7</sup> = 99.3%	0.7% + 2.1% = 2.8%	八肽 97.2%
8	(99.9%) <sup>8</sup> = 99.2%	0.8% + 2.8% = 3.6%	九肽 96.4%
9	(99.9%) <sup>9</sup> = 99.1%	0.9% + 3.6% = 4.5%	十肽 95.5%
10	(99.9%) <sup>10</sup> = 99.0%	1.0% + 4.5% = 5.5%	十一肽 94.5%
20	(99.9%) <sup>20</sup> = 98.0%	2.0% + 18% = 20.0%	二十一肽 80.0%
30	(99.9%) <sup>30</sup> = 97.0%	3.0% + 45.6% = 48.6%	三十一肽 51.4%

片段缩合的优点在于对产物的总收率及纯度均有明显提高。即使在目标大肽产物组装完成后需要除去一些残缺肽副产物，相应的纯化操作也比逐步法的产物纯化容易得多，因为这些副产物与目标产物之间的结构差别较大（即不是一个残基，而是一个片段以上的差别），很容易经溶剂沉淀法或分子筛柱层（sephadex）法予以分开。

最早采用固相片段缩合法的是以 4+2 方式合成的六肽【Ome 1968】。首先用液相法制备出全保护四肽酸，然后与二肽树脂缩合。用同样的方式进行 3+5 片段缩合，得到八肽树脂。经裂解及纯化后分别得到总收率为 90% 的纯六肽及纯八肽。



含 58 个残基的胰蛋白酶抑制剂的固相合成【Yaj 1974】进一步证明了固相片段缩合法在大肽分子合成上的优越性。我国化学家用 6+9+5+5+3 的分段方式完成了胰高血糖素的固相合成，获得了总收率为 25% 的结晶纯品【Niu 1975】。



### 三、肽缩合反应中的问题

#### 1. 困难氨基酸

由于固相合成反应的底物及试剂处在非均相介质中，各种分子的碰撞机会不如均匀的液相反应多，因此发生的反应速率慢以致不完全是常见的情况。对此采用以下几个处理方法，可以基本弥补缩合不完全的问题。

(1) 羧基组分及缩合试剂的用量进一步加大。常规的固相肽合成中往往使用 2.5~3 倍物质的量的羧基组分及缩合试剂与 1 倍量的连在载体上的氨基组分反应。遇到缩合不完全的“困难”氨基酸时，需要将氨基组分及缩合试剂的用量提高至 5~10 倍。

(2) 重复缩合。可用 2 次甚至 3 次缩合的方法使氨基组分完全酰化。值得指出的是，重复进行缩合时最好使用与第一次缩合时不同的缩合试剂或不同的溶剂介质，这种变化往往会改善树脂及肽链的溶剂化状态，使第一次缩合“漏网”的游离氨基暴露出来。

(3) 封闭反应。如果 3 次重复缩合后仍呈茚三酮阳性反应，表明未被缩合的少量氨基组分已很难被酰化，再次重复缩合已无必要。这种情况下，应用乙酸酐/吡啶酰化法使残存的氨基乙酰化，否则这些残存的氨基会在以后的接肽循环中参与反应，生成各种分子量不同的残缺肽。应该明确的是，封闭反应是无奈之举，不可依赖于它，否则步步封闭，到头来生成一串链长不一的各种乙酰化残缺肽。

上面提到的第一种方法是基于对将要缩合的底物氨基酸的反应活性充分了解的前提下实施的。在肽合成中，20 种天然氨基酸的反应活性各不相同。即使是同一氨基酸，因其带有的保护基不同或该氨基酸是作为羧基组分还是作为氨基组分参加反应，均使缩合活性有不同的表现。例如，脯氨酸当以 Boc-Pro-OH 或 Fmoc-Pro-OH 形式作为羧基组分反应时，一般一次缩合就可使氨基组分酰化完全。而当它以 H-Pro-树脂形式作为氨基组分时，任何一种羧基组分的氨基酸在常规条件下都难以使 Pro-树脂酰化完全。此时，使用大大过量的羧基组分及缩合剂或进行二次缩合 (double coupling) 是必要的。

关于所谓的困难氨基酸情况，有人专门进行了研究【Van 1991】。表 4.15 列出了一般情况下作为羧基组分的 Fmoc-氨基酸在接肽反应中的难易顺序。应该认为，Boc-

氨基酸也有类似的顺序。

表 4.15 作为羧基组分各种 Fmoc-AA-OH 的缩合活性比较

易缩合 AA		中等 AA		困难 AA	
Fmoc-AA	活性率	Fmoc-AA	活性率	Fmoc-AA	活性率
Fmoc-Met	100.0	Fmoc-Thr(tBu)	87.5	Fmoc-Ile	57.1
Fmoc-Pro	96.1	Fmoc-Ser(tBu)	85.7	Fmoc-Leu	56.9
Fmoc-Asp(tBu)	93.8	Fmoc-Gly	84.8	Fmoc-Arg(Pms)	56.8
Fmoc-Phe	91.9	Fmoc-Gln	83.2	Fmoc-Val	54.3
		Fmoc-His(Trt)	80.0	Fmoc-Lys(Z)	53.8
				Fmoc-Arg(X)	<50.0 <sup>D</sup>

① Arg 的侧链保护基分别为 Mbs, Mtr, Pmc。

从表 4.15 可见, Arg 作为羧基组分, 无论用什么保护方式, 均是困难氨基酸的典型。作为氨基组分参加缩合反应时, 常见的活性分类情况如下。

易被酰化 AA: Met, Asp(OtBu), Phe, Thr;

中等 AA: Ala, Cys(Acm), Gly, Pro, Lys(Boc), Asn, His(Bzl);

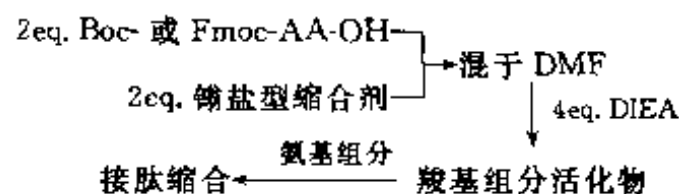
困难 AA: Gln, Trp, Leu, Ser, Val, Ile, Glu(OBzl), Arg (X)。

根据上述各氨基酸的反应活性, 可以在进行肽合成之前设计出相应的反应条件, 避免每个接肽循环均用千篇一律的同样条件。

## 2. 缩合方式的选择

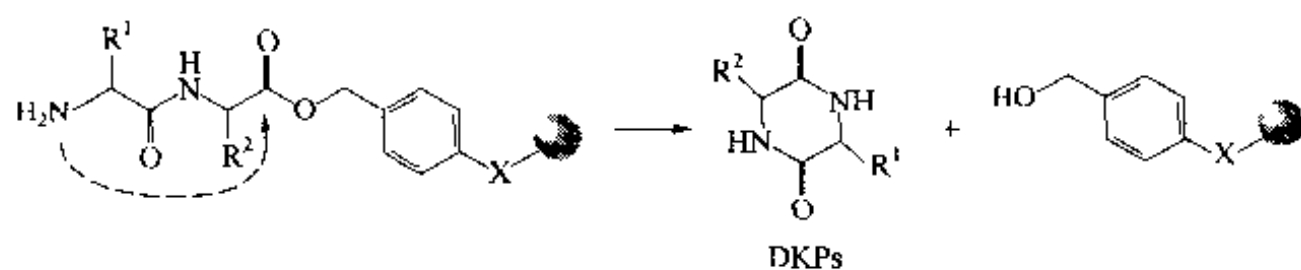
固相肽缩合的方式比液相接肽方式少, 基本以碳二亚胺型 (如 DCC, EDC, DIC) 缩合剂为主, 还可以使用各种铈盐型 (如 Py BOP, HBTU, TBTU, HATU, DPPA, DEPBT, BOI) 缩合剂。在  $\alpha$ -氨基保护氨基酸作为羧基组分时, 有的可以直接与碳二亚胺型缩合剂形成活化物, 进行接肽缩合。有的氨基酸若直接活化会发生一些副反应, 因此必须制成某种活泼酯才能进行接肽反应。需要明确提出的是, Gly, Arg, Asn 及 Gln 这 4 种氨基酸不能只用碳二亚胺型缩合剂活化, 它们必须在 HOSu, HOBt 或 HONP 存在下先形成相应的活泼酯, 再进行缩合。其余的氨基酸可以与碳二亚胺型缩合剂单独混合。这种情况下, 1:1 的混合生成羧基活化中间体 (如 C-酰氧比 DCC), 2:1 混合时生成对称酸酐。后者的活性极强, 即使是固相方式的缩合, 在 10min 之内反应即达完全。

铈盐型缩合试剂因活性高、消旋化程度低, 用于固相肽合成可以不用过多的羧基组分。一般与氨基组分的比例为 2:1 时已经足够。在活化反应中需要有机碱 (如 DIEA, NMM) 参与是铈盐型缩合剂的应用特点 (具体活化机理见本章第三节二)。具体的活化操作程序如下:



## 3. 二酮哌嗪 (DKP) 的生成

在固相载体的 Linker 为苄酯型结构时, 当 C 端第二位残基的  $\alpha$ -氨基被游离之后, 它可能对苄酯键进行分子内胺解, 生成的六元环二酮哌嗪衍生物同时从载体上释放出来, 这就是所谓的“连根拔”现象:



之所以称为“连根拔”，是因为载体的 Linker 键发生断裂，肽链合成无法继续进行。在 20 种天然氨基酸中，有的氨基酸如 Gly、Pro、Cys、Ser 等如果处在 C 端第一位或第二位时，发生分子内胺解环化的倾向极强，结果导致合成失败。

为了避免这种严重的后果，可以采取以下几种措施：

(1) 设计目标肽时尽量不使上述几种氨基酸处在 C 末端 1 或 2 位的位置。办法是直接减去它们，或在 C 端第一位加上  $\beta$  丙氨酸，后者的介入使之失去了形成六元环的结构基础。

(2) 当合成策略为 Boc 化学时，C 端第二位氨基酸被脱除 Boc 以后采取先不中和的做法，使该氨基以  $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}^-$  盐或  $\text{TFA} \cdot \text{H}_2\text{N}^-$  盐的形式存在。这种盐的形式没有亲核性，不会进攻苄酯键。（在固相肽合成中，一般在脱除 Boc 之后先中和，游离出  $\alpha$ -氨基，洗涤干净后再加入已经活化的羧基组分。由于在缩合接肽时没有碱存在，因此可避免诸如消旋化等副反应。）此时避免生成 DKPs 的关键是在中和之前先加入羧基活化组分，待充分摇动混合后，使活化的羧基组分紧密地包围  $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}^-$  或  $\text{TFA} \cdot \text{H}_2\text{N}^-$ ，然后再加入三级胺进行原位中和 (in situ neutralization)，此时的游离氨基立即被周围的活化羧基酰化，失去了分子内胺解的机会，保证了接肽反应的继续进行。

(3) 当采用 Fmoc 化学时，脱掉 Fmoc 后的氨基不存在被质子化的惰性阶段。因此加速脱 Fmoc 反应进程，缩短游离氨基存在的时间是减少其进攻苄酯键机会的惟一办法。具体的措施是把常规的 20% 哌啶/DMF/5min+15min 脱 Fmoc 条件改为 50% 哌啶/DMF/1min+4min 的条件，然后迅速洗涤，争取在尽可能短的时间内与活化的羧基组分混合。此种情况的活化剂应该用高活性的镧盐型缩合剂为宜。

#### 4. 困难序列

许多固相肽合成实例表明，在一些缩合不完全的情况下，尽管使用了改善的反应条件，如变换缩合试剂、延长反应时间、多次重复缩合等，结果收效甚微。这些缩合不完全的情况往往与当量的氨基酸种类无关，而与已经生长的肽链长度关系密切。大量研究发现，某些肽链长度大约在 6~16 个残基段内，几乎每步缩合都很难完全，因此这一区间的肽段对缩合反应而言被称为“困难序列”。造成这种情况的根本原因是肽链在一定长度时极易发生分子内或分子间的氢键缔合。除此之外，固相肽合成中还存在肽链与树脂载体之间的分子聚集 (aggregation) 现象。因此固相肽合成中的“困难序列”的影响比液相反应大得多。

肽链周围的大量氢键缔合直接导致肽链的紧密聚集，因此溶剂化程度极差，溶解度大大减小，这就是缩合不完全的根本原因【Mut 1983】。后来的研究发现，凡是发生分子链聚集的肽分子均存在以  $\beta$  折叠为主的二级结构【Deb 1989】。在多肽及蛋白质的二级结构中， $\beta$  折叠可使主链之间紧密重叠，导致溶解度极差； $\beta$  转角与  $\beta$  折叠

并存时可使肽分子的端基被埋在二级结构的深处，这样就很难与外来的分子进行缩合反应；相比之下，二级结构中最不规则的无序卷曲（random coil）则使肽分子容易发生溶剂化，溶解性好，因此有利于化学反应的进行。

在固相肽合成中，链长相同而结构不同的肽段有的存在困难序列，即存在  $\beta$  折叠结构，而有的却很容易进行接肽反应，即没有  $\beta$  折叠结构。因此准确分析并预测肽链结构（即序列）与二级结构的关系对设计易合成的目标肽或改进缩合条件均有帮助。首先，统计众多已知二级结构的蛋白质分子中全部天然氨基酸在  $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -折叠及无序卷曲 3 种构象区内出现的频率，以此推算出每种氨基酸在肽链中趋向形成这 3 种二级结构的贡献参数  $P_\alpha$ （代表可形成  $\alpha$ -螺旋的贡献值）、 $P_\beta$ （代表可形成  $\beta$ -折叠的贡献值）及  $P_c$ （代表可形成无序卷曲的贡献值）【Cho 1974】，结果列于表 4.16

表 4.16 各种氨基酸对肽二级结构的贡献参数

AA	$P_\alpha$	AA	$P_\beta$	AA	$P_c$
Glu	1.53	Met	1.67	Pro	1.59
Ala	1.45	Val	1.65	Gly	1.50
Leu	1.34	Ile	1.60	Asn	1.35
His	1.24	Cys	1.30	Ser	1.32
Met	1.20	Tyr	1.29	Asp	1.20
Gln	1.17	Phe	1.28	Cys	1.18
Trp	1.14	Gln	1.23	Thr	1.07
Val	1.14	Leu	1.22	His	1.06
Phe	1.12	Thr	1.20	Tyr	1.06
Lys	1.07	Trp	1.19	Arg	1.04
Ile	1.00	Ala	0.97	Lys	0.98
Asp	0.98	Arg	0.90	Gln	0.86
Thr	0.82	Glu	0.81	Glu	0.83
Ser	0.79	Asp	0.80	Trp	0.75
Arg	0.79	Lys	0.74	Phe	0.71
Cys	0.77	Ser	0.72	Ala	0.70
Asn	0.73	His	0.71	Leu	0.68
Tyr	0.61	Asn	0.65	Ile	0.66
Pro	0.59	Pro	0.62	Val	0.62
Gly	0.53	Gly	0.26	Met	0.58

从表 4.16 可以看出，疏水性残基的  $P_\beta$  远远大于  $P_c$ ，因此疏水性强的肽段形成  $\beta$ -折叠的可能性就大，合成时成为困难序列的可能性也大。反之，含极性残基较多的亲水性肽段合计的  $P_c$  值明显大于  $P_\beta$  总值，因此多以无序卷曲的结构形式存在。这种肽段在合成中出现的麻烦就少得多。在所有的氨基酸中，Pro 及 Gly 对肽链构象具有特殊的影响。Pro 因为含有  $\alpha$ -二级胺，形成酰胺键后便没有可形成氢键的质子；再者

Pro 的  $\alpha$ -碳原子因处在五元环的刚性结构中，使  $\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  键及  $\text{C}-\text{N}$  键的自由旋转受到

限制,因而不能满足 $\beta$ 折叠中双面夹角的要求,反而有利于无序卷曲的形成。Gly的 $\alpha$ -碳原子上有两个氢原子,无任何侧链基团,有利于溶剂化,并导致 $\beta$ 折叠链的终止。

值得注意的是,表4.16测定的是天然蛋白质中的残基贡献值,这些残基均无侧链保护基。实际上,在固相肽合成时一些必须加以侧链保护基的氨基酸,如Arg、Lys、Cys、Glu及Asp等,带上侧链保护基后,其疏水性增加,导致稳定 $\beta$ 折叠结构的能力明显加强。

另一种预测肽段溶解性能的相关参数以 $\langle P_c \rangle$ 表示。它的主要含义是肽段内全部残基 $P_c$ 的平均值,即 $\langle P_c \rangle = \sum P_{c_i} / n$ ,其中 $n$ 为残基数。利用 $\langle P_c \rangle$ 值可以较准确地预言肽段的溶解性【Nar 1984b】:① $\langle P_c \rangle$ 值大于1.0的肽在DMF、DMA、DMSO、NMP中极易溶解;② $\langle P_c \rangle$ 值在1.0~0.9之间的肽在上述溶剂中部分溶解;③ $\langle P_c \rangle$ 值小于0.9的肽基本不溶于各种溶剂,不能进行肽缩合。

对于困难序列导致的 $\beta$ 结构,可以在肽合成中采取以下几种措施予以破坏:

(1) 合理的片段缩合 前文已经介绍了片段缩合是制备长链肽的重要手段,而且在分段设计时通常使Pro处在C末端,以减少消旋化。然而 $\beta$ 结构的最大危害是反应组分不能充分溶解,只有在肽链的中部含有Pro残基时才能有效地破坏 $\beta$ 结构的形成,利于片段肽进行缩合反应。例如在人体原胰岛素C肽(含31个残基)的合成中,采用A、B两条片段缩合的路线(图4.5),结果路线A可获得目标肽,而路线B则因片段V的溶解性极差而无法与片段III缩合【Nar 1986】。

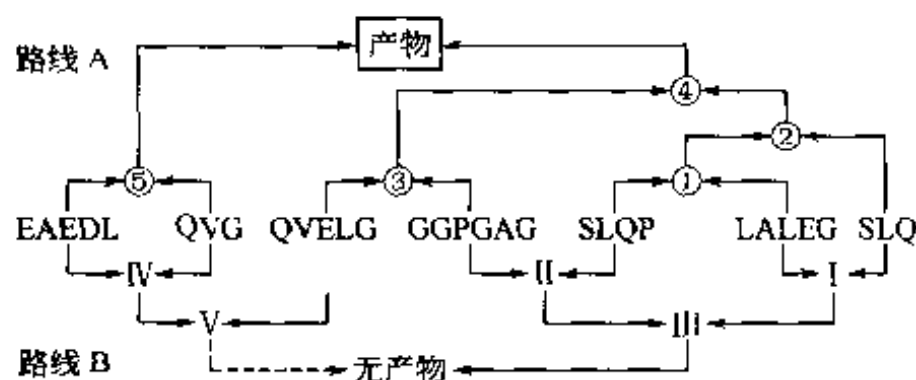


图 4.5 两种片段缩合路线的比较

图4.5中两条合成路线的主要区别在于A路线中尽量延长含Pro残基的片段,缩短不含Pro的片段,使其不存在溶解性差的 $\beta$ 结构。与之相反,在路线B中,不含Pro的片段V竟长达13个残基,因其存在 $\beta$ 折叠结构,难溶于DMF而无法进一步参与反应。

(2) 酰胺N上临时取代 根据Pro残基可以终止 $\beta$ 折叠结构的原理,可在不含Pro的目标肽分子中的某处酰胺键N原子上引入具有一定体积的取代基,使该残基成为二级胺型氨基酸(类似Pro),待合成结束后,在裂解Linker的同时除去该取代基,恢复目标肽的原结构。 $N^{\alpha}$ -Dmb(二甲氧基苄基)是第一个被引入酰胺键N原子上用于防止 $\beta$ 折叠形成的取代基【Nar 1984a】。其作用机理为N上取代的Dmb具有足够

的体积障碍,使局部的 $\text{C}=\text{O}$ 平面被迫偏离 $\beta$ 折叠结构所需要的骨架平面,由此导致 $\beta$ 结构的终止及无序卷曲的形成(图4.6),因此局部N-Dmb取代的肽段溶解度得以



明显改善，确保了缩合反应的进行。全部合成结束后，经 TFMSA 或 HF 切除树脂的同时，也脱除了 Dmb 取代基。

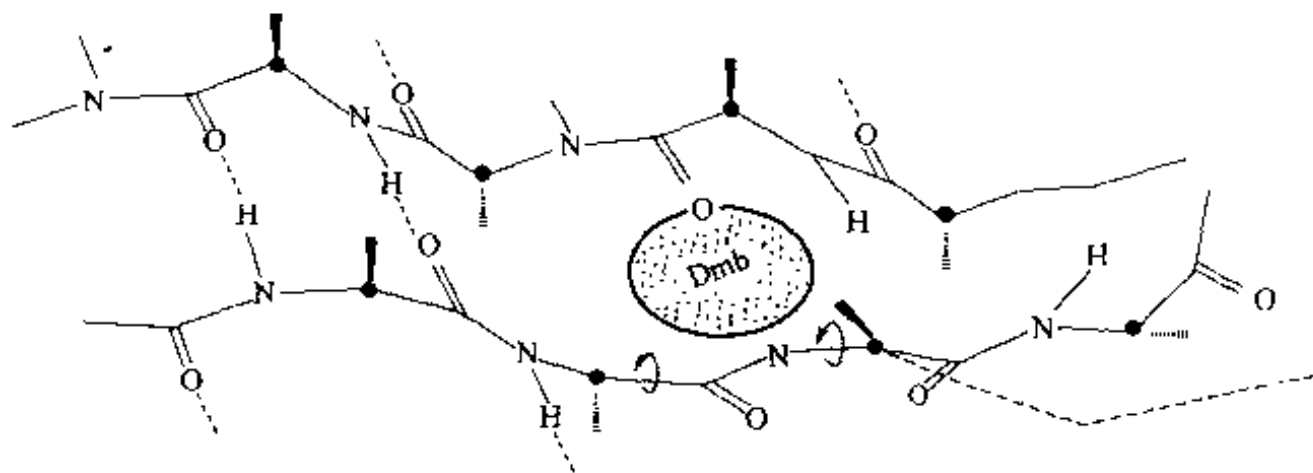


图 4.6 Dmb 取代基导致肽链  $\beta$ -折叠的终止

Hmb (2-羟基-4 甲氧基苄) 是一种可被温和条件脱除的取代基。它对酰胺 N 原子上氢的取代是经历了  $O \rightarrow N$  转移机理间接完成的【Joh 1995】。首先把带有 N, O-双 Fmoc 保护的 Hmb-氨基酸的五氟苯酚活泼酯与肽树脂上的氨基组分缩合，然后用下一个  $\alpha$ -保护氨基酸的对称酸酐先对邻位酚羟基酰化，再进行分子内  $O \rightarrow N$  酰基转移，得到二级胺型肽键，经常规的固相肽组装后，在裂解 Linker 的 TFA 中加入 2% 的三异丙基硅 (TIS)，即可在切除树脂的同时除去 Hmb 取代基 (图 4.7)。

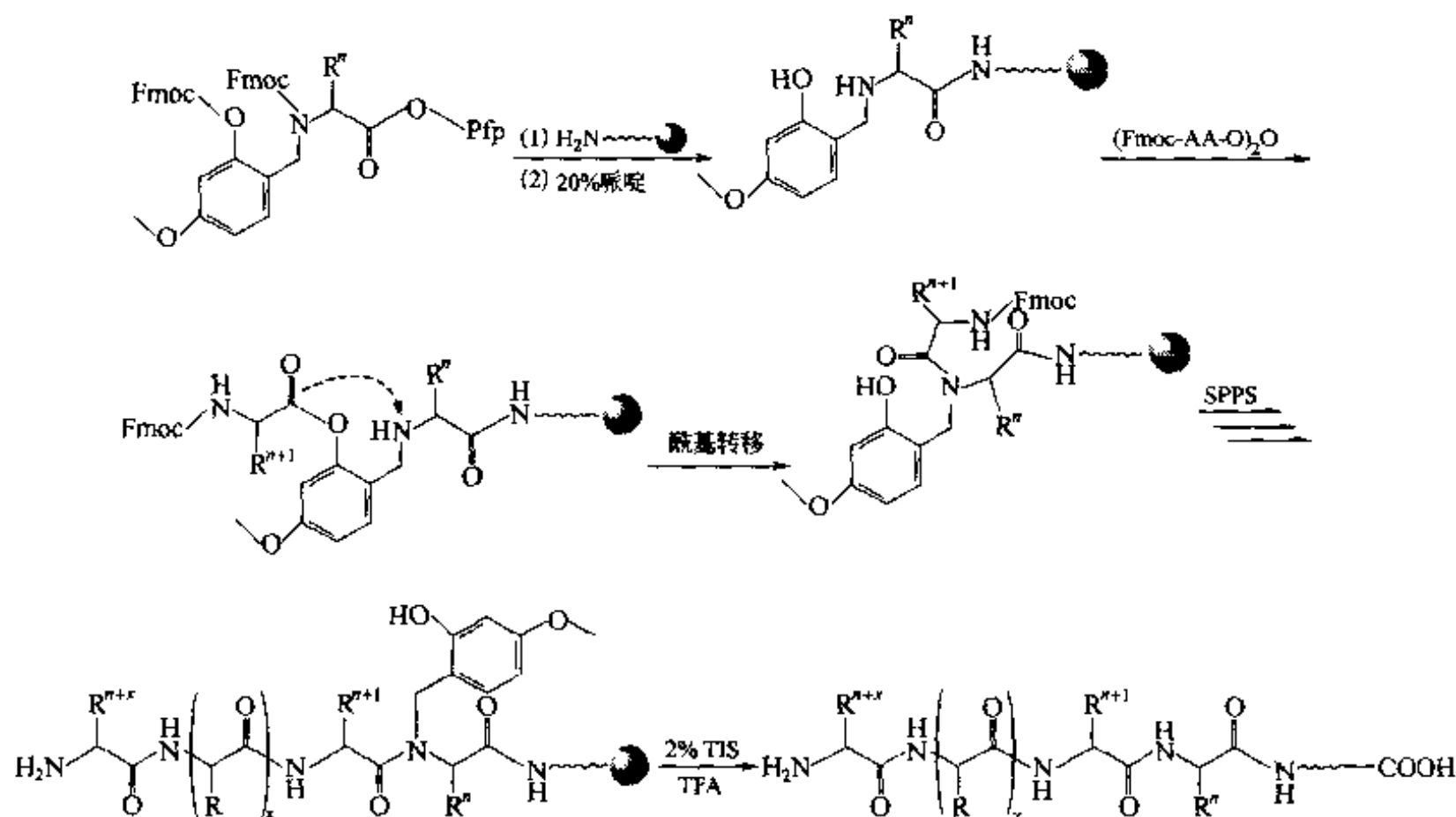
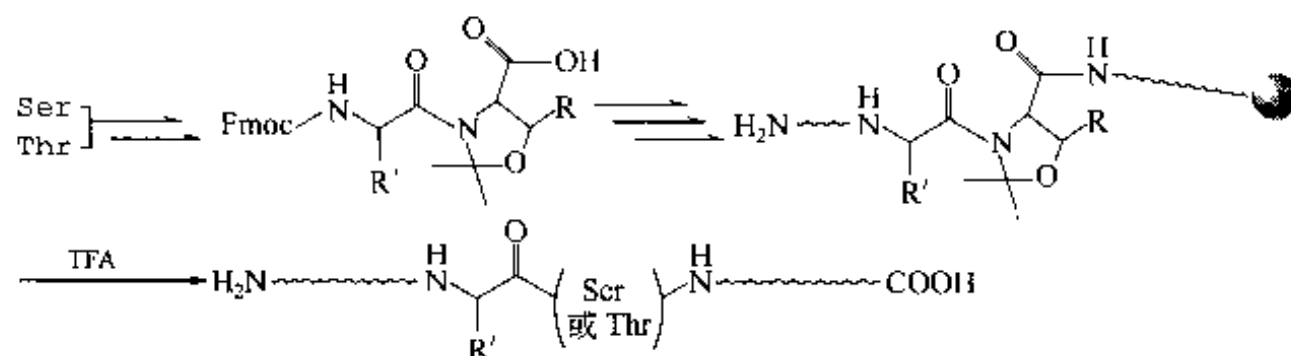


图 4.7 Hmb 的引入与脱除

如果目标肽的序列中含有 Ser 或 Thr 残基，可以使它们衍生为类似 Pro 结构中的五元噁唑啉环。后者对肽链二级结构的影响与 Pro 一样，可以防止  $\beta$  折叠的形成，改善肽的溶解性【Woh 1996】。合成结束后，噁唑啉环在 TFA 条件下可以酸解开环，复

原 Ser 或 Thr 残基的结构 (图 1.8)。



(R=H 时为 Ser, R=Me 时为 Thr)

图 4.8 咪唑啉结构临时介入肽链的合成反应

(3) 高离液序列 (chaotropic) 添加剂的使用 最早利用尿素分子对氢键的干扰作用破坏肽链的  $\beta$  结构【Wes 1970】。具体条件为在肽缩合的 DMF 溶液中加入尿素, 使终浓度为 1.5mol/L, 结果使困难序列中 Asn 及 Glu 的缩合率由 70% 提高至 100%。此方法不适合单纯 DCC 法, 但对活泼酯法是有效的。后来发现, 体积大的阴离子如  $\text{ClO}_4^-$  及  $\text{CNS}^-$ , 与 1 价阳离子 (不易形成络合物) 如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ , 组成的盐是很理想的破坏  $\beta$  结构的 chaotropic 添加剂【Kli 1989】。在以 Boc-Thr(Bzl)-OH 为羧基组分, 以  $(\text{Ala})_3\text{-Lys}(\text{Clz})\text{-Phe-Leu-Arg}(\text{Tos})\text{-Ala-His}(\text{Bom})\text{-Ala-MBHA}$  树脂为氨基组分的缩合中, 含有 0.4mol/L 的  $\text{KSCN}$  或  $\text{NaClO}_4$ , 可在 1h 内使酰化率由 30% 提高至 98% 以上。

(4) 同向混合溶剂的应用 把不同的溶剂混合用作反应介质早为人们所熟知, 但是合理配用混合溶剂的重要性往往被忽视。将肽化合物溶于不同的溶剂中, 经红外光谱分析比较  $\text{C}=\text{O}$  键伸缩振动峰 ( $1625\sim 1630\text{cm}^{-1}$  左右) 的强度变化, 表明肽的溶解度大小与溶剂的极性无关, 而与溶剂的供氢及受氢能力密切相关。可供氢原子的溶剂如醇、酚等分子的  $\text{O}-\text{H}$  可与肽链的  $\text{C}=\text{O}$  形成氢键, 可接受氢原子的溶剂如 DMF、DMSO、NMP 及 HMPA (六甲基磷酰胺) 等分子的  $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{S}=\text{O}$ 、 $\text{P}=\text{O}$  等基团与肽链的  $\text{N}-\text{H}$  形成氢键, 它们可以大大提高肽链的溶剂化程度, 减轻肽链间聚集的倾向。用电位滴定法可以测出受氢溶剂及供氢溶剂的电子接受数 (AN) 及电子提供数 (DN) 的多少。

下面给出一些与肽合成相关的溶剂的 AN 值及 DN 值的顺序。受氢溶剂 AN 值的大小排序为:  $\text{HMPA} > \text{DMSO} > \text{TMP}$  (亚磷酸三甲酯)  $> \text{DMF}$ ; 供氢溶剂 DN 值的大小排序为:  $\text{HFIP}$  (六氟异丙醇)  $> \text{苯酚} > \text{TFE}$  (三氟乙醇)  $> \text{AcOH} > \text{MeOH} > \text{EtOH}$  和  $\text{nBuOH} > \text{iPrOH}$ 。

红外光谱分析表明, AN 值及 DN 值越高即排序越靠前的溶剂破坏  $\beta$  结构、改善肽溶解性的能力越强。在固相肽合成实例中发现, 同时使用两种以上的供氢溶剂或两种以上的受氢溶剂即同向溶剂时, 可以保持甚至强化原有的破坏  $\beta$  结构的能力; 反之, 如果混用逆向溶剂即供氢溶剂加受氢溶剂时, 因为两种溶剂之间的氢键缔合而失去了对肽链氢键的干扰。因此, 在面对困难序列的肽合成时, 不可随意乱用混合溶剂, 必须按照溶剂的供氢或受氢特性予以同向配合, 才能达到改善肽段溶解性、有利缩合的目的。例如在合成牛胰核糖核酸酶 A 的肽段 (含 115 个残基) 中, 随着肽链的延长, 反应溶剂由单一品种慢慢变为二元同向至三元同向系统, 成功地克服了长链

肽难以缩合的困难【Yaj 1981】。溶剂的变化情况列于表 4.17。

表 4.17 牛胰核糖核酸酶 A (9~124) 片段合成的溶剂应用

片段长度	肽链位置	缩合时的同向溶剂	片段长度	肽链位置	缩合时的同向溶剂
7+8	110~124	DMF	6+44	74~124	DMF/NMP(1:2)
2+15	108~124	DMF/HMPA(3:2)	9+50	65~124	DMSO/DMF/NMP(1:1:1)
2+17	106~124	DMF/HMPA(3:1)	41+59	24~124	DMSO/DMF/HMPA(1:1:1)
22+19	83~124	DMF/DMSO(1:1)	15+100	9~124	DMSO/HMPA(1:1)
3+41	80~124	DMF/DMSO(1:2)			

## 第六节 肽产物的释放

肽链组装完成后必须将 Linker 裂解，切除固相载体后才能获得游离肽或全保护肽的产物。与前文（第二章第三节）介绍的 Linker 裂解相比，肽合成中的 Linker 裂解方式比较简单，主要集中在酸解、皂化、氨解或肼解、酯交换几种方式，此外在某些情况中可用  $\text{NaBH}_4$  还原方式制备肽醇。用于固相肽合成的载体基本以氨基树脂及苄酯型树脂为主，它们的裂解方式及肽产物的形式如图 4.9 所示。

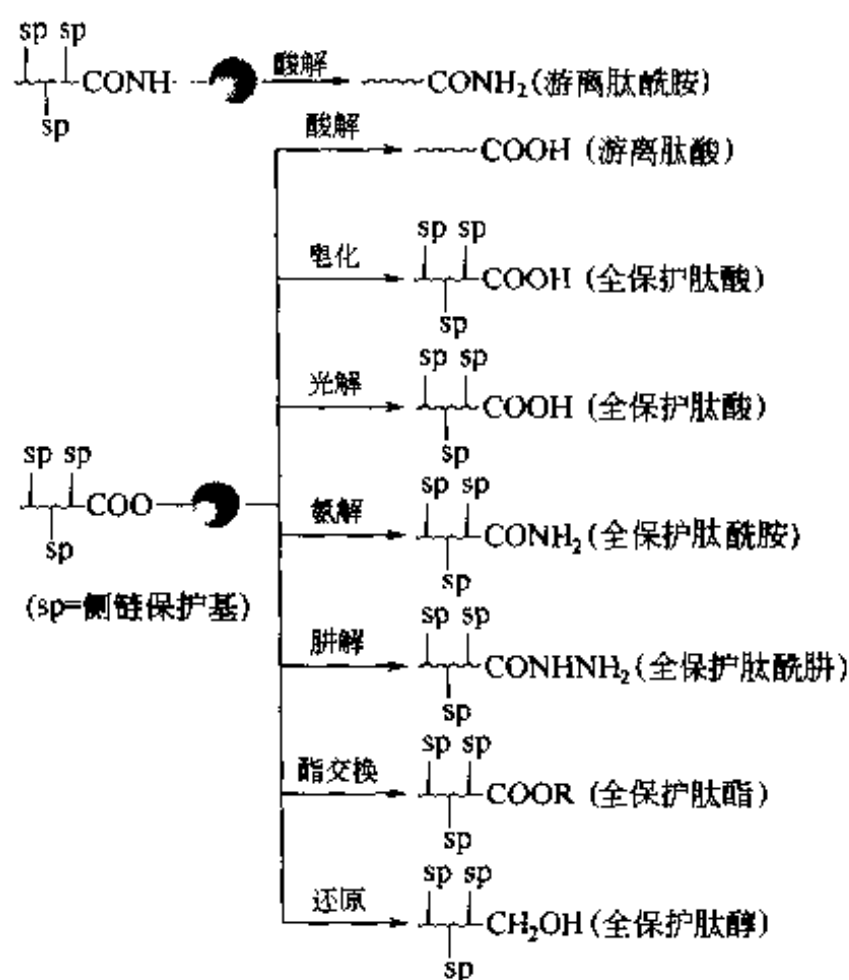


图 4.9 肽树脂的裂解方式及产物类型

图 4.9 中后 6 种裂解方式除了可得到全保护形式的肽衍生物之外，还可以采用适当的正交策略得到各种游离的肽衍生物。

### 一、酸解方式

固相肽合成中最重要、应用最广泛的裂解反应就是在各种酸条件中完成的。采用此种裂解方式主要有两个原因：一是适用于绝大多数载体类型；二是侧链保护基与载

体被同时脱除,可以得到接近天然结构的活性肽产物。根据第二章中 Linker 的化学性质,肽链上的树脂不同则需不同的酸试剂,如 Trt 型树脂需 <20% 的 TFA 裂解, Wang 树脂用 80%~95% 的 TFA, Merrifield 树脂需要低浓度 HF 或 TFMSA, 而 PAM 及 MBHA 树脂则需要高浓度 HF 或 TFMSA 才能完成裂解。此外,无论是 Fmoc 保护化学还是 Boc 保护化学,即使是同样一种树脂,也因肽侧链保护基的不同而配制不同的酸解配方。其主要原因在于不同的侧链保护基对裂解试剂的敏感性不同(详见表 4.18)。各种保护基的结构详见本章第十节。

表 4.18 各种侧链保护基在酸解 Linker 时的脱除程度/%

侧链保护情况	TFA 裂解	HF 裂解		TFMSA 裂解		其他脱除条件 <sup>①</sup>
		低	高	低	高	
Arg(Mtr)	100	100	100	100	100	
Arg(Pbf)	100	100	100	100	100	
Arg(Adoc)	100	100	100	100	100	4,5
Arg(Pmc)	100	100	100	100	100	
Arg(Trt)	100	100	100	100	100	
Arg(Tos)	0	<10	100	<10	100	2
Arg(NO <sub>2</sub> )	0	<10	100	<10	100	3
Arg(Pme)	0	<10	100	<10	100	
Arg(Mts)	0	<10	100	<10	100	4
Arg(Z)	0	100	100	80	100	1,2
Asn(Tmob)	100	ND	ND	ND	ND	
Asn(Xan)	ND	100	100	100	100	
Asn(Trt)	100	ND	ND	ND	ND	
Asp(tBu)	100	ND	ND	ND	ND	
Asp(Bzl)	0	100	100	100	100	
Asp(OcHx)	0	<10	100	<10	100	
Cys(Trt)	100	ND	ND	ND	ND	
Cys(Mmt)	100	ND	ND	ND	ND	
Cys(Acm)	0	<5	<10	<5	<10	6
Cys(Bzl)	0	0	<70	0	<60	
Cys(MeB)	0	<5	100	<5	100	
Cys(MoB)	约 30	约 50	100	约 30	100	
Gln(Tmob)	100	ND	ND	ND	ND	
Gln(Trt)	100	ND	ND	ND	ND	
Glu(tBu)	100	ND	ND	ND	ND	
Glu(Bzl)	0	100	100	100	100	
Glu(OcHx)	0	<10	100	<10	100	
His(Boc)	100	ND	ND	ND	ND	
His(Trt)	100	ND	ND	ND	ND	
His(Bom)	0	约 50	100	45	100	
His(Tos)	0	60	100	45	100	
His(Bzl)	0	0	约 70	0	约 70	

续表

侧链保护情况	TFA 裂解	HF 裂解		TFMSA 裂解		其他脱除条件 <sup>①</sup>
		低	高	低	高	
His(Dnp)	0	0	0	0	0	9
His(Mbs), (Mts)	0	100	100	45	100	
Lys(Boc)	100	ND	ND	ND	ND	
Lys(Clz), (Z)	0	100	100	100	100	
Lys(Fmoc)	0	0	0	0	0	8
Lys(Moz)	100	100	100	100	100	
Lys(DMoz)	100	ND	ND	ND	ND	
Lys(Ddc)	0	0	ND	0	ND	7
Thr(tBu)	100	ND	ND	ND	ND	
Thr(Bzl)	0	100	100	100	100	
Trp(For)	0	0	0	0	0	
Trp(Boc)	100	ND	ND	ND	ND	10
Tyr(tBu)	100	ND	ND	ND	ND	
Ser(tBu)	100	ND	ND	ND	ND	
Ser(Bzl)	0	100	100	100	100	
Tyr(Bzl)	0	100	100	100	100	
Tyr(Brz)	0	100	100	100	100	
Tyr(ClzB)	0	85	100	100	100	
Tyr(cHx)	0	<10	100	ND	ND	

① 其他脱除方法分别是：1—H<sub>2</sub>/Pd；2—Na/NH<sub>3</sub>；3—Zn/HOAc；4—MSA（甲磺酸）；5—HBr/HOAc；6—Hg<sup>2+</sup>，I<sub>2</sub>；7—H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>；8—哌啶，DEA；9—PhSH；10—哌啶，EDT/TFA。

注：ND—未测定；低—低酸浓度裂解（详见下文）；高—高酸浓度裂解（详见下文）。

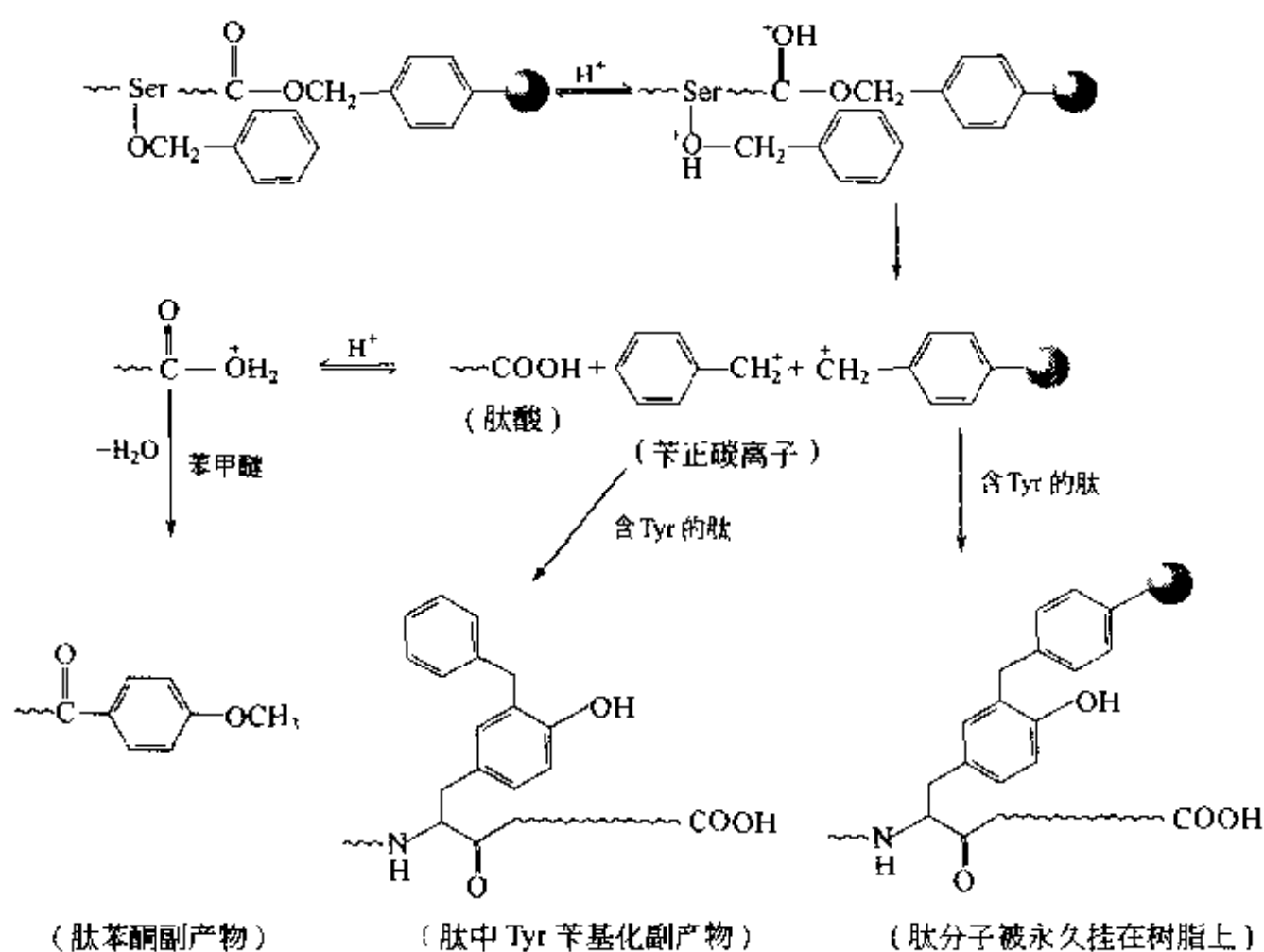
从表 4.18 可以看出，绝大部分侧链保护基在不同条件的酸解试剂作用下均可以被脱除，但是有几种属于正交策略采用的保护基，如半胱氨酸上的 Acn、组氨酸上的 Bzl 及 Dnp、赖氨酸上的 Fmoc、色氨酸上的 For，在常规酸解条件下基本是稳定的，无法被脱除。对于这种保护基，必须在酸解之前或后给以针对性的条件除去它们（详见表 4.19）。

表 4.19 需要正交方式脱除的侧链保护基

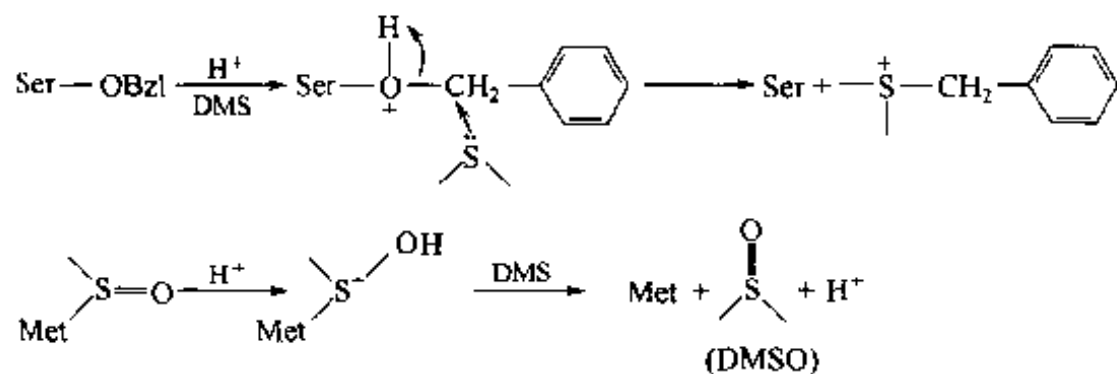
侧链保护情况	脱除条件	文献	侧链保护情况	脱除条件	文献
Cys(Acn)	Hg(OAc) <sub>2</sub> , pH 值 4	Veb 1968	His(Bzl)	NaNH <sub>2</sub>	Che 1984
	Nps-Cl/HOAc	Kam 1968	His(Dnp)	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH	Sha 1967
	PyS-Cl/HOAc	Fon 1975		PhSH	Bau 1979
	I <sub>2</sub> /MeOH	Vun 1997	Lys(Fmoc)	20%哌啶/DMF	
Cys(Fm)	TMSCl/DMSO/TFA	Koi 1991	Trp(For)	0.1%哌啶/H <sub>2</sub> O-DMF	Ohn 1973
	50%哌啶/DMF	Alb 1991		EDT/DMS/TFA	Tam 1986

## 二、低-高酸解法

由 Boc 保护策略合成的全保护肽树脂在最后的酸解反应中，以 HF 或 TFMSA 为酸试剂，以苯甲醚或对甲酚为清除剂（scavenger），经历了 S<sub>N</sub>1 型强酸裂解机理（图 4.10）。

图 4.10  $S_N1$  机理

从图 4.10 的  $S_N1$  机理中可以看出，酸解后，除了正常的肽产物外，还有多种副产物伴生，而且部分含 Tyr 的肽分子可能被永久性地挂在碳正离子化的载体上，严重影响了裂解产物的收率。为了防止苯正碳离子与肽分子发生副反应，必须使其在刚一生成之时即被清除剂捕获，因此将上述酸解反应改为  $S_N2$  型反应是必要的。研究发现，在酸解试剂配方中含有 30% 的二甲硫醚 (DMS) 作为 Lewis 碱时，反应机理变为  $S_N2$  过程。这种情况下，苯正碳离子在游离之前受到 DMS 分子的进攻，随后生成没有化学活性的结合物。除了苯正碳离子外，其他残基如 Met (O)、Trp (CHO) 等产生的活性离子均可及时被 DMS 结合，免除了对肽分子的进攻。



在  $S_N2$  型酸解反应中，Lewis 碱 DMS 含量为体积分数 30%，清除剂为 10%，TFA 为 50%，HF 或 TFMSA 为 10%，因此称为低酸裂解。在此条件下，酸的强度可以使大部分侧链保护基被安全地脱除，同时 Merrifield 树脂的 Linker 也可被裂解，完成肽产物的释放。但是低酸条件不能使 PAM-Linker、MBHA-Linker 裂解，因此尚需要一次不含 DMS 的标准条件裂解即高酸裂解，才能使肽产物从树脂上游离出来。这种分为低、高两步的裂解即是已被公认的 Lo-Hi 酸裂解反应【Tam 1983】，它的应

用基本排除了强酸型裂解导致的许多副反应的发生，改善了产物的纯度，提高了裂解产率。其裂解程序如图 4.11 所示。

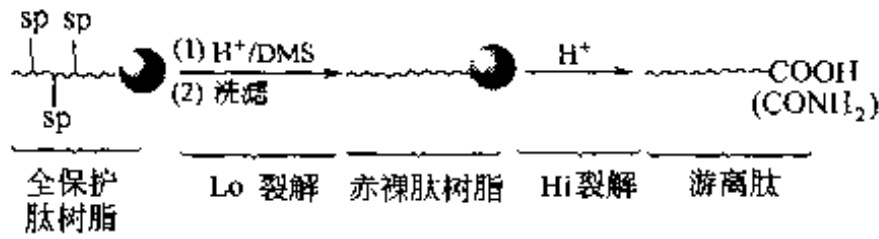
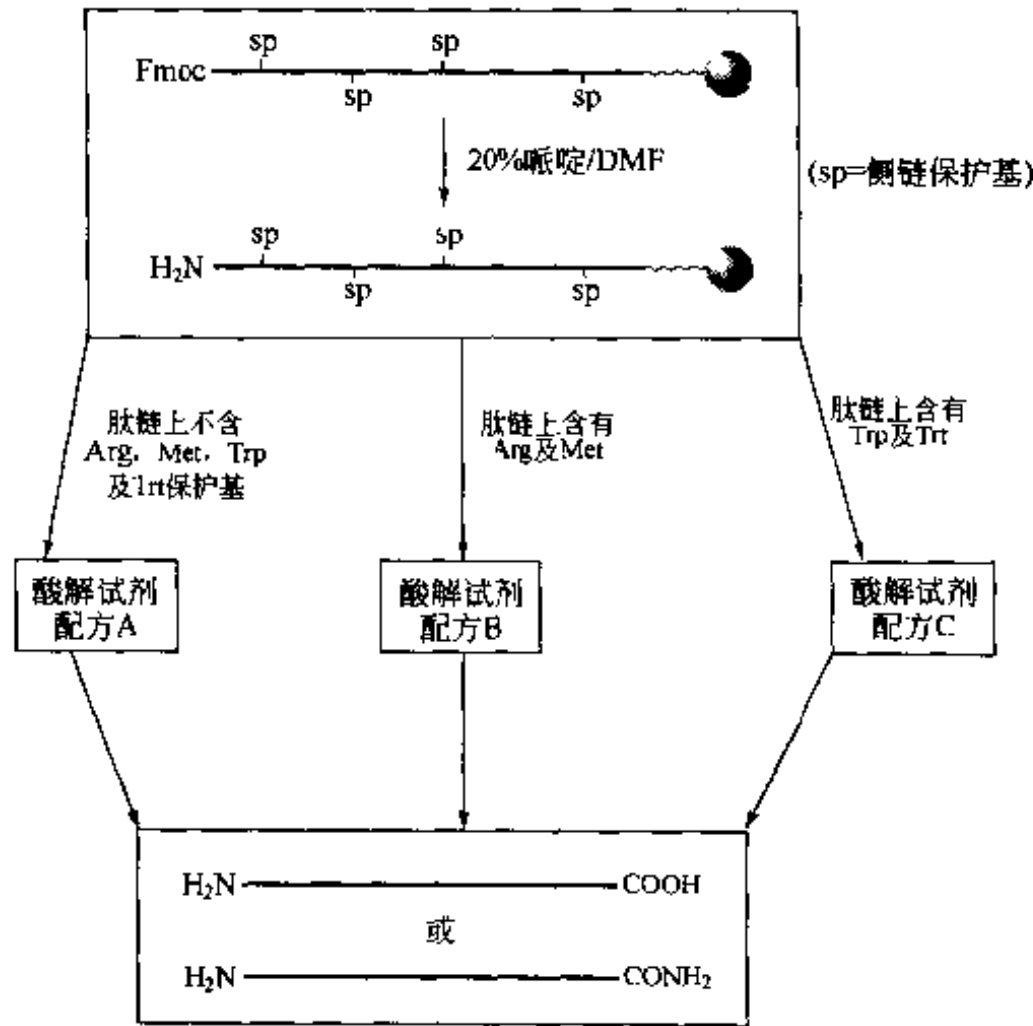


图 4.11 Lo-Hi 强酸型裂解基本过程

### 三、Fmoc 策略肽树脂的裂解

作为经典的配合方式，以  $\alpha$ -N-Fmoc 氨基酸为构件的固相肽合成均用弱酸敏感型的 Linker 载体，如 Wang 树脂、HMPA 树脂、Rink 树脂等，它们均可被 TFA 裂解。不同的肽含有不同的残基及不同的侧链保护基，因此裂解试剂的配方也不同。常见的选择原则如图 4.12 所示。



配方 A (体积分数)	配方 B (体积分数)	配方 C (体积分数)
5% H <sub>2</sub> O	8.4% PhOH-EDT (3:1)	2.5% EDT
95% TFA	4.3% 硫茴香醚	2.5% H <sub>2</sub> O
	4.3% H <sub>2</sub> O	95.0% TFA
	83.0% TFA	

图 4.12 Fmoc 化学产物肽树脂的裂解配方

一般情况下，裂解反应的条件为 0.2~1.5g 肽树脂可用 10mL 左右的酸解混合液，于 0~5℃ 温度下搅拌 1.5h。如果肽链中含有多于 4 个 Arg(Pmc) 时，反应时间可

适当延长,但不得超过 3h。反应后,首先滤除树脂,将滤液直接放入 30 倍体积量左右的无水乙醚中,放置 0.5h 后,采用下面 3 种方法之一收集产物肽。

(1) 出现大量沉淀时,过滤收集沉淀,用无水乙醚充分淋洗滤饼。

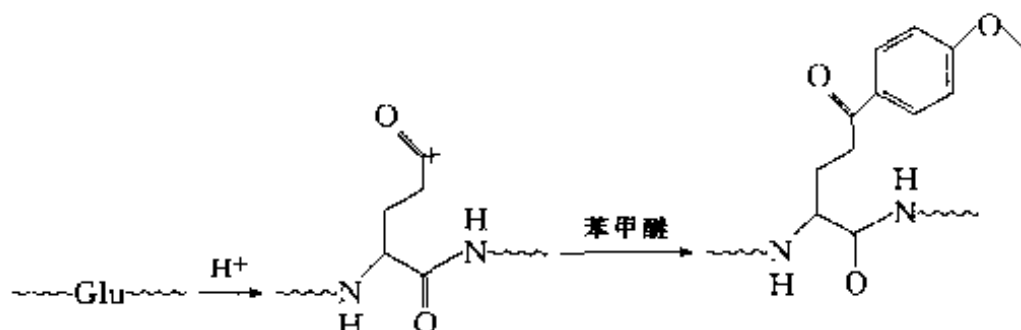
(2) 沉淀呈细胶冻状不易过滤时,用高速离心法收集沉淀,加无水乙醚使沉淀分散,再离心,重复两次。

(3) 沉淀很少或无沉淀出现时,加入相当醚量约  $1/3 \sim 1/2$  体积的含 HOAc 水液 (HOAc 浓度在 5%~20% 之间,视产物肽的亲水性而定。如果疏水性较强,不易溶于水,HOAc 浓度应高些),移入分液漏斗进行淬取操作,收集水层,进行冷冻干燥,得固体物。

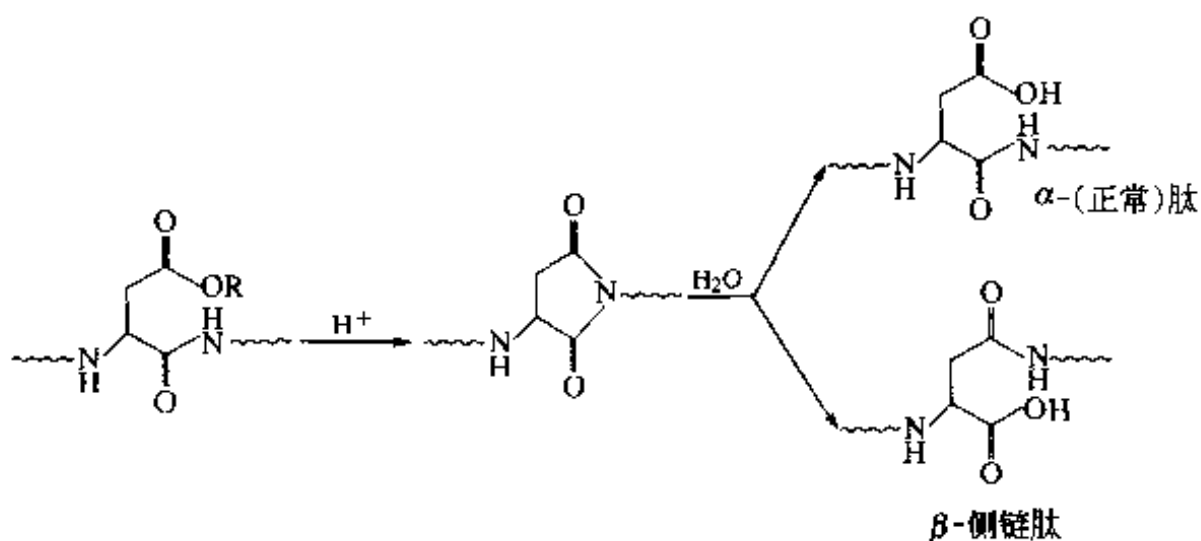
无论哪种方法,收集到的固体粉末都是含有杂质的粗产物,应该进行重结晶(或重沉淀)、凝胶柱层析或反相 HPLC 分离。

#### 四、Boc 策略肽树脂的裂解

与上面的 Fmoc 策略相似,肽链上不同的侧链保护基需要不同的酸解方式,其原因不仅在于各侧链保护基对酸的稳定性不同,而且因为有的肽序列在 Hi 方式裂解中不发生任何副反应,有的序列因含敏感残基如 Tyr、Trp、Asp 等,在标准的 Hi 方式裂解中会伴随一些副反应。此外,即使同样是 Lo-Hi 联用方式,不同结构的肽也应该使用不同的清除剂,以避免个别副产物的生成。例如,含 Glu 的肽的侧链羧酸酯经质子化后可形成活性较高的羰基正碳离子,后者很容易与苯甲醚反应,生成芳环亲电取代产物:



采用  $0^\circ\text{C}$  以下的低温及换用其他清除剂可以减轻这一反应的发生。酪氨酸的酚环很容易与苯甲醚衍生的苄正碳离子发生反应,生成稳定的副产物。而用硫代苯甲醚作清除剂生成的副产物则不太稳定,可以平衡到外加的酚型清除剂上。含 Asp 的肽在 HF 或 TFMSA 裂解反应中可以生成类似琥珀酰亚胺结构的五元环。当裂解结束后,这种含五元环的肽一遇到水又可开环。此时存在两种开环的可能,因此可形成  $\alpha$ -肽(即正常结构)及  $\beta$ -侧链肽:





对此,可采用位阻较大的环己醇酯(OcHx)代替苄酯(Obzl),或采用Lo-Hi联用酸解方式代替标准的Hi酸解条件,以防止上述副反应的发生。在强酸型裂解中选择Lo、Lo-Hi或Hi方式的原则如图4.13所示。

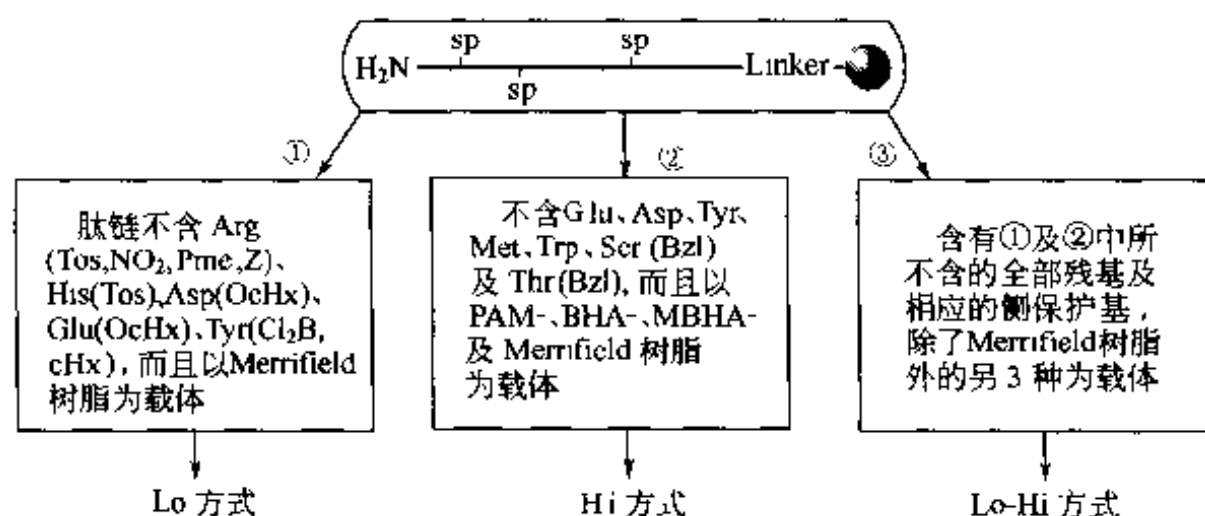


图 4.13 强酸型裂解的 3 种方式

### 五、清除剂的合理使用

前文已经介绍了清除剂在酸解反应中捕获一些碳正离子型副产物的原理。由于清除剂种类多、结构与活性均不相同,因此合理选择清除剂对提高肽的裂解收率及纯度很重要。表 4.20 列出了 9 种常见的清除剂在弱酸型(TFA)及强酸型裂解中的不同特点。从中可以发现,最为值得注意的清除剂是水。水在 TFA 型酸解反应中是一种最基本、最重要的清除剂。与此相反,水绝不能在强酸型裂解反应中用作清除剂,因为水一方面与 HF 或 TFMSA 发生猛烈反应而削弱了这两种酸的强度,另一方面导致了肽分子的水解即酰胺键断裂。此外,硫代苯甲醚是一种在各型酸解反应中均较优秀的清除剂。

表 4.20 各清除剂在不同酸解反应中的应用

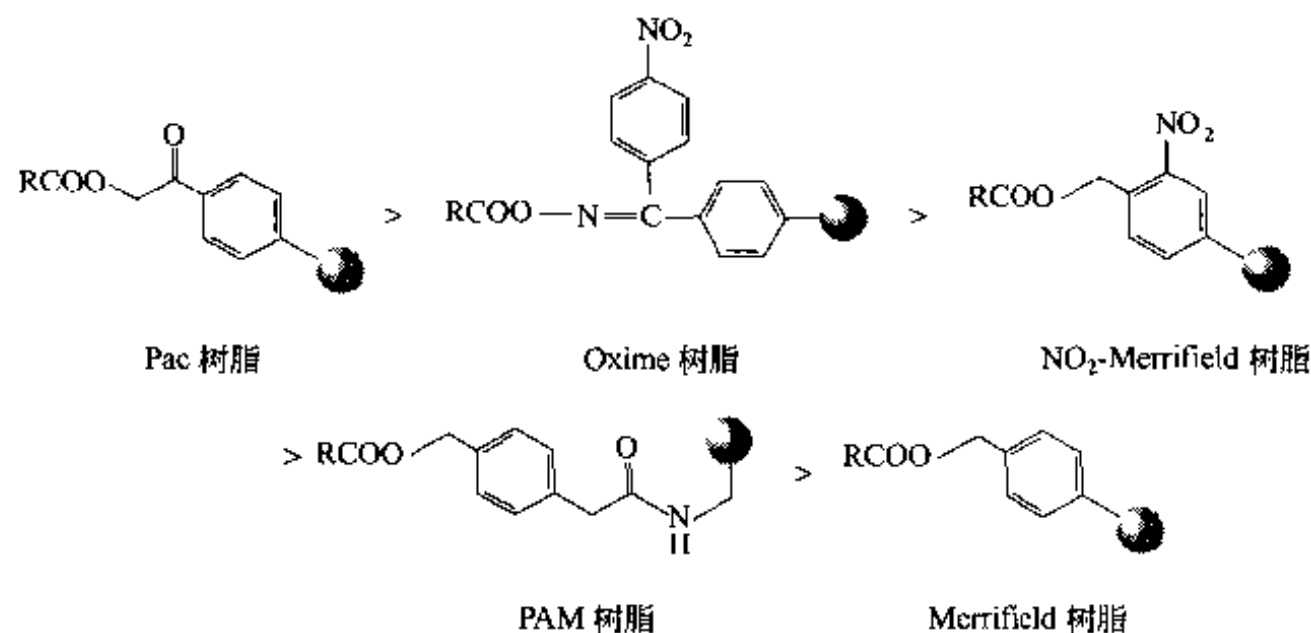
序号	清除剂结构	名称	TFA 裂解	HF 裂解	TFMSA 裂解
1		茴香醚	清除 TFA-tBu 酯与 Bn <sup>+</sup> 及 tBu-CO <sup>+</sup> 生成的加合物,清除效果比 EDT 差	最常用的清除剂,肽链含 Cys 时应与 DMS 合用与 Glu 有副反应	当清除剂 7 存在时茴香醚无效
2		间甲酚	与清除剂 6 相似,但效果差一些	偶尔使用	当清除剂 7 存在时甲酚无效
3		DMS	防止 Met 氧化	防止 Met 烷基化	减少 Met(O) 转变为 Met
4		EDT	最有效的 TFA-tBu 酯及 Trt 清除剂,减少 Trp 烷基化	作还原剂,减少 Cys 的聚集	减少 Cys 聚集,清除 Trp 上的 CHO
5		H <sub>2</sub> O	肽上只有 tBu 及 Boc 保护基时,H <sub>2</sub> O 是有效的清除剂	严禁使用	严禁使用
6		PhOH	TFA-tBu 酯及 tBu-CO <sup>+</sup> 离子清除剂	很少使用	代替清除剂 7 时使裂解收率下降

续表

序号	清除剂结构	名称	TFA 裂解	HF 裂解	TFMSA 裂解
7		硫茴香醚	促进 Pmc 脱除, 防止 Met 氧化, 清除 Trt 的作用仅次于 EDT, 有效的 TFA tBu 酯清除剂	在防止 Tyr 烷基化方面优于茴香醚	促进裂解收率, 在 PAM 及 MBHA 为载体情况下必须使用此清除剂
8		对甲硫酚	与 PhOH 相似	常规清除剂, 在 Lo-Hi 方式中清除 CHO	在含 Cys-Cys 序列的肽中不得使用
9		硫酚	有效清除 TFA-tBu 酯及 Trt	常规清除剂, 在 Lo-Hi 方式中清除 CHO	在含 Cys-Cys 序列的肽中不得使用

## 六、亲核式裂解

前文的强酸型及弱酸型裂解底物中, 可以是肽酯键 Linker 树脂, 也可以是肽氨基型 Linker 树脂, 因此稀放出的产物是肽羧酸及肽酰胺两类。相比之下, 可以经历亲核式裂解的只有酯键型 Linker 树脂。亲核式裂解包括皂化、氨解、胺解及肼解。这些裂解反应的难易程度与酯键型 Linker 的外围结构有关。如果外围结构对 Linker 酯键具有拉电子影响, 使 Linker 的电子密度下降, 局部变为正电性, 有利于 Nu 进攻。以皂化为例, 下列树脂裂解的容易程度为:



实验证明, 在 0.2mol/L NaOH/MeOH 条件下 Merrifield 树脂的 Linker 很难发生皂化反应 (但可以被氨解、肼解), 而其他 Linker 树脂均可发生皂化裂解反应。利用皂化反应实现裂解的意义在于可以获得 N 端及侧链均保护、C 端游离的肽羧酸, 这种产物刚好是片段肽缩合的必需构件。但是由于碱皂化可能引起消旋等副反应, 因此仅限于结构较简单的短肽可用皂化裂解制备。多数情况下, 可用 Boc 化学策略的氨基酸与光敏裂解型树脂相配合的方式制备全保护肽段羧酸, 还可用肼解法制得保护肽酰肼【Ohn 1971】, 后者也可用于片段缩合。

相比之下, 全部酯键型 Linker 树脂均可用氨解、肼解反应。实际上氨解是一种广义的说法, 它又分为氨解 (aminolysis) 及胺解 (ammonolysis) 两种。前者用 NH<sub>3</sub> 为亲核试剂, 产物为 N 上无取代的酰酰胺; 后者以 H<sub>2</sub>NR 或 HNR<sub>2</sub> 为亲核试剂, 产

物为 N 上含取代基的肽酰胺。这两种裂解方式的意义在于可以获得天然活性多肽，如催产素、加压素等。此外，尤其是 N-取代的肽酰胺使得肽链 C 端结构获得一定程度的修饰，更有利于对抗羧肽酶对肽链的降解。这个变化对开发生物半衰期较长的肽类药物很有意义。氨解的操作十分简便【Inu 1968, Man 1968, Par 1972】，一般做法为使肽树脂与  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  或其他胺（如甲胺、乙胺等）的水溶液同等量的 THF 混合，密封后摇动十几小时，或放置 24h，收集滤液，浓缩至干，乙醚研磨即可。

前面讲到皂化法制备肽羧酸往往遇到消旋化的麻烦，对此可以用温和的酯交换裂解方式首先得到肽酯，有的肽酯可在  $\text{DMF-H}_2\text{O}$  条件下水解得到肽羧酸【Bar 1973】，免除了皂化的反应条件。此间的关键是将醇的亲核性及叔胺的催化性能结合到同一分子中，即用二甲氨基乙醇（DMAE）作为酯交换裂解试剂，DMAE 与 DMF 的 1:1 混合物同肽树脂缓和搅拌 24h，收集滤液，残余树脂再重复处理数次，可提高产量。得到的产物为肽的二甲氨基乙酯，后者经  $\text{DMF-H}_2\text{O}$  水解即得到全保护肽羧酸。反应过程如图 4.14 所示。

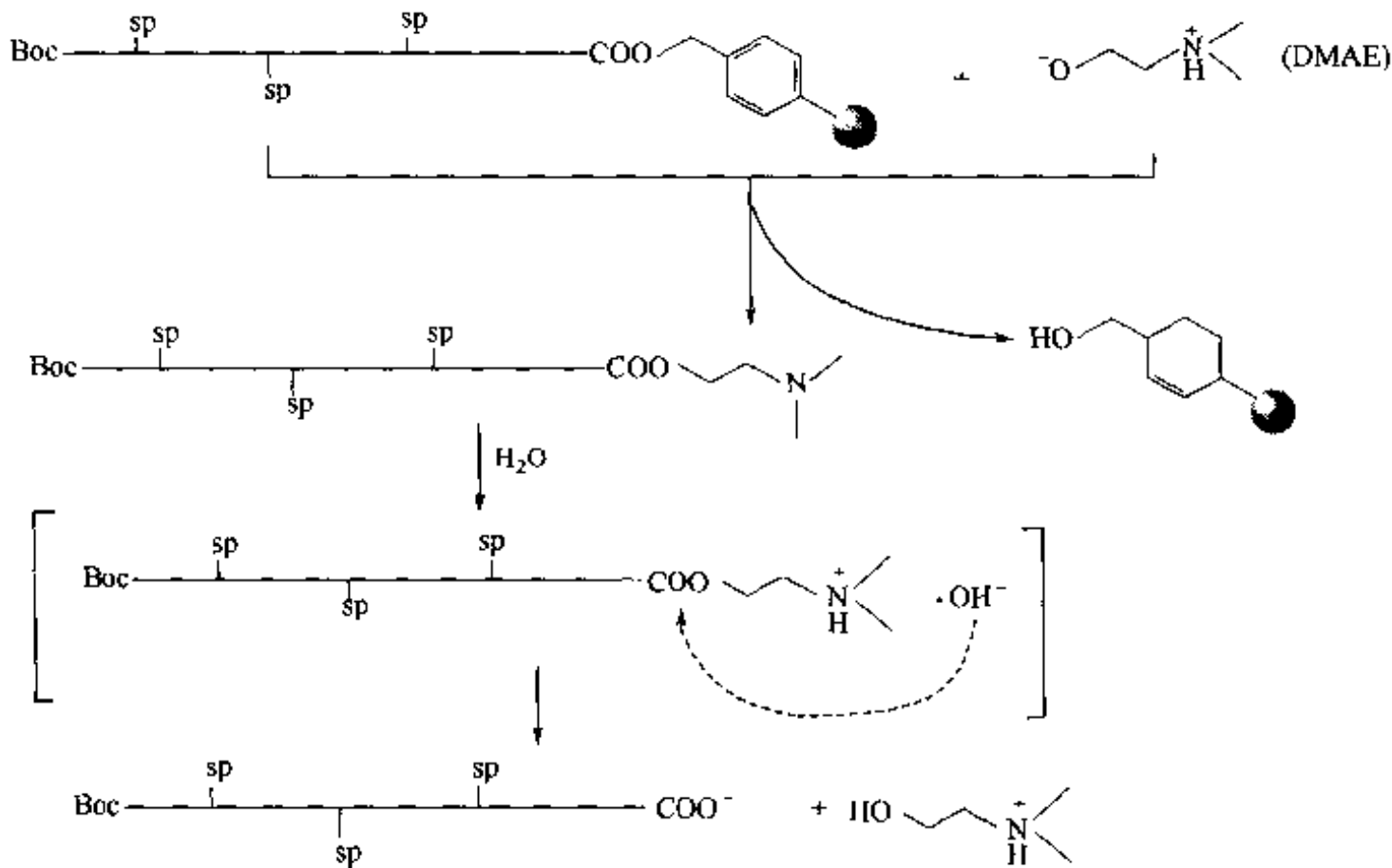


图 4.14 肽树脂与 DMAE 的酯交换反应

如果目标产物就是肽酯，制备甲酯或乙酯的酯交换裂解更为简便。基本操作为把肽树脂与  $1\text{mol/L}$  的三乙胺乙醇溶液混合，室温搅拌十几小时，收集滤液即可。适当加热（如  $50^\circ\text{C}$  以下）可缩短反应时间。若用  $\text{NMM/MeOH}$  溶液与肽树脂混合，6h 后即可得到接近定量收率的肽甲酯。

## 第七节 环肽合成

环肽分子因其主链的构象限定性（constrained conformation），可以使其与受体亚型的亲和力及抗酶解力均比直链肽均明显提高，因此设计与合成环肽具有重要意义。

以往在固相肽合成中多是组装好预期的直线形肽链后，将其从载体上裂解下来，再于溶液中使其环化。由于在液相反应中分子之间碰撞反应的机会较多，因此在环化反应中除了分子内环合的预期产物外，分子之间键合生成的二聚、多聚体等副产物总是难以避免的。而固相载体特有的假稀释效应则可以有效地避免分子间的反应（见第一章第二节）。此处专就肽链的固相环合做一些介绍。

天然存在的肽化合物绝大多数以非环的线型肽为主。占少数的天然环肽基本是以二硫键或酰胺键为桥连结构，可以称它们为经典环肽。此外，一些桥连结构不属于二硫键或酰胺键类型的环肽统称为非经典环肽，它们很少存在于自然界及人体内，以人工合成为主。图 4.15 表示了各类型环肽的骨架基本结构。

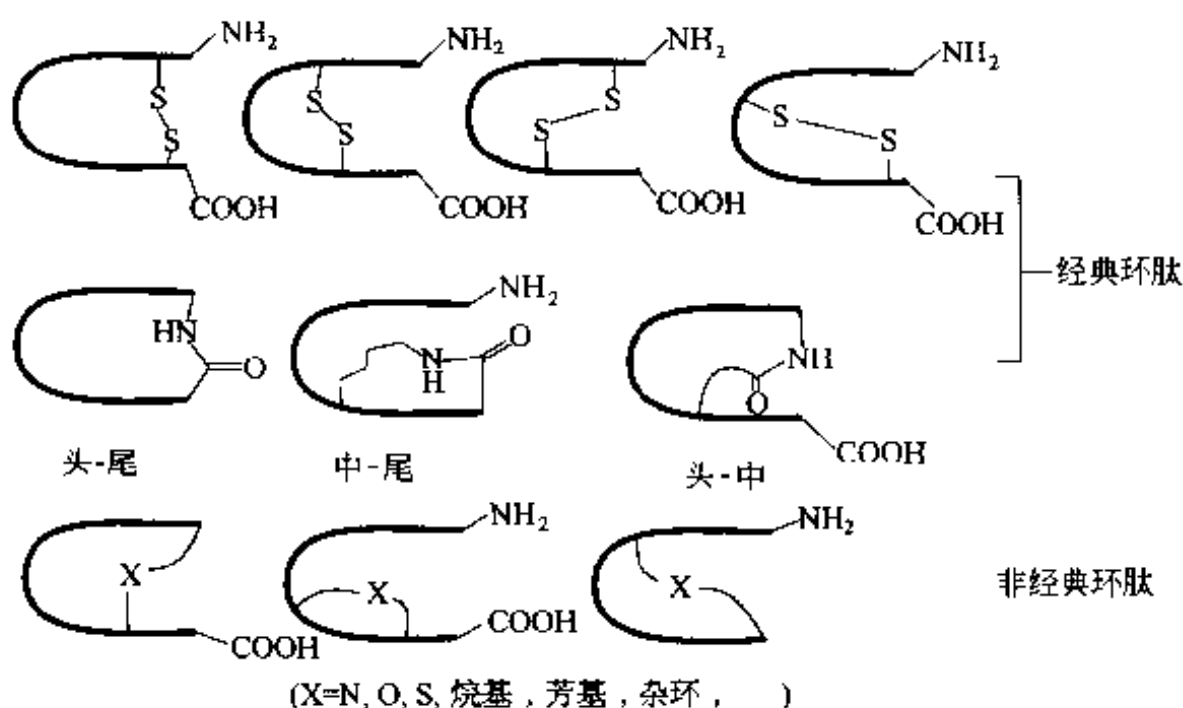


图 4.15 各类环肽的骨架结构

### 一、二硫键型环肽

与液相二硫键环肽合成一样，在固相组装肽链时选择半胱氨酸的侧链保护基至关重要。对此应该注意以下几点：

(1) 桥连的两个位点半胱氨酸的侧链保护基必须相同，以确保同步脱除，同时氧化成二硫键；

(2) 含两对以上二硫键时，除了各对桥头半胱氨酸的保护基要相同外，不互相连键的半胱氨酸的侧链保护基应该不同，而且它们的脱除条件应以互不干扰的正交方式为宜；

(3) 全部半胱氨酸的侧链保护基脱除条件不应使 Linker 发生裂解反应。

由于固相合成的特点，除了对 Cys 的侧链保护基有一定要求 [如上述第 (3) 点] 外，对氧化剂也应注意，使用在有机溶剂中易溶的，如  $I_2$ 、DMSO 等条件。在液相反应中常用的氧化剂铁氰化钾 [ $K_3Fe(CN)_6$ ]、谷胱甘肽体系 GSH/GSSG 等，因在有机溶剂中难溶，不能用于固相氧化生成二硫键反应。在同一肽链上形成两对以上二硫键，而且确保正确配对，是比较困难的合成。现举例说明用固相方式是如何完成这种合成的 (图 4.16)。

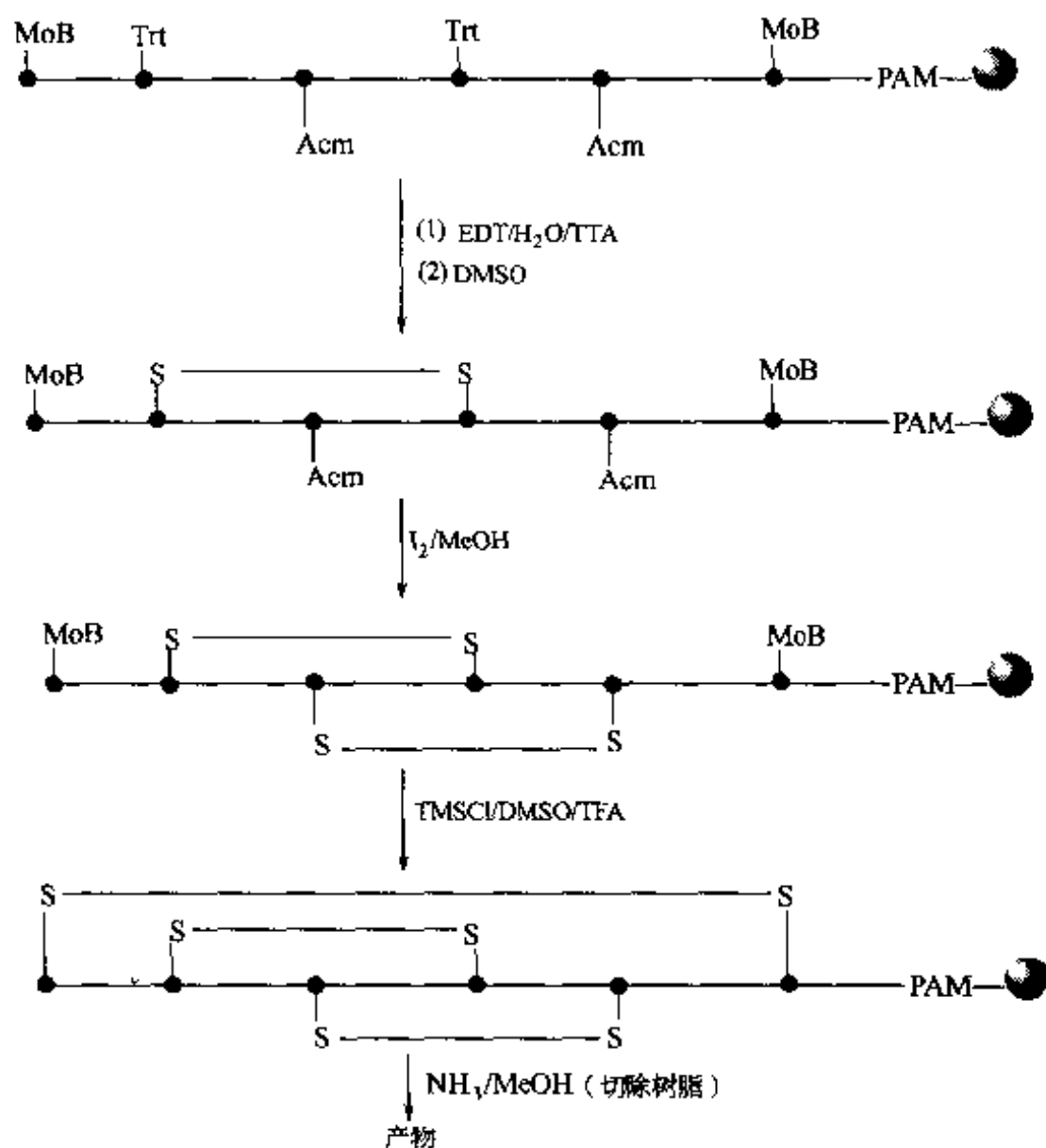
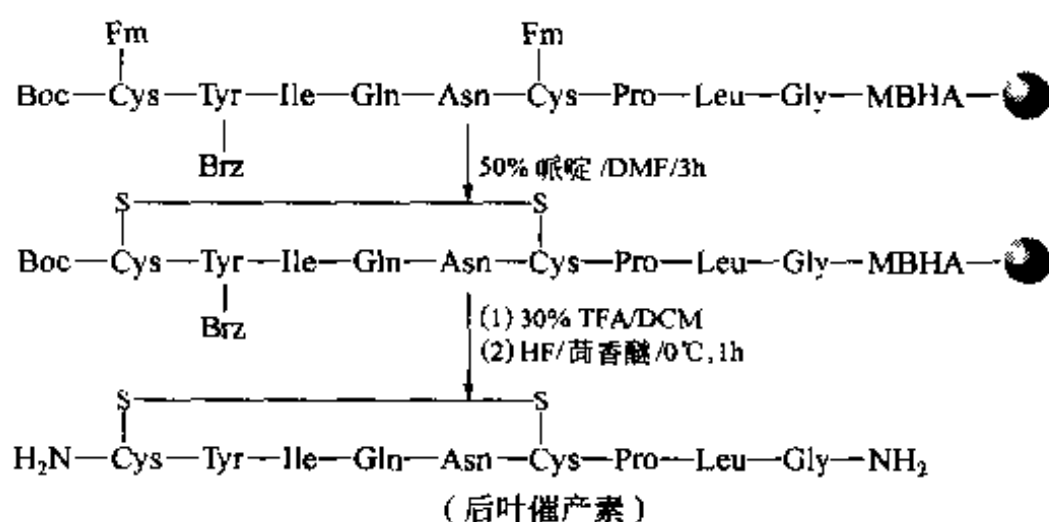
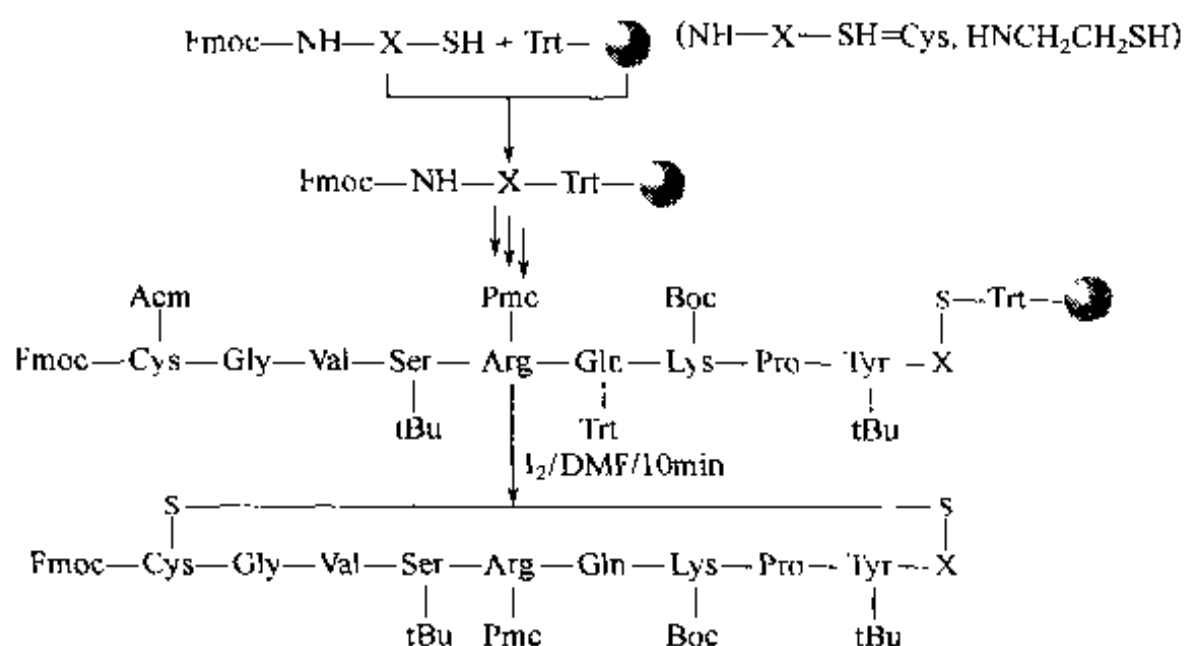


图 4.16 固相生成 3 对二硫键的反应路线

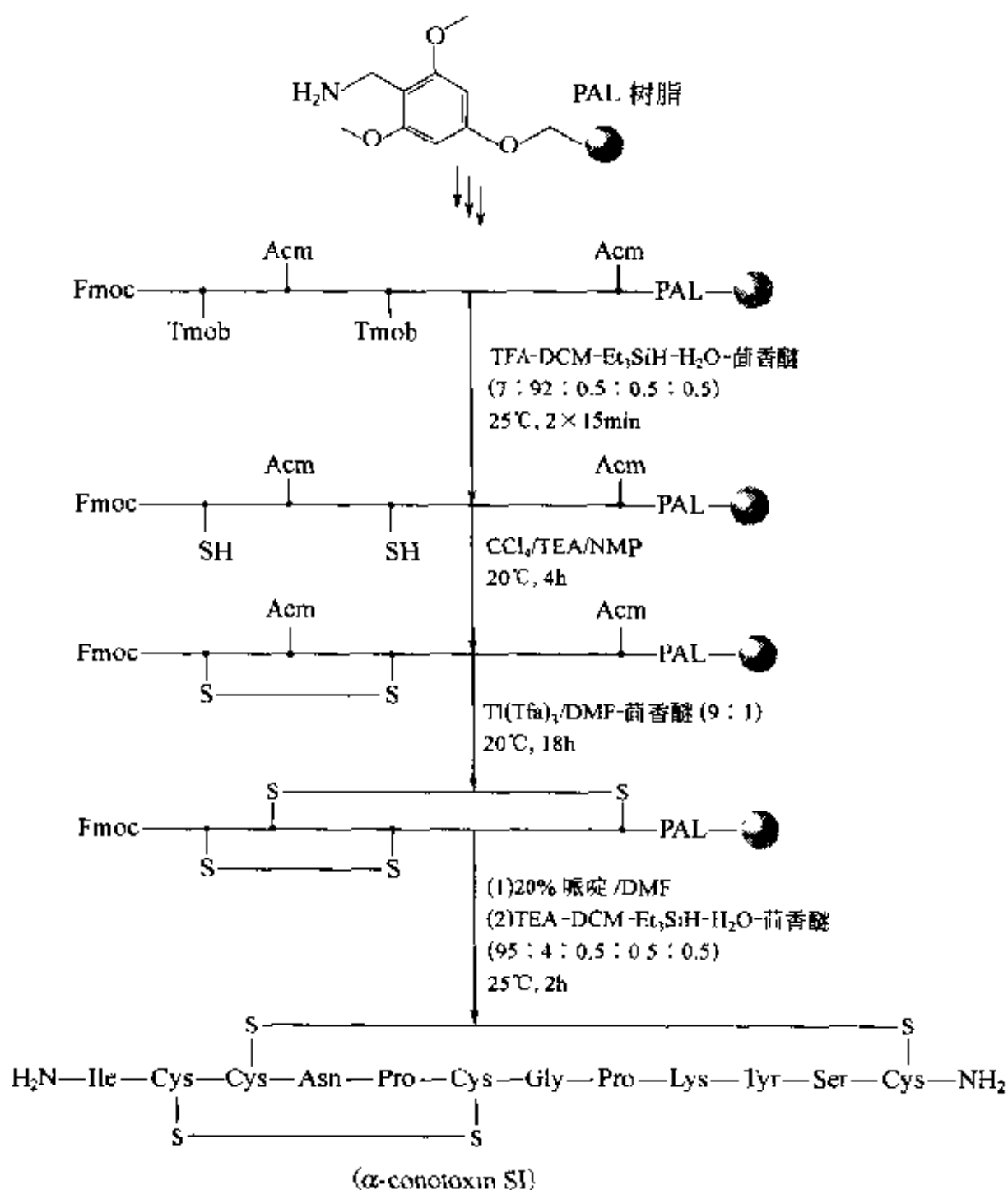
图 4.16 是 Fmoc 保护策略的氨基酸与强酸型树脂进行正交式配合的合成例。下面的催产素固相合成及二硫键氧化是另一种正交式配合，即两个 Cys (Fm) 的侧链保护基由碱性试剂哌啶脱除，其余的保护基及树脂载体由 HF 脱除【Alb 1991】：



下例合成在设计上有其独到之处，即把预期形成二硫键的一个残基的-SH 与载体键连，即以载体的 Trt 型 Linker 为此巯基的保护基。另外一个 Cys 运用常规的巯基保护基，但此保护基的脱除条件必须与前一个 Linker 式保护基（即 Trt 型 Linker）的脱除条件一样。结果在脱除巯基保护基的同时，既完成了二硫键的氧化，同时产物从载体上释放出来【Rie 1994】：

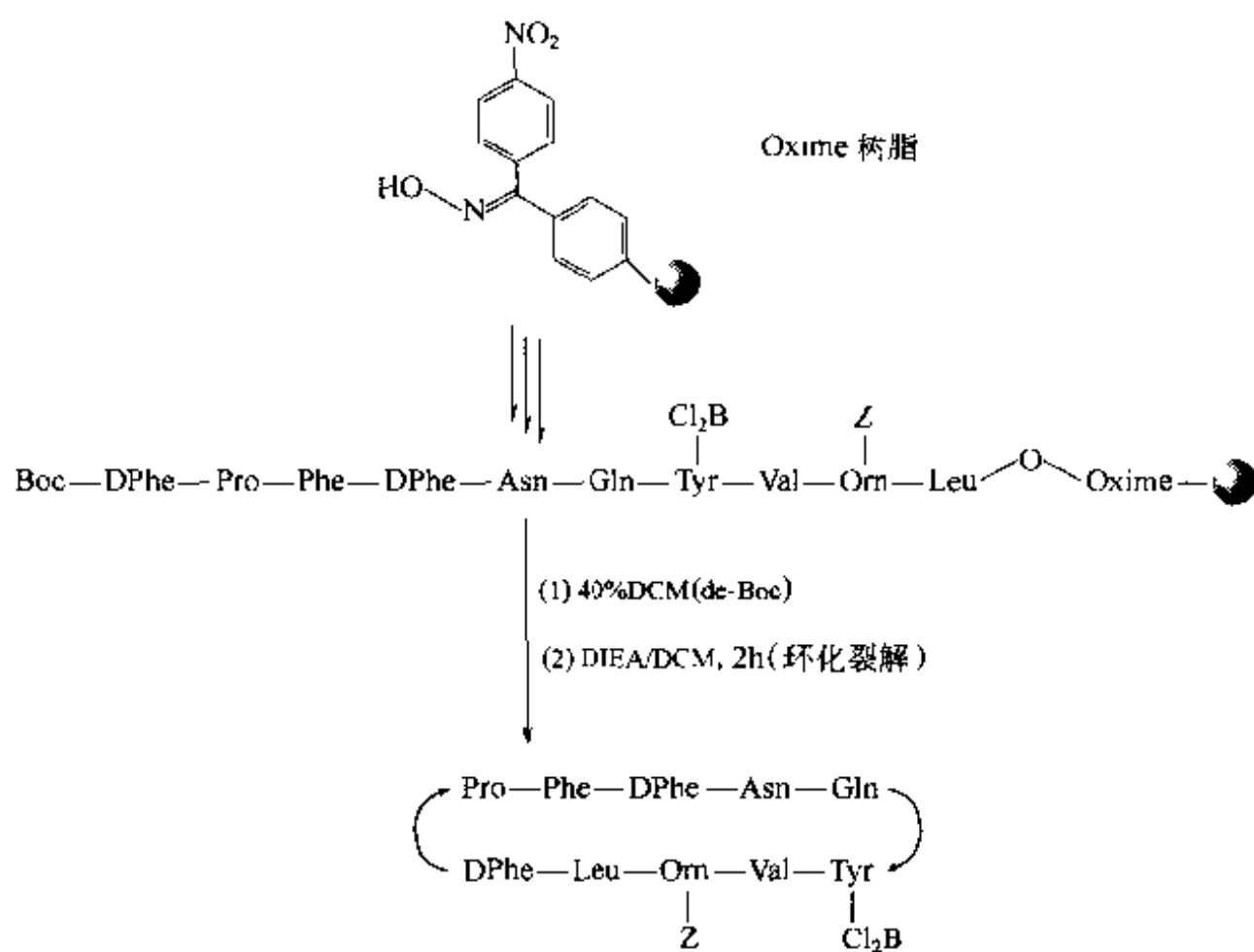


在固相合成海蛇毒素  $\alpha$ -conotoxin SI 时, 采用了弱酸裂解的 PAL 型 Linker 树脂为载体, 但必须保证 Acm 的侧链保护基只能以正交条件或比 Linker 裂解更温和的条件脱除, 才能使肽链在载体上借助假稀释效应进行分子内二硫桥的键合【Mun 1993】:



## 二、内酰胺型环肽

与二硫键环肽合成相比，酰胺键环肽合成中氨基及羧基的侧链保护基比 Cys 的情况简单得多。再一个特点是桥连的位置以肽链的 N 端残基与 C 端残基相连即头接尾方式为主。在液相头接尾环肽合成中，与常规的缩合接肽反应一样，需要羧基活化条件即缩合剂的参与。由于固相肽合成中 C 端残基键连在载体 Linker 上，环合时无法用混合剂活化。在此情况下，酯键型 Linker 受到 N 端  $-NH_2$  的氨解作用应是固相方式头接尾制备酰胺型环肽的基本方式。虽然理论上所有的酯键型 Linker 都可发生分子内氨解反应，但除了生成六元环 DKP 形式的环二肽（见本章第四节）以外，只有脲型 Linker 树脂很容易与肽链 N 端氨基反应生成环肽【Osa 1990】：



很显然，其他酯键 Linker 的活性不足以发生六元环以外的分子内氨解。如果肽链上另有可游离的  $-COOH$  基（在合成中特意设计），则可以在缩合剂的作用下发生酰胺键型环合。对此，在设计合成时必须充分利用目标肽中的 Glu、Asp 等残基的结构特点，即设法使它们的侧链活性基与载体的 Linker 键合。剩下的  $\alpha$ -氨基及  $\alpha$ -羧基可以双向延长接肽，也可以单向延长接肽。当目标序列组装完成后 N 端与 C 端即可在缩合剂的活化下键合成环（图 4.17）。

除了 Fmoc 化学方式外，也可以用 Boc 化学方式，但是成环位点的 Asp 或 Glu 依然需要正交式保护策略。例如，将 Boc—Asp—OFm 或 Boc—Glu—OFm 的侧链游离羧基与载体相连，先脱除 Boc 后在氨基一侧延伸肽键，最后脱除 OFm，再使游离  $-COOH$  活化，发生分子内酰胺键环合。此种方式可以使 Asp 或 Glu 残基位于肽链中段，即不与载体相连，得到的是“头接中”形式的酰胺键环肽（图 4.18）。

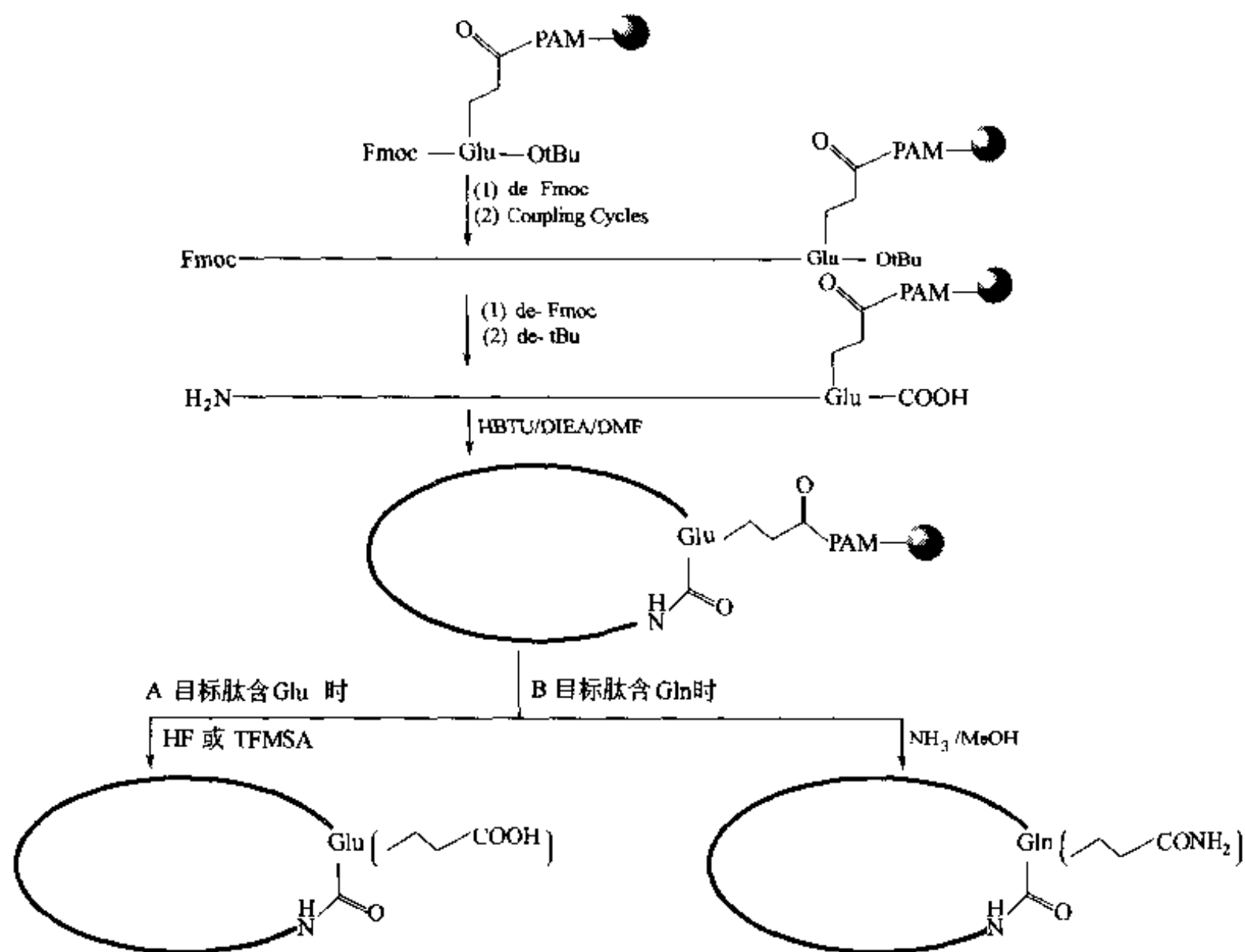


图 4.17 侧链 -COOH 与载体连接的环肽合成

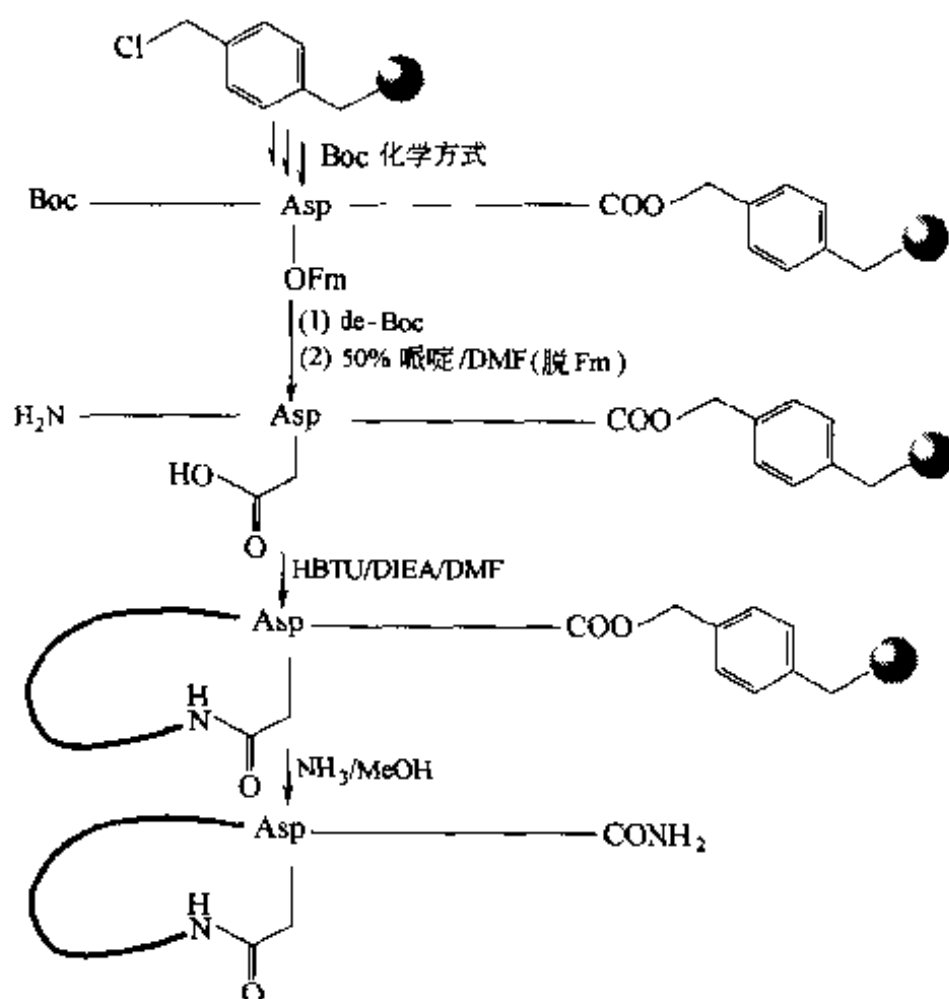
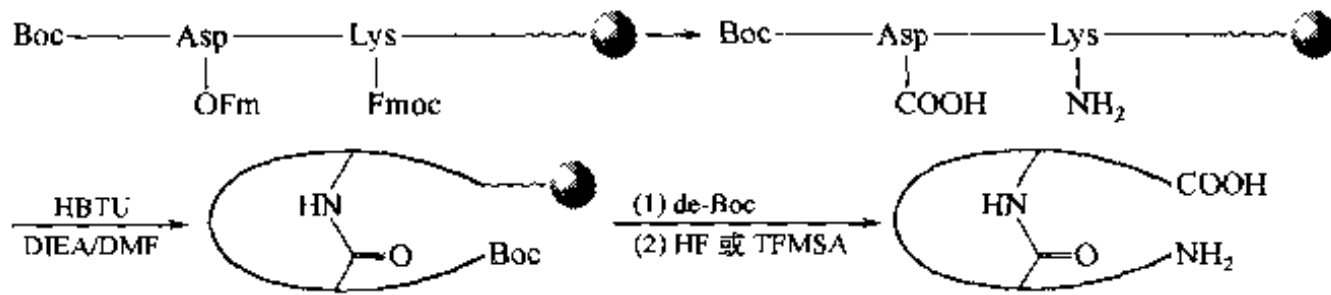


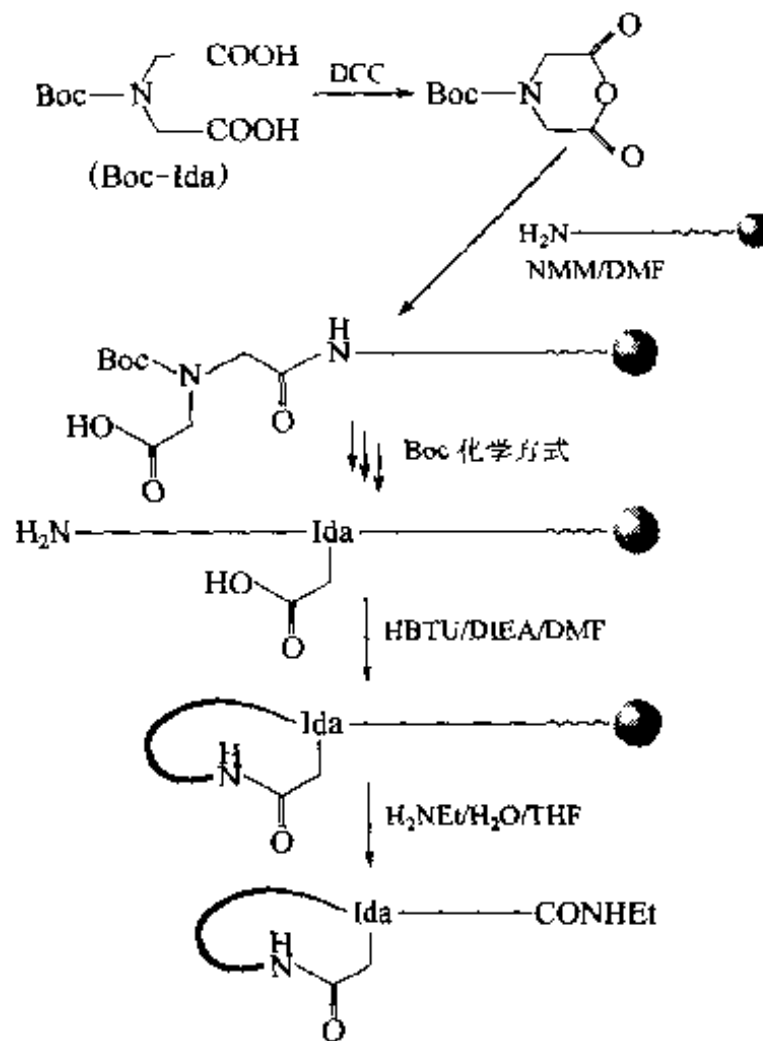
图 4.18 部分肽链环化的固相合成



再有一种合成“中接中”环化肽的方法，是在肽链中引入—Lys (Fmoc)—及—Asp (OFm)—或—Glu (OFm)—作为两个桥头残基：



作者还以亚氨基二乙酸 (Ida) 为提供桥头—COOH 基的构件，与 N 端 —NH<sub>2</sub> 基形成“头接中”形式的酰胺键环肽。此合成的特点是没有任何正交方式保护的氨基酸，无须附加的脱除 Fmoc 或 OFm 操作。



### 三、非经典环肽

除了二硫键及酰胺键以外，其他的各类型结构作为环肽的桥形成的非经典环肽不但丰富了环肽的结构多样性，而且使其对抗酶降解及提高生物活性等方面均有改善的可能。从环键上的结构看，非经典环肽主要有环酯型、单硫醚型、羰基  $\alpha$  位杂原子型、Mannich 碱型、环脲型及芳环介入型等。下面就其基本的固相合成方式逐一简介。

基于肽硫酯的化学活泼性，美国肽化学家 Tam 的实验室建立了利用肽 N 端的 Cys 巯基先与 C 端硫酯发生硫醇交换反应，进而发生 S $\rightarrow$ N 酰转换反应的新路线，用固相方式制备了“头接尾”酰胺型环肽【Sun 2001】。此合成完全革除了 Ag<sup>+</sup> 试剂使肽硫酸发生脱硫酯-环合的条件【Hoj 1991, Aim 1999】，而且采用的载体为不可裂解的氮甲基 Linker，对环肽合成没有任何副反应。该合成的最大特点是进行完 S $\rightarrow$ N 酰

基转换后，游离出的一个巯基与肽链上另一个 Cys 上的巯基发生分子内二硫桥的键合，生成独特的兼具内酰胺及二硫键的并双环肽产物（图 4.19）。

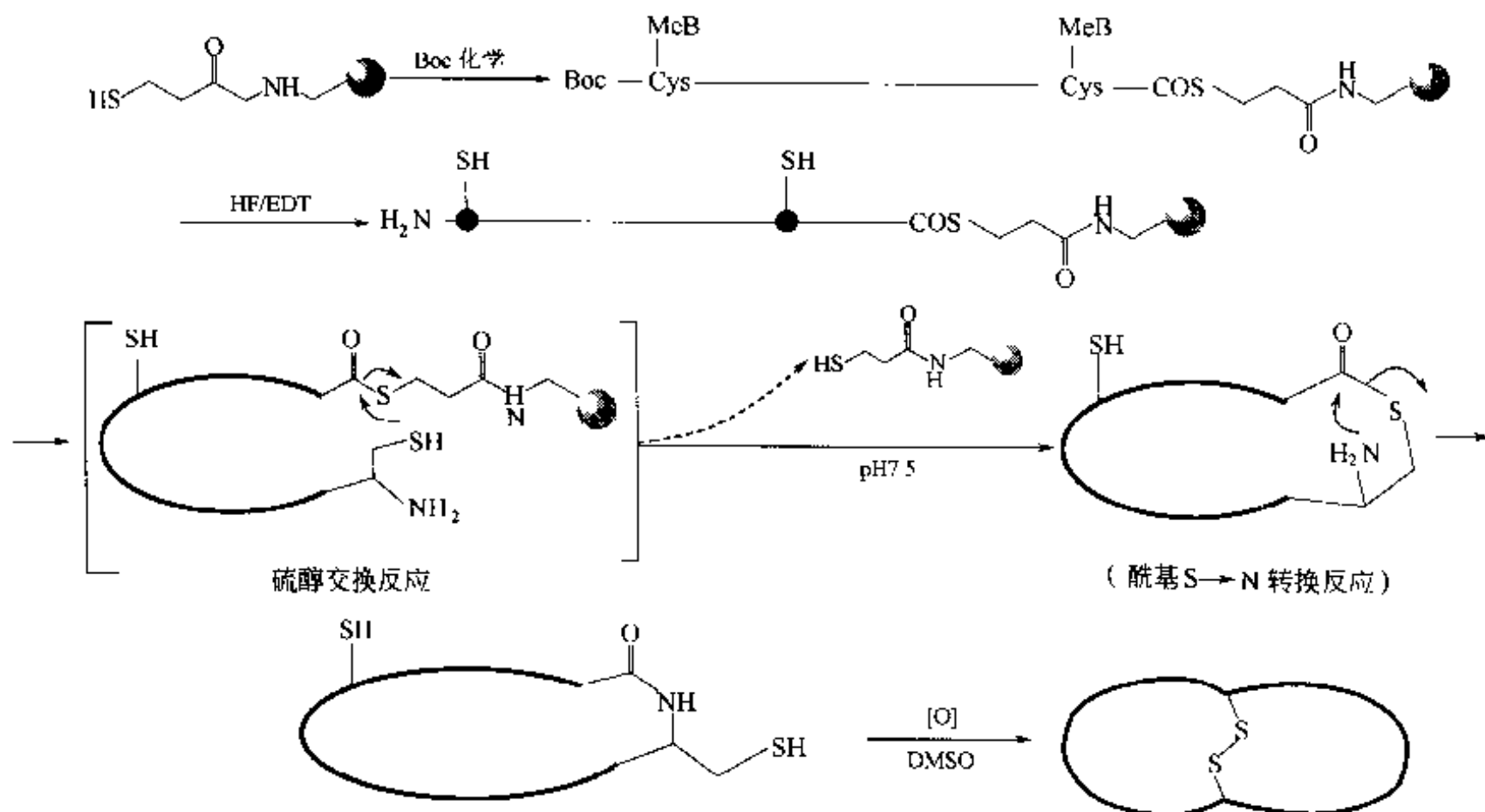
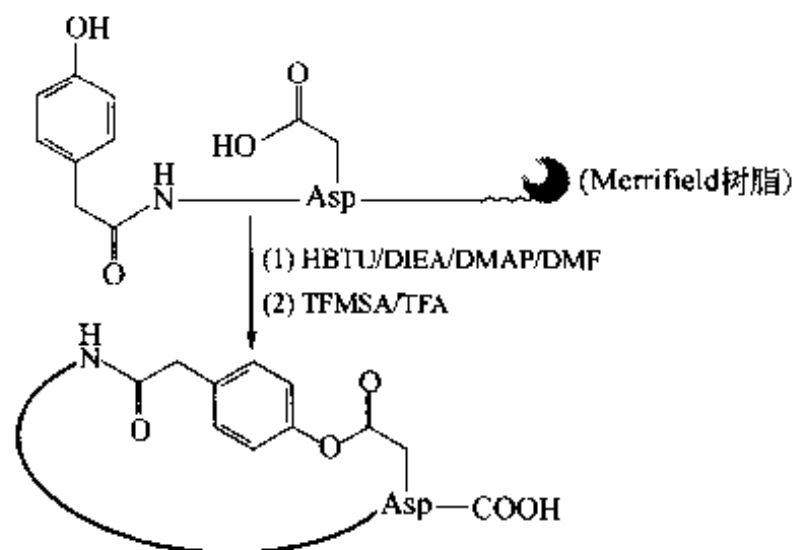


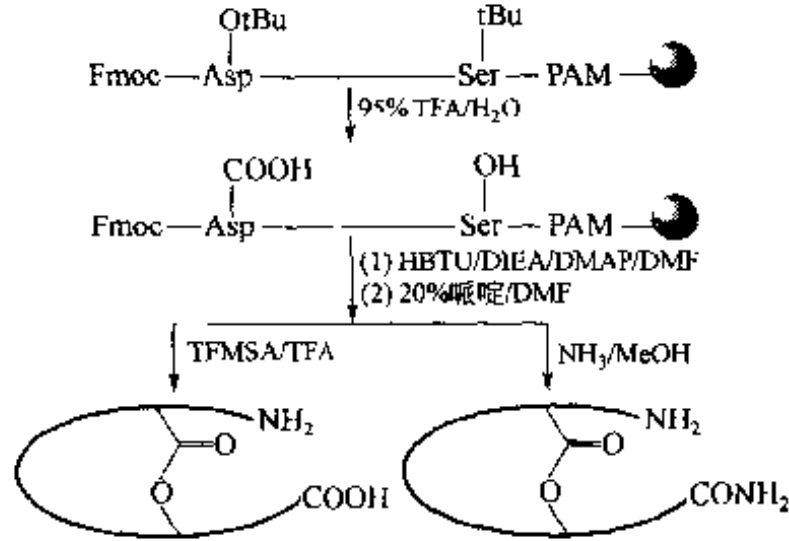
图 4.19 内酰胺二硫键并双环的合成

### 1. 环酯肽

一般来说适用于酰胺键的合成方法均可进行分子内酯键的形成。与前面介绍的酰胺型环肽一样，选择桥头残基及其侧链保护方式是关键。作为酯键的前体之一，羧基组分以  $-\text{Asp}(\text{OtBu})-$ 、 $-\text{Glu}(\text{OtBu})-$ 、 $-\text{Asp}(\text{OFm})-$  及  $-\text{Glu}(\text{OFm})-$  为构件，前两种适于 Fmoc 保护策略，后两种用于 Boc 保护策略。酯的另一前体羟基组分可以使用非氨基酸构件，如羟羧酸或带酚羟基的羧酸，但它们仅适于定位在 N 末端：



更常用的羟基组分是利用 3 种天然氨基酸 Ser、Thr 及 Tyr 中的任何一种。但是它们的侧链保护基应该与 N 末端的  $\alpha$ -氨基保护基互为正交方式脱除，才能避免  $\alpha$ -氨基对酯化环合的干扰。此外它们可以放在肽链中的任何位置：

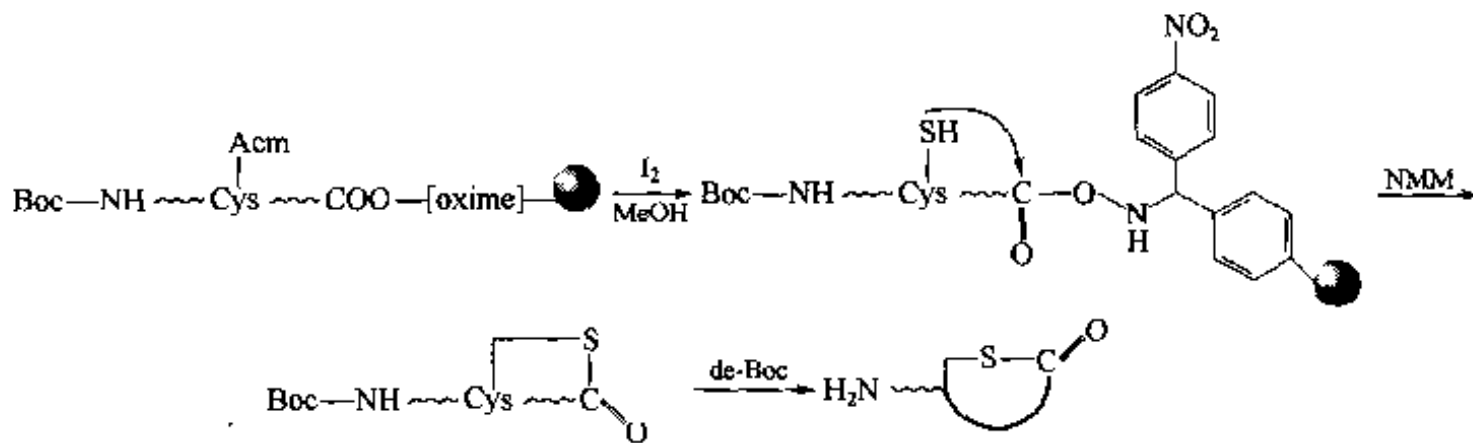


应该注意的是这种环酯合成的实用范围比较有限，因为除了桥头的位置外其他位置不应含有 Lys、Ser、Thr、Tyr、Glu 及 Asp，这是由于它们的侧链保护基没有其他足够的正交保护及脱除方式（而 Cys 就有许多正交式保护基），对桥头残基的搭桥合环形成干扰，所以目标肽的结构设计会受到较多限制。

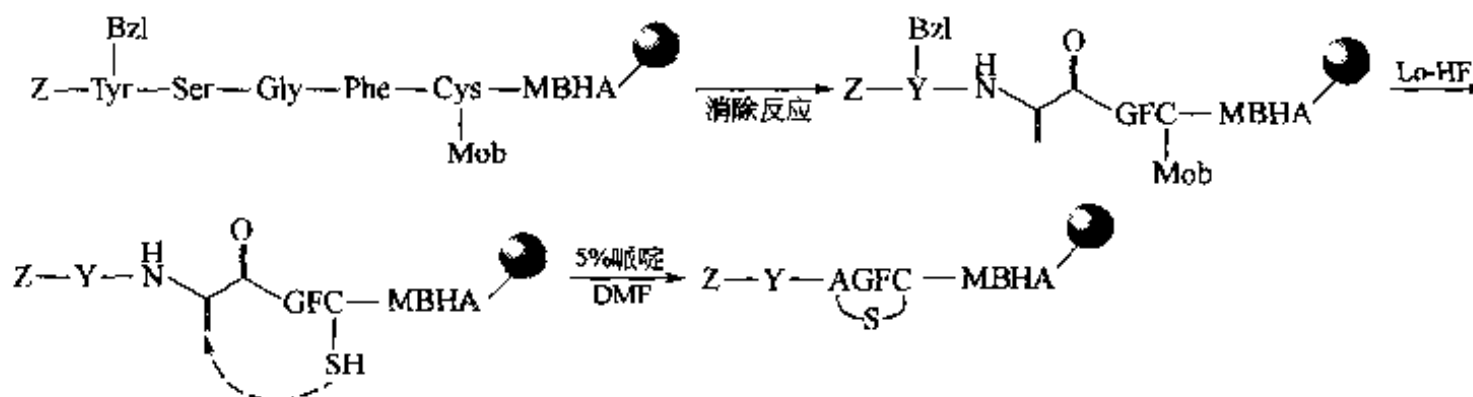
### 2. 单硫醚环肽

研究发现，单硫醚型环肽在体内代谢比二硫键环肽慢，而且多具有非免疫原性，对新药开发很有意义【Fre 1999】。此类环肽的固相合成方法有以下几种。

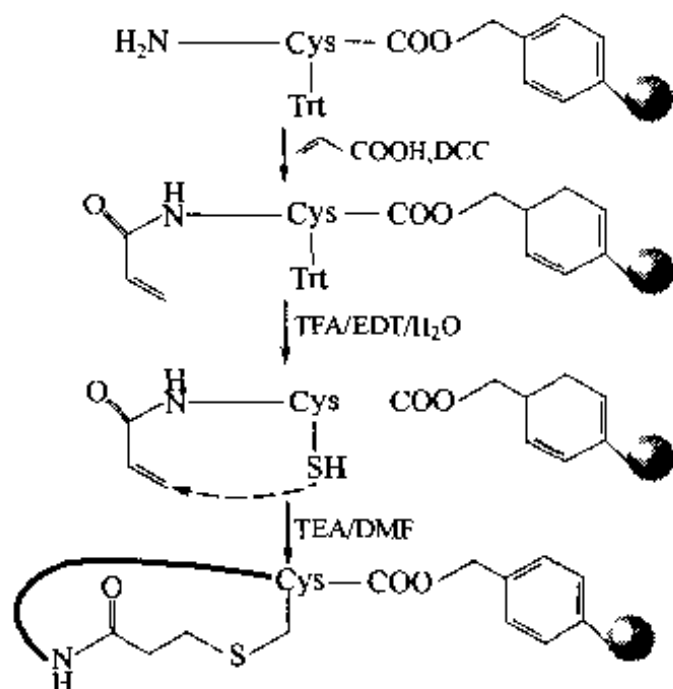
(1) PCOR 法 (peptide cyclization on oxime resin) 此方式利用脎的 Linker 亲核试剂的进攻非常敏感的性质，将肽链引入 Cys，脱除保护后游离的 -SH 基进攻 Linker 键，形成单硫醚环肽，同时发生 Linker 裂解，除去载体【Lin 1996】。在此情况下，N 端的  $\alpha$ -氨基应处于保护状态，否则脎 Linker 同样会发生胺解反应。为此，脱除 Cys 侧链保护基的条件与脱除  $\alpha$ -氨基的条件应为正交方式：



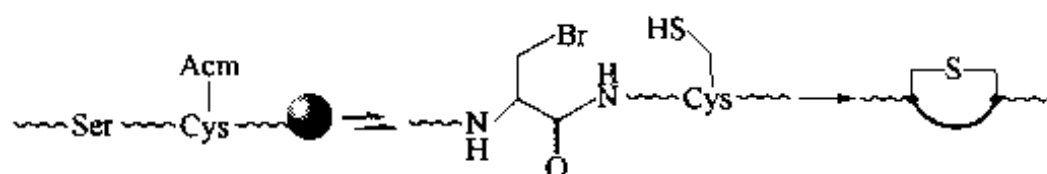
(2) Michael 加成法 在肽链中适当位点的 Ser 残基上进行消除反应，生成脱氢丙氨酸 (Dha)，后者与肽链上的游离 -SH 基发生 Michael 加成得到单硫醚环肽，最后再脱除侧链保护及切除载体。此种方式又被认为是模拟生物合成的一种途径【Pol 1992】。



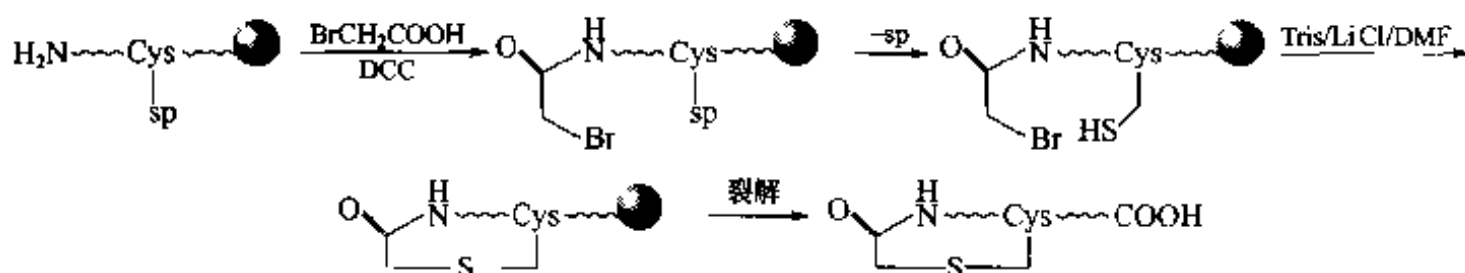
另外一种经历 Michael 加成制备单硫醚环肽的方法是在肽链 N 端引入丙烯酰，然后进行 Michael 加成，得到“头接中”或“头接尾”型的环肽【Wan 2004】：



(3) 亲核取代法 肽链中的 Ser 除了经脱水生成 Dha 进行 Michael 加成外，还可以使其侧链 -OH 转换为 -Br，然后与肽链上的 -SH 基侧链发生分子内亲核取代反应，同样得到以 Ala 及 Cys 为两个桥点残基的单硫醚环肽【Rob 1998】：

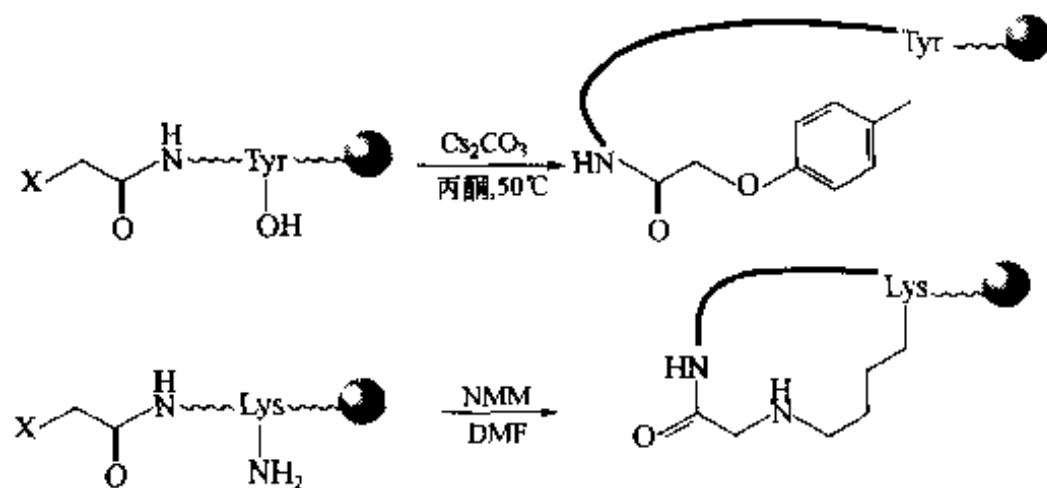


如果预期产物为“头接中”或“头接尾”型的单硫醚环肽，可以在 N 端引入溴乙酰结构，随后进行分子内亲核取代【Rob 2000】。此方法更为简便，无须有关残基的结构转换：



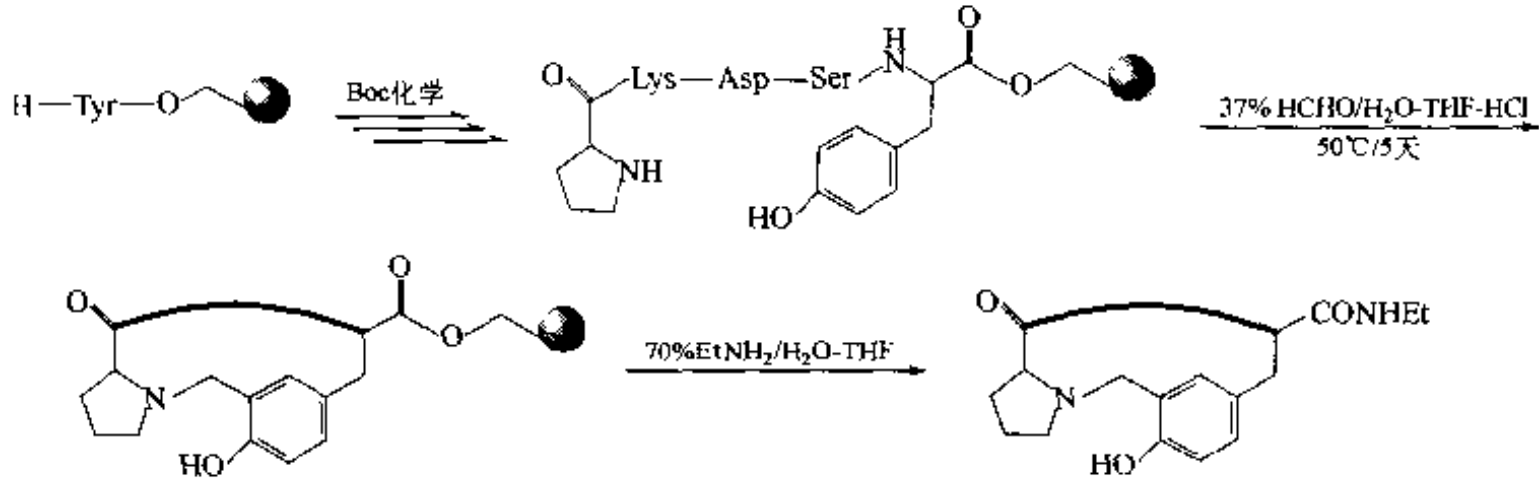
### 3. 氧、氮桥连型环肽

N 端引入卤代乙酰可以与肽链的 Tyr、Lys、Arg、His 等残基的侧链基团发生分子内亲核取代【Ste 1992】。例如，与 Tyr 的酚羟基反应则生成 -O- 型环肽，与 Lys 的侧链氨基反应则生成 -NH- 型环肽。应注意的是同链上不得含有两个以上具活性侧链基的位点。



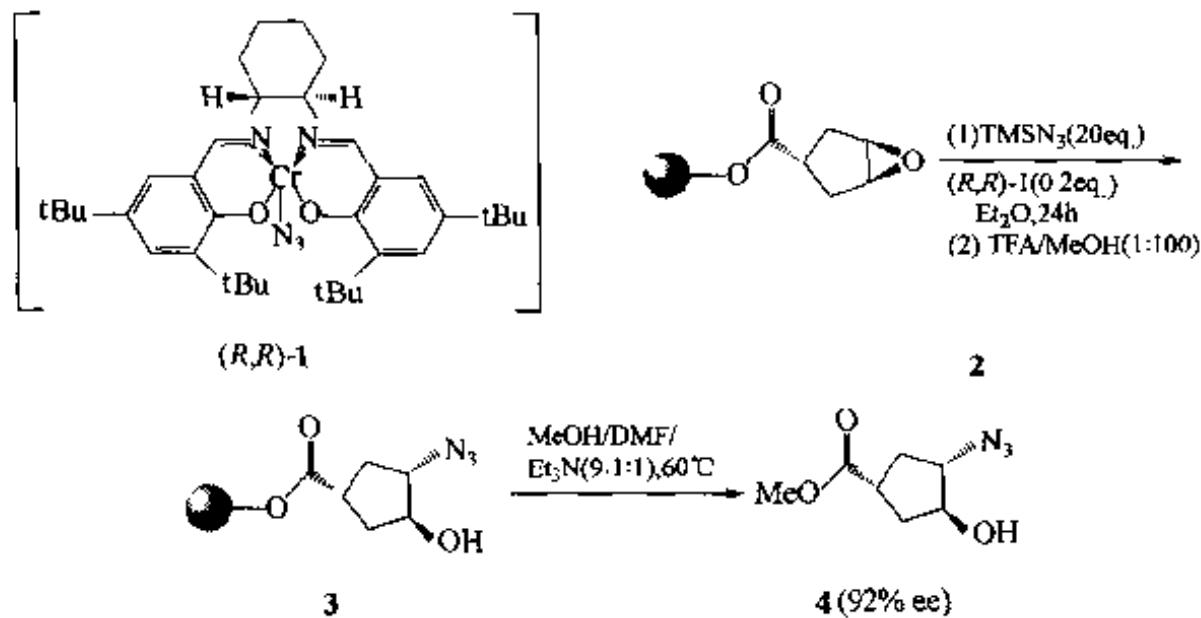
4. Mannich 碱型环肽

肽链上如果含有 Tyr 残基，其酚羟基的  $\alpha$  位可以作为活泼氢的供体与胺及醛发生 Mannich 缩合。实际上肽链 N 端氨基即是现成的胺组分，环合时只需外加的醛构件即可制得 Merrifield 碱型环肽【Wan 2003a】：

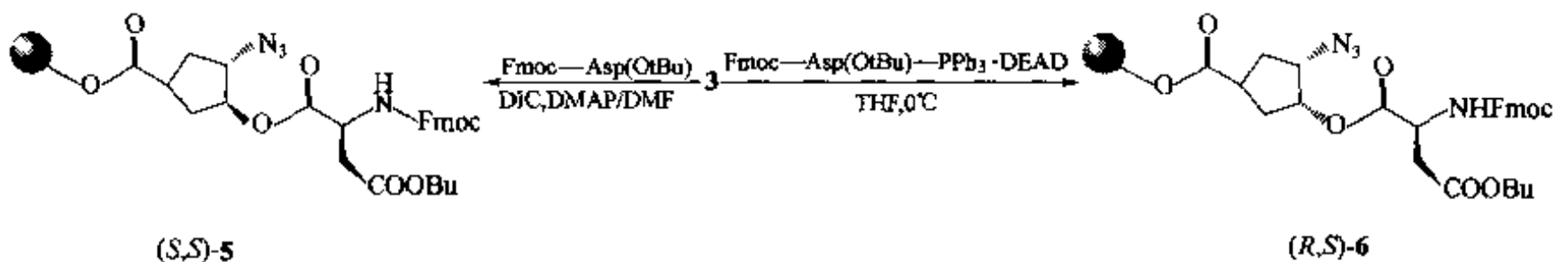


5. 模板介入型环肽

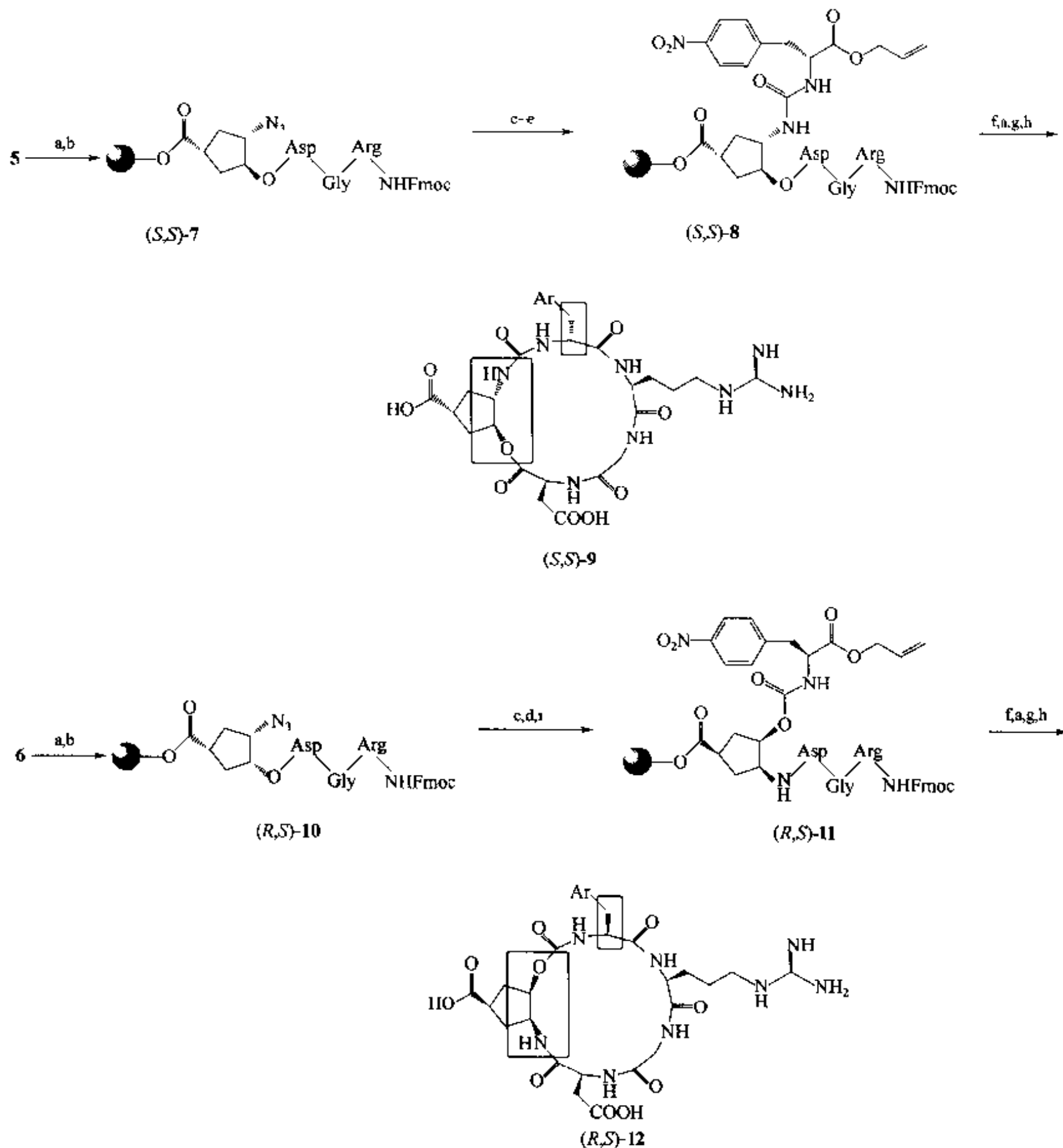
研究发现，固相载体上键连的内消旋环氧化合物 (2) 在三甲基叠氮硅烷 (TM-SN<sub>3</sub>) 及铬-N<sub>3</sub> 络合物 (1) 作用下可发生不对称催化开环，生成立体选择性产物反式叠氮环戊醇 (3)：



以手性模板 3 为支架，随后进行 RGD 肽段合成。当天冬氨酸与 3 的羟基成酯相连时有两种缩合方式：①用常规的缩合剂 DIC，得到构型不变的 5，即仍为反式双取代；②用 Mitsunobu 反应条件形成的天冬氨酸酯与叠氮基互为顺式 6。

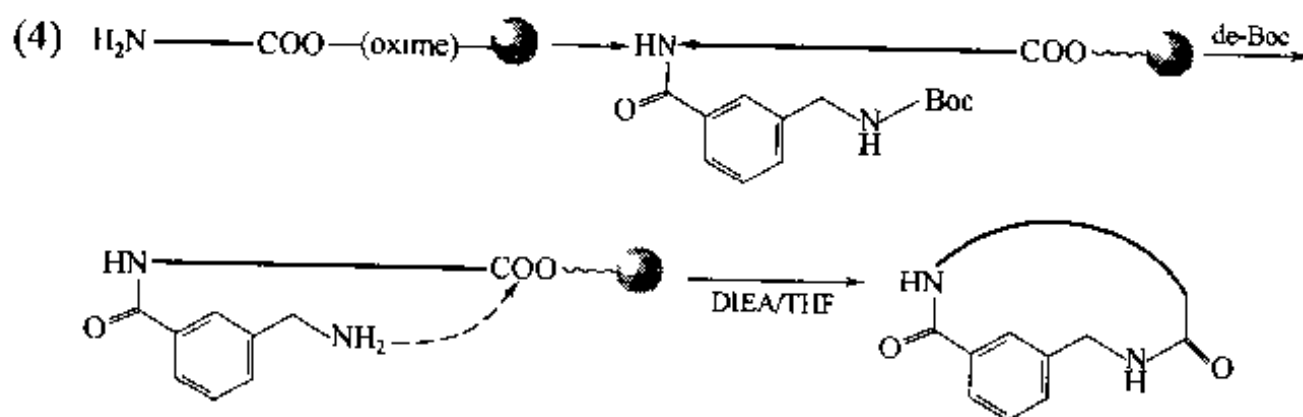
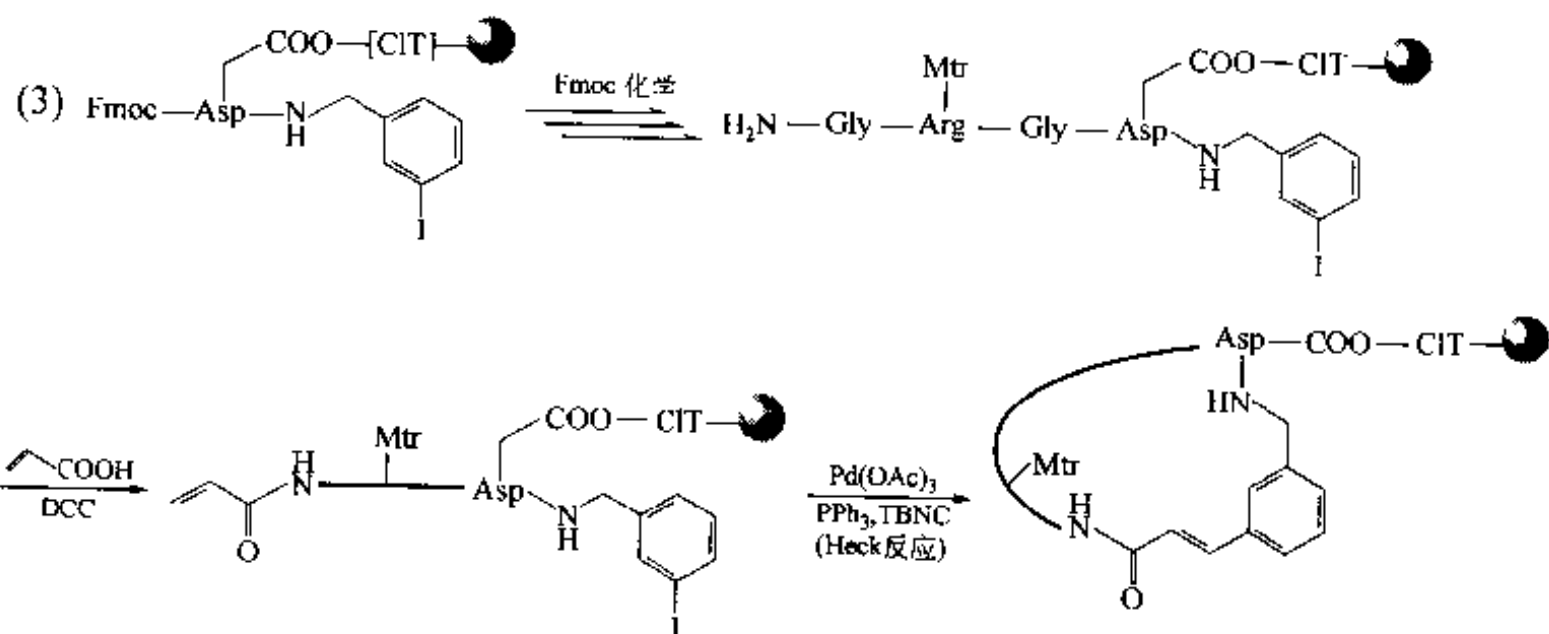
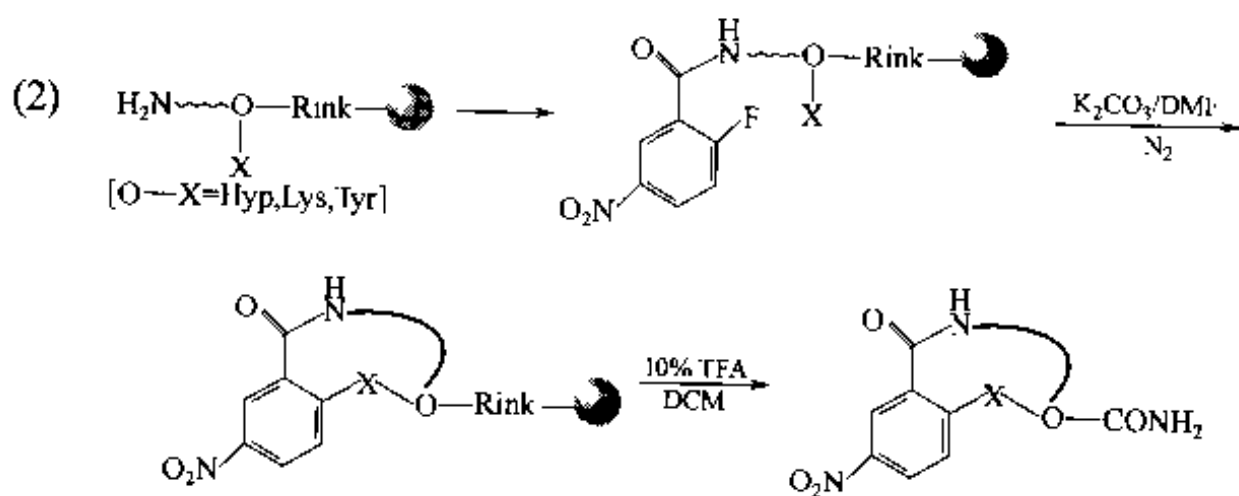
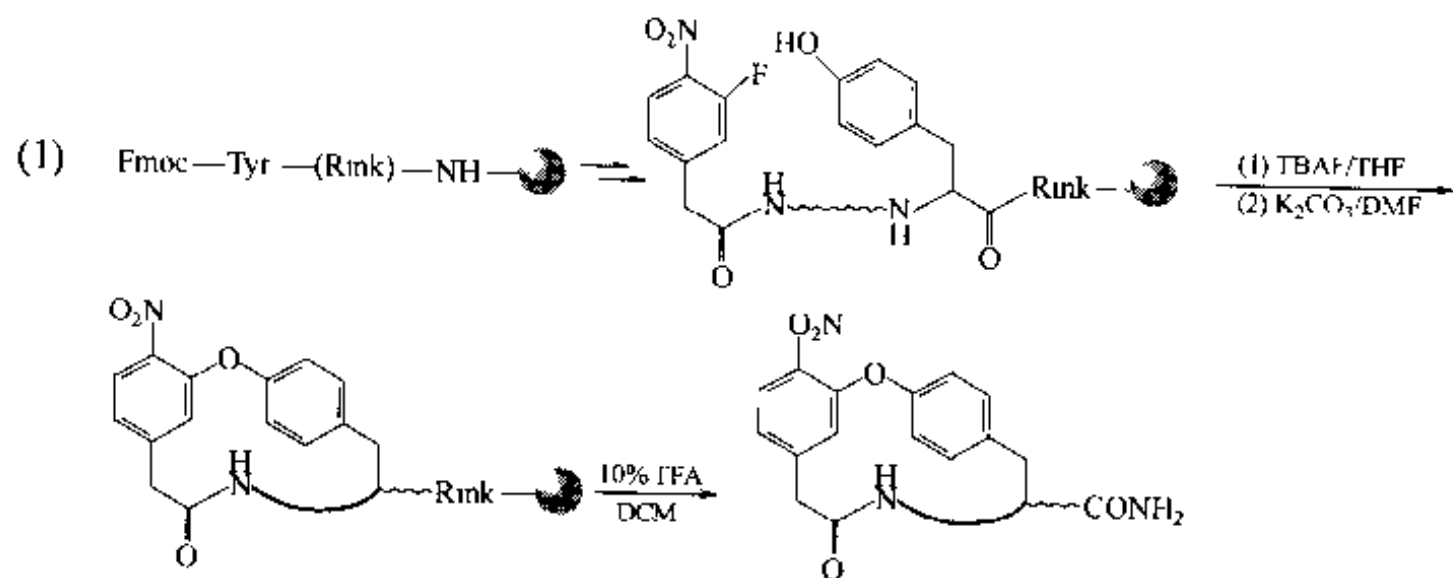


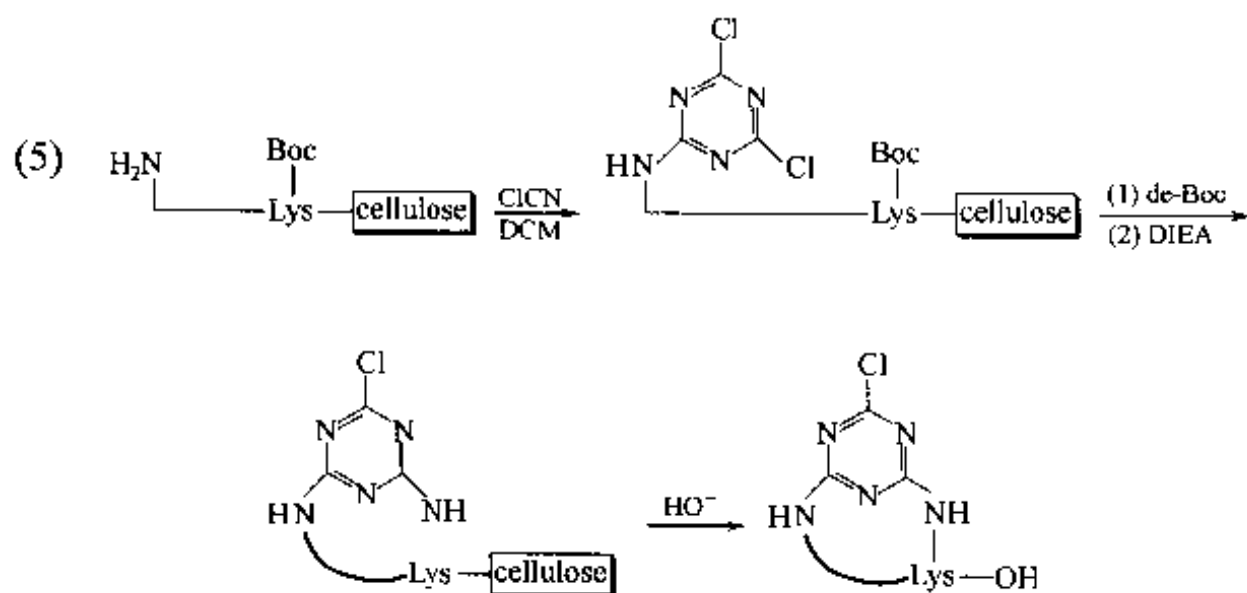
以 5 及 6 为起始物，经过肽链组装后，分别使叠氮基转化为羧基前体结构 8 及 11，最后与 Arg 的  $\alpha$ -氨基缩合成环肽【Ann 1998】：



### 6. 芳环平面介入型环肽

一般桥连结构的环肽已经改善了直链肽的构象柔曲性。研究发现，如果在桥连结构中介入芳香环结构，由于后者的平面性要求，使该类环肽的构象限定性进一步加强，因此可望更好地改善其与受体结合的选择性，提高生物活性。此类环的合成需要一种含双活性功能基取代的芳环衍生物作为桥连构件，每个功能基与肽链上的桥头残基分别键连。下面的几个合成例中分别使用了氟代苯羧酸【Bur 1997, Fen 1998】、碘代苄胺【Aka 1997】、氨基苯甲酸【Lun 1996, End 1999】及三聚氰酰氯【Sch 2001】等作为桥连的前体。



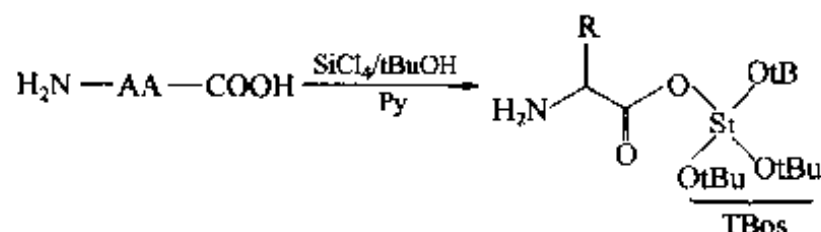


## 第八节 N→C 肽合成

自从 1963 年 Merrifield 开创了固相肽合成技术以来, 从羧基末端开始在载体上进行 C→N 方向的肽合成已经发展为常规的一套理论与技术, 并已成为固相肽合成的经典方式。尽管如此, 以氨基末端残基键合在载体上的 N→C 方向的固相肽合成方式仍然是被探索的研究内容之一。由于在 N→C 方向的肽合成中羧基组分被固定在载体上, 氨基组分处在溶液中, 因此后者的羧基必须加以保护, 否则游离的氨基酸不溶于有机溶剂, 无法进行缩合反应, 所以采用适当的、易于脱除的羧基保护基是 N→C 肽合成的重要内容之一。此外, 在缩合后的监测反应方面, 茚三酮法已毫无意义, 必须有针对游离—COOH 的检测方法。下面介绍一种比较成熟的 N→C 肽合成方法【Sha 1994】。

### 一、羧基保护基

前面已经介绍了很多类型的—COOH 保护形式, 如 OMe、OEt、OBzl、OtBu 及 OFm 等, 它们的裂解条件各不相同, 但在经典的 C→N 合成方式中这些保护形式均与 α-氨基上的 Boc 或 Fmoc 是互为正交或耐受性更强的半持久保护。在 N→C 合成方式中, 每步缩合之后均要脱除羧基上的保护基, 也就是说这种保护基不应是耐受性较强的半持久保护形式, 而是临时性保护 (像 Boc 及 Fmoc 对 α-氨基的保护那样), 因此必须使用一种制备简便、易于脱除的保护形式。实验表明, 三叔丁基醇酯 (TBos) 可以满足这种要求【Gvu 1990】。



从表 4.21 可以得知 T-Bos 在一些条件下的稳定性, 它的脱除条件完全适用于肽链的组装, 对一般的 Linker 及氨基酸的侧链保护基无不利影响。

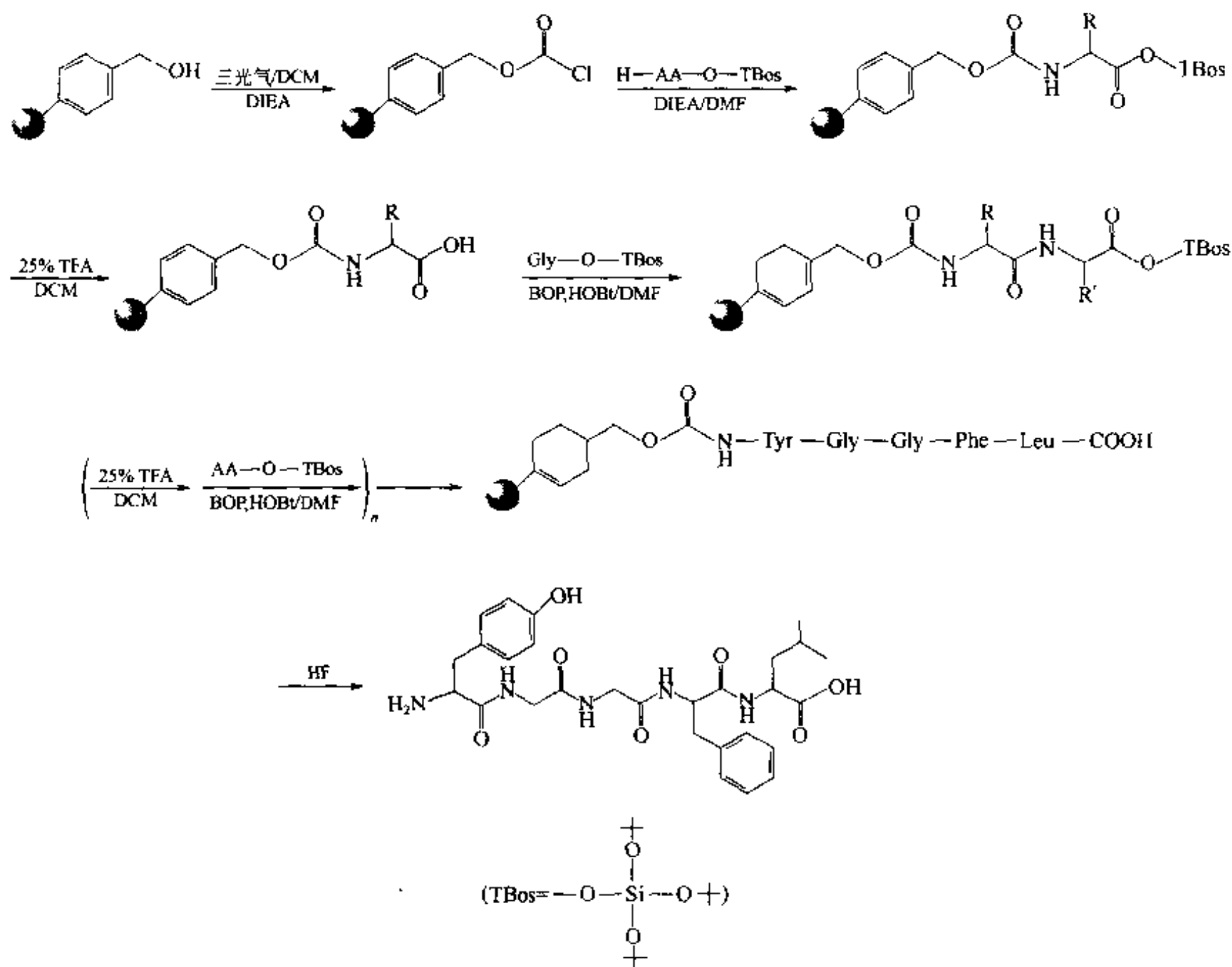


表 4.21 氨基酸 T-Bos 酯的稳定性

酸 或 碱	溶 剂	完 全 水 解	酸 或 碱	溶 剂	完 全 水 解
10% TFA	DCM	<10s	20% 哌啶	DCM	5min
5% TFA	DCM	5min	5% 哌啶	DCM	45min
1% TFA	DCM	>3h	20% tBuNH <sub>2</sub>	DMA	15min
10% DCA	DCM	>2h	5% tBuNH <sub>2</sub>	DMA	45min
20% 哌啶	DMA	<10s	20% tBuNH <sub>2</sub>	DCM	3h
5% 哌啶	DMA	10min	10% DtEA	DMA	>8h
1% 哌啶	DMA	15min	空白	DMA	>1 星期

## 二、N → C 肽链组装

首先以羟基树脂为载体，与三光气反应后变为氯甲酸苄酯，后者很容易与氨基酸 TBos 酯的 -NH<sub>2</sub> 基反应生成氨基甲酸苄酯型 Linker，同时接上 N 末端的第一个残基酯，经 25% TFA 混合 5min，便可完全脱除 -TBos 保护基，充分洗涤后，加入缩合试剂及下一个氨基酸 TBos 酯，开始接肽缩合循环。如此反复，直到设计的序列组装完毕。最后用 HF 进行裂解，释放出游离肽。



## 三、缩合反应的监测

由于  $-\text{COOH}$  不像  $-\text{NH}_2$  那样，没有精确的颜色反应，因此酸碱滴定分析法便成为监测缩合后残余  $-\text{COOH}$  的有效手段。基本做法是先用足量的  $\text{NaOH}/\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$  溶液使脱 TBos 基后的  $-\text{COOH}$  或缩合后的残余  $-\text{COOH}$  转化成  $\text{Na}$  盐，充分洗涤除去游离的  $\text{NaOH}$  后，再用标准浓度的  $\text{HCl}$  溶液对载体上的  $-\text{COONa}$  进行中和滴定，由此计算出固相载体上游离羧基的精确含量（图 4.20）。

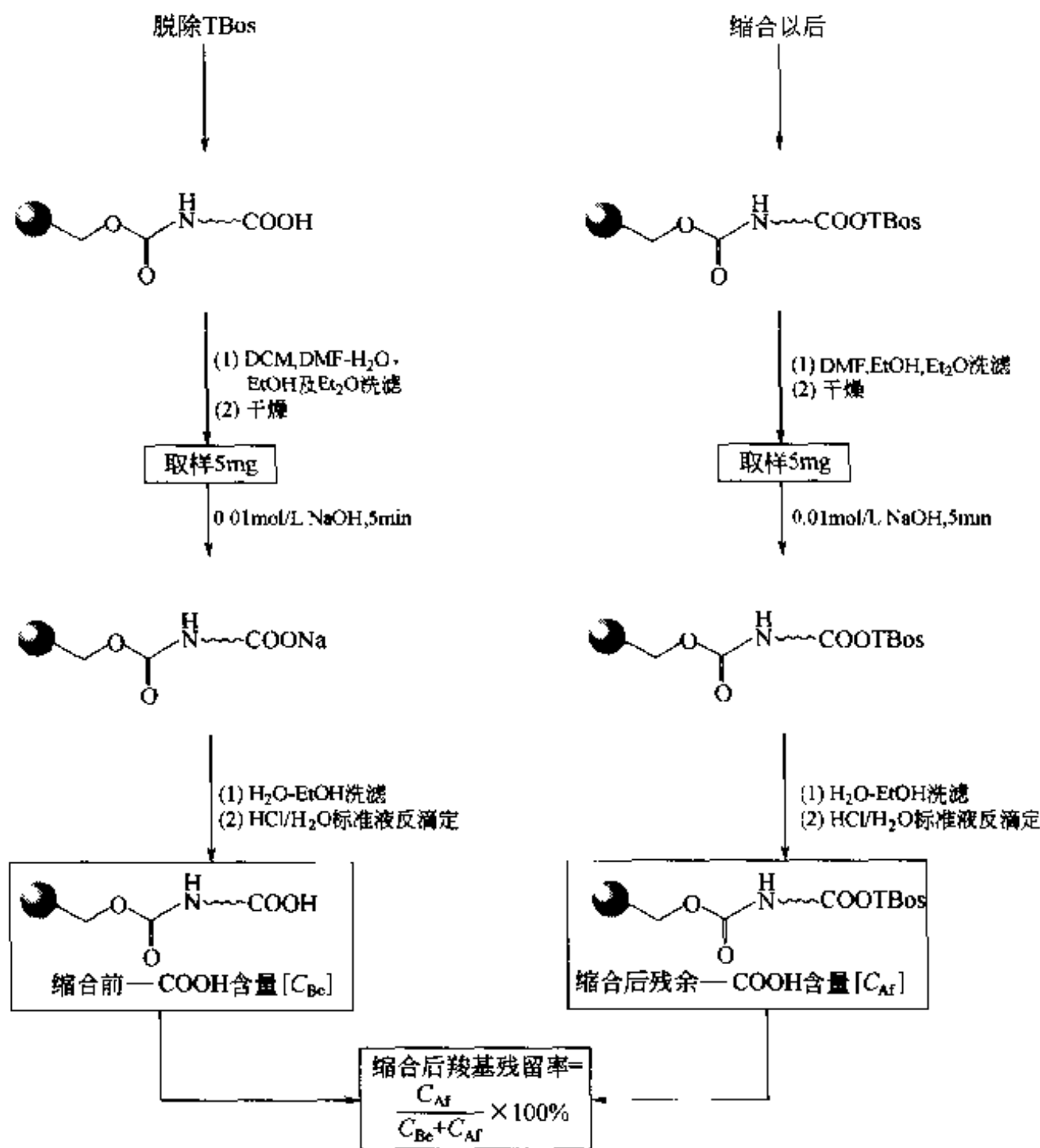


图 4.20 N→C 方向固相肽合成中缩合反应的监测

## 第九节 非经典肽合成

经典肽化合物虽然具有许多重要的生物活性，但其在机体内半衰期短、生物利用度低的缺点极大地限制了自身发展，因此以肽分子为先导结构的分子结构改造、模拟研究已取得许多进展。各种各样在结构上与肽有关但又不是肽的化合物可以统称为非经典肽，它们与肽链结构的比较见图 4.21。

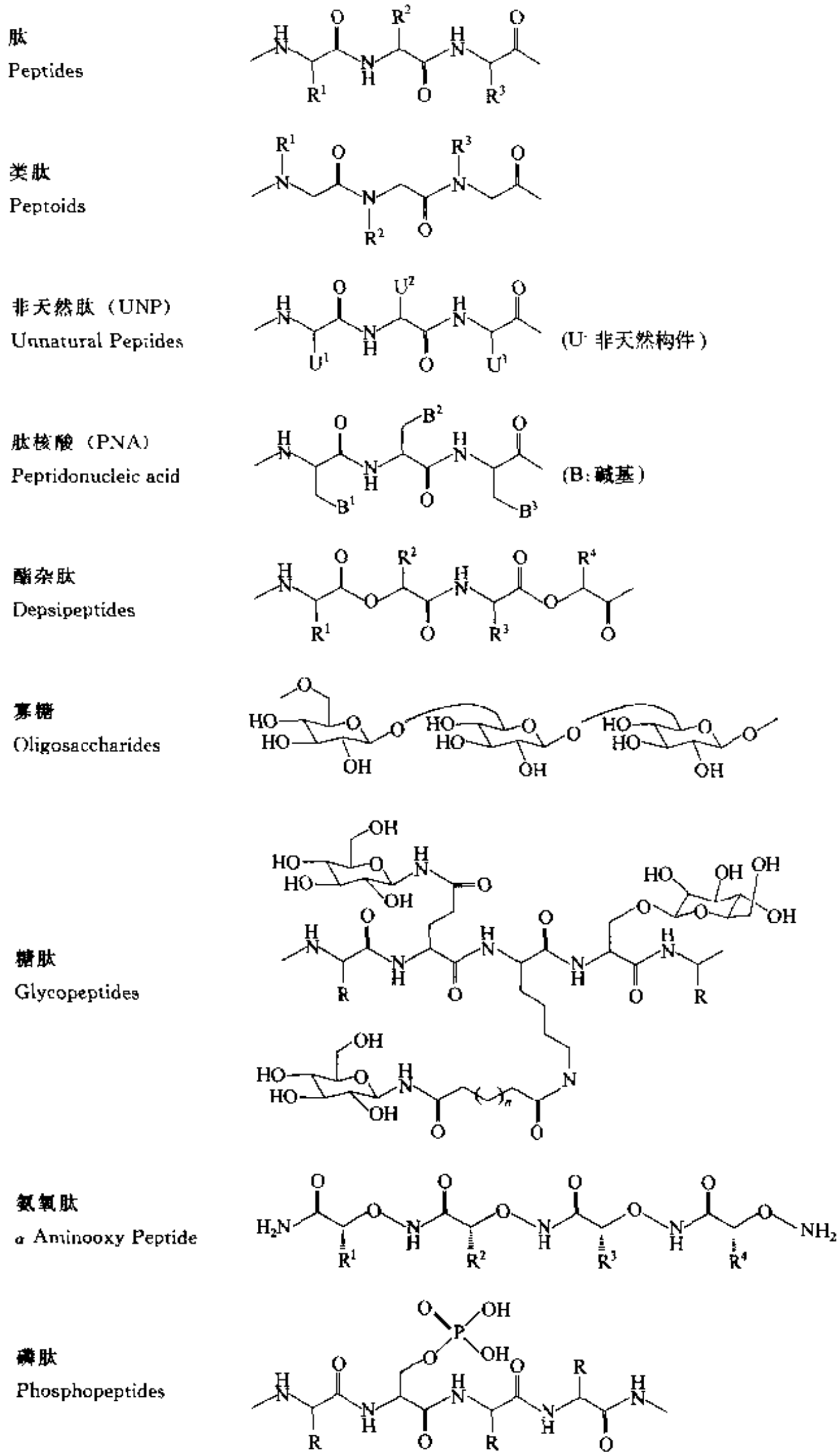


图 4.21

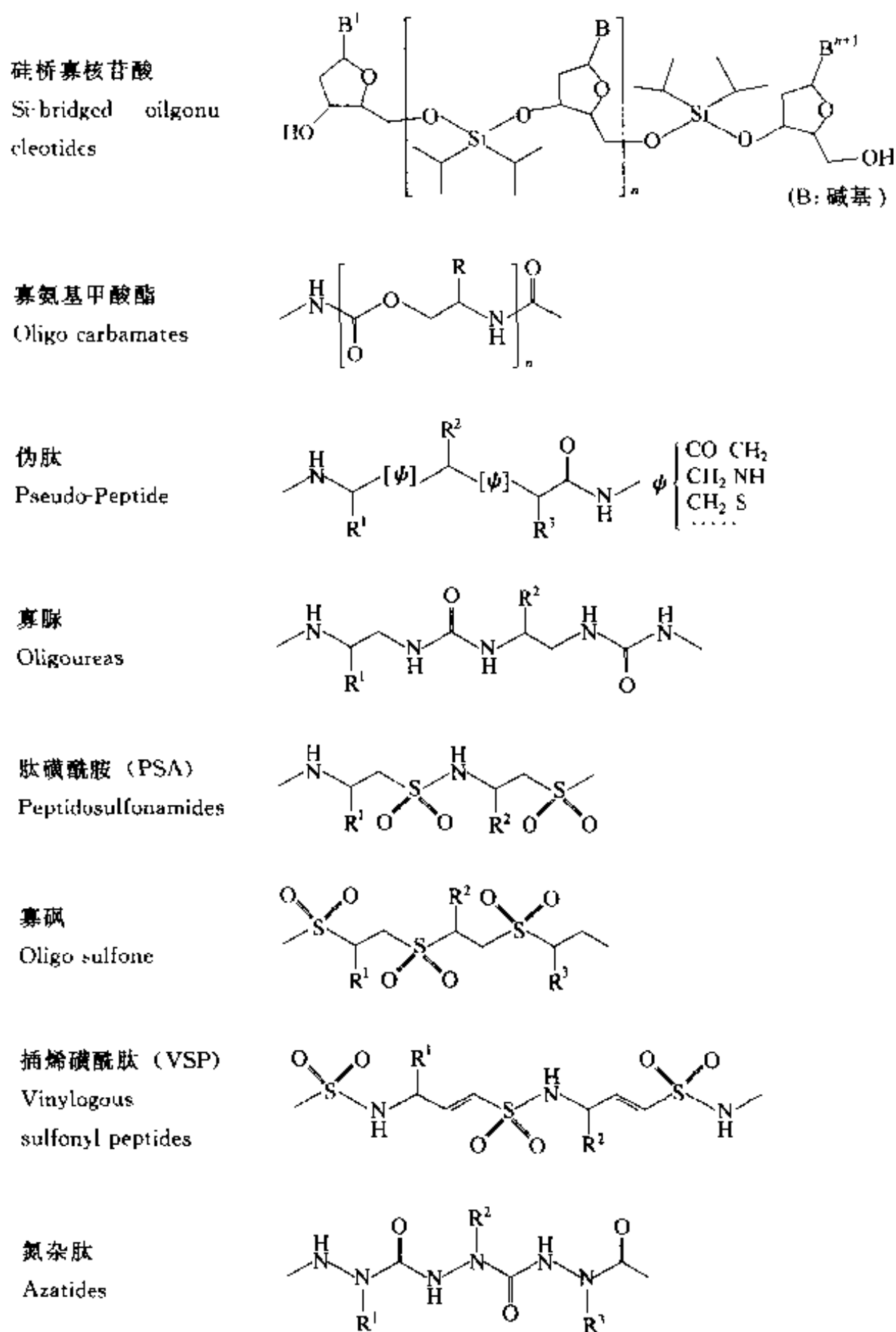


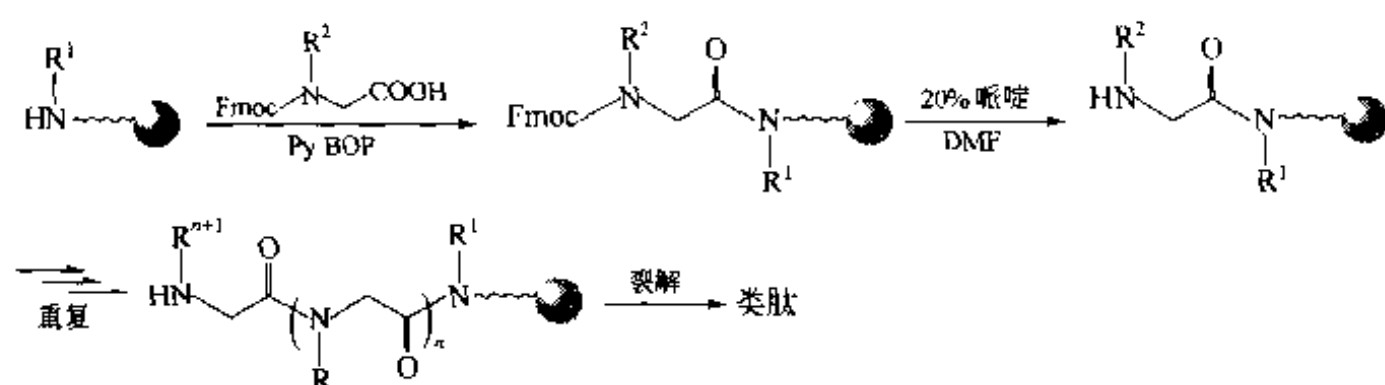
图 4.21 各种非经典肽或非肽寡聚物的骨架结构

图 4.21 中的非经典肽及非肽寡聚物的合成方法各不相同。本书将介绍一些与固相合成有关且方法较成熟的相关非经典肽的合成。

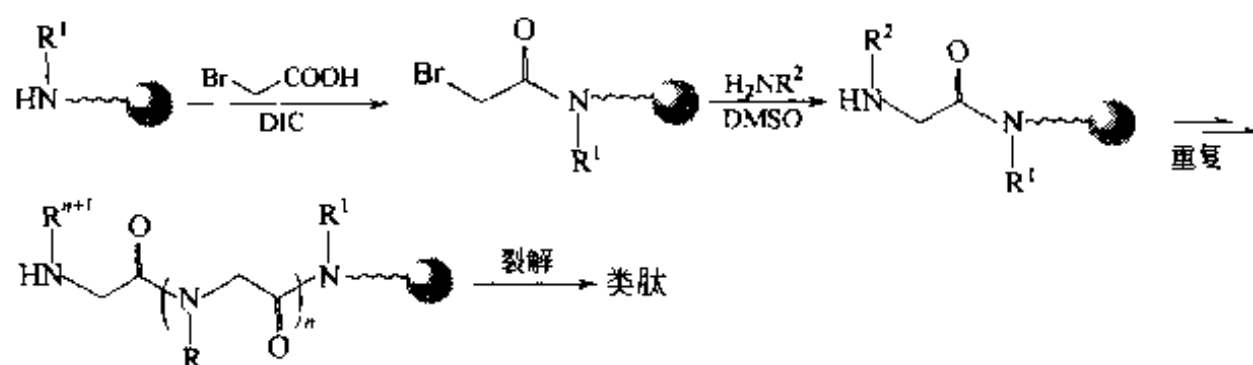
### 一、NSG 型类肽

在文献上类肽名为 peptoids, NSG (*N*-取代 Gly) 型类肽学名为 *N* substituted glycine peptides。此类化合物的结构特点是每个残基  $\alpha$ -碳均无侧链取代基, 其  $-\text{CH}_2-$  的结构与 Gly 的  $\alpha$ -碳完全一样。再者, 其酰胺 *N* 原子上的氢被其他基团 (一般为烷基) 取代。其固相合成方法有以下两种。

方法 A 【Sim 1992】:



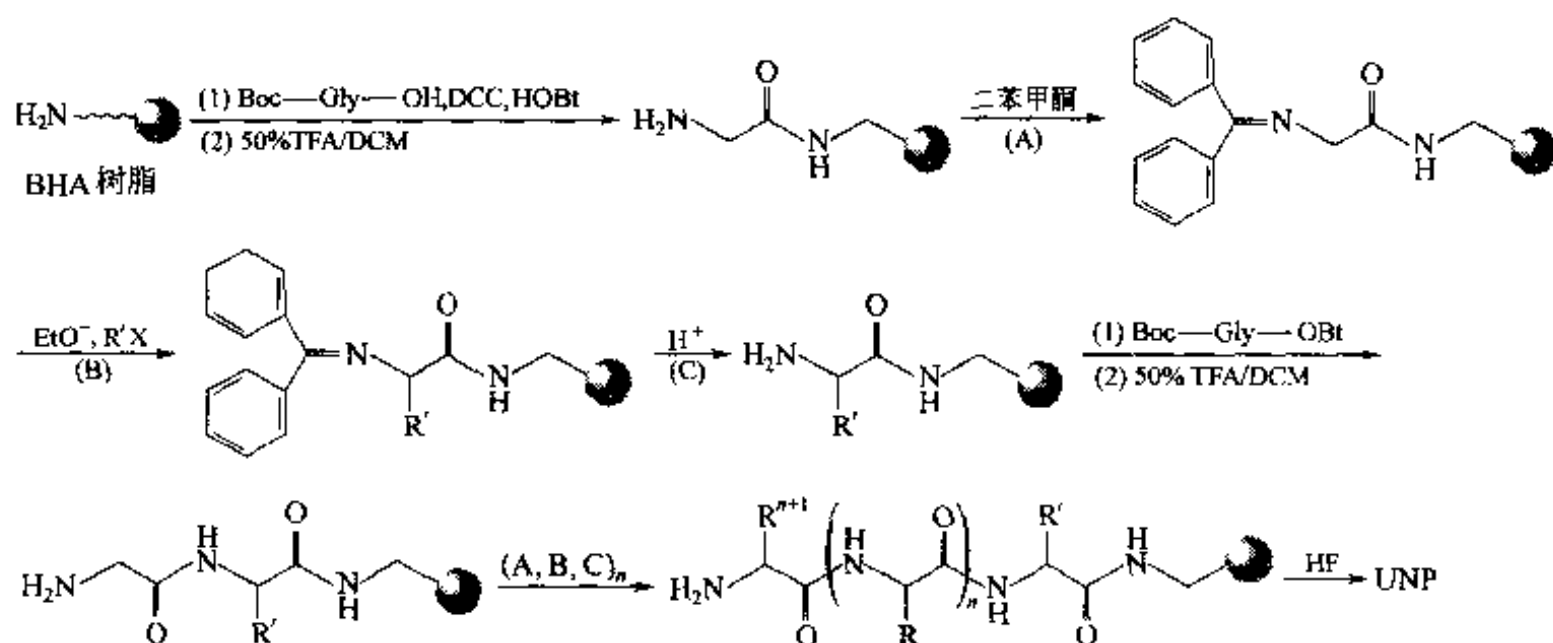
方法 B 【Zuc 1992】:



上面两种方法相比而言, B 优于 A。首先, A 法中需要预先制备的 *N*-取代的 Fmoc-甘氨酸, 增加了合成步骤及成本; 其次, 每个循环均需脱除  $\alpha$ -氨基上的保护基。B 法以溴代乙酸为每步的基本构件, 而且合成中无需  $\alpha$ -氨基的保护及脱保护, 因此操作比 A 法方便得多, 成本也低。

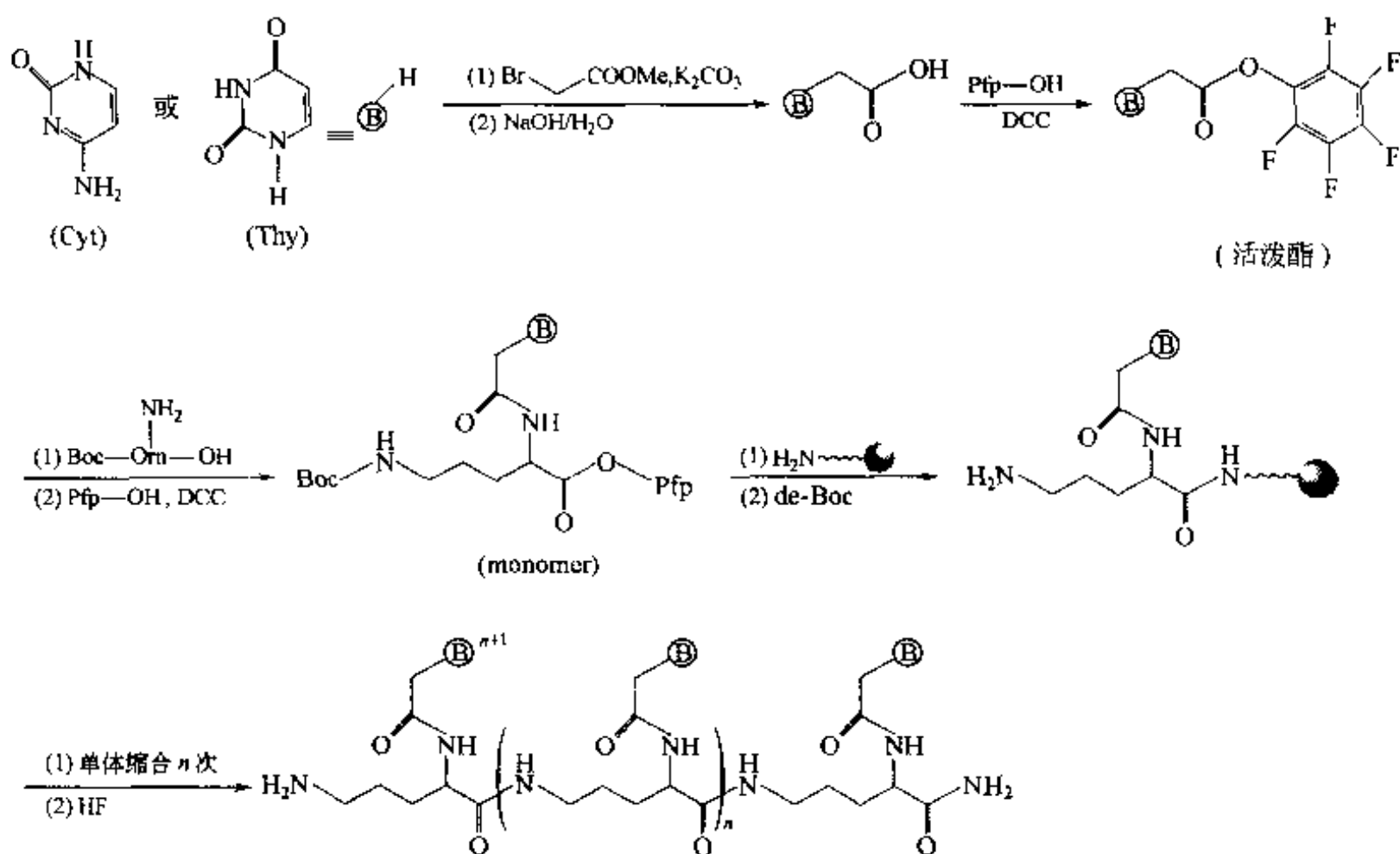
## 二、UNP

从主链结构看, UNP (非天然肽) 与经典肽一样, 但其侧链取代结构则完全是非天然的, 而且是在合成中被键合到  $\alpha$ -碳上的构件。合成 UNP 的基本原料是 Boc-Gly, 它被接到载体上的氨基上后脱去 Boc, 游离的  $-NH_2$  与二苯甲酮缩合, 得到的 Schiff 碱中间体上的亚甲基具有很高的化学活泼性, 在碱 (如醇钠) 作用下与卤代烷反应, 使适当的烷基侧链接到  $\alpha$ -碳上, 二苯甲酮再被弱酸条件除去, 游离出的  $-NH_2$  基再与下一循环的 Boc-Gly-OH 缩合, 如此重复即得到全部侧链基为非天然结构的 UNP 产物 【O'Do 1996】。



## 三、PNA

肽核酸 (PNA) 是 20 世纪 90 年代初由 Nielson 实验首次设计并合成的一种全新的兼具肽及 DNA 双重结构特点的化合物【Egh 1992】。从 DNA 结构角度来看, 其骨架中的脱氧核糖磷酸二酯键由电中性的类似肽链的聚酰胺结构代替。PNA 保留了 DNA 的杂交特性, 而且有更高的柔和力和特异性。PNA 与 DNA 杂交复合物的高度稳定性及序列特异性使其在反义核酸药物开发方面具有很好的前景, 也为分子生物学、诊断学等有关领域的深入研究提供了有力的工具 [Lar 1999]。比较成熟的合成 PNA 的方法是首先在游离的碱基 (如 Cyt, Thy 等) 上引入类似氨基酸一样的  $-NH_2$  基及  $-COOH$ , 而且两个活性基均应被合理保护, 这就是在 PNA 合成中最重要的单体 (monomer)。后者可以被逐步键合到载体底物上【Die 1996】。



除了上式中的 Orn 外, 还可用 Lys 为肽链的支架结构。再有一种方法是把肽链及 DNA 链分别接在双向功能基固相载体上 (图 4.22), 脱去 Fmoc 进行肽链合成, 再用酸脱去 Dmt 基进行 DNA 合成【Sou 1998, Ede 1994】。

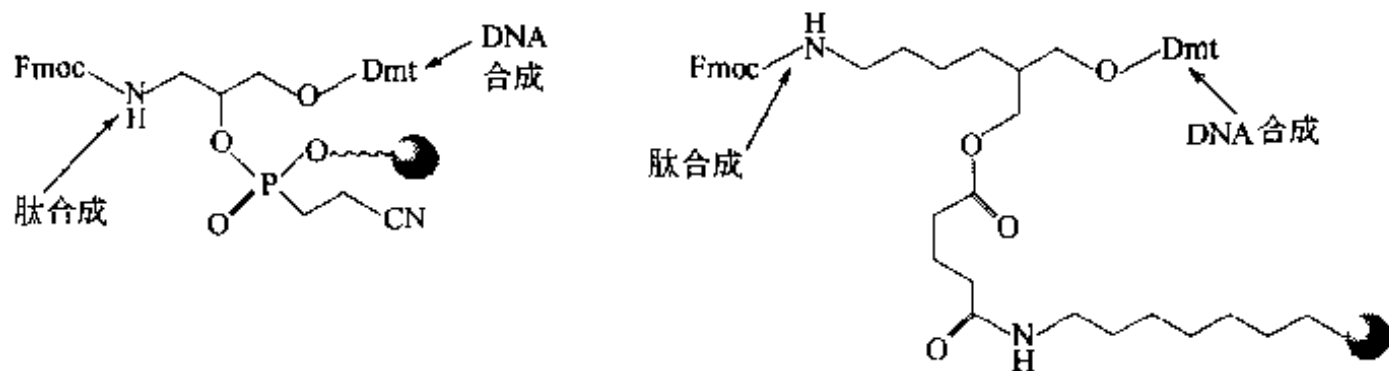
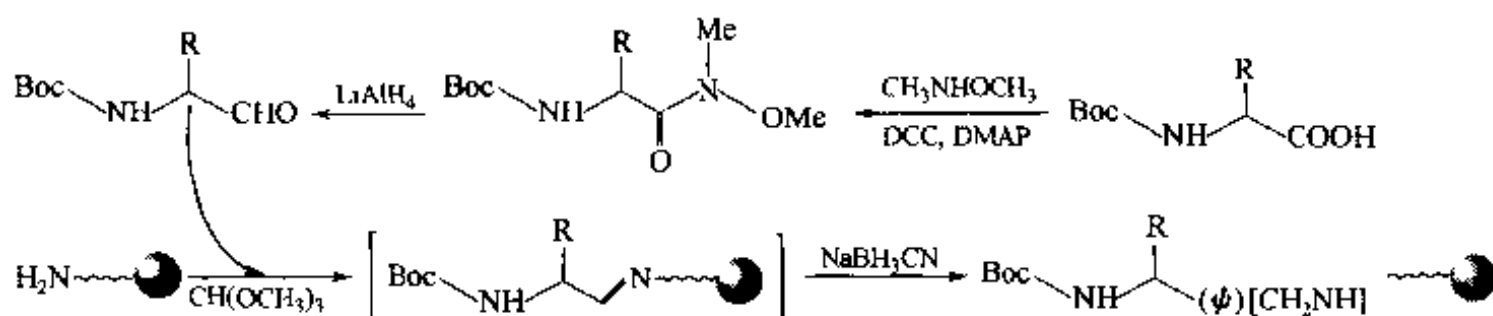


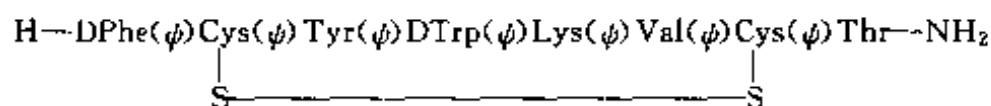
图 4.22 双向合成肽-DNA 的方式

### 四、伪肽

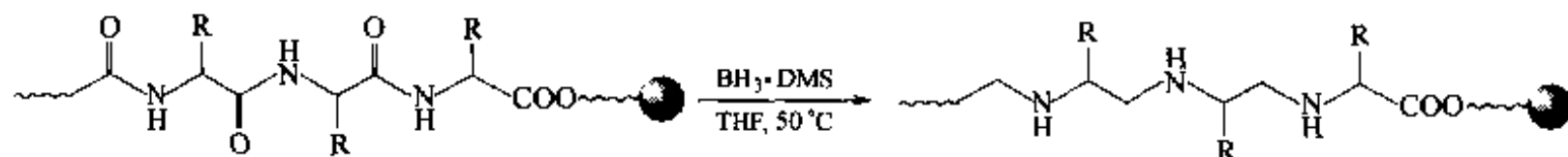
把肽链中的酰胺键—CONH—改变成各种电子等排体结构就是伪肽 (pseudo peptides) 的结构特征。常见的伪肽键有—COCH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>NH—、—CH<sub>2</sub>S—等。其中一些伪肽键制备条件不宜用于固相方式, 如—COCH<sub>2</sub>—, 只有用液相法预先制备好, 再与载体上的有关底物键合。此种方法不在本书范围之内。在各种伪肽中,—CH<sub>2</sub>NH—型伪肽键的固相合成法最为常见。具体方法是先使 α-保护的氨基酸在溶液中与 *N,O*-二甲基羟胺缩合, 得到双甲基取代的羟肟酸。后者经 LiAlH<sub>4</sub> 还原为氨基醛, 再与固相载体上的氨基组分缩合, 生成 Schiff 碱中间体, 后者立即被 NaBH<sub>3</sub>CN 还原为伪肽键 φ[CH<sub>2</sub>NH]。



Murphy 实验室采用此种方法在 MBHA 树脂上制备了全部肽键均为—CH<sub>2</sub>NH—的生长抑素片段伪八肽酰胺【Sas 1987】:

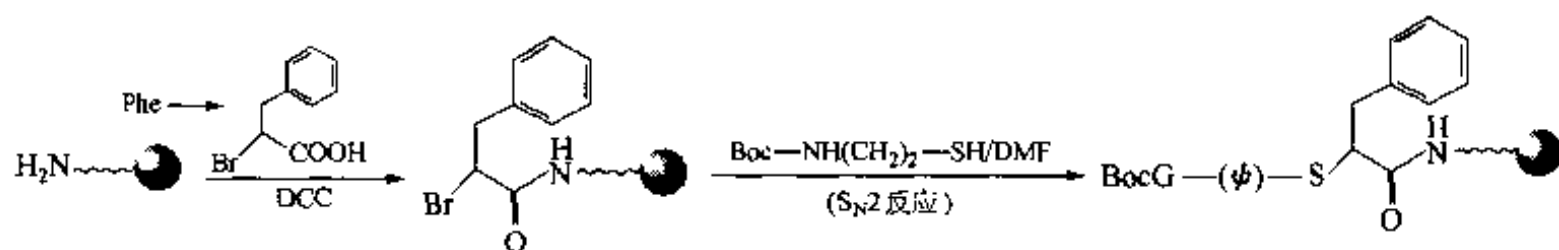


如果肽序列中没有位阻大的残基, 结构较简单的寡肽树脂可以用硼烷试剂将全部—CONH—键还原为—CH<sub>2</sub>NH—键。



多数情况下, 不会把先导结构肽中的全部酰胺键都改为伪肽键。多数情况是使肽链中某个位点进行伪肽化就足以对抗蛋白酶的降解作用。

伪肽键 φ[CH<sub>2</sub>S] 的构建需要先将相应的氨基酸转化为溴代酸, 后者按照接肽缩合条件与载体上的氨基缩合, 最后用 *N*-保护的氨基硫醇与溴发生 S<sub>N</sub>2 反应, 形成—CH<sub>2</sub>S—键【Spa 1988】:



如果在先导肽结构中位于 φ[CH<sub>2</sub>S] 右侧的残基为 Gly, 则直接用溴乙酸与载体上的氨基键合 (省去了由氨基酸预制溴代酸的步骤), 随后同样与 *N*-保护氨基乙硫醇反应, 得到伪肽键 [CH<sub>2</sub>S] 两侧均为 Gly 的产物:



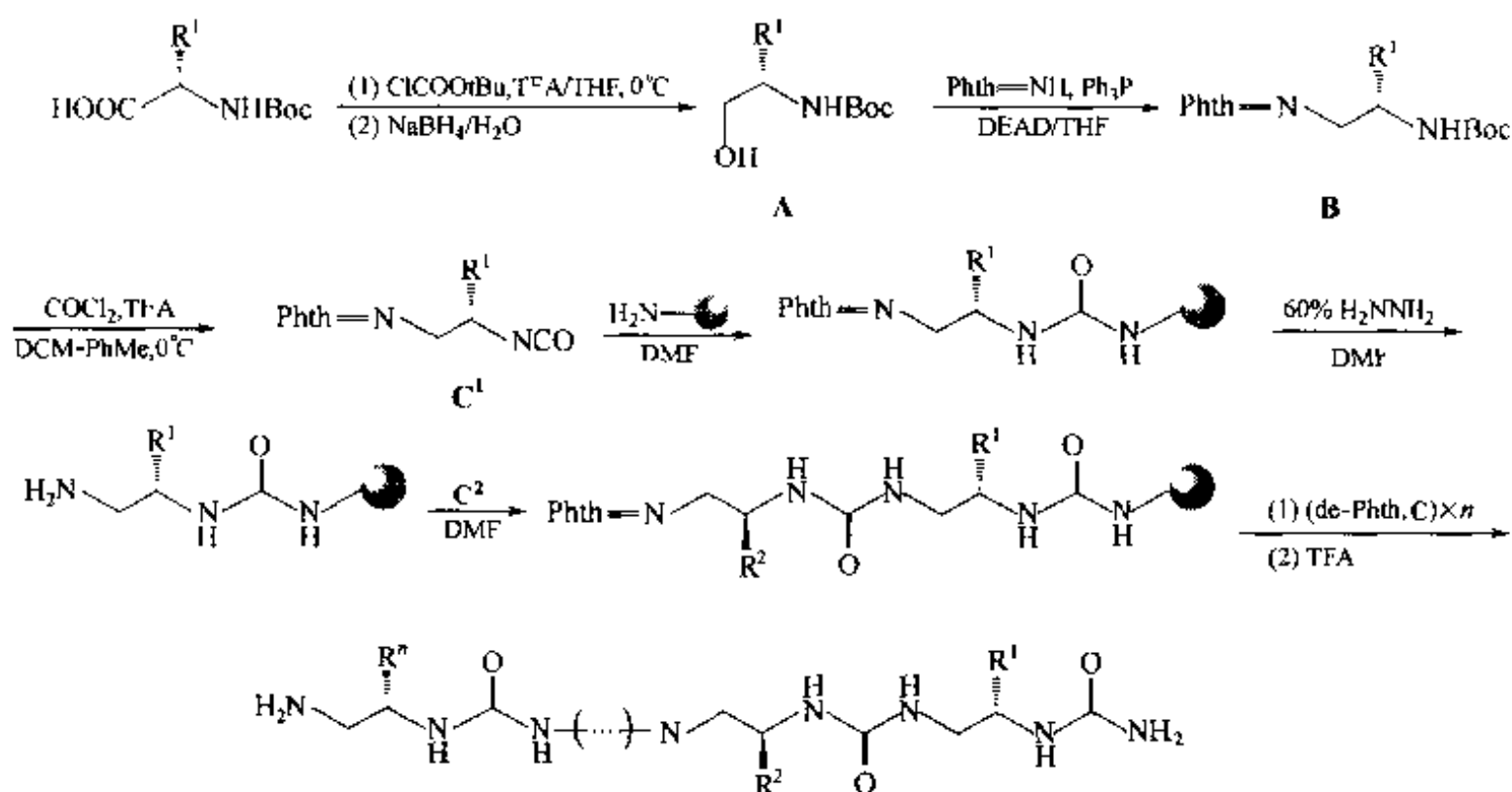
如果改变硫醇组分的结构，则可得到  $\psi$  键左侧为 Gly 以外的相应结构的残基。

## 五、寡肽

与肽链相似，寡肽也是由不同结构的单体经过重复的缩合反应逐步组装成的寡聚型链状分子。生成肽结构的方法多以异氰酸酯与氨基组分的缩合反应为多见，同时也有一些其他的缩合方法。

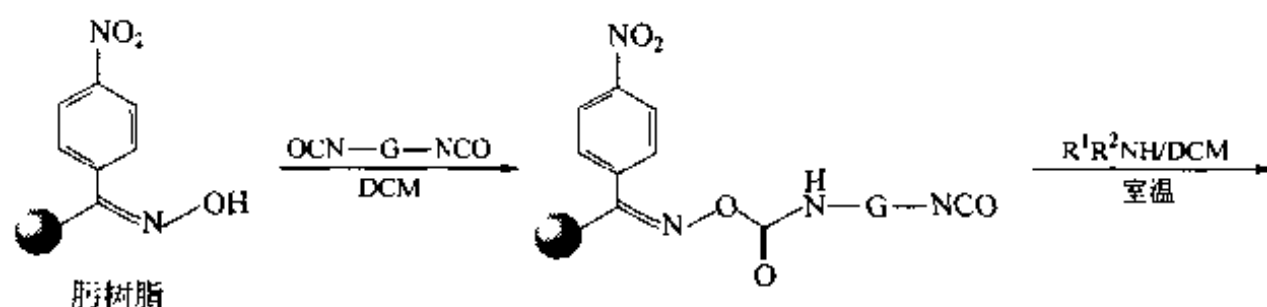
### 例 1 【Bur 1997】:

以氨基异氰酸酯为构建寡肽的单体结构。先用液相方式使 Boc-氨基酸转化为氨基醇 (A)，再经 Mitsunobu 型反应条件使醇转化为取代的邻苯二甲酰亚胺 (B)，另一端脱除 Boc 后使游离氨基与光气反应转化为异氰酸酯，得到可以组装寡肽的单体 (C)。根据起始原料氨基酸的不同可以制备不同结构的单体，因此可以获得侧链多样性的寡肽。

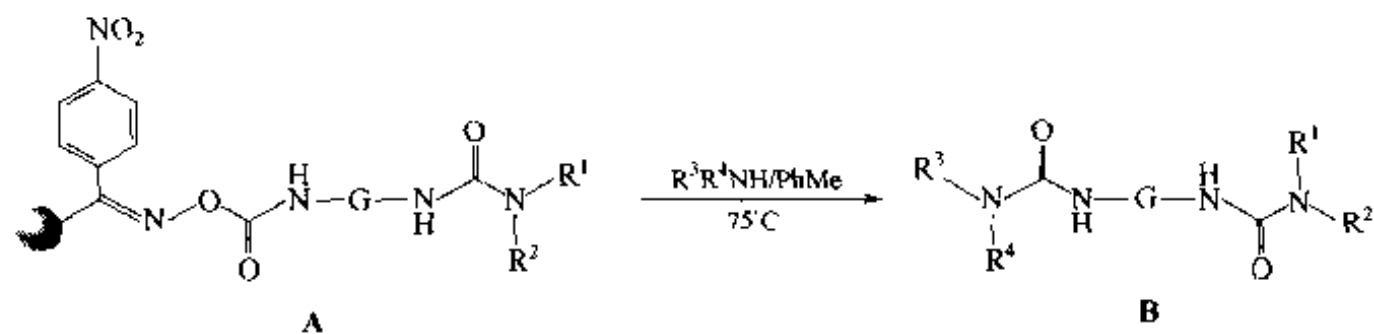


### 例 2 【Sci 1996】:

以脲树脂为载体与烷基双异氰酸酯构件相接，因固相假稀释效应，只有一侧  $-NCO$  与脲反应生成氨基甲酸酯型 Linker，另一侧保留下来的  $-NCO$  则与后加的胺组分缩合生成双取代脲 (A)，最后再用另外的仲胺对氨基甲酸酯 Linker 进行加热胺解，得到四取代双脲型产物 B。



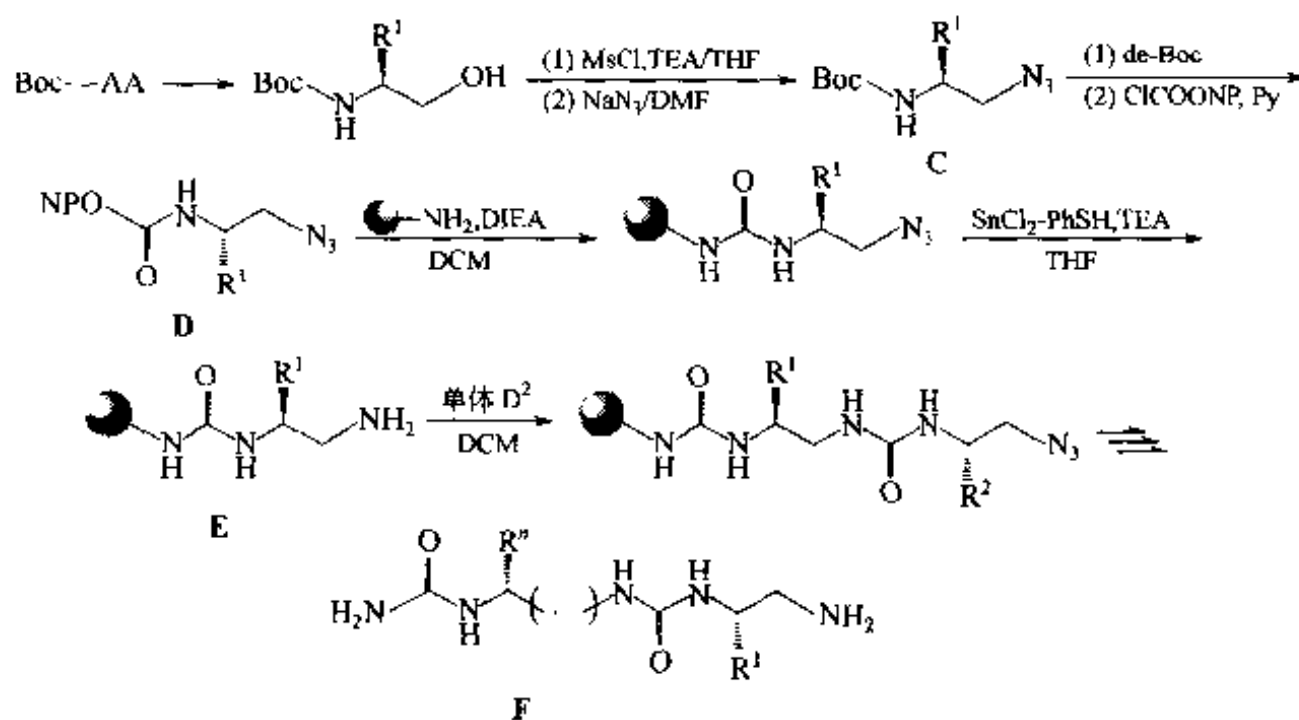




从上面两次用仲胺进行亲核取代的反应条件上可以看出，由于—NCO 的活性较高，在室温下即可与仲胺缩合。此时氨基甲酸酯型 Linker 不与  $R^1R^2NH$  反应，只有在加热条件（75℃）下才会发生 Linker 键的胺解，因此两次反应均能得到选择性的目标结构。上述产物中 G 可以是各种直链或环状烷基。

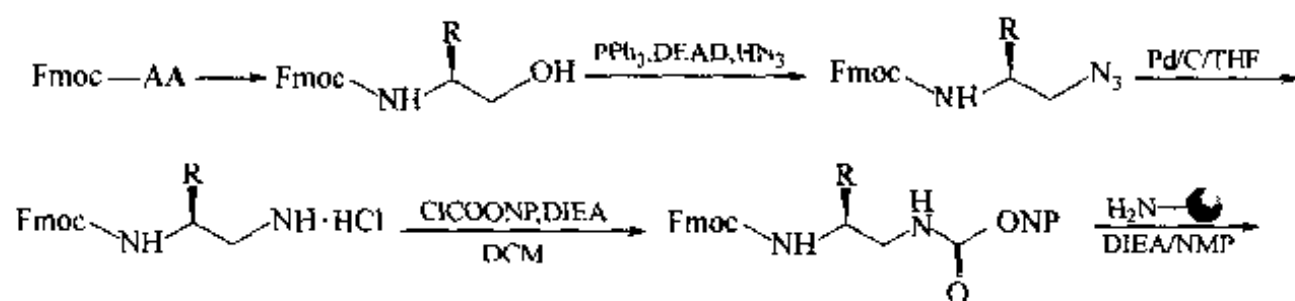
### 例 3 【Kim 1996】:

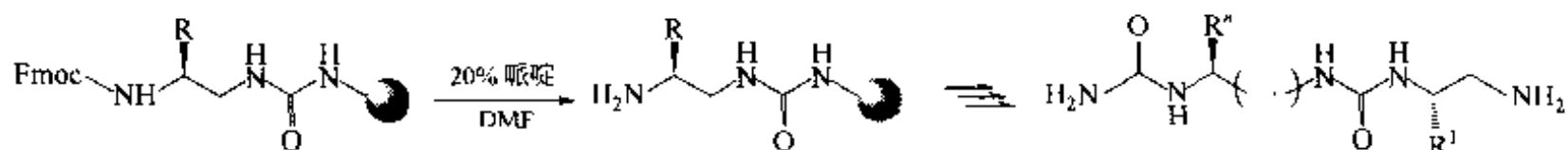
除异氰酸酯法外，由氯甲酸对硝基苯酚酯转化的氨基甲酸对硝基苯酚酯中间体也可用作合成寡肽的单体。与例 1 的原料相似，也是从 Boc-氨基酸开始，先转化为醇，再变成氨基叠氮（C），后者的游离氨基经与氯甲酸对硝基苯酯反应生成叠氮烷氨基甲酸苯酚酯单体（D），此单体与固相载体上的氨基反应生成脲，其分子中的叠氮基经  $Sn^{2+}$  及硫脲作用可还原为新的氨基中间体（E），后者再与单体 D 缩合生成又一个脲结构（F）。如此重复，制得预计的寡肽产物。



### 例 4 【Boe 2001】:

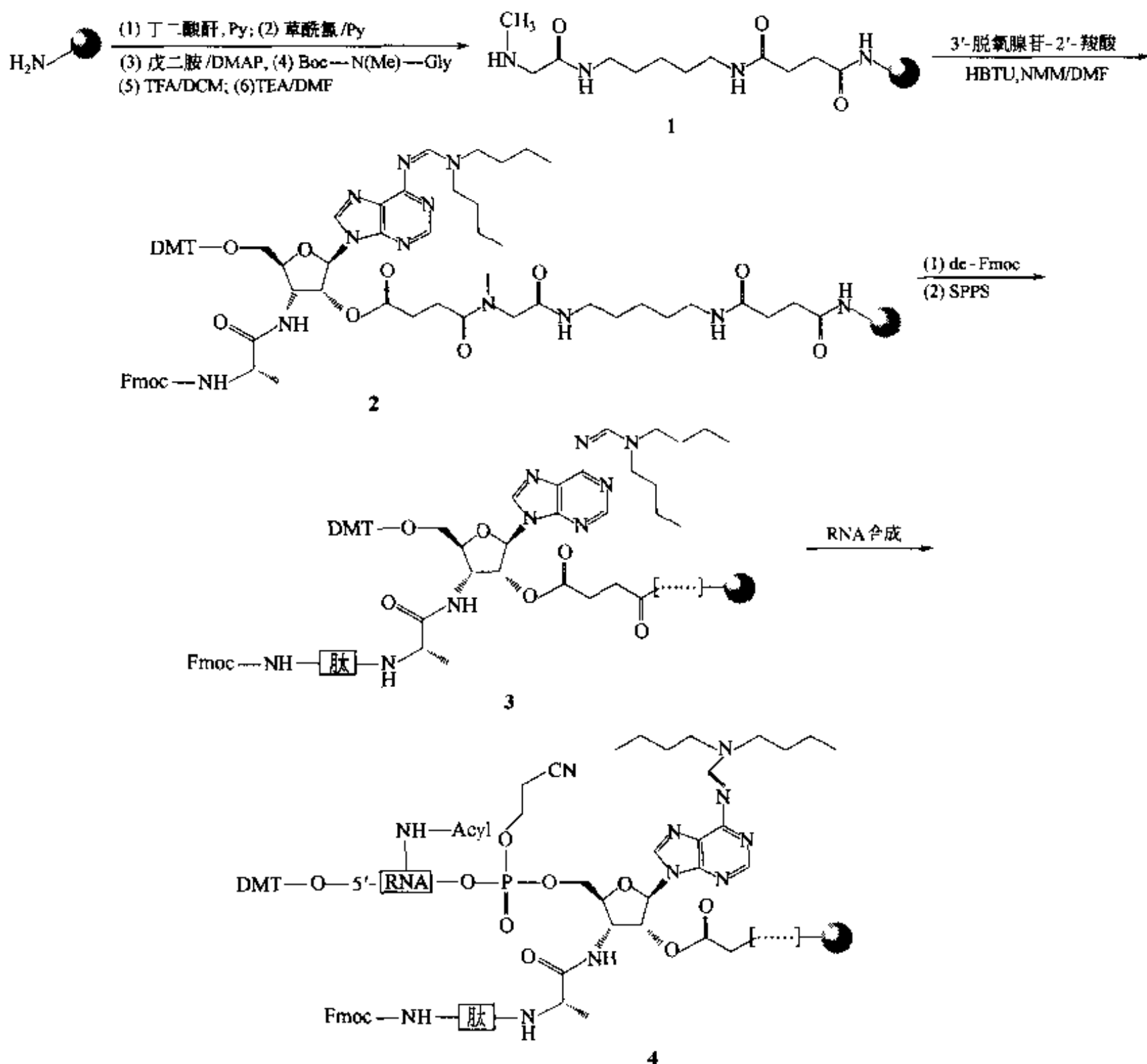
也可以用 Fmoc-氨基酸为原料，得到 Fmoc-氨基叠氮中间体后，用钯碳法还原得到—NH<sub>2</sub>，再转化为对硝基酚酯单体，在与载体上的氨基生成脲后，再用脱除 Fmoc 条件游离出新的—NH<sub>2</sub> 基。其余的合成与上例相同。

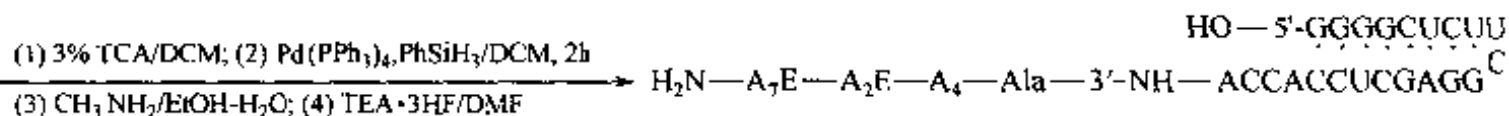




## 六、肽-RNA 缀合物

法国 Strazewski 研究组近年首次完成了人工合成肽-RNA 缀合物 [Ter 2003]。他们以氨基树脂为载体。首先把丁二酰、戊二胺、*N*-甲基甘氨酸依次键合到载体上得到结构 1，其目的是增加充分的链长度，使随后体积较大的构件易于缩合。然后将 3'-Ala-NH-3'-脱氧腺苷酸缩合到 1 的二级胺上得 2，作为分别合成肽链及 RNA 链的支架。首先把脱氧腺苷的 3' 位侧链上的 Fmoc 脱掉，进行肽链组装得 3。随后在 5' 位上进行 RNA 组装转化为 4。经几步脱除各种保护基后，由甲胺解将肽-RNA 缀合物从载体上裂解下来，得到目标产物 5。





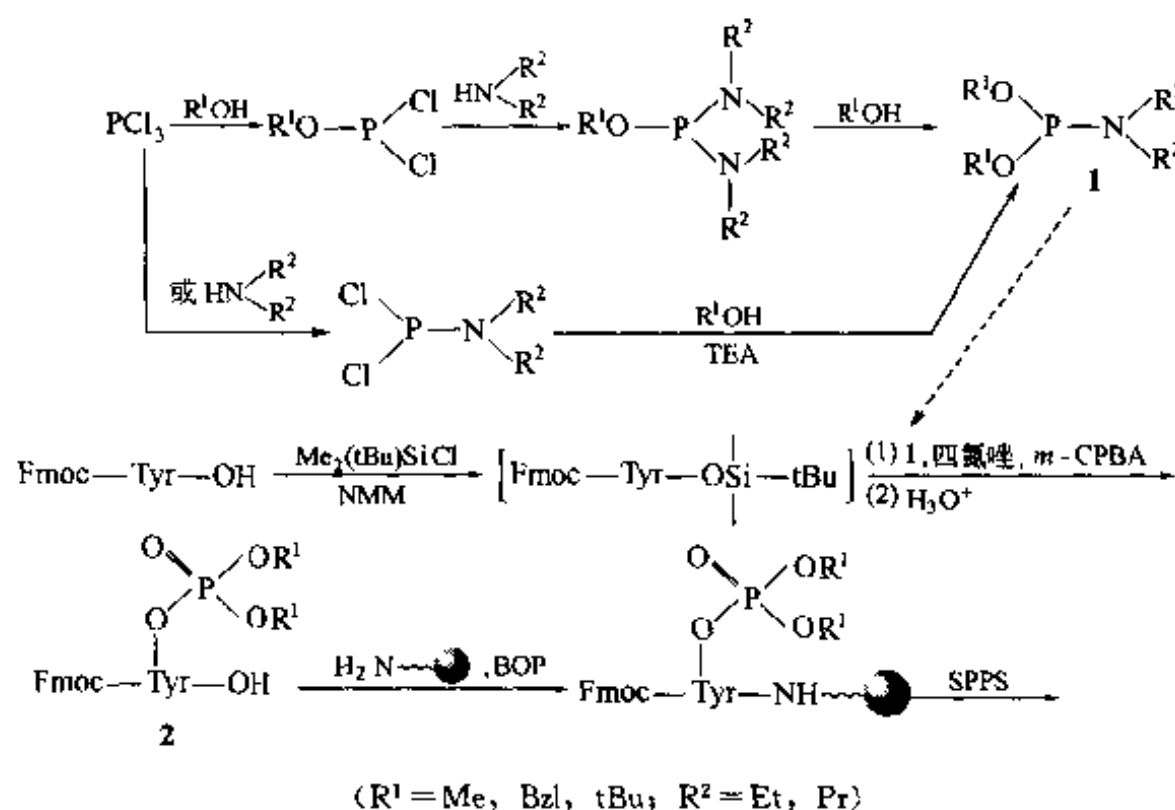
### 七、磷肽

含磷化合物及氨基酸在生命过程中均发挥重要作用，磷酰化过程对细胞的一些功能发挥至关重要。因此从 20 世纪 80 年代末就已开始了磷肽的合成研究【Kit 1989】。

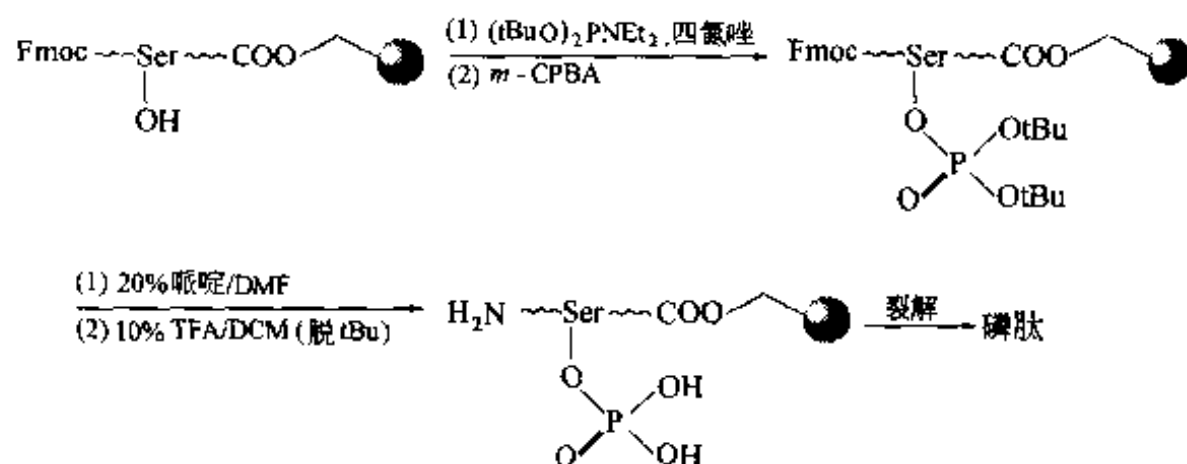
固相方式合成磷肽分两种方式：

- (1) 预制磷酰化构件，然后组装到肽链-载体上 (building block 法)；
- (2) 肽链-载体磷酰化 (global phosphorylation)。

最初制备磷酰化的 Tyr、Thr 及 Ser 时，多用磷酸的双甲酯、苄酯及叔丁酯形式参与对这 3 种 AA 的酰化【Kit 1991】：



为了避免液相法预制操作的麻烦，可用上述的类似条件直接酰化含有 Ser、Thr 或 Tyr 的肽树脂【Per 1988】：



也可以使用不带烷基酯的 Fmoc-Tyr[PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>]-OH 作为构件，缩合到肽树脂上【Ott 1993】。这种方式对短链的磷肽制备是可行的。对长肽而言，缩合收率会受到影响。尤其是当两个磷酰化的残基在肽链上相邻时，会发生脱水而产生焦磷酸型副产物

的麻烦【Ott 1996】。此外，当被磷酸化的残基是 Ser 时，因—Ser[PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>]-的位阻较小，在脱除 α-氨基上的 Fmoc 时在 Ser 上发生 β 消除，生成脱氢丙氨酸残基 (Dha)，同时脱掉磷酸基。为了避免上述麻烦，许多实验室建议使用单苄酯的构件 Fmoc-AA-[PO(OBzl)OH]-OH 最为理想【Whi 1996】。较近的研究发现，单苄酯磷酸化构件对固相氨基组分的最佳缩合条件为：

Fmoc-AA-[PO(OBzl)OH]-OH/HBTU(或 TBTU)/HOBT/HOBt/DIEA(1:1:1:2)  
 磷酸结构中的单苄酯与 Wang 树脂的裂解条件一样，即 95% TFA/H<sub>2</sub>O/1~2h。

一些研究表明，肽链在载体上组装完成后再进行的固相磷酸化方式似乎更为实用【Per 1988, And 1991】，因为它可以综合 Boc 及 Fmoc 两种方式于同一合成中，而且产物中可以存在磷酸化的残基及游离侧链的 Ser、Thr 或 Tyr 两种形式（图 4.23），为结构-活性关系研究提供了丰富的样品资源。

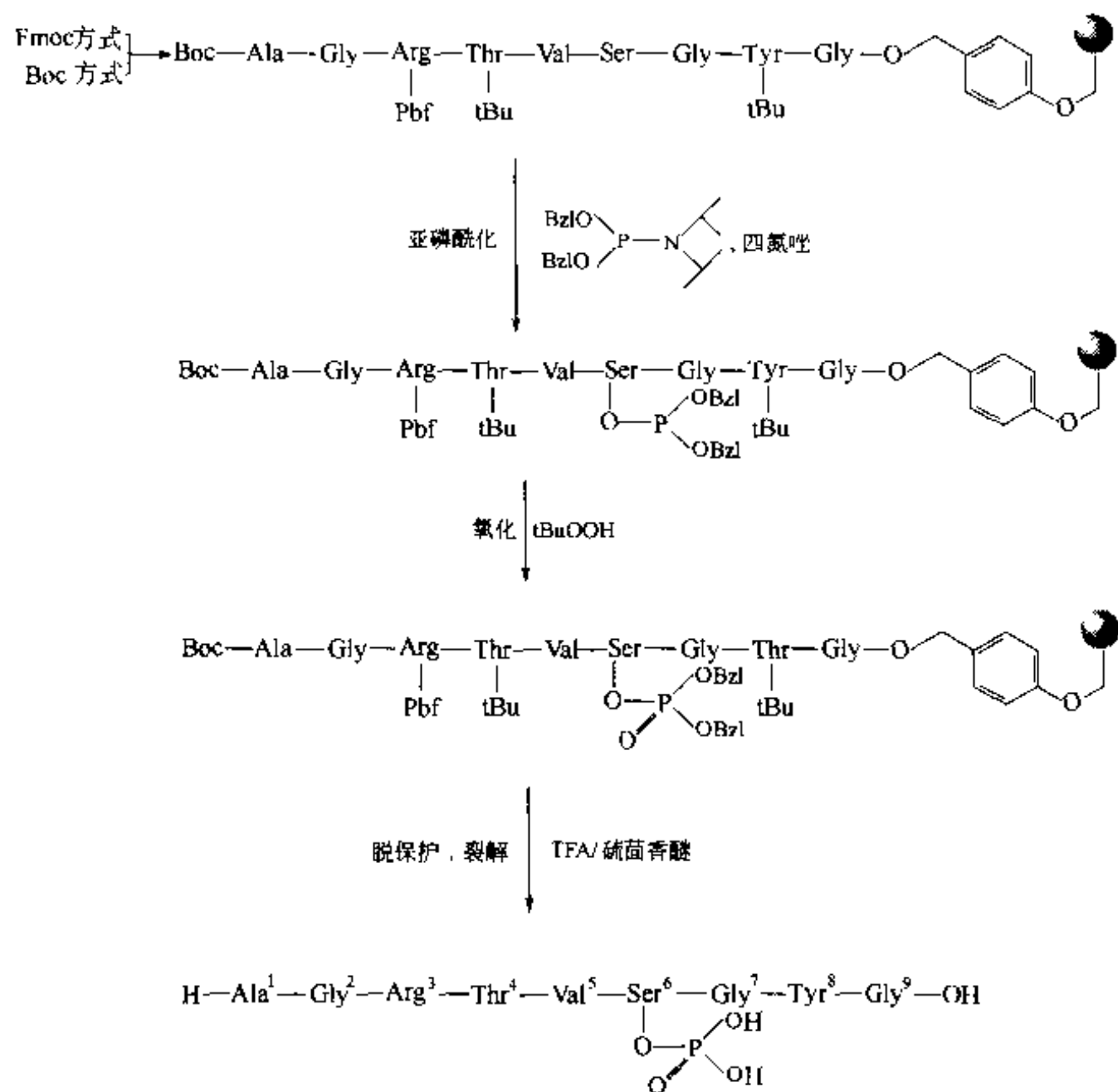


图 4.23 先组装肽链后磷酸化的固相磷肽合成

图 4.23 的合成中先后组装了 Tyr<sup>8</sup>、Ser<sup>6</sup>、Thr<sup>4</sup> 这 3 个带羟基侧链的残基。根据设计要求，Ser<sup>6</sup> 是被磷酸化的位点，Thr<sup>4</sup> 及 Tyr<sup>8</sup> 保护侧链游离基。因此从一开始就对 Ser<sup>6</sup> 不加任何侧链保护，得以与另两个残基区别对待。

## 八、糖肽

与磷肽相比，糖与肽键合的方式及位点更为多样化。首先从糖组分看，既可

以由异头碳上的氧原子也可由该碳原子上的氮与肽键合，既可以由单糖形式也可以由双糖及寡聚糖形式与肽键合。从肽的底物结构看，含羟基侧链的残基、含氨基侧链的残基、含羧基侧链甚至合酰胺侧链的残基均可以各自的方式与糖键合(图 4.24)。

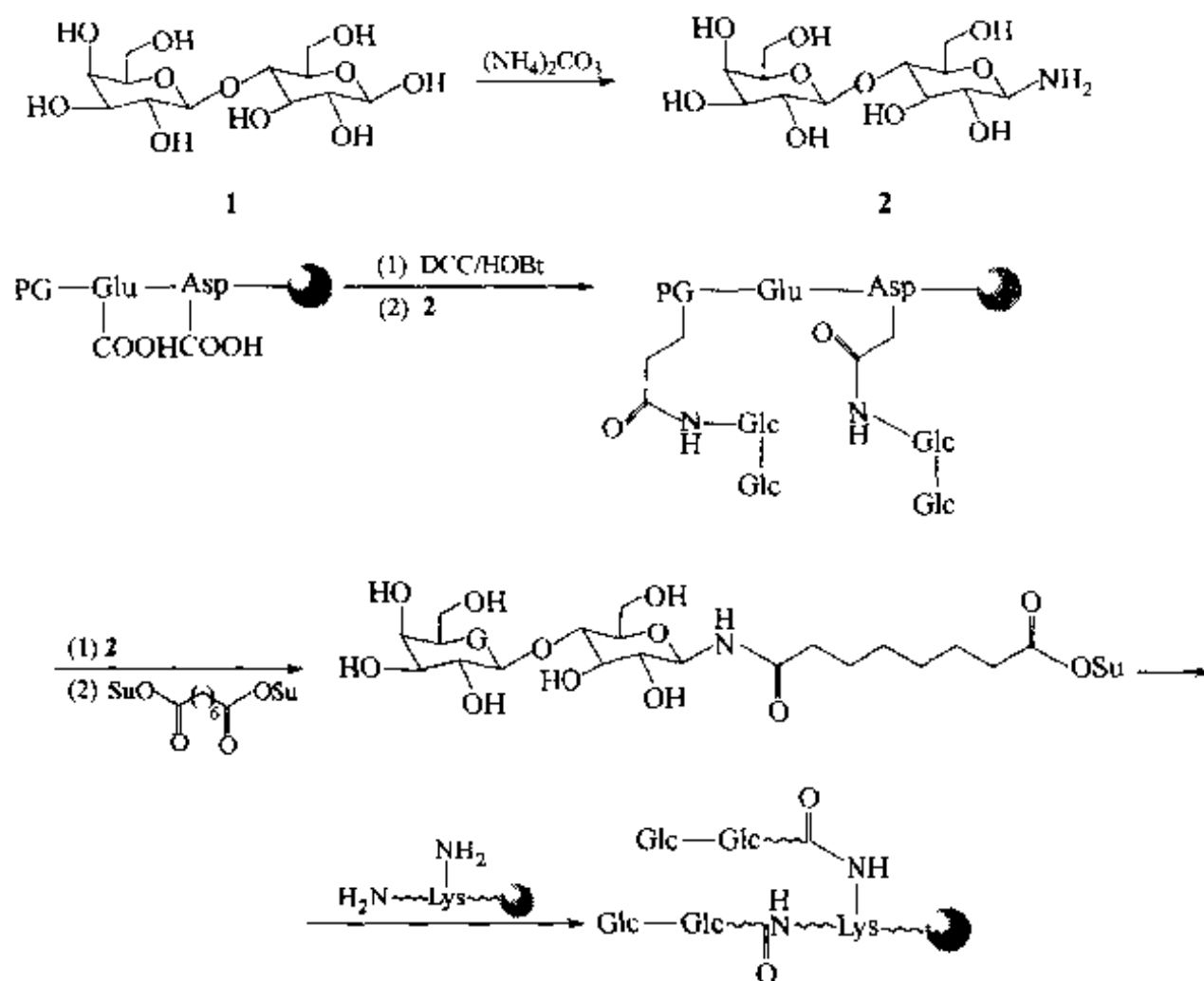


图 4.24 糖与含羧基肽及含氨基肽的键合

例 1: 把 D-葡萄糖衍生成含噁唑啉结构的中间体，再与固相载体上含 Ser、Thr 或 Tyr 残基的肽键合【Hol 1991】(图 4.25)。

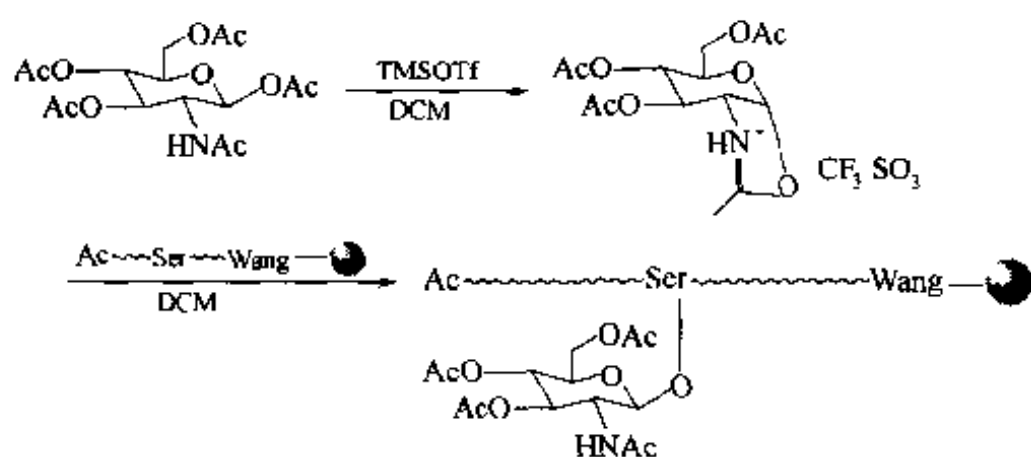


图 4.25 糖与含 Ser 残基肽链的固相键合

例 2: 肽链上含有多个含侧链—COOH 残基而又只对其中的一个(或几个)进行糖化时，可用正交方式保护不同的—COOH。在下列的壳二糖糖肽合成中，对被糖化的 Asp 给以烯丙酯保护方式(可用 Pd 脱除)。而旁边的 Glu 则用叔丁酯形式保护，后者对 Pd 很稳定，不干扰 Asp 的糖化反应【Off 1996】(图 4.26)。

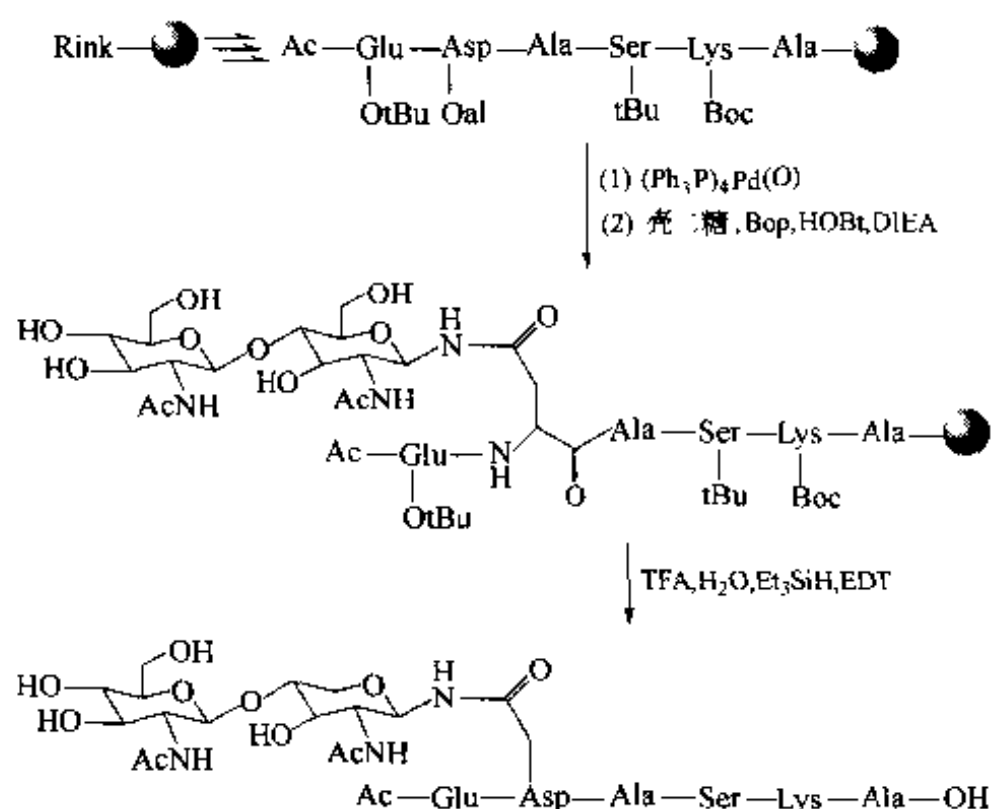


图 4.26 含多个侧链—COOH 的选择性糖化合成

例 3: 除了前面的先组装肽链后糖化方式外, 还可以利用硅醚 Linker 先使糖组分与载体相连, 随后组装成二糖, 后者经活化后再与肽段上的 Asp 侧链—COOH 相键合【Sav 1999】(图 4.27)。

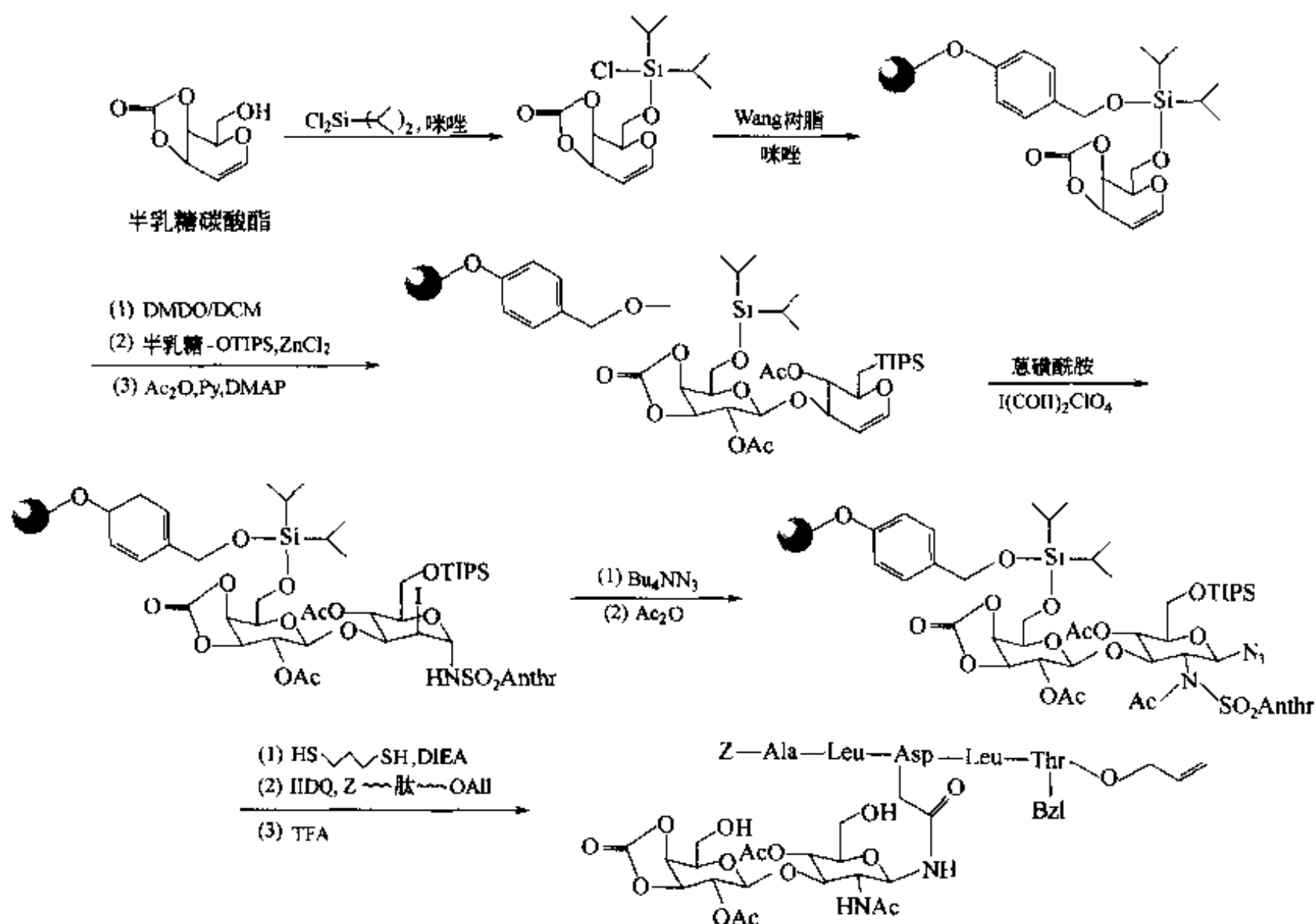
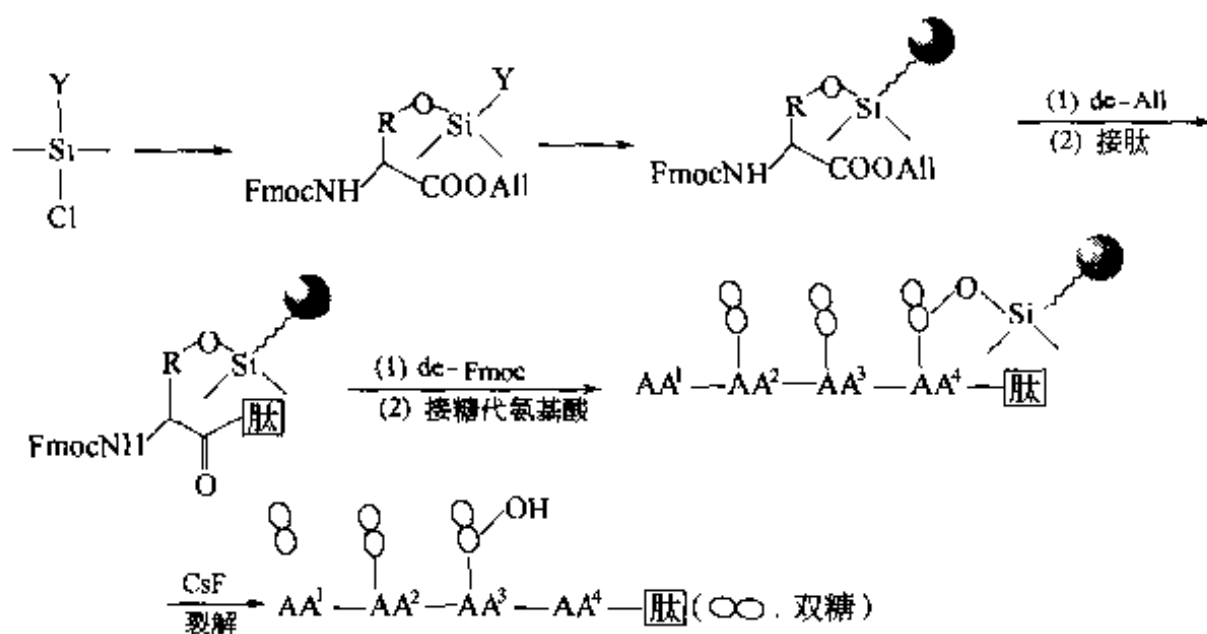


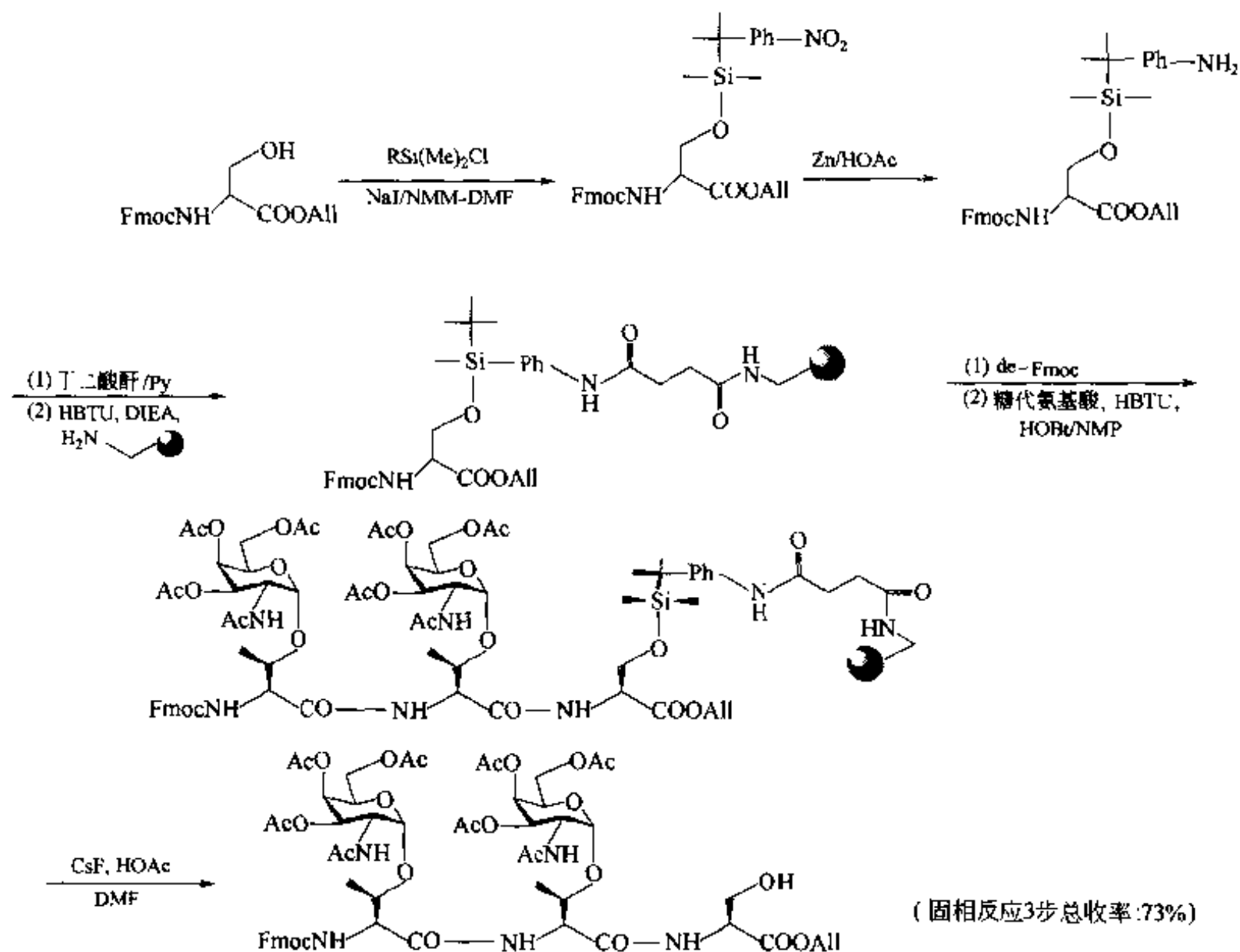
图 4.27 硅醚 Linker-糖组分与肽的键合

**例 4:** 以三烷基硅氯为 Linker 前体, 在碘化钠催化下与保护氨基酸的侧链羟基或糖的羟基形成硅醚键。此 Linker 结构与固相载体相连后, 可以在 C 端或 N 端两个不同方向上进行肽链或糖肽的组装合成。基本方式如下所示。

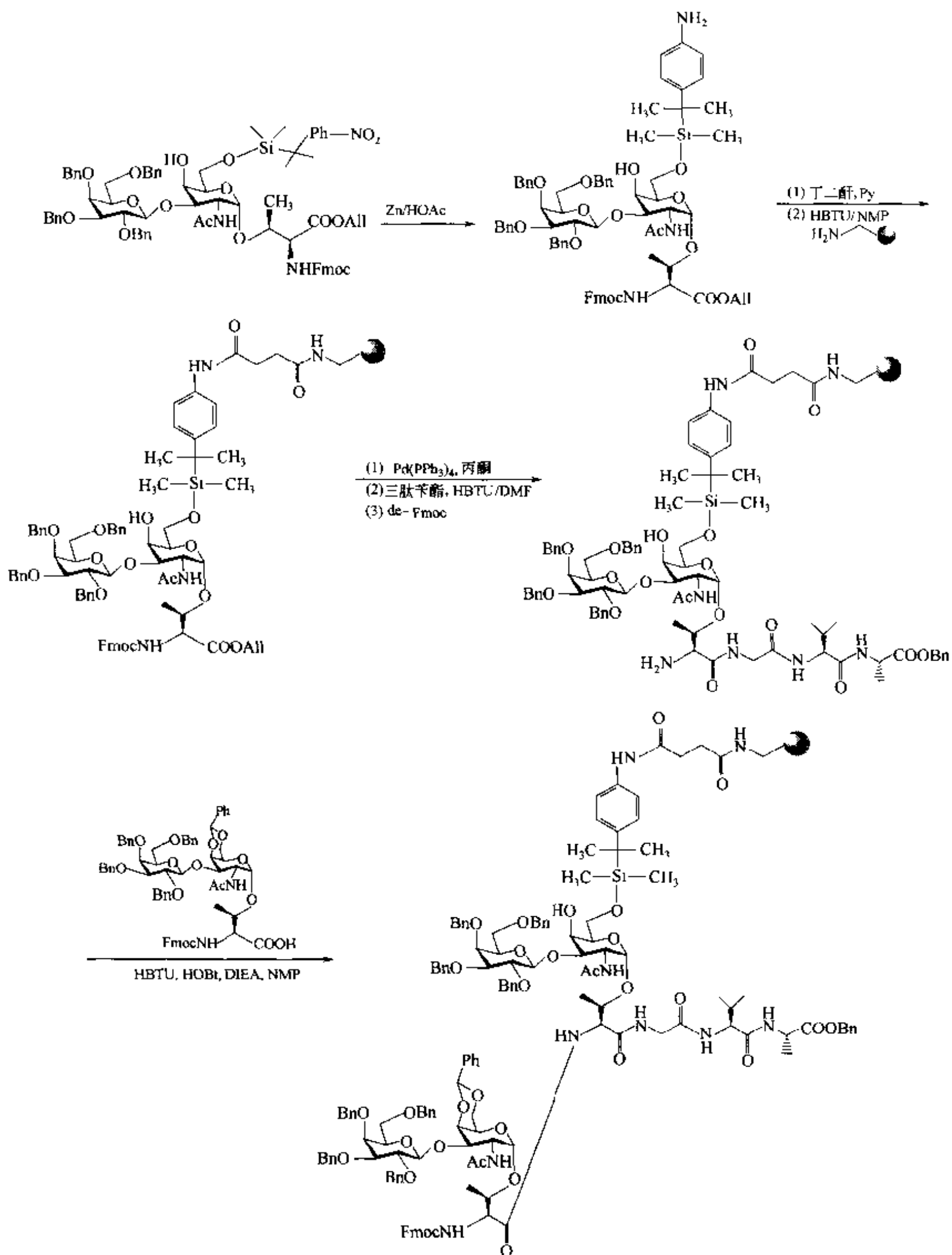


按上述方式, Nakahava 小组制备了下面两个糖肽片段【Nak 1999】。

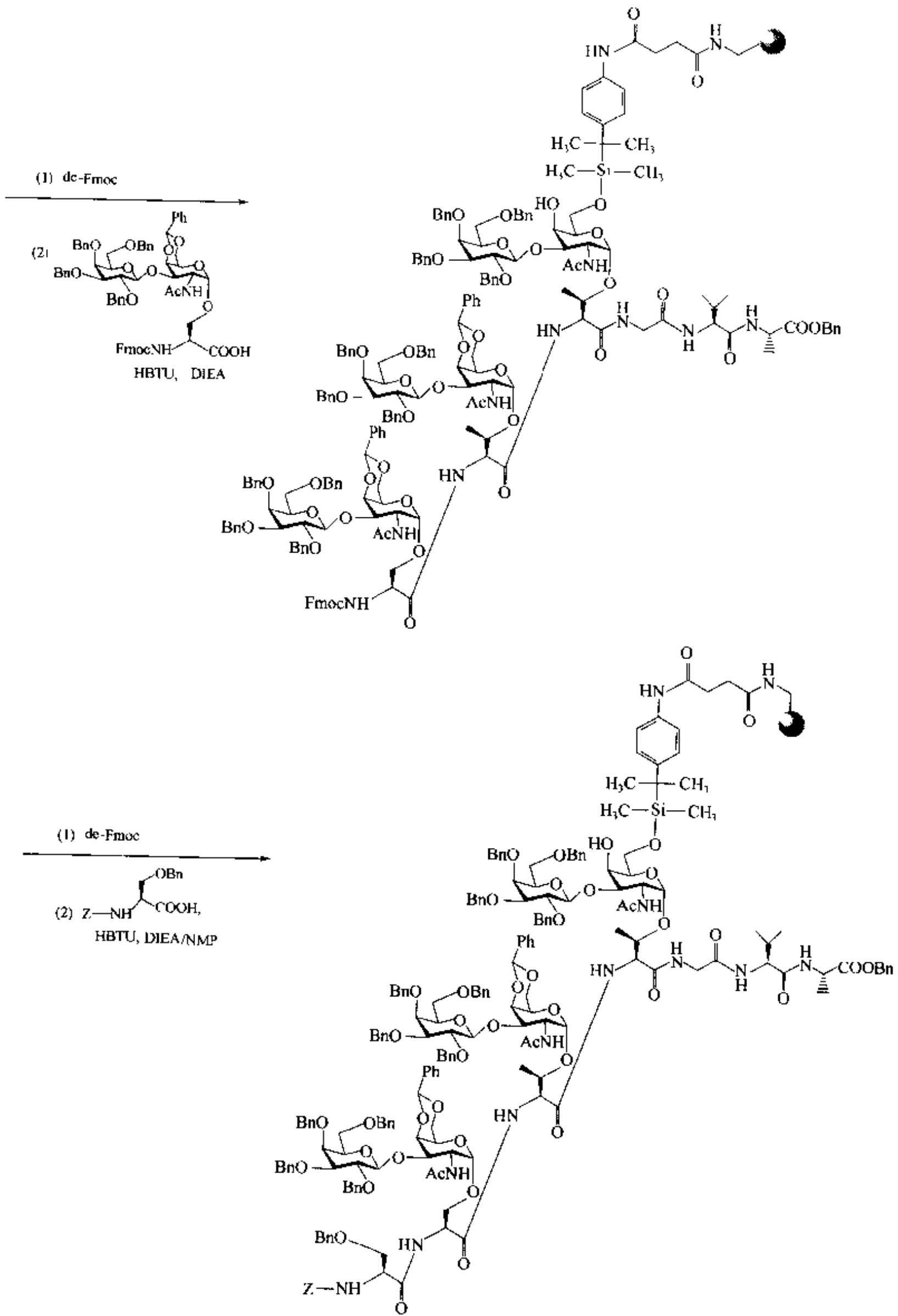
(1) 三肽二糖

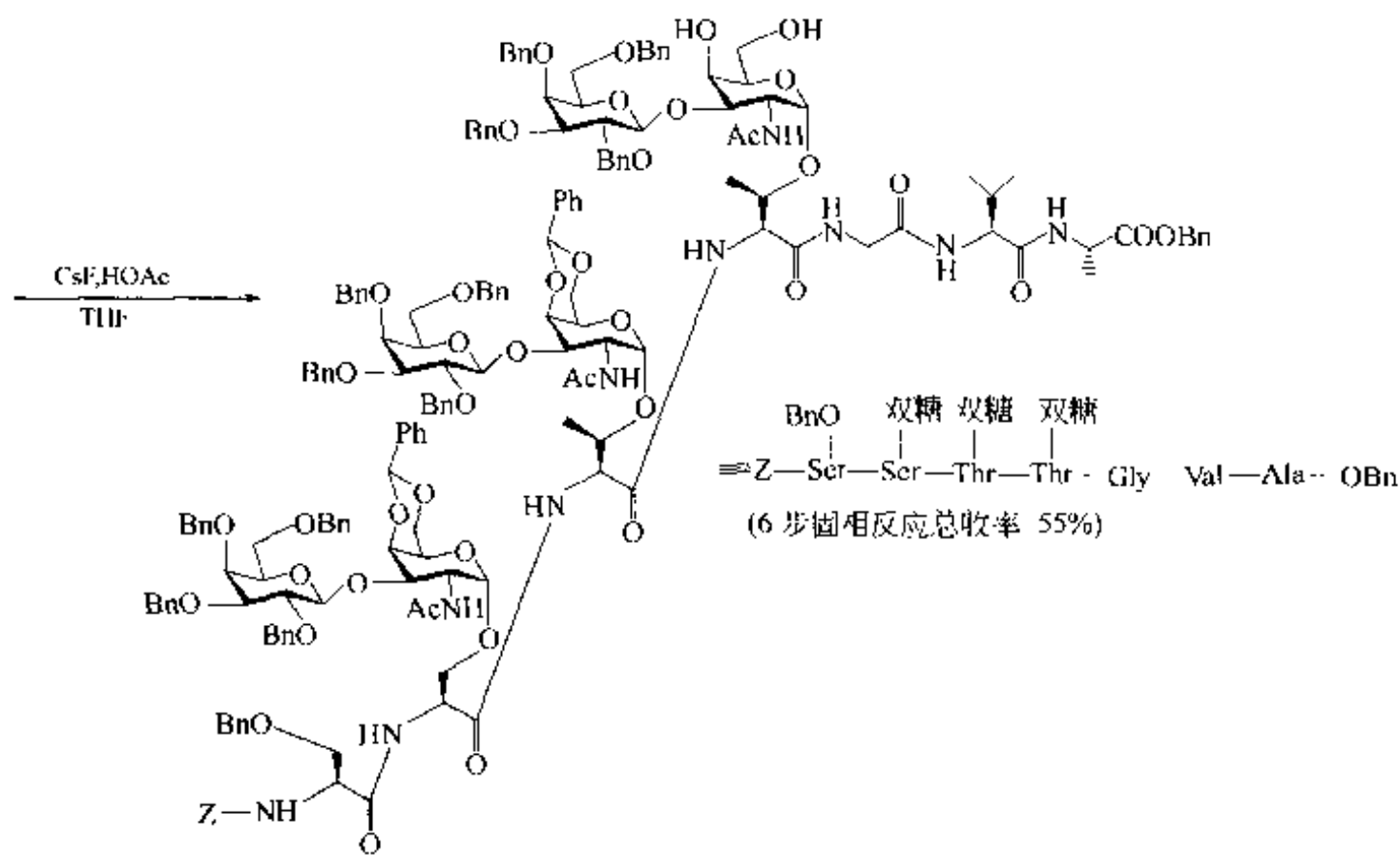


(2) 七肽三双糖



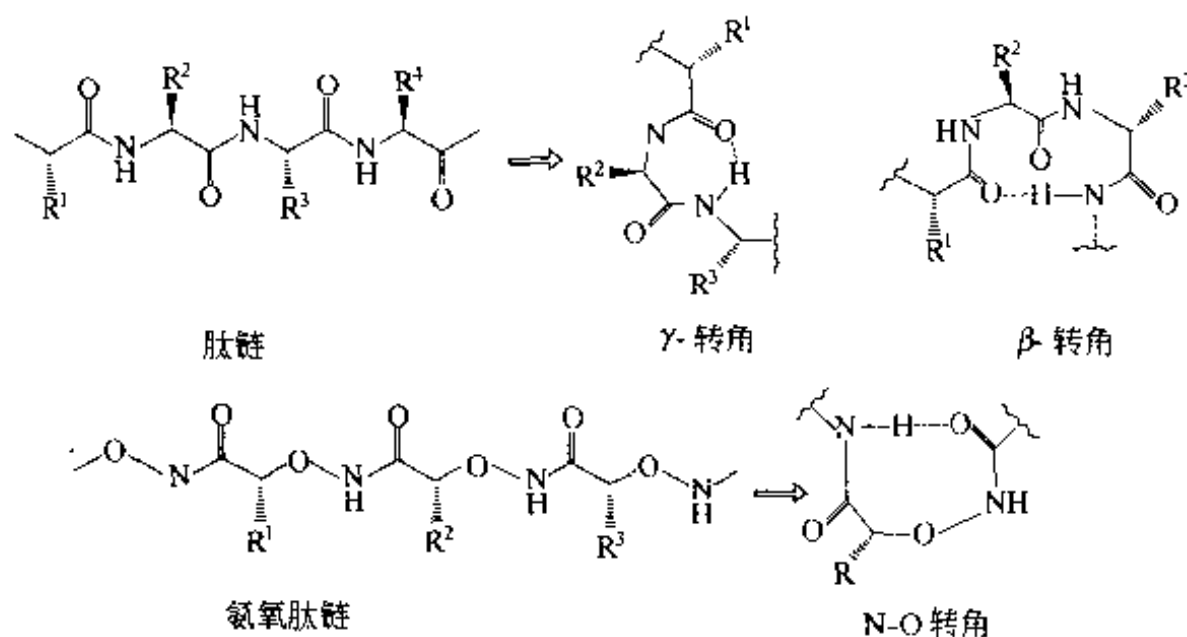




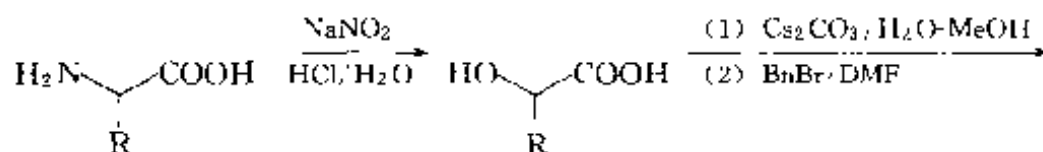


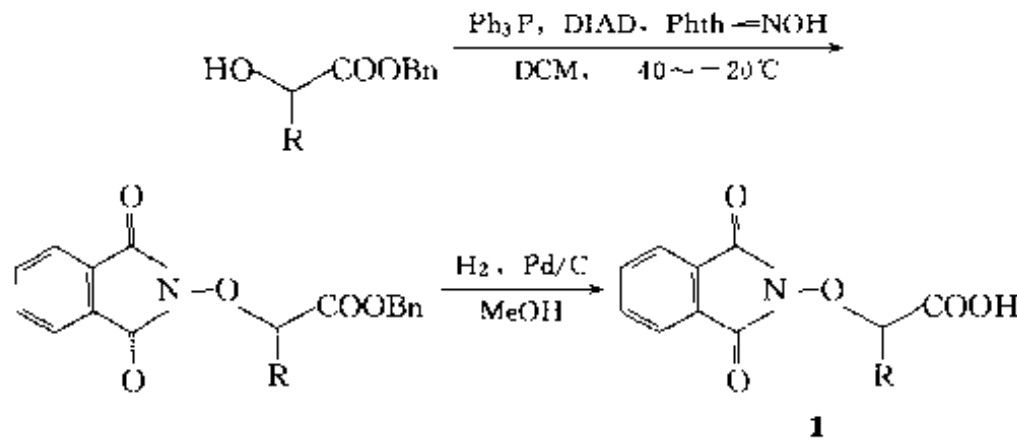
### 九、NOP

将氨基酸中的 $-\text{NH}_2$ 基变为 $-\text{ONH}-$ 基，此结构单元形成的肽就叫氮氧肽(NOP)。与肽链的 $\gamma$ 转角及 $\beta$ 转角相比，氮氧肽的两个残基之间可自然形成八元氢键转角，又称N-O转角结构，因此氮氧肽化合物的设计与合成在开发新的生物活性分子方面已引起关注。

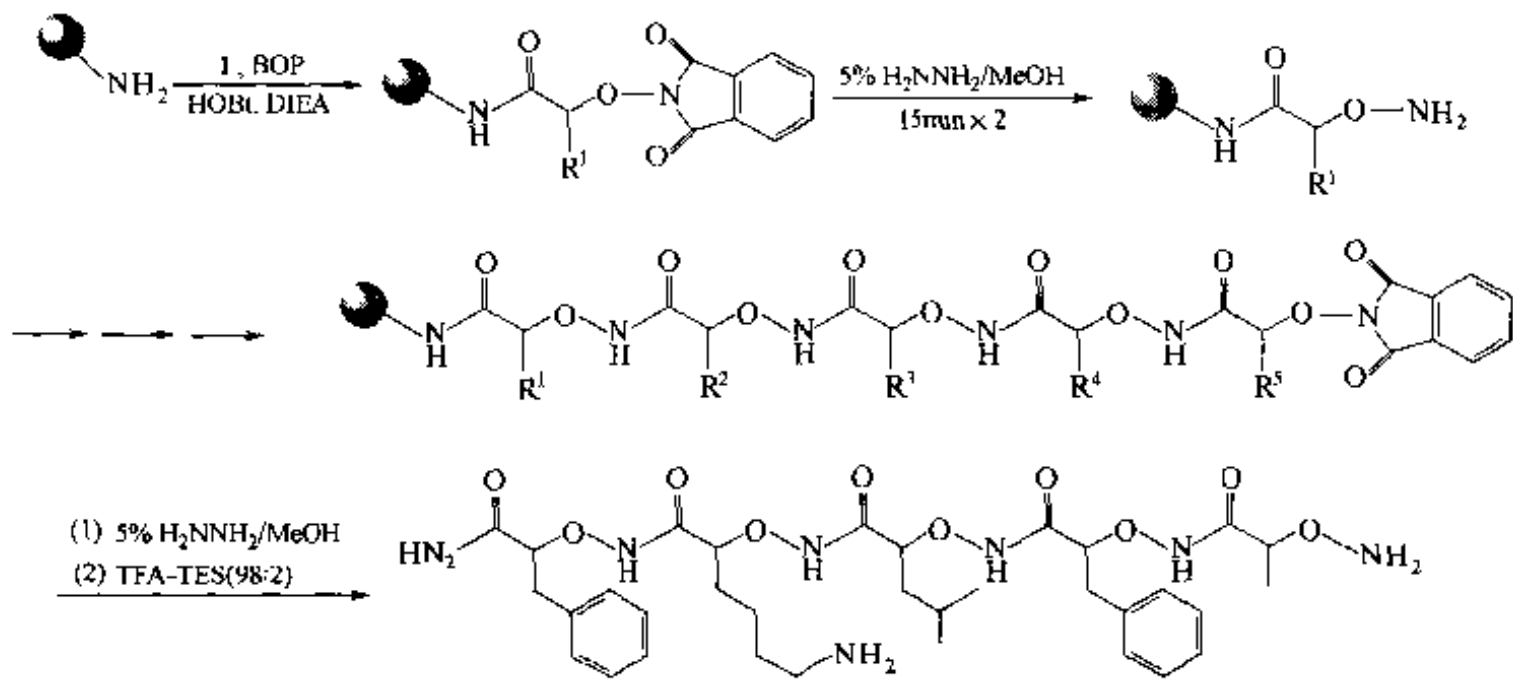


固相合成氮氧肽的方法是：首先用液相法制备出以邻苯二甲酰基保护的氮氧氨基酸(1)作为组装氮氧肽的单体构件，制备1的通用方法为先将普通氨基酸转化为羟基酸，随后使羧基苯酯化，经 Mitsunobu 反应使羟基酸酯转化为邻苯二甲酰亚胺氨基酸苯酯，最后经钨碳还原脱去苯酯得1【Shi 2000】。



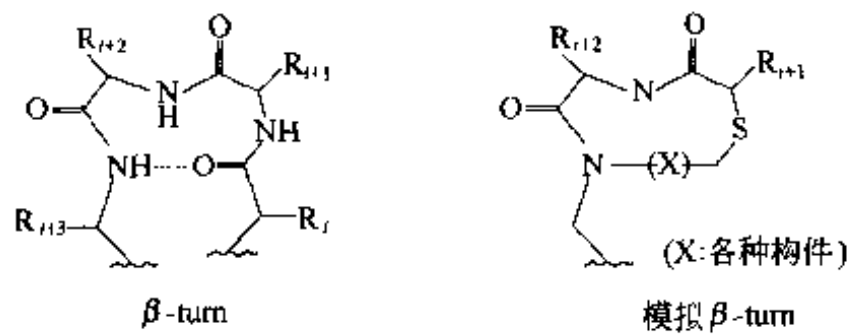


随后以 Rink 氨基树脂为载体，将不同侧链结构的单体 (1) 依次链合到载体上，其中每次缩合后其氨基上的邻苯二甲酰亚胺型保护基用 5% 胍的甲醇液予以脱除，最后经酸裂解获得 NOP 产物。



### 十、β-turn 模拟肽

β-turn 是蛋白质及一定长度的肽分子中一种很重要的二级结构。许多激素-受体、酶-底物、抗原-抗体间的结合往往是以 β-turn 的局部结构为亲合的基体 (motif)。将类似的 β-turn 简化结构引入药物分子中，参与竞争性受体结合，也是新型结构药物设计的一项内容。



下面介绍几种固相合成 β-turn 拟肽的方法。

例 1: 首先在 Rink 氨基树脂上引入溴乙酰，再进行 S-保护的氨基硫醇取代，生成的二级胺由 Fmoc-AA-OH 酰化，引入 R<sup>++</sup> 残基，脱去 Fmoc 后，再被取代的溴乙酸酰化，引入 R<sup>+</sup> 残基，最后在 Bu<sub>3</sub>P 作用下除去硫醇上的保护基 (-StBu)，在碱

催化下与  $R^{+1}$  残基上的溴原子发生取代反应，环合生成刚性结构的  $\beta$ -turn 拟肽骨架【Vir 1997】(图 4.28)。

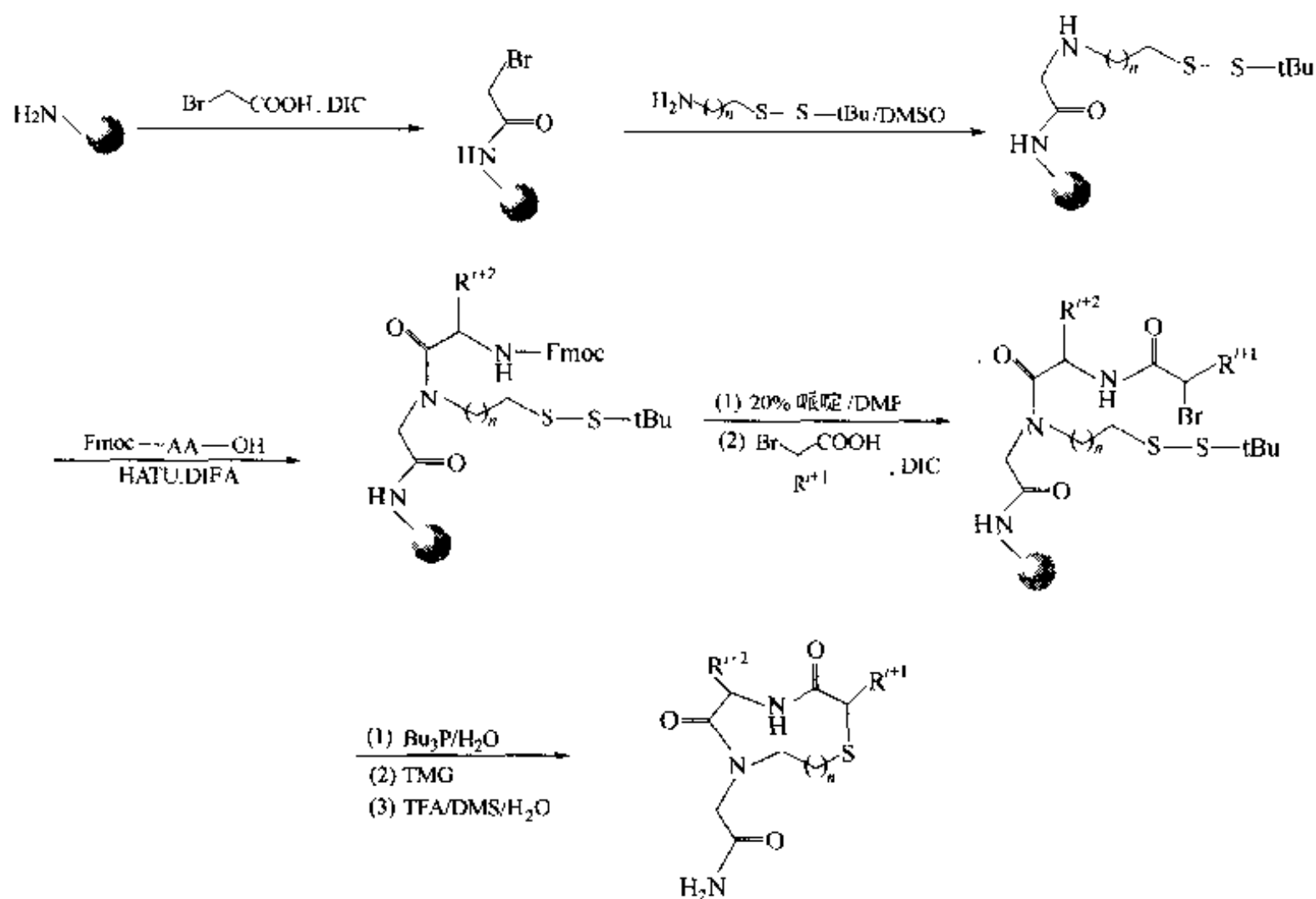
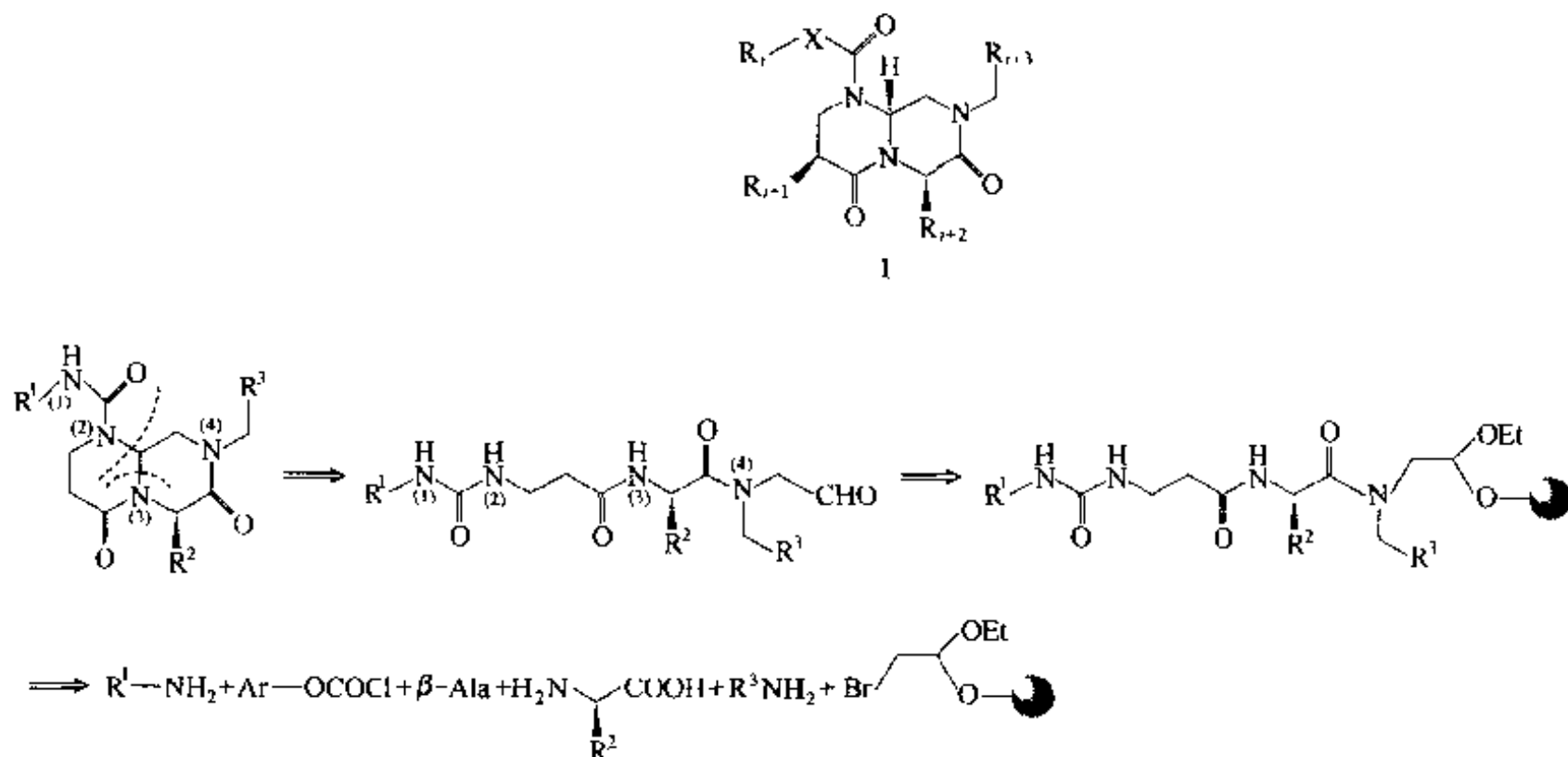


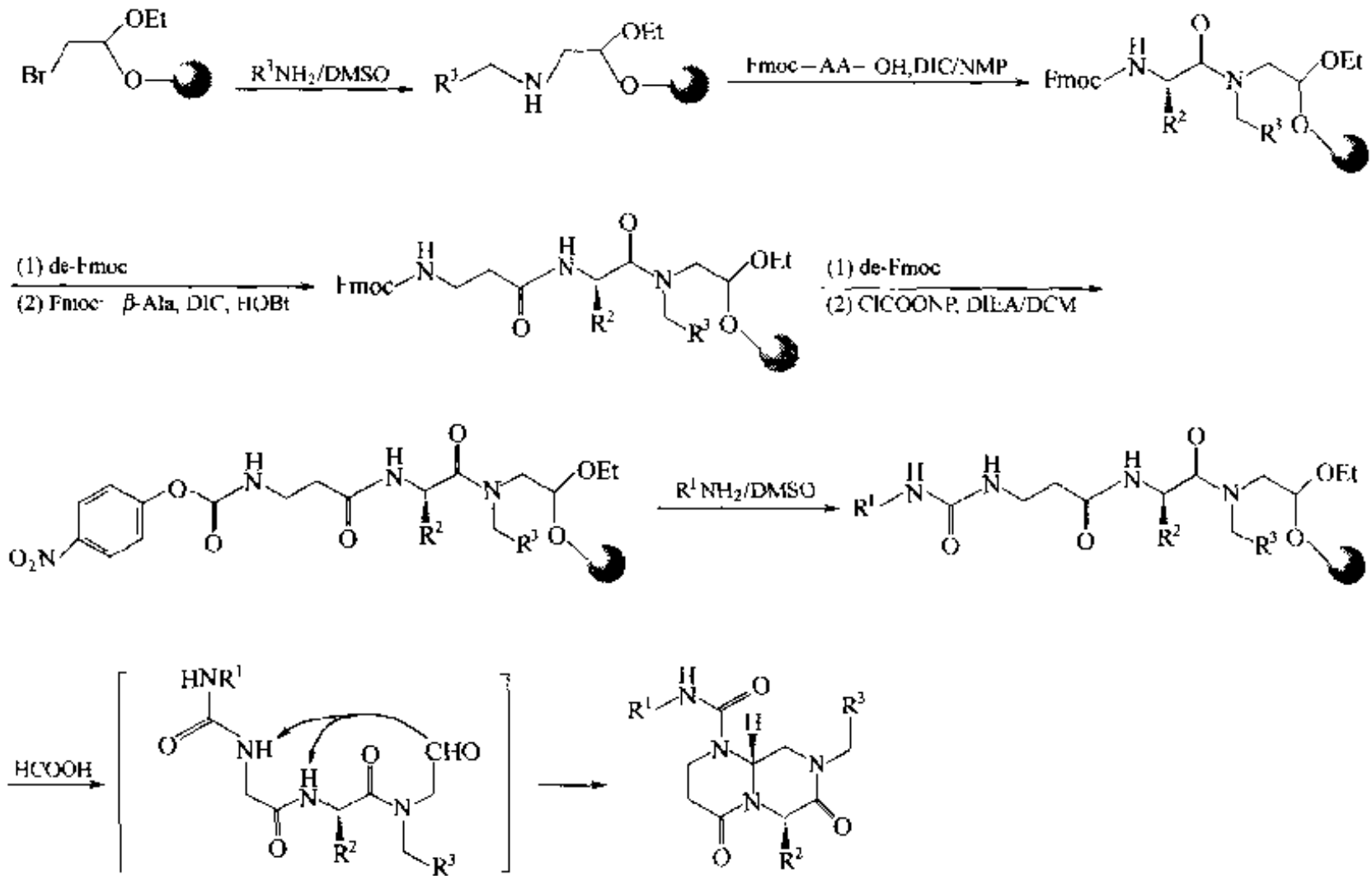
图 4.28  $\beta$ -turn 拟肽的固相合成

例 2: 双环型  $\beta$ -turn 拟肽化合物 **1** 具有理想的刚性结构及像药 (drug-like) 的核心骨架，因此合成此类化合物是开发生物活性及生物利用度均高的候选药的基础。**1** 的双环合成看似复杂，但从逆合成分析看



它是由分子内的醛基与  $N^{(2)}$  及  $N^{(3)}$  键合生成的，其中末端—CHO 基来自缩醛型 Lin-

ker 树脂. 脲结构来自氨基甲酸对硝基酚酯 (ONP) 与胺组分的缩合。具体合成方法如下【Egu 2001】。



例 3: 再一种固相合成  $\beta$ -turn 拟肽的路线是在含有二硫键为 Linker 的固相载体上, 先引入  $R^{i+1}$  残基, 然后使此残基的二级胺被  $R^{i+2}$  酰化, 后者脱除 Fmoc 后, 再引入含  $R^{i+1}$  侧链的溴乙酰结构, 最后在三羧乙基磷  $[P(CH_2CH_2COOH)_3]$  作用下二硫键 Linker 发生裂解, 同时游离出来的  $-SH$  与  $R^{i+1}$  上的溴原子发生取代反应, 环合为刚性的  $\beta$ -转角拟肽产物【Has 1999, Sou 1999】(图 4.29)。

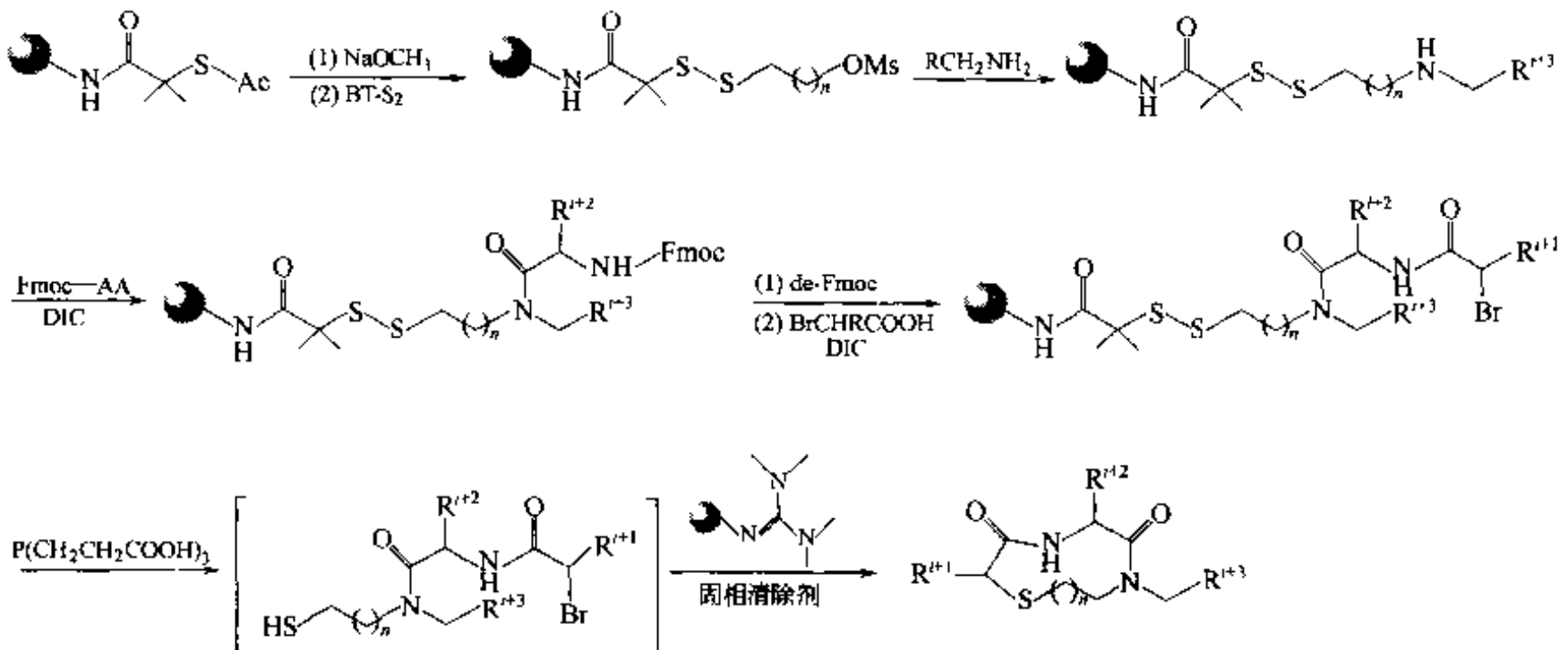


图 4.29 以二硫键为 Linker 的  $\beta$ -turn 拟肽合成

## 第十节 全新设计合成

研究表明,肽链的一级结构对其二级结构的形成有着决定性影响【Cho 1974】。二级结构与三级结构的关系是深入研究蛋白质折叠(folding)及活性中的关键之一。由于蛋白质大分子的合成难度极大,用人工化学合成方法制备天然结构的复杂蛋白质是不可行的,因此,设计并合成那些在一级结构上不同于而且远远简单于天然蛋白质分子、在高结构及功能方面相似于天然蛋白质的模拟蛋白化合物就是全新设计(de novo design)合成的定义。

### 一、两亲肽的结构

任何结构的直链肽,长度达到七、八肽以上时,必然会出现这种或那种形式的二级结构。研究发现,在肽链中每隔2~3个残基之间交替含有疏水性残基(如Leu, Ala等)及亲水性残基(如Ser, Lys, Glu等)时,就会形成稳定的 $\alpha$ -螺旋结构,这是因为在这种二级结构中疏水残基间侧链的相容性及极性残基间侧链的电荷互补性均能有效地稳定 $\alpha$ -螺旋结构(图4.30)。

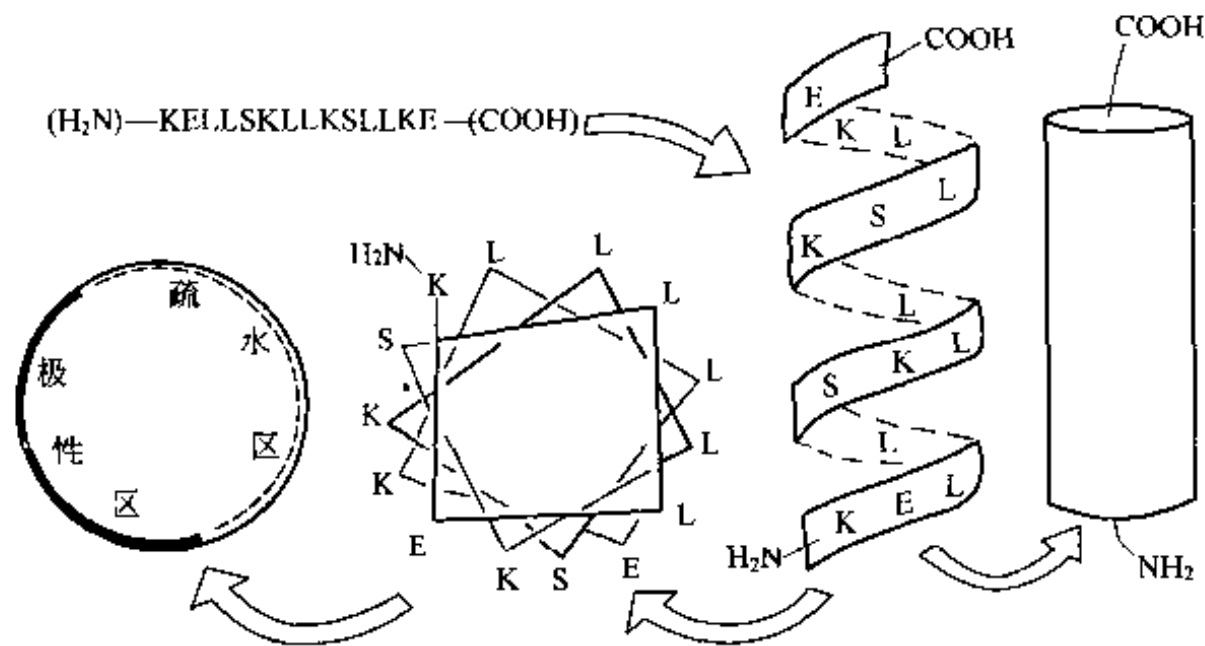


图 4.30 两亲性 (amphiphilic)  $\alpha$ -螺旋肽的结构组成

图 4.30 表示了一束  $\alpha$ -螺旋的结构模式。在天然蛋白质的实际结构中,这一结构有时不是孤立地存在,往往与其他类似的  $\alpha$ -螺旋束靠在一起,构成蛋白质的特殊功能区,如细胞膜上的离子通道蛋白(见下文)。

### 二、 $\beta$ -折叠片

肽链一级结构中含有许多疏水性残基时很容易形成  $\beta$ -折叠结构(详见本章第四节)。例如,一个肽段以 Leu, Val, Gly, Ala, Phe, Ile 为主要残基时,它们形成的主链自身或与另一分子类似的肽链之间就很容易形成排列紧密的  $\beta$ -折叠片(图 4.31)。这种结构对蛋白质的活性也有重大影响,如老年性痴呆患者的脑神经组织中出现的  $A\beta$  蛋白聚集体就是以  $\beta$ -折叠片为主要结构。因此研究其结构成因及与其周围结构的关系对防治一些疾病均有意义。

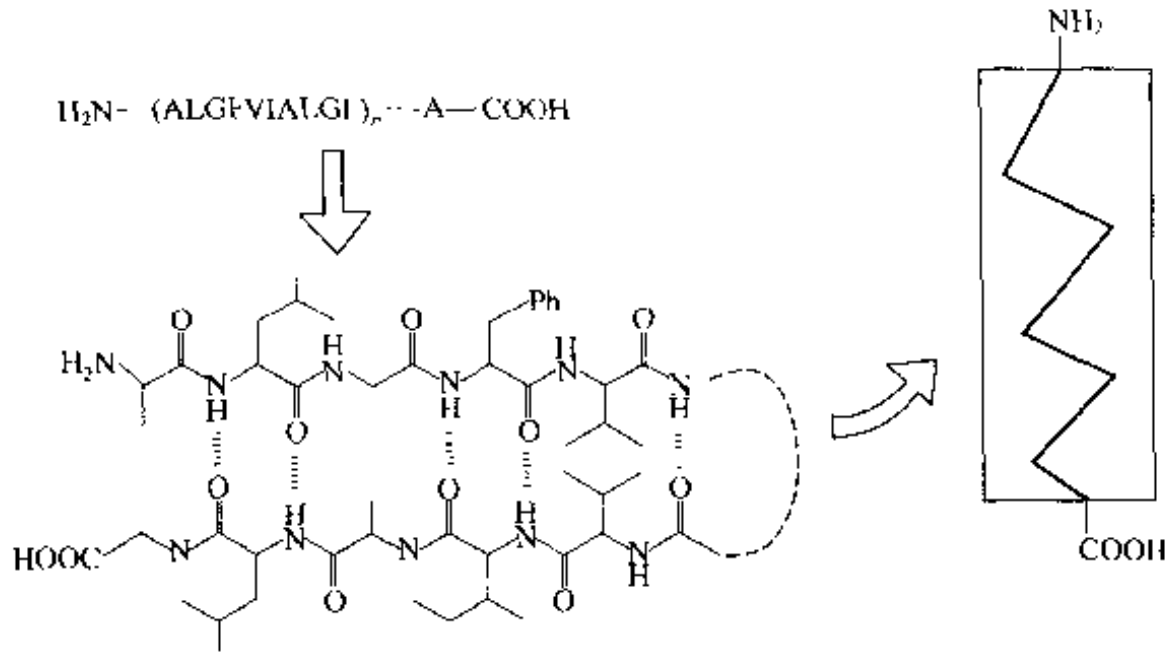


图 4.31 肽链中  $\beta$ -折叠片的组成

### 三、离子通道蛋白拟肽

在细胞膜的磷脂双分子层中嵌入着许多跨膜的 ICP (离子通道蛋白)。除了钾通道为单一肽分子外，大部分 ICP 均由数以万计的氨基酸残基组成的几个亚基构成，亚基之间包围在一起，中间形成通道 (图 4.32)。

研究 ICP 的功能对了解许多重要生理过程及开发相应的药物非常重要。在 ICP 拟肽的设计与合成前，首先将 ICP 分子简化为几束靠拢的  $\alpha$ -螺旋肽段 (见图 4.32B)，然后再用模板组装合成肽 (template-assembled synthetic peptide, TASP) 技术进行全新合成。

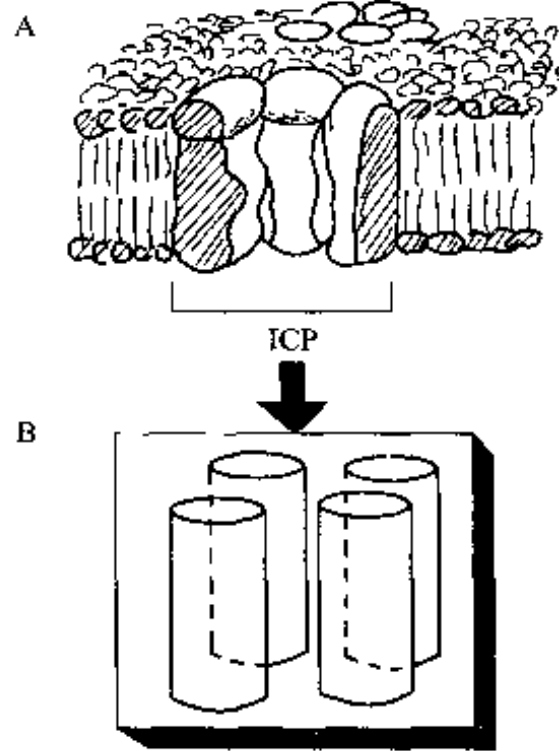


图 4.32 离子通道蛋白拟肽

### 四、TASP 合成

若想把几束  $\alpha$ -螺旋肽段或  $\beta$ -折叠肽段按照一定的空间取向固定在一起 (这正是模拟天然蛋白高级结构的基础)，就应首先构建相应的模板 (即各肽段的基座)，然后再进行模板上的肽段组装。这种模板组装合成肽的概念是瑞士 Basel 大学的化学家首次提出的【Mut 1988】，他们认为具有“发夹” ( $\beta$ -hairpin) 构象的肽链最适合作为模板，因此在 PAM 树脂上首先合成模板肽。其序列中段含有一个 Gly 及一个 Pro，它们促使该肽链在中部发生  $\beta$ -turn 样转角，这样肽链成为马蹄形，以便随后组装的四个  $\beta$ -螺旋束相互靠拢 (图 4.33)。

按照同样方式，还组装了另外几种 TASP 产物 (表 4.22)。利用 CD 谱对上述 4 种 TASP 产物及未组装的单链  $\alpha$ -螺旋肽和  $\beta$ -折叠肽进行构象分析，表明 4 种 TASP 产物均显示出很强的三级结构 (即明显的正  $\rightarrow$  负 Cotton 曲线吸收)。而单独的不同序列肽链则是不规则的很弱的吸收，表明没有一定规则的二级  $\rightarrow$  三级结构的形成倾向。

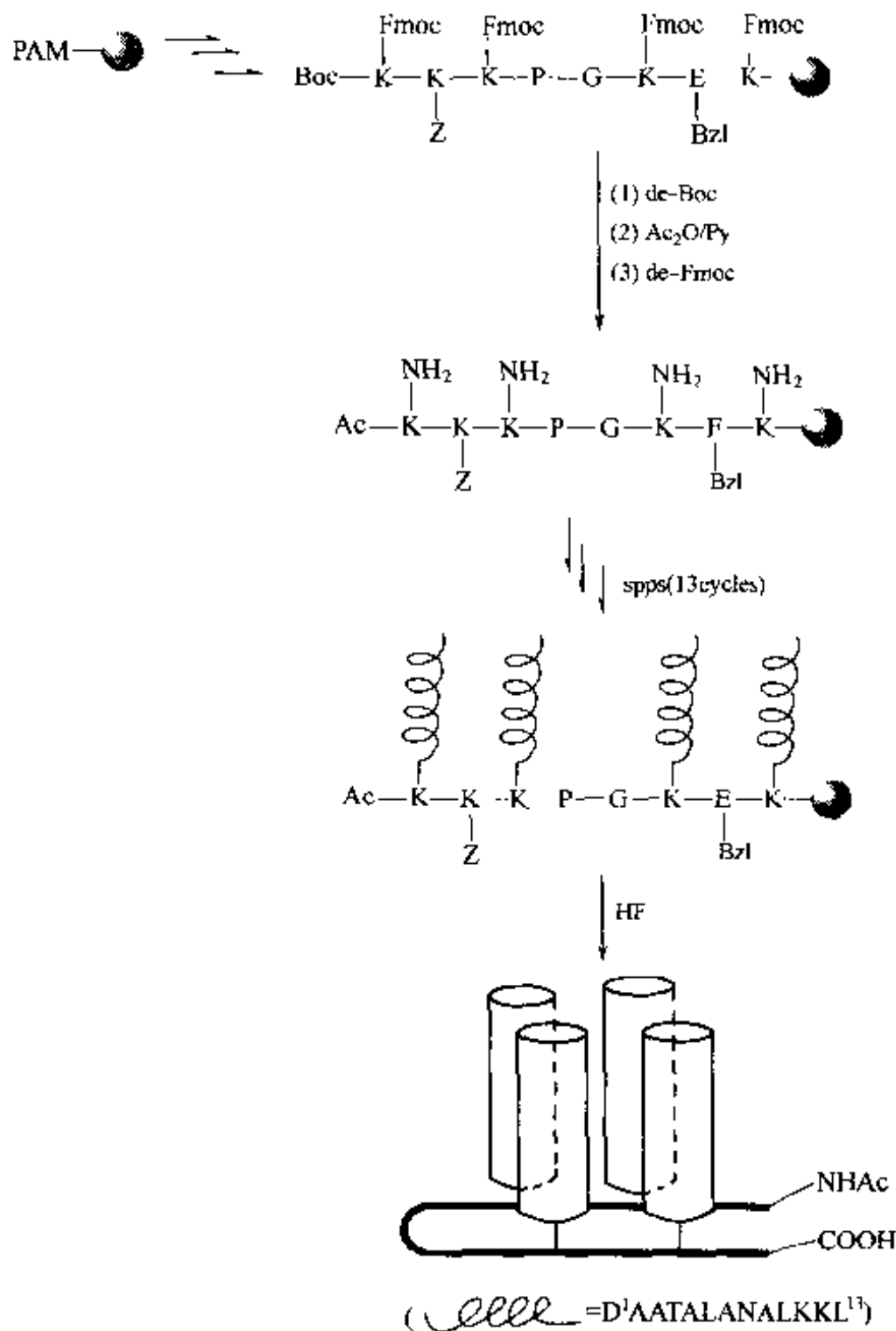


图 4.33 四 (α-螺旋) 集束肽的 TASP 合成

表 4.22 模板组装合成肽的结构组成

编号	二级结构	模板结构	肽段结构
1	$\beta\alpha\beta$	$\begin{array}{cccc} \text{K} & \text{P} & \text{K} & \text{K} \\   & &   &   \\ \alpha & & \beta & \beta \end{array}$	EAL-Aib-AEI-Aib-ELEA
2	$\alpha \times 4$	$\begin{array}{ccccccccc} \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{P} & \text{G} & \text{K} & \text{E} & \text{K} \\   & &   & & &   & &   \\ \alpha & & \alpha & & & \alpha & & \alpha \end{array}$	DAATALANALKKL
3	$\alpha \times 8$	$\begin{array}{cccccccccccc} & \alpha & & \alpha & & \alpha & & \alpha & & \alpha & & \alpha \\ \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{P} & \text{G} & \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{K} \\   & &   & & & &   & &   & &   & &   \\ \alpha & & \alpha & & & & \alpha & & \alpha & & \alpha & & \alpha \end{array}$	ALEALLEALAEALEEA
4	$\beta \times 8$	$\begin{array}{cccccccccccc} & \beta & & \beta & & \beta & & \beta & & \beta & & \beta \\ \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{P} & \text{G} & \text{K} & \text{K} & \text{K} & \text{K} \\ \vdots & & \vdots & & & & \vdots & & \vdots & & \vdots & & \vdots \\ \beta & & \beta & & & & \beta & & \beta & & \beta & & \beta \end{array}$	(VK) × 4



除上述的马蹄形肽链作为模板外，还可以用具有一定机械强度的硅胶片作为模板【Tah 1994】。由于硅胶模板上不可能像含 Lys 的肽模板那样具有固定位置的氨基，不能直接把  $\alpha$ -螺旋或  $\beta$ -折叠的单链肽键合在硅胶模板上，必须在硅胶板上先键合一个具有合适空间距离的支架结构作为模板与肽链之间的“定位器”。图 4.34 是一种三角支架 (tripod) 式“定位器”及随后的 TASP 合成。

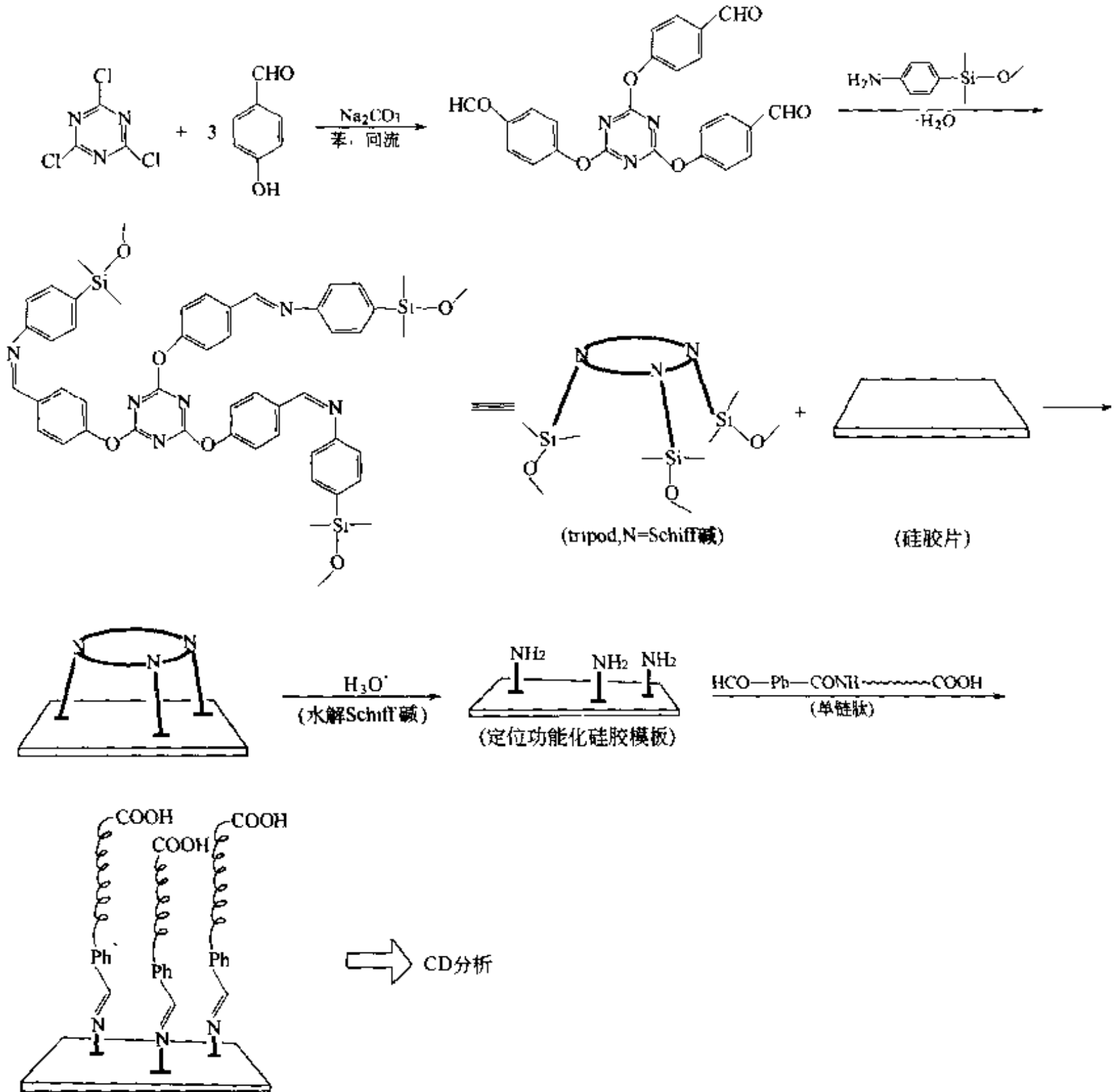


图 4.34 以硅胶为模板的 TASP 合成

### 第十一节 固相肽库合成

20 世纪 80 年代末兴起的组合化学对许多疾病机理的分子水平研究及新先导物的开发带来了革命性变化。从历史发展过程看，组合化学的第一代高通量合成制备的产

物库就是由固相肽合成技术制备的各种肽库，不同类型肽库的制备又逐步丰富了高通量合成技术，并促进了组合化学的发展。至今，与固相肽库合成直接相关的高通量合成技术可归为3大方式（表4.23），下面分别简单介绍其合成方法。

表 4.23 高通量合成肽库的主要方式

平行合成	分混合成	集组合成
多针库	OBOP库	正交库
茶袋库	OCOP库	索引库
列阵库	OSOP库	核心支架库
光印库	OVOP库	

## 一、平行合成

### 1. 多针 (polypin) 库的制备

这种合成的固相载体不是前面通用的聚苯乙烯树脂球，而是聚乙烯齿轮片，并串连在针棒的顶部（图4.35），再将许多这样的小棒竖立在类似96孔板的支撑底座上，齿轮片经过化学处理，接上含 $\beta$ -Ala的Linker。在肽库合成时，将多针棒支撑板整体倒置，使每个棒头进入下面的96孔滴度板的孔穴中，每个小孔内放有总量为0.15mL的相关试剂的溶液（如50% TFA/DCM, DIC/DCM, HOBt/DMF, Boc-AA/DMF等）。随着下面滴度板的变换，每只小棒每天可接上一个残基，因此一块多针板1天就可进行96个接肽循环【Geysen 1984】。在3年内，发明多针法合成肽的实验室合成出了20万个肽化合物，找到了口蹄疫病毒膜蛋白（FMDV-O<sub>1</sub>）的抗原决定簇，还获得了大量供SAR研究的数据。

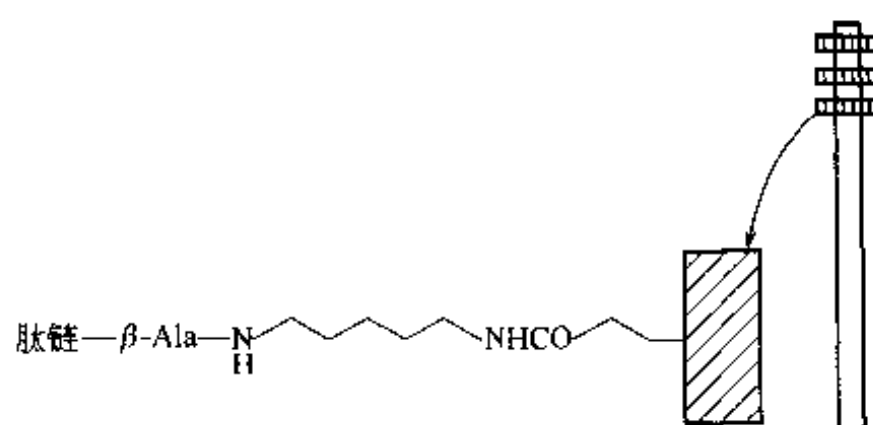


图 4.35 多针式载体及 Linker

### 2. 茶袋 (tea-bag) 库

此法依然以最常见的 Merrifield 树脂为载体，但是用带微孔（74 $\mu$ m）的聚乙烯小袋（15mm $\times$ 20mm）作为固相载体的容器（图4.36），它将树脂限制在内，同时允许羧基组分的溶液及各种有关的试剂、溶剂自由穿透其微孔。除了不同的残基需单独缩合外，相同顺序的残基缩合、脱 Boc、中和及洗涤等操作均可将全部茶袋同时放在一个容器内进行。最初，茶袋法用于 Boc-Bzl-苄酯聚苯乙烯树脂的保护策略，不到1个月就完成了血凝素（HA-1）片段的248个十三肽的合成，每种肽产量在10~20mg左右。为了配合茶袋法的快速合成，研究者又对 HF 裂解管进行改进，可同时完成50个产物的裂解 [Hou 1985, 1986]。

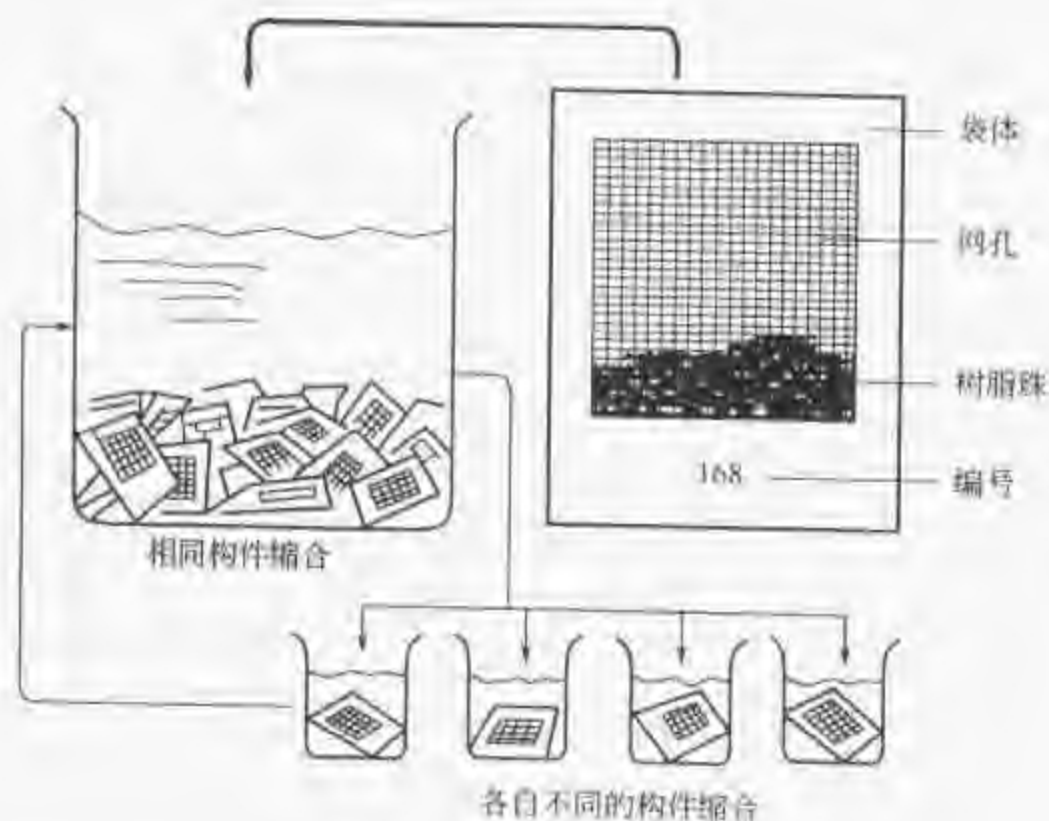


图 4.36 茶袋法合成肽库

为了扩大肽库产物数量，提高结构多样性，可以增加茶袋的数目，配合电脑程序进行分检。使每次合成的肽为 150 种，每个产物产量达 100mg [Bec 1991]。事实表明，茶袋库对一定规模的 SAR 研究是一种有效的配合手段。

### 3. 列阵库

此方式的最大特点是以纤维素为固相载体 [Bla 88]。以纤维素为基质的纸片具有的多孔性和极性的特点可在筛选时避免出现非特异性蛋白结合的副作用。但其缺点是不耐受强酸环境，所以不宜以 Boc 式肽合成，仅适合 Fmoc 保护方式的构件。首先使 Linker  $\text{HOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$  以  $1 \sim 3 \mu\text{mol}/\text{cm}^2$  的取代密度与纸上的羟基相连，再把功能化的圆形纸片装入各串连的反应管内，进行连续流式（图 4.37）肽库合成。由于可串连的反应管数量有限，所以此法尽管产量较大，但产物数少，仅适于小规模肽库合成。

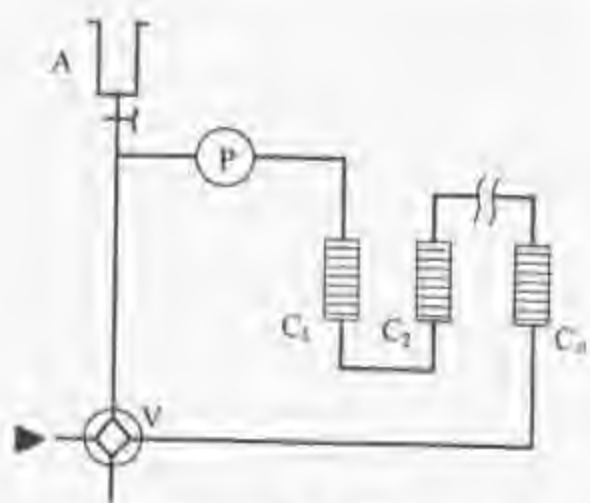


图 4.37 纤维素纸片-连续流合成肽循环圈

A—加料器；P—泵；C—反应管；  
V—三通阀门放出滤液

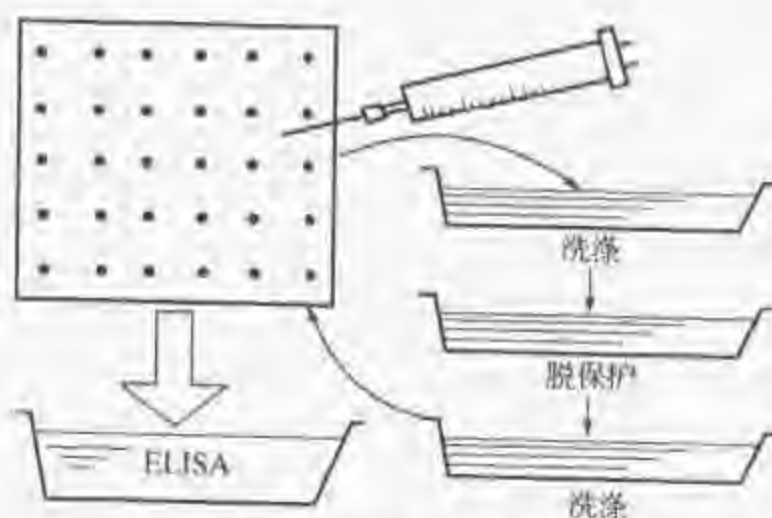


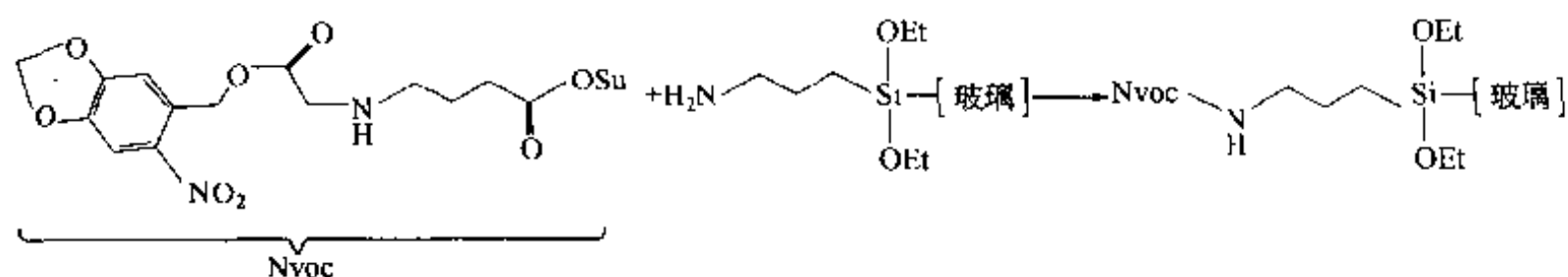
图 4.38 纸片列阵法合成肽库

为了增加库容量，配合活性粗筛，Houghten小组建立了列阵库合成方式【Ara 1990, Fra 1992】(图 4.38)。合成中，将相应构件的高浓度溶液滴至每个相距 1cm 左右的“氨基点”上，再经洗涤—脱保护—再洗涤处理，即完成一个构件的缩合。

他们用此方法在几天之内就完成了对人巨细胞病毒(hCMV) 蛋白抗原决定簇的定位。此法操作简便，但无制备意义，产物类型仅限于肽，而且只适于 ELISA 式的功能试验是其不足之处。

#### 4. 光印库

将固相合成技术与光敏式印刷术相结合是光印库合成法的特点【Fod 1991】。此方法以玻璃片为载体，经 0.1%  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OEt})_3/\text{EtOH}$  溶液处理，使其表面键合上  $\text{NH}_2$  基，随后经如下反应把光敏脱除型保护基 Nvoc【Pat 1970】与玻璃载体上的  $\text{—NH}_2$  结合：



随后的光印肽库合成按图 4.39 方式进行，其中的“ $\text{---M}$ ”为可以局部漏光的光栅，以便选择性地脱除 Nvoc (用  $\nabla$  表示) 的脱除。

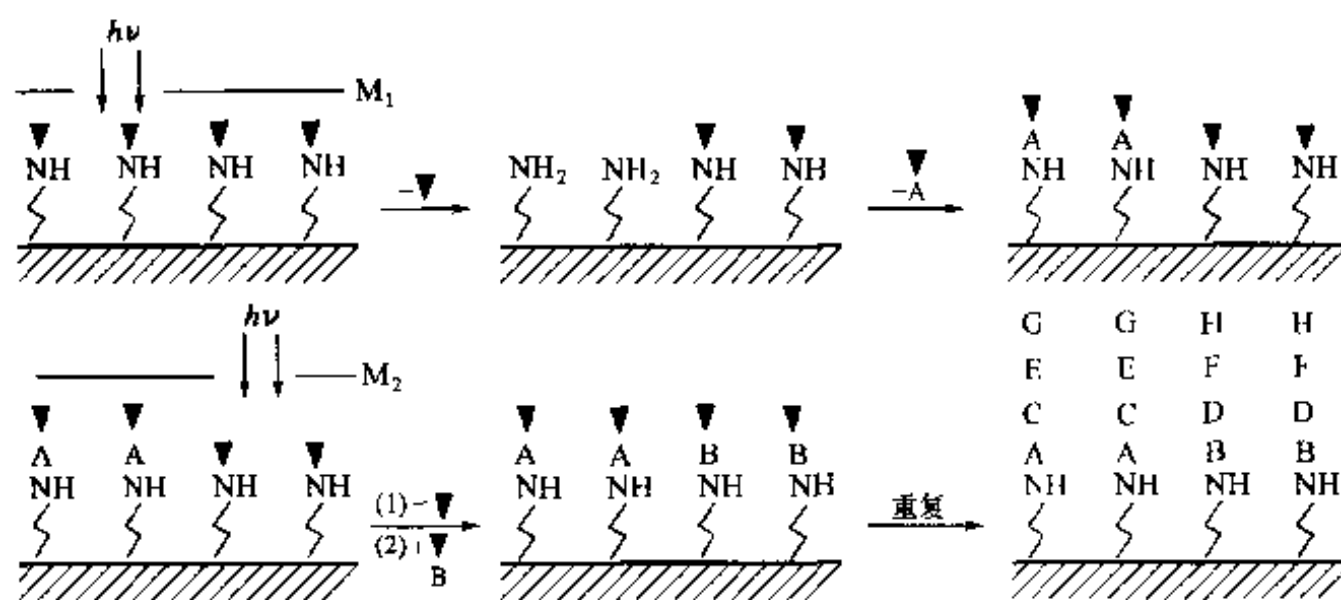


图 4.39 光印法合成大规模集成式肽库

从图 4.39 可见，不同方式的光照即选择性地脱除氨基保护是光印合成的关键，因为它可以影响载体上产物的数量及结构。现将两种光照方法分别介绍如下。

(1) 正交单照法 如图 4.40 所示，每次脱保护基时仅照单条面积。如果整个载体表面分 4 步光解，则 X、Y 轴依次完成后得 16 个产物。如果用 20 种天然氨基酸依次替换一种二肽分子中的每个残基，则需在每个轴向上光照 20 次 (每次为 1/20 面积的单条)，X、Y 双轴光照及缩合完成后得 400 个二肽产物。所以此法的产物数为  $n^2$ ，其中  $n$  等于每个轴向上的光解-缩合反应的次数。

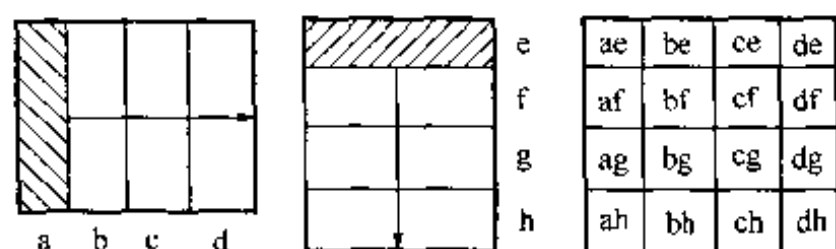


图 4.40 正交光印合成

(2) 二进制半照法 此法的关键是对每一步可反应的全部表面都光照 1/2 的区域。如图 4.41 所示，第二步要光照时面对 a 和 o 两种可反应表面，每种均光照一半，因此需要双光照区，如此增殖，故称二进制。由图 4.41 可见，此种反应方式的产物数为  $2^n$ ，其中  $n$  为总反应步骤数。例如一个含 10 步光解-缩合的肽库合成应该有  $1024(2^{10})$  个产物。所以二进制半照法的产物数远远多于正交单照法。

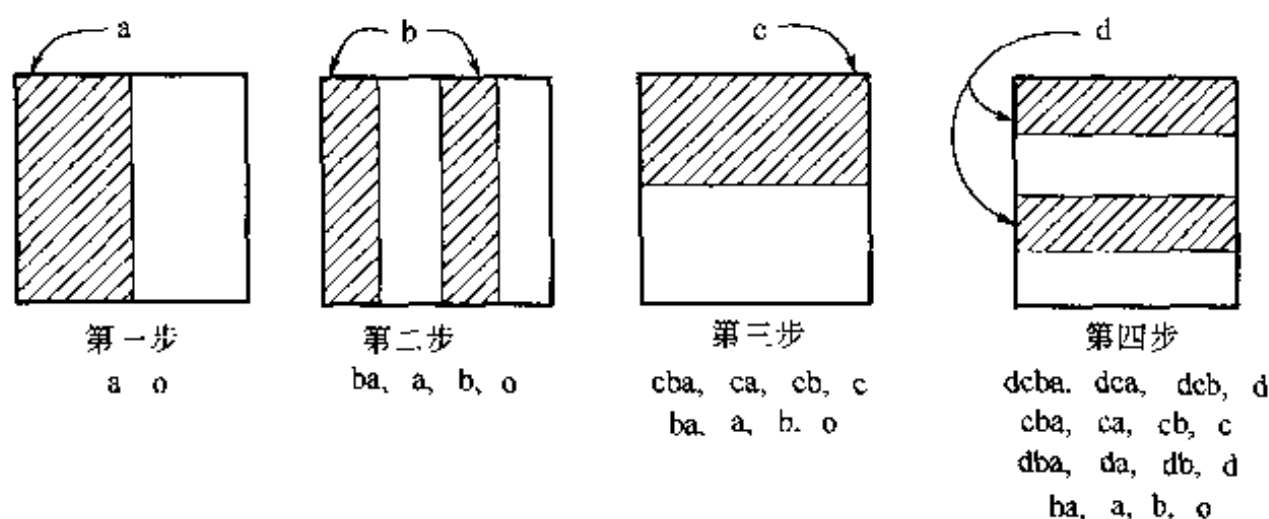
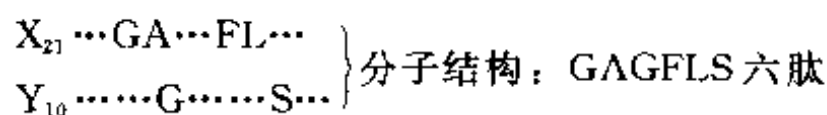
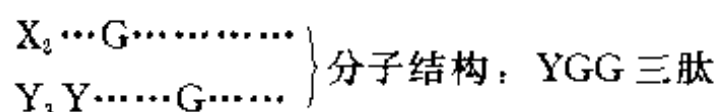


图 4.41 二进制半照光印合成

光印法合成肽库的应用实例是用抗内啡肽的单抗 mAB 3E7 与一个含 1000 多种结构的肽库进行筛选【Fod 1991】。固相载体为  $1.28\text{cm} \times 1.28\text{cm}$  的玻璃片，X 及 Y 轴各列分 31 段，组成 1024 格，每格  $(0.4\text{mm} \times 0.4\text{mm})$  可合成一个肽。由 C 端至 N 端分 10 步反应，其中第一、二、五、六、九步是 Y 轴向光照-缩合，第三、四、七、八、十步是 X 轴方向光照-缩合。每步用的氨基酸种类及光照形式见表 4-24。合成结束后，玻片肽库先与 mAB 3E7 培养，再与荧光标记的羊抗鼠 IgG 培养，最后经荧光显微镜选出高活性（显强荧光）的肽。后者的结构可按其坐标位置由表 4.24 “读出”，省去常规的化学鉴定。例如活性肽 1 位于  $X=21$ 、 $Y=10$ ，表中各轴向的氨基酸加入顺序为：



又如活性肽 2 位于  $X=2$ 、 $Y=3$  时，其相应结构为：



可以看出二进制半照法的肽库产物中分布着链长为  $1 \sim n$  ( $n$  为反应步数) 个残基的各种大小不一的分子，即许多中缺肽、半截肽产物同样有机会进行生物活性检测，这就

为发现有活性的最小结构分子提供了机会。

表 4.24 光印合成过程、产物坐标与结构的关系

反应 步数	X 及 Y 轴标度																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
10	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	t	
9	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
8		G	G	G	G					G	G	G	G					G	G	G	G					G	G	G	G		
7				A	A	A	A					A	A	A	A					A	A	A	A					A	A	A	A
6		G	G	G	G					G	G	G	G					G	G	G	G					G	G	G	G		
5				T	T	T	T					T	T	T	T					T	T	T	T					T	T	T	T
4								F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
3																	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	
2								S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
1																F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	

注：t 为反应最后的 NH<sub>2</sub> 基终端。表中央黑体的构件为 X 轴光印，一般体构件为 Y 轴光印。

## 二、分混合成

### 1. OBOP (一珠一肽) 库

此种肽库是分混式合成技术中最早也是至今应用最广泛的一种组合技术。文献中表示分混合成的称呼有“Split-Mix”、“Portioning-Mix”、“Split synthesis”等，其原理及合成操作均相同。分混合成的基本原理是在缩合时每种构件均单一对载体上的组分进行反应（与其他固相合成一样），待反应完全后，各种已键合不同构件的树脂球充分混合，然后均匀分为若干份（取决于下一步反应的构件数，如有 5 种不同的构件则分 5 份），再分别进行单一构件的充分键合。现以用 3 种不同的氨基酸构件经历 3 步分混合成即“3×3”式合成（图 4.42）为例，最后可得到 3<sup>3</sup> 个（27 个）产物。再如用 4 种构件经历 3 步分混合成，产物数应为  $N = B^r = 4^3 = 64$ 。如果用 20 种天然氨基酸为构件分混式合成三肽，产物数可高达 20<sup>3</sup> = 8000 之多。

尽管整个产物分子库或每个亚库是成千上万种产物的混杂体，但由图 4.42 可以看出每个载珠上的产物只能是单一的肽化合物，故此称为“一珠一肽”（one-bead one-peptide）或“一珠一产物”（one-bead one-product）【Fur 1991, Lam 1991】。本书将其称为 OBOP 库，以便于表达及记忆。

按照 OBOP 库的合成方式，一次制备可获得高达几十万甚至上千万种产物，为活性先导物的探寻提供了充足的化合物资源，选中（hit）的机会必然增加，因此由 OBOP 库制备而实现的高通量（high-throughput）合成大大变革了药物研究的传统局面。例如在研究阿片受体与肽类配体的结合活性中，以 18 种天然氨基酸为构件，在树脂上进行六肽库组装【Hou 1992】（图 4.43），最后从 108 个亚库（18×6）的 1000 多万个六肽中发现 YGGFMY 结合阿片受体的活性（IC<sub>50</sub> = 17 nmol/L）比天然的脑啡肽还高 1 倍【Doo 1993】。

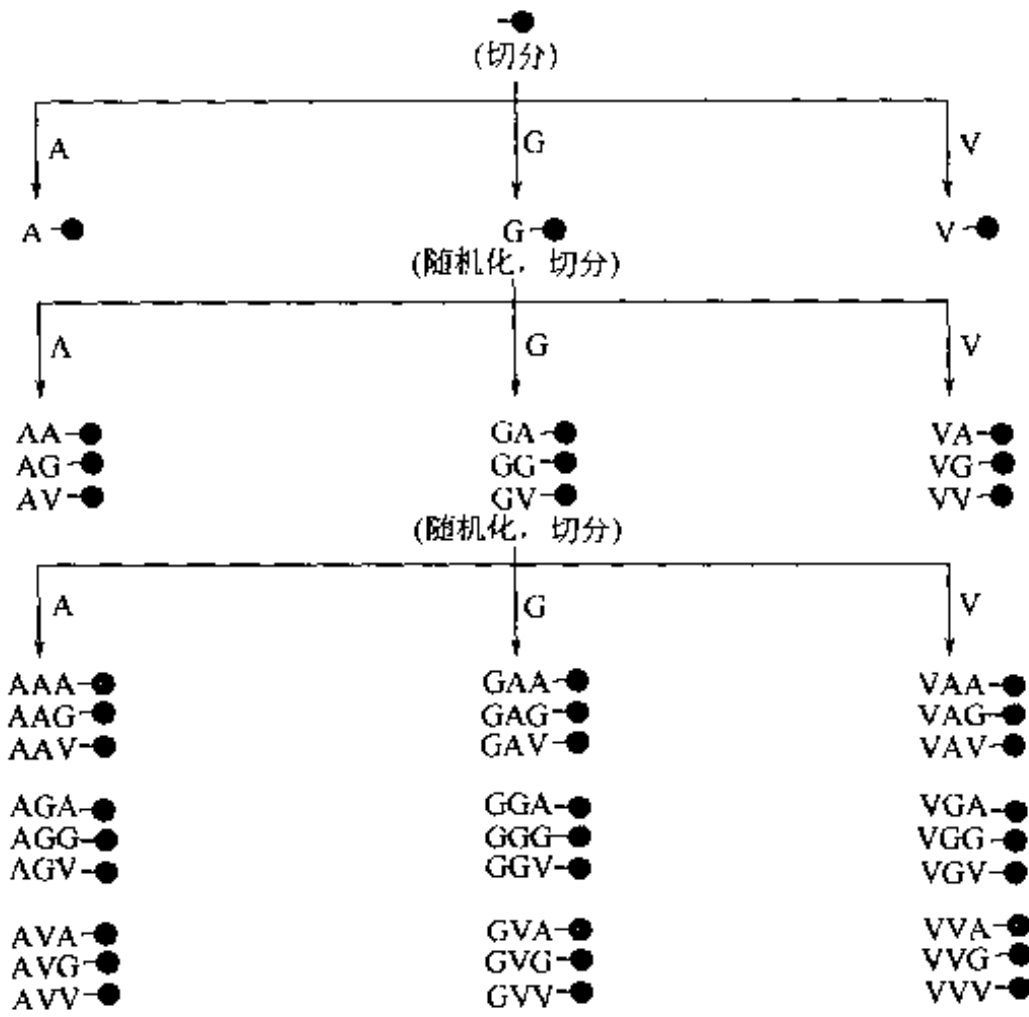


图 4.42 分混式合成“一珠一肽”组合库

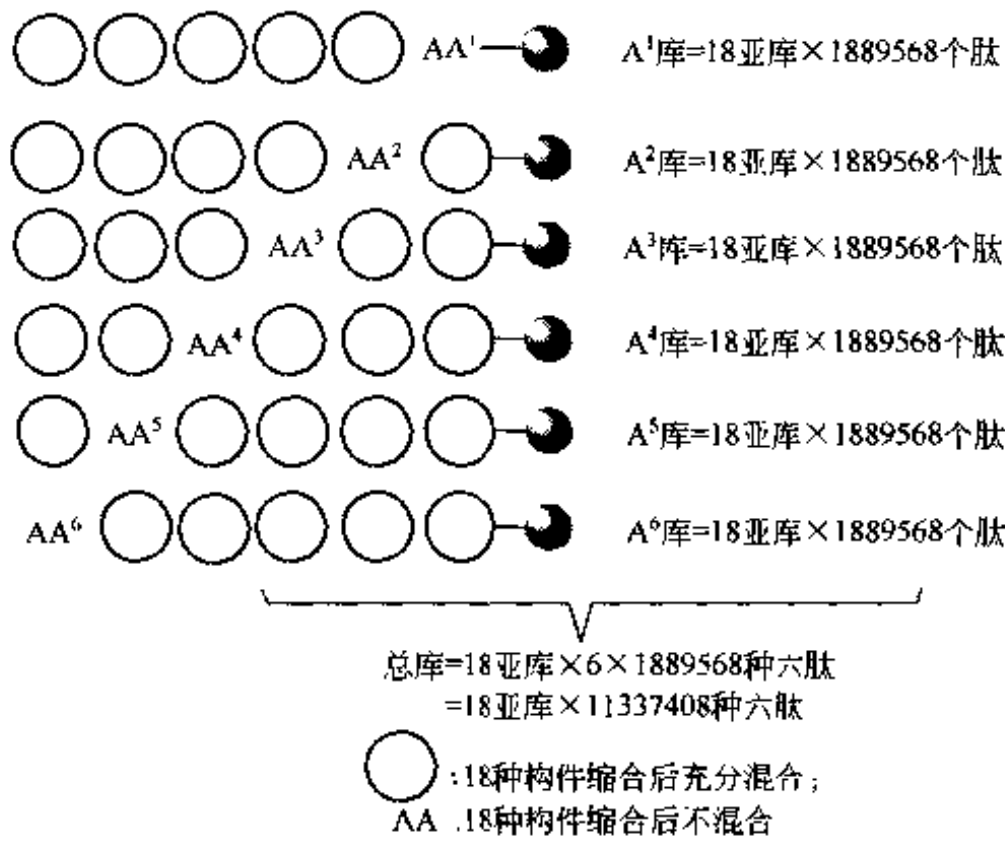


图 4.43 固相合成 18<sup>6</sup> 型 OBOP 库

## 2. OCOP 库

除了前面多处介绍的球形树脂外，聚苯乙烯为基质的树脂还可以制成形似小饼干状的薄片(chip)。此种载体片具有一定的机械强度及许多微孔，在许多溶剂中显示了良好的溶胀性。由于它们每片的体积远远大于一粒树脂珠，因此它们在混分操作中不但更为方便，而且每片上单一产物的合成量也远远大于一粒树脂球的产量，因此具

有小量制备意义【Vai 2000】。

已经用于实际合成的树脂片平均厚度为 2mm，边长与其几何形状有关：四边形（边长 3.3mm）、三角形（边长 5.9mm）、圆形（直径 5mm）、五角形（边长 4.7mm）、六角形（边长 3.3mm）。它们首先经功能化接上氯甲基，再转化为 Wang Linker，即可进行相应的合成（图 4.44）。最后一步缩合前按树脂片的外观形状分组，每组与自己的最后一步构件反应，得到各种几何形状的亚库。与 OBOP 库一样，合成后每片载体上只能含有一种产物（One-Chip One-Product），因此本书取名 OCOP 库。

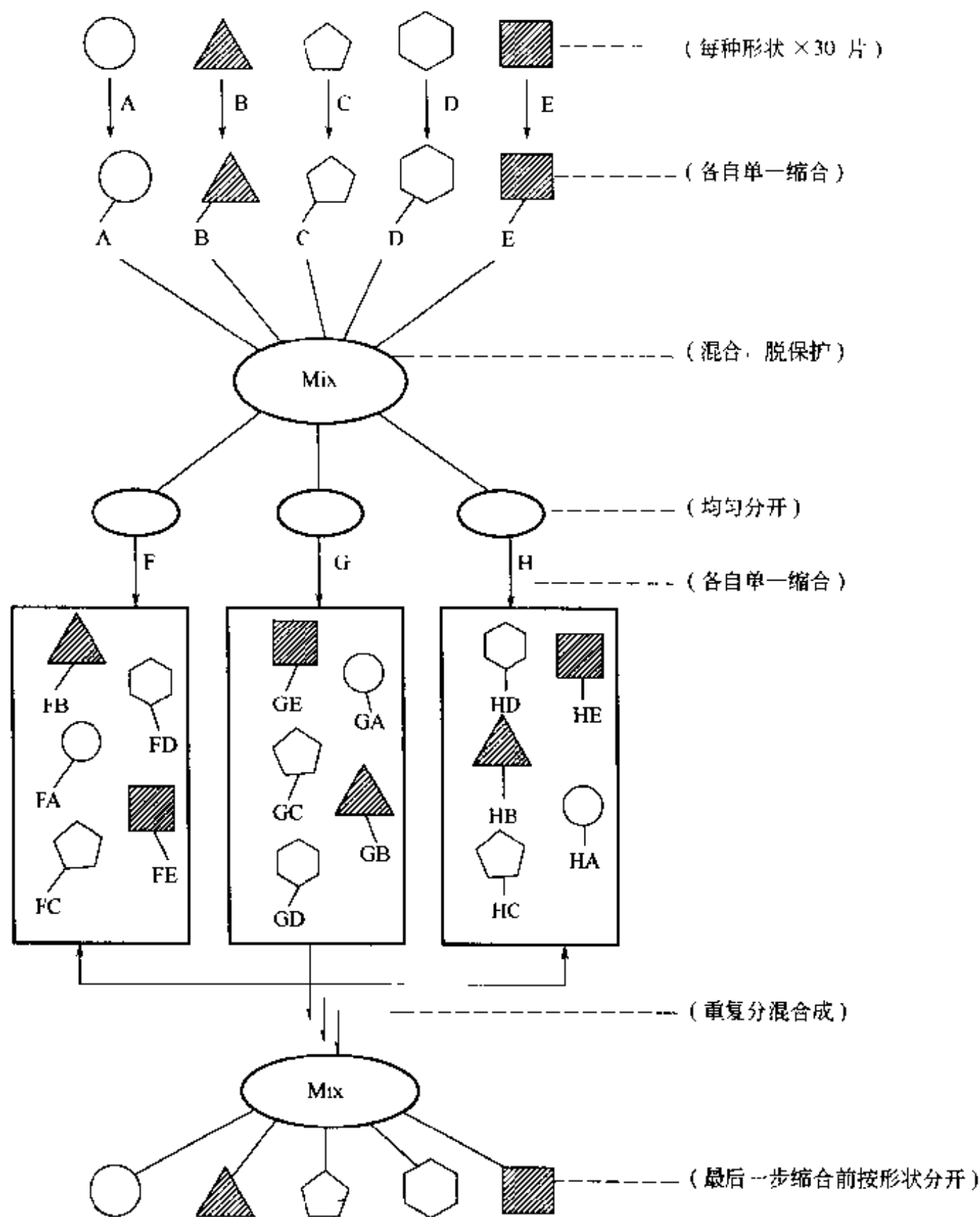


图 4.44 OCOP 肽库的合成原理

### 3. OSOP 库

以氨基树脂（如 Rink-NH<sub>2</sub>）为固相载体，经惰性黏胶把树脂珠固定在两片带微



孔的聚丙烯薄膜中间，形如夹心三明治一样（图 4.45），以这种夹心片作为一张固相载体，在混分操作时（如图 4.45 所示），在每步单独缩合之后将载体片叠合在一起，沿一个方向均匀切分为若干份（份数与其后的构件种类数一致），随后进行第二步单一构件缩合，之后再叠加及均等份切分，最后每一小片（slide）“三明治”型载体上含有一种产物【Ter 1997】。因此，称其为 OSOP。

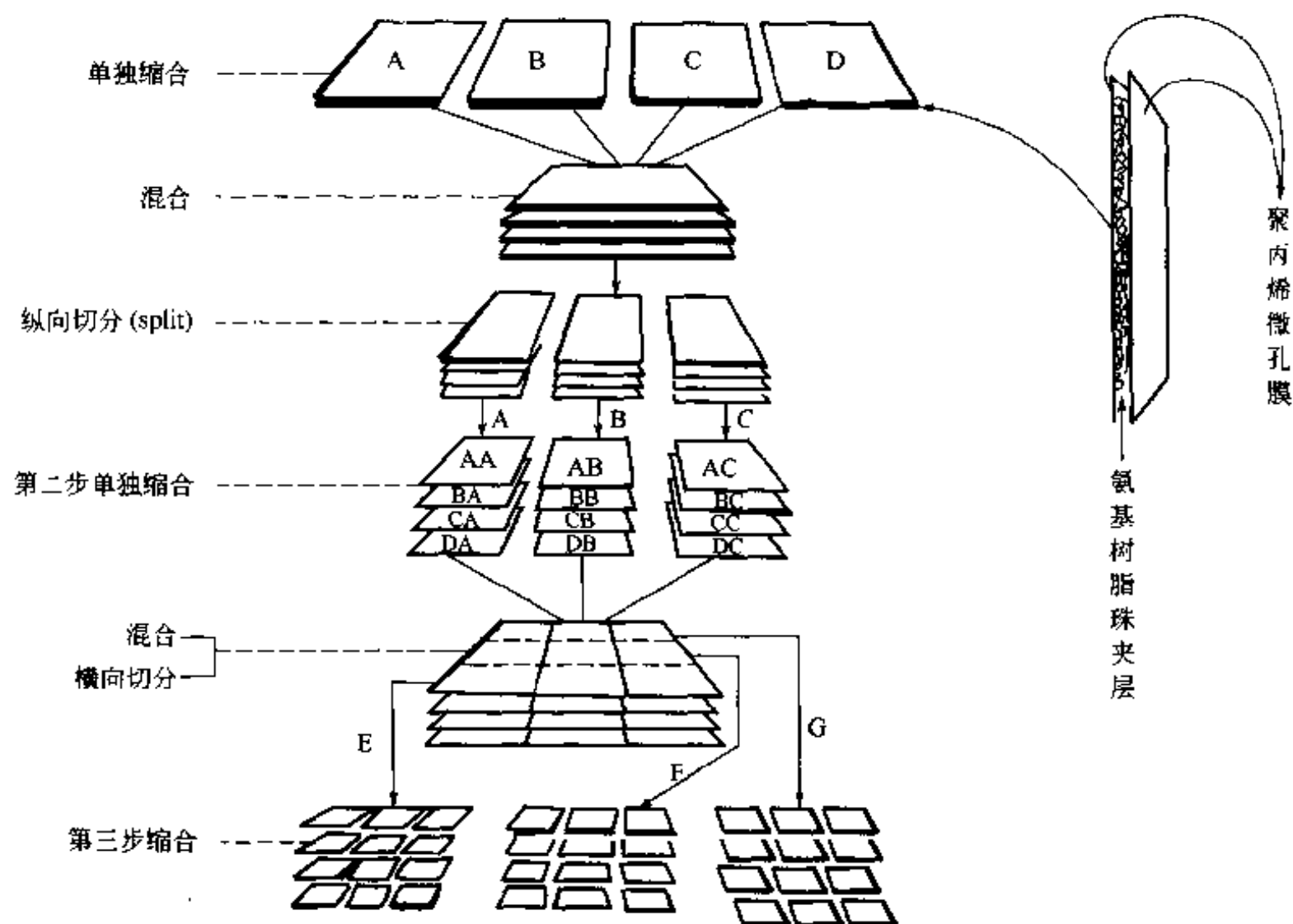


图 4.45 “三明治”型载体合成 OSOP 库

OSOP 的合成通量（即产物种类）与 OCOP 相似，不如 OBOP 大，但每片载体上单一产物的产量远远高于 OBOP 库，可供多种靶点的活性筛选。

#### 4. OVOP 库

在组合化学的编码合成技术中有一种名为射频编码的方式【Mor 1995】，以数个小圆柱形反应器（vessel）为分混操作的基础单位，每个反应器由微孔外壁将几百粒树脂球及射频记录片包在其中（图 4.46），反应时每次单一缩合的同时输入该构件的射频信号，因此在全部合成之后，通过解读记录片上的射频信号即可知道该反应器内的产物结构。因为其原理与前面的混分合成一样，所以最后每个反应器（one vessel）内的全部树脂球上均含同一产物【Nic 1995】，因此称其为 OVOP 库。

### 三、集组合成

集组（pooling）合成是一类高通量合成，包括正交库（orthogonal library）、索引库（index library）及核心支架（core scaffold library）3 种。后两种多以液相合成为主，不在本书范围内。

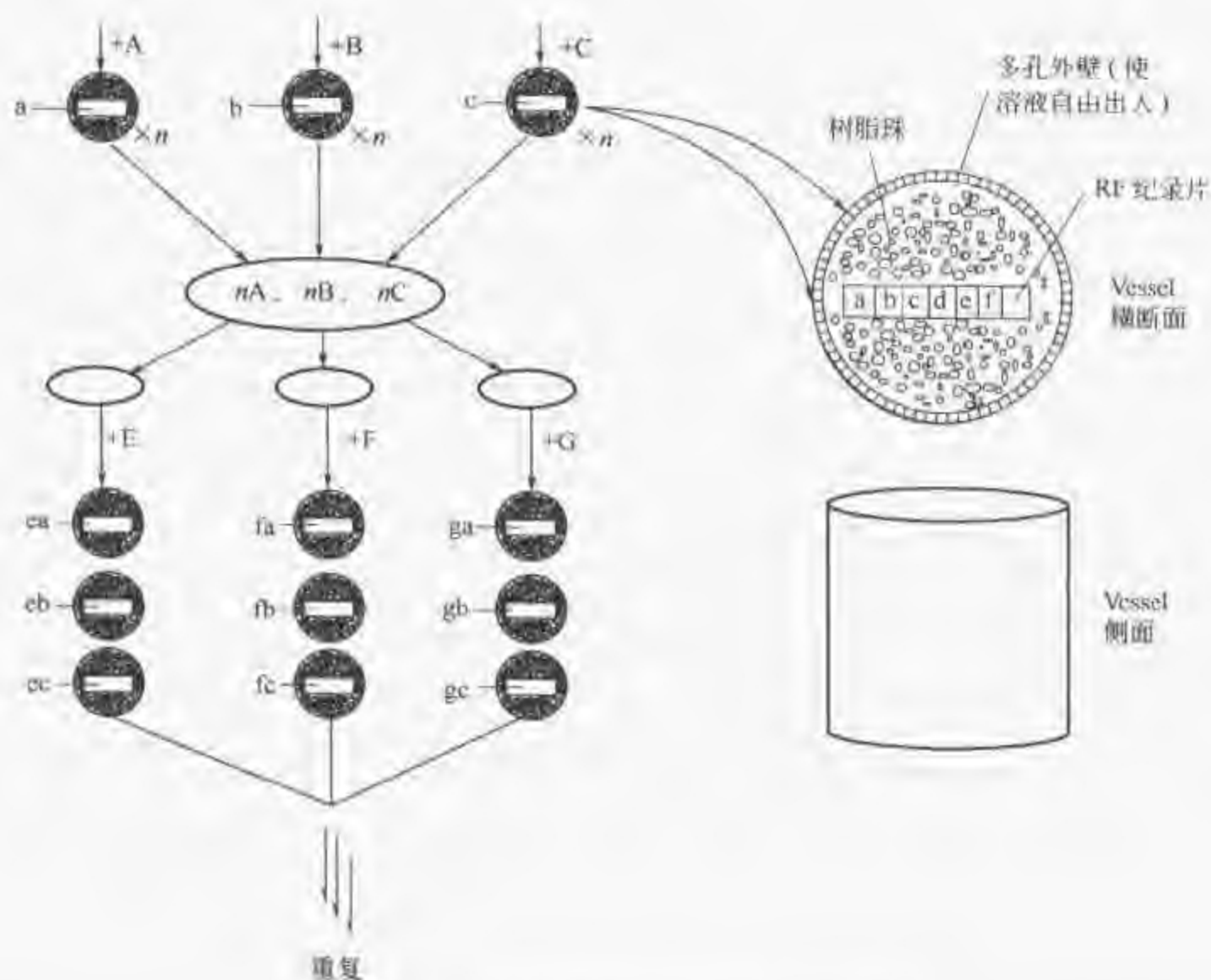


图 4.46 由微反应器混分合成制备 UVOP 库

与前面讲的间隔平行式及分混式不同，集组合成的先决条件是对构件进行特定形式的编组，把多种不同的构件按组混合后作为一种构件参加平行同步合成，得到的不是一珠一产物，而是一珠一组产物甚至一珠多组产物的混合体。应该指出，这种产物

虽然“彻底地混合”了，但按编组原则组装的混合物是高度有序的、矩阵式的混合，因此为高通量筛选及活性结构识别同样准备了方便条件。

	Aa	Ab	Ac
Ba	1	4	7
Bb	2	5	8
Bc	3	6	9

图 4.47 构件 1~9 的二元正交式编组

现以 9 个构件 (1~9) 为例。按照图 4.47 所示进行二元正交式编组。分别有 A 向 3 个组：Aa = (1, 2, 3) ...；B 向 3 个组：Ba = (1, 4, 7) ...。9 种构件共分 6 组，每组含 3 个构件，混合参加反应。如果用这 6 组混合构件进行三肽正交组合库的合成，则可得到 A 向库 27 组产物及 B 向库 27 组产物，每组为 27 个产物的混合体，因此 A、B 库各含 729 个产物。图 4.48 仅以其中的 Ab—Ab—Aa 式三肽混合库的正交合成为例，说明此种合成中一组的产物情况。

按照图 4.48 的方式，同样可以合成 27 组（每组 27 个产物）的 B 向构件组合库。仔细分析每组的产物组成可以发现，虽然 A、B 两库的组数及产物数在宏观上是相同的，但它们之间的结构组成是互为正交的。关于对它们进行活性结构的正交式推证此处不再详述，可以参阅原文献的描述【Dep 1995】。

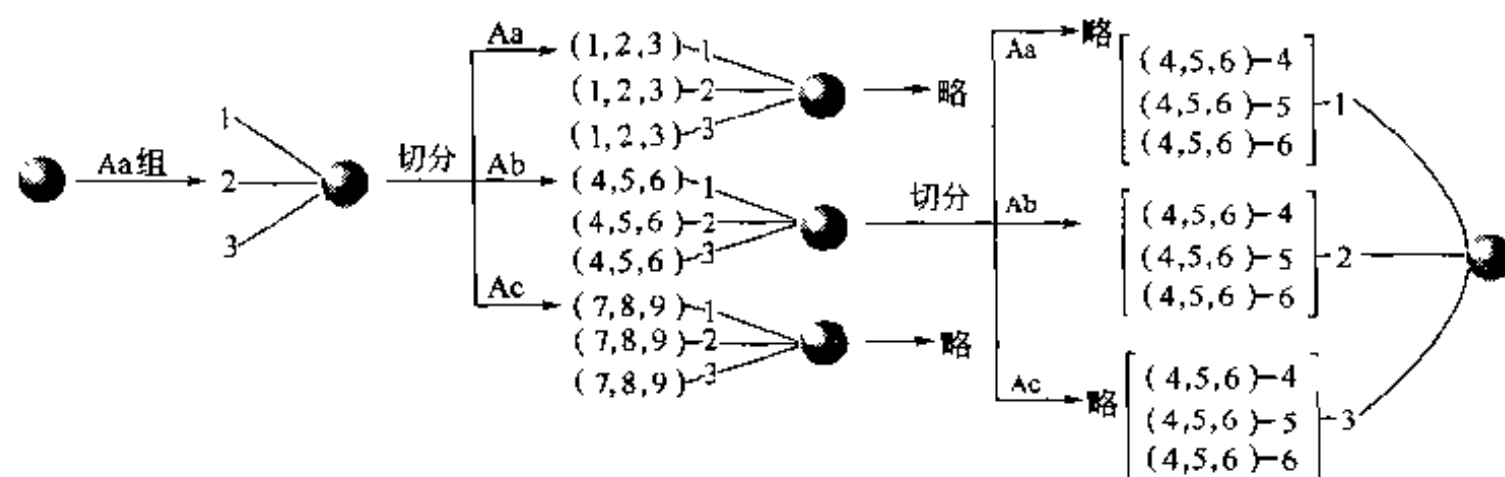


图 4.48 Ab—Ab—Ac 三肽正交库中产物的组成

## 参 考 文 献

- Aka 1997 Akaji K, Kiso Y. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 5185
- Aim 1999 Aimoto S. *Biopolymers*, 1999, 51; 247
- Alb 1991 Albericio F, Hammer R P. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1991, 37; 402
- Alb 1998 Albericio F. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 9678
- And 1991 Andrens D W. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1991, 38; 469
- Ann 1998 Annis D A, Helluin O. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37; 1907
- Ara 1990 Arad O, Houghten R A. *Pept. Res.*, 1990, 3; 42
- Bar 1973 Barton M A, Lemieux R U. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95; 4501
- Bau 1979 Bauche L G, Goren H J. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1979, 14; 216
- Bec 1991 Beck-Sickinger A G, Gaida W. *Pept. Res.*, 1991, 4; 88
- Bel 1968 Belleau B, Malek G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90; 1651
- Bla 1988 Blankameyer M B, Frank R. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29; 5871
- Boe 2001 Boeijen A, Ameijde J. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 8454
- Bur 1997a Burgess K, Lim D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 3345
- Bur 1997b Burgess K, Ibarzo J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119; 1556
- Car 1993 Carpino L A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115; 4397
- Car 1995 Carpino L A, El-Feham A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 5401
- Cas 1975 Castro B, Domroy J R. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16; 1219
- Che 1984 陈长庆, 黄惟德. *多肽合成*. 北京: 科学出版社, 1984. 236
- Che 1991 Chen S, Xu J C. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32; 6711
- Cho 1974 Chou P Y, Fasman G D. *Biochem.*, 1974, 13; 211, 222
- Col 1987 Collingwood S P. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28; 4445
- Cos 1991 Coste J. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32; 1967
- Dan 1984 Danishefsky S. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25; 4203
- Deb 1989 Deber C M. *Pept. Res.*, 1989, 2; 184
- Dep 1995 Deprez B, Willard X. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 5405
- Die 1996 Diederichsen U. *Angew Chem. Engl. Ed.*, 1996, 35; 445
- Doo 1993 Dooley C T, Houghten R A. *Life Sci.*, 1993, 52; 1509
- Ede 1994 Ede N J, Tregear G W. *J. Bioconjugate Chem.*, 1994, 5; 468
- Egh 1992 Egholm M, Buchardt O. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114; 1895
- Egu 2001 Eguchi M, Lee M S. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1237
- End 1999 Endo K, Takahashi H. *Heterocycles*, 1999, 51; 337
- Fen 1998 Feng Y, Wang Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120; 10768
- Fod 1991 Foder S P A, Read J L. *Science*, 1991, 251; 767
- Fon 1975 Fontana A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975; 976

- Fra 1988 Frank R. *Tetrahedron*, 1988, 44: 5031
- Fra 1992 Frank R. *Tetrahedron*, 1992, 48: 9217
- Fre 1999 Frey A, Mantis N. *Vaccine*, 1999, 17: 3007
- Fro 1997 Froyen P. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5359
- Fuj 1974 Fujino M. *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22: 1857
- Fur 1991 Furka A, Sebsten F. *Int. J. Pept. Prot.*, 1991, 37: 487
- Gey 1984 Geysen H M, Melven R H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81: 3998
- Gis 1969 Gisin B F, Merrifield R B, Tosteson D C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91: 2691
- Gru 1990 Gruszecki W, Gruszecka M. In: *Proc. 21th Eur. Pept. Symp.*, 1990. 27
- Has 1999 Haskell L C. *J. Med. Chem.*, 1999, 42: 4380
- Hen 1996 Henklein P. In: *Peptides' 96*, 24th Proc. Eur. Pept. Symp. 465
- Hoj 1991 Hojo H, Aimoto S. *Bull. Chem. Soc. Jan.*, 1991, 64: 111
- Hol 1991 Hollosi M, Kollat E. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32: 1531
- Hou 1985 Houghten R A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82: 513
- Hou 1986 Houghten R A, Bray M K. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1986, 27: 673
- Hou 1992 Houghten R A, Apple J R. *Bio. Tech.*, 1992, 13: 412
- Hua 2001 Huang X, Liu Z. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 7655
- Iko 1980 Ikota V, Shiori S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28: 3064
- Inu 1968 Inukai N, Nakano K. *Bull. Chem. Soc.*, 1968, 41: 182
- Joh 1995 Johnson T. *J. Pept. Sci.*, 1995, 1: 11
- Kai 1970 Kaiser E. *Anal. Biochem.*, 1970, 34: 595
- Kam 1968 Kamber B, Rittel W. *Helv. Chim. Acta.*, 1968, 51: 2061
- Kau 1996 Kaumaya P T. *Proc. Am. Pept. Symp.*, 1996, 14: 839
- Kim 1996 Kim J M, Bi Y. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5305
- Kis 1992 Kiso Y. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1992, 40: 308
- Kit 1989 Kitas E A. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30: 6229
- Kit 1991 Kitas E A, Knorr R. *Helv. Chim. Acta.*, 1991, 74: 1314
- Kli 1989 Klis W A, Stewart J M. In: *Proc. Am. Pept. Symp.*, 11th, 1989. 904
- Kno 1989 Knorr R, Bannwarth W. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30: 1927
- Koe 1970 Koenig W, Geiger R. *Chem. Ber.*, 1970, 103: 2034
- Koi 1991 Koide T, Otaka A. *Synlett*, 1991: 345
- Kon 1970 Koning W, Geiger R. *Chem. Ber.*, 1970, 103: 2034
- Kon 1991 Koning W. In: *Peptides' 90 Proc. Eur. Pept. Symp.* 21th, 1991. 143
- Kon 1996 Konat R K, Mierke D F, Kessler H. *Proc. Am. Pept. Symp.*, 1996, 14: 839
- Lam 1991 Lam K S, Salmon S E. *Nature*, 1991, 354: 82
- Lar 1999 Larsen H. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1999, 1489: 159
- Lin 1996 Lin M, Chan M F. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1996, 48: 229
- Los 1970 Losse G, Neubert K. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 11: 1267
- Man 1968 Manning M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90: 1348
- Mar 1998 Marzinzik A L, Felder E R. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 723
- Mer 1963 Merrifield R B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85: 2149
- Mor 1995 Moran E J, Sarshar S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 10787
- Muk 1979 Mukaiyama T. *Angew Chem.*, 1979, 91: 798
- Mun 1993 Munson M C, Barany G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115: 10203
- Mut 1983 Mutter M, Maser F. In: *Peptides 1982*. Blaha K, ed. Berlin, 1983. 729
- Nak 1999 Nakamura K, Ishii A. *Tetrahedron*, 1999, 55: 11253
- Nar 1984a Narita M, Fukunaga T. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1984, 23: 306
- Nar 1984b Narita M, Ishikawa K. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1984, 24: 580
- Nar 1986 Narita M, Ogura T. *Bull. Chem. Soc.*, 1986, 59: 2433
- Nic 1993 Nicolaou K C. *Angew Chem. Engl. Ed.*, 1995, 34: 2289

- Niu 1975 纽经一等. 生物化学与生物物理学报. 1975, 7, 119
- O' Do 1996 O' Donnell M J, Zhou C Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 6070
- Ohn 1971 Ohno M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93: 5251
- Ohn 1973 Ohno M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973, 46: 3280
- Off 1996 Offer J, Quebell M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1996: 175
- Omc 1968 Omenn G, Anfinsen C B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90: 6571
- Osa 1990 Osapay G, Profit A. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31: 6121
- Ott 1993 Ottinger E A. *Biochemistry*, 1993, 32: 4354
- Ott 1996 Ottinger E A. *Pept. Res.*, 1996, 9: 223
- Par 1972 Parr W, Wang C. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 13: 101
- Pat 1970 Patchornic A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92: 6333
- Per 1988 Perich J W, Johns R B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 29: 2369
- Pol 1992 Pollinsky A, Cooney M G. *J. Med. Chem.*, 1992, 35: 4185
- Ren 1998 Renil M. *J. Pept. Sci.*, 1998, 4: 195
- Rie 1994 Rietman B H, Smulders R H. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1994, 44: 199
- Rob 1998 Robey F A. *J. Biol. Chem.*, 1998, 393: 648
- Rob 2000 Robey F A. *J. Pept. Res.*, 2000, 56: 115
- Roe 1976 Roeske R, Gesellchen P D. *Tetrahedron Lett.*, 1976, 17: 3369
- Sas 1987 Sasaki Y, Murphy W A. *J. Med. Chem.*, 1987, 30: 1162
- Sav 1999 Savin K A, Woo J C G. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 4183
- Sch 2001 Scharn D, Germeroth L. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 507
- Sci 1996 Scialdone M A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8141
- Sco 1970 Scoatchler J, Lozier R, Robinson A. *J. Org. Chem.*, 1970, 35: 3151
- Sha 1967 Shaltiel S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1967, 29: 178
- Sha 1994 Sharma R P, Jones D A. *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis*. Ch. 52. Rockford, Illinois, USA: Prencce Chem. Co., 1994. 353~356
- She 1973 Sheehan J C, Ledis S L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95: 875
- Shi 2000 Shin I, Lee M. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 7667
- Sim 1992 Simon R J, Kania R S. *Proc. Natl. Aca. Sci. USA*, 1992, 89: 9367
- Sou 1998 Soukchareun S. *J. Bioconjugate Chem.*, 1998, 9: 466
- Sou 1999 Souers A J, Virgilio A A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 1817
- Spa 1988 Spatola A F, Darlak K. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 44: 821
- Ste 1992 Stephen J W, Ronald W. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1992, 39: 533
- Sun 2001 Sun Y, Lu G S, Tam J P. *Org. Lett.*, 2001, 3: 1681
- Suz 1977 Suzuki K, Endo N. *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25: 2613
- Tam 1983a Tam J P, Heath W F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105: 6442
- Tam 1983b Tam J P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108: 5242
- Tan 2000 唐艳春. DEPBT用于环肽的合成: [学位论文]. 北京: 北京大学, 2000. 38
- Ter 1997 Terrett N K, Gardner M. *Chem. Eur. J.*, 1997, 3: 1917
- Ter 2003 Terenzi S, Biata E. *Chem. Int. Ed.*, 2003, 42: 2909
- Tre 1975 Tregear G W. In: *Peptides 1974*. Wolman Y, ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 1975. 113~115
- Vai 2000 Vaino A R, Janda K D. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2000, 97: 7692
- Van 1991 Van Woerkom W J, Van Nispen J W. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1991, 38: 103
- Veber 1968 Veber D F. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 9: 3057
- Vir 1997 Virgilio A A, Bray A A. *Tetrahedron*, 1997, 53: 6635
- Vur 1997 Vurmam S, Juvvadi P. *J. Pept. Res.*, 1997, 49: 58
- Wan 1994 Wang D X. *Chn. J. Med. Chem.*, 1994, 4: 209
- Wan 2003a Wang D X, Liu H Q. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44: 4793
- Wan 2003b 王德心. 化学试剂, 2003, 26: 37
- Wan 2004 Wang D X. *CCL*, (in press)

- Wes 1970 Westall F C, Robinson A B. *J. Org. Chem.*, 1970, 35; 2842  
Whi 1996 White P. In: Epton R, ed. 4th Inter Symp. 1996. 557  
Who 1996 Wohr T, Mutter M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 9218  
Wue 1966 Wuensch E, Dress F. *Chem. Ber.*, 1966, 99; 110  
Yaj 1970 Yajima H, Kawatani H, Watanabe H. *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18; 1333  
Yaj 1974 Yajima H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1974; 407  
Yam 1973 Yamashiro D, Li C H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95; 1310  
Ye 1977 叶蕴华等. 高等学校化学学报, 1997, 18; 1086  
Zuc 1992 Zuckermann R N, Kerr J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114; 10646

(田桂杰 王德心)

## 第五章 有机小分子固相合成概论

---

### ● 第一节 组装方式

线型组装, 双向组装, 模板组装。

### ● 第二节 多组分缩合

Grieco 反应, Mannich 反应, Petasis 反应, Passerini 反应, Ugi 反应, 其他多组分反应。

### ● 第三节 假稀释合成

多元功能基构件的分步反应, 分子内环合反应。

### ● 第四节 交联迁移型合成

### ● 第五节 固相载体的空间因素

区域选择性, 立体选择性, 固相手性助剂, 载体印模合成。

### ● 第六节 保险合成

Kenner 方式, DKP 方式, 邻位位阻方式, 环脲方式, 脱水方式, 缩酮转化型, 肟氧化方式, 亚砷还原型, 周环消除型, UDC 方式, 炔-钴络合型。

### ● 第七节 无痕迹合成

富电子 Ar-Si 型, 贫电子 Ar-Si 型, 芳硅乙醇酯型, 烯胺型, 光敏裂解型, Bt 离去型, 三氮烯型, 季铵盐降解型, 重氮盐型, 环加成型, 其他型, 裂解后新生键的类型。

### ● 第八节 人名反应

aza-Wittig 反应, Hofmann 反应, Mitsunobu 反应。

---

将常见的元素按照有机化学理论进行结构组合, 经过计算表明, 相对分子质量小于 750 的有机化合物应该有  $10^{200}$  种之多。迄今已经发现的口服有效的药物中, 相对分子质量在 300~600 之间的有机小分子化合物占据了绝大多数。因此, 除了传统合成技术外, 用固相合成技术快速开发有机小分子中有价值的化学实体是很有必要的。

有机小分子的结构多样性远远强于肽类及寡聚化合物, 其成键的类型及反应也非常广泛。本书将在随后几章里分别介绍环加成、非环、脂环、杂环等方面的固相合成。本章将就与有机小分子固相合成有关的几个概念性问题予以介绍。

### 第一节 组装方式

从前文介绍的固相肽合成可以看出, 各步反应的构件均按照顺序在一个方向上依

次键合，即使是片段缩合也是如此，这就是线型组装。然而有机小分子的结构中往往具有刚性支架 (Scaffold)，而且同时有多个反应位点，它们之间可以独自分开反应，没有肽链组装中那种“多米诺”式的依赖关系，这就出现了双向组装、模板组装及多组分缩合组装的形式 (图 5.1)。

### 线型组装

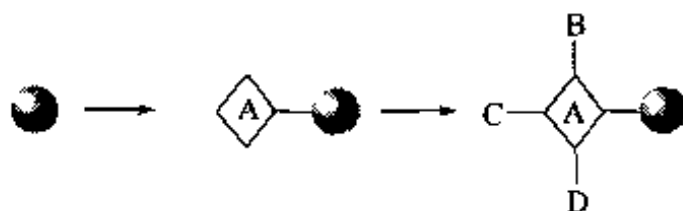


### 非线型组装

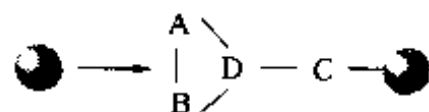
#### 双向组装



#### 模板组装



#### 多组分缩合组装



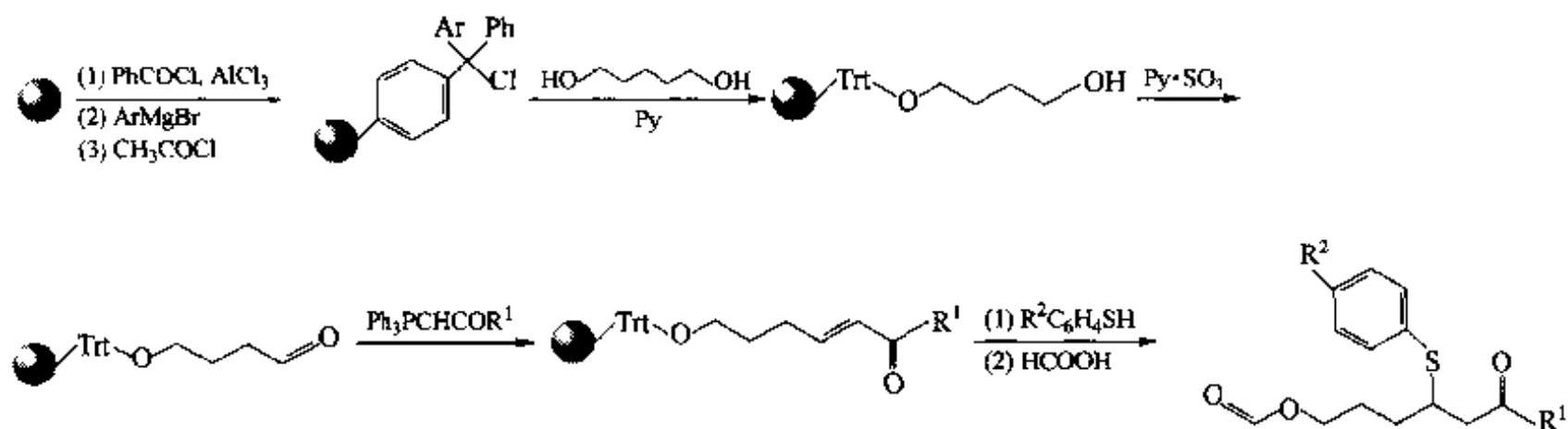
肽、寡聚型分子

有机小分子

图 5.1 固相合成的不同组装方式

## 一、线型组装

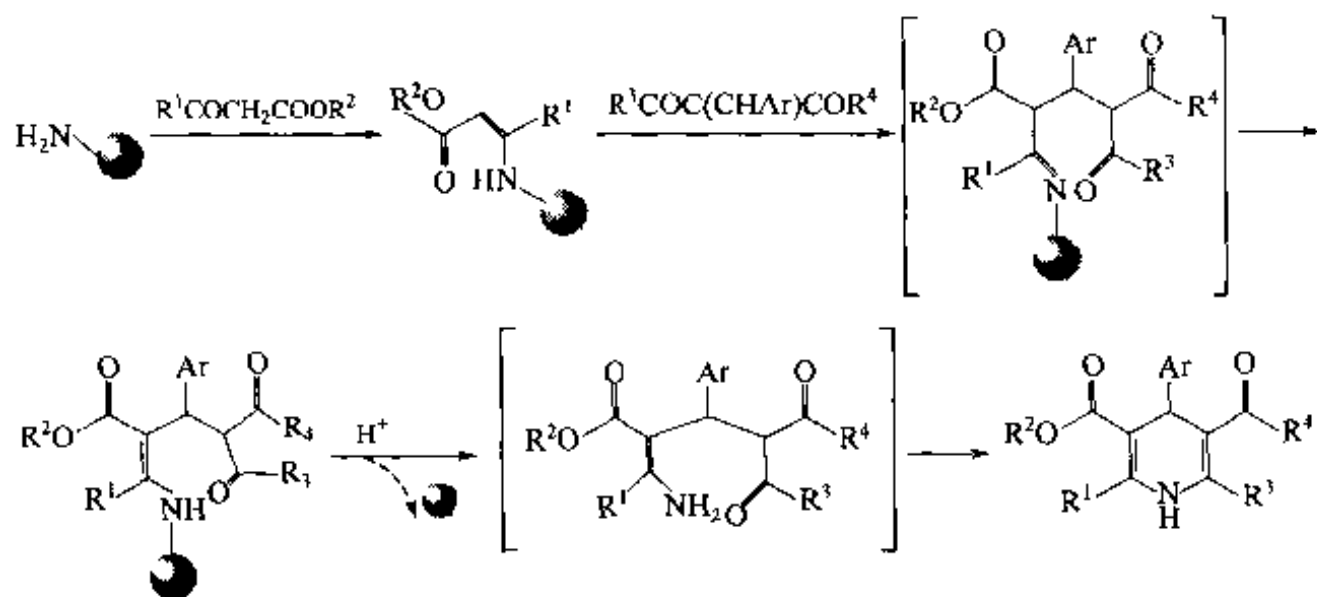
一些普通的有机小分子可以用线型组装方式在载体上合成。这种合成与肽类的线型组装一样，也是单方向的逐步反应。然而与肽合成的最大区别在于肽链的各步组装循环反应类型、构件类型及试剂都是相同的，而有机小分子的线型组装中每步反应均与其他步反应的类型、构件类型及试剂毫不相同。例如下例的  $\beta$ -硫醚酮的合成【Che 1994】：



上面的线型组装合成中包括了亲核取代、氧化、Wittig 及 Michael 加成等多种反应类型，各步的反应条件也无共同之处。

值得指出的是，线型组装的产物结构并不完全是线型的链状。例如下面的二氢吡啶 (DHP) 类化合物的合成，产物为杂环结构【Gor 1996】：

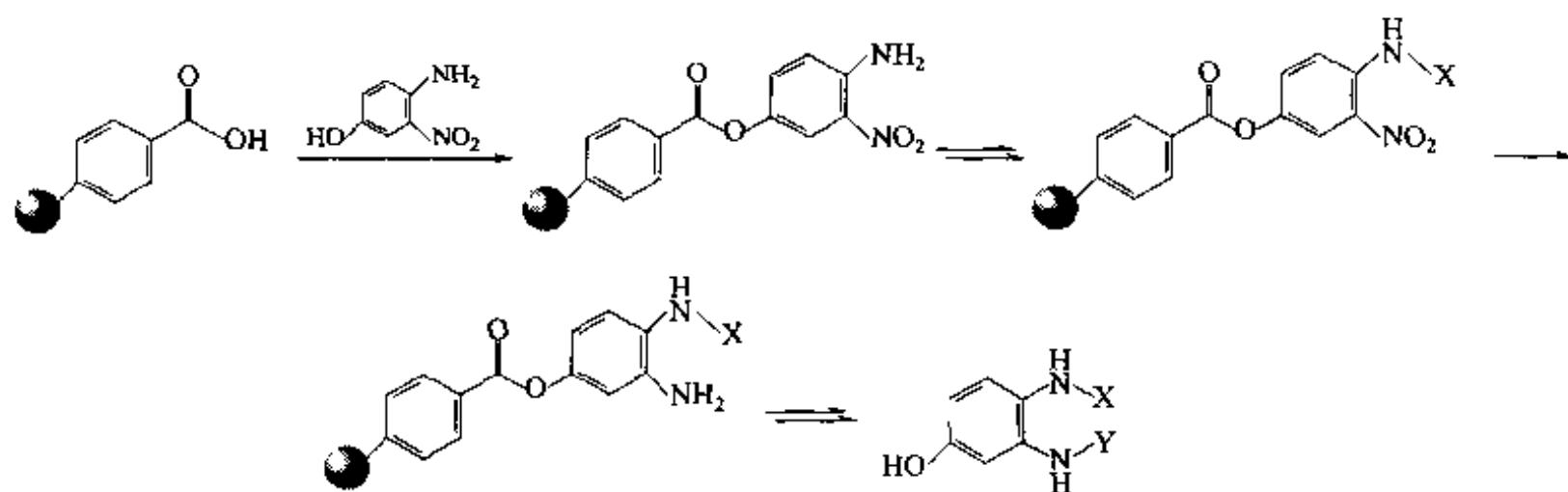




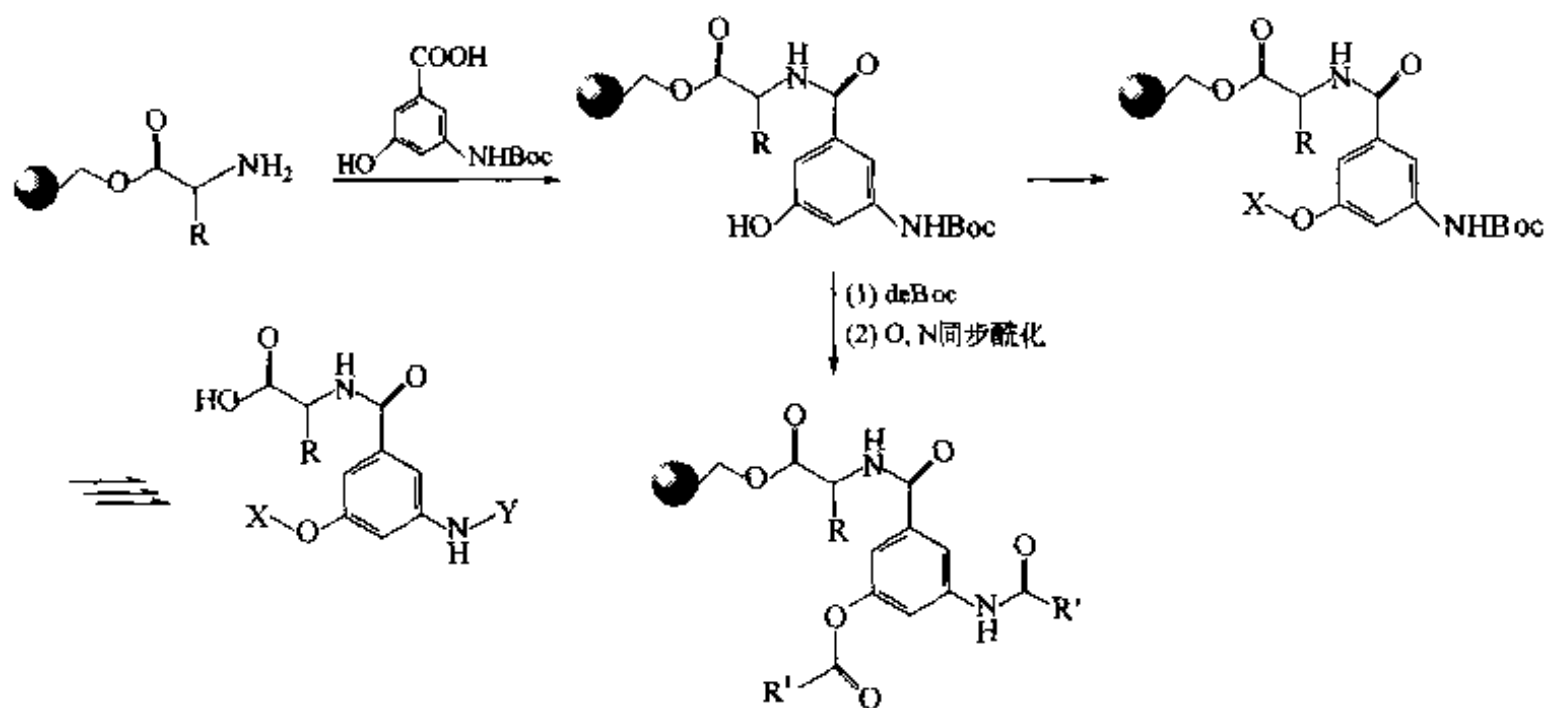
## 二、双向组装

此种组装的特点是其合成的某步中间体必须具有两个（或更多）反应位点，它们可以同步经历相同的衍生反应，也可以分头进行不同的反应。例如下面的双氨基苯酚衍生物的合成，从第三步开始对相邻的氨基及硝基分别进行不同的转化合成【Mey 1995】。

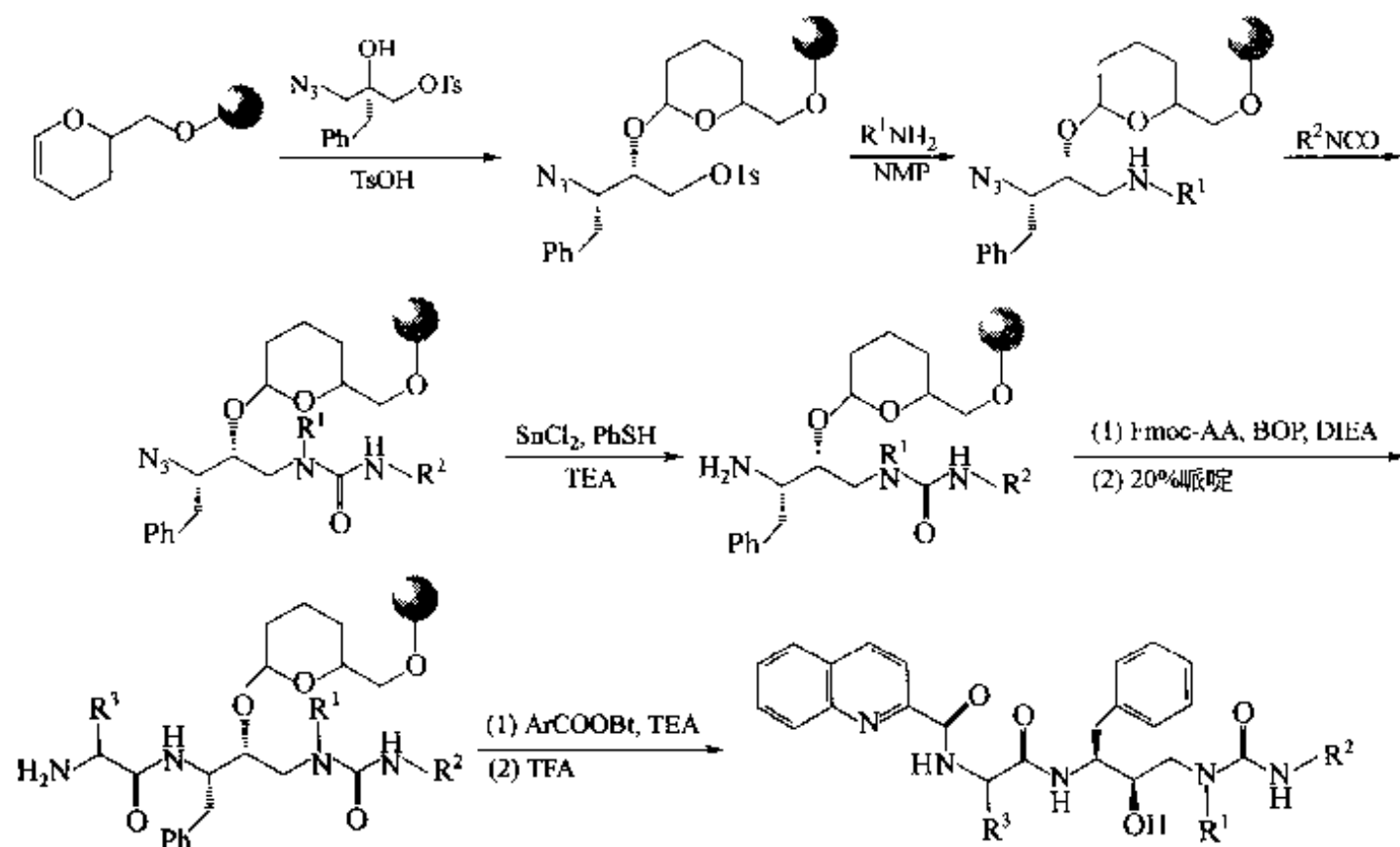
例 1:



例 2 【Dan 1995】:



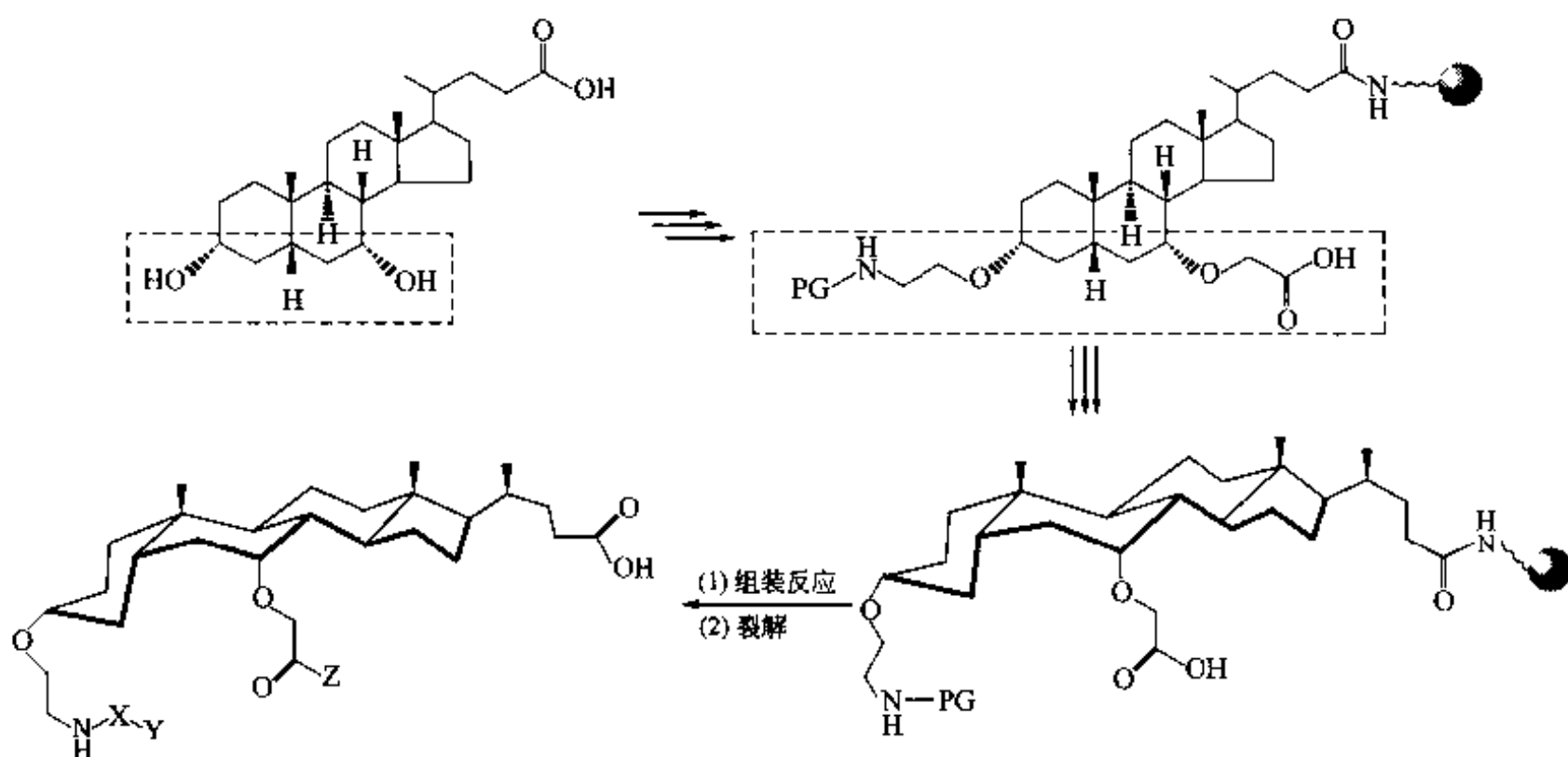
## 例 3 【Kic 1995】:



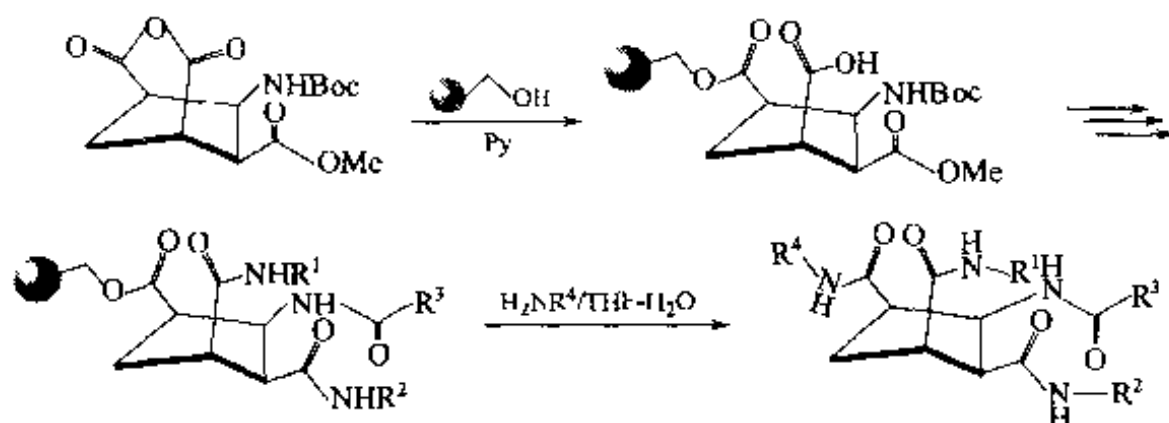
## 三、模板组装

此方式的特点是先在固相载体上引入或构建一种带有多个化学活性位点的支架结构，这是第一步。下一步的组装反应均在这些位点上进行。支架结构不仅仅是各反应位点的空间支撑，其本身往往与随后键合的结构相协同，起到药效团所必需的结构要素作用。如例 1，以鹅胆酸分子为支架的合成中就选定以 3 位及 7 位两个顺式  $\alpha$  面羟基为组装反应位点，它们之间可构成空间及距离上很适宜的模板结构（例 1 中虚线以内部分）。

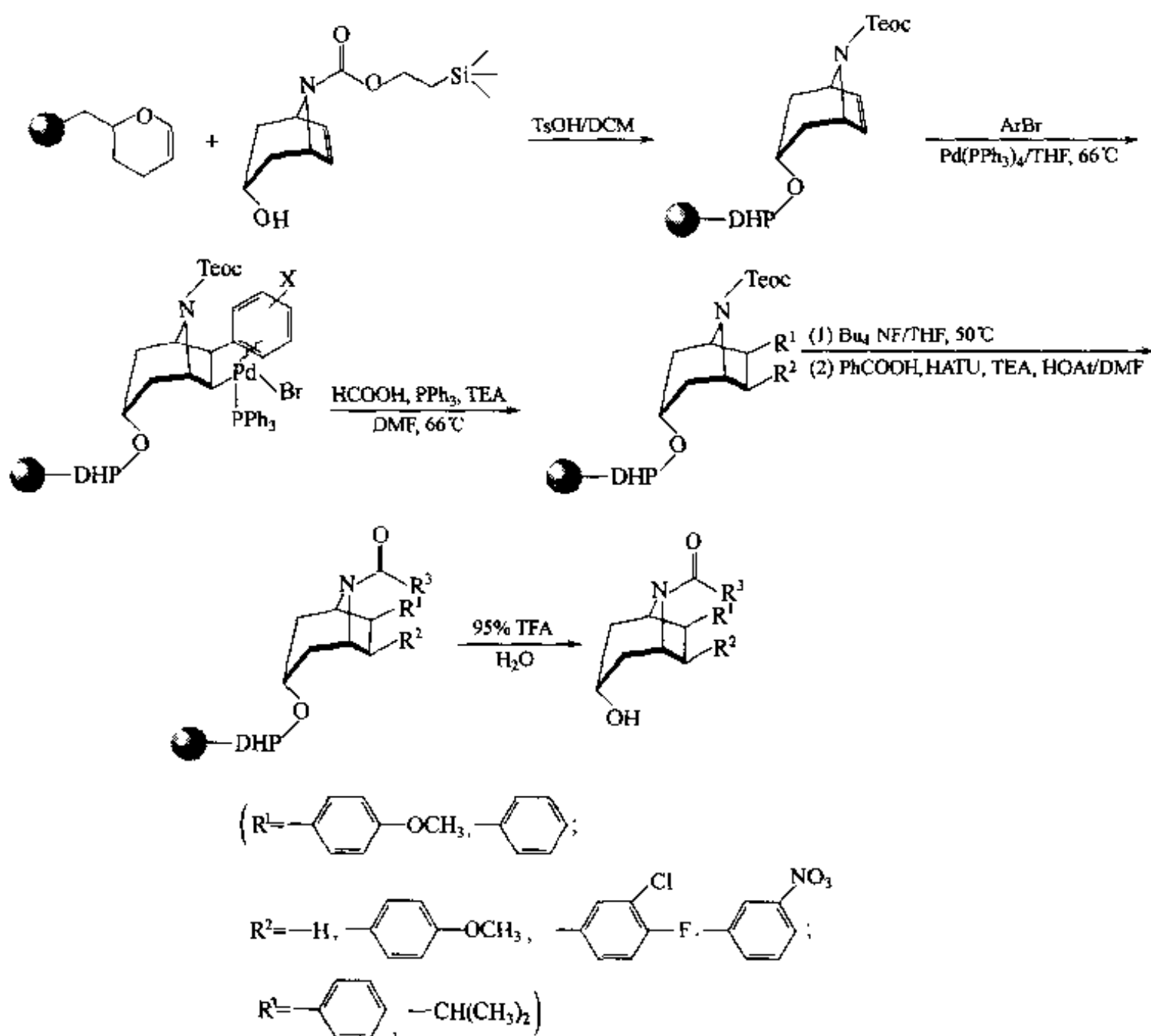
## 例 1 【Wes 1996】:



例 2: 在环戊烷类氨基酸的衍生物合成中, 仅以简单的五元环为支架, 但却含有 4 个可反应的活性位点, 其中的一个羧基先与载体 Linker 相连, 待其他 3 个位点组装完成后, 再以胺解形式使这个羧基酰胺化【Pat 1994】。

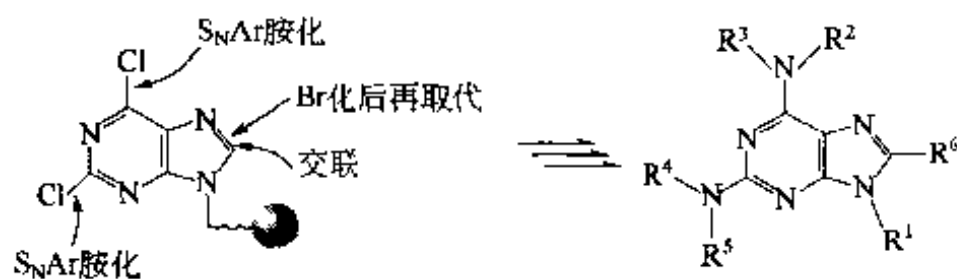


例 3: Ellman 研究组以托烷 (tropane) 为支架合成了多取代的衍生物, 活性筛选表明一些产物在止吐、抗识别紊乱方面有明显活性, 说明支架结构本身也是药效团的一部分【Koh 1996】。



例 4: 嘌呤母环被两个氯原子取代后, 其许多位点均具有较高的化学活性, 以此结构为模板的组装合成对寻找生物活性的新化学实体应该是一种理想途径【Nug

1997, Bri 2001】。



例 5: 由于方酸 (squaric acid) 具有多方面的化学活性, 因此将其键合在固相载体上可以进行多种功能团的衍生及空间取向的多样性合成【Tem 1997】(图 5.2)。

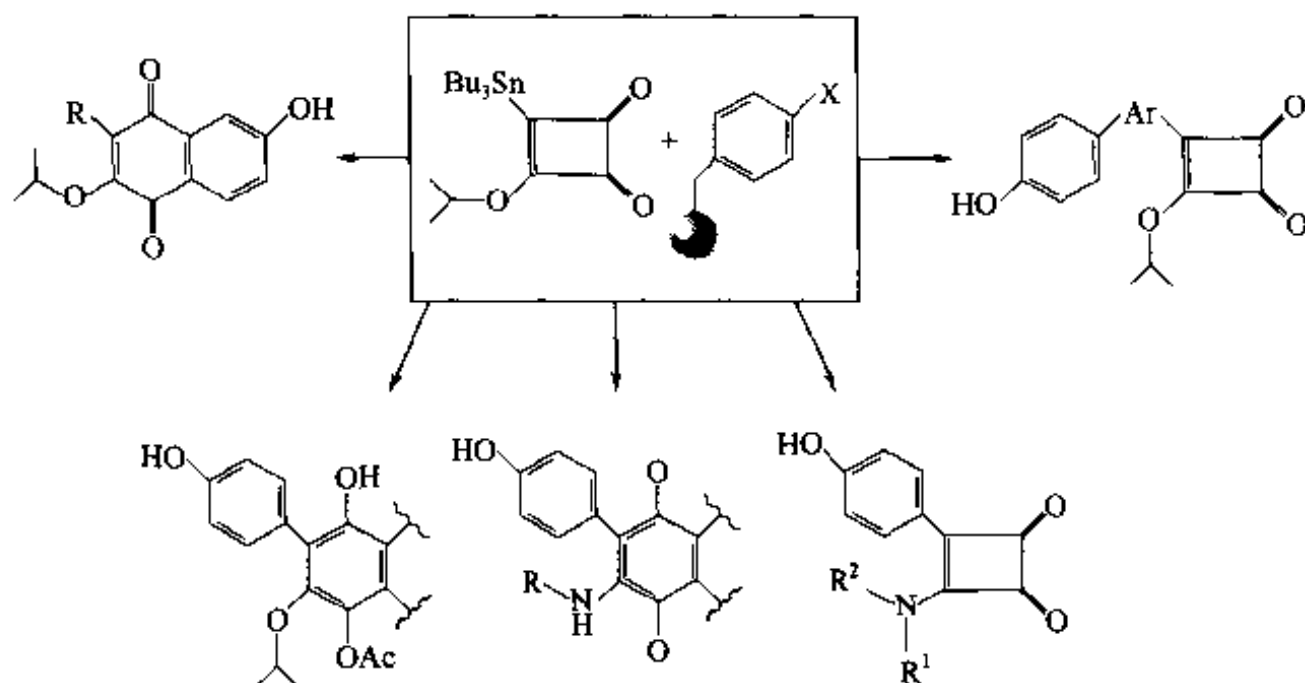
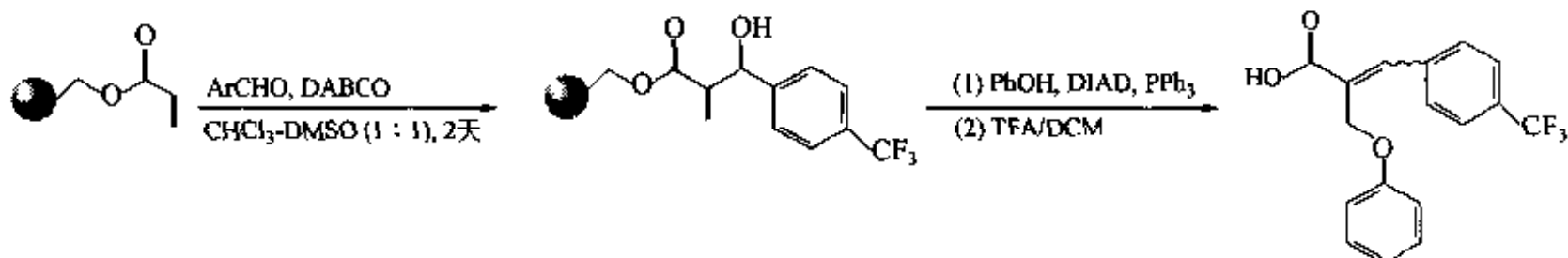


图 5.2 方酸的多样性合成

例 6: 由烯丙酯-CIT 树脂与醛组分缩合生成的 3-羟基-2-亚甲基丙酸酯型的模板可以进一步发生脱水消除、亲电取代、Michael 加成及随后的衍生反应【Ric 1999】。例如, 丙烯酸酯载体与对三氟甲基苯甲醛缩合, 首先生成 2-芳基-2-羟基-3-亚甲基丙酸酯, 后者与各种酚构件发生 Mitsunobu 反应, 其中经历了加成-消除的反应历程, 得到含醚结构的不饱和丙酸衍生物。



上面反应中的一级产物 2-芳基-2-羟基-3-亚甲基丙酸酯还可以使羟基乙酰化, 然后在亚甲基上进行环丙胺的 Michael 加成-消除反应, 生成侧链不饱和的  $\beta$ -氨基酸结构, 后者的仲胺可进一步酰化或烷基化, 得到多种二级产物。

除了上述反应外, 以 3-羟基-2-亚甲基丙酸酯为模板还可以组装出更多类型的产物 (图 5.3)。

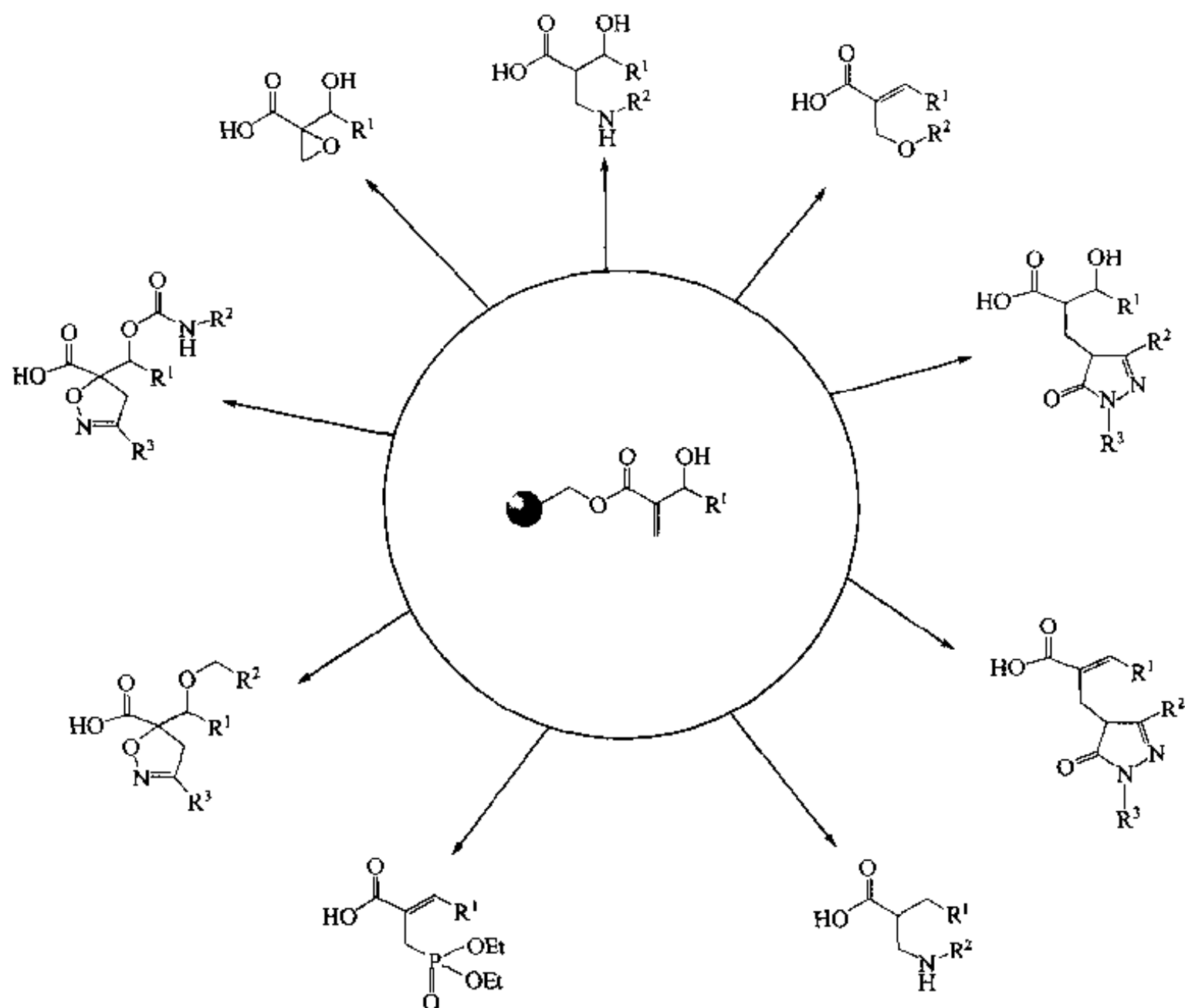
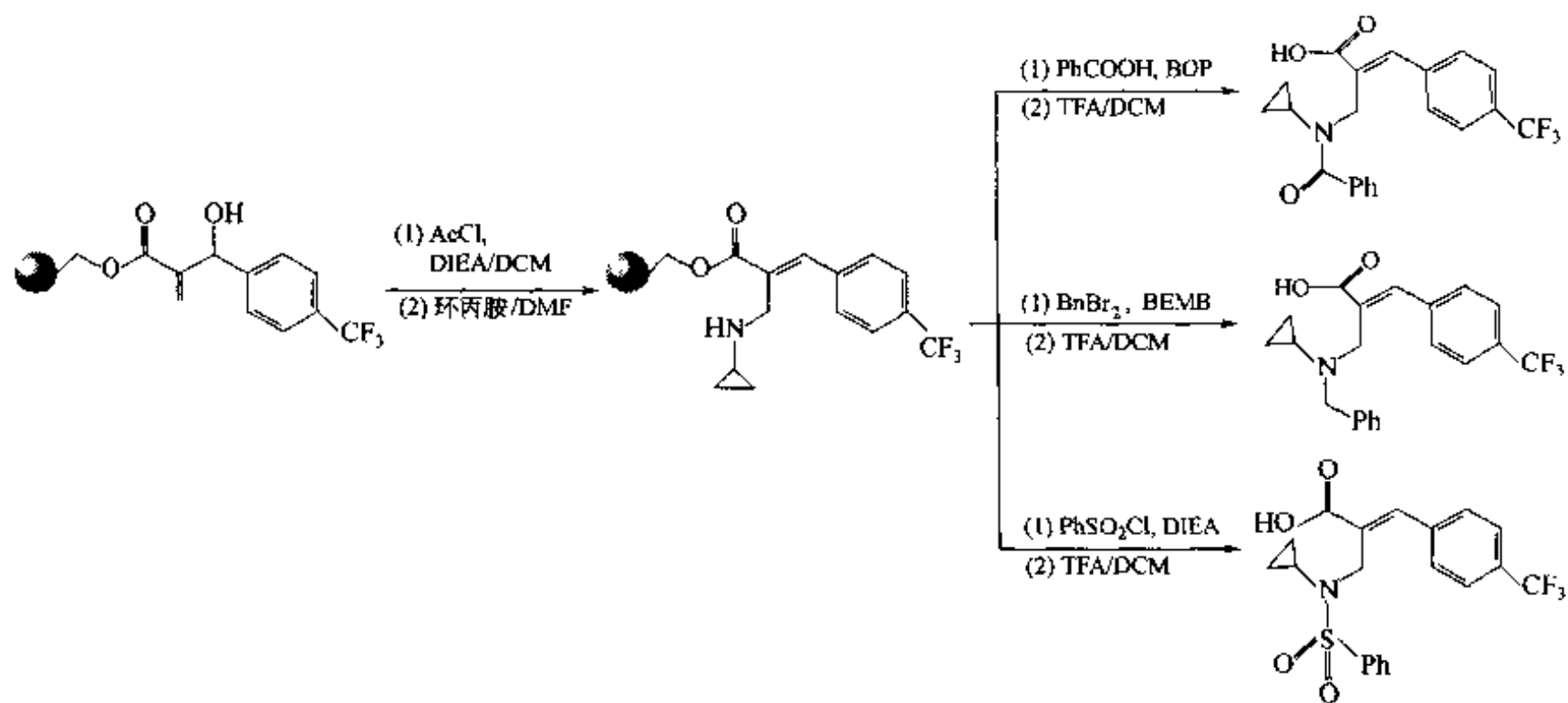


图 5.3 以 3-羟基-2-亚甲基丙烯酸酯为模板的组装

例 7: 首先在固相载体上构建一种类似天然产物结构的模板 (natural product-like templates, NPLT), 该模板分子上带有多种可进一步发生反应的化学功能团, 因此可以分头组装出结构上更像药物 (drug-like structure) 的多种产物【Tan 1998,

1999】(图 5.4)。

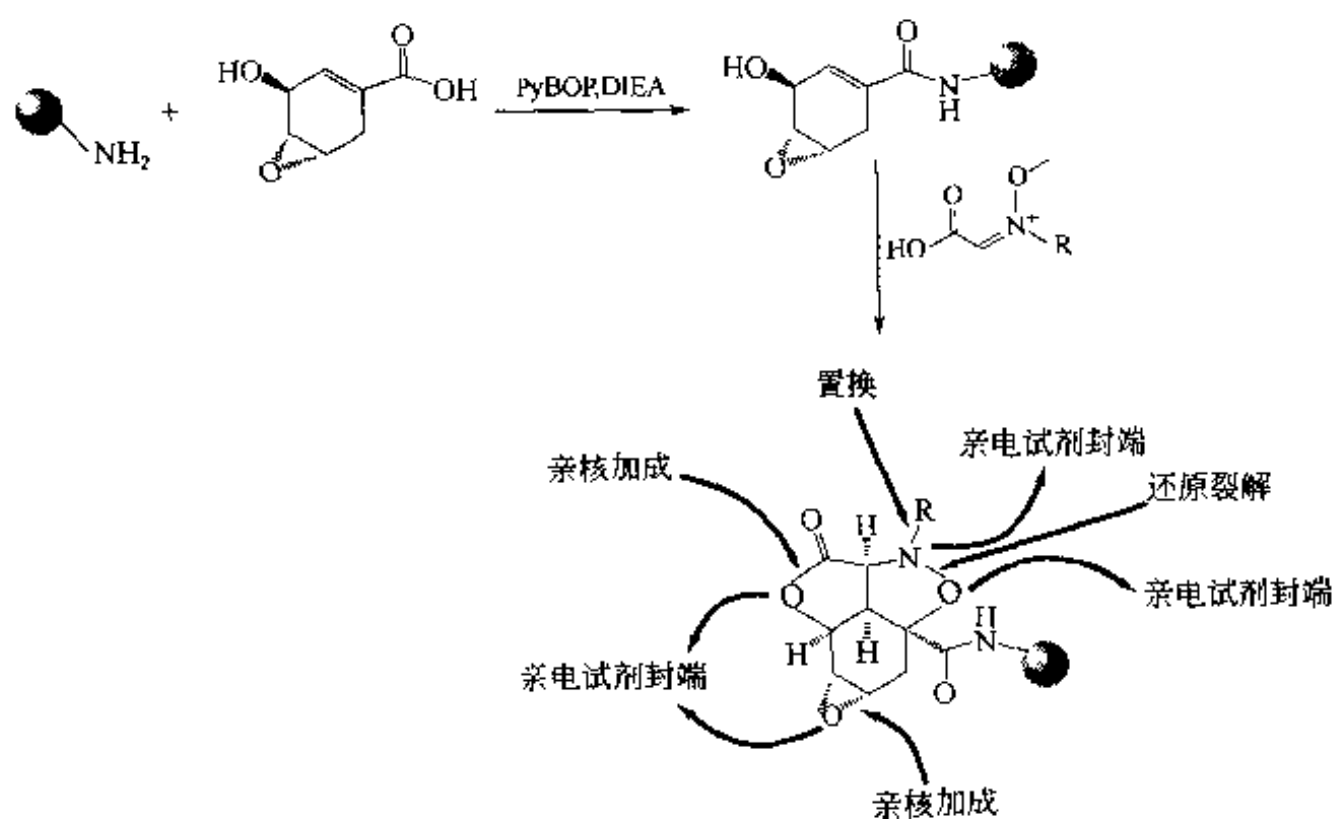


图 5.4 天然产物结构样的固相模板组装

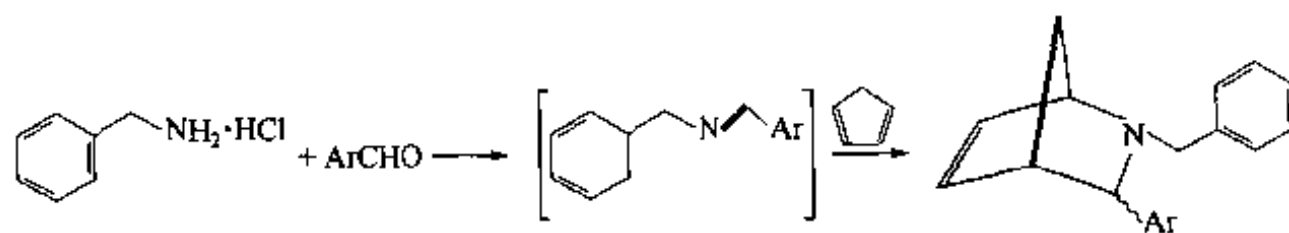
## 第二节 多组分缩合

经典有机反应中大部分为双组分反应，如取代、加成、卤化、酰化等；及单一底物转化反应，如氧化、还原、重排、分子内环合等。三组分及更多组分的缩合反应，如 Mannich 反应、Passerini 反应、Grieco 反应及 Ugi 反应，虽然不如双组分以下的反应那么普遍，但却非常重要。尤其是合成结构较复杂或更接近像药结构的化合物时，多组分缩合反应可以经过一锅反应 (one-pot reaction) 向产物分子中引入更多的结构片段，对于天然产物的仿生合成及寻找新药的研究非常有用。

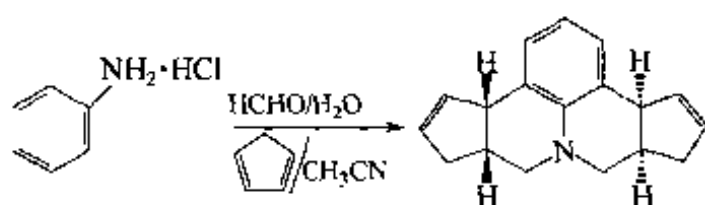
文献上往往把多组分缩合反应简称为 MCC (multi-component condensation) 或 MCR (multi-component reaction)。三组分反应可用 3CC 或 3CR 表示，四组分反应用 4CC 或 4CR 表示，等等。下面将对一些较重要的 MCC 进行逐一介绍。

### 一、Grieco 三组分缩合

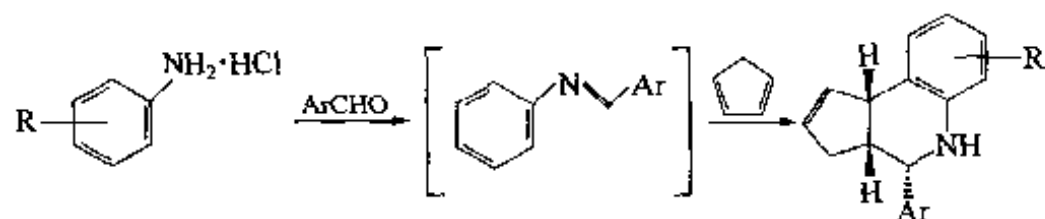
此反应是由胺、芳醛及环戊二烯 3 种组分缩合实现的，其中脂肪胺及芳香胺均可。后来发现除了环戊二烯外，其他烯类化合物也可参与此反应。反应机理为胺与芳醛首先缩合成 Schiff 碱，后者再与含双键的组分发生环加成反应【Gri 1988】：



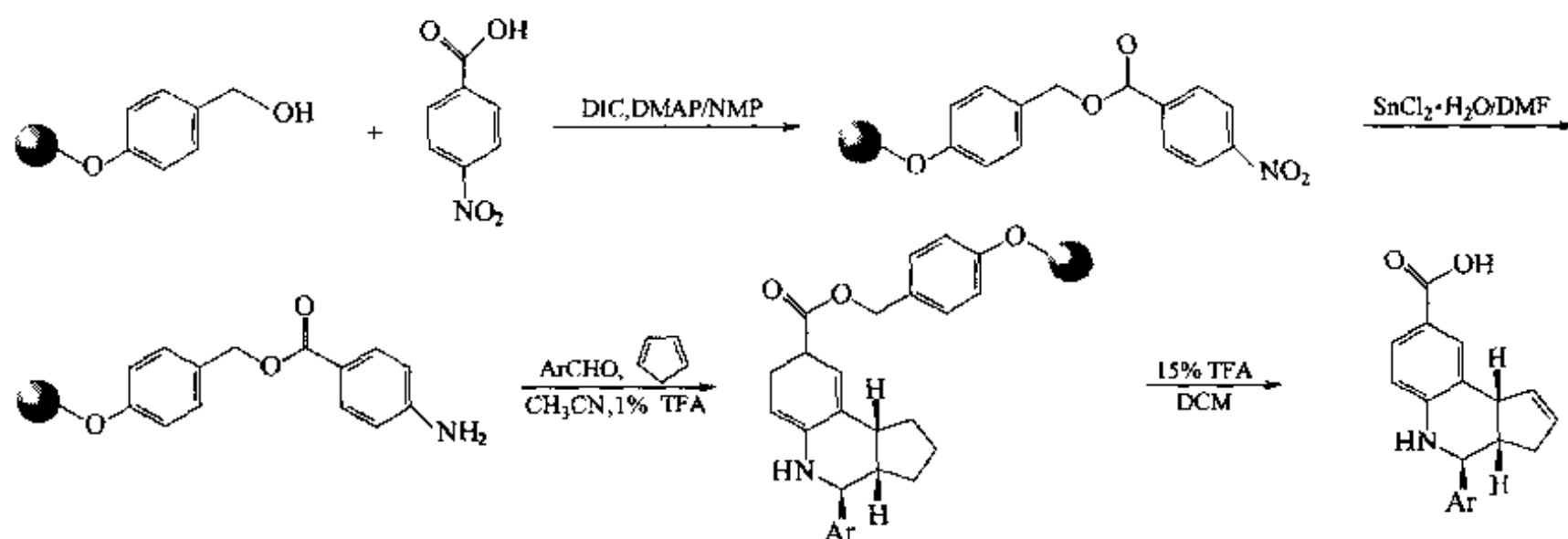
芳胺与甲醛及环戊二烯也可发生缩合，生成四氢喹啉型产物：



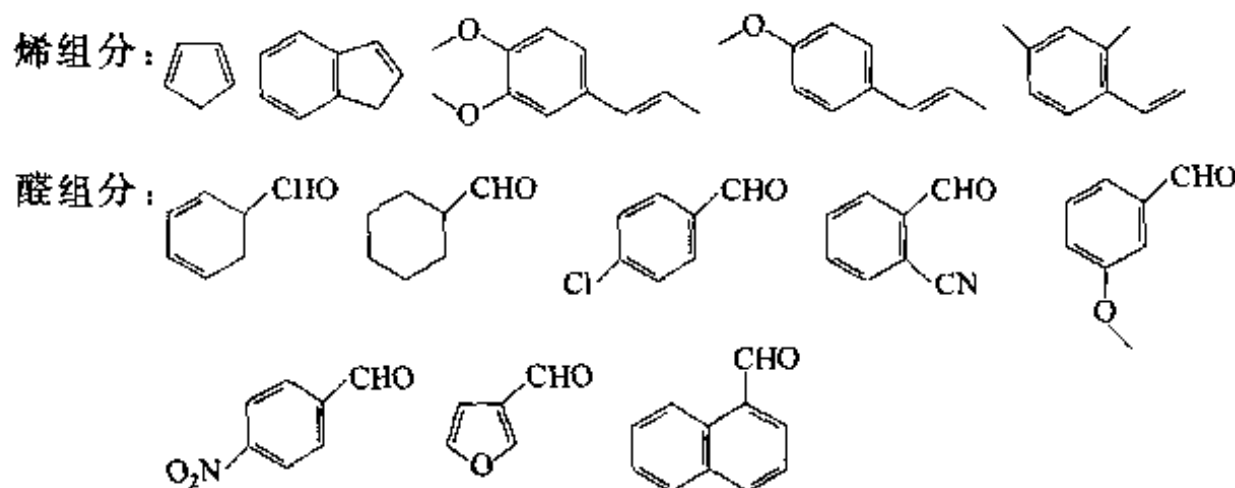
如果先由胺与醛预制成 Schiff 碱，再与定量的环戊二烯反应，则可得到单侧环加成产物：



Grieco 反应的意义在于其产物分子具有类似天然产物中四氢喹啉生物碱样的结构，可广泛用于仿生合成。为了探索此反应的应用范围，Armstrong 实验室建立了 Grieco 反应的固相合成路线【Kis 1997】。首先用 Wang 树脂为固相载体与对硝基苯甲酸键合，将硝基还原后形成 Grieco 反应中的芳胺组分，后者再与芳醛及环戊二烯缩合，生成单环加成产物：



他们使用了 5 种烯类构件、8 种醛及 2 种芳胺，共合成了 80 个四氢喹啉型衍生物。其烯类及芳醛构件的组成如下。

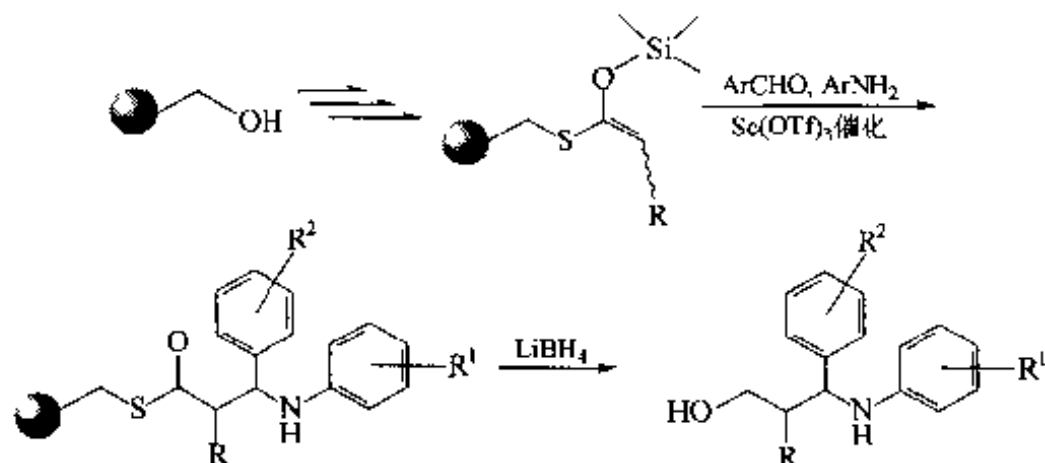


## 二、Mannich 反应

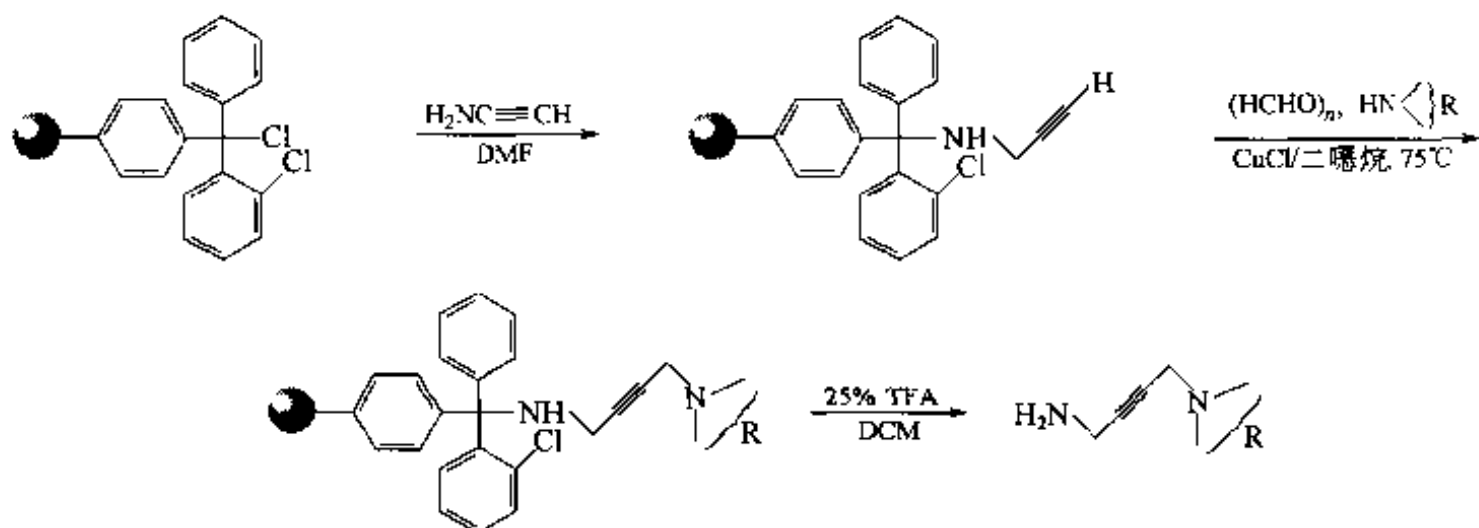
胺、醛及活泼氢给体底物是 Mannich 反应的 3 种组分。其中任何一种组分均可先

键合在载体上，再与另两种游离的组分进行 3CC 反应。

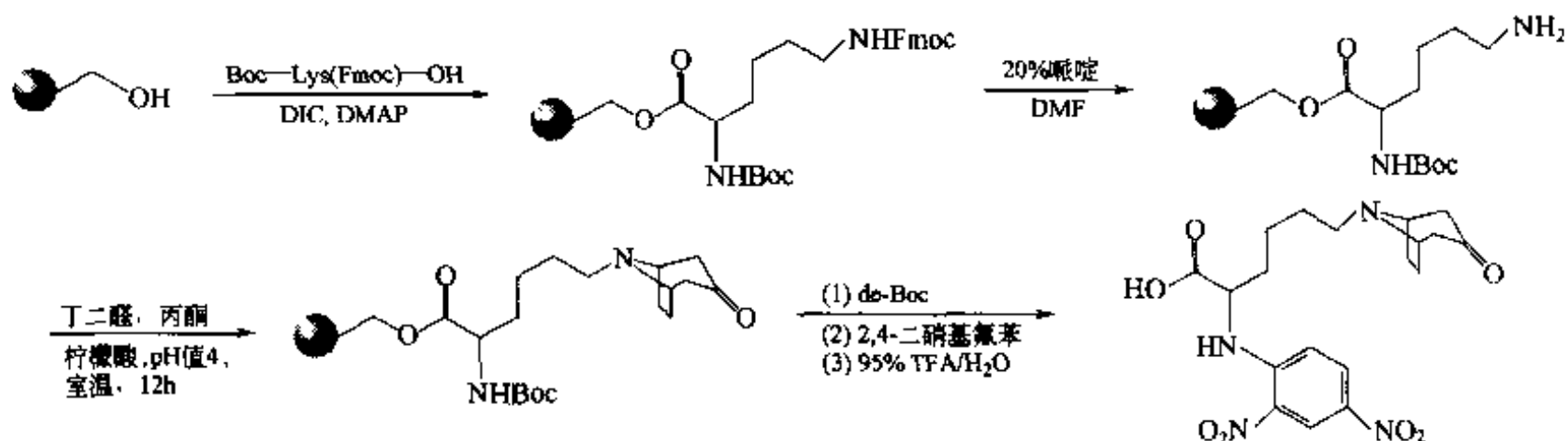
例 1 【Kob 1996】：以键合在固相载体上的硅烯醇醚结构作为活泼氢给体组分，在有机酸铈盐催化下与芳醛及苯胺衍生物发生 Mannich 缩合。



例 2 【You 1997】：以键合在载体上的炔结构作为活泼氢给体组分，在氯化亚铜催化下与多聚甲醛及胺组分发生缩合。

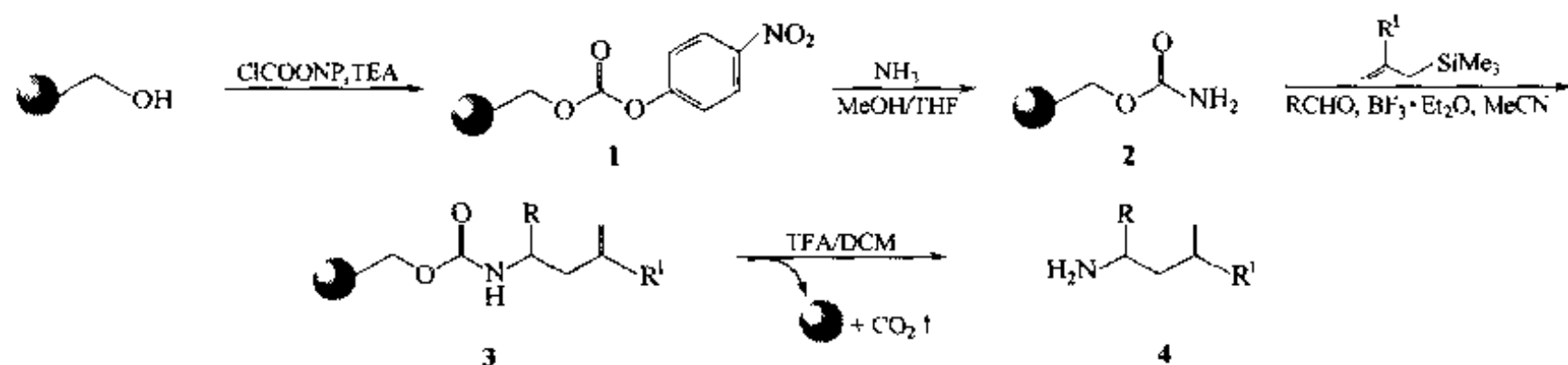


例 3 【Jon 1998】：以 Lys 侧链氨基为固相载体上的胺组分，在柠檬酸催化下与丁二醛及丙酮发生缩合，生成桥环化合物。Lys 上的  $\alpha$ -氨基经脱保护后再与 2,4-二硝基氟苯发生取代反应。

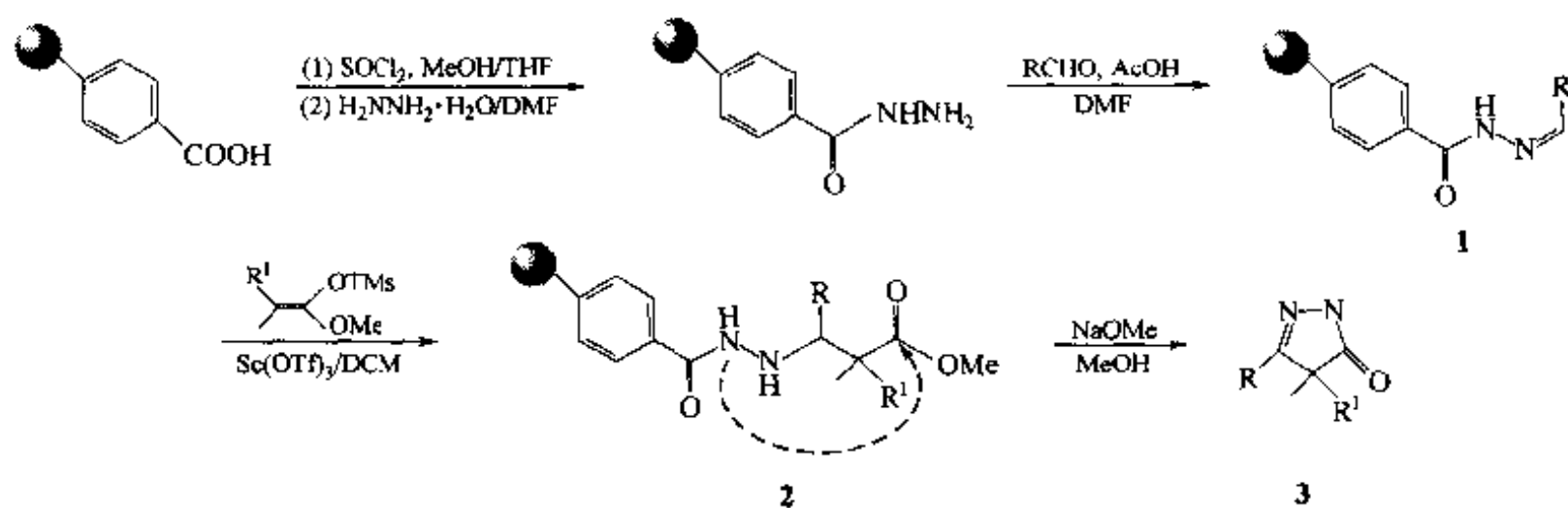


例 4 【Mee 1999】：氨基甲酸酯结构中的  $\text{NH}_2$  也可以在一定催化条件下发生 Mannich 缩合反应。首先用氯甲酸硝基苯酚酯与 Wang 树脂键合，得到碳酸酯型 Linker (1)，再与氨转化为氨基甲酸酯 Linker (2)，后者在三氟化硼-乙醚催化下与醛及烯丙基硅烷组分发生三组分缩合，生成烯丁基氨基甲酸酯中间体 (3)，最后在酸条件下发生裂解反应，放出烯丁基胺衍生物 (4)。

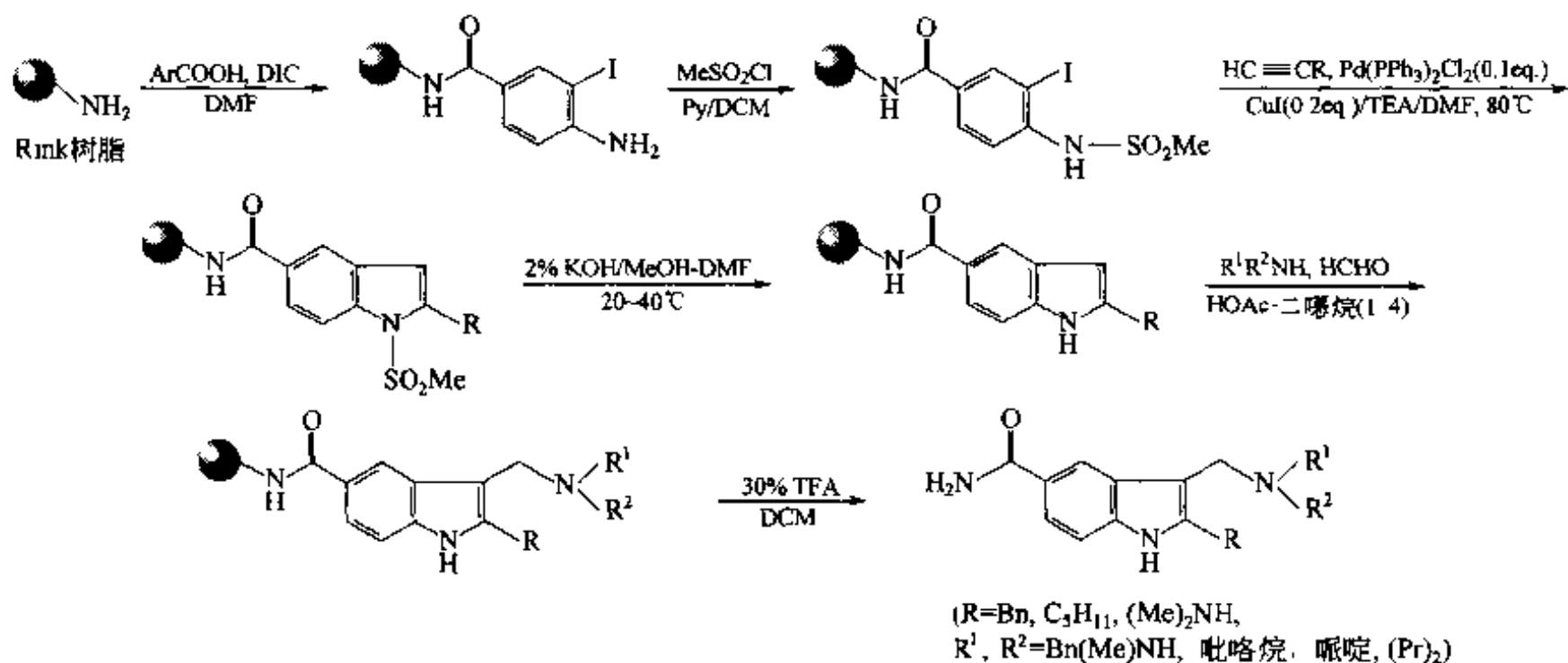




例5【Kob 1999】：由羧酯树脂转化的酰胺结构（1）可以在3价钪盐催化下与缩酮发生 Mannich 缩合，生成的酰胺内酰胺结构（2）在碱性条件下分子内胺解得到吡唑酮衍生物（3）：

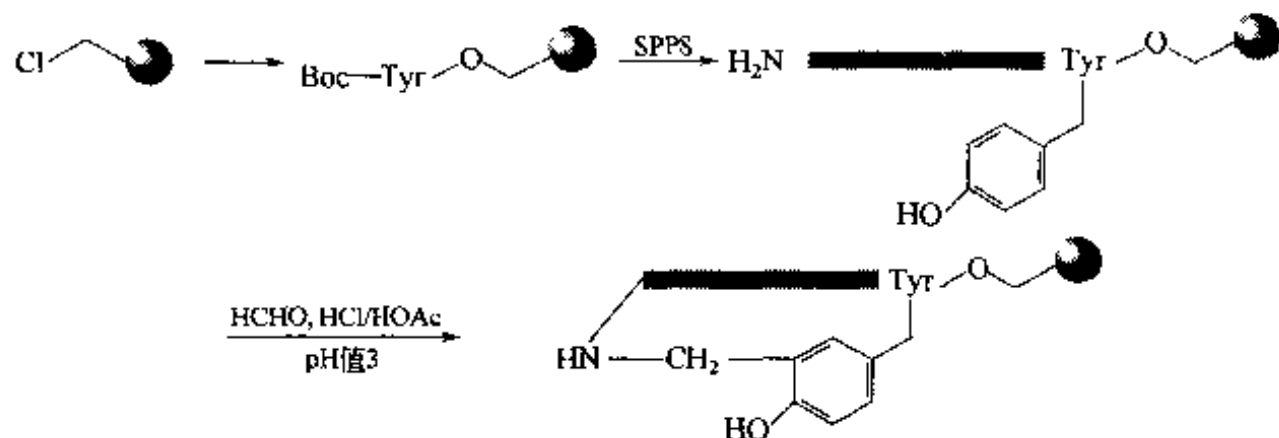


例6【Zhang 1998】：以 Rink 氨基树脂为载体，首先组装出吡啶骨架结构，再以吡啶环的3位为活泼氢给体，与胺及甲醛发生 Mannich 缩合，得到3位取代的吡啶衍生物，总收率在71%~94%之间。



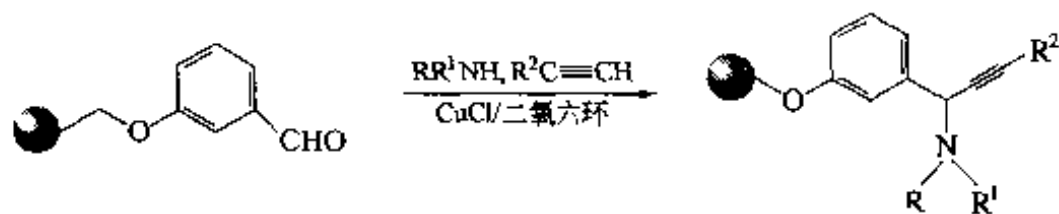
例7【Wan 2003】：将胺组分及活泼氢给体组分均键合在固相载体上，在少量 HCl 或 TFA 催化下与甲醛缩合，生成 Mannich 碱为桥连结构的环杂肽产物。为了合成方便，利用 Tyr 残基为活泼氢给体。在肽链组装的开始阶段，第一步先将侧链不保护的 Tyr 键合到载体上，待肽链组装结束后，以 N 末端的氨基为 Mannich 缩合的胺组分，这样的产物具有“头接尾”型的环杂肽。如果 Tyr 残基位于肽链中段，则可生

成“头接中”型的环杂肽。其简略的示意路线如下（具体合成见第四章第六节）。

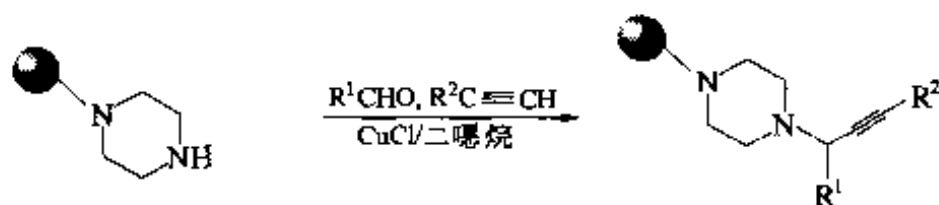


作者还比较了同样底物结构的液相方式 Mannich 缩合，结果表明仅在分子内环合这一步液相法的收率（20%）就明显低于固相法的环合收率（80.6%）【Liu 2003】。

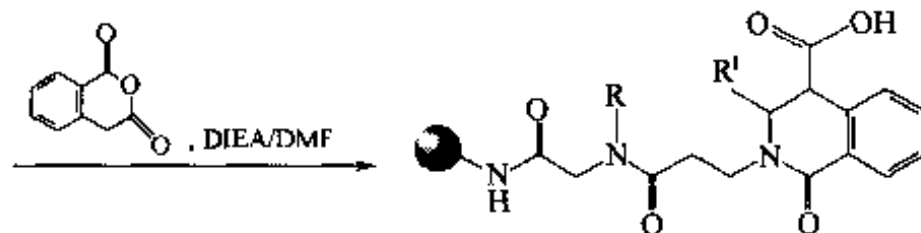
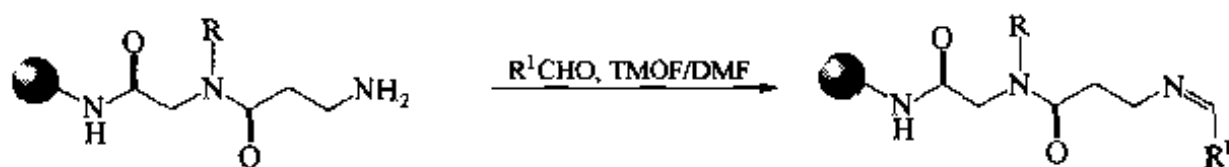
其他与 Mannich 反应有关的固相合成例简介如下：



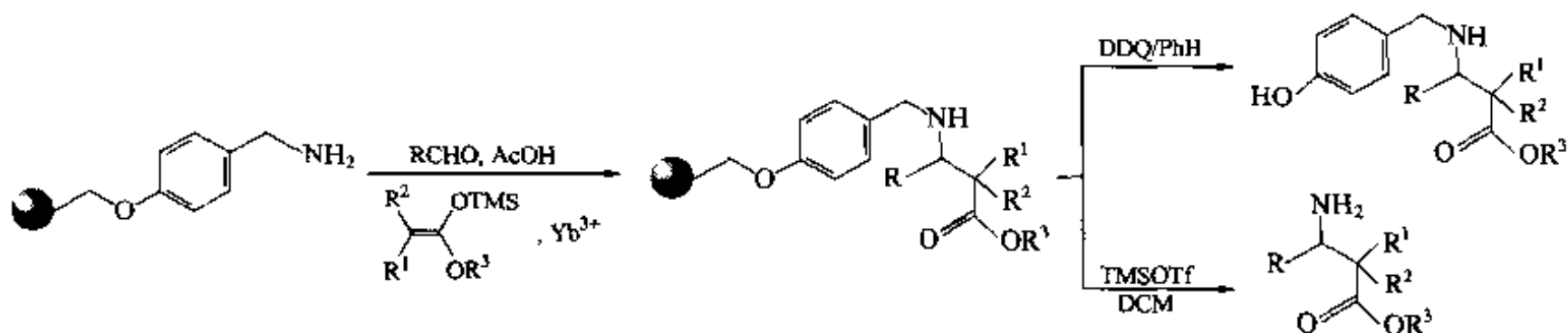
【McN 1998】



【Dya 1998】



【Leb 1999】

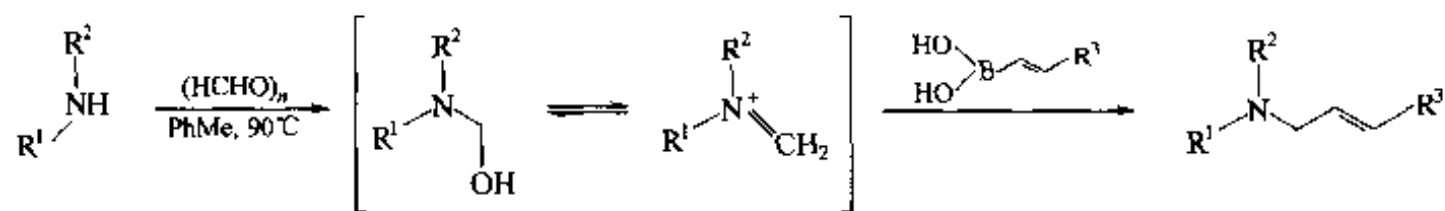


【Kob 1998】

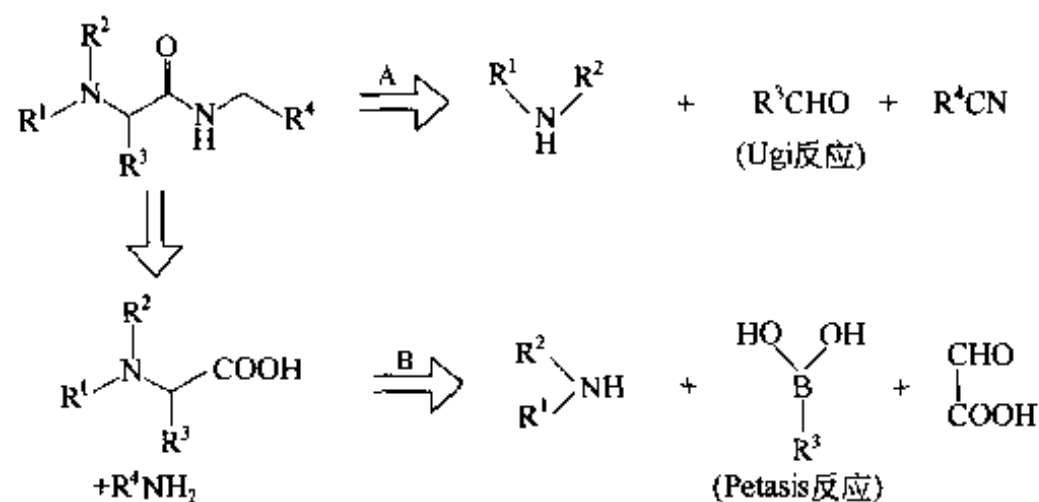
### 三、Petasis 反应

二级胺、醛及硼酸衍生物可以发生三组分缩合反应。其中硼酸基相当于活泼氢原

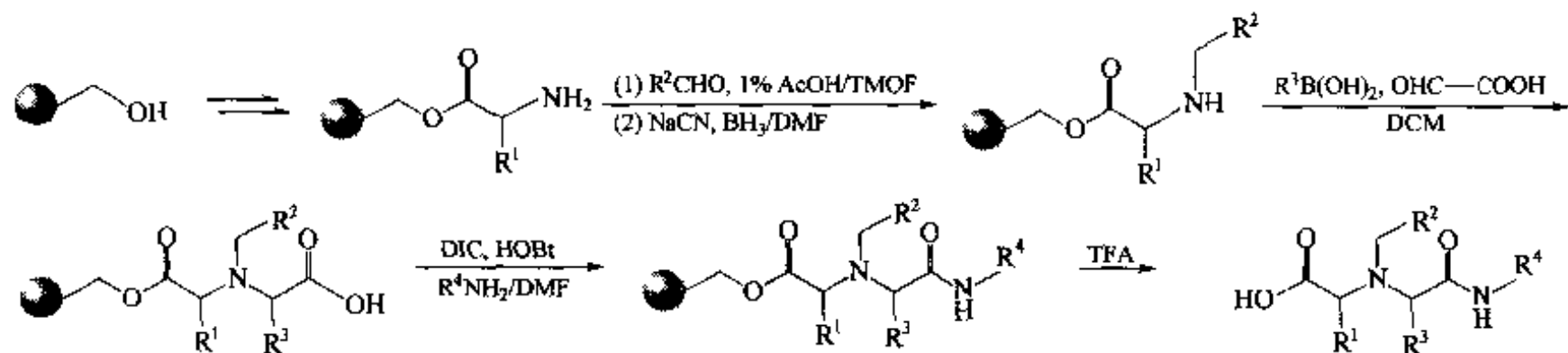
子被脱除，生成叔胺型产物，这就是 Petasis 反应的机理：



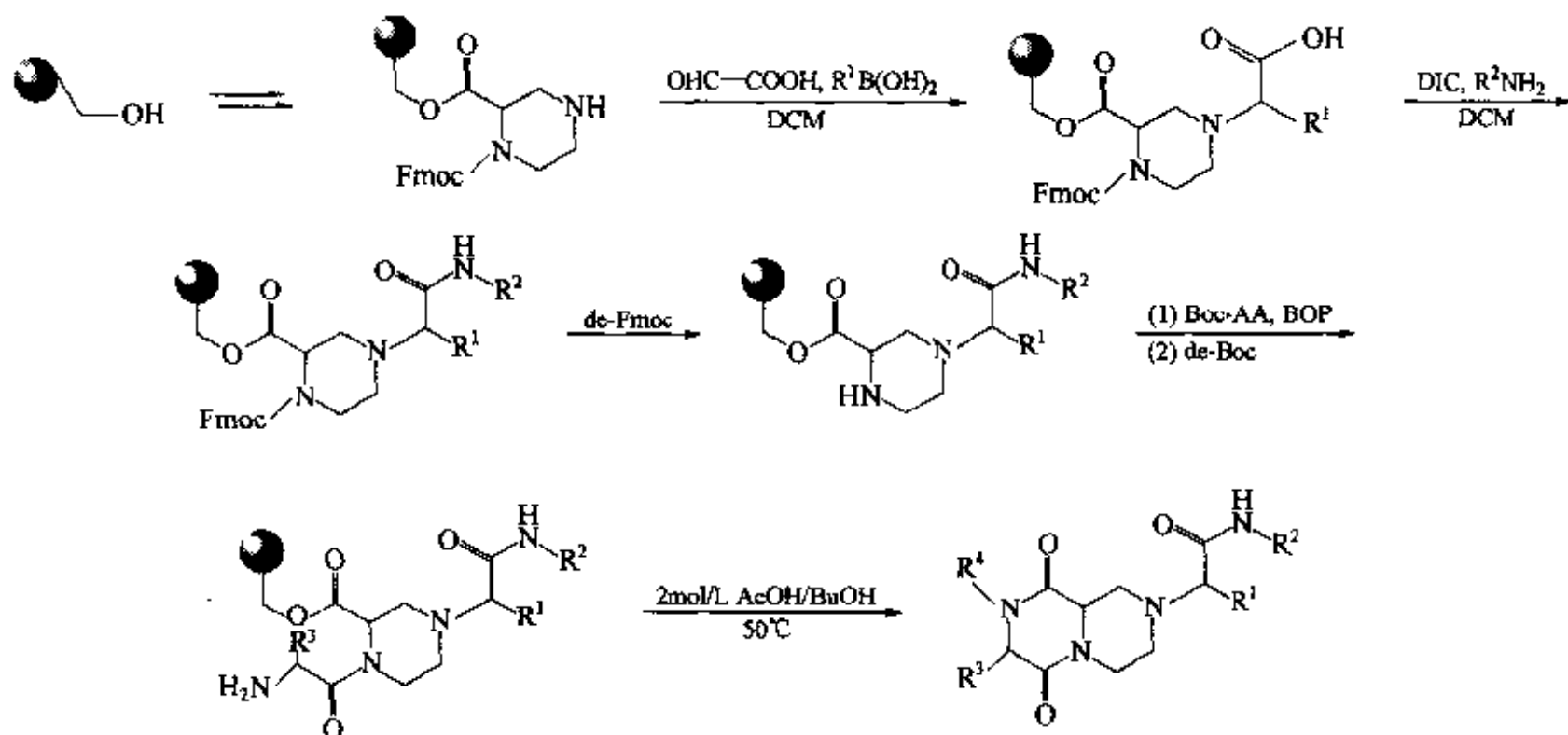
从上述机理看，Petasis 反应实际上是硼酸型 Mannich 反应【Pet 1993】。根据 Petasis 反应特点对肽模拟物的结构进行逆合成分析，可以看出，除了常见的 Ugi 反应（A 路线）外，Petasis 缩合（路线 B）也能制备此种产物：



#### 例 1 【Klo 2000】:



#### 例 2 【Gol 2000】:

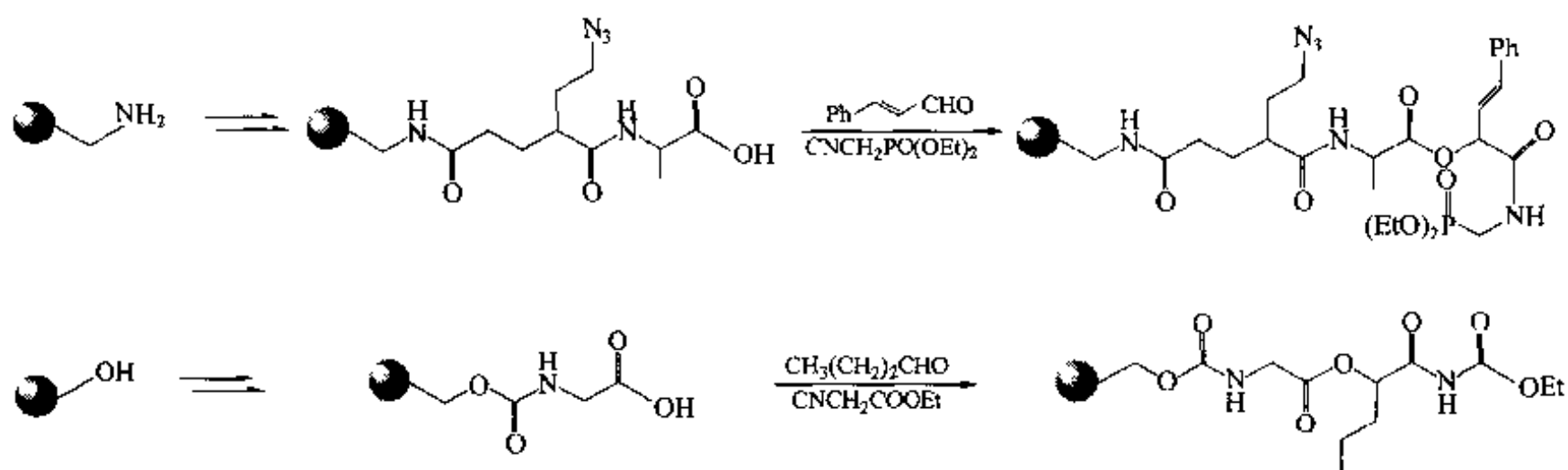


#### 四、Passerini 反应

此反应自 1921 年建立以来已经由一锅反应方式制备了无数种  $\alpha$ -酰氧羰酰胺型化合物。此反应的底物由羧酸、醛及异腈 3 种组分构成，因此 Passerini 反应也属于 3CC 型反应。其机理如下：



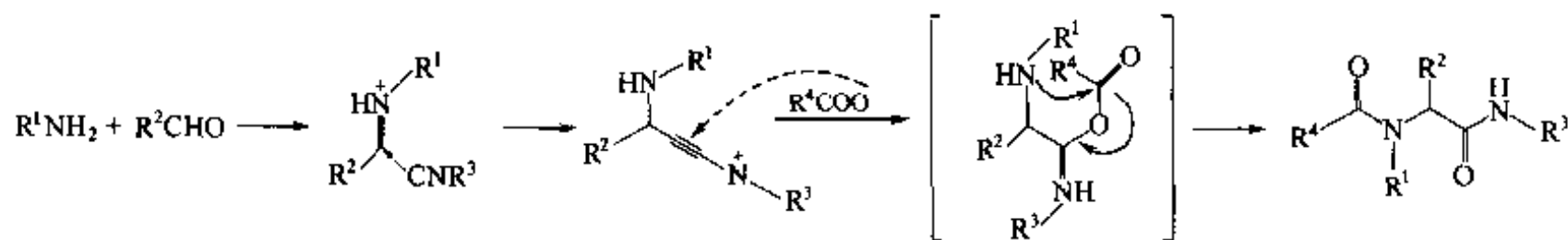
现举两个简单实例，从中可以看出先将羧基组分键合在固相载体上是更为实际可行的方式【Ams 1995】：



实际上许多 Passerini 型三组分缩合均参与到 Ugi 反应中，因此这里就不再单独介绍具体的 Passerini 合成例，详细的事例可见 Ugi 反应。

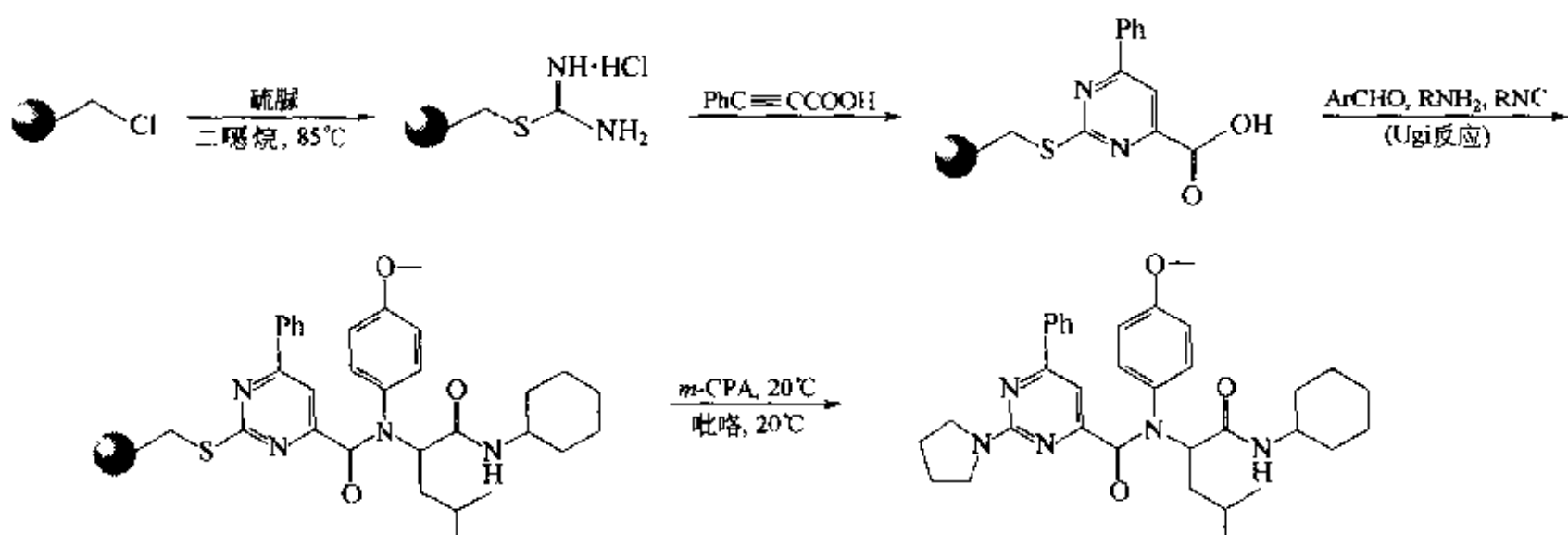
#### 五、Ugi 反应

羧酸、胺、醛及异腈是 Ugi 反应的 4 种组分，与 Passerini 反应比较，此处增加了胺类底物。其反应机理为：醛与胺首先缩合生成 Schiff 碱，再进行异腈的加成，后者的季铵正离子受到羧酸负离子的进攻，形成烯醇酯型中间体，后者随时转化为 Ugi 反应终产物双二级酰胺化合物。

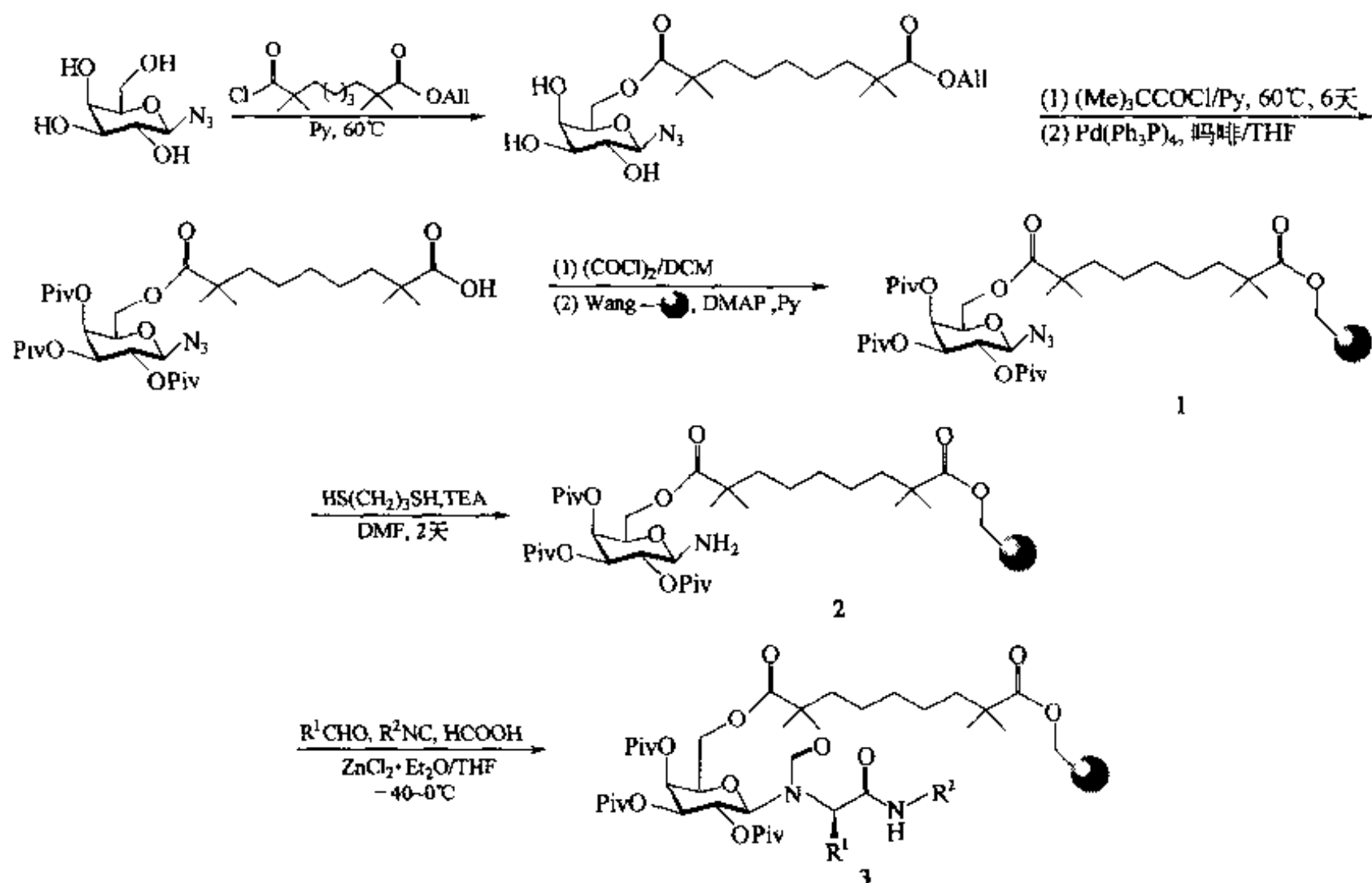


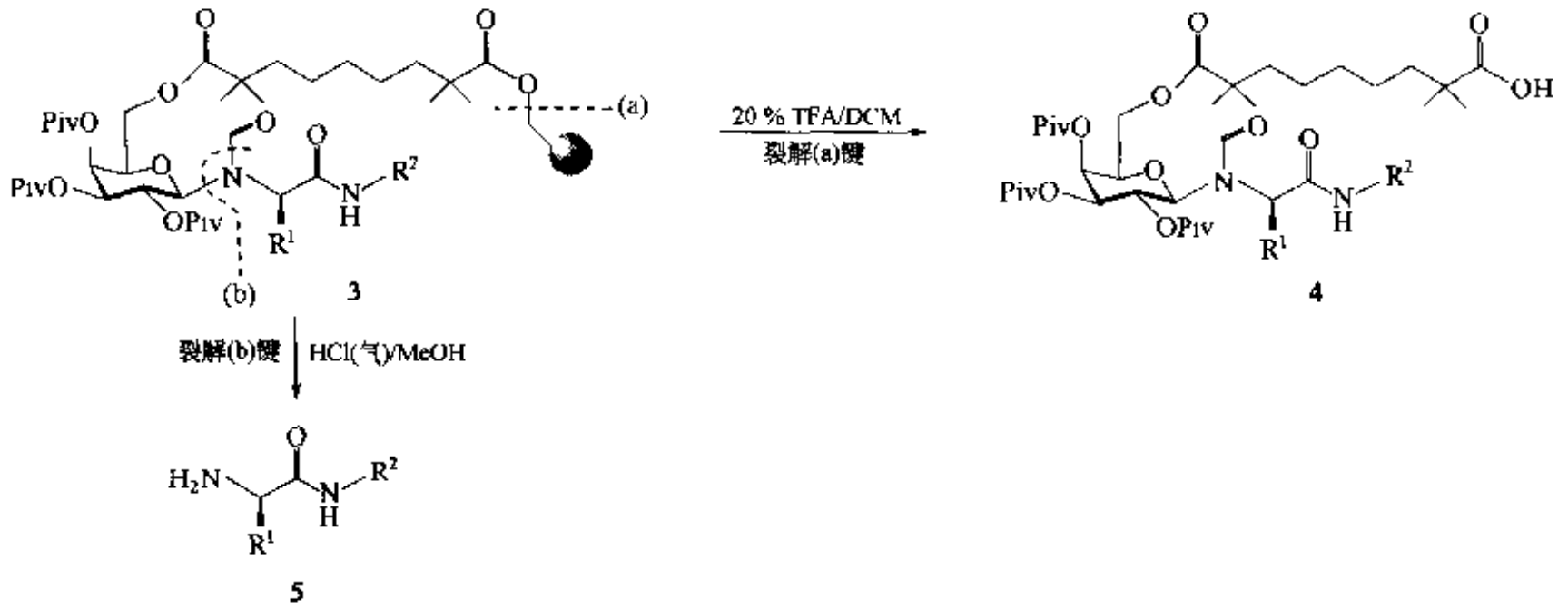
上面给出的终产物结构是最简单的一个通式。实际上，因反应构件的结构多样性，Ugi 反应产物的结构是多样的，有时不只是开链结构，而是各种杂环型结构。

例 1【Obr 1997】：首先在 Merrifield 树脂上引入嘧啶羧酸，然后再与另外 3 种组分进行 Ugi 反应，最后把芳环相连的硫醚氧化为砜结构，使保险型 Linker 活化，再经吡咯进行取代/裂解反应，得到产物。



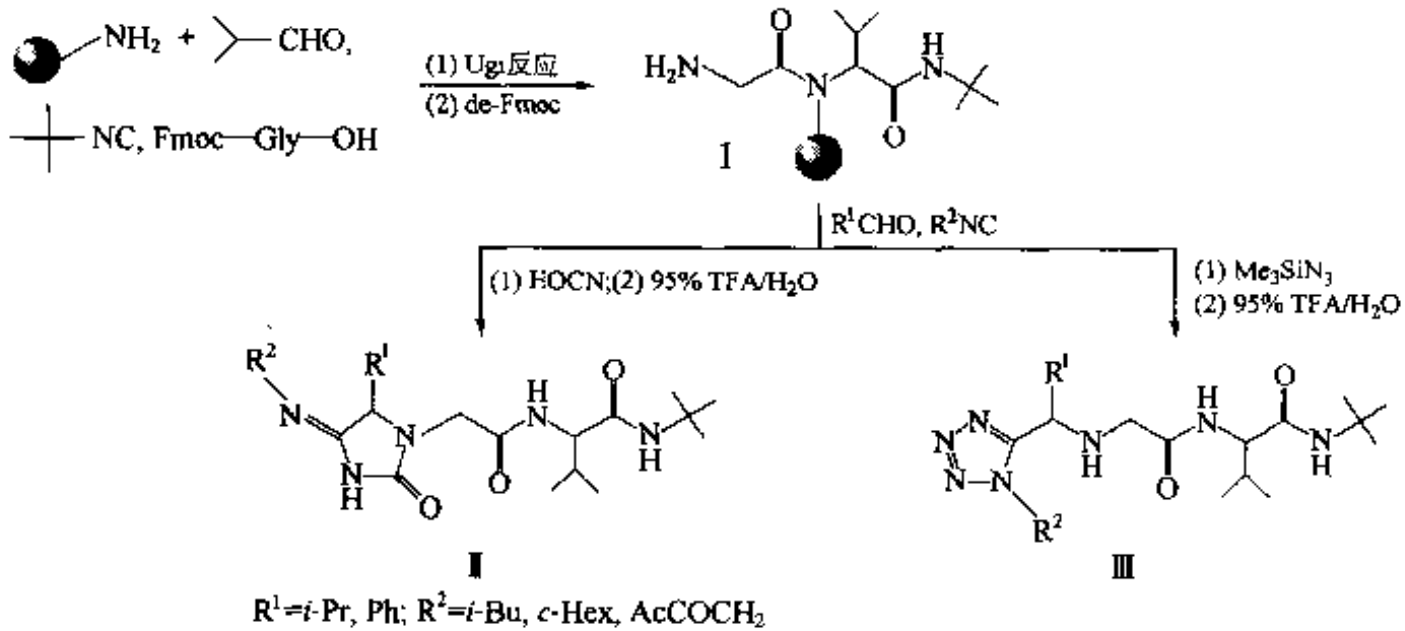
**例 2: 立体区分合成 (stereo differentiating synthesis) 非天然氨基酸【Oer 2000】。**此合成借用连在载体上的半乳糖胺作为不对称环境，即分子内手性助剂，来影响后面的 Ugi 四组分缩合反应。首先，在半乳糖叠氮的伯醇上引进含 9 个碳链长度的羧酸，以便与固相树脂连接后（化合物 1）使树脂的巨大位阻影响远离叠氮（此处随后两步要发生反应）。1 经还原后，使 N<sub>3</sub> 基转化为一NH<sub>2</sub> 基（中间体 2），此处使用的还原剂 1,3-丙二硫醇使异头碳上的 C—N 键不会发生正位异构化 (anomerization)。随后进行以 2 为胺组分与溶液中的醛、异脲及甲酸的三组分缩合反应，得到立体区分性很强的缩合产物 3。后者具有两个可裂解的位置：(a) Wang 树脂上的苄酯 Linker 键；(b) 半乳糖异头碳上的 N—CHO 键。在 TFA 条件下，(a) 键裂解，得到全保护半乳糖基-D-氨基酸衍生物 (4)。在 HCl/MeOH 条件下，(b) 键裂解，得到目标化合物，即非天然侧链取代的 D-氨基酸 (5)。



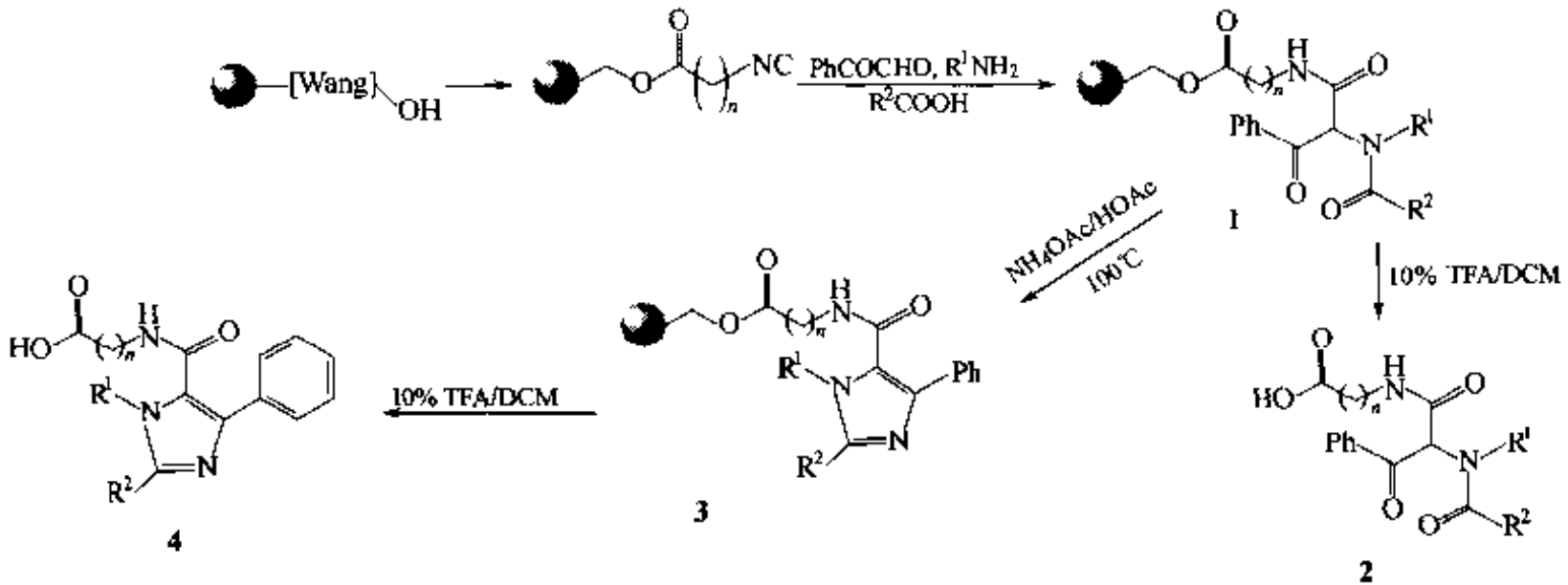


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	5 的产率
	tBu	37%
	tBu	38%
	tBu	35%
	tBu	35%
	cHex	37%
	nBu	20%
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	tBu	59%

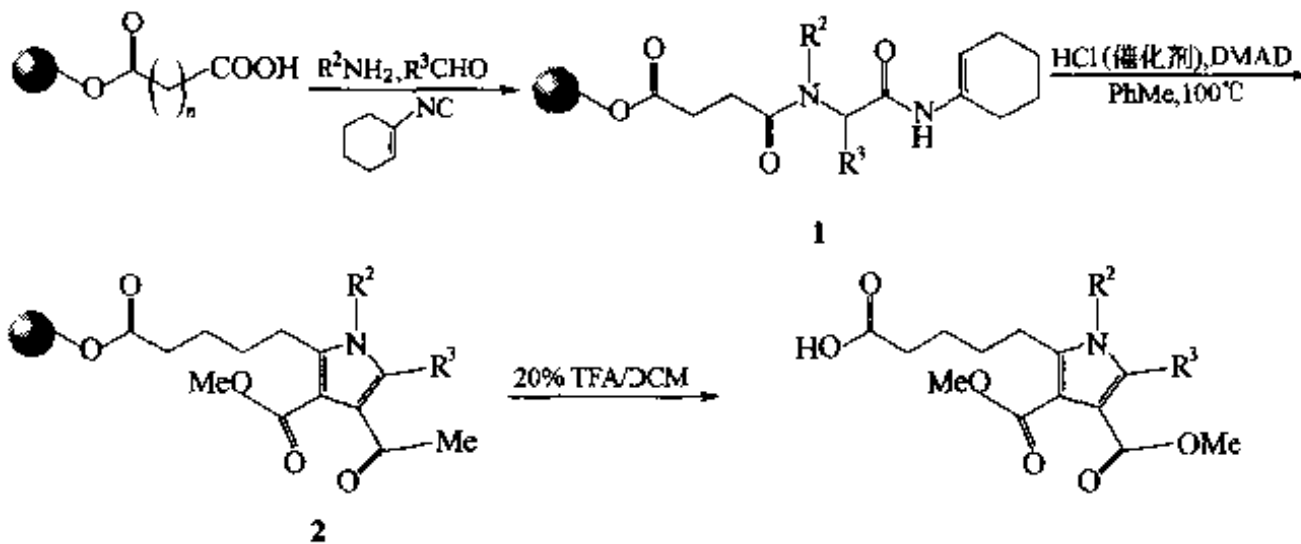
**例 3: 串联型 Ugi 反应【Con 2001】。**以 TentaGel-NH<sub>2</sub> 型树脂为载体与异丙醛、叔丁异脲及 Fmoc-甘氨酸进行第一次 Ugi 缩合得中间体 (I)，后者脱除 Fmoc 基成为新的胺组分，再与芳香醛、异脲及羧酸的代替物氰酸或三甲基硅叠氮进行第二次 Ugi 缩合，其中氰酸参与的反应产物为亚氨基乙内酰胺衍生物 (II)，而三甲基硅叠氮参与的反应产物为四氮唑型衍生物 (III)。



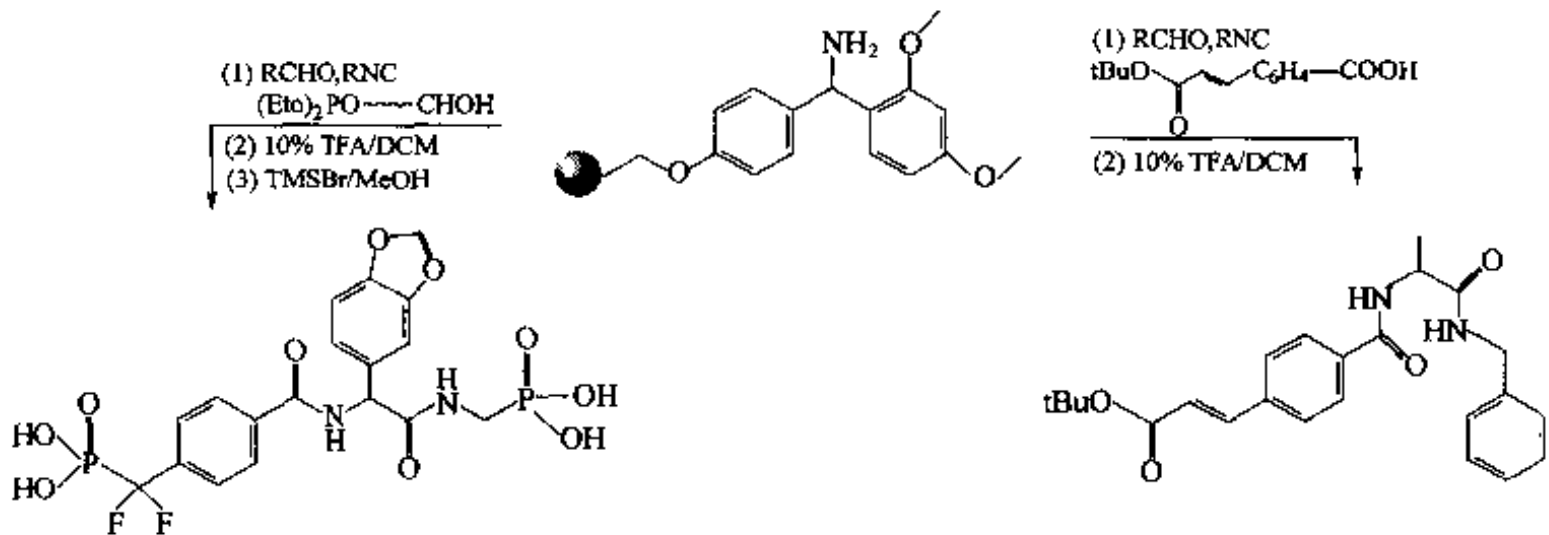
例 4【Zha 1996】：连在载体上的异腈与苯基草酰醛、胺及羧酸组分发生 Ugi 反应，得到中间产物(1)，后者可以直接酸解得到 *N*-烷基-*N*-酰基-β-酮酰胺(2)。1 还可以与乙酸铵共热，得到咪唑环中间体(3)，再经酸解得终产物(4)。



例 5【Str 1996】：此合成把羧基组分连在载体上，与溶液中的另外 3 种组分进行 Ugi 反应。其中的环己烯异腈组分在中间产物 1 中具有类似烯醇酯样的活性，因此在加热条件下 1 与 DMAD 发生缩合，生成吡咯双羧酸酯衍生物 2。



例 6【Cao 1995, Li 1998】：以 Rink 氨基树脂为载体，并直接作为 Ugi 反应的胺组分，在羧基组分中带有目标产物所必需的药效团结构是此例合成的特点。例如肉桂酸叔丁酯是蛋白质-酪氨酸磷酸酶抑制剂 (PTP) 中常见的药效团，而产物 B 中的磷酸双氟甲酯结构是 SH-2 抑制剂中必需的药效团。



**例 7【Hul 1998】:** 将 Ugi 反应与随后的脱除 Boc-裂解切除树脂反应结合在一起的 UDC 策略 (Ugi/de-Boc/cleavage) 可以使 4CC 产物 (即一级 Ugi 产物) 进一步转化为多种不同结构的二级产物。其中的关键是使一级 Ugi 产物中来自异脒组分的酰胺氮进行 Boc 化, 使 N-CO 键活化, 很容易受到分子内亲核基团的进攻, 发生分子内环化, 同时从固相载体上裂解下来 (图 5.5)。

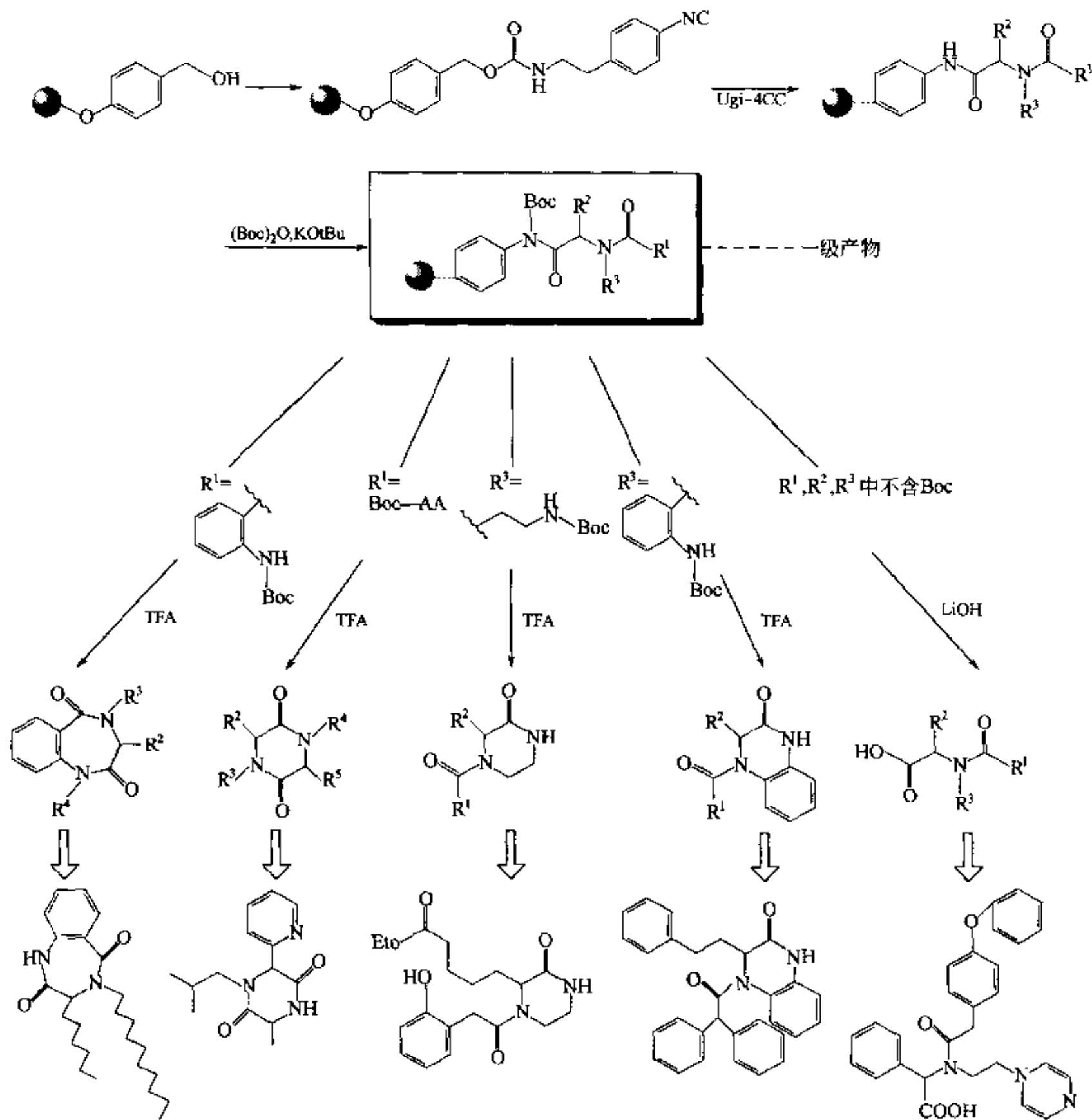
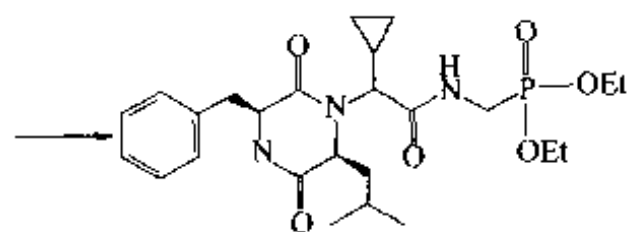
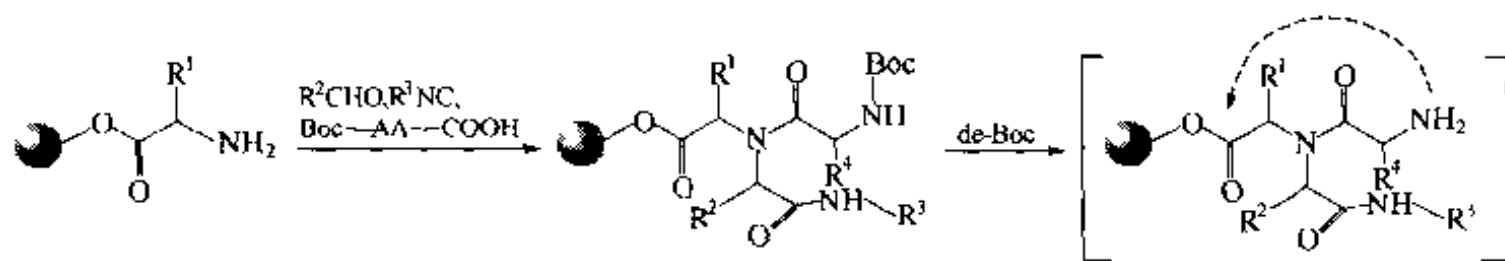


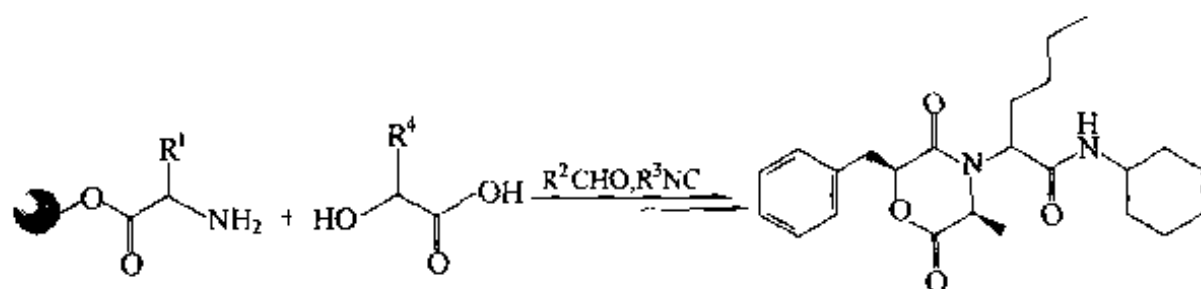
图 5.5 UDC 策略合成多种二级 Ugi 产物

**例 8【Sza 1997】:** 以载体上键合的第一个 AA 残基为胺组分, 再与醛、异脒及氨基保护的  $\alpha$ -氨基酸 (羧酸组分) 进行三组分 Ugi 缩合, 然后脱除一级产物中的 Boc, 游离出的氨基对 Linker 中的酯键进行胺解, 发生分子内环合裂解, 生成三取代的 DKP 衍生物。

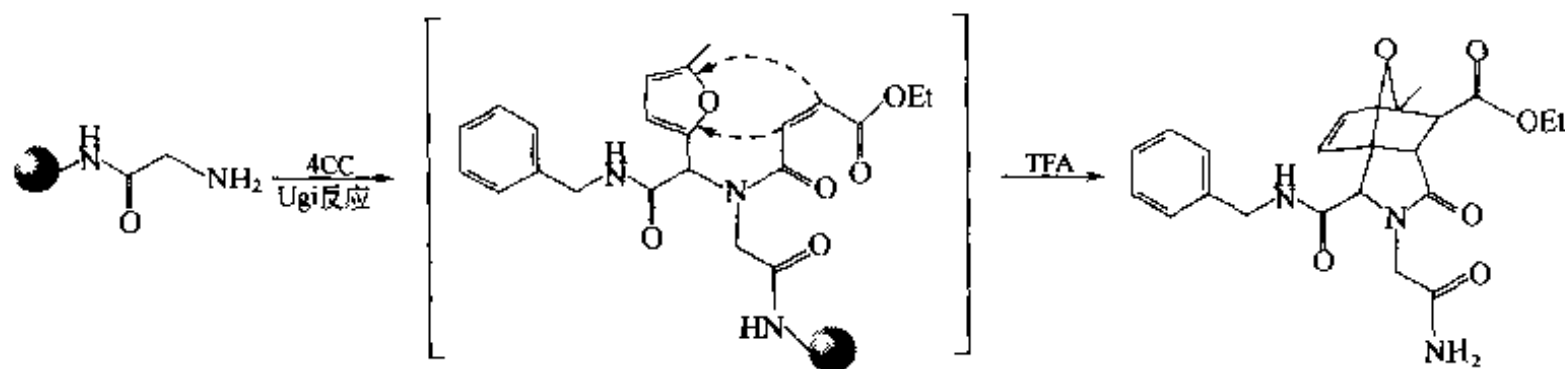




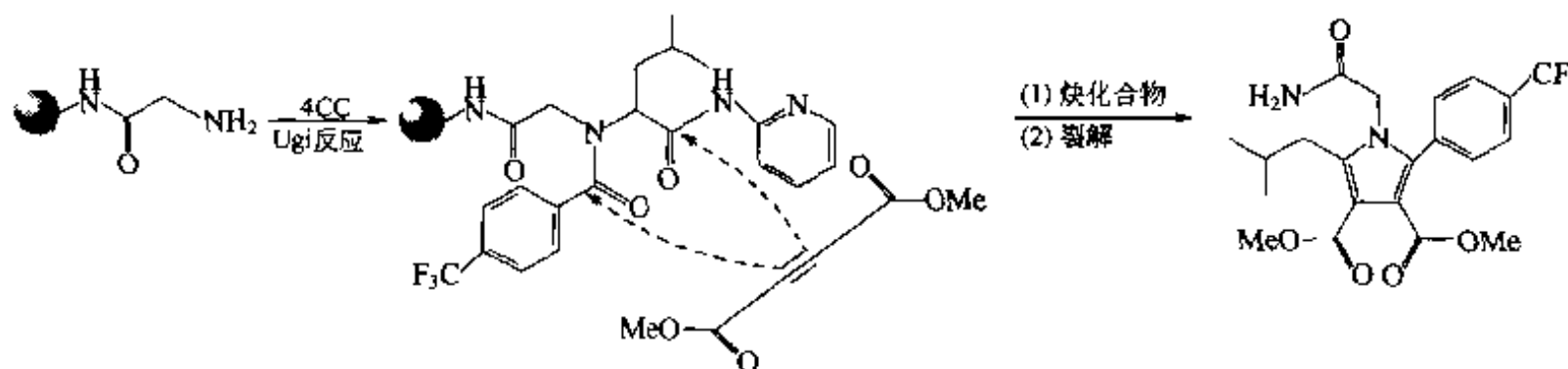
如果将上面的羧酸组分 (Boc-AA-OH) 换成  $\alpha$ -羟基酸, 经 Ugi 缩合则可生成二酮吗啉 (DKM) 衍生物。



例 9 【Pau 1999】: 在 Ugi 反应中使用含亲双烯结构的马来酸单酯作为羧酸组分, 含双烯结构的 5-甲基-2-咪喃醛、苄胺及苄醛四种组分, 使缩合的一级产物在原锅发生分子内 Diels-Alder 环加成反应, 最后得到桥三环产物。

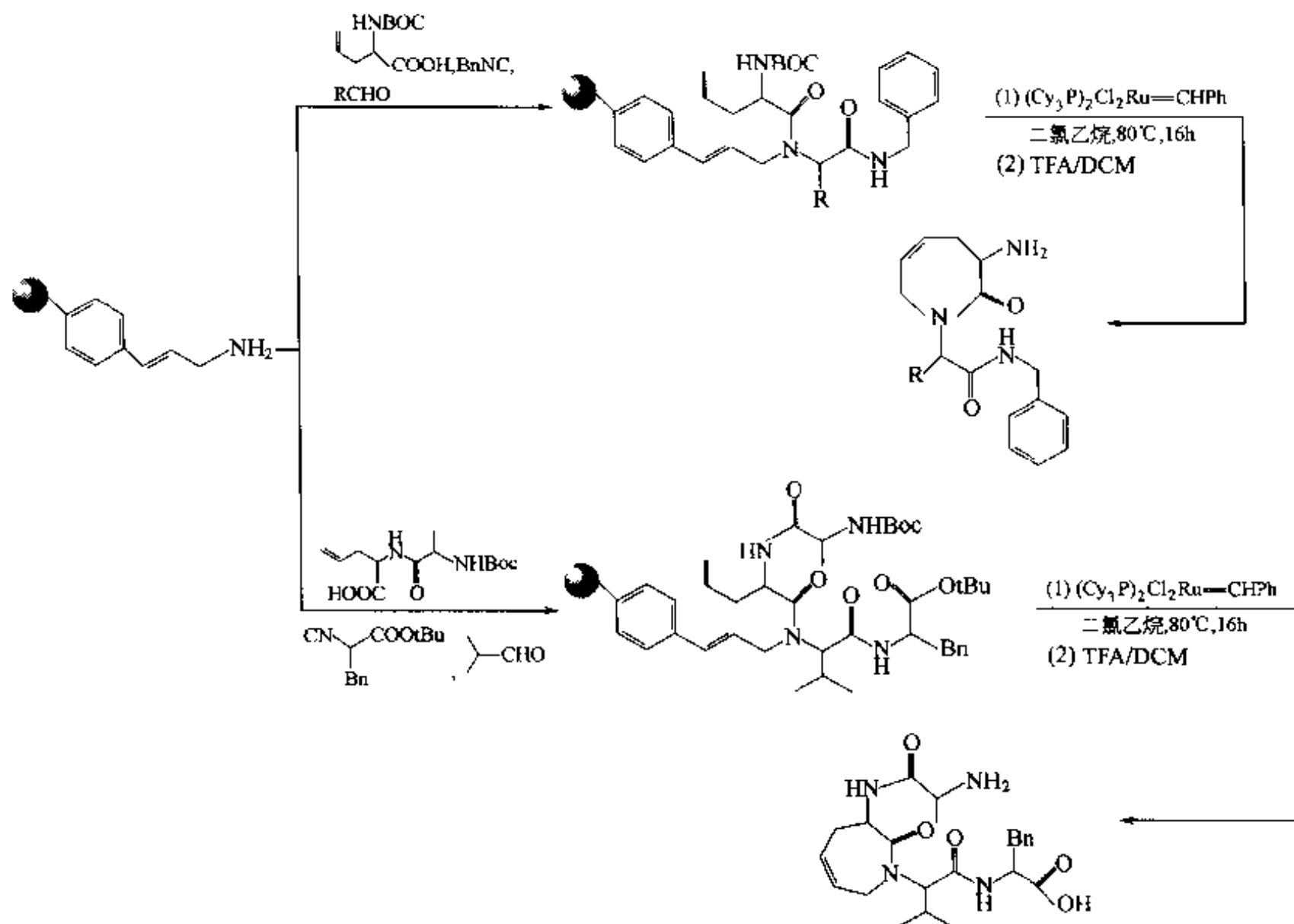


例 10 【Mja 1996】: 与上例合成中的一级产物发生分子内环加成有所不同的是, 当异脒组分具有一定的活化基团时, 一级产物还可与外来的炔组分发生分子间的环加成, 生成吡咯骨架结构。



例 11 【Pis 1999】: 基于 RCM (环合迁移) 的裂解策略, 以载体上的苯丙烯基胺为胺组分, 再与含末端双键的羧酸、异脒及醛组分发生 Ugi 缩合, 得到的一级产物在

有机钌试剂的催化下,发生 RCM 反应,环合后同时从载体上释放出含双键的七元内酰胺型  $\beta$ -turn 模拟骨架产物:



## 六、固相 MCC 其他合成例

除了上述各例外,表 5.1 列出了另外一些成功的 MCC 合成例。

表 5.1 固相多组分缩合反应例简介

载体	反应式	总收率/%	文献
Wang		41~81	Sho 1996
Rink		未报告	Kim 1998
CIT		53~90	Ric 1998

续表

载体	反应式	总收率/%	文献
Rink 或 PAL		未报告	Gor 1996
Wang		75	Sar 1996
Wang		71~99	Sar 1996
Wang		71	Sar 1996
Wang		53~92	Kis 1997
Wang		47~98	Sho 1997
Wang		35~38	Sho 1997
Tentagel		13~98	Sza 1997

续表

载体	反应式	总收率/%	文献
Wang		16~56	Sza 1997
Wang		36~81	Sho 1997
Wang		5~11	Sho 1997
Wang		33~52	Sho 1997
Wang		52~57	Sho 1997

### 第三节 假稀释合成

本书第一章已经简要介绍了固相载体所特有的假稀释效应。此处将具体介绍基于此效应的合成实例。从假稀释效应的功能上看，主要分为多元功能基构件的分步反应及载体上分子内键合两方面。

#### 一、多元功能基构件的分步反应

最早利用面假稀释的合成是苯二甲醛的分步衍生化 [Lez 1973]。首先向 Merrifield 树脂上引入可以与—CHO基相键合的  $\alpha$ -二醇结构，随后与苯二甲醛分子上的一个醛基缩合，另一个游离的—CHO基则可以发生多种不同的反应，得到不同的单侧衍生结构。最后，经弱酸水解放出与载体相连的—CHO，后者再经液相反应，转化为各种产物（例 1）。

例 1：见图 5.6。

例 2 【Lez 1977, Gol 1978】：用液相法制备二元羧酸的单酯单酰胺产物时最经典的方法是单酯酰氯与氨反应，其产率往往低于 50% 【Mor 1936, Sof 1947】，即使用酸酐方式制备单酯单酰胺，总产率也低于 70%。用固相方式合成时，可直接使用二元酸的双酰氯与载体键合其中的一个酰氯（因为假稀释效应，只能发生一侧反应），余下的另一个酰氯可以方便地进行酰胺化，最后再用皂化或酯交换条件使与载体相连

的羧基转化为游离羧酸或酯，总收率可达 98% (图 5.7)。

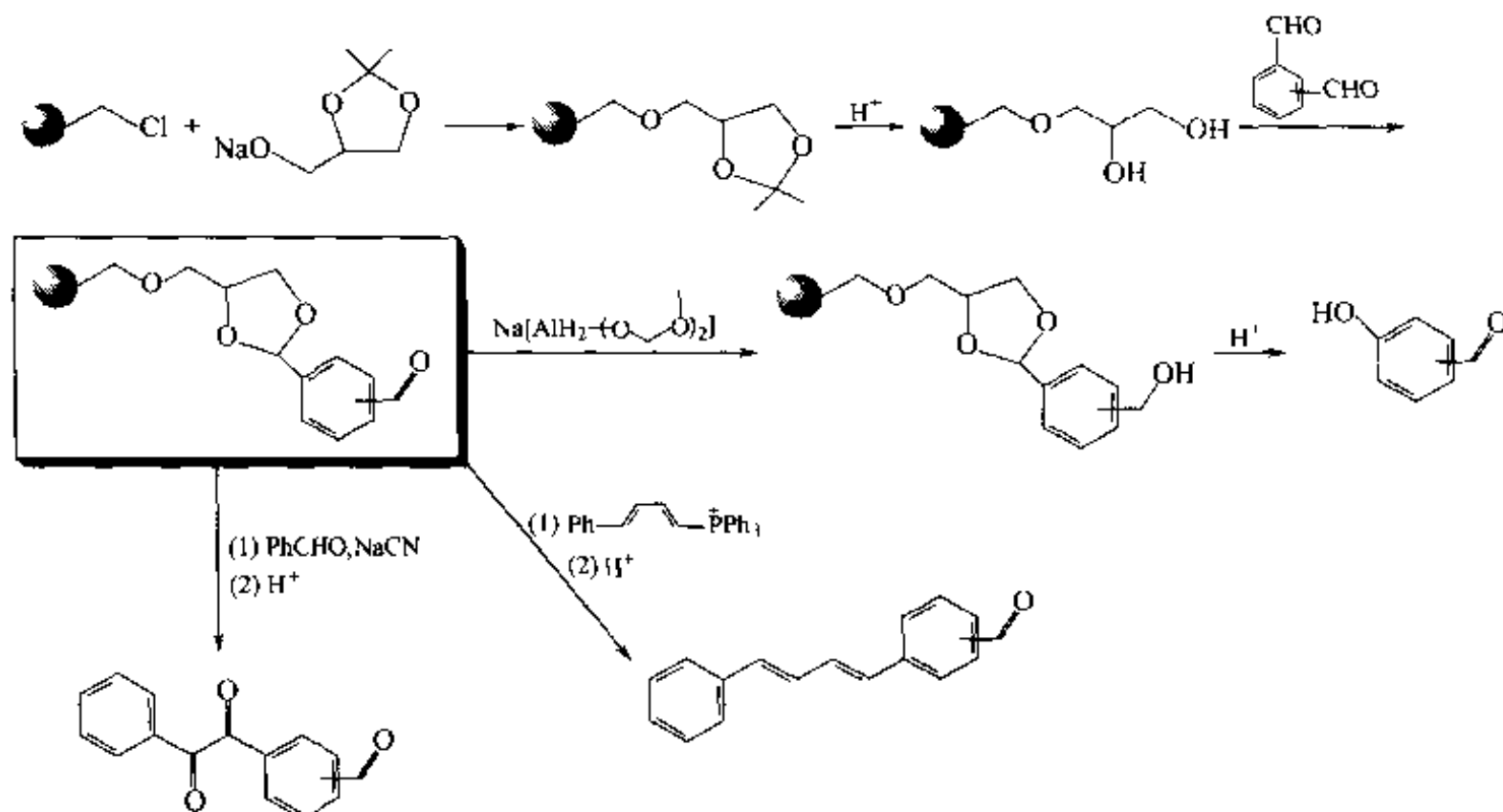


图 5.6 苯二甲醛的单侧衍生合成

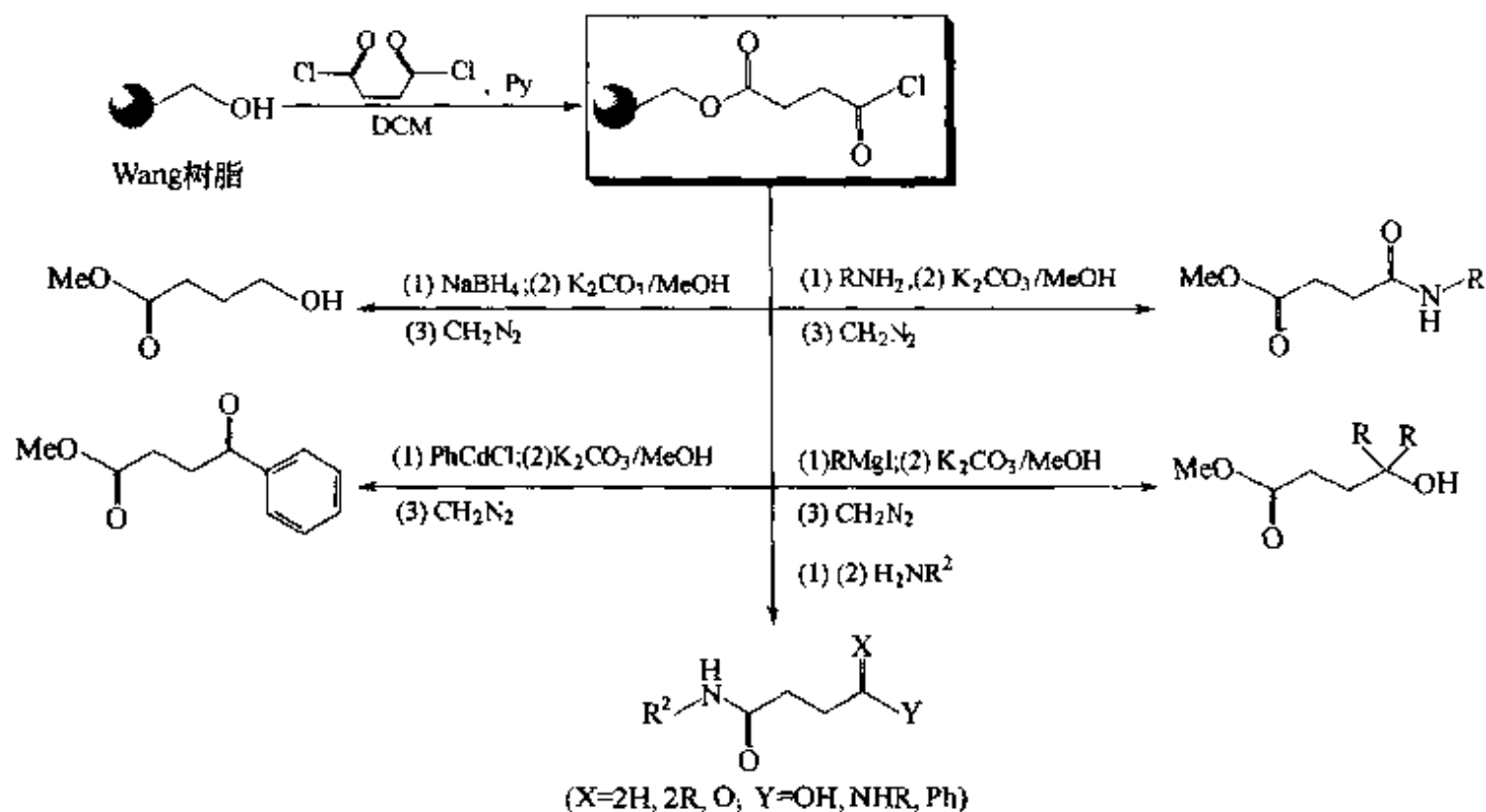


图 5.7 二元羧酸的固相分步衍生合成

**例 3 【Sut 1996】:** 二元羧酸还可以作为 Ugi 反应的羧基组分，其中一侧羧基参加缩合，另一侧仍以游离状态存在。其原因在于 Ugi 反应的氨基组分预先键合在载体上，在溶液中只有醛、二元酸及异脲组分，因此发生 4CC 反应后二元酸中剩余的一侧—COOH 不可能再与固相载体上的—NH<sub>2</sub> 基及溶液中另外两种组分缩合。Armstrong 实验室使用了包括不饱和双键及不对称结构在内的 6 种二元酸、5 种胺组分 (连在载体上)、2 种异脲及 1 种单糖乙醛进行 Ugi 反应，共得到 60 种均含一个游离羧基的 C-糖肽产物 (图 5.8)，用于模拟唾液酰-Lewis-X。后者分子内含一个游离—COOH，在细胞-细胞识别上起重要作用。

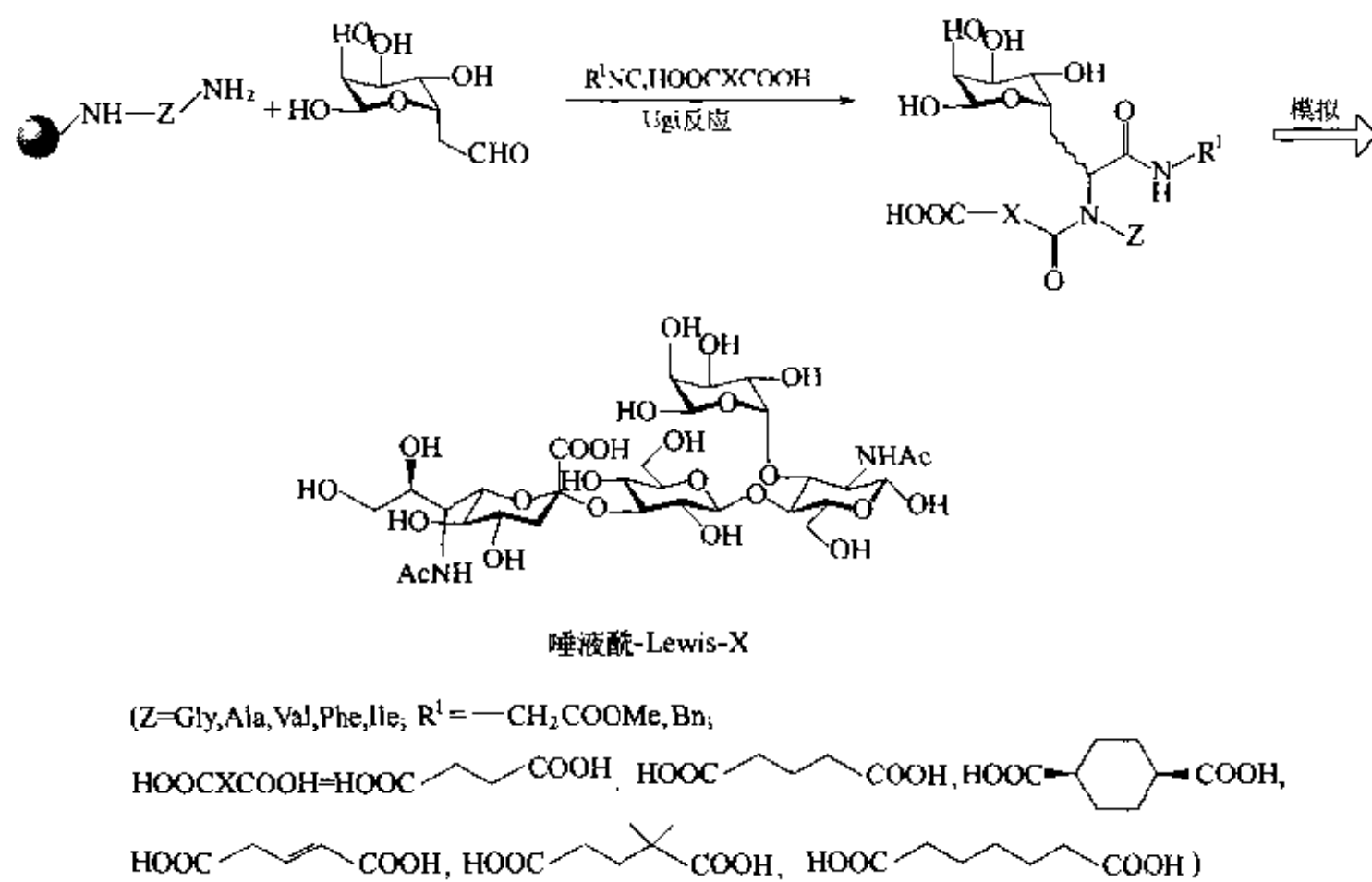
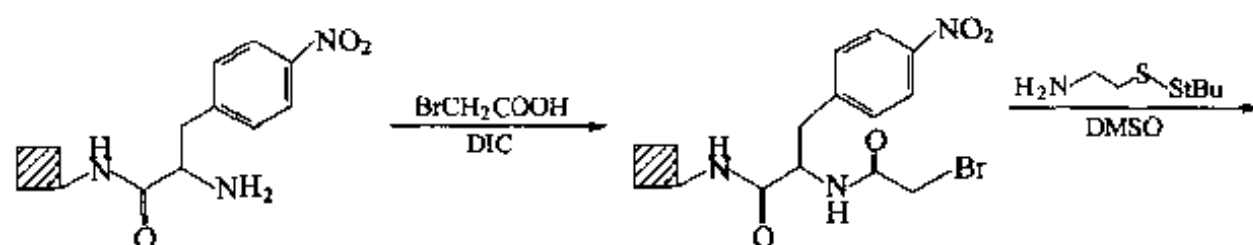


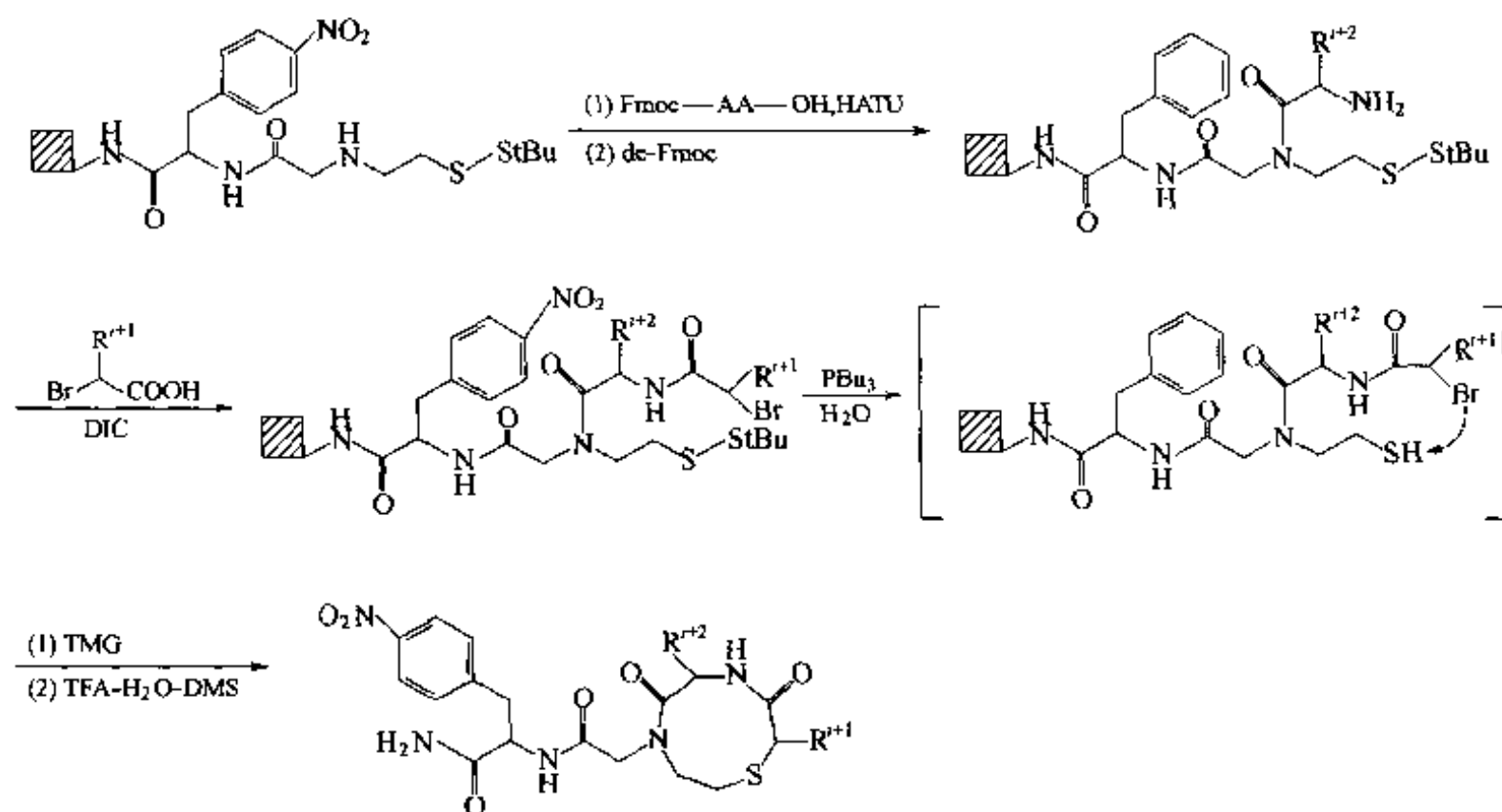
图 5.8 二元酸在合成 C-糖肽模拟物中的应用

## 二、分子内环合反应

有机化学反应中许多成环反应具有广泛的实用意义。然而在传统的液相反应中，除了五~七元环的生成因热力学上的稳定性强及反应活化能较小而易于得到预期产物外，很多生成大环的反应往往伴随不同程度的分子之间键合的副产物。为了避免这一现象，必须使反应底物的浓度高度稀释，但这样既影响了操作的可行性，又会造成新的副反应。相比之下，固相载体的假稀释效应就可以完全避免分子之间的键合（载体取代度过高除外）。关于这方面的特点及应用已在本书的环肽合成中做了一些介绍（详见第四章第六节）。此处仅再举几个合成非肽大脂环实例说明假稀释合成的特点。

**例 1【Vir 1994】**：Elliman 实验室以 PEG 与聚苯乙烯嫁接的小棒（polypin）为载体，先与 Fmoc-AA-OH 键合，脱除 Fmoc 后，用溴乙酸酰化，随后经亲核取代，引入带保护基的硫醇结构，形成的仲胺再经 Fmoc-AA-OH 及溴乙酸两步酰化，构成一定长度的含羰基  $\alpha$ -溴取代的侧链，最后把硫醇上的保护基脱除，即可发生分子内 Br 与 SH 之间的亲核取代，键合为九元或十元环型的  $\beta$ -turn 模拟化合物，完全避免了分子间的反应。





例 2: 含双键及 N、O 原子的十四元环化合物的固相合成 [Ram 2000]。以含 DHP 型 Linker 的树脂为载体，经逆合成分析 (图 5.9)，再用适当保护的丝氨酸、反

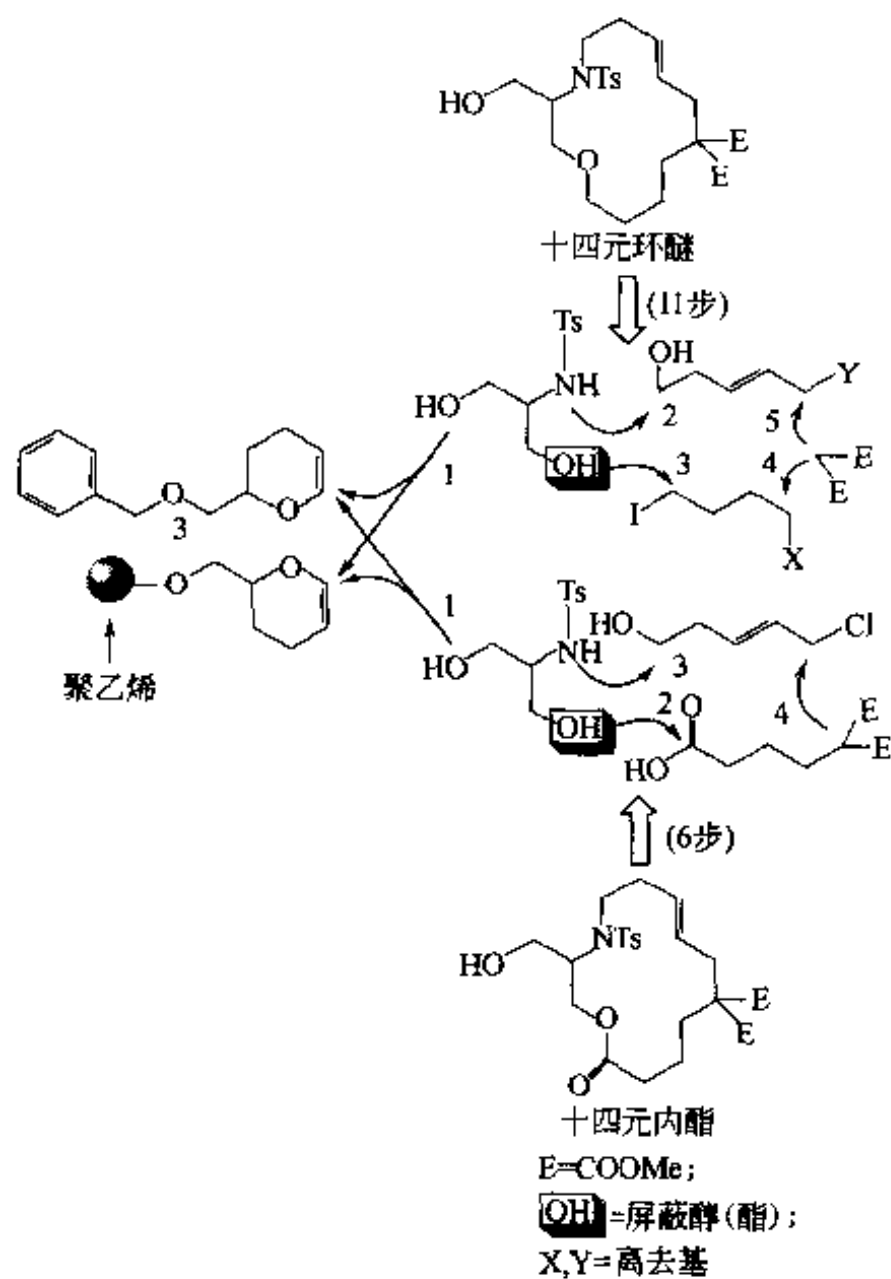


图 5.9 十四元大环固相合成的逆合成分析

式烯化合物及丙二酸酯为 3 种主要构件，最终的环合应该是在亲核性的丙二酸酯中碳负离子与另一末端的烯丙基氯之间发生  $S_N2$  反应实现的。全部合成可有六步法及十一部法两条路线（图 5.10、图 5.11）。无论哪条路线，合成的第一步均是把  $\alpha$ -氨基保护的丝氨酸甲酯与 DHP 树脂键合，然后依次把 Ser 的  $\alpha$ -氨基转化为末端含烯丙基氯的链，把羧基转化为末端含丙二酸酯结构的另一条链，最后在  $CS_2CO_3$  存在下实现固相分子内合环反应，分别得到十四元环醚及十四元环内酯产物。

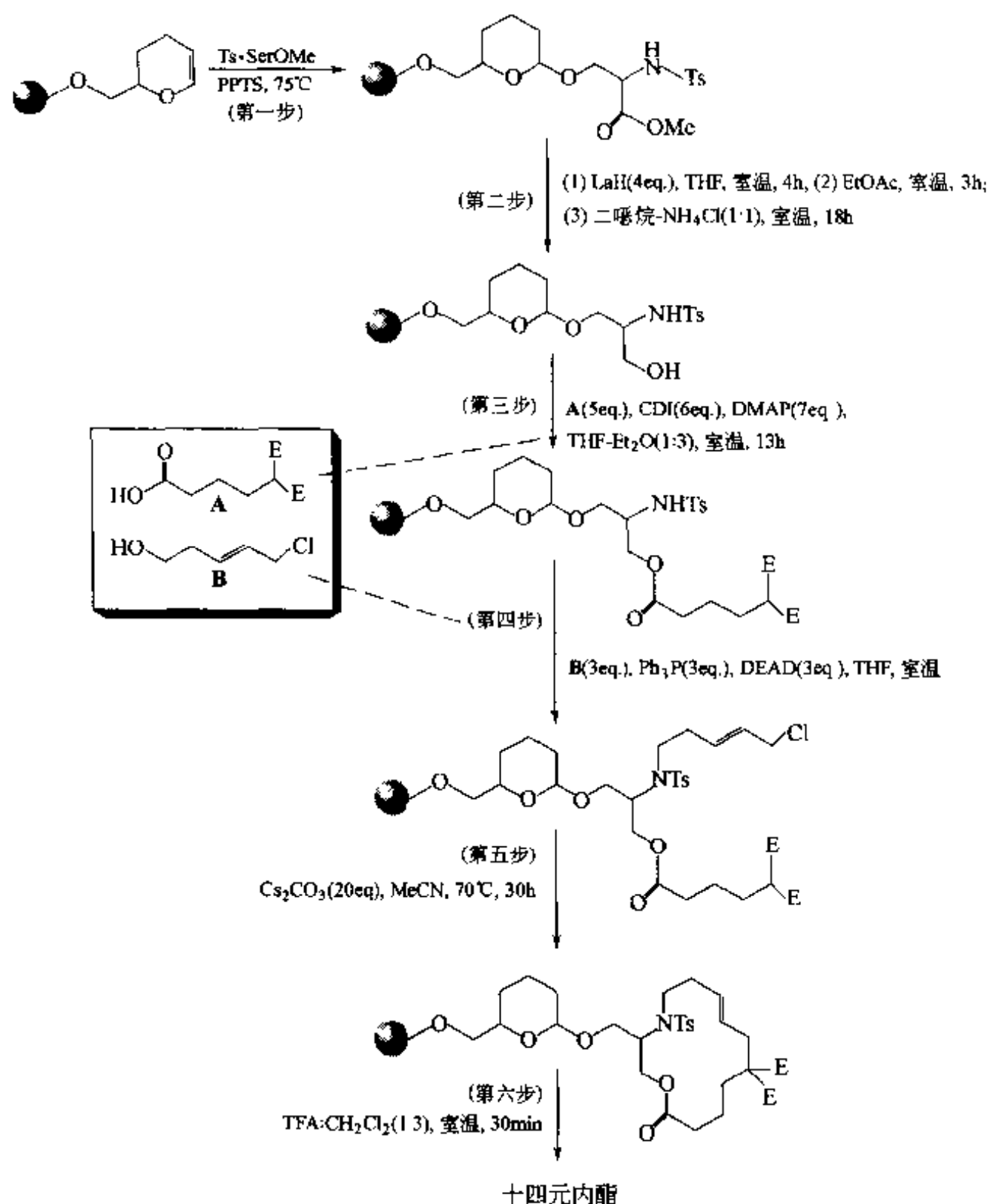


图 5.10 大环内酯的固相合成

例 3 【Pis 1999】：还可以在固相载体上构建一种末端双键与一定距离的和载体上苯环共轭的双键发生 RCM（环合迁移）反应的前体结构。此种合成已经成功地用于环内酰胺型  $\beta$ -turn 模拟物的研究【Pis 1999】。反应原理为在有机钌（Ru）试剂催化下远距离的一对双键可以发生键迁移/合环反应，其中固相载体可以连在任何一个双键上。



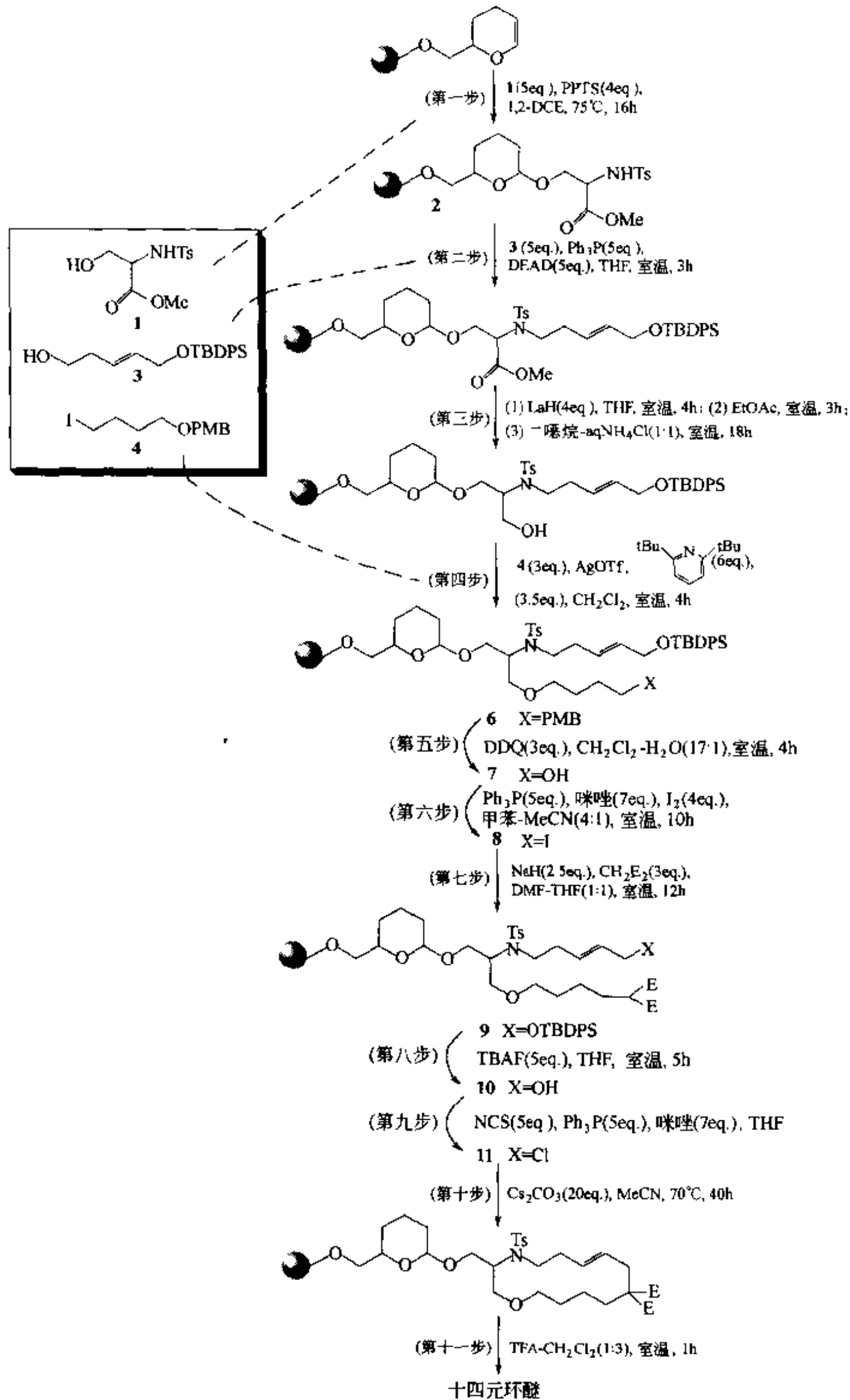
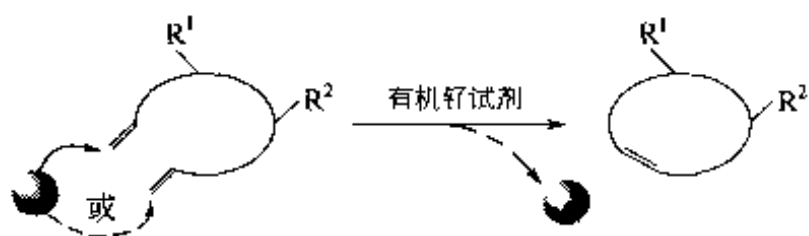
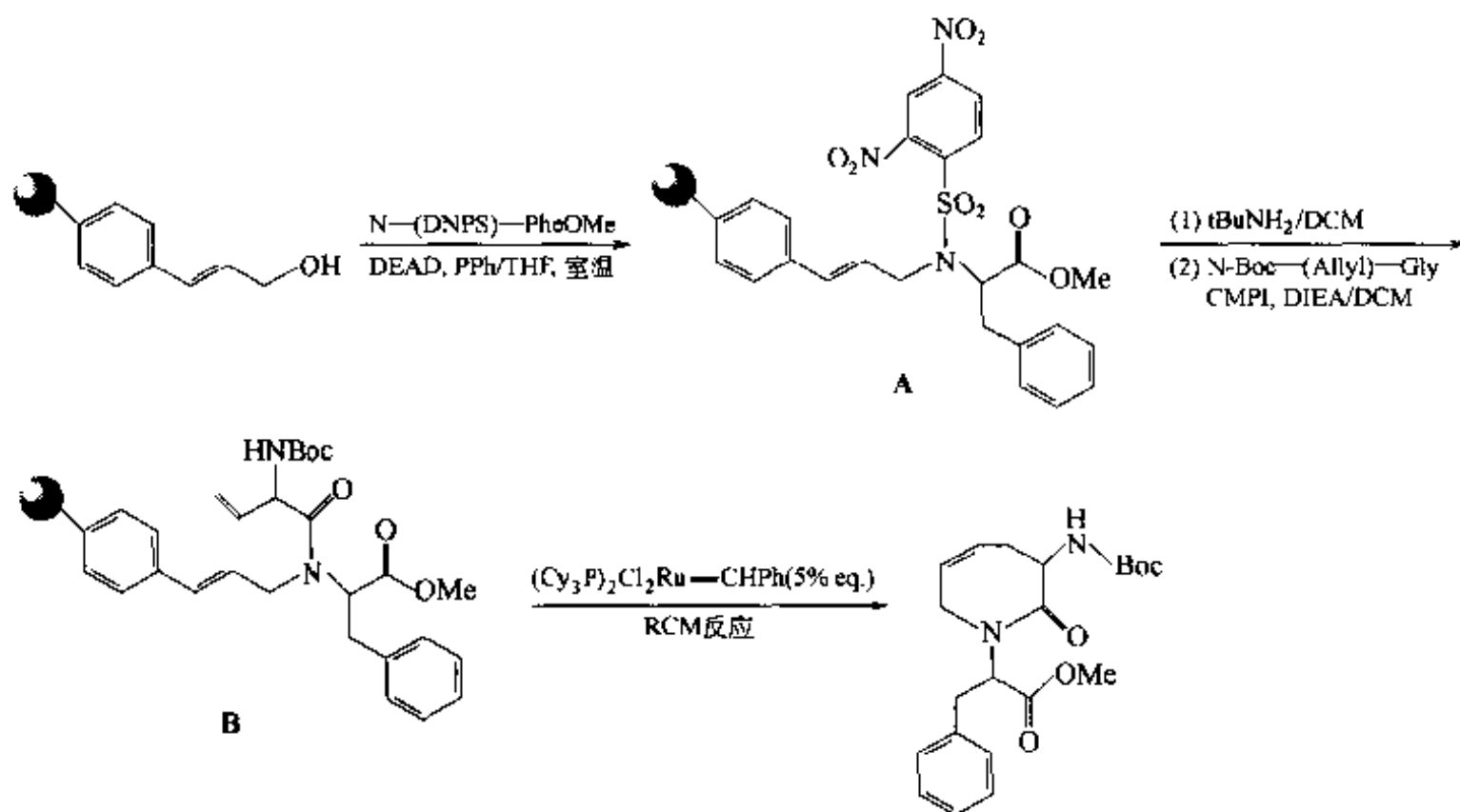


图 5.11 大环醚的固相合成

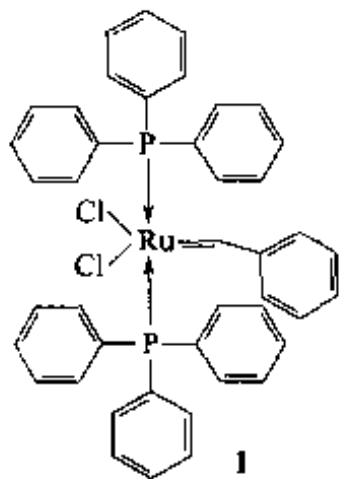


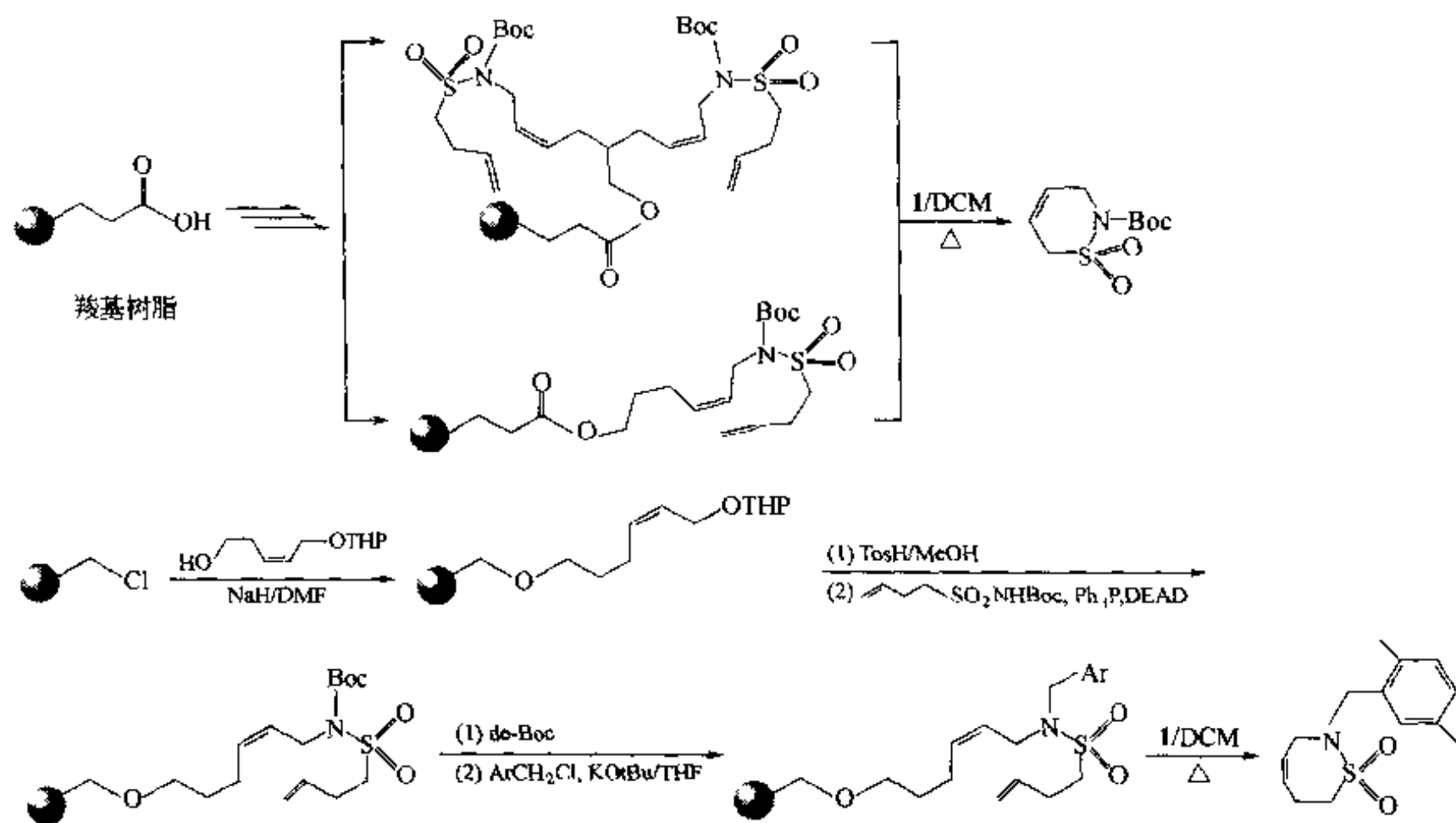
现有两种合成路线可以构建关环的前体结构。一种是先由 2,4-二硝基苯磺酰胺结构取代载体上肉桂醇的  $-OH$  基, 得活泼中间体 (A), 后者的磺酰胺 ( $ArSO_2-N$ ) 键非常活泼, 极易发生酰胺交换反应, 因此引入了末端含双键的关环前体结构 (B)。



第二种合成路线是先使载体上的肉桂醇转化为肉桂胺, 并以此作为胺组分, 再与醛、酸及异腈组分进行 Ugi 反应, 同样可得到关环前体 (而且结构多样性更强) 结构, 具体条件已在前文介绍过 (见本章第二节多组分缩合)。

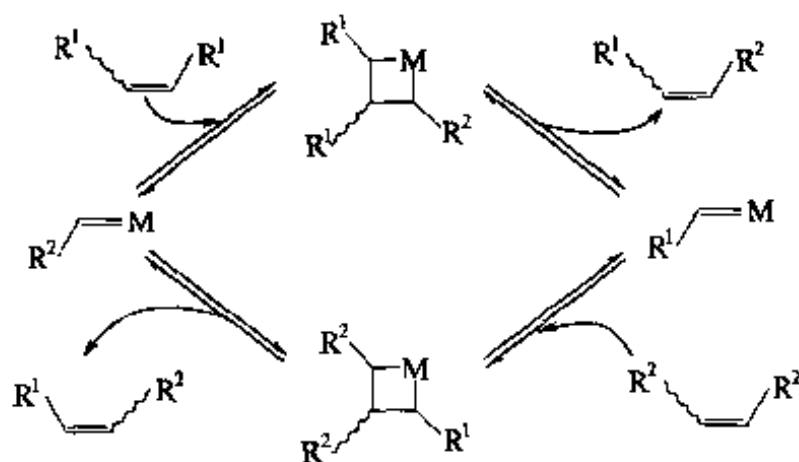
**例 4: 关环 (双键) 迁移【Bro 2000】。** Grubbs 钌络合物 **1** 可以有效地催化末端双键间的关环迁移反应。在固相载体上先组装含磺酰胺结构的两侧烯组分, 再经钌试剂 **1** 催化, 发生关环迁移型反应, 同时环烯磺酰胺产物被释放出来。



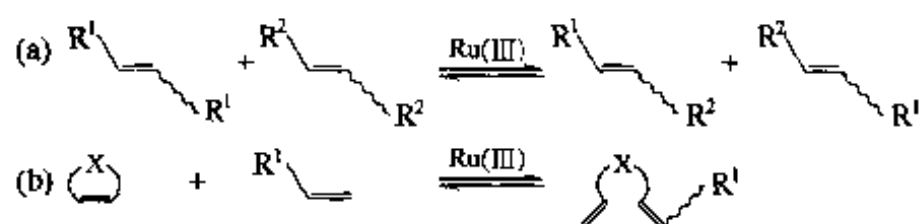


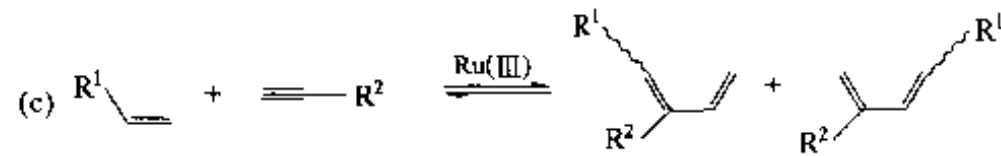
#### 第四节 交联迁移型合成

交联迁移反应原名为 olefin cross-metathesis, 文献常称为 CM 反应。与关环迁移 (RCM) 反应不同的是两种含不饱和键的底物在反应后并不生成环状结构, 而是各自的取代基发生了迁移 (互换)。此反应的机理为两种底物分子先发生 [2+2] 环加成。此反应是可逆的, 因此在开环时存在横轴向及纵轴向两种方式, 得到的产物也是多样的:



CM 反应虽然是可逆的, 但在实际合成中往往因取代的结构或后续反应的进行, 使上而的平衡被干扰, 而得到新的产物。常见的 CM 反应类型有以下 3 种:

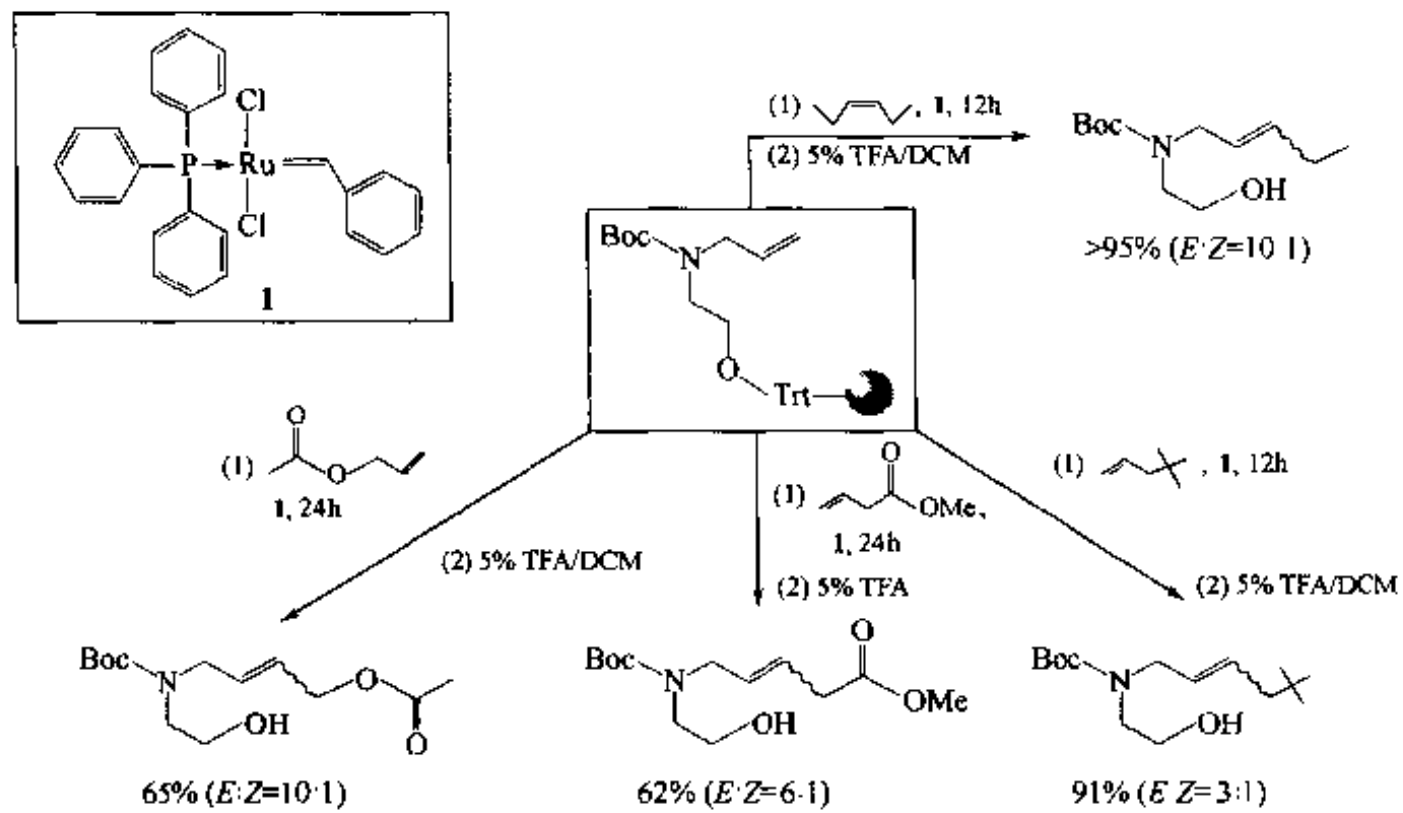




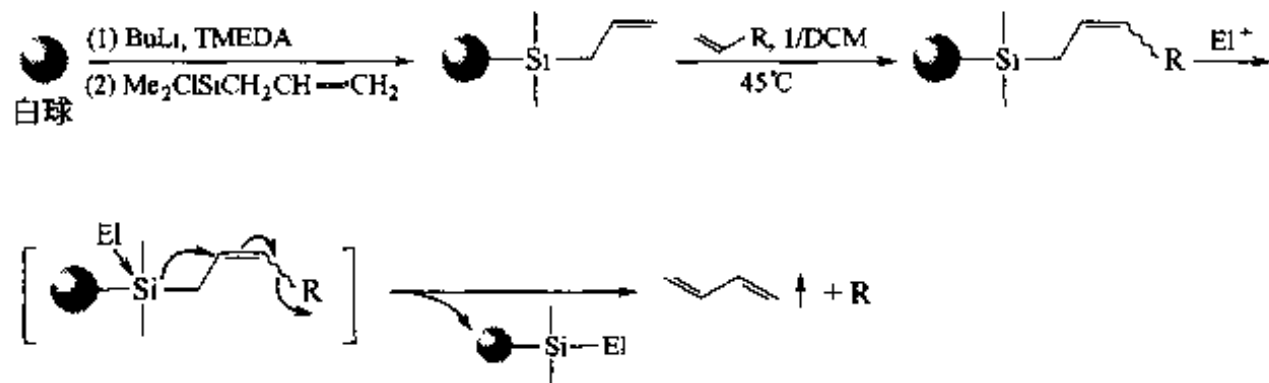
在许多有机化合物的制备过程中经常有 CM 反应参与。值得指出的是，固相方式进行 CM 反应及开环迁移 (ROM)-CM 反应更兼有液相法不具备的优势：

- (1) 在不饱和键迁移中避免了分子间的二聚及多聚；
- (2) 可以大量使用一种组分，使 CM 反应的可逆性降至最小，促进反应物的转化。

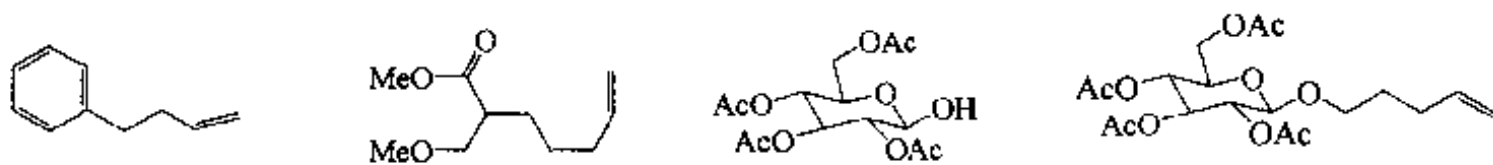
例 1：最早进行固相 CM 合成是以 Trt 型树脂为载体，以 *N*-Boc、*N*-烯丙基甘氨酸为底物结构，在钌试剂 (1) 的催化下与各种不同的烯组分发生 C—C 键形成反应【Mat 1996】。

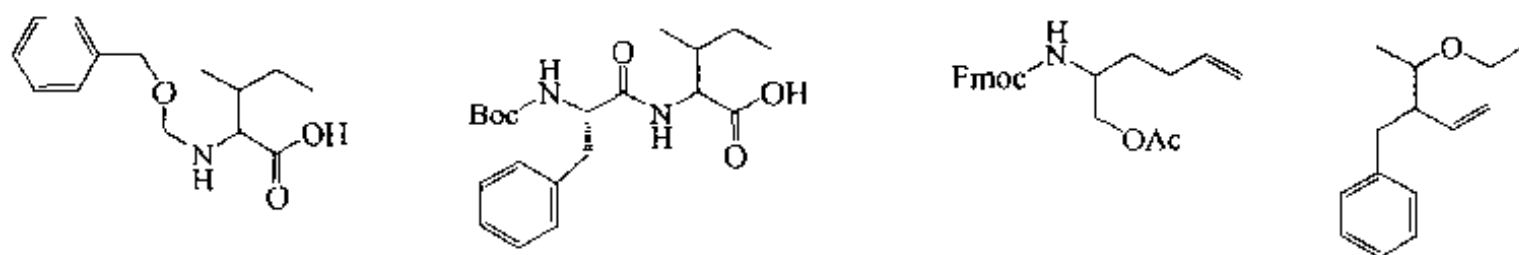


例 2：将烯丙基、二甲基硅与聚苯乙烯载体键合后，不但可以进行上述的 CM 反应，而且还可以通过亲电试剂进攻发生硅碳键裂解，同时释放出产物【Sch 1997】。

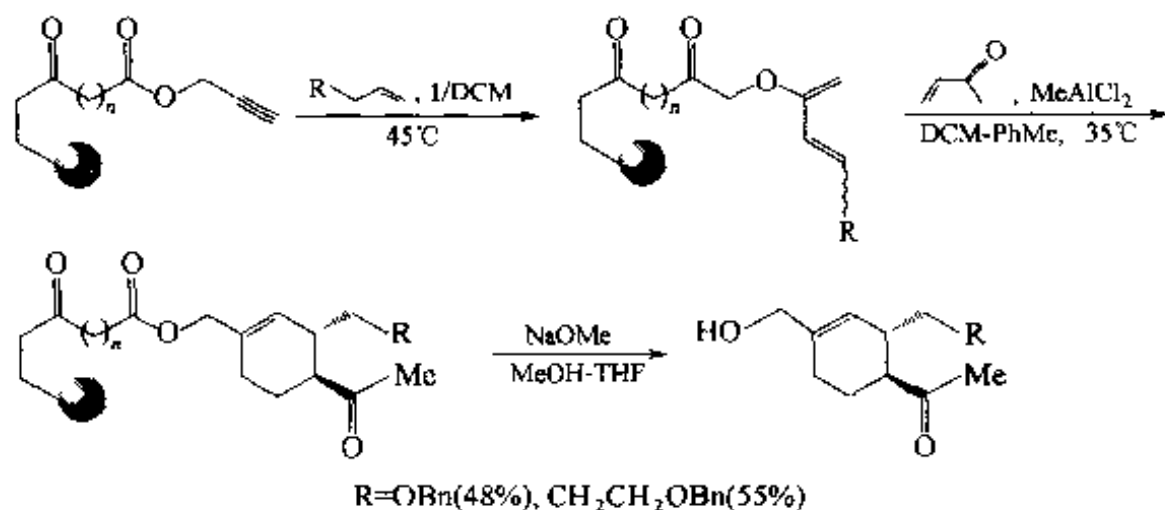


通过以上方式可以制得如下结构各异的产物，总收率 38%~50%。

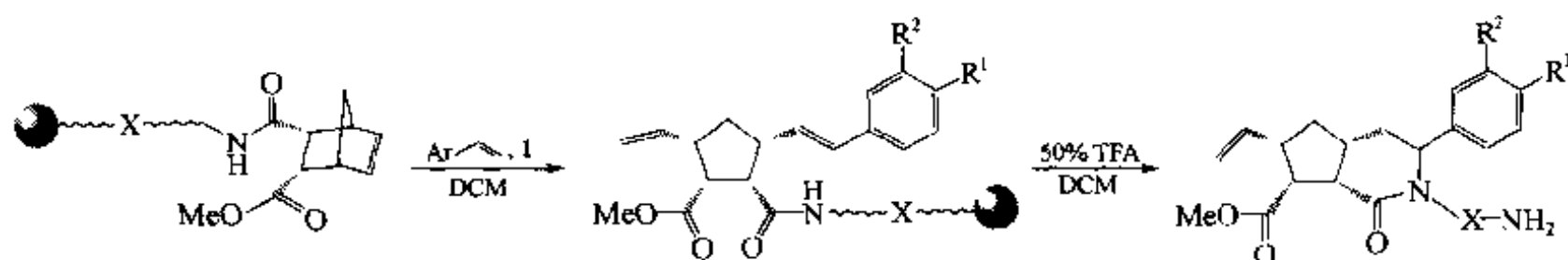




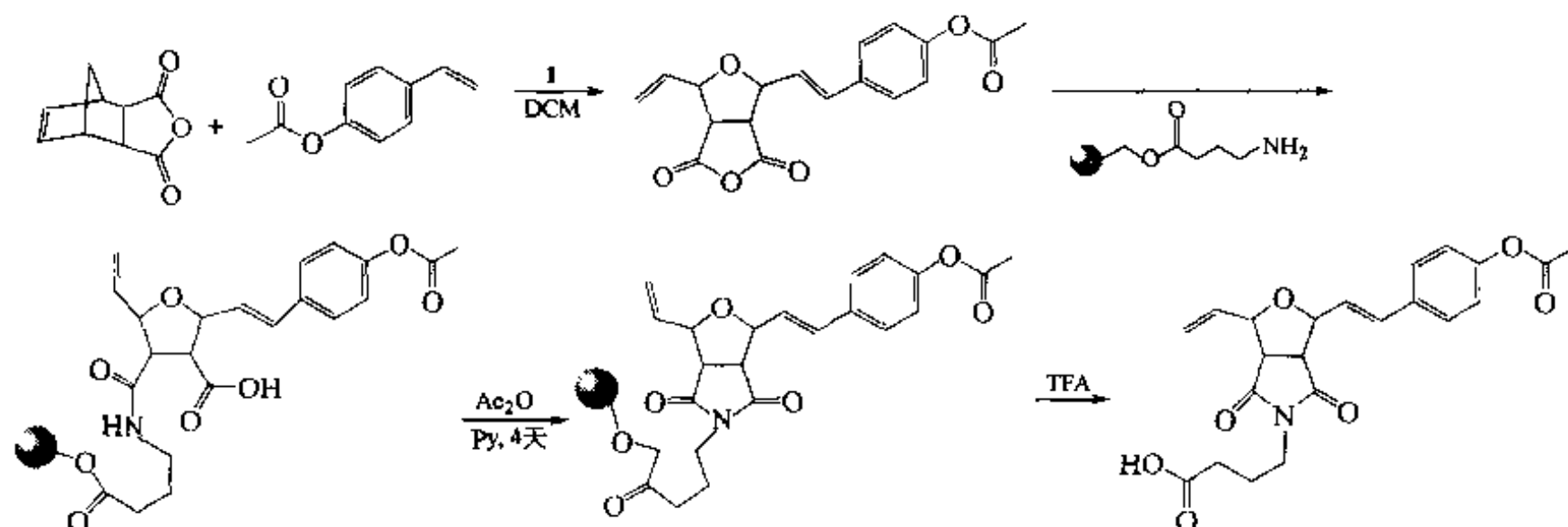
例 3: 载体键连的炔组分与溶液中的烯组分经 CM 反应生成共轭双烯, 后者再与亲双烯化合物进行 [4+2] 环加成, 裂解后得到相应的环状结构产物【Sch 1999】。



例 4: 在载体上先制备出桥环降冰片烯结构, 在钌试剂 (1) 催化及苯乙烯型化合物存在下发生开环-迁移键合相串联的 ROM-CM 反应, 随后在酸催化下发生环合、裂解, 得到五元环并咪唑酮骨架型产物【Cun 1997】。

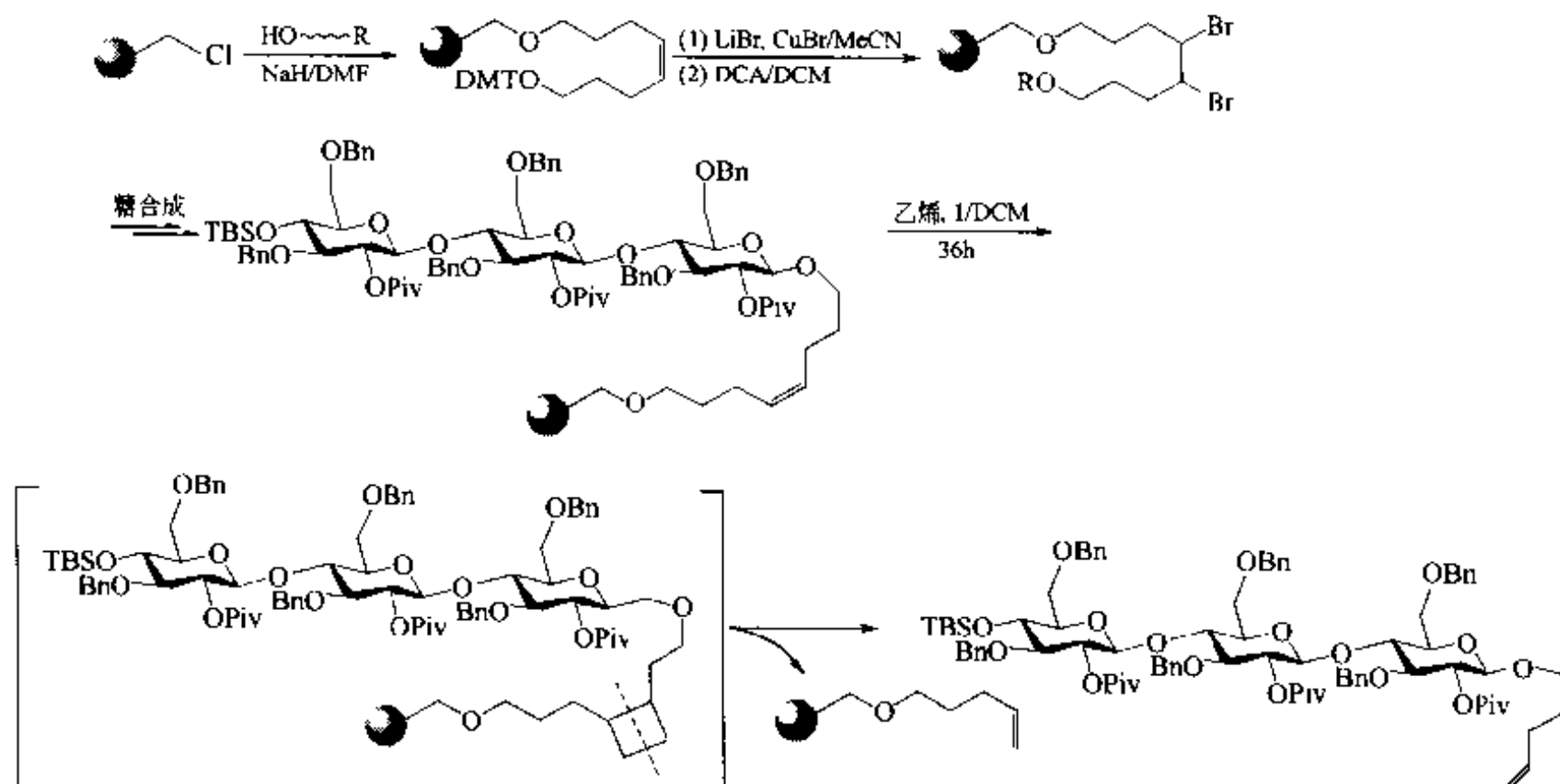


此种合成如果在液相中先进行 ROM-CM 反应, 生成中间体 A, 再用含氨基的树脂作为固相捕获剂与 A 反应并转移到固相载体上, 完成随后的组装。



例 5: 本例合成的特点是, 利用 CM 反应的特点, 以乙烯作为 CM 反应的组分之一实现裂解、从载体上游离出产物的目的【And 1999, Mel 2000】。以氯甲基树脂为载体, 经多步转化组装成以辛烯二醚为 Linker 的三糖结构, 随后的裂解反应以 Lin-

ker 中的双键为 CM 反应的一种底物组分，以大大过量的二烯气体为 CM 反应的另一组分。反应的结果是 Linker 的 C<sup>4</sup>—C<sup>5</sup> 键发生裂解。

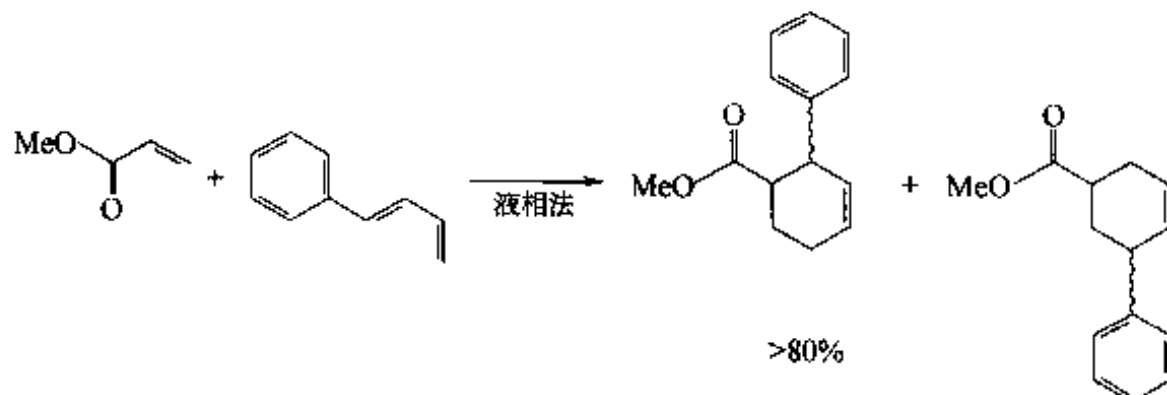


## 第五节 固相载体的空间因素

在多肽及许多有机小分子的固相合成中，固相载体时合成反应中的结构选择性，包括区域选择性 (regioselectivity) 及立体选择性 (stereoselectivity)，均无明显影响。但是在某些环加成及关环反应中，当反应位点附近含有较大的取代基时，后者与载体之间就会存在空间阻碍问题，在这种情况下产物的分子结构就会出现异构体之间的选择性。由于在后文的环加成一节中会给出许多合成实例，因此本节仅就载体的空间因素对产物结构的影响举几个简单例子予以概述。

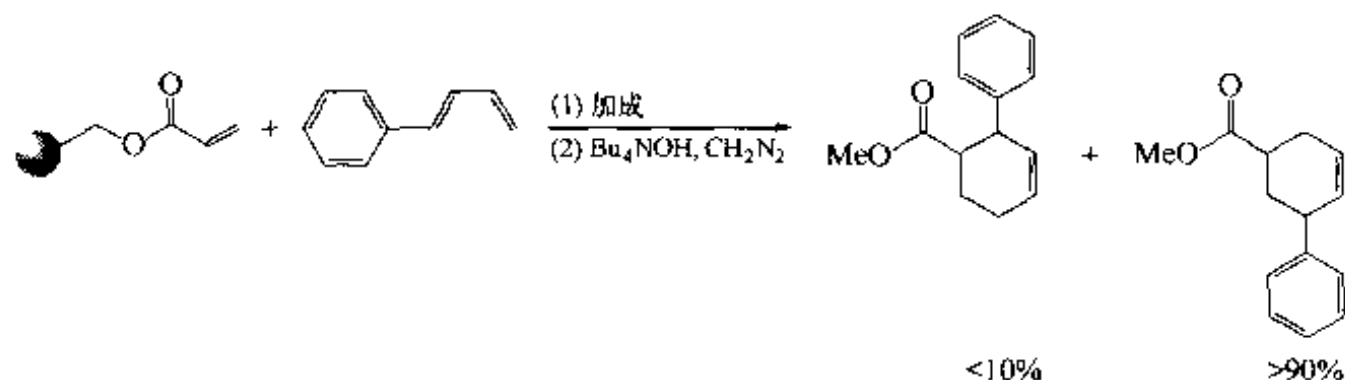
### 一、区域选择性

在双取代的环己烯合成中，用丙烯酸酯与取代的 1,3-丁二烯进行环加成是最经典的方法。实验表明，液相法得到的产物含 2,3-双取代及 3,5-双取代两种加成产物，而且前者 (2,3-双取代) 为主要产物。

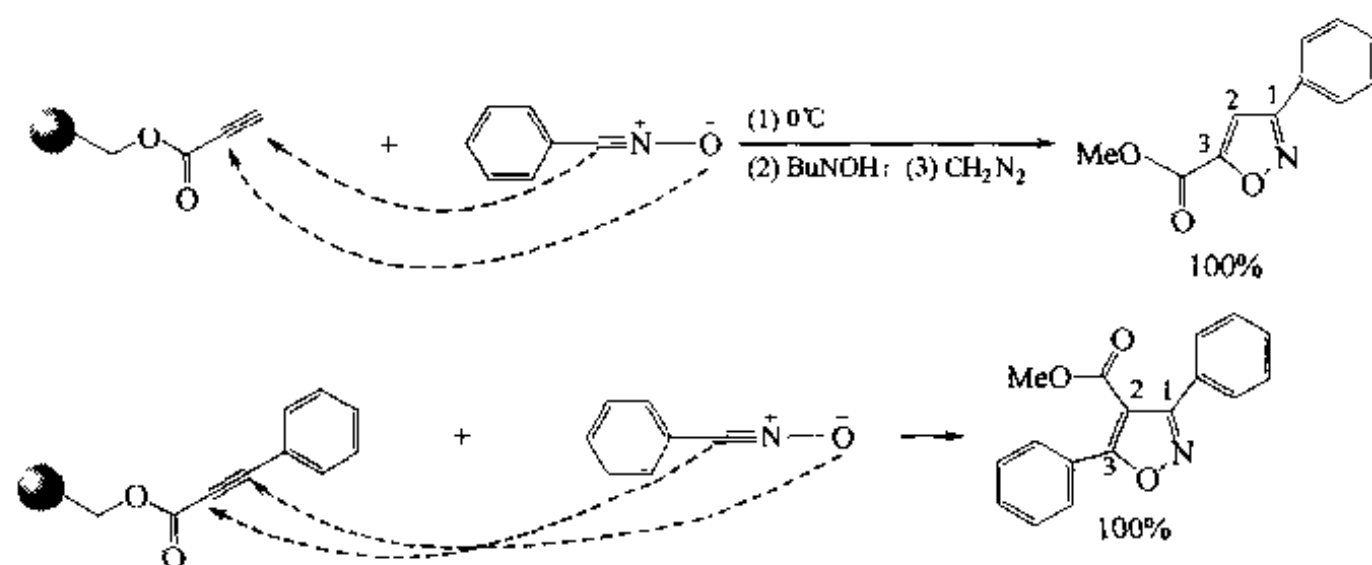


当丙烯酸与固相载体键合后再与苯代 1,3-丁二烯进行反应时，由于载体的巨大位

阻，迫使苯代丁二烯分子以带苯环一端远离载体的方式与丙烯酸酯的双键进行环加成，结果产物以 3,5-双取代为主【Yed 1980】：



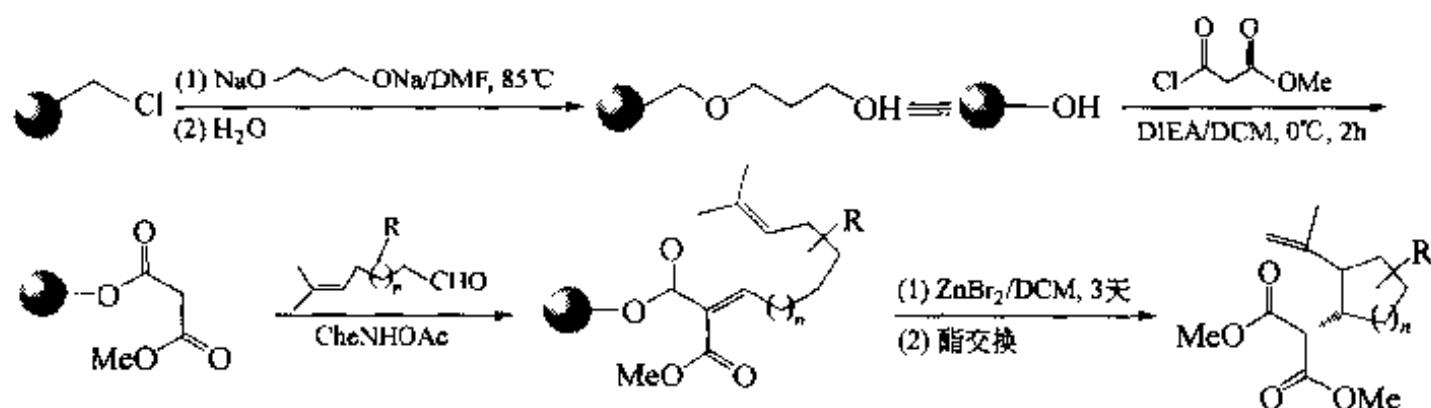
Leznoff 实验室还研究了在固相载体上的炔组分与腈氧化物的环加成情况【Yed 1980】：



从上面反应的结果可见，当炔的末端为 H 时，腈氧化物分子带苯环的一侧完全避开载体的位阻影响，采取与外侧一端加成的方向，产物完全是 1,3-取代方式（否则，另一方向加成应为 1,2-取代）。然而，当载体上炔的外侧不是 H，而是体积大的苯环时，腈氧化物的加成方向则与前相反，因为加成位点上的苯环比稍远一些的载体在位阻上影响更直接。

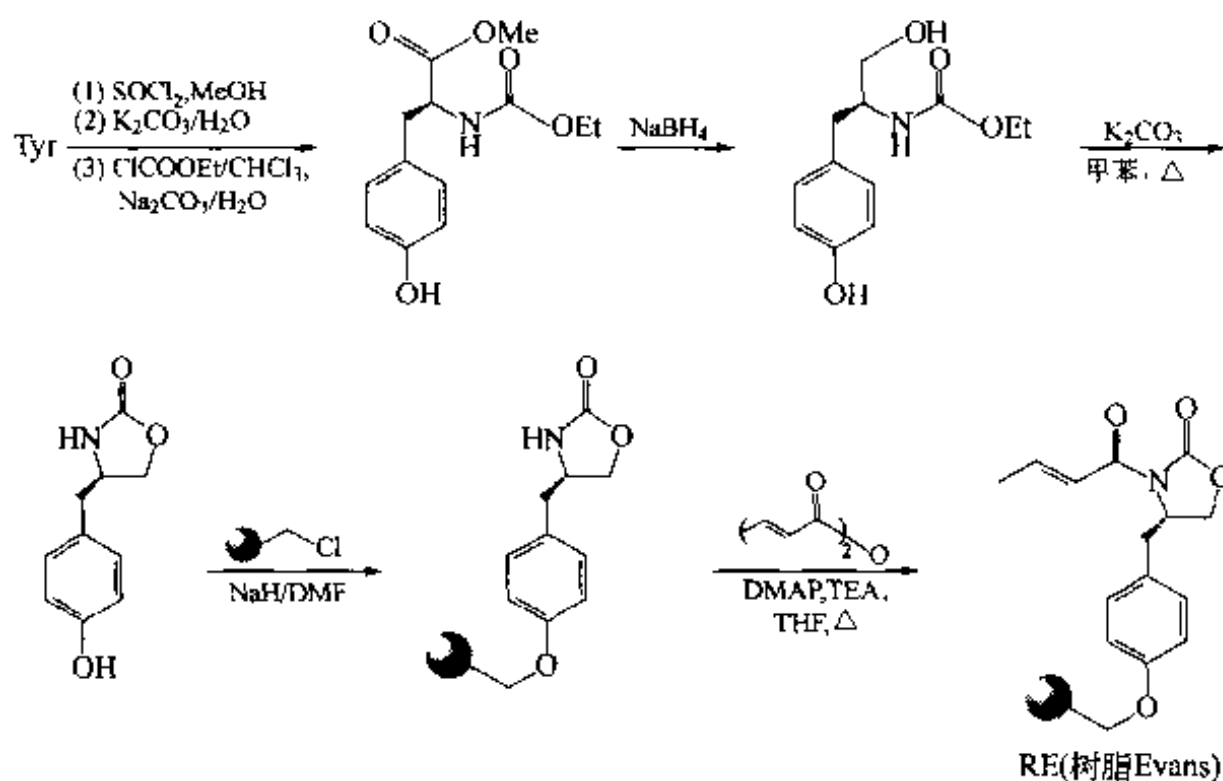
## 二、立体选择性

在关环迁移反应中，当末端双键上含有一定体积的取代基时，载体的空间因素可能会影响产物的立体结构。例如，下面的多米诺式 Knoevenagel-ene 合环反应中，最后的产物以反式取代为主 (>99%)：



## 三、固相手性助剂

在 1,3-偶极环加成的不对称合成中,使用手性催化剂或在偶极亲双烯分子中引入手性辅助基团(chiral auxiliary group)可以有效地提高反应的立体选择性。在下例合成中,首先把一种称为 Evans 的手性辅助基团引入固相树脂:



然后进行芳基氧化脒(MesCNO)及二苯硝酮(DPN)分别与 RE 发生 1,3-偶极环加成的立体化学研究【Fai 2000】。结果发现,无论是 Mes CNO 还是 DPN,与 RE 反应的主要产物(图 5.12)均是从背面进行加成得来的。其反应过程中立体化学的情况如图 5.13 所示,从中可以明显看出空间体积很大的载体处于 Evans 手性结构平面的上面,DPN 分子只有从背面(re-face)即手性分子平面的下面接近才可以避开载体的位阻影响,因此生成了立体选择性的产物。

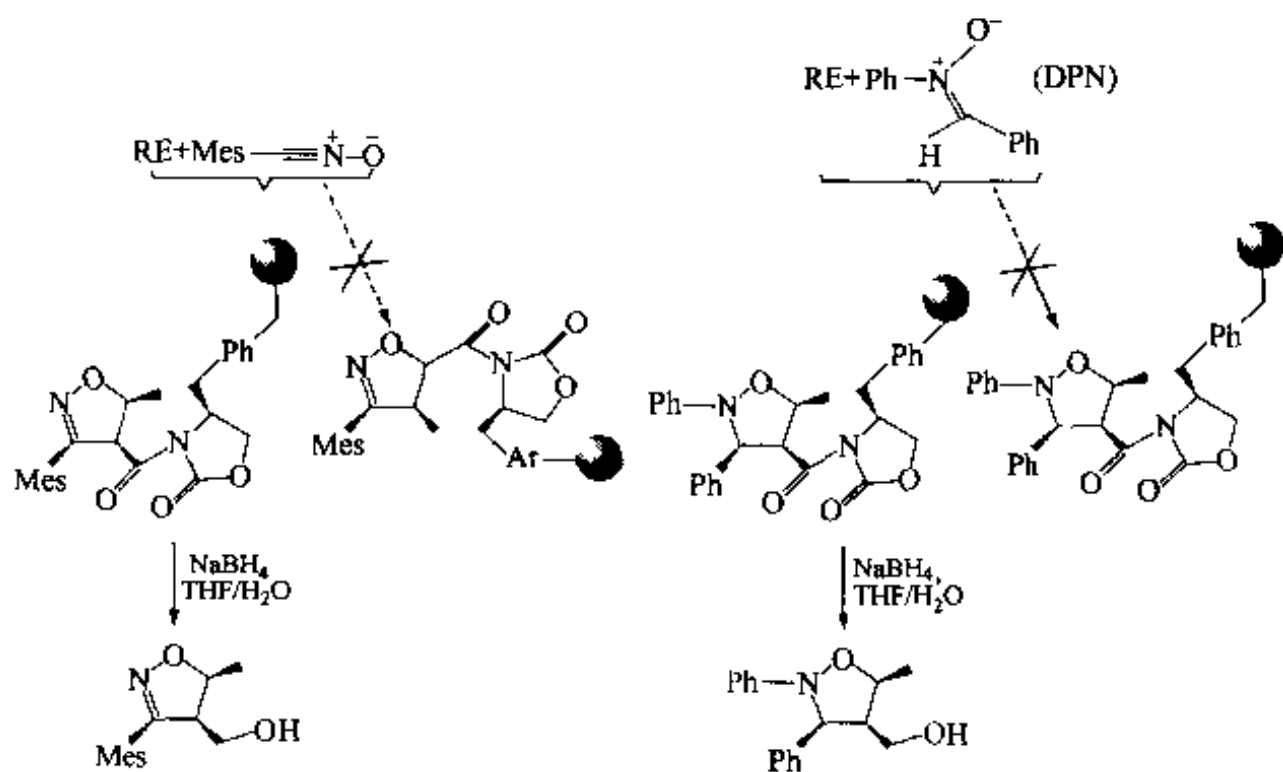


图 5.12 固相手性助剂参与的 1,3-环加成

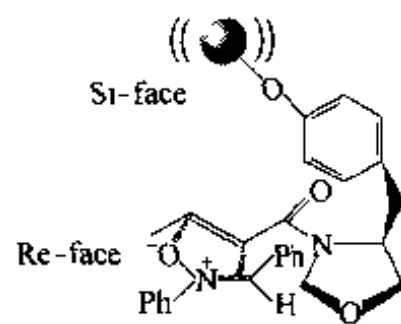
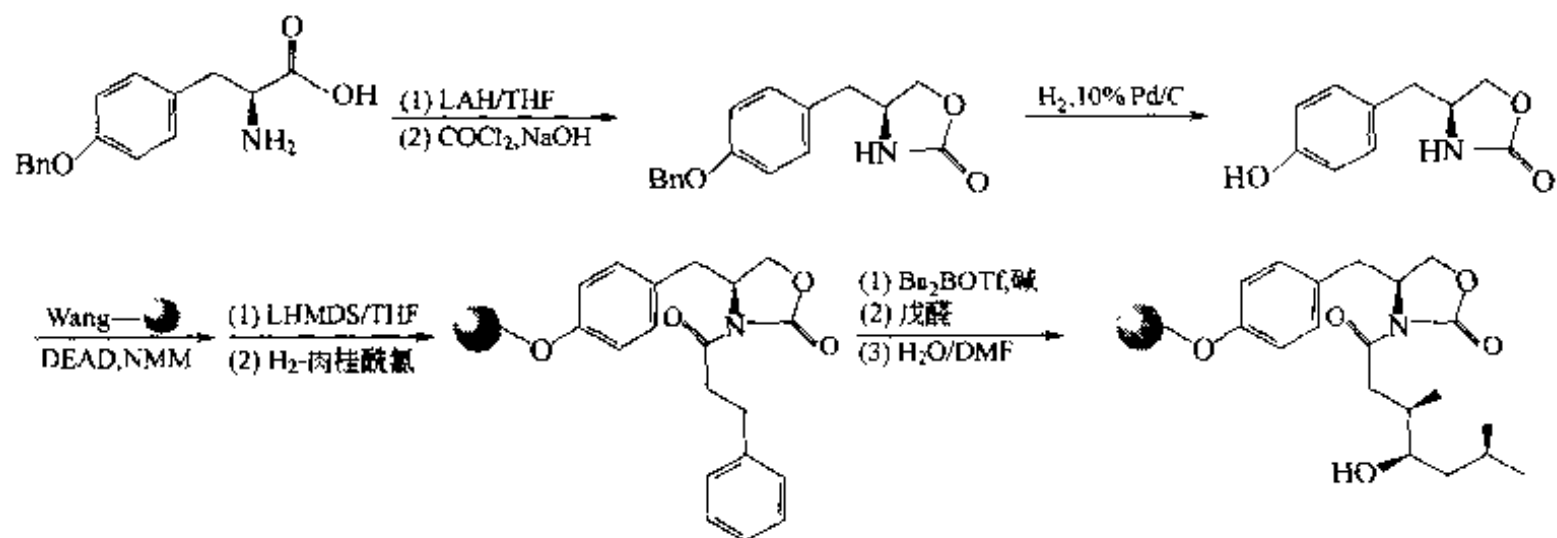


图 5.13 固相 Evans 手性助剂的立体化学

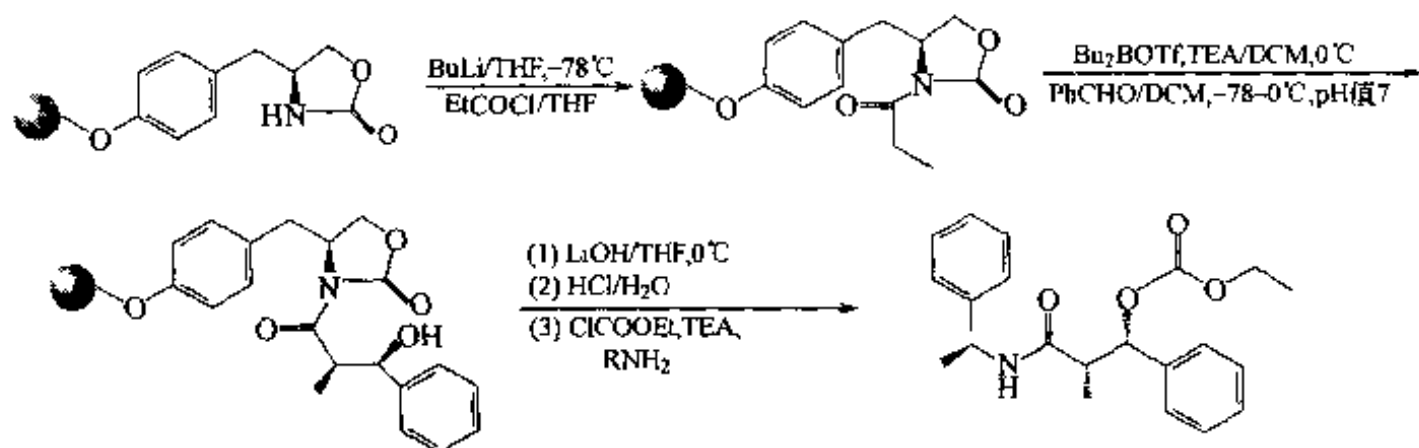


上面的 Evans 型固相手性辅助结构还可用于醇醛缩合中的立体选择性控制。例如：

(A) 【Pur 1997】

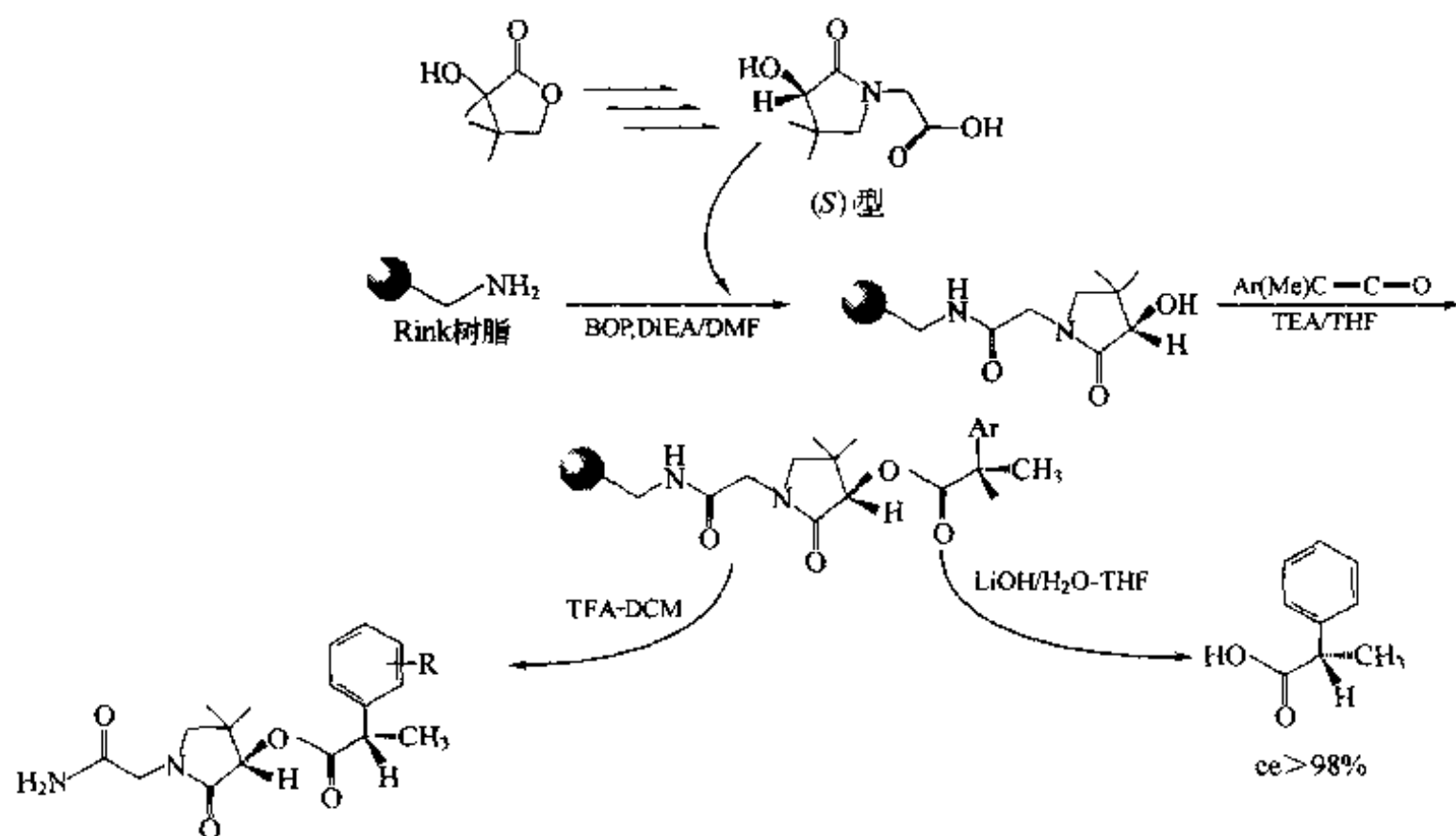


(B) 【Pho 1998】

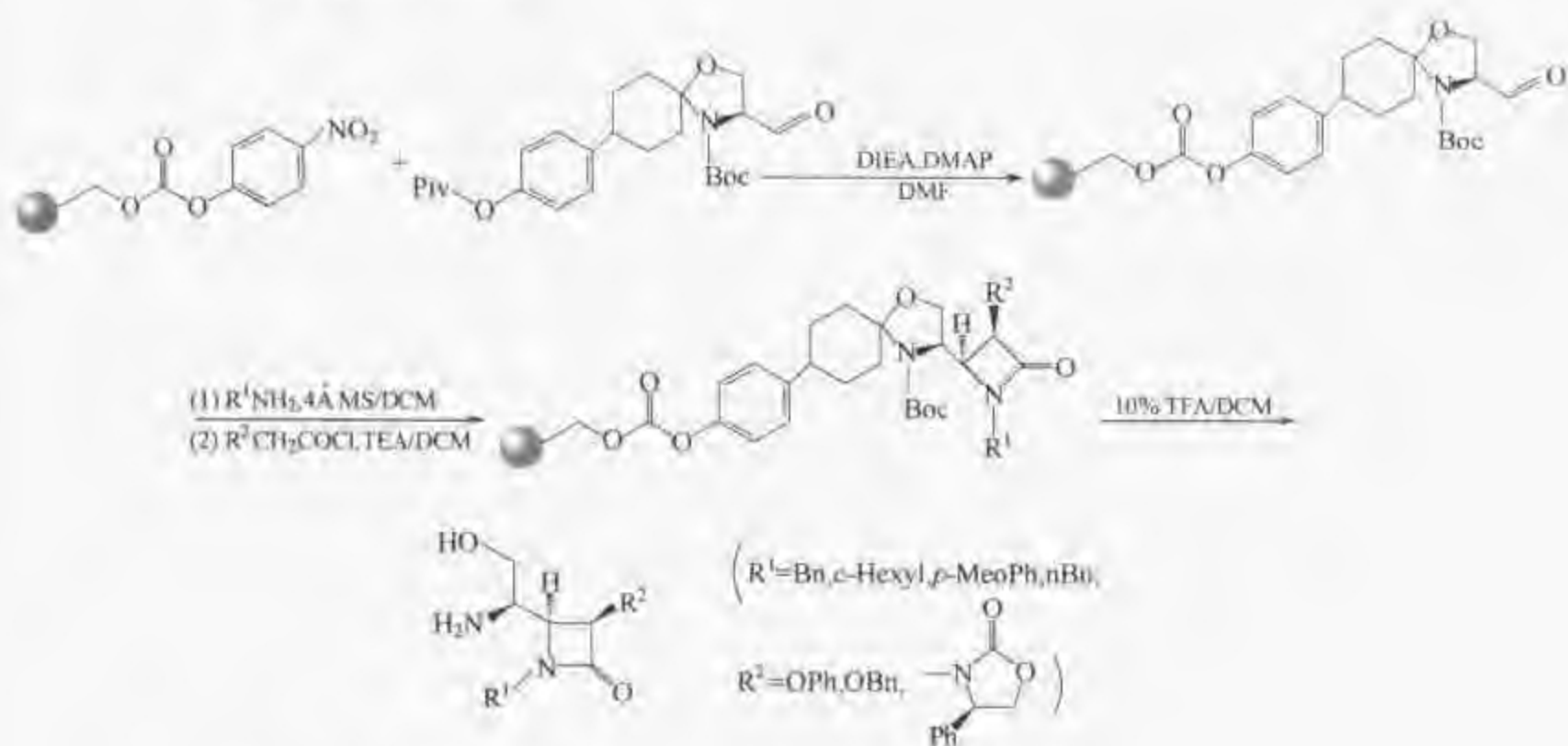


还有一种固相手性合成方式，即把预制好的手性分子键合到固相载体上，然后进行不对称合成。

例 1 【Akk 2001】：



例 2 【Gor 2000】:



四、载体印模合成

此种合成的原理如图 5.14 所示。首先选择含二元功能基的手性化合物作为模芯与随后可发生聚合反应的单体组分进行键合（第一步反应），生成的单体-模芯结合物

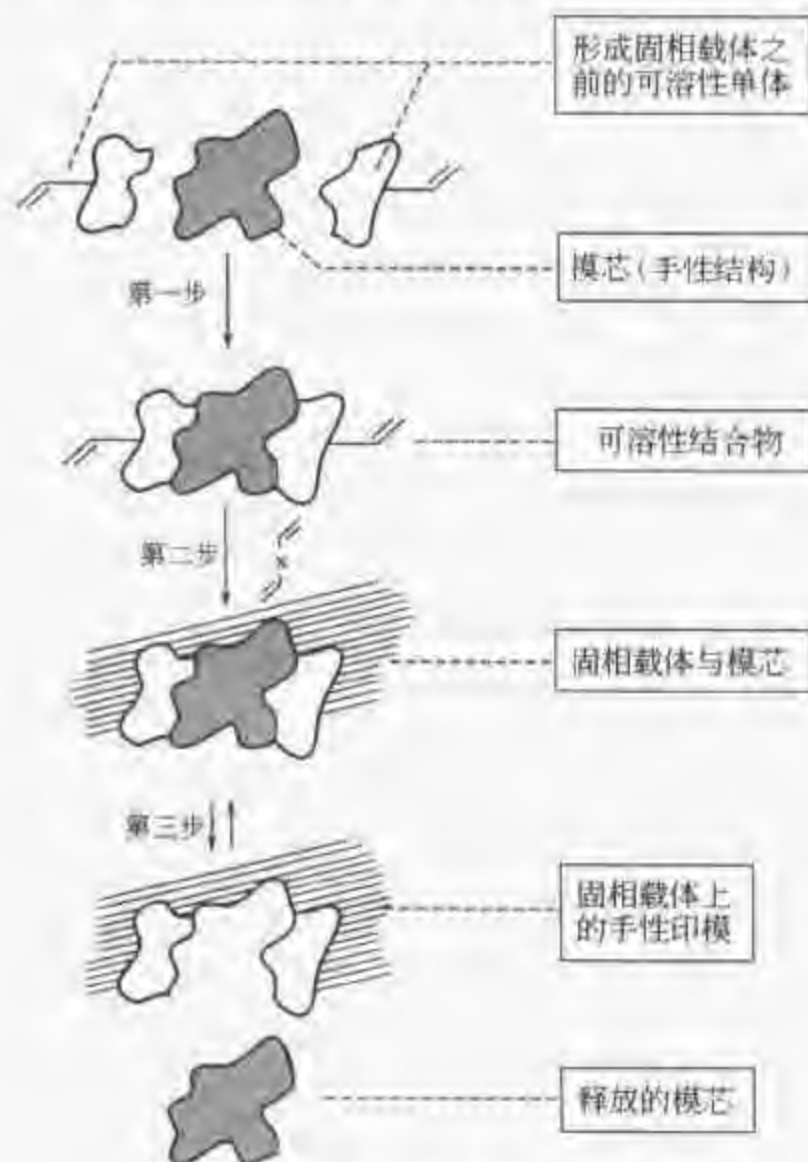


图 5.14 载体印模合成原理

依然是可溶性单分子化合物，当它与二乙烯苯发生共聚反应后，手性模芯化合物便迫使聚苯乙烯的网格中“铸出”一个个立体空间与手性模芯相似的穴洞，当进行适当的水解反应（第三步）把模芯化合物裂解下来后，固相载体的网格中便留下了许多空穴，这些空穴的立体环境包括可再反应的 Linker 基团的位置完全与模芯分子的手性环境互补，这就是手性印模，它们就是留在固相载体上的有形的“记忆”，这些记忆会为随后在印模中发生的化学反应施加主体选择性影响。下面就是 Thompson 实验室应用固相载体中的手性印模进行立体选择性合成实例【She 1978】。

Thompson 实验室的研究人员以手性化合物反式 1,2-环丁基二羧酸作为模芯组分与对及间乙烯氯苯生成双苄酯。后者作为聚苯乙烯树脂的单体与二乙烯苯（共聚交联组分）发生共聚反应，生成键连着模芯的固相载体（A），经酸水解，除去模芯分子

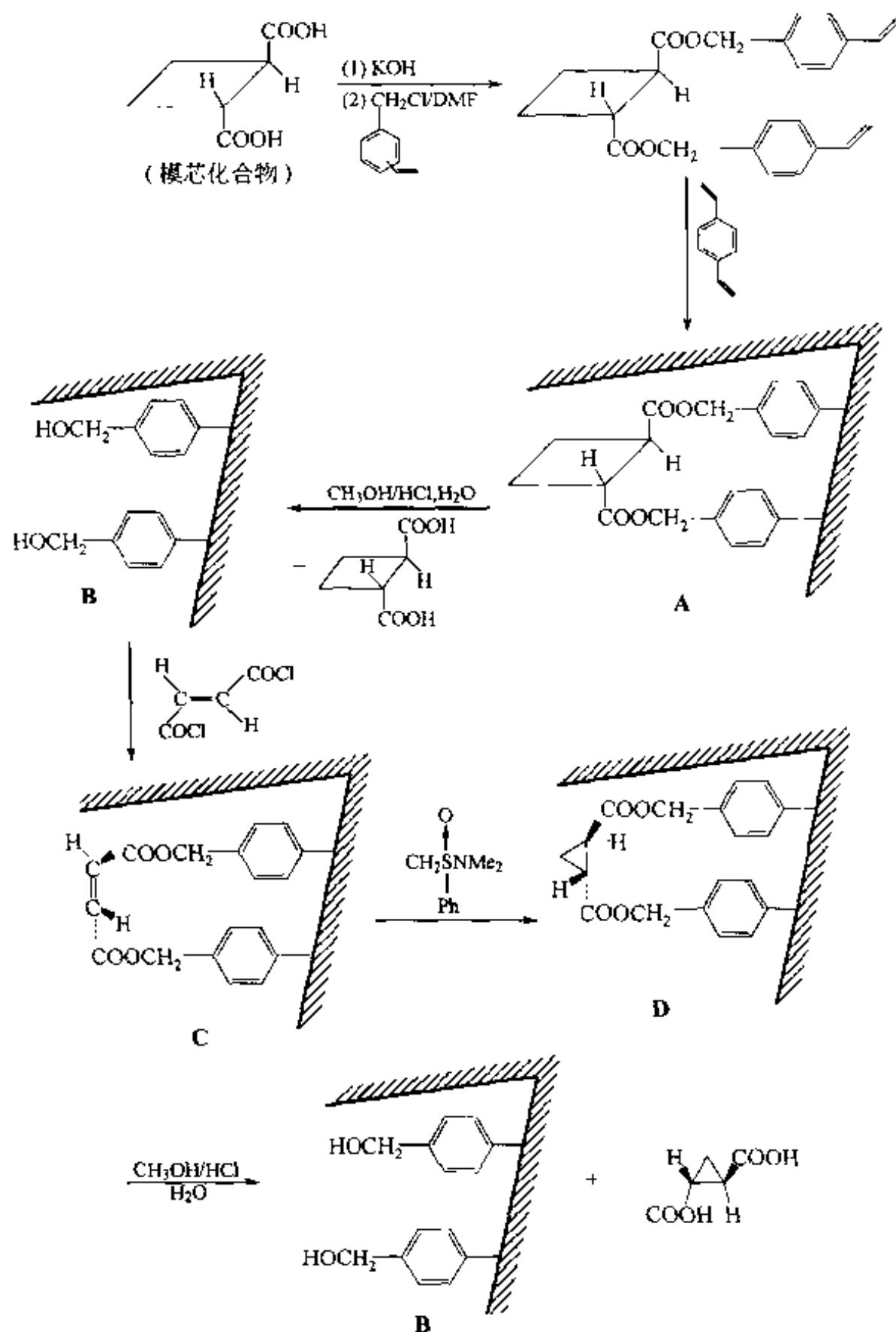


图 5.15 手性环丙基二甲酸的固相印模合成

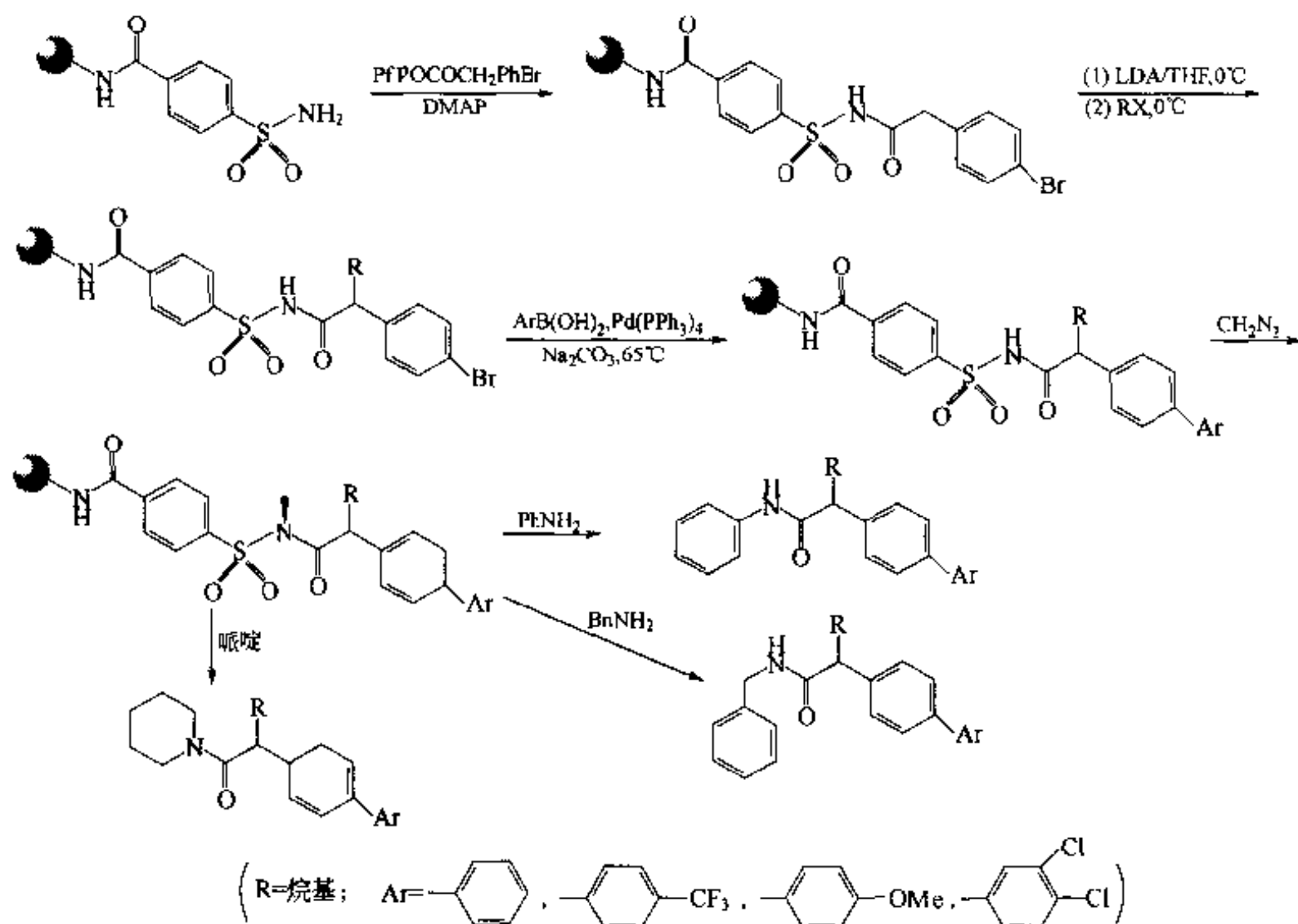
1,2-环丁基二羧酸，得到含手性环境印模的载体 (B)，此时印模中的 Linker 活性基已变为苄醇。随后便开始利用此印模进行立体选择性合成。首先把非手性的环加成底物反式丁烯二酰氯与印模中的苄醇键合。在这步反应中，由于印模中留下的立体化学“记忆”施加的手性环境影响，本来无手性的反丁烯二酰现在已按印模的空间互补情况被定位为一定的取向 (C)，这种取向为随后的亚甲基转移试剂的进攻定好了方向，因此环加成的产物 (D) 是立体选择性反应的必然结果 (图 5.15)。

## 第六节 保险合成

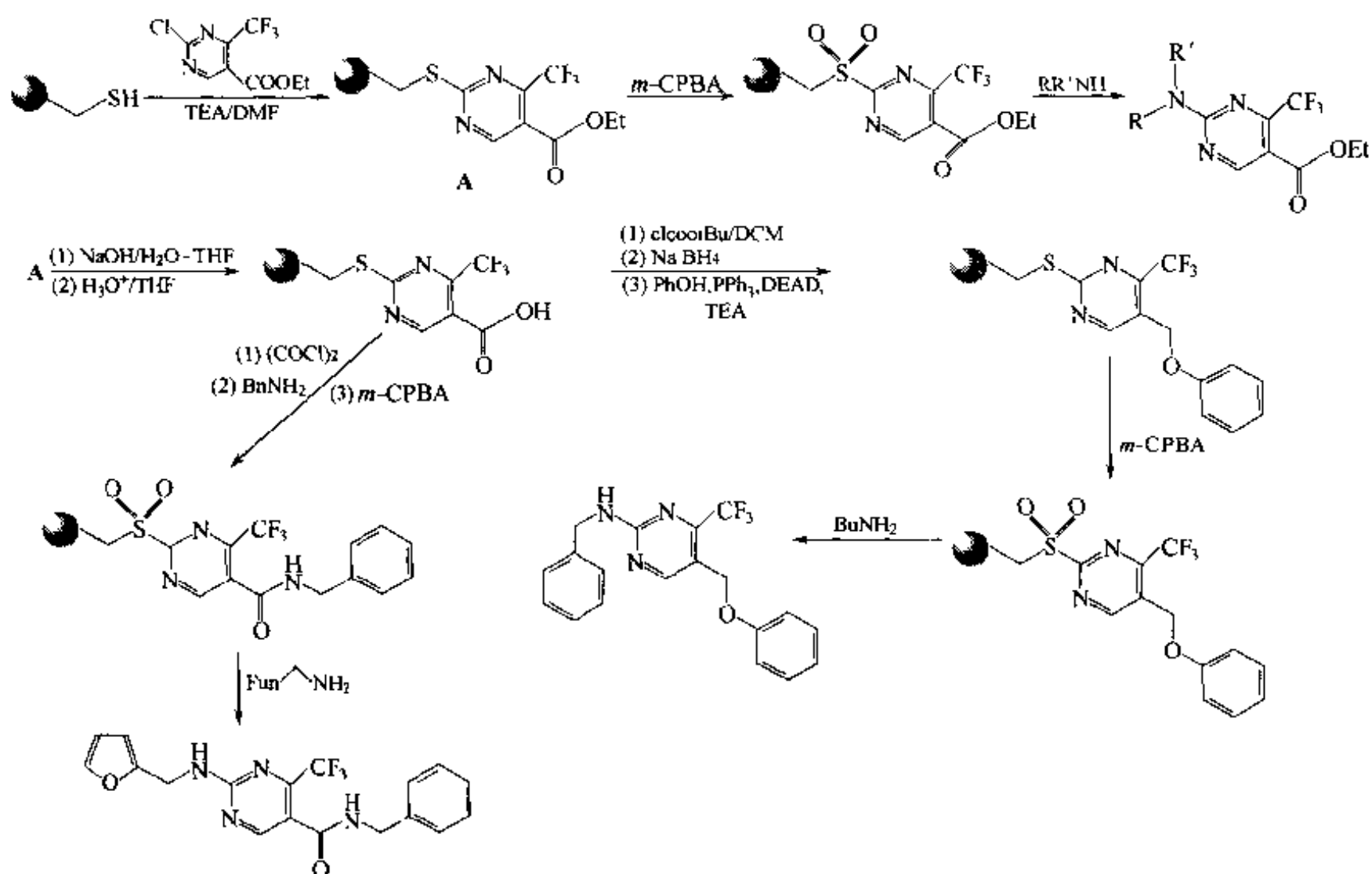
本书第二章已经介绍了保险型 (safety-catch) Linker 的基本原理，其中只涉及了由磺酰胺→N-烷基化 (活化)→亲核取代 (裂解) 这种名为 Kenner 型的保险合成方式，这种方式应用最早，至今也仍然是应用最多的一种保险合成的方式。除此之外，尚有一些其他反应类型的保险合成，本节将对它们的合成应用逐一予以介绍。

### 一、Kenner 方式

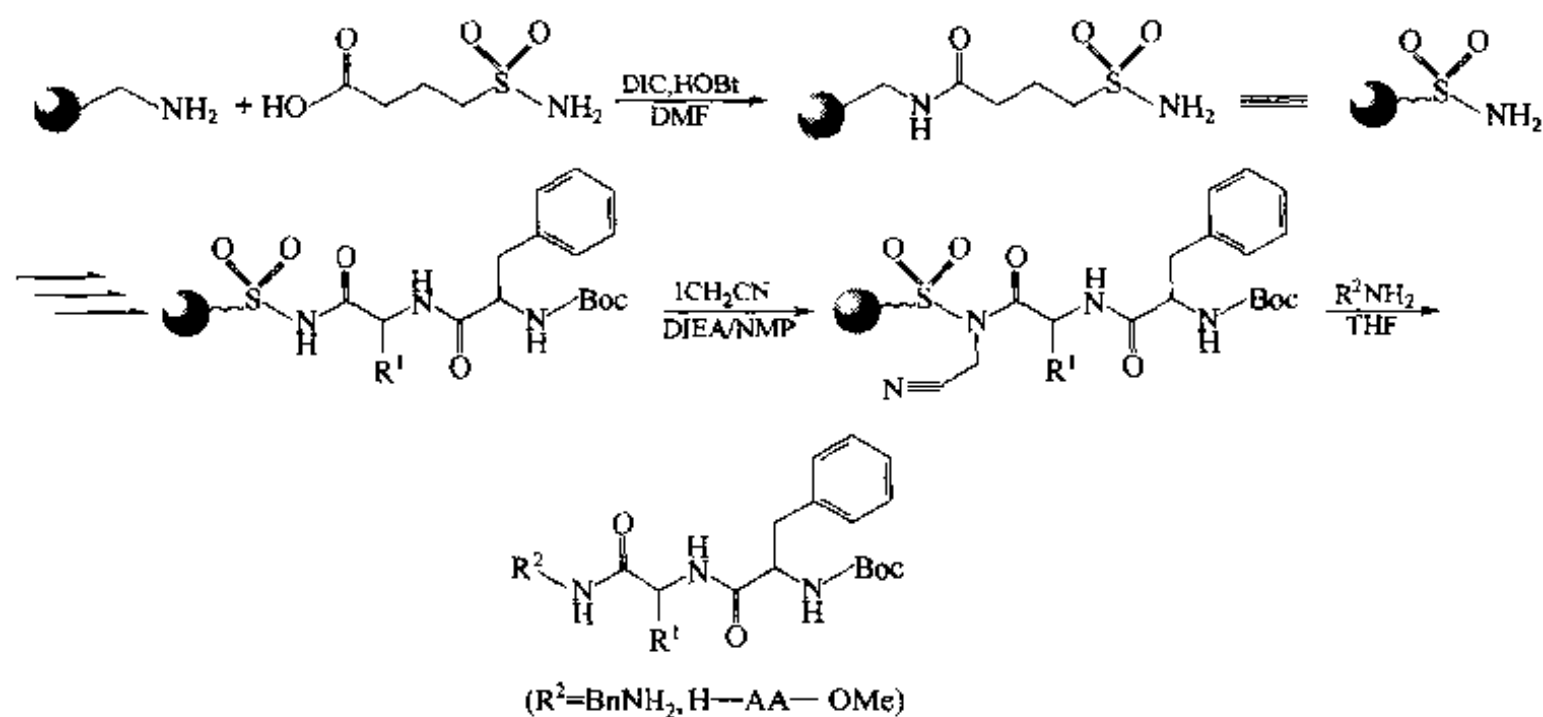
例 1 【Bac 1994, 1996】：在苯磺酰胺树脂上先构建目标结构，然后用重氮甲烷使—SO<sub>2</sub>NH—上的氮原子烷基化，使其与 CO 相连的键得到活化，继而可发生酰胺交换反应，同时产物也被释放。这是最经典的 Kenner 保险合成的方法之一。



例 2 【Gay 1997】：在目标结构与固相载体之间先组装成 S—Ar 键，然后将硫醚氧化成砜，使 S—Ar 键受到活化，随后对此键进行胺解得到产物。这是另一种 Kenner 保险合成的方法。



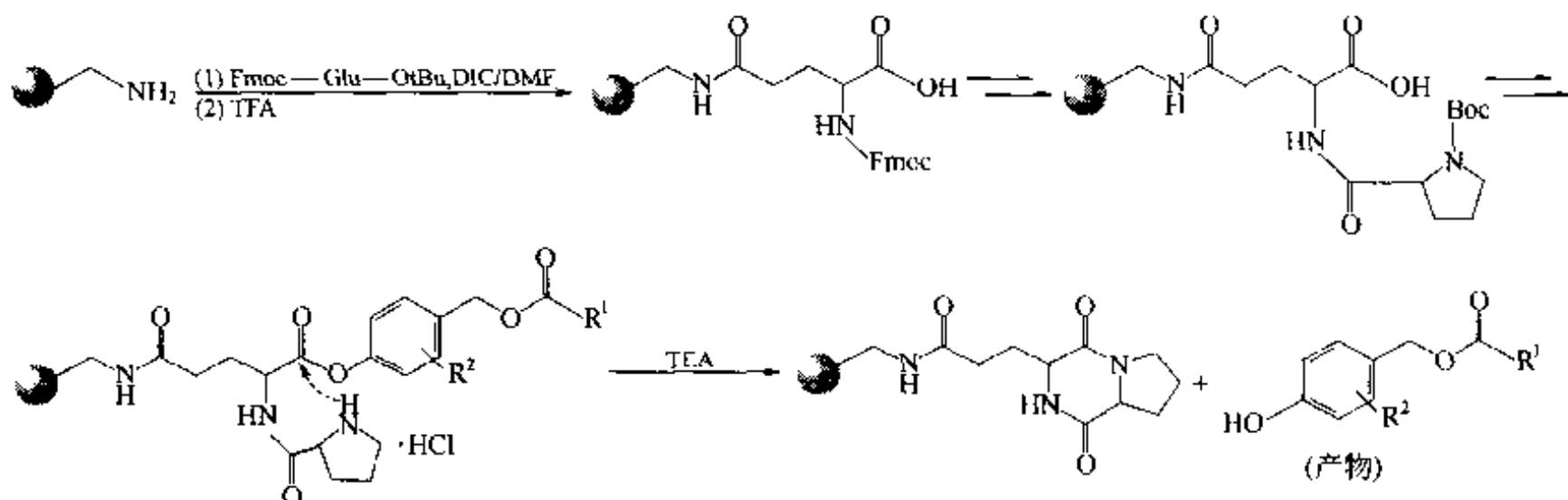
例3【Bac 1999】: Ellman 实验室还设计了与苯磺酰胺结构稍有不同的烷基磺酰胺型保险 Linker。完成目标结构组装后,在烷基磺酰胺 N 原子上进行氰甲基化(使 Linker 活化)。最后用亲核试剂完成取代性裂解反应。



## 二、借助 DKP 合环方式

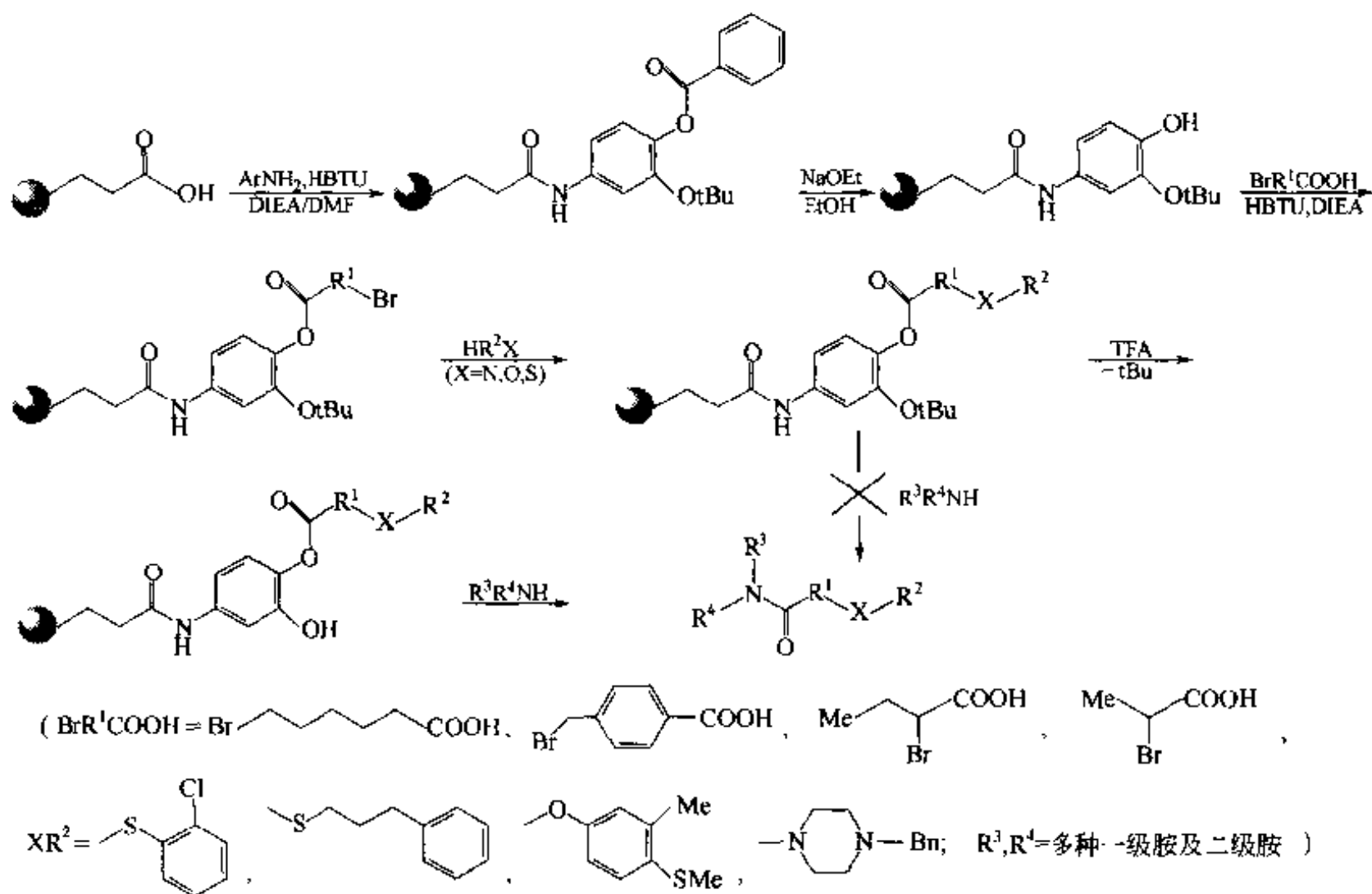
首先在固相载体上组装一种可以经历 DKP (哌嗪二酮) 合环的前体结构。不过这种结构与第四章第四节中第三部分介绍的有所不同。一般的 DKP 前体结构中的酯键即是 Linker 键, 因此合环后 DKP 型产物从载体上释放出来。此处的酯键则处于和

目标结构相连的一端，即 DKP 前体结构与载体的 Linker 是以稳定的不可裂解的键相连，这是因为发生 DKP 合环后产物被释放，但 DKP 环仍在载体上【Atr 1997】：



### 三、邻位位阻方式

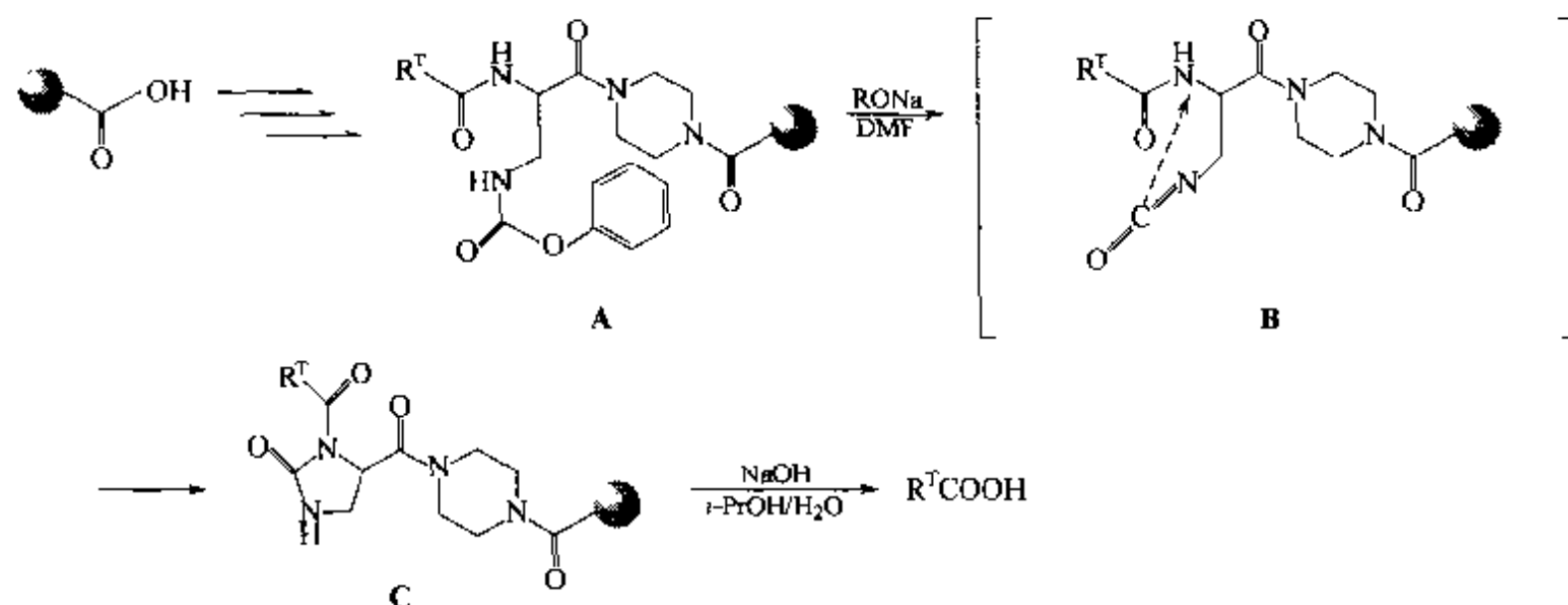
在下列合成中，酚羟基上的叔丁基有效地阻止了邻位酚酯键的中途胺解等副反应。当目标结构组装完成后，再脱除 tBu 基，此时邻位的酚酯键则可以发生相应的胺解，并释放出产物【Bee 2001】：



### 四、环脲方式

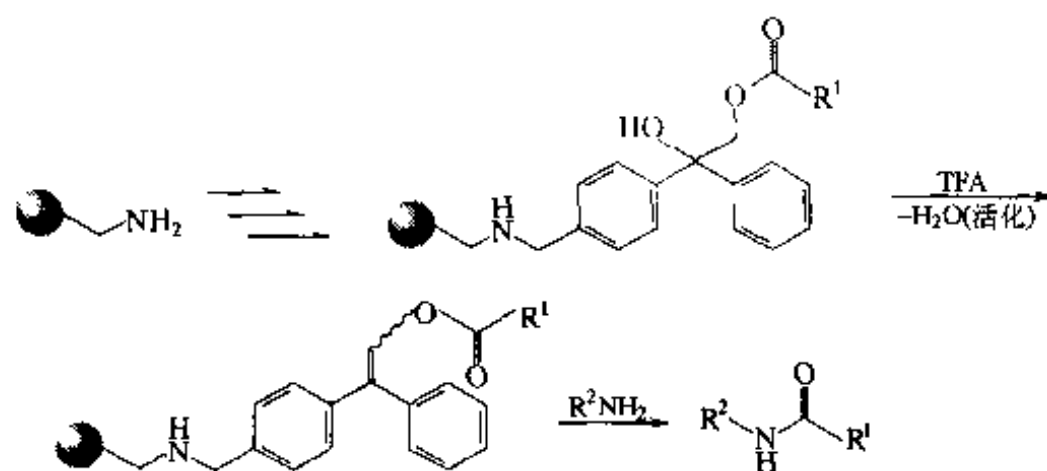
首先在载体上组装出包括目标结构  $R^T$  在内的环脲前体结构 (A)。在这个结构中，需要裂解的  $R^TCO-N$  键对一般的酸性、中性及碱性条件均很稳定。但距此键  $\beta$

位上的氨基 N 的苯氧羰基经酚钠处理后脱去 PhOH，留在载体上的结构转变为异氰酸酯中间体 (B)。此中间体的化学活性很高，以致在形成的同时即与 R<sup>T</sup>CO—N 上的氮键合，形成环脲 (C)。此时的 R<sup>T</sup>CO—N 键已被活化，变得对亲核试剂很敏感，在相应的条件下发生裂解，游离出目标结构 R<sup>T</sup>COOH 【Sol 1996】。



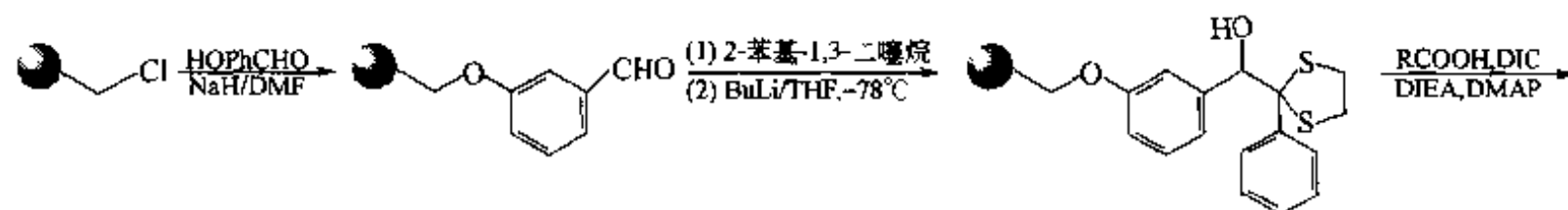
### 五、脱水方式

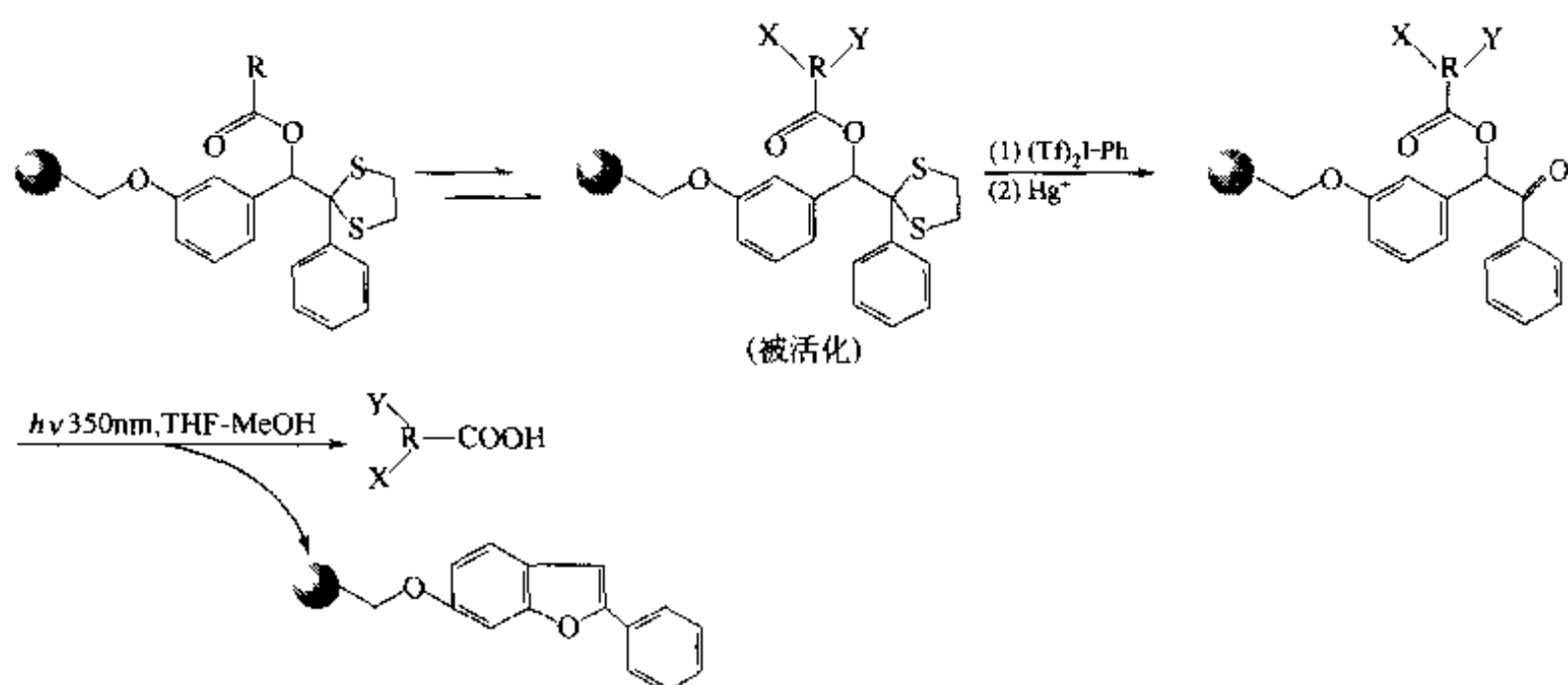
在载体上组装成的 2,2-二苯基- $\alpha$ -二醇衍生的酯键对一般的亲核试剂是稳定的。然而当经历消除反应脱去 1 分子水（此结构很容易发生脱水，生成稳定的共轭体系）后，生成的烯醇酯变得对亲核试剂非常敏感，很容易发生胺解，释放出酰胺型产物 【Wie 1972】：



### 六、缩酮转化方式

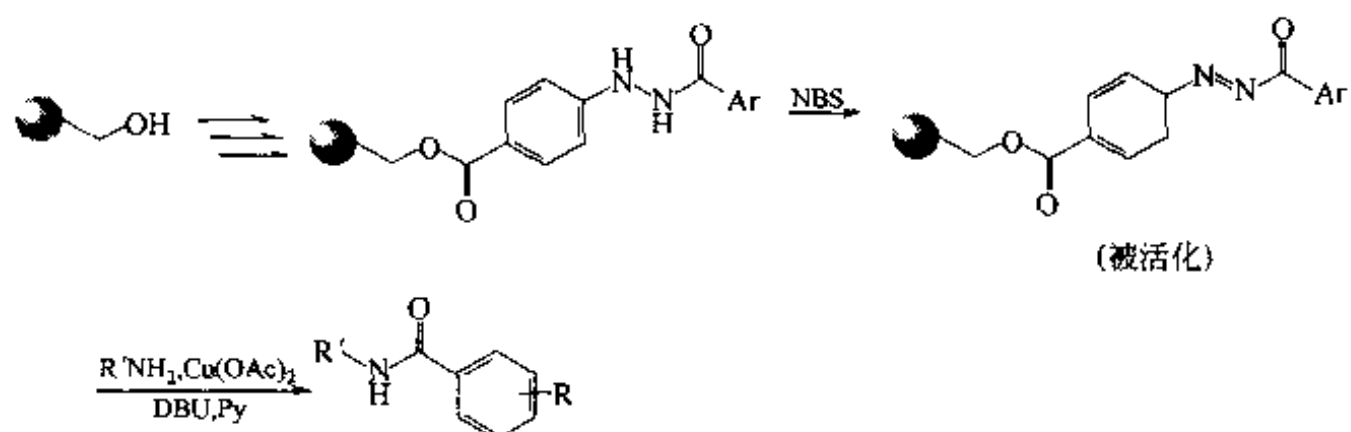
$\alpha$ -苯基- $\alpha$ -羟基苯酮衍生的酯键是一种理想的光敏型 Linker 结构。如果将此结构中的酮转化为二硫缩酮，便是对光解不敏感的稳定的酯结构，即成为保险 Linker (A) 【Rou 1997】。下例合成便是基于此设计完成的。



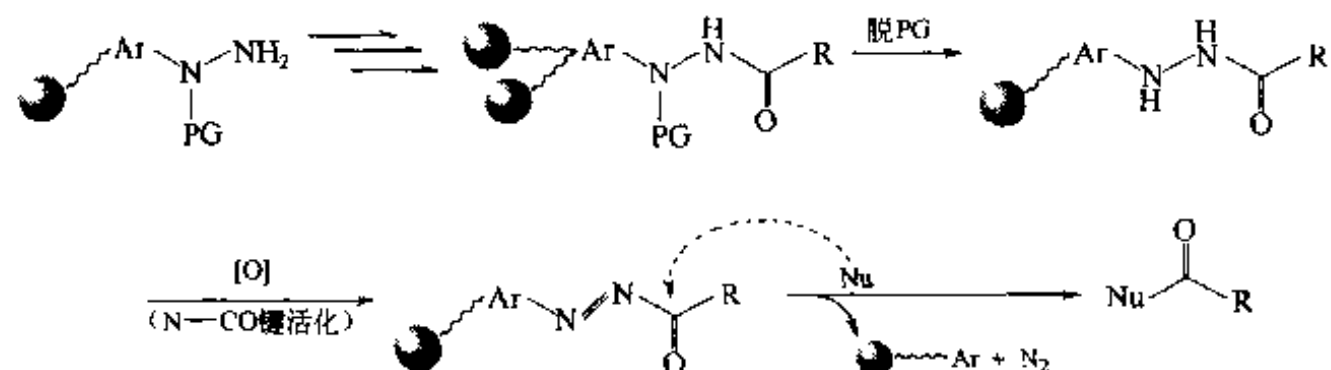


### 七、胼氧化方式

基于酰基偶氮结构中 CO—N 键的活泼性，在载体上组装产物结构时应将产物结构的酰基与偶氮的前体苯胼相连。后者在一般的合成反应中是稳定的，但是经氧化脱氢变为酰基偶氮后对碱性等亲核条件则很敏感，发生 CO—NN 键裂解，并生成酰胺型产物【Mil 1998】。

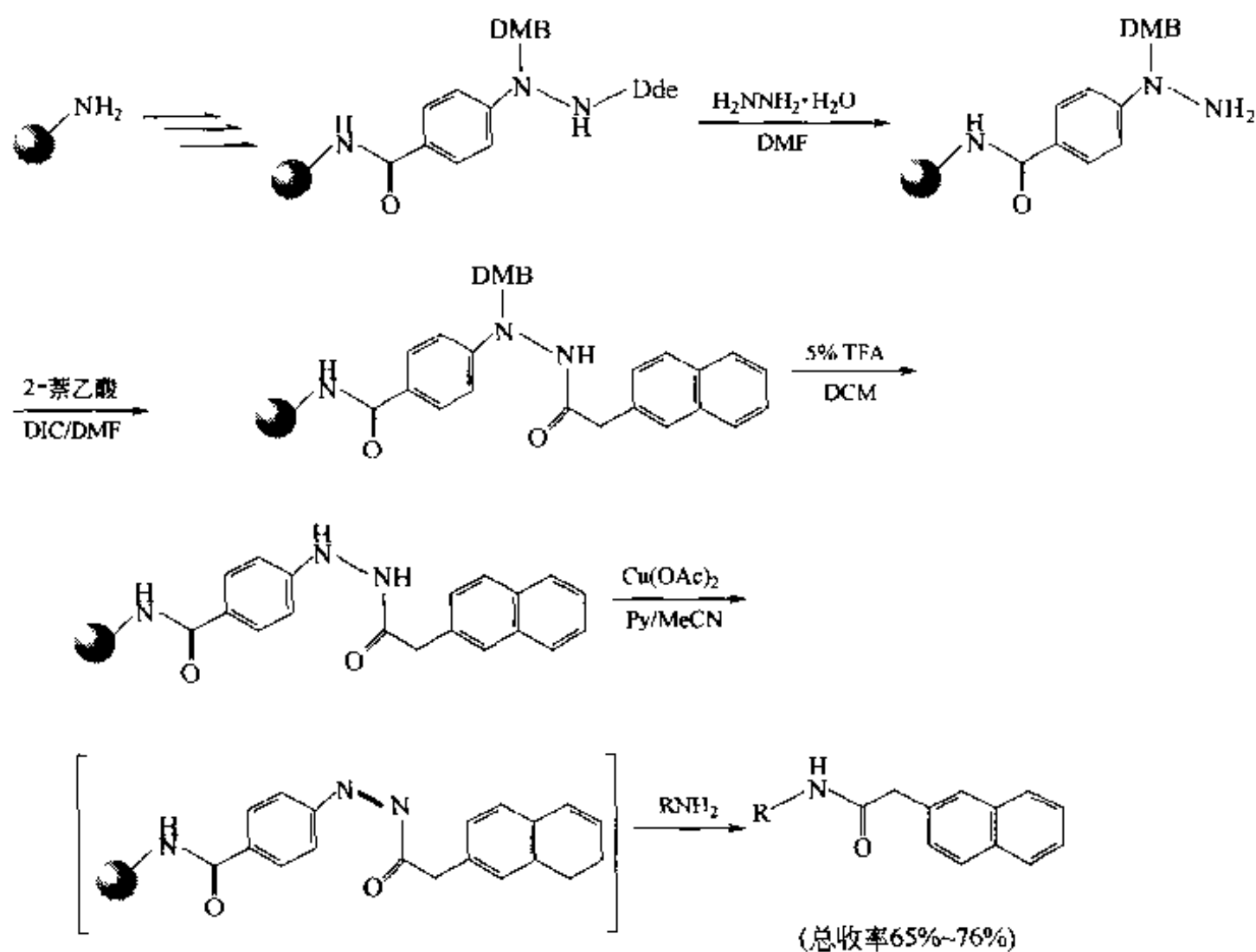


下列合成中先将苯胼的 N 原子加以保护，再进行目标结构合成，然后脱除保护，便于使胼氧化为偶氮，最后在温和条件下发生亲核取代型裂解。其原理如下：

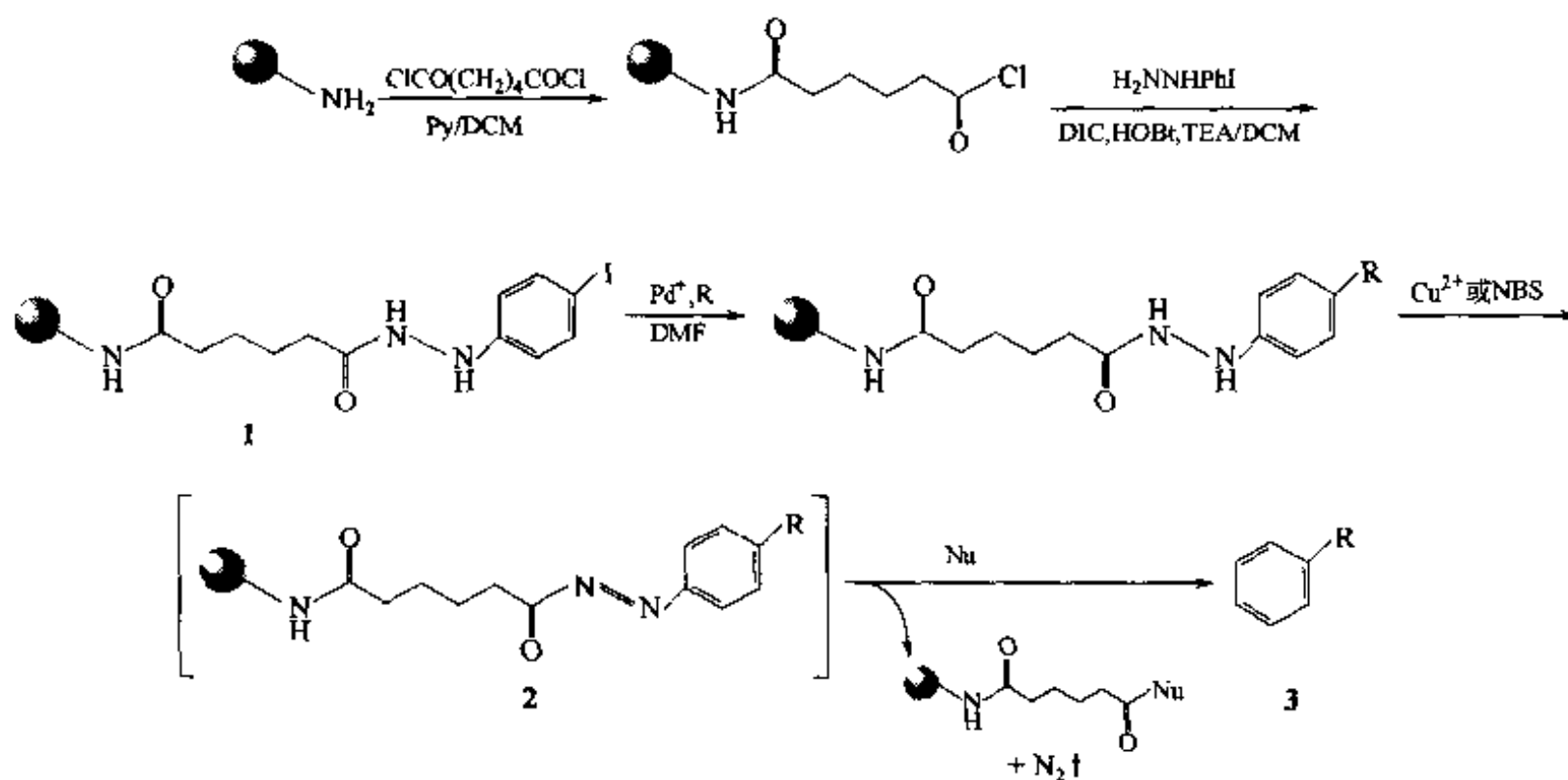


根据上述原理，先在载体上引入苯胼结构，再对两个 N 原子分别用 DMB (2,4-二甲氧基苄) 及 Dde (详见第四章第十一节的介绍) 加以保护，然后进行相应的合成组装，最后脱除 N 上的保护，并用  $\text{Cu}^{2+}$  为氧化剂使胼键变为偶氮【Ber 2000】。

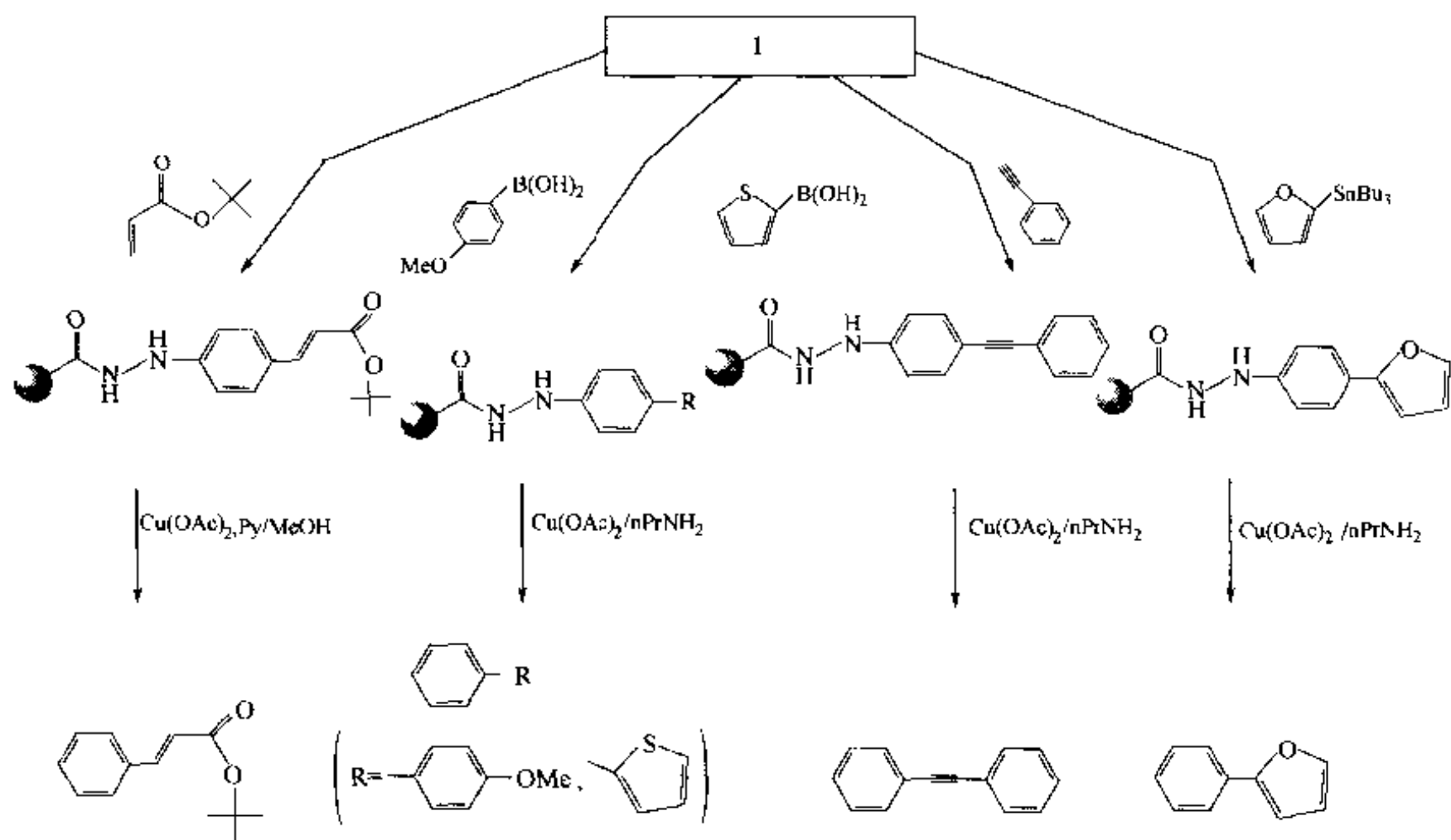




下列合成中使芳基酰肼的芳环对位含有碘取代，并以此为底物 (1)，在各种钯试剂催化下分别与烯丙酸衍生物、芳基硼酸衍生物、苯乙炔及烷基锡衍生物发生 Heck、Suzuki、Sonogshira 及 Stille 等反应，最后再经 2 价乙酸铜或 NBS 氧化使酰肼转化为脞 (2)。后者极易受到亲核试剂 (如氧化反应中的溶剂 MeOH 或同时加入的正丙胺) 进攻，释放出无痕迹型产物 (3) 及  $N_2$  气 [Sti 1999]。

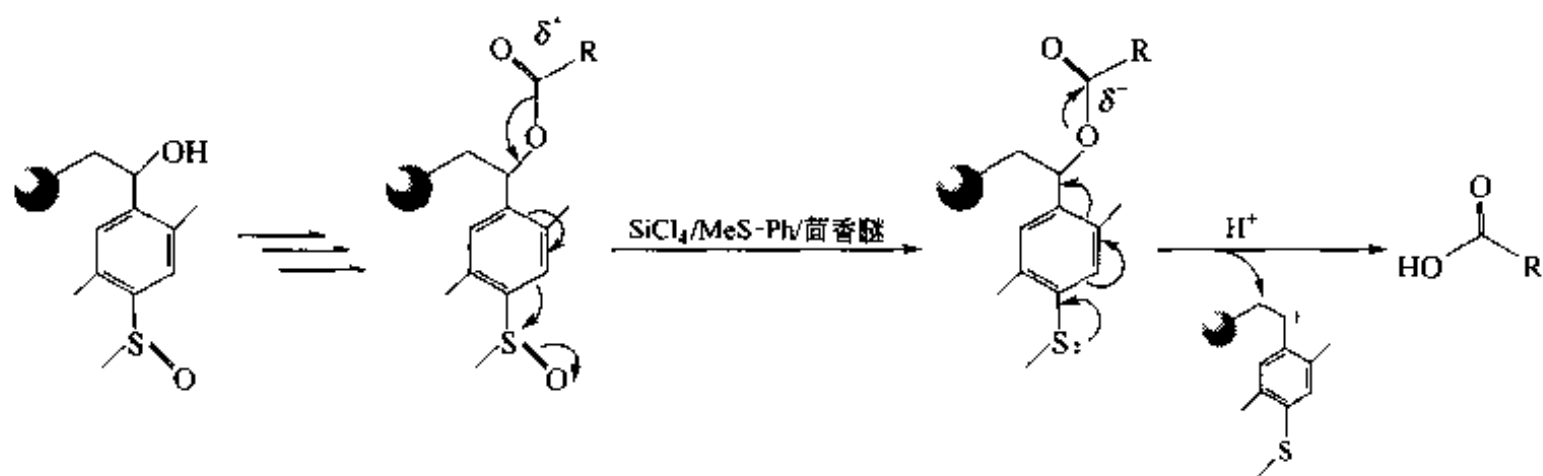


由中间体 1 进行的具体合成情况如下：



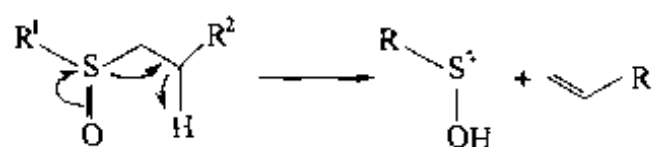
### 八、亚砷还原方式

在苯酯型 Linker 的苯环上引入供电子基团（如  $\text{CH}_3\text{O}$ —）可使此 Linker 对酸解条件很敏感，这种敏感性往往会限制其他组装反应的进行。用一种可以方便地变换结构使其由拉电子变为供电子的取代基（如甲基亚砷结构）引入苯酯的苯环上，就可建立一种新的保护合成方式【Pat 1991, Kis 1994】。下例合成中，把目标产物的结构组装在含有甲基亚砷取代的苯醇 Linker 上，全新合成结束后，用四氯化硅/甲硫酚试剂将亚砷还原为甲硫基，后者的供电子效应与甲氧基相似，使苯酯键得到活化，可在温和的酸解条件下释放产物：

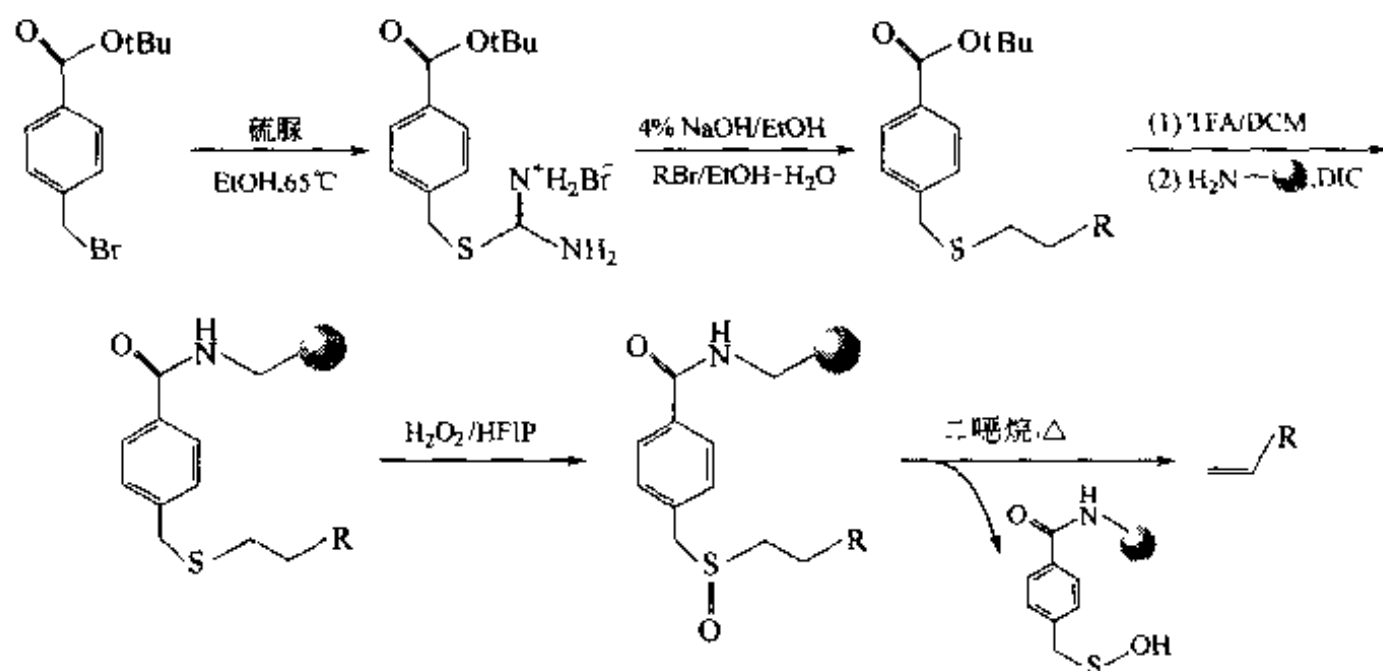


### 九、周环消除方式

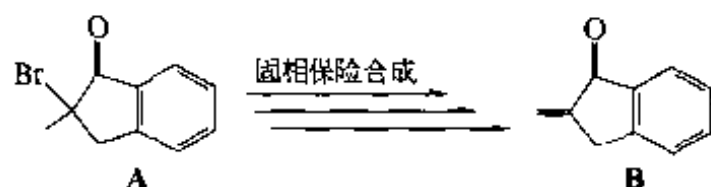
在诸多的消除反应中，具有  $\beta\text{-CH}$  的硫氧化物在一定的条件下可以发生周环消除反应，结果是生成末端含双键的产物：



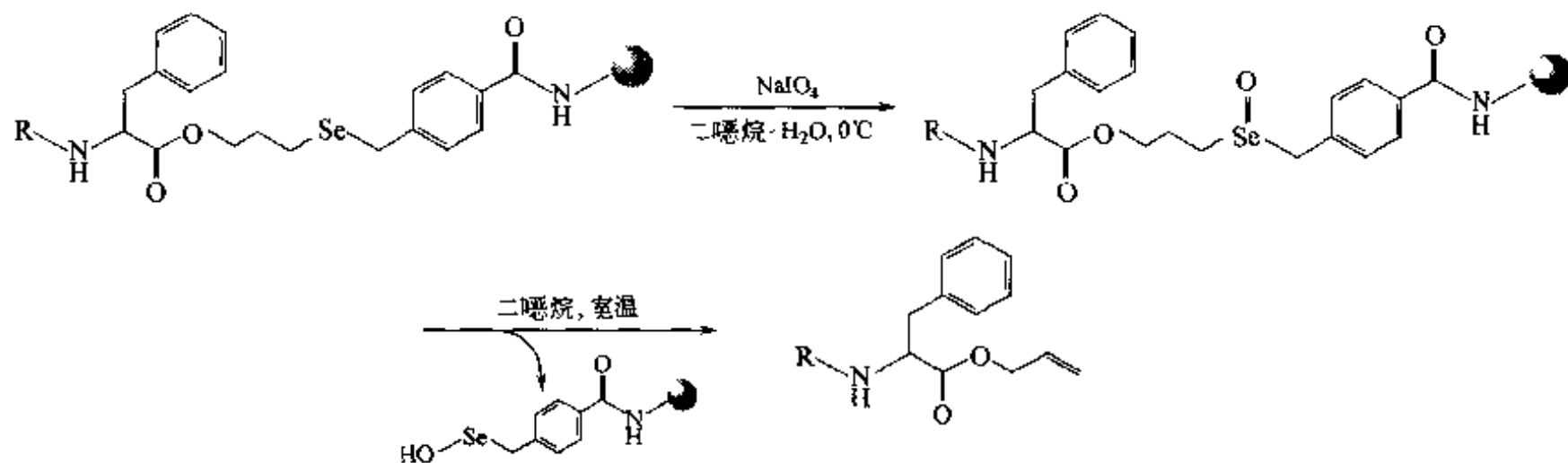
基于上述原理，在组装目标化合物的同时引入含  $\beta$ -CH 的硫醚（砜的前体）结构，最后转化为具有消除反应活性的砜，这就是周环消除方式的保险合成 [Rus 2000]。下例合成中，通过硫脲转化为硫醚，再与载体相连，然后用过氧化氢/六氟异丙醇条件把硫醚氧化为亚砜，再经二噁烷加热处理，得到引入末端双键的产物：



用相同的方法，使底物 (A) 转化为产物茚酮 (B)，其产率及纯度均在 95% 以上：



若以硒代替硫，可得到类似功能的 Linker，而且其裂解反应更易发生，往往在室温下即可进行周环消除型裂解，因此，对 Se 原子进行氧化时须在  $0^{\circ}\text{C}$  下进行，以便先行洗除氧化剂及副产物，然后升至室温进行裂解，例如：

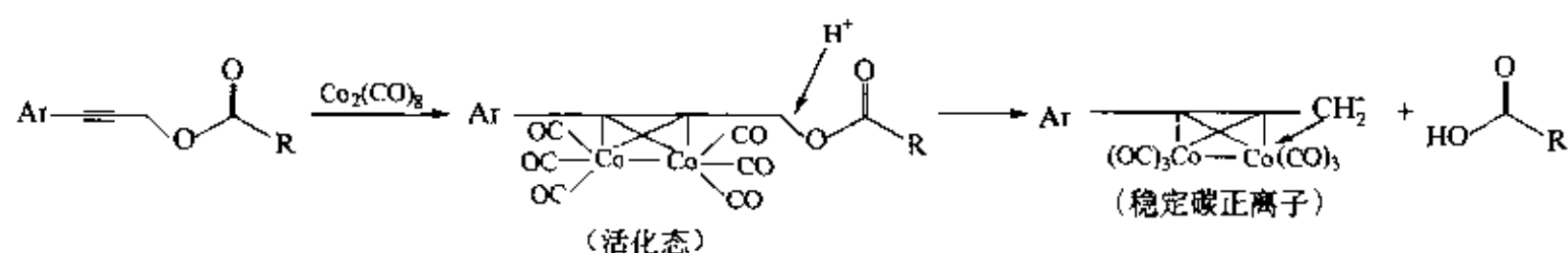


## 十、UDC 方式

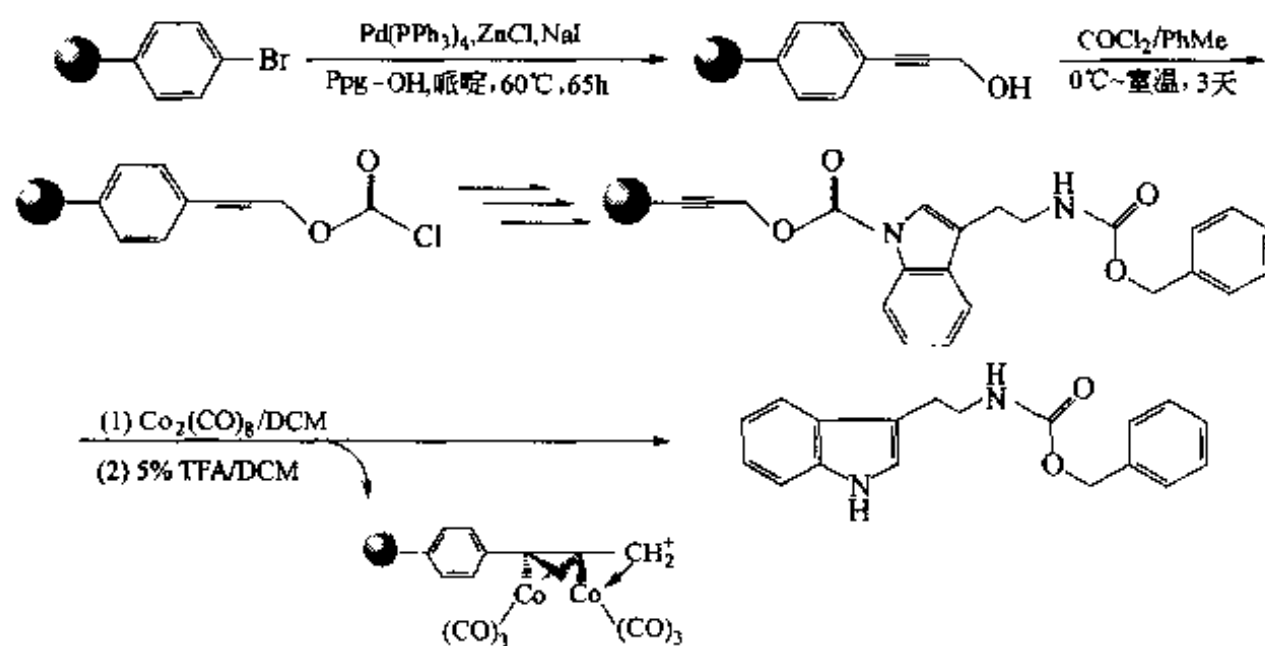
在本章第二节的 Ugi 反应部分已经介绍了 UDC 即 Ugi/de-Boc/cyclization 策略，其中脱除 Boc 反应就是保险合成中的 Linker 键活化步骤，不脱除 Boc 就不会发生其后的环化裂解（详见前面的 Ugi 反应）。

## 十一、炔-钴络合方式

炔丙基 (propargyl, 简称 Ppg) 作为  $-NH_2$ 、 $-OH$  及  $-COOH$  的保护基，在有机反应中对强酸有很好的耐受性。但另一方面，炔键与羰基钴可以生成稳定的炔-钴络合物，使  $Ppg-X$  键得以活化，此时在温和的酸性条件即可使 Ppg 基脱除【Man 1989】：



基于上述原理，将 Ppg 的 Ar 基一侧由聚苯乙烯的苯环代替，就成为固相型 Ppg 保护基，然后进行相关的合成，最后利用形成炔-钴络合物的活化方式完成保险型合成【Fur 2002】：



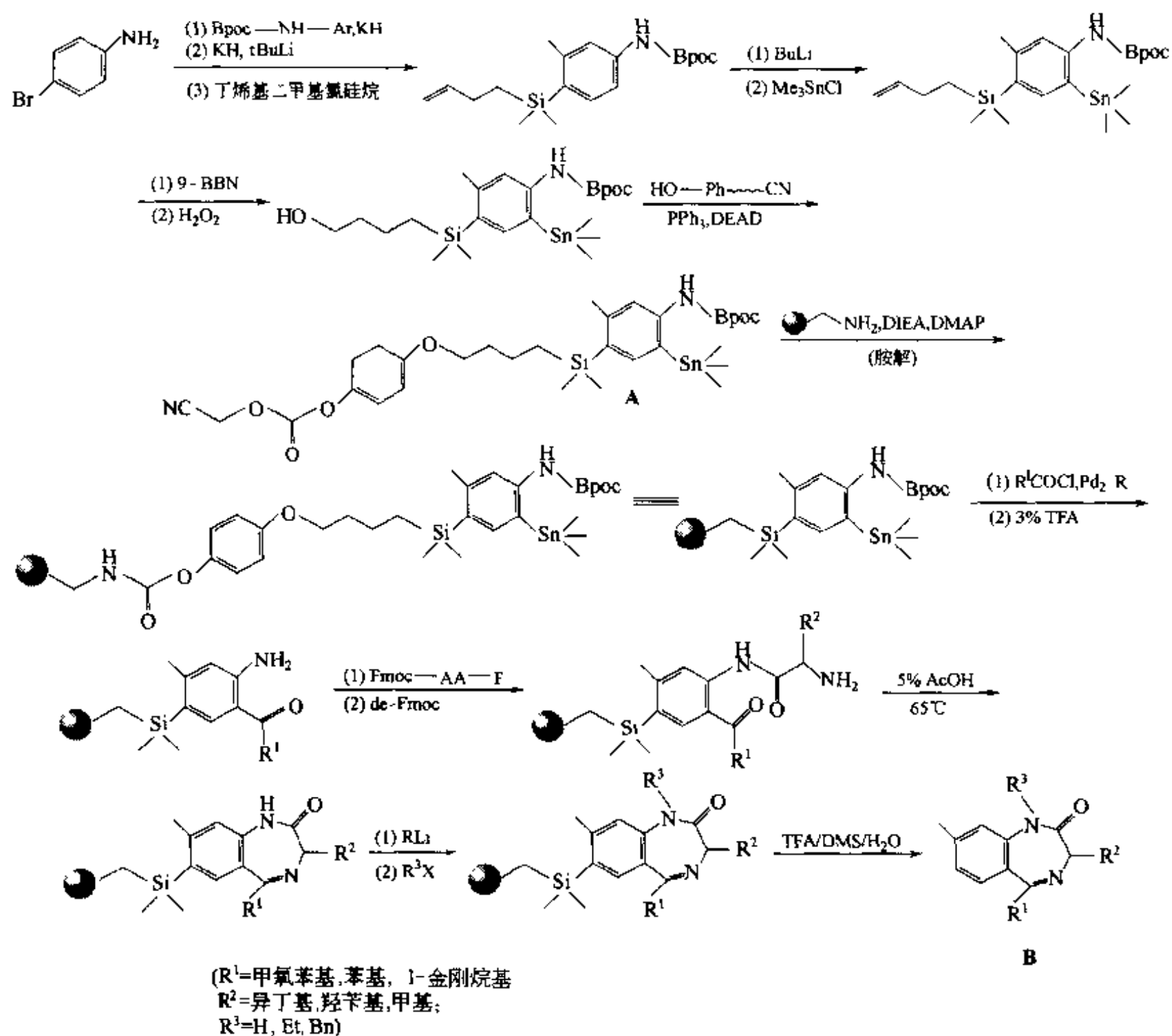
## 第七节 无痕迹合成

关于无痕迹型 (traceless) Linker，本书第二章已就其原理及分类进行了较详细的介绍。本节将提供一些实例，用以描述无痕迹方式在固相合成中的功能。

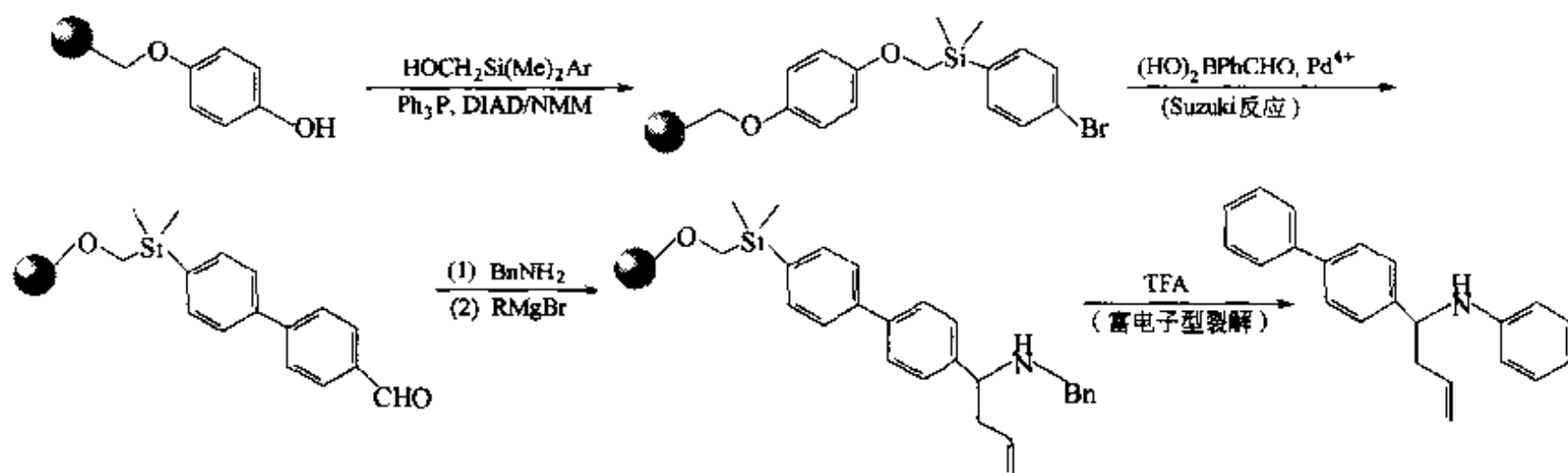
### 一、富电 Ar—Si 裂解型

三烷硅芳键是用途最为广泛的无痕迹 Linker，文献上又称其为 Ellman 万能无痕迹 Linker。按照此类 Linker 的化学性质，如果在随后的组装合成中向与硅相连的芳环上引

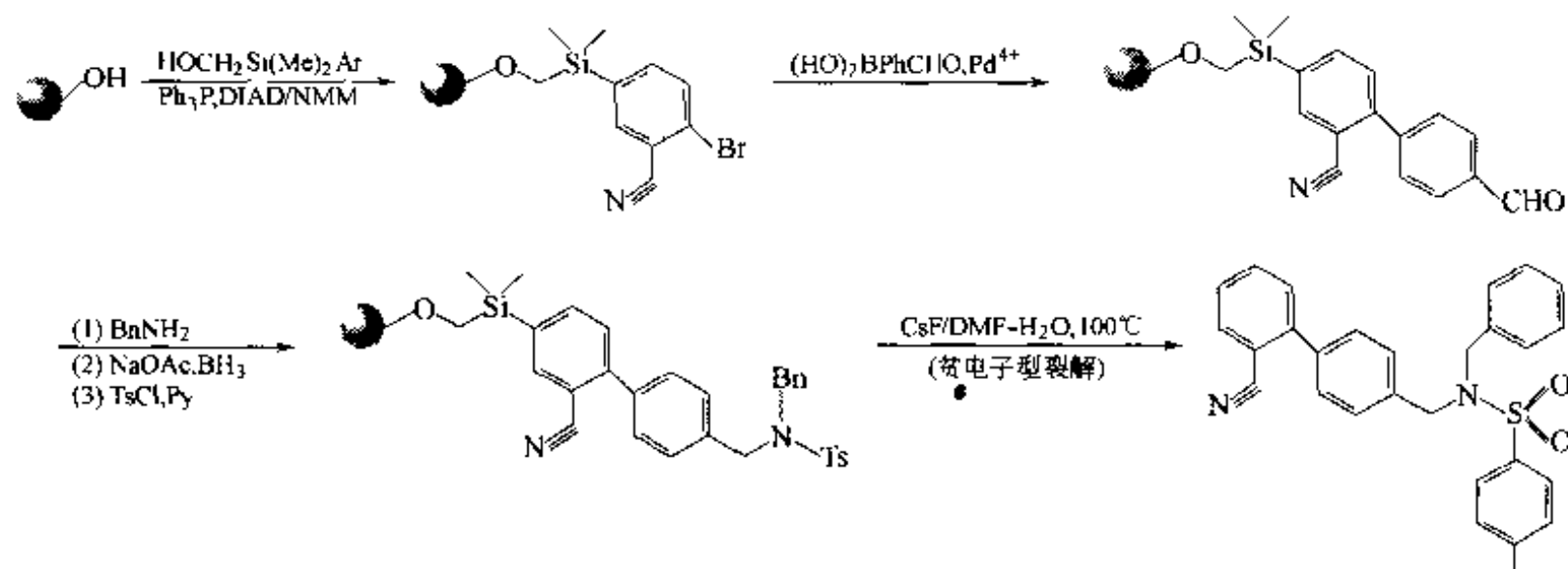
人供电子结构，即使 Ar 环的电子密度较丰富时，就应避免使用较强的酸性条件，以确保 Si—Ar 键不会提前裂解。下列合成中，首先用液相法制备好 Si—Ar 结构片 (A)，随后与固相载体键合，经多步转化得到产物 (B)，总收率为 50%~68%【Plu 1995】:



下例中，先在载体上引进溴代苯硅烷，随后进行 Suzuki 反应及格氏反应，最后用 TFA 裂解 Si—Ar 键，释放出产物【Che 1995】:



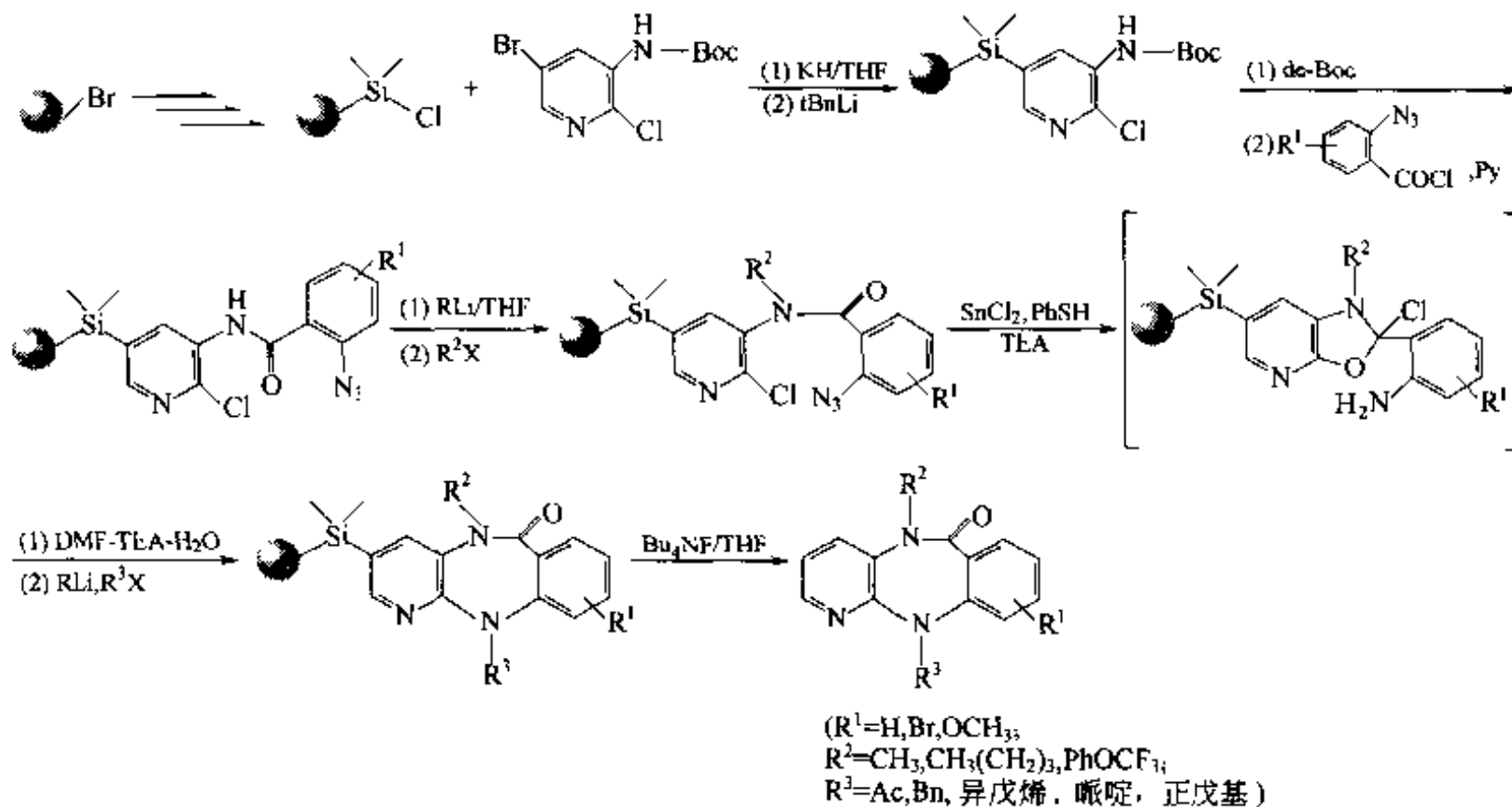
如果在与硅原子相连的苯环上引入吸电子的氰基，最后的无痕迹裂解则改为含氟试剂的条件：



关于贫电子型 Ar—Si 键无痕迹裂解的其他实例，下面另有介绍。

## 二、贫电 Ar—Si 裂解型

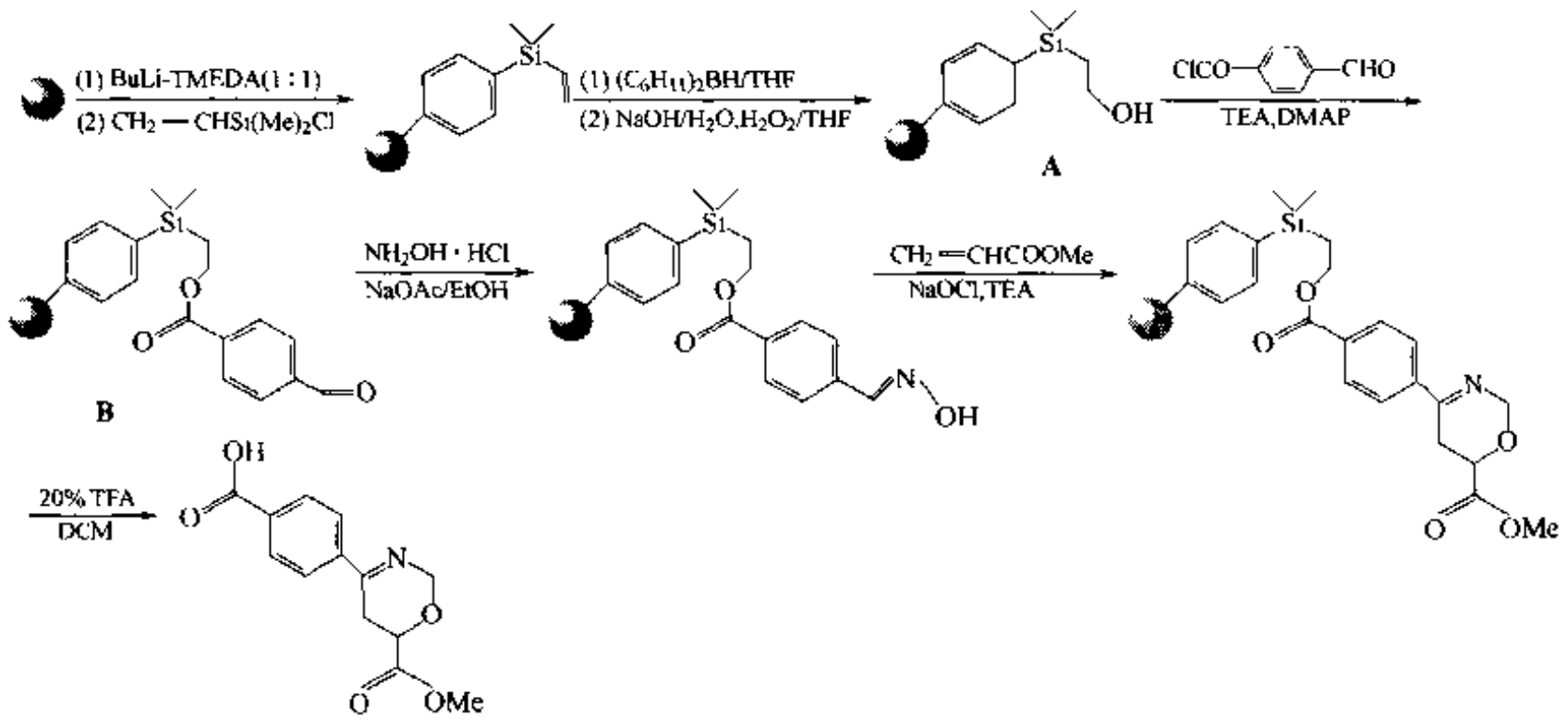
以吡啶环与硅烷相连可以形成贫电子型无痕迹 Linker。完成目标化合物组装后，可用氟试剂进行裂解，下面的三并环二氮萘酮衍生物的无痕迹合成就是经历了贫电子 Ar—Si 键裂解实现的，共制备了 49 个产物，总收率 48%~65%【Woo 1997】：



## 三、芳硅乙醇酯型

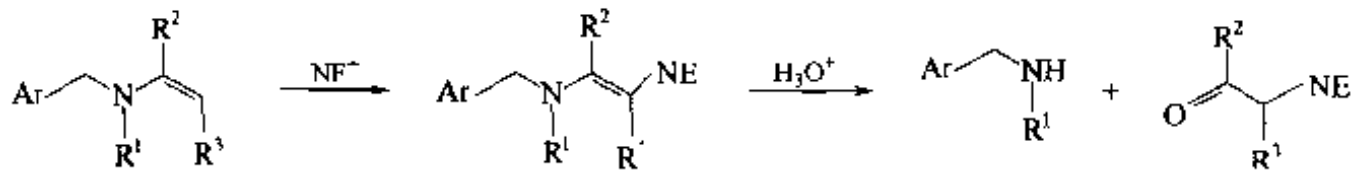
利用芳烷硅乙醇酯键在 TFA 条件下可裂解的性质，进行下列无痕迹合成。首先应该在树脂上引入硅烷酯的前体即二甲基硅乙醇结构 (A)，然后与含羧基的构件形成对酸敏感的苯基二甲基硅乙醇酯 (B)，基于 B 分子中其他可转化的活泼基团 (如醛基) 就可以进行相应的固相合成。但在这些合成反应中应避免酸性环境，以防止烷基硅乙

酯 Linker 过早裂解【Alo 2000】。

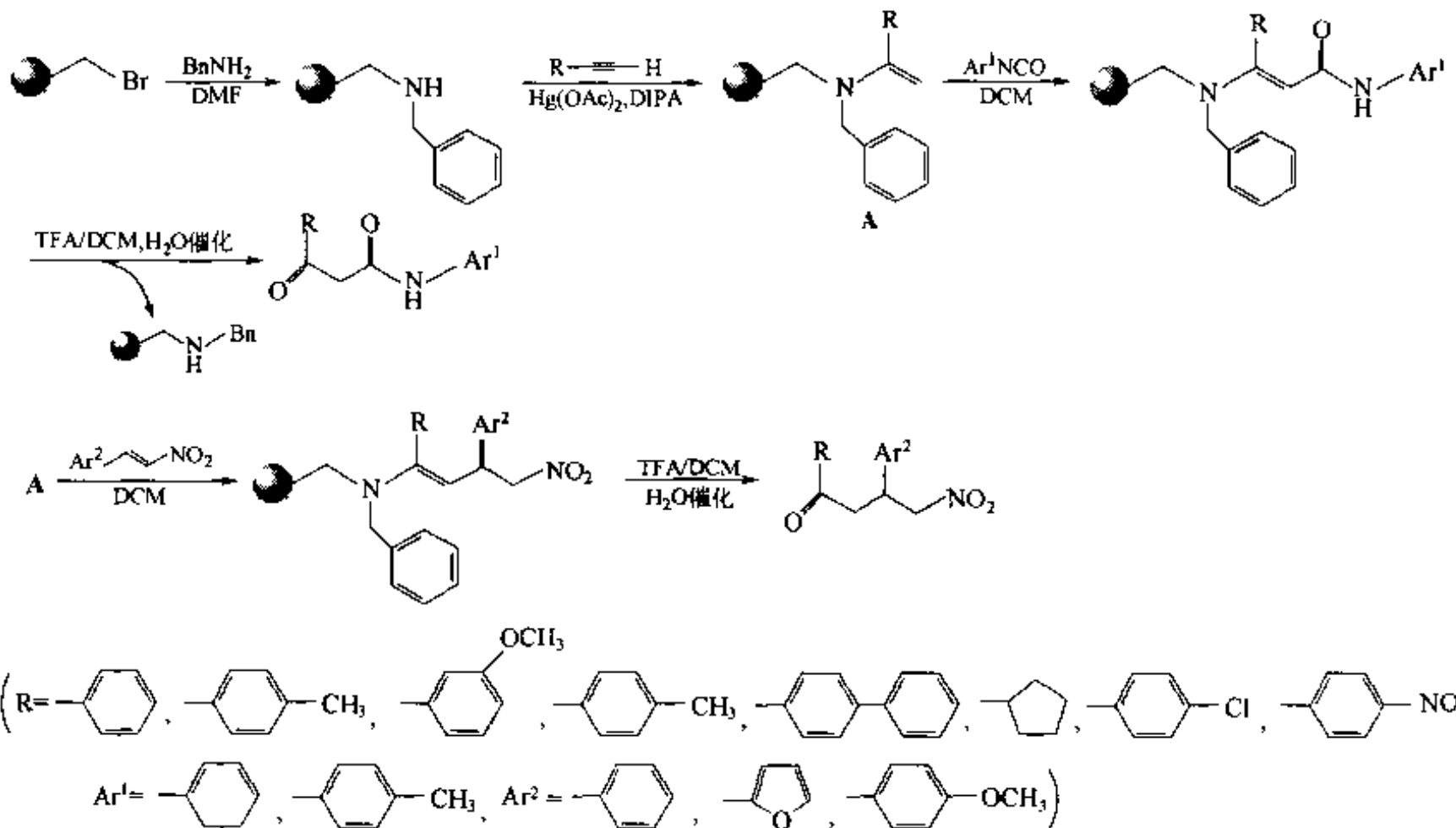


#### 四、烯胺 C—N 裂解型

在许多反应条件中，烯胺化合物往往具有与烯醇相似的性质，其中的 C—N 键在酸性条件下易发生裂解，生成胺及羰基化合物：

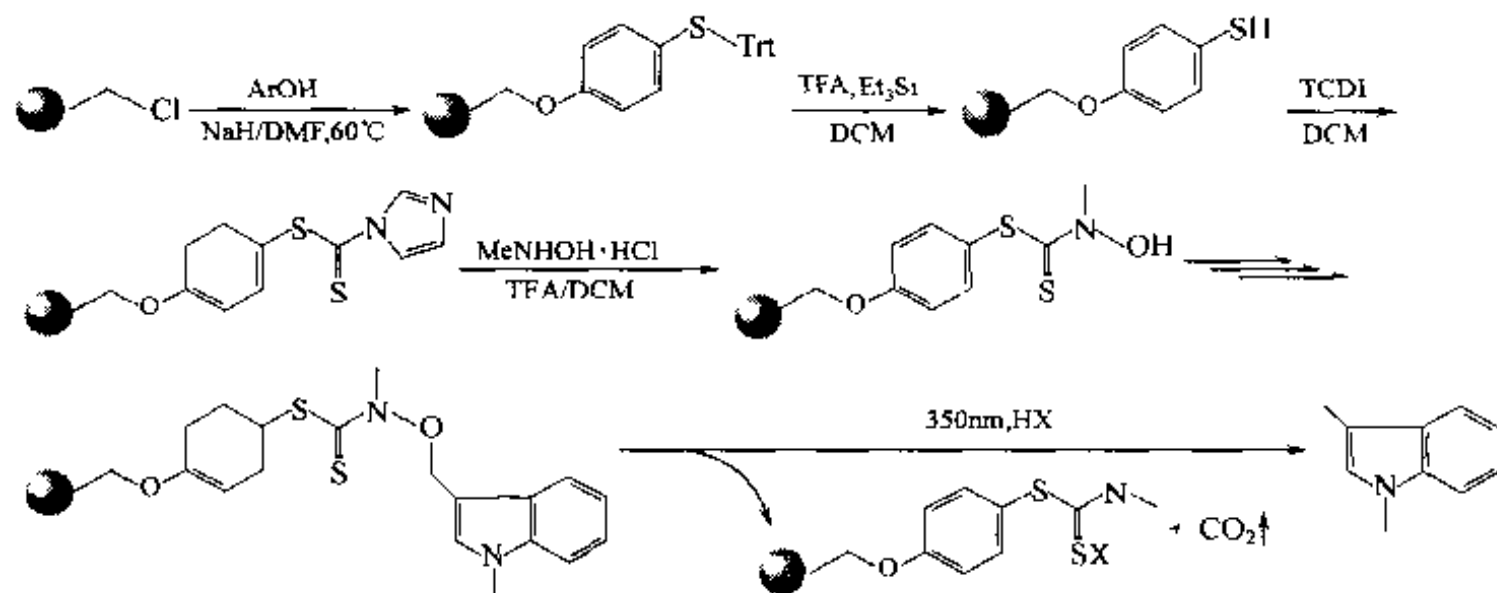


下例的羰基化合物就是基于此原理设计的无痕迹固相合成制备的【Azn 2000】：



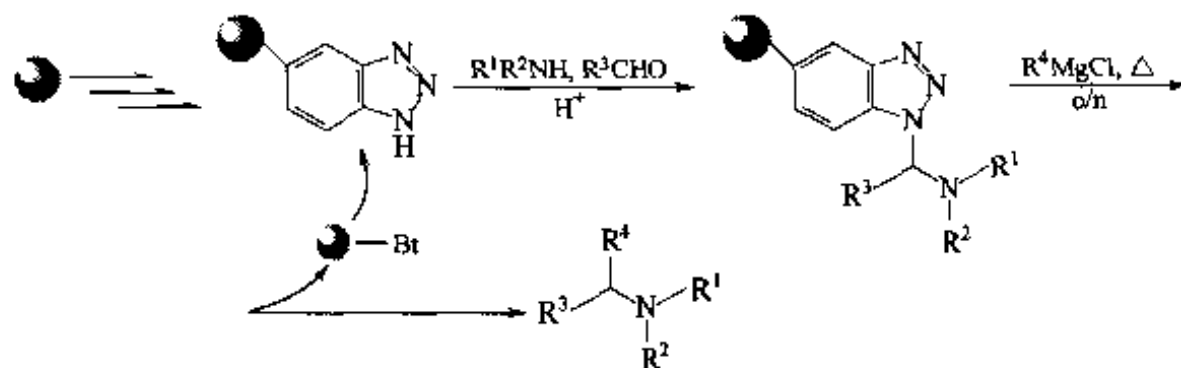
### 五、光敏裂解型

硫代羧酸酯键是一种光敏型 Linker，下面的吲哚衍生物制备就是光敏型无痕迹合成的一个应用实例【Hor 2000】：



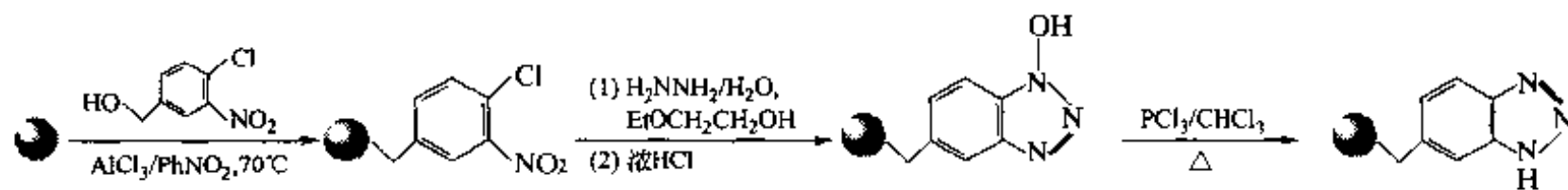
### 六、Bt 离去型

苯并三氮唑 (Bt) 可以参与许多有机合成反应，而且它是一个良好的离去基。在下列合成中，就是以载体上的 Bt 结构作为 Mannich 缩合的一个组分，然后再与格氏试剂反应，同时发生 Bt 的离去 (即连同载体被切除) 及产物的释放【Sch 1999】：

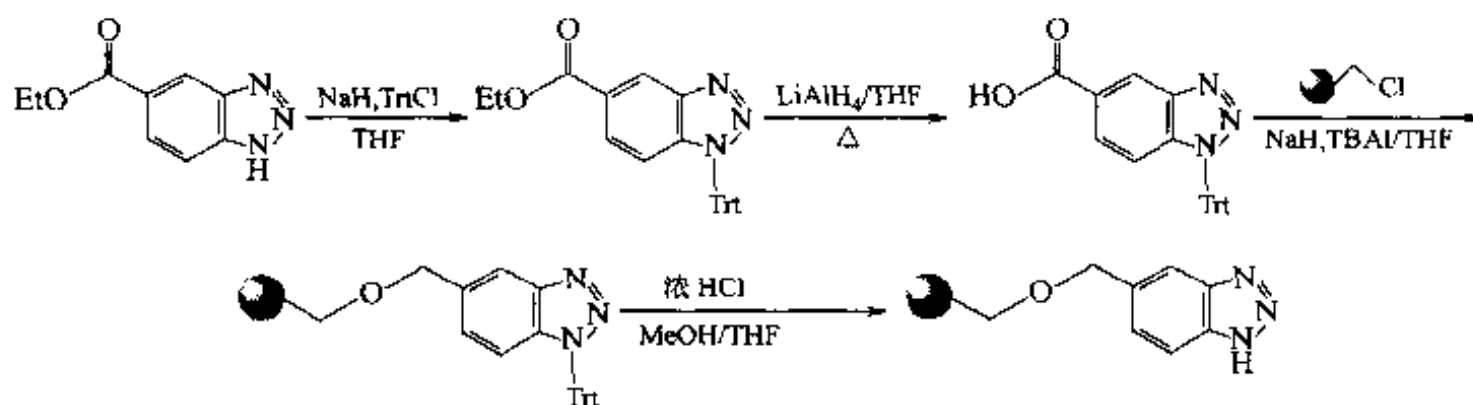


其中，制备 Bt 树脂的方法有载体上分步组装及整体键合两种。

#### (A) 分步组装



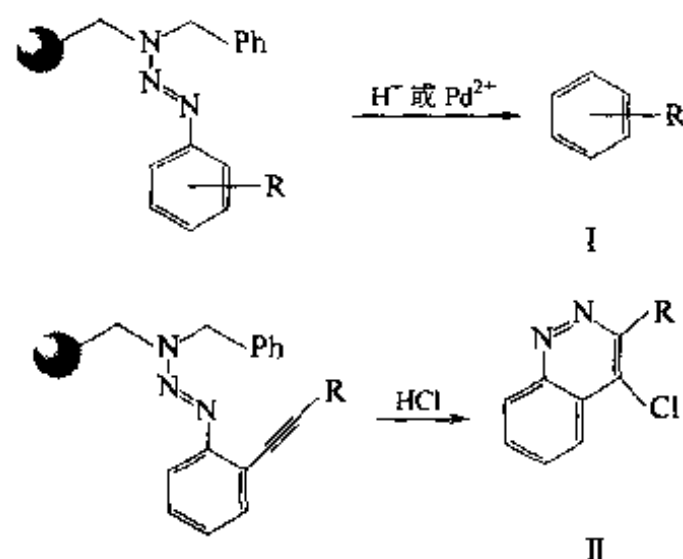
#### (B) 整体组装



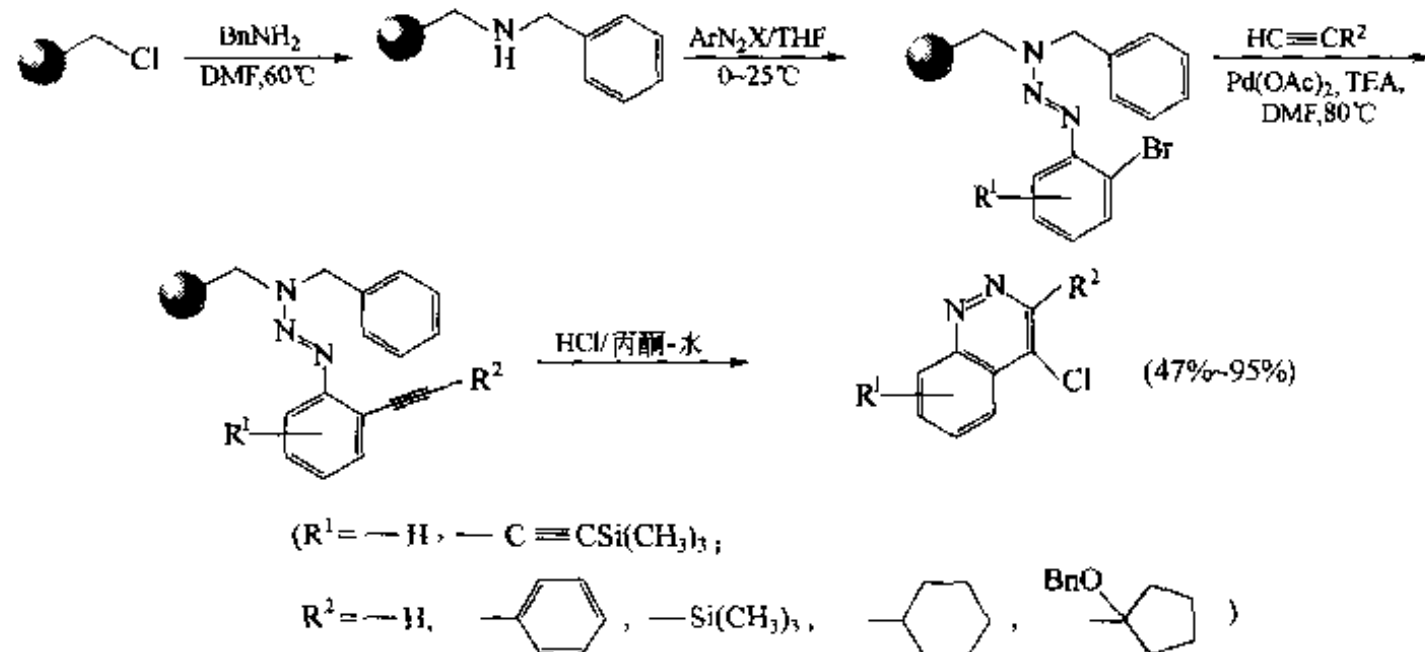


## 七、三氮烯型

在第二章第四节中已提到的三氮烯 (triazene) 型无痕迹 Linker 在酸或  $\text{Pd}^{2+}$  等条件催化下可发生  $\text{N}-\text{C}(\text{Ar})$  键裂解, 得 I 型产物。如果在苯三氮烯的邻位具有取代的乙炔结构, 在氯化氢 (或溴化氢) 作用下发生分子内环合, 使偶氮与叔氮之间的键裂解, 得到 II 型结构产物。

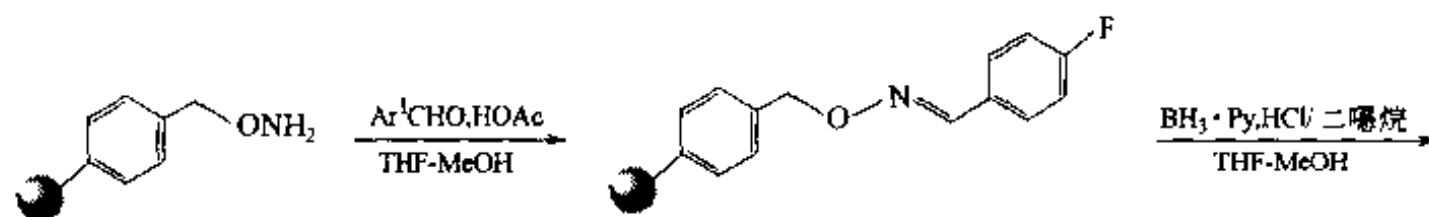


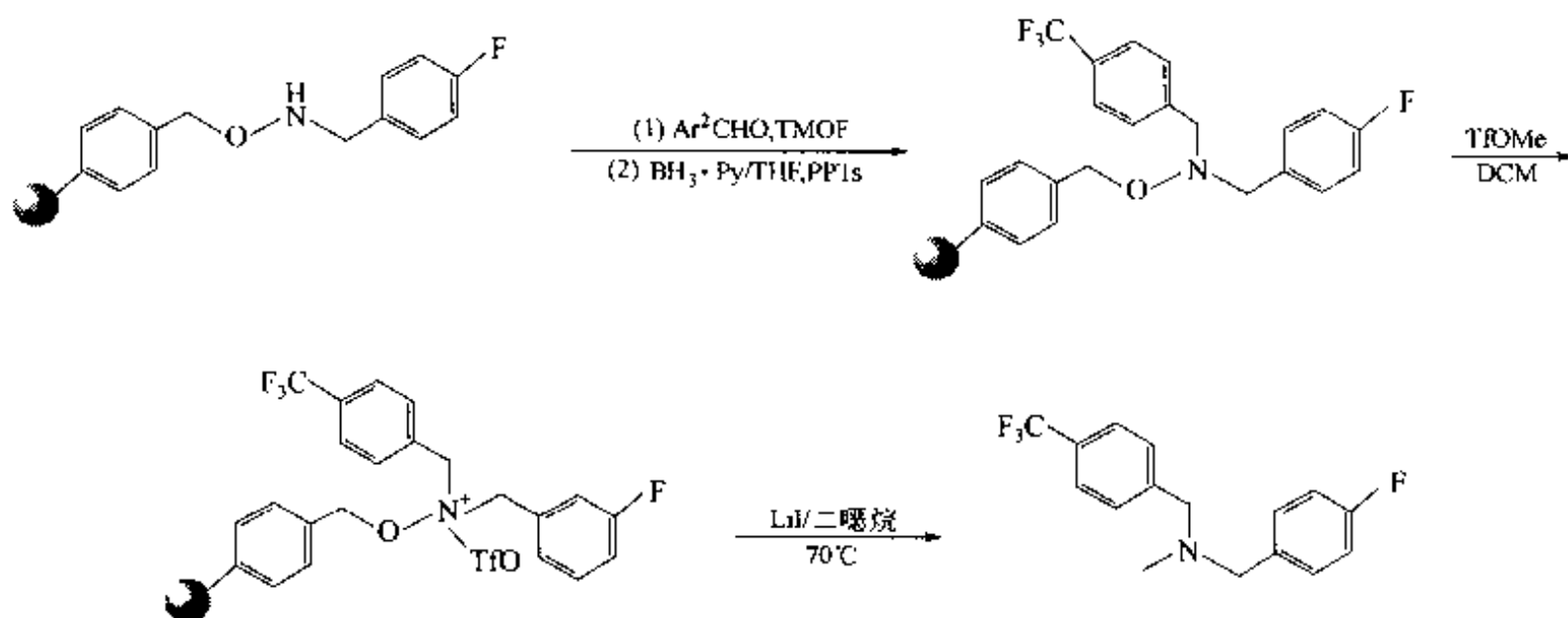
实际上第二种情况经历的是 Richter 加成环化的机理, 利用此反应可以制备多种取代的苯并咪唑类产物【Bra 1999】:



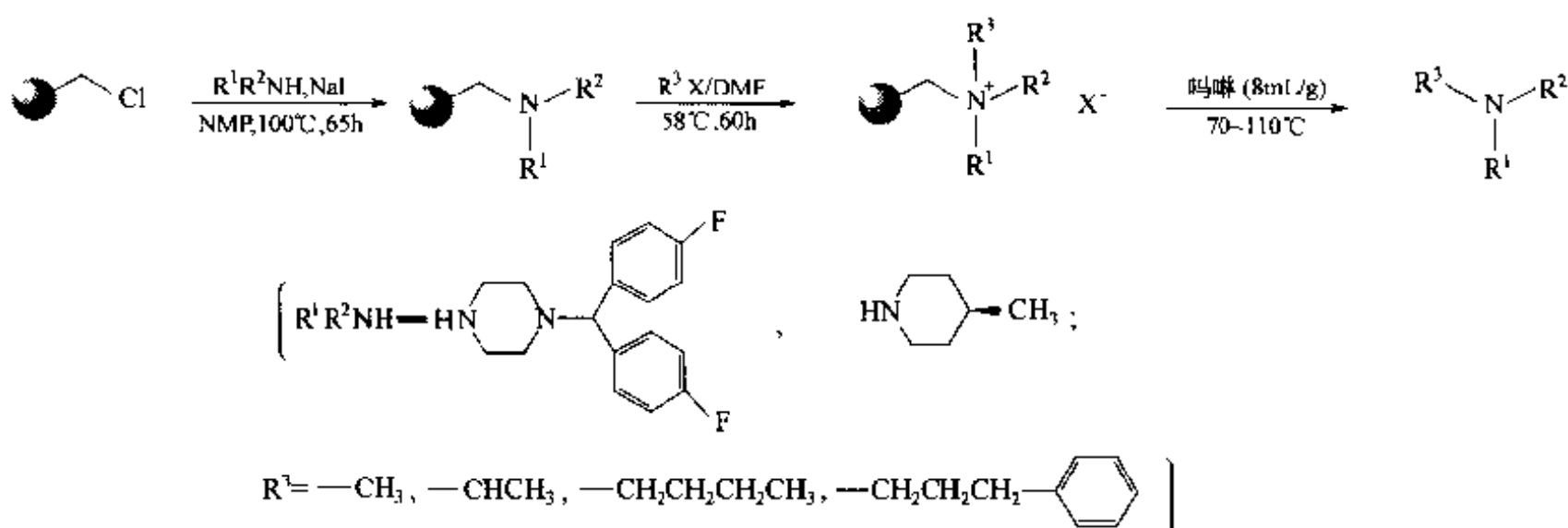
## 八、季铵盐降解型

例 1: 含苄氧基取代的四级铵三氟甲磺酸盐与  $\text{Li}^+$  或  $\text{K}^+$  共热时, 苄氧基可以定量脱除, 生成叔胺。下面的无痕迹合成将苄氧胺先连在载体上, 经几步合成转化为季铵盐, 最后与  $\text{LiI}$  共热得到叔胺【Gus 2001】:

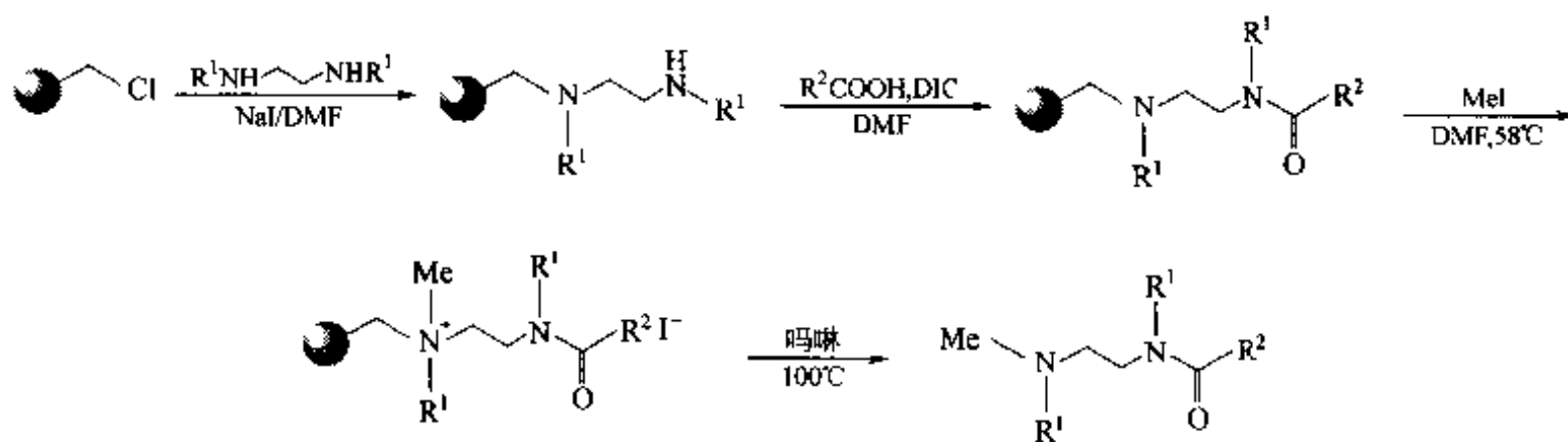




例 2: 一些季铵盐与吗啉共热 (110°C) 时, 可以选择性地脱季铵化 (Bzl、烷基等脱除), 生成叔胺型产物。下面的无痕迹合成以 Merrifield 为载体, 无特殊试剂, 经济可行性好【Cai 2001】:



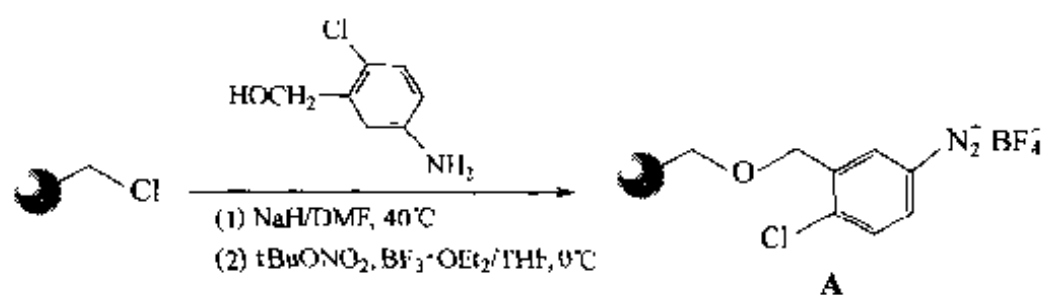
此方法还可用于多胺化合物的制备:



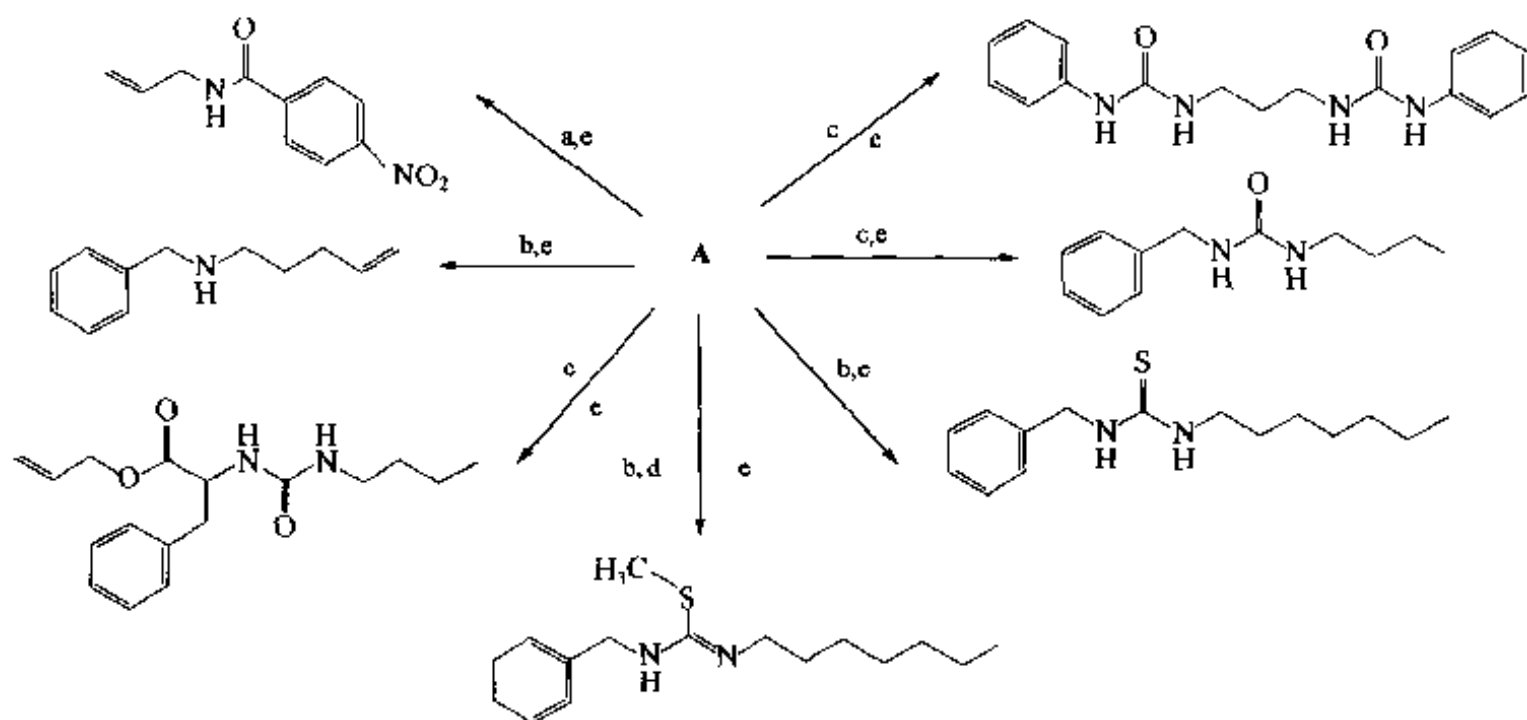
## 九、重氮盐型

重氮盐离子在有机合成中具有许多功用, 它可以是 Sandmeyer 反应、Meerwein 反应及 Gomberg-Bachmann 反应中的重要中间体。它的惟一缺点是在常温下不稳定, 易分解。实验表明, 在固相载体上制备的重氮盐可以明显改善其稳定性, 因此可以更广泛地用于各种制备。

面相重氮盐的合成是以廉价的氯甲基树脂为载体, 与 2-氯-5-氨基苄醇缩合成醚, 再在  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  催化下与亚硝基叔丁烷反应而完成:



重氮盐 A 可以在温和条件下与溴代烷、酰氯、异氰酸酯及硫代异氰酸发生反应，转化为多种结构，最后用 5% TFA/DCM 条件可完成无痕迹裂解【Dah 2000】(图 5.16)。

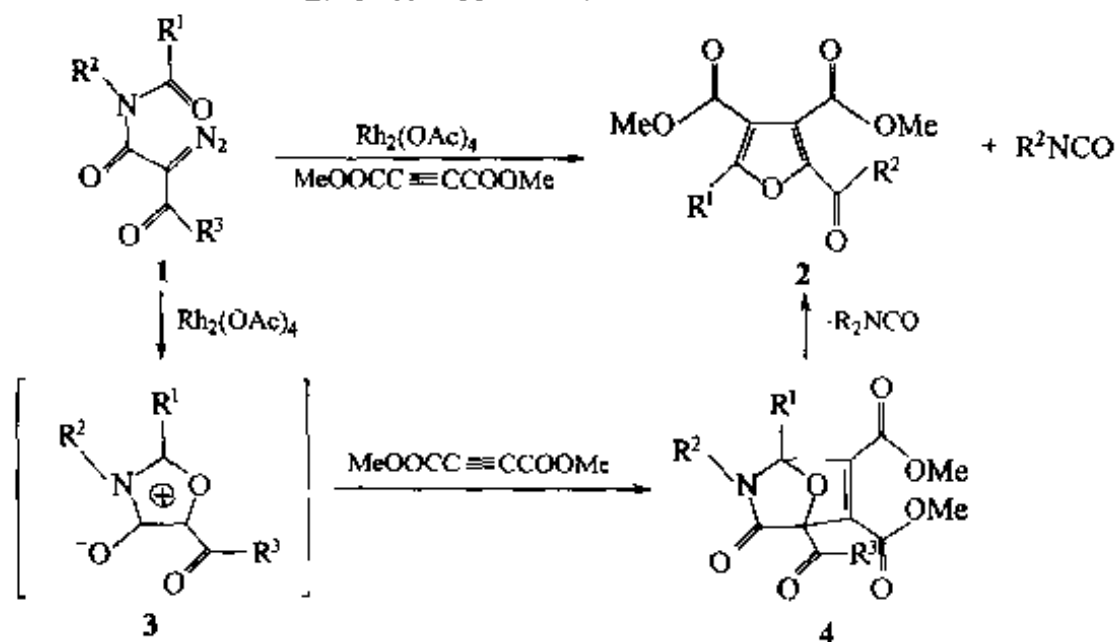


反应条件: (a) RCOCl, Py/DMF; (b) NaH/DMF, Et<sup>+</sup> 组分;  
(c) RNCO/DMF; (d) MeI/THF; (e) 5% TFA/DCM

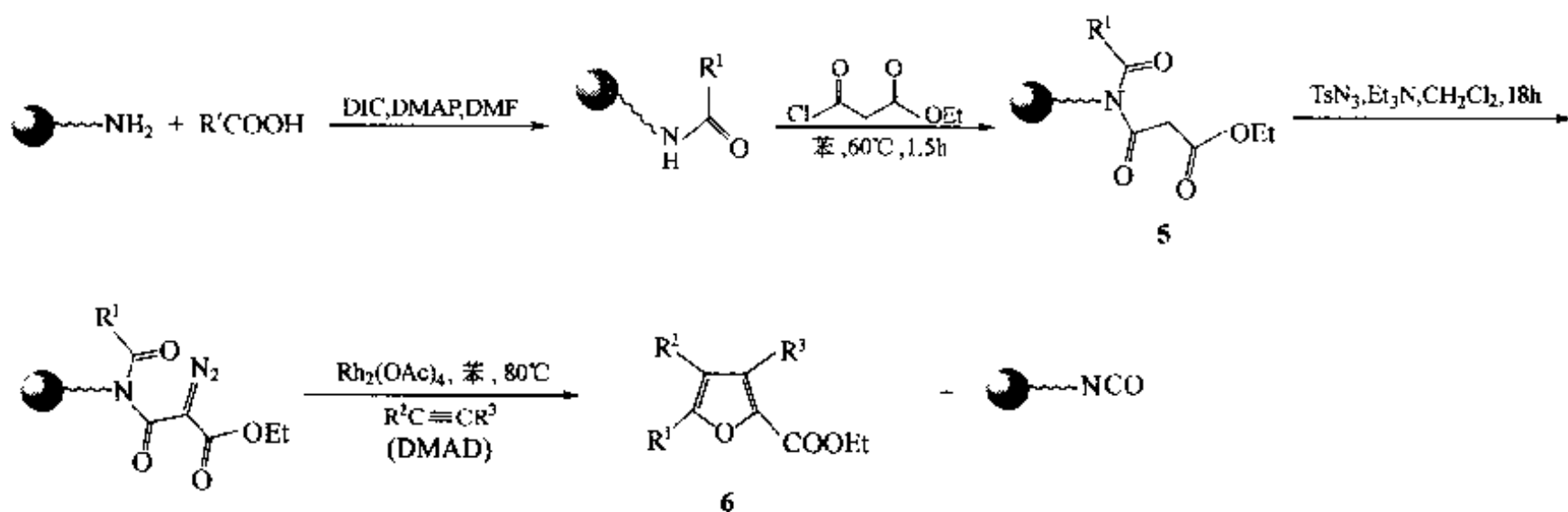
图 5.16 重氮盐型无痕迹合成

## 十、环加成型

具有  $\alpha$ -重氮酰基乙酰亚胺结构的化合物 (1)，在铑试剂及乙炔二羧酸酯作用下，脱除异氰酸酯后生成四取代咪唑衍生物 (2)。其反应机理为底物 (1) 在 Rh<sup>2+</sup> 催化下先生成并放出 N<sub>2</sub> 气，原分子骨架转变为具有 1,3-偶极的噁唑啉-4-氧化物中间体 (3)，后者再与缺电子的乙炔二羧酸二甲酯 (DMAD) 发生 [2+3] 方式环加成，得到中间体 (4)，随后重排脱掉 RNCO，生成终产物 (2)：



基于此原理，先将可转化为 RNCO 的前体结构二酰亚胺与载体连接，再转化为  $\alpha$ -重氮酰基乙酰亚胺 (5)，经过  $Rh^{2+}$  及 DMAD 参与的环加成反应，四取代呋喃产物 (6) 便同时从载体上释放出来：



从产物 (6) 的结构多样性方面分析， $R^2$  及  $R^3$  均来自 DMAD 或 DEAD，因此只限于 Me、Et 的小范围之内。只有  $R^1$  可以来自种类众多的羧酸，因此是影响 6 的结构多样性的重要因素。图 5.17 表示的合成设计【Gow 1997】就证明了  $R^1$  对产物多样性的贡献作用。

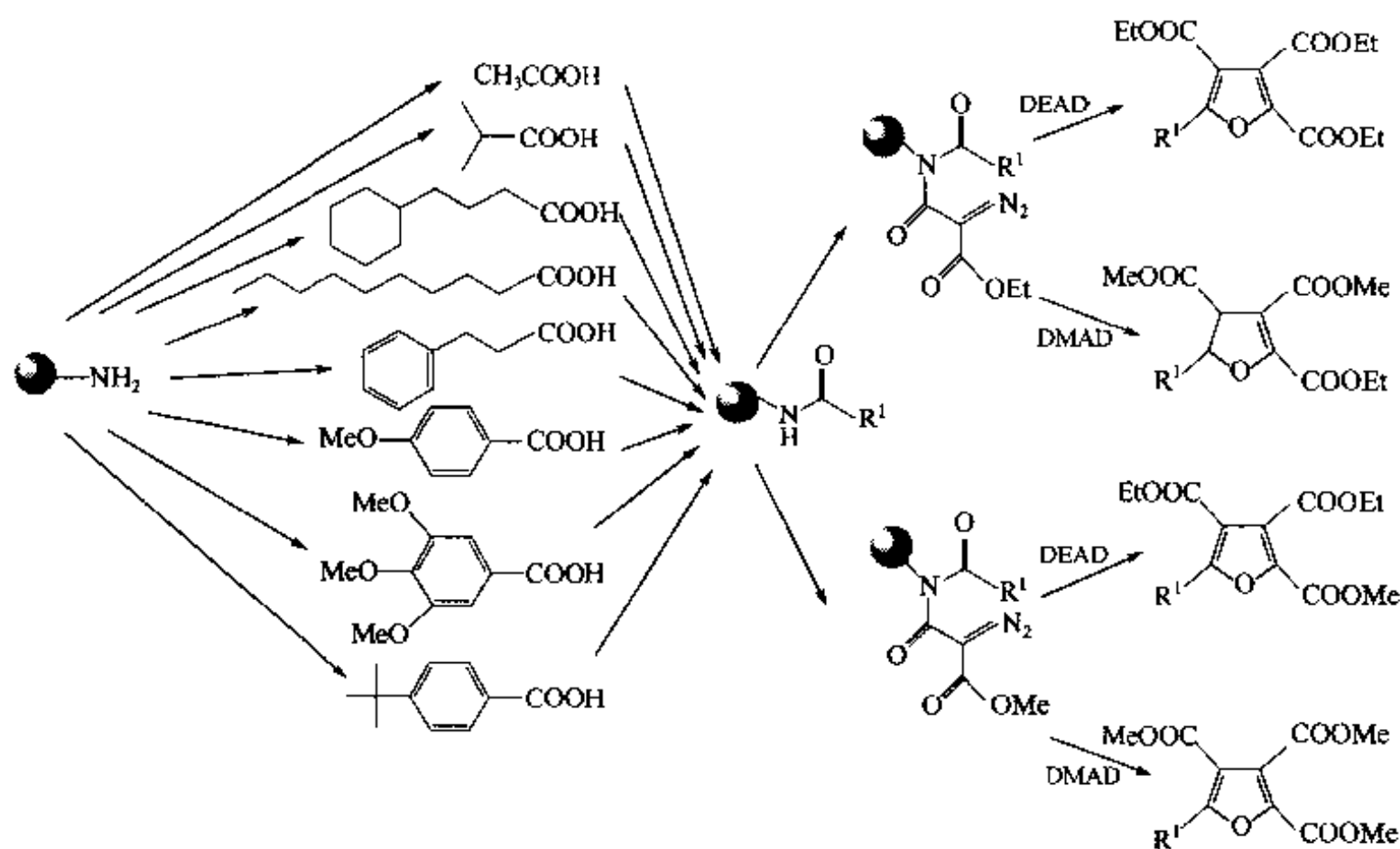
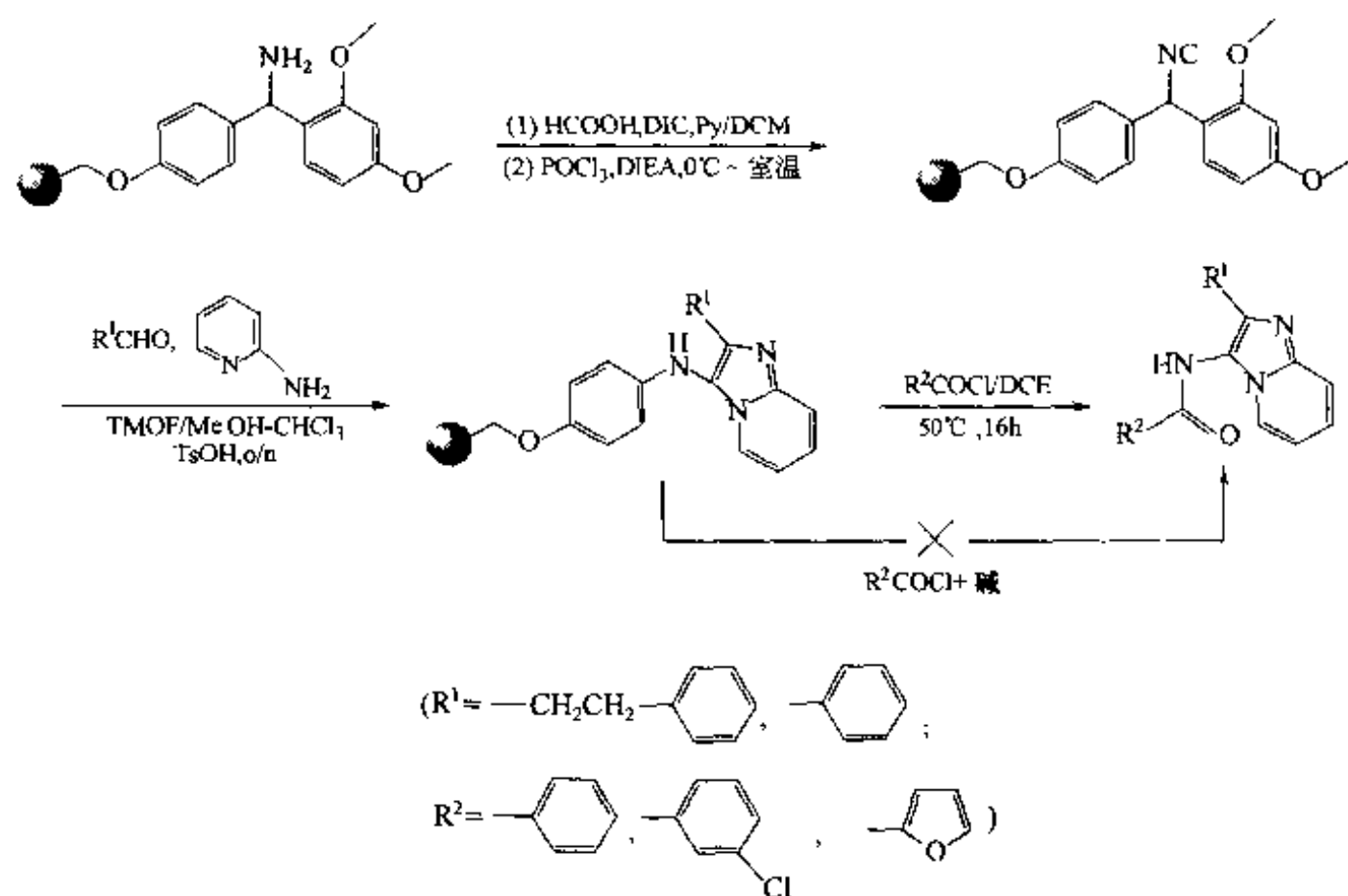


图 5.17 环加成型无痕迹合成

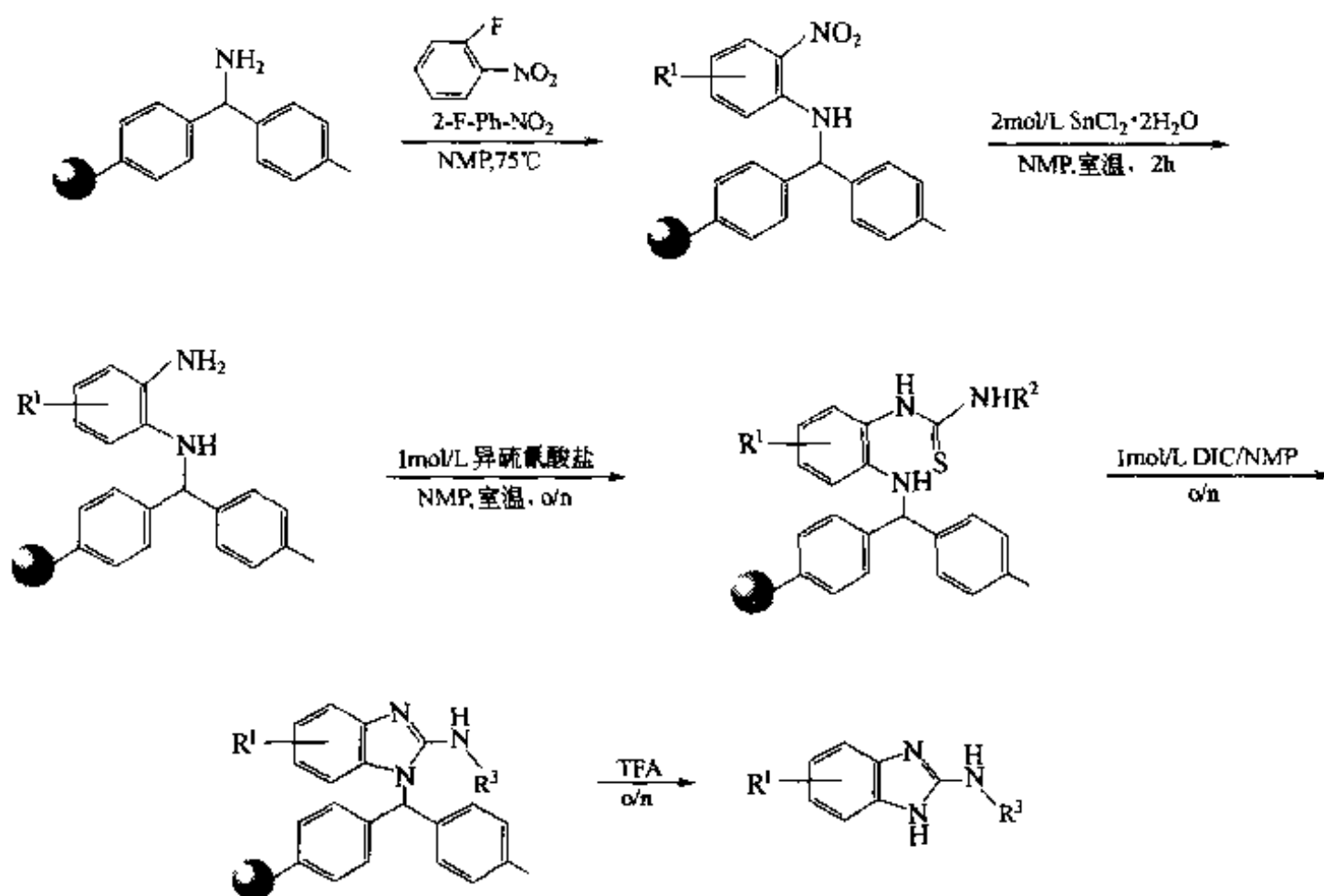
## 十一、其他型

**例 1:** 在 Rink 氨基树脂上先转化为 Rink-异胺，再与醛及芳胺发生三组分缩合反应，生成苯并咪唑结构 (Rink 型 Linker 中的二甲氧基苯同时离去)，此时与苯并咪唑环相邻的氨基很容易在发生酰化的同时与载体上的对氧苄基发生无痕迹式裂解，放出

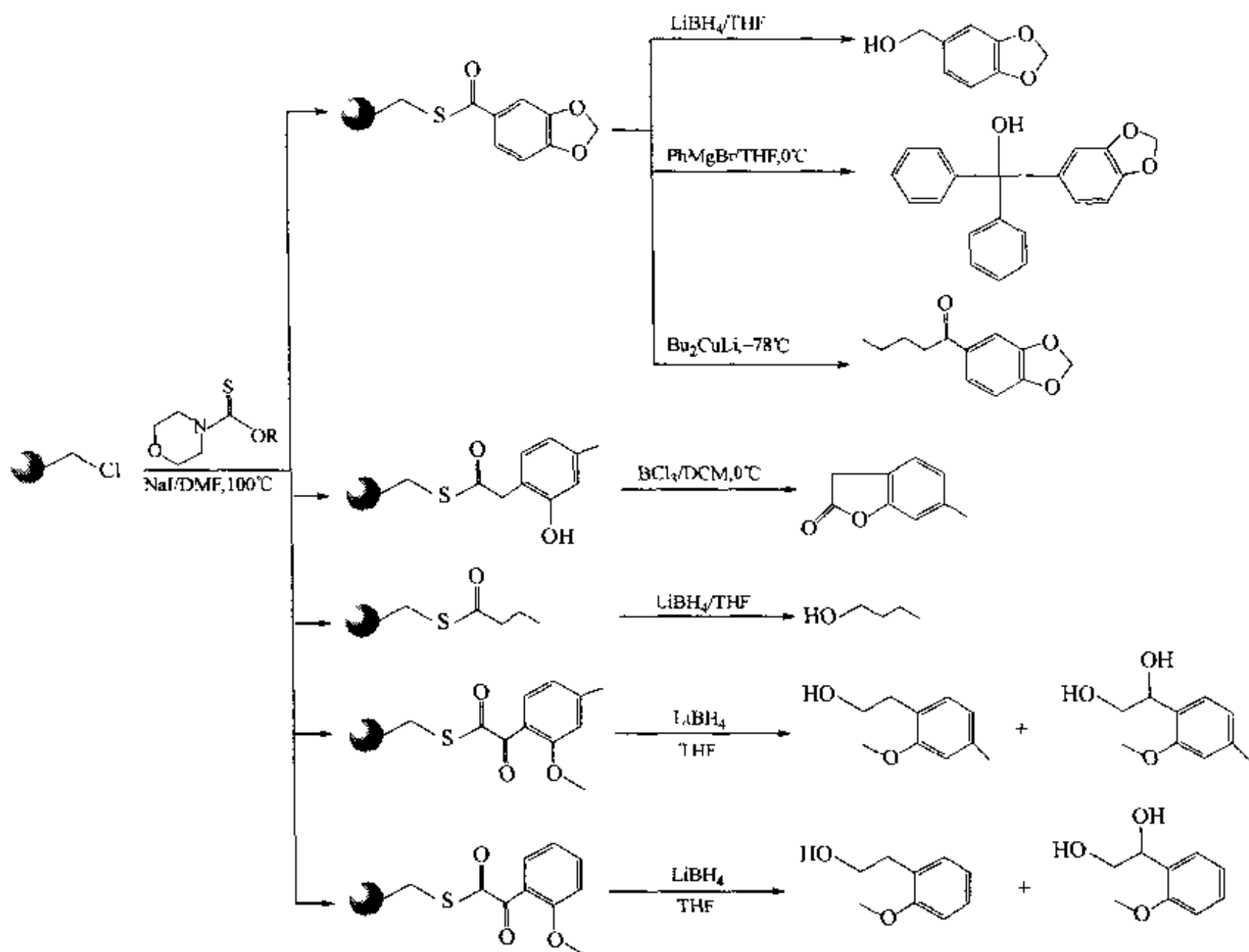
产物【Che 2001】。



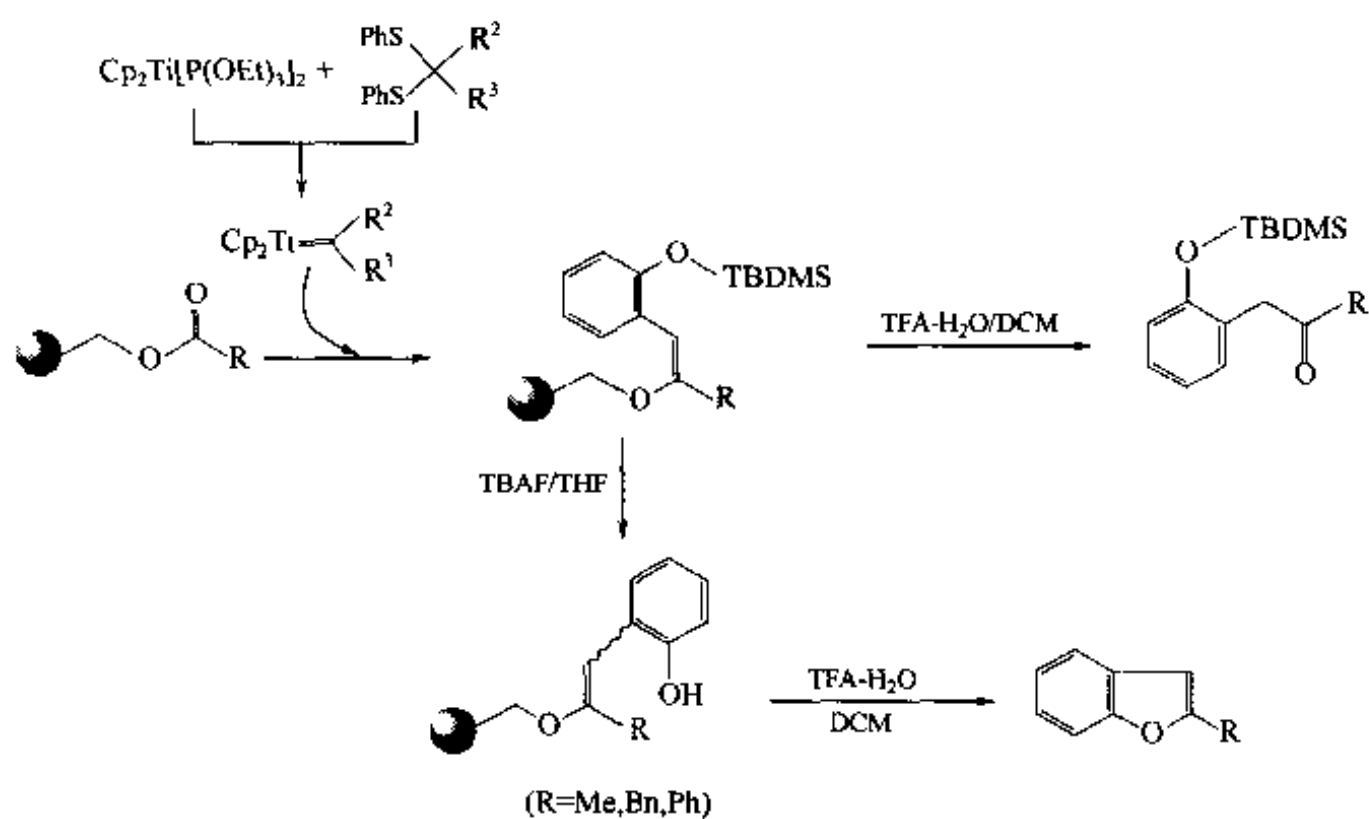
例 2: MBHA 是强酸裂解型 Linker, 只有用高浓度的 HF 或 TFMSA 才能将产物释放出来 (见第四章第五节)。然而以它为载体组装 2-氨基-苯并咪唑时, MBHA Linker 变得对酸解条件敏感了许多, 用 TFA 即可发生无痕迹裂解【Krc 2001】。



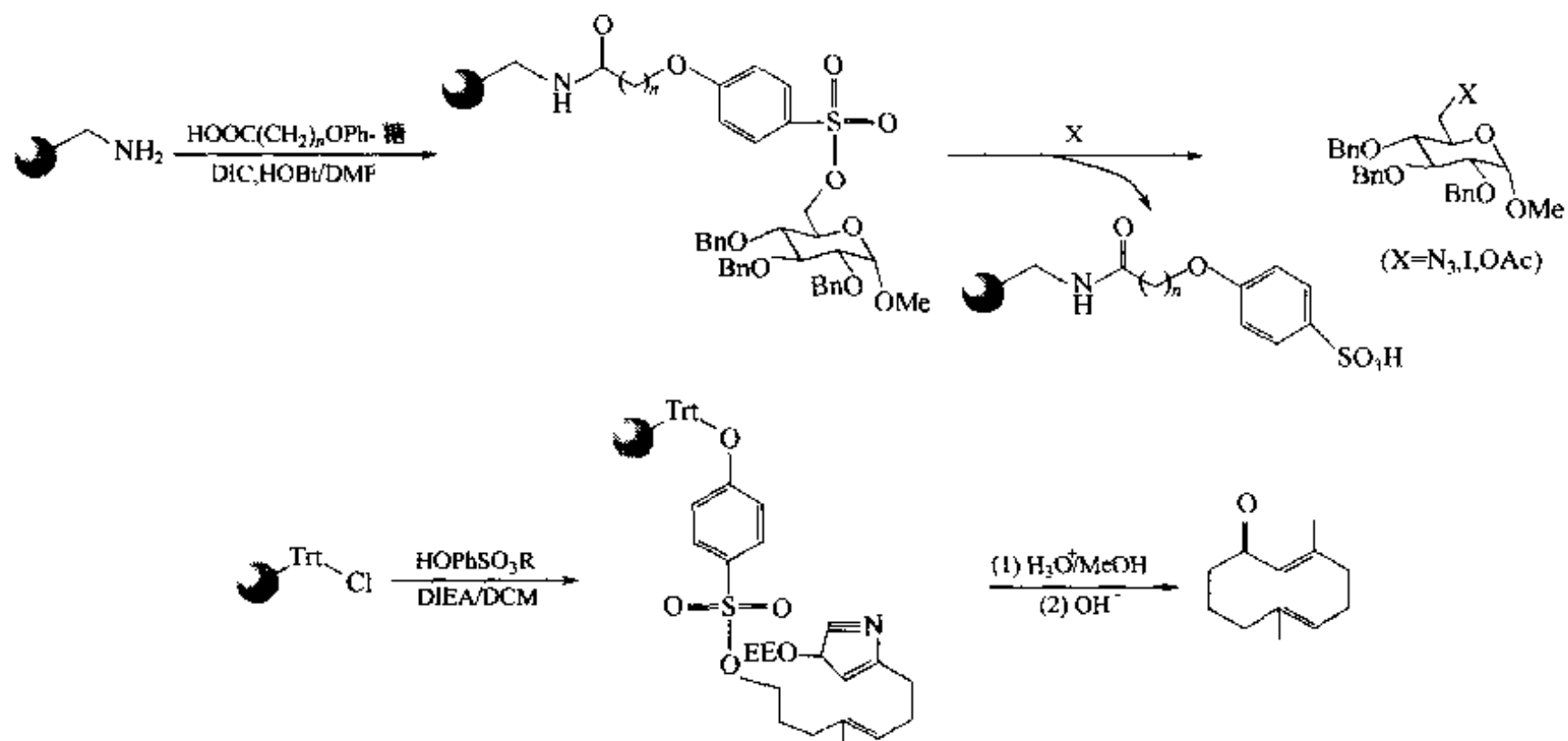
例 3: Merrifield 树脂与氨基硫代甲酸酯发生取代反应后生成甲酸硫酯型 Linker。它很容易发生各种取代反应型无痕迹裂解, 放出产物【May 2000】。



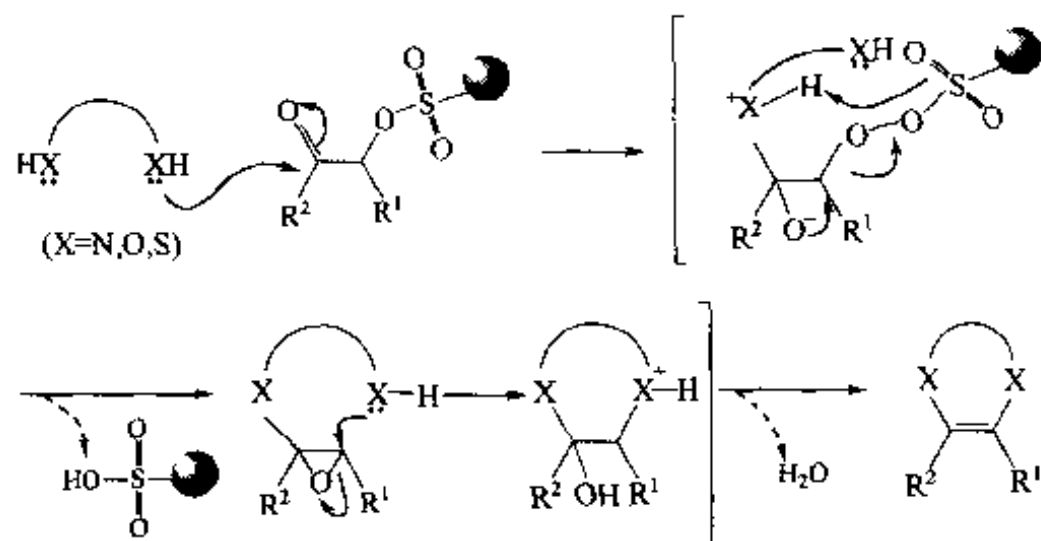
例 4: 载体上的酯经硫缩酮及三乙氧基磷酸钛作用, 发生烷烯化形成烯醇醚化合物, 后者在酸条件催化下发生氧原子与双键碳原子之间键的无痕迹裂解, 生成酮或相关的产物【Gut 2000】。



**例 5:** 对氧苯磺酸酯键在亲核试剂进攻下很容易发生断裂。下面的两例合成中均在最后一步经历了磺酸基离去方式的无痕迹裂解【Tak 1998】。



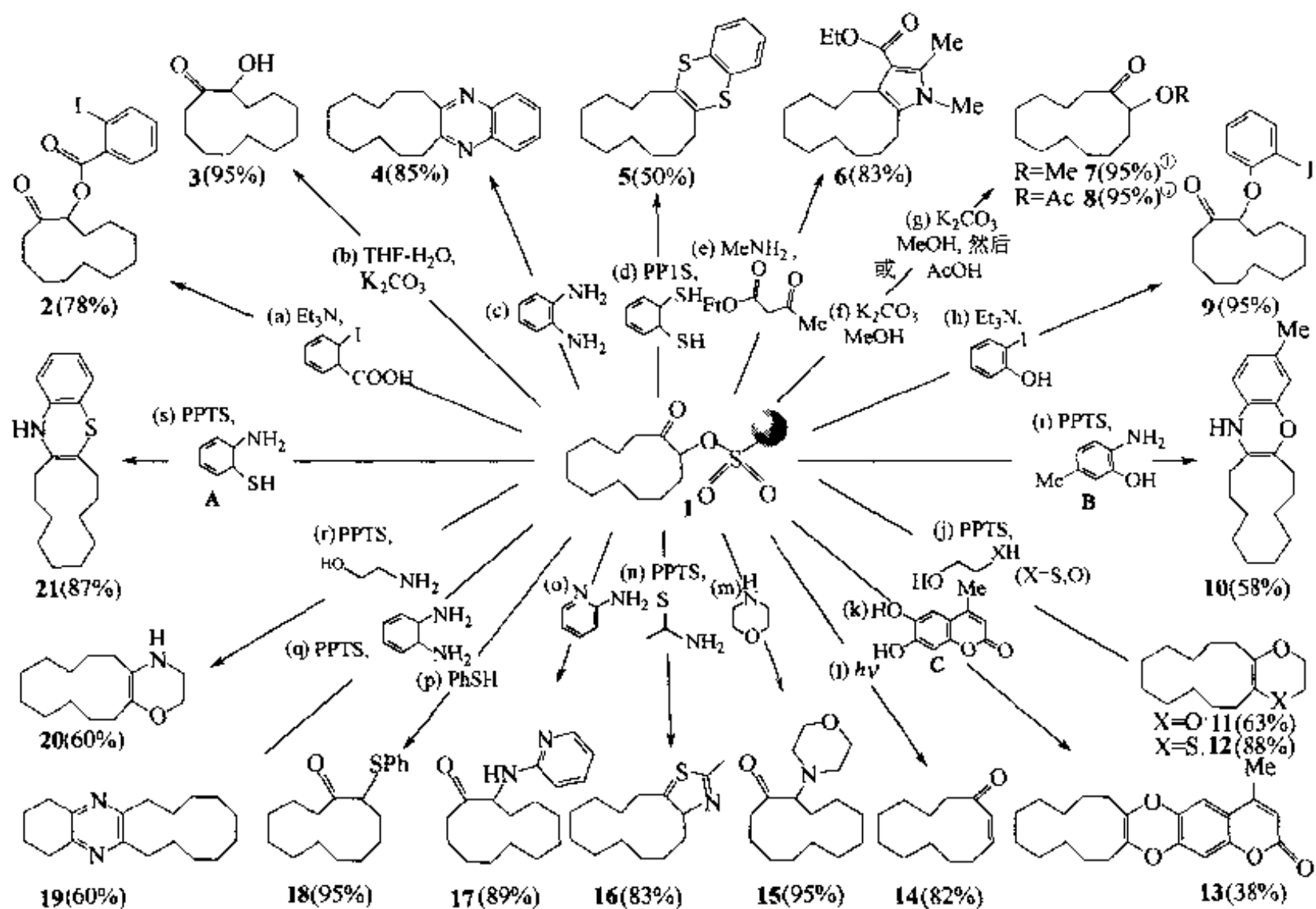
**例 6:**  $\alpha$ -磺酰氧基酮的无痕迹裂解【Nic 2000】。磺酸型树脂与  $\alpha$ -羟基酮衍生物结合为磺酸酯后对一些亲核试剂以至光化学反应条件很敏感，可以发生 C—O 键无痕迹裂解，生成各种类型的产物。其中由含有 N、O、S 杂原子的亲核试剂进攻而形成的释放杂环产物的反应可能经历了如下过程：



在载体上制备  $\alpha$ -磺酰氧基酮的方法很简便，即用磺酸型树脂与相应的烯组分在 DMDO (二甲基环二氧化甲烷) 的氧化作用下，先将烯环氧化，再经 DMP (Dess-Martin periodinane) 使环氧转化为  $\alpha$ -羟基酮的磺酸酯：



中间体 1 在许多不同的反应条件下均可发生无痕迹裂解，得到各种结构类型的产物 (图 5.18)。

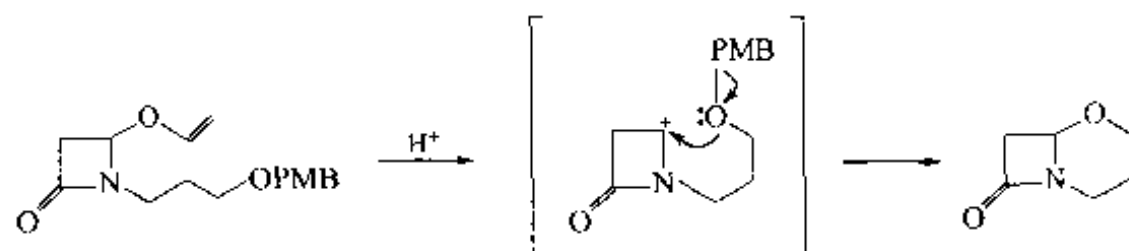


各步反应条件: (a) 2-iodobenzoic acid (10eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0eq.), toluene, reflux (Dean Stark), 16h, 78%; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0eq.), THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), reflux, 30min, 95%; (c) 1,2-diaminobenzene (10eq.), PPTS (cat.), toluene, reflux (Dean-Stark), 16h, 85%; (d) 1,2-benzenedithiol (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux, 16h, 50% **5** + ~50% of endocyclic olefin (*cis/trans* mixture); (e) ethylacetoacetate (10eq.), methylamine (5eq.), 40% solution in  $\text{H}_2\text{O}$ , toluene, 60°C, 24h, 83%; (f) for **7**;  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.0eq.), MeOH, 25°C, 8h, 95%; (g) for **8**; same as for **7**, then AcOH, 25°C, 5h, 95%; (h) 2-iodophenol (10eq.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.0eq.), toluene, 90°C, 8h, 95%; (i) 2-amino-5-methylphenol (**B**) (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 24h, 58%; (j) for **11**; ethylene glycol/benzene (1:1), PPTS (cat.), 90°C, 12h, 63%; for **12**; 2-mercaptoethanol (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 16h, 88%; (k) 4-methylscutellin (**C**) (10eq.), PPTS (cat.), benzene/DMSO (10:1), 85°C, 24h, 38%; (l) benzene, hanovia (450W, medium pressure, Hg lamp), 45°C, 6h, 82%; (m) morpholine (5.0eq.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C, 12h, 95%; (n) thioacetamide (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 36h, 83%; (o) 2-aminopyridine (5.0eq.), benzene, reflux, 16h, 89%; (p) thiophenol (5.0eq.), benzene, reflux, 12h, 95%; (q) 1,2-diaminocyclohexane (10. eq., *cis/trans*), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 24h, 60%; (r) ethanolamine (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 36h, 60%; (s) 2-aminothiophenol (**A**) (10eq.), PPTS (cat.), benzene, reflux (Dean-Stark), 24h, 87%.

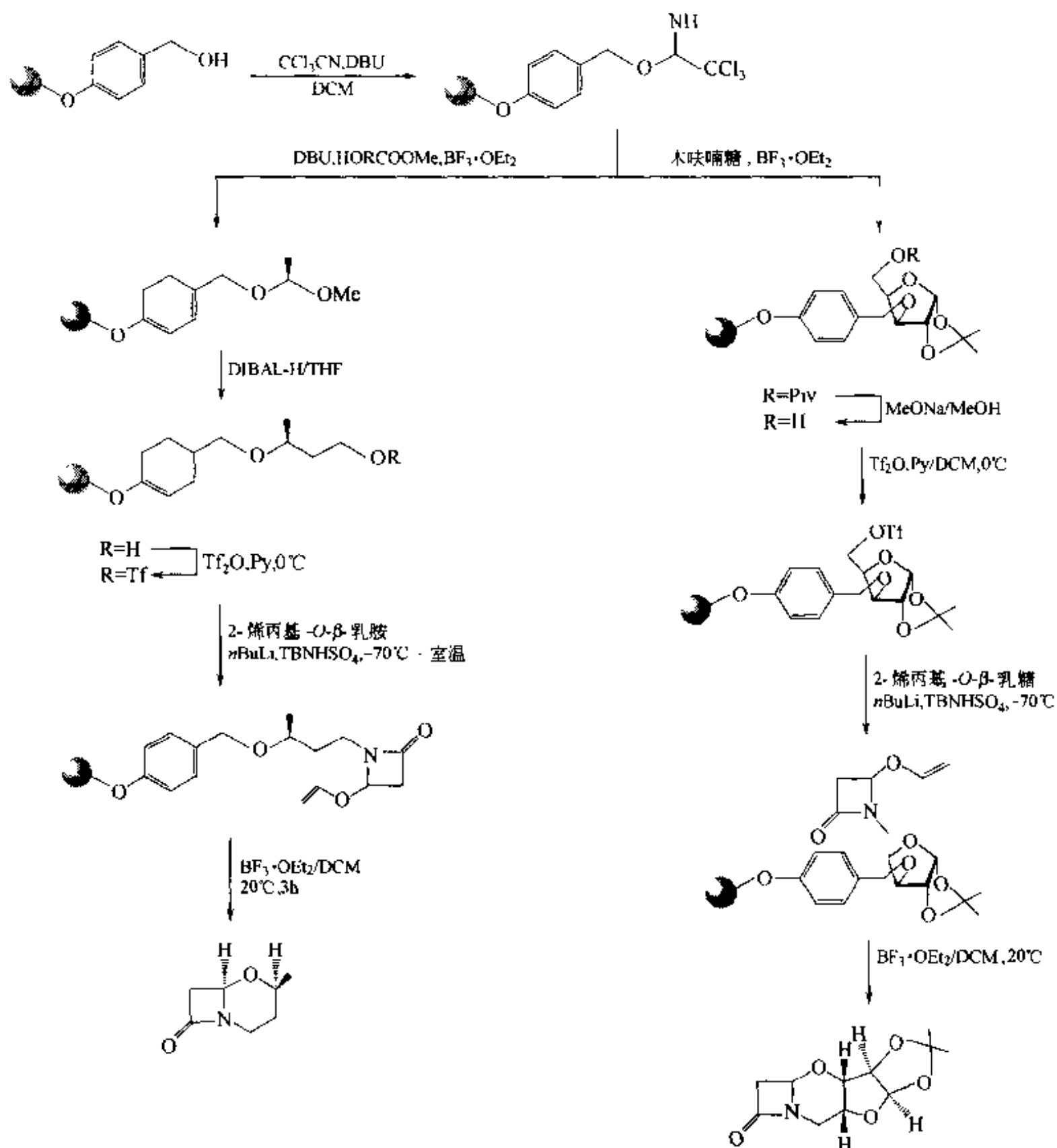
图 5.18 固相磷酸酯- $\alpha$ -酮的无痕迹衍生合成

例 7: 双取代丁内酰胺消除环化型【Fur 1999】。实验发现,  $\beta$ -内酰胺的 N 上连有对甲氧苄氧丙基 (PMB) 侧链时, 由于 PMB 的推电子效应, 使苄基氧原子的亲核性大大增强。当 Lewis 酸存在时, 内酰胺 2 位烯丙氧基被脱除, 生成碳正离子, 因此具亲核性的苄氧基与其成键, 生成消除关环结构的产物 (1-oxacepham)。

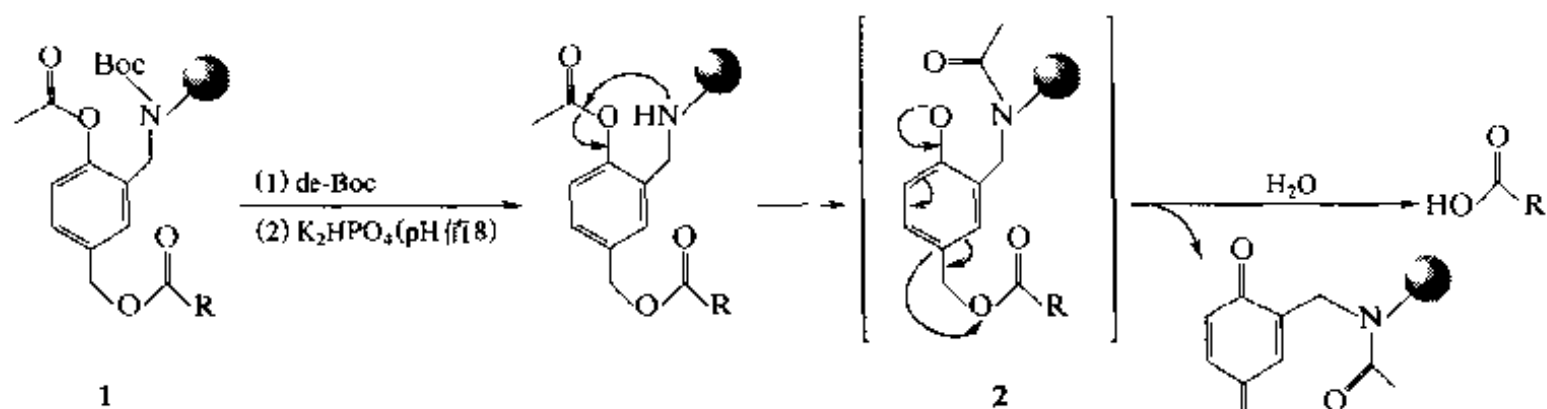




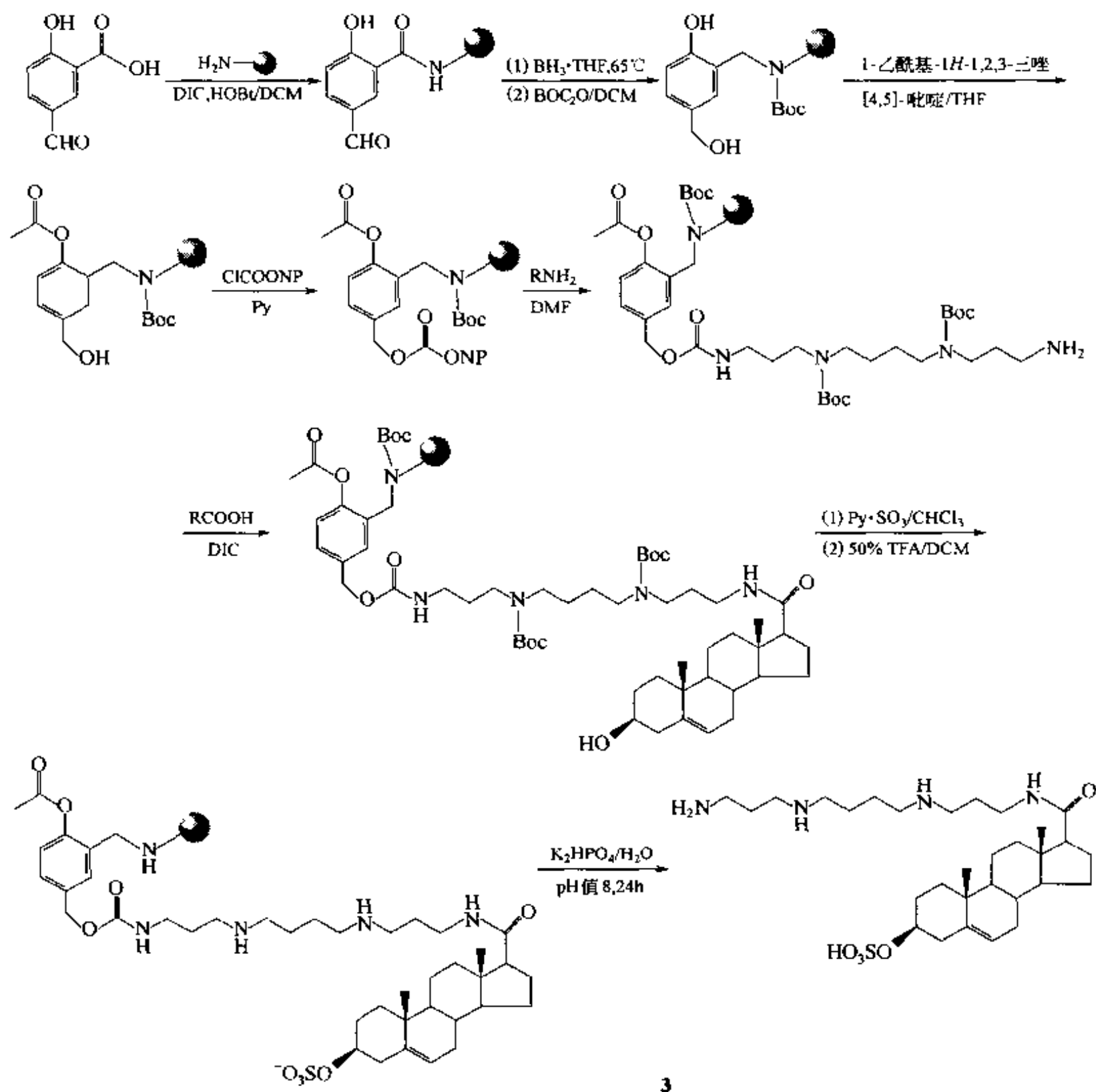
基于此原理，由 Wang 树脂为载体合成的两个 1-oxacepham 衍生物不用常规的裂解，经过  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  于室温中反应 3h，即可发生关环，并释放出产物。



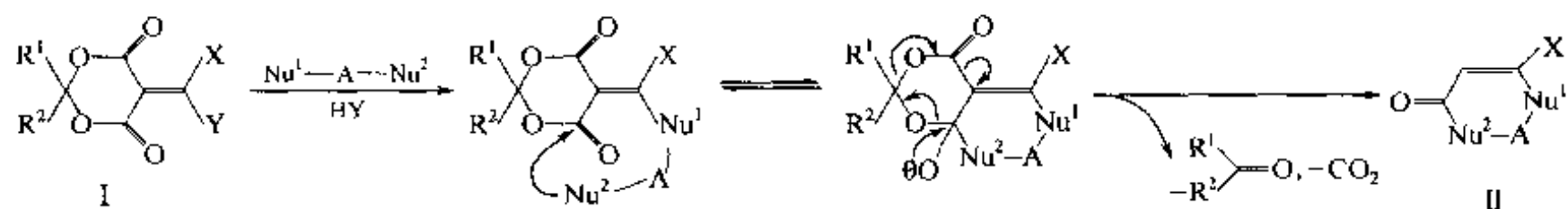
**例 8 【Chi 2001】**：2-乙酰氧-5-羧酰氧甲基苯乙胺型树脂 (1) 在 pH 值 8 的缓冲液中首先发生 2 位酯键的分子氨解，转化为酚氧负离子 (2)，其次经历 1,6-消除反应，酚环变为亚甲醌结构 (依然连在载体上)，与此同时 5 位的苄氧发生裂解，放出与苄基碳相连的产物  $\text{RCOOH}$ 。



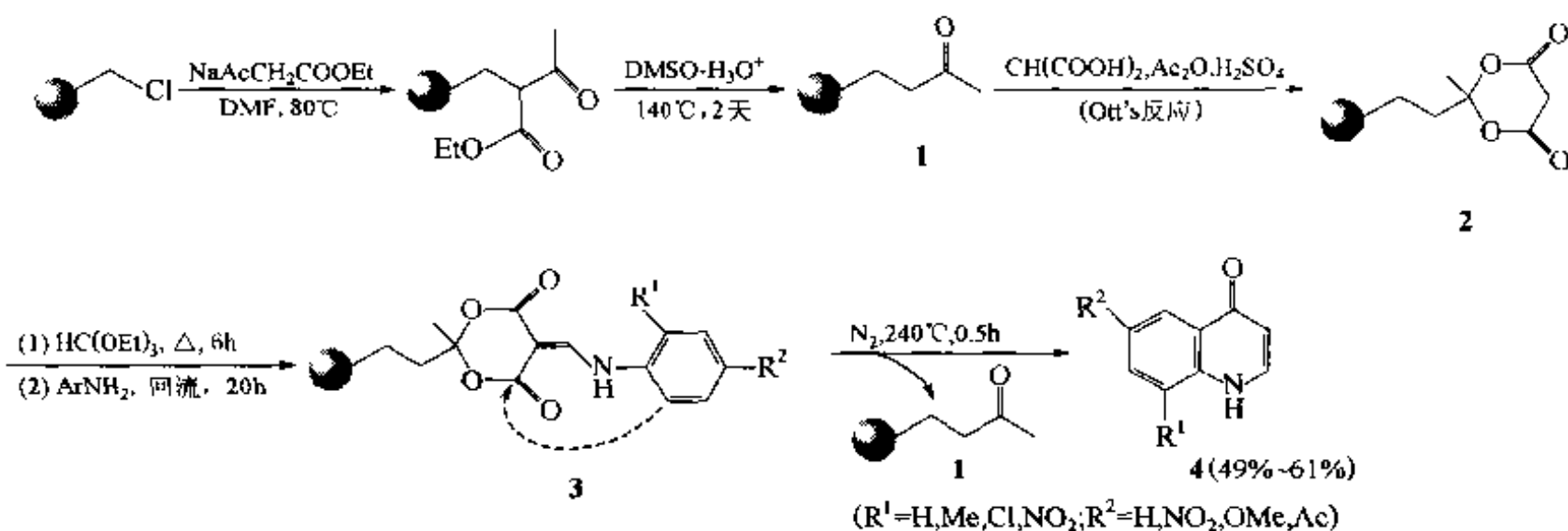
基于上述无痕迹裂解原理，可以在温和的条件下获得像胆烯酸衍生物 3 那样的产物。



**例 9 【Hua 2001】：**Meldrum 酸 (2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) 的 5 位衍生物 I 是一种重要的合成中间体。它受到双重亲核试剂 ( $\text{Nu}^1\text{—A—Nu}^2$ ) 作用后，因脱羧反应而伴随脱除 1 分子酮，并生成杂环产物 II。



根据上述反应机理，以氯甲基树脂为载体首先构建成丁酮型 Linker1，再与丙二酸、乙酰及浓硫酸进行 Ott 环合反应，得到 Meldrum 酸型中间体 2，后者在原甲酸酯作用下与芳胺缩合得 3，最后经热解反应，发生无痕迹裂解，脱除（再生）Linker 树脂 1 及喹啉酮产物 4。



## 十二、无痕迹裂解后新生键的类型

固相组装完成后，目标结构与载体发生无痕迹裂解时，代替 Linker 结构可与产物相连的新生键有许多类型，例如 C—H、C—C、C—C (sp<sup>2</sup>)、C—X (X=N, O, S)、X—H、X—C、C—O 等（其中键的左侧原子与固相组装的目标结构相连）。新生键的类型不但与 Linker 结构有关，也与组装的目标结构密切相关。因为有关的具体合成路线、反应条件及结构信息非常广泛，此处不可能详述，所以下面以简表形式分类予以索引式介绍（表 5.2~表 5.11）。

表 5.2 饱和 C—H 及 C—C 键生成

裂解前体	产物类型 <sup>①</sup>	文献
	H— $\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{R}$	Zha 1997a, 1997b, 1998a; Jun 1996, 1997; Suc 1994; For 1995
	H— $\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{R}$	Ruh 1998; Nic 1998
	$\text{H}-\dot{\text{C}}-\begin{matrix} \text{X} \\ \text{R}^2 \end{matrix}$	Pat 1970; Sim 1998a, 1998b Gax 1998; Zar 1997
	$\text{R}^1-\dot{\text{C}}-\text{R}^2$	Sci 1999

① 产物中带  $\cdot$  者为原来与 Linker 相连的原子（下面各表同此）。

表 5.3 不饱和 C=C 键生成

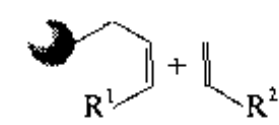
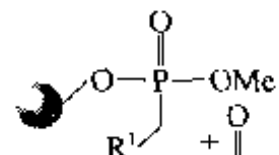
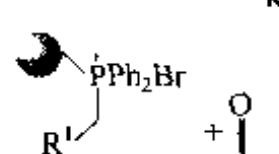
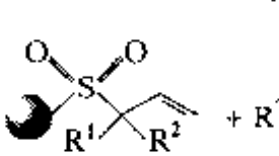
裂解底物	产物类型	文献
	$R^1-CH_2-CH_2-R^2$	Nic 1997, 1997a; Pis 1997, 1998; Van 1996; Per 1997
	$R^1-CH_2-CH_2-R^2$	Nic 1998a; Joh 1995
	$R^1-CH_2-CH_2-R^2$	Hug 1996; Ber 1983; For 1986; Cam 1971
	$R^1-CH_2-CH_2-R^2$	Hal 1997; Che 1999

表 5.4 末端 C=C 键生成、炔键 C≡C 生成

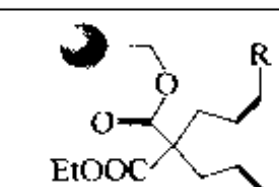
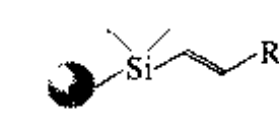
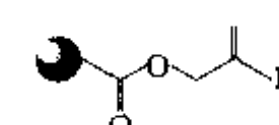
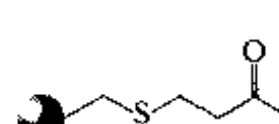
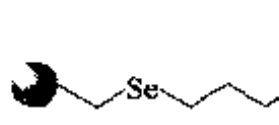
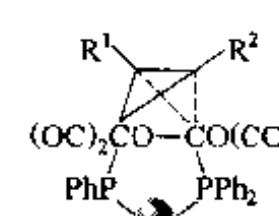
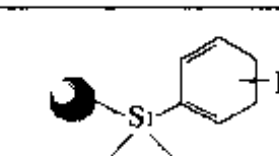
裂解前体	产物类型	文献
	$R-CH_2-CH_2-$	Pet 1997; Kne 1999
	$R-CH_2-CH_2-$	Sch 1997; Sch 1998
	$Nu-CH_2-CH_2-R$	Sch 1998a; Bro 1999
	$R-CH_2-CH_2-$	Yam 1998; Bar 1998
	$R-CH_2-CH_2-$	Nic 1998
	$R^1-C\equiv C-R^2$	Com 1999

表 5.5 芳香型 C-H 键及 C-C 键生成

裂解前体	产物类型	文献
	$(X)H-C_6H_4-R$	Plu 1995a; Woo 1997; Bro 1997; Hu 1998; Cur 1999; Bri 2000

续表

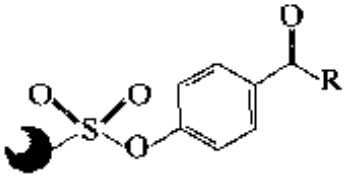
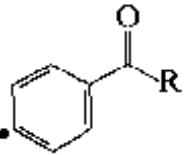
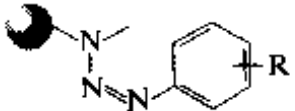
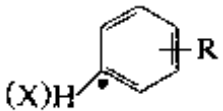
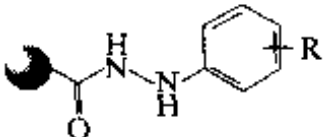
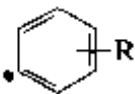
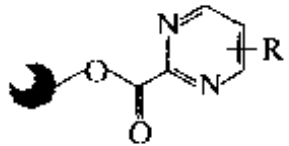
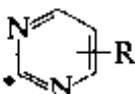
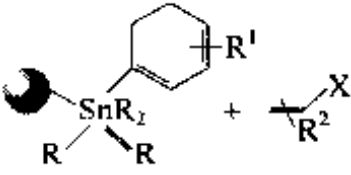
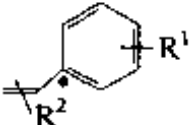
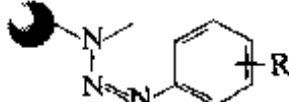
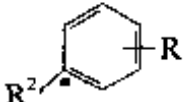
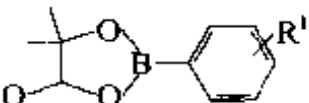
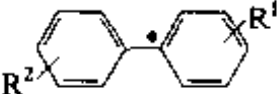
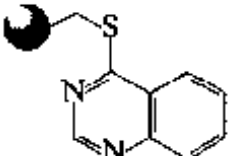
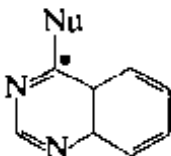
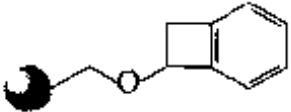
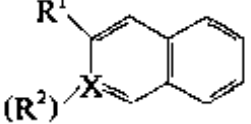
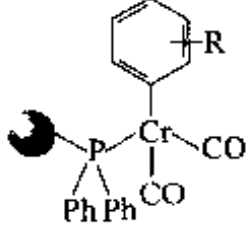
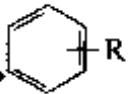
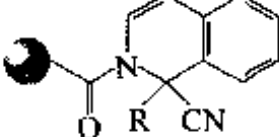
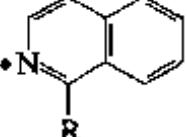
裂解前体	产物类型	文献
		Jin 1998
		Bra 1998; You 1994; Nel 1996
		Mil 1998; Stn 1999
		Cob 1999
		Nic 1998b; Kuh 1994
		Bra 1999a; Mei 1999
		Li 1999
		Hen 1999

表 5.6 芳香型 C-X 键及 X-C 键生成

裂解前体	产物类型	文献
		Cra 1998
		Gib 1999
		Lor 1996; Lor 1998

续表

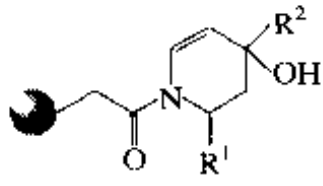
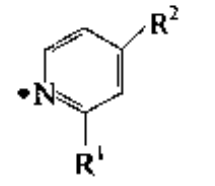
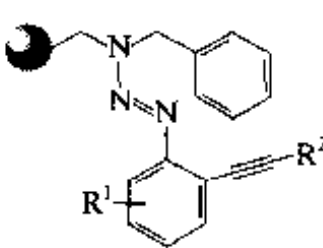
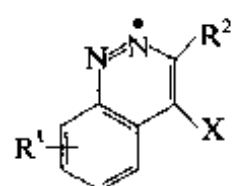
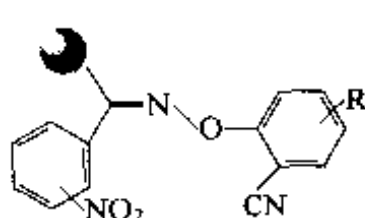
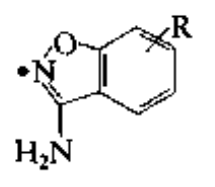
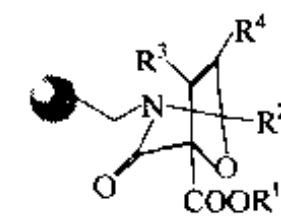
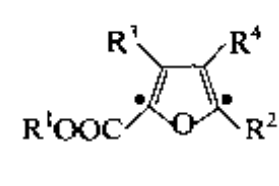
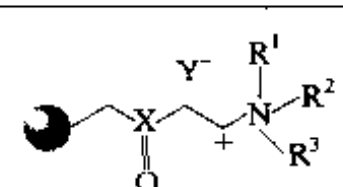
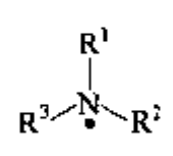
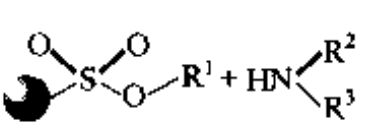
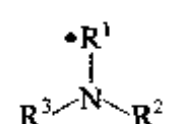
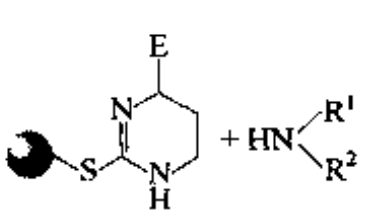
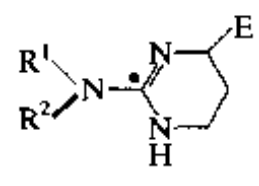
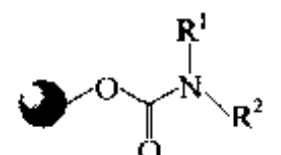
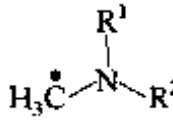
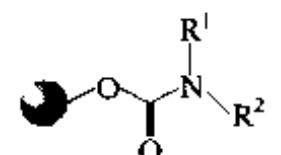
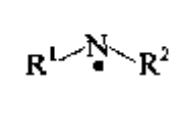
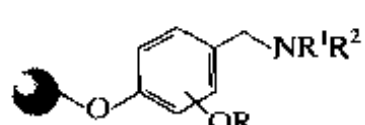
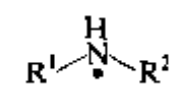
裂解前体	产物类型	文献
		Che 1998b
		Bra 1999
		Lep 1999
		Gow 1997; Whi 1997

表 5.7 胺型 N—H 键及 N—C 键生成

裂解前体	产物类型	文献
		Mor 1996; Bro 1997a; Ouy 1998; Kis 1999; Hei 1997
		Rue 1998; Bax 1998; Hol 1998
		Par 1999; Obr 1997; Gay 1997
		Ho 1997; Vee 1999
		Lee 1999; Che 1998; Hua 1999a
		Smu 1999; Maz 2000; Tol 2000; Gor 1996

续表

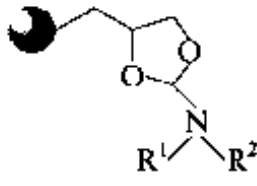
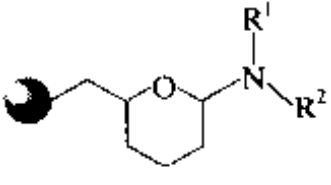
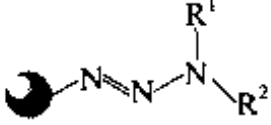
裂解前体	产物类型	文献
	$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\text{-R}^2$	Kra 2000
	$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\text{-R}^2$	Smi 1998
	$\text{R}^1\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\cdot}{\text{N}}}\text{-R}^2$	Bra 1999c

表 5.8 不饱和 N=C 键生成

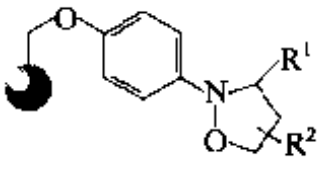
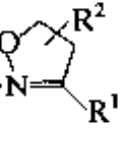
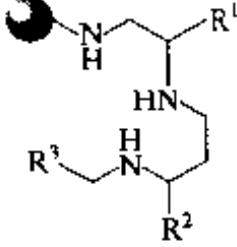
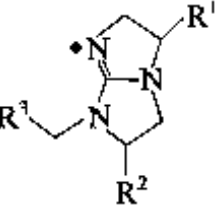
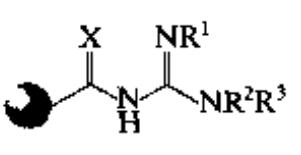
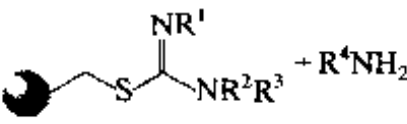
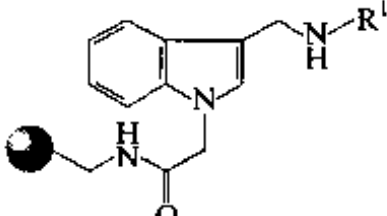
裂解前体	产物类型	文献
		Kob 1998
		Ost 1998
	$\text{NHR}^1\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{=NR}^2\text{R}^3$	Wil 1999; Jos 1998; Zho 1997
	$\text{R}^4\text{N}=\overset{\cdot}{\text{C}}\text{-NHR}^1\text{-NR}^2\text{R}^3$	Dod 1998

表 5.9 酰胺型 N—CO 键及 CO—N 键生成

裂解前体	产物类型	文献
	$\text{R}^2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}\text{-H}\text{-}\overset{\cdot}{\text{N}}\text{-R}^1$	Est 1998; Sci 1998; Dre 1998; Fiz 1997; Sci 1996
	$\text{R}^2\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-}\overset{\cdot}{\text{N}}\text{-H}\text{-R}^1$	Ley 1995; Bac 1994; Gof 1995a; Gof 1995b; Mil 1996; Bac 1999

续表

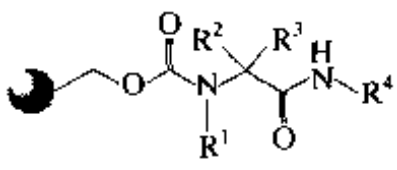
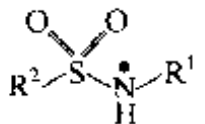
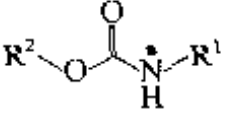
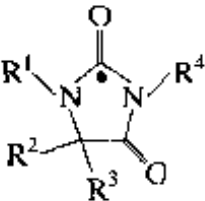
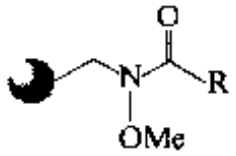
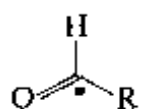

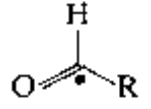
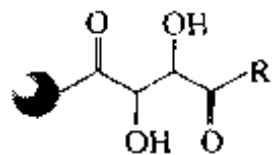
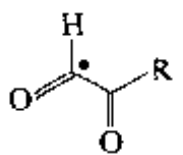
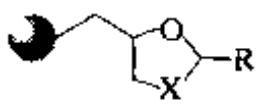
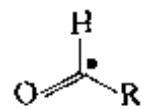
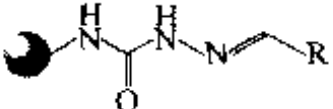
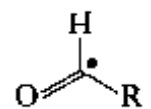
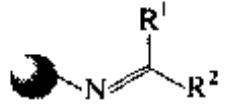
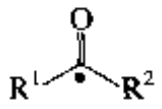
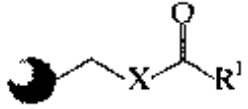
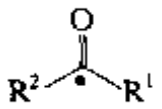
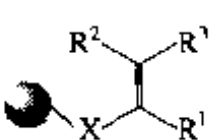
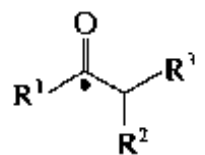
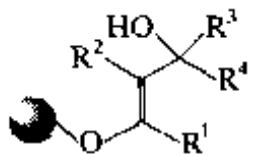
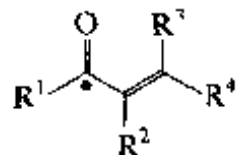
裂解前体	产物类型	文献
		Dan 1998; Tho 2000; Flo 1996; Gri 1999
		Con 1997; Est 1998
		Dre 1996

表 5.10 醛型 CO—H 键及酮型 CO—C 键生成

裂解前体	产物类型	文献
		Feh 1995; Feh 1997; Din 1996; Sal 1999
		Fre 1971; Pot 1997; Hal 1998
		Fru 1999
		Cha 1998; Voj 1998; Ede 1997
		Mur 1992
		Pou 1999; Wor 1979; Lee 1999
		Din 1996; Sal 1999; Mat 1998; Web 1998
		Hir 1997; Cra 1997; Smi 1999
		Fra 1997



续表

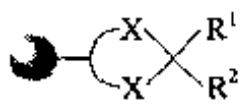
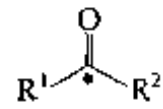
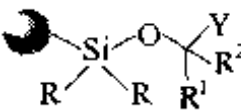
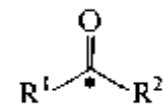
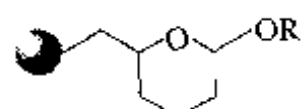
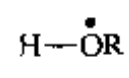
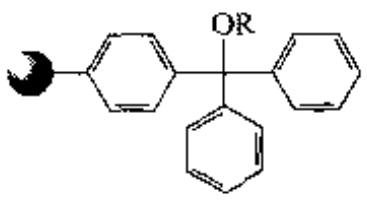
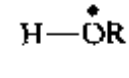
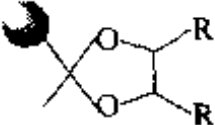
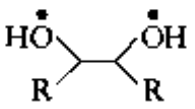
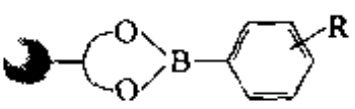
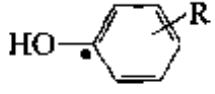
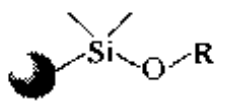
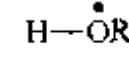
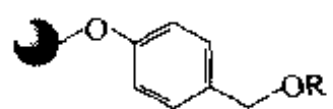
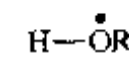
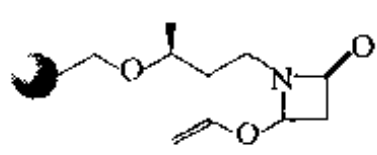
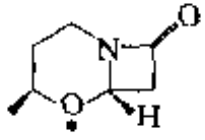
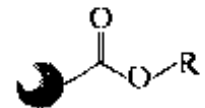
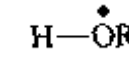
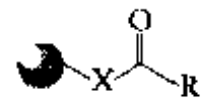
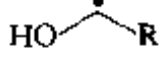
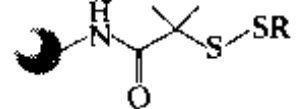
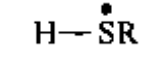
裂解前体	产物类型	文献
		Xu 1983; Hurw 1999
		Sch 1996

表 5.11 醇 O—H 键及 C—O 键生成

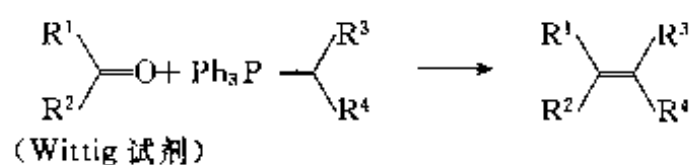
裂解前体	产物类型	文献
		Tho 1994; Kic 1995; Liu 1995; Koh 1996; Hua 1999b
		Lez 1978; Che 1994; Lin 2000
		Wen 1998; Wan 1995
		Car 1999; Hal 1999
		Doi 1999; Hu 1998; Doi 1999a; Nak 1999; Ran 1995; Sav 1999
		Plu 1995; Han 1999a, 1999b; Dee 1997; Fur 1999
		Fur 1999a
		Pan 1997; Rou 1997; Zhe 1999
		Ley 1995; Tie 1996; Kus 2000
		Vir 1996; Sou 1999

## 第八节 人名反应

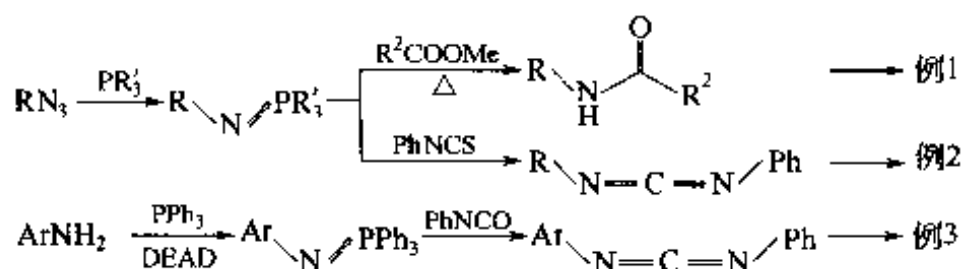
有机化学中大量的经典反应、人名反应是各种分子结构的转换、新键形成、重排或裂解的主要途径。其中导致 C—C 碳键形成的经典反应将专门在本书第七章予以系统介绍。本节将对除了 C—C 碳键形成以外的一些固相人名反应例子予以介绍。此外，在其他章节（如环加成反应、天然产物固相合成）中还有许多经典的人名反应，这里仅做一些代表例介绍。

### 一、aza-Wittig 反应

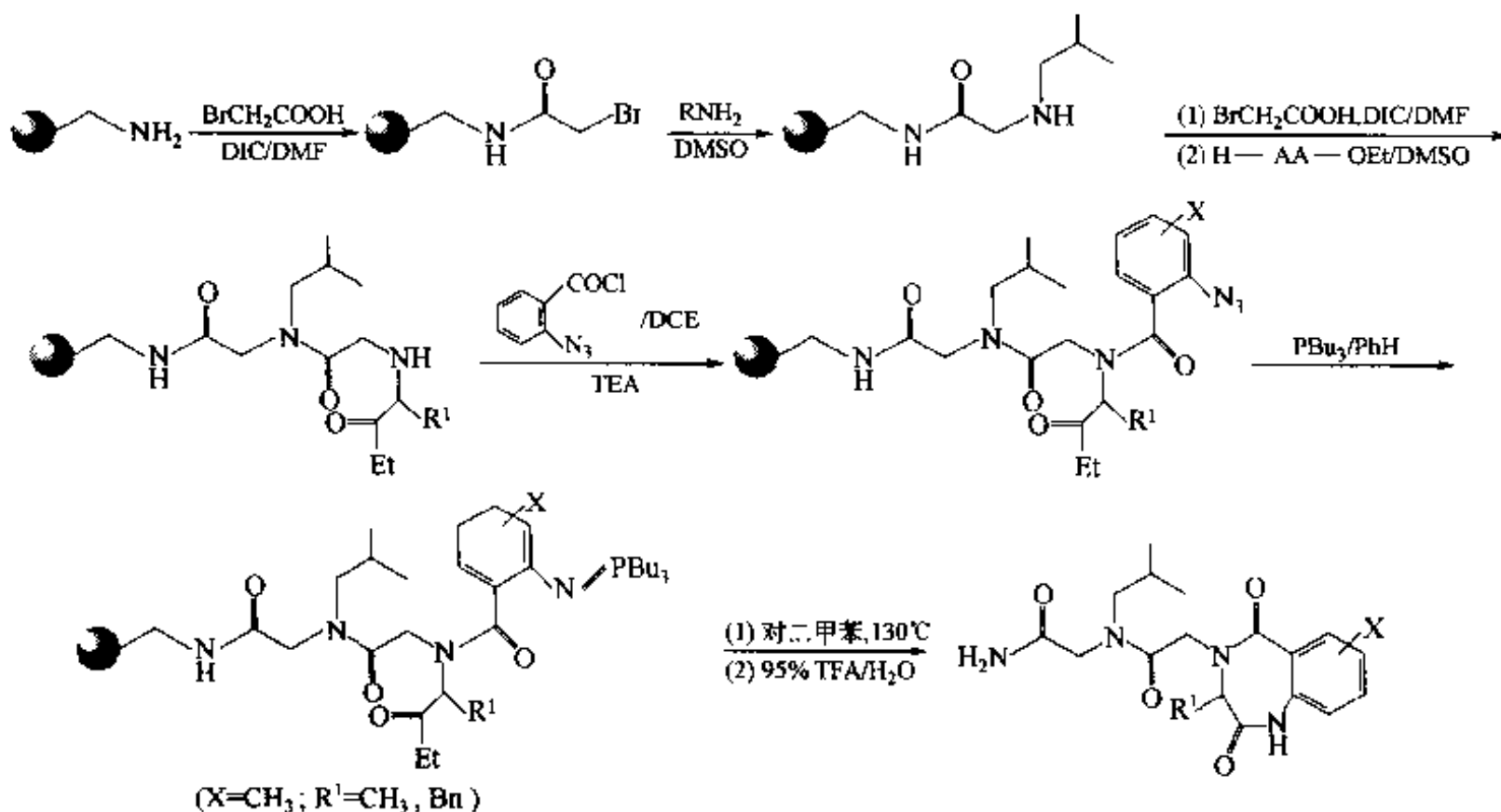
经典的 Wittig 反应是醛或酮分子中的羰基氧原子被来自亚甲基三苯磷中的亚甲（含取代基）结构取代，生成烯类化合物。反应通式如下：



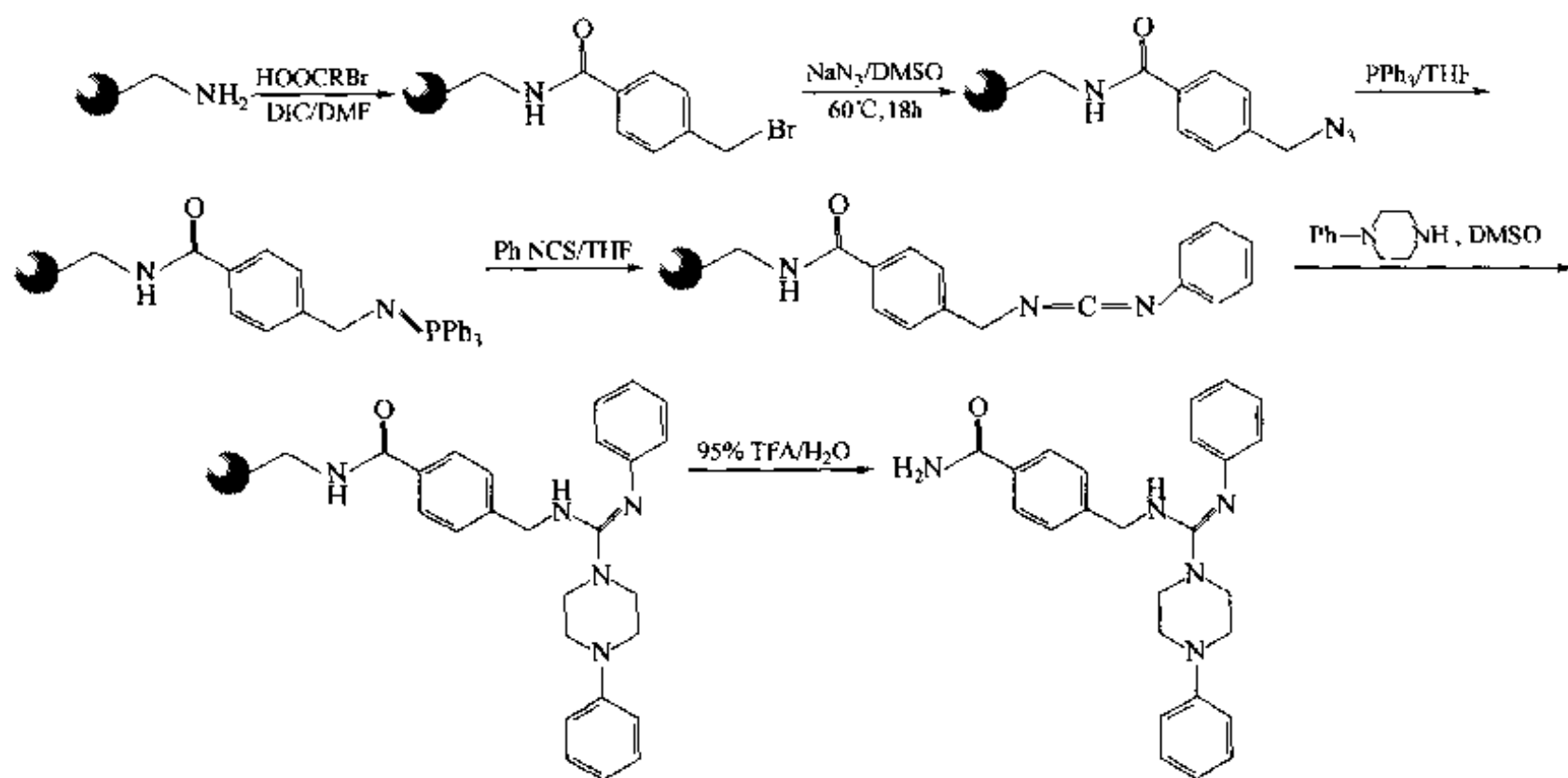
相比之下，在 aza-Wittig 反应中含氮化合物代替了醛或酮组分，首先与磷试剂生成亚胺正磷（5 价）烷中间体，后者在不同条件下可分别转化为不同的产物。其通式如下：



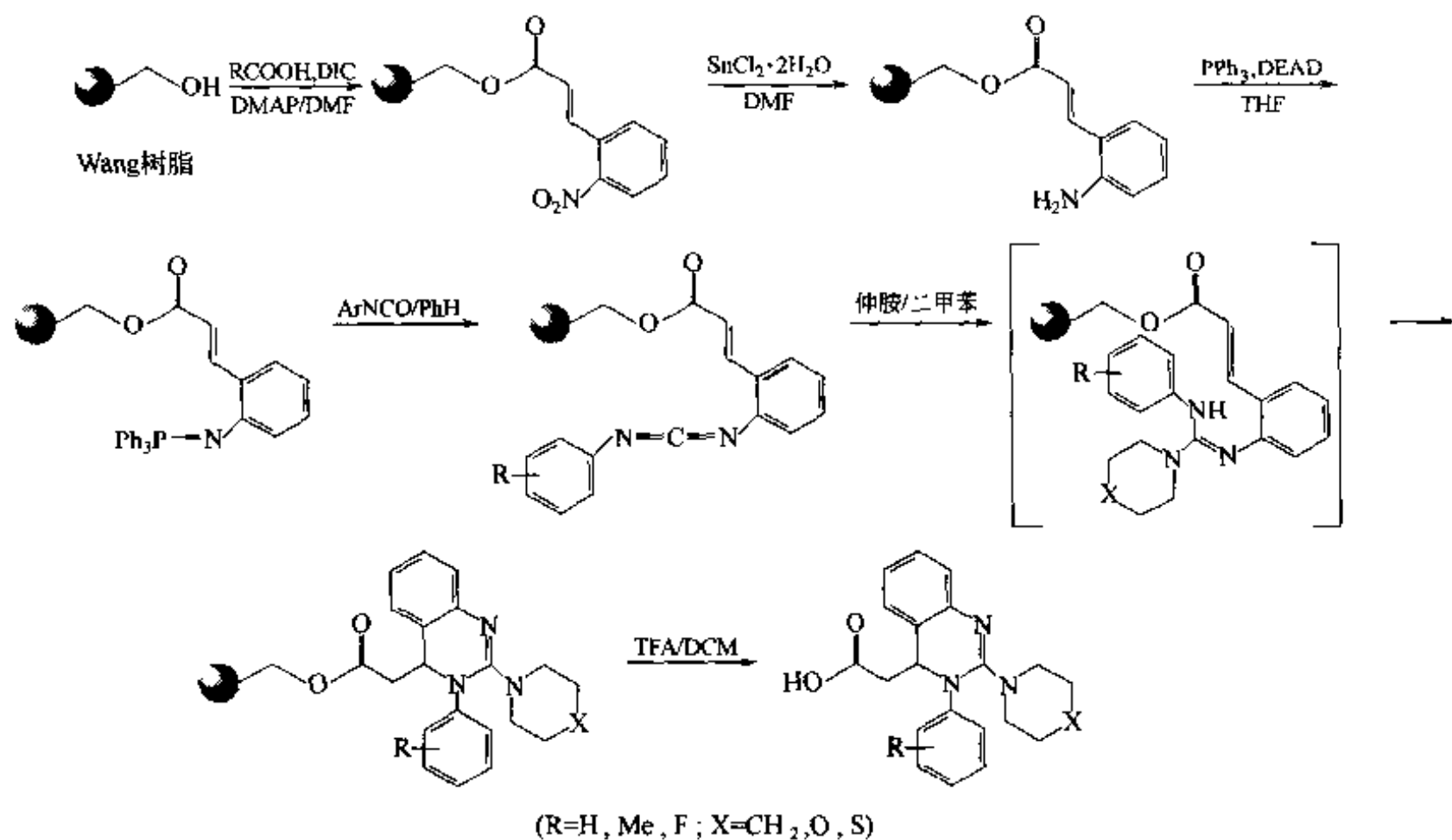
**例 1 【Gof 1995b】**：以 Rink-NH<sub>2</sub> 为载体，经几步转化引入叠氮基，在三丁基磷作用下生成亚胺正磷烷中间体，后者在加热条件下与分子内的乙酯发生缩合，同时关环生成苯并二氮草二酮结构。



**例 2 【Dre 1997】:** 此合成也是先在载体上引入叠氮基, 再与三苯膦形成亚胺基正膦烷, 后者与苯基硫代异氰酸反应生成碳二亚胺型活泼中间体, 最后与胺发生加成反应生成胍衍生物。

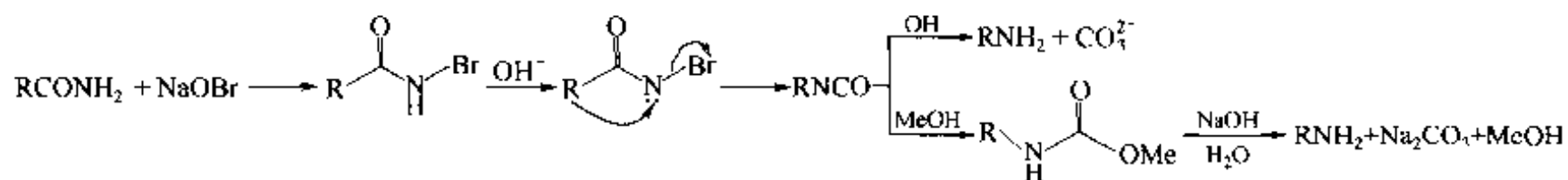


**例 3 【Wan 1997】:** 与前例不同的是以芳胺为底物 (不用引入  $N_3$  基), 在偶氮二羧酸乙酯催化下  $-NH_2$  基与三苯膦缩合, 也生成亚胺正膦烷中间体, 后者与异氰酸酯反应生成碳二亚胺型活泼中间体 (与例 2 相似), 最后与胺组分发生加成反应, 得到胍衍生物。

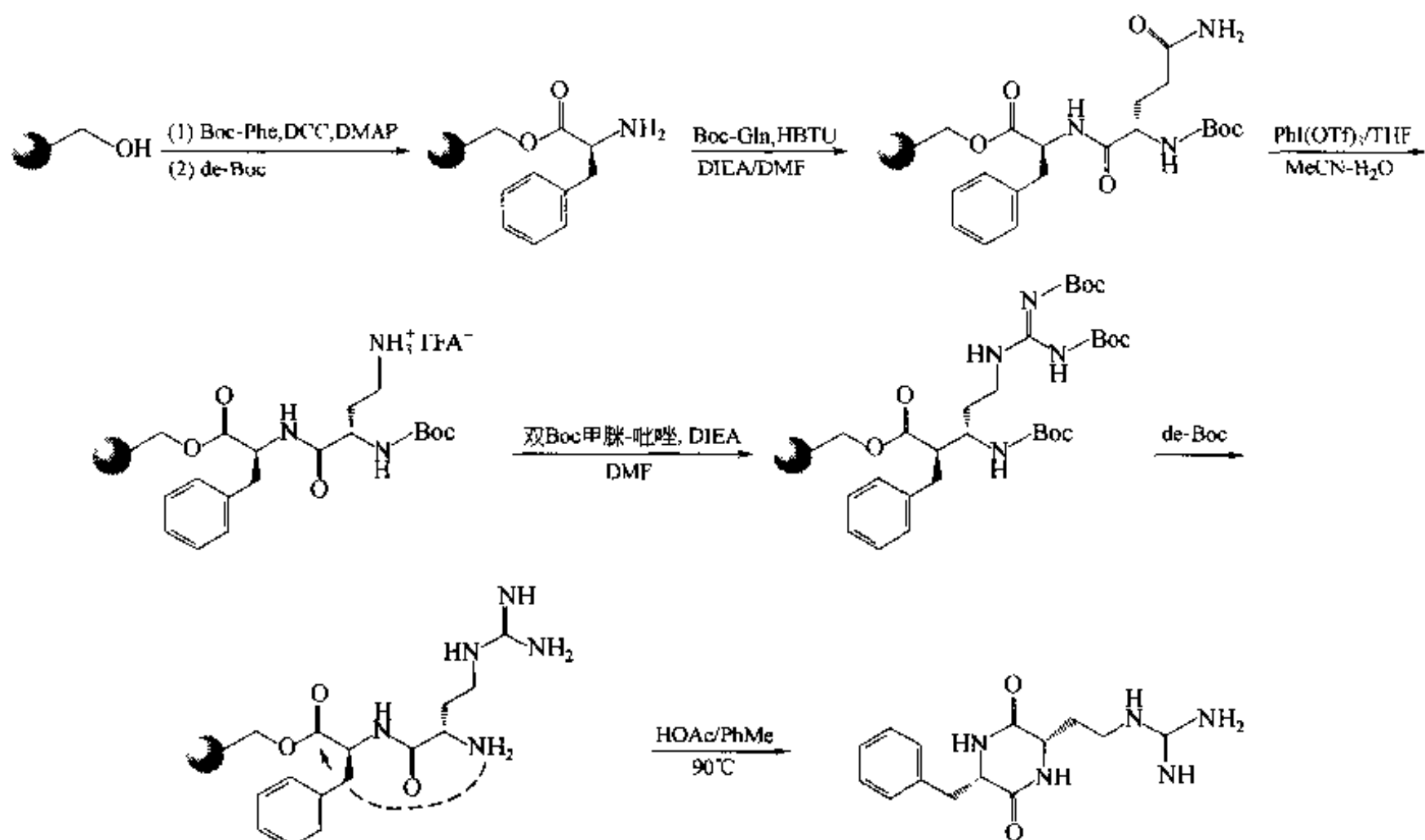


## 二、Hofmann 重排

此反应的过程为含酰胺结构的化合物在 NaOBr 作用下脱羧生成少一个碳原子的伯胺。其反应机理如下：



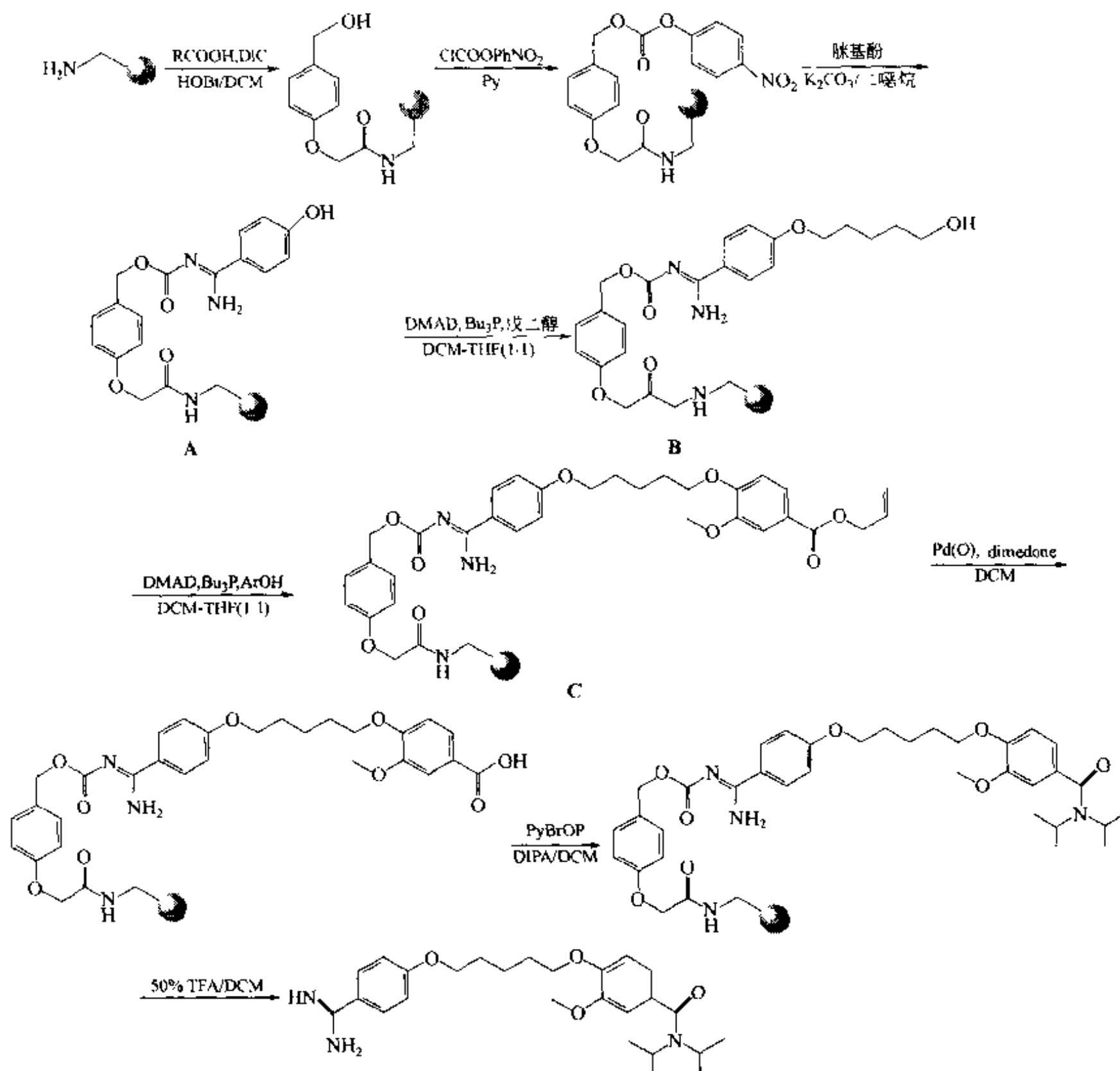
下面的固相合成中，用高价有机碘试剂代替 NaOBr，以利于在有机溶剂中充分溶解。经此反应，使固相载体上的 Gln 方便地被转化为去甲精氨酸的侧链【Kow 1996】：



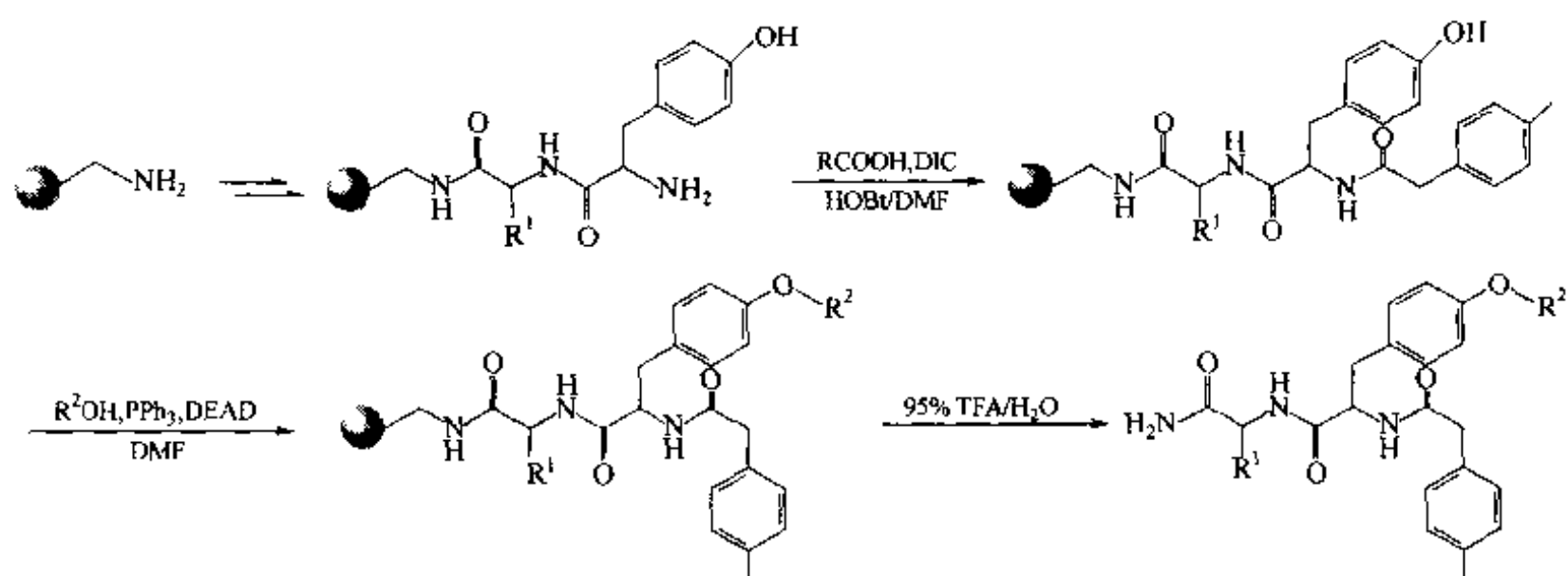
## 三、Mitsunobu 反应

本反应的基本特征是以醇为烷基化试剂，在偶氮二羧酸酯（DEAD，DIAD，DMAD 等）及三烷（或芳基）膦催化下，可使酚羟基及烯胺 N 原子烷基化。反应条件温和，选择性强，适合复杂结构化合物的衍生制备。

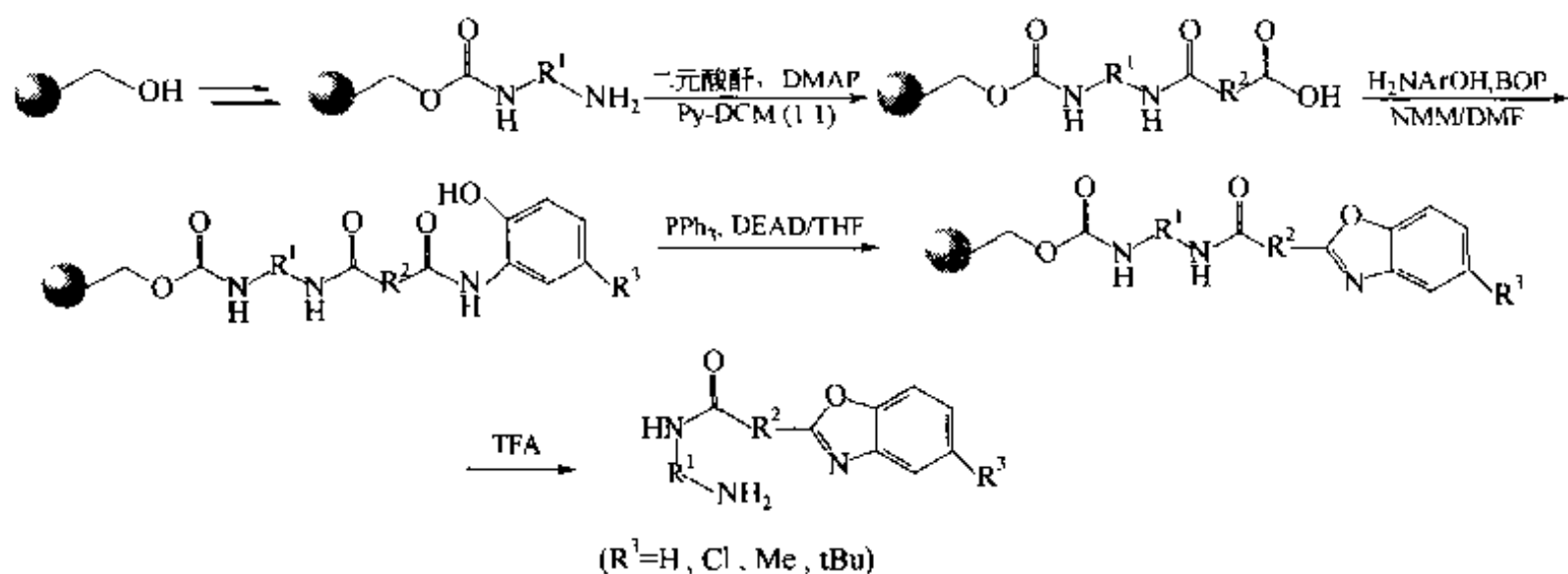
例 1【Rou 1997a】：在氨基树脂上经多步反应，构建成脒基酚结构（A）。在此结构中，酚羟基及脒基上的烯胺 N 原子均可发生 Mitsunobu 缩合，因此在随后的两步反应中均选用最温和的催化条件，即以乙炔二羧酸二甲酯（DMAD）代替偶氮二羧酸二乙酯（DEAD）、以三丁基膦代替三苯膦，确保脒基不参与烷基化反应，而得到正确中间体（B）及（C）。



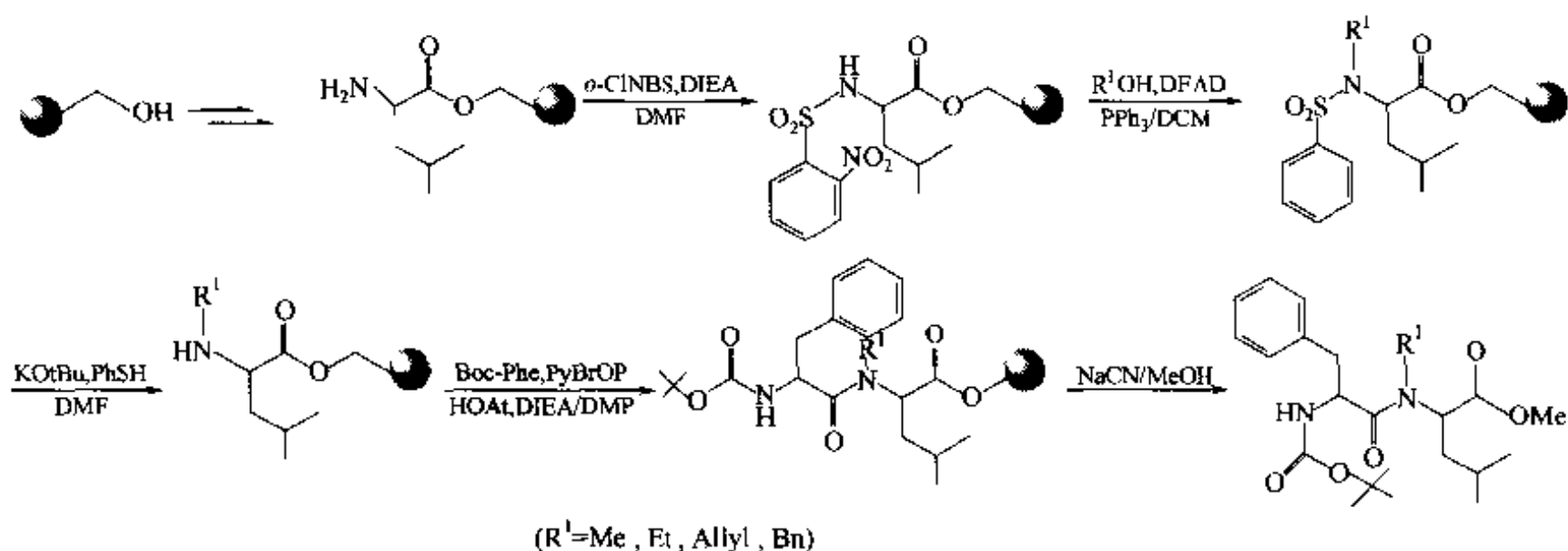
**例 2 【Val 1996】**：以酪氨酸的酚羟基为连在载体上的底物结构，在标准的 Mitsunobu 反应条件下与相应的醇形成醚键，裂解后得到酪氨酸侧链被修饰的产物：



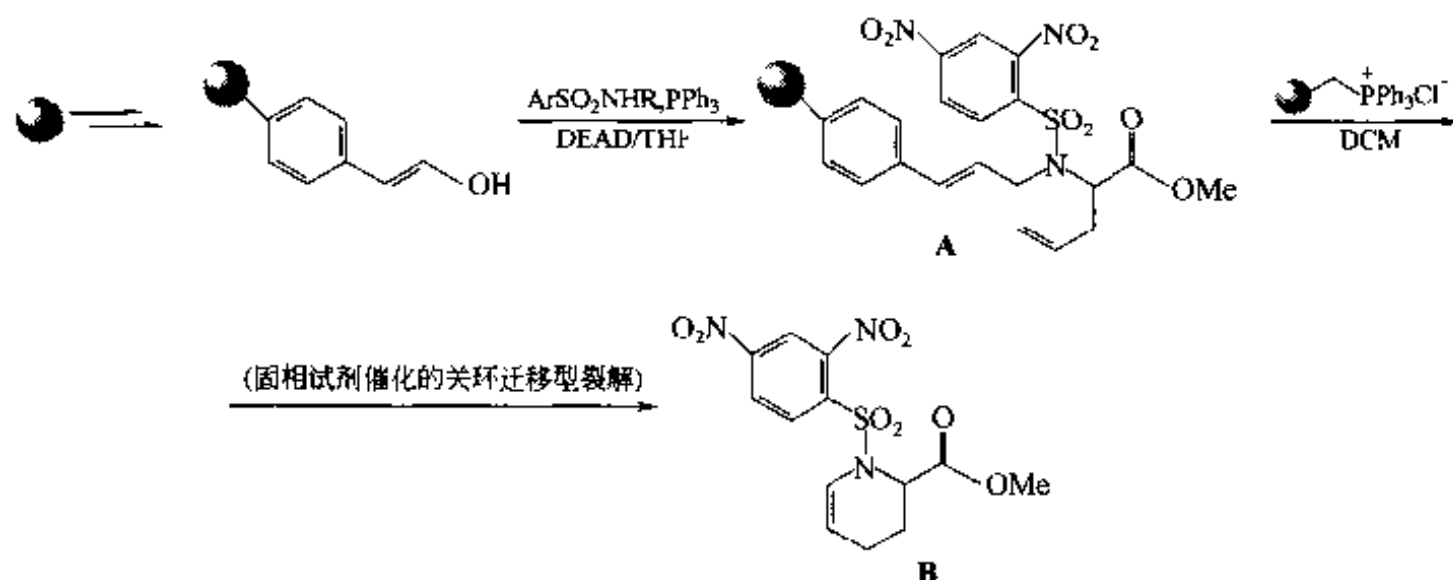
**例 3 【Wan 1997a】**: 本合成是羧基以烯醇的形式与分子内的酚羟基发生的 Mitsunobu 缩合, 因此, 产物具有苯并咪唑环结构。



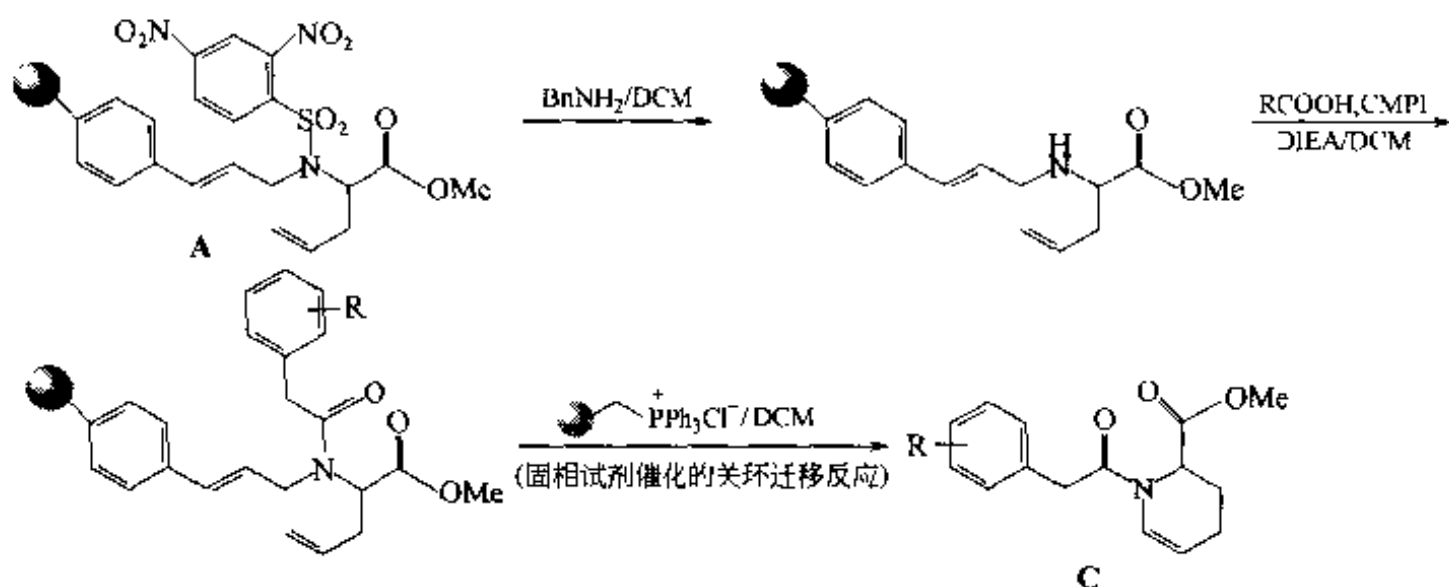
**例 4 【Rei 1998】**: 伯胺经磺酰化后, 其氮原子也可以在 PPh<sub>3</sub>/DEAD 作用下与醇或溴代烷发生烷基化反应, 然后再经碱及硫酚的催化脱除磺酰基, 生成的仲胺可继续被酰化。因此, 总的效果是酰胺 N 原子的烷基化, 只是反应顺序与先制备酰胺有所不同。



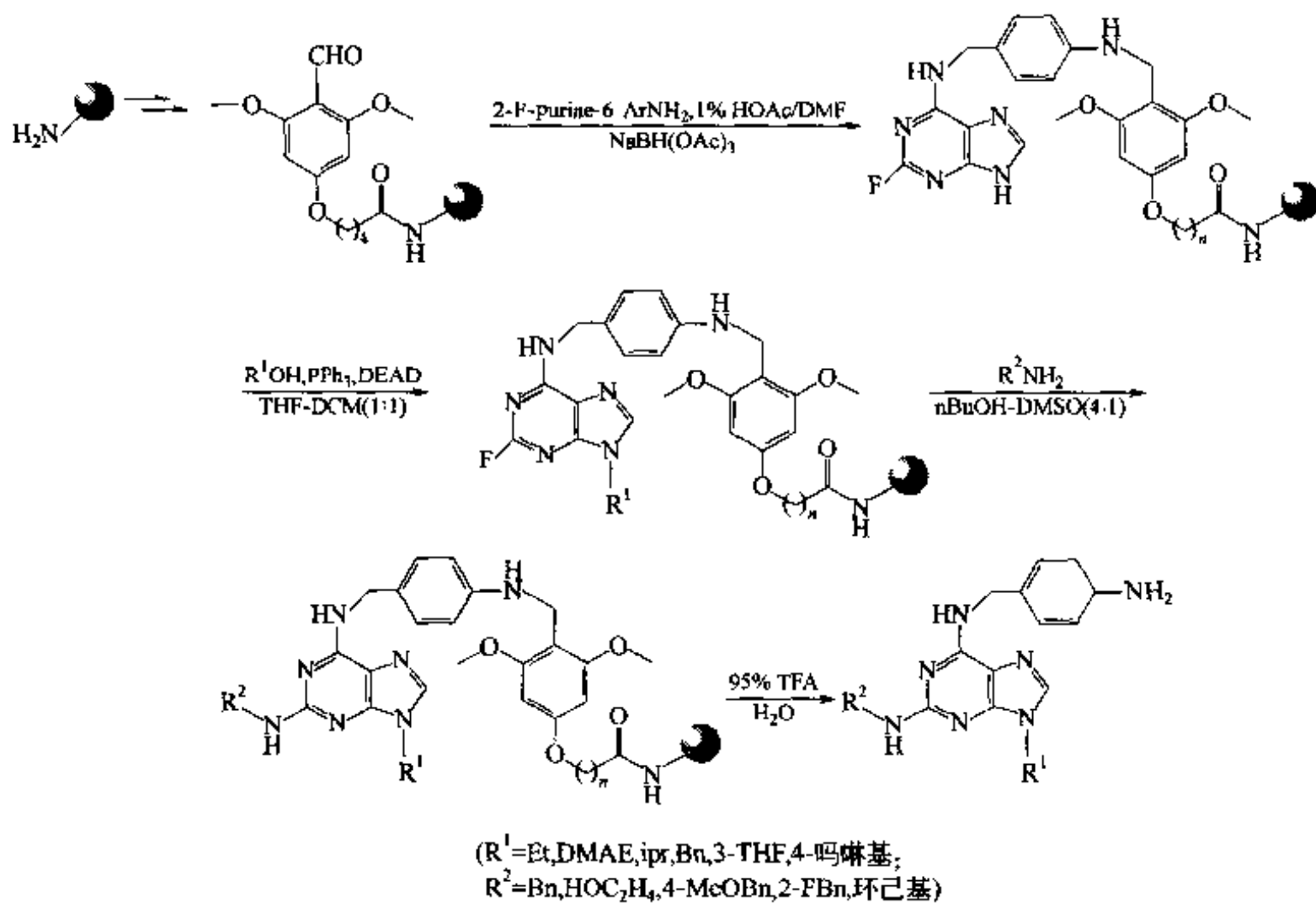
**例 5 【Pis 1997】**: 此合成与上例的底物类型相同, 但不同之处在于先将烯丙醇结构连在载体上, 然后与液相中的 N-取代磺胺发生 Mitsunobu 缩合, 得到的中间体 A 可以先经历关环迁移反应, 得到 N-磺酰化的四氢吡啶衍生物 B。



中间体 A 也可以经历脱除磺酰基, 再由羧酸酐化, 最后再经历关环迁移型裂解反应, 得到 *N*-烷酰化四氢吡啶衍生物 C。

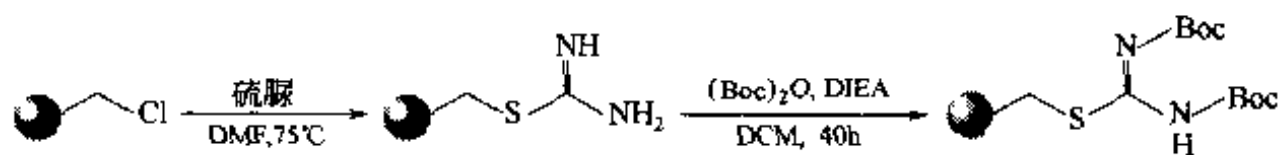


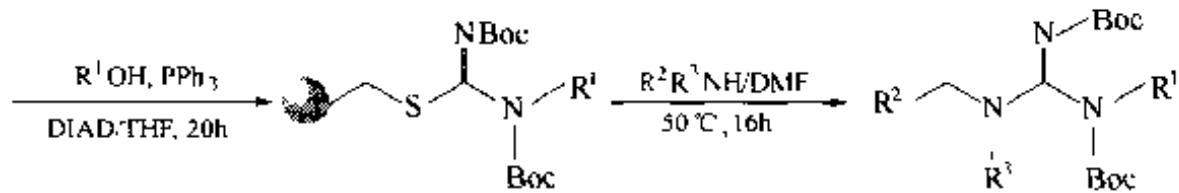
**例 6 【Gra 1997】:** 属于烯胺类型的嘌呤环第九位 N 原子也可以与醇组分发生 Mitsunobu 反应, 得到烷基化产物。



如果嘌呤的 2 位有氨基取代, 也可以进行上述的缩合反应, 得到相应的 2 位侧链嘌呤衍生物【Gra 1996】。

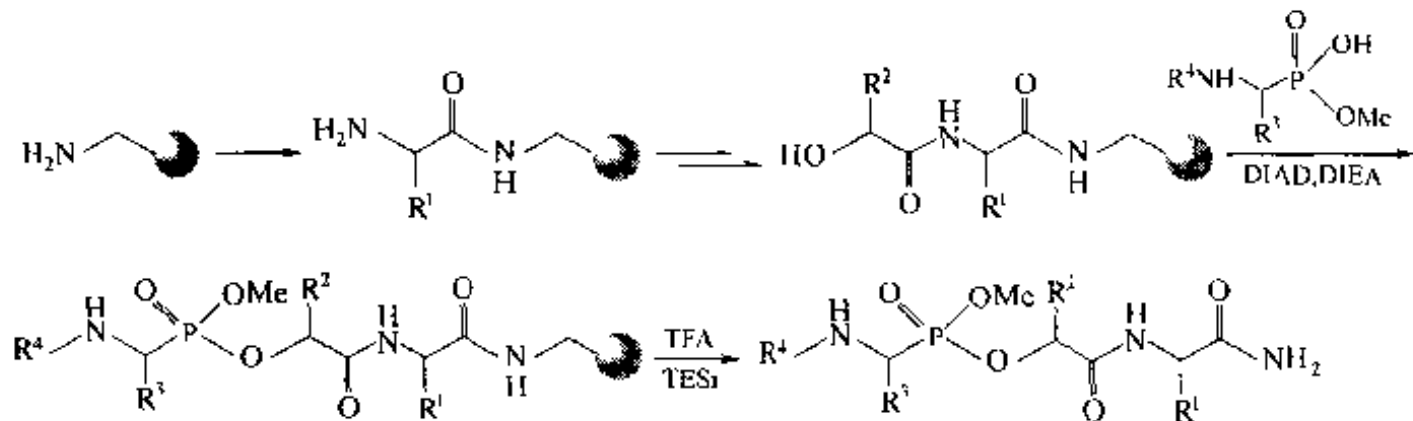
**例 7 【Dod 1998】:** Boc 化硫脲的烯胺 N 原子也可以经历 Mitsunobu 反应, 得到烷基化衍生物。



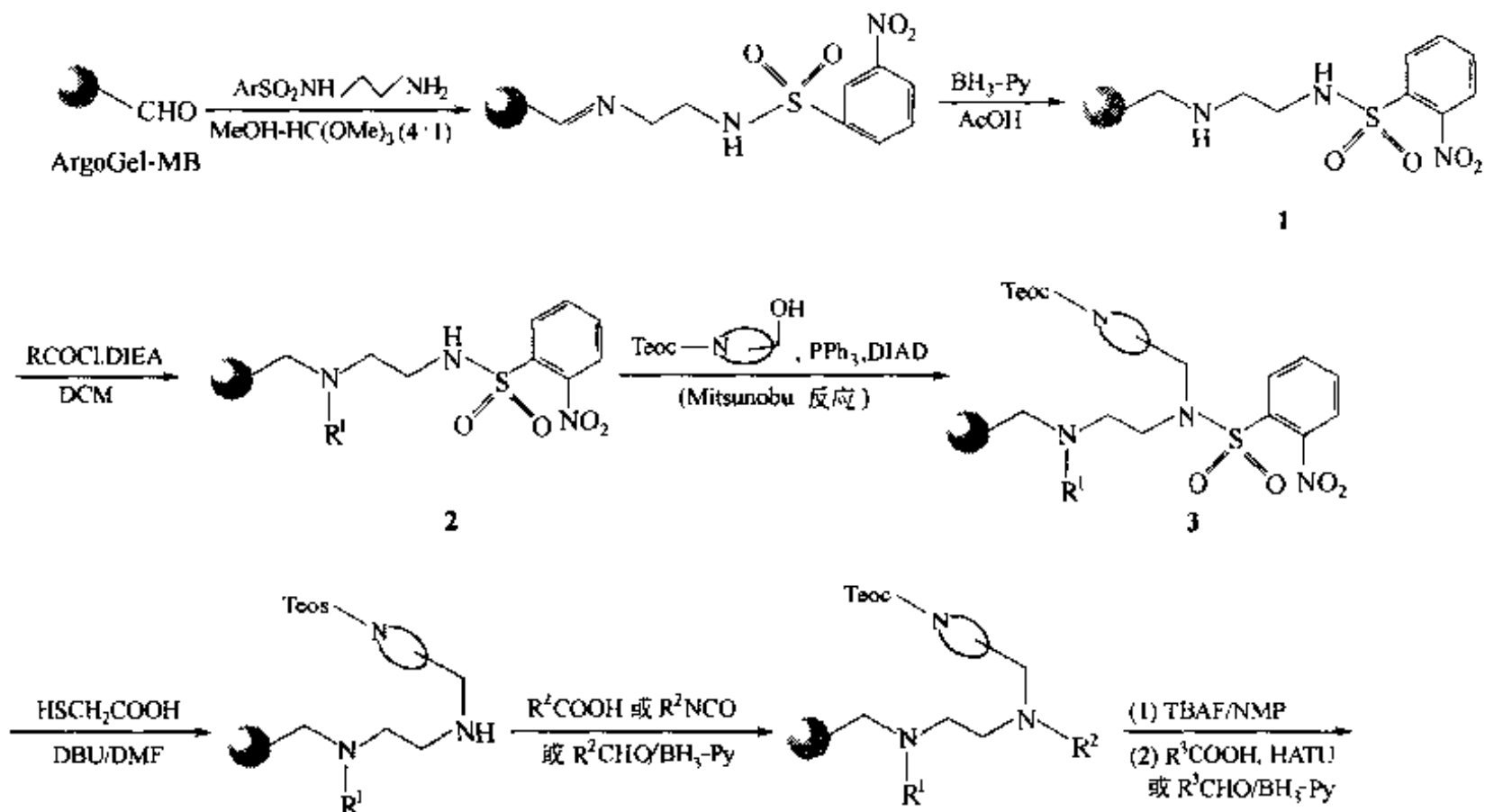


( $R^1OH = BnOH, PhOCH_2CH_2OH, BocNH(CH_2)_3OH, PhCH=C(Me)CH_2OH$ ;  
 $R^2R^3NH = BnNH_2$ , 环丙胺, 异戊胺, 环己胺, 邻甲氧基苯胺)

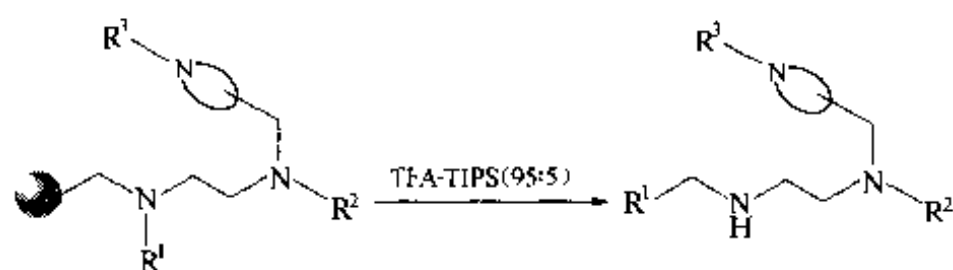
**例 8 【Cam 1995】:** 除了醇以外, 亚磷酸型化合物也可以作为 Mitsunobu 反应的底物, 而且这种底物还具有  $PPh_3$  的催化作用, 因此反应时只需偶氮二羧酸酯一种试剂及适当的碱催化即可。



**例 9 【Jef 2000】:** 乙二胺为核心结构的化合物在有机合成及药物化学中均是重要的中间体。由于其中的两个氨基具有几乎相同的化学反应性, 因此在传统的液相合成中要分别衍生出不同结构的取代基往往要经历许多反应过程。这些反应操作移至固相法中, 就会快捷得多。首先用弱酸敏感型的 ArgoGel-MB-醛树脂为载体与邻硝基苯磺酰氨基乙胺键合得 **1**, 后者与 Linker 相连的氮原子与不同的构件缩合引入  $R^1$  取代基, 生成 **2**, 随后使磺酰胺的 N 原子与醇组分进行 Mitsunobu 反应, 生成 *N*-烷基化中间体 (**3**), 经巯基乙酸-DBU 条件脱去邻硝基苯磺酰保护基后, 中间体 **3** 的仲胺被转化为二级酰胺、脲或叔胺, 最后经脱除 Teoc 保护及裂解得到各种取代的乙二胺衍生物。







( $R^1$  = Tos, 间氨基苯甲酰基,  $\text{CONH}_2$ , 丹酰基;  $R^2$  = 间甲基苯甲酰基,  $i\text{Bu}$ , 2-吡嗪羰基;  $R^3$  = 苯乙酰基, 3 BnOH, 1 ThyCH<sub>2</sub>CO,  $\triangle$ -CO)。

## 参 考 文 献

- Akk 2001 Akkari R, Calmes M. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 5859  
 Alo 2000 Alonso C, Hantz M H. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5617  
 And 1999 Andrade R B, Plante O J. *Org. Lett.*, 1999, 1; 1811  
 Ams 1995 Armstrong R W. WO 95/02566, 1995  
 Atr 1997 Atrash B. *Chem. Commun.*, 1997; 1397  
 Att 2001 Attanasi O, De L. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 57; 5855  
 Azu 2000 Aznar F, Valdes C. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5683  
 Bac 1994 Backes B J, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 11171  
 Bac 1996 Backes B J, Virgillio A A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 3055  
 Bac 1999 Backes B J, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 2322  
 Bar 1998 Barco A, Bonetti S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 7591  
 Bax 1998 Baxter E W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 979  
 Bee 2000 Beech C L, Coope J F. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 2240  
 Ber 1983 Bernard M, Ford W T. *J. Org. Chem.*, 1983, 48; 326  
 Ber 1998 Berteina S, Mesmaeker A D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 5759  
 Ber 2000 Berst F, Holmes A B. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6649  
 Bra 1998 Brase S. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37; 3413  
 Bra 1999 Brase S, Dahmen S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 6201  
 Bra 1999b Brase S. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38; 1071  
 Bra 1999c Brase S, Kobberling J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 2105  
 Bri 2000 Brichn C A. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 352  
 Bri 2001 Brill W K D. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 6515  
 Bro 1997 Brown S D, Armstrong R W. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 6102  
 Bro 1997a Brown A R, Rees D C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119; 3288  
 Bro 1999 Brown S C. *Chem. Commun.*, 1999; 1547  
 Bro 2000 Brown R C D, Castro J L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3681  
 Bui 1999 Bui C T, Bray A M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 3471  
 Cai 2001 Cai J, Wathey X. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1383  
 Cam 1972 Camps J, Castells J. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 12; 1715  
 Cam 1995 Campbell D A, Bermak J C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 538  
 Cao 1995 Cao X, Moran E J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5; 2953  
 Car 1999 Carboni B, Pourbaix C. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 7979  
 Cha 1998 Chamoin S, Houldsworth C G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 4179  
 Che 1995 Cheuera B, Finkelstein J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 11999  
 Che 1998b Chen C, Munoz B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 3401  
 Che 1999 Chen W C, Halm C. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 8557  
 Che 2001 Chen J J, Golebiowski A. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 2269  
 Che 2001a Cheng W, Olmstead M M. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 5528  
 Cho 1974 Chou P Y, Fasman G D. *Biochem.*, 13 (1974); 211, 222

- Cob 1999 Cobb J M, Fiorini M T. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 1045  
Com 1999 Comely A C. *Chem. Comm.*, 1999: 2075  
Con 1997 Conti P, Demont D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2915  
Cra 1997 Crawshaw M, Hird N W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 745  
Cra 1998 Craig D, Robson M J. *Synlett.*, 1998: 1381  
Cun 1997 Cuny G D, Cao J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5237  
Cur 1996 Curran D P, Hoshino M. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 6480  
Cur 1999 Curtet S, Langlois M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 3563  
Dah 2000 Dahmen S, Brase S. *Angew Chem. Int. Ed.*, 2000, 39: 3681  
Dan 1995 Dankwardt S M, Phan T M. *Mol. Diversity*, 1995, 1: 113  
Dan 1998 Dankwardt S M. *Synlett.*, 1998: 761  
Dee 1997 Deegan T L, Gooding O W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4973  
Din 1996 Dinh T O, Armstrong R W. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 1161  
Dod 1998 Dodd D S, Wallas O. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 5701  
Doi 1999 Doi T, Hijikuro I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 6749  
Doi 1999a Doi T, Sugiki M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2141  
Dom 1998 Dominguez E, O'Donnell M J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2167  
Dre 1996 Dressman B A, Spangle L A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 937  
Dre 1998 Dressman B A, Singh U. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3631  
Dya 1998 Dyatkin A B, Rivero R A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3647  
Ede 1997 Ede N J, Bray A M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7119  
Est 1998 Estep K G, Neipp C E. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 5300  
Fai 2000 Faita G, Paio A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1265  
Feh 1995 Fehrentz J A, Paris M. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7871  
Feh 1997 Fehrentz J A, Paris M. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6792  
Fiz 1997 Fizpatrick L J, Rivero R A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3631  
Flo 1996 Floyd C D, Lewis C N. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8045  
For 1986 Ford W T. *Am. Chem. Soc. Symp.*, 1986, 308: 155  
For 1995 Forman F W, Sucholeiki L. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 523  
Fra 1997 Fraley M E, Rubino R S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3365  
Fre 1971 Frechet J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93: 492  
Fru 1999 Fruchert J S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6225  
Fur 1999 Furman B, Thurmer R. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38: 1121  
Fur 1999a Furman B. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 5909  
Fur 2002 Furst M, Ruck-Braun K. *Synlett.*, 2002: 1991  
Gay 1997 Gayo L M, Suto M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 211  
Gil 1999 Gibson S E, Hales N J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 1417  
Gol 1978 Goldwasser J M, Leznoff C C. *Can. J. Chem.*, 1978, 56: 1562  
Gol 2000 Golebiowski A, Klopfenstein S R. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4841  
Gor 1996 Gordeev M F, Patel D V. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 924  
Gor 2000 Gordon K, Bolger M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8621  
Gow 1997 Gowravaram M R, Gallop M A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5973  
Gra 1996 Gray N S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 7430  
Gra 1997 Gray N S, Know S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1161  
Gri 1988 Grieco P, Bahsas A. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29: 5855  
Gri 1999 Grigg R, Major J P. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7709  
Gus 2001 Gustafsson M, Olsson R. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 133  
Gut 2000 Guthrie E J, Macritchie J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4987  
Hal 1997 Halm C, Evarts J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7709  
Hal 1998 Hall B J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6593

- Hal 1999 Hall D G, Taylor J. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 3064
- Han 1999 Ham Y, Giroux A. *Tetrahedron*, 1999, 55, 11669
- Han 1999a Hanessian S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 671
- Han 1999b Hanessian S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4631
- Hei 1997 Heinonen P, Lonnberg H. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8569
- Hen 1999 Hennequin L F. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 40, 3881
- Hir 1997 Hird N W, Irie K. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7111
- Ho 1997 Ho C Y, Kukla M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2799
- Hol 1998 Holte P T, Thijs L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7409
- Hor 2000 Horton J R, Stamp L M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 9181
- Hu 1998 Hu Y, Porco J A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4518
- Hu 1998a Hu Y, Porco J A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2711
- Hua 1999a Huang W, Scarborough R M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2665
- Hua 1999b Huang S, Tour J M. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 8898
- Hua 2001 Huang X, Liu Z. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7655
- Hul 1998 Hulme C, Peng J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 7227
- Hug 1996 Hughes I. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7595
- Huw 1999 Huwe C M, Kunzer H. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 683
- Jef 2000 Jefferson E A. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2, 441
- Jin 1998 Jin S, Holub D P. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 3651
- Jon 1998 Jonsson D, Molin H. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1059
- Jos 1998 Josey J A, Tarlton C A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5899
- Jun 1996 Jung K W, Zhao K D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 6491
- Jun 1997 Jung K W, Zhao K D. *Tetrahedron*, 1997, 53, 6645
- Kim 1998 Kim S W, Bauer S M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 6993
- Kic 1995 Kick E K, Ellman J A. *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1427
- Kis 1944 Kiso Y, Fukui T. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 3571
- Kis 1997 Kiselyov A S, Armstrong R W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 6163
- Kis 1999 Kiselyov A S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2465
- Klo 2000 Klopfenstein S R, Chen J J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 4835
- Kne 1999 Knerr L. *Synlett*, 1999, 1802
- Kob 1996 Kobayashi S, Moriwaki M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7783
- Kob 1998 Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 9211
- Kob 1999 Kobayashi S, Furuta T. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 1341
- Koh 1996 Koh J S, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4494
- Kow 1996 Kowalski J, Lipton M S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 5839
- Kra 2000 Kraxner J, Arlt M. *Synlett*, 2000, 125
- Krc 2001 Krchnak V, Smith J. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1627
- Kuh 1994 Kuhn H. *Synlett*, 1994, 123
- Kus 2000 Kuster G J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 515
- Leb 1999 Lebl M, Krchnak V. *Synthesis*, 1999, 1971
- Lee 1999 Lee Y. *Synthesis*, 1999, 1495
- Lee 1999a Lee A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 9907
- Lep 1999 Lepore S D, Wiley M R. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 4547
- Ley 1995 Ley S V. *Synlett*, 1995, 1017
- Lez 1973 Leznoff C C, Wong J Y. *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 3756
- Lez 1977 Leznoff C C, Goldwasser J M. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 18, 1875
- Lez 1978 Leznoff C C. *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11, 327
- Li 1998 Li Z, Yeo S L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 2443
- Li 1999 Li W, Burgess K. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 6527

- I in 2000 Lindsley C W. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122; 422
- Liu 2003 Liu H Q, Lin H. 有机化学, 2003, 23; 804
- Lor 1996 Lorsbach B A, Miller R B. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 8716
- Lor 1998 Lorsbach B A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 2244
- Mag 1989 Magnus P, Ladlow M. *J. Chem. Syn. Chem. Commun.*, 1989, 518
- Mat 1996 Matthias S, Josef P. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1996, 35; 1979
- Mat 1998 Matthews J, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 4808
- May 2000 May P J, Bradly M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 1627
- Maz 2000 Mazurov A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7
- McN 1998 McNally J J, Youngman M A. *Tetrahedron Letts.*, 1998, 39; 967
- Mee 1999 Meester W J N, Rutjes F P J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 1601
- Mei 1999 Meijere A. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38; 3669
- Mel 2000 Melean L G, Haase W C. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4329
- Mey 1995 Meyers H V, Dilley G J. *Mol. Div.*, 1995, 1; 13
- Mil 1996 Miller S J, Blackwell H E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 9606
- Mil 1998 Millington C R, Quarrell R. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 7201
- Mja 1996 Mjalli A M M, Sarshar S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 2943
- Mor 1936 Morgan G T, Walton E. *J. Chem. Syn.*, 1936; 902
- Mor 1996 Morphy J R, Rankovic Z. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3209
- Mur 1992 Murphy A M, Dagnino R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114; 3156
- Mut 1988 Mutter M. In: Peptides. Proc 10<sup>th</sup> APS, 1988. 349
- Mye 2002 Myers A G, Lanman B A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124; 12969
- Nak 1999 Nakamura K, Hanai N. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 515
- Nel 1996 Nelson J C, Moor J S. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 8160
- Nic 1997a Nicolaou K C, Winssiger N. *Nature*, 1997, 387; 268
- Nic 1998 Nicolaou K C, Pastor J. *Chem. Commun.*, 1998; 1947
- Nic 1998a Nicolaou K C, Pastor J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120; 5132
- Nic 1998b Nicolaou K C. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37; 2534
- Nic 2000 Nicolaou K C, Baran P S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122; 10246
- Nug 1997 Nugiel D A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 201
- Obr 1997 Obrecht D, Abrecht C. *Helv. Chim. Acta.*, 1997, 80; 65
- Ost 1998 Ostresh J M, Schoner C C. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 8622
- Ouy 1998 Ouyang X, Armstrong R W. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 1027
- Pan 1997 Panek J S, Zhu B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119; 12022
- Par 1999 Parrot I, Wermuth C G. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 7975
- Pat 1970 Patchornik A, Kraus M A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92; 7588
- Pat 1991 Patek M, Lebl M. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32; 3891
- Pat 1994 Patek M, Drake B. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35; 9169
- Pau 1999 Paulvannan K. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 1851
- Per 1997 Pernerstorfer J. *Chem. Commun.*, 1997; 1949
- Pet 1993 Petasis N A. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34; 583
- Pho 1998 Phoon C W, Abell C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 2655
- Pis 1998 Piscopio A D, Miller J F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 2667
- Pis 1999 Piscopio A D, Miller J F. *Tetrahedron*, 1999, 55; 8189
- Plu 1995a Plunkett M J, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 3306
- Pot 1997 Pothion C, Paris M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7749
- Pou 1999 Paupart M A, Fazal G. *J. Org. Chem.* 1999, 64; 1356
- Pur 1997 Purandave A V, Natarajan S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 8777
- Ram 2000 Ramaseshan M, Ellingboe J W. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4743
- Ran 1995 Randolph J T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 5712

- Rei 1998 Reichwein J F, Liskamp R M J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1243
- Ric 1998 Richter H, Jung G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2729
- Ric 1999 Richter H, Waik T. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 1362
- Rou 1997 Routledge A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1227
- Rou 1997a Roussel P, Bradley M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4861
- Rou 1997b Routledge A, Abell C. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1227
- Rue 1998 Rueter J K, Nortey S O. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 975
- Ruh 1998 Ruhland B, Andersen K. *J. Org. Chem.* 1998, 63: 9204
- Rus 2000 Russel H E, Luke R W. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5287
- Sal 1999 Salvino J M. *J. Org. Chem.* 1999, 64: 1823
- Sar 1996 Sarsher S, Siev D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 835
- Sau 1998 Sauerbrei B, Jungmann V. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 1143
- Sav 1999 Savin K A, Woo J C. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 4183
- Sch 1996 Schlessinger R H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2133
- Sch 1997 Schuster M. *Chem. Commun.*, 1997: 823
- Sch 1997a Schuster M. *Chem. Commun.*, 1997: 1547
- Sch 1998 Schuster M, Blechert S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2295
- Sch 1998a Schurer S C. *Synlett*, 1998: 166
- Sch 1999 Schiemann K. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 4972
- Sch 1999a Schurer S C, Blechert S. *Synlett*, 1999: 1879
- Sch 1999b Schiemann K. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 4972
- Sci 1996 Scialdongo M A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8141
- Sci 1998 Scialdongo M A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4802
- She 1978 Shea K J, Thompson E A. *J. Org. Chem.*, 1978, 43: 4253
- Sho 1996 Short K M, China B W. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7489
- Sho 1997 Short K M, Mjali A M M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 359
- Sim 1998a Sim M M, Lee C L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2195
- Sim 1998b Sim M M, Lee C L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6399
- Smi 1998 Smith A L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 8317
- Smi 1999 Smith E M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 3285
- Sof 1974 Soffer M D, Strauss N S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69: 1684
- Sol 1996 Sola R, Mery J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 9195
- Sou 1999 Souers A J, Vingillio A A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 1817
- Sti 1999 Stieber F, Grether U. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38: 1073
- Str 1996 Strocker A M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 1149
- Suc 1994 Sucheileiki I. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 7307
- Sut 1996 Sutherland D P, Stark T M. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 8350
- Sza 1997 Szardenings A K, Burkoth T S. *Tetrahedron*, 1997, 53: 6573
- Tah 1994 Tahmassebi D C, Sasaki T. In: *Peptides; Proc 13<sup>th</sup> APS*. 1994. 196
- Tak 1998 Takahashi T, Tomida S. *Synlett*, 1998: 1261
- Tan 1998 Tan D S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 8565
- Tan 1999 Tan D S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 9073
- Tho 1994 Thompson L A, Ellman J A. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9333
- Tho 2000 Thouin E, Lubell W D. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 457
- Tie 1996 Tietze L F. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1996, 35: 651
- Val 1996 Valerio R M, Bray A M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3019
- Van 1996 Van Maarseveen J H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8249
- Vee 1999 Veerman J J N, Rutjes F P. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6079
- Vir 1994 Virgilio A A, Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 11580
- Vir 1996 Virgilio A A, Schurer S C. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7783

- Voj 1998 Vojkovsky T, Weichsel A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 3162
- Wan 1995 Wang G T, Wideburg N. *J. Med. Chem.*, 1995, 38; 2995
- Wan 1997 Wang F, Hauske J R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 6529
- Wan 2003 Wang D X, Liu H Q. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44; 4793
- Web 1998 Weber L, laiza P. *Synlett*, 1998; 1156
- Wen 1998 Wendeborn S. *Synlett*, 1998; 865
- Wes 1996 Wess G, Bock K. *Angew Chem. Engl. Ed.*, 1996, 35; 2222
- Wic 1972 Wieland T. *Liebigs. Ann. Chem.*, 1972, 756; 14
- Wil 1999 Wilson L J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 3999
- Woo 1997 Woolard F X, Paetsch J. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 6102
- Wor 1979 Worster P M. *Angew Chem. Int. Ed.* 1979, 18; 211
- Xu 1983 Xu Z H, McArthur C R. *Can. J. Chem.*, 1983, 61; 1405
- Yam 1998 Yamada M, Miyajima T. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 289
- Yed 1980 Yedida V, Leznoff C C. *Can. J. Chem.*, 1980, 58; 1144
- You 1994 Young J K, Nelson J C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 10841
- You 1997 Youngman M A, Dax S L. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 6347
- Zar 1997 Zaragoza F. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7291
- Zha 1996 Zhang C, Moran E J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 751
- Zha 1997a Zhao X, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 5437
- Zha 1997b Zhao X, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 977
- Zha 1998 Zhang H C, Brumfield K K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 4449
- Zha 1998a Zhao X, Metz W A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 8433
- Zha 1998b Zhao X, Janda K D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8; 2439
- Zhe 1999 Zheng A, Shan D. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 156
- Zho 1997 Zhong H M, Greco M N. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 9326

(王德心)

## 第六章 固相环加成

### ● 第一节 [2+2] 环加成

### ● 第二节 Pauson-Khand 反应

### ● 第三节 [3+2] 环加成

腈氧化物+烯, 腈氧化物+炔, 烯胺+叠氮, 重氮+炔, münchnone+炔, N-Ylide+烯。

### ● 第四节 亚甲胺 Ylide 环加成

芳醛+仲胺树脂, 仲胺+ $\alpha$ -羰基醛树脂, 亚胺中间体方式, N-杂烯丙负离子方式, 酰肼甲亚胺+乙烯基碱, 三组分反应。

### ● 第五节 [4+2] 环加成

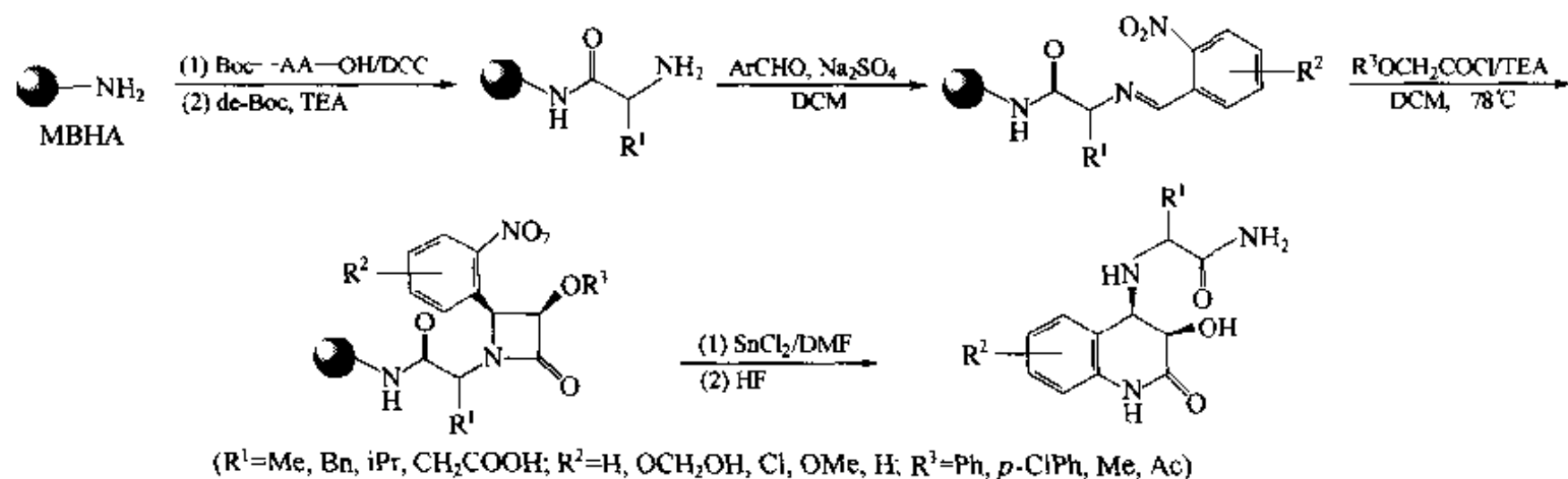
双烯组分树脂方式, 亲双烯组分树脂方式, 固相分子的方式, 逆电子 D-A 反应, 三组分 D-A 反应, Heck-DA-Heck 方式, Evans 手性助剂参与方式。

环加成反应在有机合成化学、药物化学及天然产物全合成中均发挥着重要作用。以固相载体键合方式进行的环加成反应已得到广泛应用, 尤其在某些合成中, 载体的空间因素对反应的立体选择性可以施加影响, 发挥了比液相反应更优越的特点。本章将按照加成的方式分类予以介绍。

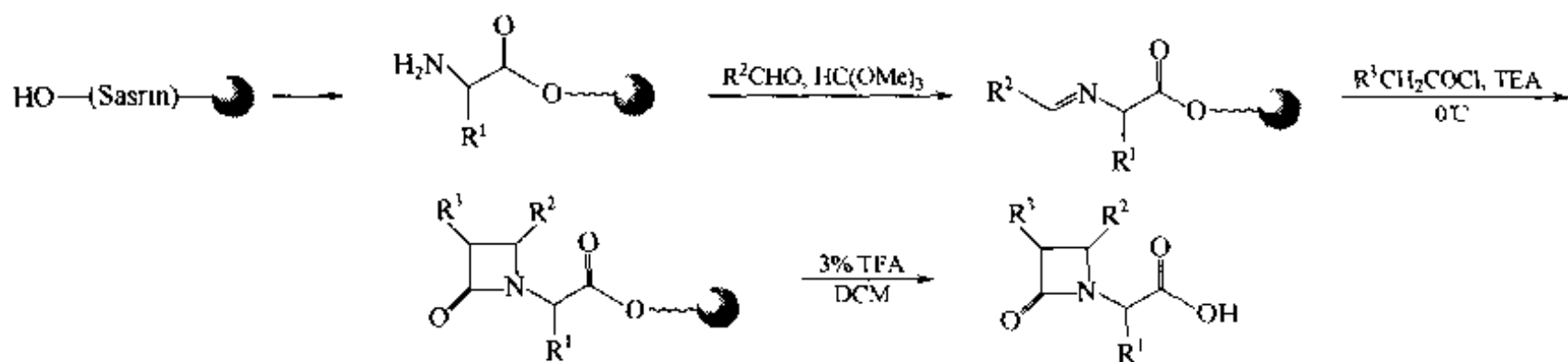
### 第一节 [2+2] 环加成

$\beta$ -丁内酰胺在许多具生物活性的分子内往往是重要的结构部分, 也是许多复杂合成的中间体。制备  $\beta$ -丁内酰胺的方法很多, 其中以伯胺及醛为底物, 先生成亚胺 (Schiff 碱), 后者再与含活泼亚甲基的酰氯进行 [2+2] 方式的环加成是一种重要的方法。

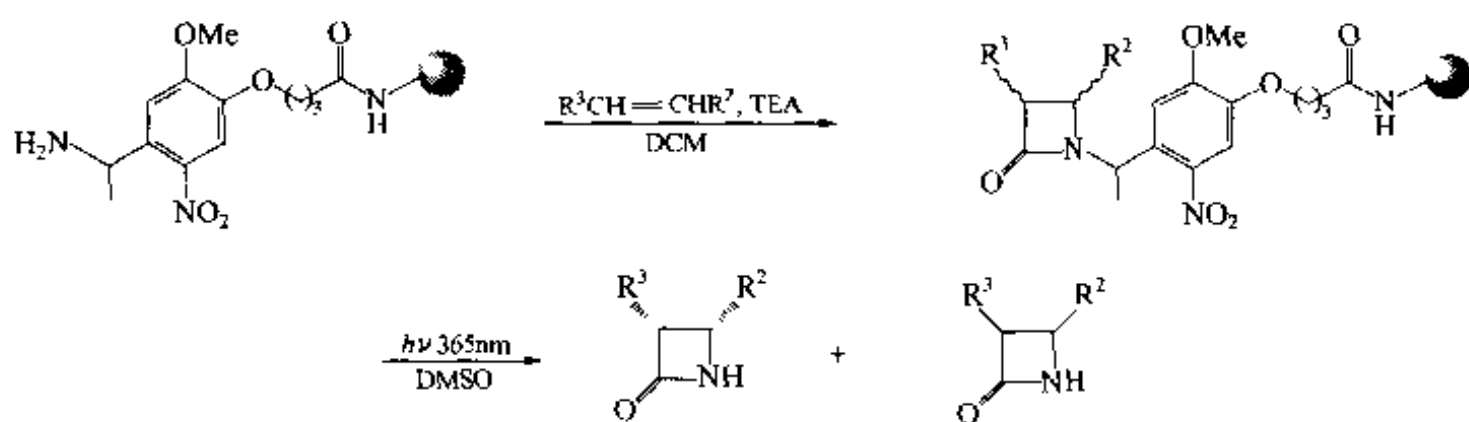
例 1 【Pei 1997】:



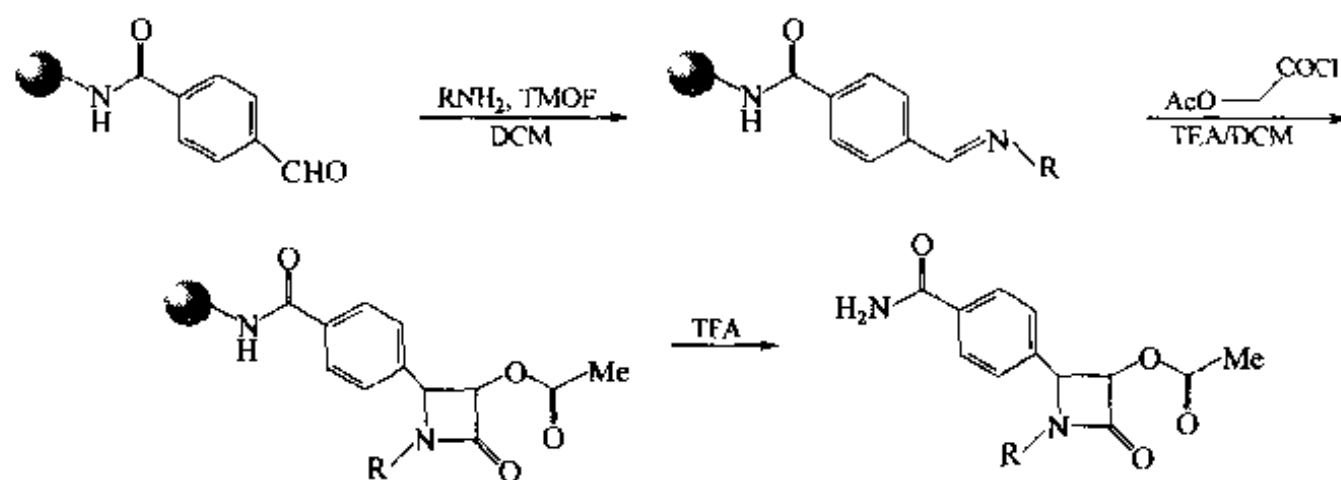
## 例 2 【Ruh 1996】:



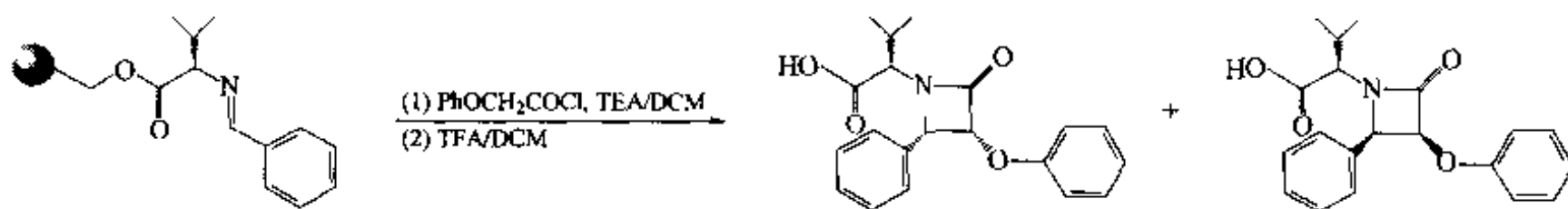
例 3 【Hol 1995】: 以邻硝基型光敏树脂为载体, 首先用醛化合物与载体上的氨基形成亚胺中间体, 然后与烯化合物发生 [2+2] 环加成, 最后经光解反应, 释放出一对外消旋的双取代丁内酰胺产物。



例 4 【Sin 1999】: 载体上的苯甲醛结构先与胺形成亚胺中间体, 后者与酰氯化合物发生 Staudinger 反应型的 [2+2] 环加成, 得到三取代的丁内酰胺衍生物。

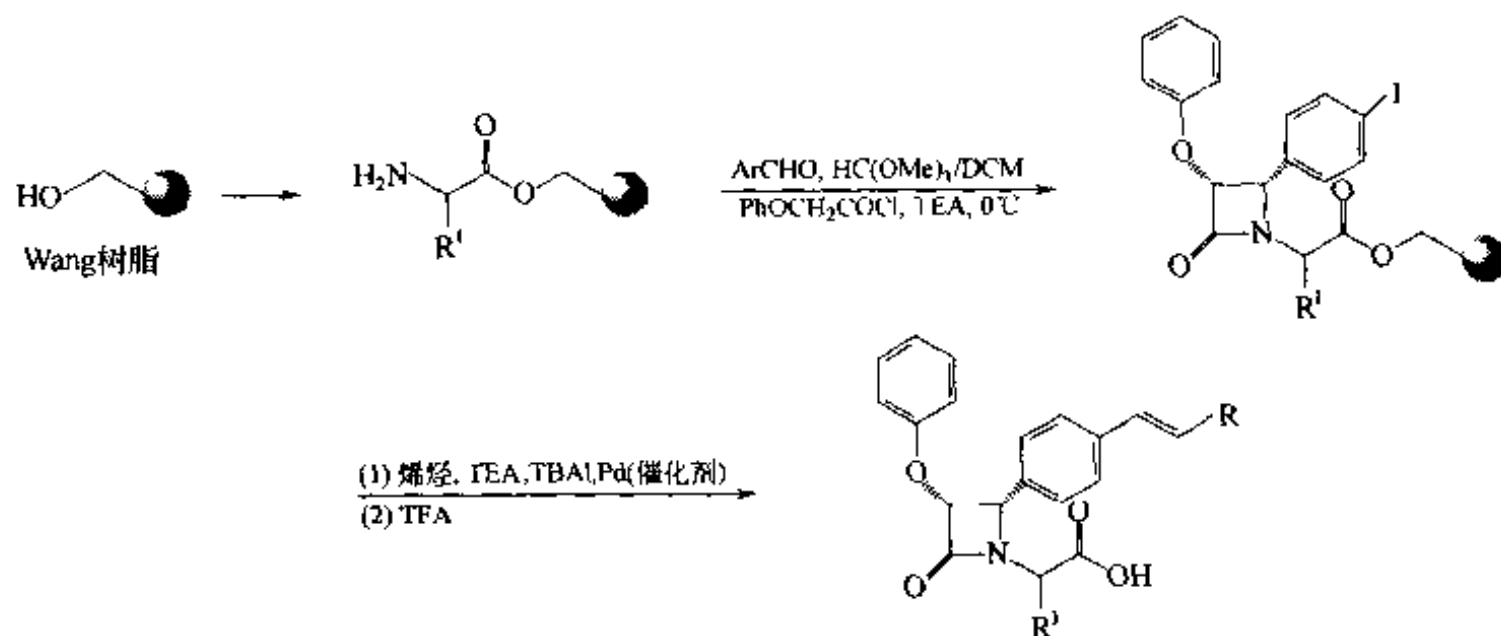


例 5 【Rai 1999】: Wang 树脂连接的 D-Val 先与苯甲醛形成亚胺, 后者与苯氧乙酰氯经历 Staudinger 型 [2+2] 环加成, 裂解后得到一对三取代的丁内酰胺非对映异构体。

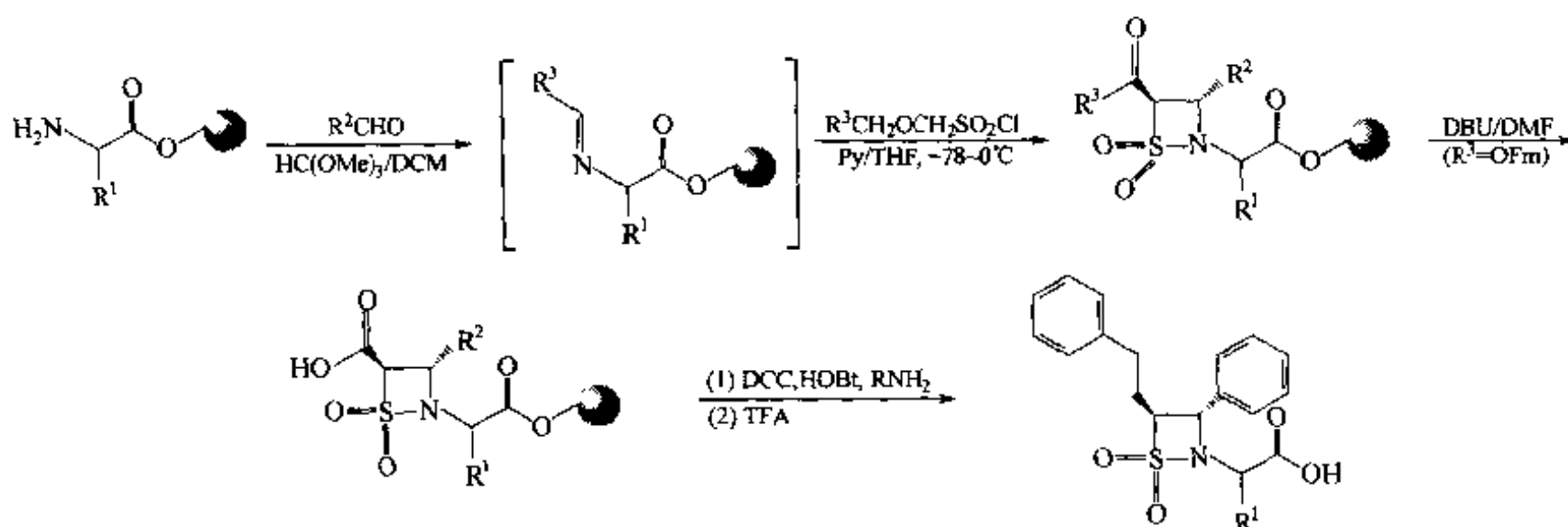


## 例 6 【Rul 1997】:

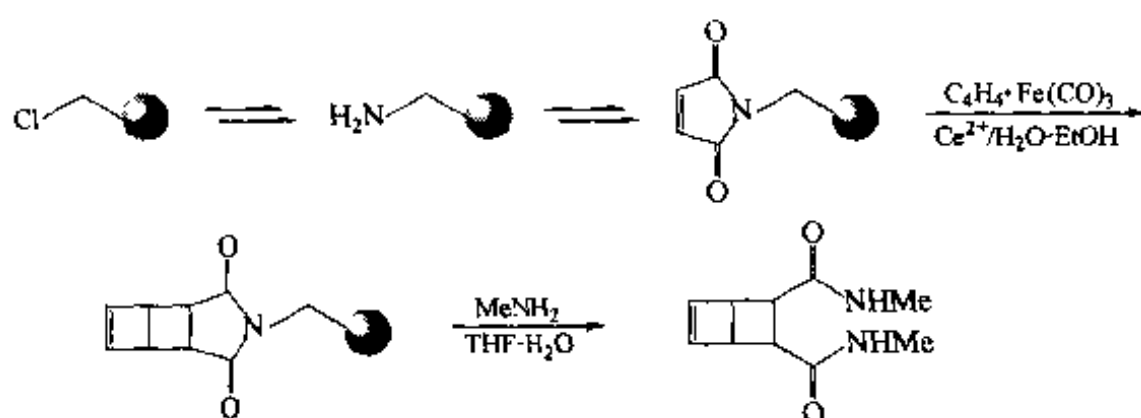




例 7: 亚胺中间体与含活泼亚甲基的磺酰氯发生 [2+2] 环加成【Gor 1997】。

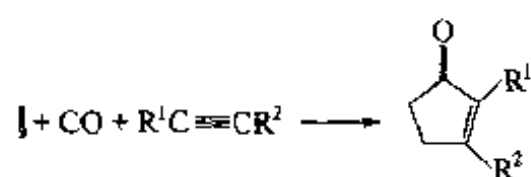


例 8: 可在固相载体上构建丁烯二酰亚胺型的亲双烯底物结构, 再与环丁二烯发生 [2+2] 环加成反应, 生成双环 [2.2.0] 型产物【Reb 1974】。

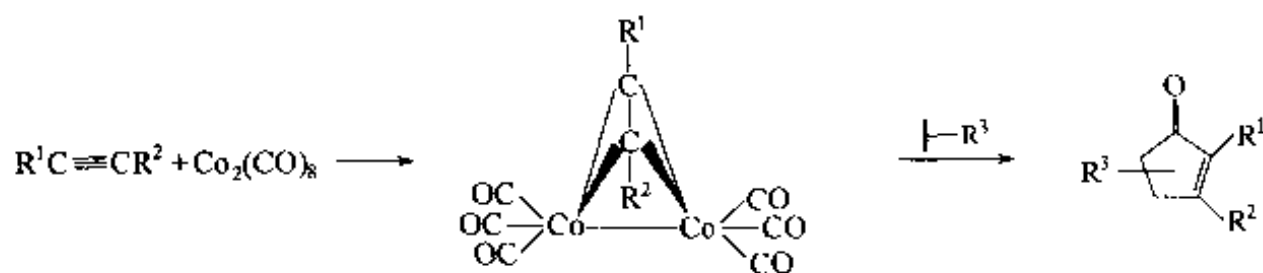


## 第二节 Pauson-Khand 反应

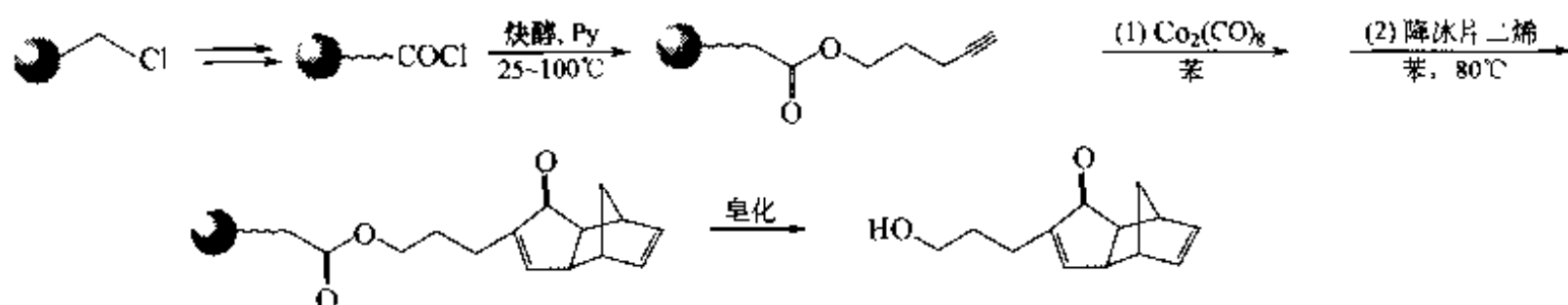
烯、炔及一氧化碳 3 种组分发生 [2+2+1] 环加成反应, 生成  $\alpha, \beta$ -不饱和环戊酮产物, 这就是 Pauson-Khand 反应的基本特征【Pau 1985】:



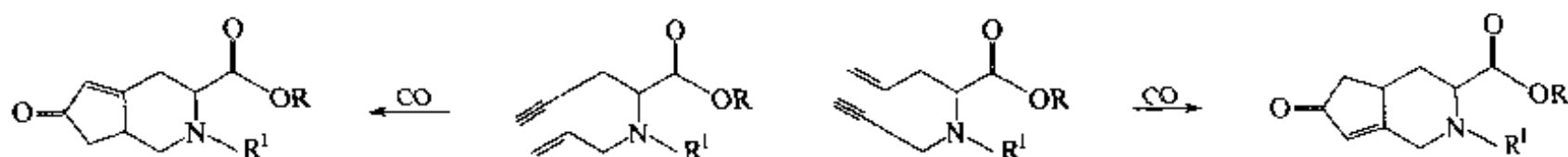
反应的机理可能是炔组分在羰基钴存在下与一氧化碳先生成六羰基二钴络合物，后者再与烯组分发生定量转化反应：



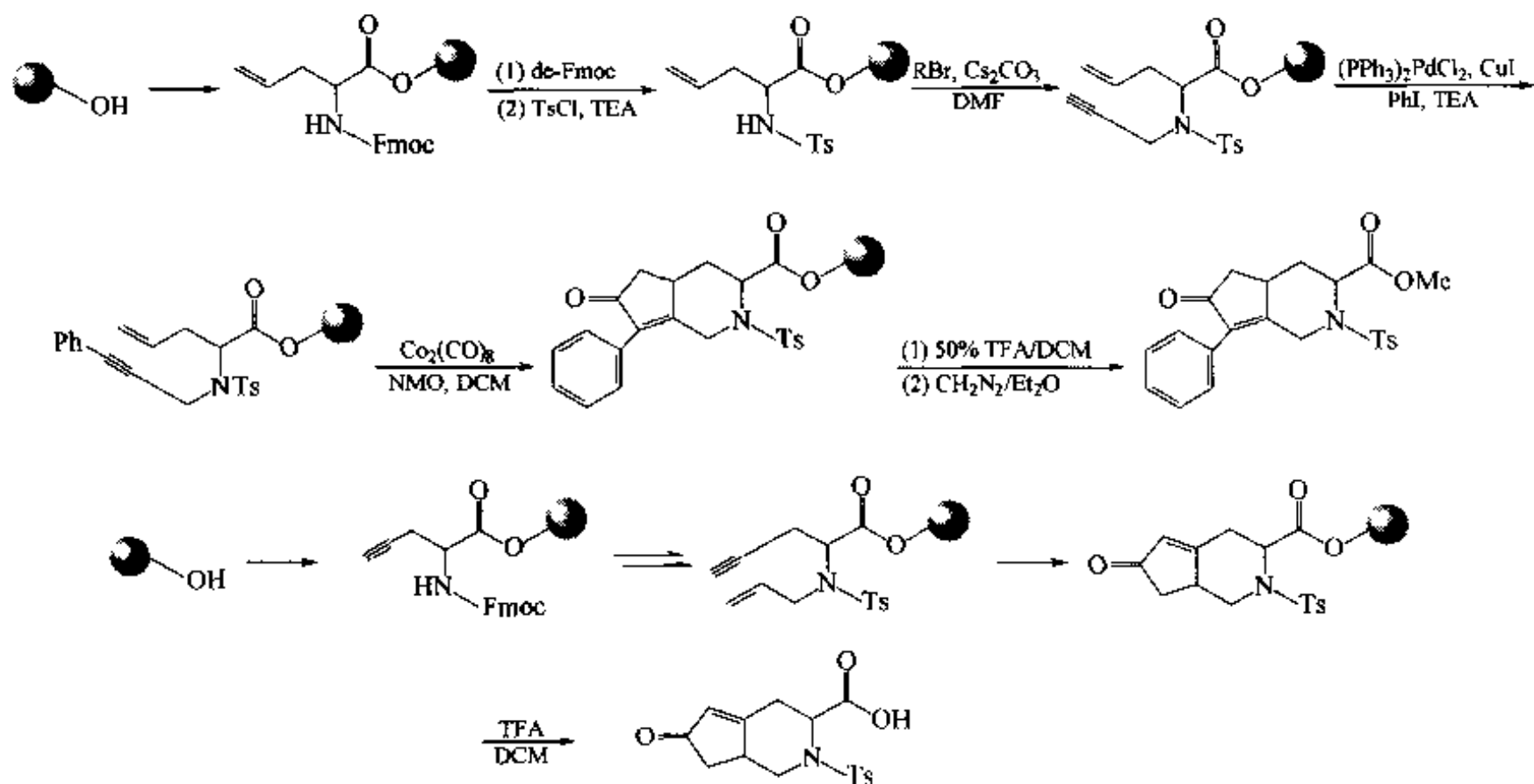
**例 1 【Sch 1990】:**



**例 2 【Bol 1996】:** 分子内 Pauson-Khand 环化反应的经典产物应该是双环 [3.3.0] -1-辛烯-3-酮型的结构。在下面的合成中，底物分子中一侧带有烯丙基甘氨酸或炔丙基甘氨酸，另一侧为末端炔或烯，在 CO 参与下可分别形成区域异构的双环 [4.3.0] 壬烯-8-酮型产物。



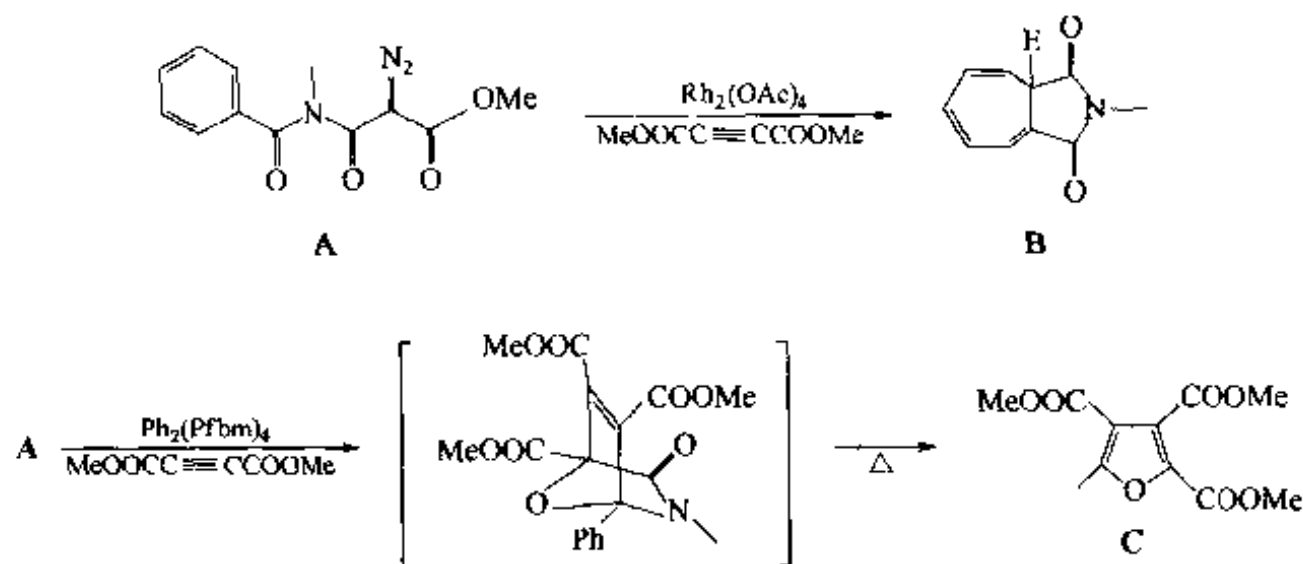
在此例合成中，首先用 *N*-保护的烯丙侧基 Gly 及炔丙侧基 Gly 分别与 Wang 树脂键合，然后经几步转换，使  $\alpha$ -氨基连上炔或烯结构羧，组成环化前体结构，随后在羰基钴及氮甲基吗啉氧化物 (NMO) 存在下完成 [2+2+1] 环加成反应。



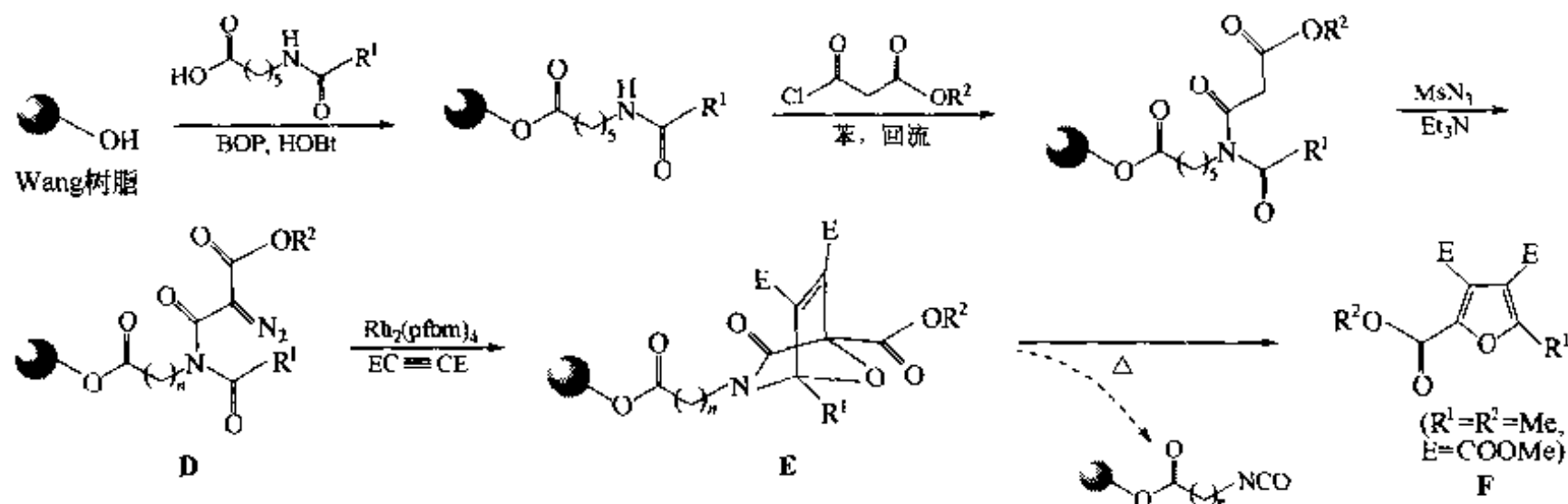
### 第三节 [3+2] 环加成

在环加成反应中，[3+2] 形式的环加成涉及的反应类型、底物及产物结构都是最丰富的。其中常见的有腈氧化物+烯、腈氧化物+炔、烯胺+叠氮、重氮+炔、münchnone+炔、N-Ylide+烯等类型。本节将对一些具有代表性的固相 [3+2] 环加成的合成例给予分别介绍。

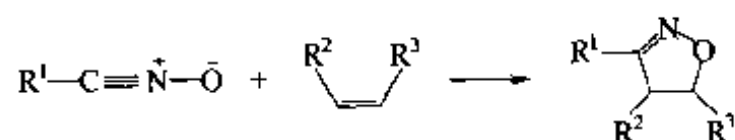
**例 1 【Whi 1997】:**  $\alpha$ -重氮基丙二酸单酯是一种常见的 1,3-偶极环加成底物 (A)。然而在不同的催化条件下，它可以经历不同的反应过程。例如分别用全氟丁酰胺铑及乙酸铑催化分解重氮，再与炔发生加成，得到两种全然不同的产物 B 及 C。



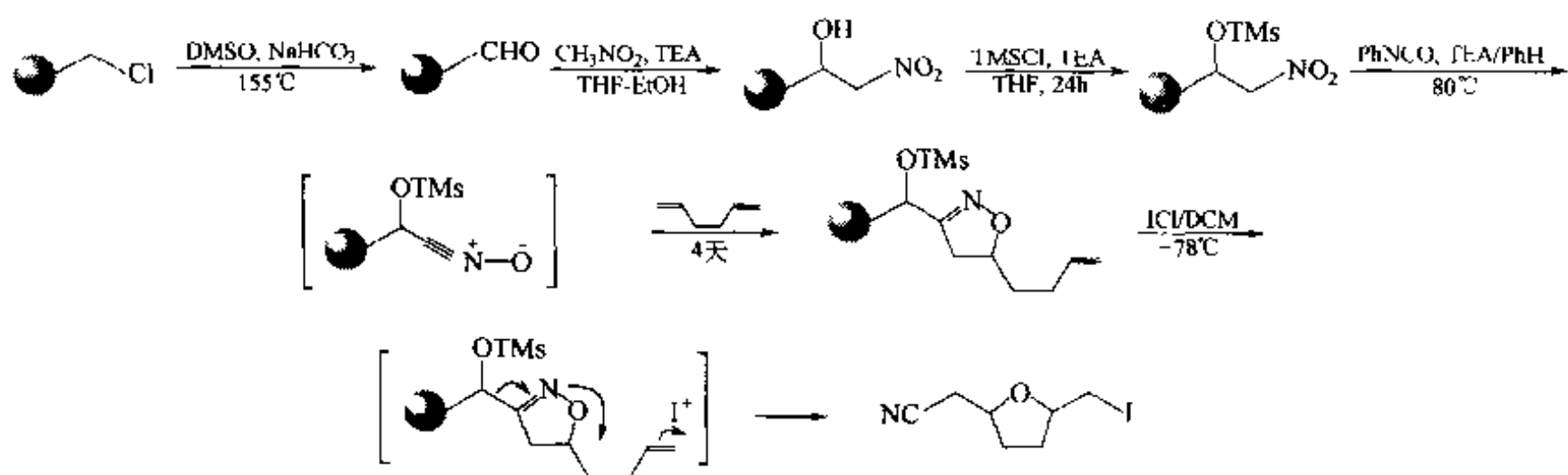
在下面而相合成四取代咪唑 (F) 的实例中，首次将全氟丁酰胺铑用于固相载体上 1,3-偶极环加成反应的催化。首先，在 Wang 树脂上先后构建 N-双酰化的氨基己酰结构，然后在羰基  $\alpha$ -碳上引入重氮，得到环加成的底物结构 (D)。在全氟丁酰胺铑催化下，D 与炔组分发生环加成反应，得到 E。后者为不稳定中间体，很容易发生热分解反应，使载体键连的异氰酸酯被脱除，同时释放出终产物 F。



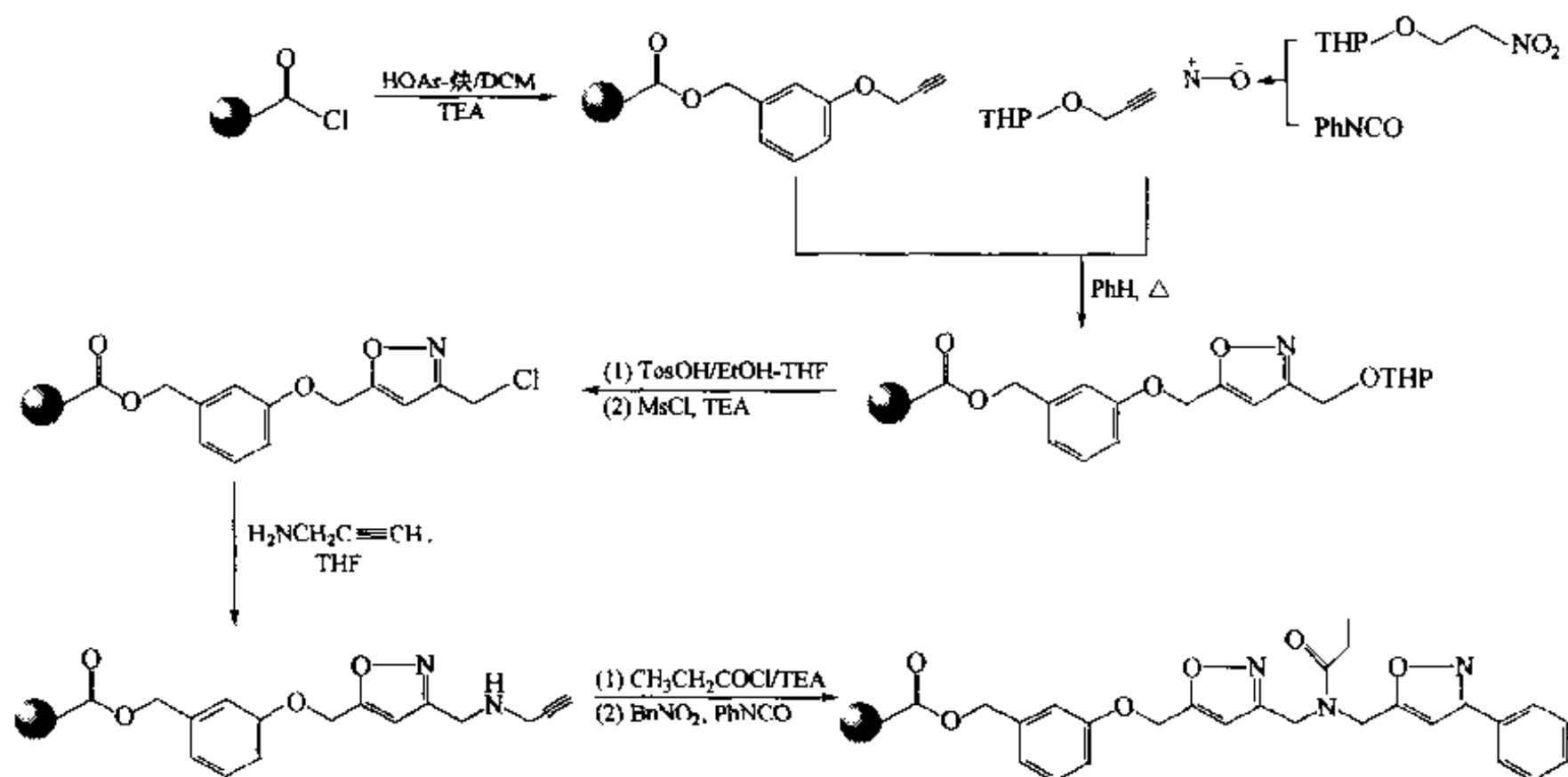
**例 2:** 腈氧化物加成反应。在液相反应中发现，腈氧化物可以与许多类型的烯及炔化合物发生 [3+2] 环加成反应，生成含二氢咪唑环的产物。



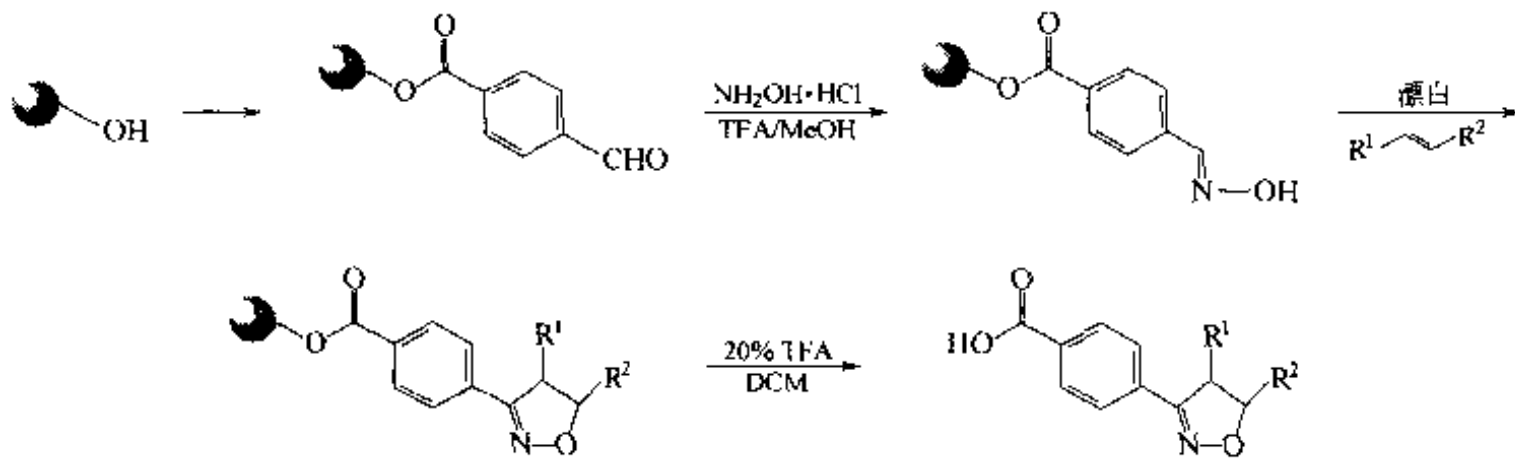
由于腈氧化物本身很活泼，往往在进行加成反应时由它的前体硝基化合物、腈或异氰酸酯在同锅内现场转化 (in situ conversion)，因此副产物的分离是此种合成的困难之一。如果在固相载体上进行腈氧化物的衍生，没有形成腈氧化物的底物及副产物往往存在溶液中，可以方便地滤除，因此载体上的加成反应产物中就不再含有过多的杂质，收率也会提高。此外，如果烯组分含有两个孤立双键，在液相合成中就存在反应的区域选择问题，而固相载体的假稀释效应可以确保一个双键进行环加成，另一个双键进行其他的亲电加成。例如下面的 2-碘甲基-5-氰甲基四氢咪唑的合成就是先经历了腈氧化物与烯的环加成，生成二氢咪唑环中间体，再发生另一个双键的亲电加成而完成的【Bee 1992】。



腈氧化物与炔也可发生 [3+2] 环加成。与上一合成的另一个不同之处是下面的合成把腈氧化物作为溶液中的组分，炔组分连在载体上，得到的产物为芳香结构的咪唑衍生物【Kan 1997】。

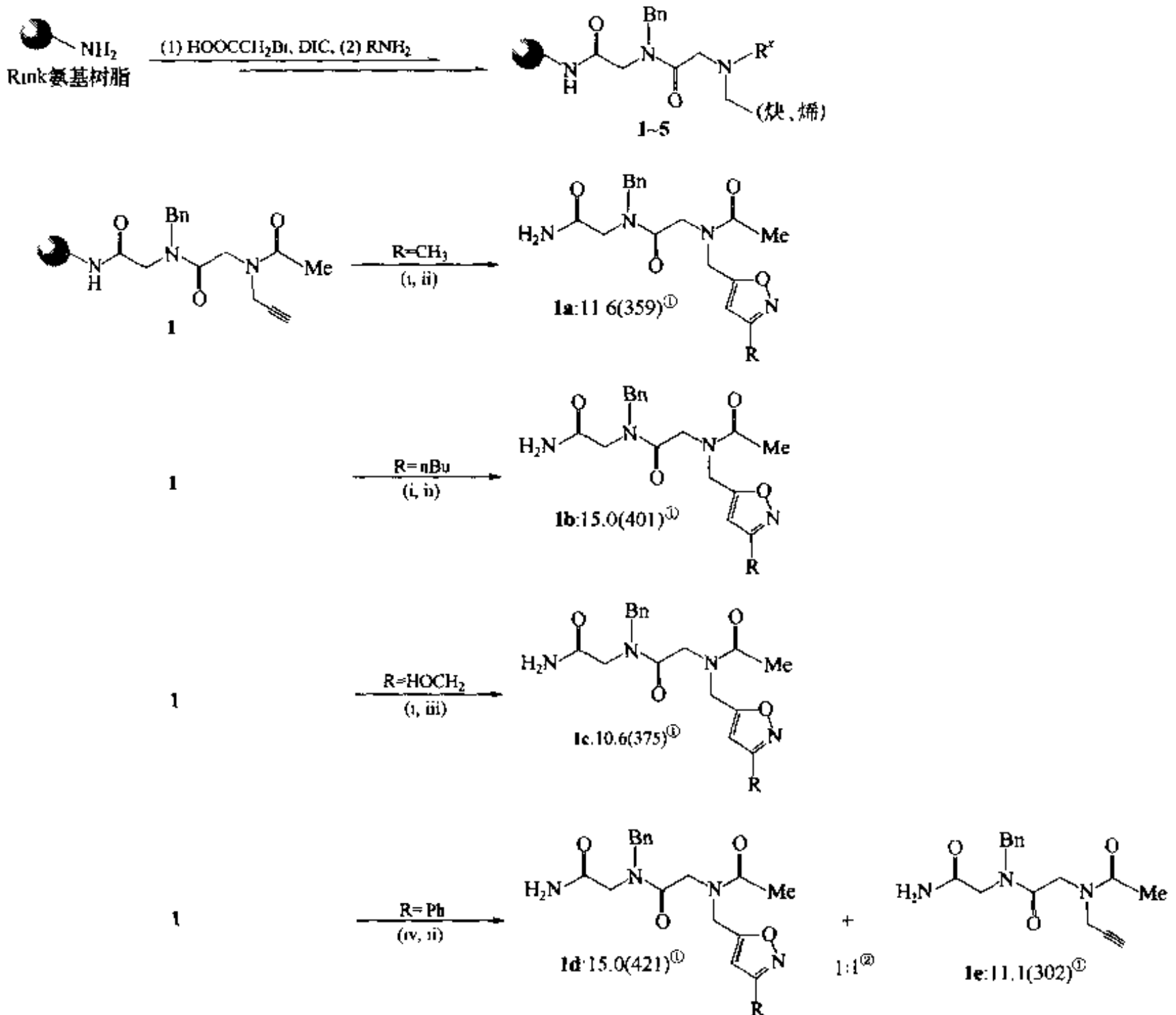


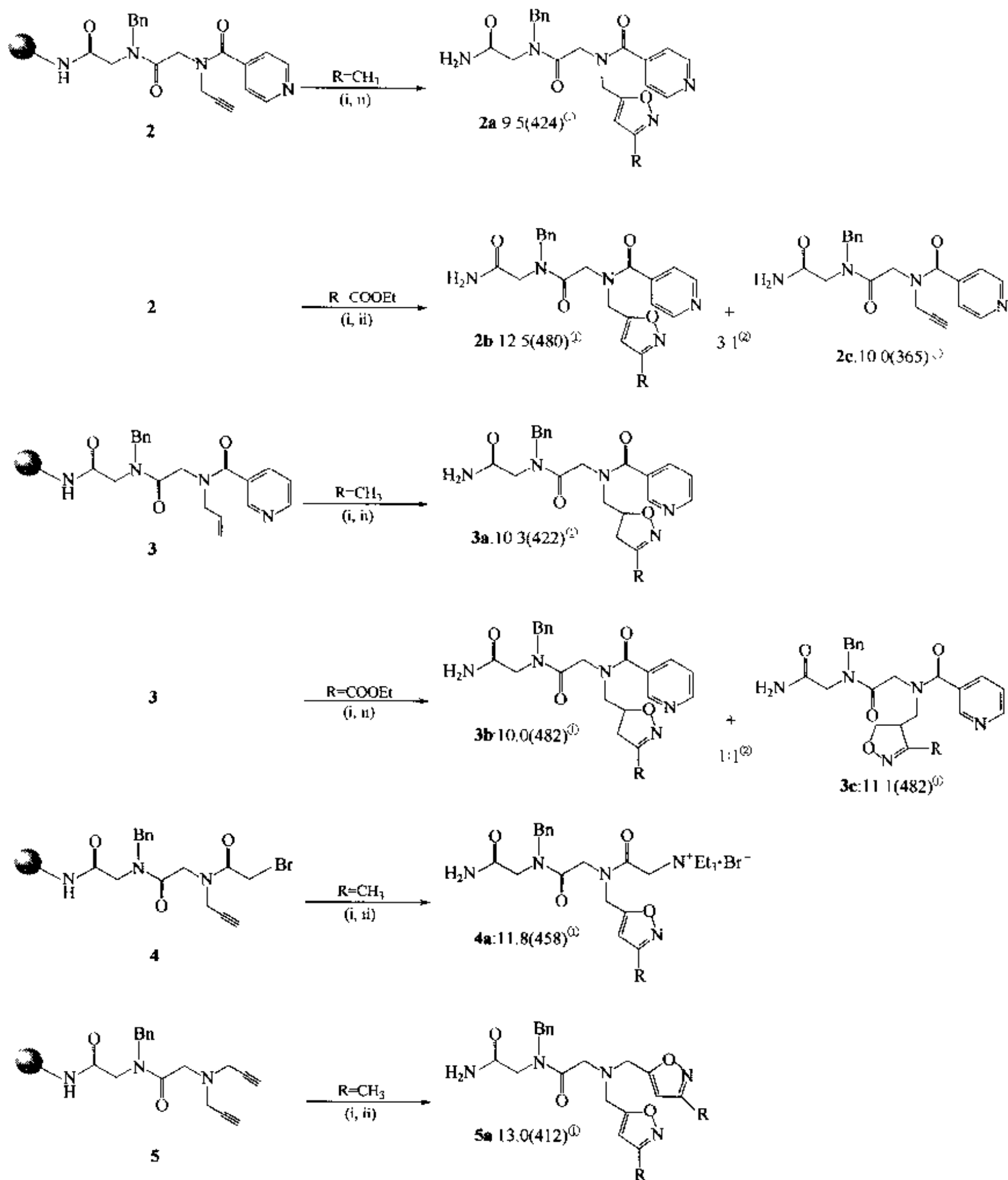
由载体上的芳醛与羟胺形成的脒作为腈氧化物的类似组分同样能与烯发生 [3+2] 环加成，但是此步反应需碱性氧化剂（如漂白剂）的催化，生成苯取代的二氢咪唑衍生物【Che 1998】。



(R<sup>1</sup>=H, Me, COOMe, R<sup>2</sup>=COOMe, COOH, SO<sub>2</sub>Me;  
总收率: 40%~98%)

例3【Pei 1994】: 在 Rink 树脂上先组装 NSG 型寡聚体【Zuc 1992】, 然后在末端 N 上键合炔丙基或烯丙基作为 [3+2] 环加成的组分之一, 最后与现场制备的腈氧化物发生加成反应, 经 TFA 切除树脂后释放出含咪唑环或二氢咪唑环的类肽产物。





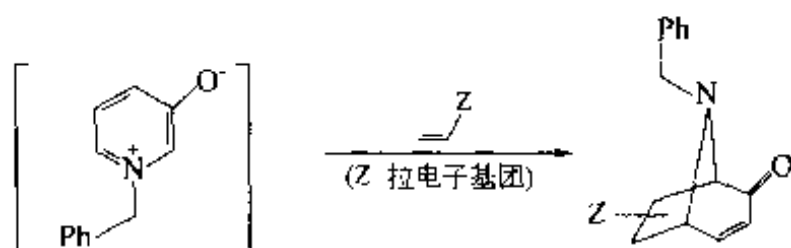
(i)  $RCH_2NO_2$ , PhNCO, TEA/甲苯, 100°C; (ii) 20% TFA/DCM;

(iii) 95% TFA/H<sub>2</sub>O; (iv)  $RCH=NOH$ , TEA, NaOCl/DCM-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

① 产物在 HPLC 上的保留时间;

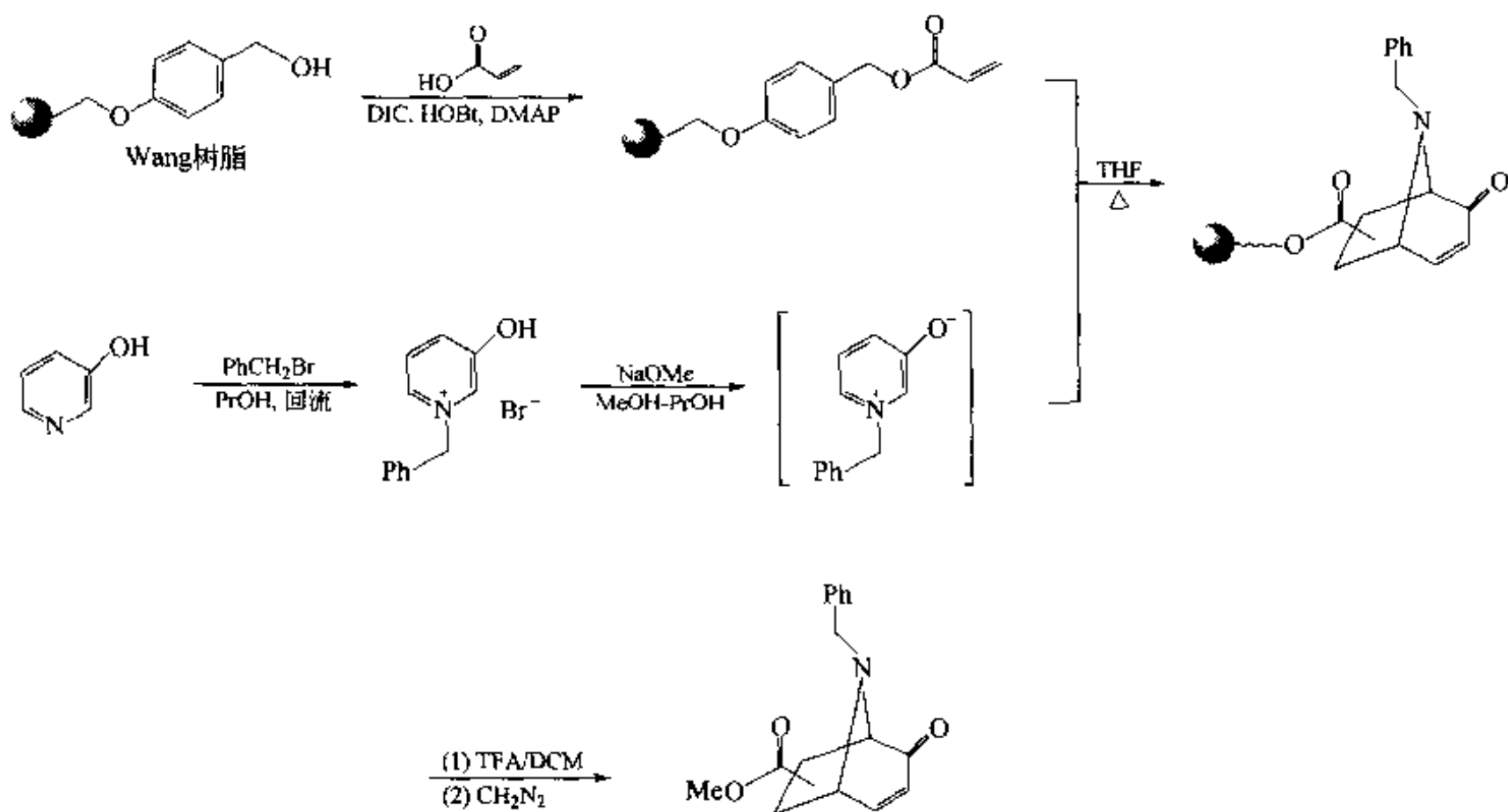
② 产量之比。

**例 4 【Cai 2001】**: 液相反应发现, 3-氧化吡啶盐型甜菜碱 (betaine) 可以与贫电子烯化合物发生 1,3-偶极环加成反应, 生成 8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烯酮。

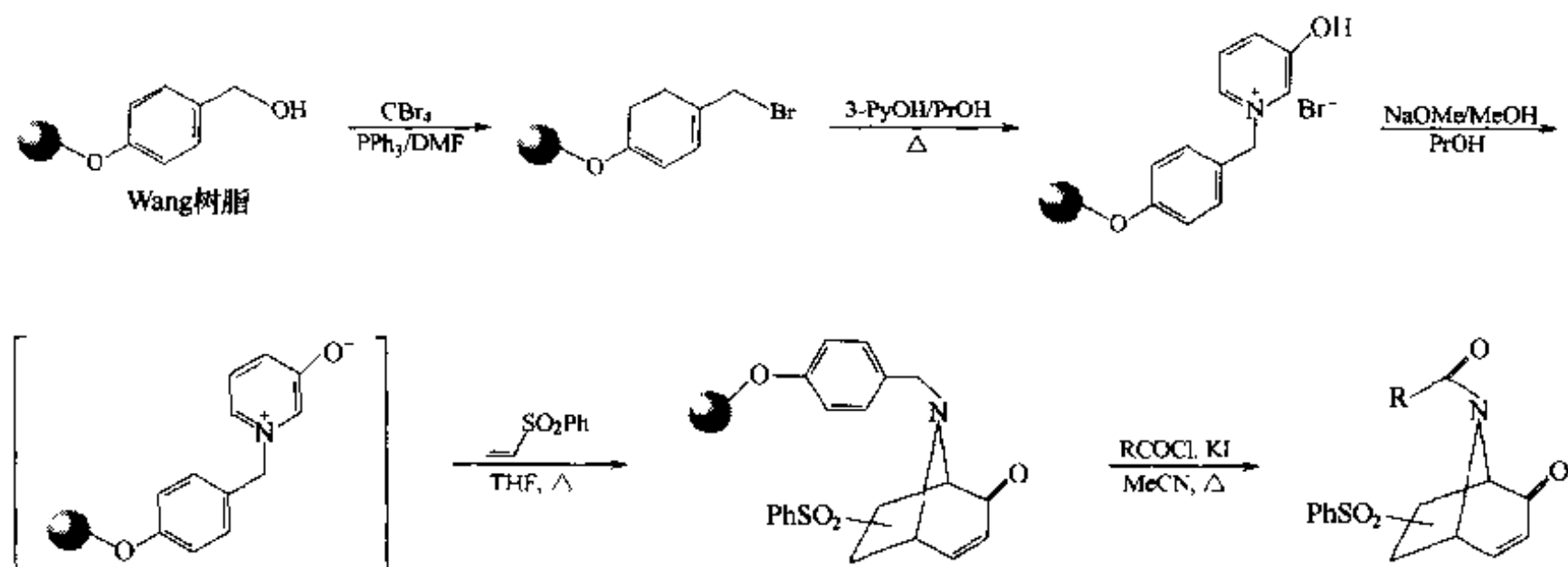


根据此反应原理，可以合成一些托烷酮或托烯酮衍生物。如果用固相法合成，可以使贫电子烯组分键连在载体上（下面的路线一），也可以使甜菜碱型组分连在载体上（下面的路线二），分别进行环加成及其他相应的反应。

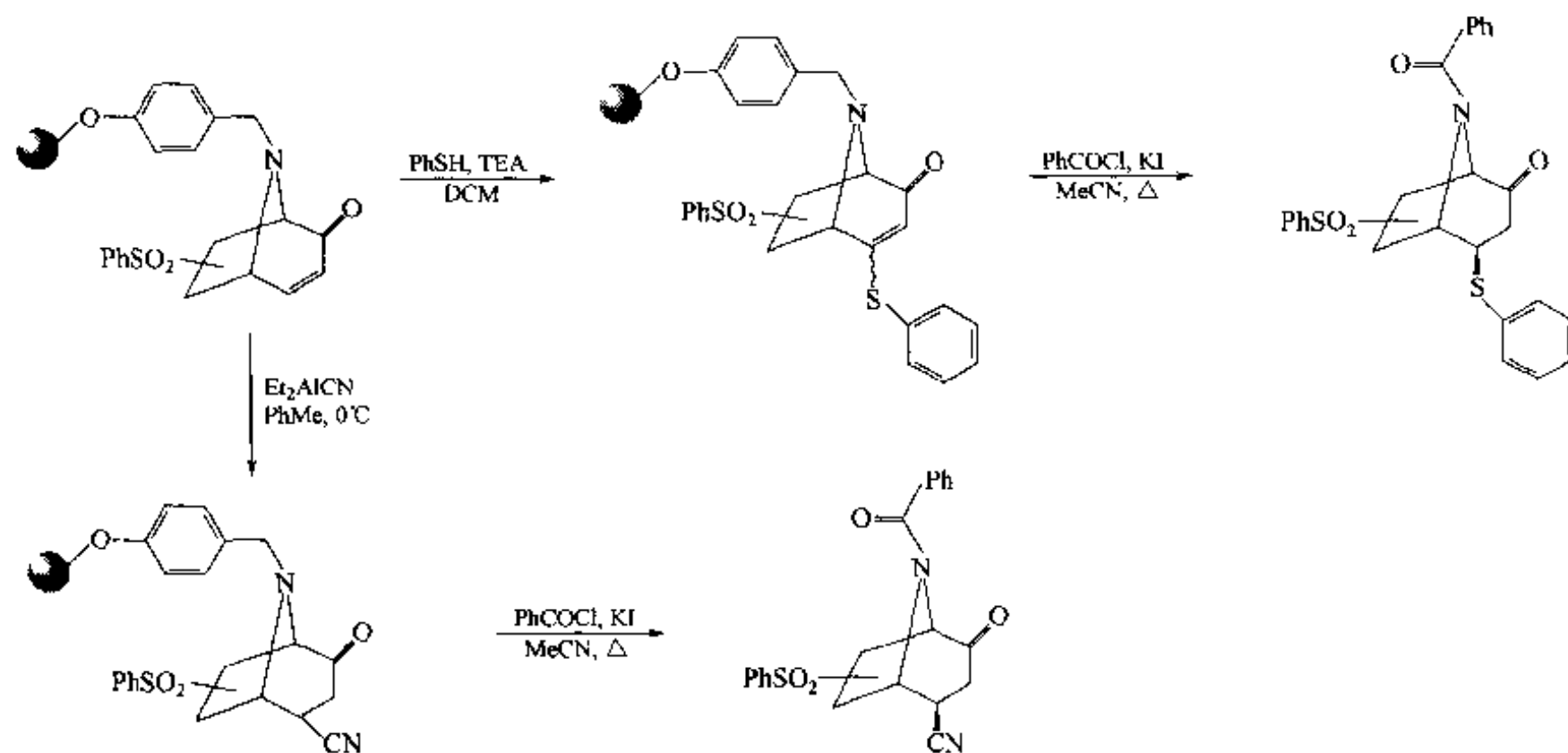
## 路线一



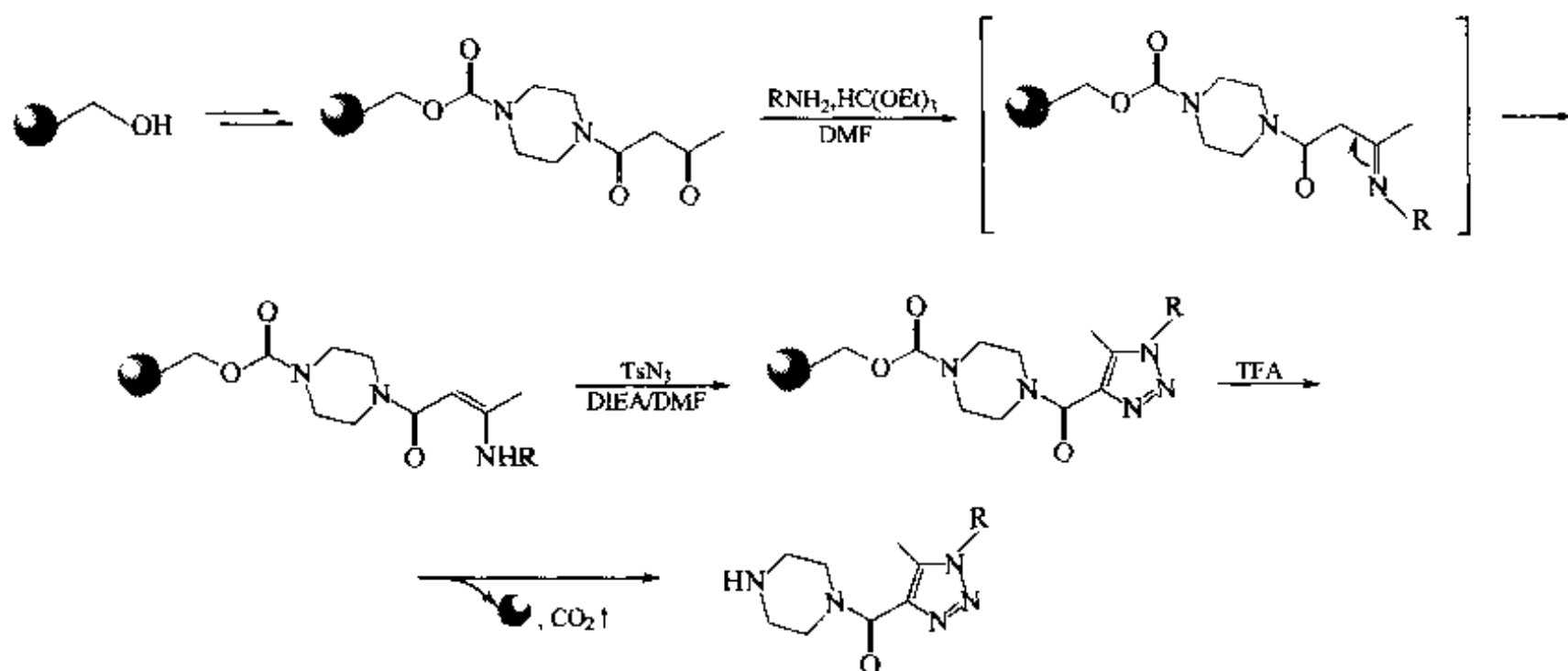
## 路线二



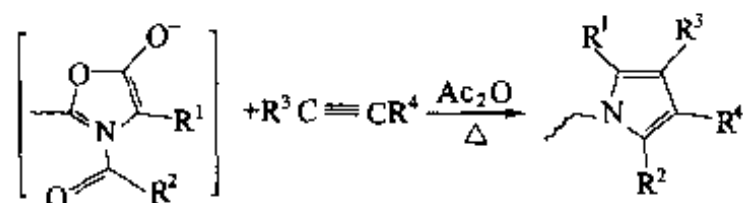
上述合成中得到的环加成产物中间体（裂解树脂之前）还可以与亲核试剂发生 Michael 加成，得到 4 位取代的托烷酮衍生物。



例 5 【Zar 1996】：羰基与胺衍生的烯胺化合物与叠氮也可进行 [3+2] 环加成，产物含有连三氮唑环结构。

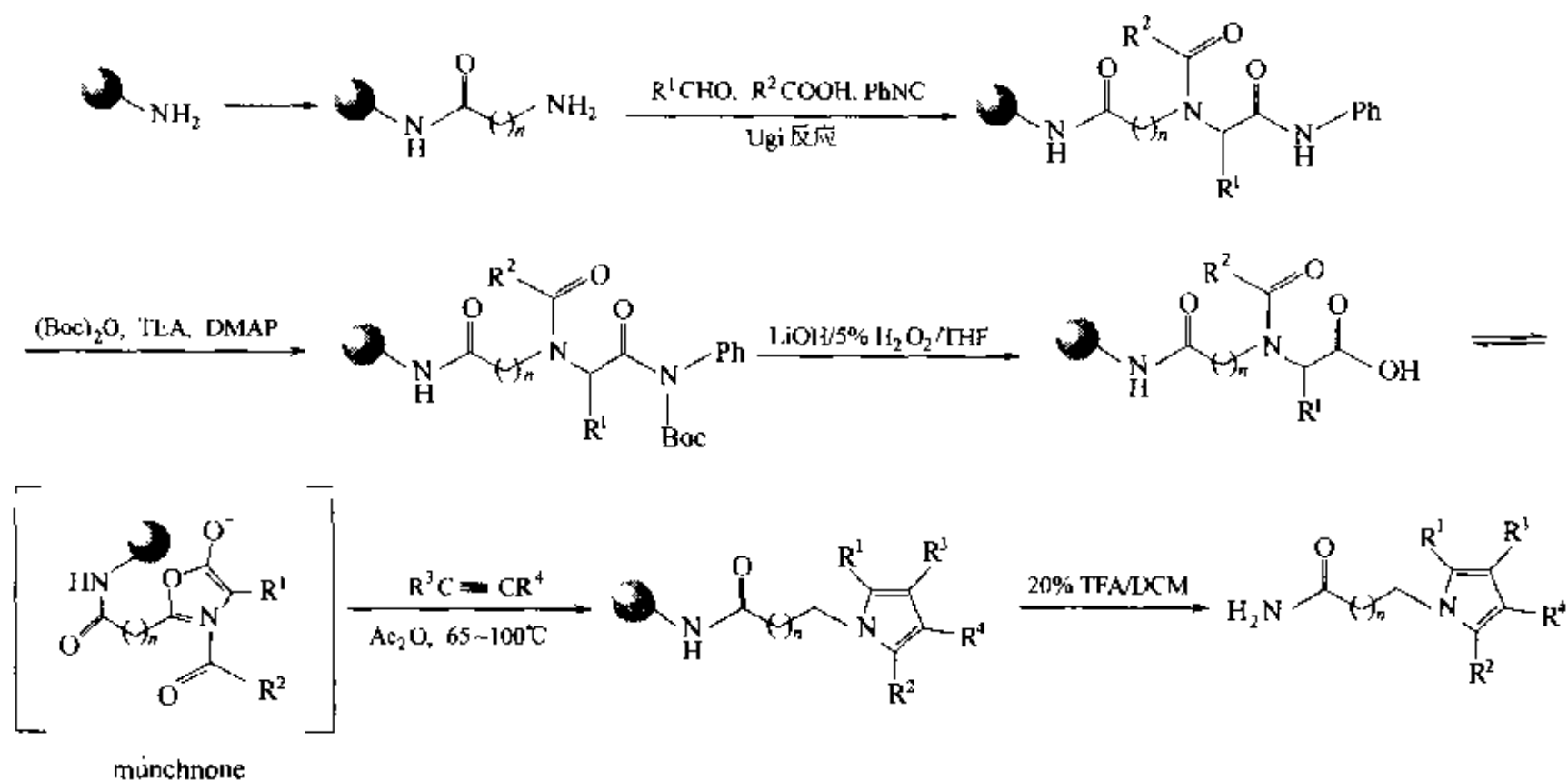


例 6 【Mja 1996】：除了前面的各种偶极双烯底物外，münchnone 活泼中间体也可以具有类似偶极双烯的功能，与亲双烯化合物发生 [3+2] 环加成反应。

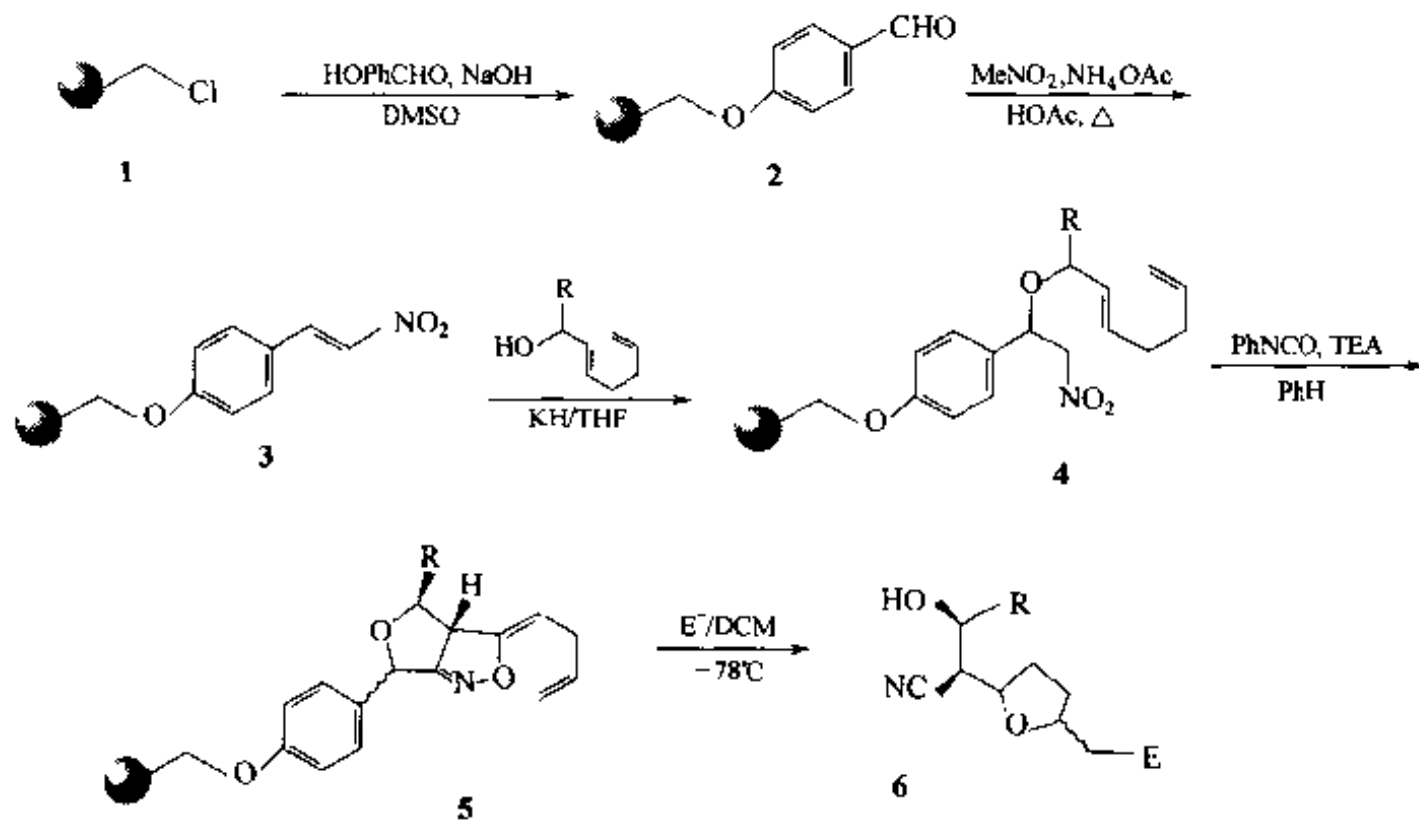


在 Ugi 多组分缩合后，可以经末端酰胺活化，再用碱水解即可形成 münchnone 中间体，后者在  $\text{Ac}_2\text{O}$  及加热条件下与炔组分加成，最终可得到 5 个位置全取代的吡咯衍生物。因此这种合成对开发生物活性先导物很有意义。

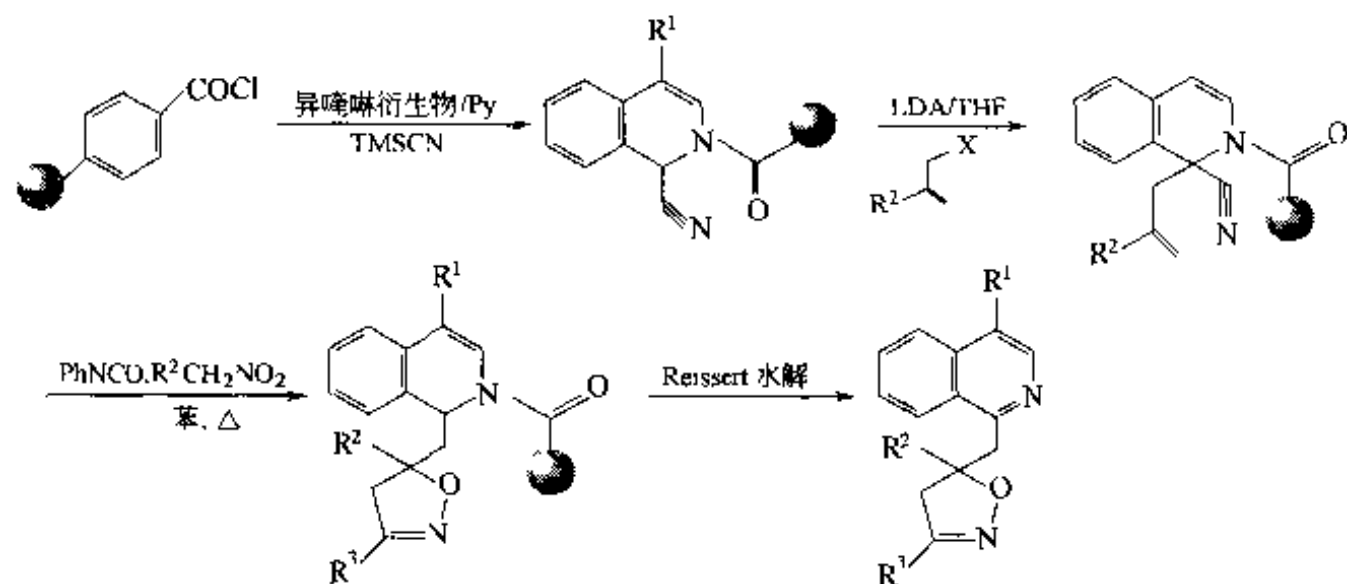




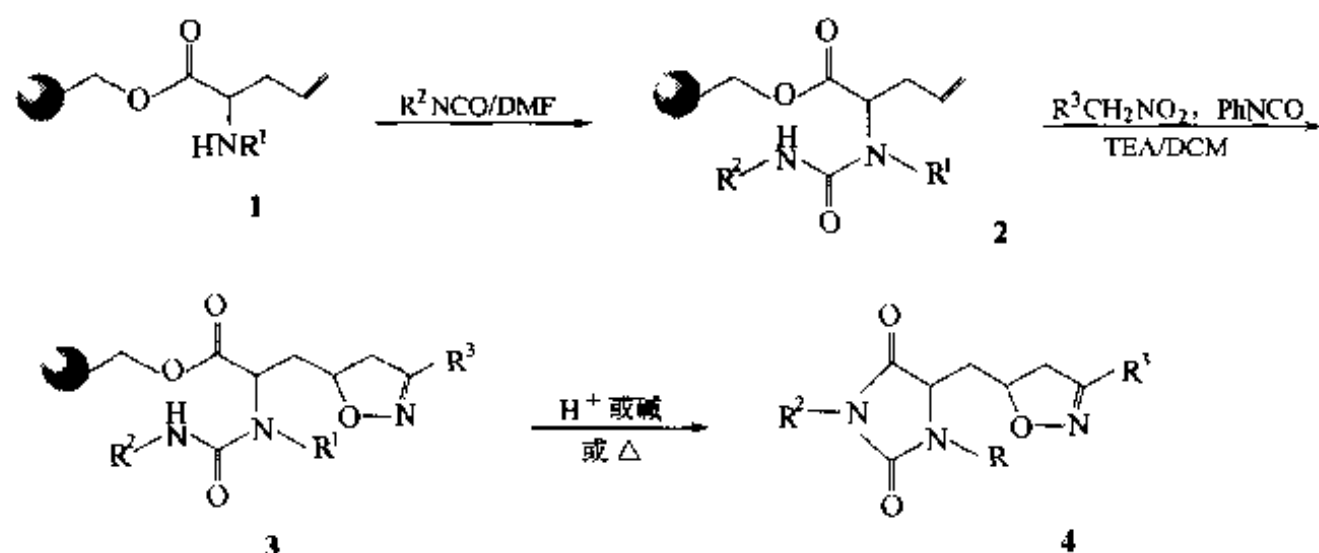
例 7 【Bee 1995】: Merrifield 树脂经两步反应转化为硝基苯乙烯结构 (3), 随后与二烯醇经历 Michael 加成得到 β 硝基-β 烯基醚中间体 (4), 后者在苯异氰酸酯的脱水作用下发生分子内 1,3-偶极环加成, 生成四氢咪喃并异噁唑衍生物 (5), 最后在亲电试剂存在下发生亲电环化反应, 同时发生 Linker 裂解, 释放出产物 (6)。



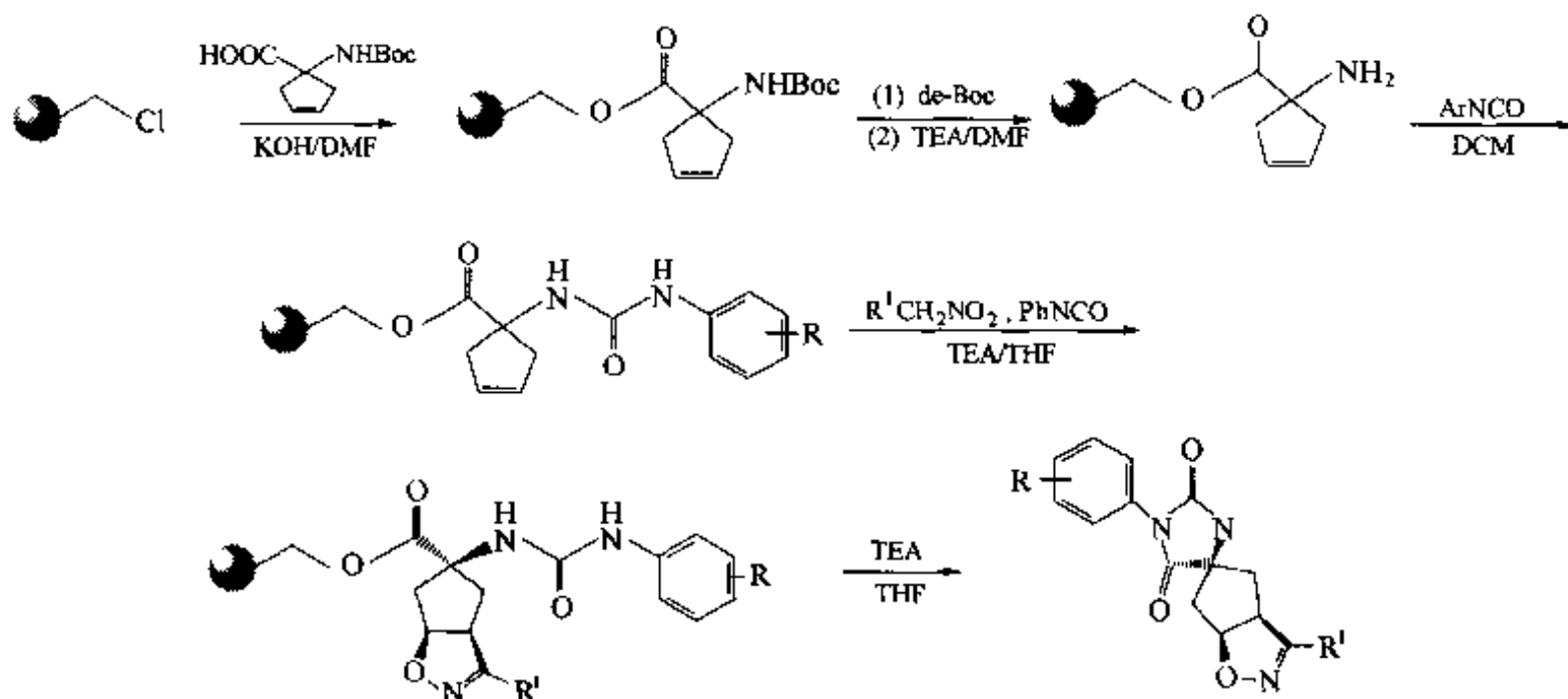
例 8 【Lor 1996】: 苯甲酰氯型树脂与异噁唑化合物及三甲基氰化硅 (TM-SCN) 键合后, 在强碱试剂存在下与烯丙基卤代烷缩合, 使异噁唑 C-1 引入取代的烯丙基, 随后在苯异氰酸酯及硝基烷的存在下发生 1,3-偶极环加成, 转化为 C-1 带有异噁唑环侧链的结构, 最后经 Reissert 水解得到 1,3'-双取代异噁唑甲基异噁唑产物。



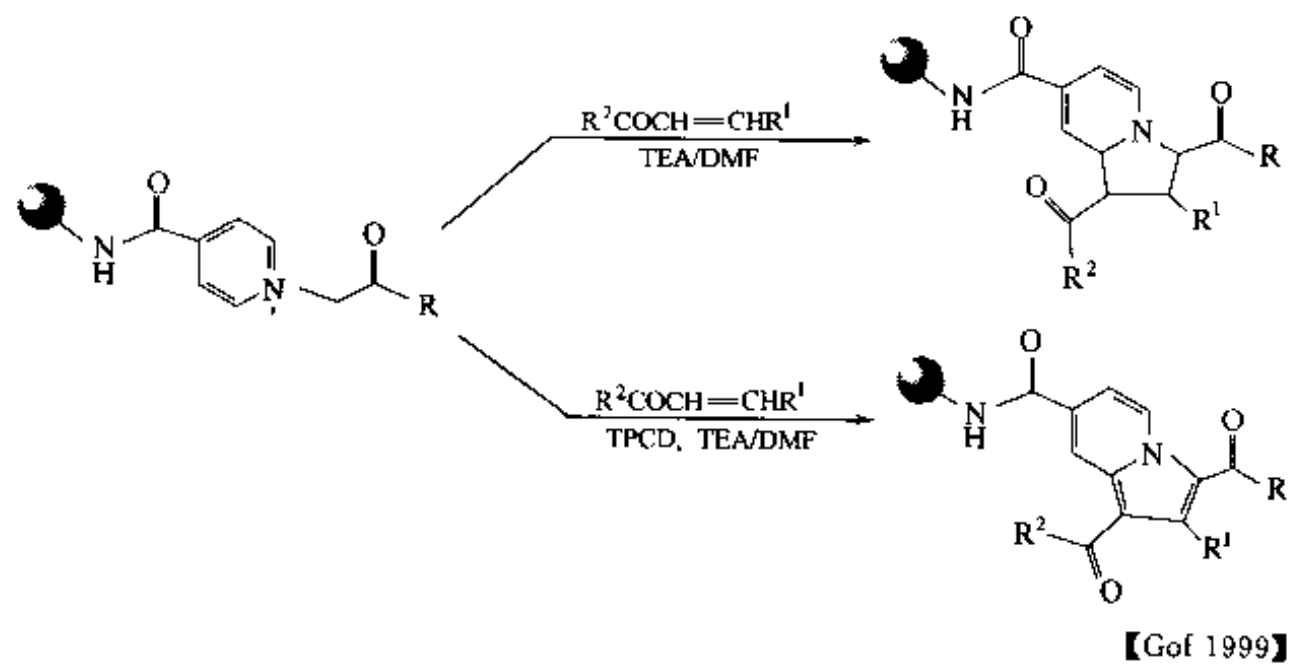
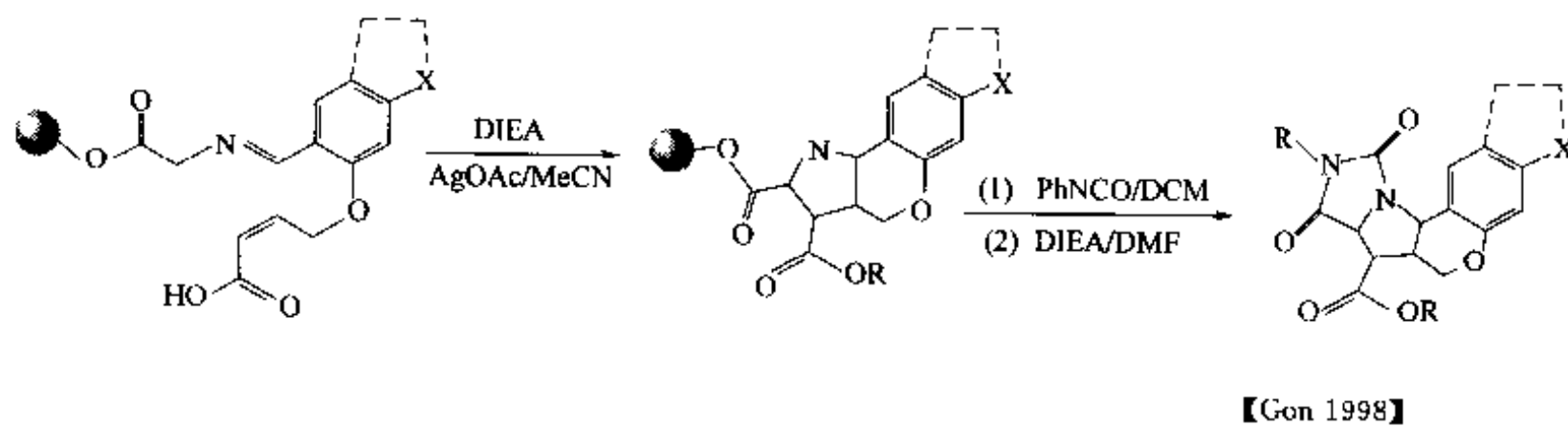
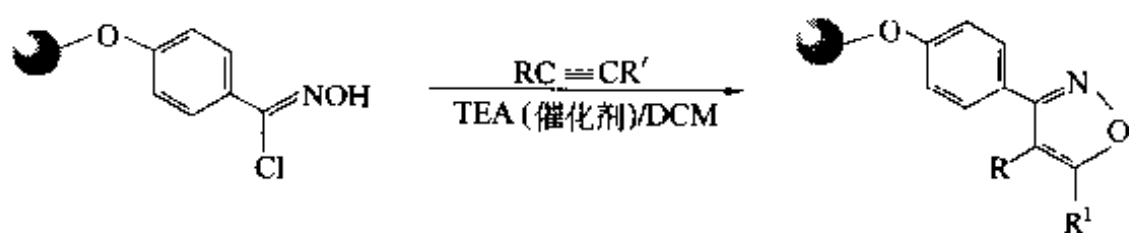
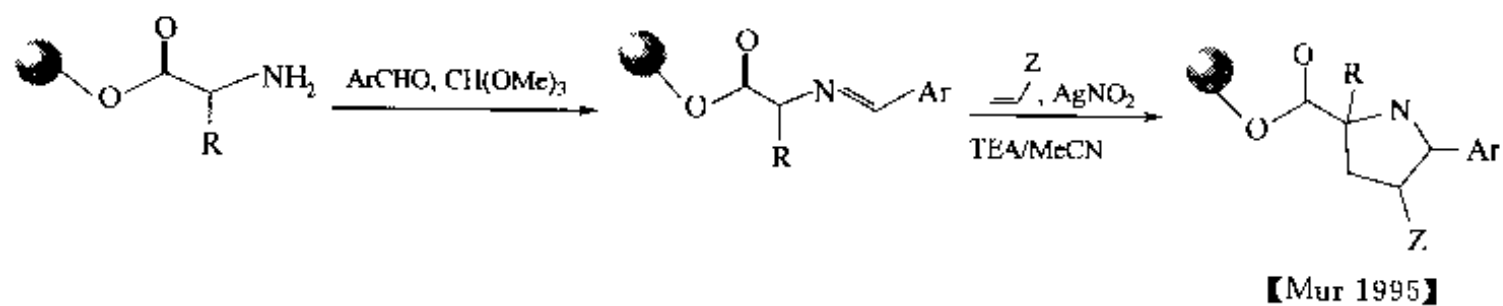
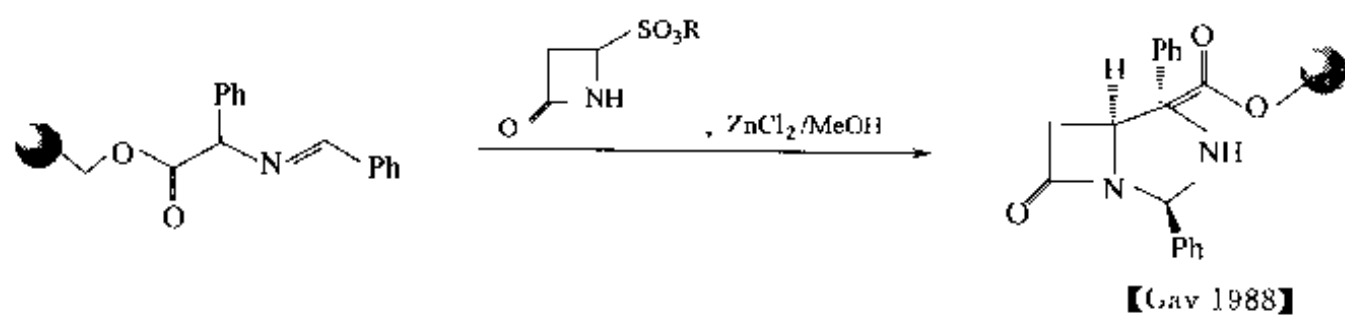
**例 9 【Par 1999】**: 先在载体上构建带有末端双键侧链取代的脲结构 **2**, 再与由硝基烷经脱水生成的脲氧化物进行 1,3-偶极环加成, 生成异噁唑结构 **3**, 最后在弱酸或碱或加热条件下经历脲的氮原子进攻 Linker 酯键, 发生分子内氨解, 得到戊内酰基脲产物 **4**。

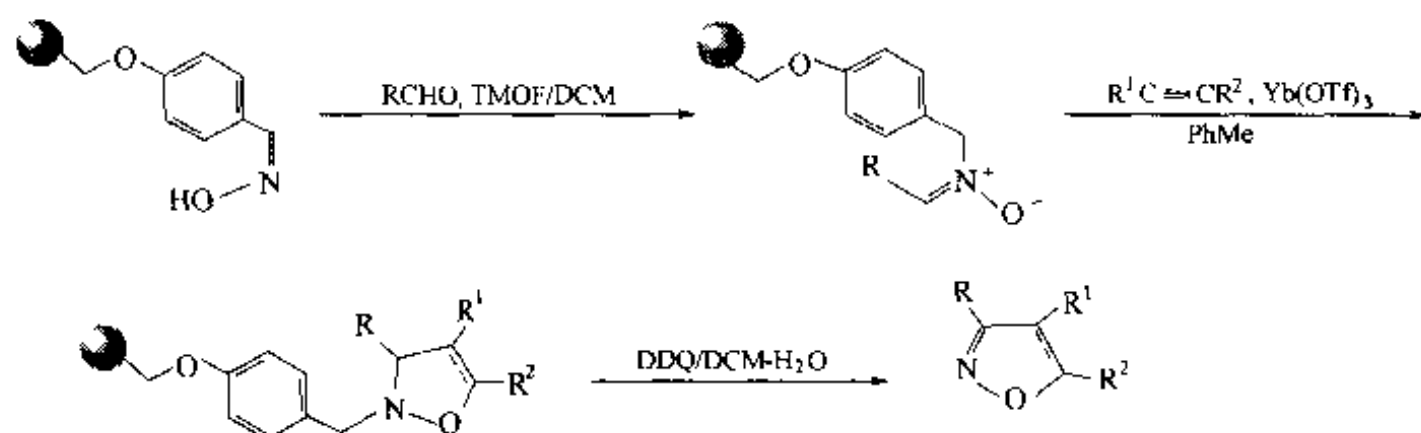


**例 10 【Par 1998】**: 如果载体上的脲带有的侧取代不是末端双键 (见上例 2), 而是环戊烯型双键, 再与脲氧化物进行 1,3-偶极环加成, 生成的产物为螺环型咪唑二酮-异噁唑衍生物。



其他与 1,3-偶极环加成有关的固相合成简例如下：





【Kob 1998】

#### 第四节 甲亚胺 Ylide 环加成

芳醛或芳酮与伯胺在一定的脱水条件下可以生成较稳定的 Schiff 碱，与仲胺则很难发生脱水反应。如果在仲胺的  $\alpha$ -碳原子上连有羰基，即具有氨基乙酰结构，在适当加热时仲胺、芳醛（或芳酮）与烯可以发生三组分缩合反应，生成四氢吡咯型产物。其反应机理是仲胺与芳醛（或芳酮）先发生类似脱水的缩合，生成电子离域的甲亚胺（azomethine）型 Ylide 中间体，后者随即与烯组分发生 [3+2] 环加成反应。实际上，有两种可生成甲亚胺 Ylide 中间体的合成方式：一种是仲胺与  $\alpha$ -碳上的羰基结构先连在一起，再与芳醛或芳酮及烯反应；另一种是先构建  $\alpha$ -羰基酮结构，后与游离的仲胺组分及烯反应（图 6.1）【Pen 1999】。

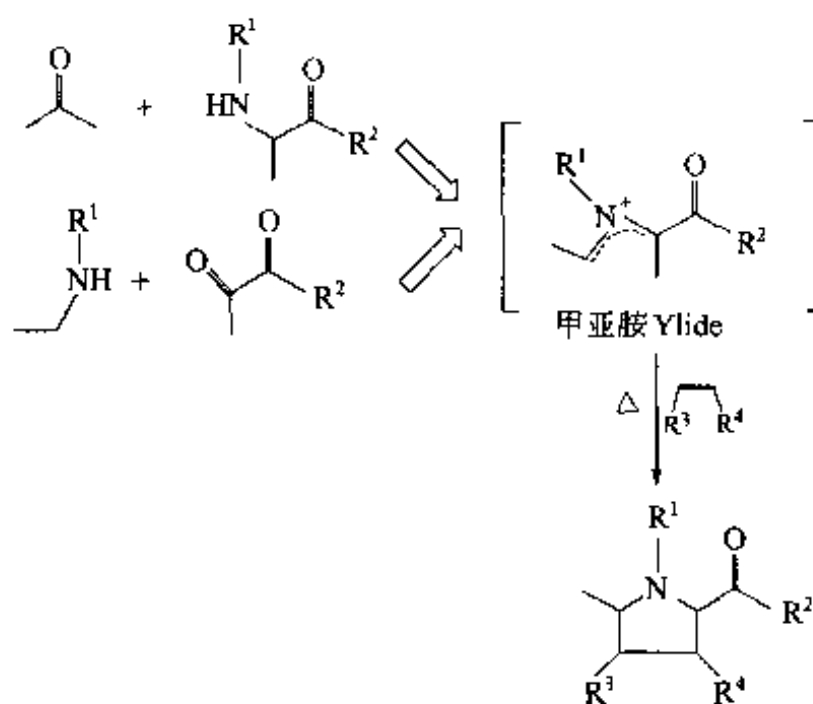


图 6.1 甲亚胺 Ylide 型环加成原理

在此类型的合成设计上都将烯的结构与甲亚胺 Ylide 结构先键连在同一分子上，因此发生的 [3+2] 环加成实际上是分子内环加成，所以产物是至少两个环并在一起的稠环化合物。从甲亚胺的结构分析，与之相连的双键可有 4 种途径，因此产物也各有区别（图 6.2）。

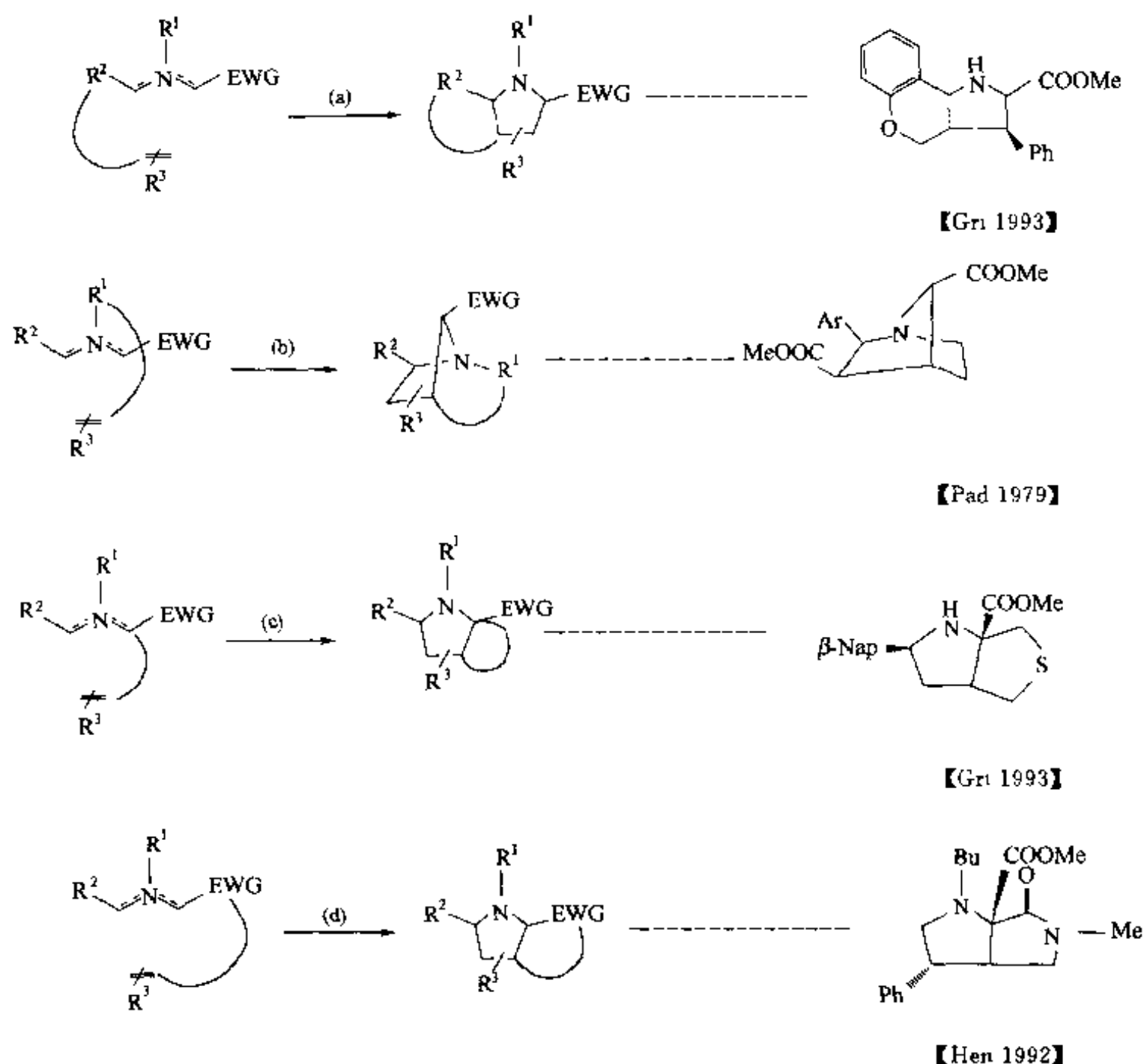
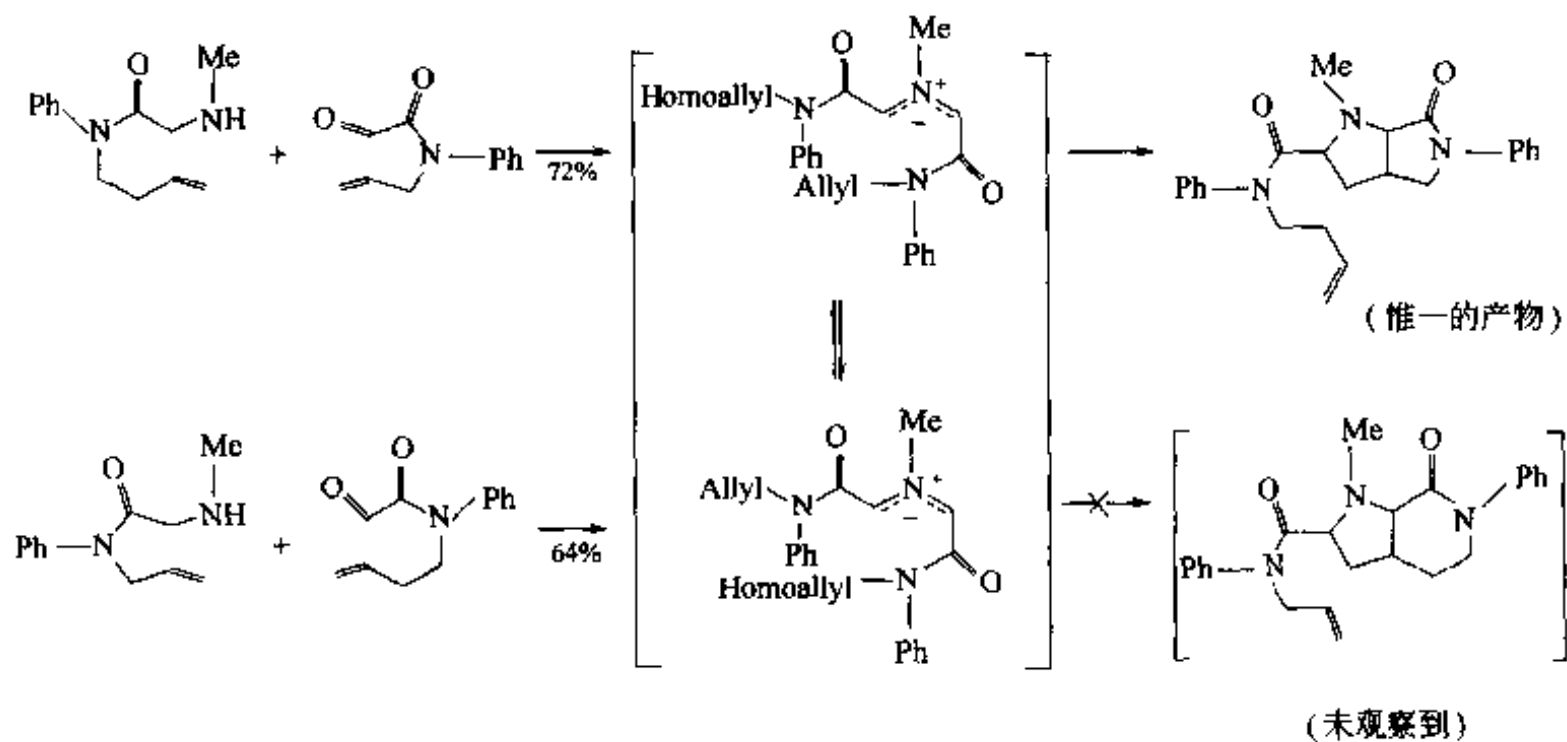


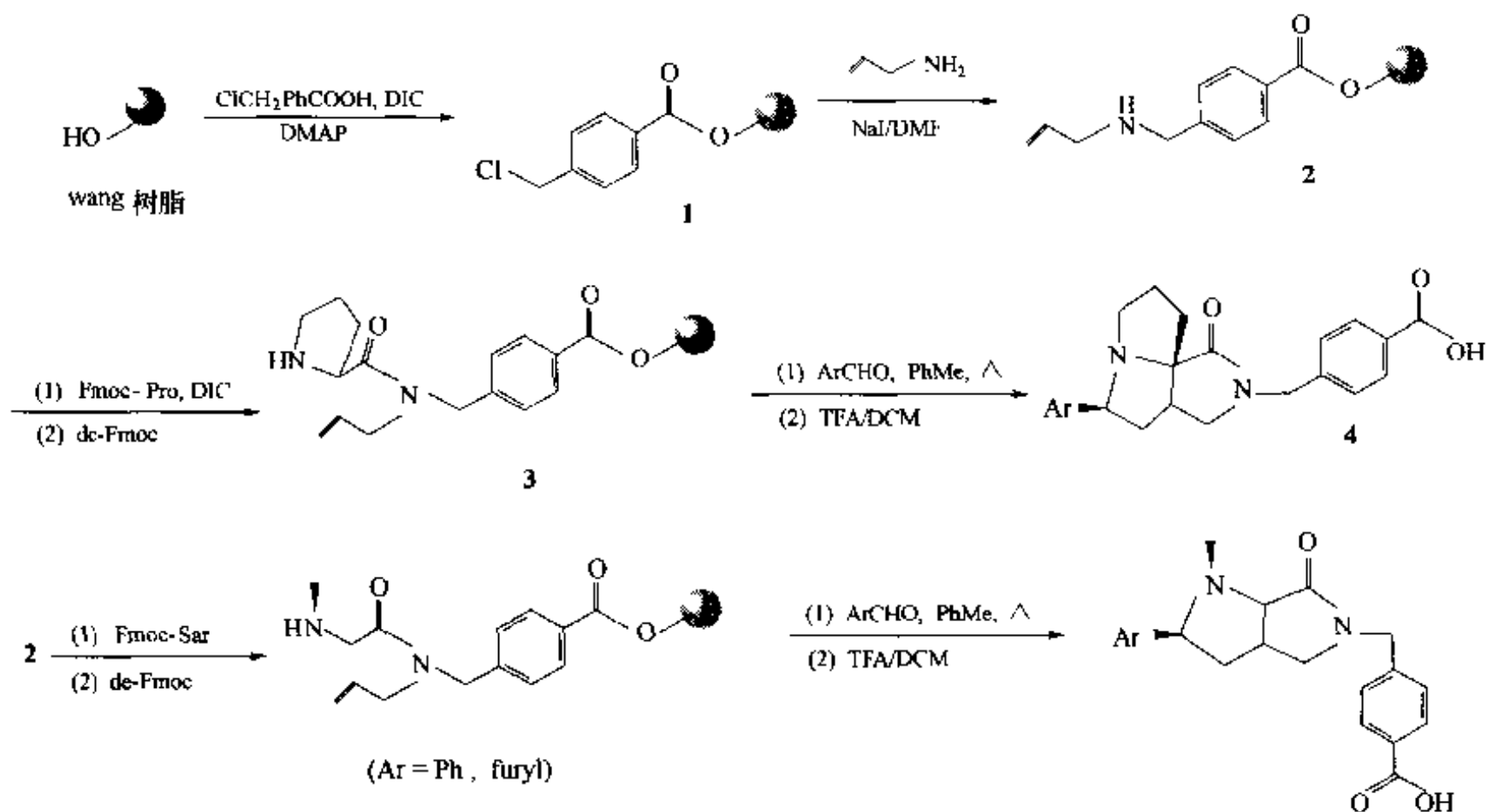
图 6.2 甲亚胺 Ylide 发生分子内环加成的几种途径

应该指出的是，引进的双键结构必须键连在甲亚胺 N 原子的  $\gamma$  位，而且只能是烯丙基，多一个 C 的高烯丙基就不能发生上述的环加成反应：

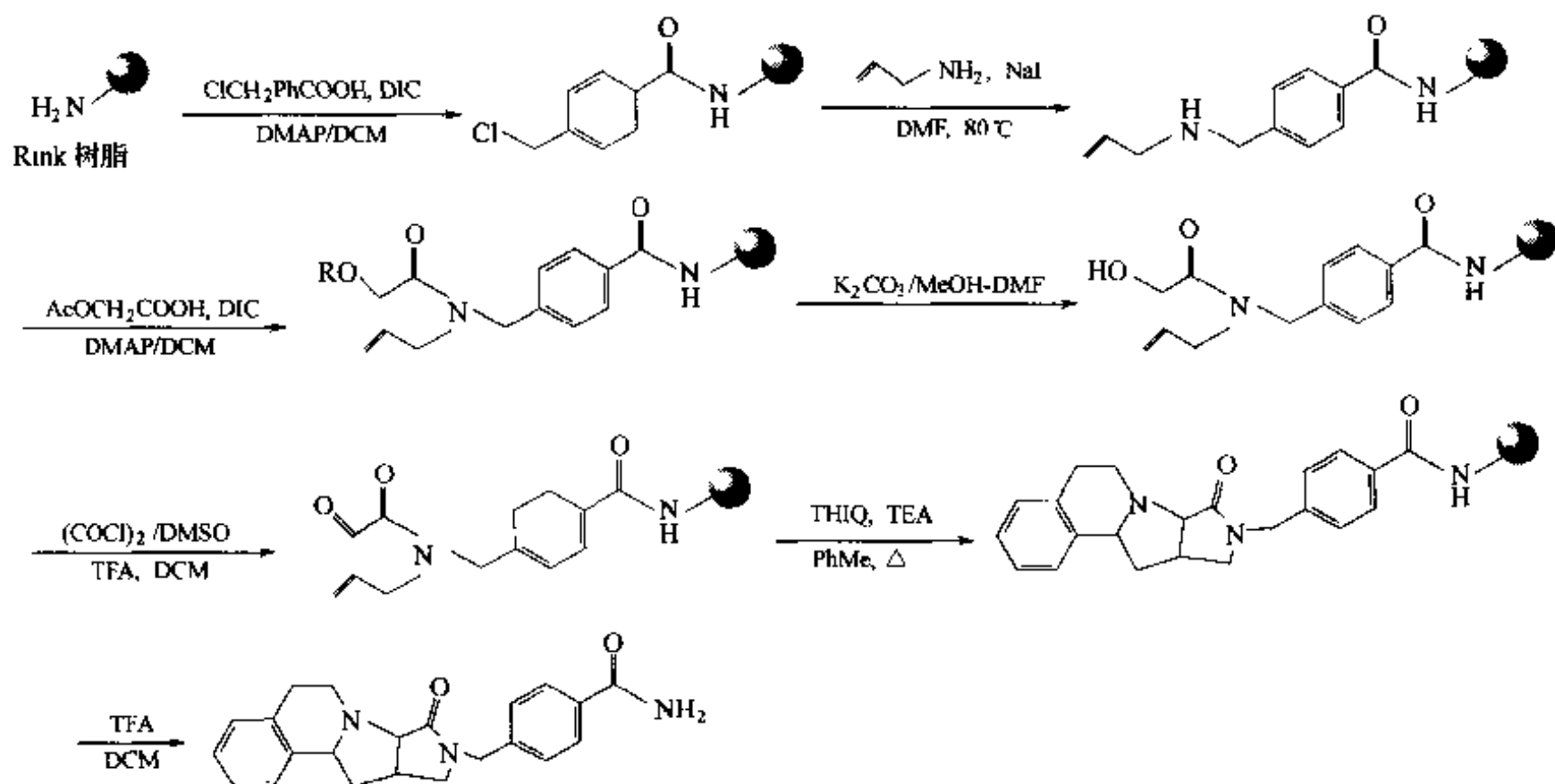


基于前面介绍的原理, 下面给出几个固相载体上进行甲亚胺 Ylide 型环加成反应的实例。

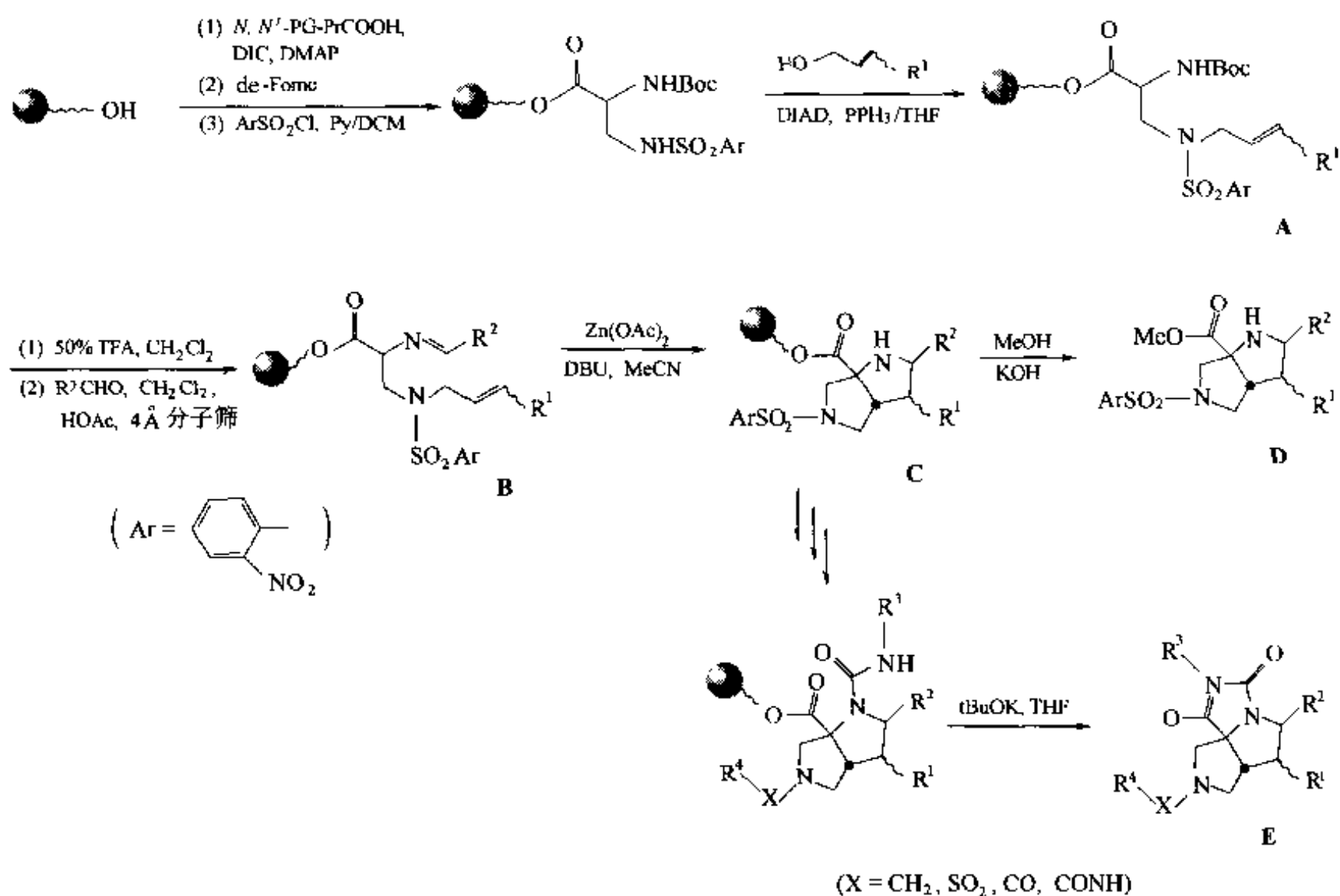
### 例 1: 芳醛 + 仲胺载体



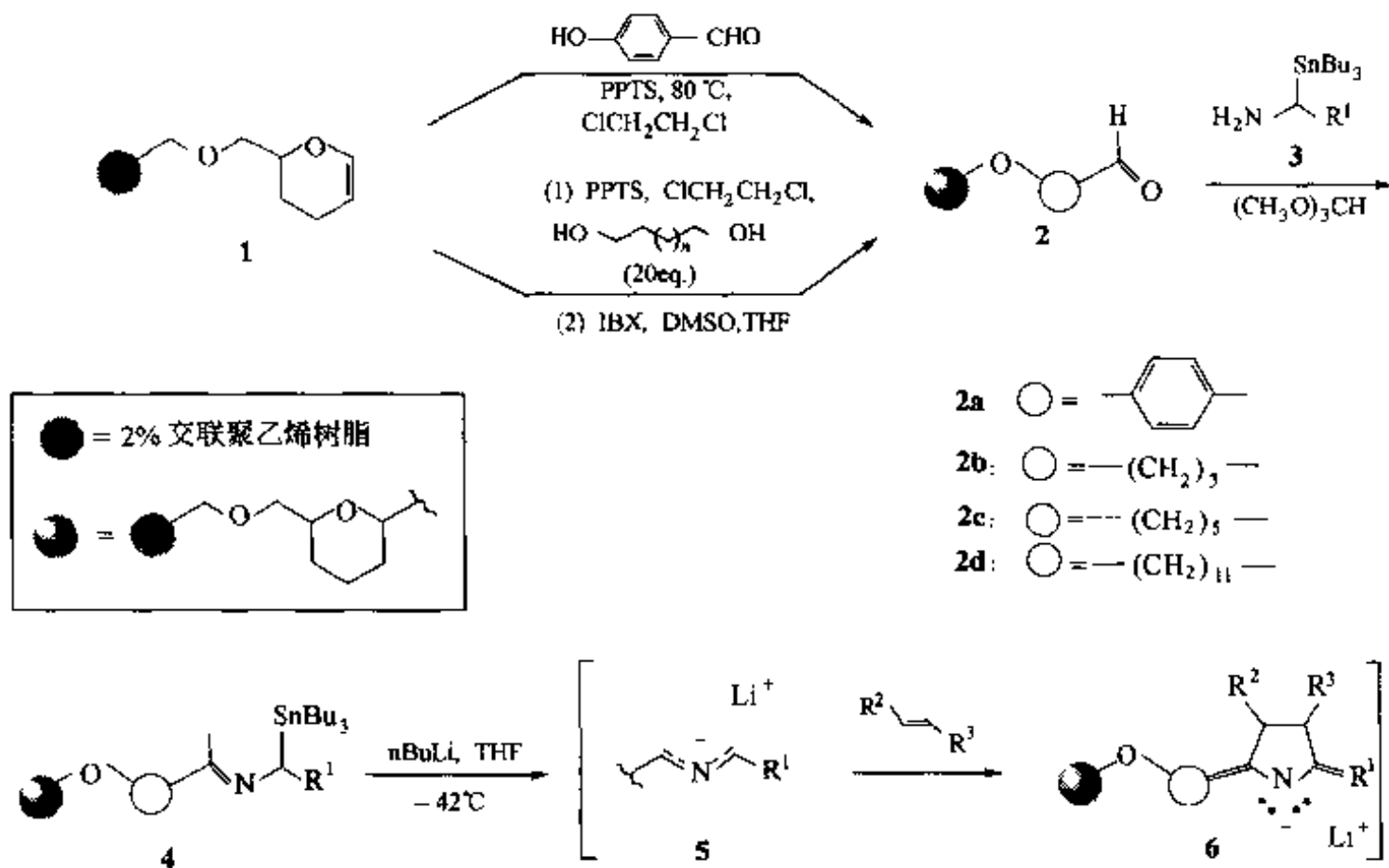
### 例 2: 仲胺 + $\alpha$ -羰基醛载体

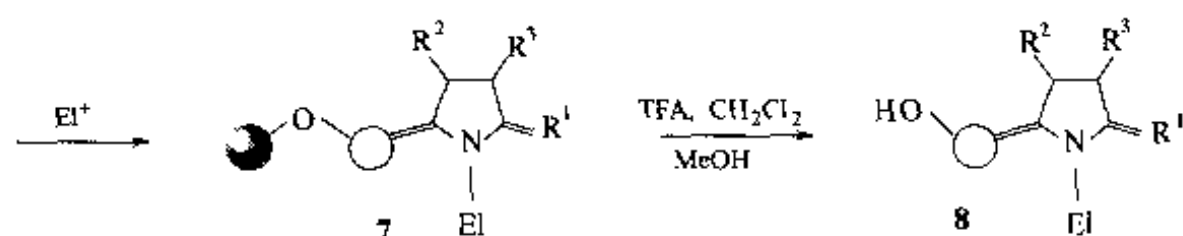


**例 3: 亚胺中间体方式。**在生物碱样化合物、双氮双环结构 (D) 及三氮三环结构 (E) 的固相合成中, 经历了与上述两例均不同的反应路线。其中主要的不同是由一级胺先与醛组分缩合成亚胺中间体 (B), 然后在  $Zn^{2+}$  存在下发生环加成。产物 C 中的氮原子还可进一步反应, 得 E。



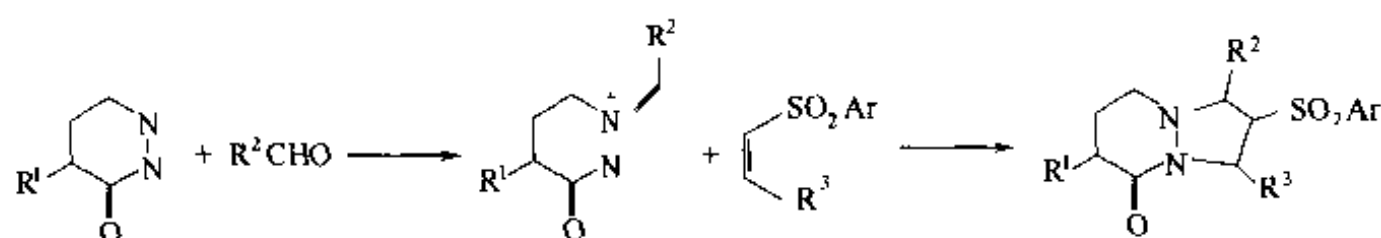
**例 4: N-杂烯丙负离子型【Pea 1997】。** 醛与  $\alpha$ -氨基三丁锡可以发生缩合生成 Schiff 碱 (4)，后者在丁基锂作用下生成电子离域的 N-杂烯丙负离子 (5)，它能够与富电子的烯组分发生 [3+2] 或 [2 $\pi$ s+4 $\pi$ s] 方式的环加成，生成多取代的四氢吡咯产物。



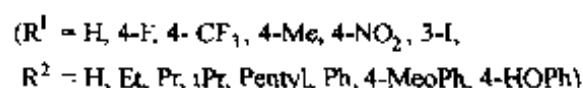
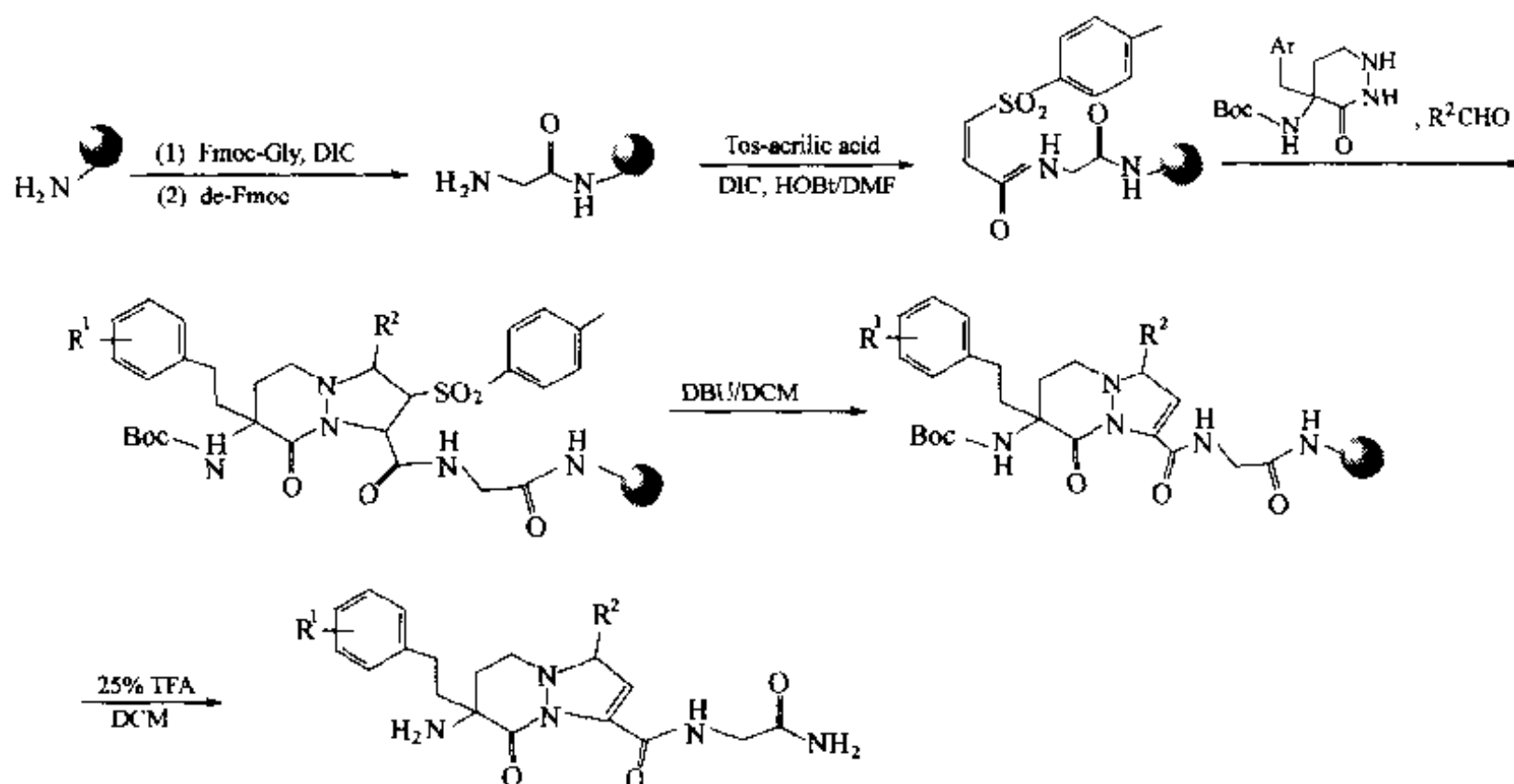


值得指出的是，甲亚胺 Ylide 只能与贫电子型亲双烯化合物发生环加成，而 *N*-杂烯丙负离子可以与富电子型亲偶极组分反应。因此后一种类型的环加成是对前一种类型的重要补充，为制备多取代的四氢吡咯衍生物提供了更多的合成手段。

**例 5：**酰肼甲亚胺+乙烯基砜型环加成【Fuc 2002】。酰肼甲亚胺中间体可由醛与酰肼缩合而得，此活泼中间体立即与乙烯基砜发生 [3+2] 环加成，生成含酰肼的稠杂环产物：

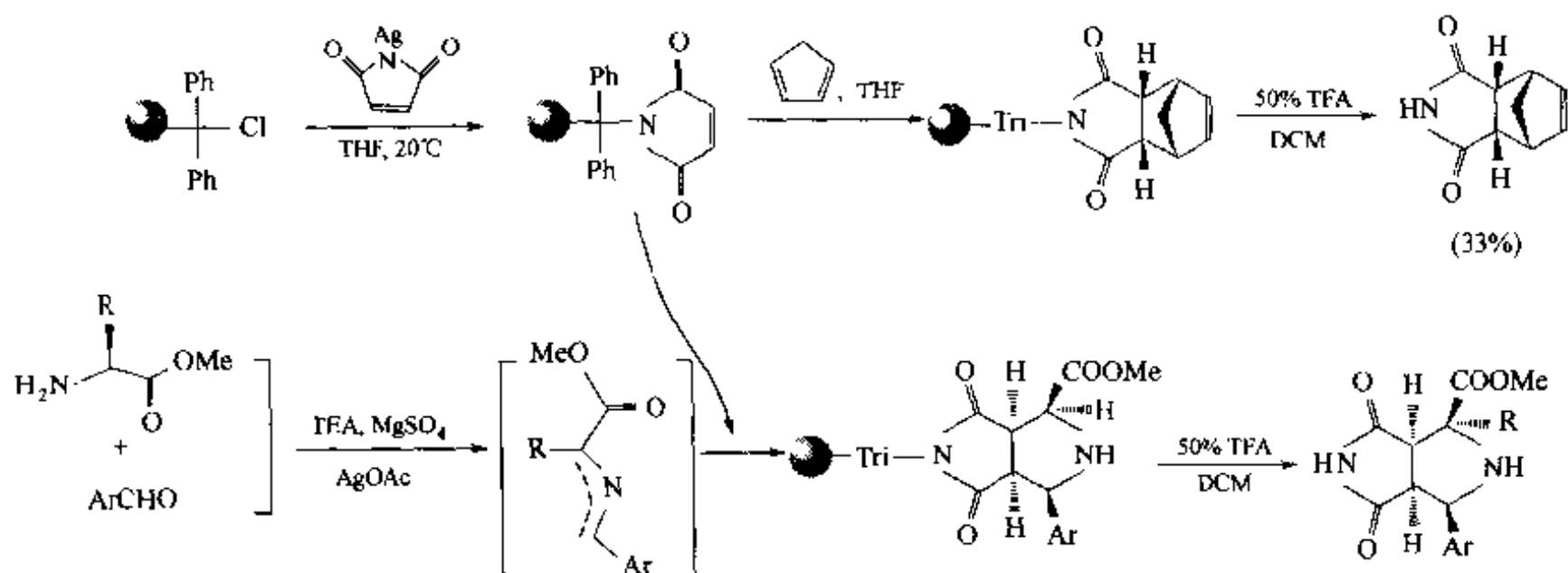


下面的合成中，以 Rink-NH<sub>2</sub> 为载体，经几步反应将乙烯基砜结构键合到载体上，随后与酰肼及醛两种组分在室温中完成环加成反应：

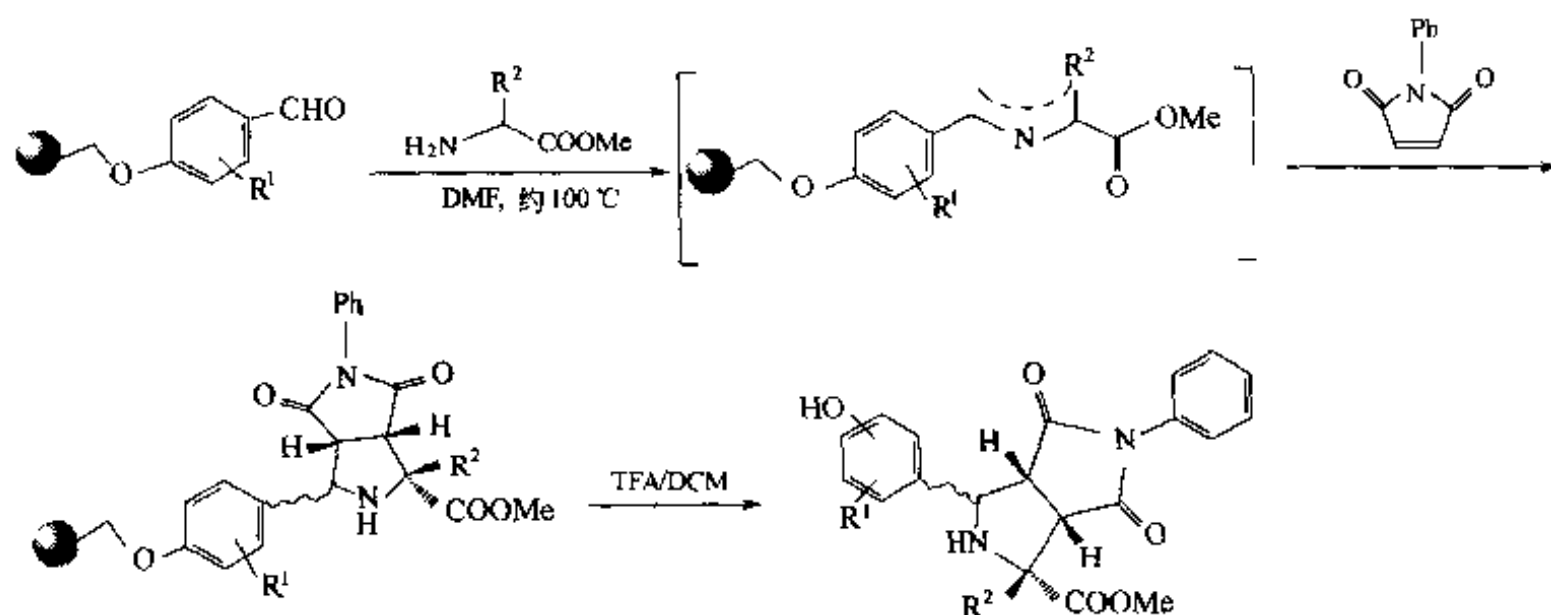


**例 6：**三组分环加成【Bar 2001】。以氯代 Trt 树脂为载体，与马来酰亚胺的 *N* 原子键合后作为烯组分，然后与胺组分及醛组分发生三组分环加成反应。中间可能经过甲亚胺 Ylide 型 1,3-环加成过程。由于胺组分可以用各种氨基酸酯、醛可以用多种芳醛及脂肪醛，因此产物结构多样性程度高。此外，该加成反应条件温和，可适于多种结构的底物参与此反应。

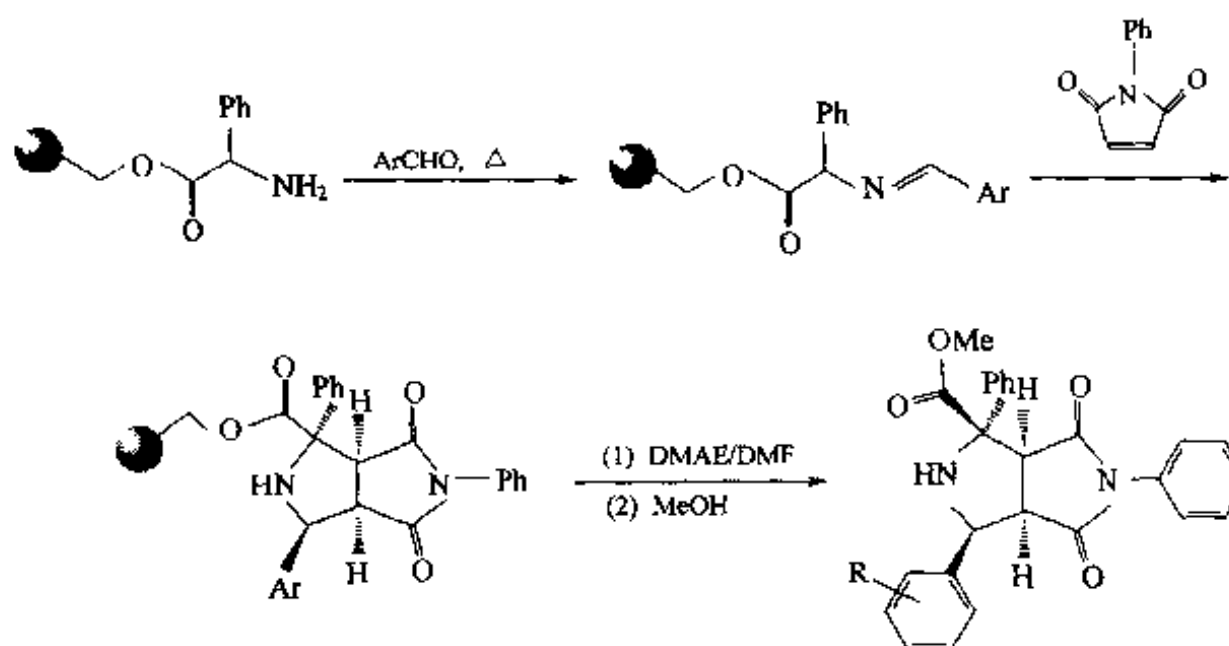




例7【Ham 1996】：将醛组分先结合到载体上，再与溶液中的烯组分及氨基组分在80~100℃的共热条件下发生甲亚胺 Ylide 型三组分 1,3-环加成，最后经三氟乙酸裂解，得到双并吡咯烷型产物。

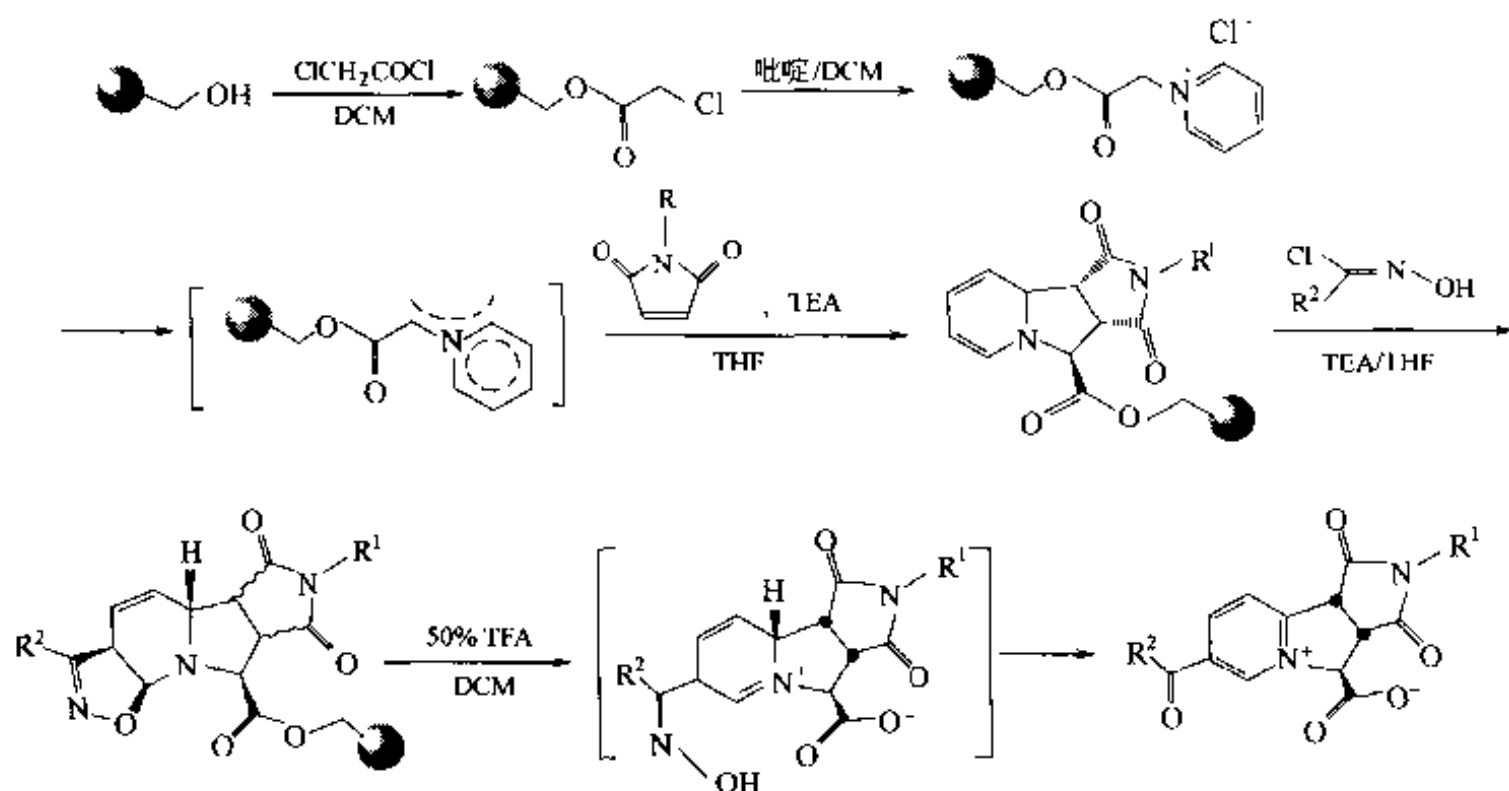


例8【Cos 1994】：将胺组分键合在载体上，再与醛组分缩合形成甲亚胺 Ylide，然后与丁烯二酰亚胺经历 1,3-偶极环加成，最后也可获得与前两例相似的产物。



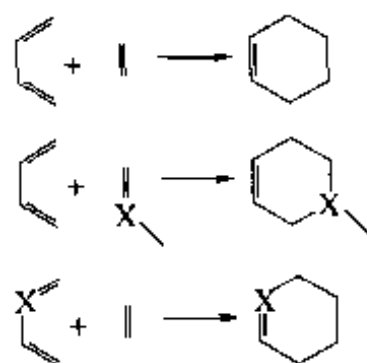
例9【Bic 1998】：Wang 树脂上的氯代乙酸酯与吡啶生成甲亚胺盐，后者与 N-取

代的丁烯二酰亚胺在三乙胺的存在下发生环加成，生成的中间体再与腈氧化物发生 1,3-偶极环加成，得到含二氢异噁唑及四氢吡咯的并三环衍生物。



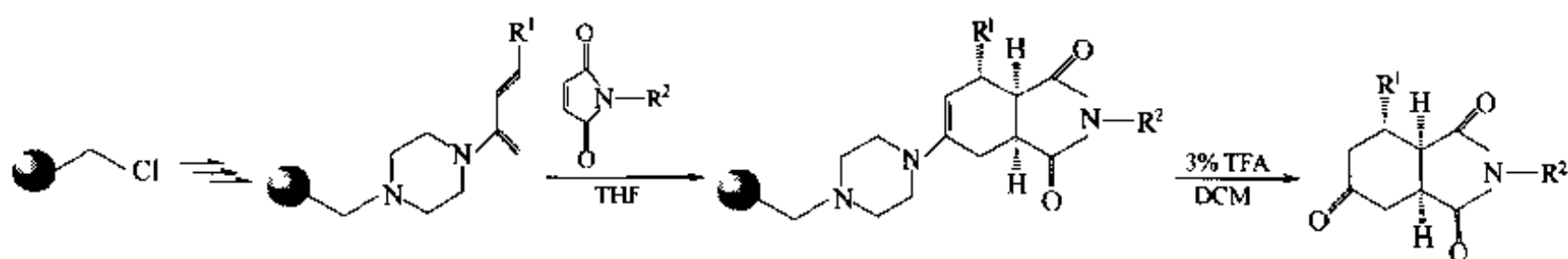
### 第五节 [4+2] 环加成

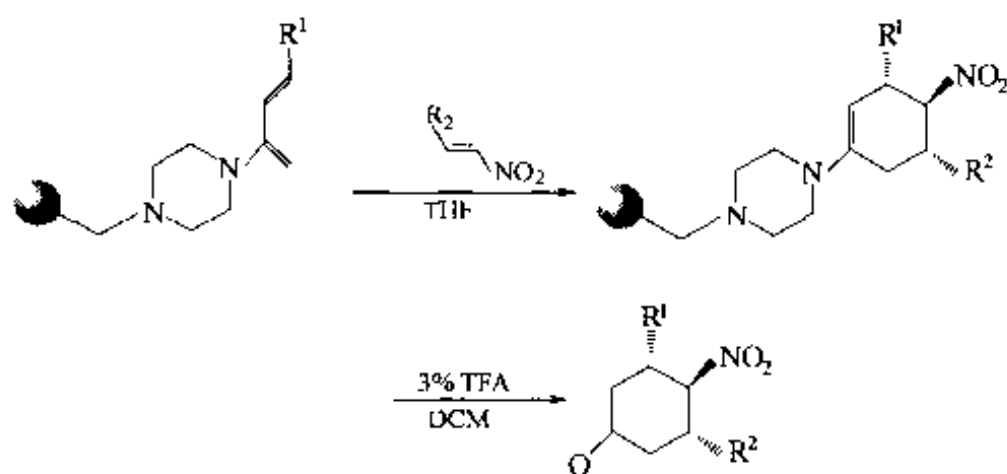
双烯与亲双烯化合物之间的 [4+2] 环加成就是经典的 Diels-Alder 反应，是合成含六元环结构化合物的重要方法。如果用含杂原子的不饱和化合物作为亲双烯或双烯组分，则可以获得杂环型产物。



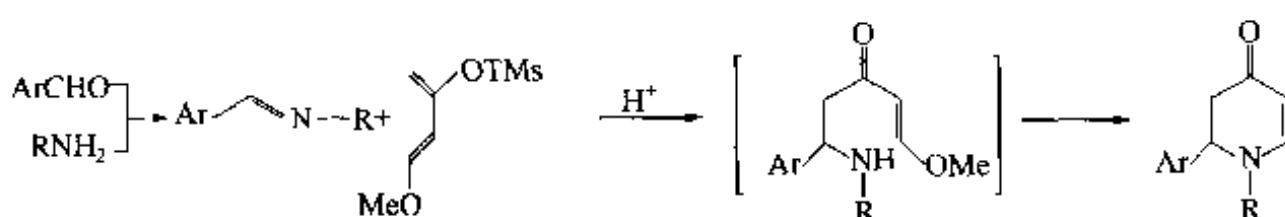
在固相方式进行 Diels-Alder 反应时，必然会涉及到哪种组分先键连到载体上这种合成策略问题。实验表明，3 种方式即双烯组分与载体相连、亲双烯组分与载体相连及两种组分均与载体相连均可成功实现 [4+2] 合成。下面分别给予实例介绍。

**例 1：双烯组分键连载体方式【Cra 1997】。**以 Merrifield 树脂为载体，使氨基丁二烯结构与之键连，再分别与亲双烯组分丁烯二酰亚胺或反式硝基乙烯衍生物进行环加成。

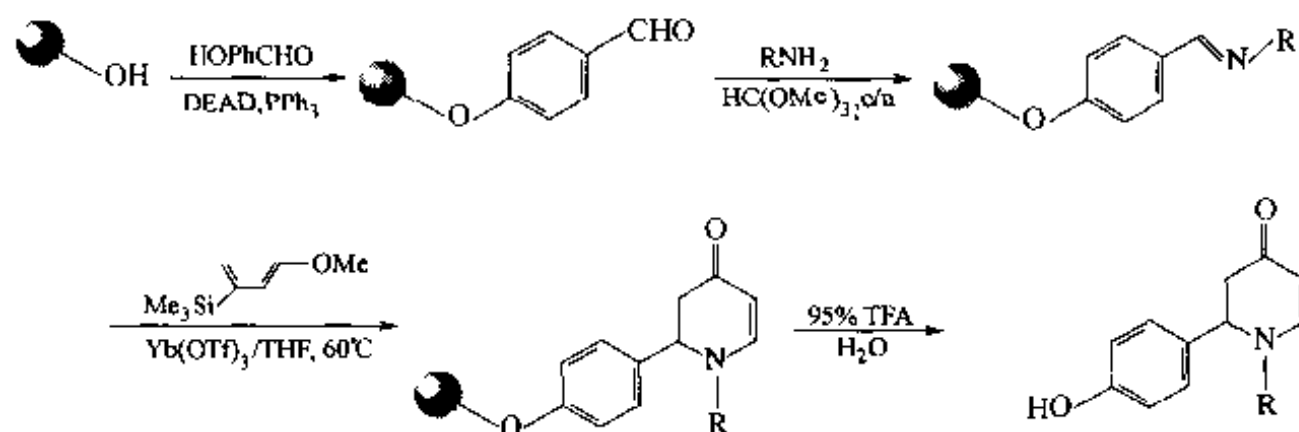




例 2: 亲双烯组分与载体相连【Wan 1997】。此例合成的反应机理为, 在 Lewis 酸催化下, 由醛及胺形成的亚胺与双烯组分 Danishefsky 双烯发生串连式 Mannich-Michael 反应。

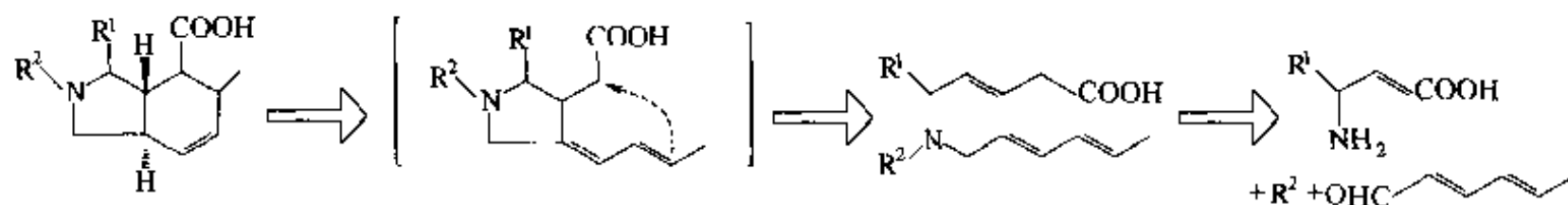


首先以 Wang 树脂为载体, 先衍生为芳醛, 再与胺缩合成亚胺, 然后在镍试剂催化下与丹氏烯组分发生加成反应, 形成四氢吡啶酮结构。

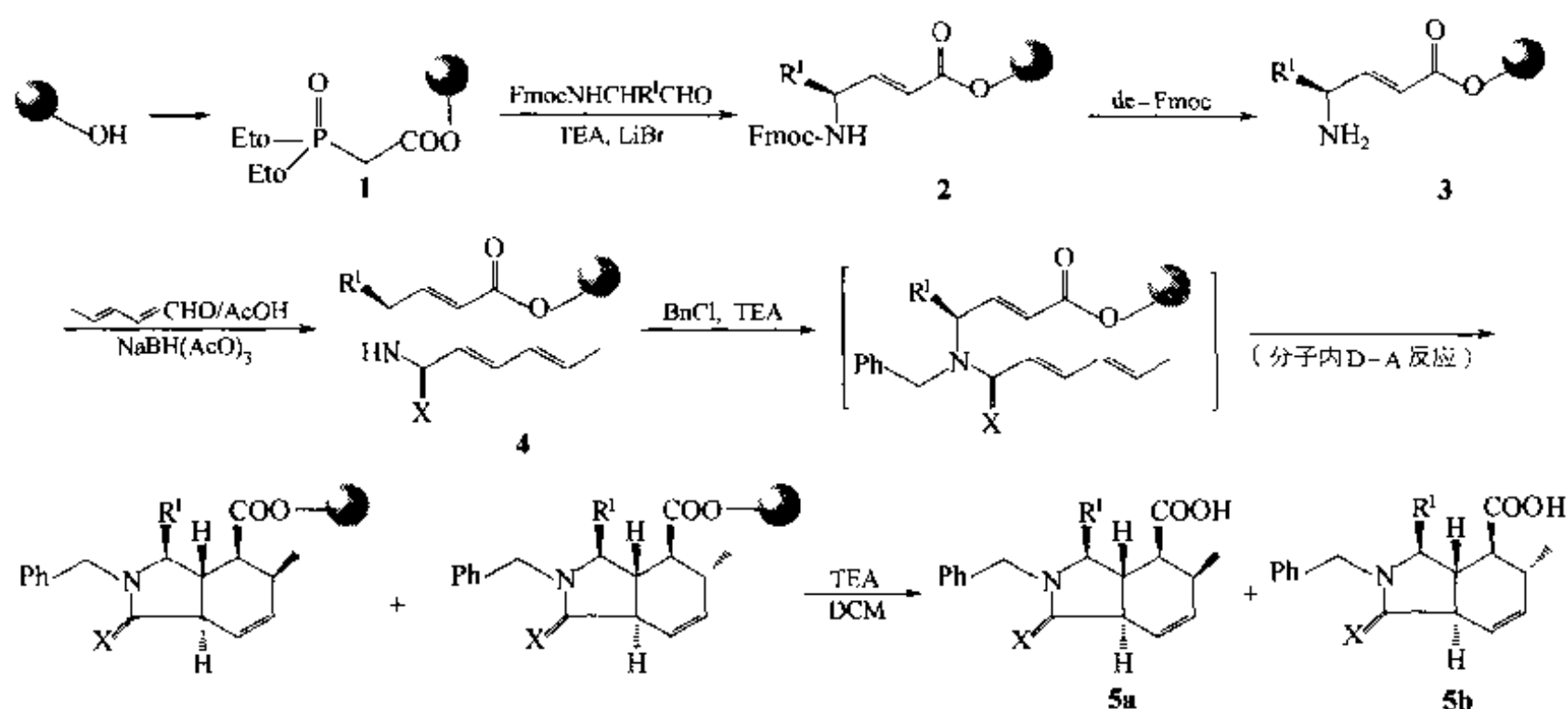


( $R = n\text{Bu}, i\text{Bu}, i\text{Pr}, \text{Bn}, p\text{-MeOBn}, \text{Ph}, c\text{-Pentyl}, c\text{-Heptyl}$ ; 总收率 60%~90%)

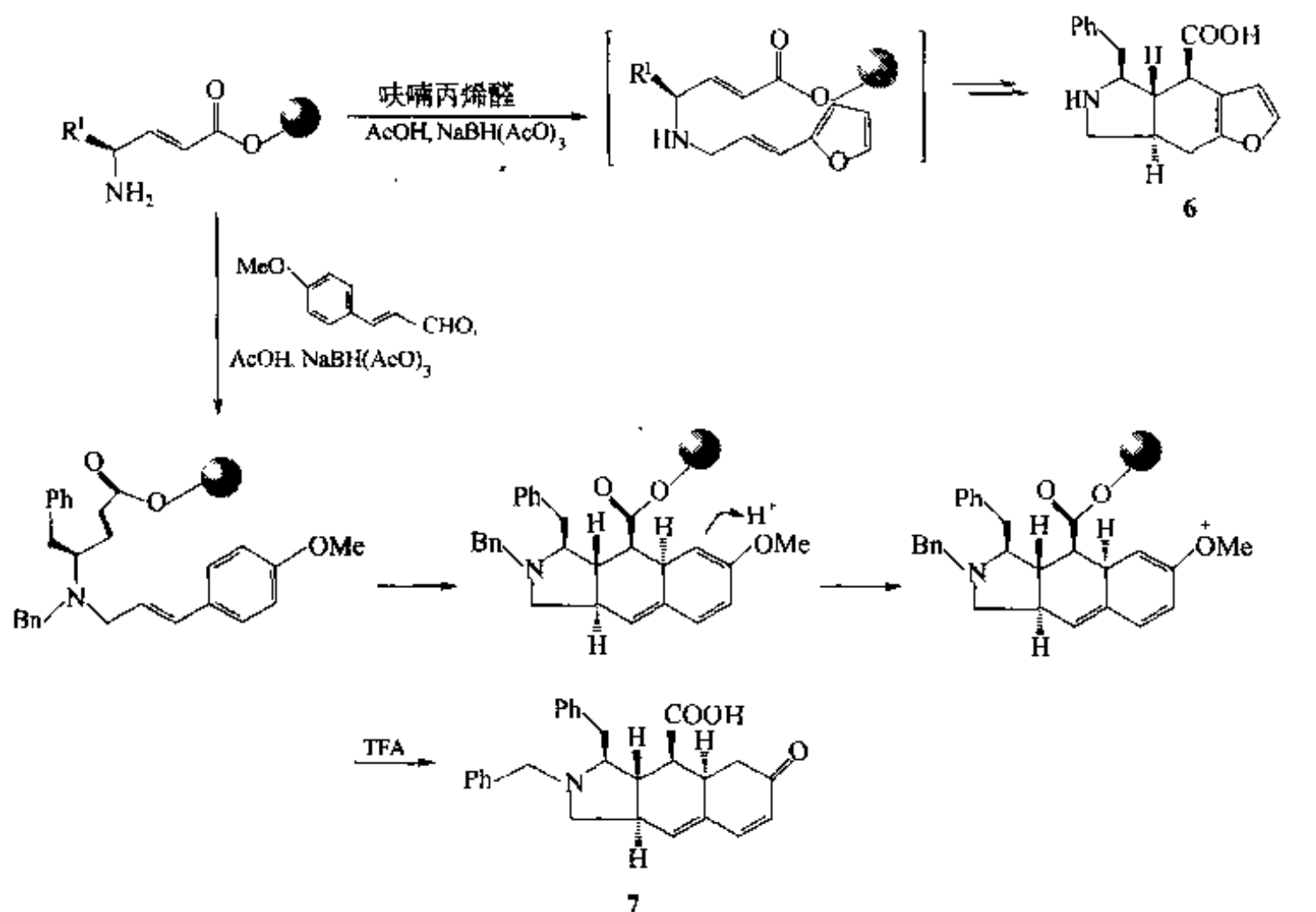
例 3: 双烯及亲双烯均与载体相连【Sun 1999, 2000】。天然产物样结构的氢化异吲哚衍生物具有各种生物活性, 具有研发新先导化合物的前景。根据逆合成分析, 应该以  $N$ -三烯取代- $\gamma$ -氨基丁烯酸的结构为基础, 进行分子内 Diels-Alder 反应, 合环后形成氢化异吲哚骨架。



固相合成氢化异吲哚的第一步是在载体上引入  $\gamma$ -氨基丁烯酸结构。它是由 Fmoc-氨基醛与载体上的磷酸二乙酯在三乙胺催化下发生 Wittig-like 反应生成的。后者的氨基保护基 (Fmoc) 被脱除后, 分两步将此氨基烷基化。其中一步把三烯侧链接至氮原子上, 以便进行分子内的环加成反应。此反应在室温中即可完成, 产物具有反式稠接的双环骨架。

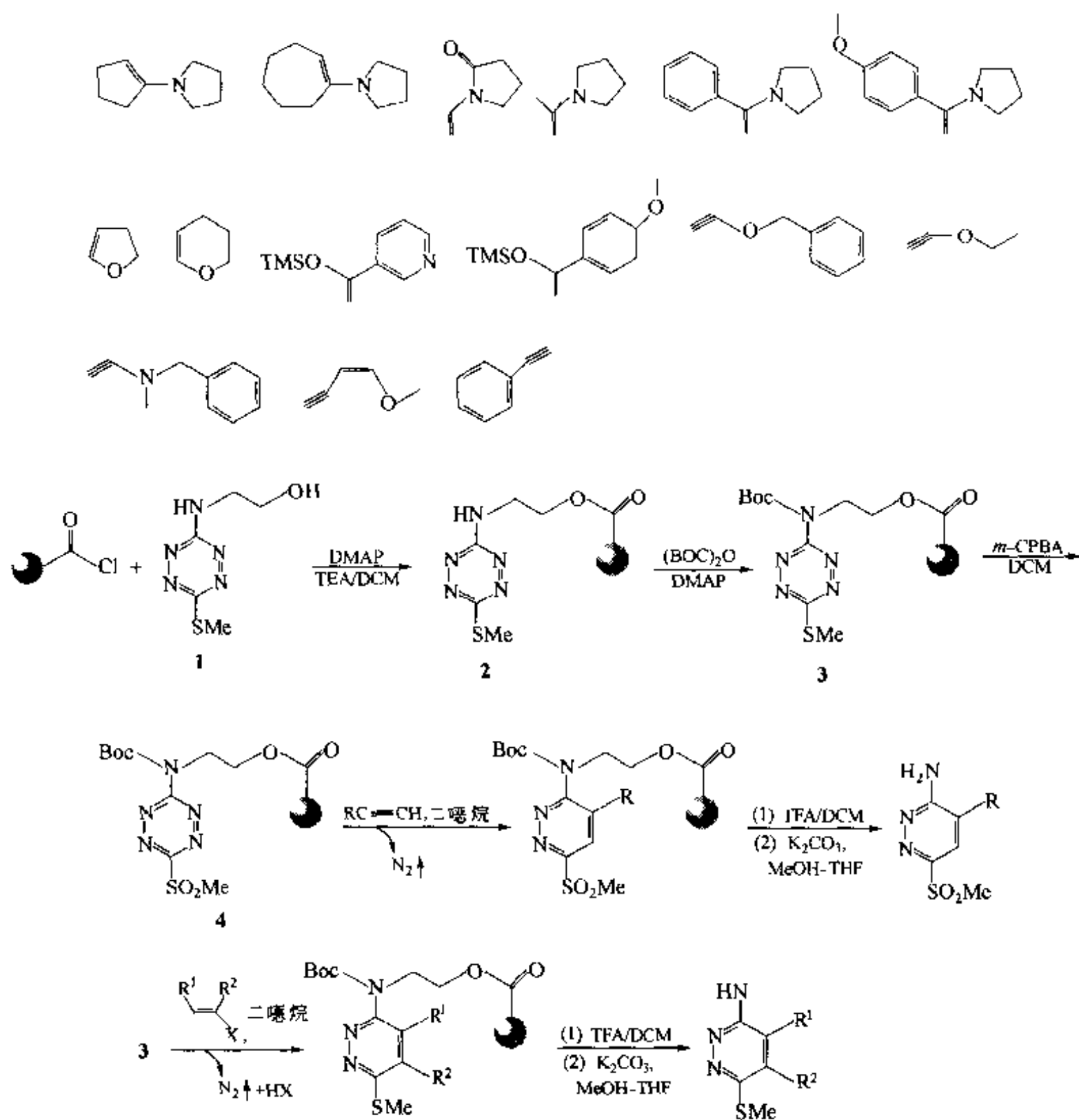


在上面的合成中，如果用呋喃丙烯醛或肉桂醛衍生物代替二烯乙醛与中间体 (3) 反应，可以分别得到三稠环产物 6 及 7。

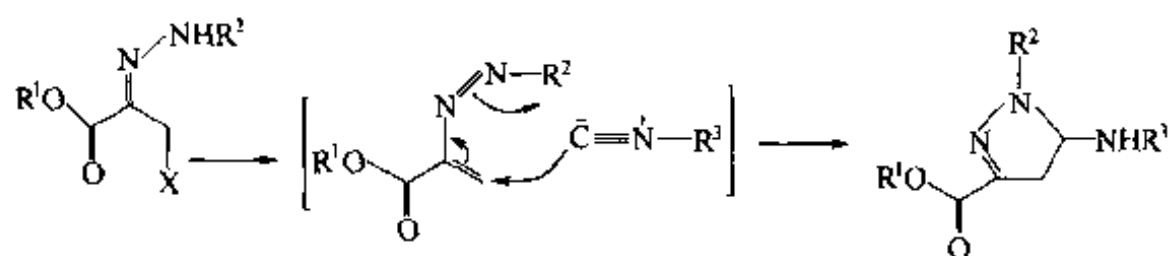


**例 4：逆电子型 D-A 反应【Pan 1996】。**常见的 Diels-Alder 反应是在双烯与贫电子的亲双烯组分之间发生的环加成。如果在双烯组分的分子中含有较强的拉电子基，如下面合成中底物带有的  $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHBOC}$  及  $-\text{SMe}$  等基团，可使其电子密度明显下降，因此可以与富含电子的亲双烯组分发生反应，这就是逆向电子 D-A 反应的特点。此例合成的贫电子双烯是连在载体上的 3,6-双取代-1,2,4,5-四嗪，亲双烯化

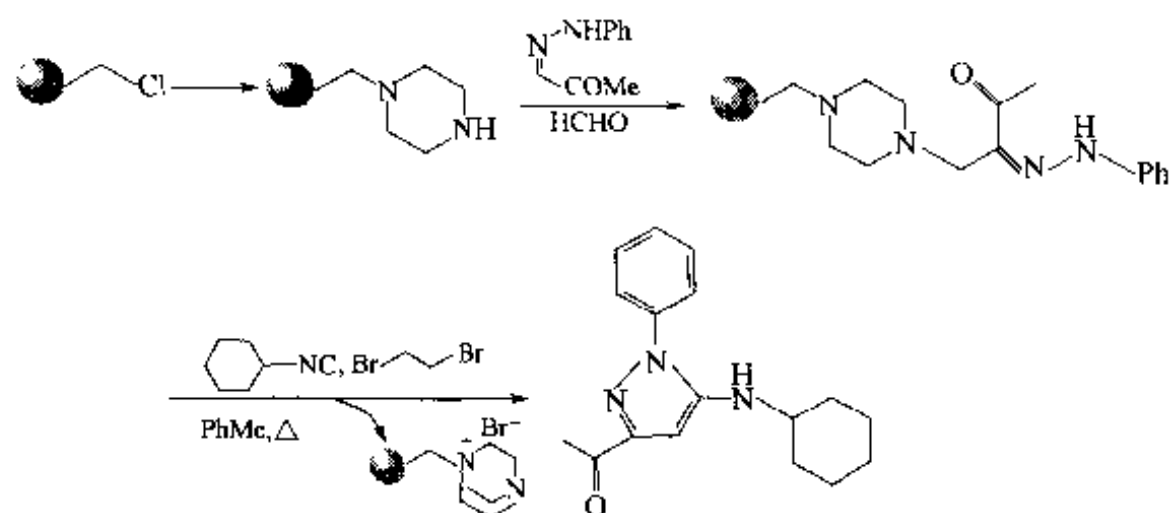
合物则是带有供电子基的烯或炔衍生物:



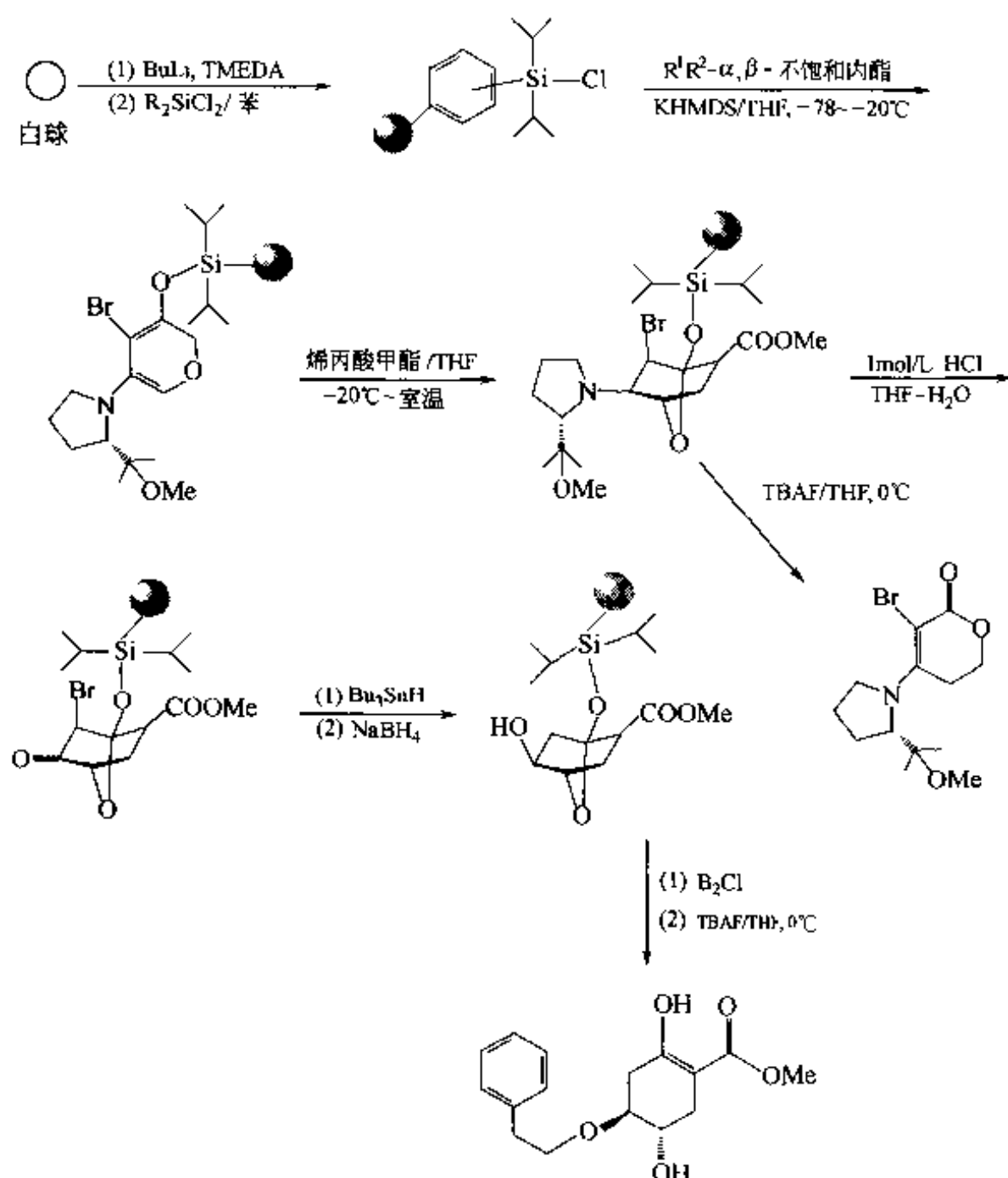
**例 5:** [4+1] 环加成【Atl 2002】。 $\alpha$ -取代亚胺肼结构在一定条件下发生消除反应, 形成烯重氮中间体。此中间体具有缺电子双烯组分的化学活性, 可以与异脞的富电子碳发生 [4+1] 形式的环加成反应, 生成双成三取代吡唑型产物。



合成时首先在 Merrifield 树脂上引入仲胺结构, 然后与醛及肼烯酮发生 Mannich 型缩合, 生成比较活泼的 Schiff 碱中间体, 在加热条件下与环己异脞发生环加成, 同时经历了无痕迹裂解, 释放出三取代吡唑衍生物。

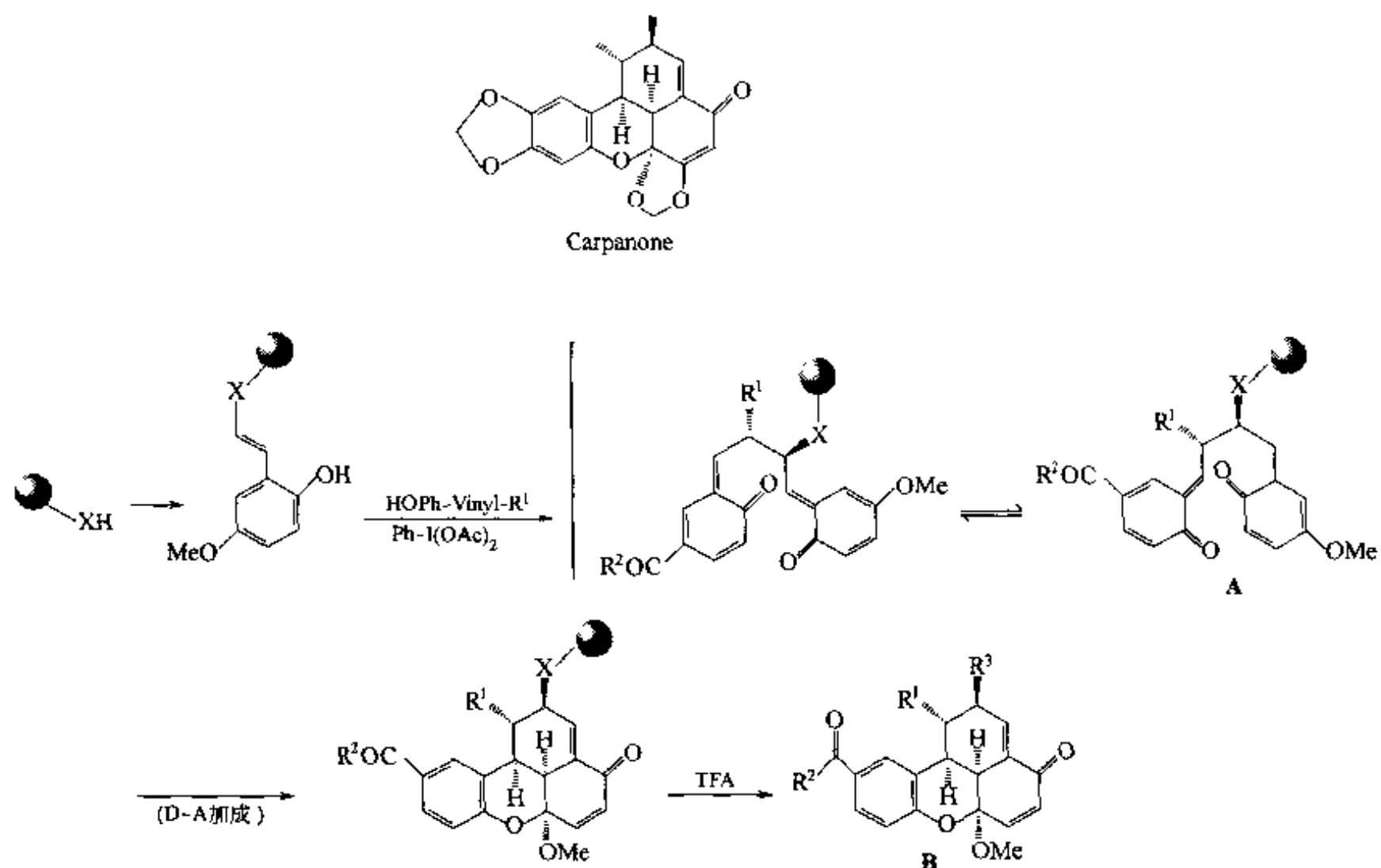


**例 6 【Sch 1996】**: 在烷基硅树脂上先与双取代的  $\alpha, \beta$  不饱和内酯键连, 生成 2 位硅氧取代的呋喃型双烯底物, 后者再与亲双烯组分烯丙酸甲酯发生 DA 加成, 经过有关的转化反应后由氟试剂 TBAF 完成硅醚 Linker 的无痕迹方式裂解并得到产物。

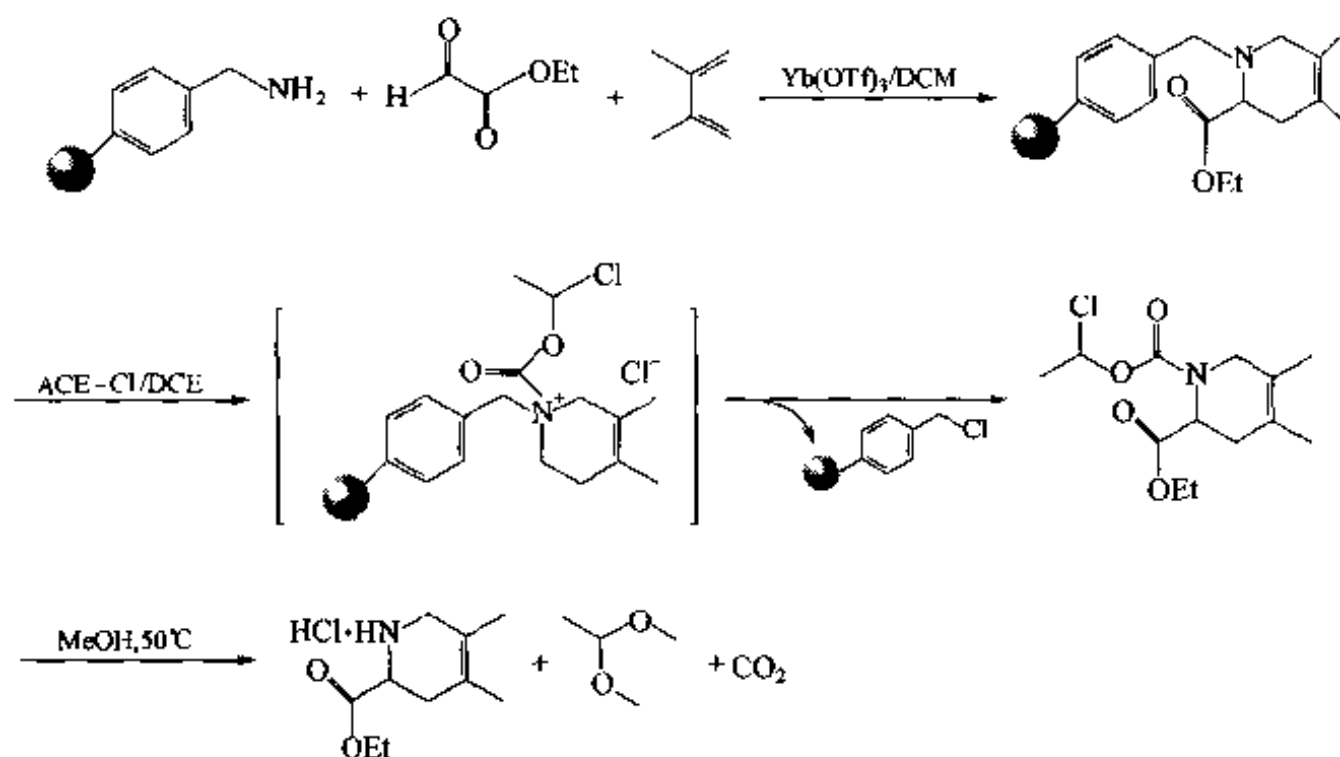


**例 7 【Lin 2000】**: 在下面的天然产物 Carpanone 合成中, 以两种不同取代的苯乙烯化合物为底物, 并先将活性较高的富电子苯乙烯衍生物键合在载体上, 在高碘氧化剂作用下与贫电子的苯乙烯衍生物发生二聚反应, 并使两个 2-羟基取代的苯乙烯转化

为醌式结构 (A)。后者分子内分别具有贫电子的双烯结构及富电子的亲双烯结构，因此很容易发生逆电子型 Diels-Alder 环加成反应，结果是在氧化二聚的同时也进行了 D-A 加成关环反应，得到含有 Capanone 稠四环骨架的产物 (B)。

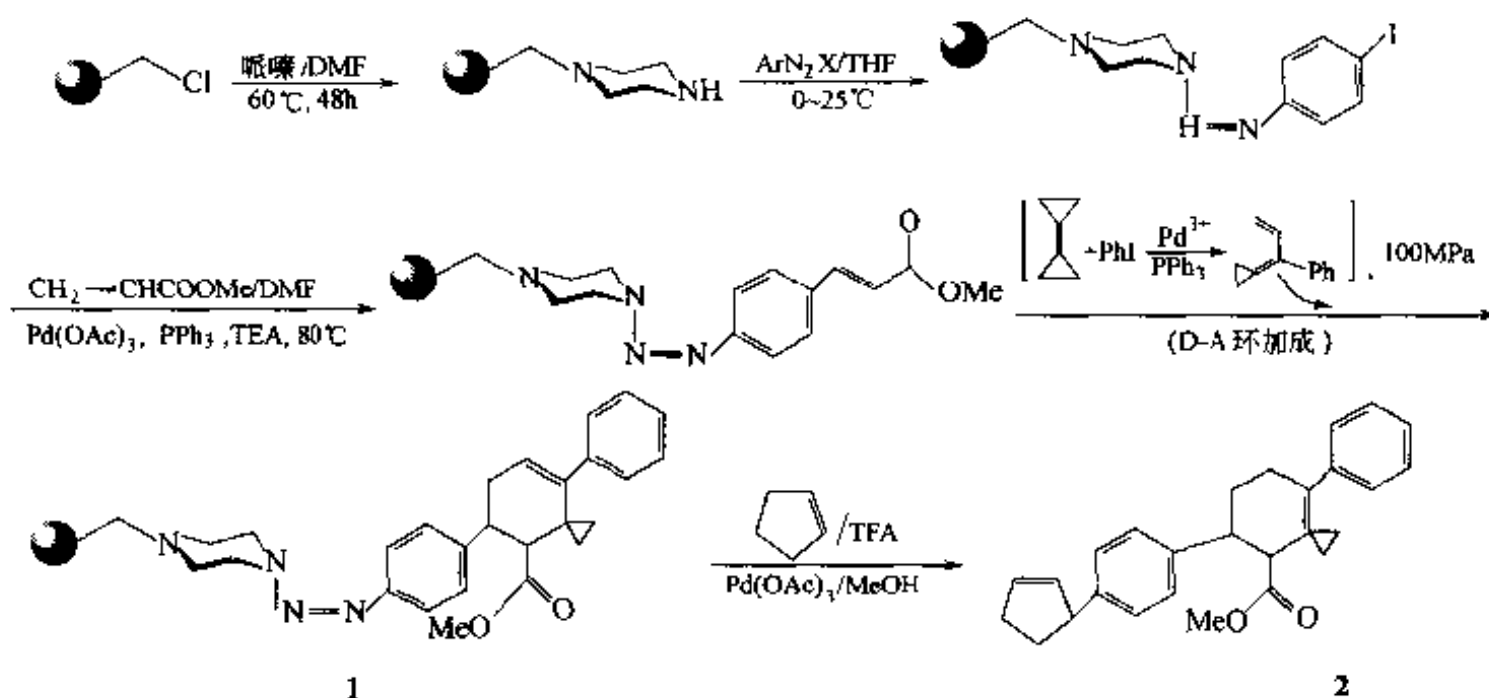


例 8 【Zha 1999】：在 Yb(III) 试剂催化下，载体上的胺组分与溶液中的醛及双烯组分发生三组分氮杂型 Diels-Alder 反应。此催化剂的优点在于可以回收再利用，因为 Yb(OTf)<sub>3</sub> 具有水溶性，所以在反应完成后用水从有机溶剂 (DCM) 中将其萃取出来。此合成用氯甲酸- $\alpha$ -氯代乙酯 (ACE-Cl) 为裂解试剂，它可以对苯叔胺型 Linker 进行无痕迹方式裂解。

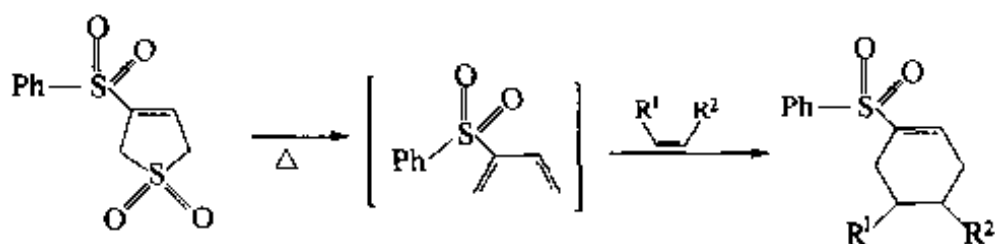


双烯结构	醛结构	相应的产物收率
		93%
		96%
		83%
	HCHO	52%
	HCHO	70%
	HCHO	62%

**例 9 【Mei 1999】**: 以三氮烯型 Linker 树脂为载体, 经第一次 Heck 反应, 引入亲双烯结构, 后者与新制备的 2-苯基环丙双烯发生 D-A 反应, 得到 1, 随后再进行第二次 Heck 反应, 同时使三氮烯与芳环发生裂解, 得到产物 2。



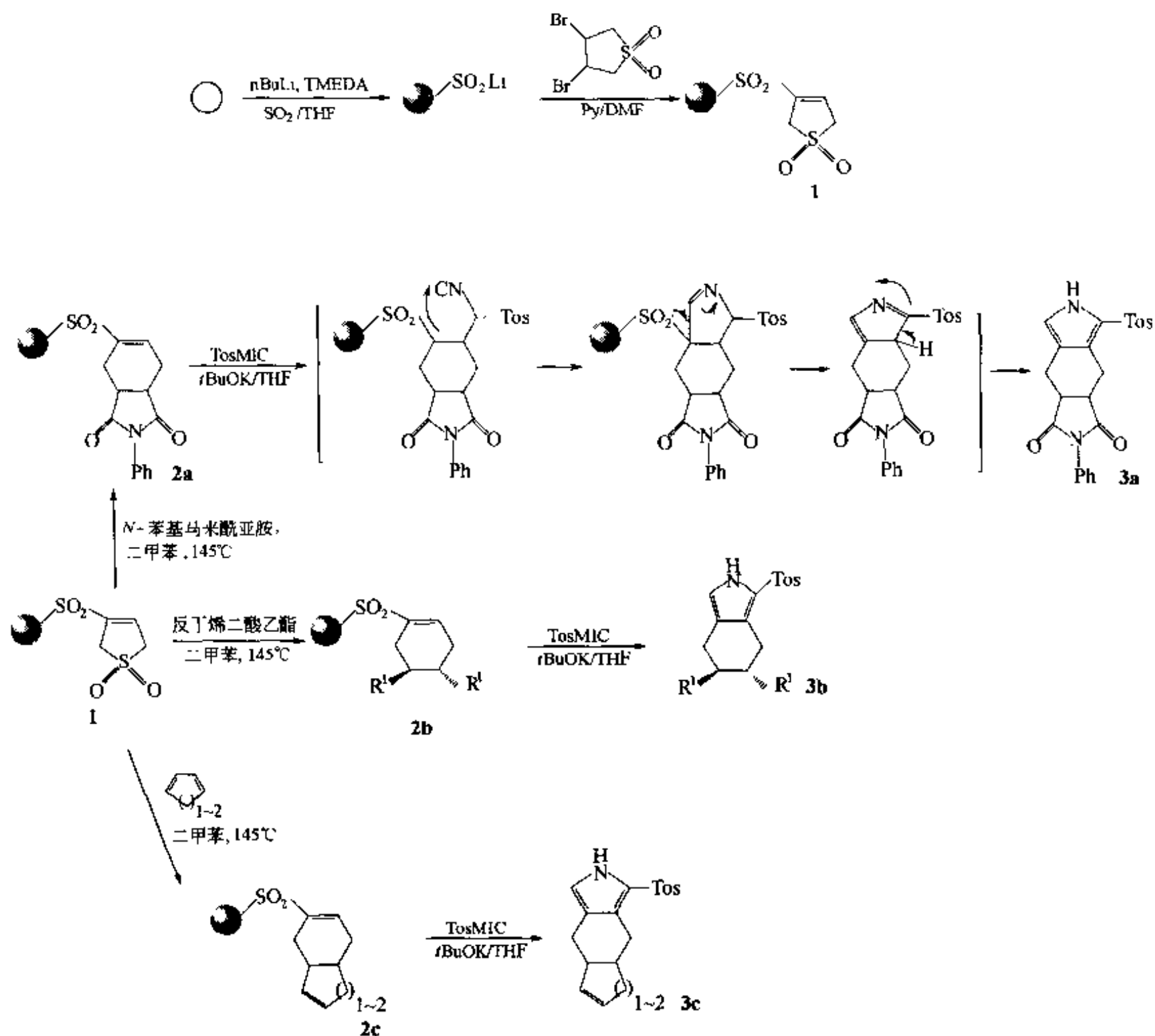
**例 10 【Che 2001a】**: 苯磺酰二氢噻吩砜在加热情况下发生分解, 放出二氧化硫气体, 并生成磺酰基丁二烯, 后者随即与亲双烯组分发生 D-A 环加成反应。



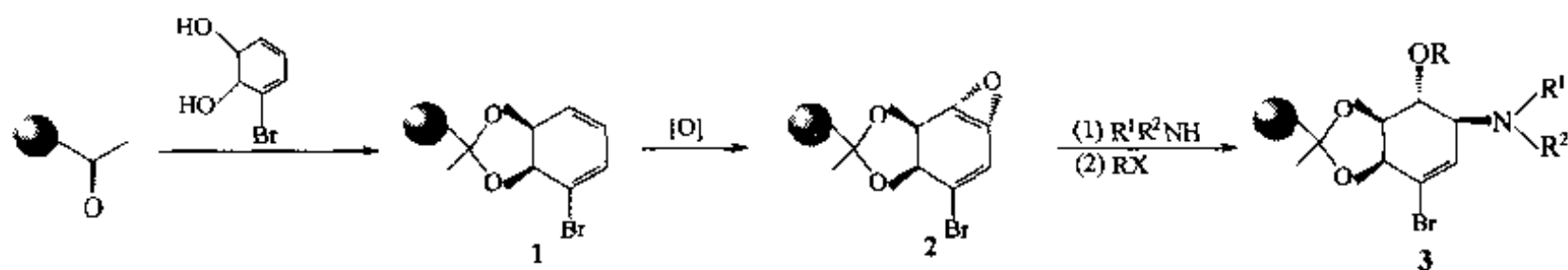
根据这一反应特点, 首先在固相载体上引入磺酰基二氢噻吩砜结构 1, 然后与亲双烯组分共热, 得到相应的环己烯型衍生物 2, 后者作为中间体还可与对甲苯磺酰甲基异脲 (TosMIC) 或其他异氰酸酯发生 Michael-环合-裂解型串联反应, 在生成终产

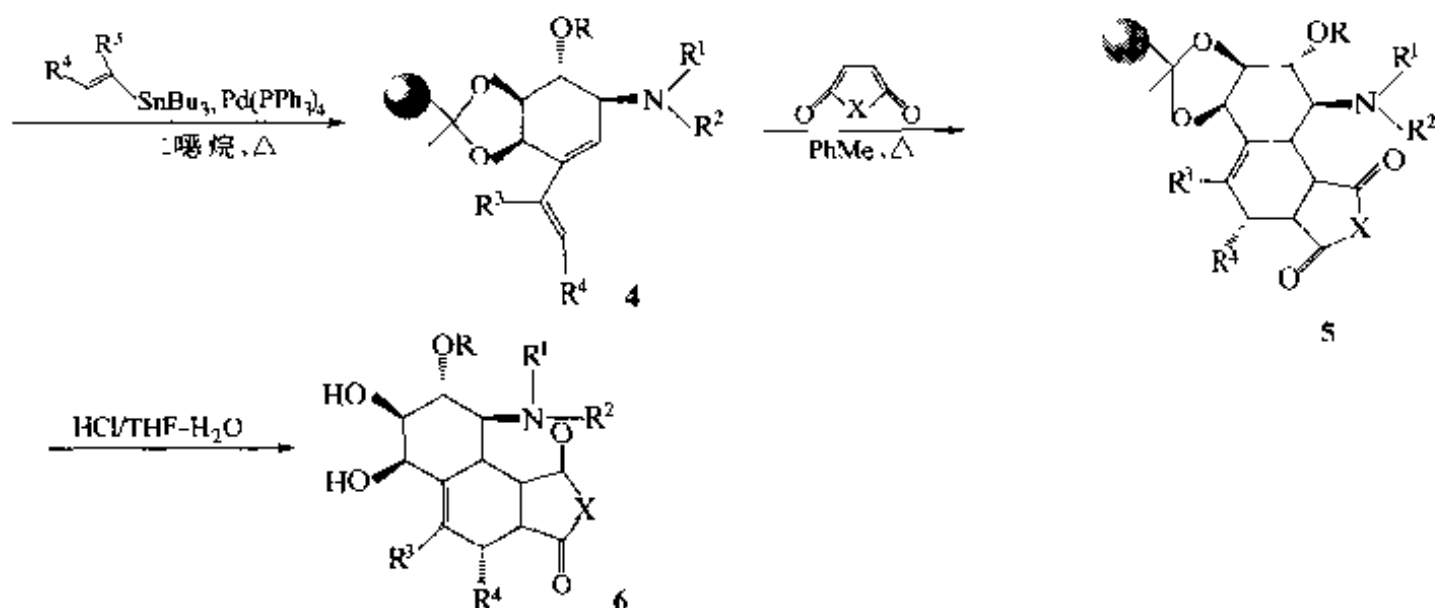


物 3 的同时切除载体。

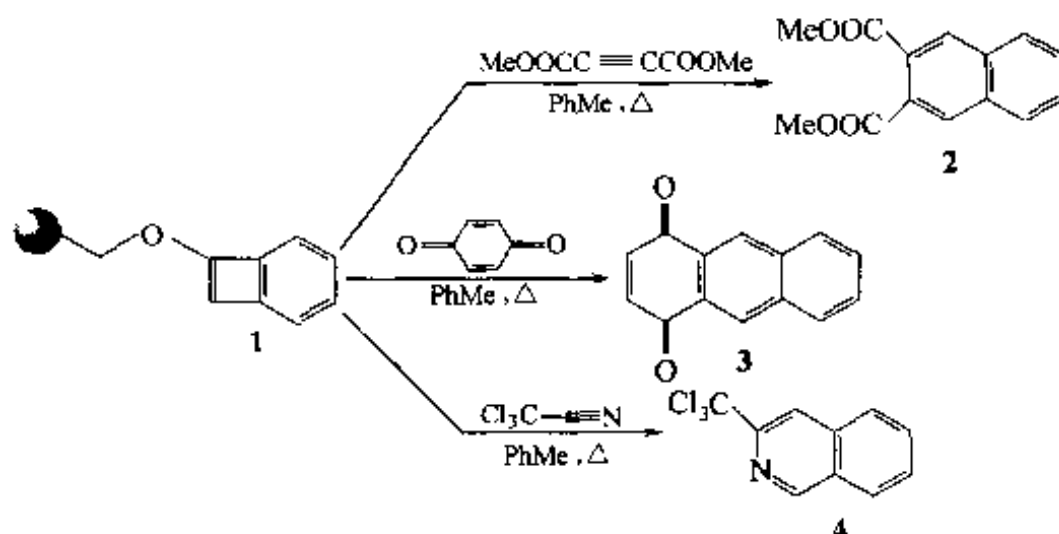


**例 11 【Wen 1998】**: 为了制备多环型 D-A 产物, 首先在酮基树脂上通过缩酮 Linker 接上邻二羟基取代的环己二烯结构 (1), 再经过酸氧化, 使没有取代基的一个双键转化为环氧中间体 (2), 随后胺化, 打开环氧键, 再使羟基烷醚化, 得到多取代的 1-溴环己烯结构 (3), 后者与双取代的乙烯三了基锡发生 Stille 缩合, 形成双烯结构 (4), 它与亲双烯组分丁烯二酰衍生物经加热发生 D-A 反应, 形成三并环结构 (5), 最后水解缩酮 Linker, 得到含八氢萘环的多取代三环衍生物 (6), 总收率在 61%~96% 之间。

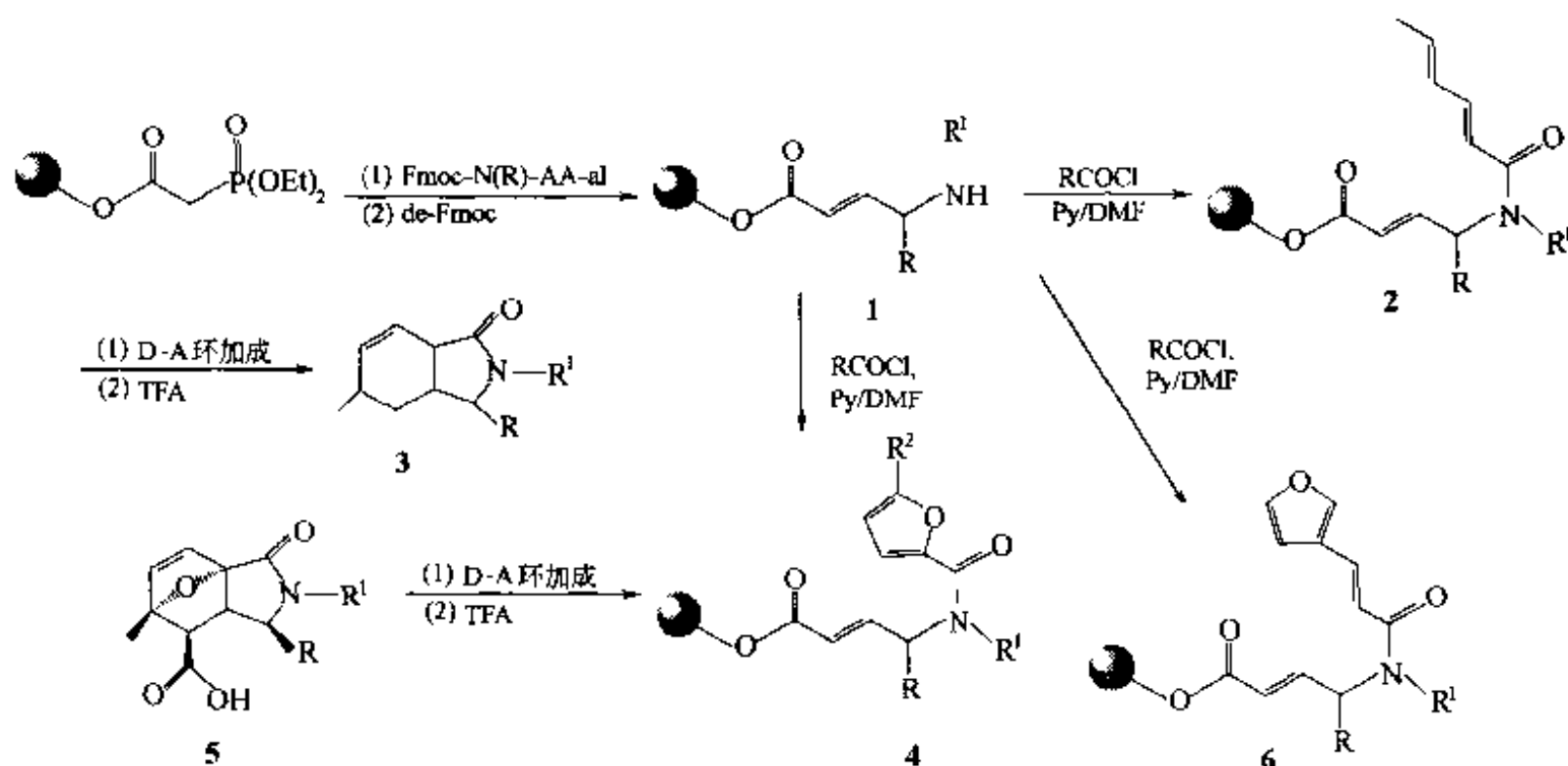


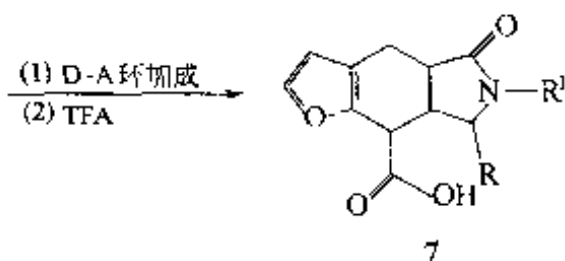


例 12 【Cra 1998】：载体通过醚键连接的苯并环丁烯（一种无痕迹 Linker）（1）是一种活泼的双烯结构，在与甲苯共热情况下可分别与炔、苯醌及腈化合物等亲双烯组分发生 D-A 加成，得到相应的产物 2~4。

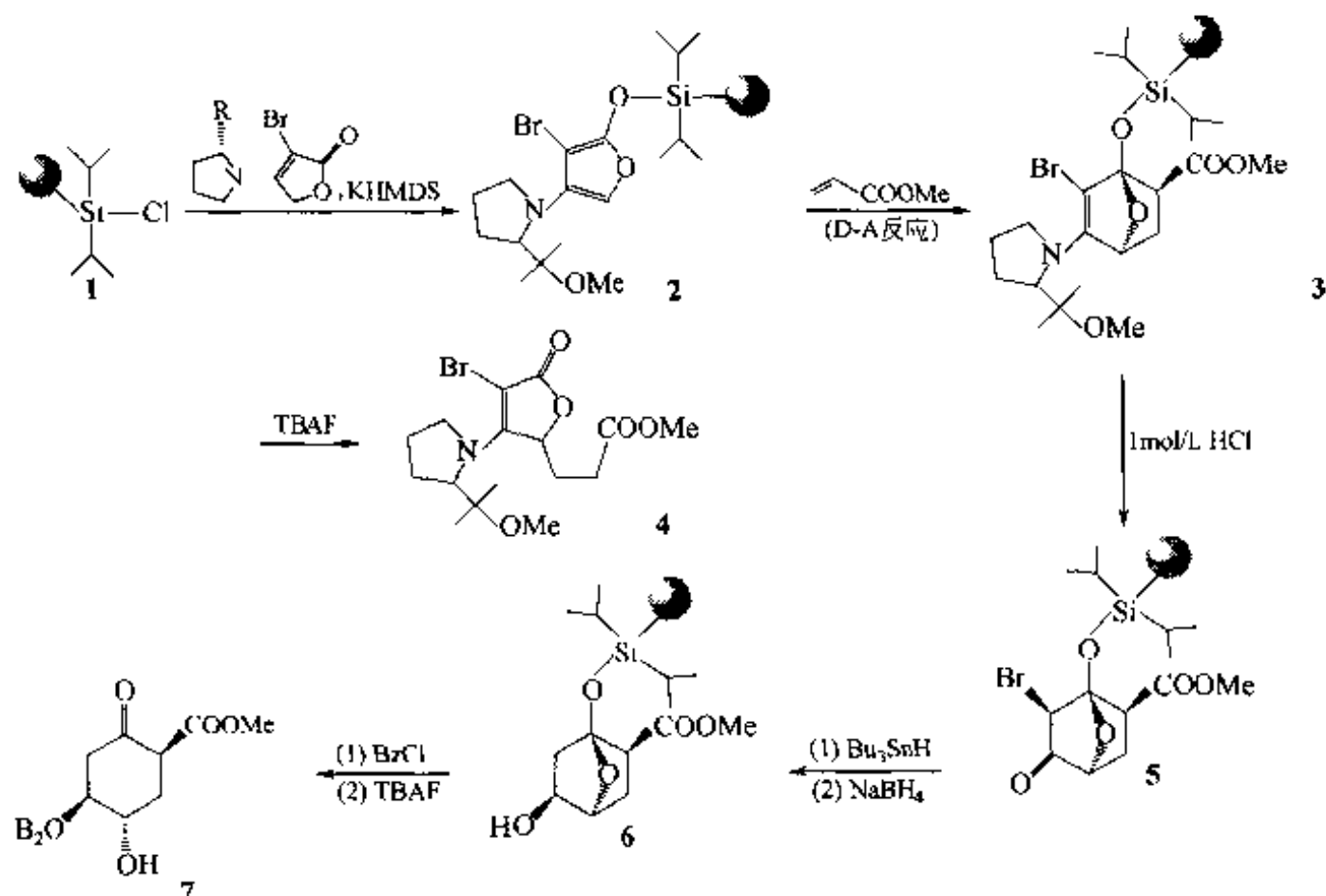


例 13 【Sun 1999】：载体上的亚磷酸二乙酯与氨基醛经历 Horner-Eminons 反应，生成  $\gamma$ -氨基- $\alpha,\beta$  不饱和酸酯结构（1），后者的氨基经酰化，引入不同形式的双烯结构，得到中间体 2、4、6，它们的分子中均具有双烯及亲双烯结构，因此经分子内 D-A 加成，分别转化为三并环型产物 3、5、7。

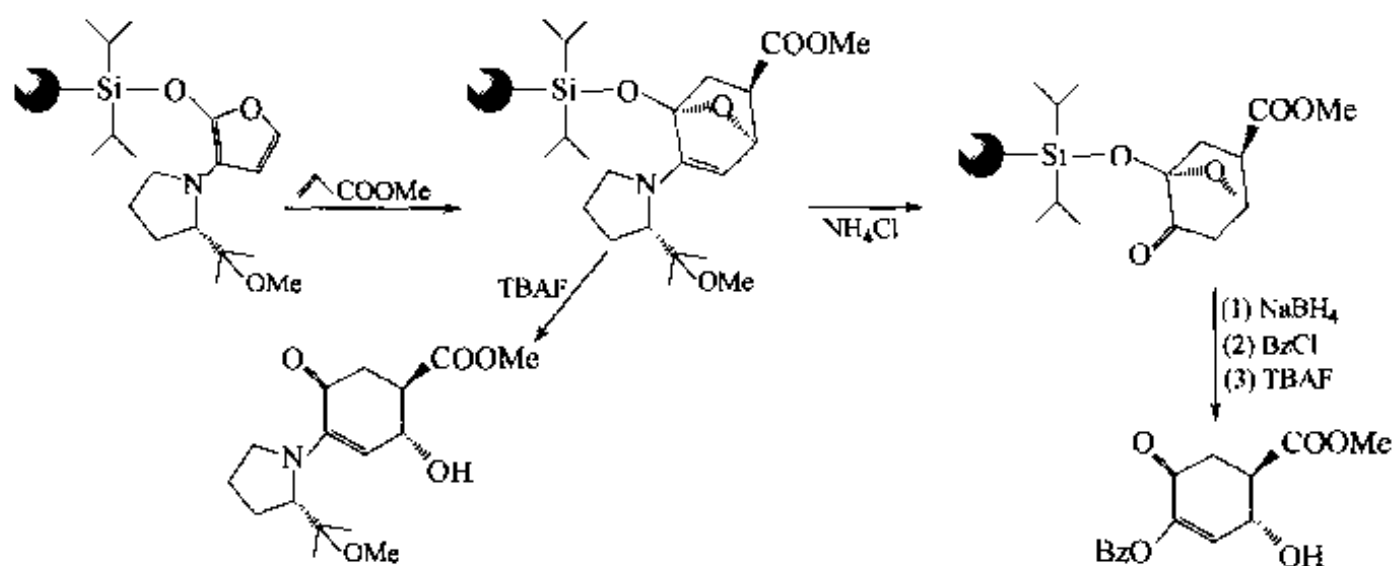




**例 14**【Ran 1995】：以烷硅醚为 Linker 的载体上的溴代呋喃结构作为双烯组分 (2)，与亲双烯化合物丙烯酸甲酯发生 D-A 反应，得到氧杂双环庚烯结构 (3)。此中间体可以直接经氟试剂裂解，得到戊烯内酯衍生物 4。中间体 3 还可以经酸水解，脱除烯胺吡咯烷，形成氧杂双环庚酮骨架 (5)。后者再经锡烷脱除溴取代，将酮基还原为醇 (6)。最后将醇醚化，并由氟试剂裂解，得到  $\beta$  酮酸酯 (7)。总收率 49%。

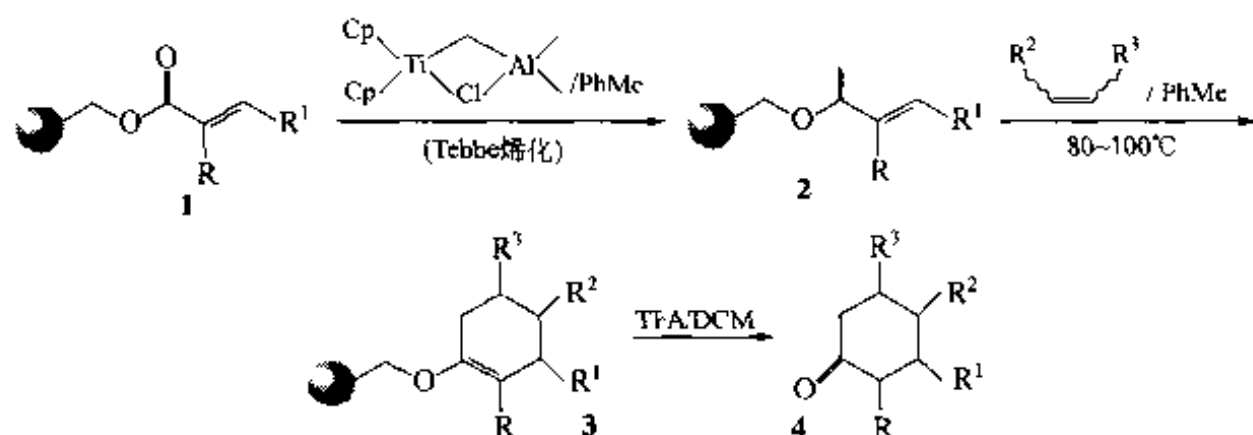


当双烯组分呋喃环上没有溴取代，而且此位置连上吡咯烷型取代基时，也可进行类似的 D-A 反应。但产物的结构与上有些不同：

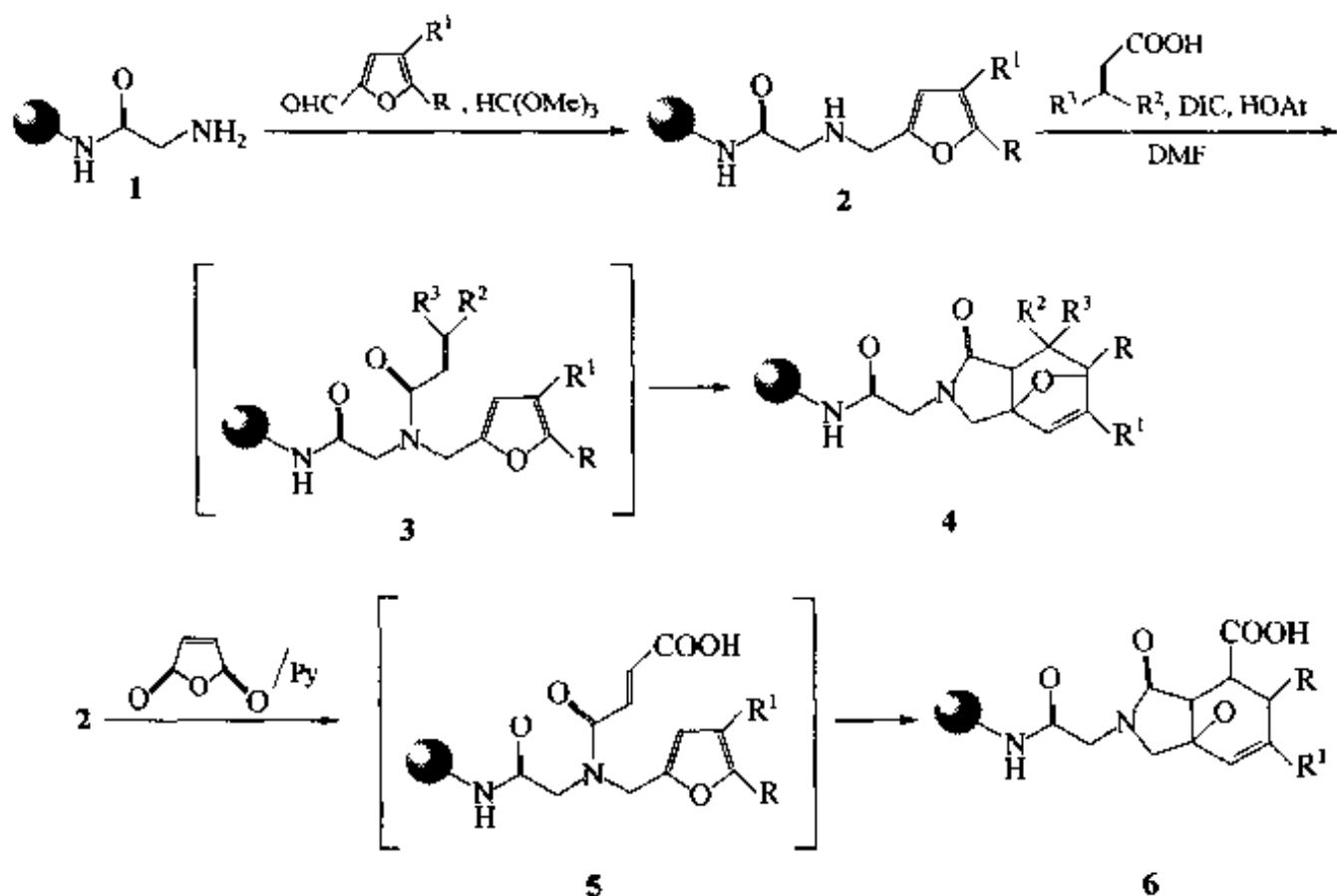


**例 15**【Bal 1998】：载体上的双取代丙烯酸酯 (1) 在钛-铝络合物 (Tebb 试剂)

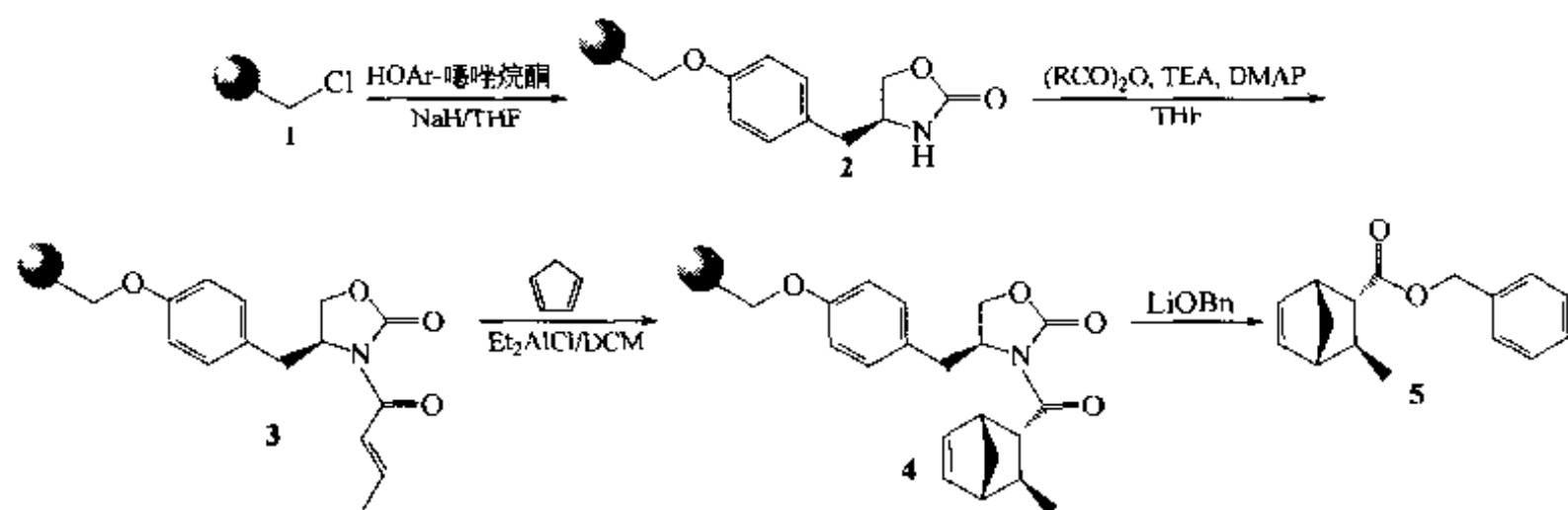
存在下发生 Tebbe 烯化反应，得到富电子的双烯结构 (2)，后者与双取代的乙烯衍生物发生 D-A 加成，转变为环己烯醇结构 (3)，再经酸裂解，得到四取代环己酮产物 (4)。



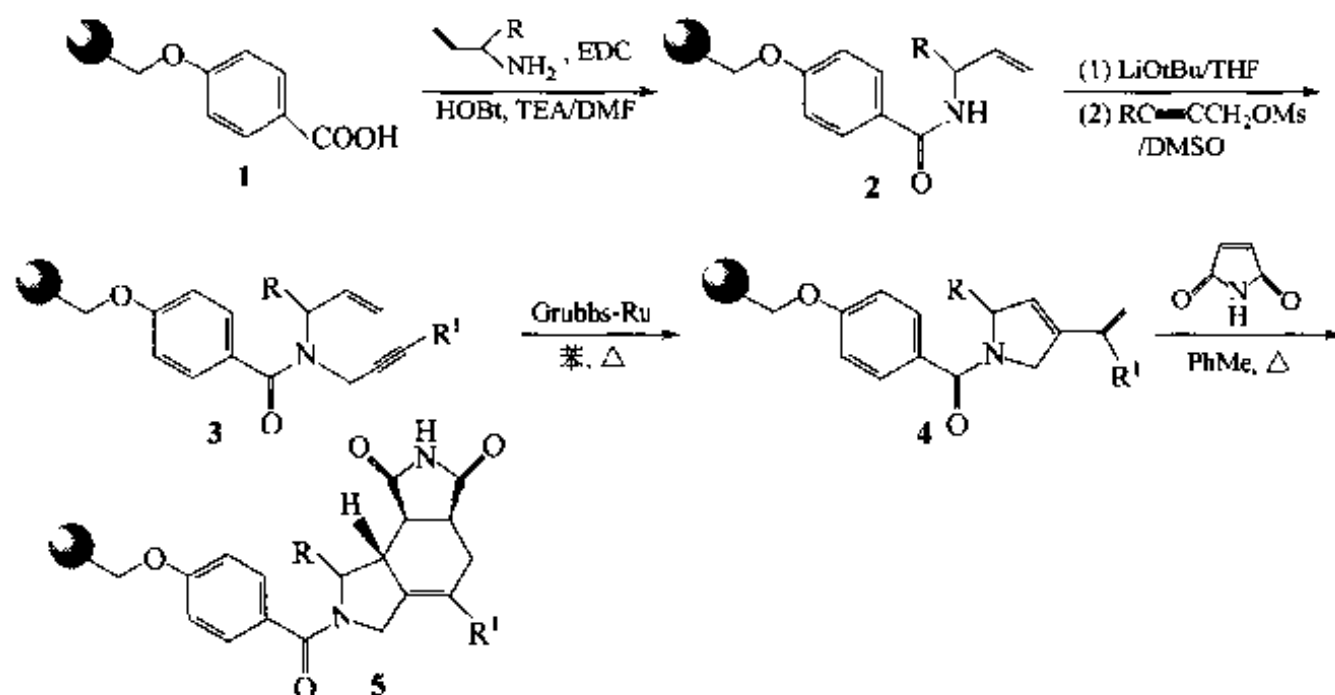
例 16 【Pall 1999】：载体上的甘氨酸经与取代的呋喃甲醛缩合及还原烷化，形成 5-氨基甲基取代的呋喃衍生物作为双烯组分 (2)。此结构的仲胺可以被  $\alpha, \beta$  不饱和酸酐化，形成载体上的三烯结构 (3)，它随即发生分子内 D-A 环加成，得到氮杂三环结构的产物 (4)。丁烯二酸酐也可以使中间体 2 的二级胺酰化，得到三烯中间体 (5)，后者同样可经历分子内 D-A 环加成，转化为氮杂三环结构 (6)。



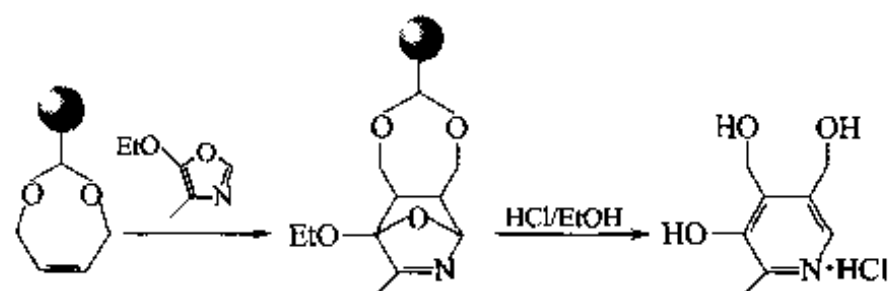
例 17 【Win 1998】：Merrifield 树脂上的 Evans 手性助剂噁唑烷酮 (2) 也可以用作 D-A 反应的立体选择性辅助结构。首先经  $\alpha, \beta$  不饱和酸对噁唑烷环上 N 原子进行酰化，成为与载体相连的亲双烯组分 (3)，后者在二乙基氯化铝催化下与环戊二烯发生 D-A 环加成反应，得到立体选择性的桥环结构 4，最后经苯醇锂对噁唑烷酮型的酰胺键进行裂解，得到终产物 (5)。五步固相反应总产率 26%，产物的 *endo* 与 *exo* 之比为 21:1，*ee* 达到 86%。



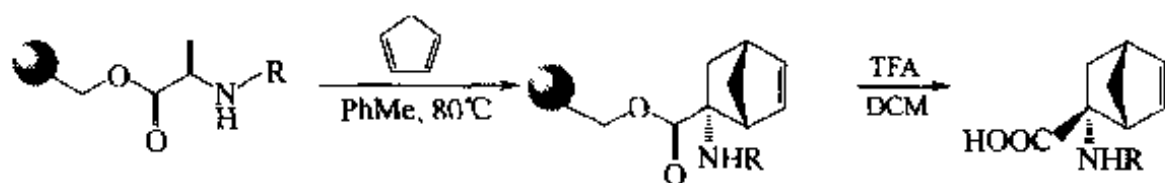
例 18 【Hee 1998】: 载体上的苯甲酸经酰胺化及酰胺 N 原子烷基化两步反应, 先后引入炔及末端双键 (3), 后者在 Grubbs 试剂催化下发生烯-炔迁移反应, 生成双烯组分 (4), 随后与丁烯二酰亚胺在加热条件下发生 D-A 反应, 生成三并环产物 (5)。



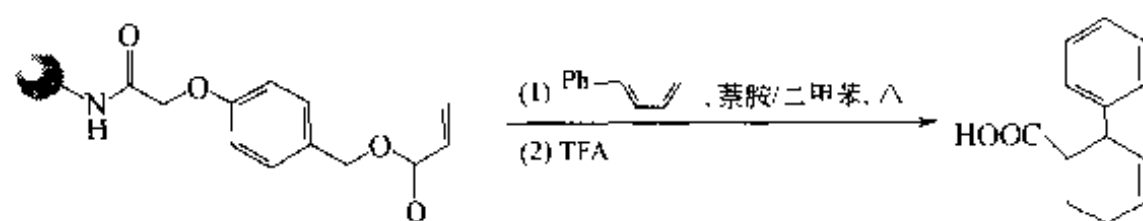
其他与 D-A 反应有关的固相合成例简介如下:



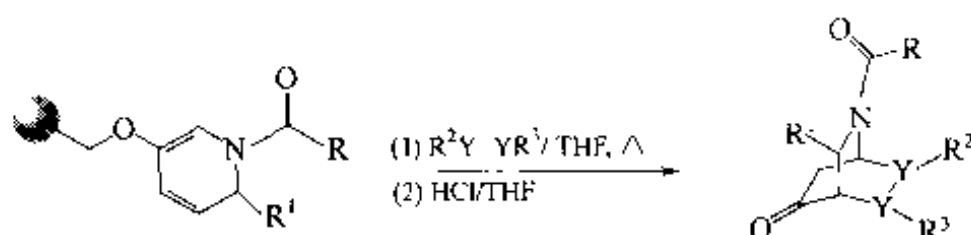
【Rit 1994】



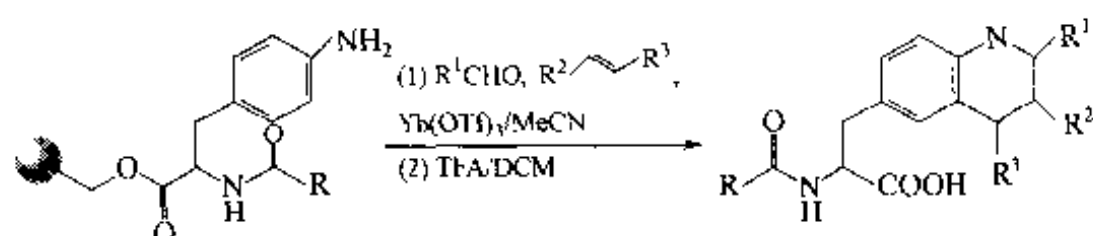
【Bur 1999】



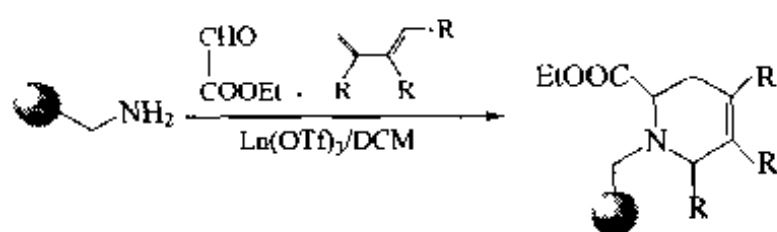
【Zha 1999a】



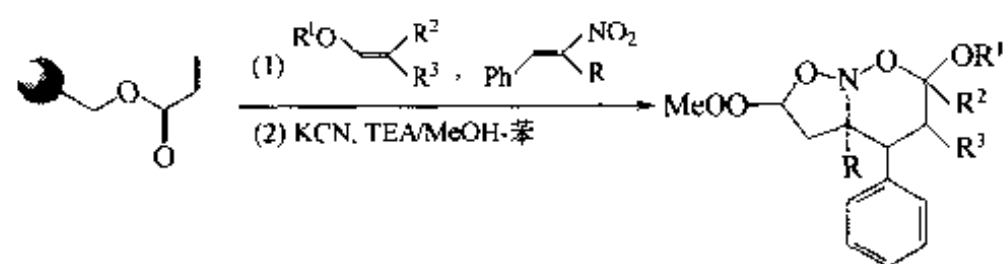
【Che 1999】



【Kis 1998】



【Zha 1998】



【Kus 1998】

## 参 考 文 献

- Atl 2002     Atlan V, Elkaim I. *Synlett*, 2002, 2: 352  
 Bal 1998     Ball C P, Barrett R S. *Chem. Commun.*, 1998: 2019  
 Bar 2001     Barrett A G M, Boffey R J. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 5579  
 Bec 1992     Beebe X, Schore N E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10061  
 Bee 1995     Beege X, Chiappari C L. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 4204  
 Bol 1996     Bolton G L. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3433  
 Bic 1998     Bicknell A J, Hird N W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 5869  
 Bur 1999     Burkett B A, Chai C L. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7035  
 Cai 2001     Caix-Haumesser S, Hanna I. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 12: 3721  
 Che 1998     Cheng J F, Mjaili M M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 939  
 Che 1999     Chen C, Munoz B. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 3491

- Cos 1994 Costero A M, Pitarch M. *J. Chem. Rev.*, 1994, (S): 316
- Cra 1997 Crawshaw M, Hird N W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7115
- Cra 1998 Craig D, Robson M J. *Synlett*, 1998: 1381
- Fuc 2002 Fuchi N, Doi T. *Synlett*, 2002, 2: 285
- Gav 1988 Gavina J, Costero A M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 63: 6112
- Gof 1999 Goff D A. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 8741
- Gon 1998 Gong Y D, Najdi S. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 3081
- Gor 1997 Gordcev M F, Gorden E M. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 8177
- Gri 1993 Grigg R, Sridharan V. *Adv. Cycloaddn.*, 1993, 3: 3671
- Ham 1996 Hamper B C, Dukesherer D R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3617
- Hee 1998 Heerding D A, Takata D T. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6815
- Hen 1992 Henke B R, Kouklis A J. *J. Org. Chem.*, 1992, 57: 7056
- Hol 1995 Holmes C P, Jones D G. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 2318
- Kan 1997 Kantorowski E J, Kurth M J. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6797
- Kis 1998 Kiselyov A S, Smith L H. *Tetrahedron*, 1998, 54: 5089
- Kob 1998 Kobayashi S, Akiyama R. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 9211
- Kus 1998 Kuster G J, Scheeren H W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3613
- Lin 2000 Lindsley C W, Chan L K. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122: 422
- Lor 1996 Lorsche B A, Miller R B. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 8716
- Lor 1998 Lorsche B A, Bagdanoff J T. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 2244
- Mar 1997 Marx M A, Grillot A L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 6153
- Mei 1999 Meijere A, Nuske H. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38: 3669
- Mja 1996 Mjalli A M, Sarshar S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2943
- Mur 1995 Murphy M M, Schullek J R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 7029
- Pad 1979 Padwa A, Ku H. *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 255
- Pan 1996 Panek J S, Zhu B. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8151
- Par 1998 Park K H, Marilyn M. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 6579
- Par 1999 Park K H, Kurth M J. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 9297
- Pau 1985 Pauson P L. *Tetrahedron*, 1985, 41: 5855
- Pau 1999 Paulvannan K, Chen T. *Synlett*, 1999: 1609
- Pea 1997 Pearson W H, Clark R B. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7669
- Pei 1994 Pei Y, Moos W H. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5852
- Pei 1997 Pei Y, Houghten R A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3349
- Pen 1999a Peng G, Sohn A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8342
- Rai 1999 Raillard S P, Ji G. *Org. Process Res. Dev.*, 1999, 3: 177
- Ran 1995 Randolph J T, McClure K F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 5712
- Reb 1974 Rebek J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96: 7112
- Rit 1994 Ritter H, Sperber R. *Macromol.*, 1994, 27: 5919
- Ruh 1996 Ruhland B, Bhandari A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 253
- Ruh 1997 Ruhland B, Bomgbrun A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 7820
- Sch 1990 Schore N E, Najdi S D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112: 441
- Sch 1996 Schlessinger R H, Bergstrom C P. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2133
- Sin 1999 Singh R, Nuss J M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 1249
- Sun 1999 Sun S, Murray W V. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 5941
- Sun 2000 Sun S, Turchi I J. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 2555
- Wan 1997 Wang Y, Wilson S R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4021
- Wen 1998 Wendeborn S, Mesmaeker A. *Synlett*, 1998: 865
- Whi 1997 Whitehouse D L, Nelson K H. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7139
- Win 1998 Winkler J D, McCoull W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4935
- Zar 1995 Zaragoza F, Petersen S V. *Tetrahedron*, 1996, 52: 10823

- Zha 1998 Zhang H C, Brumfield K K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4449  
Zha 1999 Zhang W, Xie W H. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7929  
Zha 1999a Zhao C, Sbi S. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 91  
Zuc 1992 Zuckermann R N, Kerr J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10646

(王德心)



## 第七章 C—C键生成的固相反应

### ● 第一节 金属催化偶联反应

Stille 反应, Heck 反应, Suzuki 反应, Sonogashira 反应, Cadiot-Chodkiewicz 缩合。

### ● 第二节 缩合型反应

Aldol 缩合, Knoevenagel 反应, Claisen-Schmidt 反应, Baylis-Hillman 反应, Bischler-Napieralski 反应, Pictet-Spengler 反应, Sakurai 反应, RCM 反应, Fischer 反应, Biginelli 反应, 其他反应。

### ● 第三节 Michael 加成及 C-烷基化反应

Michael 加成, 烯醇碳烷基化, 其他碳烷基化。

### ● 第四节 烯形成反应

Wittig 反应, Horner-Wadsworth-Emmons 反应。

### ● 第五节 有机金属及其他反应

Grignard 反应, 烯迁移反应, 其他有机金属反应, 自由基反应, F-C 反应。

有机化合物的制备中, C—C 键形成是最重要的途径之一。其重要性在于此类反应可以扩大原有的分子碳骨架。与局部功能基的转化或衍生相比, C—C 键形成反应使底物分子获得整体性 (global) 变化, 而非局部结构修饰, 所以这类反应对开发全新的分子, 增加骨架结构多样性非常重要。C—C 键生成反应涉及到许多类型的经典反应及一些特殊反应, 其中绝大部分已经实现了固相方式操作 (表 7.1)。

表 7.1 固相合成中 C—C 键生成反应类型

类 型	反 应 名 称
金属催化偶联型	Stille 反应, Heck 反应, Suznki 反应, Sonogashira 反应, Cadiot-Chodkiewicz 反应
缩合型	Aldol 反应, Baylis-Hillman 反应, Biginelli 反应, Bischler-Napieralski 反应, Claisen-Schmidt 反应, Mannich 反应, Petasis 反应, Pictet-Spengler 反应, Fischer 反应, Sakurai 反应, Ugi 反应 <sup>①</sup>
环加成型 <sup>②</sup>	D-A 反应, 1,3-偶极反应, Staudinger 反应, Pauson-Khand 反应
烷基化及亲核加成	Enolate 反应, Michael 反应, 其他反应
烯化型	Wittig 反应, Horner-Wadsworth-Emmons 反应
有机金属及其他型	Grignard 反应, 烯迁移反应, 自由基反应, F-C 反应

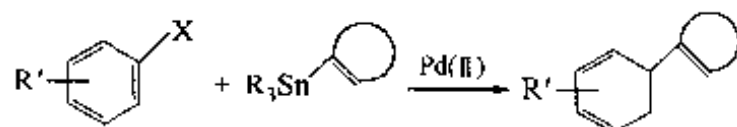
① 在第五章介绍。

② 在第六章介绍。

## 第一节 金属催化偶联反应

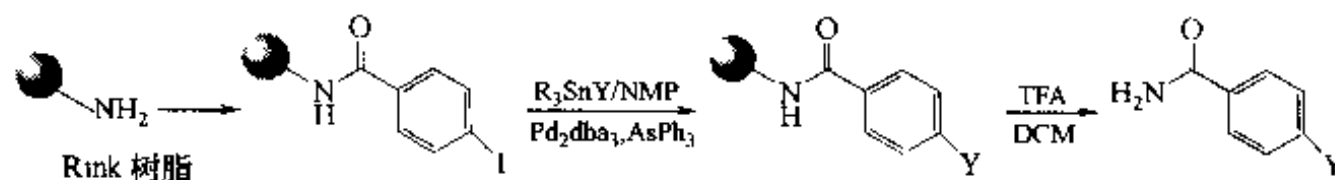
### 一、Stille 反应

卤代芳烃（常以 I 及 Br 为主）与芳基或烯炔基锡组分在钯试剂催化下发生取代反应，生成 C—C 键产物：

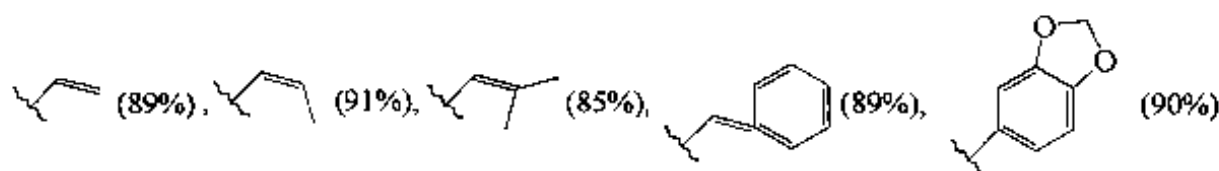


从产物结构类型上看，Suzuki 反应与 Stille 反应很相似。但前者的反应底物为芳基或烯基硼酸，而且需要加热条件（80℃左右）；而后者无需加热，对结构复杂、不耐受热的产物合成是有利的。与其他双组分固相反应一样，进行 Stille 反应时也存在哪一种组分先与载体相连的路线设计情况。

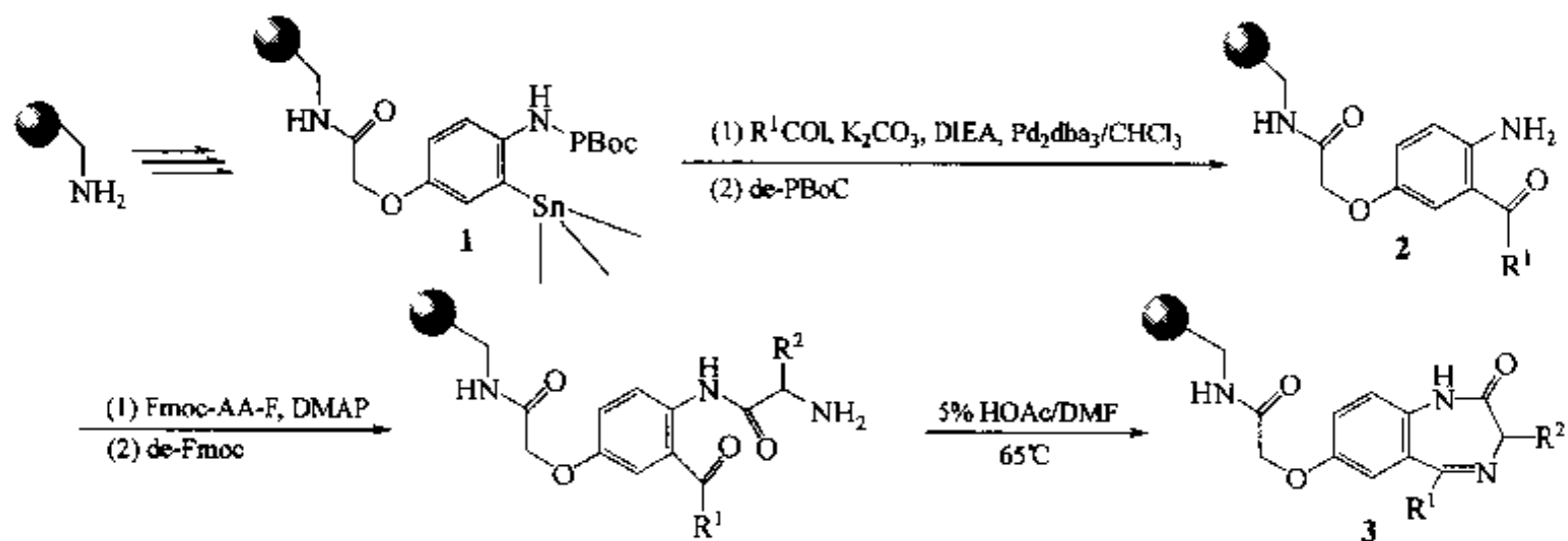
**例 1**【Des 1994】：先在载体上引入碘苯结构，在钯试剂及三苯砷催化下与不同取代的锡组分反应，得到收率较多的各种产物。

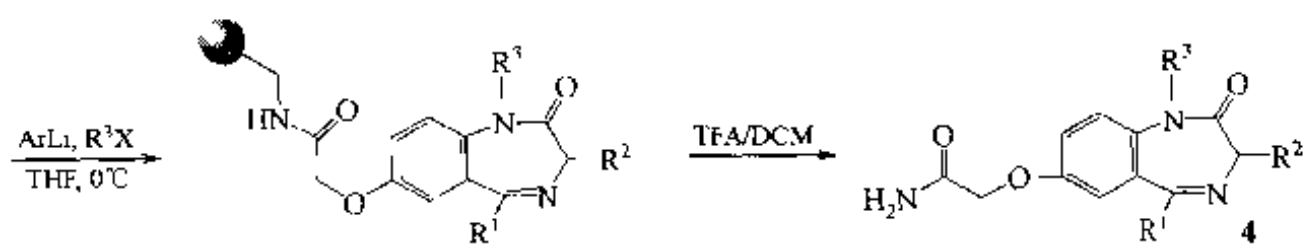


其中 Y 的结构 R 相应产物收率为：



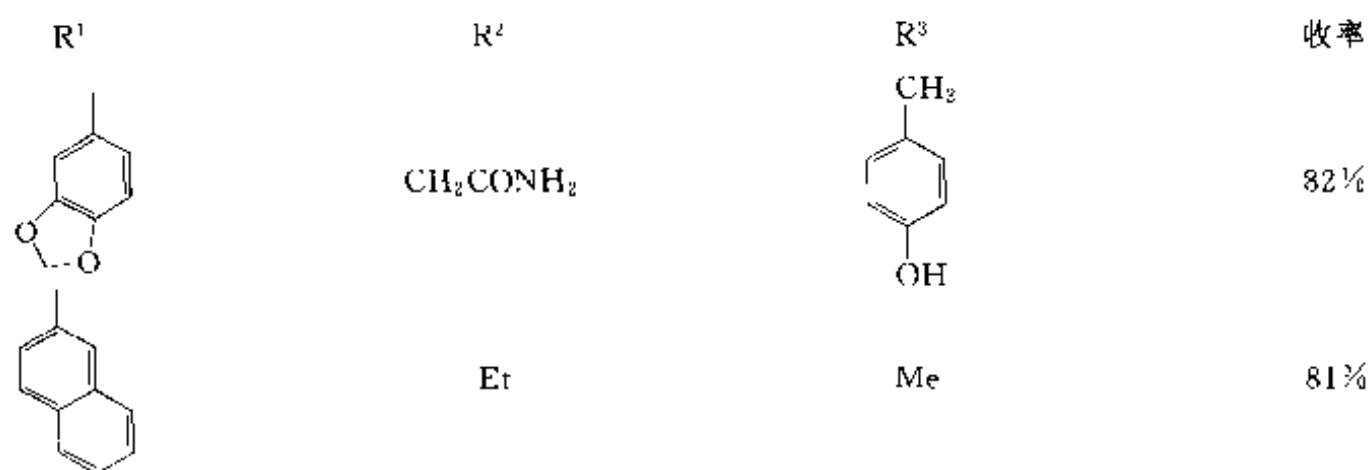
**例 2**【Plu 1995】：在固相合成多取代苯并三氮草（BDZ）的多步合成中，骨架结构 BDZ 前体需要在苯胺的邻位引入酰基，此结构就是由 Stille 反应制备出的中间产物。首先向固相载体引进芳基三丁锡结构（1），再与酰氯组分进行 Still 反应生成邻酰基苯胺衍生物（2），随后经苯胺 N 原子接上一个氨基酸，再经分子内合环得到 BDZ 骨架（3），最后使 N 原子烷基化及裂解，得到各种产物（4）。



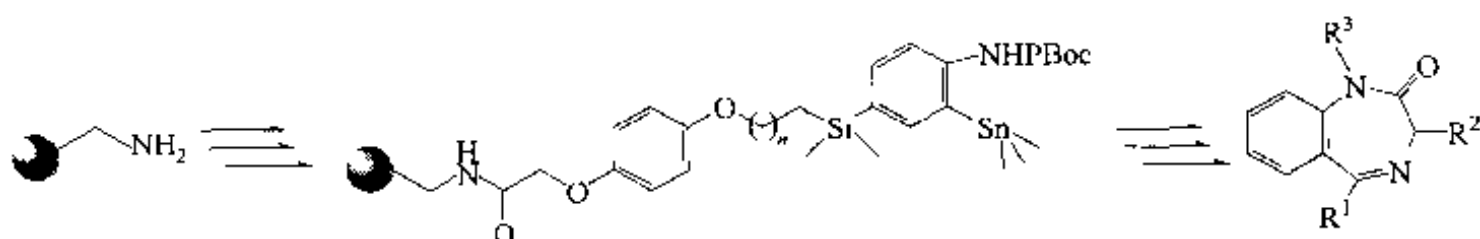


其中 R 的结构及产物 (4) 的收率如下。

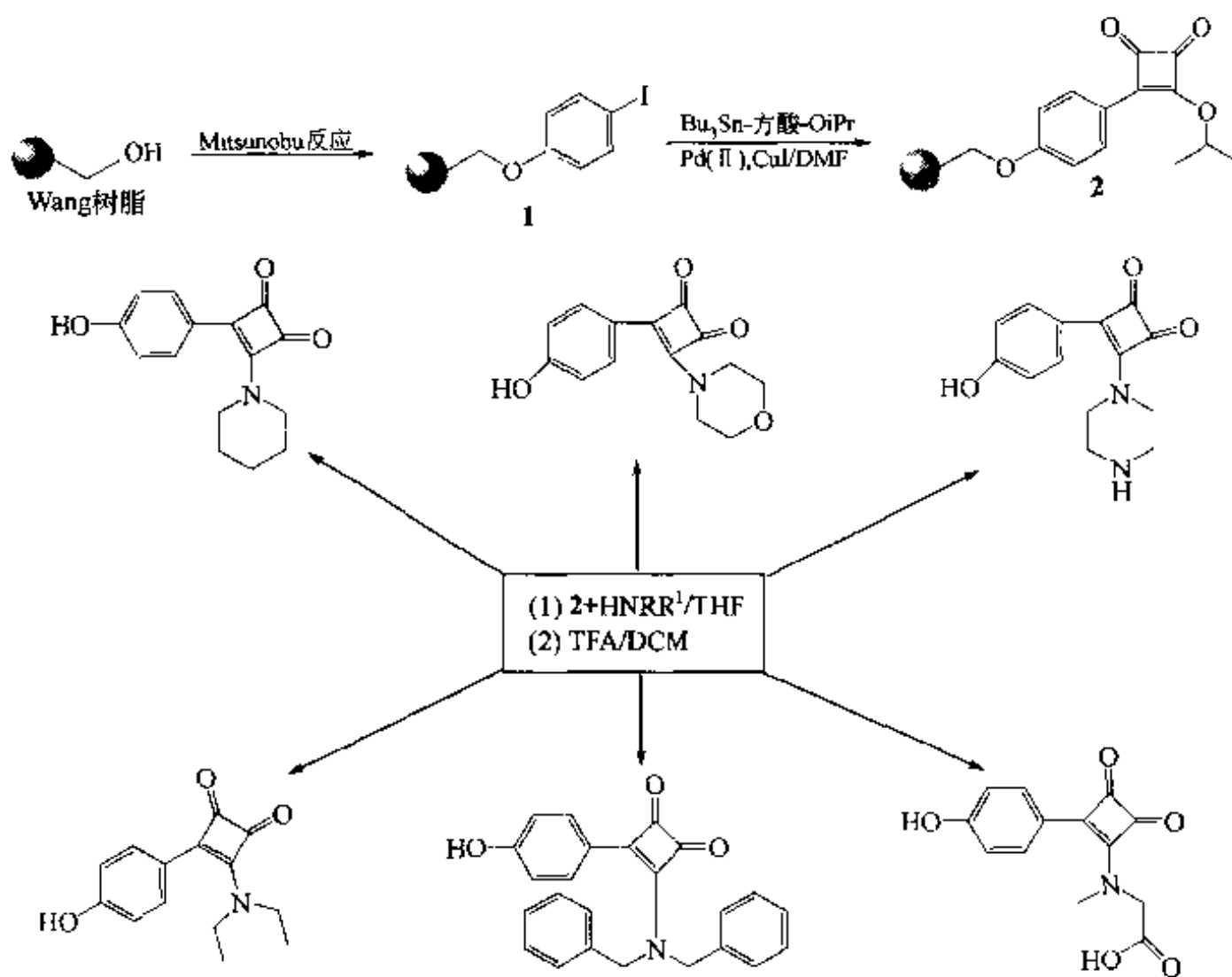
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	收率
	Et	Me	67%
	Et	Me	79%
	Et	Me	73%
	Et	Me	70%
	Et	Me	64%
	Et	Me	52%
	Et	Me	59%
	Et	Me	80%
	Et	Me	52%
	CH <sub>2</sub> CN	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	63%
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	Et	Me	58%
	Et	Me	75%



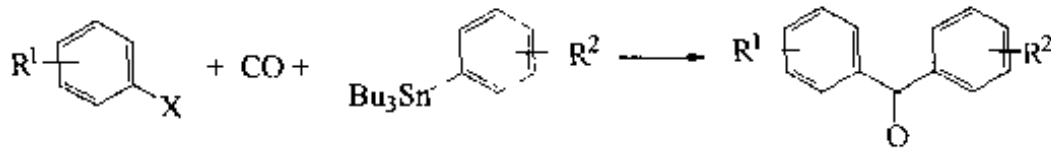
还可以采用硅烷型 Linker 树脂为载体, 经历与上例完全相同的合成路线, 制备各种 BDZ 衍生物, 其中的 Stille 反应与上例完全一样【Plu 1997】。



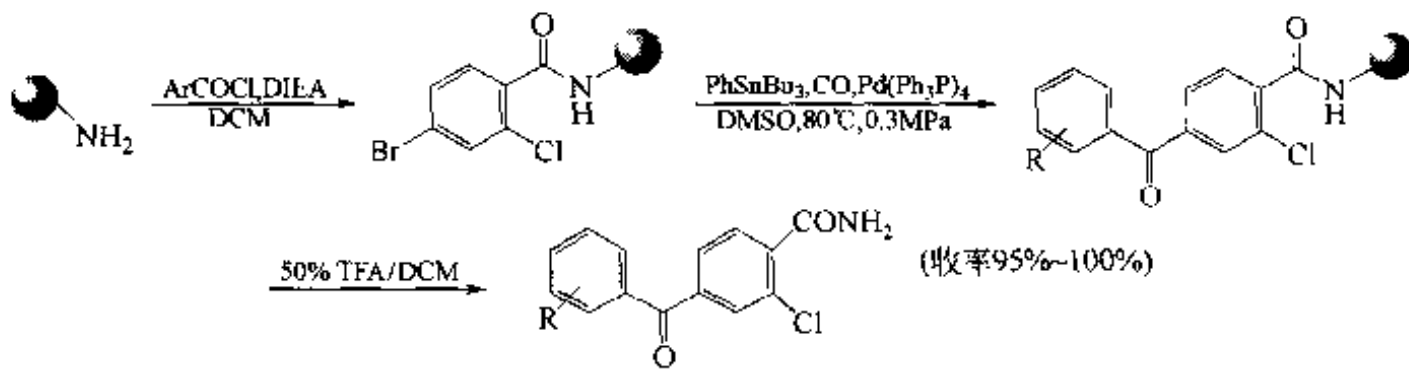
**例 3【Tem 1997】:** 基于方酸结构的多样性合成在开发各种结构小分子组合库方面具有合成路线简单、条件温和、收率高的特点, 用固相法制备这些组合库的前体结构时, Stille 缩合是一种重要的手段。Armstrong 小组以 Wang 树脂为载体, 先经过 Mitsunobu 反应使碘苯结构与上相连, 得中间体 1, 再与三丁基锡取代的方酸异丙酯进行 Stille 反应, 得到重要的支架结构 2, 随后可在此支架上进行多种衍生合成, 其中仅在异丙氧的胺解反应方面就可得到多种叔胺型方酸衍生物。



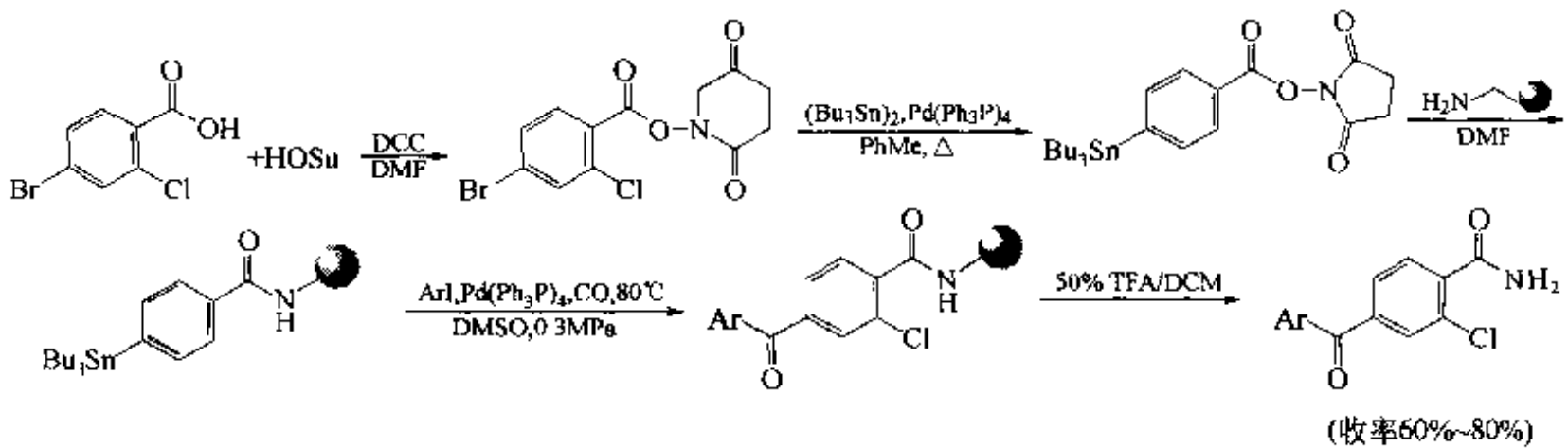
例4【Yun 2001】：与前面的合成不同，除了芳卤及有机锡两组分外，用一氧化碳作为第三个组分进行的 Stille 反应可以制备二芳甲酮衍生物。



二苯甲酮型化合物在药物化学中可作为二芳基醚的生物异构体，因此是一种重要的中间体。用固相方式可有两种途径制备此类化合物。路线 A，先将卤代芳烃连在载体上，再与有机锡及 CO 缩合：



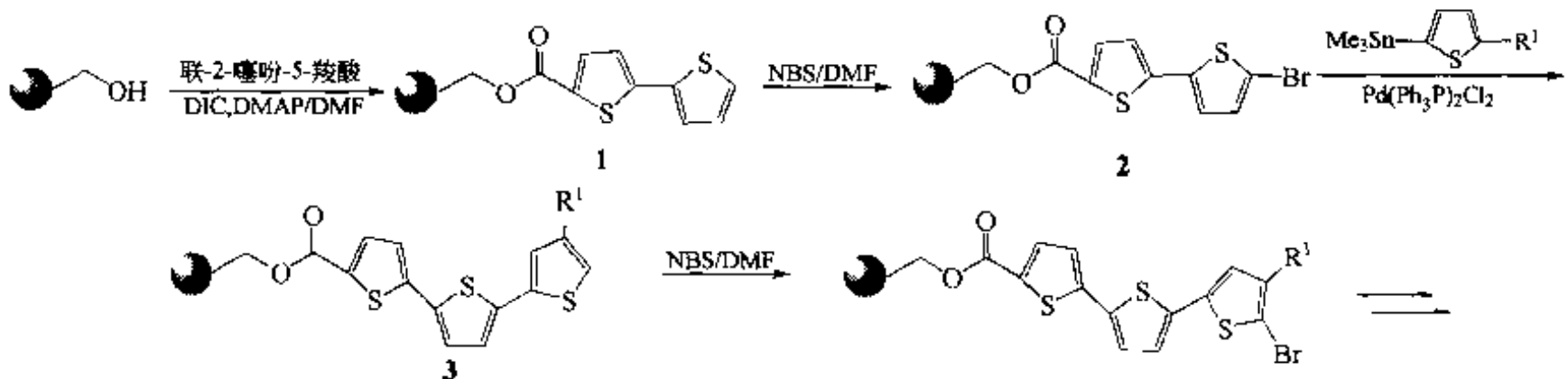
路线 B，将有机锡芳烃与载体相连后再与卤代芳烃及 CO 缩合：

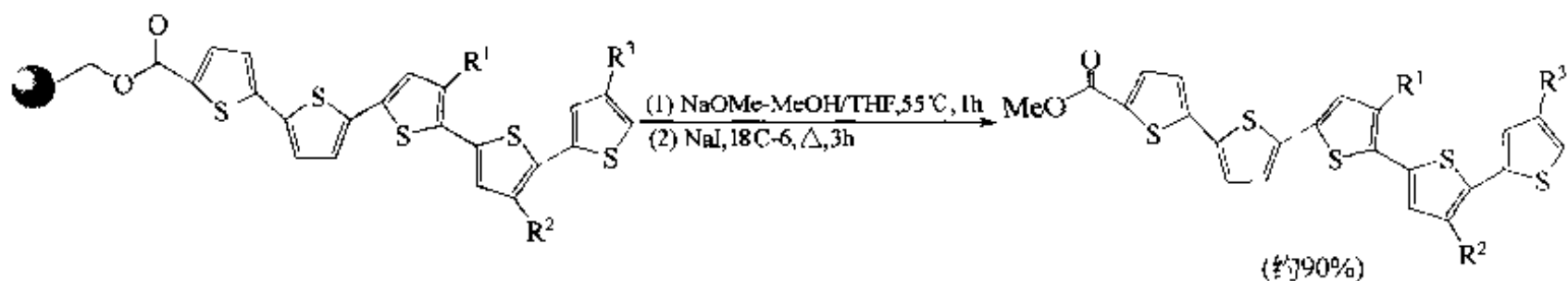


(Ar=单取代苯基, 双取代苯基, 三取代苯基, 吡啶酮基, 3-吡啶基, 2-噻吩基, 2-萘基)

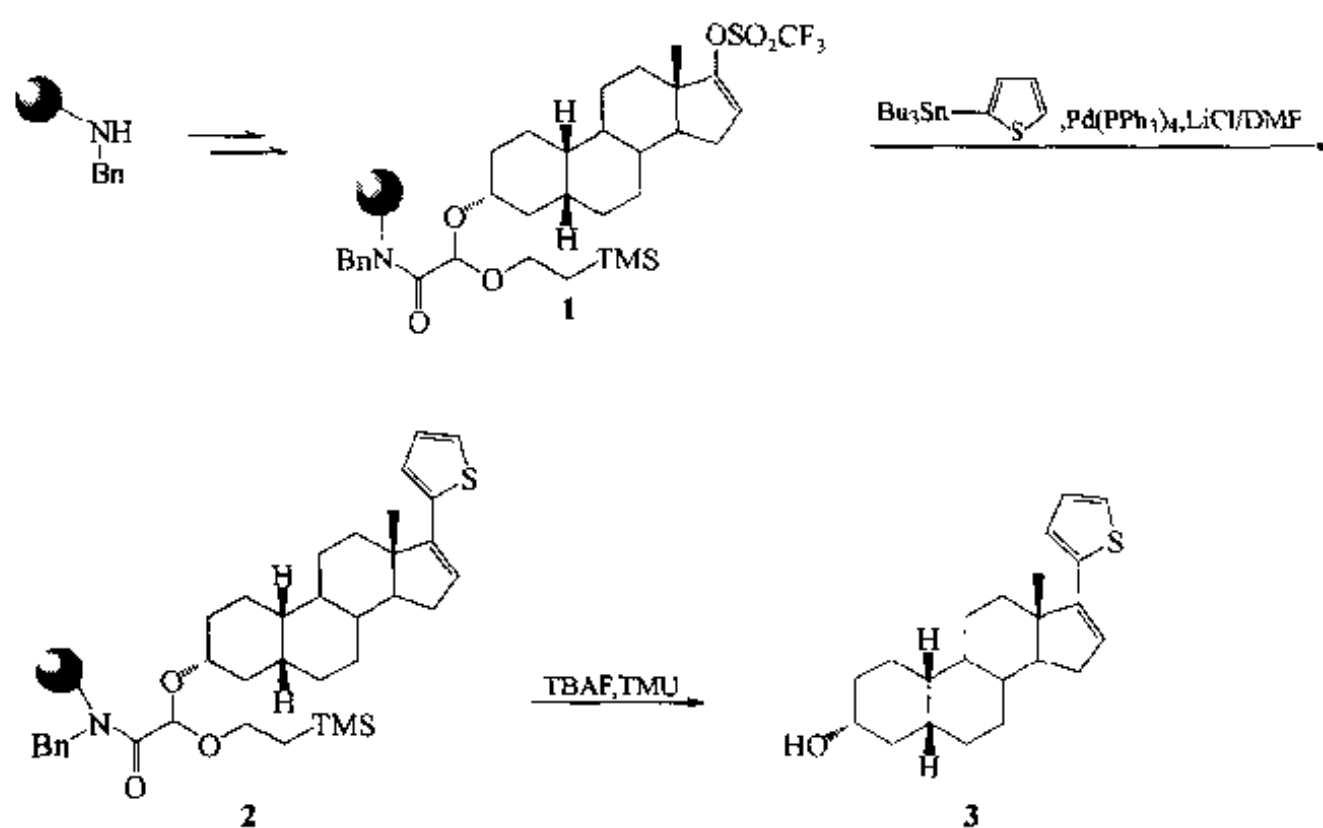
上面两种路线中，A 的反应步骤少，产物总收率高，但结构多样性差一些。相比之下，路线 B 要长一些，总收率低，但因 Ar1 无须与载体相连，所以类型广泛。

例5【Mal 1998】：以 ArgO 树脂为载体，先与联-2-噻吩-5-羧酸键合，得 1，再经 NBS 溴化试剂对 5' 位进行溴化，生成 Stille 反应的底物 2，然后与 Stille 反应的另一组分即 4-取代-2-噻吩锡烷进行缩合得 3，此后依次进行溴化-Stille 缩合多次循环，再经裂解得到五聚噻吩衍生物 4。七步反应总收率高达 90%，实际上每步反应转化率已接近定量。

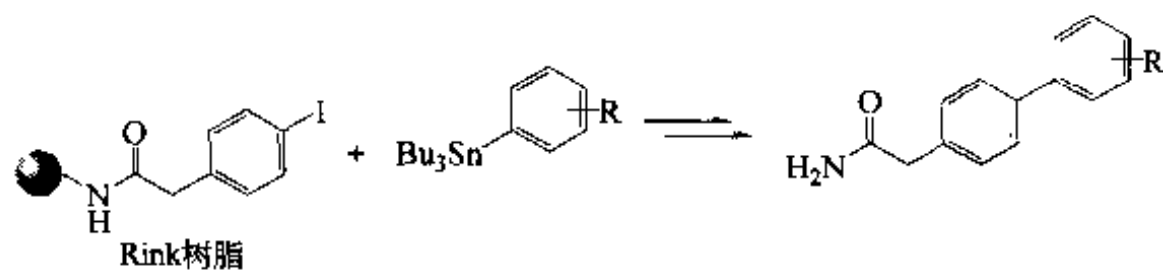




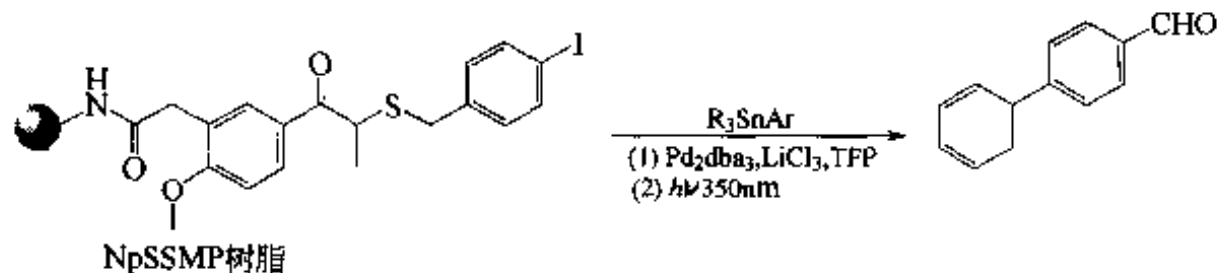
**例6【Koo 1999】**：除卤素 (I, Br) 外，三氟甲磺酰烯醇酯也可作为 Stille 反应的一种底物与有机锡组分生成 C—C 键。下面的甾醇化合物的固相合成就是先在载体上引入 17-三氟甲磺酰氧-16-烯甾体骨架 (1)，随后与 2-三丁基锡噻吩发生 Stille 反应得到 2，最后以四丁基氟化铵为裂解试剂，对半缩醛型 Linker 进行无痕迹裂解，得到终产物 3。总收率 38%，粗产物纯度达 90%。



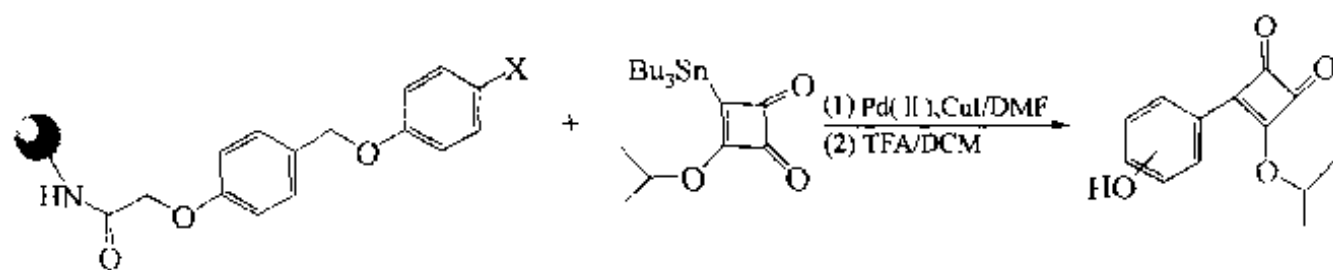
与 Stille 反应相关的其他固相合成例简介如下：



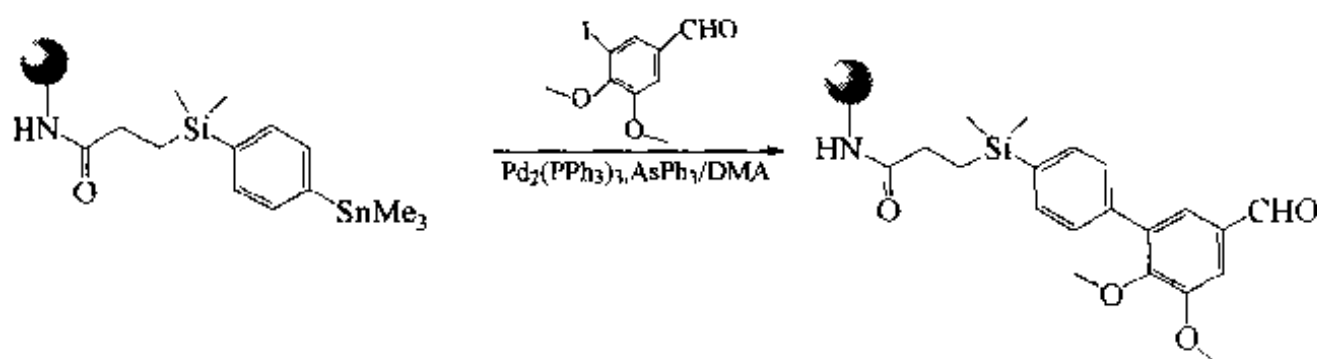
【Far 1993】



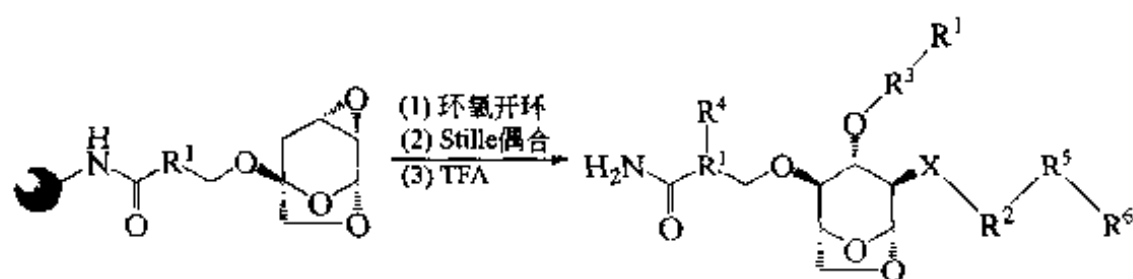
【Suc 1994】



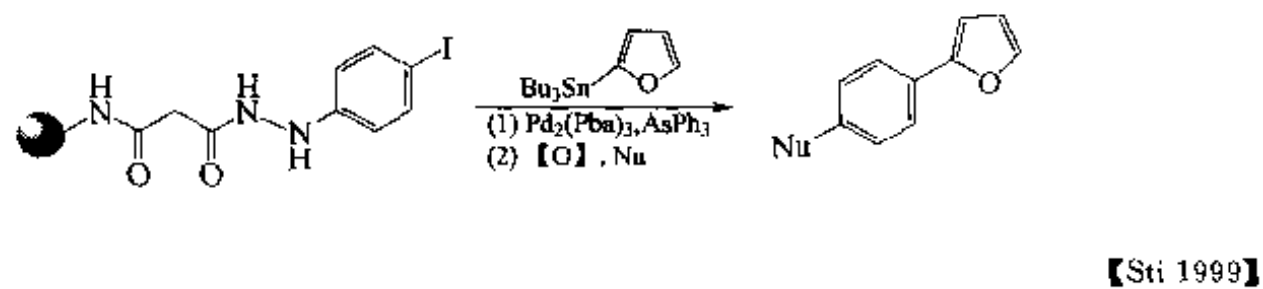
【Lie 1990】



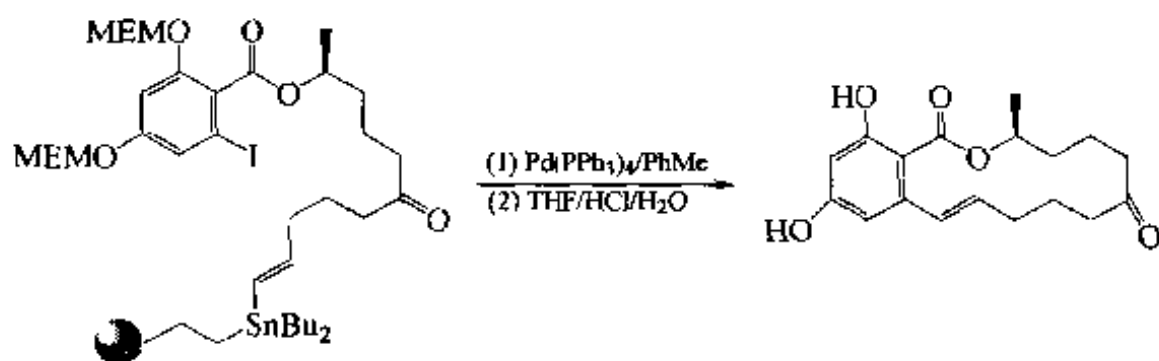
【Hon 1998】



【Bri 1998】



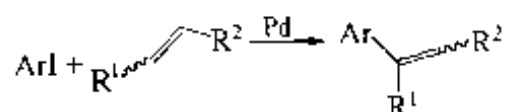
【Sti 1999】



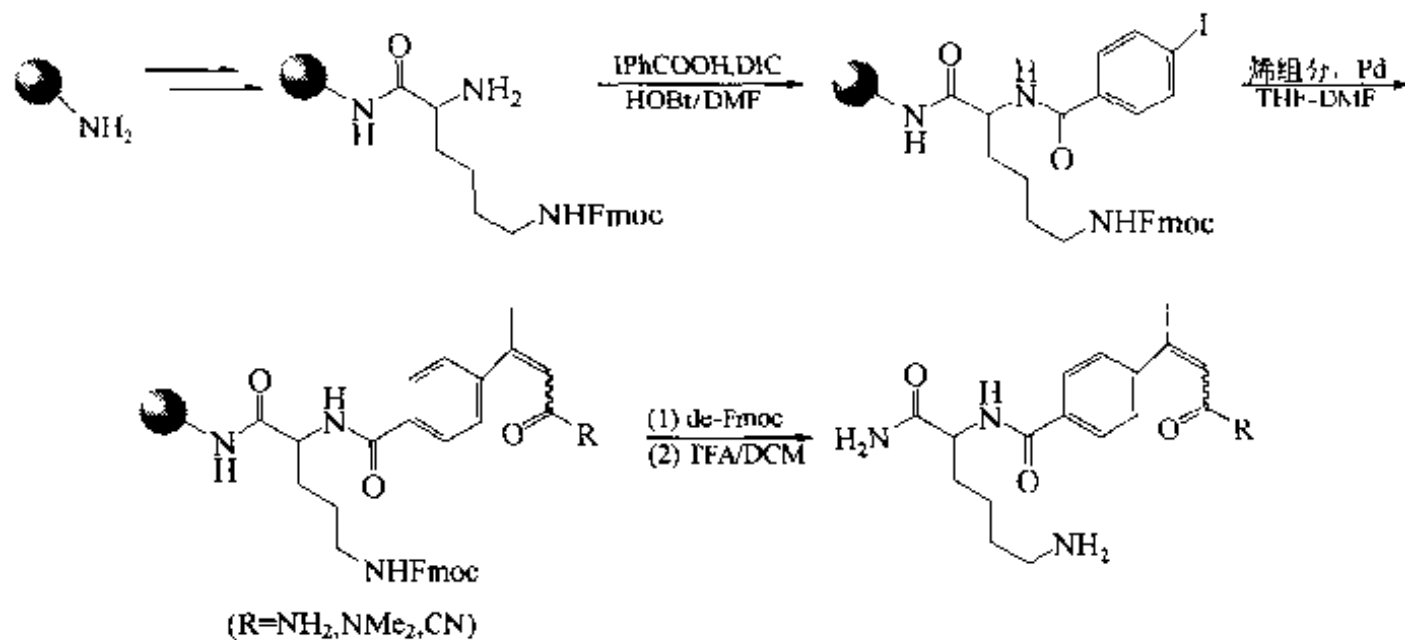
【Nic 1998】

## 二、Heck 反应

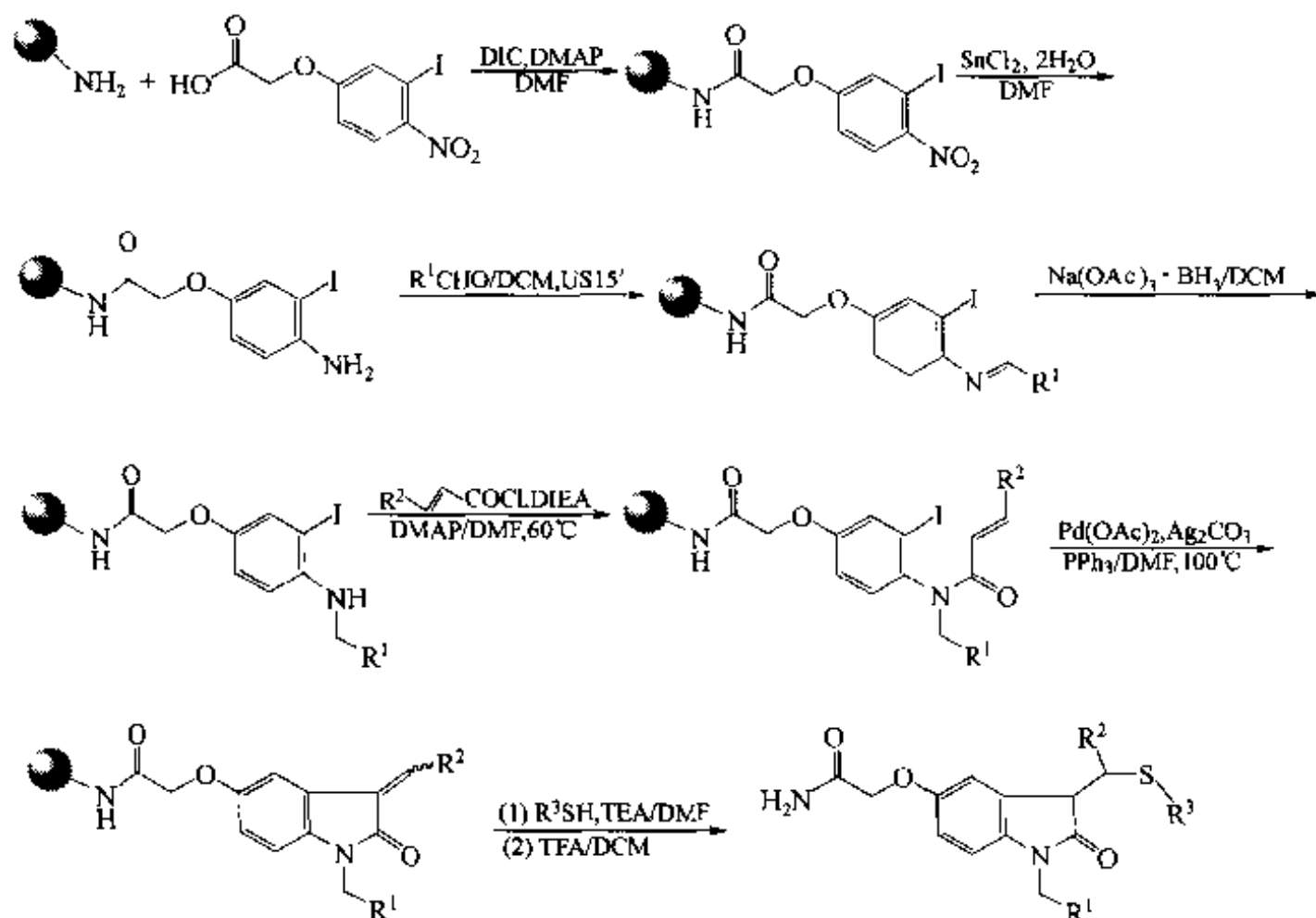
烯或炔的不饱和碳原子发生芳环取代是 Heck 反应的特点，因此不饱和烃、碘代苯及钯试剂是此反应的基本条件：



例 1 【Hir 1995】：以 Rink-NH<sub>2</sub> 为载体，经几步组装反应构建好碘代苯型底物，再与  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物发生 Heck 反应。



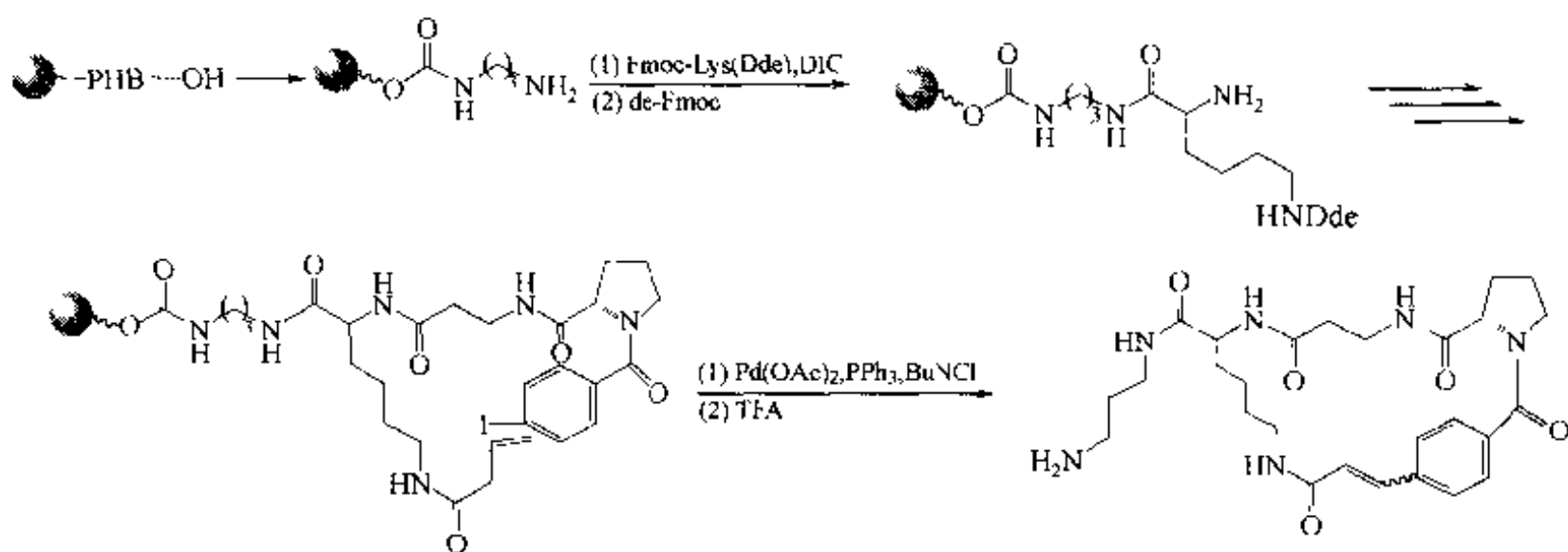
例 2 【Aru 1997】：在载体上先制备出  $\alpha$ -取代碘苯的底物结构，然后经几步反应在  $\alpha$  位连上含烯结构的侧链，最后在乙酸钯催化下发生分子内 Heck 反应，生成吲哚酮产物。



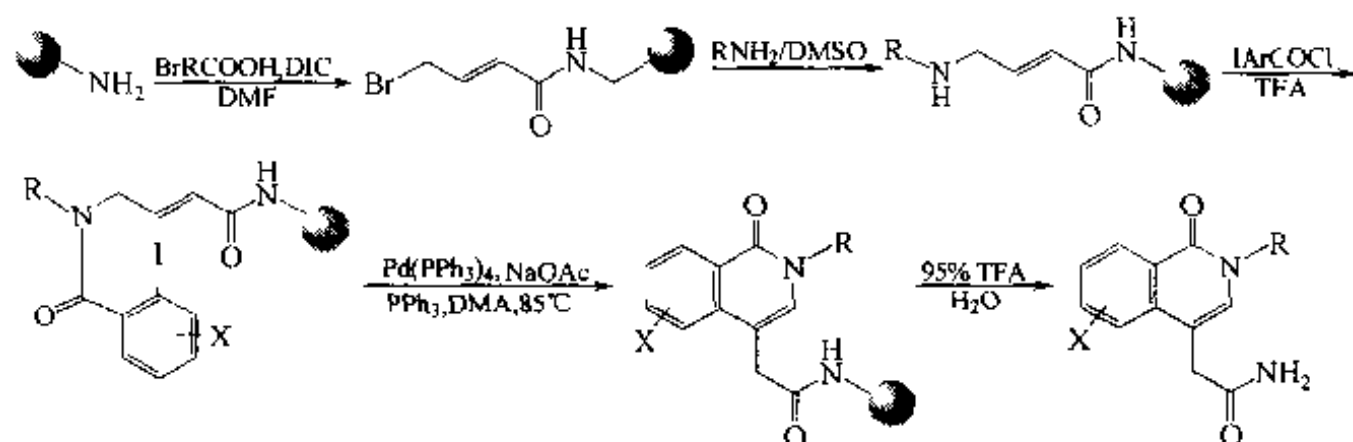
例 3 【Hir 1995a】：首先在 TentaGel 载体上构建以氨基甲酸酯为弱酸解型 Linker 结构，随后引入 Lys 为支架结构，在  $\alpha$ -氨基及侧链氨基分别键合上末端带碘苯及烯丙酰的结构，最后进行分子内改良式 Heck 缩合，生成以苯丙烯酰为桥连结构的非经典



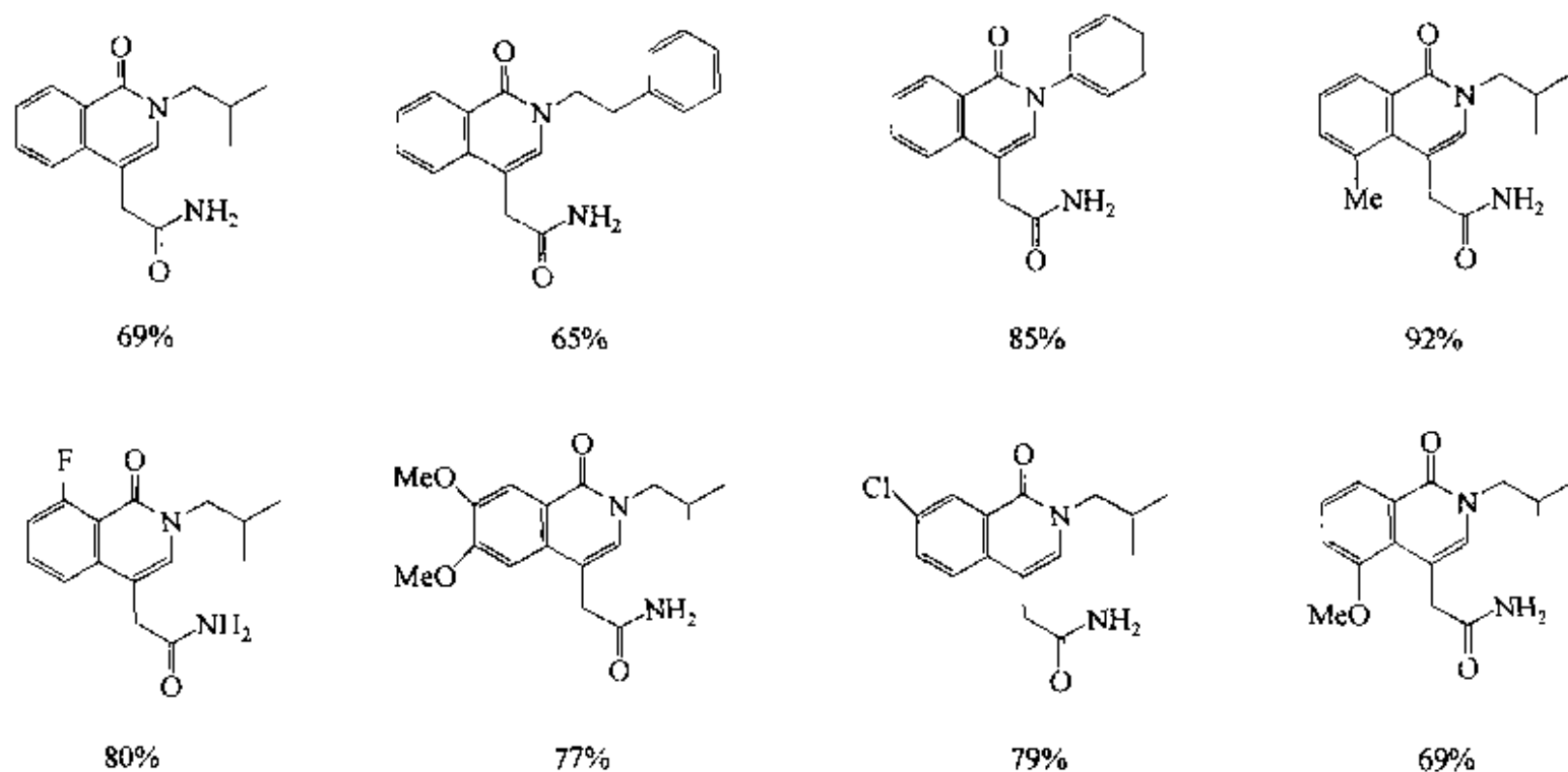
环状产物。



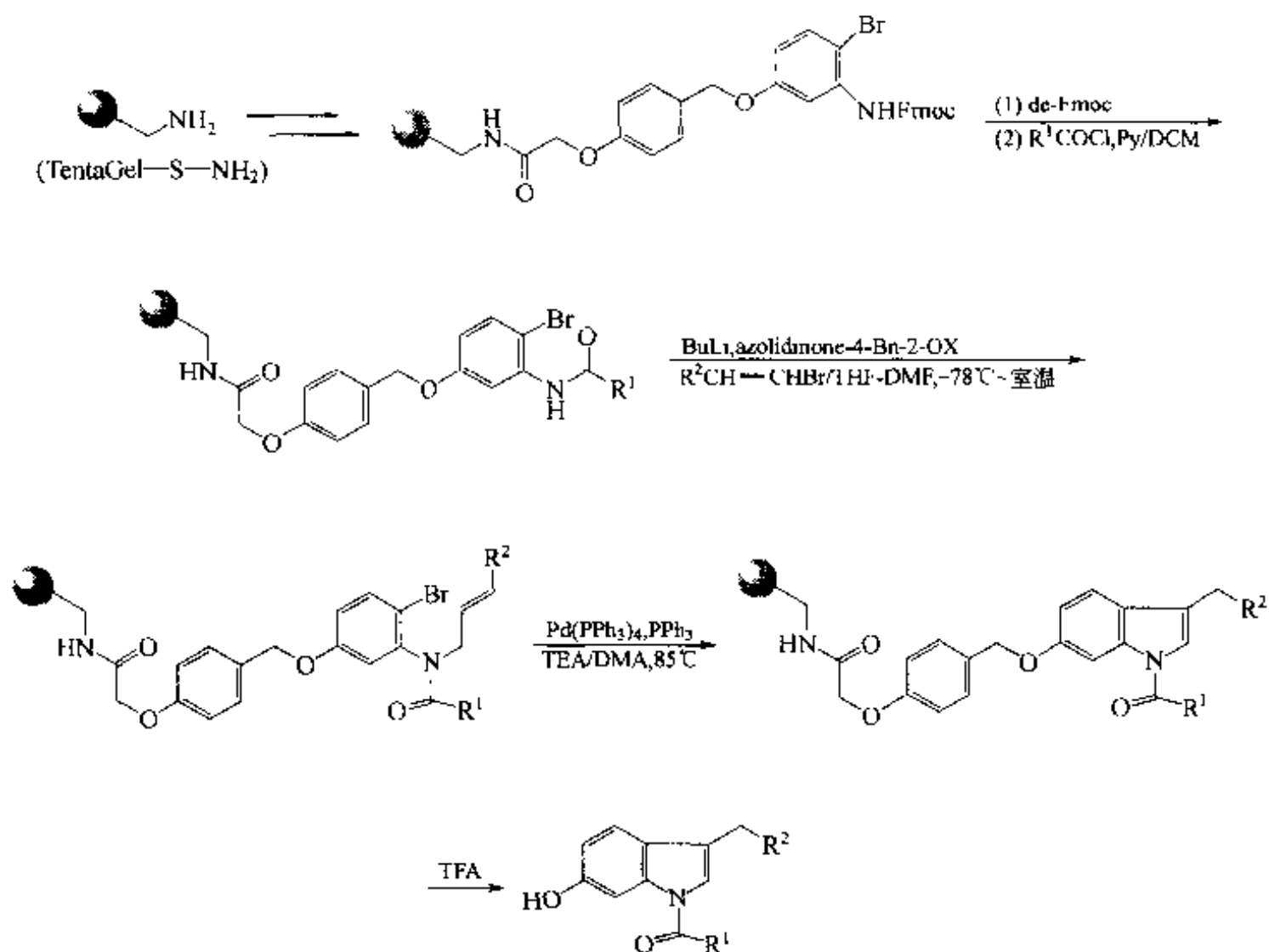
例4【Gof 1995a】：除了前面先引入碘代苯的路线外，还可以在载体上先键合含双键的结构片。下面的合成把反式溴代丁烯酸与 Rink-NH<sub>2</sub> 先缩合，再经 S<sub>N</sub>2 反应将溴转为二级胺，随后用  $\alpha$ -碘代苯甲酸衍生物将二级胺酰化，实现了碘苯结构的引入。在钯试剂催化下进行分子内 Heck 反应，生成六元环的二氢喹啉酮衍生物。



产物的具体结构及总收率如下：



例 5 【Yun 1996】：此例合成以溴代苯结构为 Heck 反应的底物之一，并先与载体相连，随后在溴苯的邻位氨基 N 上引入烯结构，最后进行分子内的 Heck 反应，生成取代吲哚衍生物。



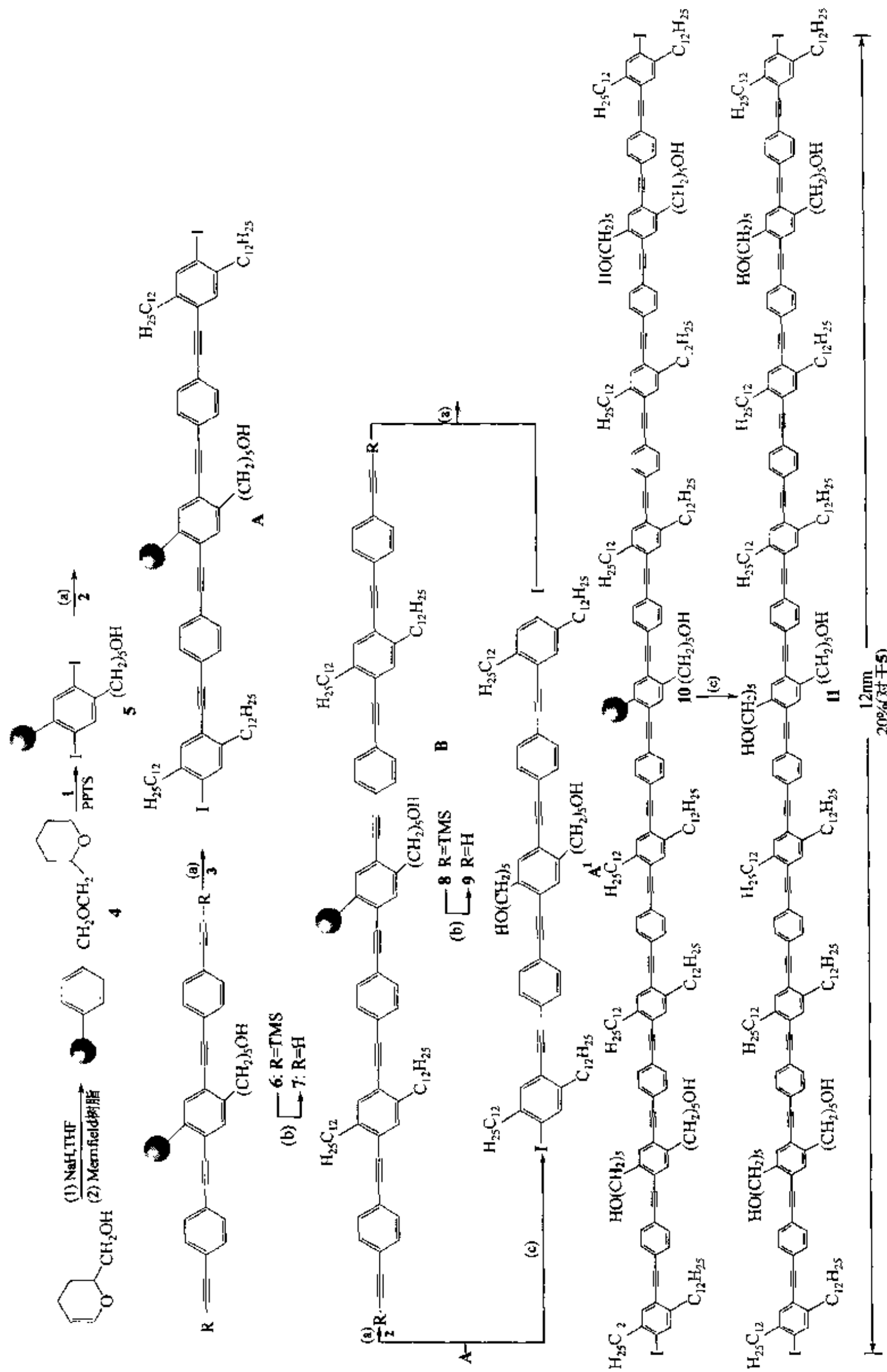
其取代结构及收率如下：

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	收率	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	收率
Et	H	90%	Ph	Ph	65%
Et	Ph	94%	Ph	Me	90%
iPr	Me	92%	3-MeOPh	H	90%
Ph	H	70%	3-MeOPh	Ph	83%

例 6 【Hua 1999】：从具有 DHP 型 Linker 的树脂 (4) 为载体，先与双烷醇取代的对二碘苯 (1) 键合，然后进行双向发散式的 Heck 缩合反应，其中交替使用的

Heck 反应底物为  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{CTMS}$  (2)、 $\text{I}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C}_{12}\text{H}_{25})_2-\text{I}$  (3)，当完成五苯四

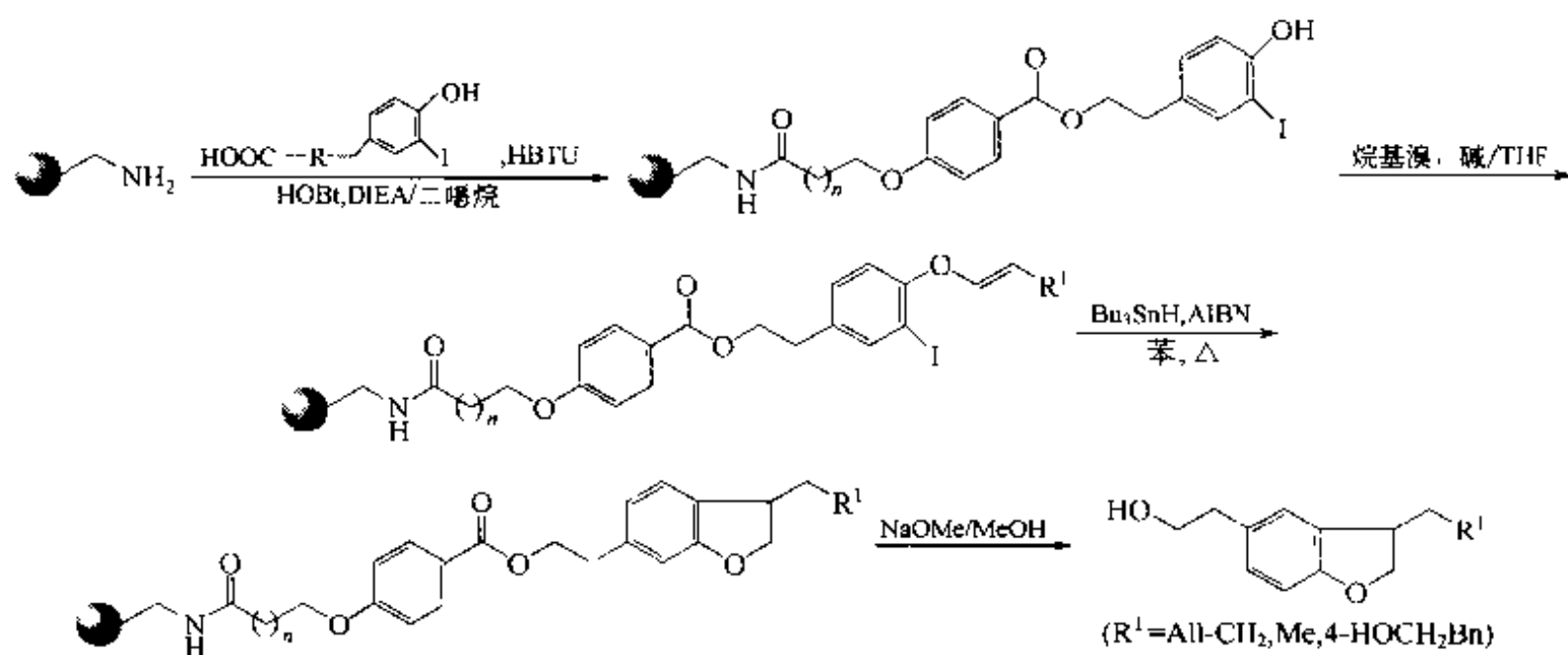
炔寡聚体 (A) 时，一部分从载体上裂解下来为 A' 段，另一部分 A 再进行一步 Heck 反应得 B 段，随后进行 A' 与 B 的汇聚式缩合，经裂解得十七苯十六炔绳状分子产物。



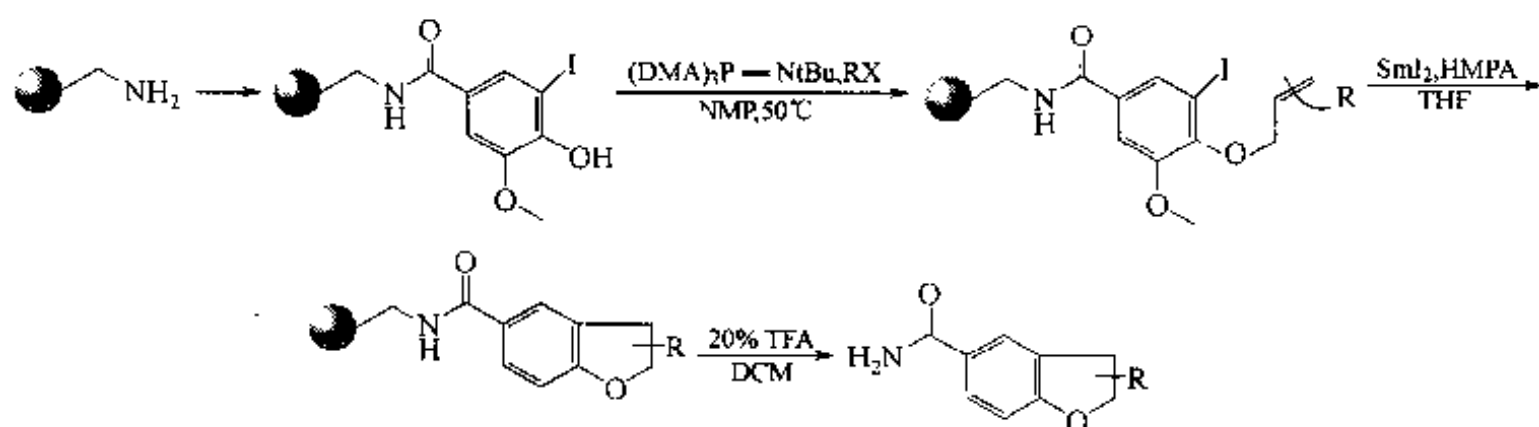
12mm  
20% (对于5)

例 7: 除了前面经典条件下的 Heck 反应外, 还可以用其他催化剂引发的自由基历程实现碘苯与烯的缩合。

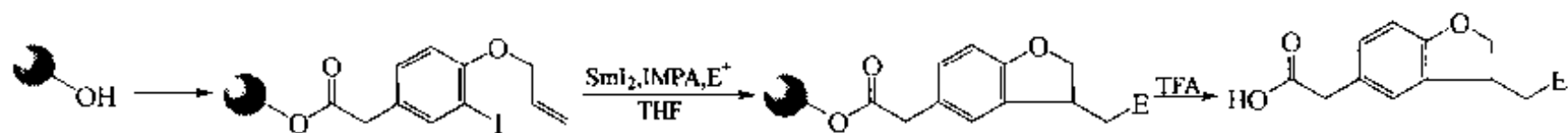
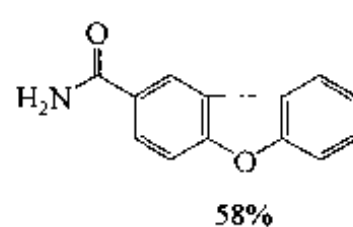
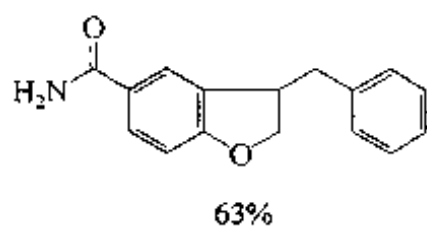
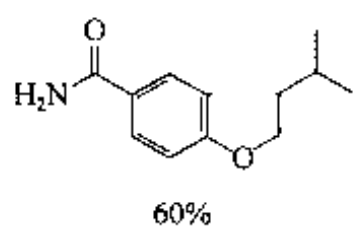
(1) 三丁基锡引发 Heck 反应【Ber 1998】



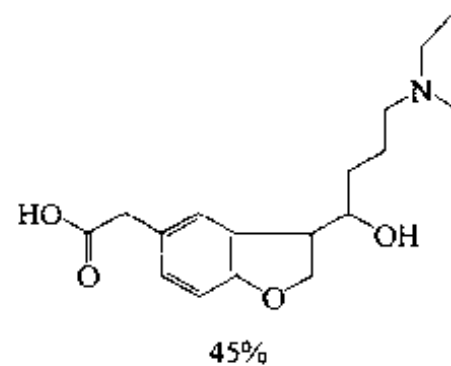
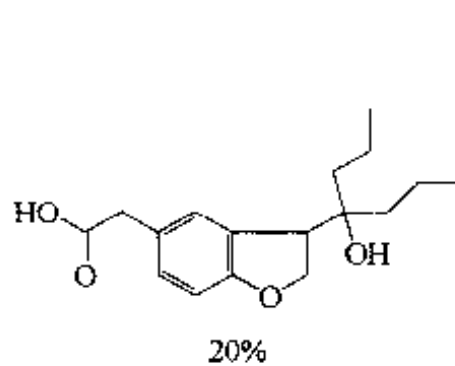
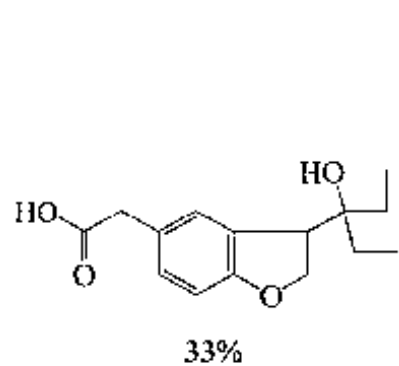
(2) 碘化钐引发的 Heck 反应【Du 1997, Du 1998】



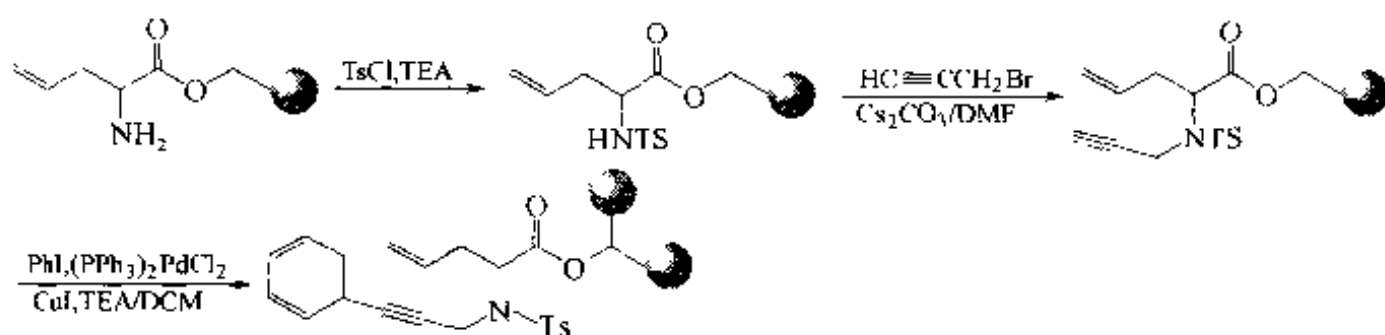
不同结构的产物收率分别为:



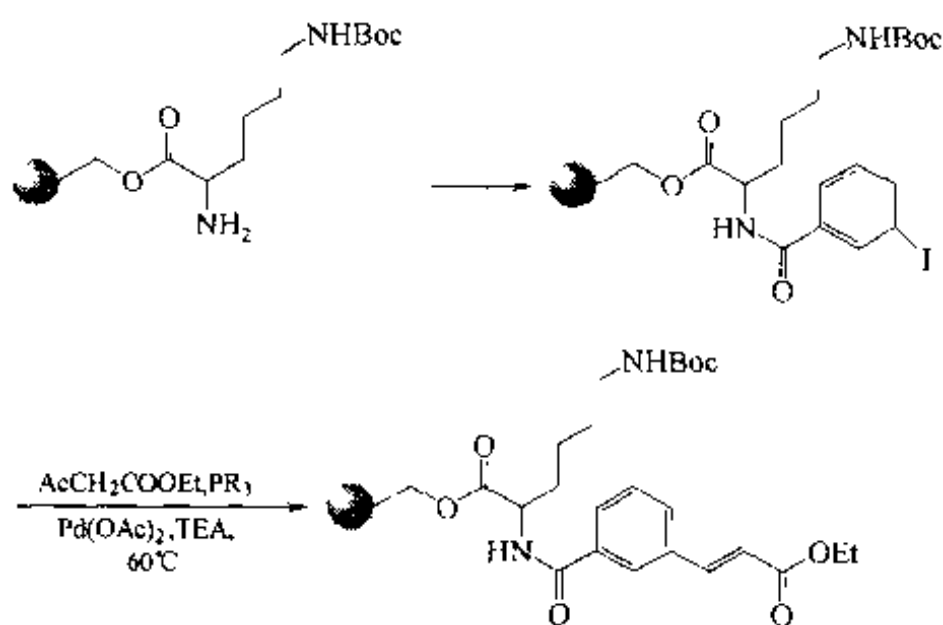
相应的产物结构及收率为:



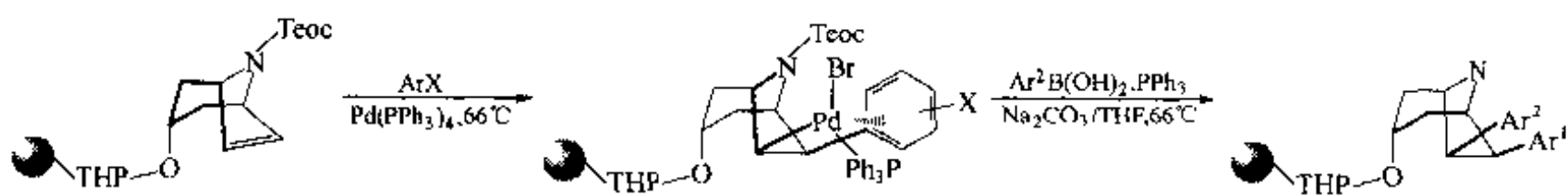
其他与 Heck 反应有关的固相合成例简述如下：



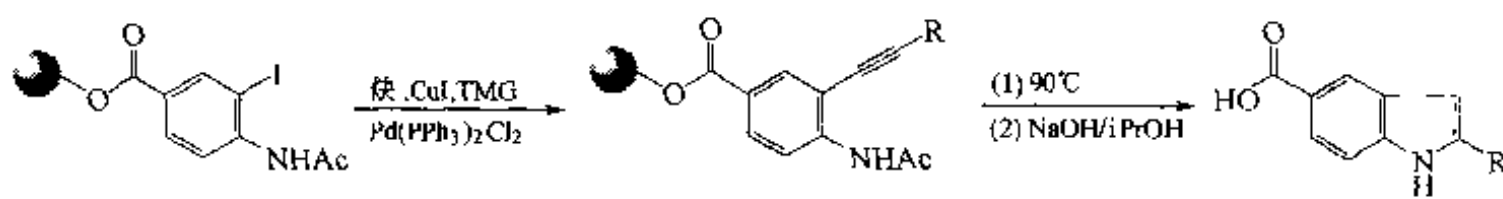
【Bol 1996】



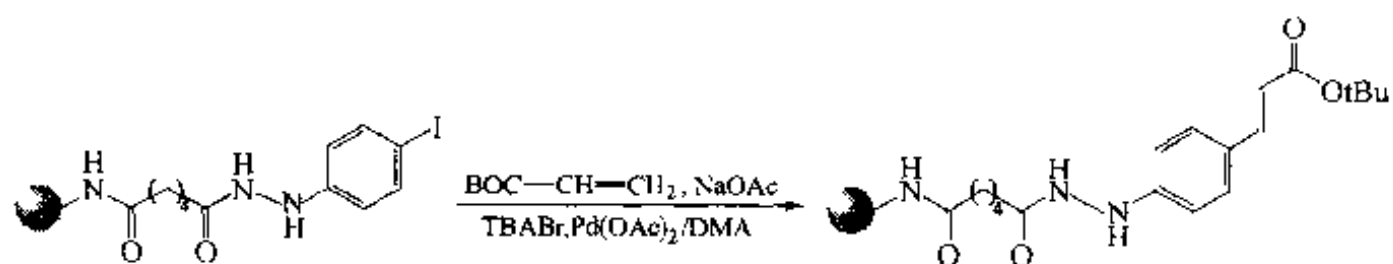
【Pop 1996】



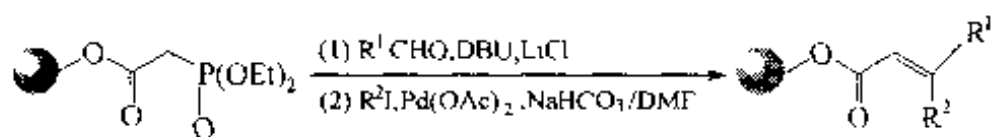
【Kob 1996】



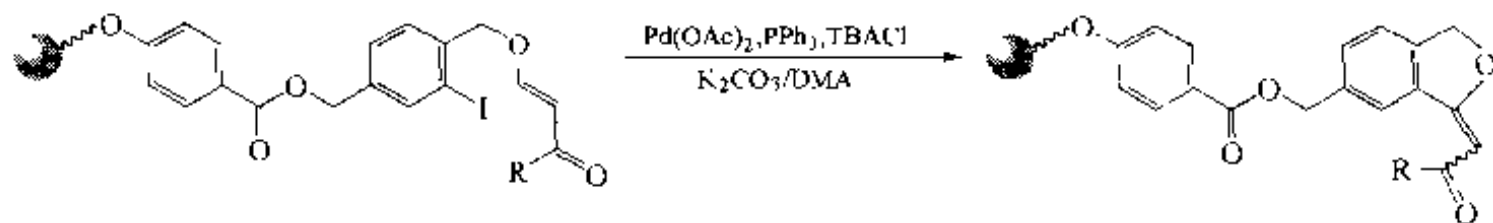
【Fag 1997】



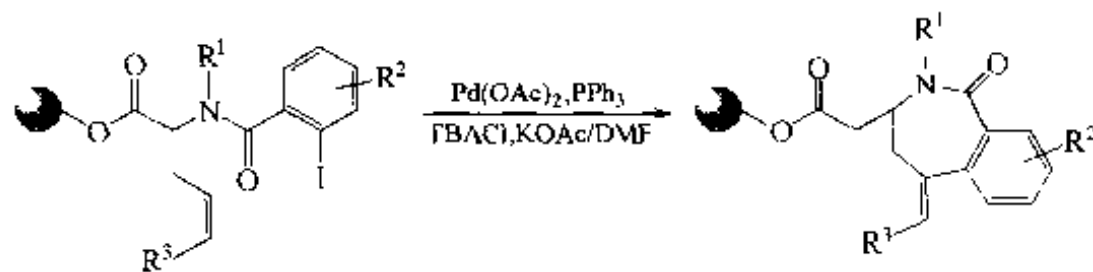
【Sti 1999】



【Ble 1999】



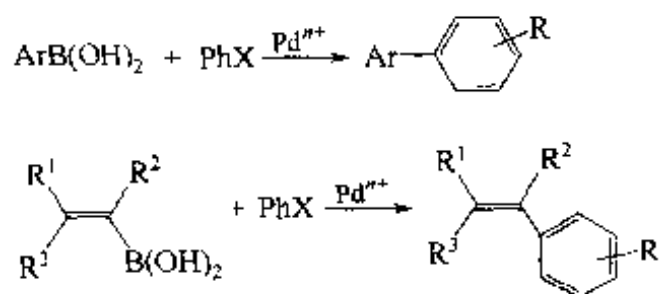
【Ber 1998a】



【Bol 1999】

### 三、Suzuki 反应

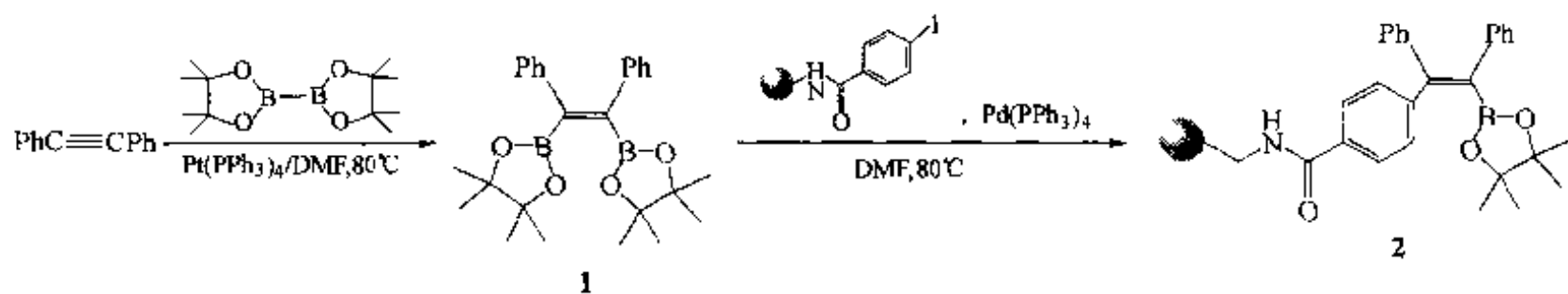
此反应的基本特点为在钯试剂催化下芳基硼酸与卤代烷或卤代苯发生取代反应，生成新的 C—C 键产物：

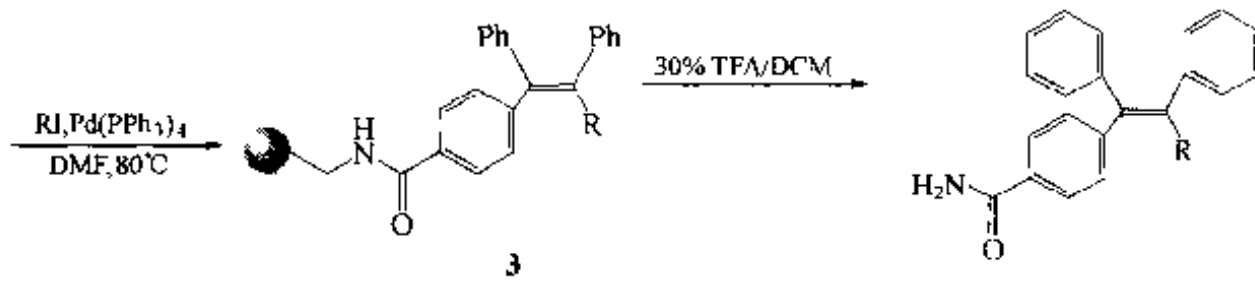


用固相方式进行 Suzuki 反应相关的合成中可以使卤代苯结构先连在载体上，也可以使硼酸取代的底物结构先接在载体上，两种方法均可获得目标化合物。

例 1 【Bro 1996】：以二苯乙炔为原料，首先与硼酸试剂加成，得到中间体二硼酸乙烯衍生物(1)，后者可直接与固相载体上的碘苯缩合得 2，其中依然存在的硼酸可与另外一种碘苯组分发生第二次 Suzuki 反应，生成 3 (路线 A)。此外，1 还可以与稍过量的卤代苯在液相中转化为单硼酸乙烯中间体(4)，后者再与固相载体上的另一种碘苯反应，也可生成四取代的乙烯衍生物 (3) (路线 B)。

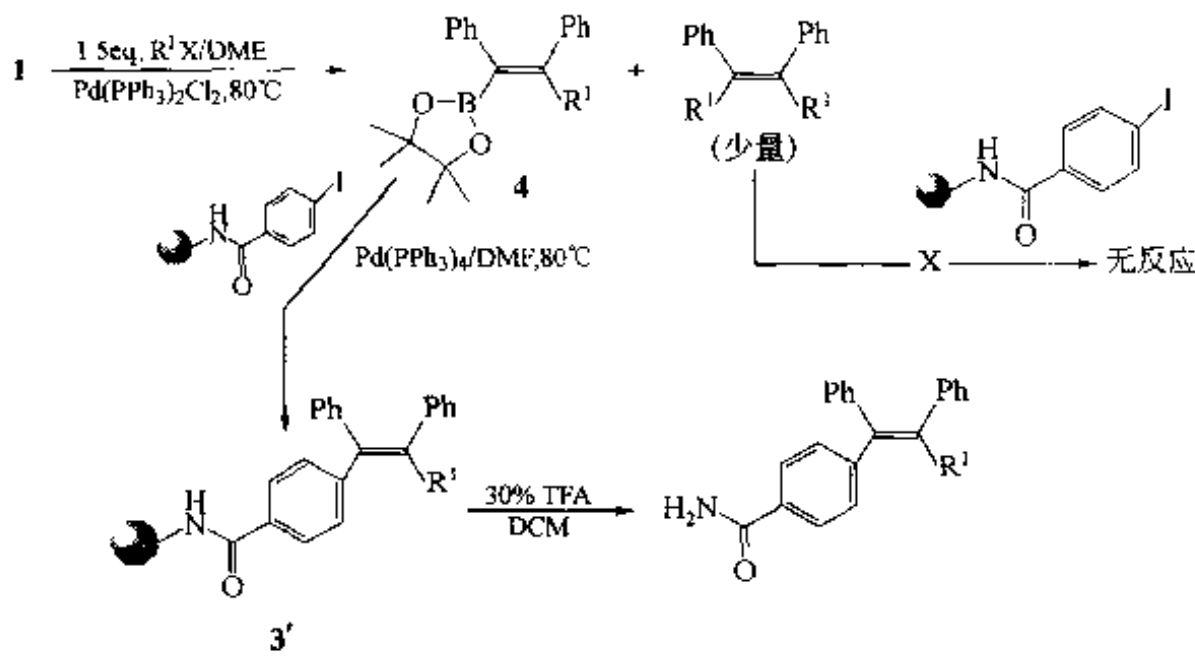
路线 A



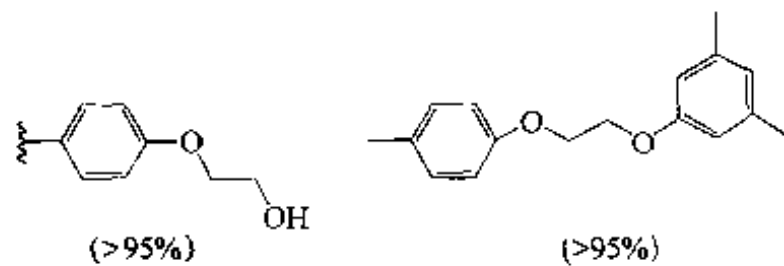


产物中 R 的结构及产率为: Me (>95%), 2-Me-1-Pr (78%), 2-Pr (>95%), Ph (>95%), 4-Tolyl (83%)。

路线 B

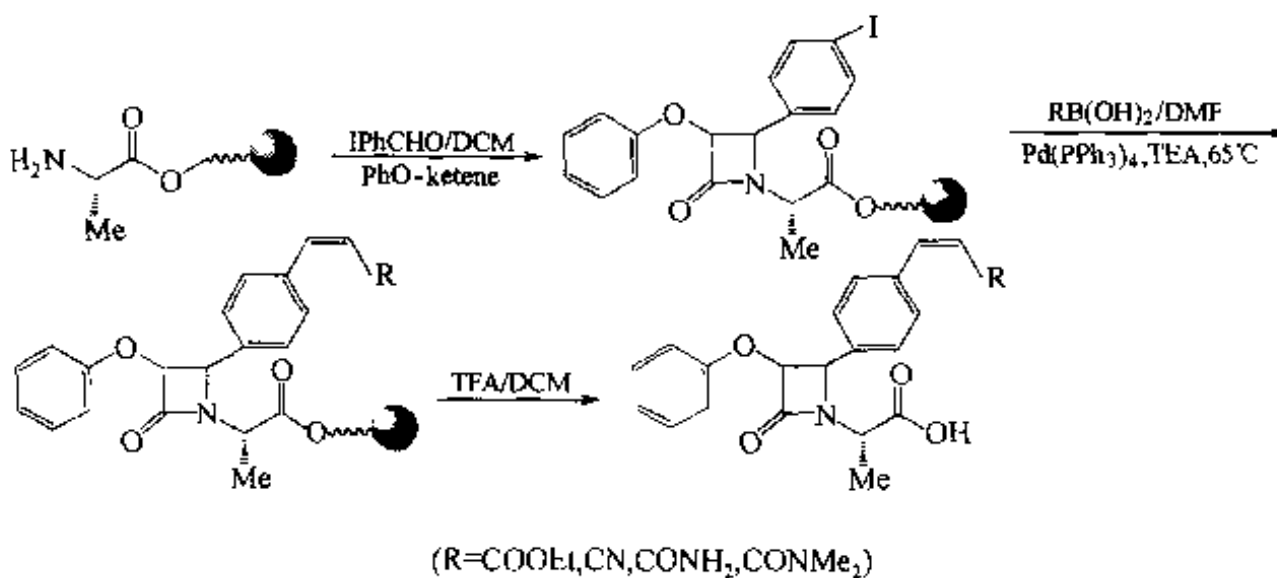


产物中 R' 的结构及产率为:

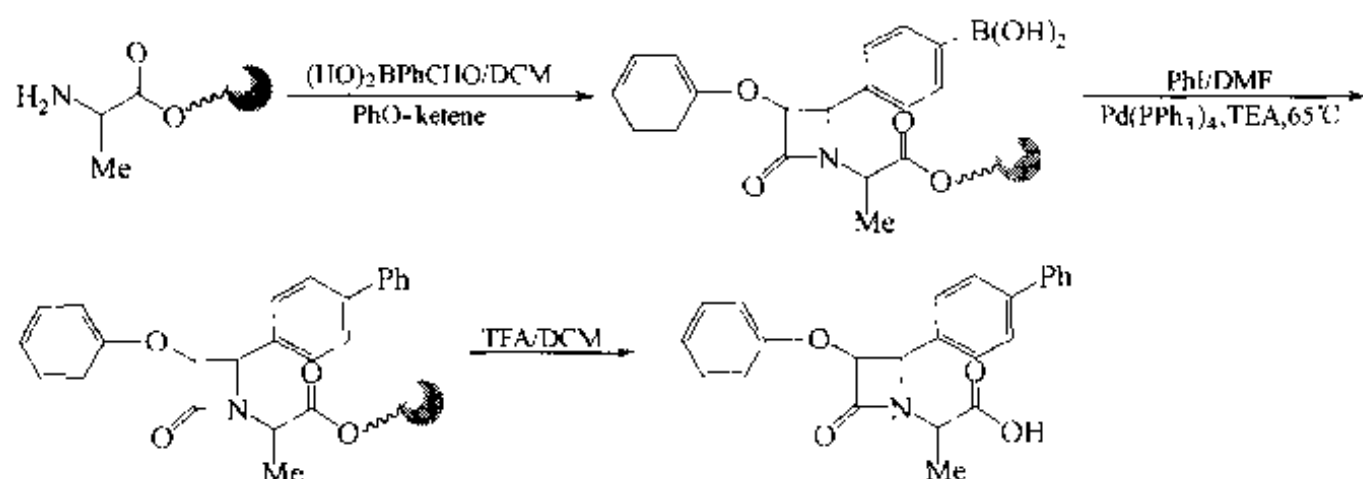


例 2 【Ruh 1997】: 在载体上构建丁内酰胺时可以引入碘苯或苯基硼酸两种结构, 然后分别与各自的对应底物进行 Suzuki 反应 (路线 A 及 B)。

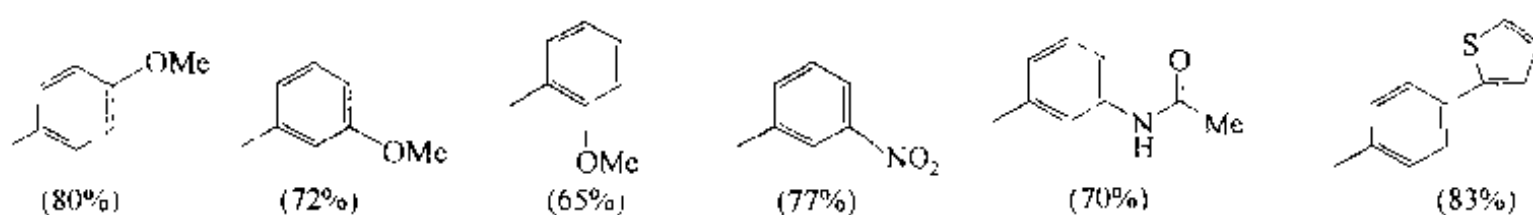
路线 A



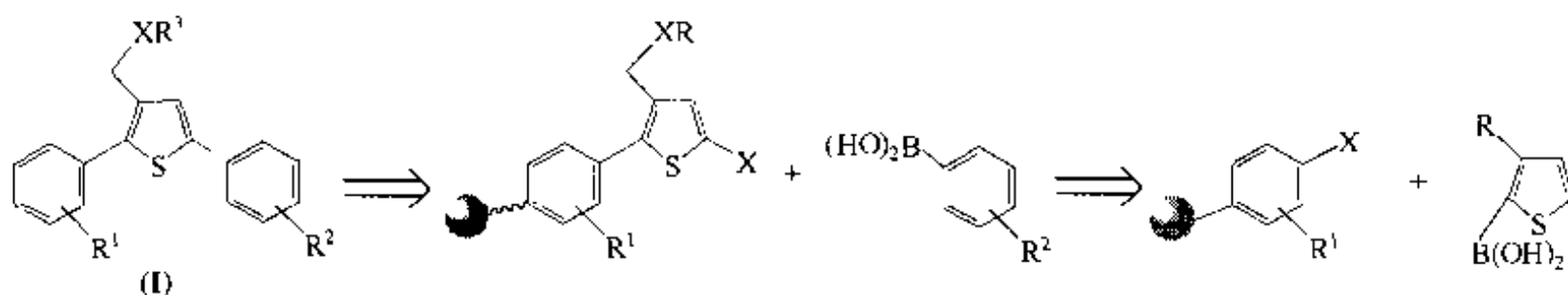
## 路线 B



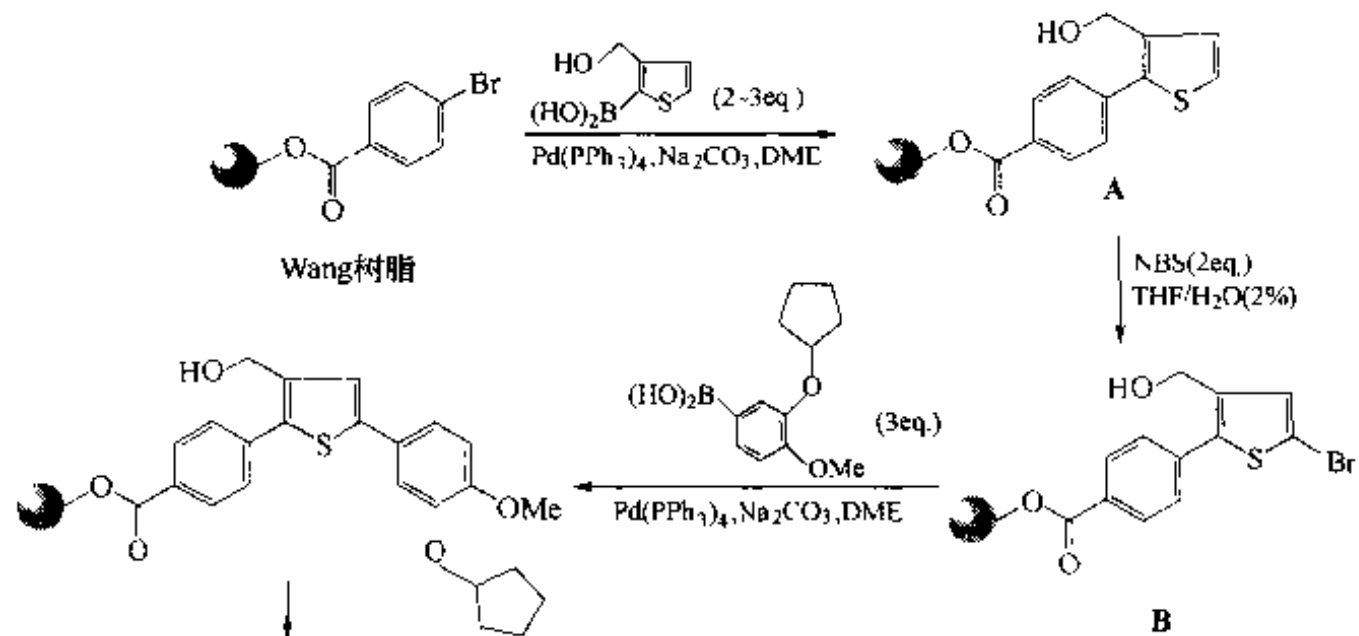
其中 Ph 的结构及终产物的总收率为：



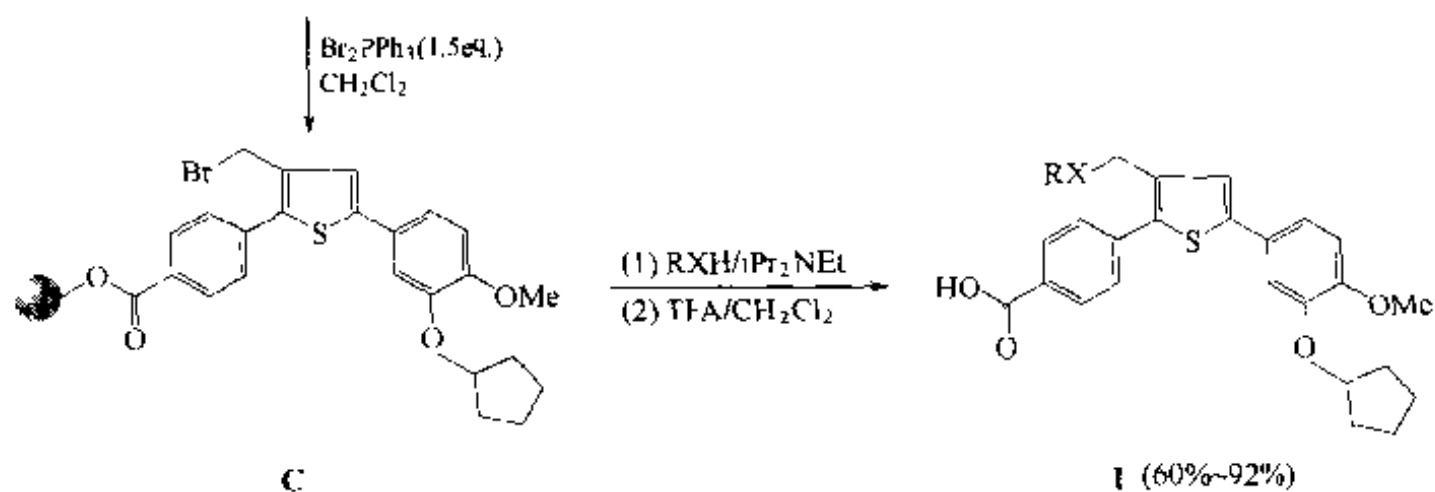
**例 3【Han 1999】：**可以治疗多种疾病的磷酸二酯酶 (PDEs) 抑制剂中，有一类是以多取代的噻吩为骨架结构的化合物 (I)。对其进行逆合成分析可以看出，噻吩环上有两处取代结构是可以通过 Suzuki 反应连上去的：



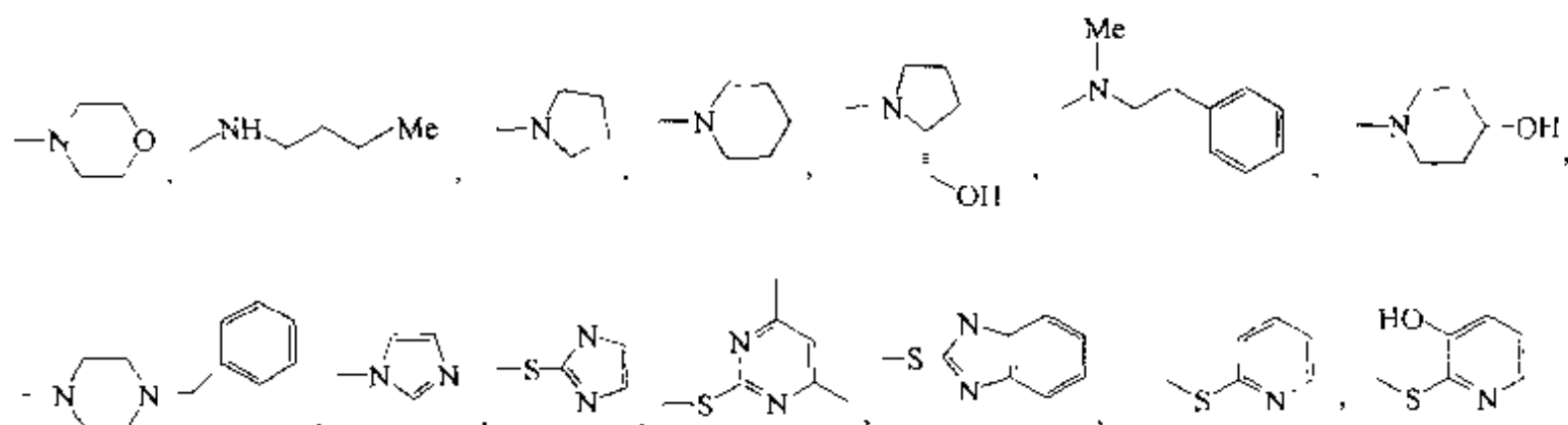
基于上面的分析，以溴代的 Wang 树脂为载体，先与 2-硼酸基-3-羟甲基噻吩进行第一次 Suzuki 缩合，得中间体 (A)，再用溴代琥珀酰亚胺对 A 的噻吩环 2 位进行溴化，得 B。第二次 Suzuki 缩合是以 B 与另一种芳基硼酸组分的缩合实现的。随后将噻吩 3 位上的羟甲基转化成溴甲基 (C)，后者经历  $S_N$  反应，完成了此位上的结构多样性衍生合成。最后经裂解，得到目标化合物 (I)。



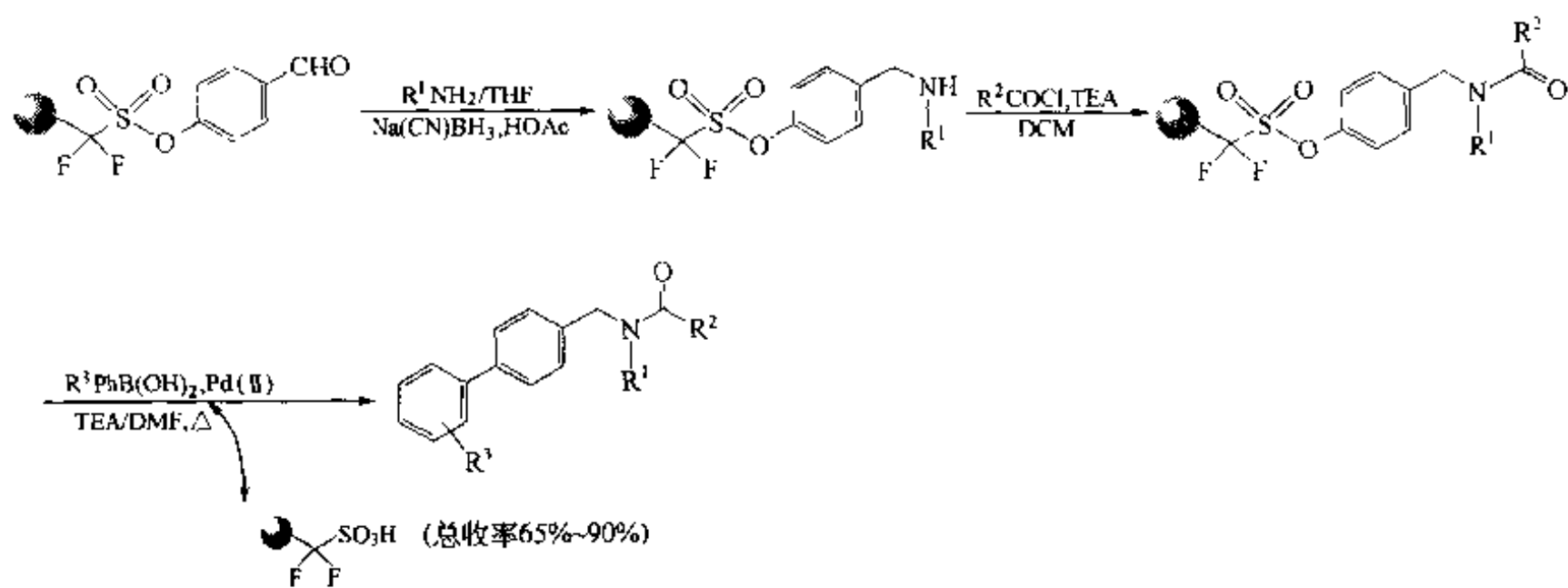




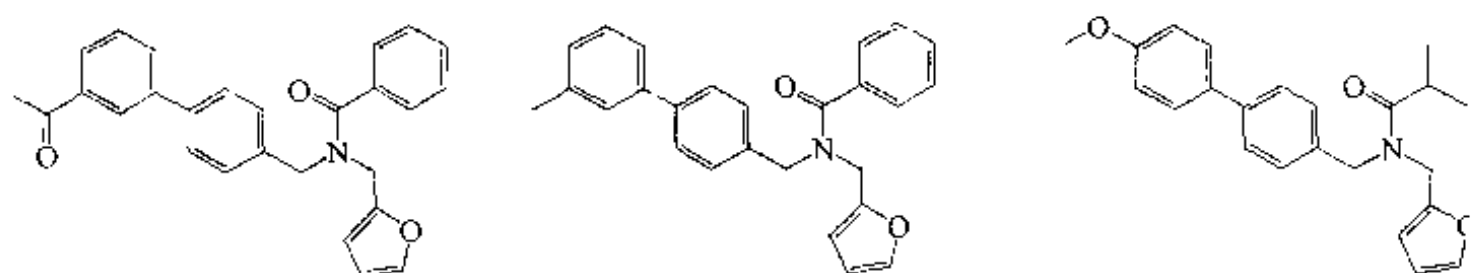
其中 R 的结构为：

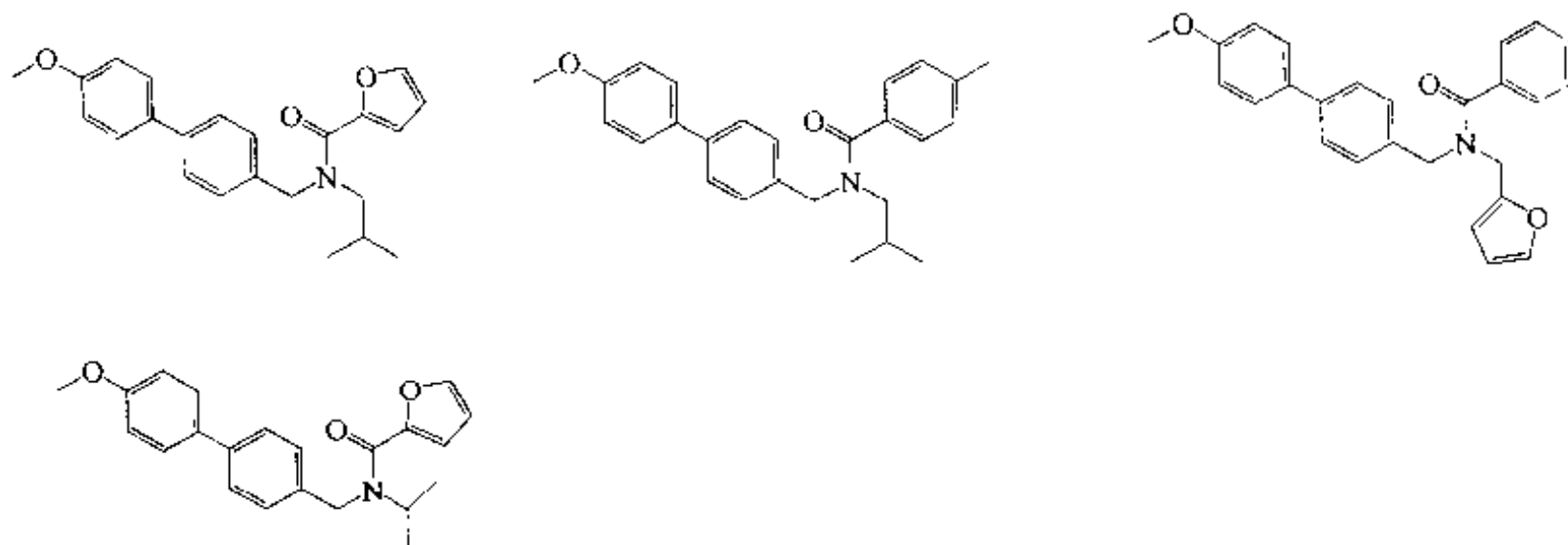


**例 4 【Pan 2001】：**此合成利用磺酸苯酚酯结构中磺酰基的良好离去性能，代替碘或溴作为参加 Suzuki 反应的组分。再一个特点是以磺酸酯为载体上的 Linker 结构。所以进行 Suzuki 反应的同时，一方面磺酸基相连的苯衍生物取代了磺酸得到联苯产物，另一方面同时发生无痕迹型裂解。

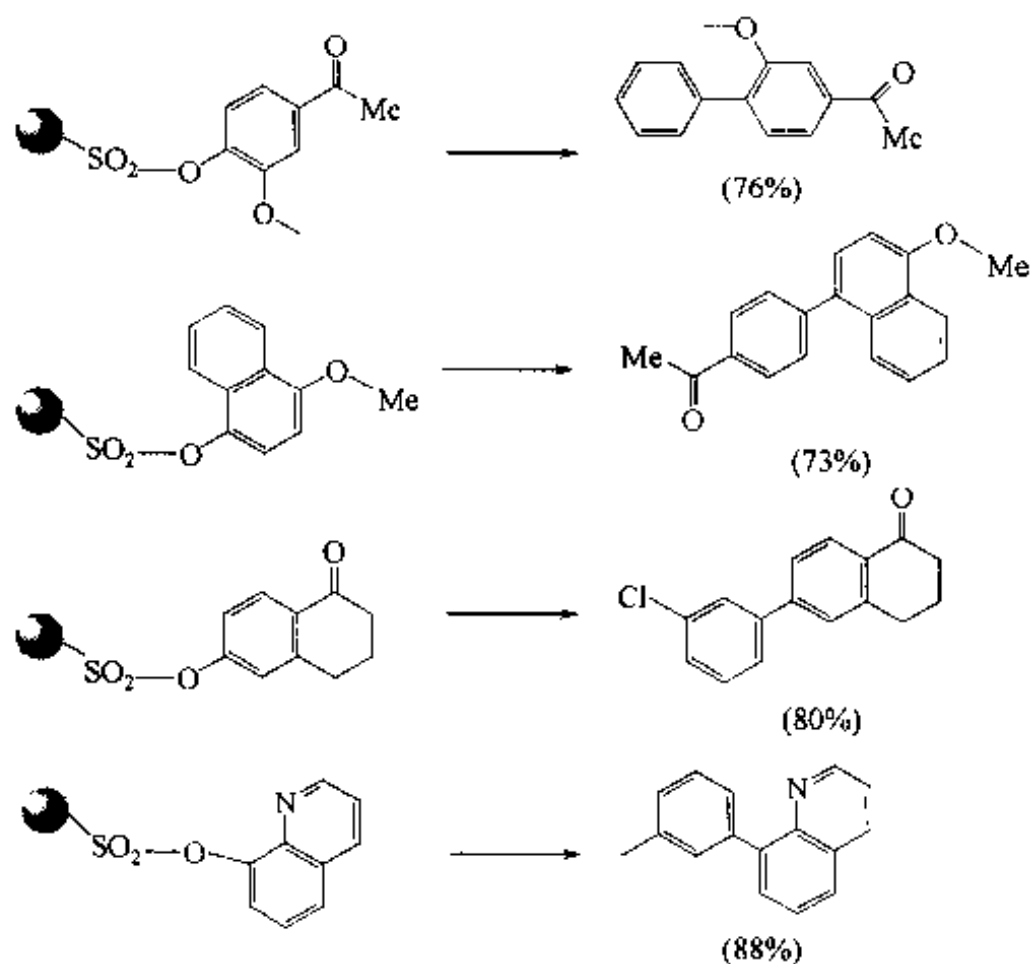


产物的结构分别有如下类型：

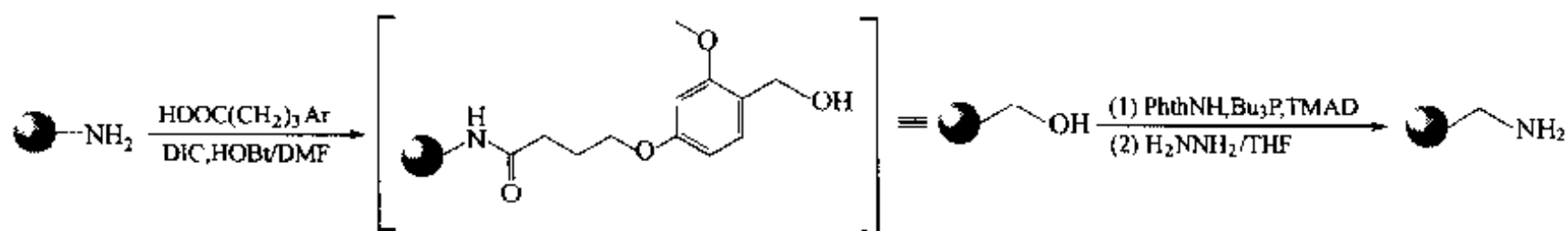


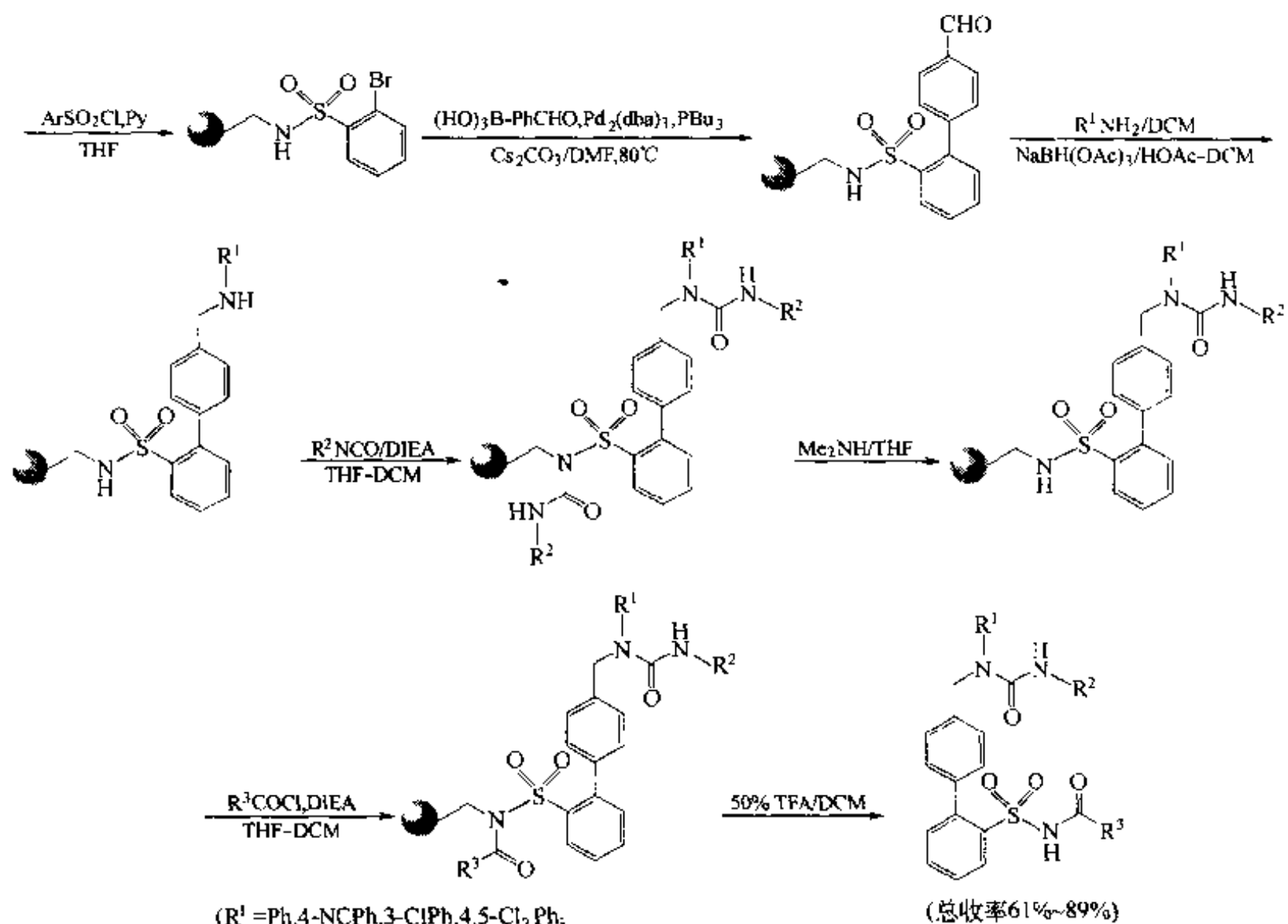


还可以不进行上面的一CHO 的还原胺化反应，直接向载体上引入不带一CHO 基的各种芳环形成的磺酸酯，随着就进行 Suzuki 取代式裂解。下面给出几个有代表性的制备：



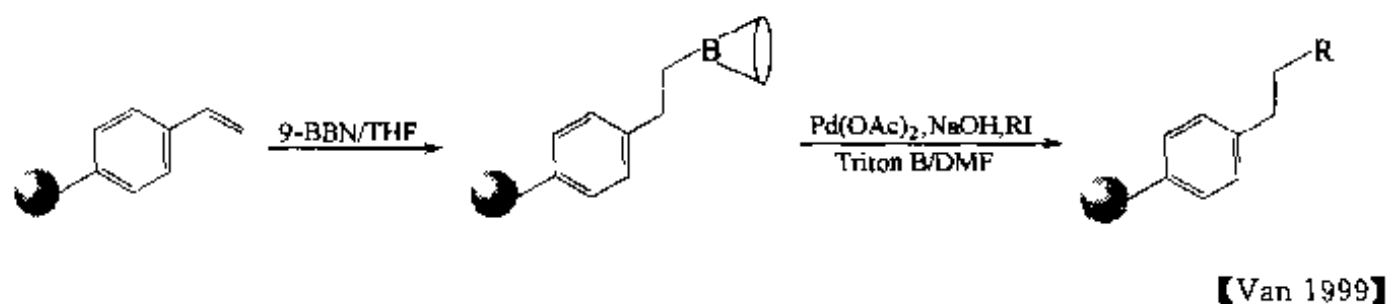
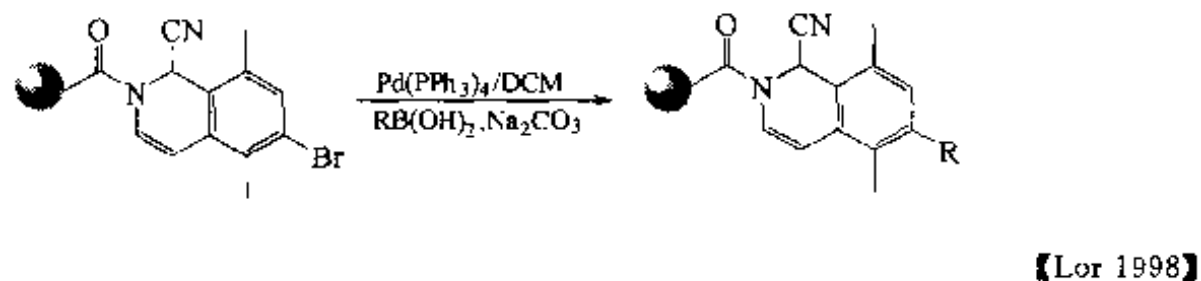
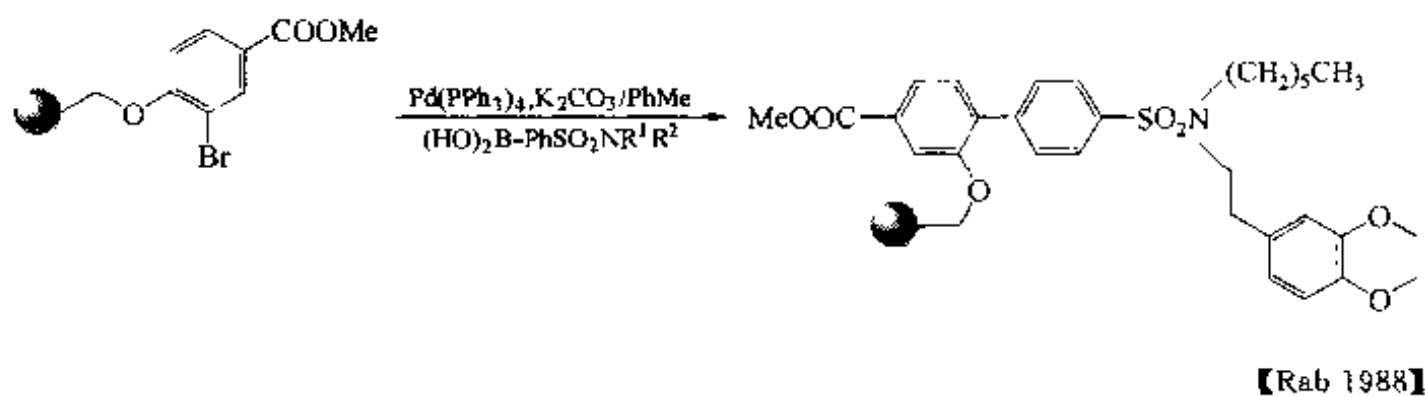
**例 5 【Xio 2001】**：本合成例以 *N*-酰基磺酰胺结构为弱酸解型 Linker。以苯磺酰胺的苯环邻位溴取代衍生物为 Suzuki 反应的底物之一，另一组分为对甲醛基苯硼酸，经 Suzuki 缩合得到联苯醛，其中的一CHO 基可进一步发生还原胺化及脲化（磺酰胺上的 N 也同时转变为磺酰脲型 Linker），然后用二甲胺交换反应使磺酰脲又变回磺酰胺，后者的 N 原子经与酸酐反应，转变成对酸解反应敏感的酰基磺酰胺 Linker。因此用 50% 三氟乙酸-二氯甲烷的条件就可释放出终产物。

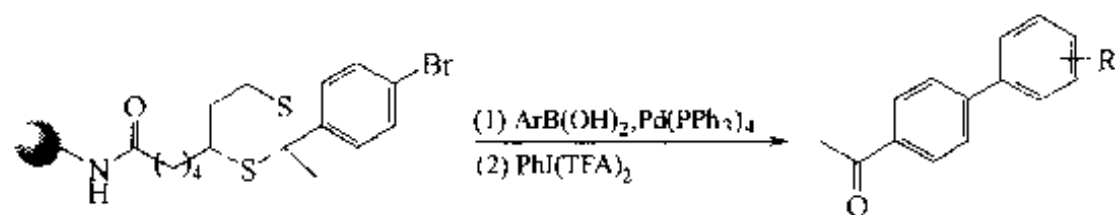




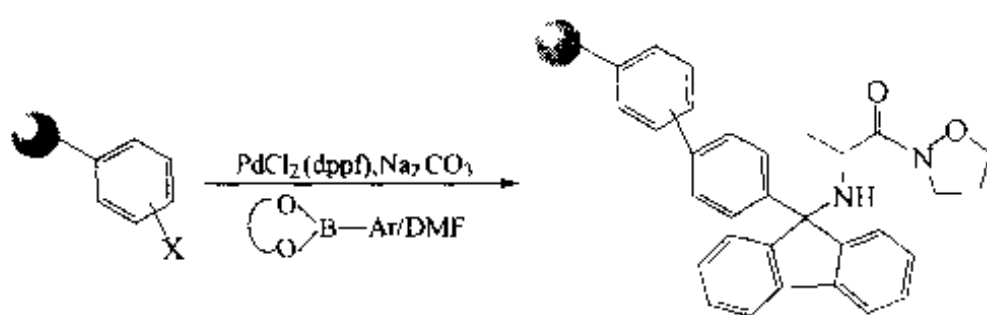
(R<sup>1</sup> = Ph, 4-NCPh, 3-ClPh, 4,5-Cl<sub>2</sub>Ph,  
R<sup>2</sup> = Ph, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>Ph, 3-Bn, 1-Naphthyl,  
R<sup>3</sup> = Ph, 4-tBuPh, Me)

其他与 Suzuki 反应有关的固相合成例简述如下:

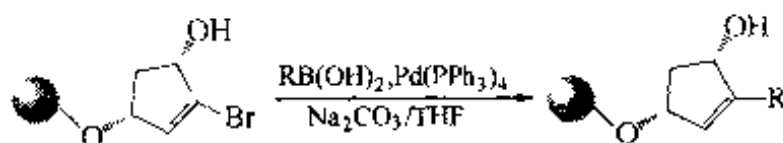




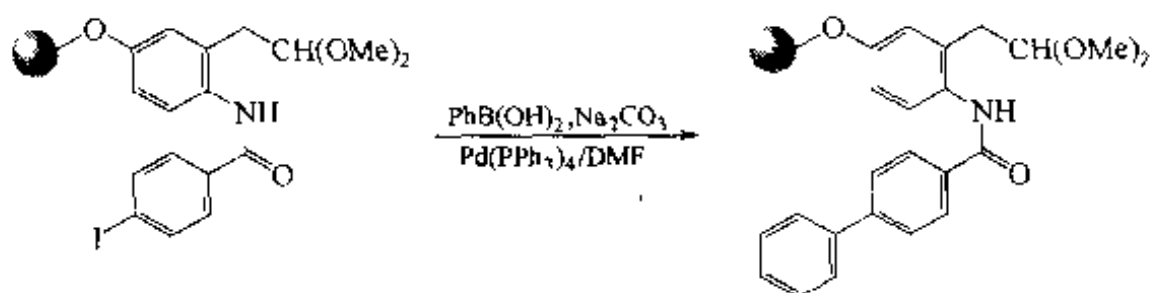
【Huw 1999】



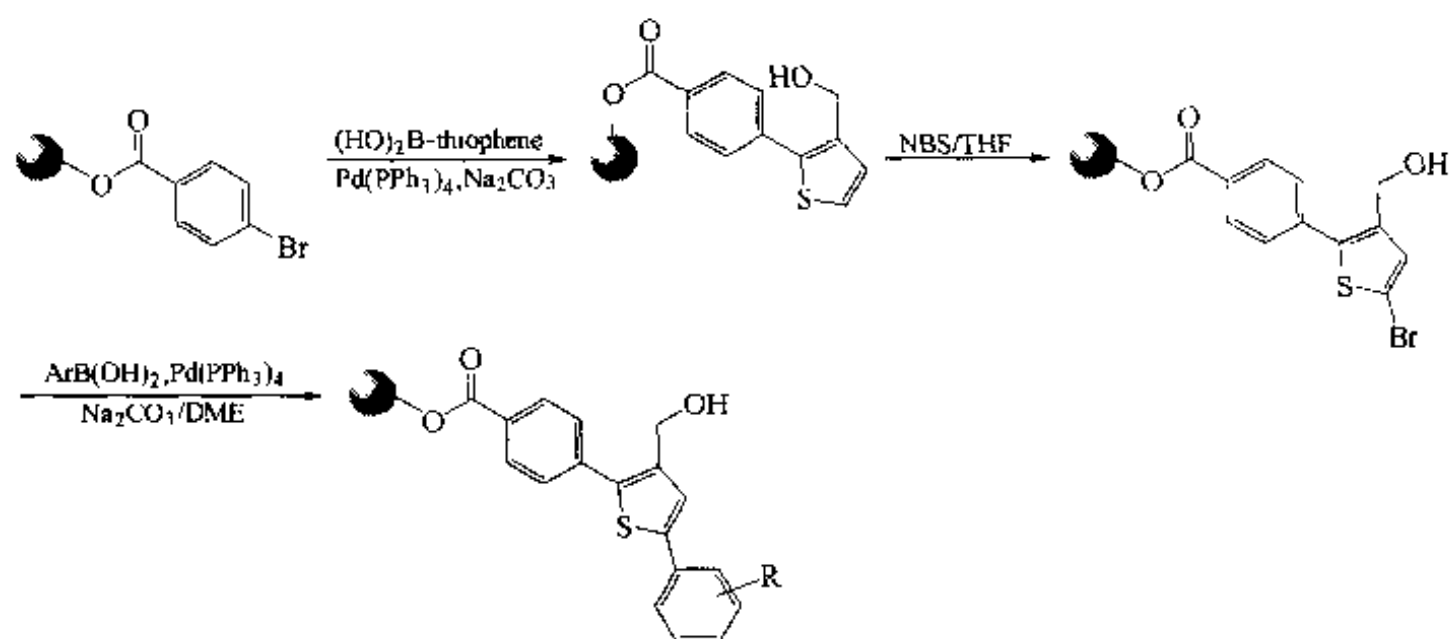
【Gos 1999】



【Tho 1998】



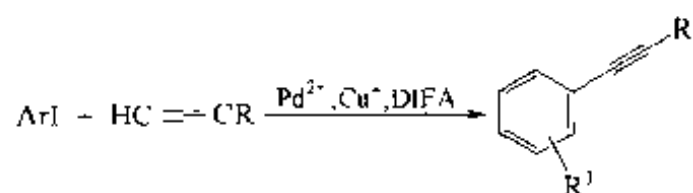
【Li 1998】



【Han 1999】

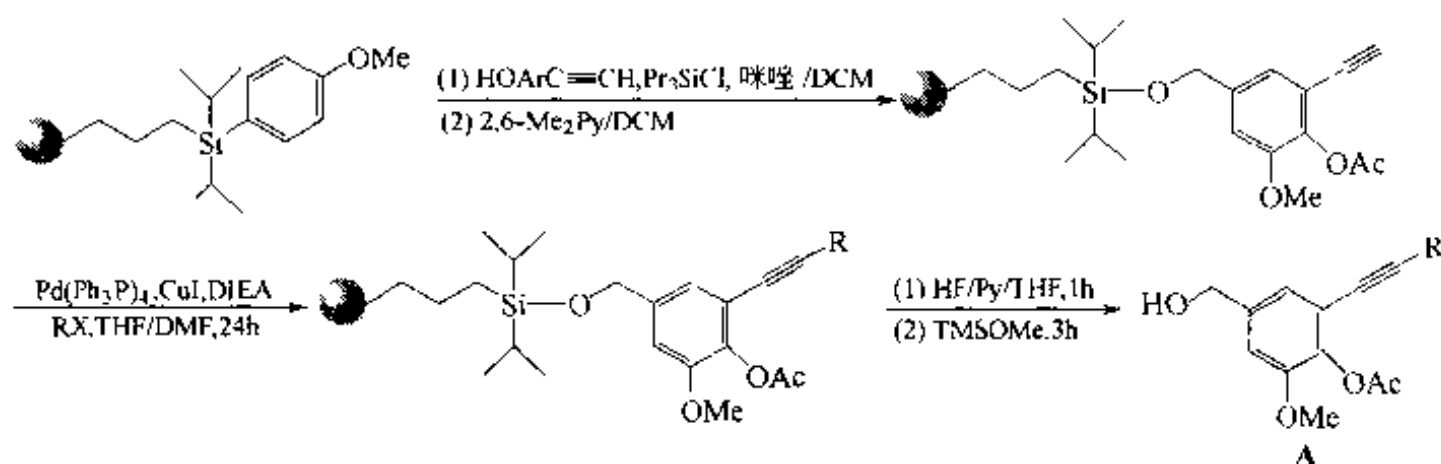
#### 四、Sonogashira 反应

此反应的特点是卤代不饱和烃（以碘苯为多见）与炔（或烯）组分在钯催化剂及铜盐催化下发生 C—C 键缩合：

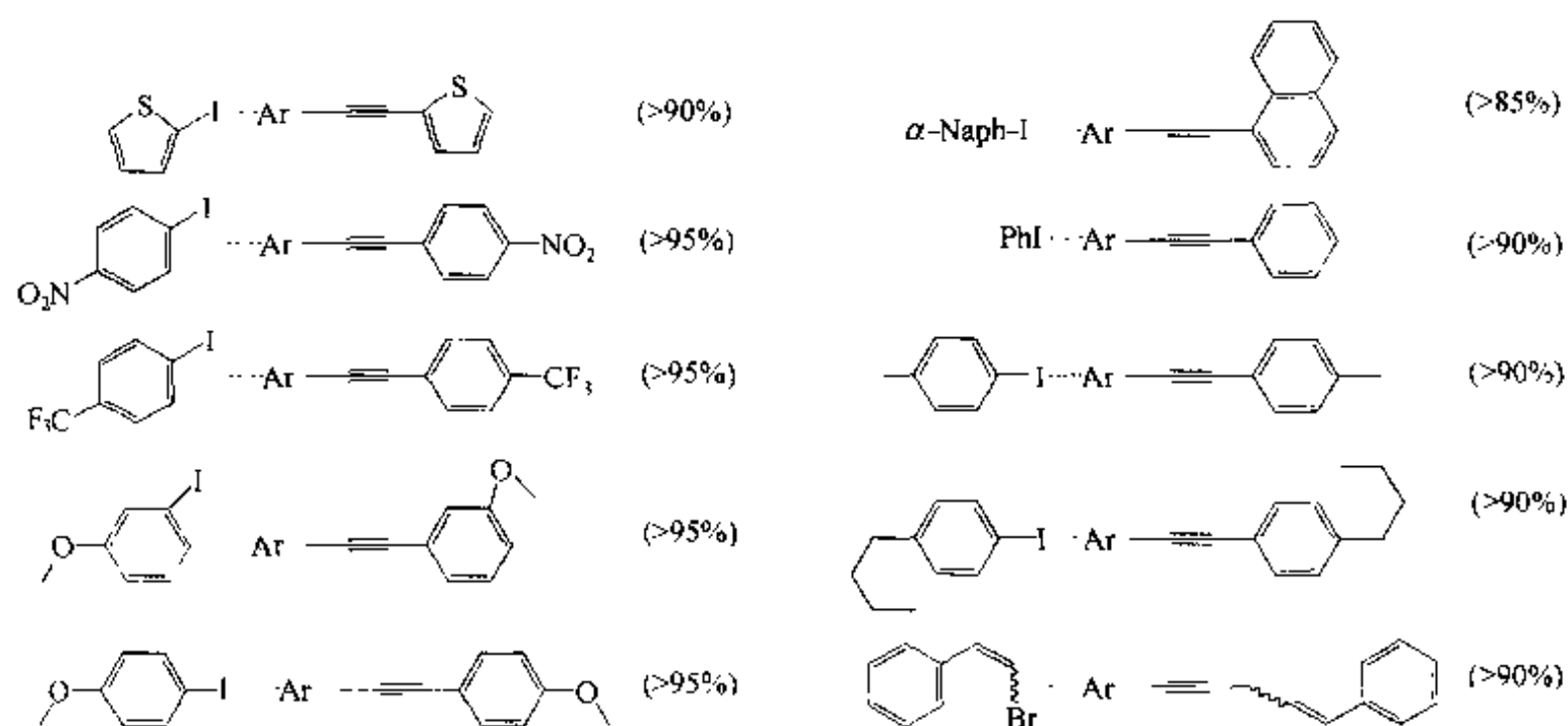


例 1 【Lia 2001】：用固相方式进行 Sonogashira 反应可以有以下两种方法。

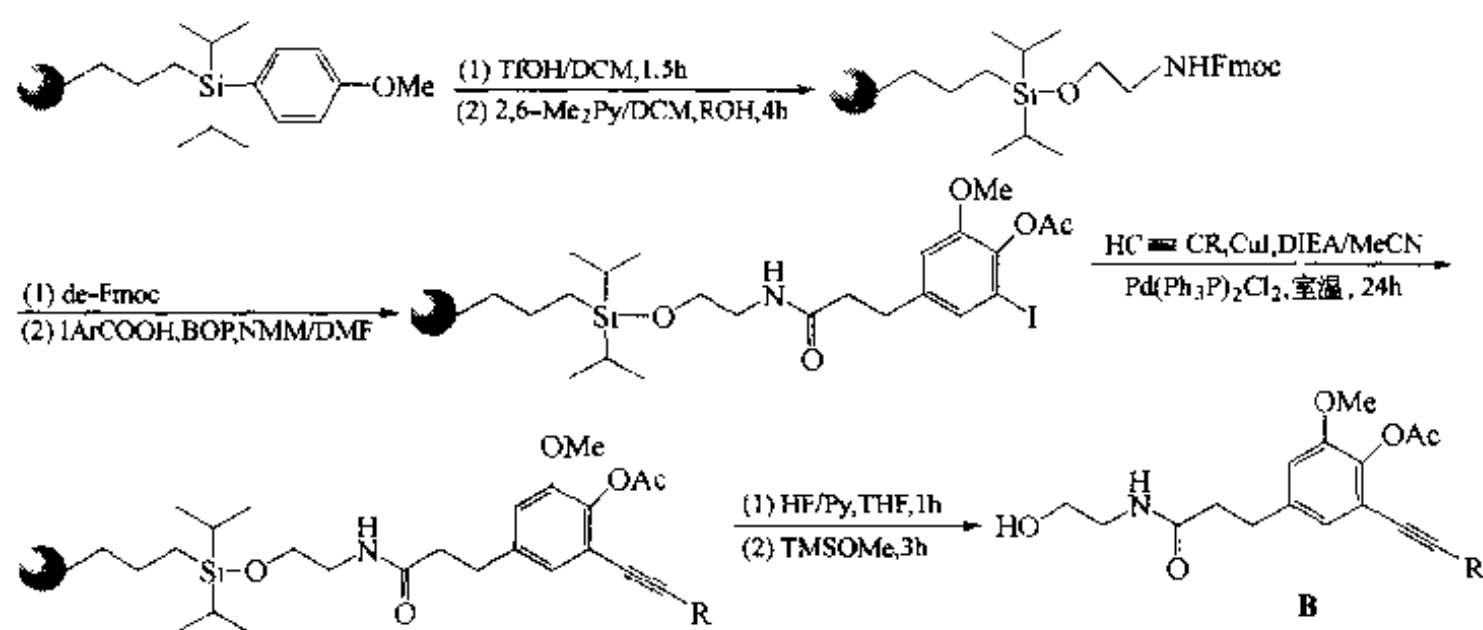
方法 A：将炔组分连在载体上，然后再与卤代芳烃反应。



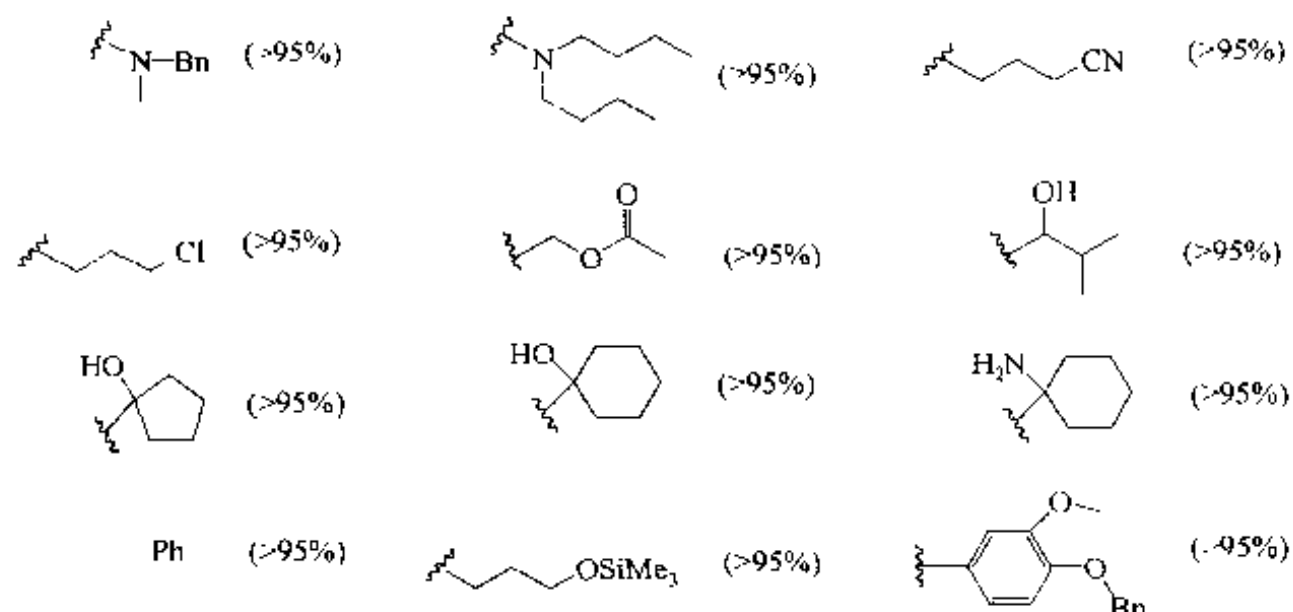
其中各种 RX 的结构及产物 A 的收率如下：



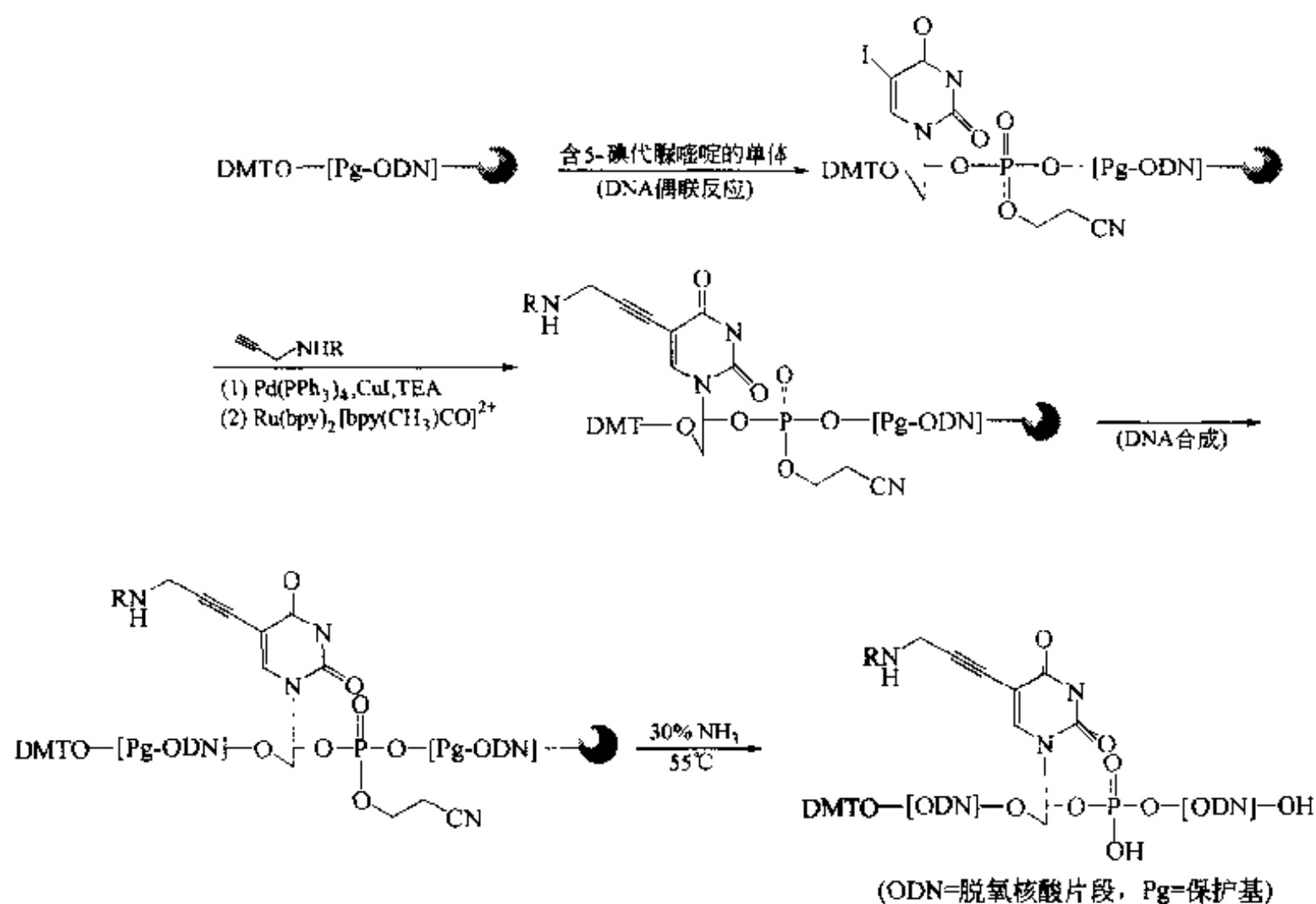
方法 B：将芳基碘结构连在载体上，随后与炔组分反应。



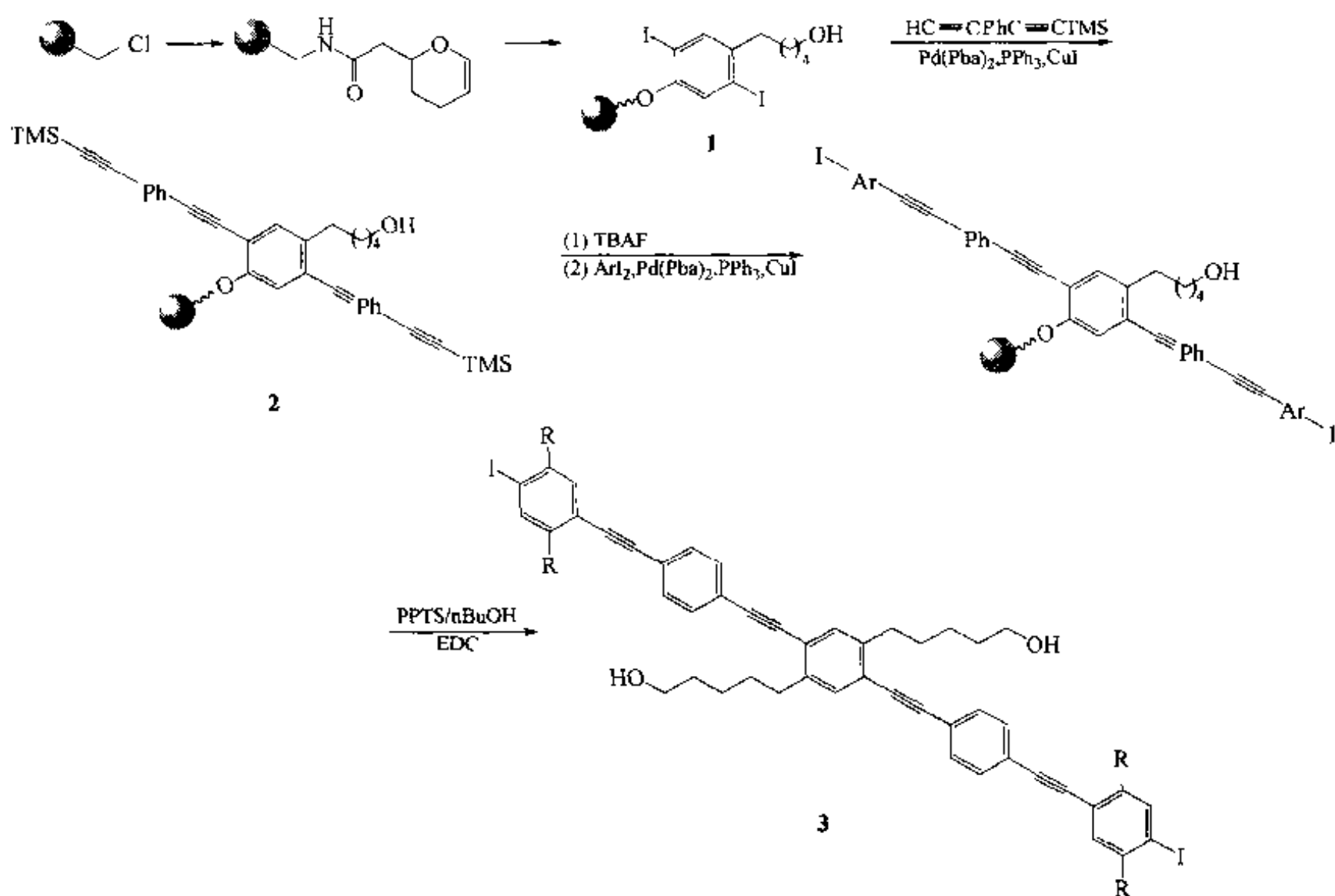
其中 R 的结构与产物 B 的收率如下：



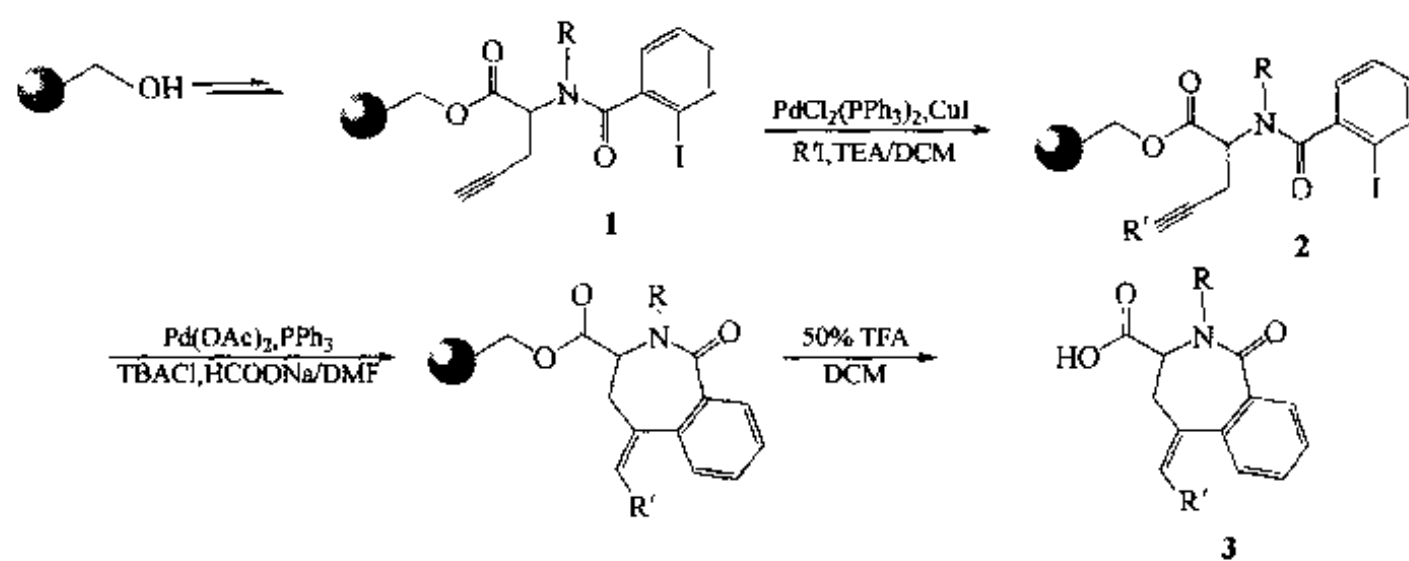
**例 2 【Kha 1999】**：在下面的寡聚核酸的固相合成中，先使带有 5 位碘取代的脲嘧啶结构的核苷接到固相载体的 DNA 片段上，然后由氨基炔组分与 5-碘脲嘧啶进行 Sonogashira 偶联，引入氨基炔结构。



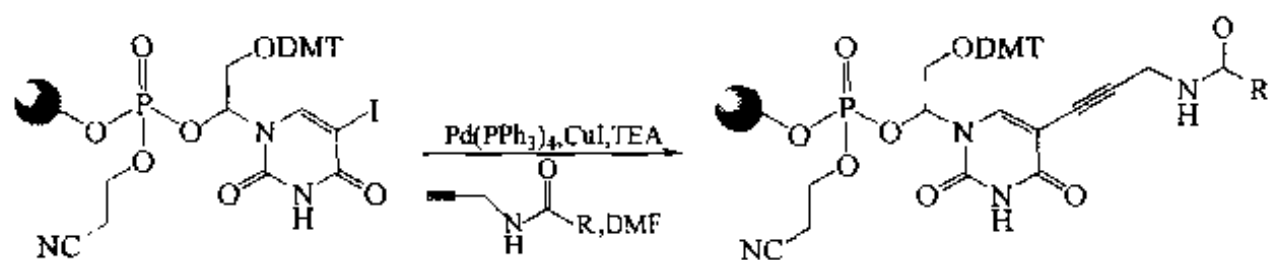
**例 3 【Hua 1999】**：以对二碘苯双取代醇为支架结构，先与载体上的 THP 型 Linker 以缩醛的形式键合得 **1**，随后在 **1** 分子中两个对位的碘取代同时对进行 Sonogashira 反应，引入两个对称的三甲硅 (TMS) 单保护的二乙炔苯 (**2**)，用四丁基氟化铵脱除端基的 TMS，之后再与一种对二碘苯衍生物进行一次 Sonogashira 反应，最后经 PPTS 作用使缩醛水解，得到对称的五苯四乙炔衍生物 **3**。



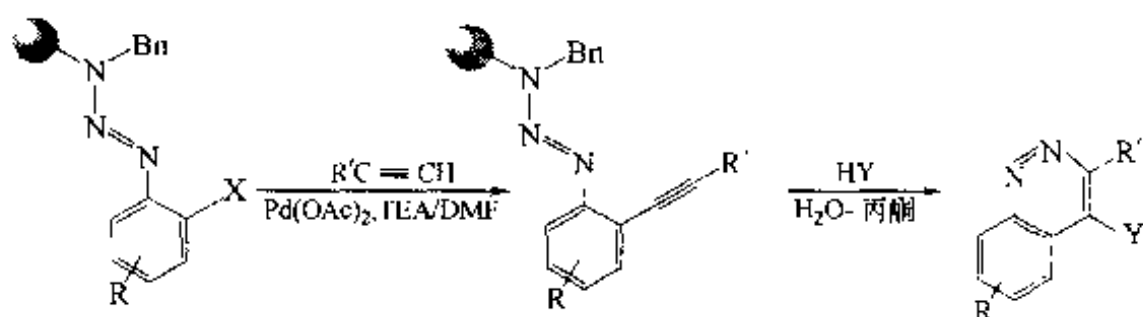
**例 4【Bol 1999】**: 以 Wang 树脂为载体, 经两步反应将 Sonogashira 反应的底物结构即末端炔及碘苯引入同一分子得 **1**, 后者经一步进行 Sonogashira 缩合, 使末端炔连上一个取代基  $\text{R}^1$ , 形成中间体 (**2**), 然后经历分子内 Heck 型反应, 发生分子内合环, 得到苯并氮葇酮结构 (**3**)。



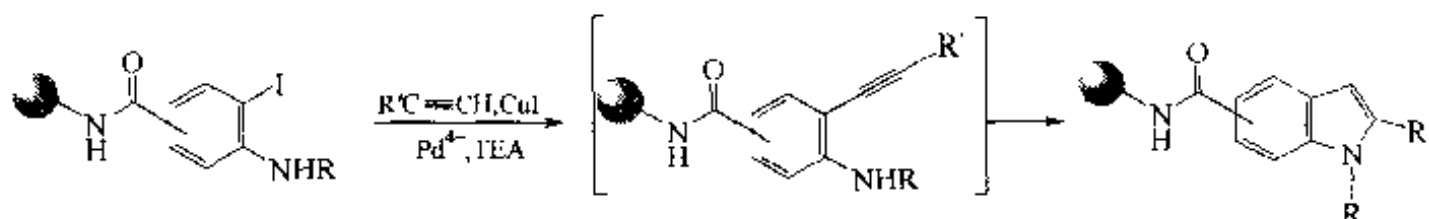
其他与 Sonogashira 反应有关的合成简介如下:



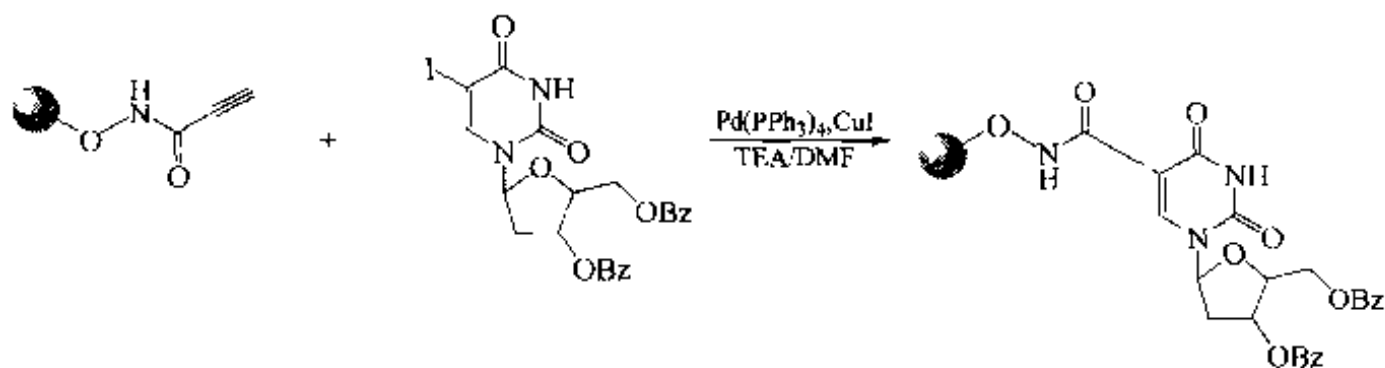
【Kha 1999】



【Bra 1999】



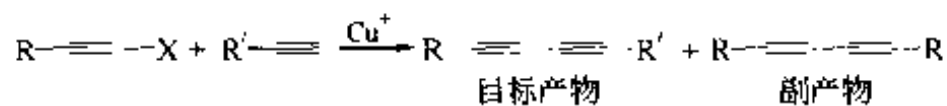
【Zha 1998】



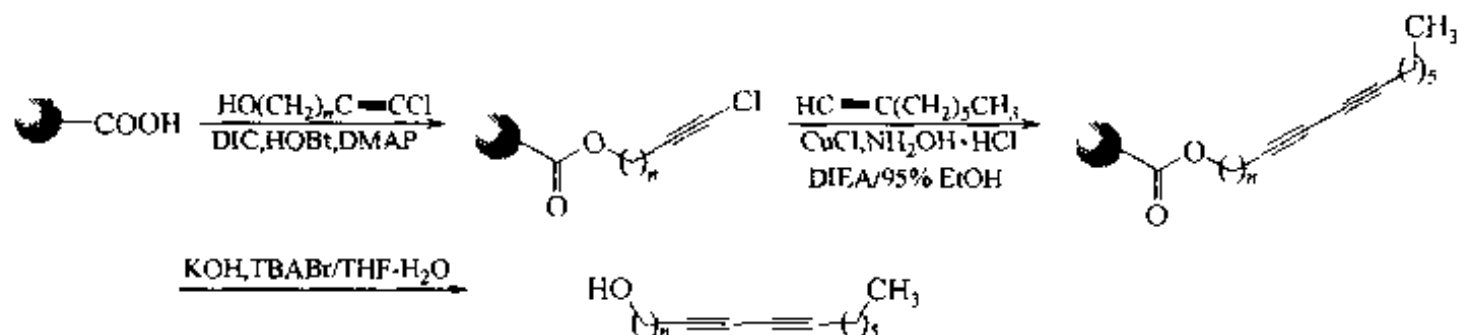
【Kha 1998】

### 五、Cadiot-Chodkiewicz 缩合

此反应的两种底物结构均为炔化合物。一种是 1-卤代炔组分，在 1 价铜的催化下与另一种末端为炔的组分发生 C—C 键缩合。在液相合成不对称二炔化合物时，往往发生较大程度的对称二炔缩合：



利用固相方式进行此反应时，因一种组分被固定在载体上，此种组分的分子之间无法发生缩合，只可能与溶液中的另一种组分缩合，得到预期的不对称二炔产物【Mon 1998】：



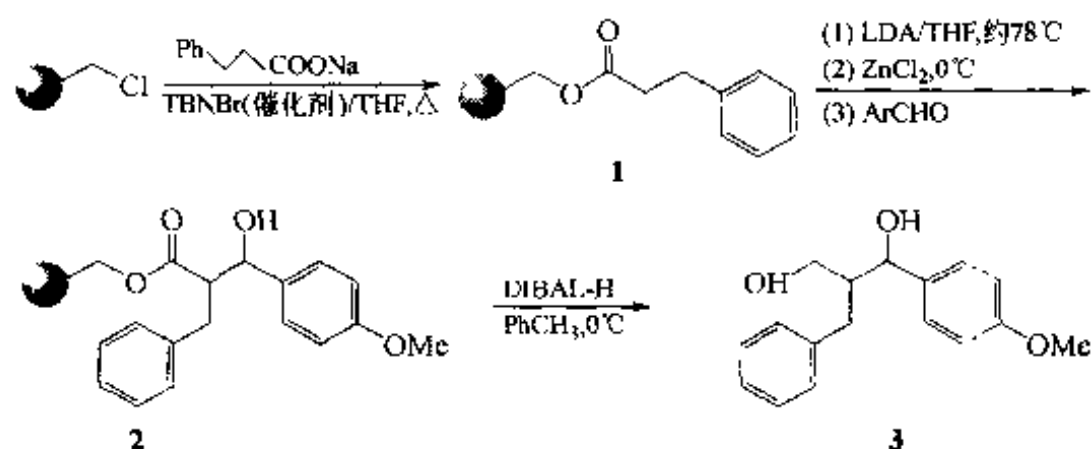


## 第二节 缩合型反应

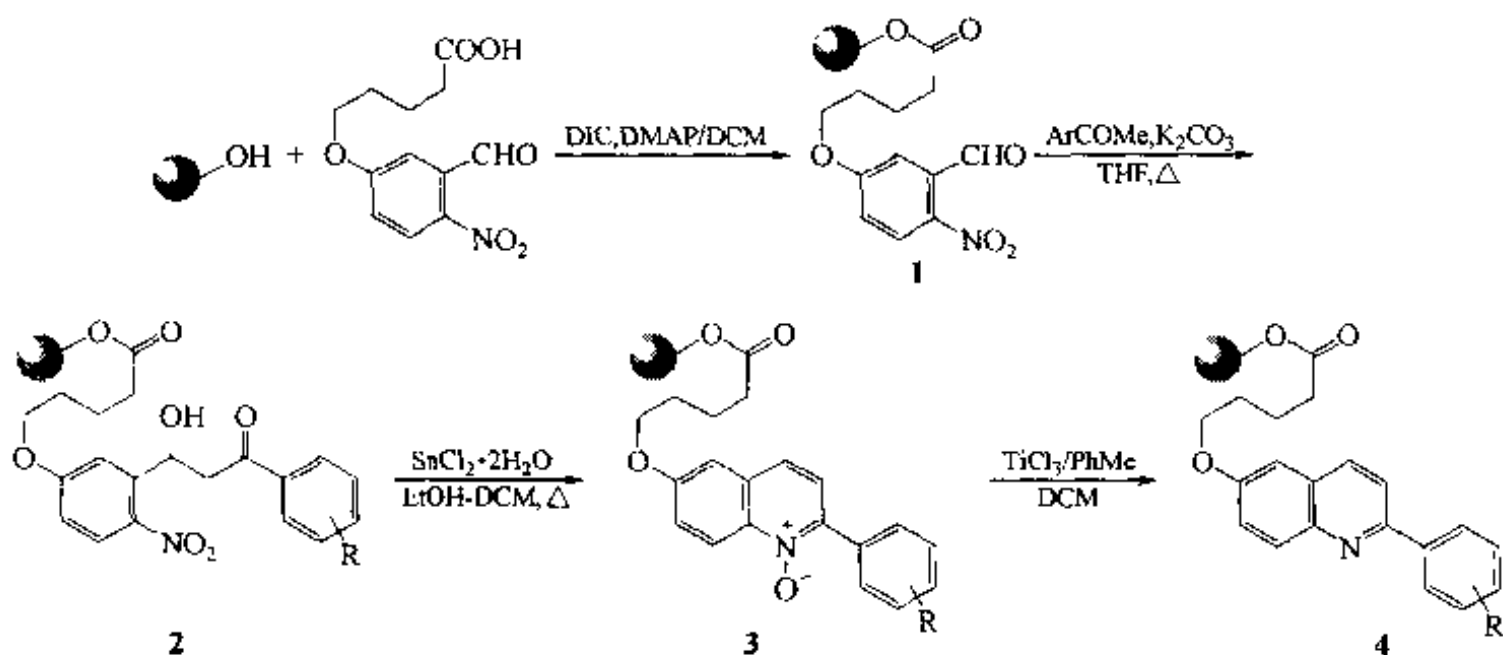
### 一、Aldol 缩合

与前一节介绍的几种反应不同的是 Aldol 缩合（羟醛缩合）在有机合成中应用得更为广泛，因为后者可以形成更丰富多样的分子骨架及功能基的衍生合成。

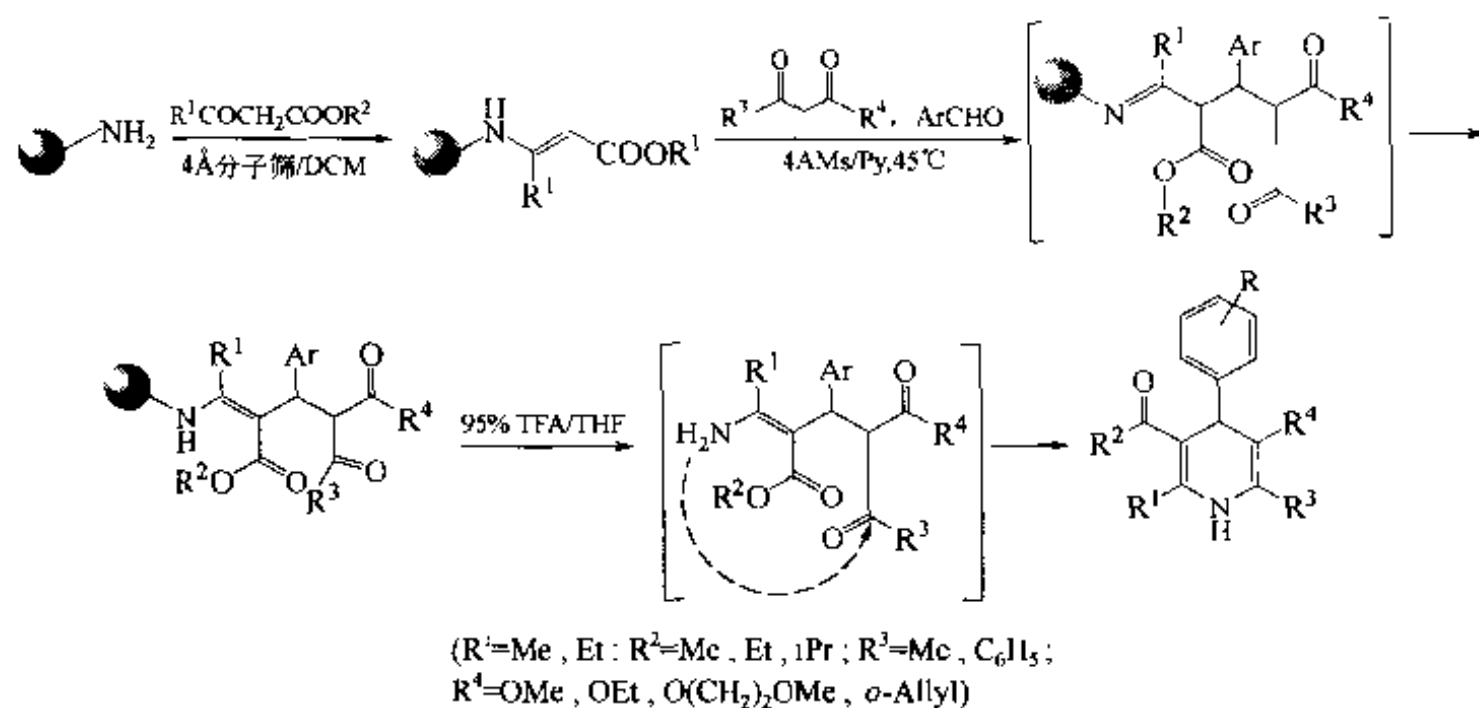
**例 1**【Kur 1994】：以 Merrifield 树脂为载体，先与苯丙酸键合，生成 Aldol 缩合的产物结构 (1)，后者经有机锂 LDA 活化，稍后加入  $ZnCl_2$ ，用以还原那些反向羟醛化（retro-aldolization）的副产物，待混合物温度升至  $0^\circ C$  时加入另一组分芳香醛，生成 Aldol 缩合产物 (2)，最后使酯键 Linker 还原裂解，得到  $\beta$ -二羟基型产物 (3)。



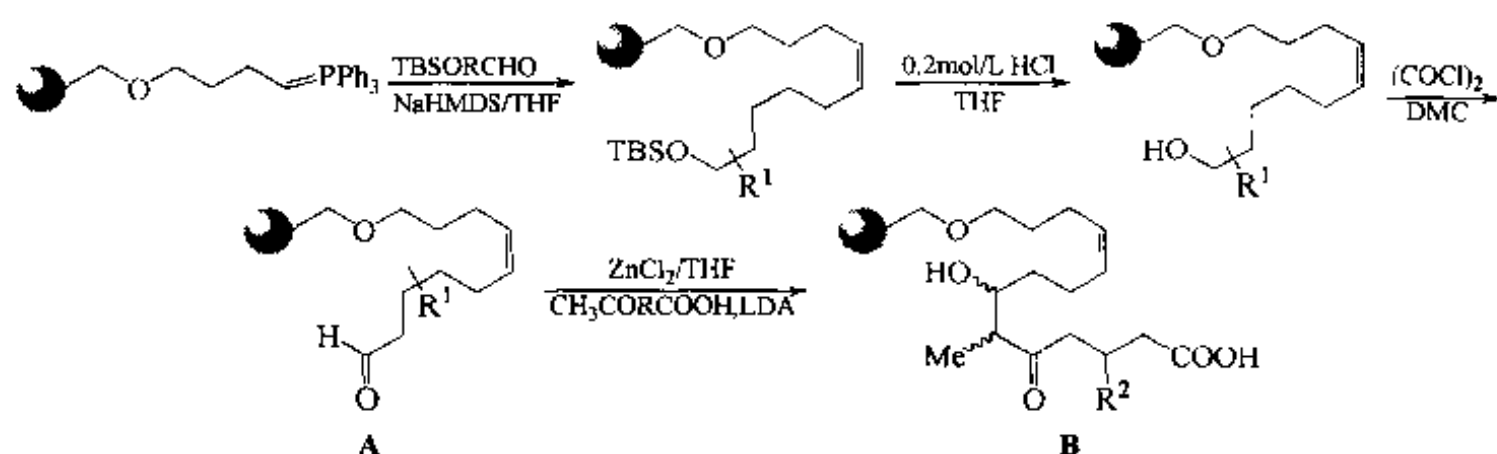
**例 2**【Ruh 1996】：与上例不同的是先使不含  $\alpha$ -活泼亚甲基的芳醛连上载体，然后再与溶液中的苯乙酮衍生物进行羟醛缩合得 2，后者在  $Sn^{2+}$  的催化作用下发生分子内环合，生成喹啉氮氧化物 3，再经氯化钛还原，生成喹啉衍生物 4。



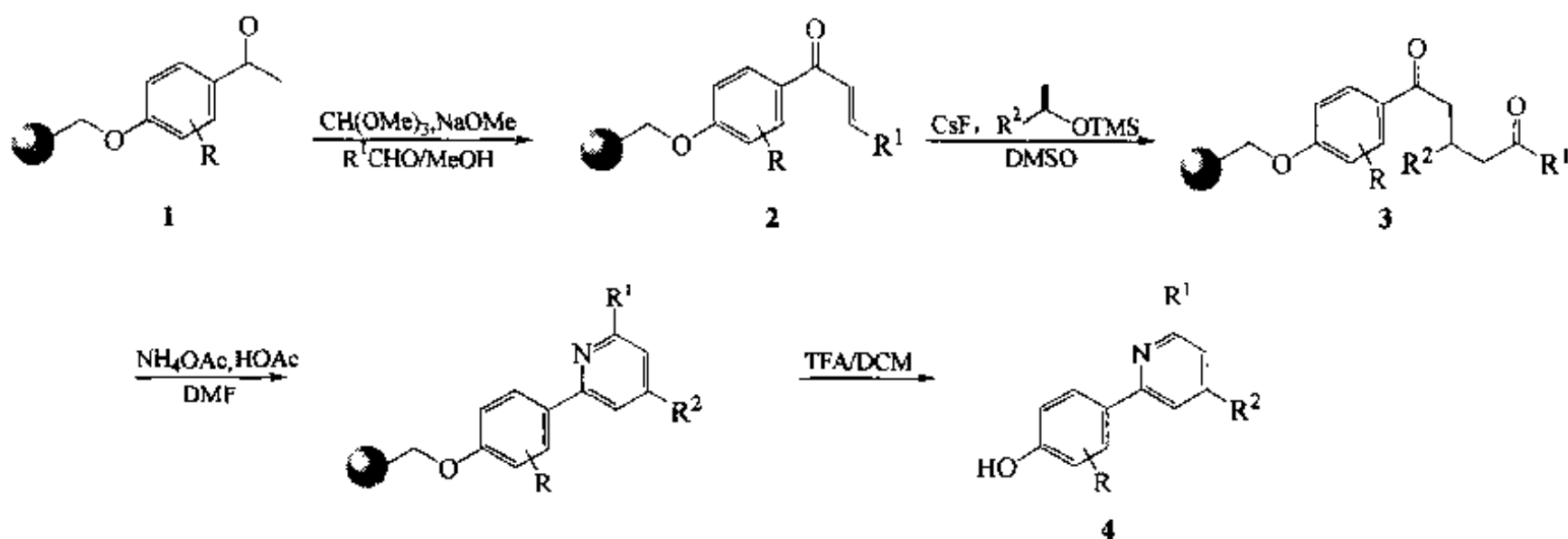
**例 3**【Gor 1996】：在  $\beta$ -氨基- $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯参加时，可以与乙酰乙酰酯及芳香醛发生三组分 Aldol 缩合，生成 1,4-氢吡啶（DHP）衍生物。可以用 PAL 或 Rink 型树脂首先构建出氨基不饱和酸酯结构。随后与另两种组分发生羟醛缩合。最后经裂解反应，使释放出的氨基与分子内的酮基缩合，并关环得到 DHP 型产物。



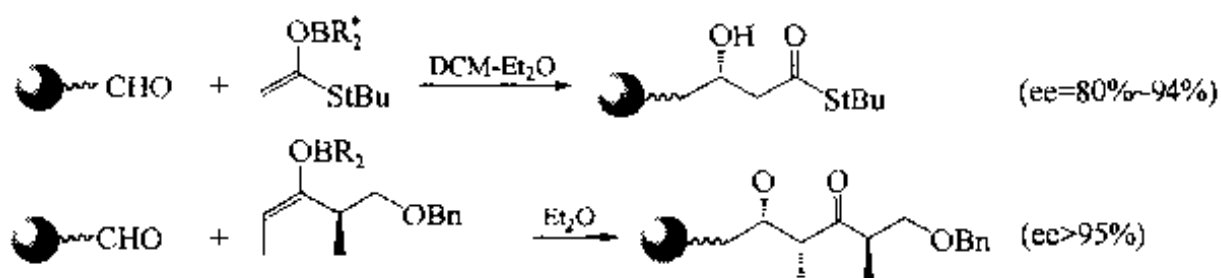
**例 4** 【Nic 1997】：在天然产物 epothilone 的固相合成中，Aldol 缩合是其中的重要一步。先在载体上经 Wittig 反应及氧化反应制备成醛结构 A，随后与 3-酮己酸发生羟醛缩合，生成重要中间体 B。



**例 5** 【Chi 1999】：许多羟醛缩合反应是通过烯醇酯组分与醛组分缩合完成的。在 2-芳基吡啶衍生物的合成中，就是首先使连在载体上的苯乙酮衍生物先与原甲酸三甲酯及甲醇钠反应，生成烯醇式中间体，然后再与醛进行 Aldol 缩合及  $\beta$ -羟基消除，生成  $\alpha, \beta$ -不饱和酮中间产物 (2)，后者再与溶液中的硅烯醇醚发生 Michael 加成，得到 1,5-二酮型衍生物 (3)，经与乙酸铵及乙酸反应，合环生成吡啶衍生物 (4)。



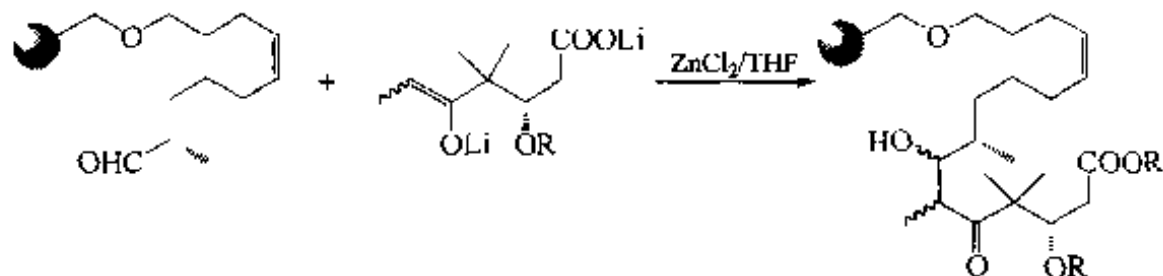
例 6 【Gen 1998】: 当硫代羧酸的烯醇硼酸酯组分中的 R 基为手性基团或烯醇本身为手性结构时, 与载体上的醛组分发生的羟醛缩合均可生成对应体选择性的缩合产物。



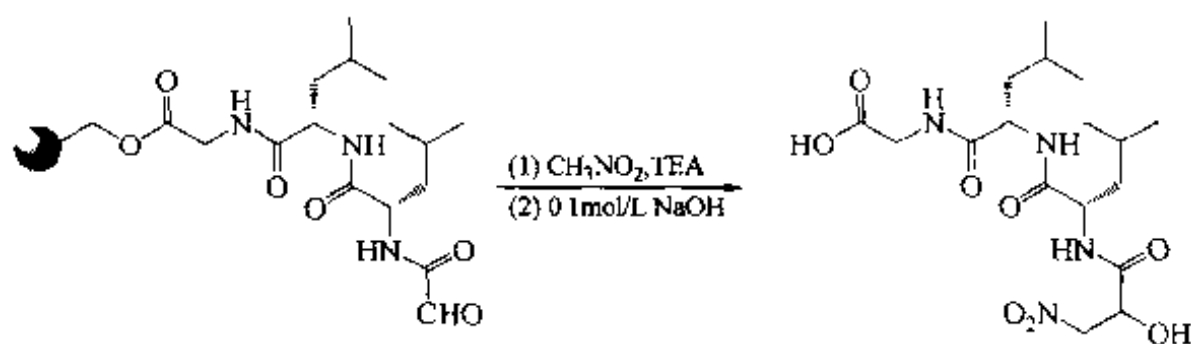
其他一些与 Aldol 缩合有关的固相反应简列如下:



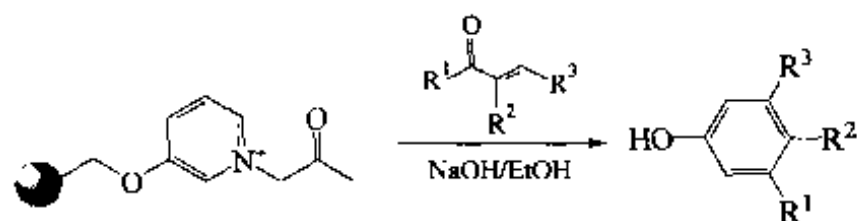
【Kob 1996】



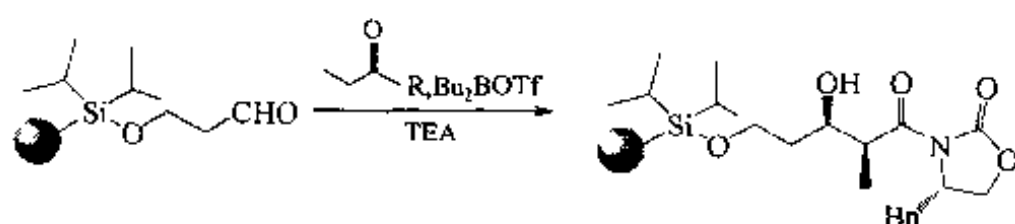
【Nic 1997】



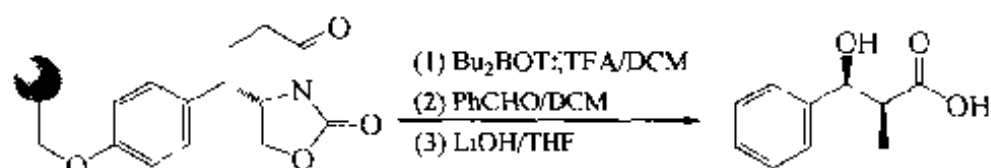
【Rad 1999】



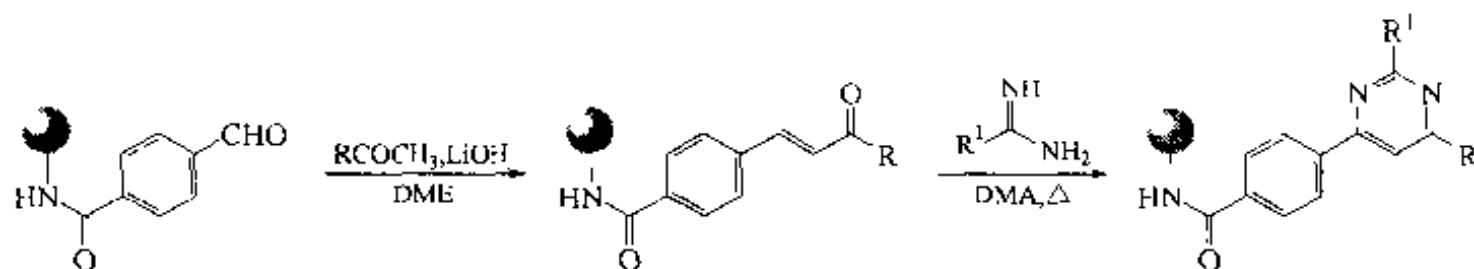
【Kat 1998】



【Reg 1998】



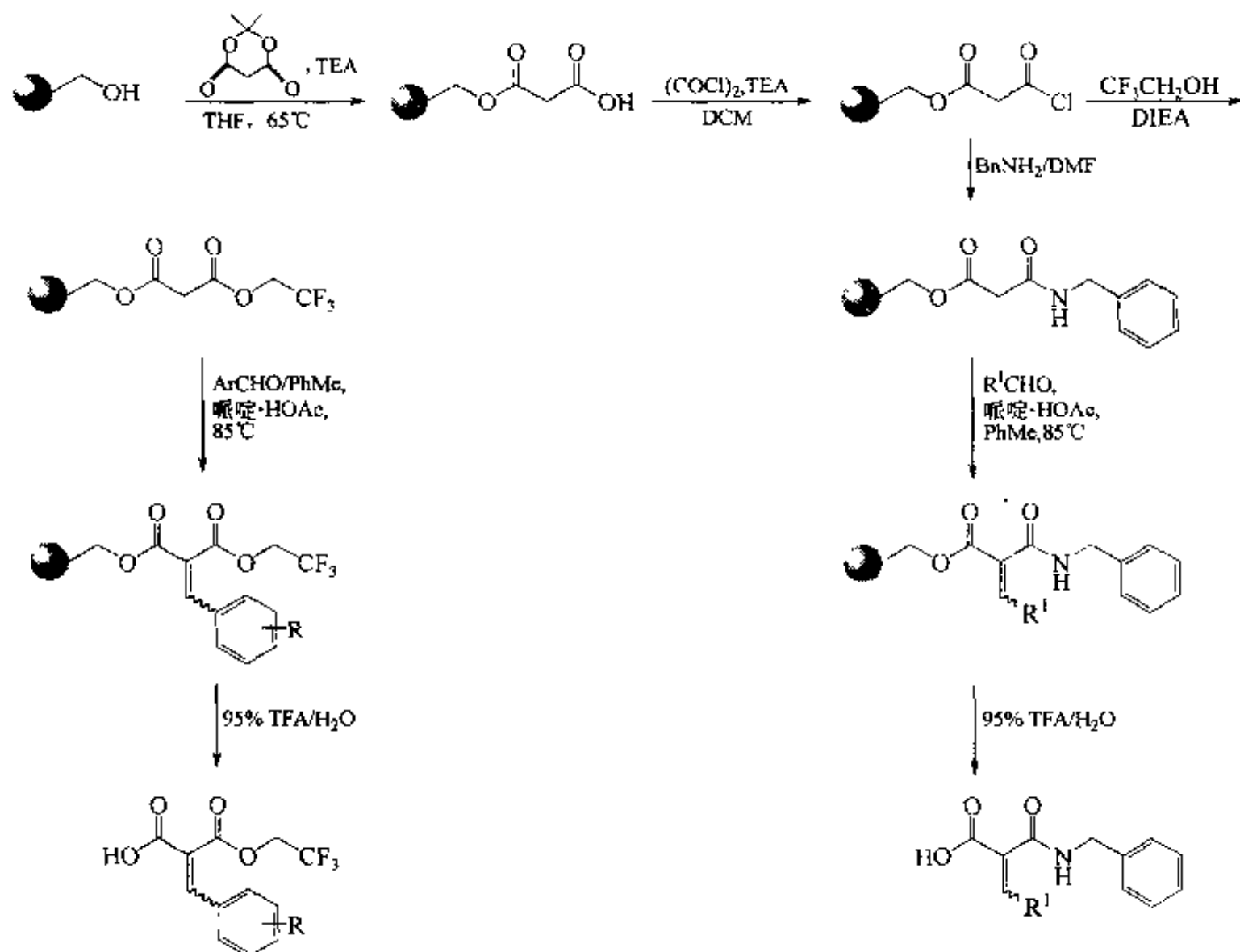
【Pho 1998】



【Mar 1998】

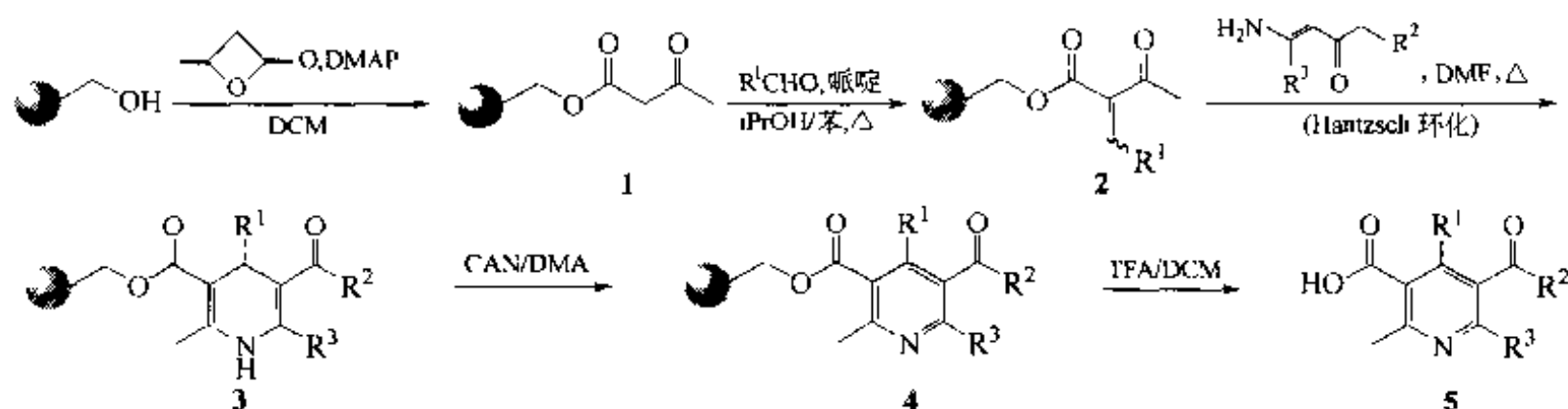
## 二、Knoevenagel 反应

例 1: 以 Wang 树脂为载体, 与丙二酸型化合物键合后, 另一侧羧基可以衍生为相应的结构, 然后在温和的碱催化条件下丙二酸的  $\alpha$ -活泼亚甲基与醛发生缩合, 形成  $\alpha, \beta$ -不饱和羧酸酯化合物【Ham 1998】。

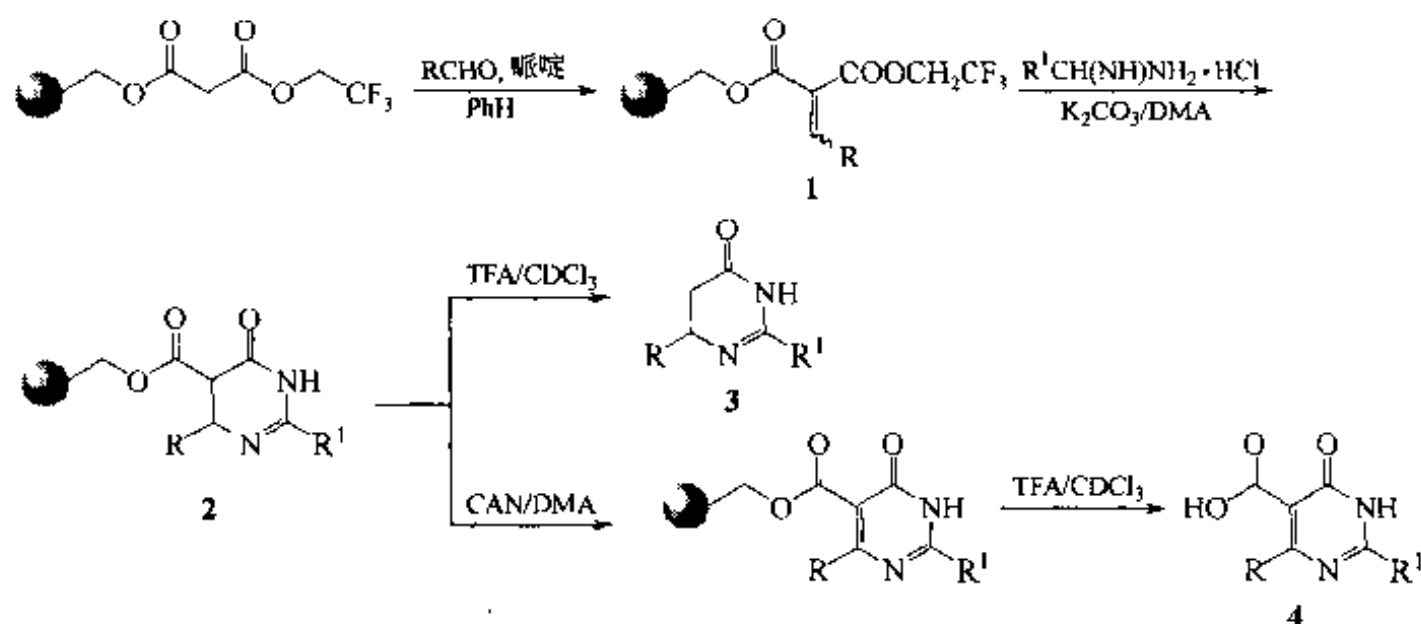


例 2【Gor 1996a】: 与丙二酸酯的结构类似,  $\beta$ 酮酸酯结构也是理想的 Knoevenagel 反应的底物结构, 可以生成重要的中间体, 继续进行吡啶衍生物合成。用固相法合成此类化合物时, 先使烯醇型丁内酯与 Wang 树脂键合, 引入  $\beta$ 酮酸酯结构, 第

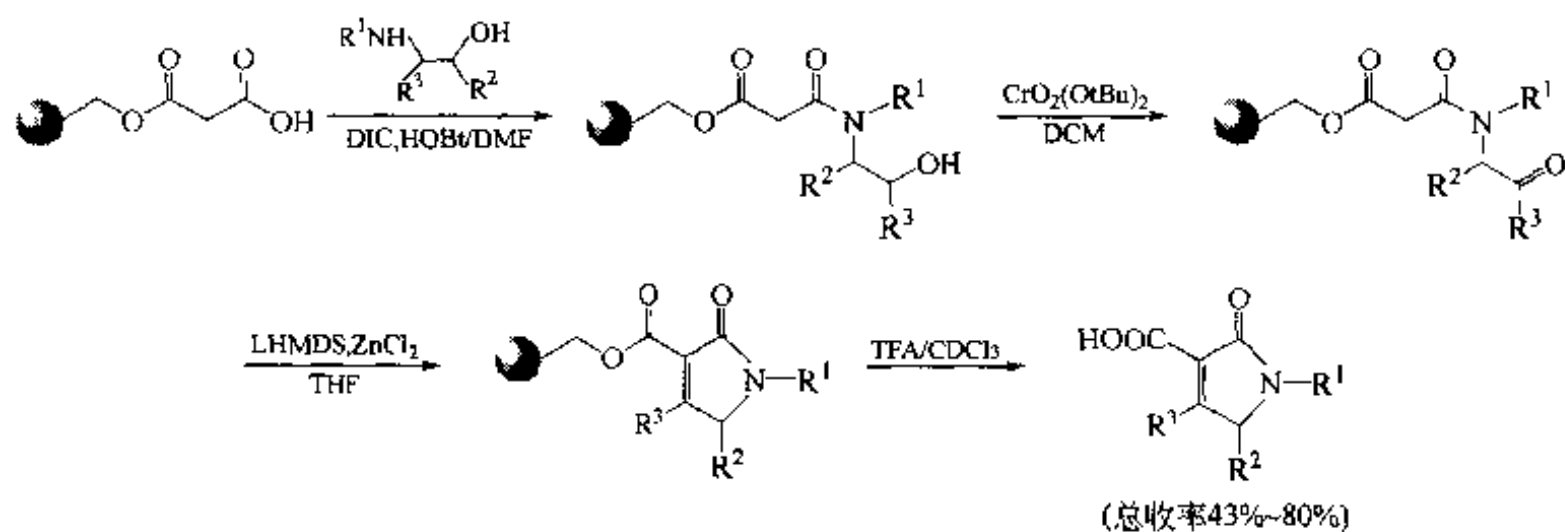
第二步是与相关的醛进行 Knoevenagel 缩合, 得到中间体 2, 后者与氨基巴豆酸甲酯缩合, 发生 Hantzsch 杂环化, 生成 1,4 二氢吡啶环 (3), 再经硝酸铈铵 (CAN) 氧化, 成为吡啶环结构 (4), 最后裂解得到终产物 (5)。



**例 3 【Ham 1999】:** 载体键合的丙二酸酯经历 Knoevenagel 缩合后, 还可以与脒化合物再缩合, 生成二氢嘧啶酮衍生物 2, 后者可以直接经酸处理, 发生脱羧型裂解, 得到产物 3。如果用 CAN 对 2 氧化, 先形成嘧啶环, 使脱羧的丙二酸酯结构不复存在, 因此酸解的结果是生成嘧啶酮羧酸型产物 4。

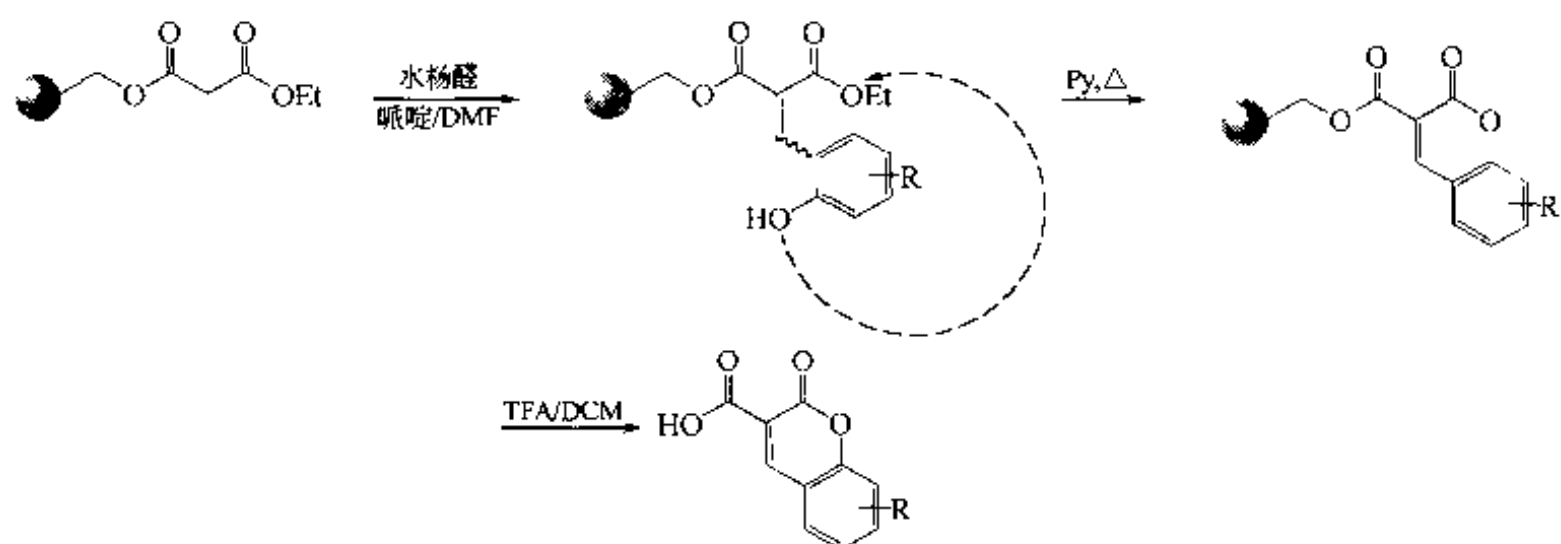


**例 4 【Mil 1999】:** 连在载体上的丙二酸转化为  $\beta$  酮酰胺后, 可使下一步的 Knoevenagel 缩合中间产物与酸胺上的  $\beta$  酮进一步缩合, 形成五元环内酰胺结构, 最后在酸催化下从载体释放出终产物。

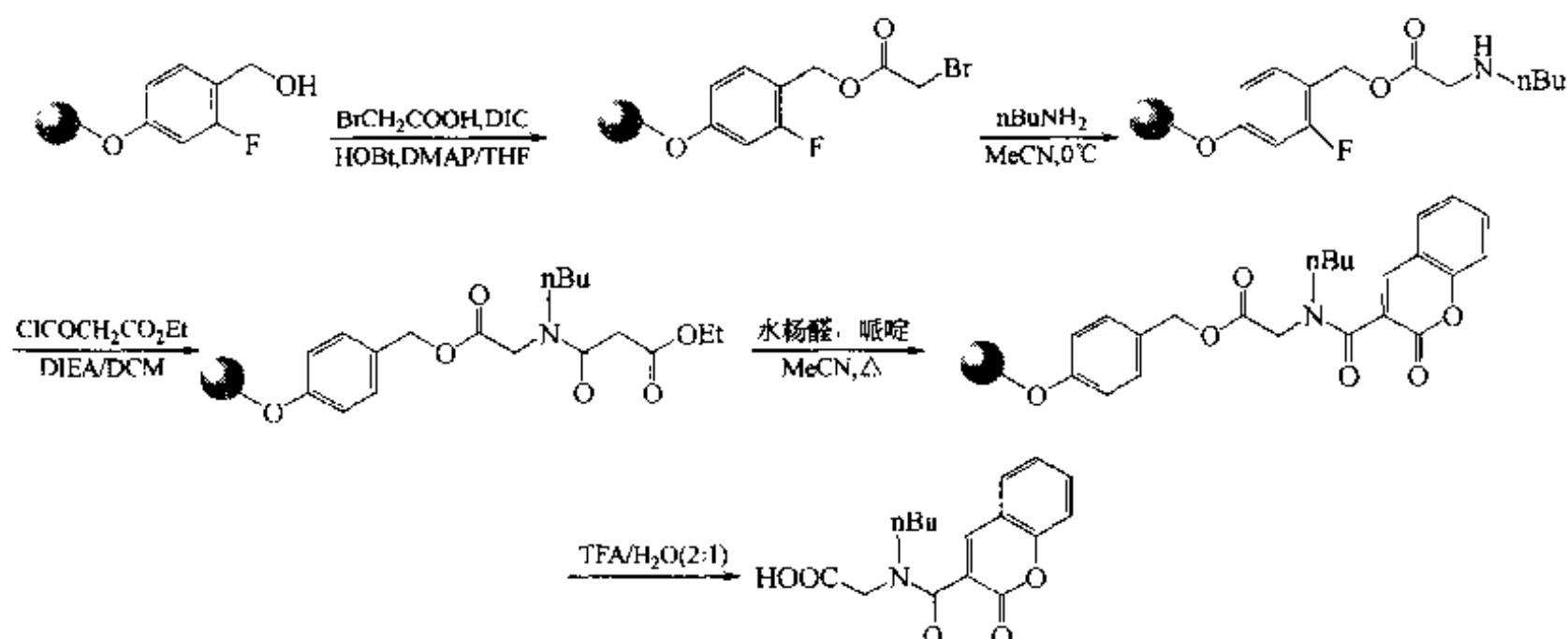


**例 5 【Wat 1998】:** 载体上的丙二酸酯与水杨醛经 Knoevenagel 反应生成的中间体

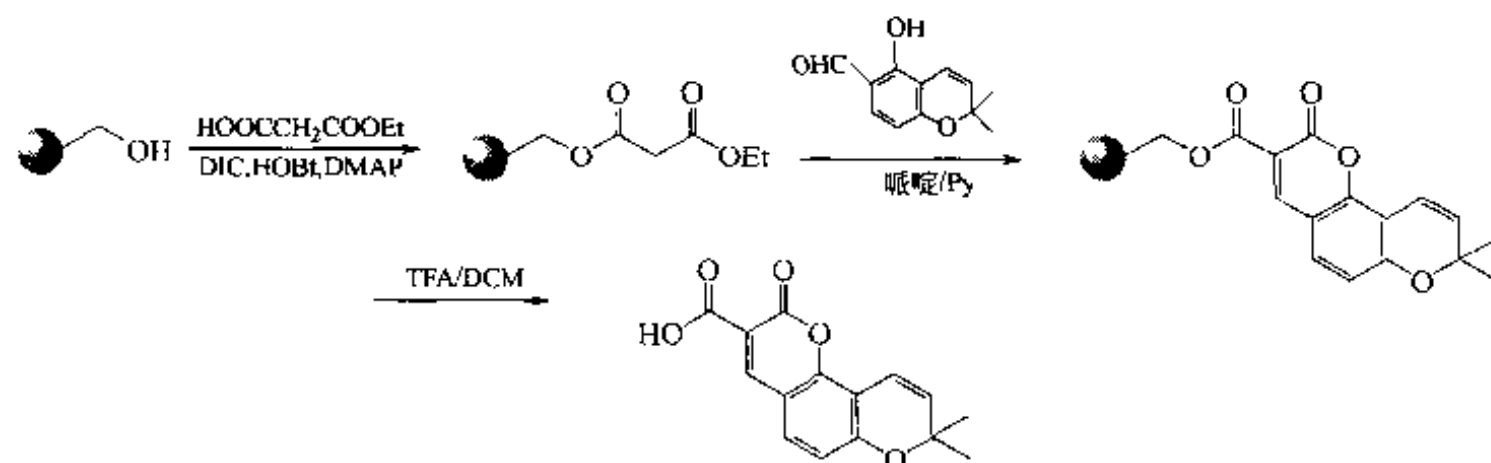
发生分子内酯交换，生成香豆精骨架结构，最后经酸解，得到香豆精-2-羧酸衍生物。



**例 6**【Sve 1998】：与上例不同的是首先在载体上引入 *N*-烷基取代的甘氨酸结构 (1)，然后再键合上丙二酸酯结构 (2)，随后再与水杨醛衍生物进行 Knoevenagel 反应，形成香豆精骨架 (3)，最后经酸裂解得到 2-甲酰-*N*-烷基取代甘氨酸香豆精 (4)。五步固相反应的总收率为 55%。

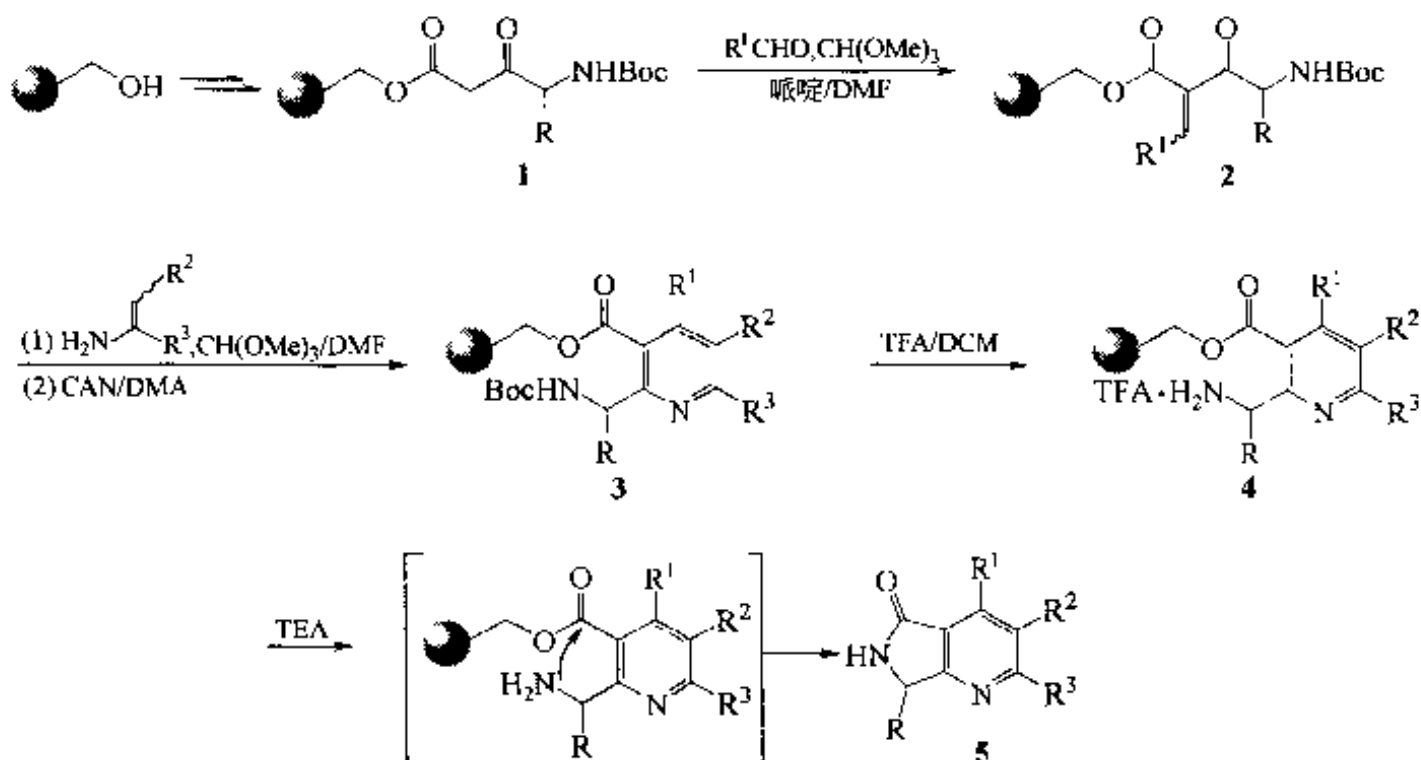


**例 7**【Xia 1999】：Wang 树脂键连的丙二酸乙酯与苯并吡喃型的邻羟基苯甲醛进行 Knoevenagel 缩合后，生成三稠环的 Khellactone 结构。

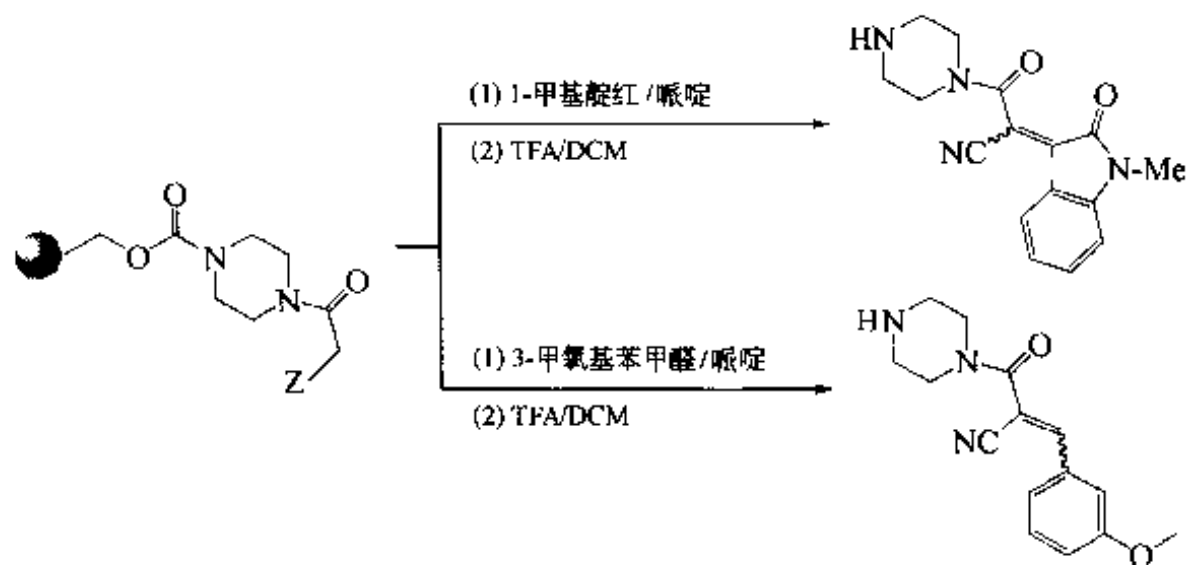


**例 8**【Bha 1999】：在载体上首先构建  $\beta$ -(*N*-Boc-氨基甲基)- $\beta$ -酮酸酯结构 (1)，在原甲酸酯作用下 1 与醛组分进行 Knoevenagel 反应得到 2，后者可以与烯胺酯、烯

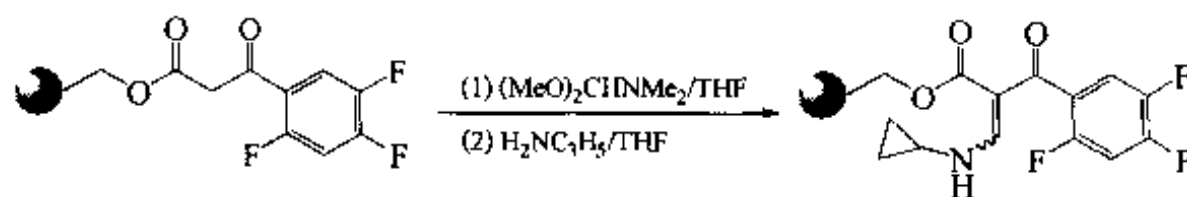
胺酮或烯胺酮发生 Hantzsch 反应，形成吡啶环结构 3，经酸脱除吡啶 2 位上烷氨基的 Boc 保护，得到中间体 4，最后经中和处理，使游离氨基对载体上的 Linker 酯键进行分子内胺解，脱除树脂载体，得到多取代的吡啶并吡咯烷酮衍生物 5。



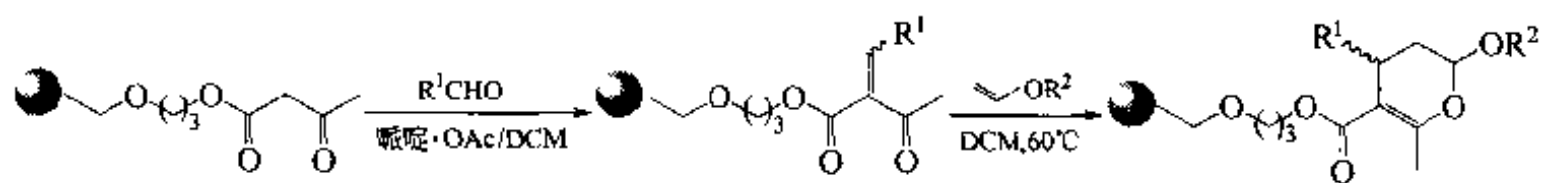
其他与 Knoevenagel 反应有关的固相合成简介如下：



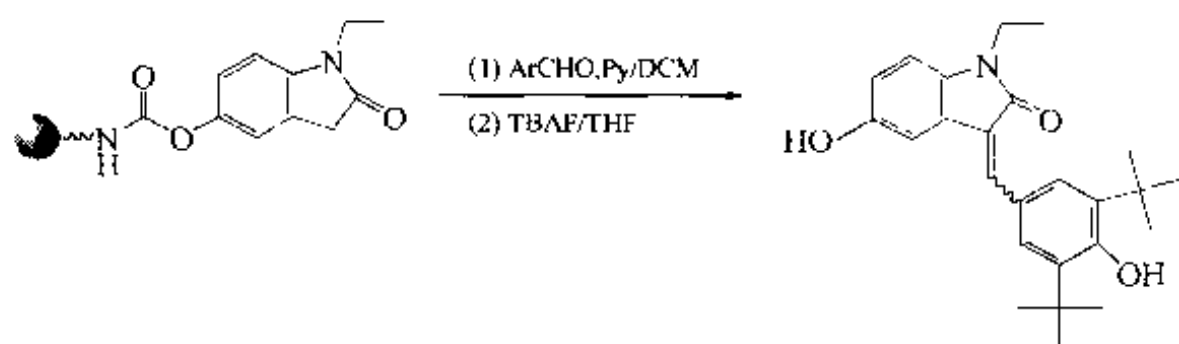
【Zar 1995】



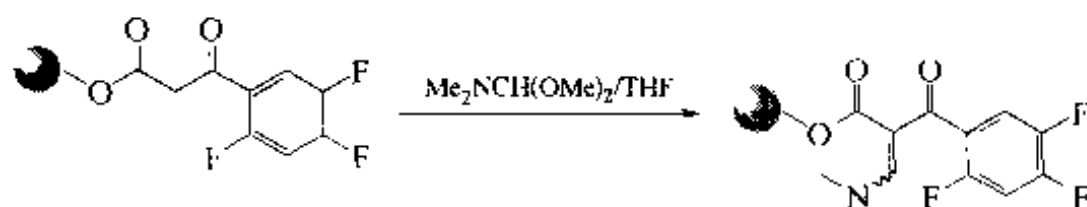
【Mac 1996】



【Tie 1996】



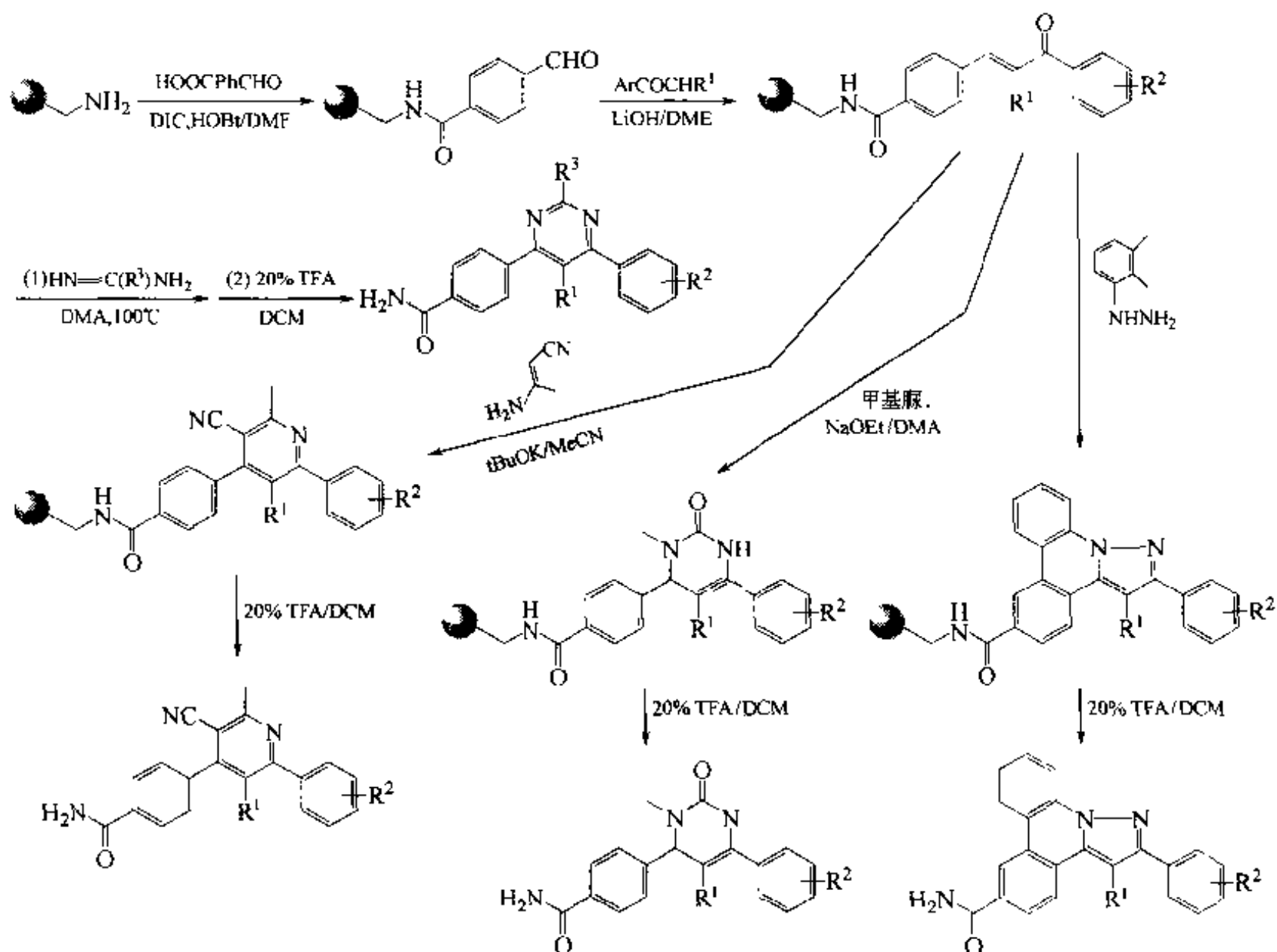
【Cho 1998】



【Hay 1998, 1999】

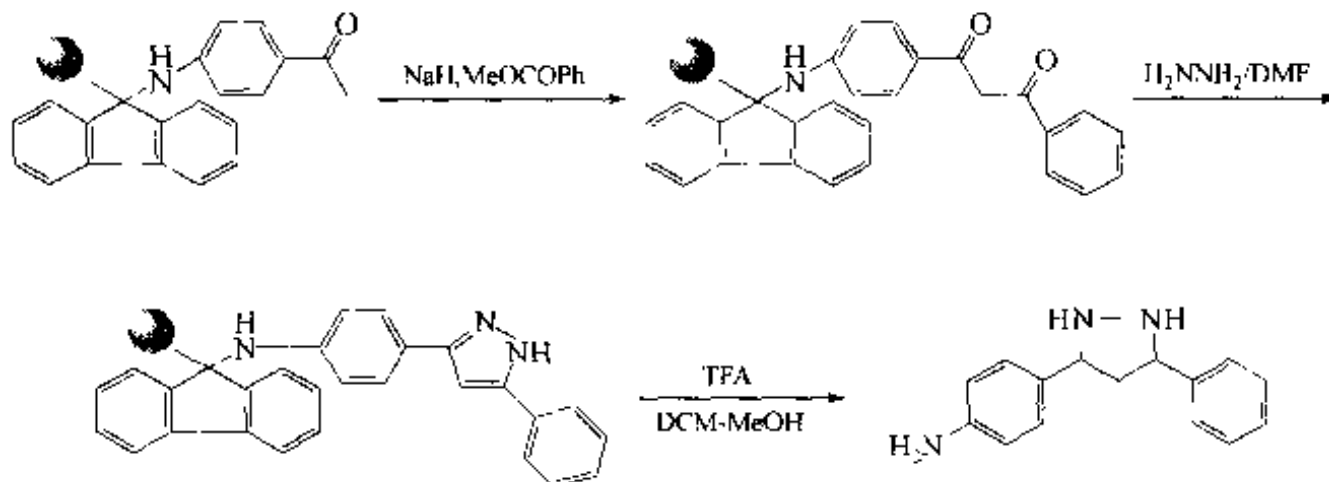
### 三、Claisen-Schmidt 反应

例 1 【Mar 1998】：芳香醛及含  $\alpha$ -活泼氢的醛、酮是此反应的两类底物。下例合成以 Rink-NH<sub>2</sub> 为载体，先与芳香醛键合，再与含  $\alpha$ -活泼氢的酮发生缩合。得到的  $\alpha, \beta$ -不饱和酮中间体还可以进一步衍生出许多不同结构类型的产物，这也是 Claisen-Schmidt 缩合反应的意义所在。

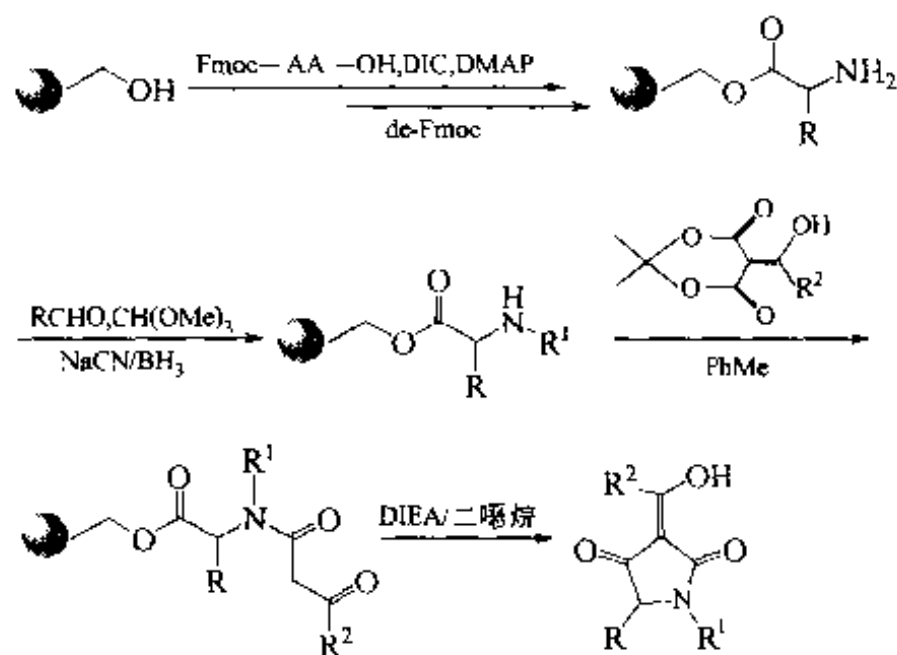




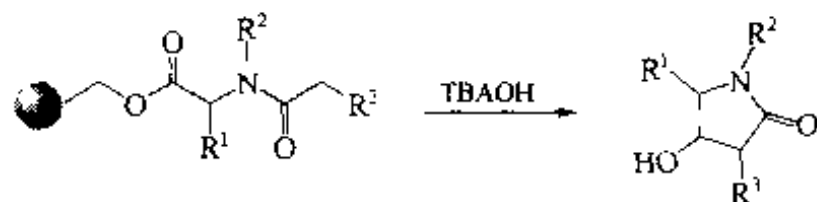
例 2 【Ble 1998】：以苄胺结构为 Linker 的载体连上苯乙酮底物 (1)，随后在氢化钠作用下与苯甲酸甲酯发生 C-S 缩合，生成 1, 3-二酮中间体 (2)，后者与肼缩合，生成 3, 5-二苯吡唑衍生物 (3)，最后在酸条件下苄胺 Linker 发生无痕迹裂解，得到终产物 (4)。粗产物总收率达 95% 以上。



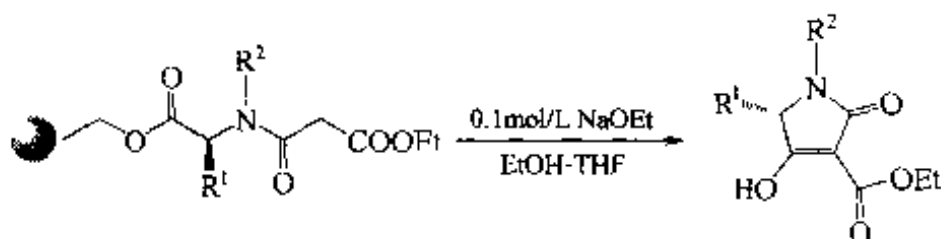
例 3 【Web 1998】：羟基树脂与 N-烷基氨基酸键连后，与 Meldrum 酸衍生物发生 C-S 缩合，生成烷酰乙酰胺结构中中间体，后者在弱碱环境中发生分子内 Dieckmann 型环化消除反应，同时发生 Linker 裂解，释放出 tetramic 酸衍生物。



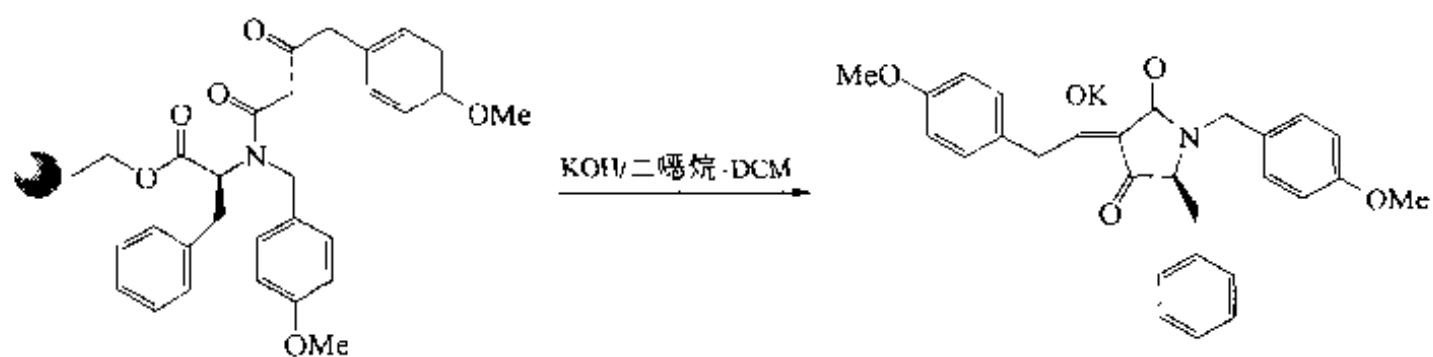
其他与 Claisen 缩合有关的固相合成简例还有：



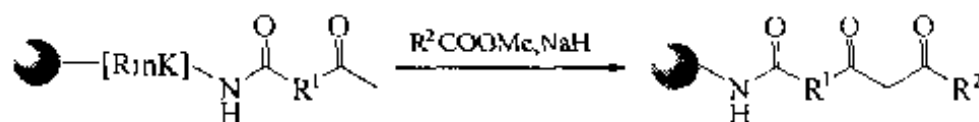
【Kul 1998】



【Mat 1998】



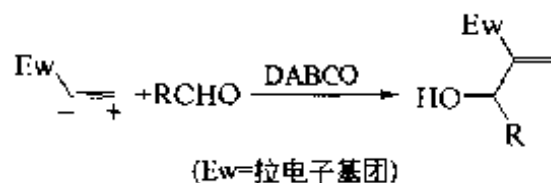
【Rai 1999】



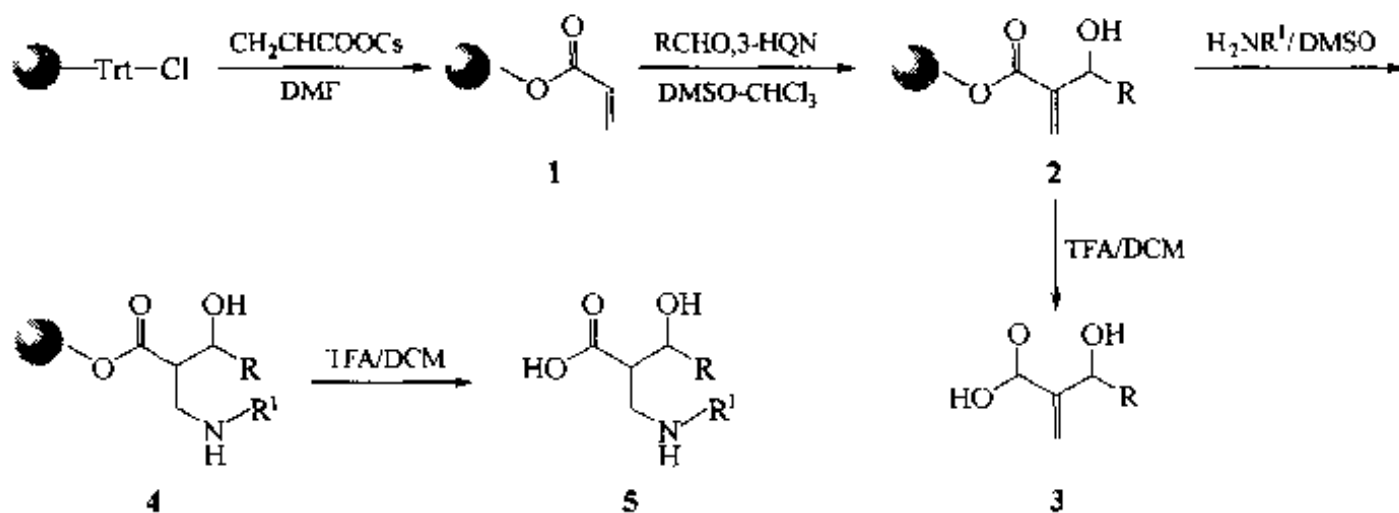
【Mar 1996】

#### 四、Baylis-Hillman (B-H) 反应

B-H 反应是在活泼烯组分与亲电型醛组分之间进行的又一种可生成 C—C 键的缩合反应【Bas 1996】。液相方式进行 B-H 反应时，常以叔胺如 1,4-二氮双环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 为催化剂。

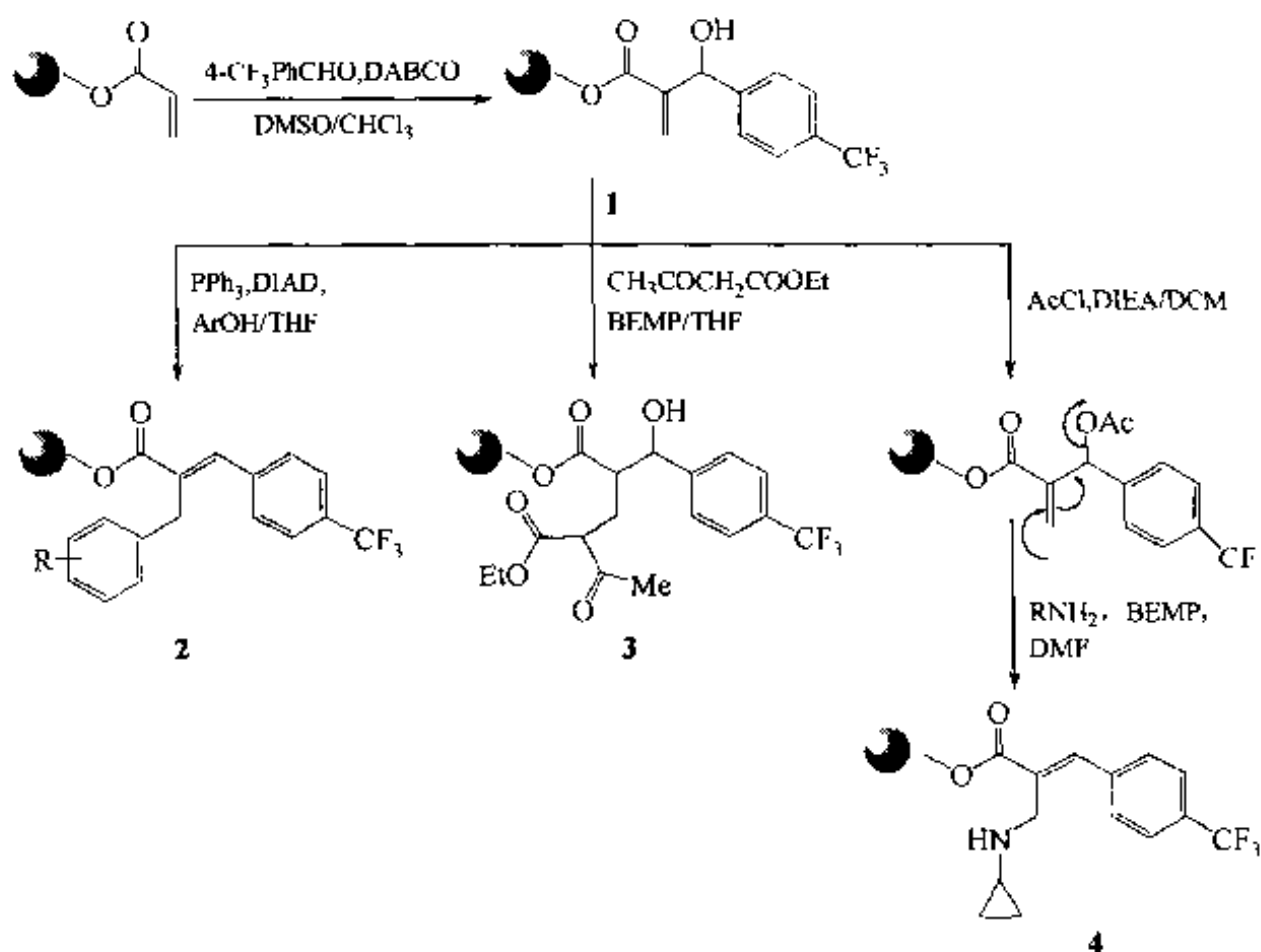


例 1【Ric 1998】：除了 DABCO 以外，其他的有机碱也可以用作固相 B-H 反应的催化剂。本例合成以 CIT 型树脂为载体，首先与烯丙酸键连生成底物结构 1，然后在 3-羟基喹宁 (3-HQN) 催化下与贫电子的醛组分发生 B-H 反应，得到中间体 (2)，后者可以直接被酸裂解，释放出 2-羟烷基烯丙酸衍生物 (3)。2 还可以与胺组分进行 Michael 加成，得到 4，最后经酸解得到  $\beta$ -氨基- $\beta'$ -羟基酸型产物 (5)。共计 26 个产物，总收率在 57%~97% 之间。

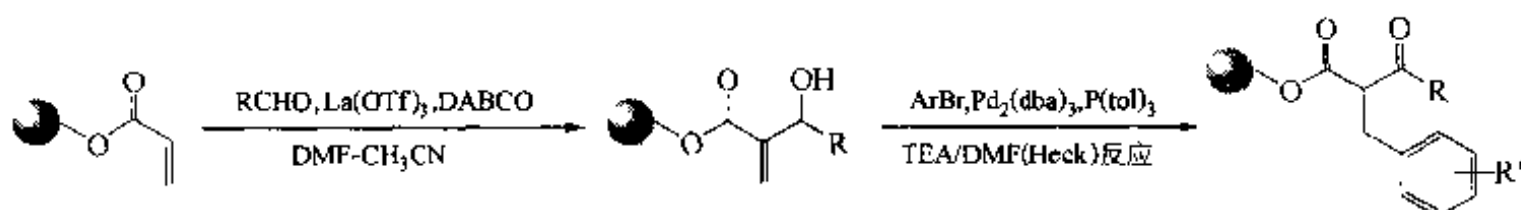


例 2【Ric 1999】：载体上的烯丙酯与贫电醛经 B-H 反应得到的  $\beta$ -羟基烯丙酯 (1) 可以分别与酚进行 Mitsunobu 反应，生成芳-烷醚取代的烯丙酸衍生物 (2)；与乙酰乙酸乙酯可进行 Michael 型加成反应，生成 2-烷基取代的  $\beta$ -羟基丙酸衍生物 (3)。若将 1 中的羟基酰化，再与胺组分进行 Michael 加成，同时发生消除反应 (—HOAc)，得

到 2-仲氨基甲基烯丙酸衍生物 (4)。



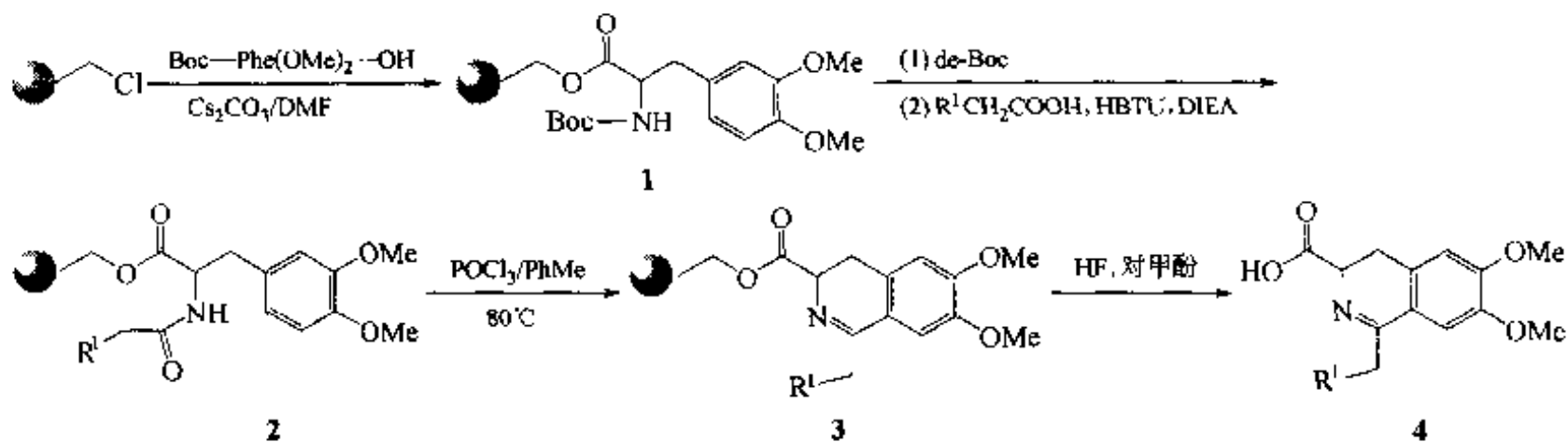
例 3 【Kul 1999】: 树脂上的 B-H 产物还可以与卤代芳烃进行 Heck 反应, 生成芳烷基取代的  $\beta$  酮酸酯衍生物。



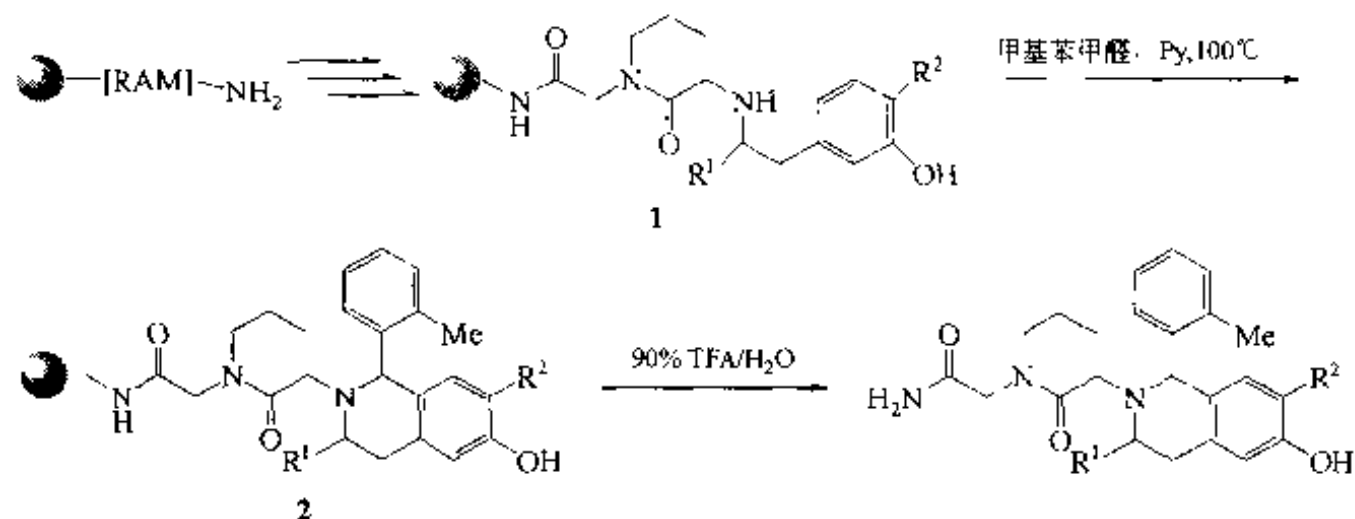
### 五、Bischler-Napieralski (B-N) 反应

当芳环连有  $\beta$ -氨基取代的侧链时, 在 POCl<sub>3</sub> 催化或醛组分的参与下发生环合, 生成二氢或四氢异喹啉衍生物, 这就是 B-N 反应的特征。

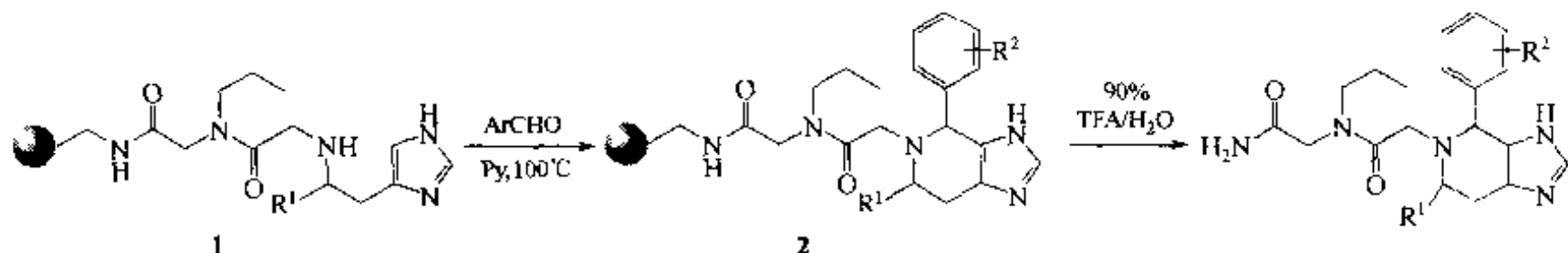
例 1 【Meu 1995】: 由于本例合成以三氨氧磷为 B-N 反应试剂, Wang 树脂不能耐受这一条件, 因此特选用 Merrifield 树脂为载体。当接上 3,4-二甲氧基苯丙氨酸后, 先使氨基酰化得到中间体 2, 随后在 POCl<sub>3</sub> 及 80°C 条件下发生 B-N 反应, 得到二氢异喹啉产物 3, 最后裂解得到四取代二氢异喹啉衍生物 4。



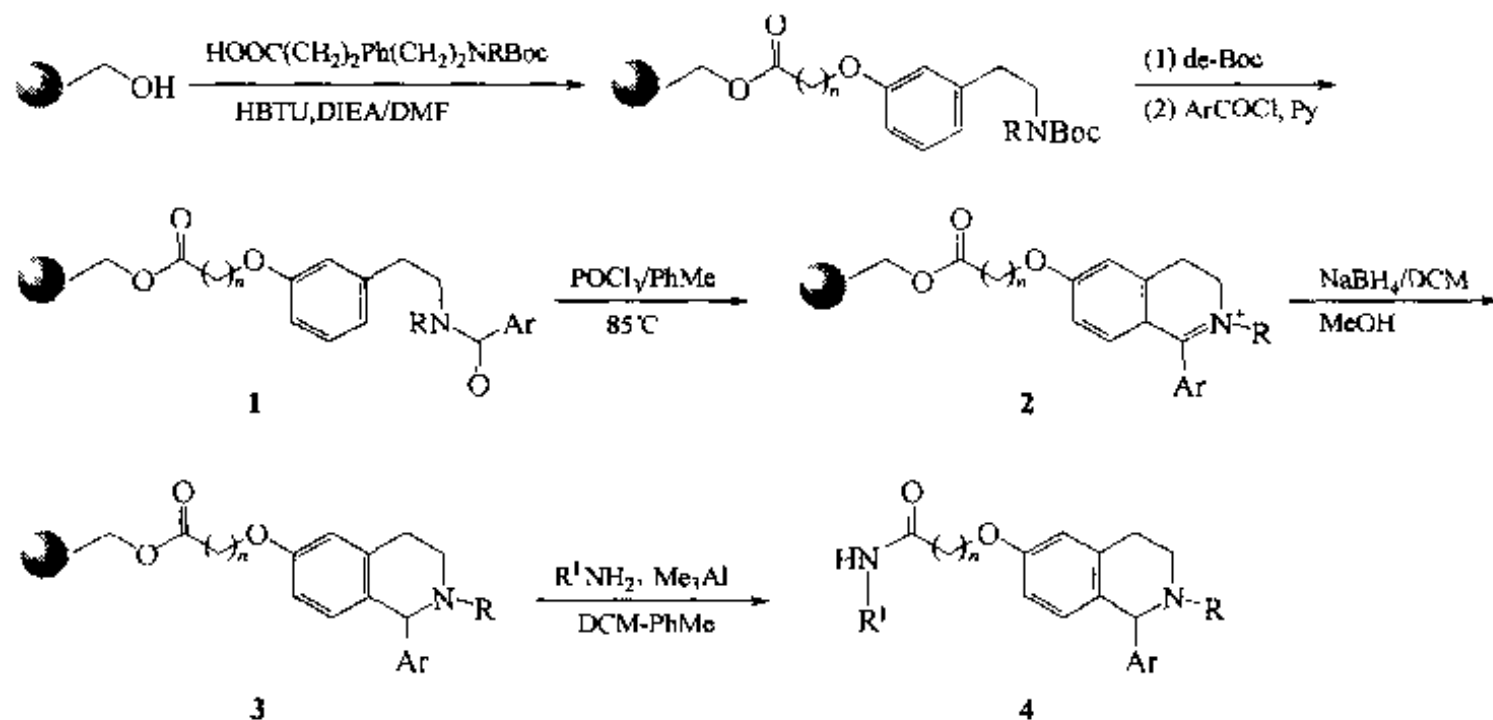
例 2 【Hut 1996a】：RAM 氨基树脂上键合的含有间羟基苯乙基仲氨结构 (1) 可以直接与芳香醛组分在加热条件下发生 B-N 反应，形成四氢异喹啉骨架结构 2。



例 3 【Hut 1996a】：同样以 RAM 氨基树脂为载体，当载体上的底物具有  $\beta$  仲氨乙基咪唑结构 (1) 时，同样可以在加热条件下与醛组分发生 B-N 反应，生成咪唑并哌啶环衍生物 (2)。

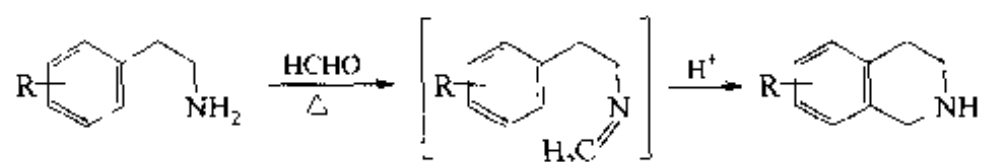


例 4 【Rol 1996】：本例合成以三氯氧磷为缩合剂，但与例 1 合成不同的是经 B-N 反应形成的二氢异喹啉衍生物 2 再经硼氢化钠还原可转化为四氢异喹啉 (3)，后者经胺解释放出终产物 4。

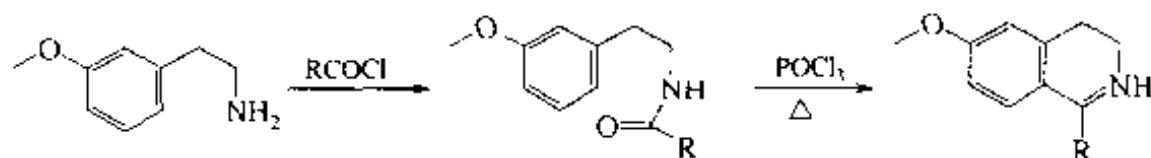


## 六、Pictet-Spengler 反应

苯乙胺型化合物与醛组分在酸催化下首先得到亚胺中间体，随后关环得到四氢异喹啉衍生物，是 Spengler 反应的特征：

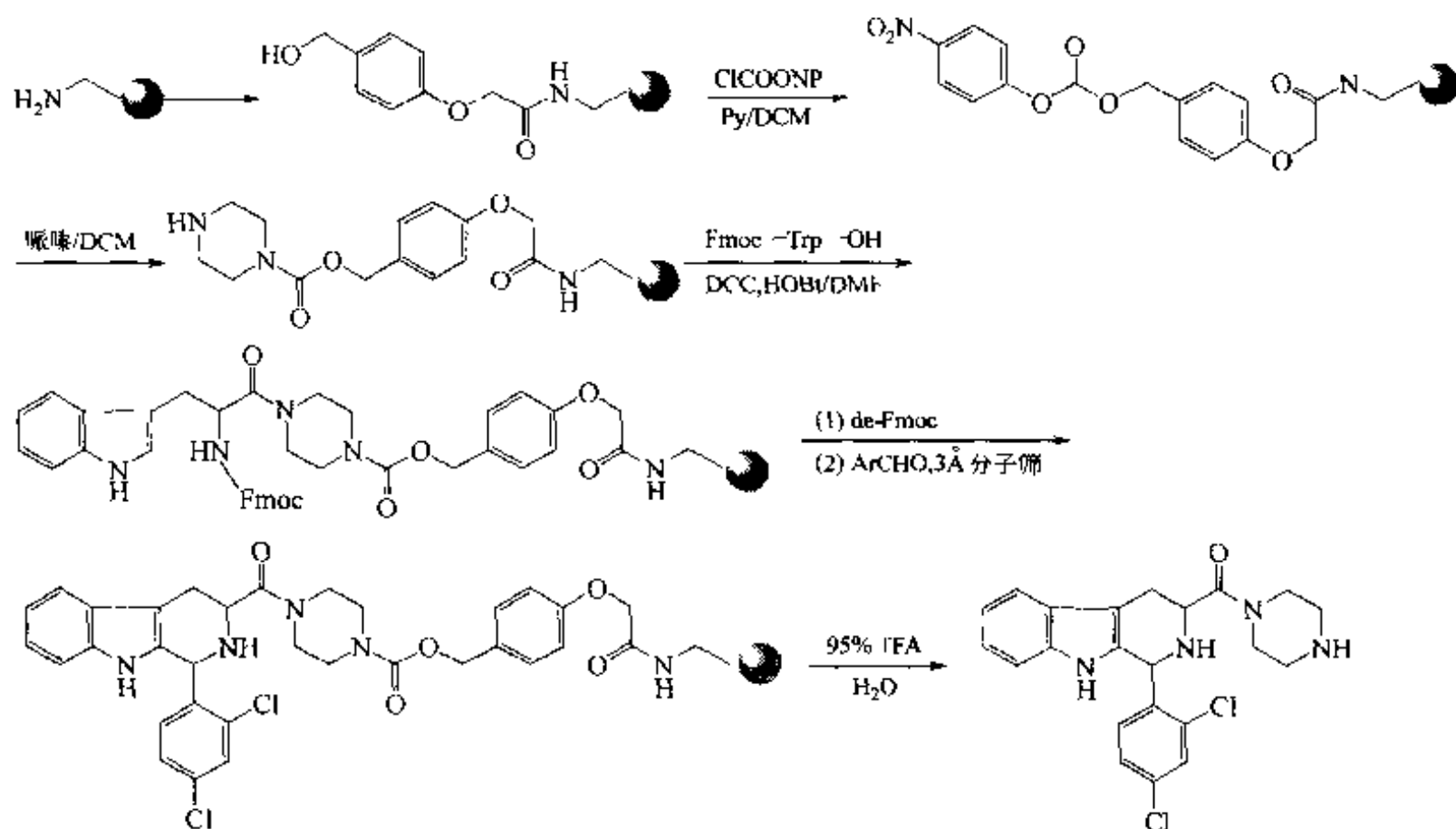


如果先使苯乙胺的氨基酰化，再经脱水剂  $P_2O_5$  或  $POCl_3$  及加热处理，得到 1-取代异喹啉产物，这是 Pictet 反应的特征：

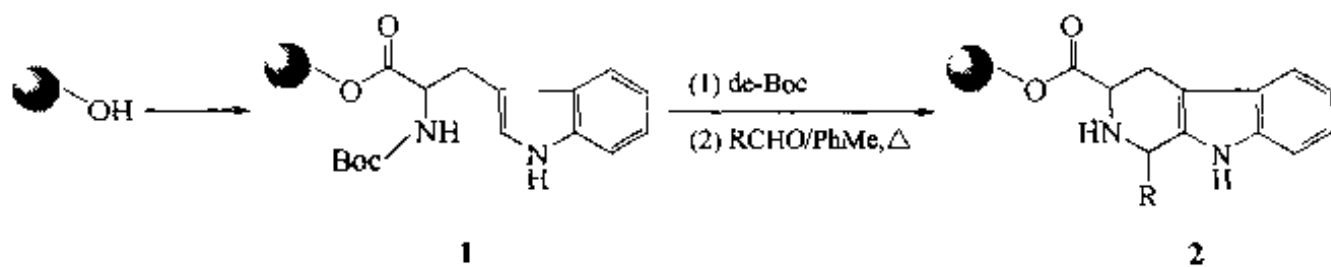


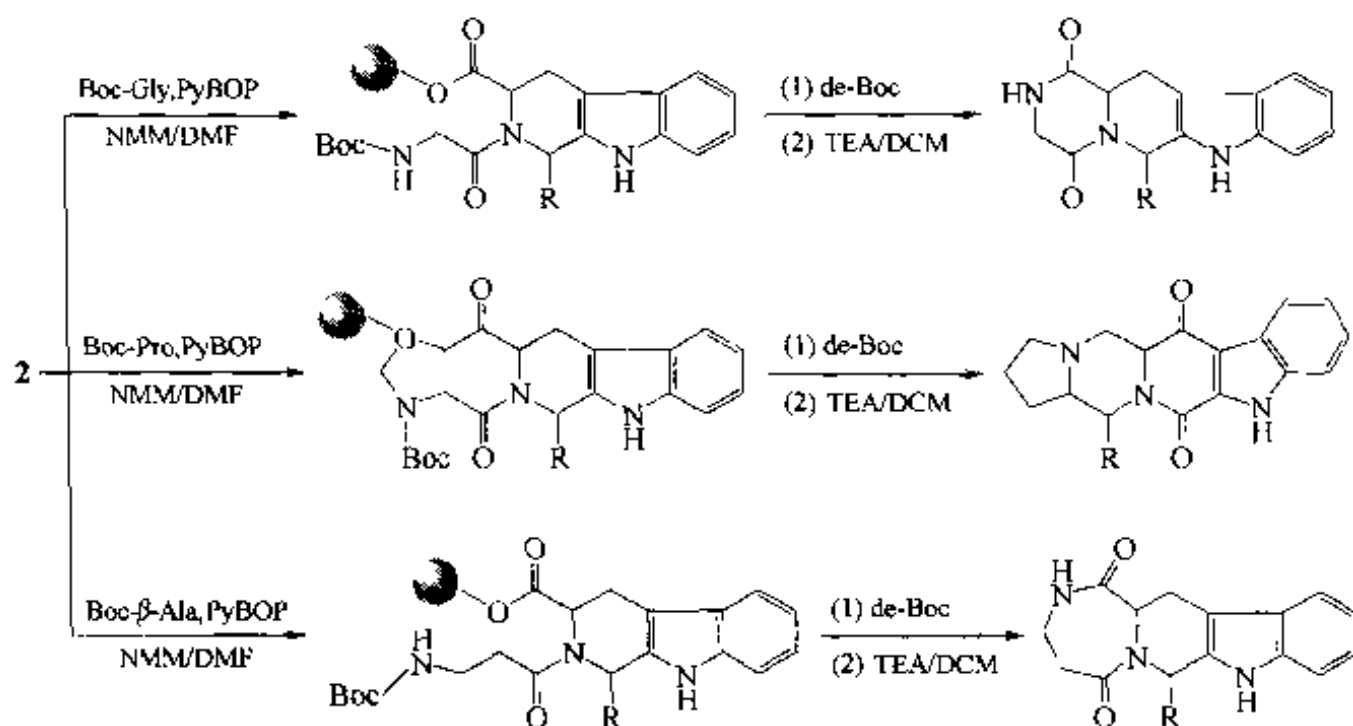
固相合成进行 Pictet-Spengler 反应最早而且至今应用最广泛的底物是色氨酸，它与醛缩合关环的产物具有生物碱 Carboline 样的骨架结构，因此这类合成引起了人们的关注。

例 1【Kal 1995】：一般先在载体上构建色氨酸酰胺衍生物，然后与醛组分在相应的条件下发生缩合关环。此例的缩合条件为 3Å 分子筛及 50℃ 加热，最后脱除载体得到 Carboline 型产物。

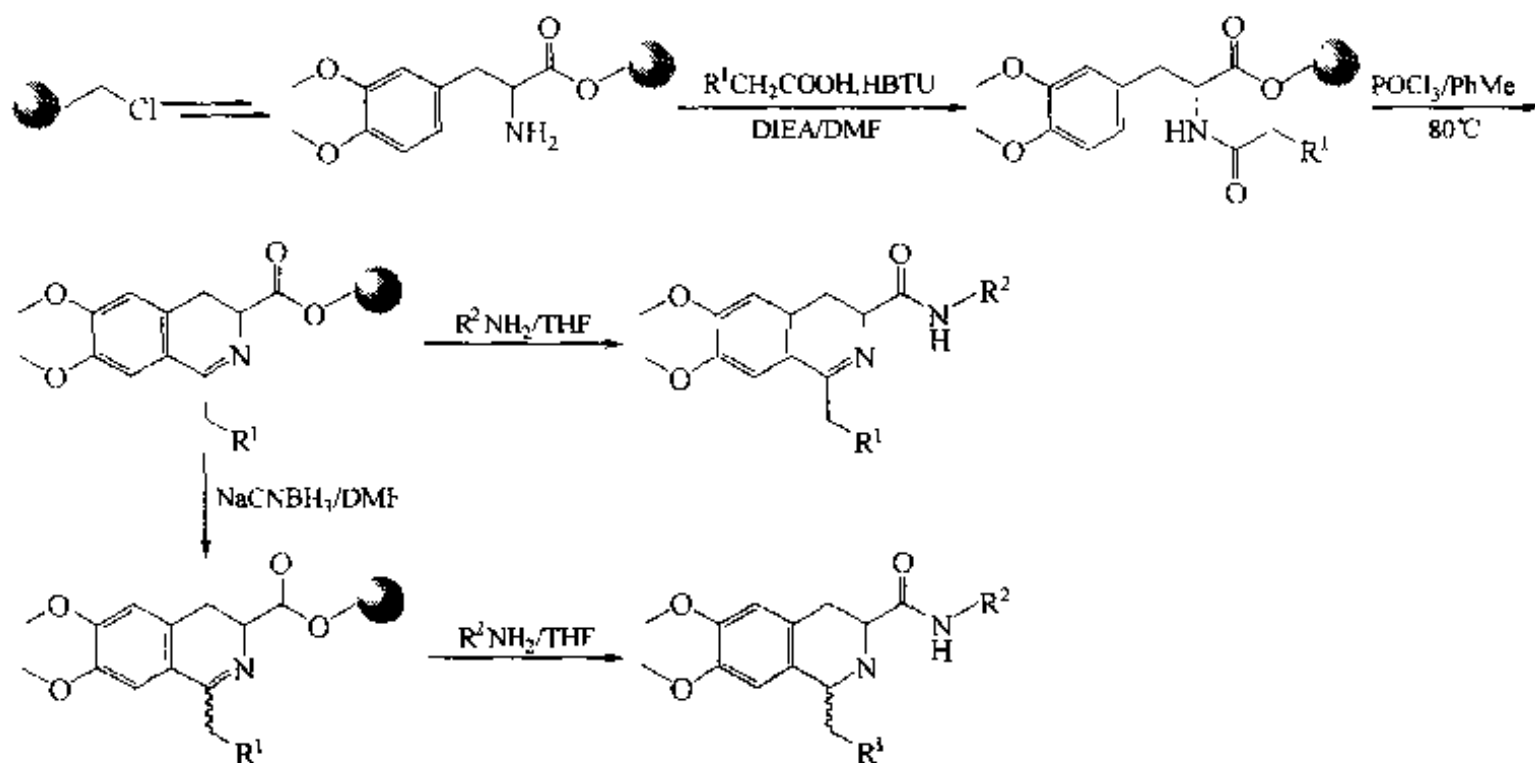


例 2【Pas 1998】：采用 BOC 保护方式直接把色氨酸连在载体上，脱除 Boc 后，其氨基的质子化形式与醛缩合，反应条件为甲苯回流分除水分。关环后的 Carboline 结构中的二级胺再与一个氨基酸缩合，后者的 N-保护基被脱除后可进攻 Linker 酯键，环合为 DKP 结构，产物同时从载体上释放出来。

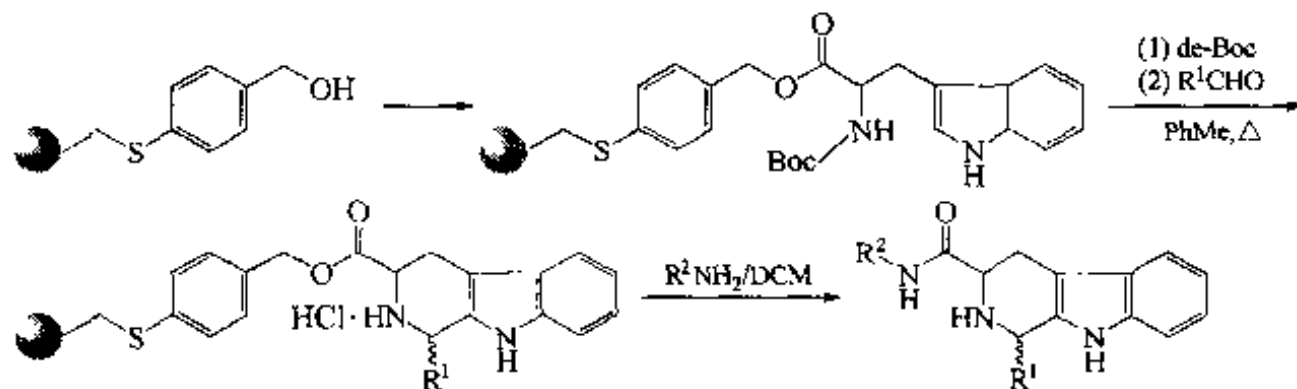




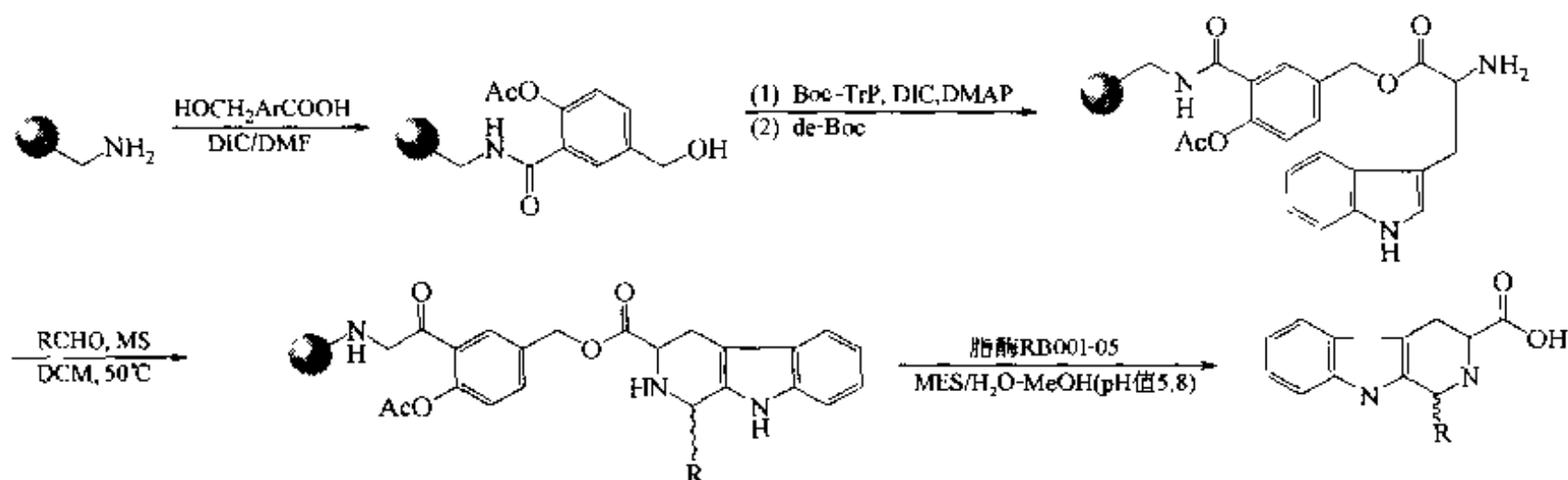
例 3 【Mea 1995】: 苯环上含有供电子取代基的苯乙胺衍生物, 如 3,4-二甲氧基苯丙氨酸, 其氨基经酰化后, 在脱水反应条件下发生合环, 生成二氢异喹啉环, 后者再经还原加氢, 还可转化为四氢异喹啉产物。



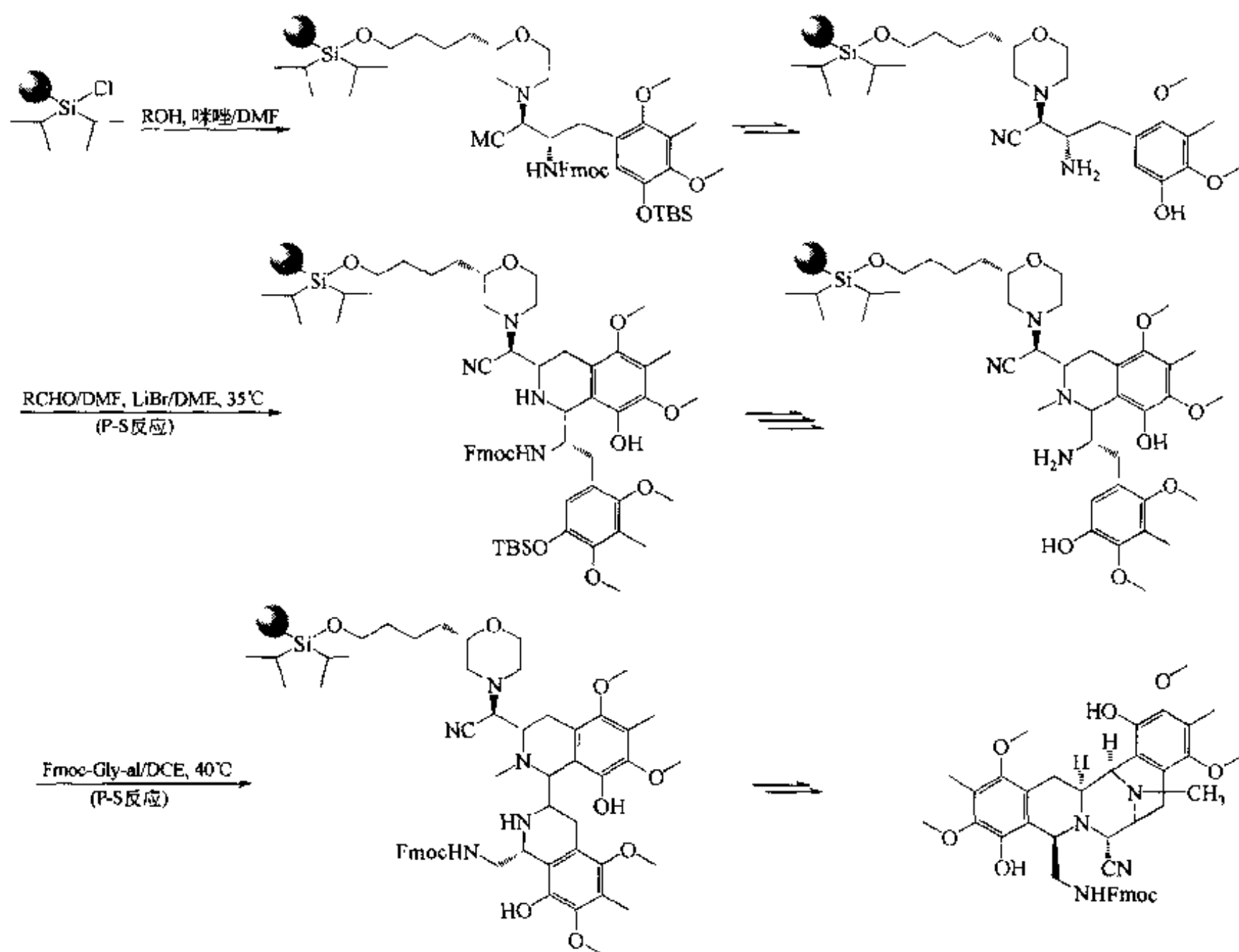
例 4 【Fan 1998】: 以硫醚型 Wang 树脂为载体, 先与 Boc-Top 键合, 脱除 Boc 基后, 与醛组分在甲苯中加热到  $80^\circ C$ , 发生环合, 最后利用硫醚型 Wang Linker 极易发生亲核取代的特点, 用伯胺组分进行胺解型反应, 除去树脂, 得 Carbolin 酰胺产物。



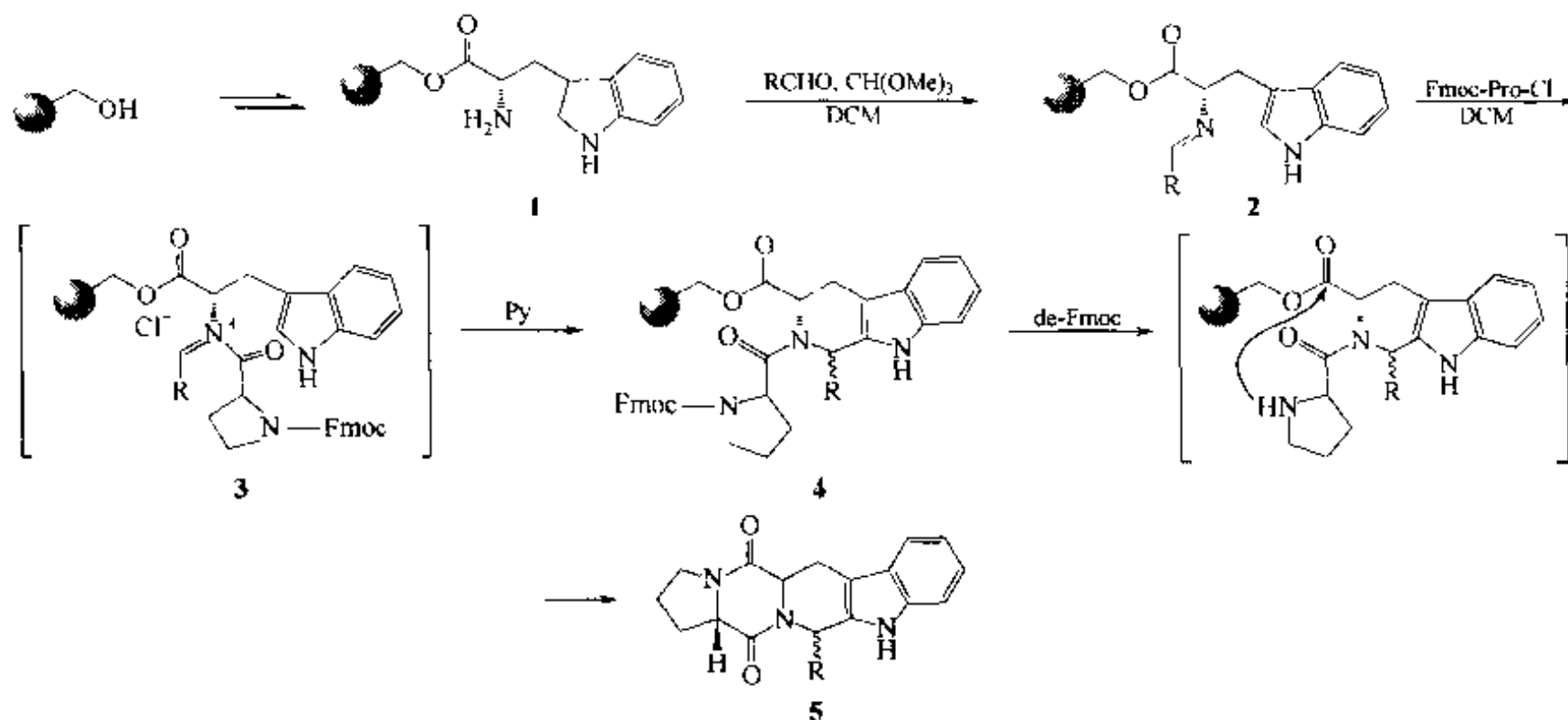
**例 5 【Sau 1998】:** 本合成采用酶解敏感型 linker, 即 3-羟甲基乙酰水杨酰型 linker 为载体 (原理详见第二章第三节的最后部分), 其中的合环一步是采用分子筛为脱水剂于 50℃ 条件下完成的, 最后的裂解反应是在弱酸性 (pH 值 5.8) 的 MES 缓冲液与 MeOH 介质中完成的。四步反应后产物总收率在 50%~70% 之间。



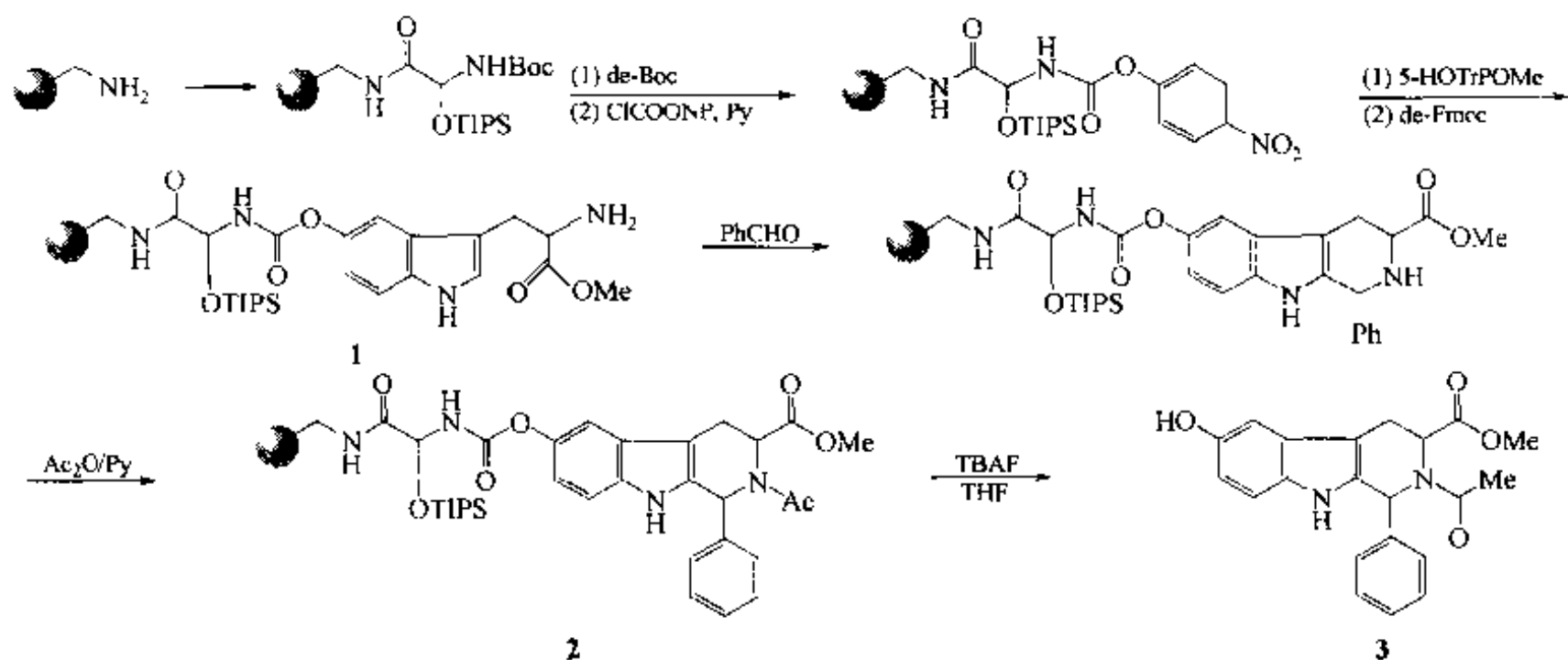
**例 6 【Mye 2002】:** Satramycin A 是一类具有抗肿瘤活性的生物碱。本例合成先后经历了两步 Pictet-Spengler 缩合, 最后制备了 22 种天然产物 (-)-Saframycin A 的类似物, 总收率为 10%~58%。下面为十步合成中与 P-S 缩合有关的简化合成路线 (详细情况见本书后文关于天然产物合成部分)。



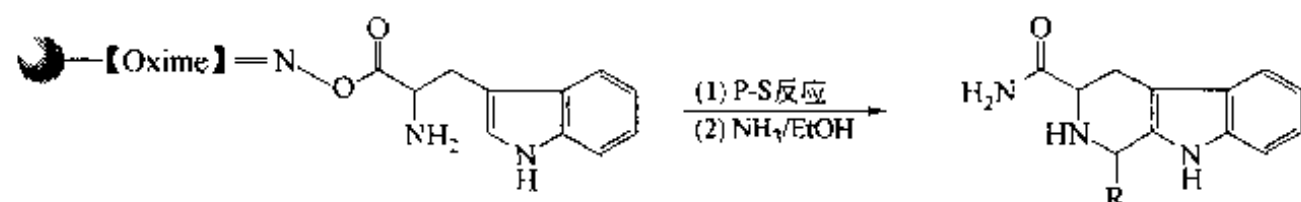
**例 7【Wan 1999】**: 此合成以载体上的色氨酸为底物结构, 先与醛组分在原甲酸三甲酯作为脱水剂时生成亚胺 (2), 后者的 N 原子被脯氨酸氯酰化形成酰基亚胺中间体 3, 在吡啶存在下此中间体随即合环生成咪唑环骨架 4, 脱除 4 分子中脯氨酸上的 N-保护基 (Fmoc), 游离出的仲氨基直接进攻 Linker 上的酯键, 发生分子内氨解, 得到五并环结构的去甲氧基 Fumitremorgin C 衍生物 5。



**例 8【Cho 1998】**: 5-羟基色氨酸可以与载体上的氨基甲酸活泼酯反应, 使 5-OH 以醚键与载体相连, 得中间体 1, 随后进行 P-S 反应、N-酰化得咪唑衍生物 (2), 后者经四丁基氟化铵作用, 使醚键裂解, 得终产物 3。

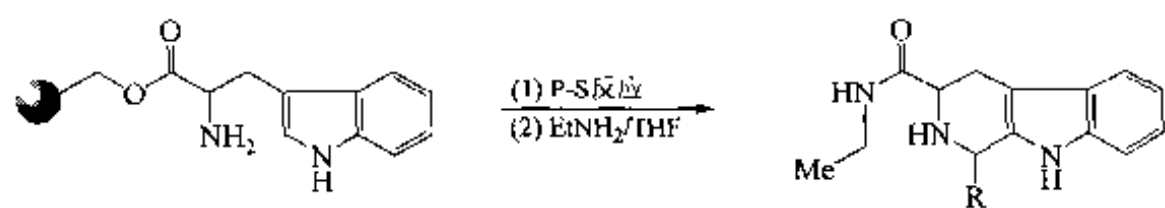


其他与 P-S 反应有关的固相合成例简列如下:

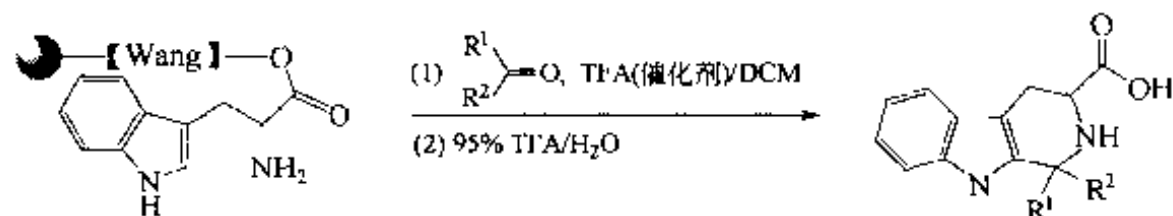


【Moh 1996】

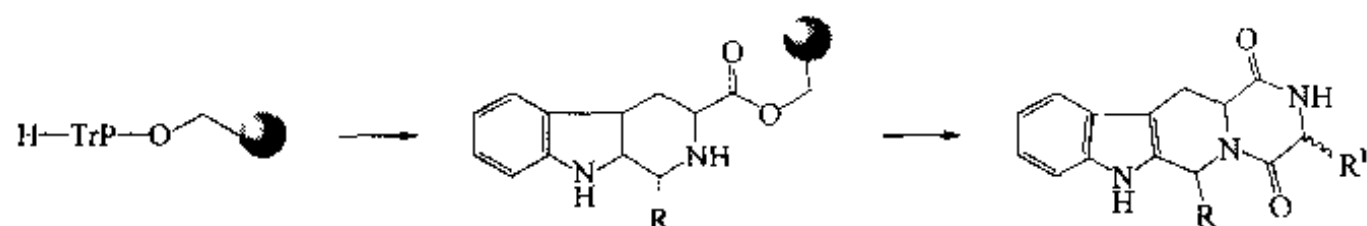




【Yan 1996】



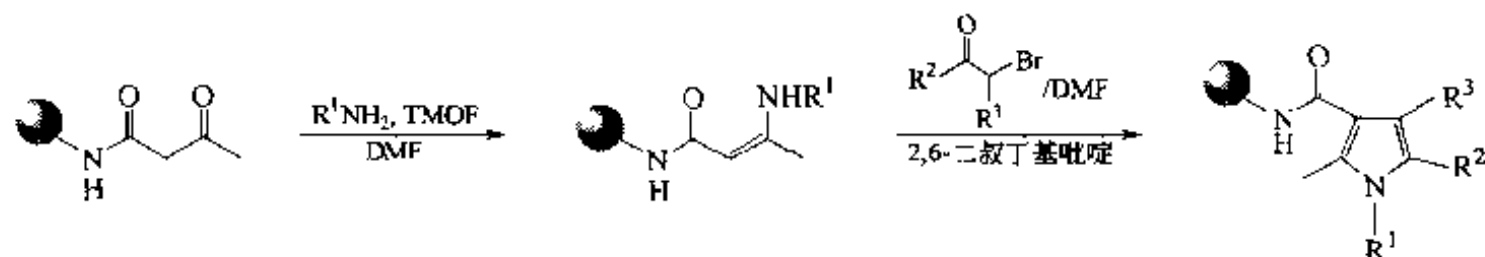
【May 1996】



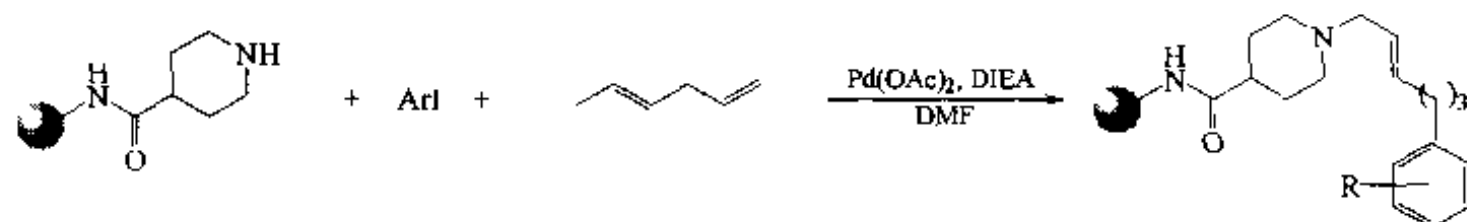
【Van 1998】

### 七、其他缩合型 C—C键生成反应

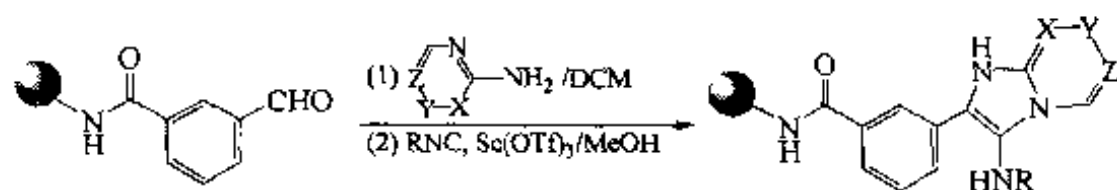
例1【Tra 1998】：载体上的乙酰乙酰胺中的β-酮基与胺化合物缩合，得到的中间体与α-溴代酮发生 Hantzsch 缩合，生成全取代吡咯衍生物。

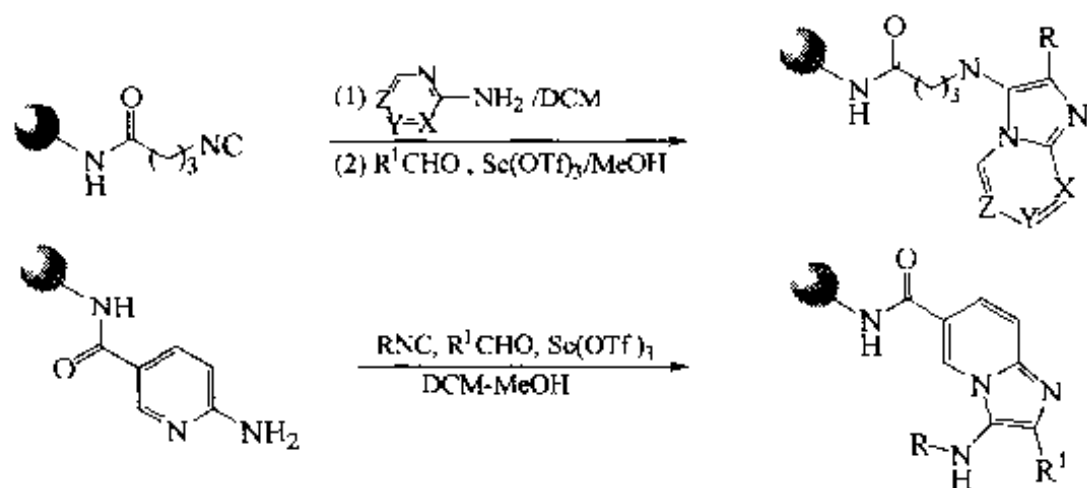


例2【Wan 1999a】：除了 Ugi 反应外，尚有其他形式的多组分固相缩合。本例合成以载体上的仲胺组分及溶液中的碘代芳烃、1,5-己二烯为底物，在二乙酸钯及 DIEA 催化下发生三组分缩合。

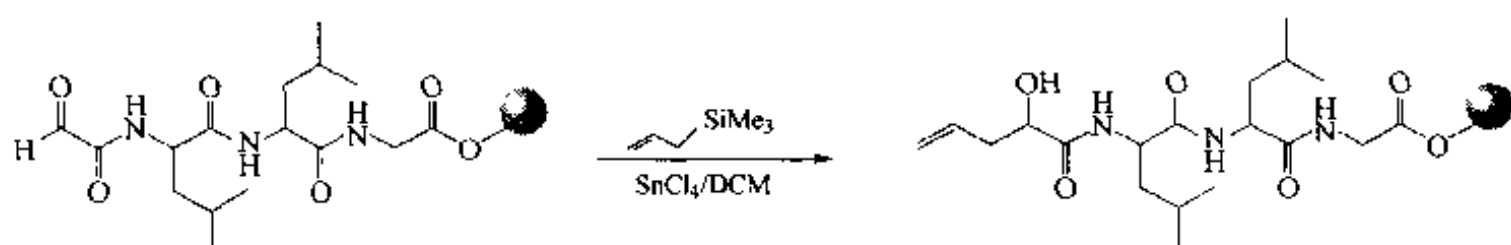


例3【Bla 1998】：醛、异脲及胺3种组分在 Sc(OTf)<sub>3</sub> 催化下可以缩合生成咪唑环衍生物。它们中的任何一种组分均可与载体先行键合，然后再与另外两种构件发生缩合。

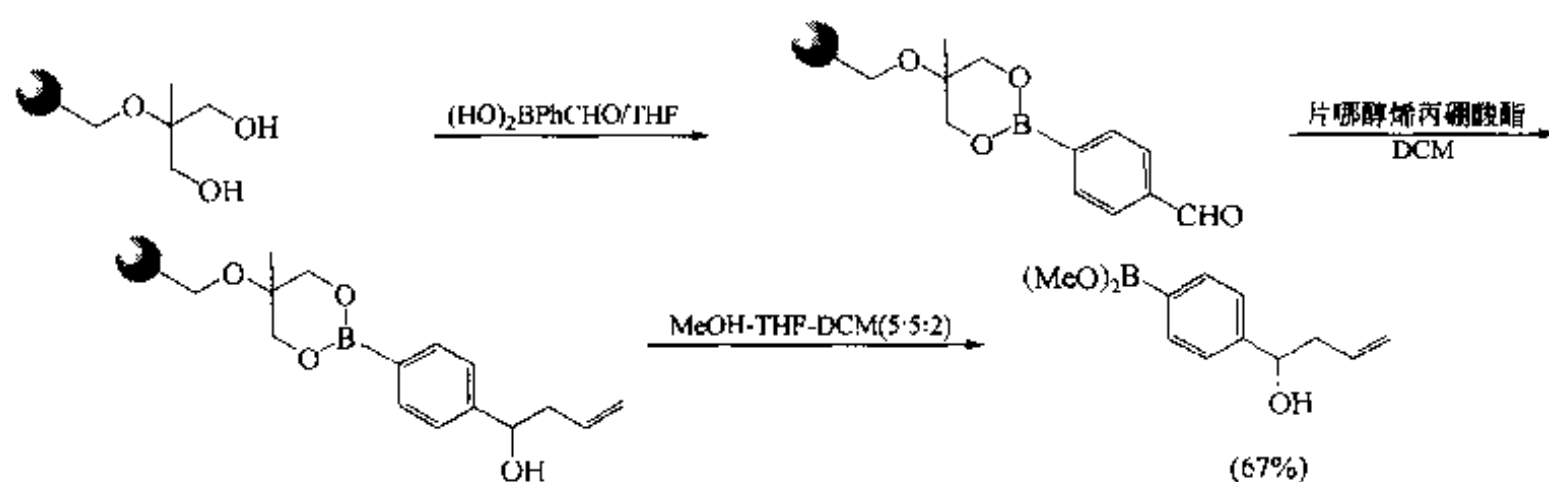




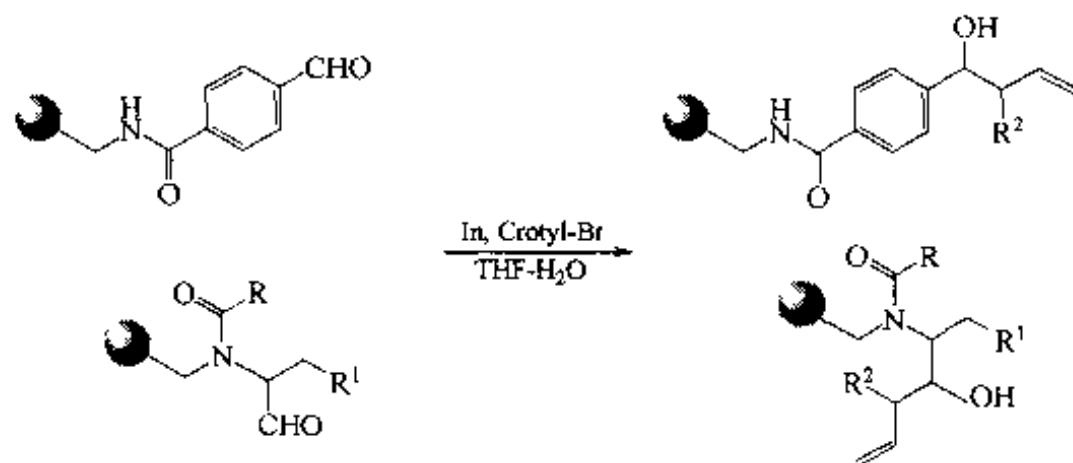
**例 4 【Rad 1999】**: 载体上的胺 N 端羰基醛在 4 价锡离子催化下与烯丙基三烷基硅发生羰基加成 (即 Sakurai 反应), 转化为酰胺  $\alpha$  位的仲醇衍生物。



**例 5 【Car 1999】**: 含 1,3-二醇结构的树脂与对甲酰基苯硼酸键合, 生成硼酸酯 Linker, 后对位的醛基与片哪醇烯丙硼酸酯发生 C—C 缩合反应, 生成高烯丙醇结构, 醇解切除树脂得到高烯丙醇基苯硼酸甲酯产物。

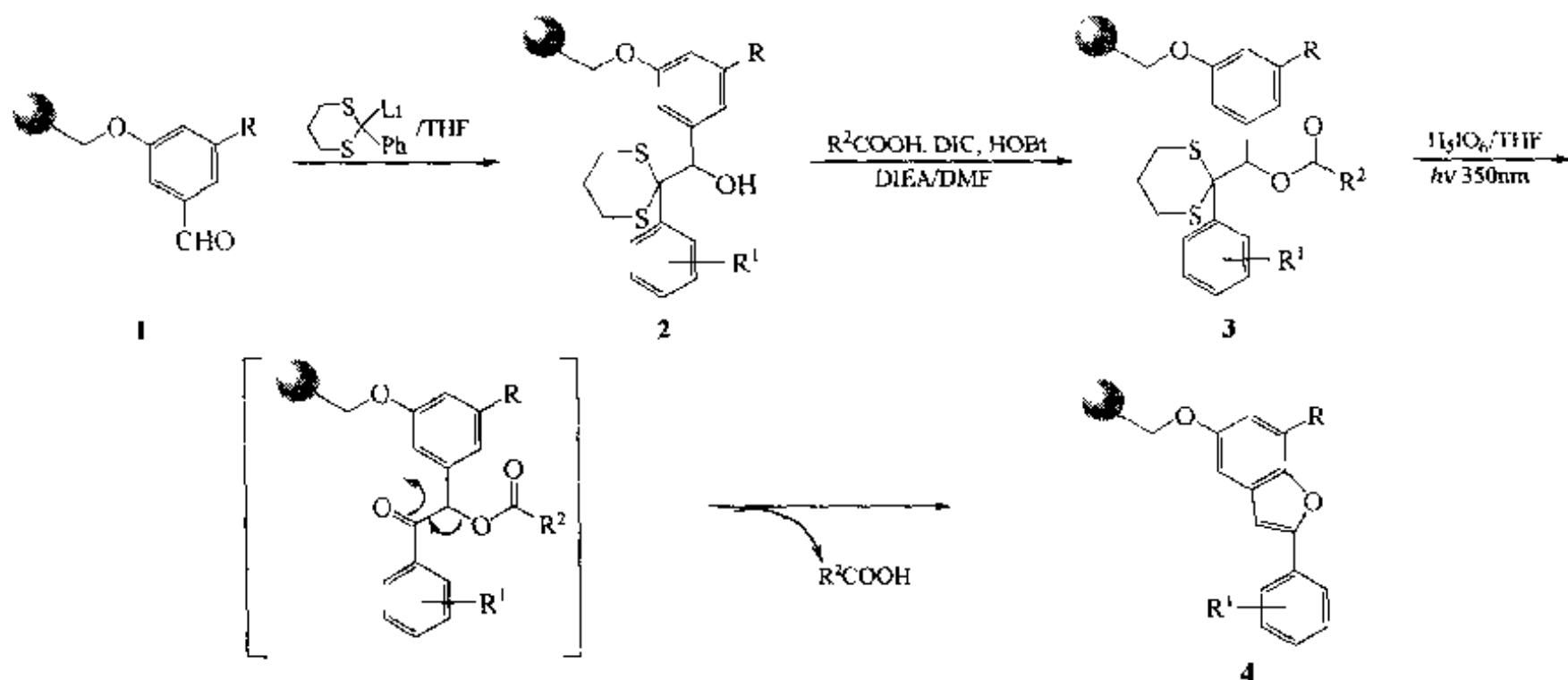


**例 6 【Car 1999】**: 与上例相似, 载体上的苯甲醛或  $\alpha$ -酰胺醛在 In 催化下可以与烷基取代的烯丙基溴进行 C—C 键缩合, 得到  $\alpha$ -烷基取代的高烯丙醇产物。

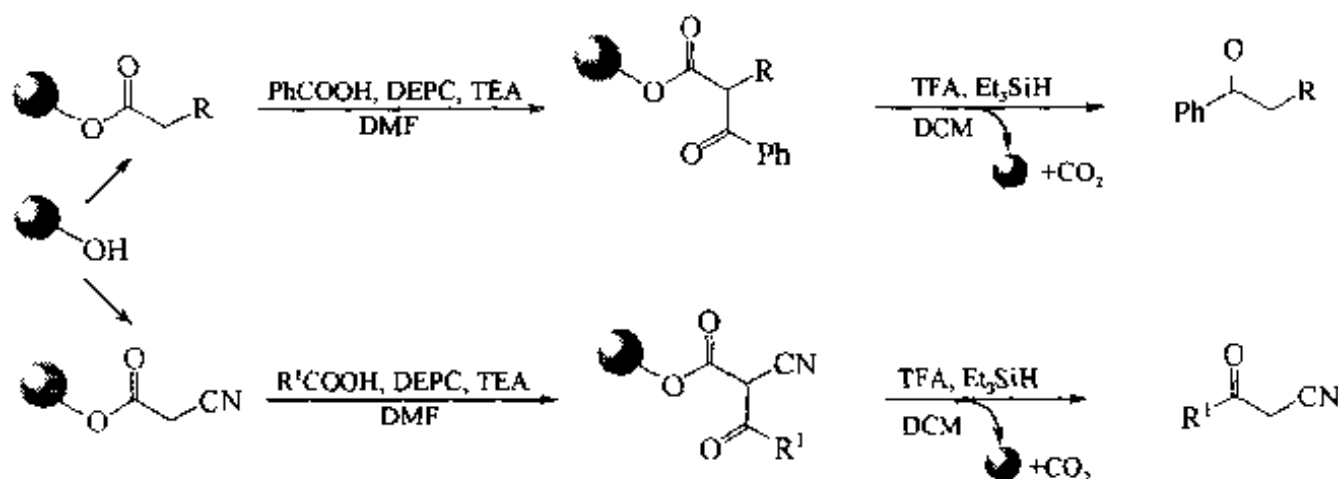


**例 7 【Lee 1999】**: 载体上的苯甲醛 (1) 与溶液中的 1,3-二硫缩苯甲醛锂进行 C—C 键缩合, 生成安息香硫缩酮中间体 (2), 后者的仲醇经酰化得到较活泼的酯结

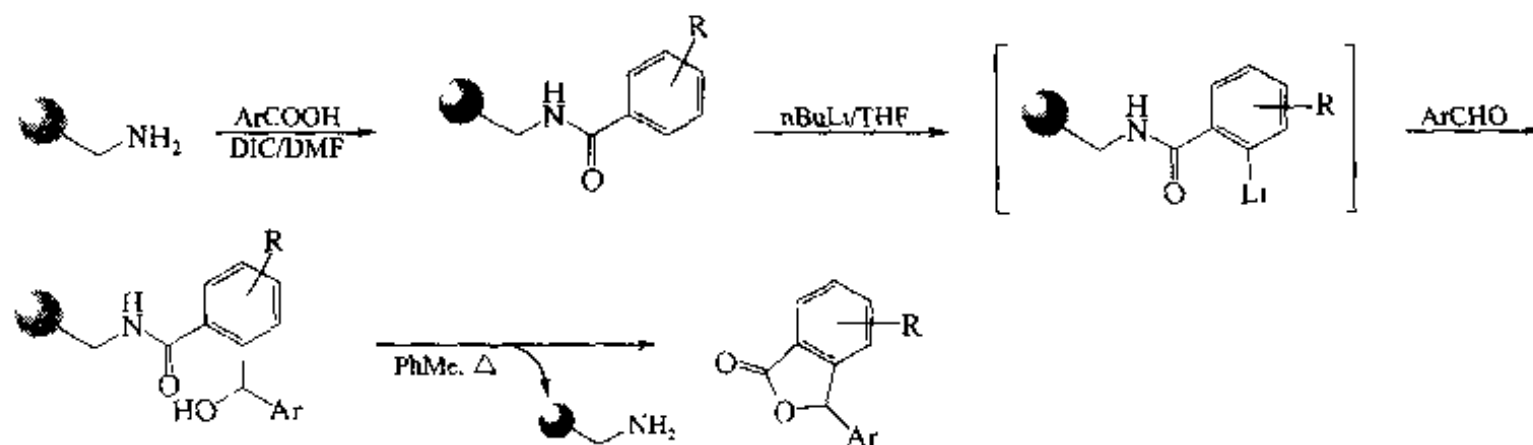
构 (3)，在高碘酸及光解条件下硫缩酮保护基及活泼酰氧基均被脱除，生成 2-苯取代苯并咪唑结构 (4)。



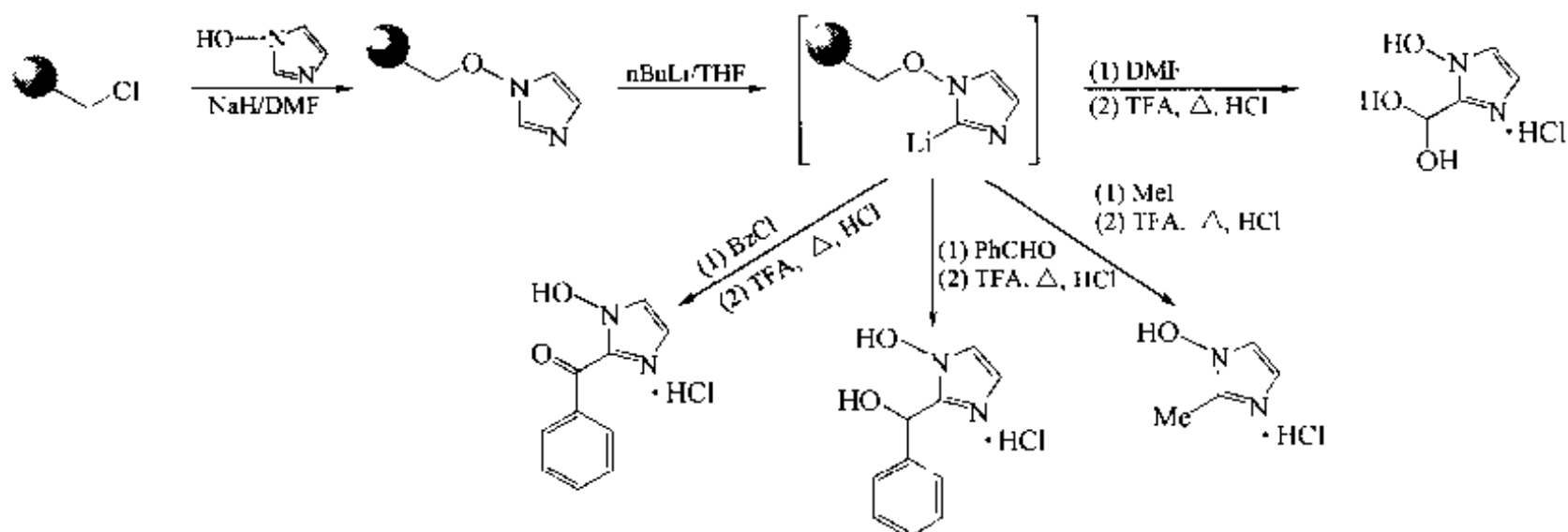
例 8 【Sim 1998】：载体上含有活泼亚甲基的羧酸酯在 DEPC (磷腈酸二乙酯) 及 TEA 作用下，其活泼亚甲基可被其他羧酸酰化，生成具有酰基乙酸酯型的中间体，后者在酸性条件发生脱羧反应，使 Linker 键裂解，并游离出酮结构产物。



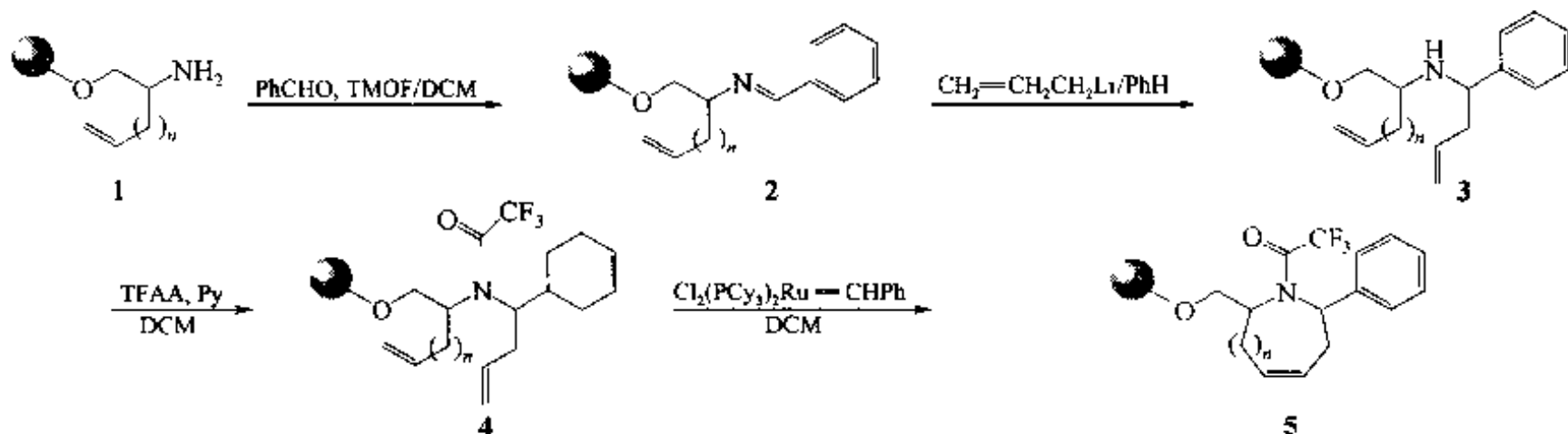
例 9 【Gar 1999】：载体上的取代苯甲酰胺结构经丁基锂的活化，酰基邻位碳被锂化，随即与醛缩合生成二级醇中间体，后者在甲苯中经热处理，酰羰基与仲醇羟基环合为内酯，同时使酰胺键裂解。



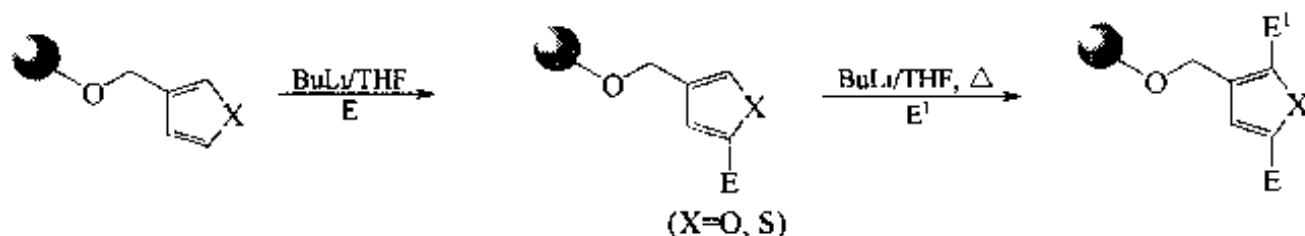
例 10 【Hav 1998】：芳环锂化及随后的亲电性碳原子进攻形成 C—C 键的反应同样适合咪唑环结构。



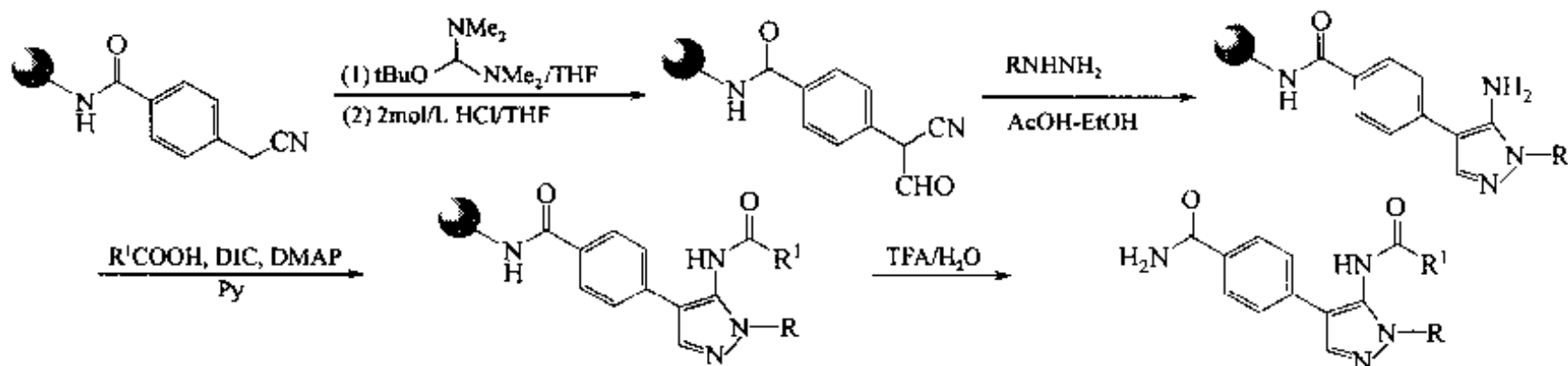
**例 11** 【Per 1999】：载体上的末端烯羟基乙胺（1）与芳醛先缩合生成烯胺（2），后者与烯丙基锂发生 C—C 键缩合，生成双末端烯胺仲胺结构（3），仲胺由三氟乙酸酐酰化生成中间体（4），后者在 Grubbs 钌试剂的催化下发生烯迁移关环反应，生成含双键的六元至八元氮环化合物（5）。



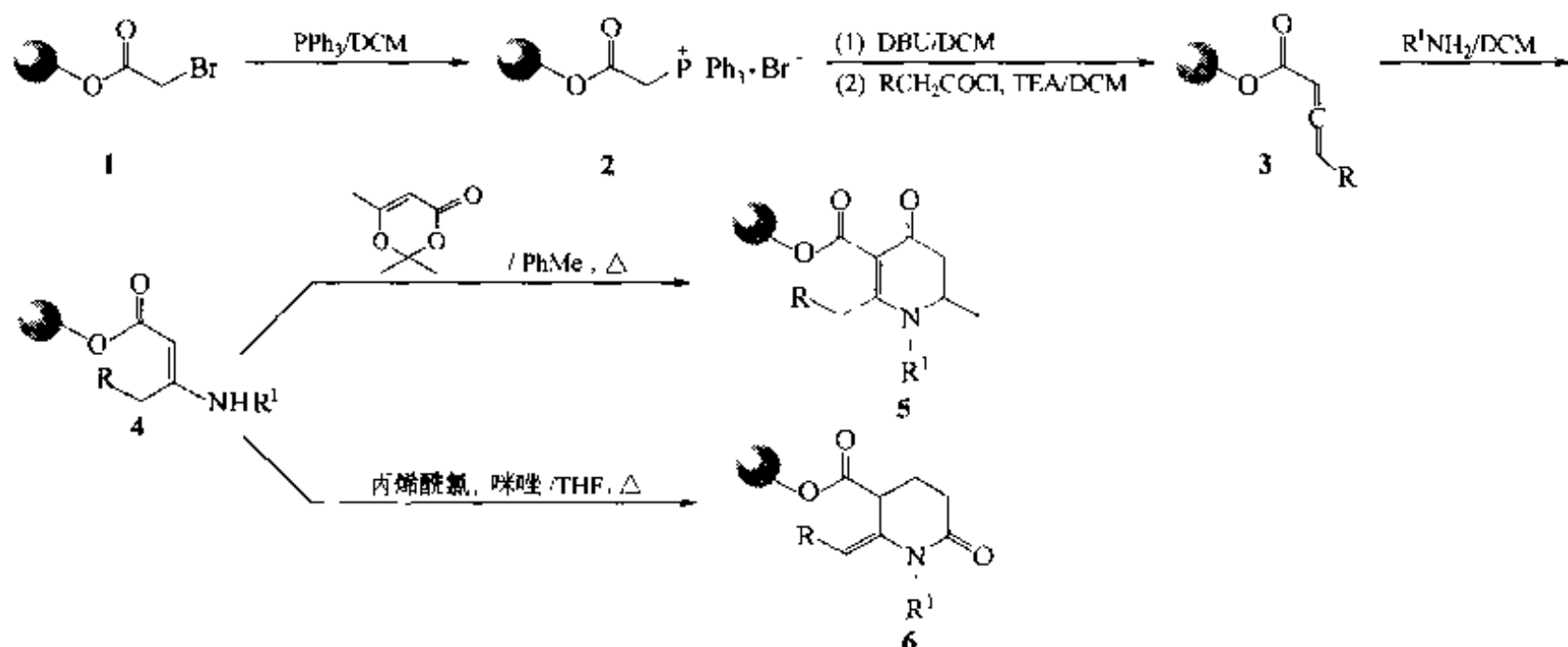
**例 12** 【Li 1998a】：树脂上相连的咪唑或噻吩底物可以相继进行两次由锂化导致的亲电取代反应，生成双取代的咪唑或噻吩衍生物。



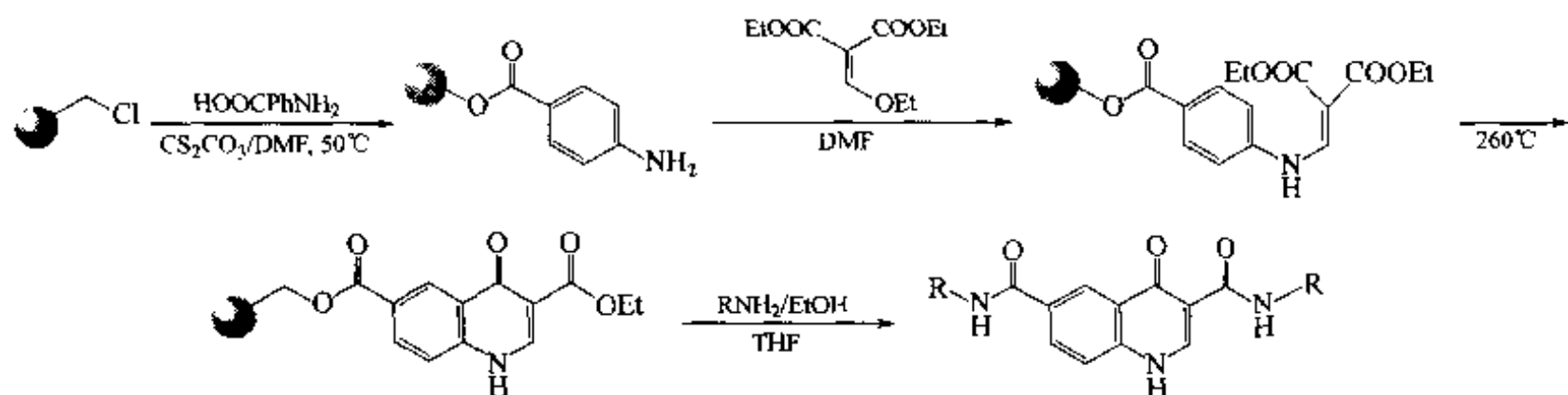
**例 13** 【Wil 1998】：载体上的苯乙腈与 *N,N'*-四甲基甲叔丁醚（Bredereck 试剂【Bre 1964】）发生 C—C 缩合，随后经酸水解生成甲酰基苯乙腈中间体，后者与胍化合物缩合生成 4-苯基-5-氨基吡唑衍生物。其中的氨基还可以被酰化，得到结构进一步修饰的产物。



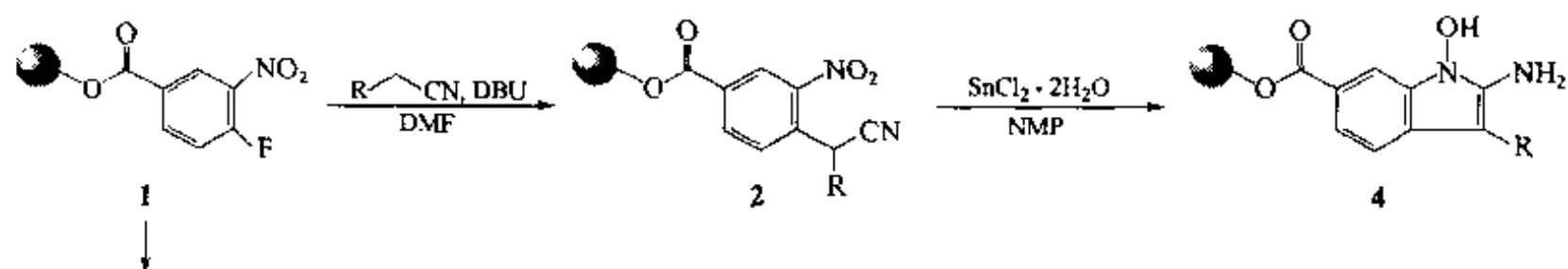
例 14 【Far 1999】：载体上的溴代乙酸酯与三苯磷作用，形成磷盐类似物 2，随后与 DBU 反应得到磷 Ylide，后者在三乙胺存在下与酰氯发生 C—C 缩合，生成丙二烯型结构 (3)，此结构与胺化合物发生加成，得到  $\beta$ -烷氨基- $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸酯型中间体 (4)，后者与 2,2,6-三甲基-1,3-二噁烯-4-酮共热，生成吡啶酮衍生物 (5)。4 若与丙烯酰氯共热，则形成己内酰胺型衍生物 (6)。

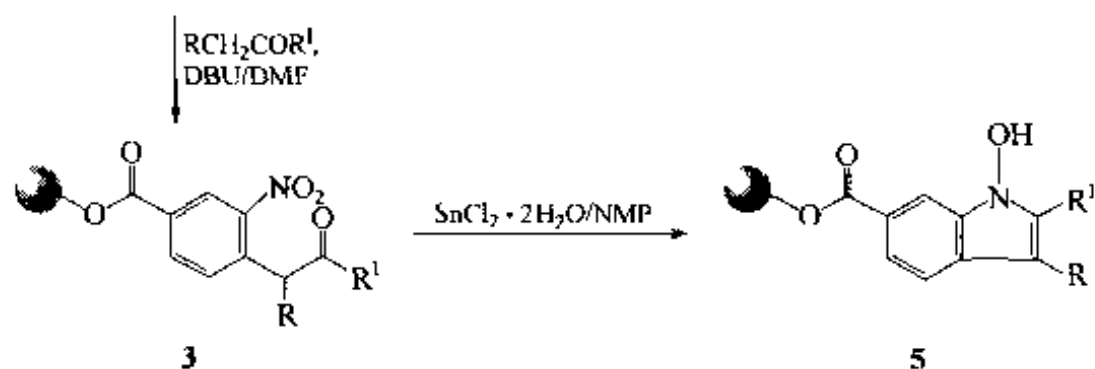


例 15 【Sri 1999】：载体上的对氯基苯甲酸酯与乙氧次甲基丙二酸二乙酯发生取代反应，生成苯氨基次甲基丙二酸二乙酯中间体，后者经热处理，发生酯羰基与氨基邻位的 C—C 缩合，生成喹啉酮衍生物。

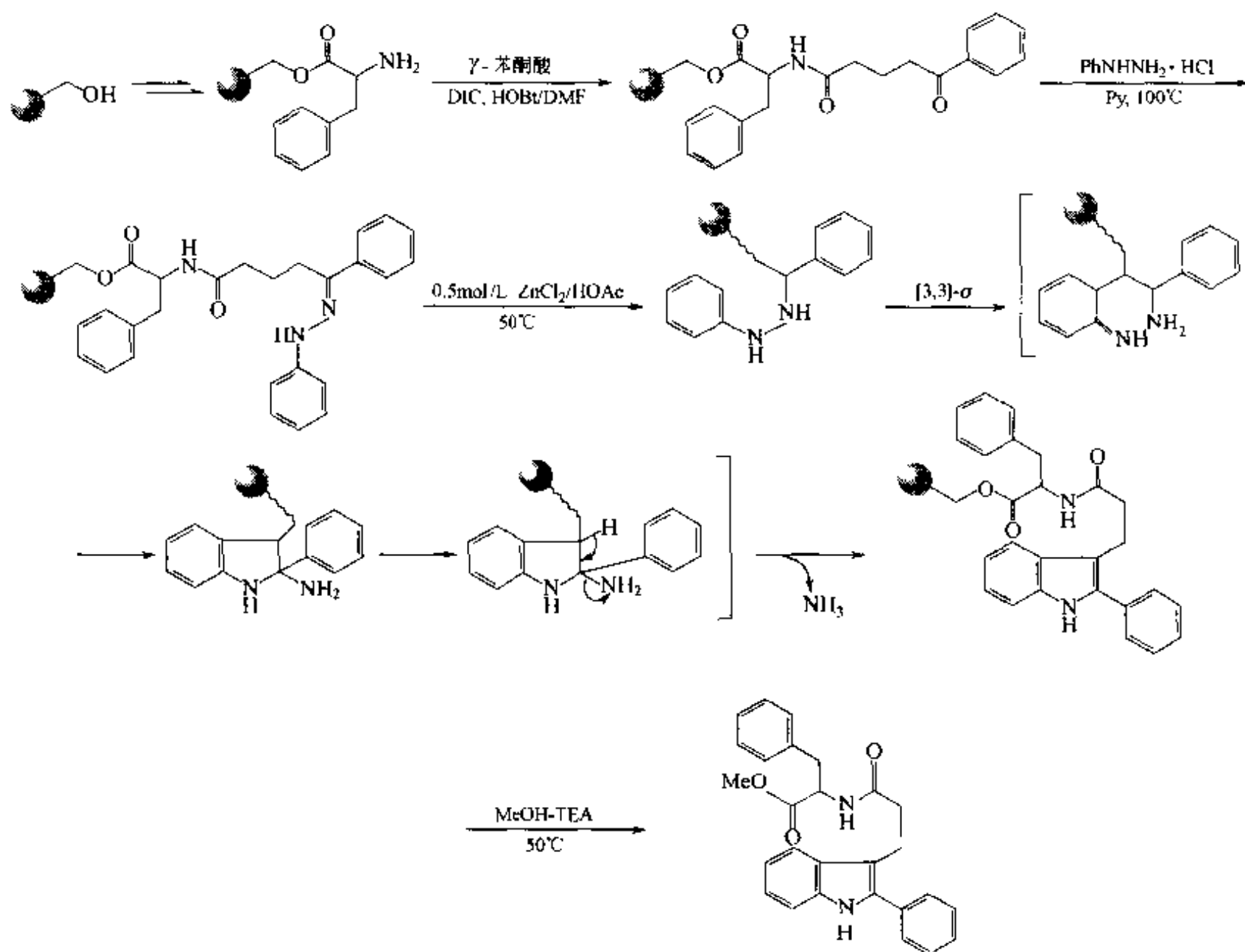


例 16 【Ste 1999】：芳香亲核取代反应也可以归入缩合型 C—C 键生成范畴。首先连在载体上的 3-硝基-4-氟代苯甲酰既可以与乙腈衍生物在 DBU 催化下发生缩合反应，生成 3-硝基-4-氰烷基甲酰 (2)，又可以与酮化合物发生类似反应，得到 3-硝基-4-( $\beta$ -酮烷基) 苯甲酰 (3)，然后用二氯化锡分别还原上述中间产物中的—CN 基，并同时合环，分别生成 N-羟基-2-氨基吡啶衍生物 (4) 及 N-羟基-2-烷基吡啶衍生物 (5)。

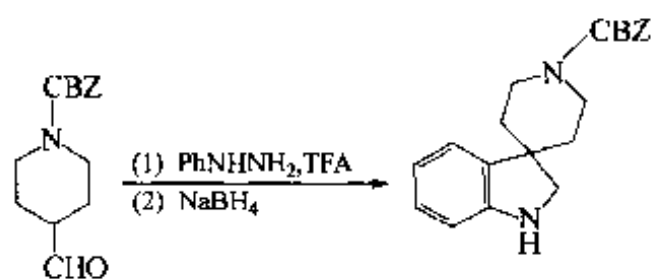




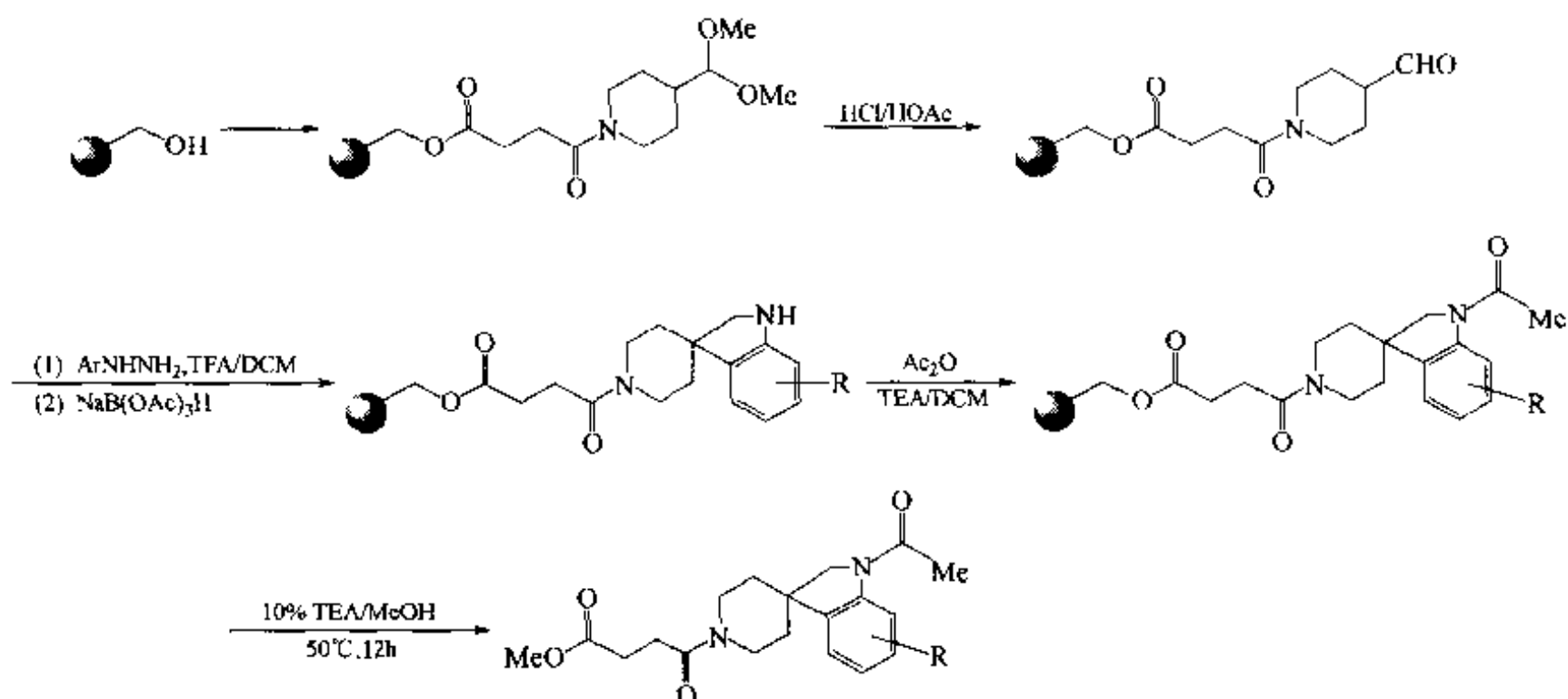
**例 17:** Fischer 吲哚合成。醛或酮的芳基胺在酸条件下脱氢，生成吲哚结构，是此合成的基本方式。根据合成吲哚的底物条件，下例合成首先把苯酮结构引入载体，再转化为苯胺，然后在酸催化下合环，生成吲哚骨架【Hut 1996】。



**例 18:** 螺环吲哚合成。研究表明，在 Fischer 吲哚合成中，经典的催化剂如 Lewis 酸及许多无机酸很难制备含螺环结构的吲哚化合物。下例合成以有机酸 TFA 为催化剂，在液相的预试验中由醛及苯肼获得 3,3-螺烷二氢吲哚产物。

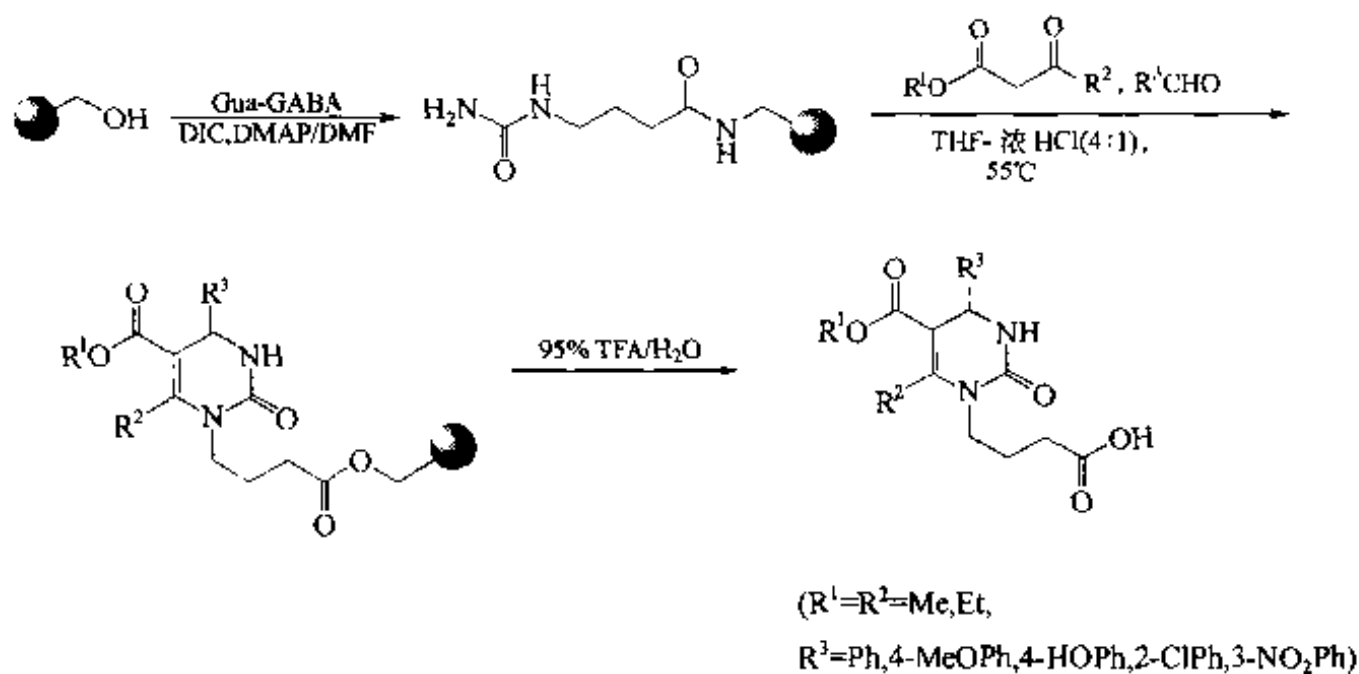


根据液相 TFA 成功地催化吡啶螺环化合物合成的结果, Chapman 实验室尝试了固相方式。以 Wang 树脂为载体, 首先引入醛结构, 随后进行 TFA 催化的与苯肼的缩合, 生成 3-螺环二氢吡啶骨架【Che 1997】。

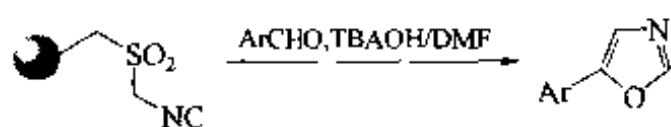


(R=H, 2-Br, 4-F<sub>3</sub>C, 3,5-Cl<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 3,5-(F<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>, 4-tBu, 4-BnO, 4-MeO; 总收率: 83%~95%)

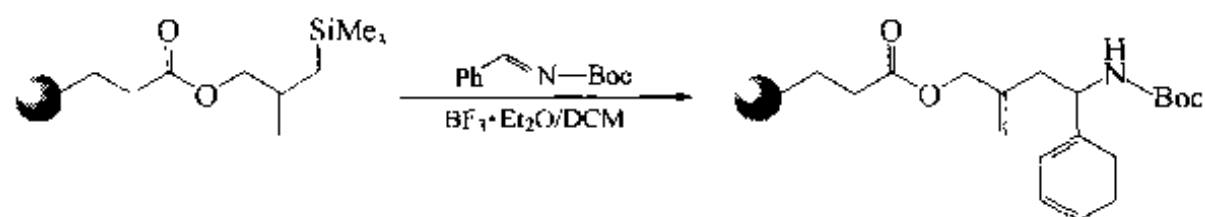
**例 19: Biginelli 反应【Wip 1995】。**醛、1,3-二酮及脒衍生物 3 种组分在酸催化下发生缩合, 生成二氢嘧啶酮类产物, 这就是 Biginelli 反应的基本方式。下例合成以 Wang 树脂为载体, 先键合上脒组分, 然后与 1,3-二酮及醛缩合, 形成二氢嘧啶酮骨架。



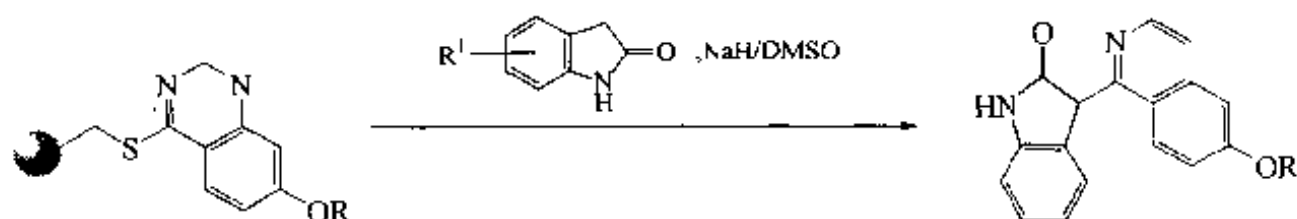
此外, 下面几个固相合成也属于缩合型 C—C 键生成反应的实例:



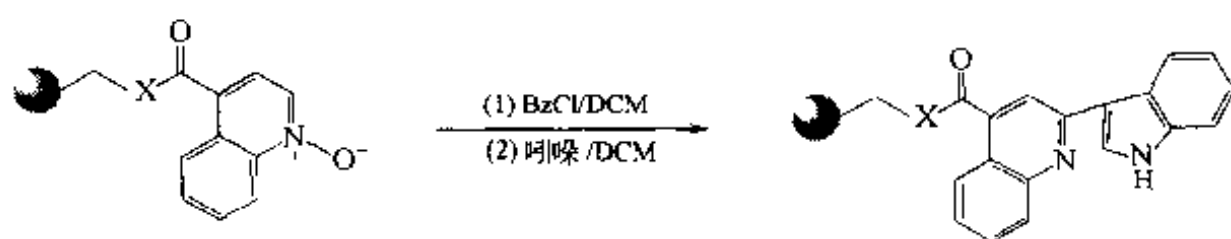
【Kul 1999a】



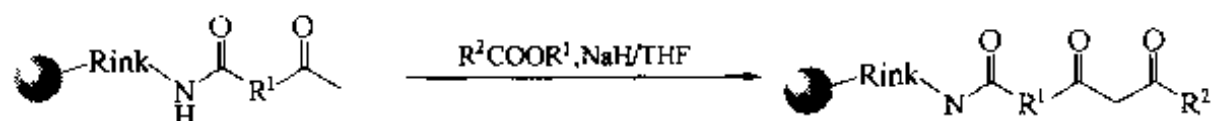
【Bro 1999】



【Hen 1999】



【Hoe 1998】



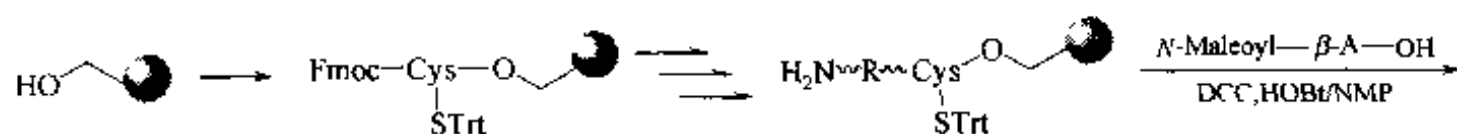
【Mar 1996】

### 第三节 Michael 加成及 C-烷基化反应

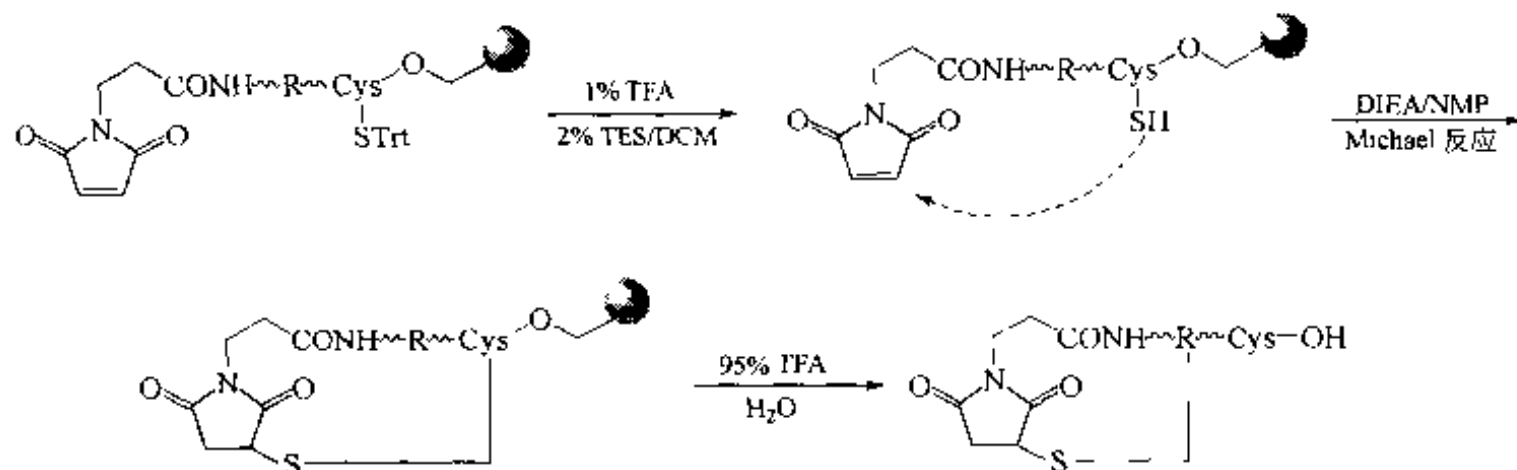
#### 一、Michael 加成

经典的 Michael 反应是活泼亚甲基化合物在碱催化下形成碳负离子，作为 Michael 供电体与  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物（作为 Michael 受电体）发生缩合，生成  $\beta$ -羰烷基型产物。广义的 Michael 反应中，许多亲核性化合物如含  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OH}$  的分子均可作为 Michael 供电体参与此反应。固相方式的 Michael 反应可以使受电体先连在载体上，也可以使供电体或双方均键连在载体上。下面几个实例就代表了几种不同的底物键连方式。

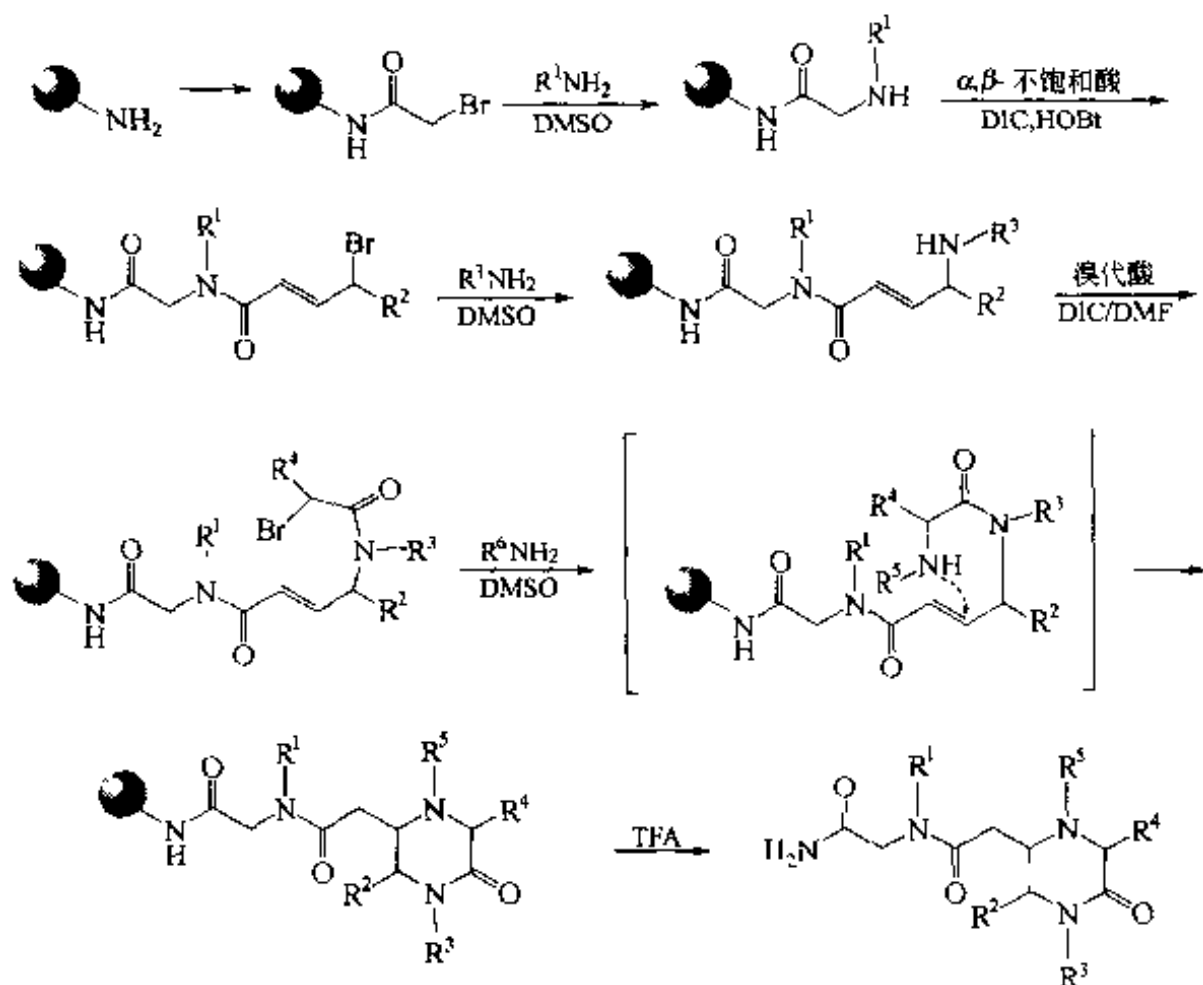
例 1 【Sha 1996】：首先在 Wang 树脂上引入巯基被保护的半胱氨酸作为供电前体结构，待目标结构组装结束后再引入丁烯二酰亚胺作为受电体结构。当巯基被游离出来后，在碱的催化下发生 Michael 加成，得环状产物。



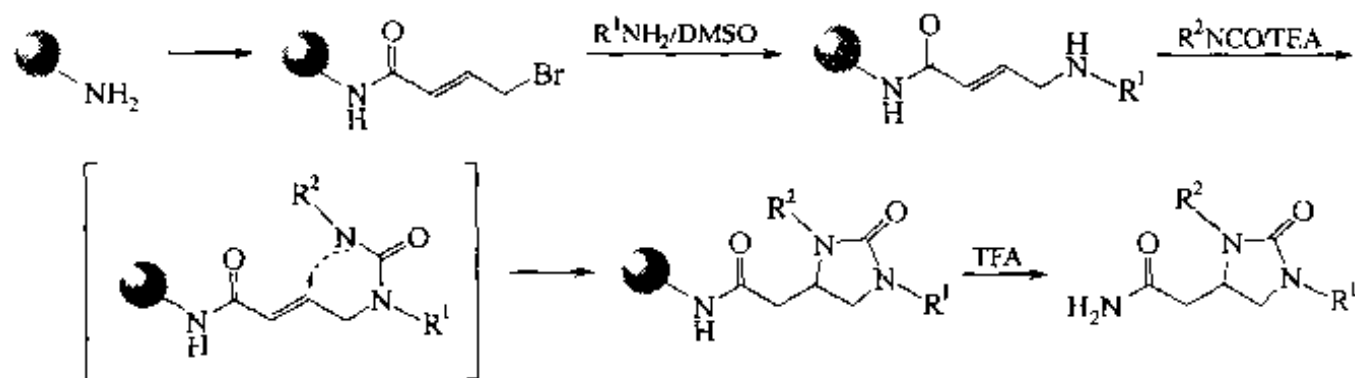




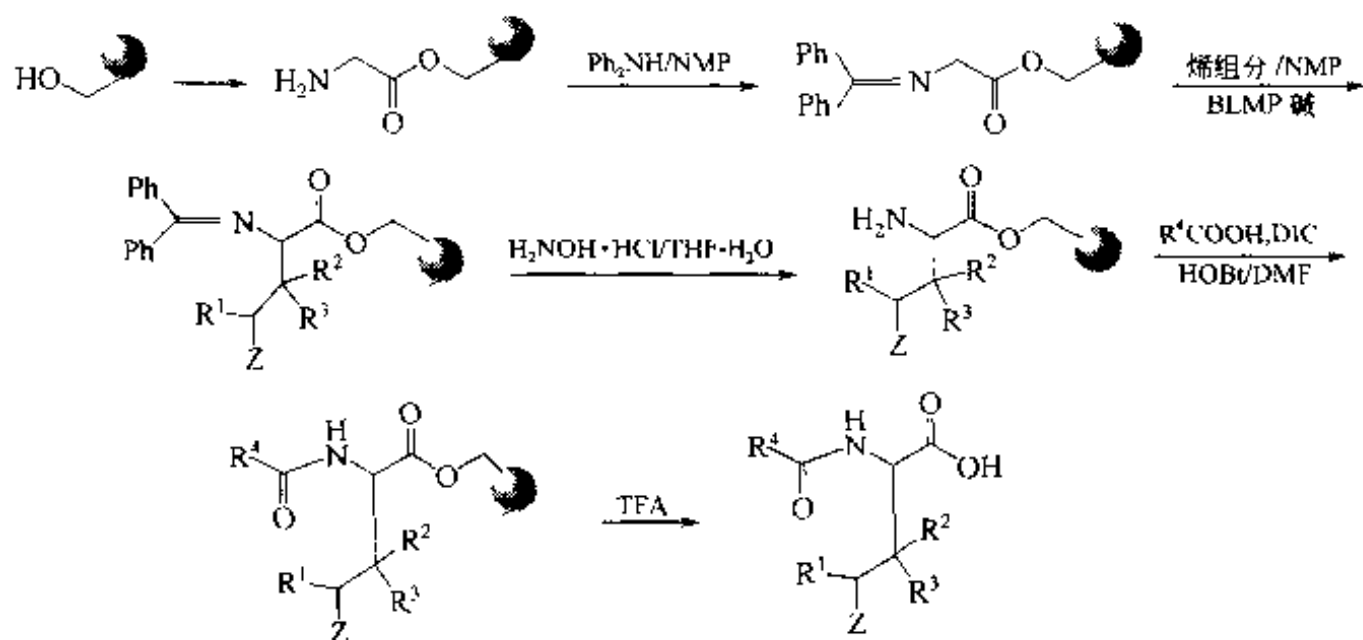
例2【Gof 1998a】：基于串联式  $S_N2$ /Michael 反应，制备多取代的哌嗪单酮衍生物。此合成在载体上首先以 NSG 的组装开始，再将形成的仲胺酰化，引入羰基  $\alpha$  位的双键结构，随后经几步反应衍生成  $S_N2$  反应的底物结构 (A)，对其进行亲核取代反应得到 Michael 加成反应的前体 (B)，最后发生分子内加成，得到具有哌嗪酮骨架的产物。



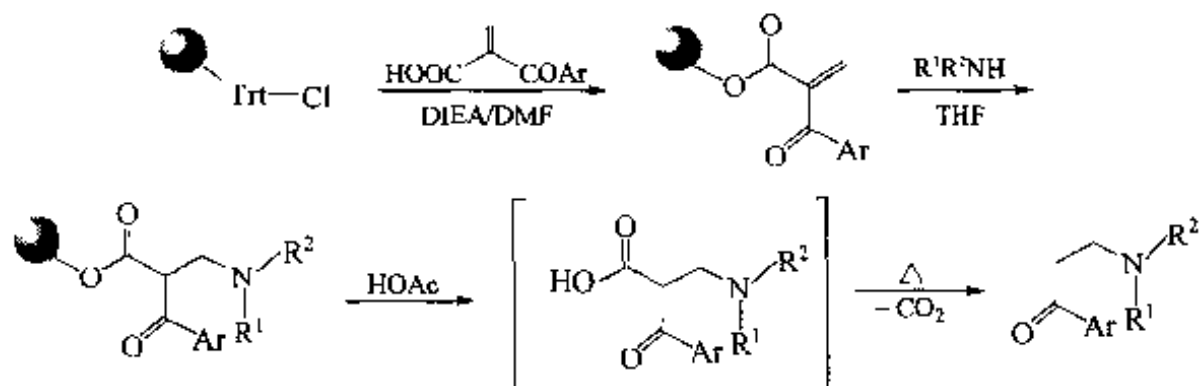
例3【Gof 1998b】：在 Rink-NH<sub>2</sub> 树脂上先键合  $\gamma$ -溴代- $\alpha,\beta$ -不饱和酮结构，再经  $S_N2$  反应转化为  $\gamma$ -仲胺- $\alpha,\beta$ -不饱和酮，最后以异氰酸酯为 Michael 供体与双键加成，同时生成环脒结构。



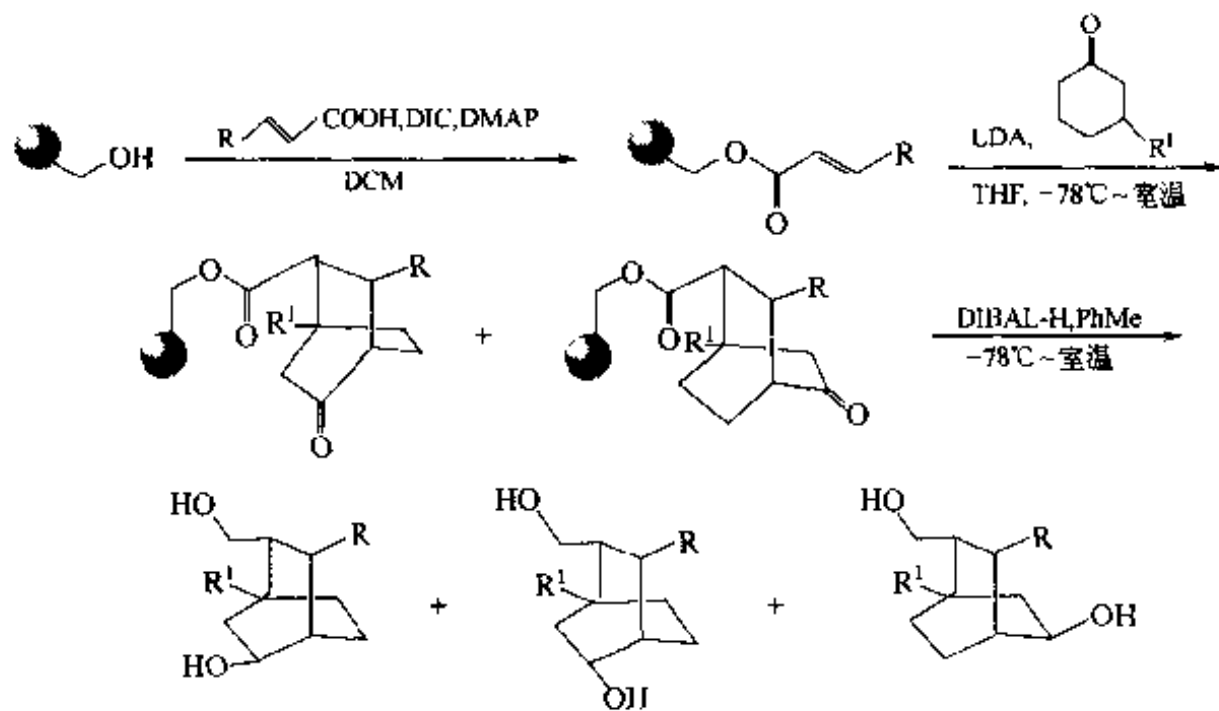
**例 4 【Dom 1998】**: 在载体上先构建 Schiff 碱型 Michael 供体结构, 随后再与烯组分进行分子间的 Michael 加成反应。此种合成实际上是制备非天然氨基酸肽 (UNP) 的重要方式。



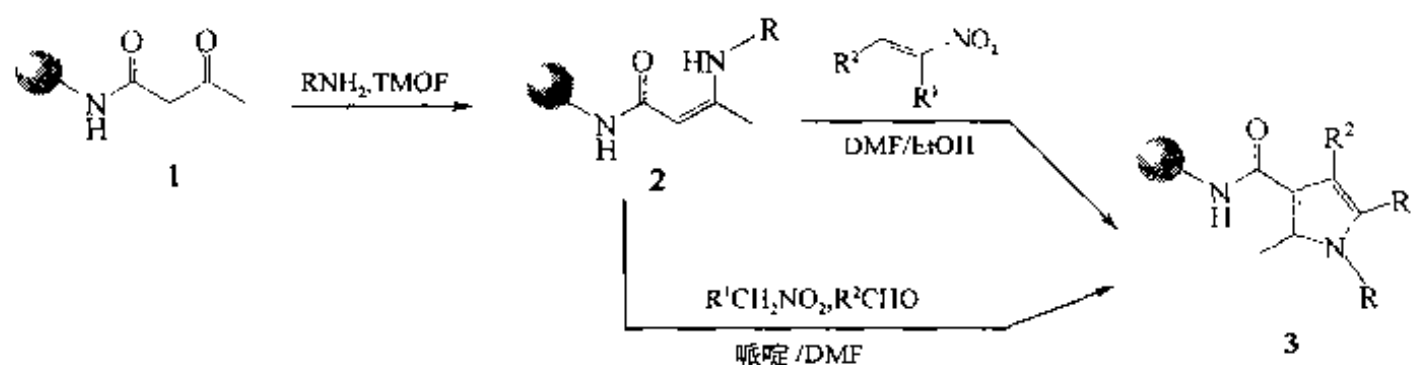
**例 5 【Gar 1998】**: 在三苯氯甲烷树脂上先引入  $\beta'$ -芳酰基- $\alpha,\beta$ -不饱和酯结构, 再与胺组分进行 Michael 加成, 生成  $\alpha$ -氨基甲基- $\beta$ -羰基丙酸酯结构, 后者在酸性环境中经加热处理发生脱羧型裂解反应, 同时放出产物。



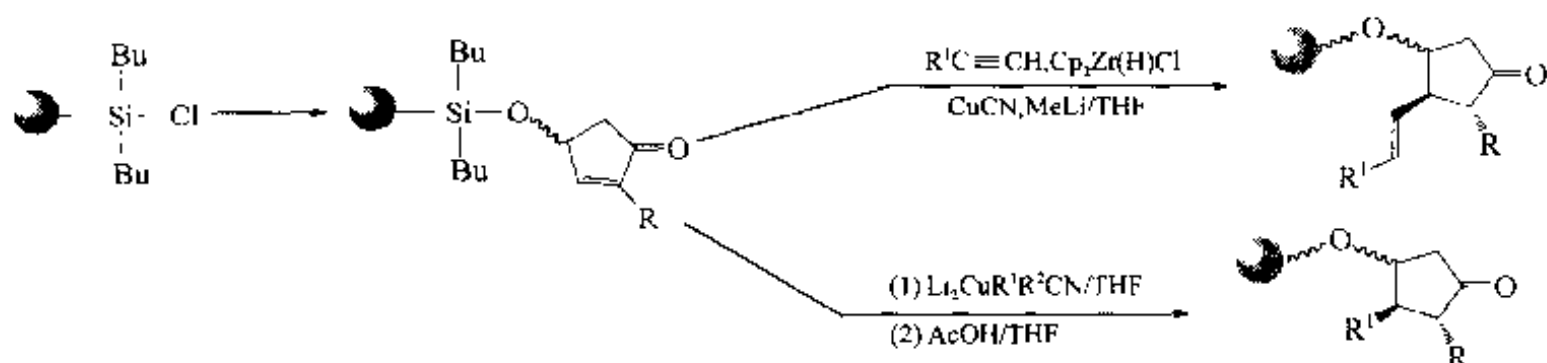
**例 6 【Ley 1995】**: Wang 树脂上的丙烯酸酯与环己酮衍生物在强碱作用下发生 Michael 加成, 得到双环 [2.2.2] 辛酮衍生物, 最后经还原裂解, 得到构型不同的双环 [2.2.2] 辛烷二醇衍生物。



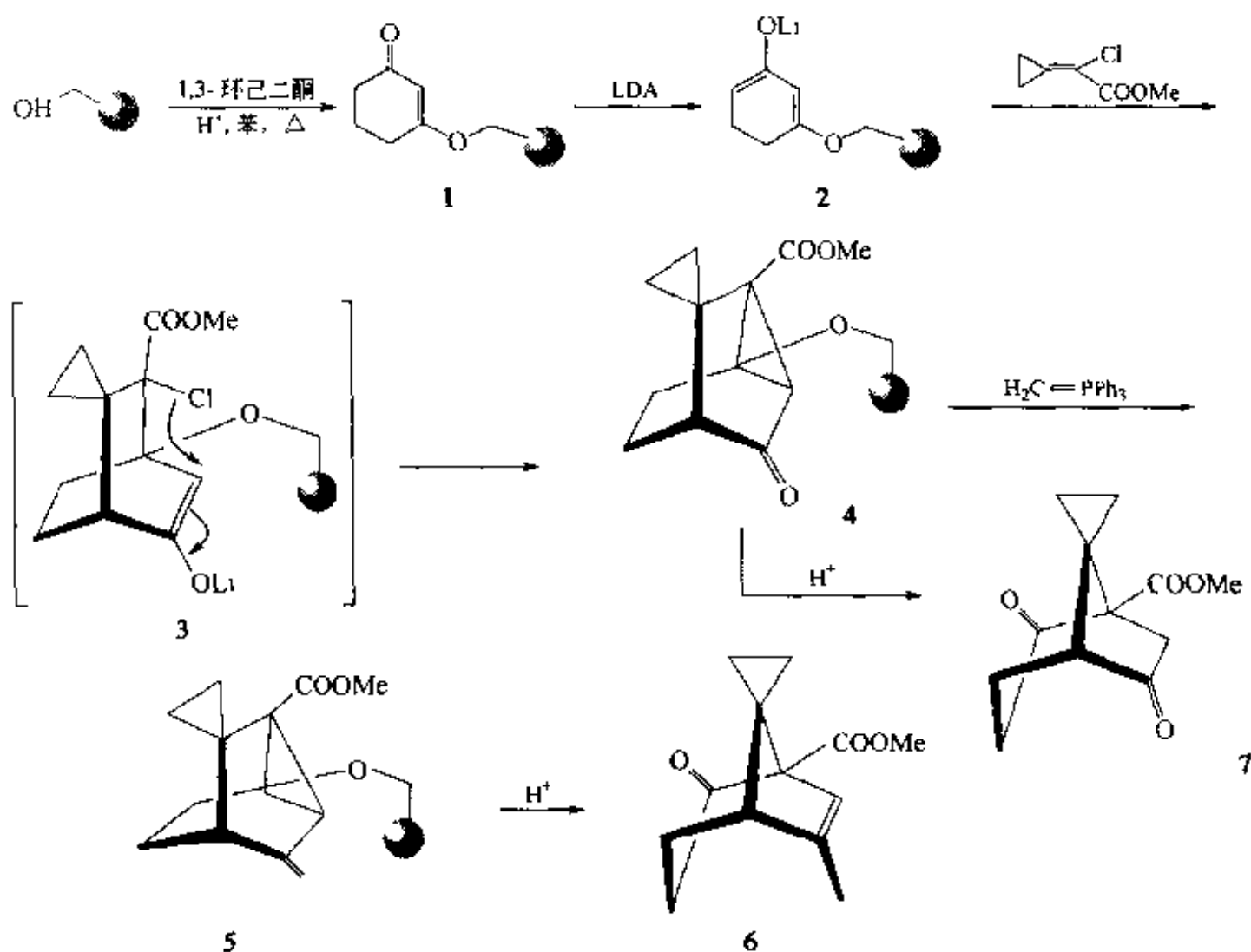
例7【Tra 1998a】: Rink-NH<sub>2</sub>树脂上的乙酰乙酰胺(1)在原甲酸三甲酯(TMOF)催化下与胺组分缩合成为取代氨基丙烯酸酰胺(2),后者与硝基烯烃等衍生物发生 Michael 加成,得到5个位置全取代的吡咯衍生物(3)。



例8【Tho 1998】: 在固相合成前列腺素E及F系列衍生物中,载体上的 $\alpha,\beta$ 不饱和环己酮母核在不同的铜酸试剂催化下发生 Michael 加成反应,得到不同的产物。

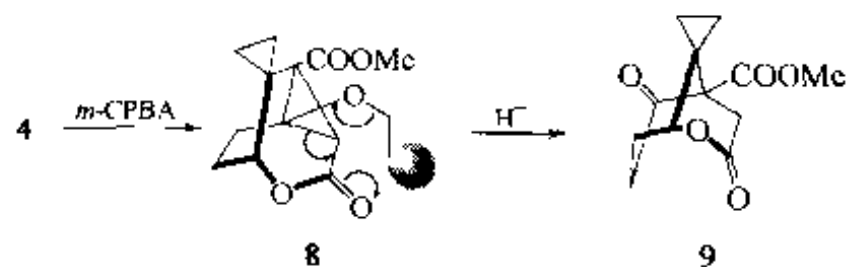


例9【Gut 1999】: 1,3-环己二酮与载体在酸及加热条件下以烯醇醚键相连(1),再经锂试剂LDA作用另一个酮基转化为烯醇锂盐(2),后者与2-氯-3-(1,2-亚乙基)烯丙酸甲酯发生 Michael 加成,转化为中间体(3),然后串接第二次 Michael 加成,使烯

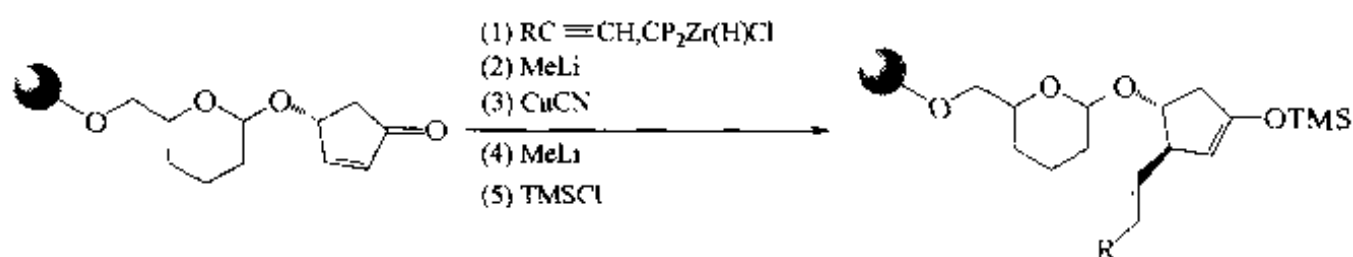


醇锂盐成为三环 [3.2.1.0] 辛酮 (4), 后者与 Wittig 试剂反应, 成为桥烷烯 (5), 再经酸裂解, 放出螺双环烯产物 (6)。中间体 (4) 直接酸解, 则得到二酮 (7)。

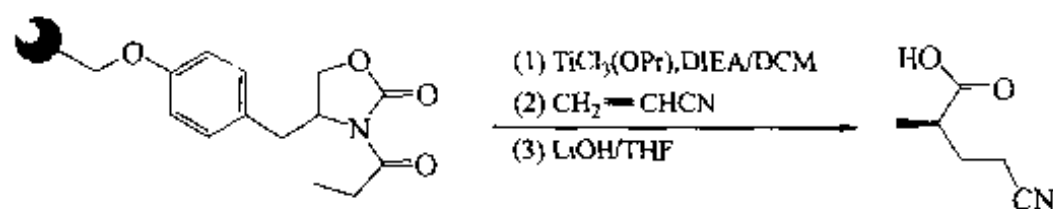
中间体 (4) 还可以经间氯过氧苯甲酸氧化、裂解, 得到螺桥烷内酯 (9)。



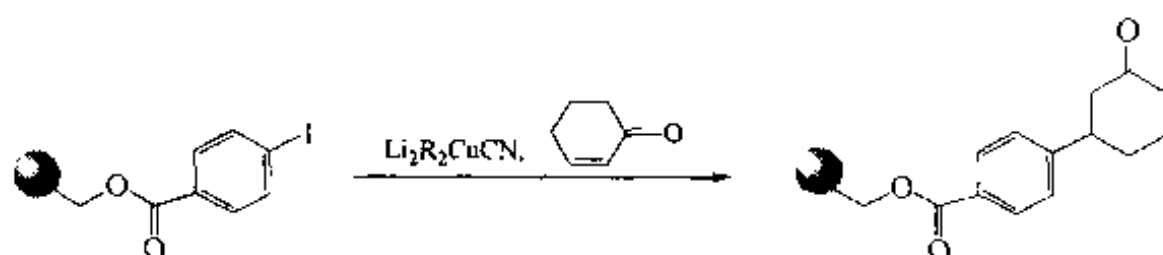
其他与 Michael 加成有关的固相合成简例如下。



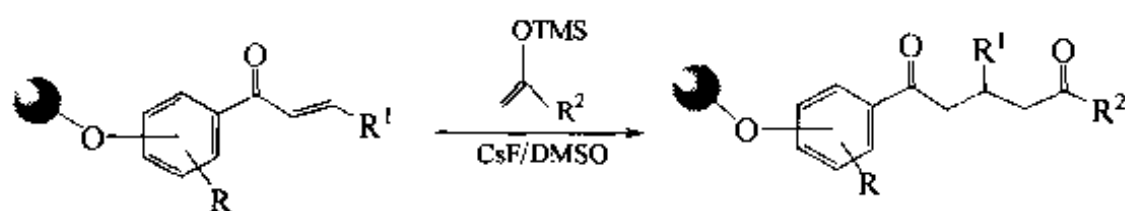
【Lee 1999a】



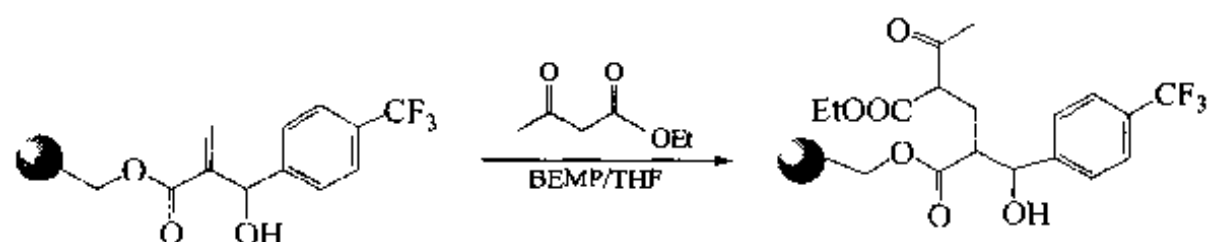
【Pho 1998】



【Kon 1999】



【Chi 1999】

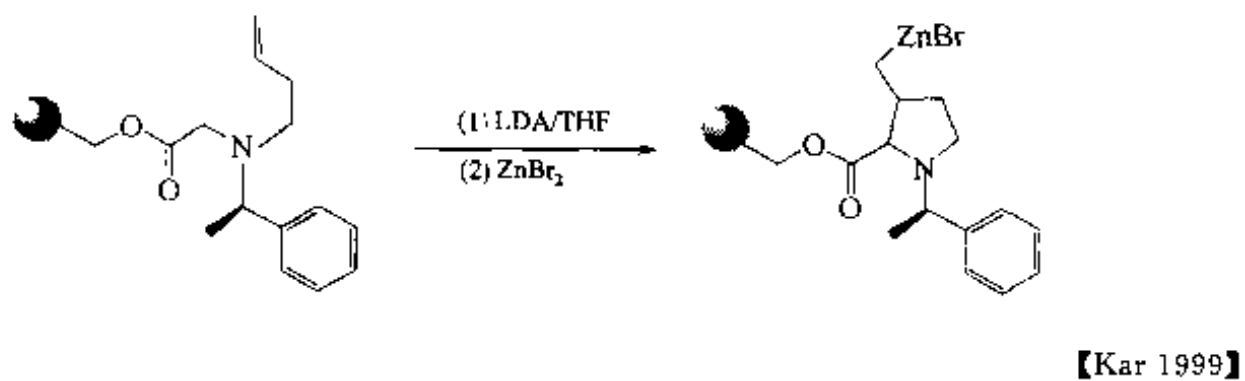
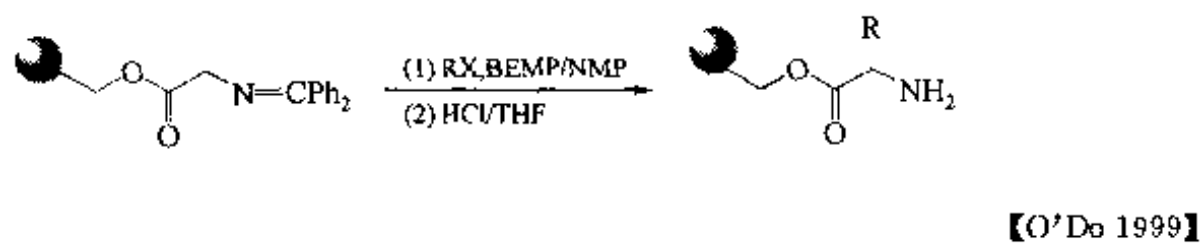
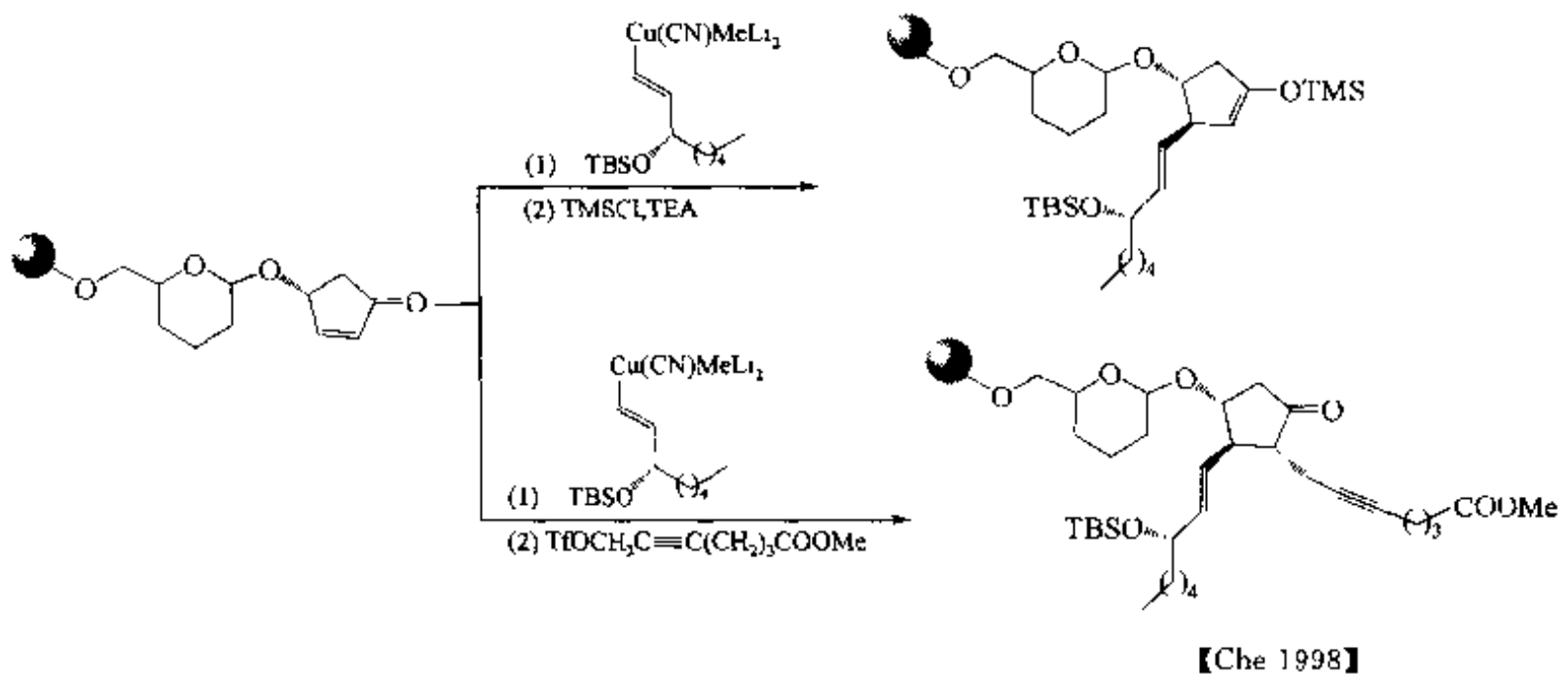
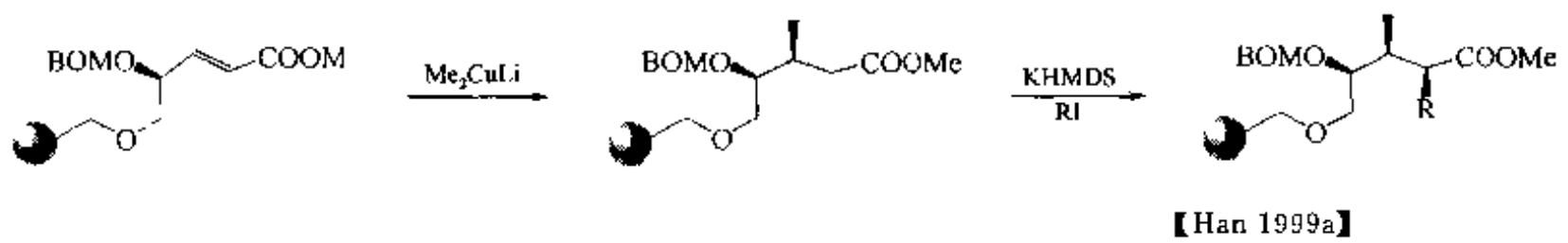
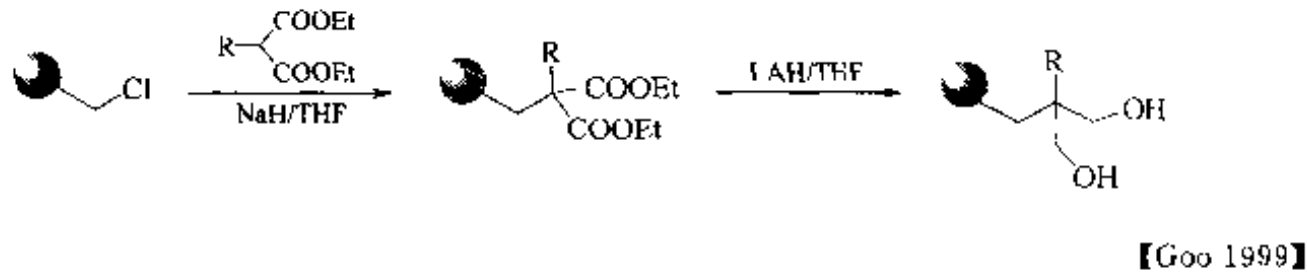


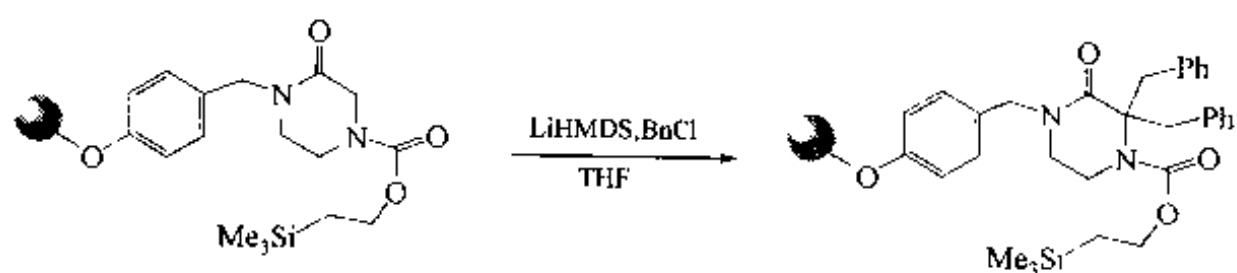
【Zar 1999】

## 二、C-烷基化反应

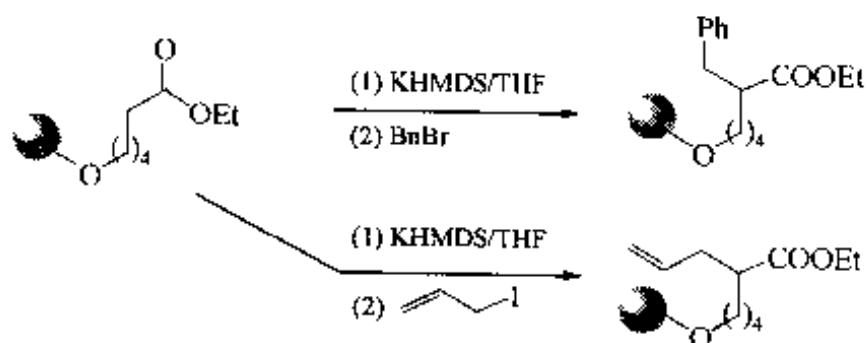
### 1. 烯醇碳的烷基化

许多化合物中羰基 $\alpha$ -碳或不饱和键 $\alpha$ 位碳原子在强碱作用下脱去氢质子后与卤代烷或类似的活性烷化剂发生烷基化反应，这些常见的有机反应也可以广泛用于固相合成。下面是一些应用简例：



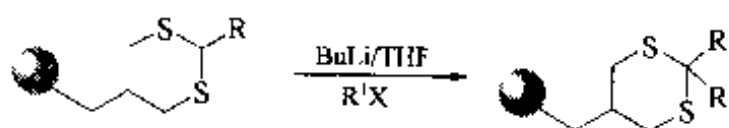


【Zhu 1998】



【Han 1998】

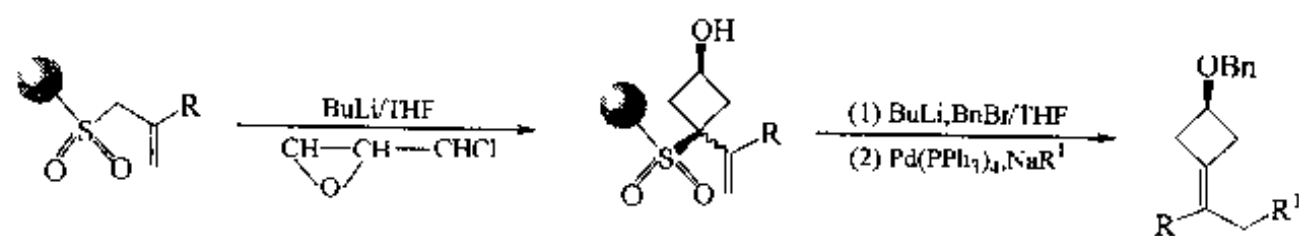
## 2. 其他类型的 C-烷基化



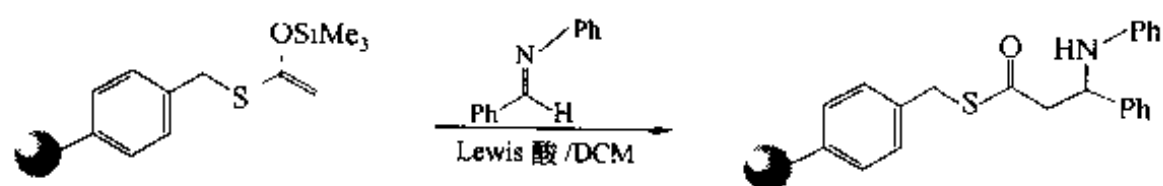
【Ber 1998b】



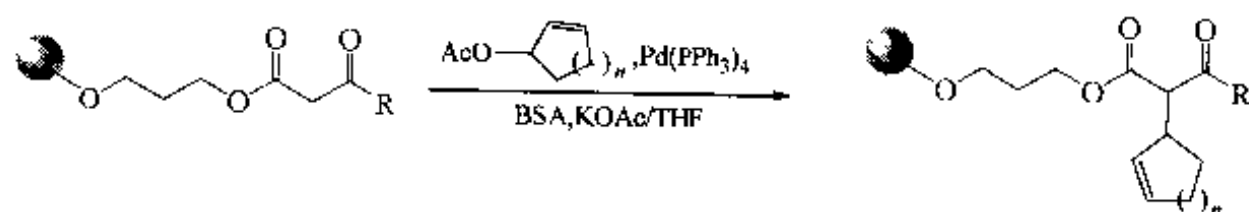
【Bou 1999】



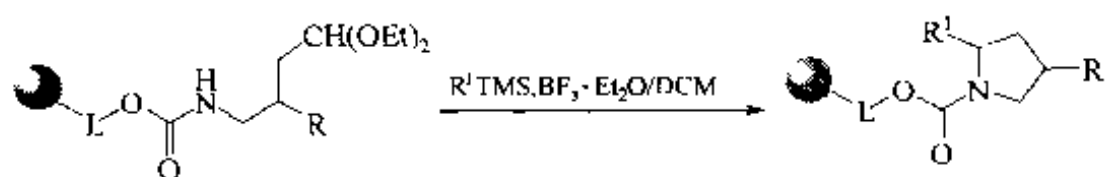
【Che 1999】



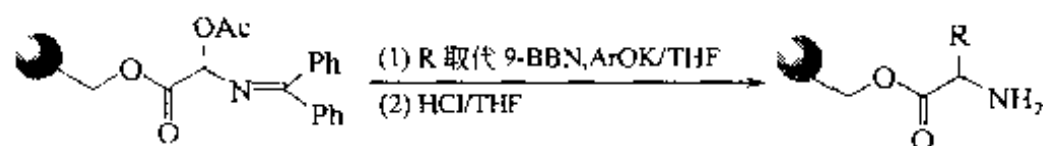
【Kob 1996a】



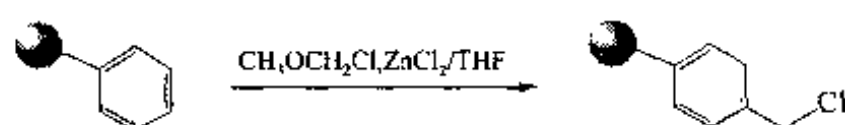
【Tie 1998】



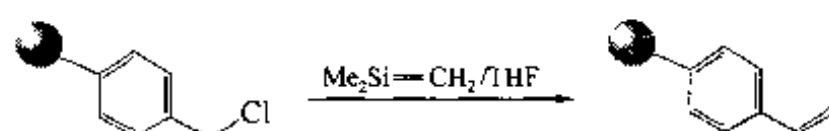
【Vec 1999】



【O'Do 1999a】



【Kum 1999】



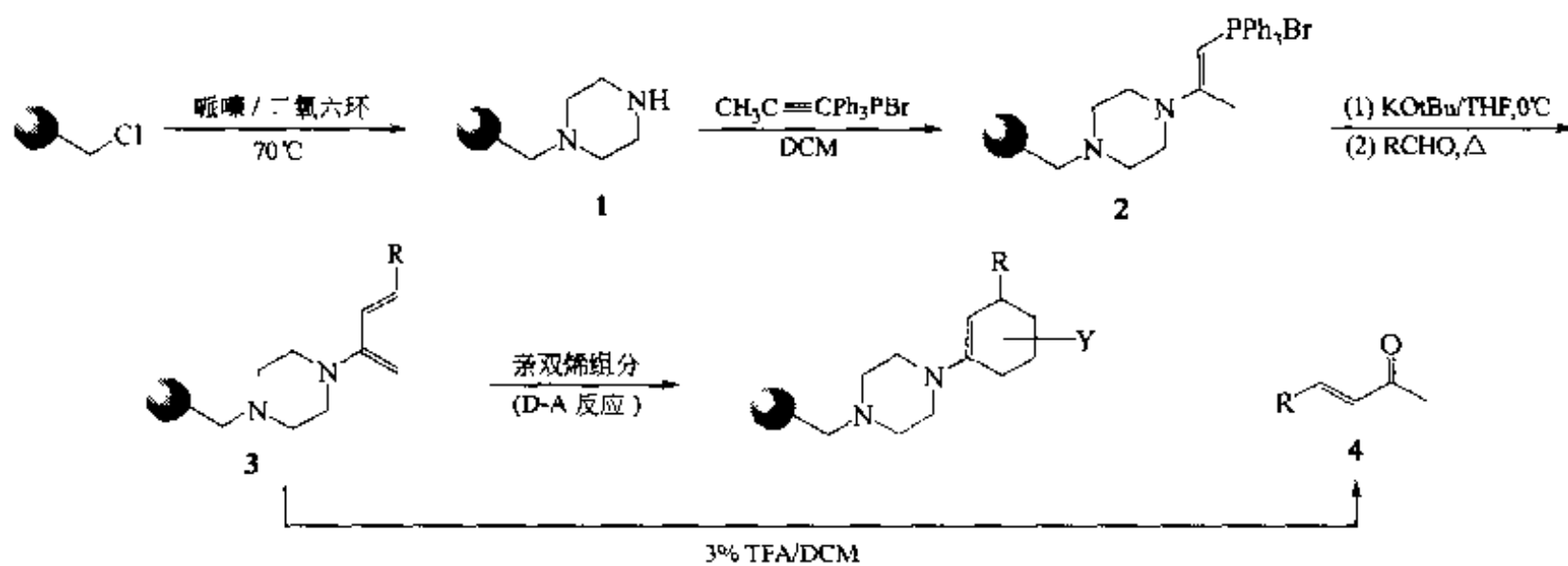
【Syl 1998】

## 第四节 烯形成反应

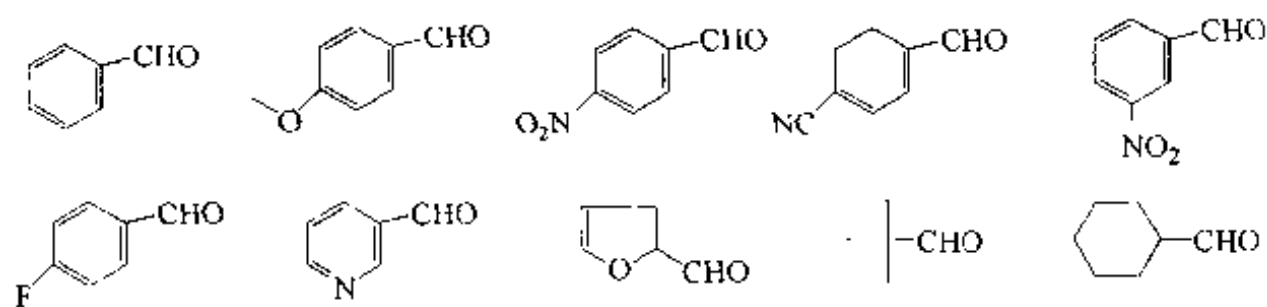
### 一、Wittig 反应

醛或酮及磷试剂是 Wittig 反应的两类组分，因此进行固相方式的 Wittig 反应时也涉及到哪种组分先连到载体上的路线设计问题。下面将根据不同的路线设计及不同的 Wittig 磷试剂情况分别介绍一些固相方式的合成例。

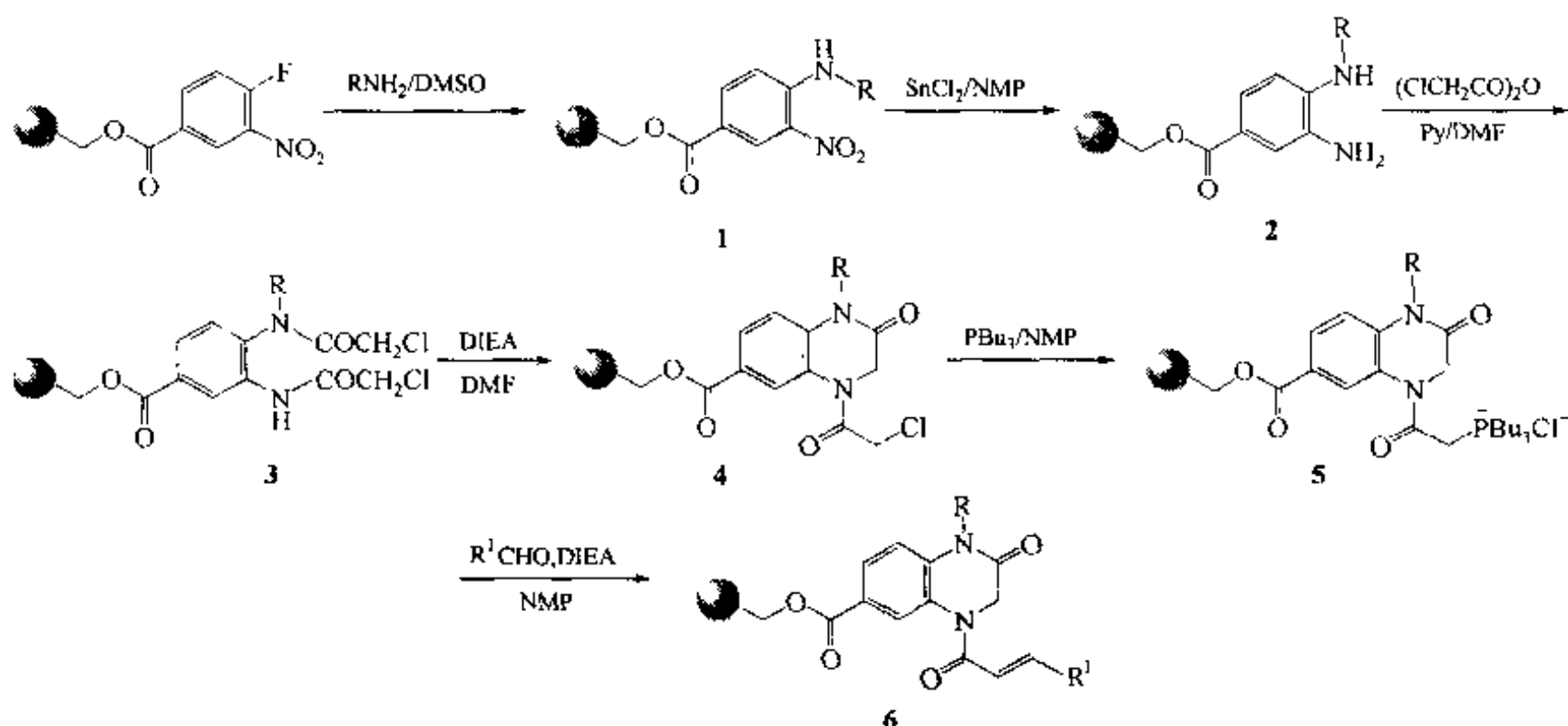
例 1【Hir 1997】：首先把 Merrifield 树脂转变为对酸解极敏感的哌嗪型 Linker (1)，后者与炔丙基三苯磷溴进行加成反应，得到固相型 Wittig 试剂 (2)，然后再与各种不同的羰基化合物发生 Wittig 反应，生成氨基丁二烯结构的中间体 (3)。此中间体可以进一步与亲双烯组分发生 Diels-Alder 环加成，也可以直接裂解得到  $\alpha, \beta$  不饱和酮产物 (4)。



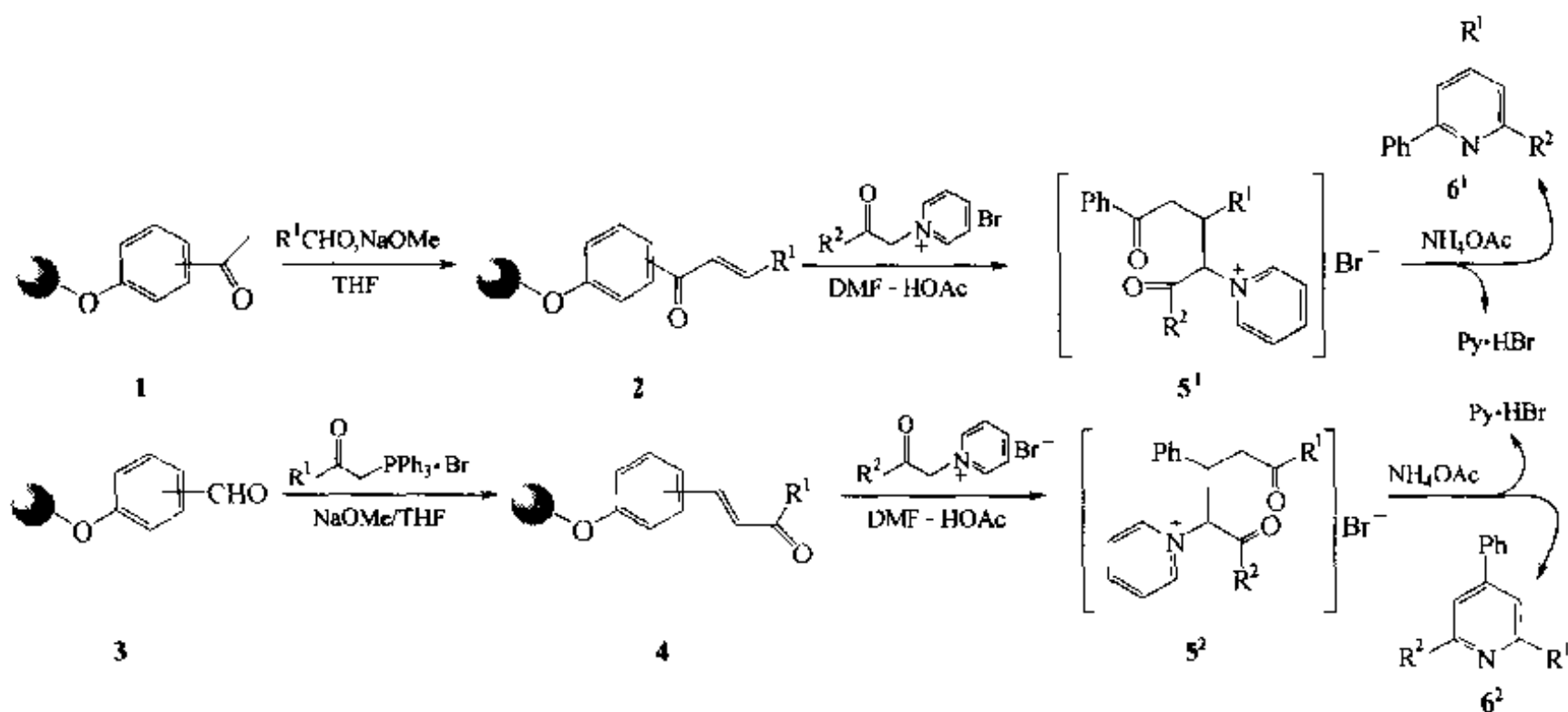
其中 RCHO 的结构如下：



**例 2 【Zar 1999】**：载体上的邻氟代硝基苯经  $S_NAr$  反应，成邻仲氨硝基 (1)，再经  $SnCl_2$  对硝基还原，转化为邻苯二胺结构 (2)。后者由氯乙酸酐给予双酰化，生成 (3)。在三级胺催化下仲胺上的羰基  $\alpha$ -氯进攻邻位伯胺，失去 1 分子 HCl，合环成苯并哌嗪酮结构 (4)。另一个  $\alpha$ -氯乙酰基在三丁基膦作用下生成磷 Ylide (5)，后者与醛化合物发生 Wittig 反应，最终成为带烯酮侧链的苯并哌嗪酮产物 (6)。



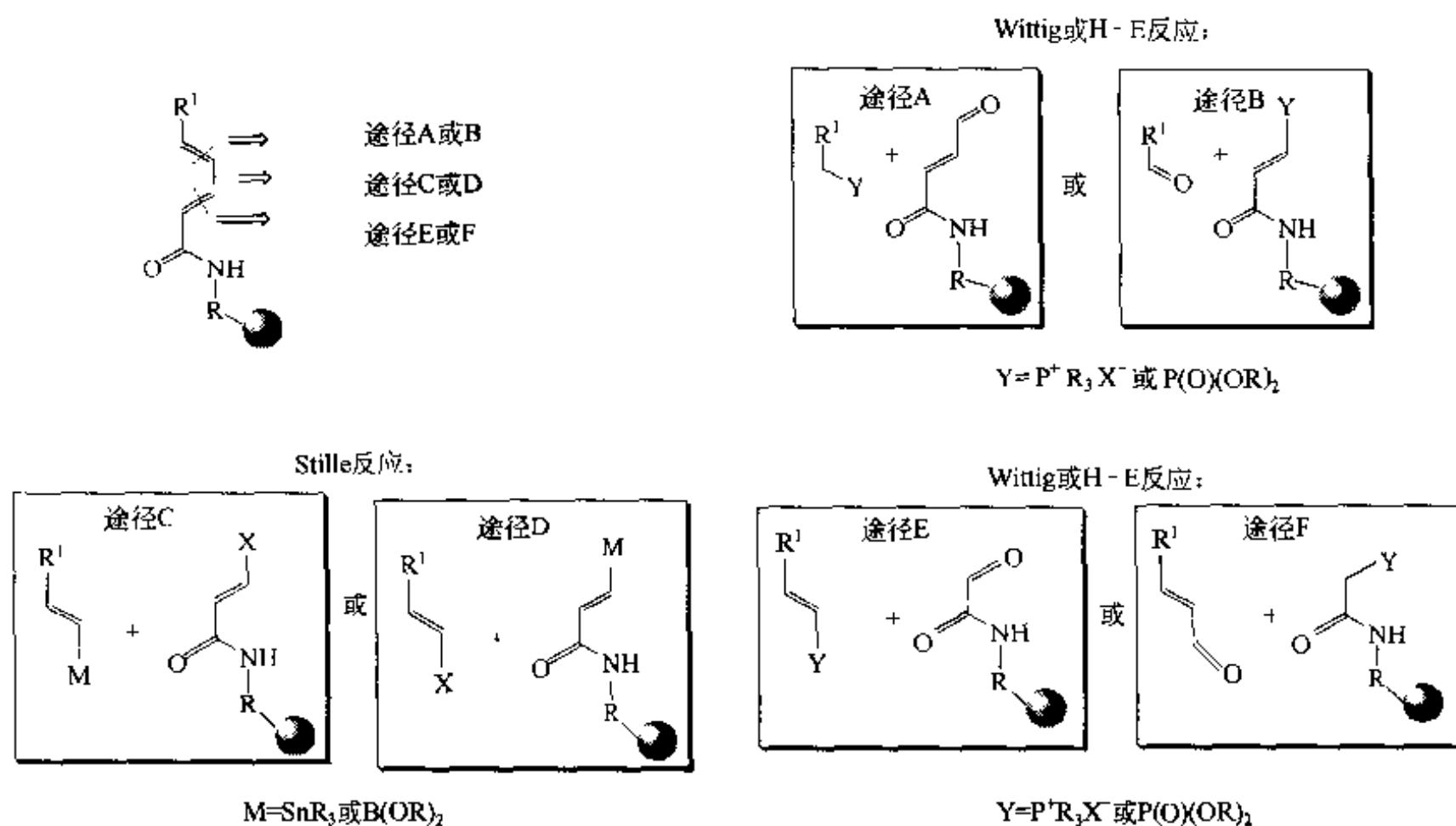
**例 3：吡啶环的构建 【Gro 1999】**。载体上的苯乙酮 (1) 经 Claisen 缩合得到烯丙



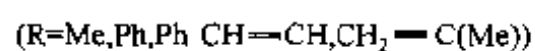
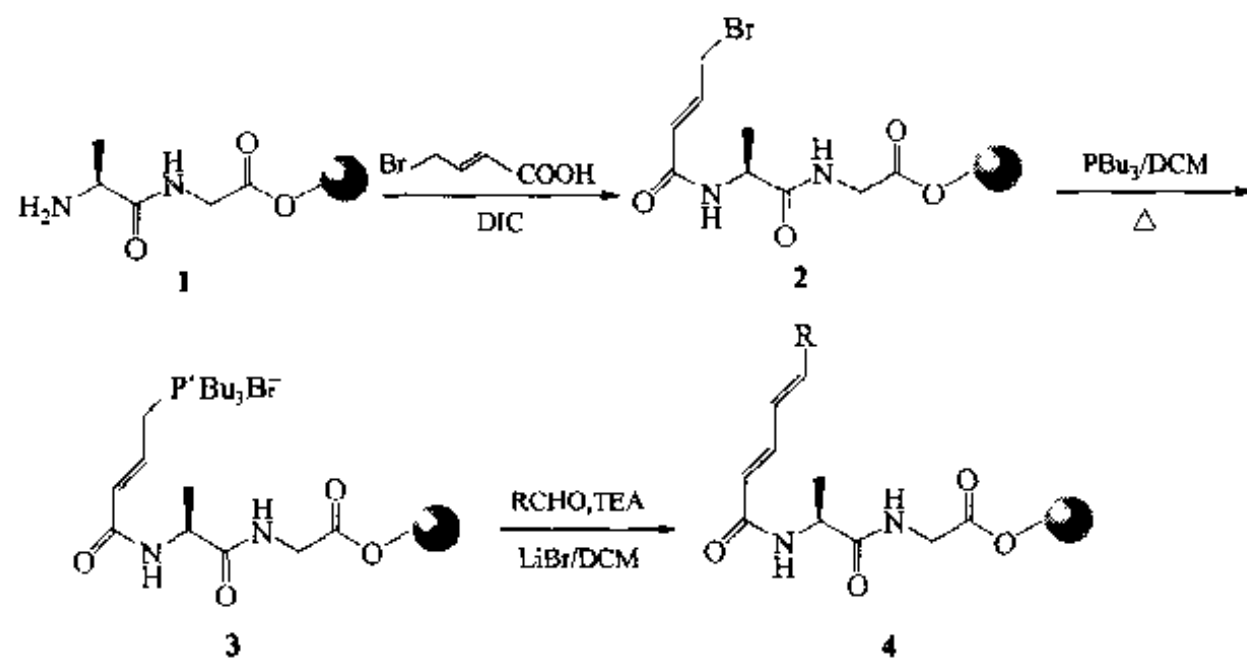


酮结构 2，而载体上的苯甲醛 (3) 经 Wittig 反应则生成苯乙烯酮结构 (4)。中间体 2 与 4 均可与酰甲吡啶盐发生 Michael 型加成 (5)，随后与乙酸铵缩合，脱去吡啶氢溴酸盐，生成三取代吡啶衍生物 (6)。

**例 4：制备共轭双烯【Bla 1998a】。**共轭双烯化合物是重要的合成中间体。制备此类化合物往往用 Stille 反应、Wittig 反应及 Horner-Emmons 反应实现。用固相法合成时，每种反应物都可以先与载体相连，作为固相组分与另一底物反应，因此共有 6 种反应途径制备共轭双烯：

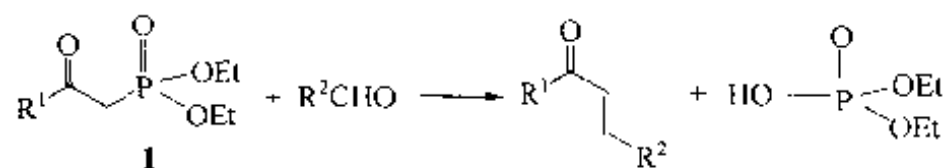


以合成双烯二肽为例，首先在载体上组装丙氨酰-甘氨酰二肽 (1)，其氨基被 1-溴-2-丁烯酸酰化，成为中间体 (2)，后者与三丁基磷形成磷盐 (3)，再与醛化合物发生 Wittig 反应，生成共轭双烯酰化的二肽 (4)：



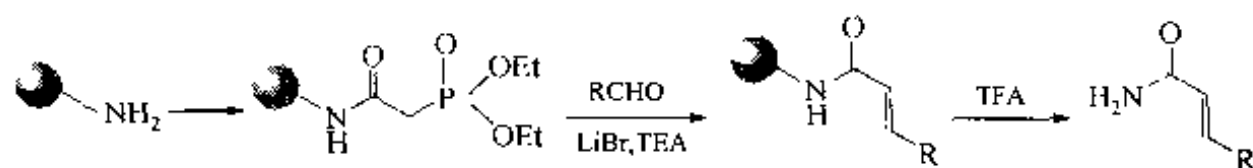
## 二、Horner-Wadsworth-Emmons 反应

连有活泼亚甲基的磷酸二烷基酯 (1) 可以代替经典的 Wittig 试剂 (亚甲三苯膦) 与醛发生改良式的 Wittig 反应。它又可称为 HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 反应:

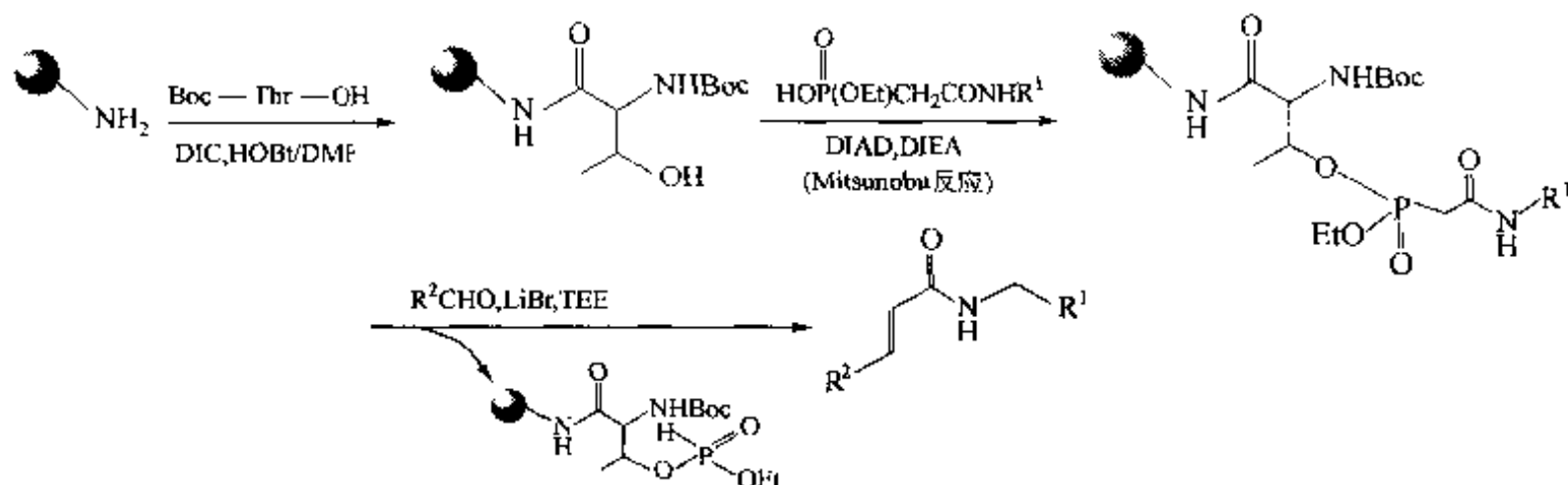


例 1 【Joh 1995】: 用固相方式进行 HWE 反应时, 试剂 1 与载体有两种连接情况, 即活泼亚甲基旁边的羰基与载体相连 (路线 A), 或磷酸基与载体相连 (路线 B)。后一种情况充分利用了 Wittig 反应机理, 即反应中的 P-C 键断裂也就相当 Linker 的裂解, 产物同时释放出来。

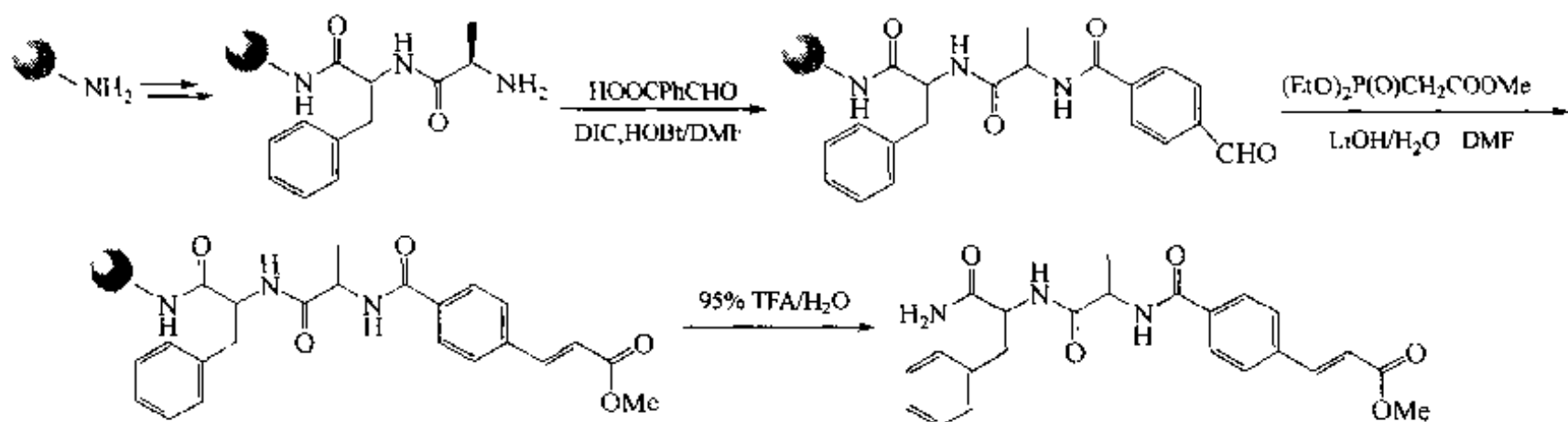
路线 A



路线 B

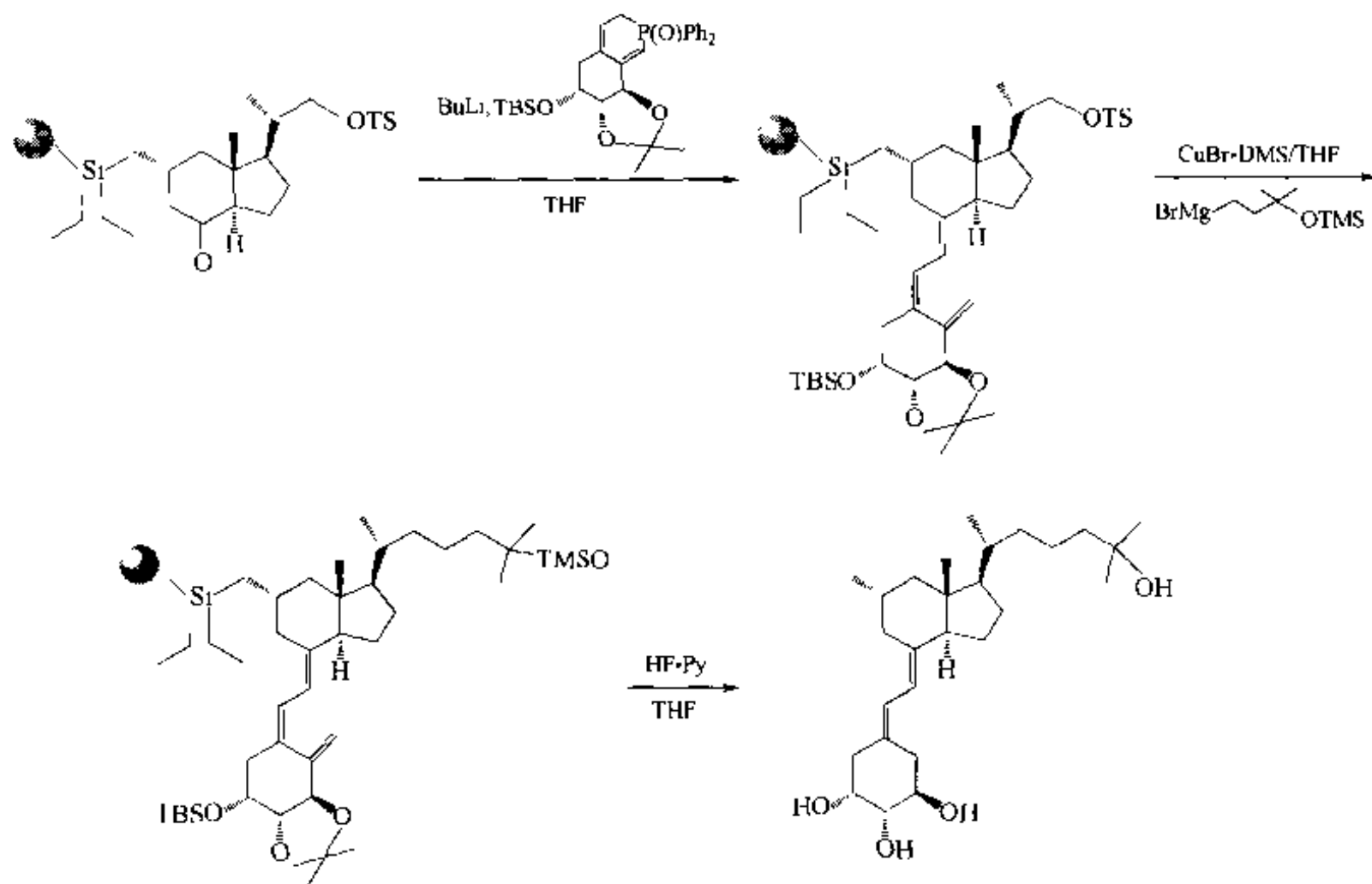


例 2 【Chi 1997】: 此合成也是以含活泼亚甲基的磷酸二烷基酯为试剂的改良型 Wittig 反应。但与上例不同的是磷试剂在溶液中, 醛组分连在固相载体上。

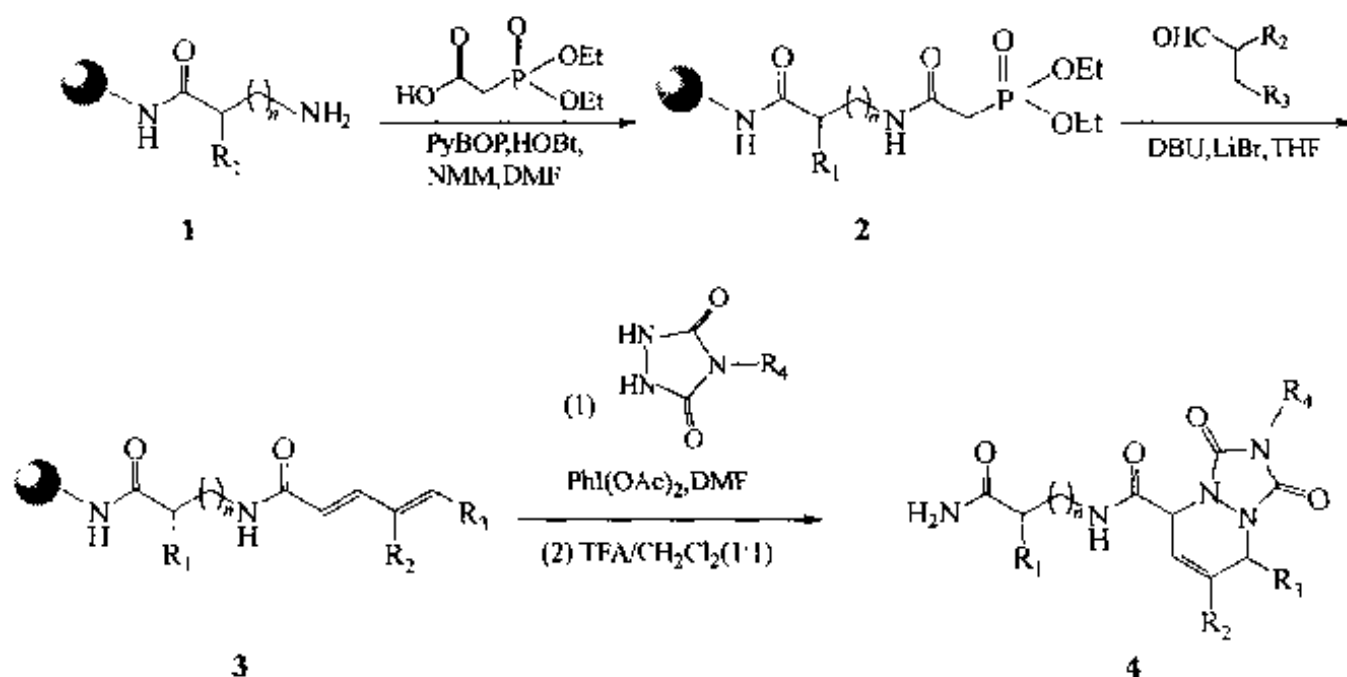


例 3 【Doi 1999】: 在固相合成 VD<sub>3</sub> 的反应中, 硅烷型载体上的 DC 环酮基在丁基锂存在下与 A 环的二苯亚磷酸通过 HWE 反应生成共轭双烯的连接链, 后者再经溴

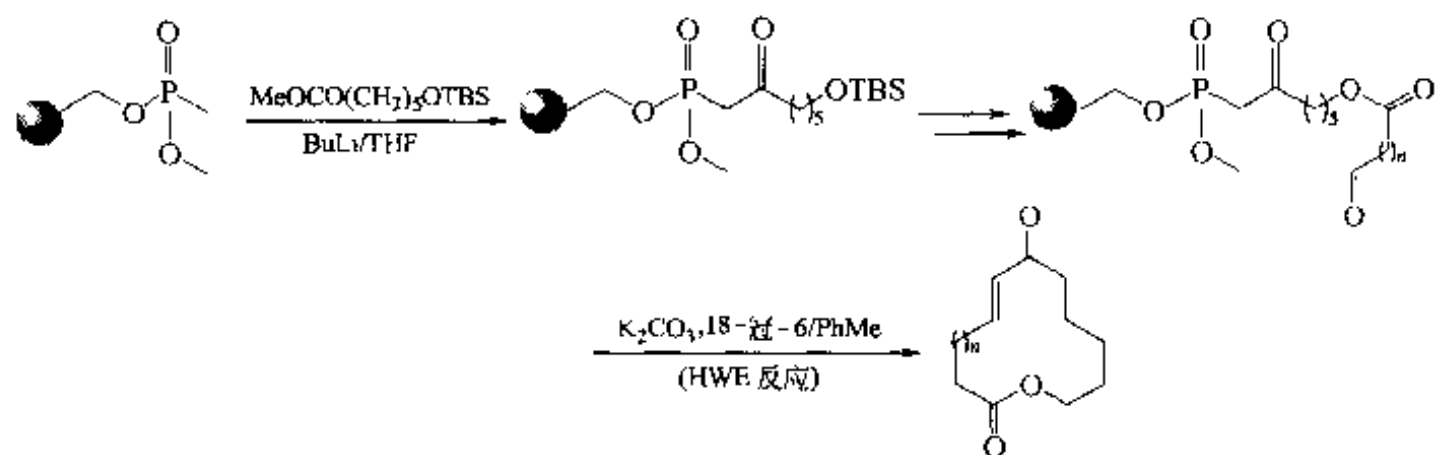
化铜二甲硫醚及格氏试剂作用，使 D 环上的侧链磺酰酯转化为 TMS 保护的叔醇侧链，完成了 VD<sub>2</sub> 骨架的构建，最后经 HF·Py 作用，同时裂解硅 Linker 及 TMS 醚键，释放出终产物。



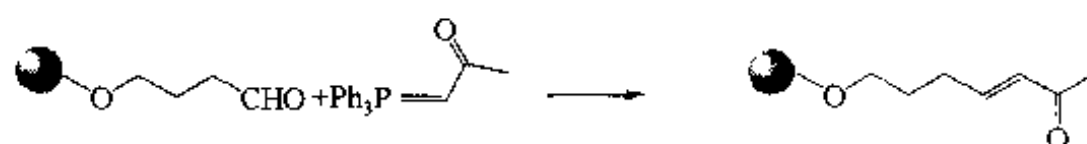
例 4【Bol 1999a】：载体上的胺组分与亚磷酸二乙酯取代的乙酸键合，生成载体上的亚磷酸二乙酯结构 (2)，后者与烯醛经历 HWE 反应转化为双烯 (3)，此中间体在高碘试剂存在下与 4-取代的脲三唑发生 [4+2] 环加成反应，形成三唑并吡嗪稠环结构 (4)。



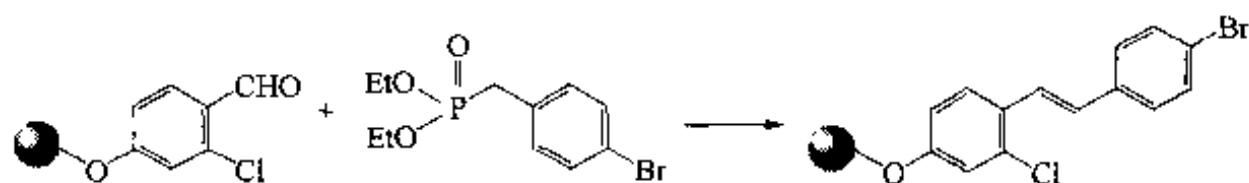
例 5【Nic 1998a】：以甲基亚磷酸酯为 Linker 的载体经几步反应转化，形成末端为醛的主链，最后在碳酸钾及冠醚存在下发生分子内 HWE 反应，生成环烯酮，同时裂解 Linker。



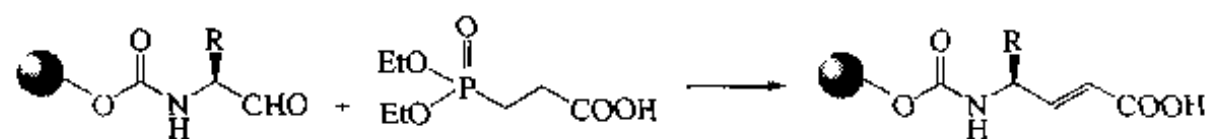
其他有关 Wittig 及 Horner-Emmons 固相合成的简例如下：



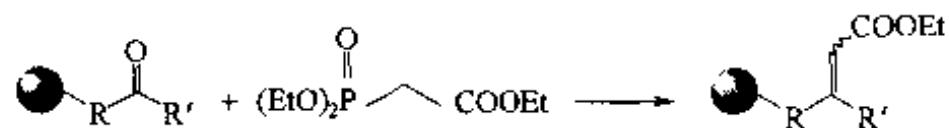
【Che 1994】



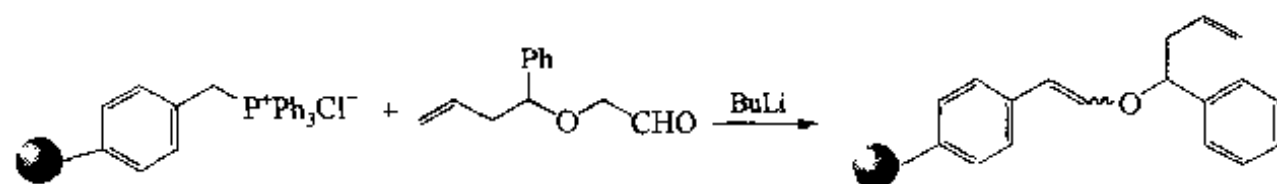
【Wil 1995】



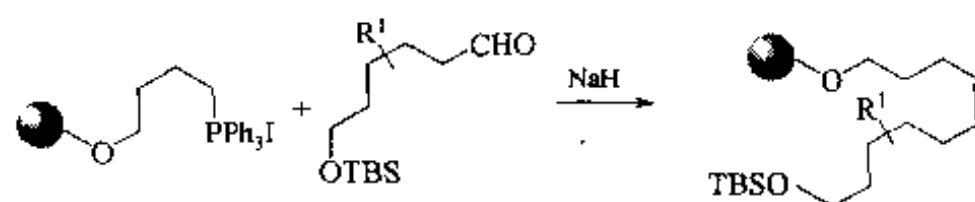
【Rot 1996】



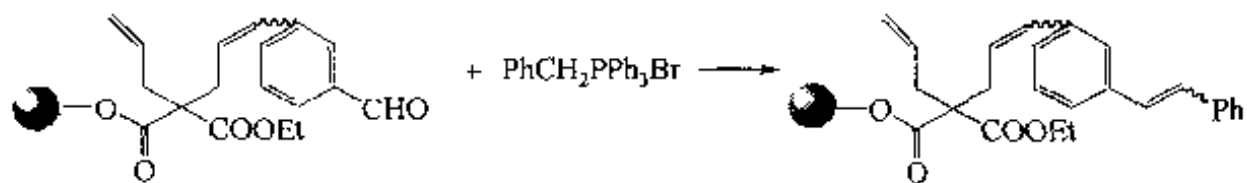
【Vag 1996】



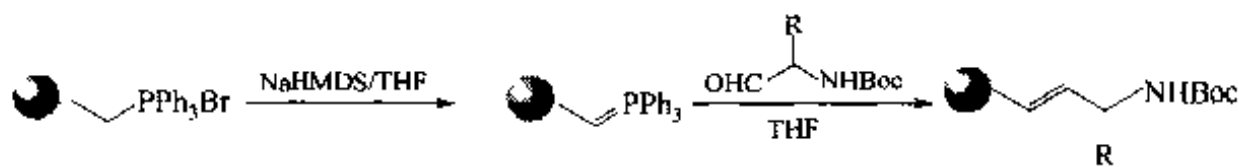
【Pis 1997】



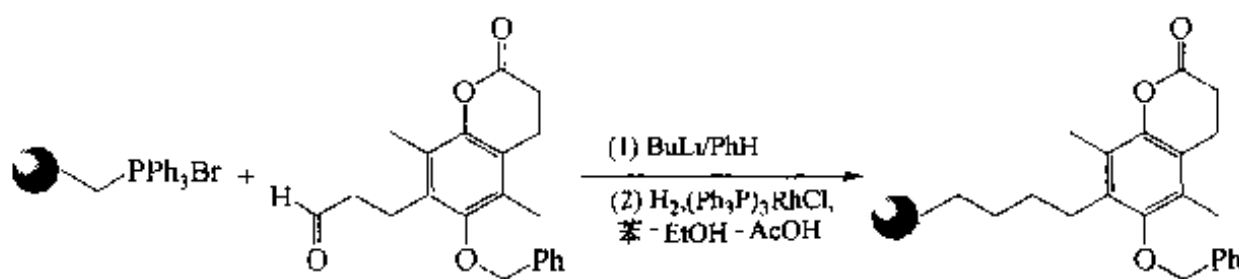
【Nic 1997】



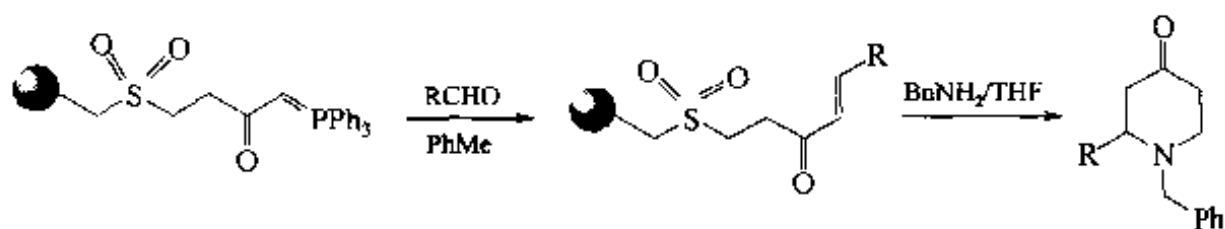
【Pet 1997】



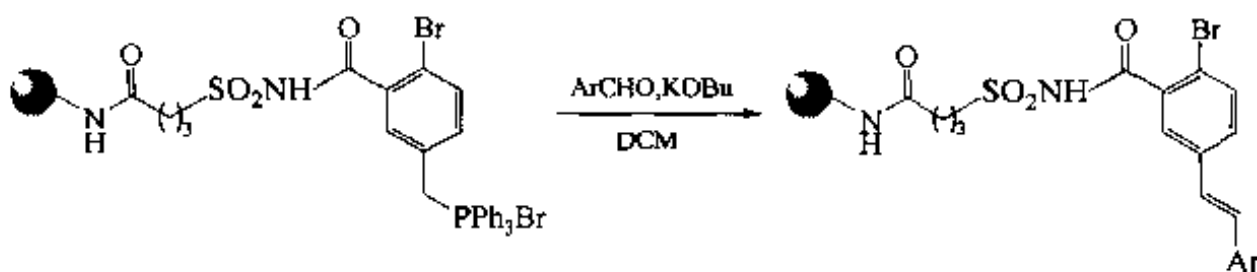
【Hal 1998】



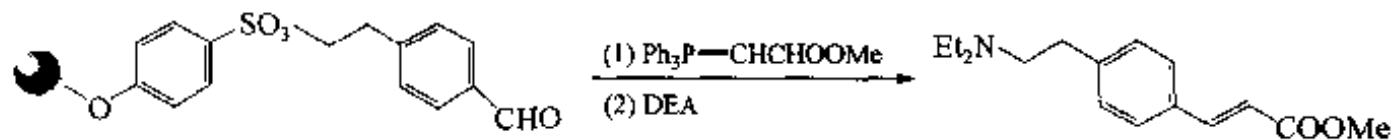
【Zhe 1999】



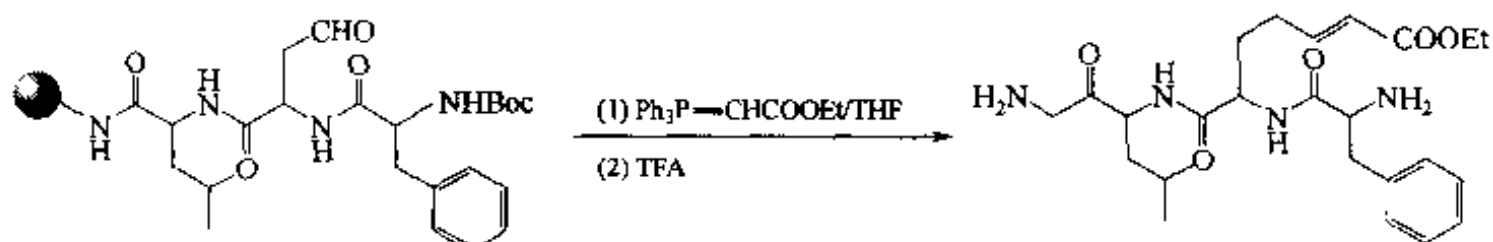
【Bar 1998】



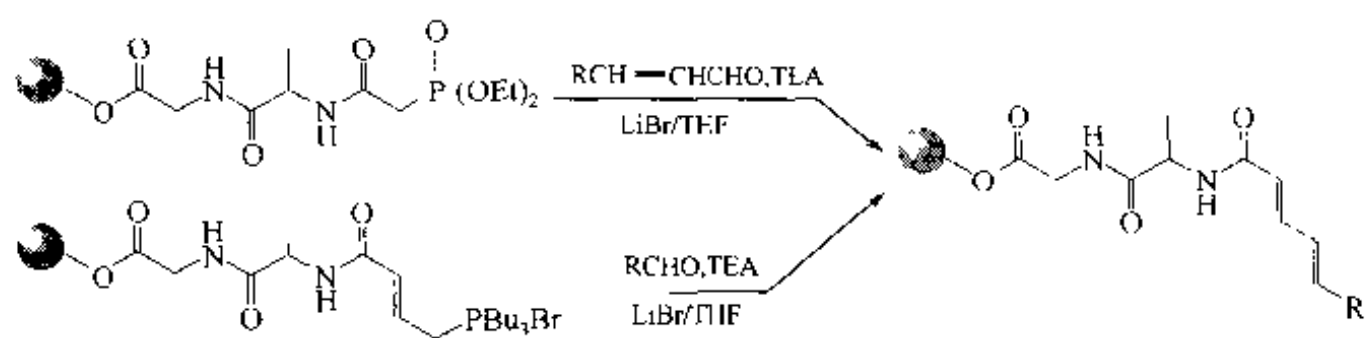
【Lew 1999】



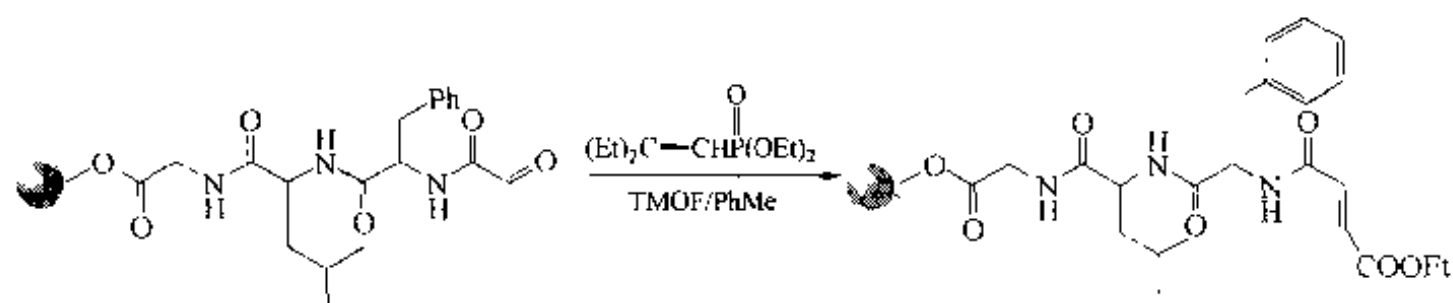
【Bax 1998】



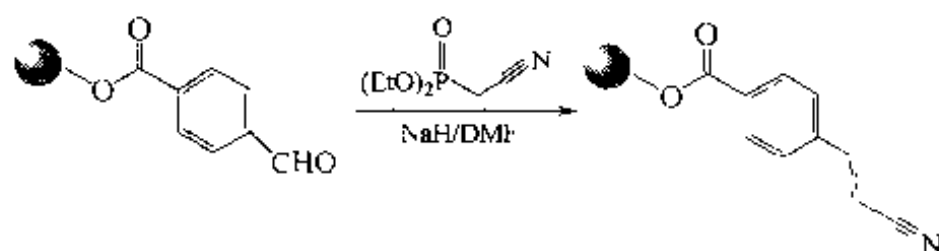
【Par 1999】



【Bla 1998b】



【Rad 1999a】

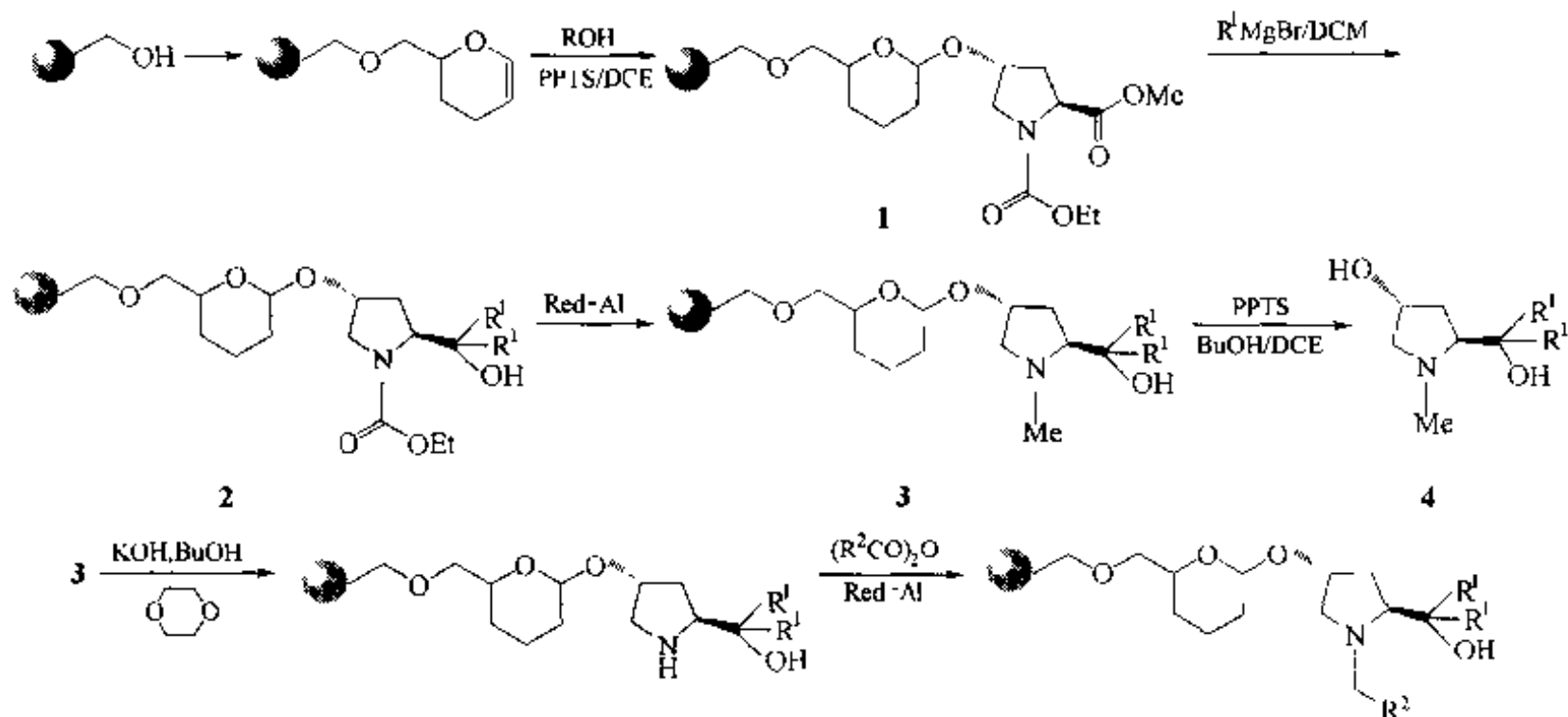


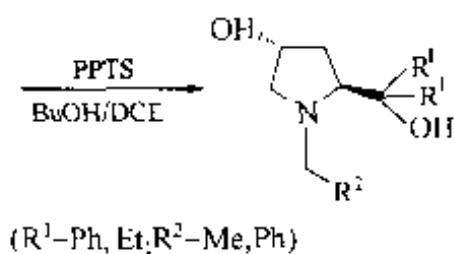
【Lyn 1998】

## 第五节 有机金属及其他反应

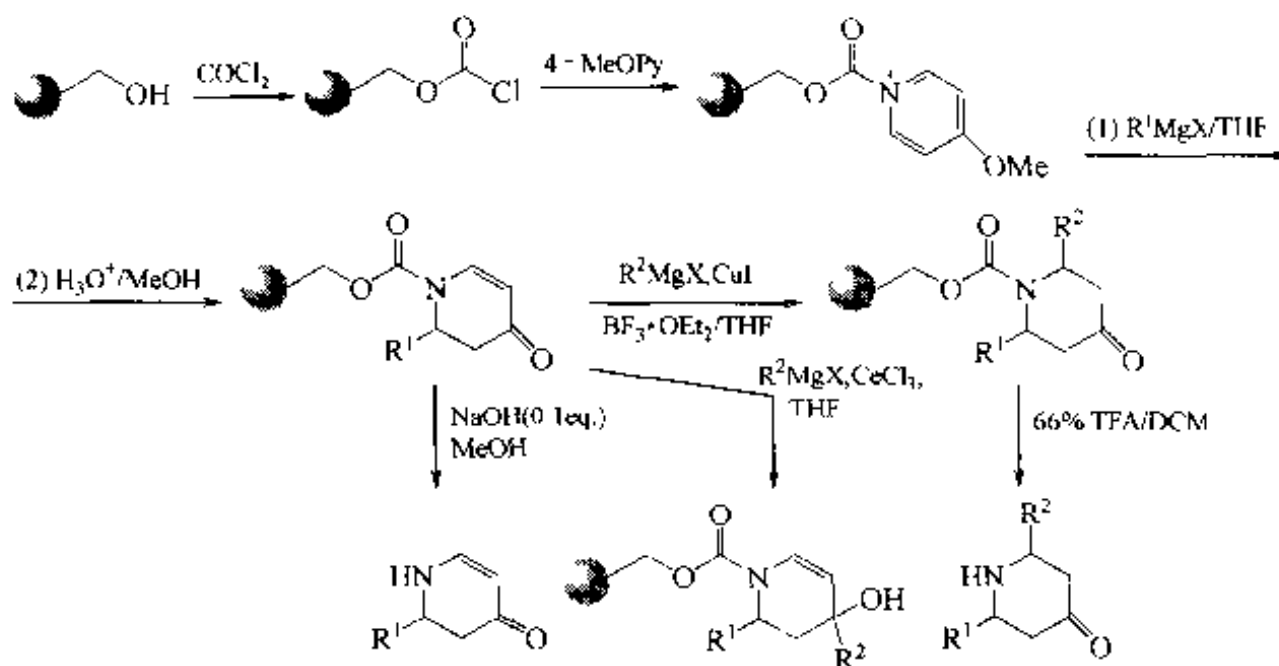
### 一、Grignard 反应

例 1 【Liu 1995】：载体上的 *N*-保护脯氨酸甲酯经格氏反应转化为三级醇，裂解后的产物可用作不对称合成的手性配体。

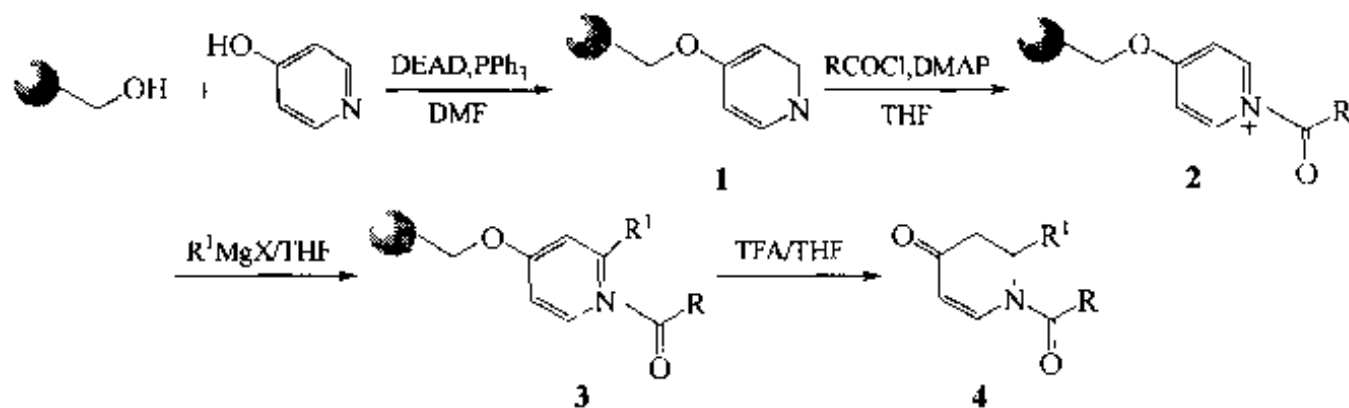




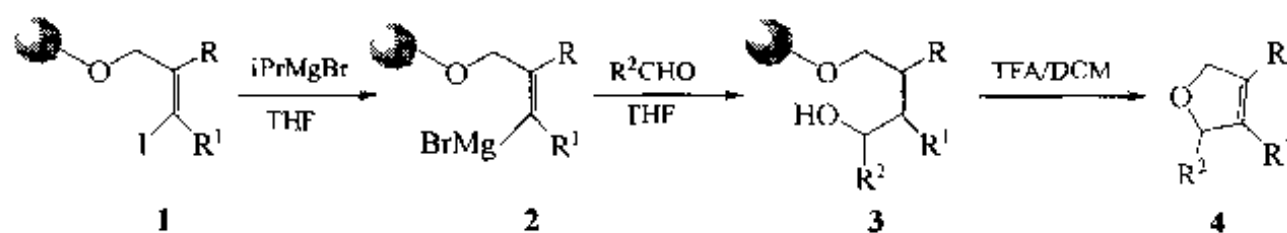
**例 2 【Che 1998】:** 载体上的氯甲酸酯与对甲基吡啶生成活泼的酰化吡啶中间体。后者与格氏试剂反应，水解后生成单取代二氢吡啶酮。此中间体含有多处化学活性位点，可进一步衍生出不同结构的产物。



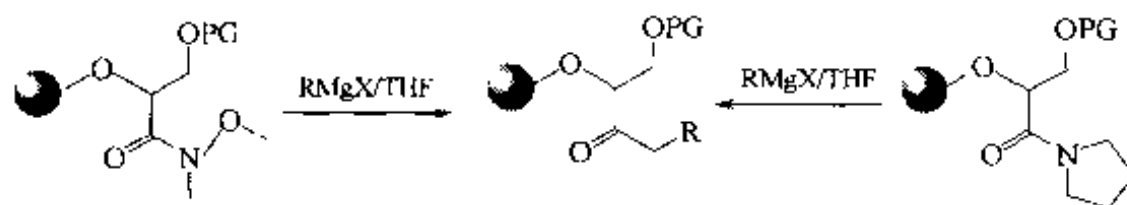
**例 3 【Che 1998b】:** 与上例刚好相反的是 4-羟基吡啶的羟基与羟甲基树脂经 Mitsunobu 反应相连 (1)，后者与酰氯反应生成活泼 N-酰吡啶中间体 (2)，再与格氏试剂反应，得到 2 位取代的加成产物 (3)，最后经三氟乙酸裂解得二氢吡啶酮产物 (4)。



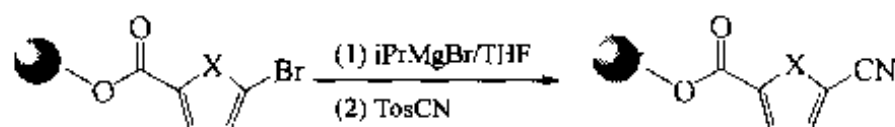
**例 4 【Rot 1999】:** 载体上的碘代烯丙衍生物结构 (1) 与异丙基溴化镁经烷基转换生成丙烯型格氏试剂 (2)，后者与醛化合物经格氏反应生成丁烯醇型结构 (3)，最后经裂解得到 1,5-二氢呋喃型产物 (4)。



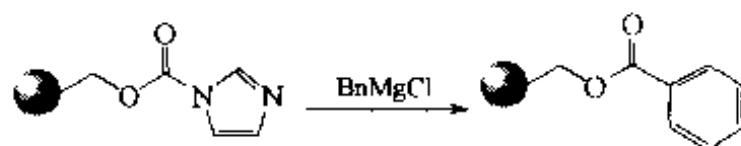
其他与格氏反应有关的固相合成简例如下：



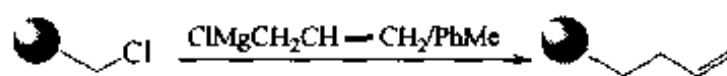
【Lee 1998】



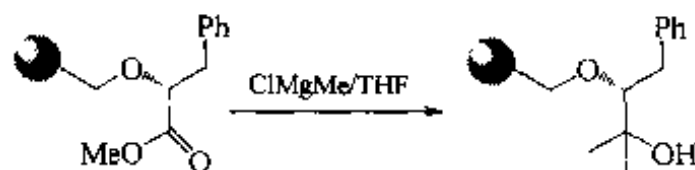
【Boy 1998】



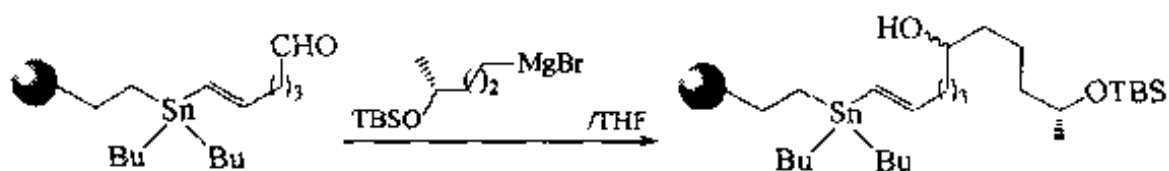
【Hau 1995】



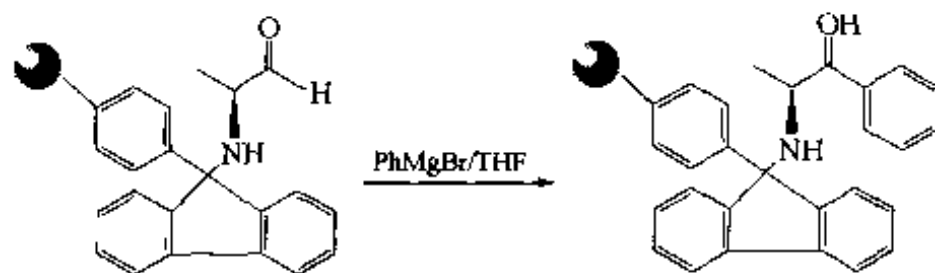
【Hu 1998】



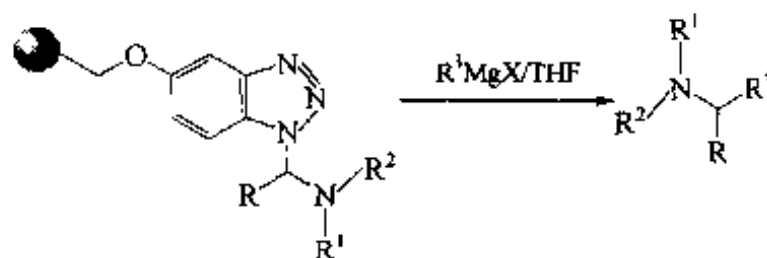
【Han 1998】



【Nic 1998】

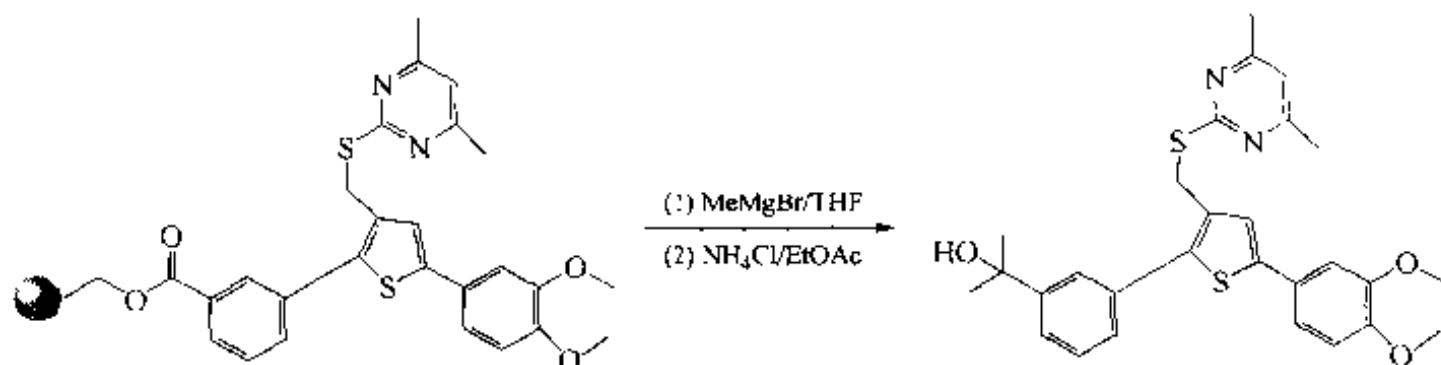


【Gos 1999】

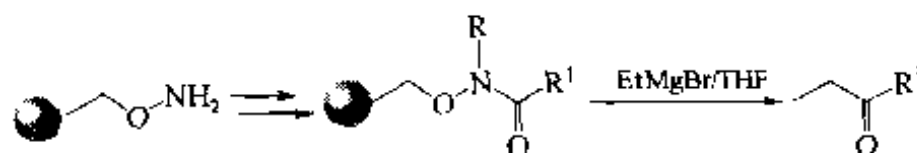


【Kat 1999】





【Han 1999】

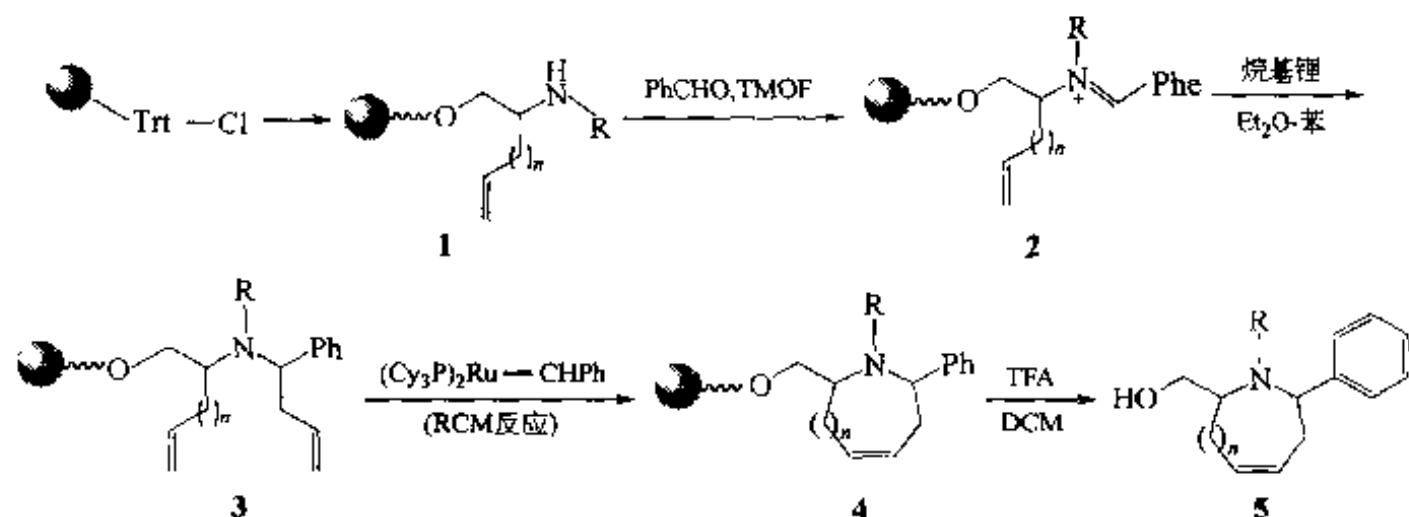


【Sal 1999】

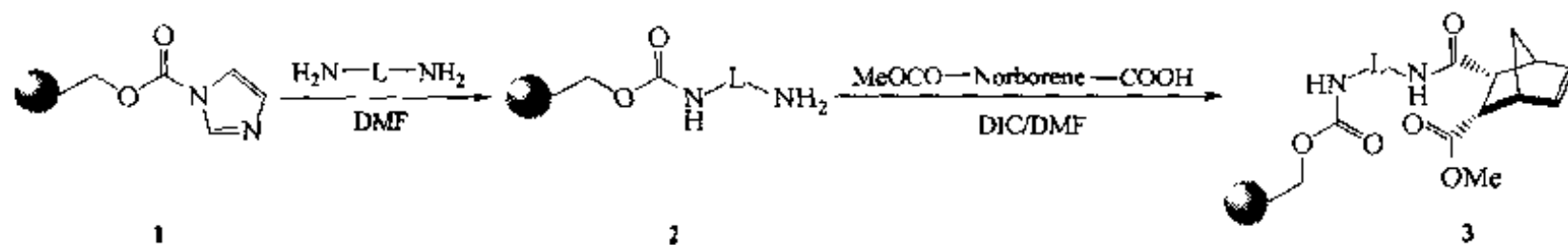
## 二、烯迁移反应

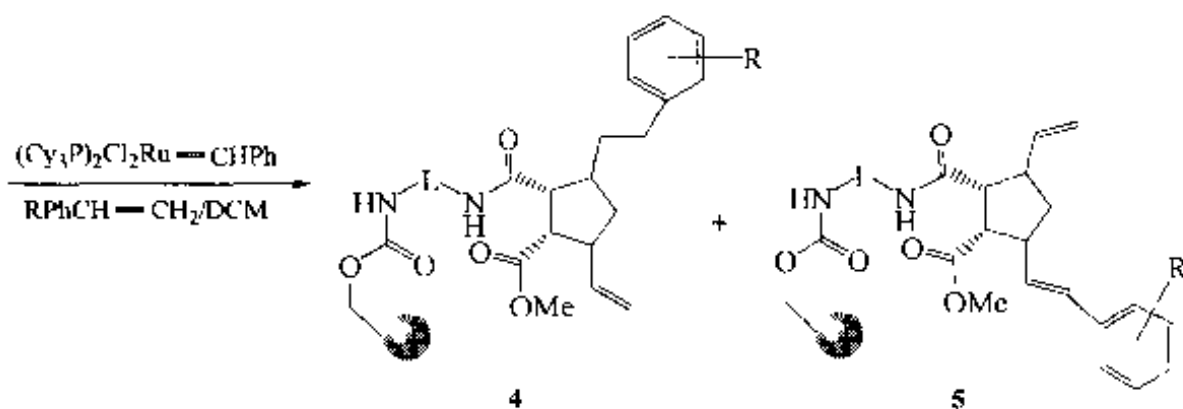
烯迁移反应包括合环迁移 (RCM) 及开环迁移 (ROM) 两种反应, 它们均在固相反应中用于许多 (包括天然产物) 化合物的合成。尤其是固相合环迁移反应, 因发挥了假稀释效应, 其产物的纯度及收率往往比液相方式更为理想。

例 1 【Per 1999】: 与 Trt 树脂相连的含末端双键的胺化合物 (1) 经与醛化合物缩合, 得到亚胺中间体 (2), 后者经还原胺烷基化, 引入烯丙侧链, 构成含两个末端双键的底物结构 (3), 在 Grubbs 钌试剂催化下 3 发生 RCM 反应, 形成含烯的大环结构 (4), 最后经弱酸裂解, 得到烯大环叔胺醇产物 (5)。

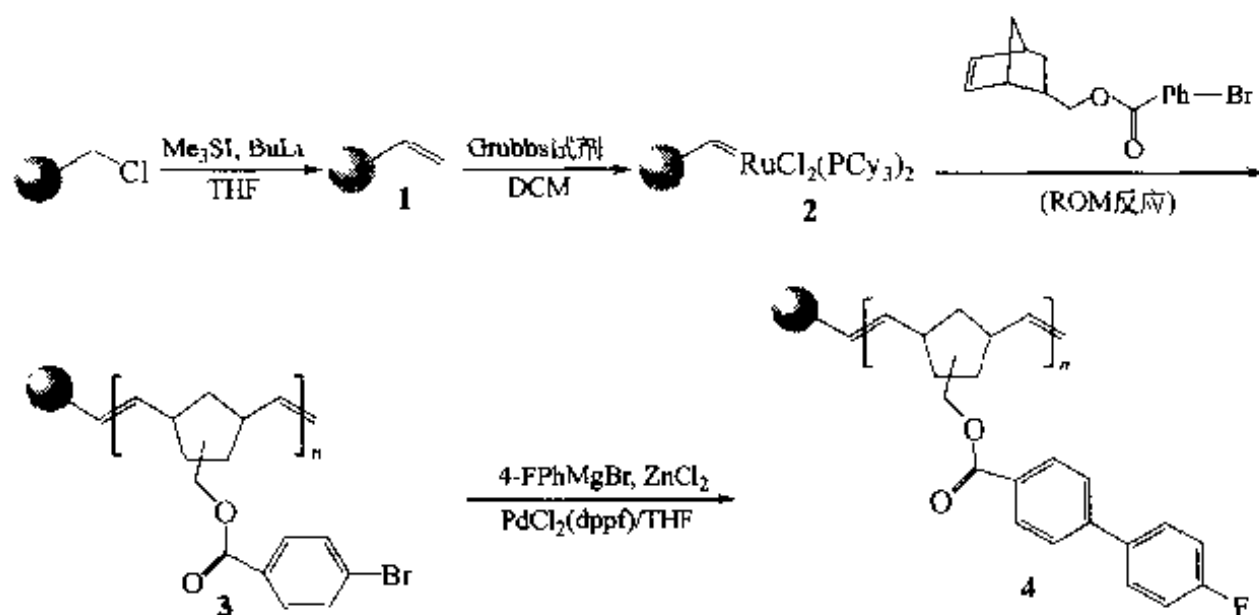


例 2 【Cao 1998, Cun 1999】: 载体上的氨甲酸酯 1 与二胺化合物缩合成氨烷基氨甲酸酯 (2), 后者的末端氨基与二羧基降冰片烯缩合, 得桥环烯羧酯甲酯 (3), 在 Grubbs 试剂及苯乙烯参与下 3 发生 ROM 反应, 在打开桥环双键的同时引上苯乙烯结构, 形成 (4) 及 (5)。

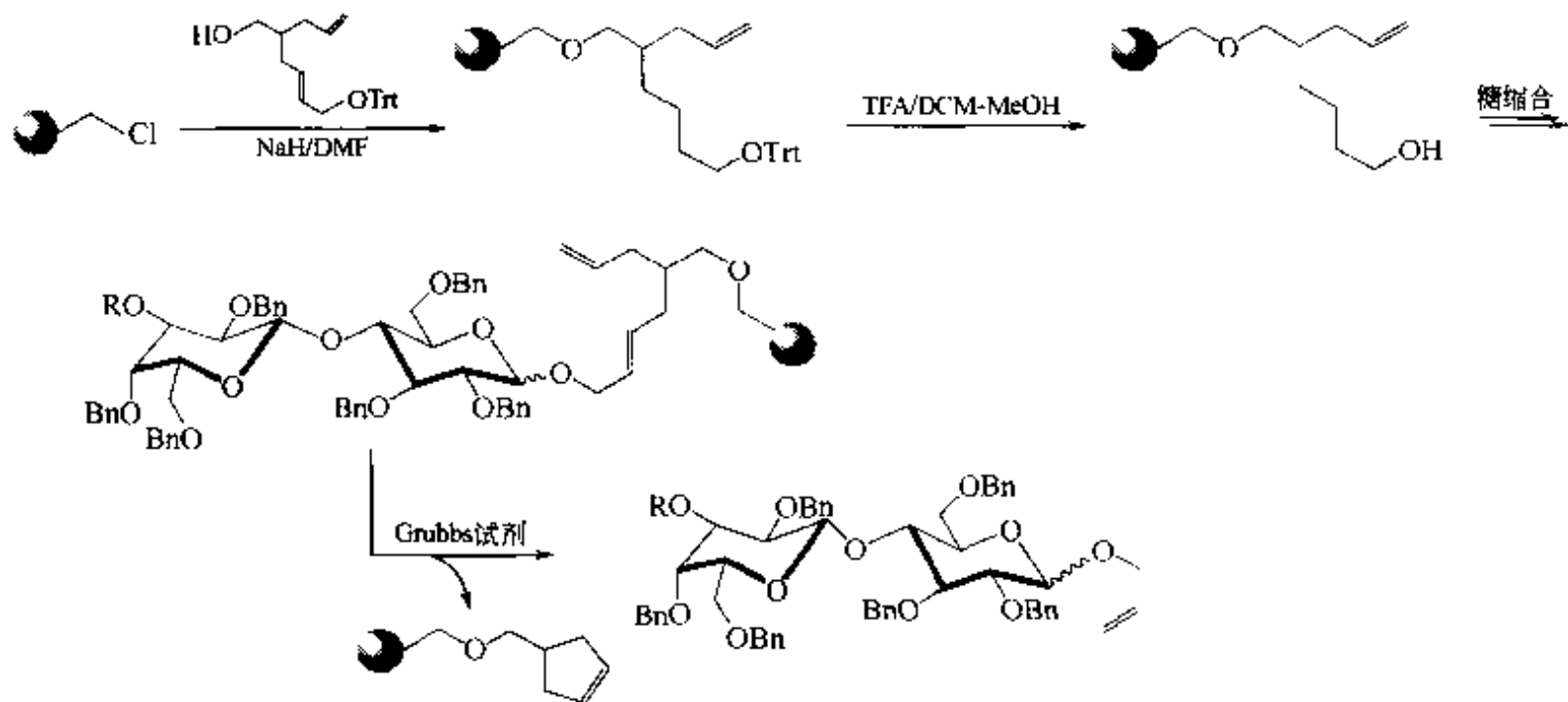




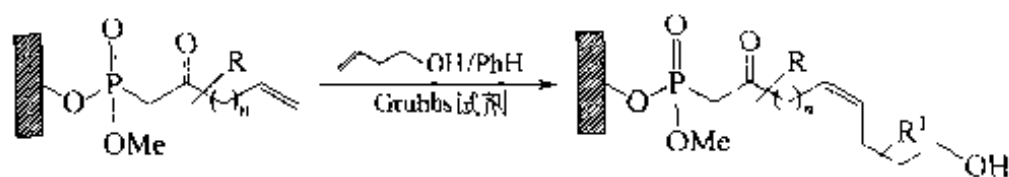
**例3【Bar 1999】**: 由 Merrifield 树脂与三甲硫碘铑盐及丁基锂反应, 先转化为乙烯树脂 (1), 然后与 Grubbs 试剂缩合, 得到载体型 Grubbs 试剂 (2), 此试剂与含有溴代苯取代的降冰片烯经历 ROM 反应生成多聚环戊烷为支架的溴代苯衍生物 3, 以此为底物再与对氟苯基溴化镁在钯试剂及氯化锌催化下发生 C—C 成键反应, 得到联苯衍生物 4。



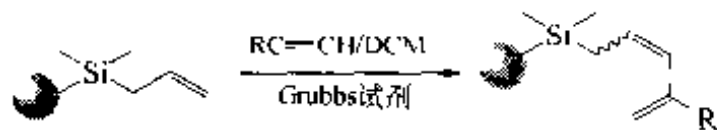
**例4【Kne 1999】**: 以 Merrifield 树脂为载体, 首先制备含  $\alpha$ -羟基取代的  $\delta$  双烯结构, 随后在羟基上引入寡糖链, 最后经 Grubbs 试剂催化, 发生分子内烯迁移反应, 同时得到烯丙醚寡糖产物。



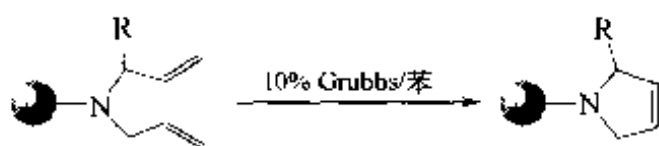
其他与烯迁移相关的固相合成尚有以下简例：



【Nic 1998b】



【Sch 1998】

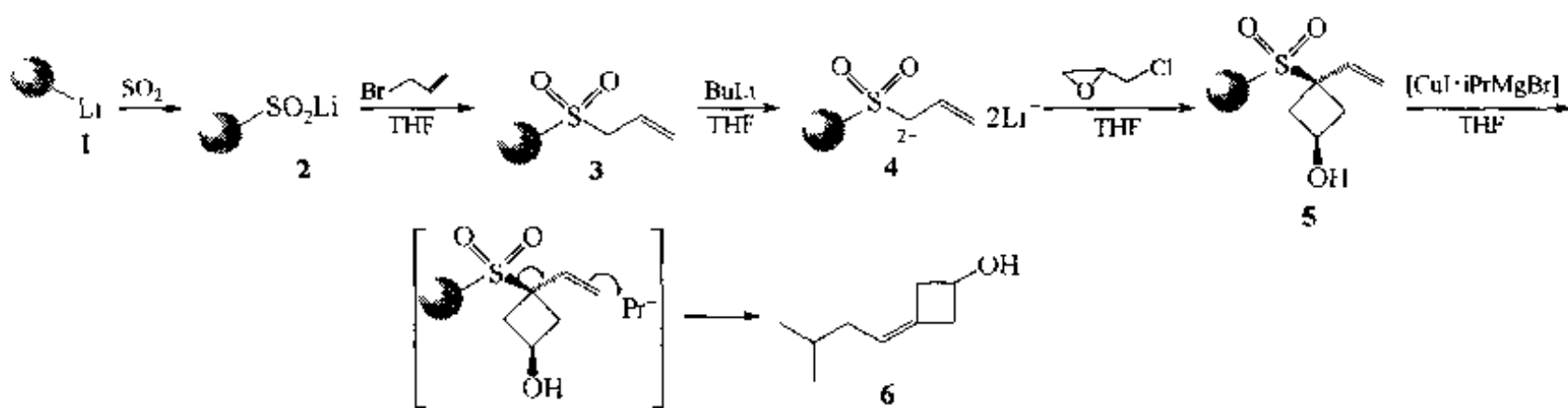


【Sch 1996】

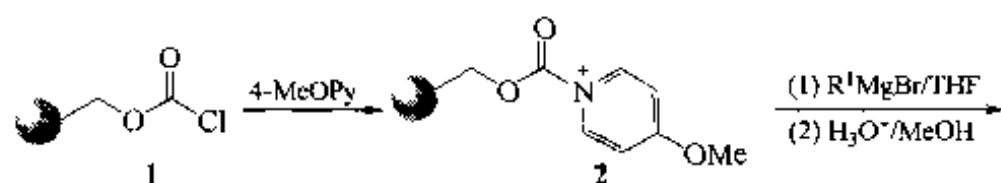
### 三、其他有机金属反应

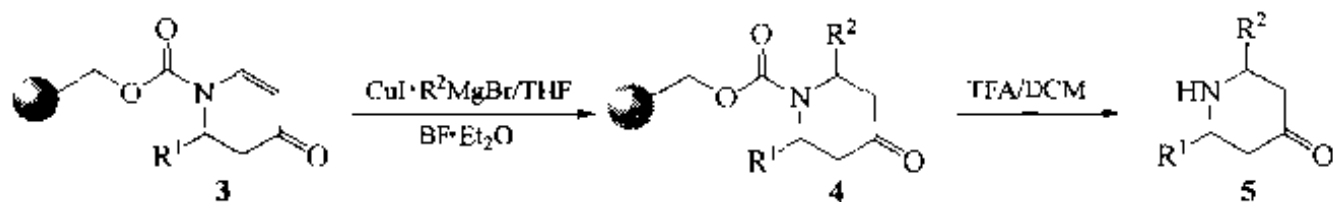
还有一些以金属化 (metalating) 试剂为主导的反应，如有机铜酸酯及有机锌酸酯为试剂也可以促成 C—C 键形成。

例1【Che 1999】：锂代树脂 (1) 经二氧化硫加成，转化为载体上的亚磺酸盐 (2)，后者与烯丙基溴反应，生成烯丙基磺 (3)，在丁基锂作用下 3 的活泼亚甲基变为双负离子 (4) 中间体，它被环氧氯丙烷双价烷基化，生成羟基取代的环丁基乙烯结构 (5)。随后由异丙基溴化镁及碘化铜形成的铜酸酯与 5 的烯丙基磺进行  $S_N2'$  反应，发生磺 Linker 裂解，并释放出异戊烯环丁醇 6。

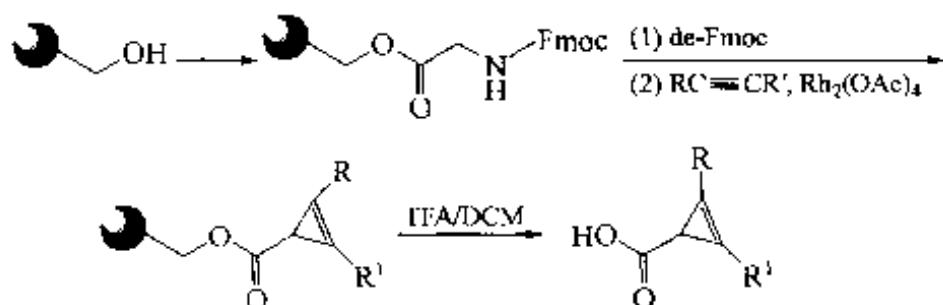


例2【Che 1998】：载体上的 N-酰化-4-甲氧基吡啶中间体 (2) 经格氏反应得到第一次 C—C 键生成产物 2-取代吡啶烯酮 (3)，后者与铜酸酯发生第二次 C—C 键生成反应，得到 2,6-双取代吡啶酮结构 (4)，最后使氨基甲酸酯型 Linker 发生无痕迹裂解，得到终产物 (5)。

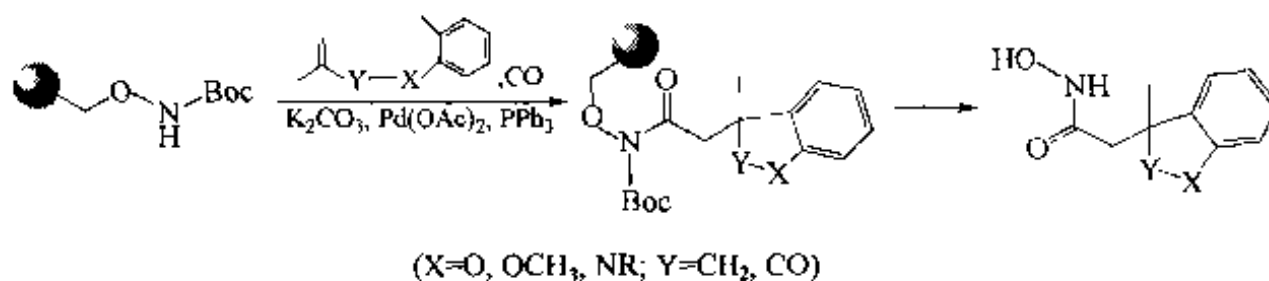




例3【Can 1998】: Wang树脂上的甘氨酸基经重氮化反应转化为重氮酸酯,后者在乙酸铑的催化下与乙炔化合物发生加成反应,生成环丙烯化的产物。

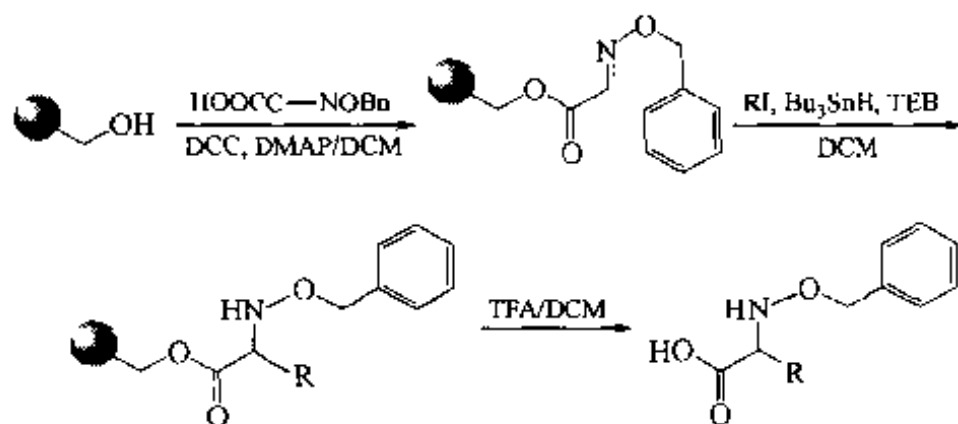


例4【Gri 1999】: 在乙酸钯及碳酸钾催化下,载体上的 *N*-Boc 羟胺可与  $\alpha$ -氧化碳及  $\beta$ -碘苯取代的烯组分发生三组分缩合,形成两个 C-C 键,得到苯并戊环结构的产物。

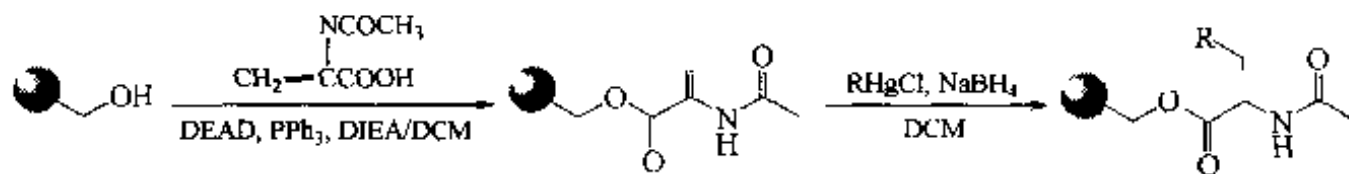


#### 四、自由基反应

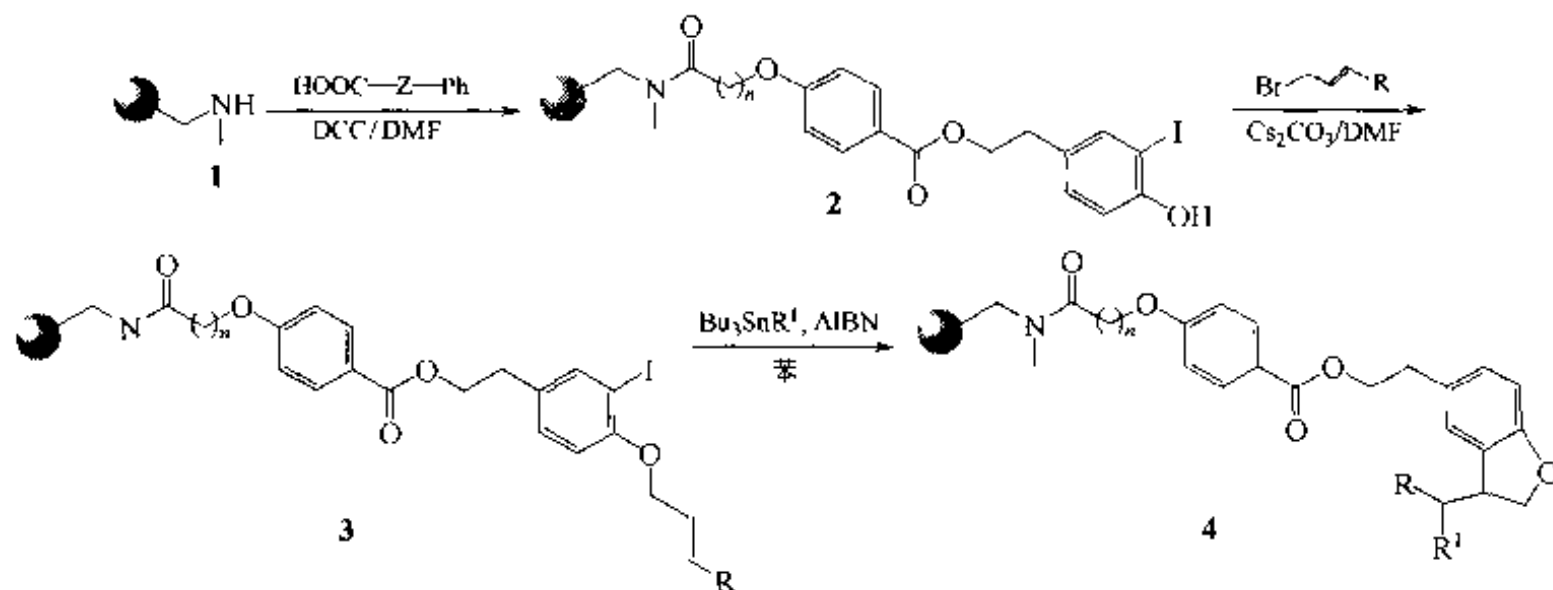
例1【Miy 1999】: 键合在 Wang 树脂上的草酰肼苄醚可以经历自由基加成反应,生成  $\alpha$ -烷基化的羟胺衍生物。烷基自由基是由碘代烷与三丁基氢化锡及三乙基硼反应生成的。



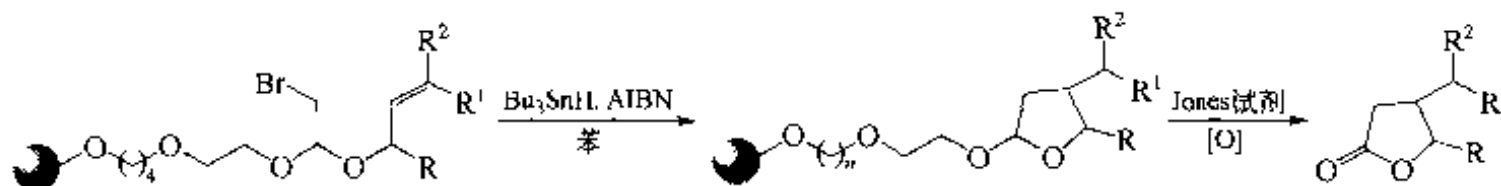
例2【Yim 1999】: 载体上的 *N*-乙酰脱氢丙氨酸经由硼氢化钠与烷基氯化汞现场生成的烷自由基进行双键加成,其产物为侧键取代多样性丙氨酸衍生物。



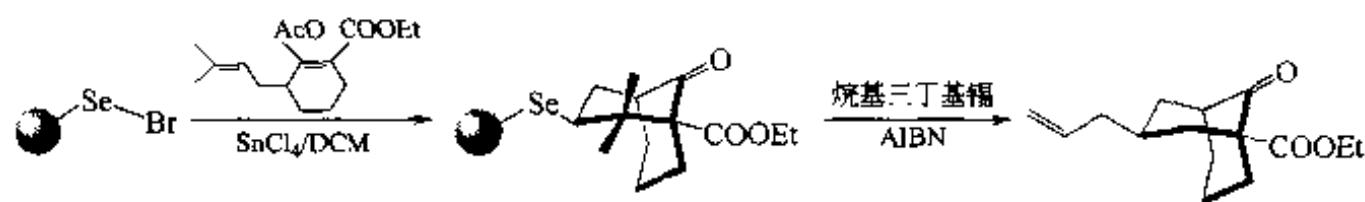
**例3【Ber 1998】**：N-甲基氨基树脂与含碘苯结构的羧酸衍生物键合得 **2**，后者与碘邻位的酚羟基同取代的烯丙溴缩合为相应的醚 (**3**)，在三丁基烷基锡与偶氮异丁腈 (AIBN) 反应中产生的烷基自由基对 **3** 分子中的烯键加成的同时发生与邻位碘缩合环化，形成苯并四氢呋喃环 (**4**)。



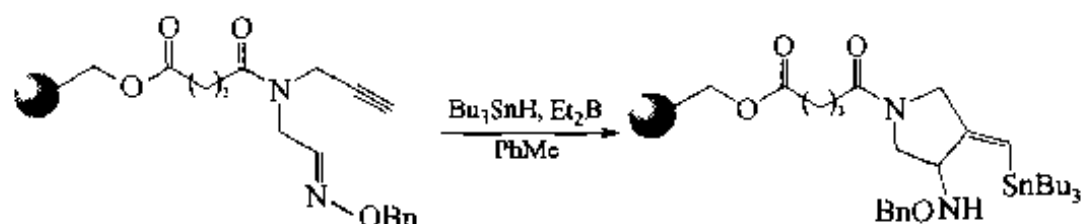
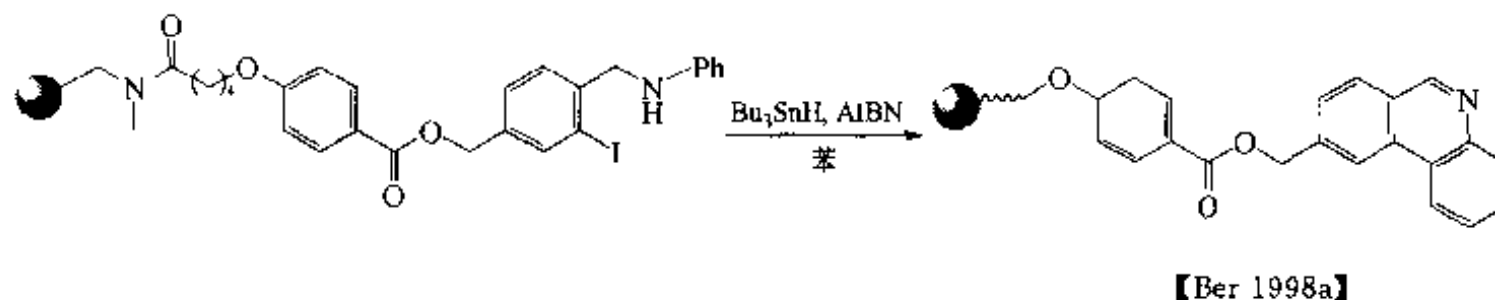
**例4【Wat 1999】**：载体上的含溴代乙缩醛-双取代烯丙醚的底物在自由基引发剂 AIBN 的催化下发生分子内加成环合反应，生成四氢呋喃环结构，后者在 Jones 试剂氧化下发生无痕迹裂解，放出  $\gamma$ -丁内酯衍生物。



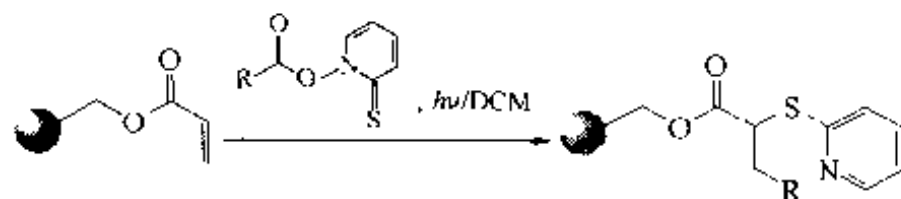
**例5【Nic 1999】**：溴化硒树脂与乙酰环己烯醇酯的侧链双键发生加成，得到与载体相连的 [3.3.1] 双环结构，后者与烯丙基自由基进行取代反应，使硒 Linker 发生无痕迹裂解，同时放出烯丙基取代的 [3.3.1] 双环酮产物。



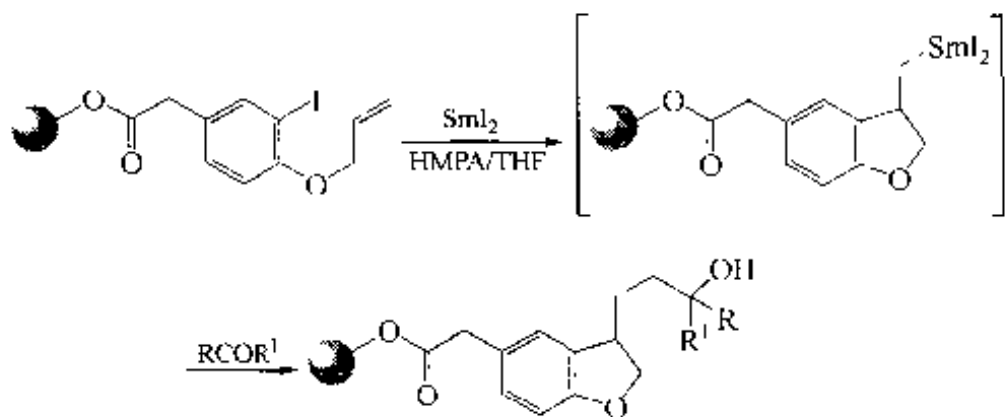
其他与自由基反应相关的固相合成简例如下：



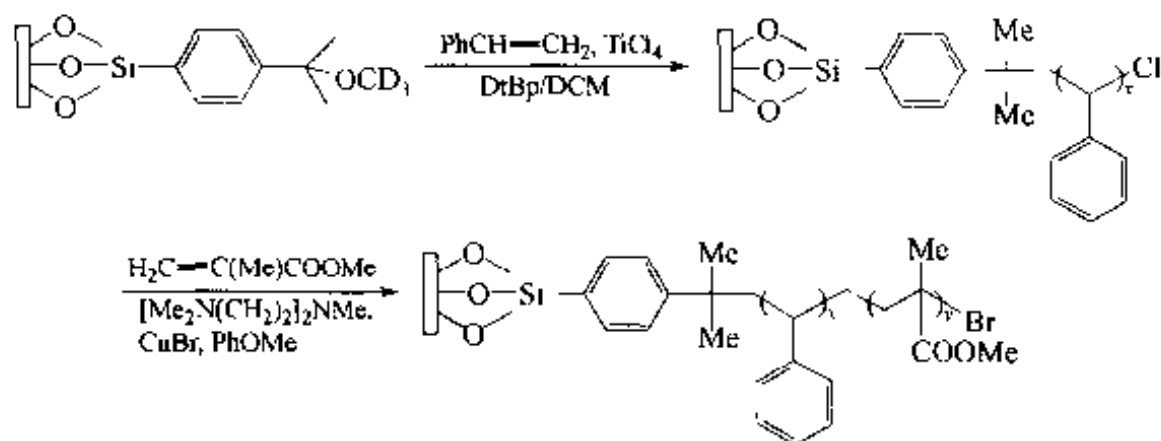
【Miy 1999a】



【Zhu 1999】



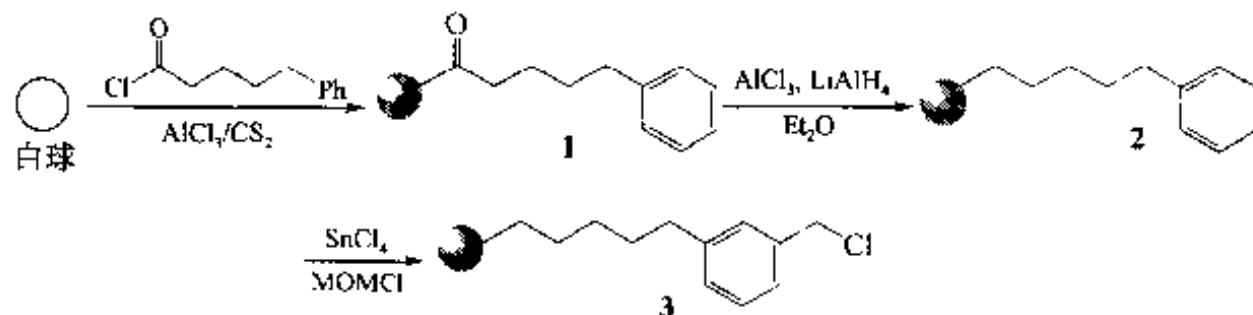
【Du 1998】



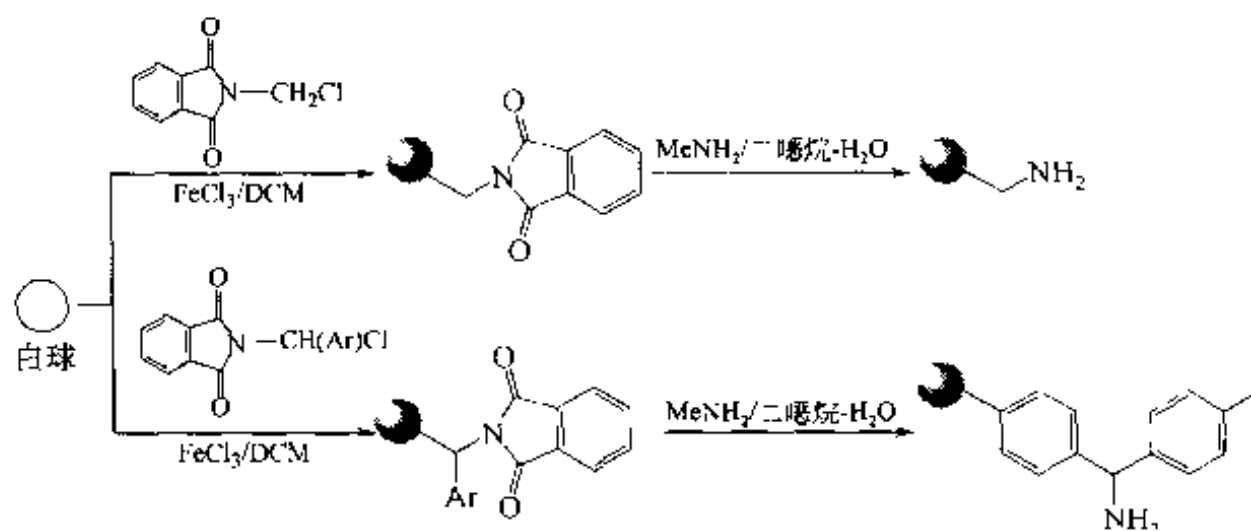
【Zha 1999】

## 五、Friedel-Crafts (F-C) 反应

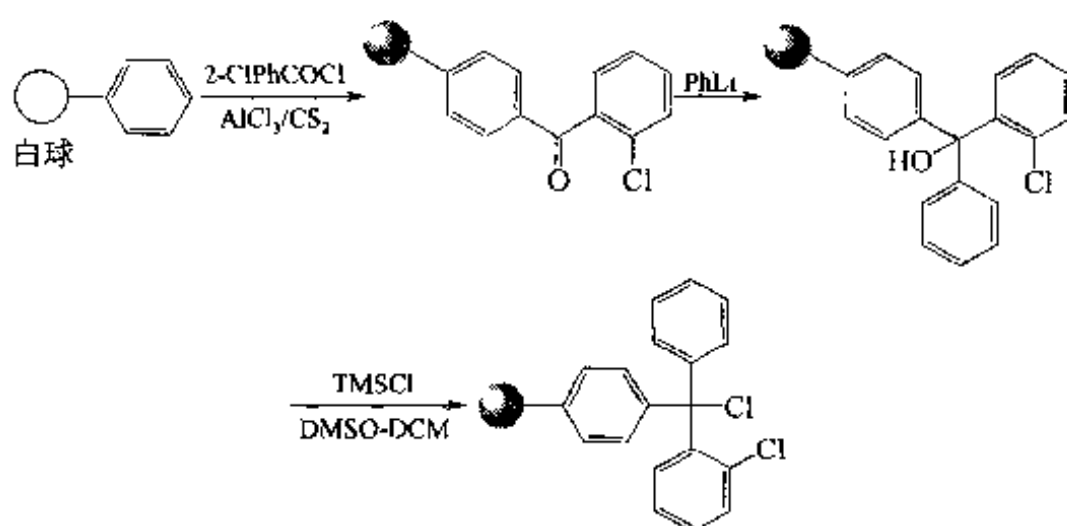
**例1【Kob 1997】:** 空间臂 (spacer) 较长的氯甲基树脂 (3) 可以明显缓和反应部位的空间位阻, 利于某些反应的进行。制备此种功能化载体的主要反应是使聚苯乙烯白球经历两次不同类型的 F-C 反应。首先使其转化为苯戊基苯酮 (1), 经还原后成为苯戊基侧链载体 (2), 再经四氯化锡催化, 2 与氯代二甲醚反应生成长臂型氯甲基树脂 (3)。



**例2【Ada 1998】:** 白球树脂在三氯化铁催化下分别与 *N*-氯甲基或 *N*-氯甲(甲苯)基邻苯二甲酰亚胺经历 F-C 反应, 再经胺解 (Gabriel 反应), 分别得到氨基载体及 MBHA 载体。



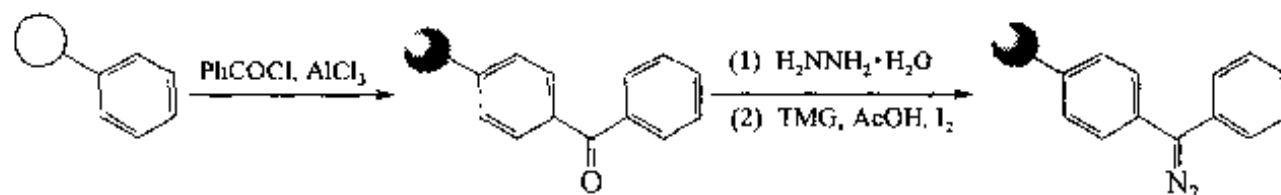
例3【Oro 1998】：白球树脂在三氯化铝催化下与邻氯苯甲酰氯发生 F-C 反应，生成邻氯二苯酮中间体，再与苯基锂进行羰基加成，得到邻氯三苯甲醇型载体 (Cl-Trt-OH)，后者再与三甲基氯硅烷经历取代反应，成为功能化的邻氯 Trt-Cl 载体。



其他的固相 F-C 反应简例如下：



【Aja 1995】



【Mer 1999】



【Sci 1998】

## 参 考 文 献

- Ada 1998 Adams J H, Cook R M. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 3706
- Aja 1995 Ajayaghosh A, Rajasekharan P V N. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 777
- Aru 1997 Arumugam V, Routledge A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6473
- Bar 1998 Barco A, Benetti S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7591
- Bar 1999 Barrett A G, Cramp S M. *Org. Lett.*, 1999, 1: 1083
- Bas 1996 Basavaiah D, Rao P D. *Tetrahedron*, 1996, 52: 8001
- Bax 1998 Baxter E W, Rueter J K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 979
- Ber 1998 Berteina S, Mesmaeker A D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 5759
- Ber 1998a Berteina S, Wendorn S. *Synlett*, 1998: 1231
- Ber 1998b Bertini V, Lucchesini F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 9263
- Bha 1999 Bhandari A, Li B. *Synthesis*, 1999: 1951
- Bla 1998 Blackburn C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 5469
- Bla 1998a Blaskovich M A, Kahn M. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1119
- Ble 1998 Bleicher K H, Wareing J R. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4587
- Ble 1999 Blettner C G, Konig W A. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2101
- Bol 1996 Bolton G L. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3433
- Bol 1999 Bolton G L, Hodges J C. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 130
- Bol 1999a Boldi A M, Johnson C R. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 619
- Bou 1999 Boussie T R, Murphy V. *Tetrahedron*, 1999, 55: 11699
- Boy 1998 Boymond L, Rottlander M. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 1701
- Bra 1999 Brase S, Dahmen S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6201
- Bre 1964 Bredereck H. *Chem. Ber.*, 1964, 97: 3397
- Bri 1998 Brill W K, Mesmaecker A D. *Synlett*, 1998: 1085
- Bro 1996 Brown S D, Armstrong R W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 6331
- Bro 1999 Brown R C D, Fisher M. *Chem. Commun.*, 1999: 1547
- Can 1998 Cano M, Camps F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 9819
- Cao 1998 Cao J, Cuny G D. *Mol. Diversity*, 1998, 3: 173
- Car 1999 Carboni B, Pourbaix C. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7979
- Cav 1999 Cavallaro C L, Herpin T. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2711
- Che 1994 Chen C, Ahlberg R L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 2661
- Che 1997 Cheng Y, Chapman K T. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1497
- Che 1998 Chen C, McDonald I A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 217
- Che 1998a Chen S, Janda K D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3943
- Che 1998b Chen C, Munoz B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6781
- Che 1999 Cheng W C, Halm C. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8557
- Chi 1997 Chin J, Fell B. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 538
- Chi 1999 Chiu C, Tang Z. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 73
- Cho 1998 Chou Y L, Morrissey M M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 757
- Con 2001 Constable F, Ugi I. *Tetrahedron*, 2001, 57: 5785
- Cun 1999 Cuny G D, Cao J. *Tetrahedron*, 1999, 55: 8169
- Des 1994 Deshpande M S. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5613
- Doi 1999 Doi T, Hijikuro I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 6749
- Don 1998 Dominguez E, O' Donnell M J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2167
- Dre 1997 Drewry D H, Gerritz S W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3377
- Du 1997 Du X, Armstrong R W. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 5678
- Du 1998 Du X, Armstrong R W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2281
- Dya 1998 Dyatkin A B, Rivero R A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3647



- Fag 1997 Fagnola M C, Candiani I. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2307
- Fan 1998 Fantauzzi P P, Yager K M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1291
- Far 1993 Farina V, Krishnan B. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5434
- Far 1999 Far A R, Tidwell T T. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1, 458
- Gar 1998 Garibay P, Nielsen J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2207
- Gar 1999 Garibay P, Toy P H. *Synlett*, 1999, 1438
- Gen 1998 Gennari C, Ceccarelli S. *Tetrahedron*, 1998, 54, 14999
- Gof 1995a Goff D A, Zuckermann R N. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5744
- Gof 1995b Goff D A, Zuckermann R N. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5748
- Gof 1998a Goff D A, Corp C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1473
- Gof 1998b Goff D A, Corp C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1477
- Gol 2000 Golebiowski A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 4841
- Goo 1999 Goodign O W, Baudart S. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1, 113
- Gor 1996 Gordeev M F, Patel D V. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 924
- Gor 1996a Gordeev M F, Patel D V. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4643
- Gos 1999 Gosselin F, Van B J. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2486
- Gri 1999 Grigg R, Major J P. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 7709
- Gro 1999 Grosche P, Holtzel A. *Synthesis*, 1999, 1961
- Gut 1999 Gutke H J, Spitzner D. *Tetrahedron*, 1999, 55, 3931
- Hal 1998 Hall B J, Suthelland J D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 6593
- Huw 1999 Huwe C M, Kunzer H. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 683
- Joh 1995 Johnsen C R, Zhang B. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 9253
- Kal 1995 Kaljuste K, Under A. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 9211
- Leb 1999 Lebl M, Krchnak V. *Synthesis*, 1999, 1971
- Lee 1998 Lee C E, Kick E K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 9735
- Lee 1999 Lee H B, Balasubramanian S. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 3454
- Lee 1999a Lee K J, Angulo A. *Org. Lett.*, 1999, 1, 1859
- Lew 1999 Lew A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 3267
- Ley 1995 Ley S V, Mynett D M. *Synlett*, 1995, 1017
- Li 1998 Li R, Xiao X Y. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8581
- Li 1998a Li Z, Genesan A. *Synlett*, 1998, 405
- Lia 2001 Liao Y, Fathi R. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1815
- Lie 1990 Liebeskind L S, Fengl R W. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5359
- Liu 1995 Liu G, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 7712
- Lor 1998 Lorsbach B A, Bagdanoff J T. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 2244
- Lyn 1998 Lyngso L O, Nielsen J. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5845
- Mac 1996 MacDonald A A, DeWitt S H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4815
- Mal 1998 Malenfant P R, Frechet J M. *Chem. Commun*, 1998, 2657
- Mar 1996 Marzinzik A L, Felder E R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 1003
- Mar 1998 Marzinzik A L, Felder E R. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 723
- Mat 1998 Matthews J, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4808
- May 1996 Mayer J P. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 5633
- McN 1998 McNally J J, Youngman M A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 967
- Mea 1995 Meatermans W D. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7709
- Mee 1999 Meester W J N, Rutjes F P J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 1601
- Mcr 1999 Mergler M, Dick F. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4663
- Meu 1995 Meuterms W D F, Alewood P F. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7709
- Mil 1999 Miller P C, Owen T J. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1, 223
- Miy 1999 Miyabe H, Fujishima Y. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2174
- Miy 1999a Miyabe H, Tanaka H. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 8387

- Moh 1996 Mohan R, Chou Y L. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3963
- Mon 1998 Montierth J M, DeMario D R. *Tetrahedron*, 1998, 54: 11741
- Nic 1997 Nicolaou K C, Vourloumis D. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1997, 36: 2097
- Nic 1997a Nicolaou K C, Winssinger N. *Nature*, 1997, 387: 268
- Nic 1998 Nicolaou K C, Winssinger N. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 2534
- Nic 1998a Nicolaou K C, Pastor J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 9735
- Nic 1998b Nicolaou K C, Pastor J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 5132
- Nic 1999 Nicolaou K C, Pfeifferkorn J A. *Org. Lett.*, 1999, 1: 807
- O' De 1999 O' Dennell M J, Delgado F. *Tetrahedron*, 1999, 55: 6347
- O' De 1999b O' Dennell M J, Delgado F. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 5831
- Oer 2000 Oertel K, Zech G. *Angew Chem. Int. Ed.*, 2000, 39: 1434
- Oro 1998 Orosz G, Kiss L P. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3241
- Pan 2001 Pan Y, Ruhland B. *Angew Chem. Int. Ed.*, 2001, 40: 4488
- Par 1999 Paris M, Douat C. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6079
- Pas 1998 Pascal P, Yager K M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1291
- Pau 1999 Paulvannan K, Chen T. *Synlett*, 1999: 1609
- Per 1999 Pernerstorfer J, Schuster M. *Synthesis*, 1999: 138
- Pet 1997 Peters J U, Blechert S. *Synlett*, 1997: 348
- Pho 1998 Phoon C W, Abell C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2655
- Pis 1997 Piscopio A D, Miller J F. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7143
- Plu 1995a Plunkett M J, Ellman J A. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 6006
- Pop 1996 Pop I E, Dhalluin C F. *Tetrahedron*, 1996, 52: 12209
- Rad 1999a Rademann J, Meldal M. *Chem. Eur. J.*, 1999, 5: 1218
- Rad 1999b Rademann J, Groth M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 5459
- Rai 1999 Raillard S P, Mann J G. *Org. Process Res. Dev.*, 1999, 3: 177
- Reg 1998 Reggelin M, Brenig V. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4801
- Ric 1998 Richter H, Jung G. *Mol. Diversity*, 1998, 3: 191
- Ric 1999 Richter H, Walk T. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 1362
- Rol 1996 Rolfing K, Thiek M. *Synlett*, 1996: 1036
- Rot 1996 Rotella D P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 12246
- Rot 1999 Rottlander M, Knochel P. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 181
- Ruh 1996 Ruhland T, Kunzer H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2757
- Ruh 1997 Ruhland B, Bombrun A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 7820
- Sal 1999 Salvino J M, Kiesow T J. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 134
- Sau 1998 Sauerbrei B. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 1143
- Sch 1996 Schuster M, Pernerstorfer J. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1996, 35: 1979
- Sch 1998 Schuster M, Blechert S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2295
- Sci 1998 Scialdone M A, Shuey S W. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4802
- Sha 1996 Sharma S K, Wu A D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5665
- Sim 1998 Sim M M, Lee C L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6399
- Sri 1999 Srivastava S K, Haq W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9: 1885
- Ste 1999 Stephensen H, Zaragoza F. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 5799
- Sti 1999 Stieber F, Grether U. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1999, 38: 1073
- Suc 1994 Sucholeiki I. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 7307
- Sve 1998 Svensson A, Bergquist K E. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7193
- Syl 1998 Sylvain C, Wagner A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 9679
- Tei 1996 Tietze L, Hippe T. *Synlett*, 1996: 1043
- Tem 1997 Tempest P A, Armstrong R W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 7607
- Tho 1998 Thompson L A, Moore F L. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 2066
- Tie 1998 Tietze L F, Hippe T. *Chem. Commun.*, 1998: 793

- Tra 1998 Trautwein A W, Submuth R D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8: 2381
- Tra 1998a Trautwein A W, Jung G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 8263
- Vag 1996 Vagner J, Krchnak V. *Chem. Commun.* 1996, 61: 1697
- Van 1998 van Locvezijn A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1291
- Van 1999 Vanier C, Wagner A. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 4335
- Vee 1999 Veertman J J N, Rutjes F P J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 6079
- Wan 1997 Wang F, Hauske J R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8651
- Wan 1999 Wang H, Ganesan A. *Org. Lett.*, 1999, 1: 1647
- Wan 1999a Wang Y, Huang T N. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 5837
- Wat 1998 Watson B T, Christiansen G E. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 6087
- Wat 1999 Watanabe Y, Ishikawa S. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 3411
- Web 1998 Weber L, Iaiza P. *Synlett*, 1998: 1156
- Wil 1995 Williard R. *Chem. Biol.*, 1995, 2: 45
- Wil 1998 Wilson R D, Watson S P. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2827
- Wip 1995 Wipf P. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7819
- Xia 1999 Xia Y, Yang Z Y. *Org. Lett.*, 1999, 1: 2113
- Xio 2001 Xiong Y, Klopp J. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 8423
- Yan 1996 Yang L, Guo L. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5041
- Yin 1999 Yin A M, Vidal Y. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 4535
- Yun 1996 Yun W, Mohan R. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7189
- Yun 2001 Yun W, Li S. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 175
- Zar 1995 Zaragoza J. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 8677
- Zar 1999 Zaragoza F, Stephensen H. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 2555
- Zha 1998 Zhang H C, Brumfield K K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4449
- Zha 1999 Zhao B, Brittain W J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 3557
- Zhe 1999 Zheng A, Shan D. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 7459
- Zhu 1998 Zhu Z, Mckittrick B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7479
- Zhu 1999 Zhu X, Ganesan A. *J. Comb. Chem.*, 1999, 1: 157

(王德心)

## 第八章 杂环化合物的合成

### ● 第一节 单杂原子杂环化合物

内酯，内酰胺，内磺酰胺，二氢吡喃，哌啶酸类，呋喃/四氢呋喃类，噻酚类，吡咯烷类，吲哚类，二氢吡啶类，喹啉/四氢喹啉类。

### ● 第二节 双杂原子杂环化合物

四氢喹啉类，喹唑啉类，咪唑类，嘧啶类，噁唑/异噁唑类，苯并咪唑类，噻唑类，环脲类，哌嗪酮类。

### ● 第三节 多杂原子杂环

三氢嗪类，哌嗪并噁唑酮类，嘧啶并哌嗪类，嘌呤类，噻二唑类。

### ● 第四节 二氮革杂环

二氮革类，苯并二氮革类，苯并硫氮革类，苯并氧氮革。

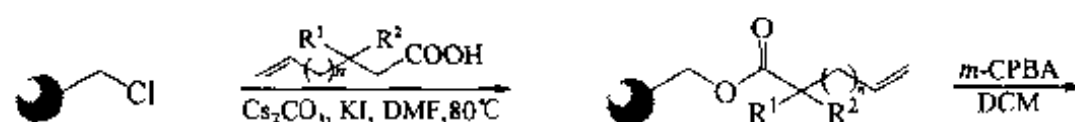
杂环化合物在自然界及人体内广泛存在，而且往往具有重要的生物活性。人们熟知的许多生物碱、嘌呤、嘧啶、内酰胺等杂环化合物，有的已成临床治疗药物，有的则是体内重要的活性物质。此外，许多杂环化合物还是有机合成的重要中间体或作为支架结构用于分子组合库的衍生合成。

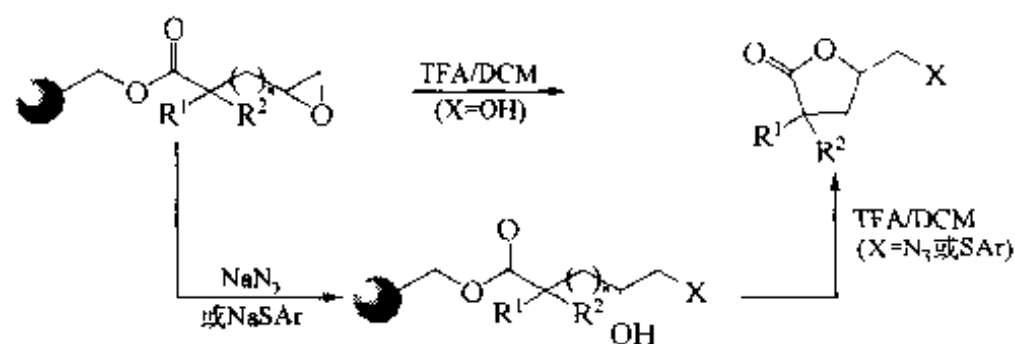
早期的固相有机合成从固相肽合成开始，并随之以重复性单一反应的寡聚物如寡糖及核酸的合成为主。随着固相合成技术的不断发展，其他有机小分子及杂环化合物的制备成为固相合成的新目标。自从 1992 年 Ellman 报告了固相合成苯并二氮革衍生物开始，固相有机合成进入了新的发展阶段。由于杂环化合物种类很多、结构各异，在合成反应上很难归类，因此本章将以含单杂原子、双杂原子及多杂原子杂环的形式分别以各自的合成例介绍。

## 第一节 单杂原子杂环化合物

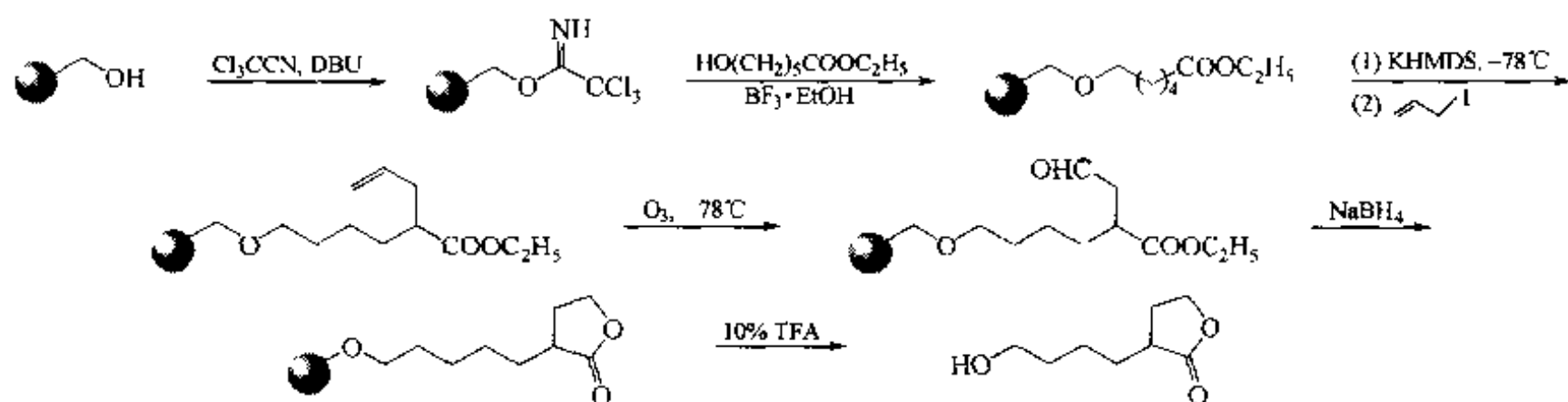
### 一、内酯、内酰胺化合物

例 1: 首先在 Merrifield 树脂载体上引入双键，再与间氯过苯甲酸 (*m*-CPBA) 反应转化为环氧乙烷结构，后者是实现分子内环化生成  $\gamma$ -及  $\delta$ -内酯的基础【Le Hetet 1997】。

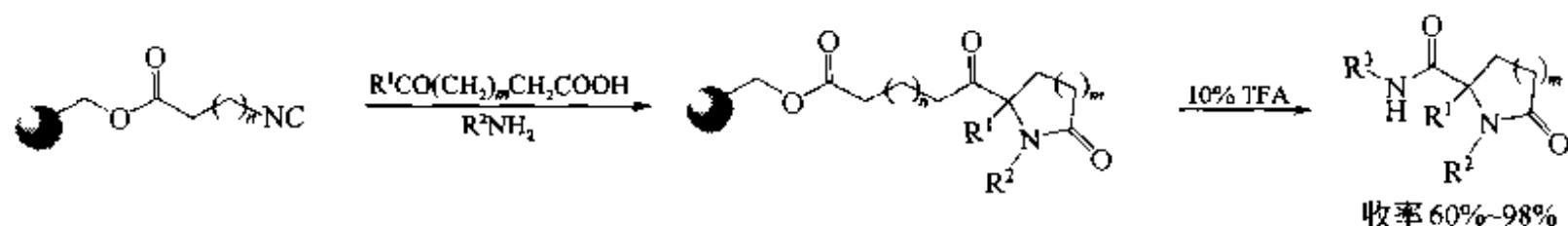




例 2: 还可以在 Wang 树脂上利用新颖的对烷氧基苄醚制备内酯。首先在载体上构建  $\beta$ -醛基羧酸酯, 再经  $\text{NaBH}_4$  还原可转化为载体上的内酯, 此产物通过常规的酸解即可从 Wang 树脂上释放出来【Hanessian 1998a, 1998b】。

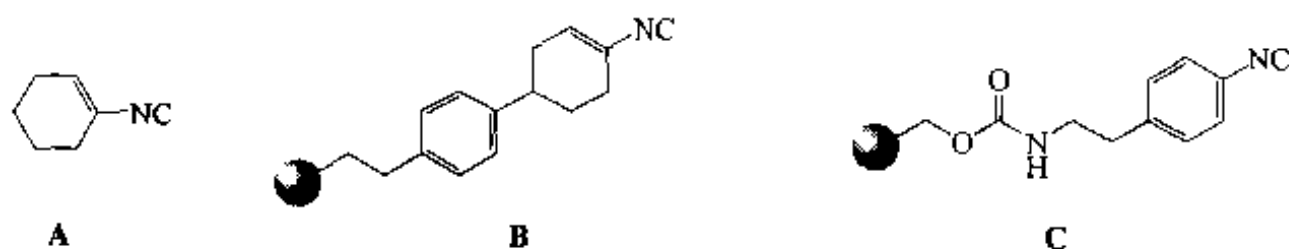


例 3: 制备内酰胺的固相方式之一即是利用 Ugi 反应进行合成【Short 1997】。由于 Ugi 反应是 4 种不同功能基的缩合反应, 因此产物的结构多样性很强, 非常适合组合库的构建。

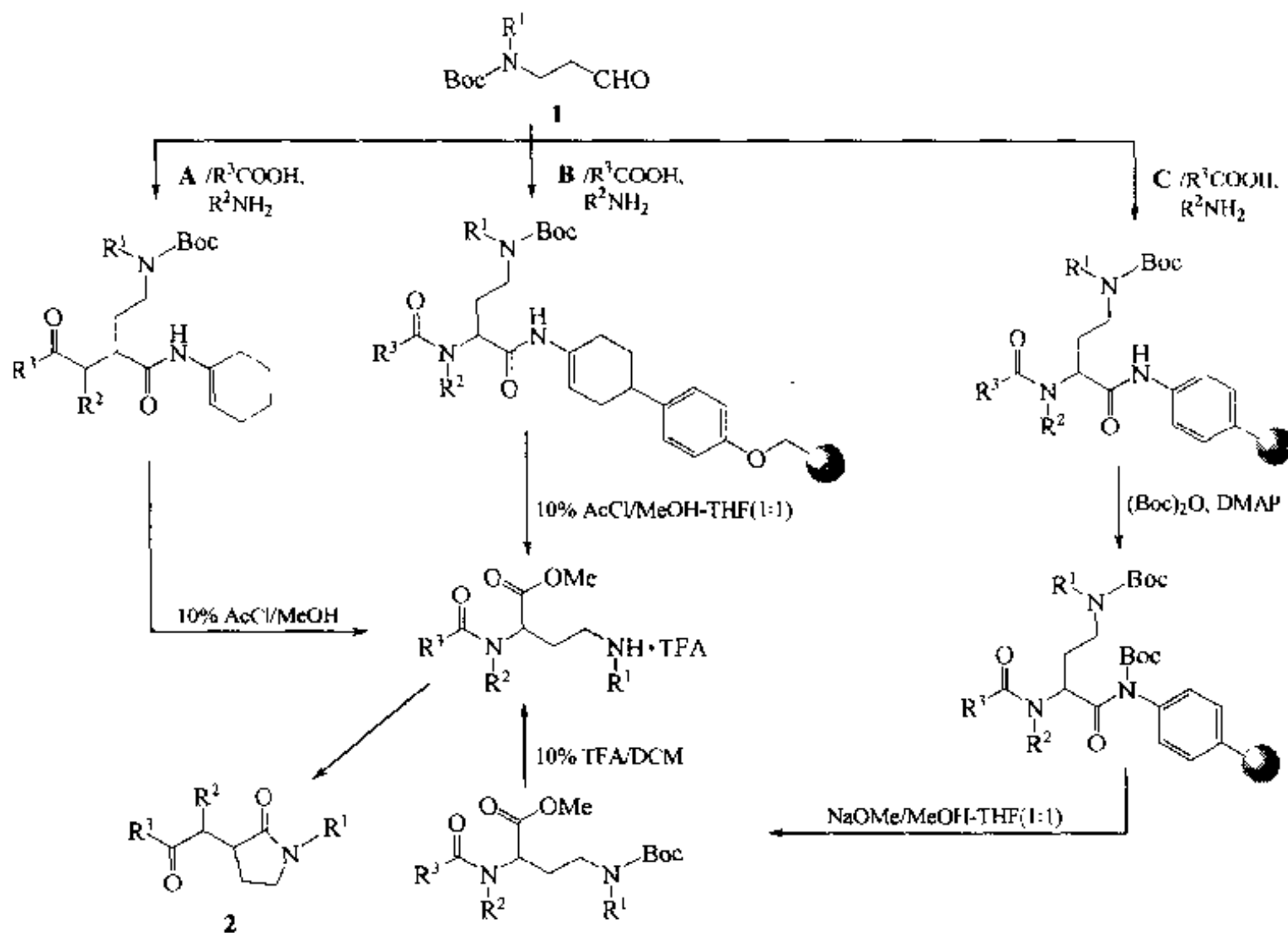


$m$	$R^1$	$R^2$	$R^3$
1	Me	Bn	$(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
1	Me	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}$	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
1	Me	$\text{CH}_2\text{CCH}_2$	$(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
1	COOH	APh	$(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
1	Me	Bn	$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
2	Me	Bn	$(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
2	Me	Bn	$(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
1	Me	nBu	$(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$

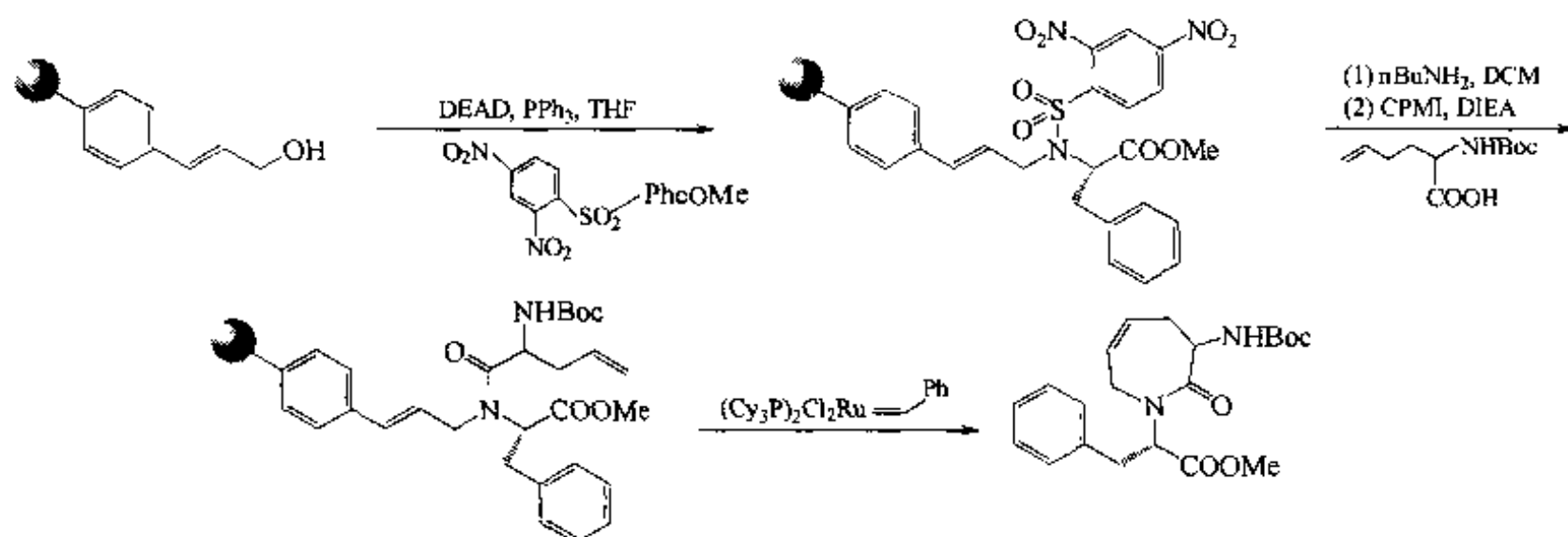
例 4: 在 Ugi 反应/脱 Boc/环合 (UDC) 的串联合成策略中, 还可利用异腈组分合成转换, 实现分子内合环生成多取代的戊内酰胺 (2)【Hulme 2000a】。此种合成可以用以下 3 种异腈 (A)、(B) 及 (C):



它们分别通过各自的合成路线（但都经历 UDC 方式），均可得到戊内酰胺衍生物。其中，*N*-Boc 保护的氨基丙醛 (1) 是最后形成戊内酰胺环的关键构件。此合成的突出特点是异腈基经 Ugi 反应成为酰胺后，其中的酰烯胺键变得较为活泼（由 A 及 B 衍生），或再经 Boc 化（C 衍生路线）变为活化的酰胺键。此种结构对强的亲核试剂较为敏感，可实现酰胺→酯的转化，为最后的分子胺解合环提供了条件。

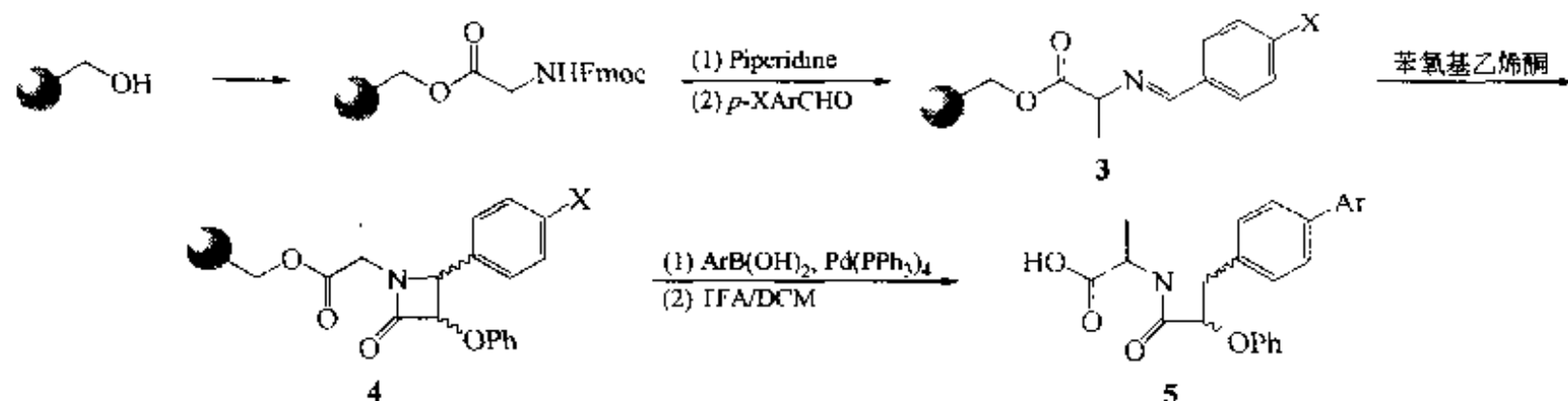


**例 5:** 下列七元环内酰胺的固相合成中利用肉桂醇 Linker 引入磺酰胺，后者再转化成含  $\gamma$  位双键的酰胺结构，最后形成环化同时裂解的关键反应是由 Grubb-钌催化剂完成【Piscipio 1997】。



**例 6:** 丁内酰胺 ( $\beta$ -lactam) 结构是许多药物分子中的重要结构因素，经典液相的合成方法已有许多。但是建立方便的固相合成方法制备一些多取代的丁内酰胺依然是必要的。已经获得成功的方法中，可以采用 Wang 树脂、Sasrin 树脂等多种载体。

它们均可与 Fmoc-氨基酸键合，随后与取代的芳醛缩合得亚胺 **3**，再与苯氧烯酮发生 [2+2] 环加成得 **4**，后者经 Heck 反应或 Suzuki 反应使取代基 X 进一步发生结构衍生，再裂解即可获得各种含  $\beta$ -内酰胺的产物 **5**【Ruhland 1997】。



例 7：还可以用氨基树脂如 MBHA 及 Boc 保护的氨基酸进行键连，再与含硝基取代的芳醛缩合得亚胺 (**6**)。此中间体随即与烯酮进行环加成，得到具有同面取代内酰胺结构的中间体 (**7**)，共计 16 种 (表 8.1)。这些中间产物依然连在载体上，用于合成四氢喹啉组合库【Pei 1997】(详见相应章节)。

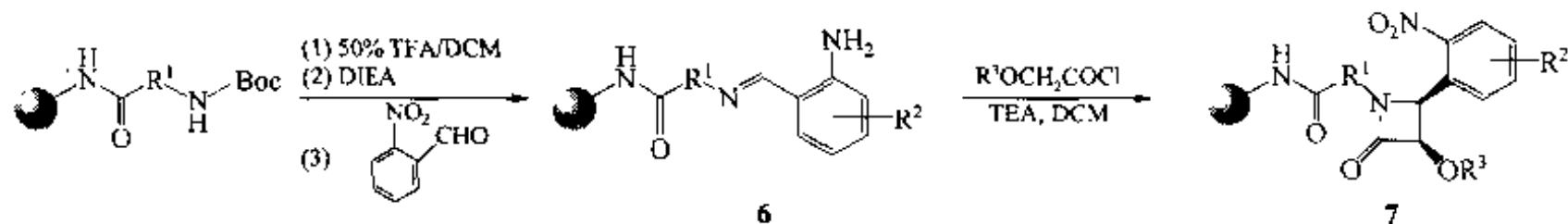
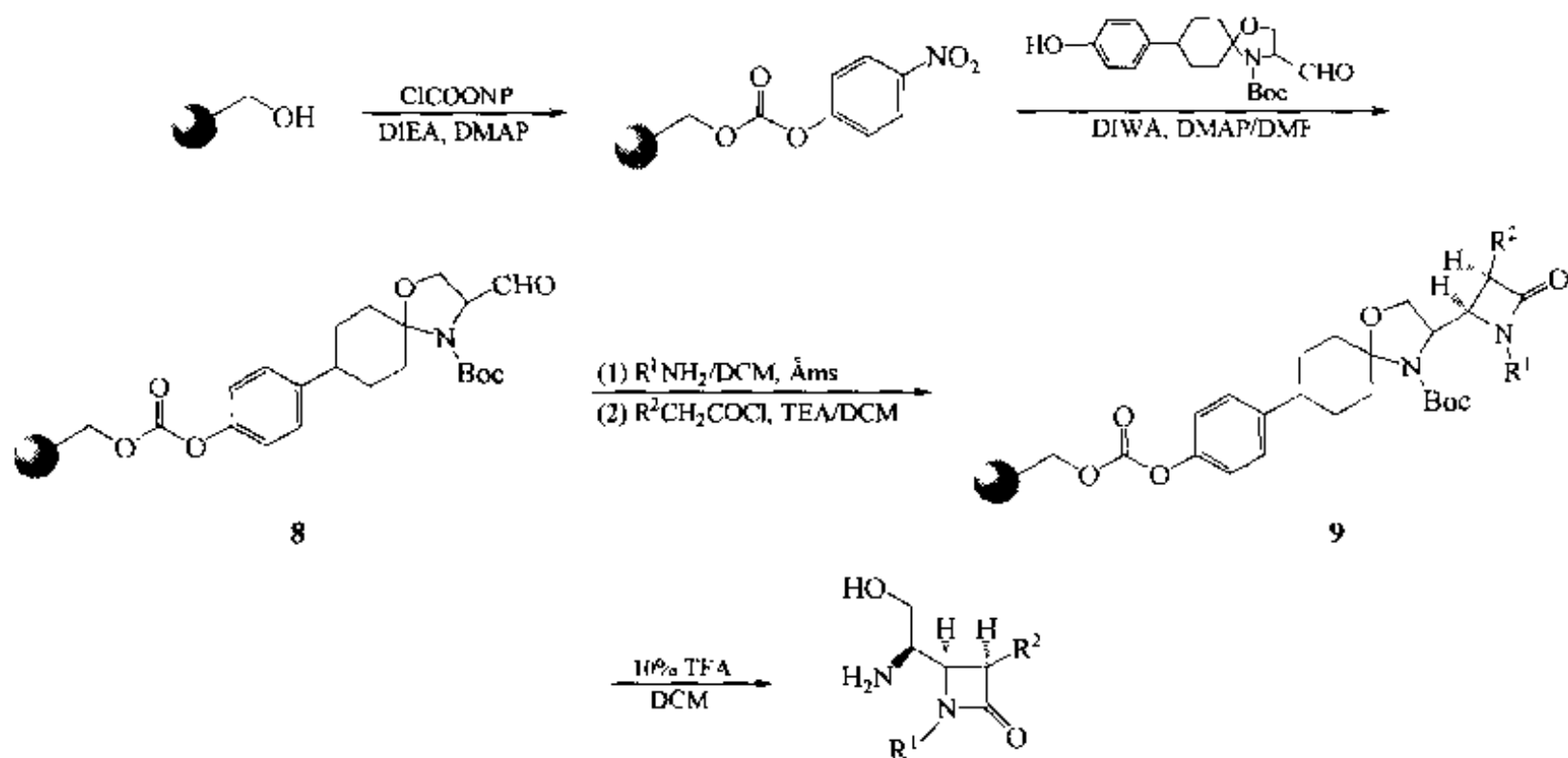


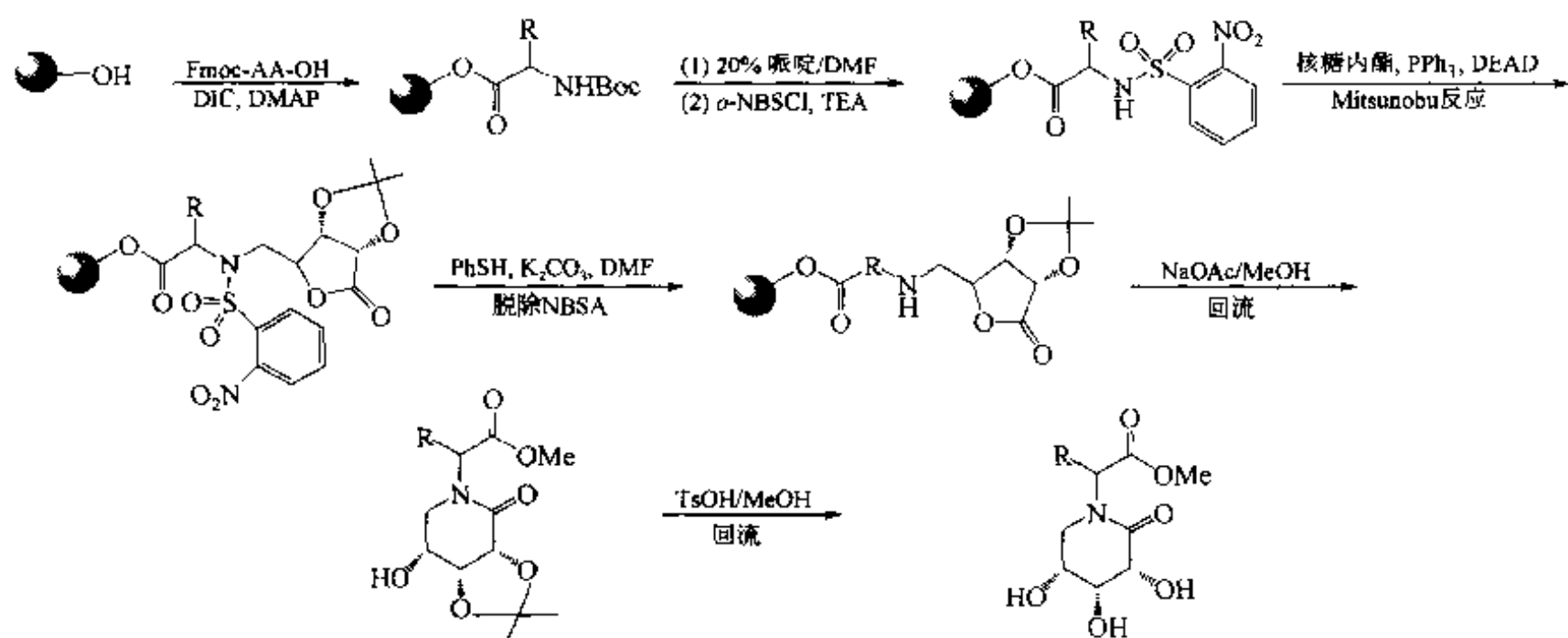
表 8.1 同面取代内酰胺结构中间体 (7) 的结构变化

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
CH <sub>2</sub> —	H	Ph
CHCH <sub>3</sub>	H	Ph
—(p-CH <sub>2</sub> Ph)—	H	Ph
CHPh	6,7-	4'-ClPh
1,4-二取代苯基	6-Cl	COCH <sub>3</sub>
1,4-二取代苯基	6-Cl	CH <sub>3</sub>
1,4-二取代苯基	6-Cl	Ph
1,4-二取代苯基	6-Cl	H
1,4-二取代苯基	6-Cl	4'-ClPh
CHCH <sub>3</sub>	H	4'-ClPh
CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8-CH <sub>3</sub>	Ph
CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8-CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
CHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	8-CH <sub>3</sub>	4'-ClPh
—(p-CH <sub>2</sub> Ph)—	6,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ph
—(p-CH <sub>2</sub> Ph)—	6,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4'-ClPh
CHCH <sub>2</sub> COOH	6-OH	4'-ClPh

**例 8:**  $\beta$ -内酰胺可以通过在树脂载体上引入手性的噁唑基甲醛 (8), 再与胺构件缩合为亚胺, 同时与酰氯构建环合为 1,3,4-三取代的  $\beta$ -内酰胺结构 (9)。由于前体 (8) 的手性诱导, 随后的合成具有立体选择性。

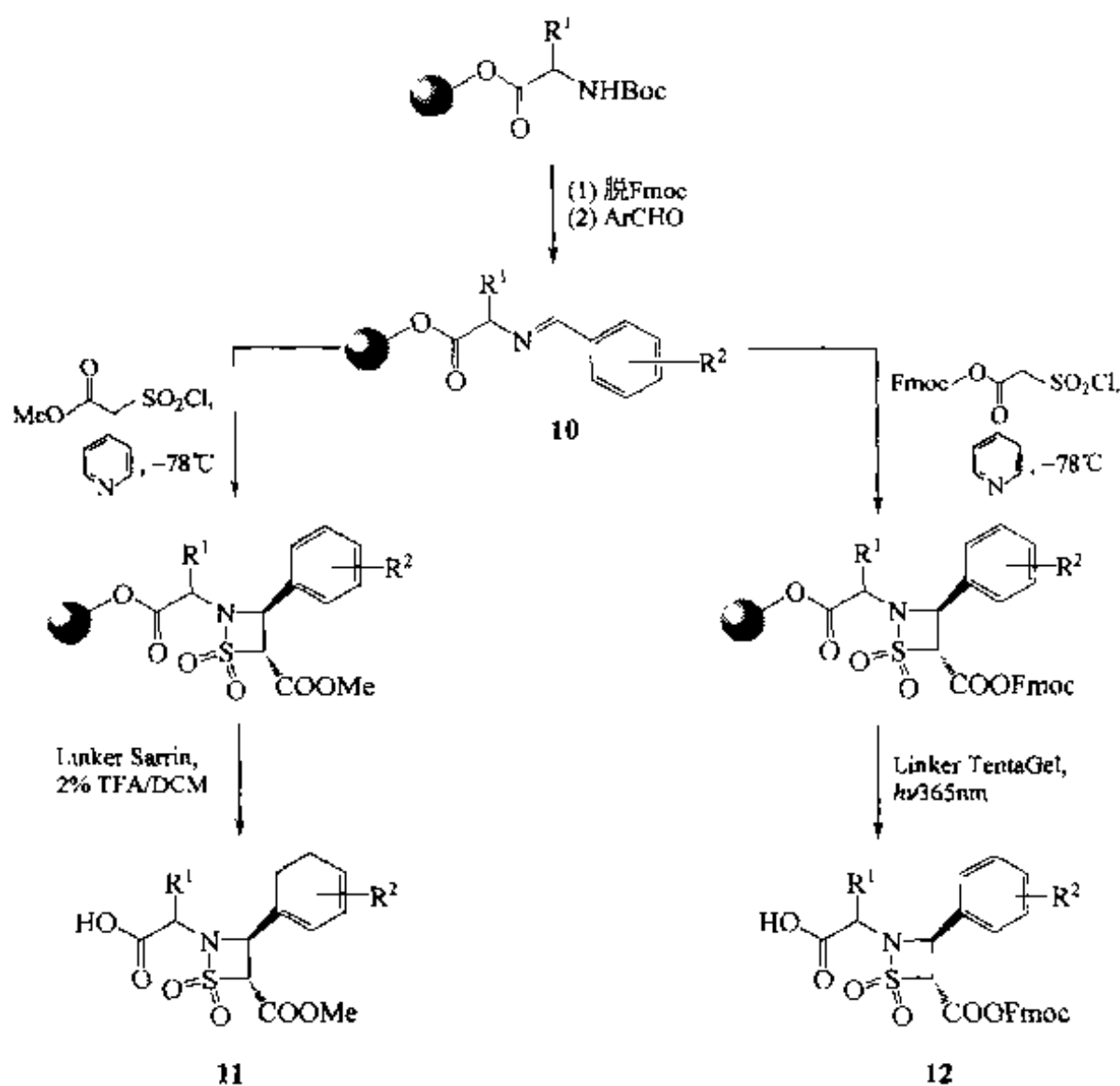


**例 9:** 多羟基己内酰胺衍生物的固相合成【Piro 2001】, 是以缩酮保护的核糖内酯为基本构件实现的。首先在载体上构建邻硝基及苯磺酰胺结构, 随后它与核糖内酯发生 Mitsunobu 反应, 使后者连上载体, 再经脱除磺酰基、分子内氨及缩酮水解得到三羟基取代的己内酰胺型产物。



**例 10:** 内磺酰胺 ( $\beta$ -sultam) 的固相合成同样以树脂键合的亚胺为关键中间体, 它与亚磺酰进行 [2+2] 环加成即生成目标结构。此合成既可用 Sasrin 树脂也可用具有光敏型 Linker 的 TentaGel 树脂【Holmes 1997】与 Fmoc-氨基酸键合, 后者与芳醛形成亚胺 (10) 后, 按照载体 Linker 的情况分别反应, 可生成两种内磺酰胺产物 (11) 及 (12)【Gordeev 1997】。

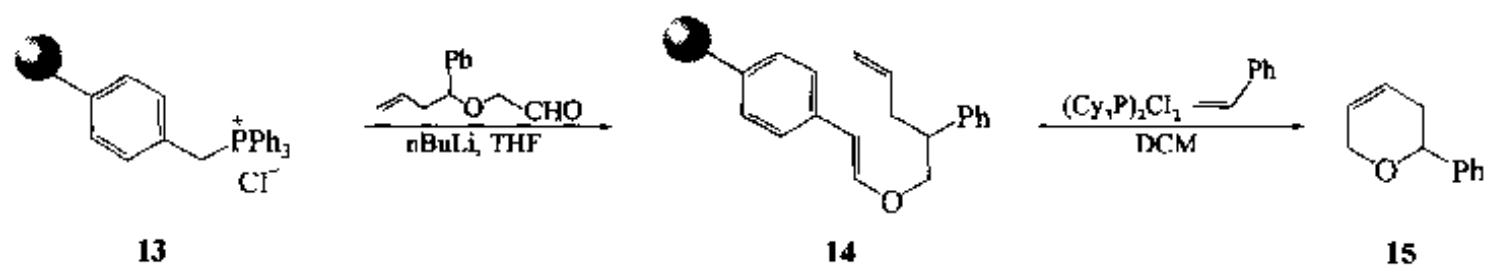




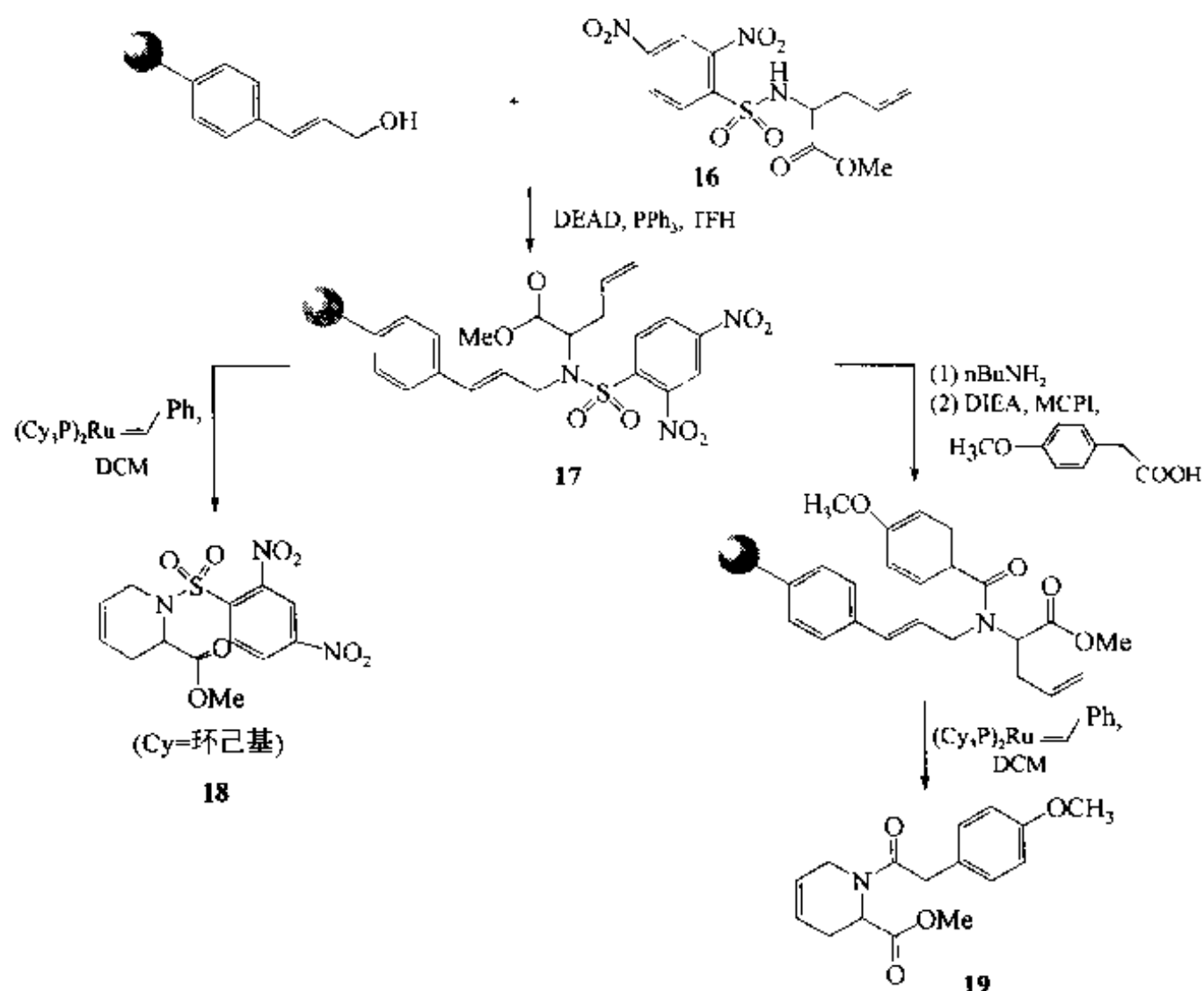
## 二、二氢吡喃及哌啶酸类

与前面的七元环内酰胺合成相似，环迁移（ring metathesis）反应也是合成二氢吡喃及哌啶酸的重要方式【Piscopio 1997】。

例 1：三苯膦盐型（13）与含双键的醛经历 Wittig 反应得到双烯中间体（14）【Frecher 1971】，后者在 Grubb 催化剂作用下发生环迁移反应，同时切除载体，得到二氢吡喃衍生物（15）。

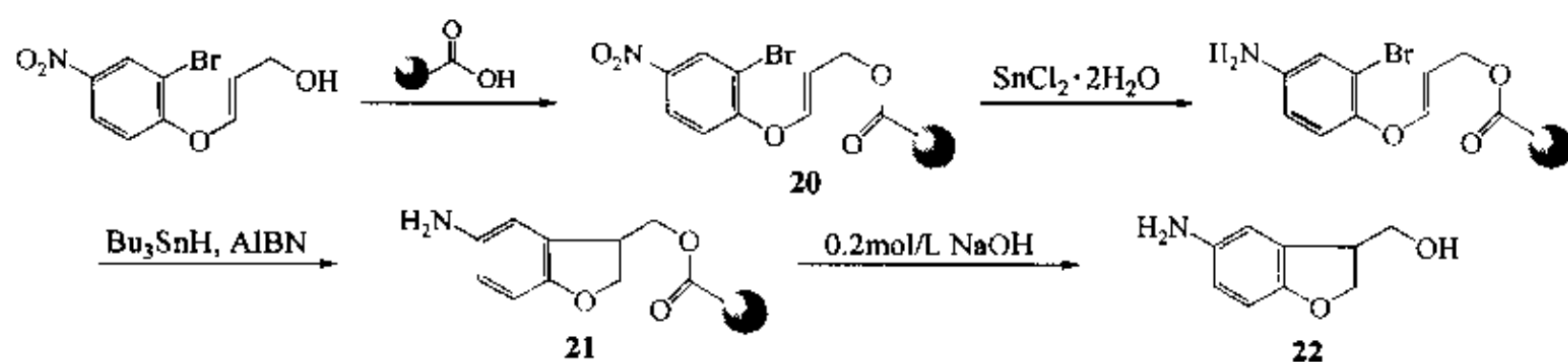


例 2：关环迁移反应还可以合成哌啶酸衍生物。此合成中的关键构件是 2,4-二硝基苯磺酰胺衍生物（16），最终产物分子中哌啶环上 N 原子就是磺酰胺衍生物分子中的 N 原子。合成以肉桂醇型树脂为载体，经 Mitsunobu 反应引入含 N-γ 位双键取代的磺酰衍生物（17）。此中间体直接用 Grubb 试剂催化，即可获得总收率为 62% 的含磺胺结构的哌啶酸（18），中间体（17）还可经历取代反应，脱除磺酰基，引入酸基，最后再经 Grubb 试剂催化，则可获得结构不同的哌啶酸衍生物（19），但总收率为 22%【Piscopio 1997】。

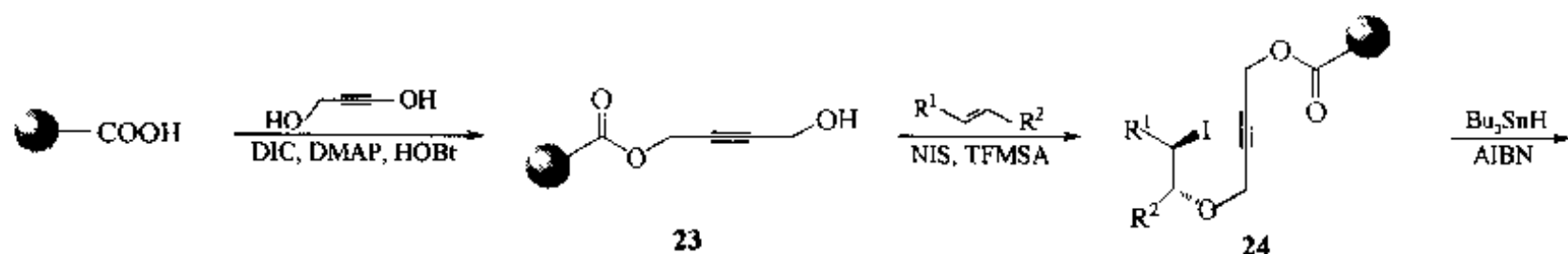


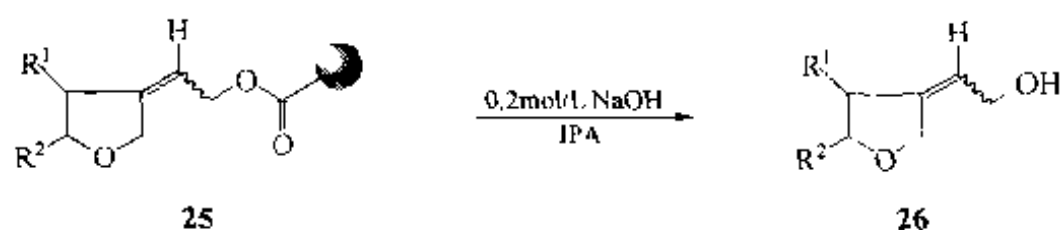
### 三、咪喃、四氢咪喃及喃吩类

**例 1:** 由于四氢咪喃环的生成方式之一是通过自由基加成反应实现的, 所以用含有邻溴代苯氧烯丙结构的构件为起始物, 经与 TentaGel 树脂键合得中间体 (20)。此分子中的对位硝基转化为供电子的氨基后, 在引发剂 AIBN (偶氮异丁腈) 作用下即可环合为含四氢咪喃环的产物 (21) 【Routledge 1997】, 后者经皂化裂解, 即可获得游离产物 (22)。



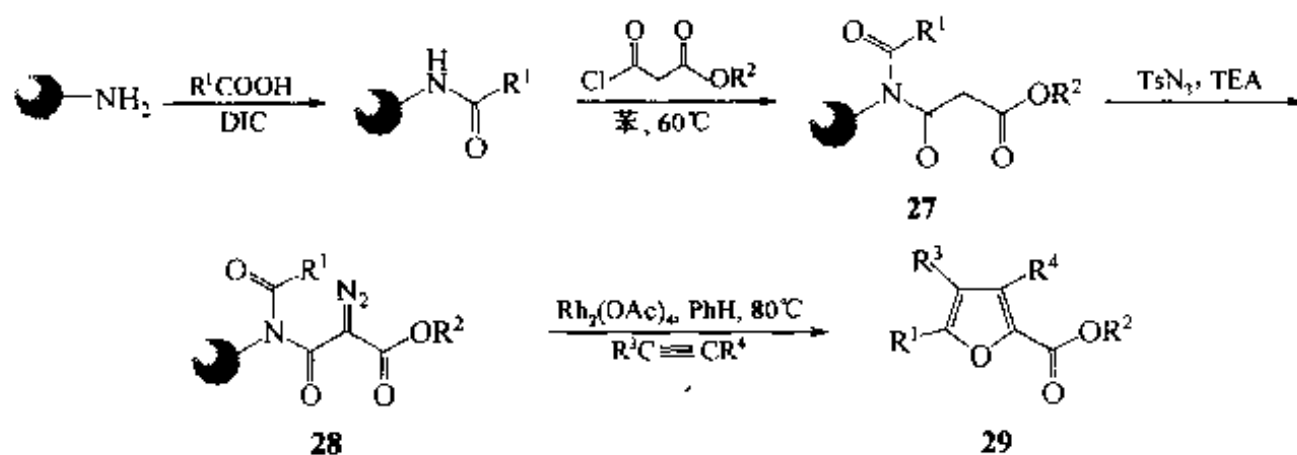
**例 2:** 本例是以炔化合物与载体键合得到  $\alpha$ -炔醇 (23), 再与烯烃构件反应生成  $\delta$ -碘代-2-炔醚中间体 (24)。此类键结构在自由基引发剂 AIBN 及三丁基锡烷的



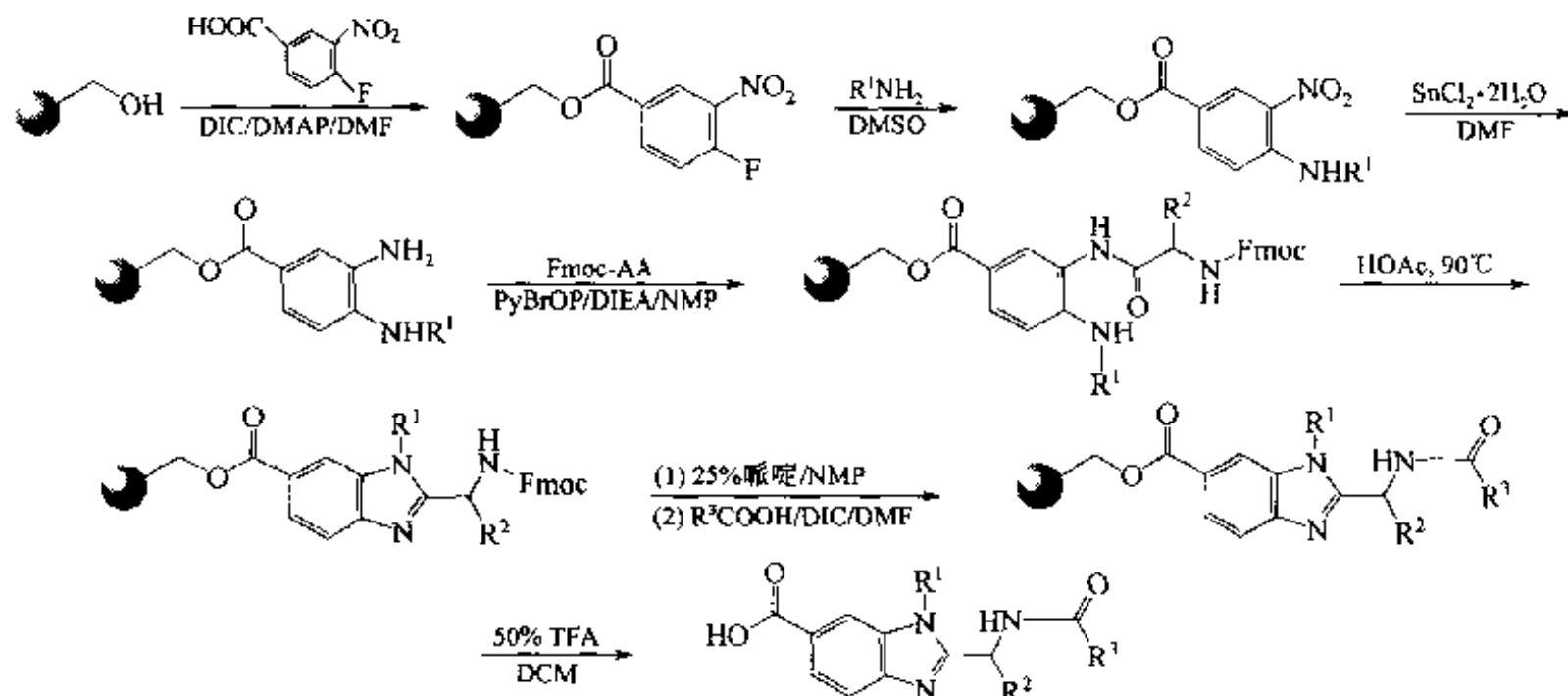


催化下完成环化反应，得 (25)，裂解后得到含 *E* 型及 *Z* 型烯烃取代的混合产物 (26)。

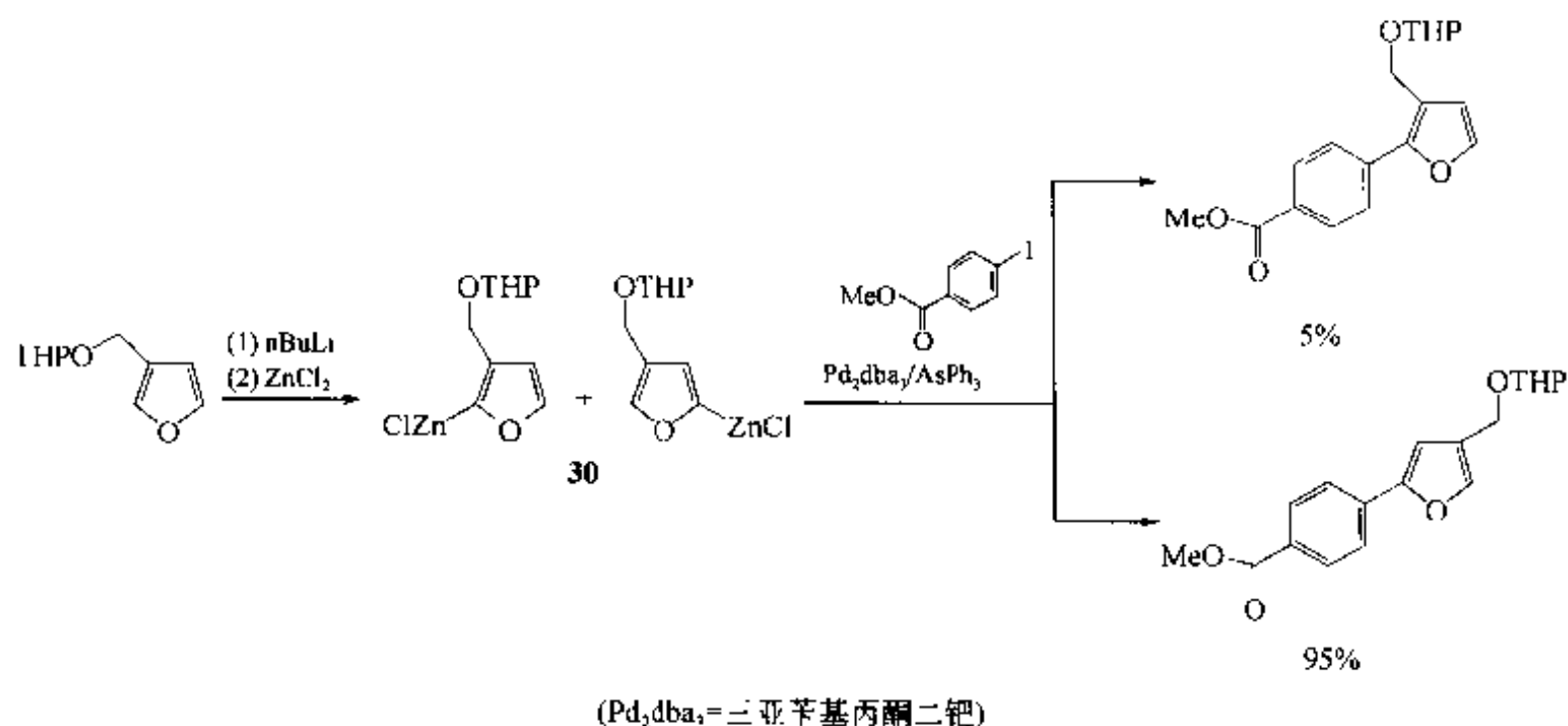
例 3：乙酸铑催化的 [2+3] 环加成反应可以用于咪喃衍生物的固相合成【Gowravaram 1997】。此合成以 TentaGel-NH<sub>2</sub> 树脂为载体，经两次酰化后生成 27，再用对甲苯磺酰叠氮酸使 27 分子中的活泼亚甲基重氮化，得 28，后者在铑试剂作用下与多种活泼的炔烃发生环合反应，得到不同的取代咪喃 (29)。总收率均在 50%~70% 之间。实际上，此合成也是无痕迹裂解的又一实例，因为在最终产物的结构中丝毫没有载体上 Linker 的踪影。



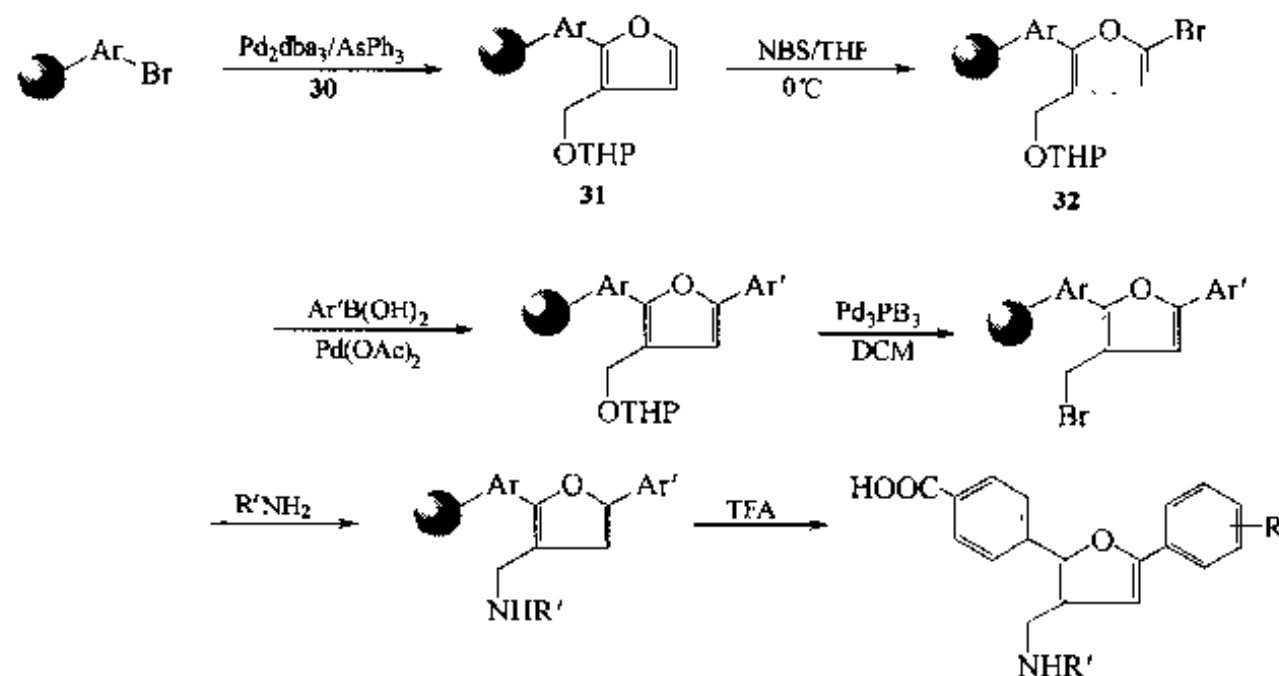
连在载体上的邻氟硝基苯胺经胺取代，氟原子及硝基被还原为氨基后，生成邻苯二胺中间体。后者的一NH<sub>2</sub>被酰化，再与乙酸共热，即可合环生成苯并咪唑骨架。



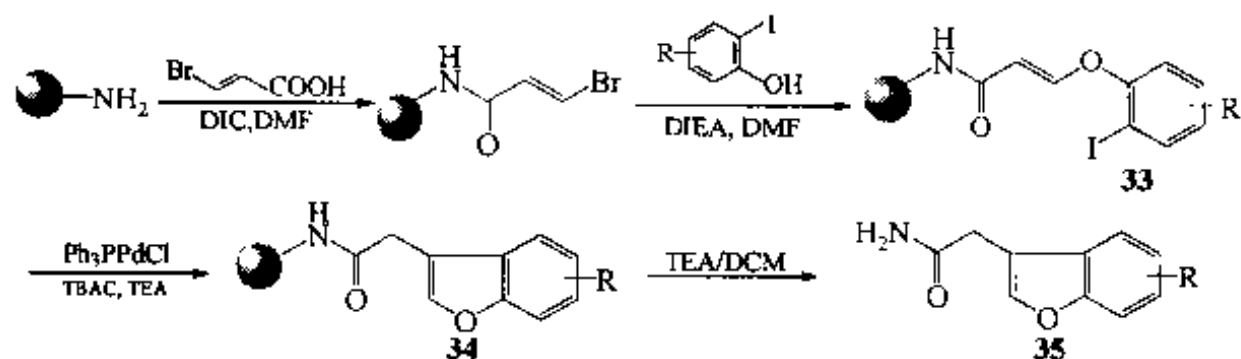
例 4：利用锌酸盐 (zincate) 在钯催化下可与芳基溴或芳基碘发生交联形成 C—C 键的反应，可以从 3-咪喃甲醇合成芳基取代的咪喃衍生物。虽然在第一步反应后得到的锌酸盐 (30) 为 1 位及 5 位两种取代的混合产物，但随后的交联反应却具有方向选择性，即 2 位芳基取代产物占 95%，而 5-芳基咪喃异构体仅有 5%，很容易除去。



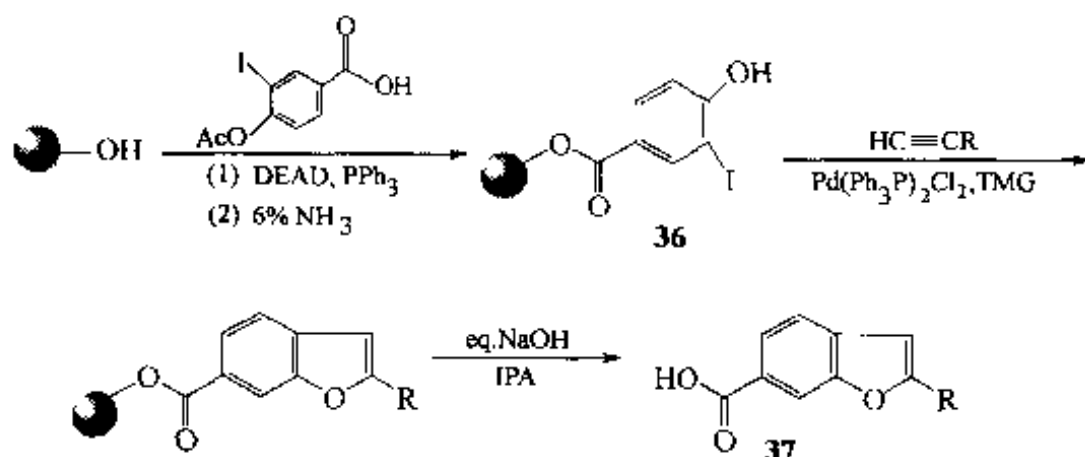
基于上述反应特点，以 Wang 树脂为载体，事先键合上溴代苯甲酸结构，与锌酸盐 (30) 进行 Suzuki 反应，再对中间产物 (31) 进行 5 位溴化，得 32，然后再与另一种芳香衍生物 Ar'(OH)<sub>2</sub> 进行第二次 Suzuki 关联反应，引入第二种芳基取代，最后使 3 位甲醇转化为胺或硫醚衍生物，裂解后得到三取代呋喃【Han 2000】。



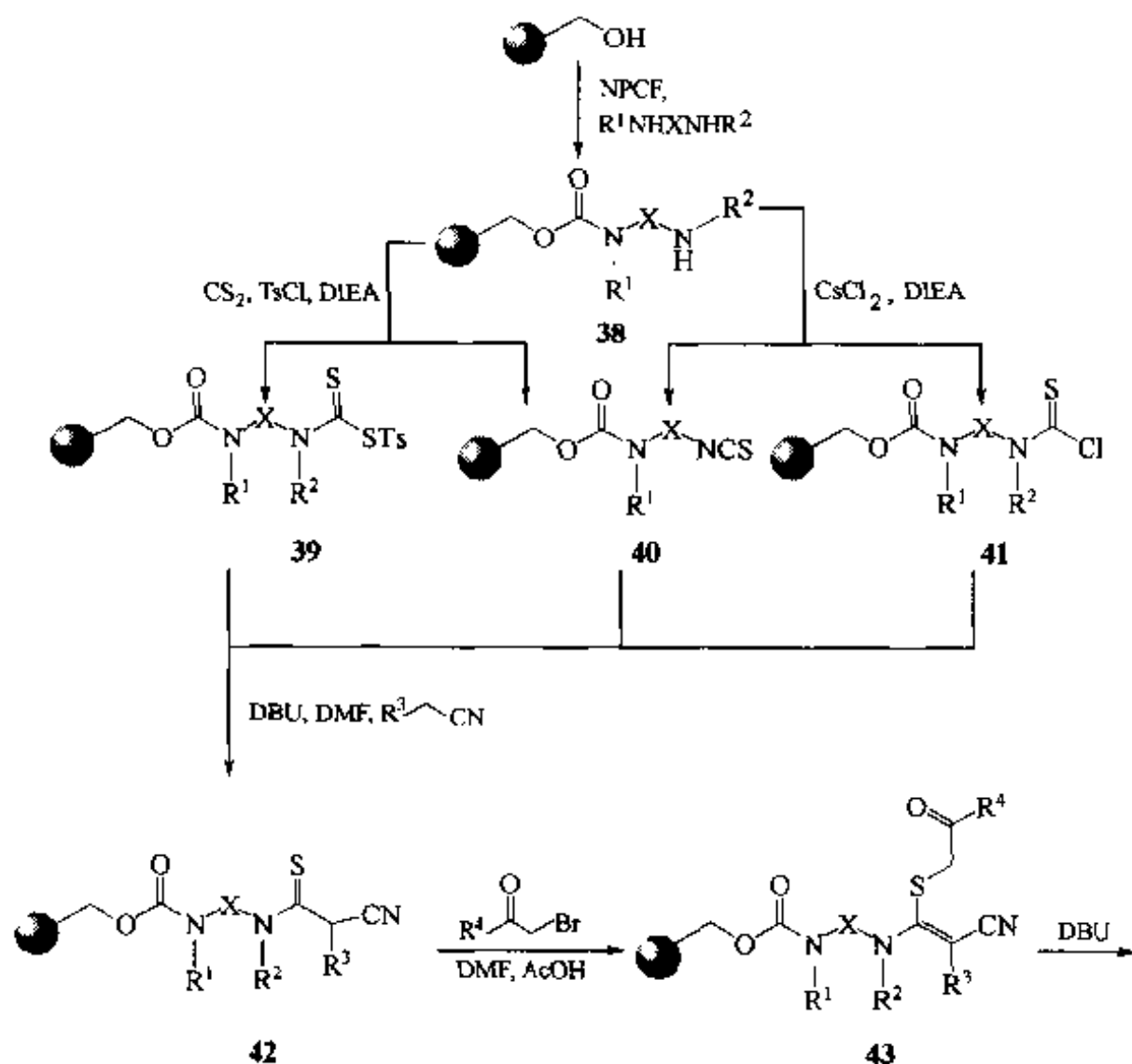
**例 5:** 苯并呋喃环产物可用 Heck 缩合反应进行固相合成【Zhang 1997】。此反应还可以合成咪唑衍生物 (见后文)。用  $\beta$ -溴代丙烯酸使 Rink 胺树脂酰化，再与邻碘酚类构件反应生成关键中间体 (33)，后者在三苯膦基氯化钯的催化下合环形成苯并呋喃结构 (34)，再经裂解得到最终产物 (35)。收率至少在 80% 以上。

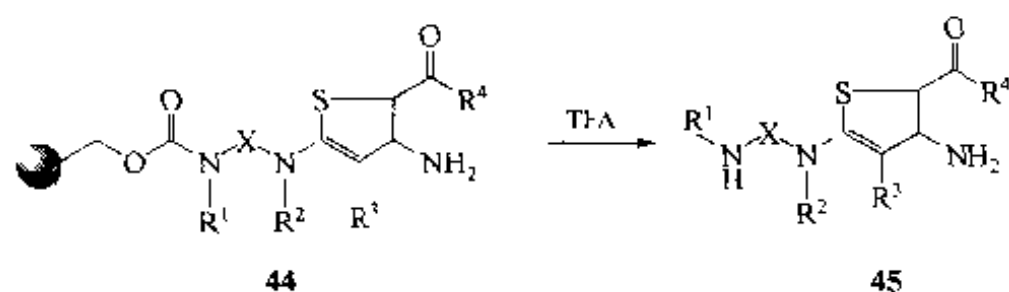


例 6: 另一种合成路线是首先把邻位碘代酚结构经 Mitsunobu 反应键合到含羟基的载体上得到中间体 (36), 再与炔化合物缩合得到 2,6-双取代的苯并咪唑衍生物 (37)。产物的总收率可达 67%~90% 【Fancelli 1997】。

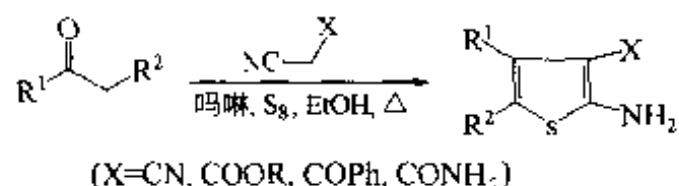


例 7: 固相合成噻吩化合物的关键是先在载体上组装硫代氨基甲酰或硫代异氰酸酯结构 【Stephensen 1997】。首先以氯甲酸对硝基酚酯为缩合剂, 以双胺化合物为构件, 在 Wang 树脂上键合双胺结构 (38), 然后在碱催化下与二硫化碳及对甲苯磺酰氯反应, 生成 S-Tos 取代的硫代氨基甲酰衍生物 (39) 及硫代异氰酸酯衍生物 (40)。此外, 双胺中间体还可与硫光气缩合, 生成 40 或 41。形成的 3 种产物 39~41 在有机碱 DBU 存在下与活泼腈反应, 生成同一种硫酰胺 (42)。在弱酸环境下, 后者的硫原子与  $\alpha$ -溴代酮反应得到硫烷基化衍生物 (43), 此结构在三级胺的催化下合环形成噻吩环 (44), 最后由 TFA 使烷氧羰基型 Linker 断裂, 释放出产物 45。由于此合成得到的是四取代的噻吩, 因此产物结构多样性很强, 非常适合制备大容量的组合库。

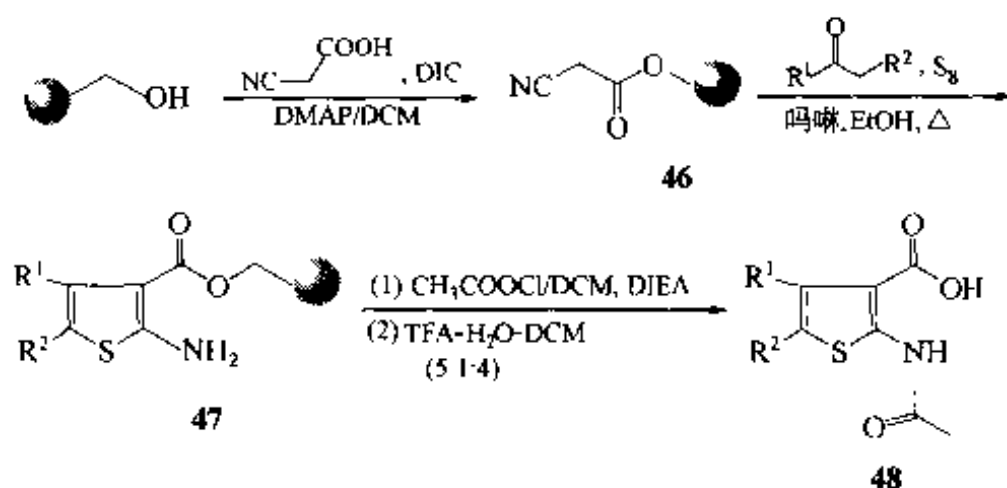




**例 8:** 利用 Gewald 反应固相合成四取代噻吩【Cas 2001】。是基于含有活泼亚甲基的腈化合物与含亚甲基的醛或酮在元素硫参与及有机碱催化下缩合而成的一锅反应。

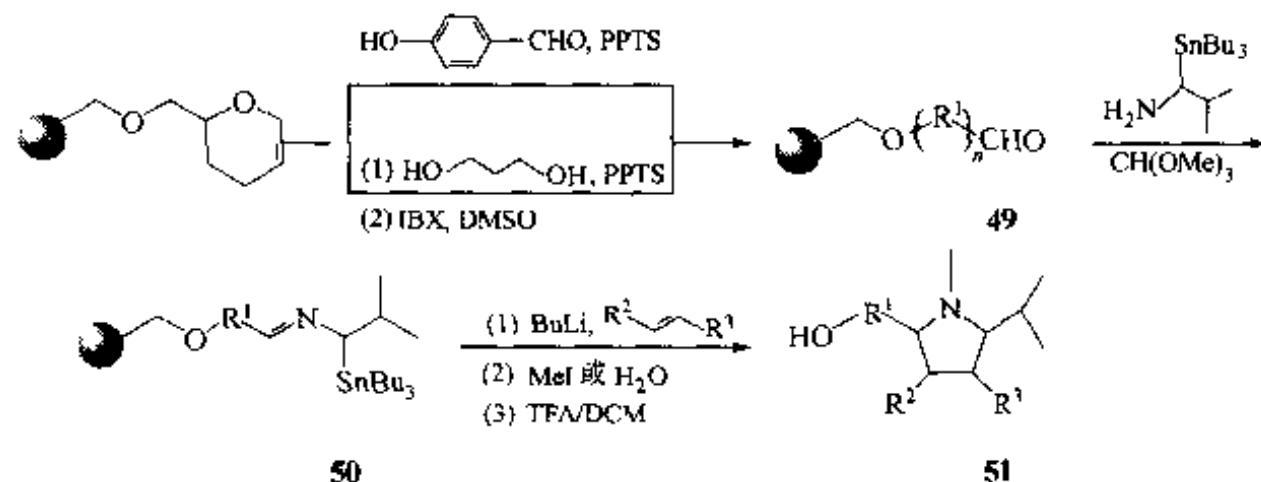


固相法以 Wang 树脂为载体，首先与氰基乙酸缩合，生成亚甲基被活化的氰基乙酸酯中间体 46，后者与含  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> 的醛或酮在吗啉及元素硫中混合，经加热缩合为噻吩环结构 (47)。得到的 2-氨基噻吩还可以进一步酰化衍生，再经 TFA 裂解得到四取代的噻吩衍生物 (48)。产物总收率多在 80%~100% 之间。



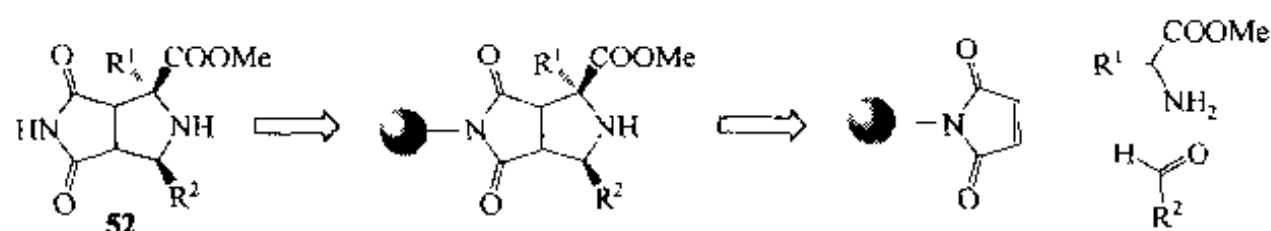
#### 四、四氢吡咯类

**例 1:** 利用氮杂烯丙阴离子与烯烃之间的 [4+2] 环加成反应，可以制备四氢吡咯类产物库【Pearson 1997】。首先从 DHP 树脂开始，在对甲苯磺酸吡啶盐的催化下，经对羟基苯甲醛或二元醇及随后氧化两种缩合方式均可得到中间产物 49，此产物的醛基在脱水剂原甲酸甲酯的作用下与氨基锡烷缩合生成关键中间体亚胺 (50)，后者与烯衍生物发生环加成，得到四氢吡啶型产物 (51)。

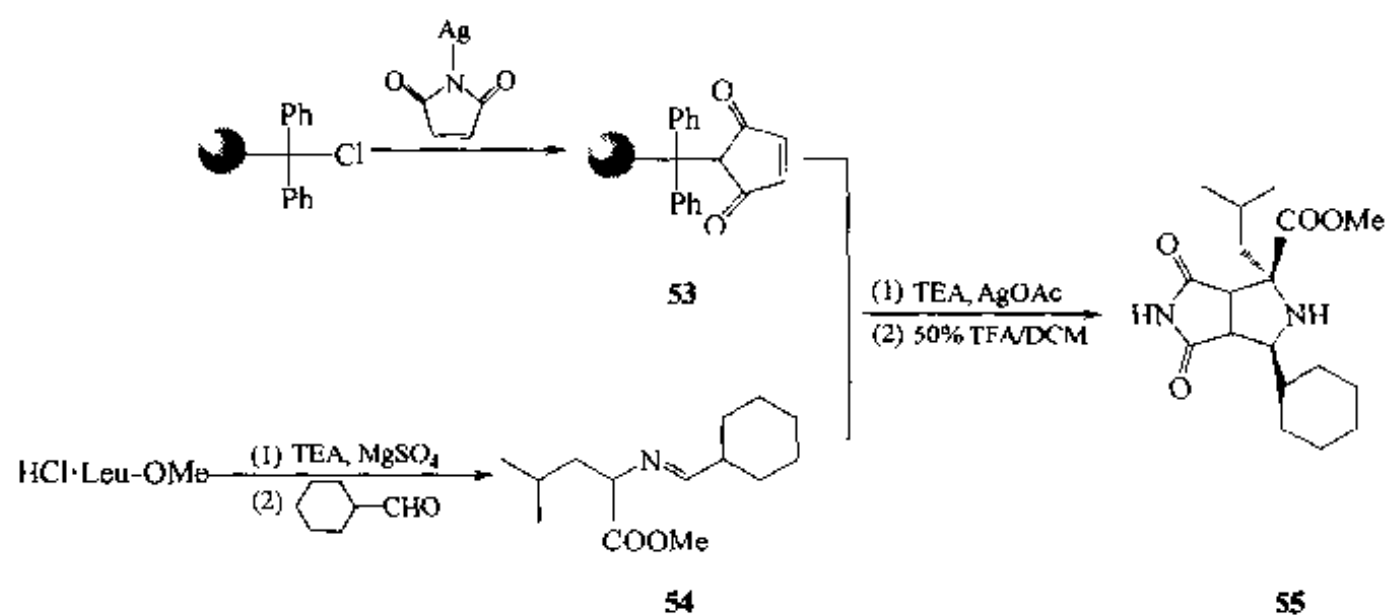


还可利用编码技术进行上述合成,用于血管紧张素转换酶(ACE)活性筛选【Maclean 1997】。

例2:再一条路线采用1,3-偶极环加成方式【Barrett 2001】。从下列的逆合成分析路线中可以确定目标产物——多取代的吡咯烷衍生物(52)是由含双键的固相载体、氨基酸酯及醛3个构件组装而成。

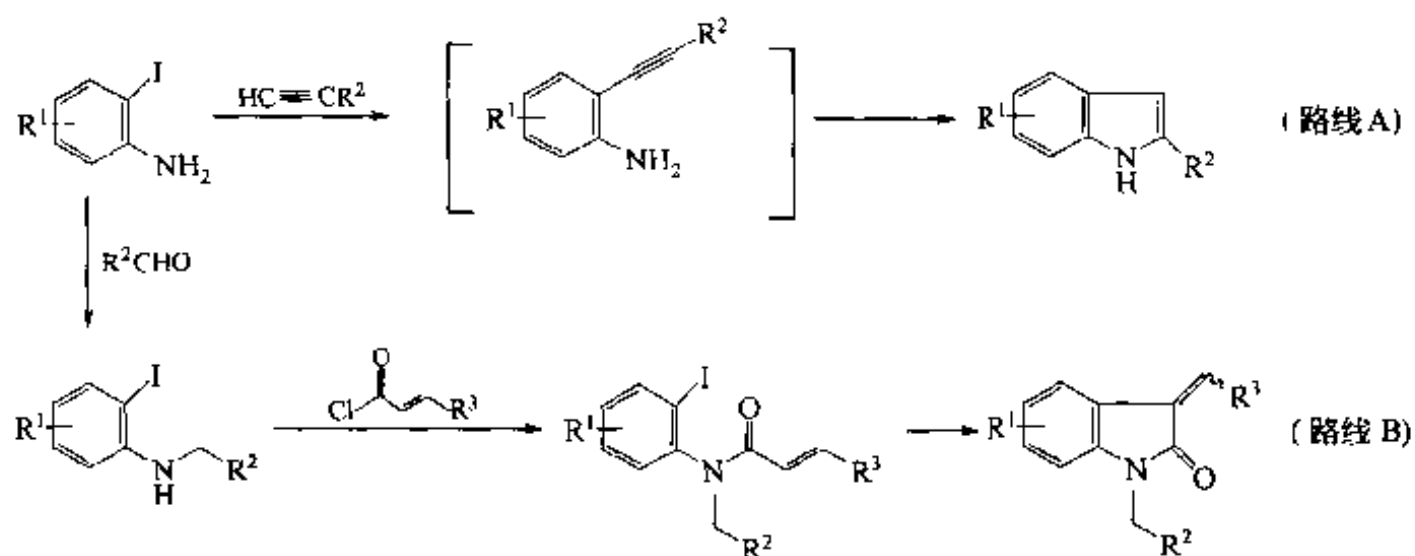


首先从Trityl树脂制备含双键结构的丁烯二酰亚胺(53),再与预制好的烯胺(54)进行环加成反应,生成吡咯烷结构,最后经裂解得到目标产物(55)。



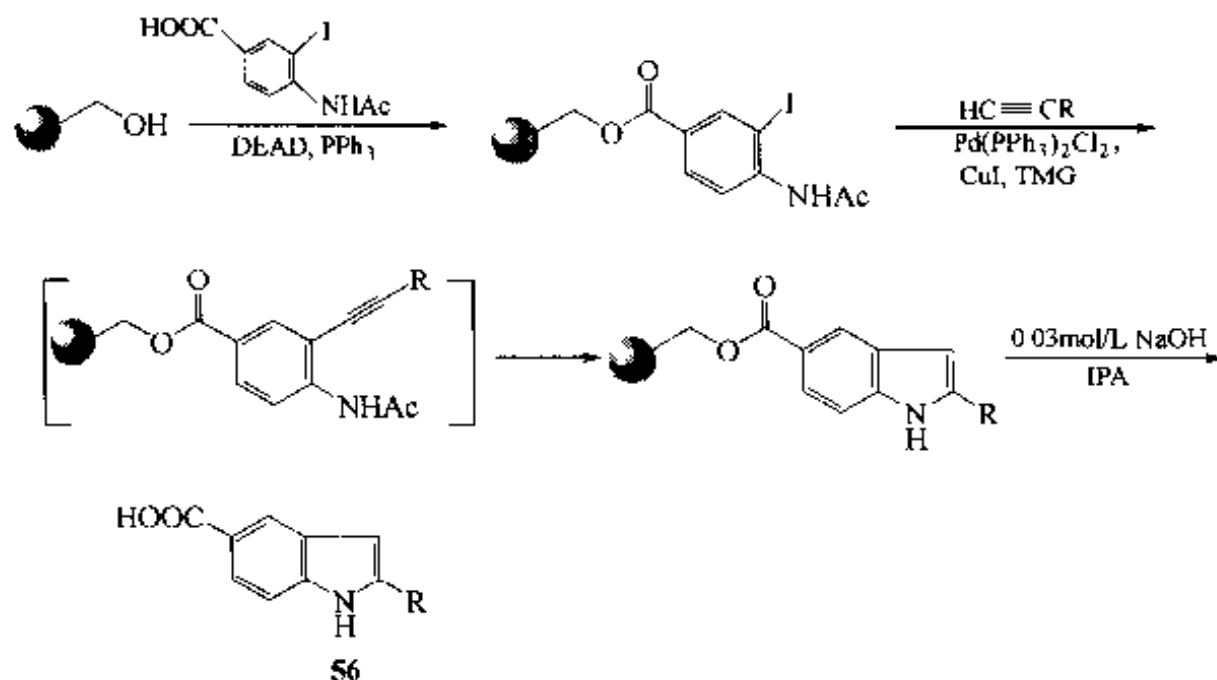
## 五、吲哚类

以邻碘苯胺为底物进行的吲哚环组装主要有如下路线:



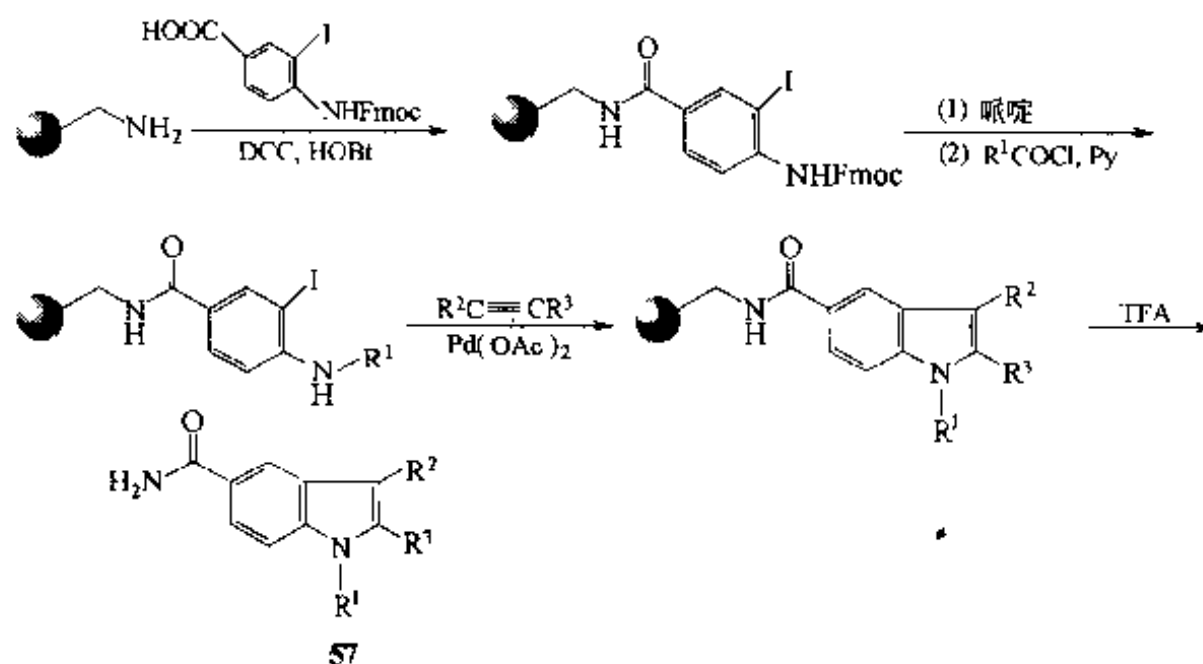
至今吲哚型产物库的固相合成以路线A为多见。此种合成中合环一步反应需要适当的钯催化剂。

**例 1:** 最早进行固相法合成吲哚衍生物是以 TentaGel 羟基树脂为载体【Lar 1991】，经 3 步反应得到 7 种吲哚衍生物 (56)。



(R = Ph, 4-ClPh, 4-MeOPh, 4-PrPh, PrOH, CN<sub>2</sub>SPh, iBu)

**例 2:** 利用 Heck 型环化反应，由 Rink 酰胺型树脂开始，经 4 步反应可以制备三取代的吲哚，成为组合库 (57)，共含 96 个产物。



(R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>CO, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO,

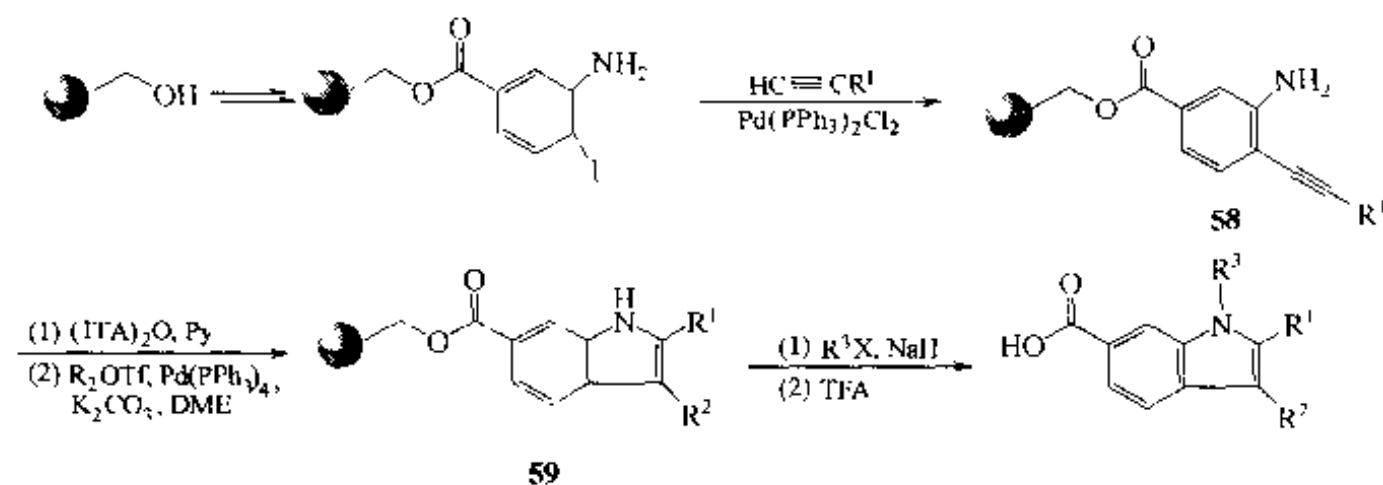
R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, Ph, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *m*-MeOPhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, )

R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *t*Bu, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, )

从上面可以看出，当炔烃为双侧取代时，生成的吲哚环没有区域选择性，即 57 的骨架结构中 2 位取代及 3 位取代情况无明显差别。

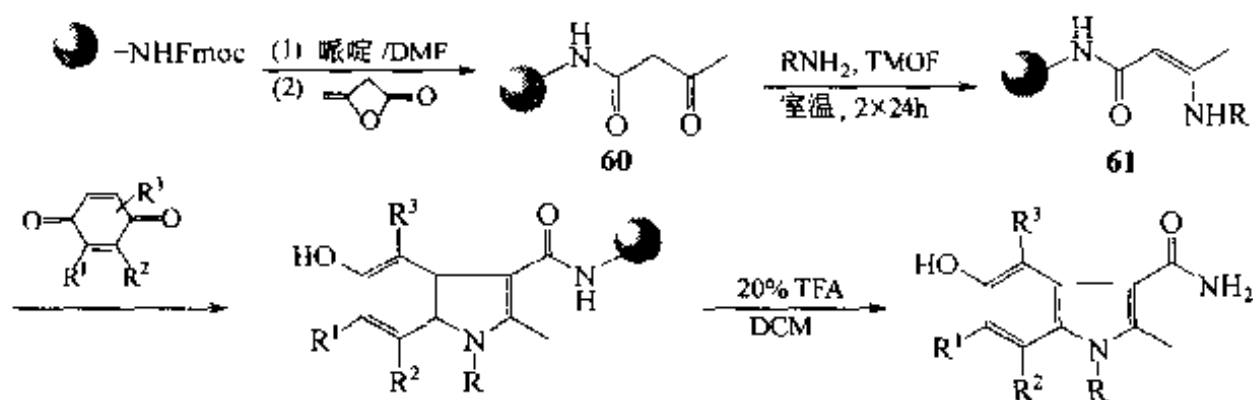
**例 3:** 先采用类似合成 56 (吲哚环上单取代) 的方式，即先用单取代的炔衍生物使其游离的一端首先取代碘原子，与苯环成键得到中间体 58，然后使氨基三氟乙酰化，再进行环化及 3 位的取代反应，得到 2 位及 3 位有区域特异性 (regiospecific) 的双取代吲哚衍生物 (59)，最后经 *N*-烷基化 TFA 裂解，得到 22 个三取代吲哚型产物库【Col 1997】。





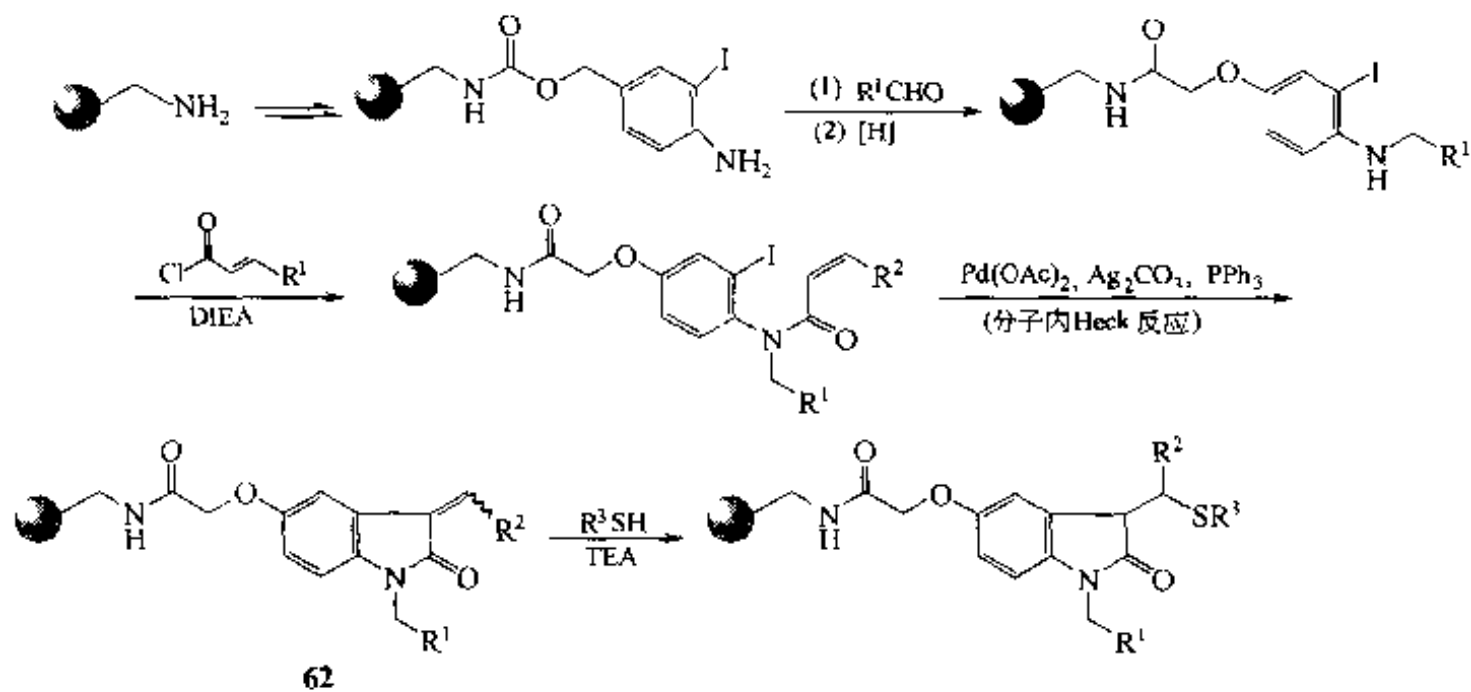
( $R^1 = Pr, Bn, Ph, p\text{-MeOPhCON}(\text{Me}), m\text{-CH}_3\text{COOPhOCH}_2\text{CH}_2, \text{Cyclopentyl}$ )

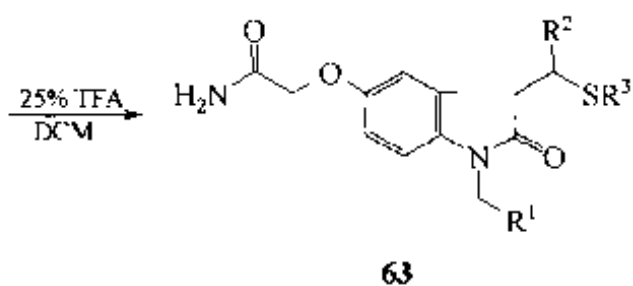
例 4: 还可以先在载体上引入  $\beta$  酮乙酰结构 (60), 再转化为烯胺酮中间体 (61), 后者与 1,4-苯醌型构件发生环加成, 得到  $N$ -取代吲哚结构【Ket 2000】。



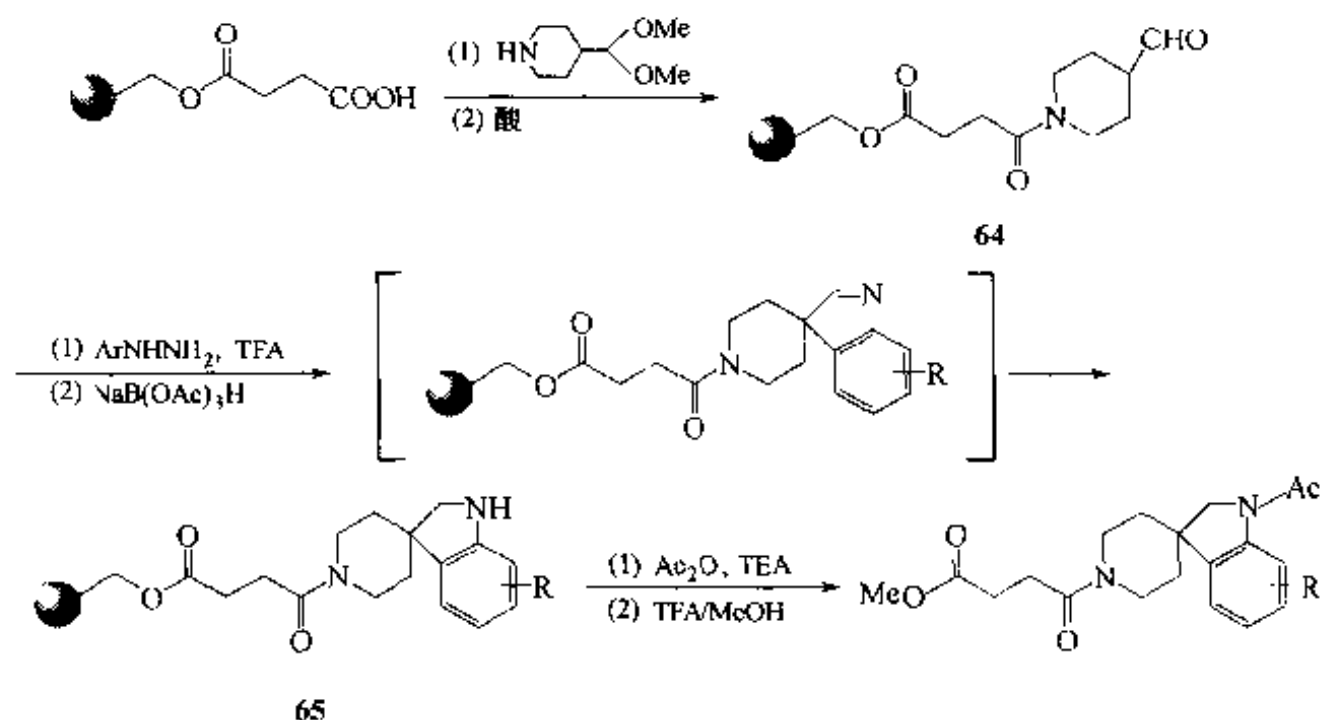
( $R = Bn, p\text{-CH}_3\text{Bn}, p\text{-CH}_3\text{OBn}, p\text{-CF}_3\text{Bn}, p\text{-ClBn}, m\text{-ClBn}, (-)\text{-PhCH}(\text{CH}_3), \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ;  
 $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CH}_3\text{O}$ ;  
 $R^2 = \text{H}, \text{CH}_3$ ;  
 $R^3 = \text{H}, \text{Cl}$ )

例 5: 在合成吲哚-2-酮 (oxindole) 衍生物中, 采用与上述方式不同的 Heck 环化反应。首先对邻碘苯胺的氨基进行烷基化及酰化, 同时引入双键, 后者再与苯环上的碘发生分子内 Heck 环化, 生成吲哚酮结构 (62)。后者还可以在双键上发生软亲核加成, 得到 63, 进一步改善了产物库的结构多样性【Aru 1997】。

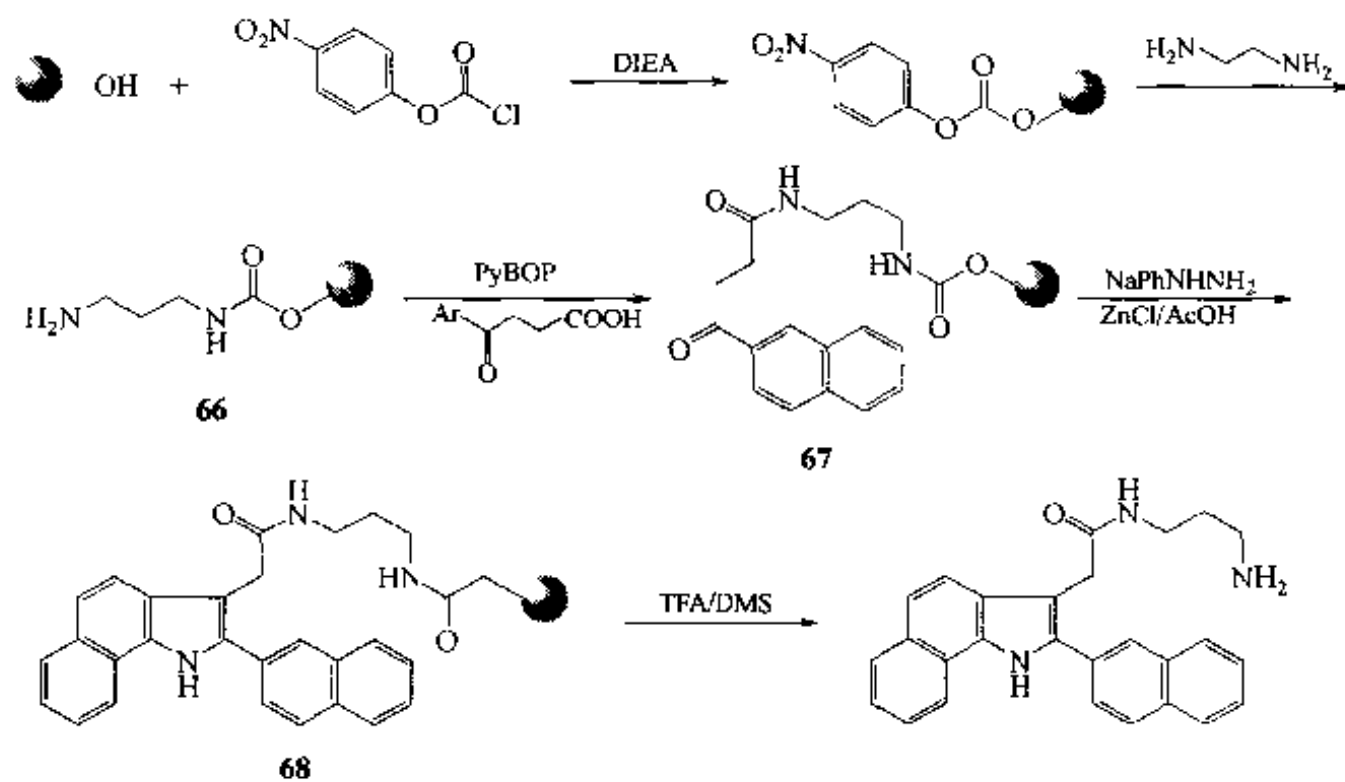




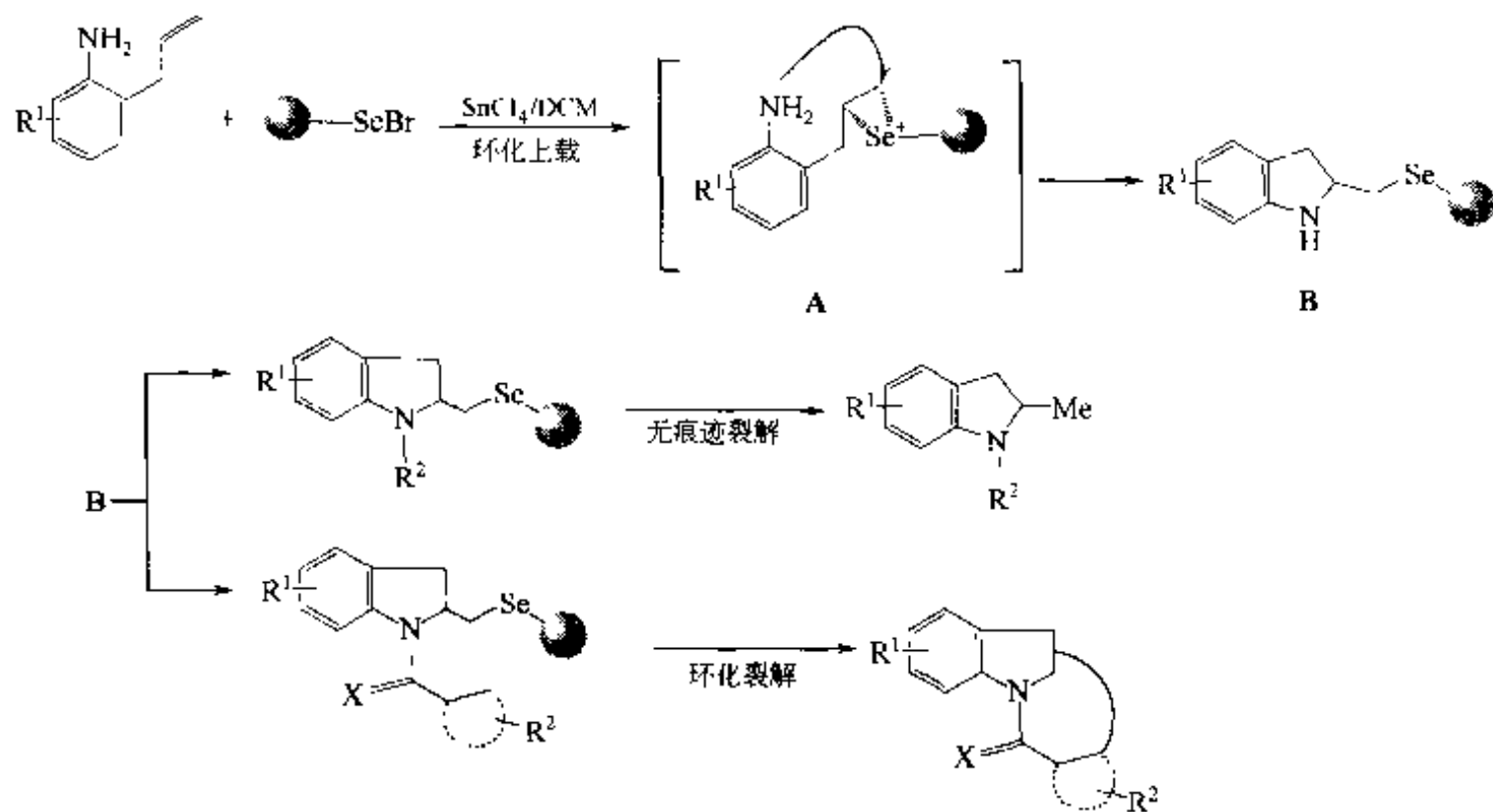
**例 6:** 利用 Fisher 吲哚合成反应, 由较耐受酸的 HMB 树脂可以制备螺环吲哚化合物【Che 1997】。首先使 TentaGel-S-HMB 树脂键合上醛基, 得中间体 **64**, 再与多种苯胍衍生物进行 Fisher 吲哚反应, 生成螺环吲哚化合物组合库 (**65**)。裂解后共得 16 种产物, 总收率均达 83%~95% 左右。



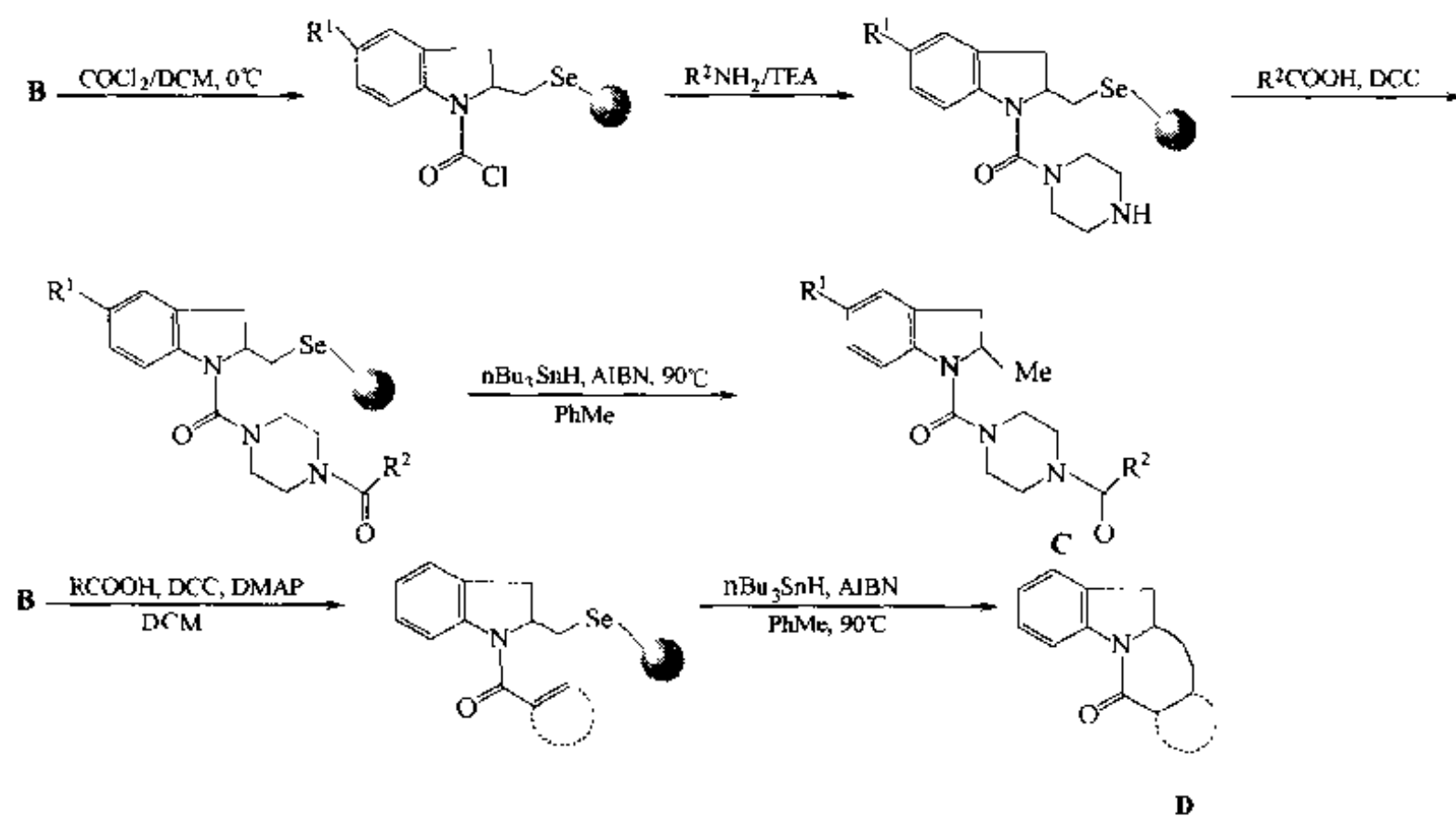
**例 7:** 固相合成 2-芳基吲哚。以羟甲基树脂为载体, 首先引入氨基甲酸酯型 Linker (**66**), 后者与芳酮酸缩合, 使载体键合上具有  $\alpha$ -活泼  $\text{CH}_2$  的芳酮结构 (**67**), 此中间体与芳胍构件在  $\text{ZnCl}_2$ -乙酸存在下发生缩合, 生成吲哚环 (**68**), 最后经酸性裂解得到目标产物 2-芳基取代的吲哚物。五步反应的总收率达 60%【Yan 2000a】。



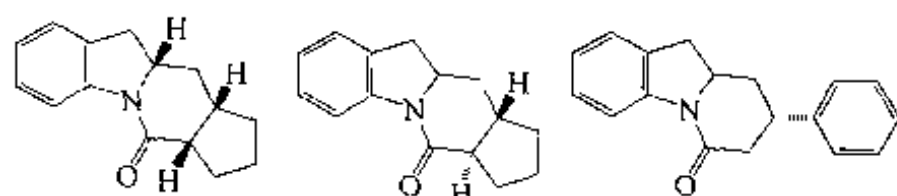
例 8: 无痕迹硒 Linker 的环化上载 (cycloloading) 反应可一步生成吲哚环【Nic 2000】。其中第一步反应由溴化硒载体上的硒先与邻烯丙基苯胺衍生物分子中的双键发生加成, 得过渡态结构 (A), 随后邻位的氨基进攻侧链 3' 位碳, 环合形成吲哚环 (B), 以中间体 B 为模板可以分别进行 N 原子的不同衍生制备。



具体合成路线如下:

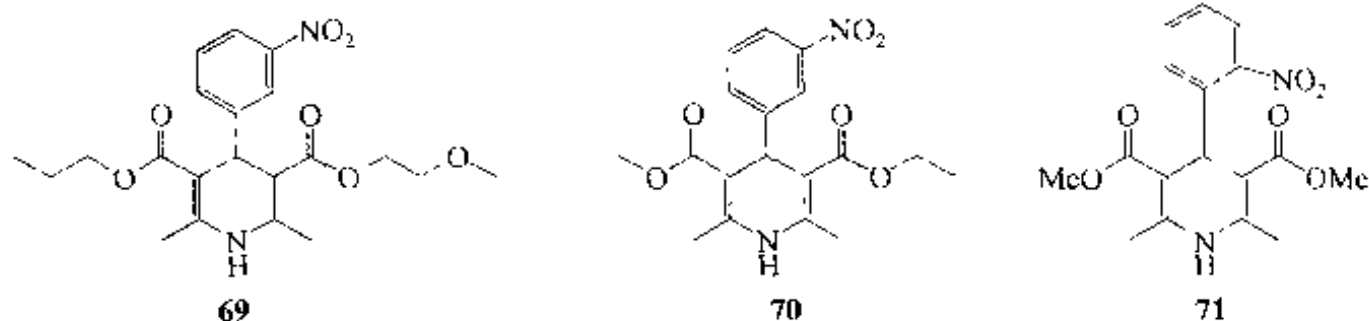


产物 D 的结构如下:

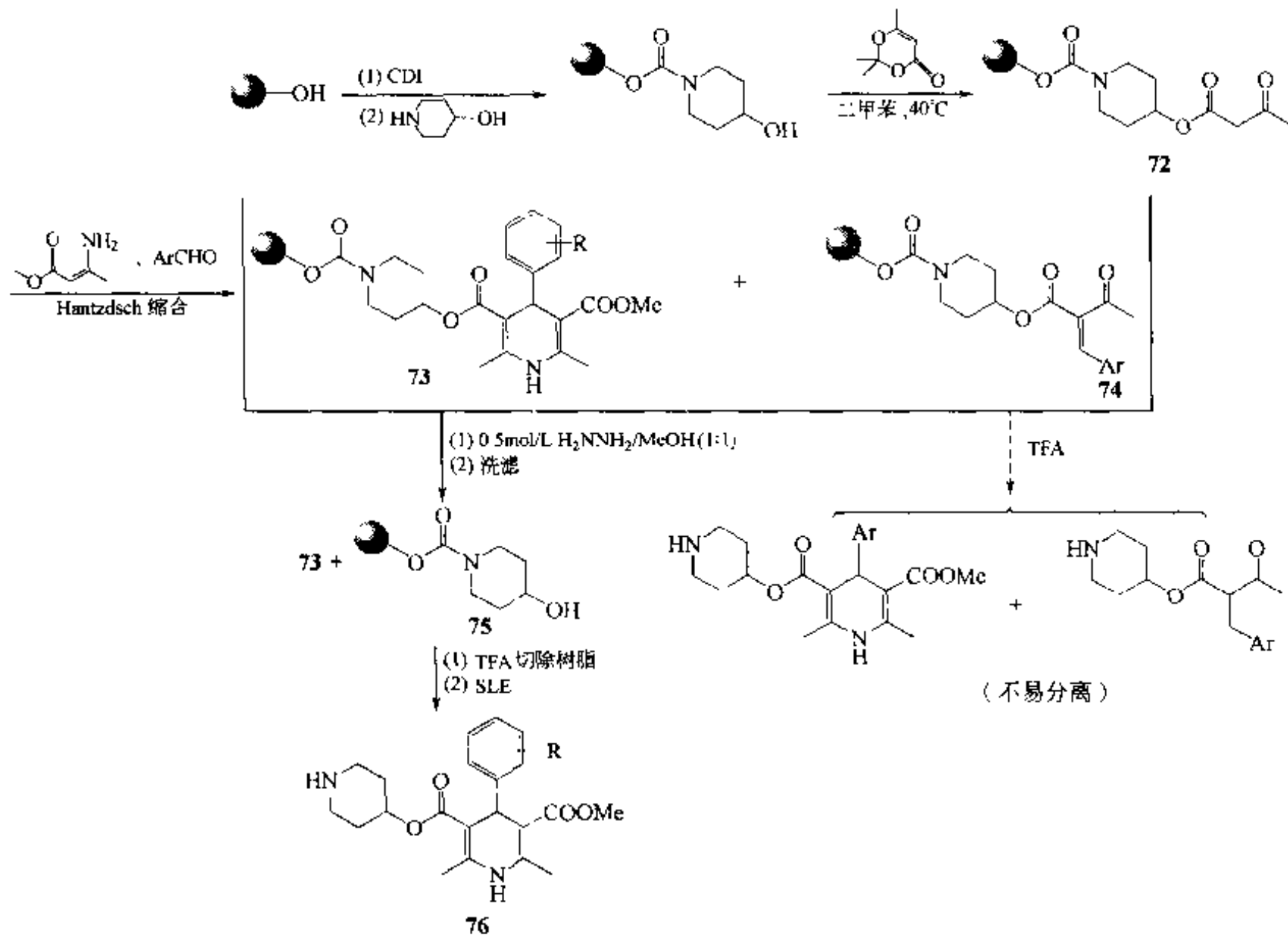


## 六、二氢吡啶类

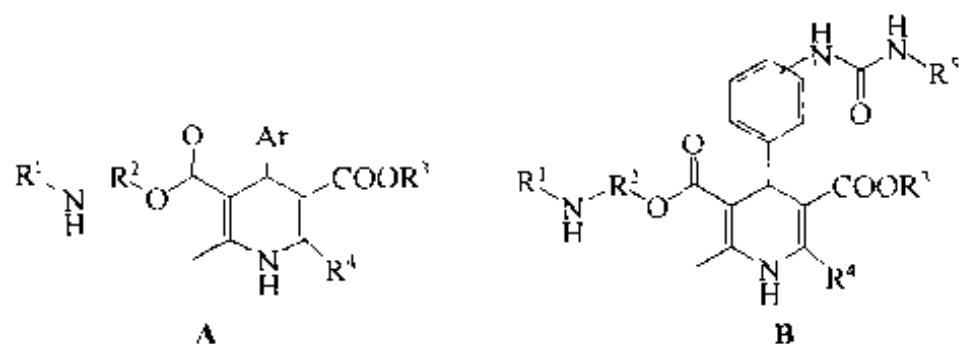
含有二氢吡啶 (DHP) 骨架结构的化合物, 以尼福地平为代表的一大类药物, 往往具有明显的  $\text{Ca}^{2+}$  离子通道拮抗活性, 具有扩张血管、降血压以及保护肝细胞、抗癌、抗菌及抗突变等活性。例如 Nimodipine (69)、Nitrendipine (70) 及 Nifedipine (71) 均属此类化合物。



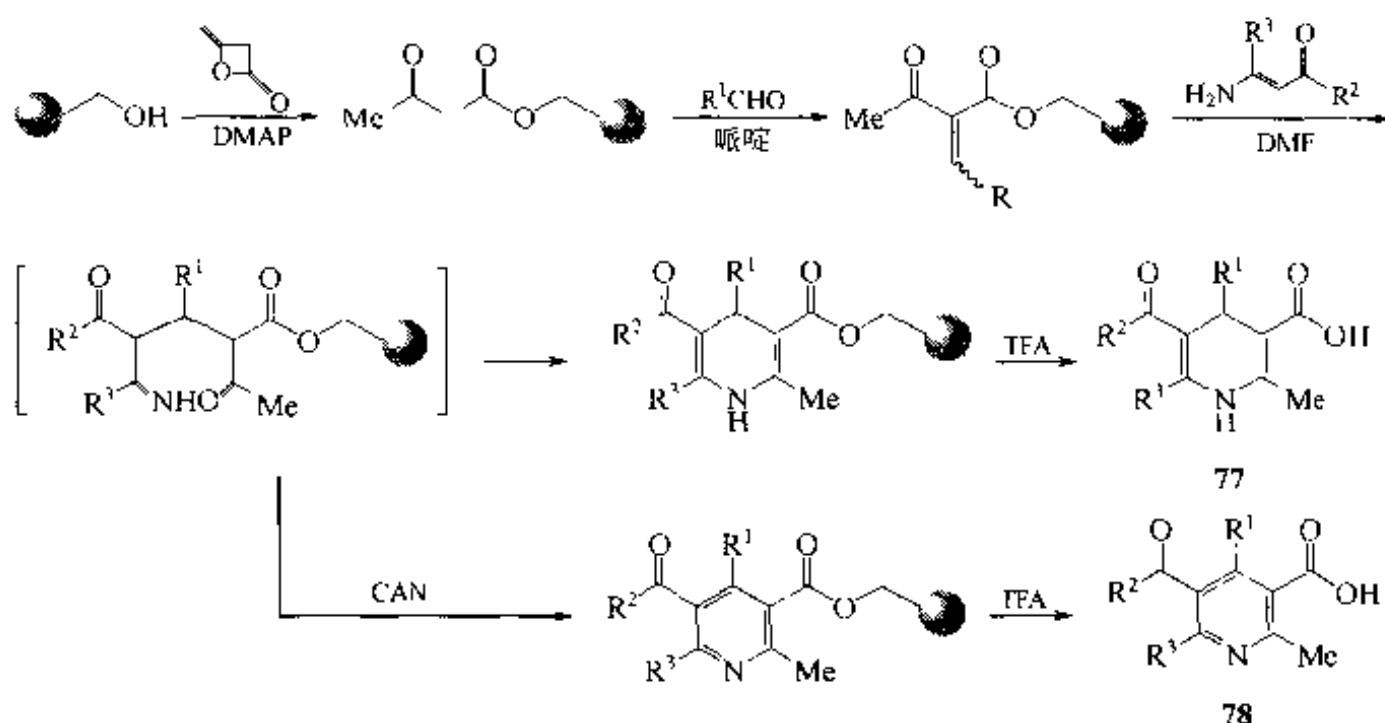
例 1: 对此类化合物的固相合成已有几种不同的方法, 下面介绍的一种路线具有反应完全、产物纯度高、可行性较强的特点。首先从 Wang 树脂开始, 经两步反应得到重要中间体  $\beta$  酮酸酯 (72), 后者与氨基巴豆酸甲酯及芳醛发生三组分 Hantzsch 缩合, 形成树脂键连的 4-二氢吡啶环 (73) 及副产物 (74)。由于副产物 74 的  $\beta$  酮酸酯对亲核试剂 (如肼) 的反应活性比 73 强得多, 因此对 73、74 混合物进行含肼溶剂洗涤, 除去肼解产物, 留下 73 及 75, 后者经裂解形成的副产物 4-羟基哌啶很容易被固液萃取 (SLE) 除去, 因此可获得纯度很高的目标化合物 (76) 【Bre 2000】。



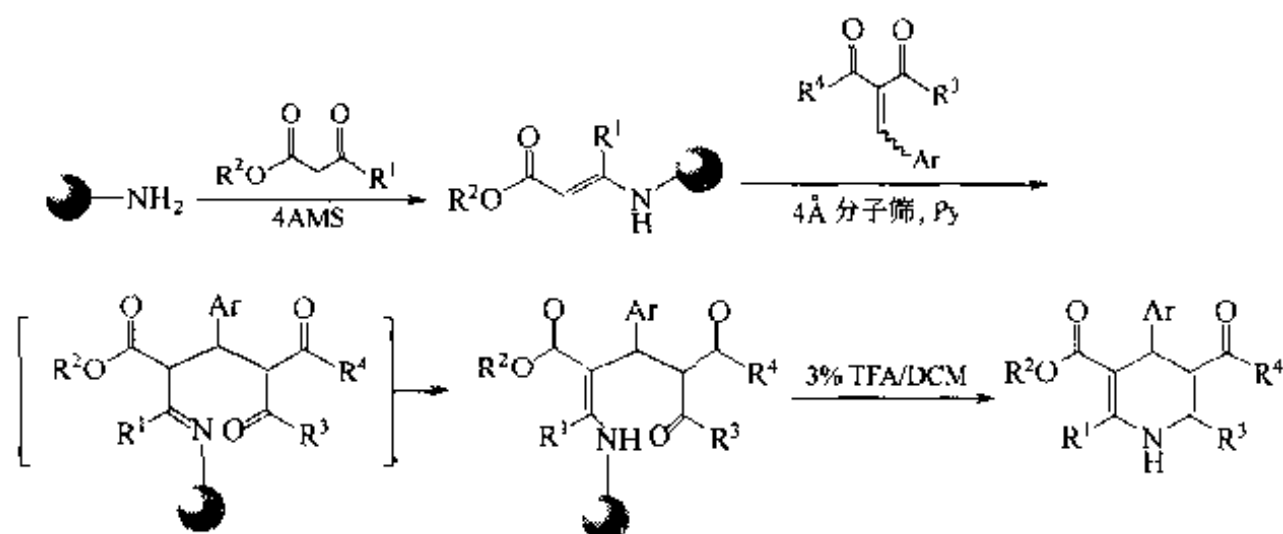
美国 Axys 公司用此种方式制备了含 92 个产物的 A 库及含 80 个产物的 B 库：



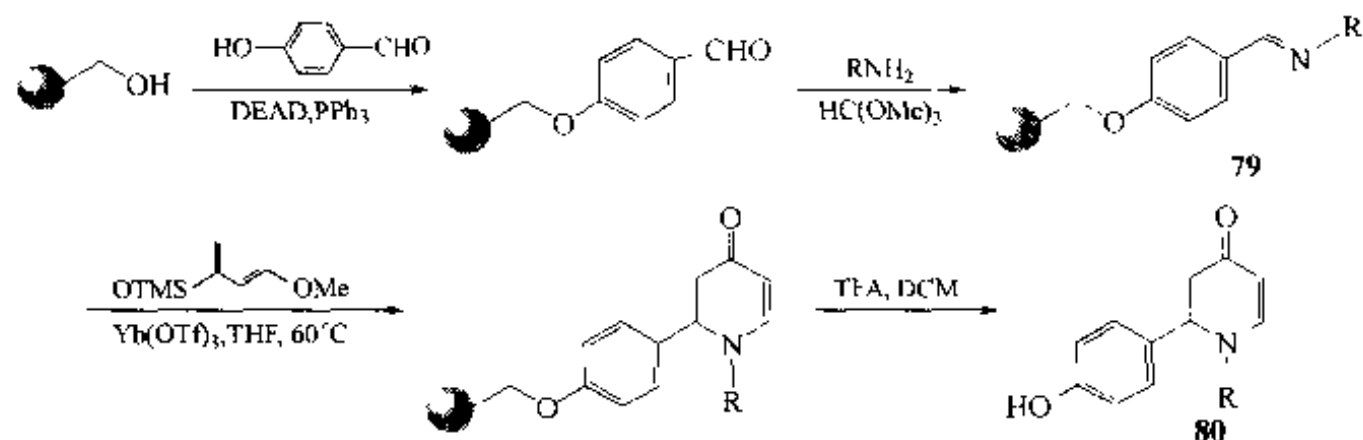
**例 2：**用固相方式合成具有 DHP 结构的化合物是在比较温和的条件下进行的。较早采用的路线是从引入 1,3-二酮结构开始，然后在固相载体上进行 Knoevenagel 缩合等反应，形成 DHP 结构 (77)，后者可以芳香化得到五取代的吡啶衍生物 (78) 【Gor 1996a】。



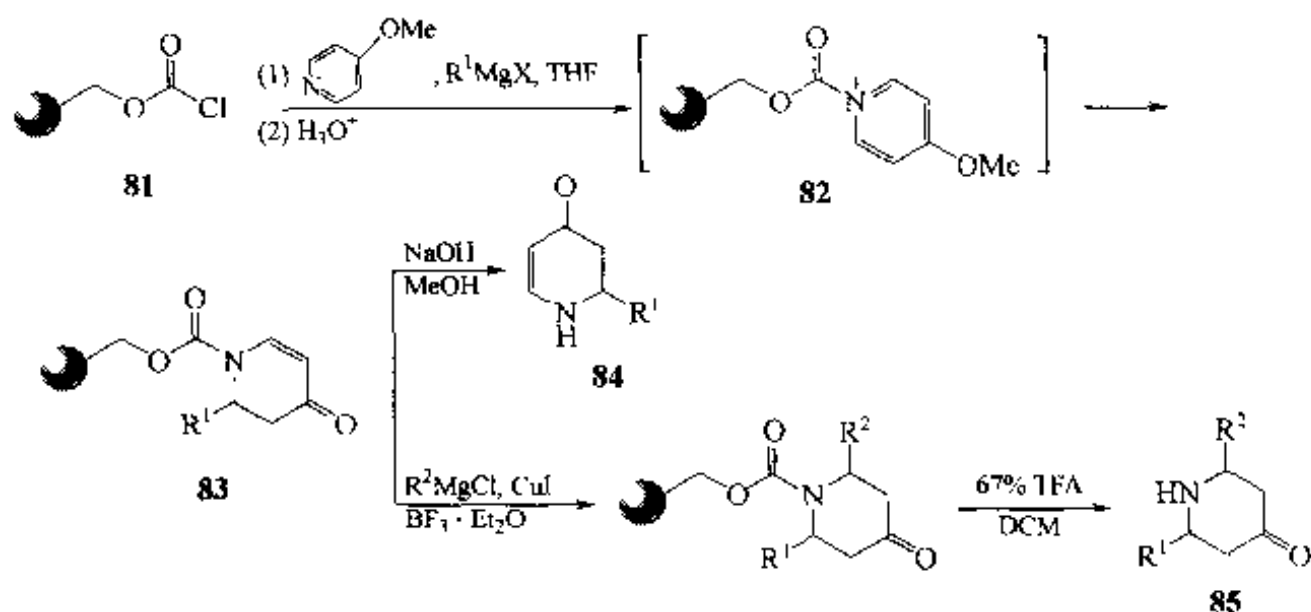
**例 3：**另一种方式为先把  $\beta$  羰基烯胺结构键合到载体上，然后再与 1,3-二酮构件缩合得到 DHP 型杂环。此方法的各步缩合反应条件温和，均以 4 Å 分子筛为脱水剂 【Gor 1996b】。



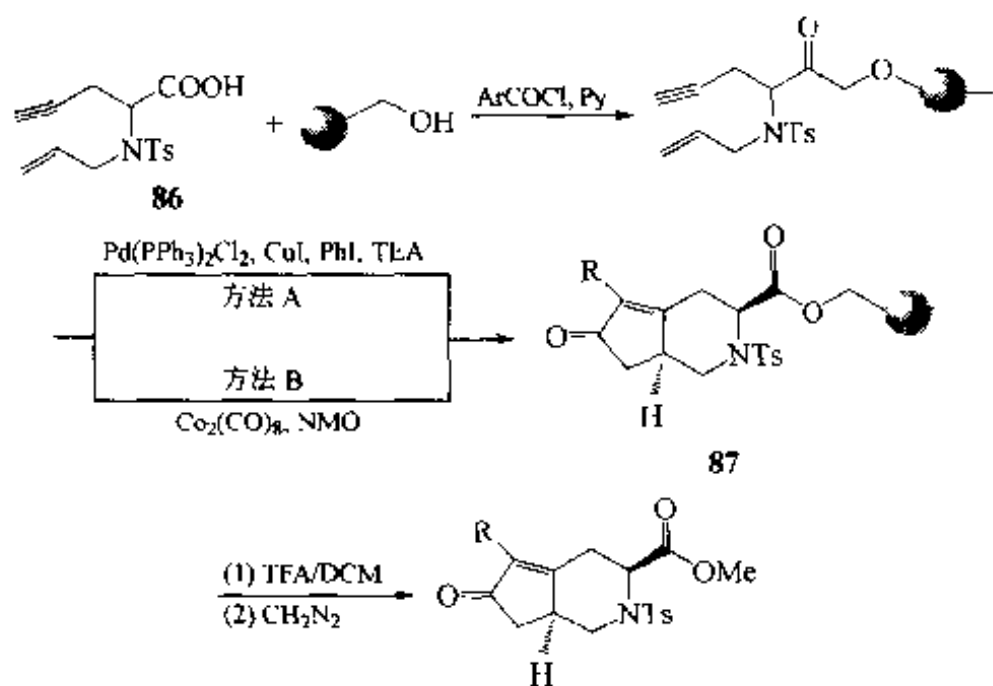
**例 4：**合成 DHP 酮则需要完全不同的反应。方法之一是亚胺中间体 (如 79) 与 Danishefsky 双烯在 Lewis 酸催化下进行环加成反应。四步固相反应得到目标化合物 80，总收率可高达 60%~90% 【Wang 1997】。



例 5: 再一种合成 DHP 酮的路线是以树脂键合得到的 *N*-酰基吡啶盐络合物为关键中间体【Che 1998】。首先以羟甲基树脂为原料, 转化为氯代甲酸酯 (81), 后者与预先混合好的 4-甲氧基吡啶/格氏试剂/THF 混合液反应, 经过中间体亚胺盐 (82) 得到固相键连 DHP83。它既可以直接皂化裂解得到单取代的产物 (84), 又可以与另一种格氏试剂衍生的有机铜发生 1,4-加成, 得到双取代 THP 酮产物 (85)。

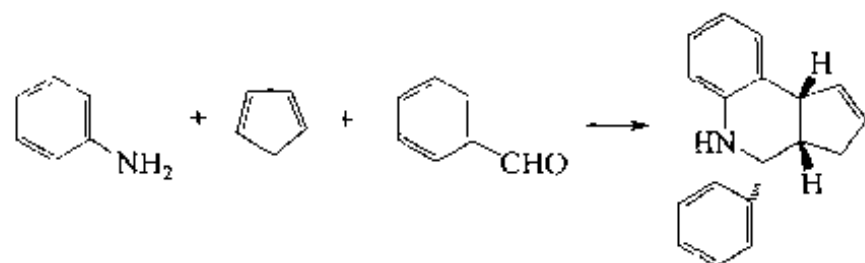


例 6: 另有一类戊环并插烯式 DHP 酮化合物 (又称 1*H*-[2]吡啶酮) 的合成, 是经历分子内炔烯环合反应完成的【Bol 1997】。首先用含有炔烯结构的由 Ts 保护的  $\alpha$ -氨基酸 (86) 与 Wang 树脂键合, 然后在钯催化剂或羰基钴催化下生成与树脂相连的反式取代 1*H*-[2]吡啶酮 (87), 最后经 TFA 裂解树脂及重氮甲烷酯化得到目标化合物。

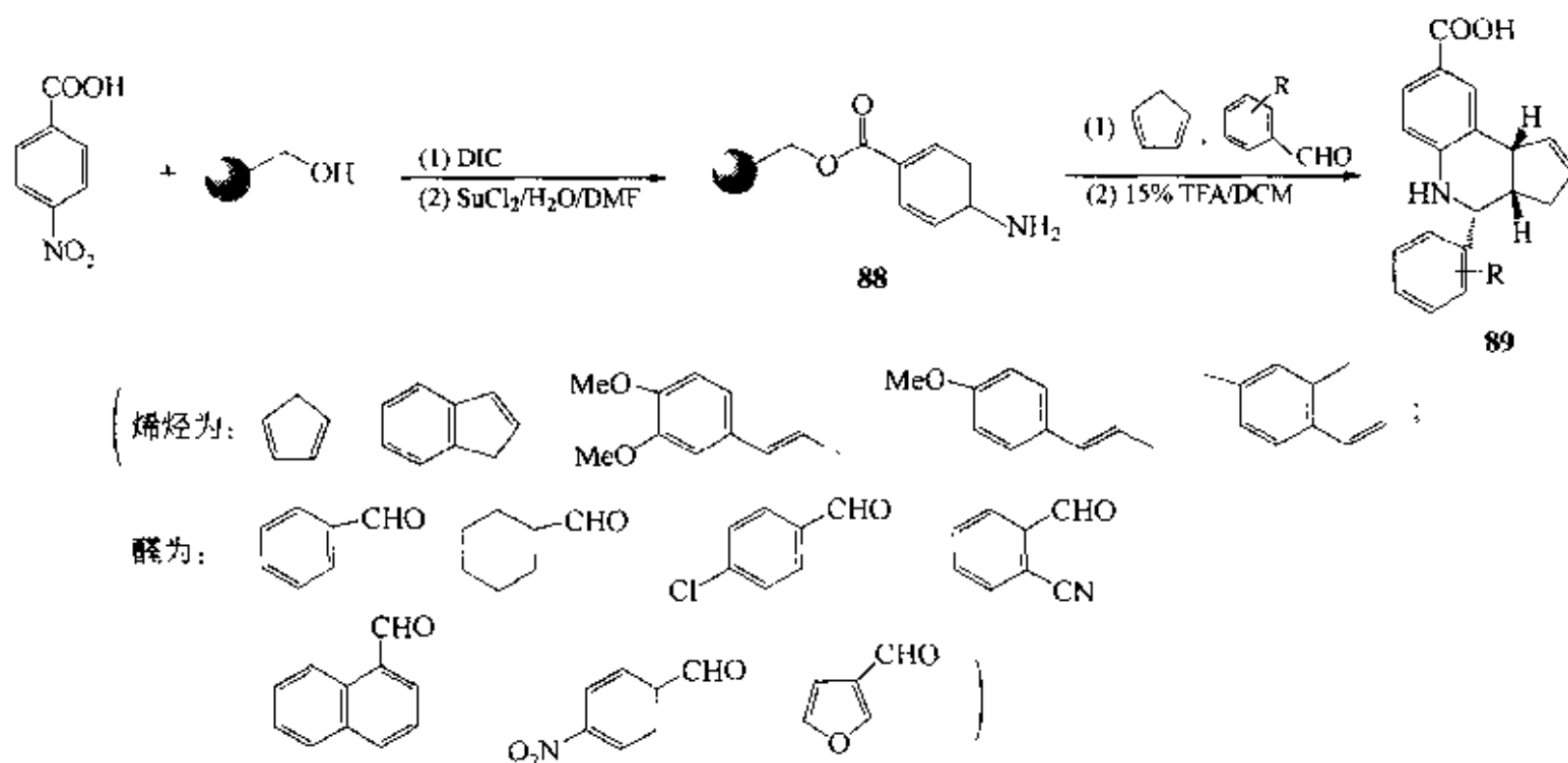


## 七、四氢喹啉、喹啉类

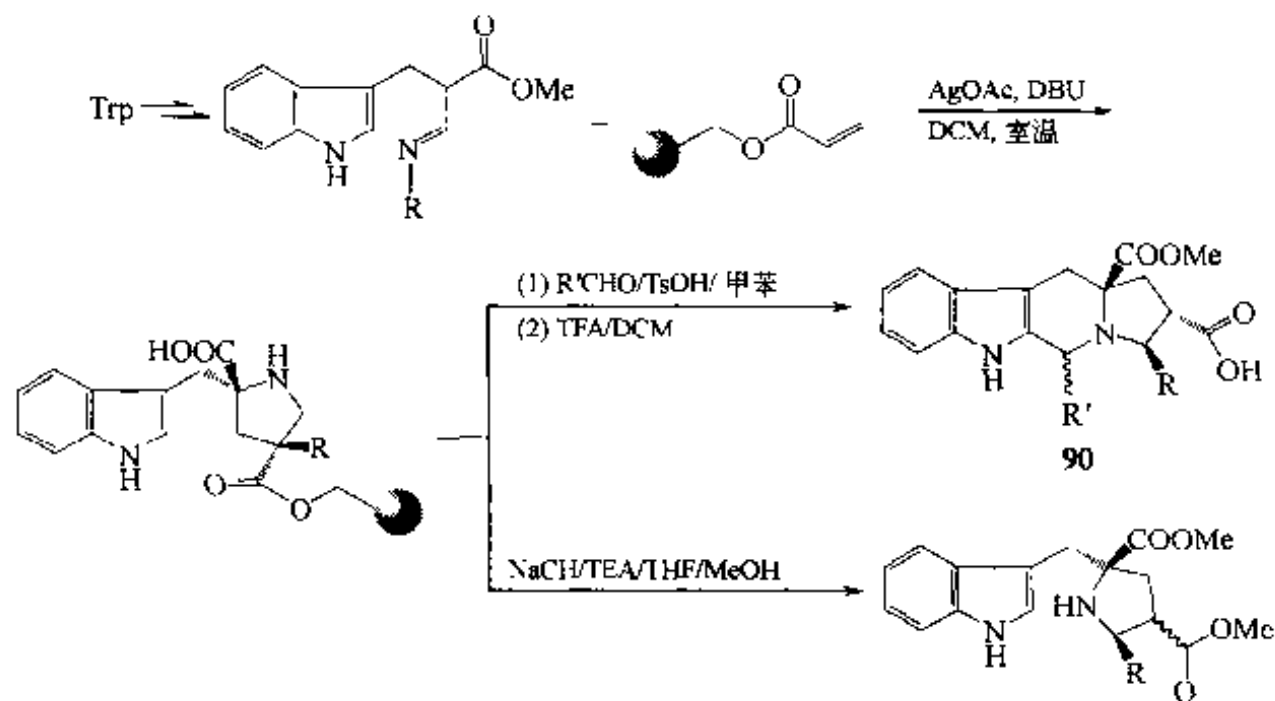
环戊烯并四氢喹啉衍生物近似于具生物活性的天然产物结构。利用 Grieco 多组分缩合反应可以一锅合成此类产物【Gri 1998】:



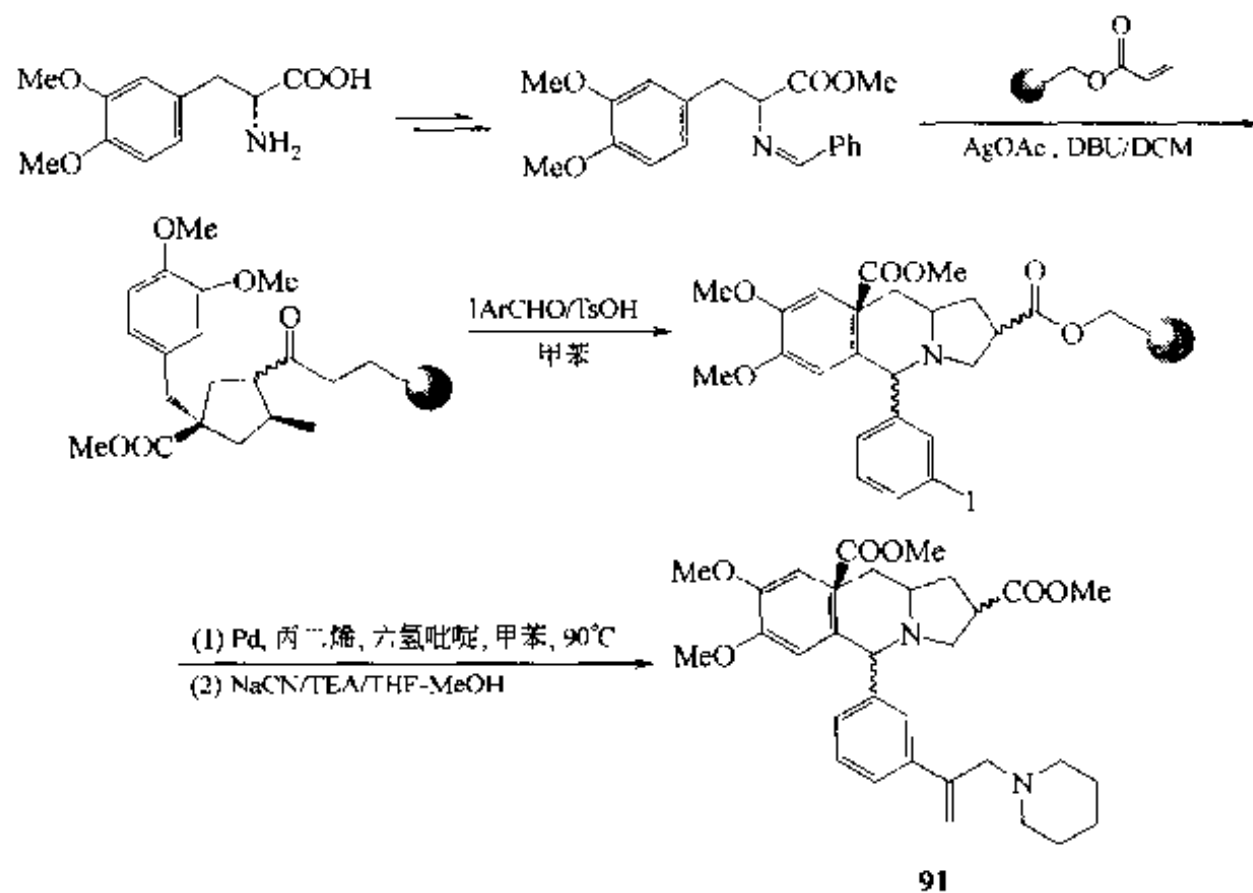
例 1: 用固相合成此类化合物可以从 Wang 树脂开始, 首先引入硝基苯, 再将其还原为 Grieco 反应所必需的氨基结构 (88), 然后再与烯烃及醛缩合, 最后经 TFA 裂解切除树脂, 得目标产物 89【Kis 1997】。此合成中的烯烃均为共轭型, 醛结构可以是芳醛及脂肪醛多种类型。



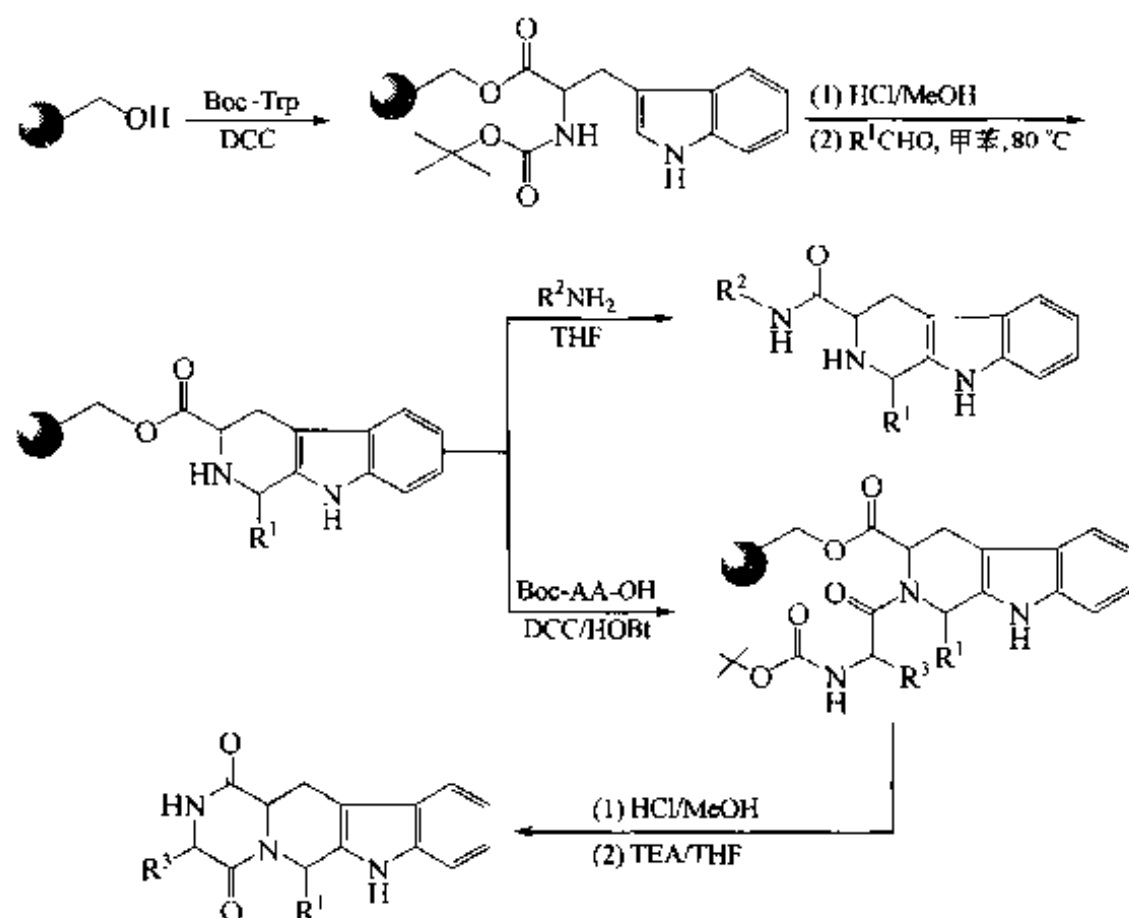
例 2: 以色氨酸为原料, 经历 Schiff 碱形成、1,3-偶极环加成及 Pictet-Spengler 缩合, 可得到多取代的  $\beta$ -carboline 衍生物 (90)【Don 2000】。



若以芳环上取代的苯丙氨酸为原料，除经历上述反应系列外，再进行 Pd 催化的丙烯基化反应，可制备新型取代的  $\beta$ -carboline 衍生物 (91)。

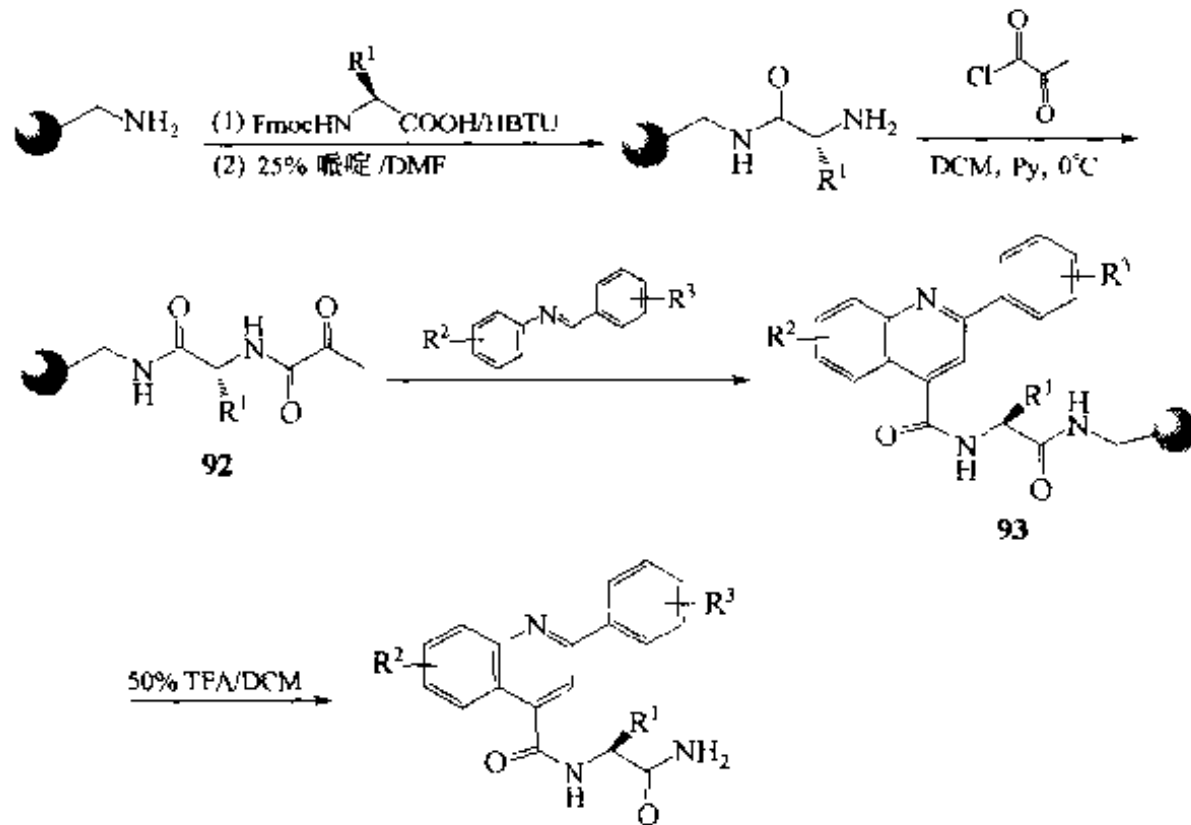


色氨酸与相关的醛经历 Pictet-Spengler 反应可以很方便地生成喹啉环。此结构的二级胺还可与一个氨基酸缩合，随后此残基的氨基再与 Linker 酯发生分子内胺解，得到四环结构的产物【Fan 1998】。

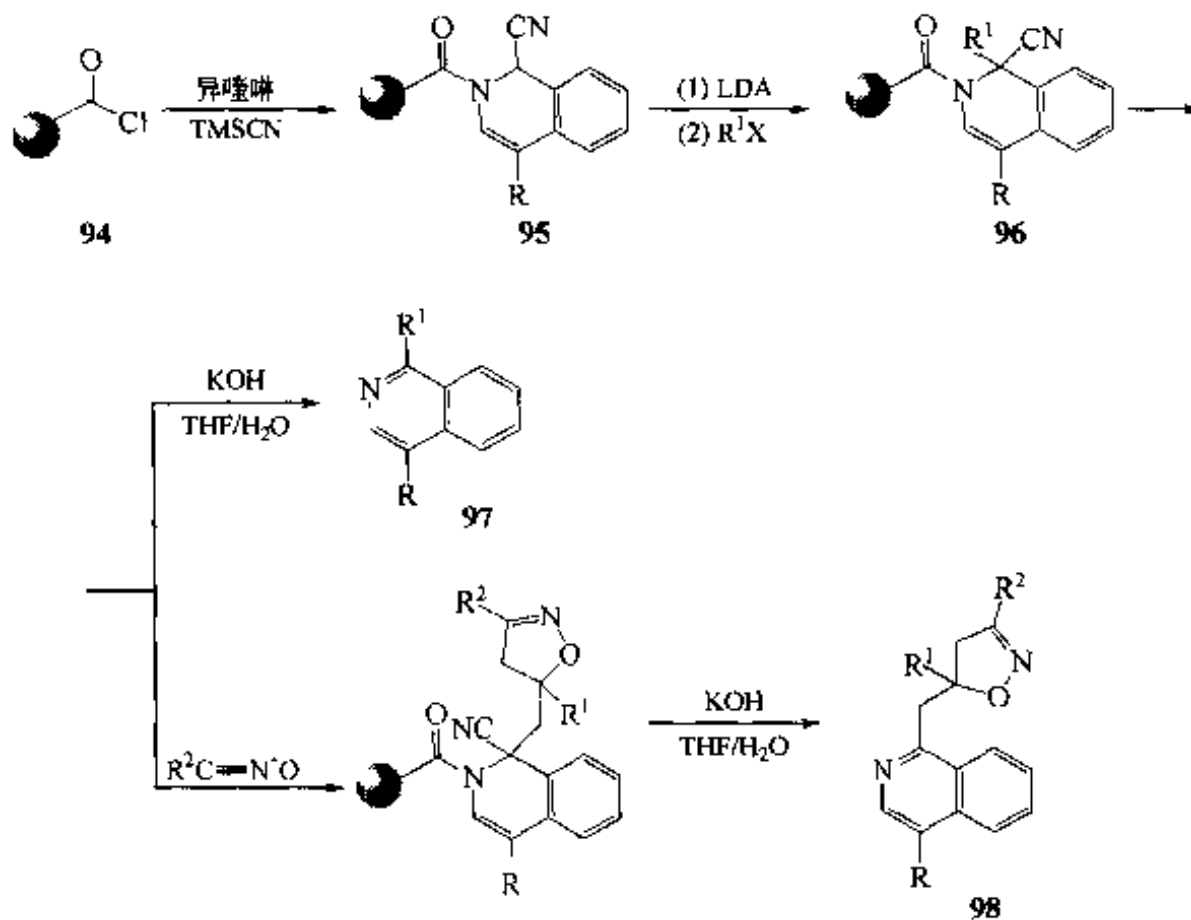


**例 3:** 利用 Doebner 喹啉可以合成固相 2-芳基喹啉-4-羧酸衍生物【Gop 1997】。此合成的关键是先在固相载体上制备  $\alpha$  酮酰胺 (92)，再与双芳香取代的 Schiff 碱发生环加成反应，得到 2-芳基喹啉-4-羧酸衍生物 (93)。

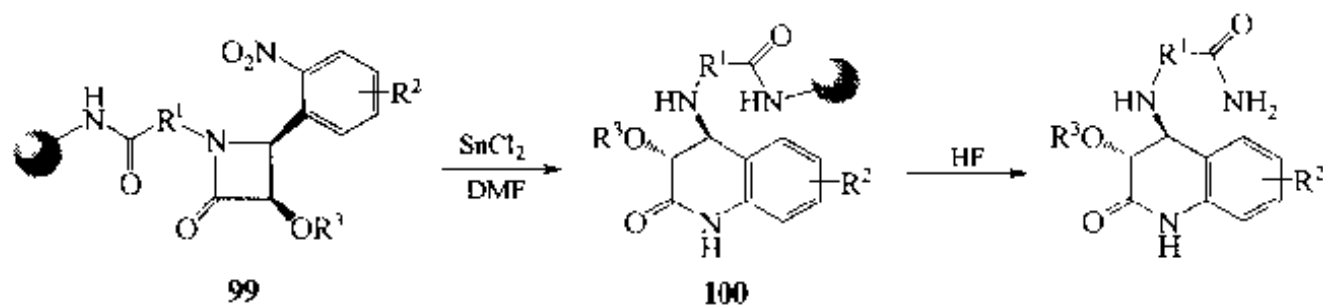




例 4: 可以用无痕迹固相合成方式制备 1 位异噁唑取代的异喹啉【Lon 1998】。此种合成必须从新鲜制备的酰氯型树脂 (94)【Lor 1996】开始。在三甲基氰基硅烷 (TMSCN) 存在下, 此种树脂使异喹啉构件酰化, 得到 Reissert 缩合产物 (95), 后者  $C_1$  在锂试剂 (LDA) 作用下发生烷基化, 得到重要中间体 96。它既可以 KOH 水解直接得到喹啉衍生物 (97), 又可以再与氰化物发生 1,3-偶极环加成得到 1-异噁唑异喹啉型产物 (98)。



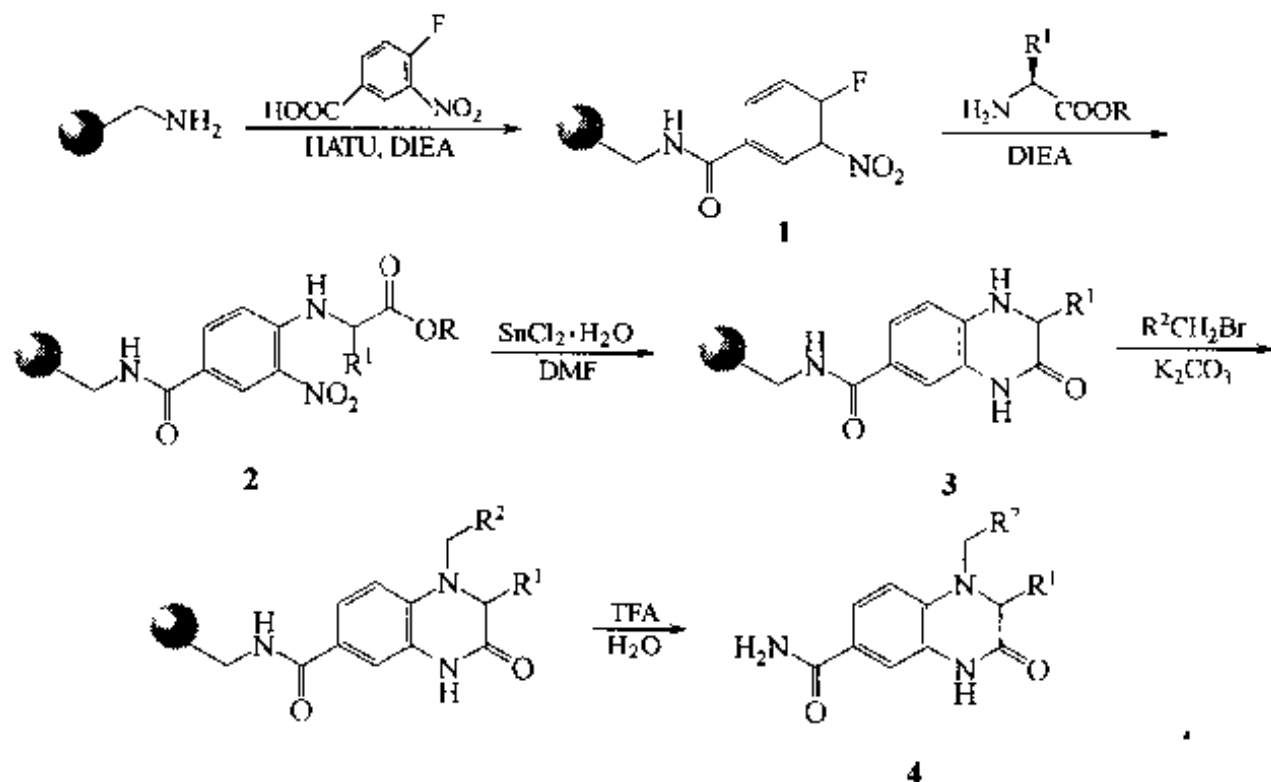
喹啉酮衍生物的合成可以以邻硝基苯代- $\beta$ -内酰胺 (99) 作为关键中间体, 经还原使其硝基转化为氨基中间结构, 随即发生分子内胺交换, 得扩环结构 (100)【Pei 1997】。由于此类产物的分子为多取代结构, 因此非常适于制备大容量的用于广筛的发现库 (discovery library)。



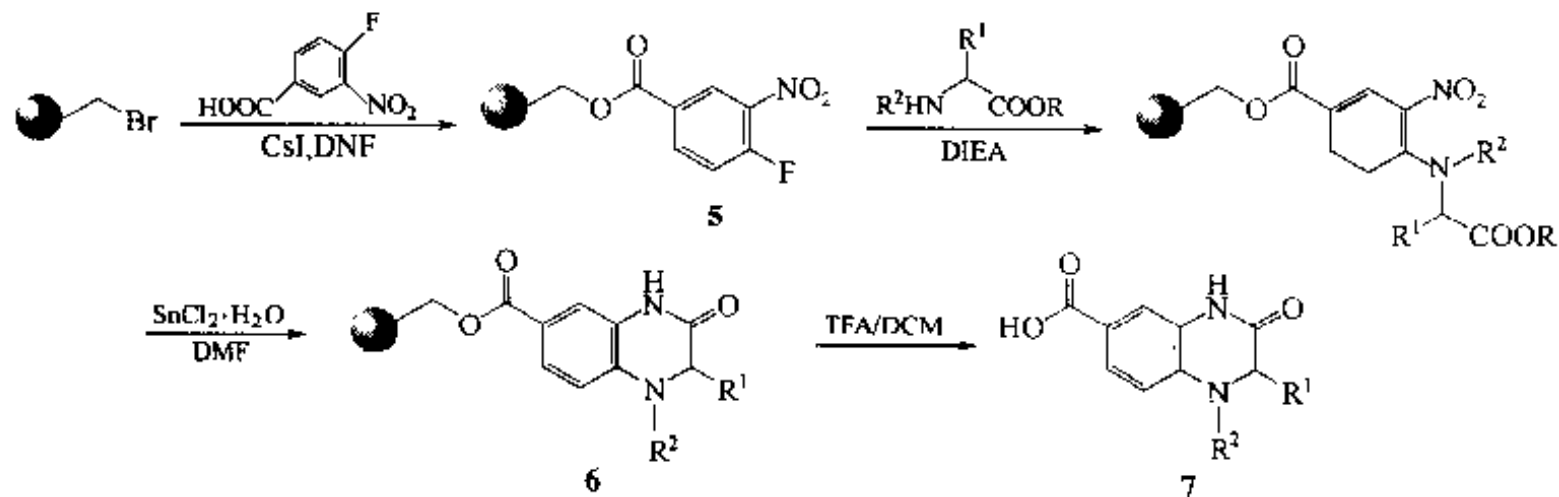
## 第二节 双杂原子杂环化合物

### 一、四氢喹啶啉类

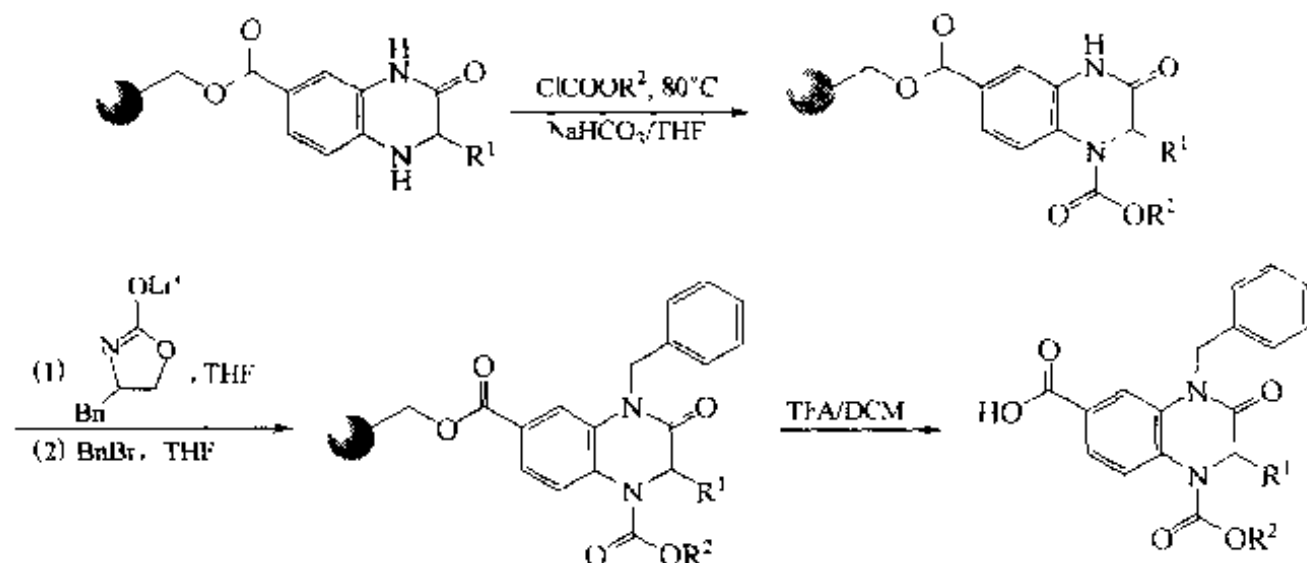
**例 1:** 在固相载体上引进的  $\alpha$ -氟代硝基苯 (**1**) 是合成四氢喹啶啉酮的关键中间体【Lee 1997】。首先在温和条件下用相应的氨基酸酯取代氟原子, 生成 **2**, 然后使硝基还原, 并自动合环成为四氢喹啶啉酮结构 **3**, 后者的二级胺氮原子与不同的溴代烷反应, 再经裂解切除树脂, 就可得到三取代的四氢喹啶啉酮衍生物 (**4**)。



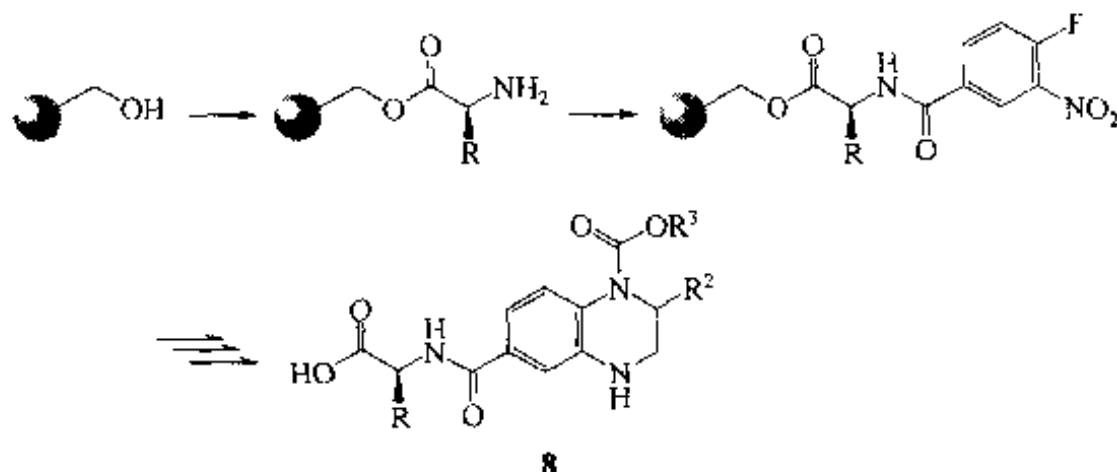
**例 2:** 还可以用溴甲基型 Wang 树脂与 3-硝基-4-氟苯甲酸制备类似 **1** 的中间体 **5**, 后者与  $N$ -烷基取代的氨基酸酯反应, 然后再经历与上一路线相同的还原、合环及裂解, 得到带游离羧基的四氢喹啶啉酮衍生物 **7**【Mor 1998】。



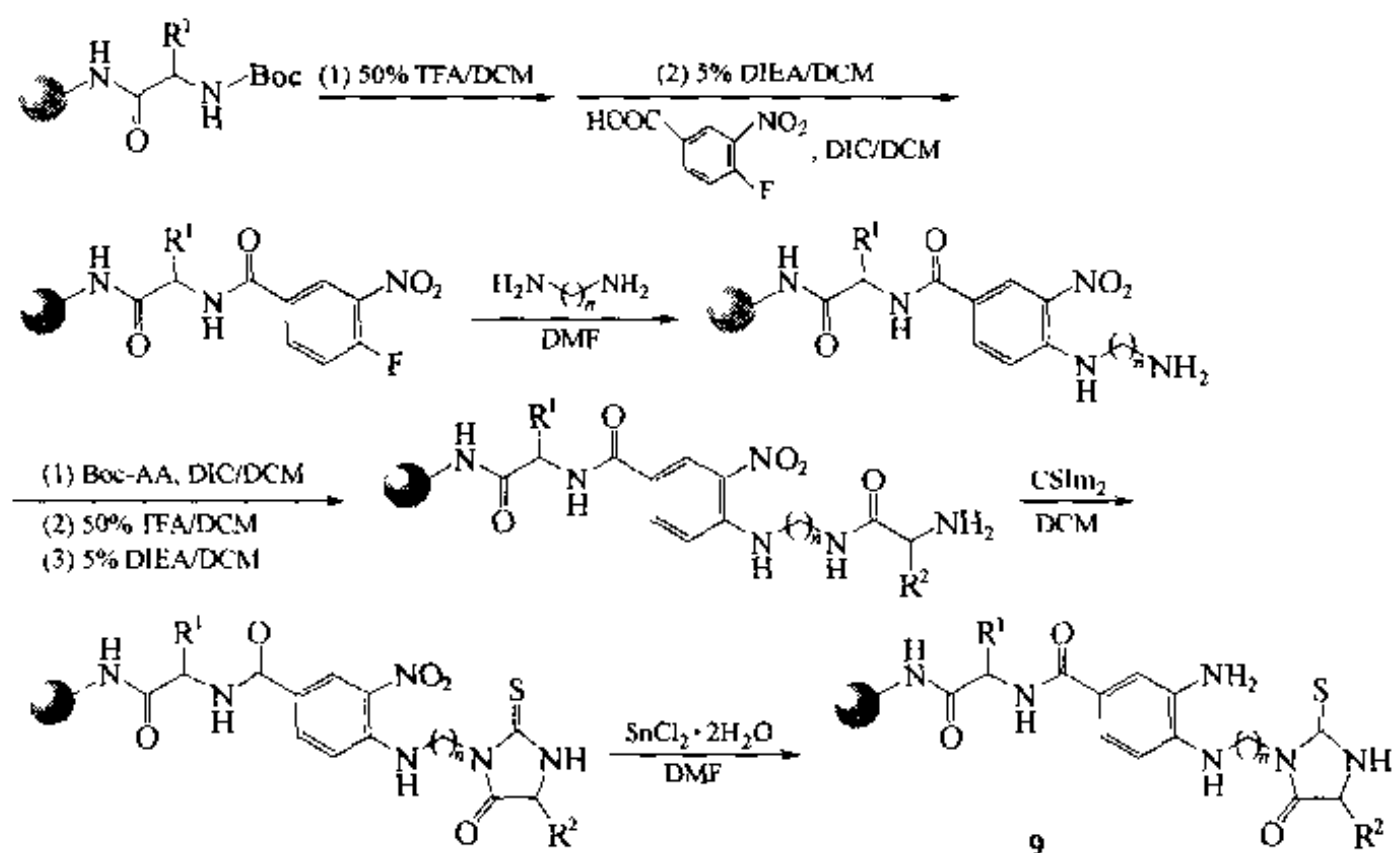
如果中间体 **6** 分子中  $R^2 = H$  时, 杂环上两个氮原子可以相继发生酰化及烷基化, 使产物结构多样性进一步加强。

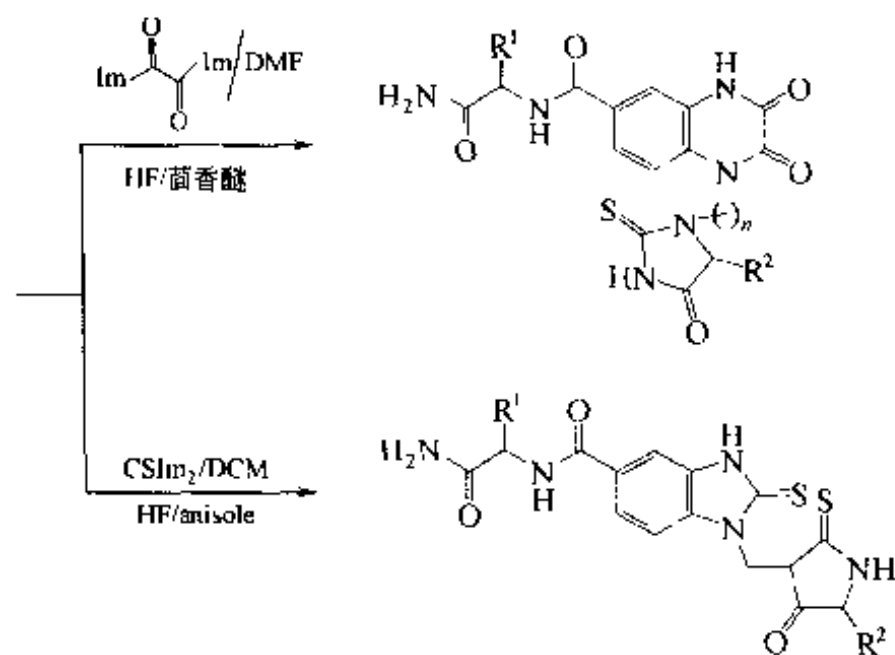


还可以在 Wang 树脂上先键合一个 (甚至几个) 氨基酸残基, 然后再开始上述合成, 最后可以得到侧链结构多样的四氢喹啉啉酮 (**8**)。

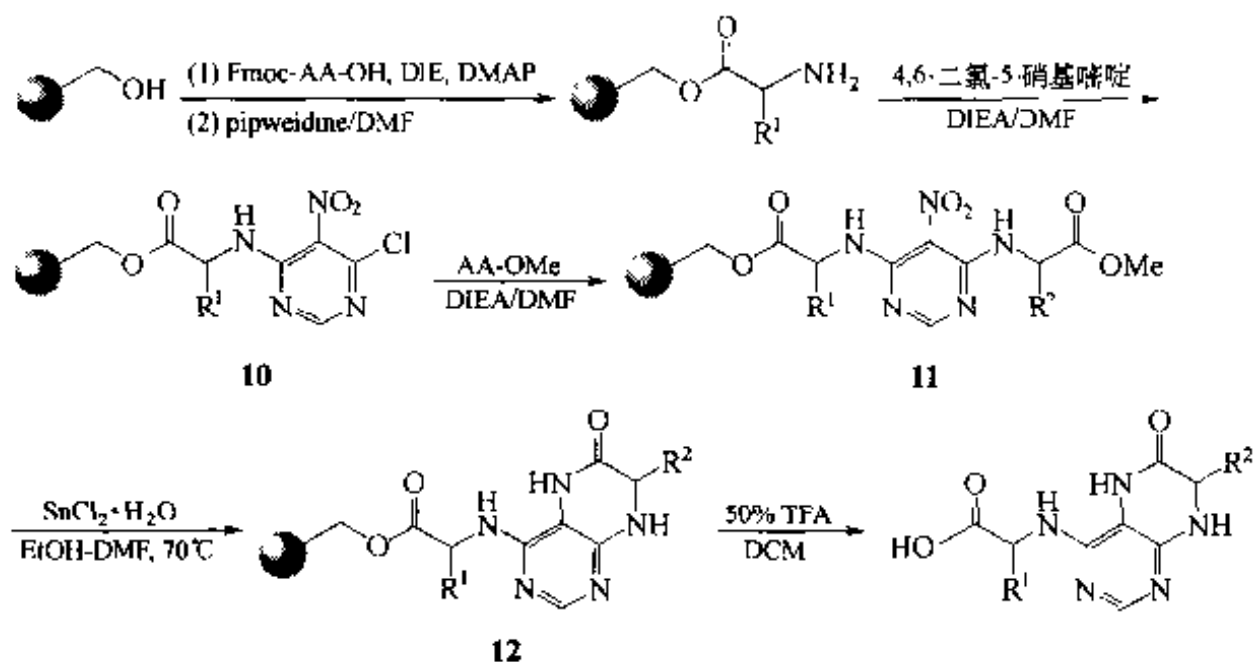


例 3: Houghten 研究组设计了一条既可以制备具有硫代乙内酰脲侧链的苯并咪唑硫酮, 又可以制备具有硫代乙内酰脲侧链的四氢喹啉啉二酮衍生物的固相合成路线【Nef 2000】。构件中间体 (**9**) 是生成这两种产物的关键。



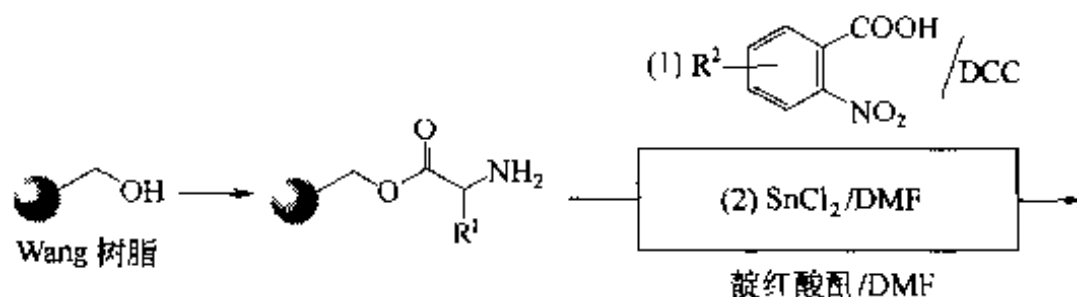


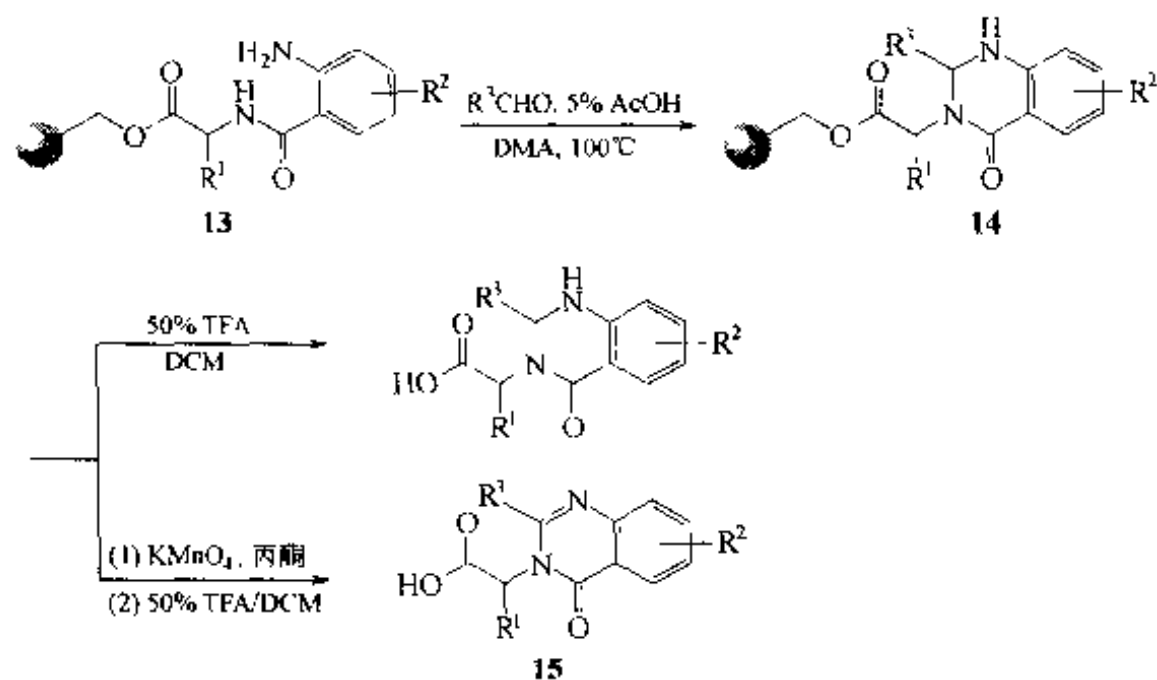
例 4: 在一些并杂环结构中, 从 Lipinski 规则及 Rich 概念角度看, 嘌呤酮骨架具有很理想的“drug-like”特征。在下列的固相合成中, 以 4,6-二氯-5-硝基嘧啶为重要合成构件, 相继进行两次芳环亲核取代 ( $S_NAr$ ) 反应。第一次是使此构件与固相载体键合形成 **10**, 随后由另一构件氨基酸酯与 **10** 发生第二次  $S_NAr$  反应得到 **11**。伴随对 **11** 中硝基还原的同时发生环化反应, 形成嘧啶并哌嗪酮结构 **12**【Bax 2000】。



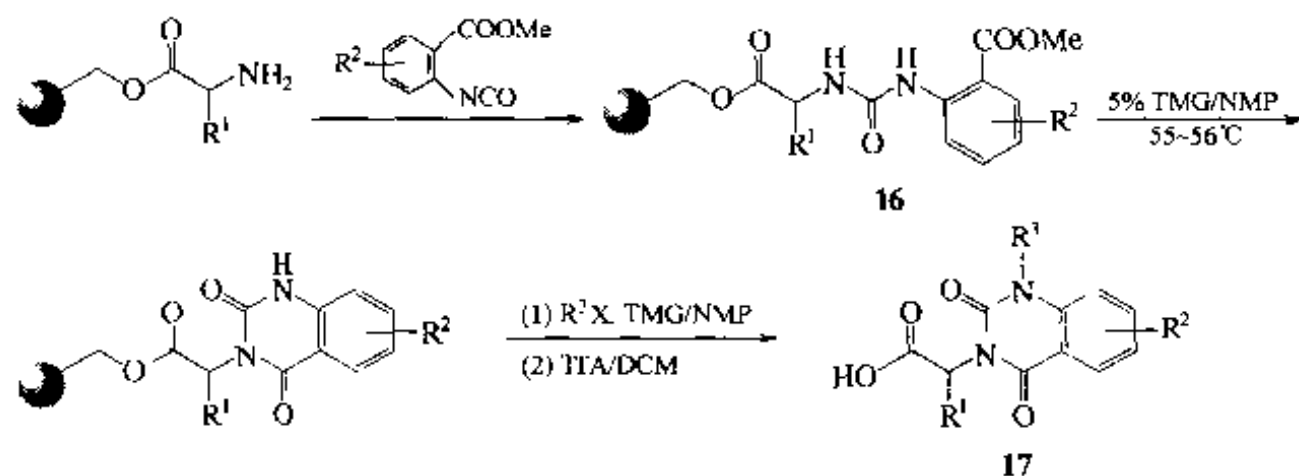
## 二、唑啉啉及唑啉啉类

例 1: 固相合成唑啉啉类化合物的一个主要路线是在树脂上首先构建邻氨基苯甲酰胺结构 (**13**), 随后此中间体再与醛发生类似的 Mannich 型反应, 形成唑啉啉酮结构 (**14**), 它可以直接裂解得到产物, 也可以再经  $KMnO_4$  脱氢芳香化得到产物 **15**【May 1997】。

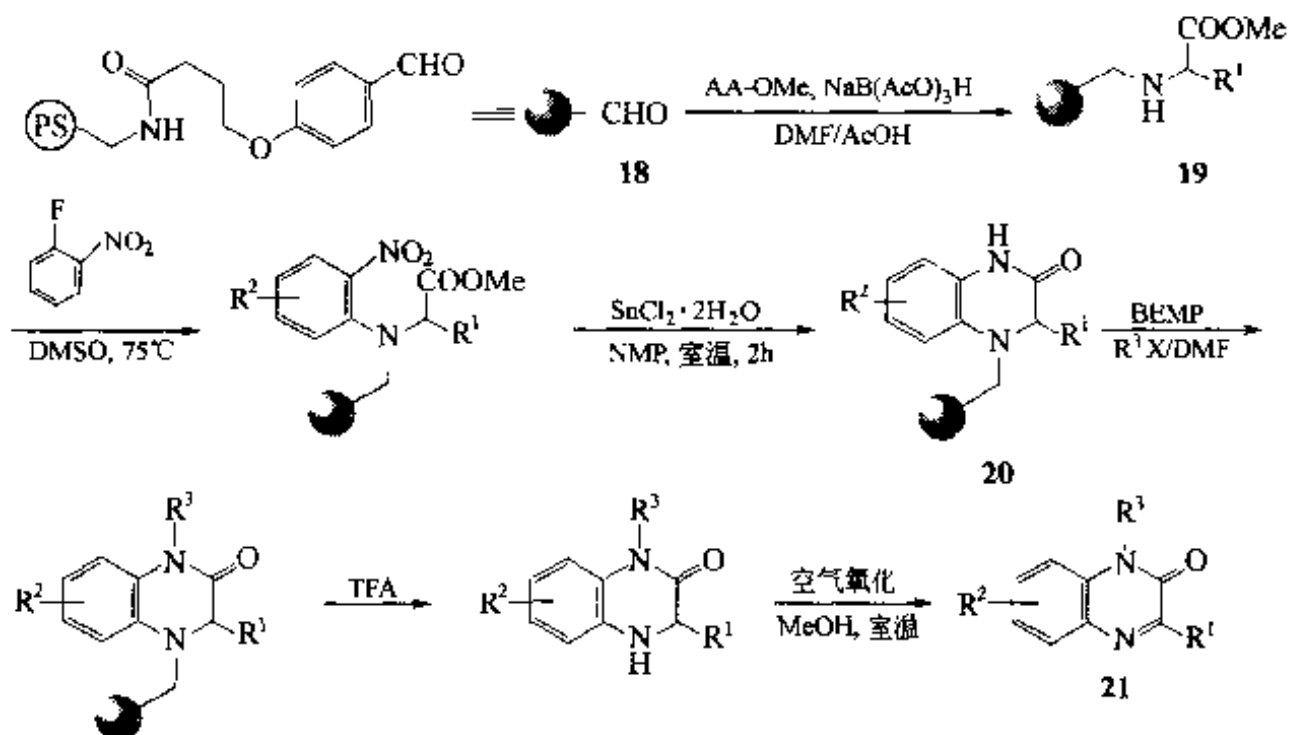




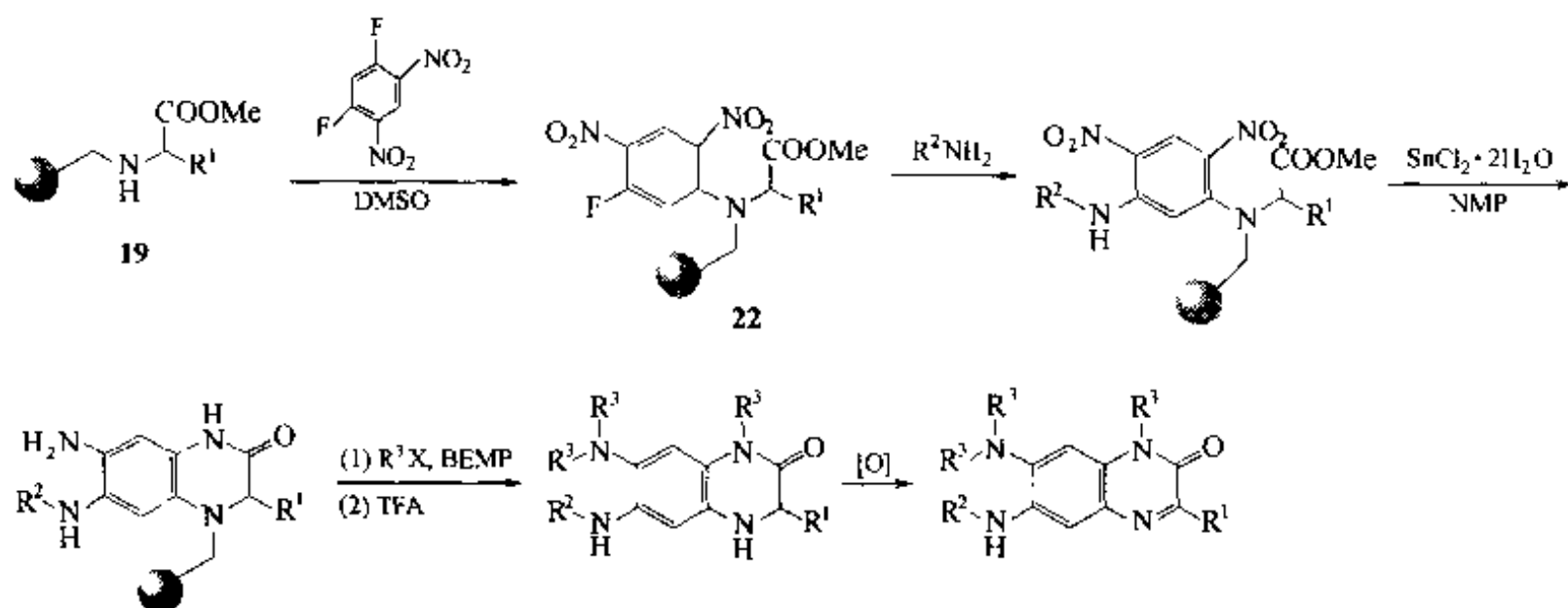
例 2: 另一个合成路线是在树脂上先引入一个邻位羧酸酯取代的苯基脲中间体 (16), 此结构在四甲基胍催化下经温热处理即可合环生成喹啉结构, 后者再经 *N*-烷基化及裂解切除树脂, 得到三取代的喹啉衍生物 17 【Gor 1997】。



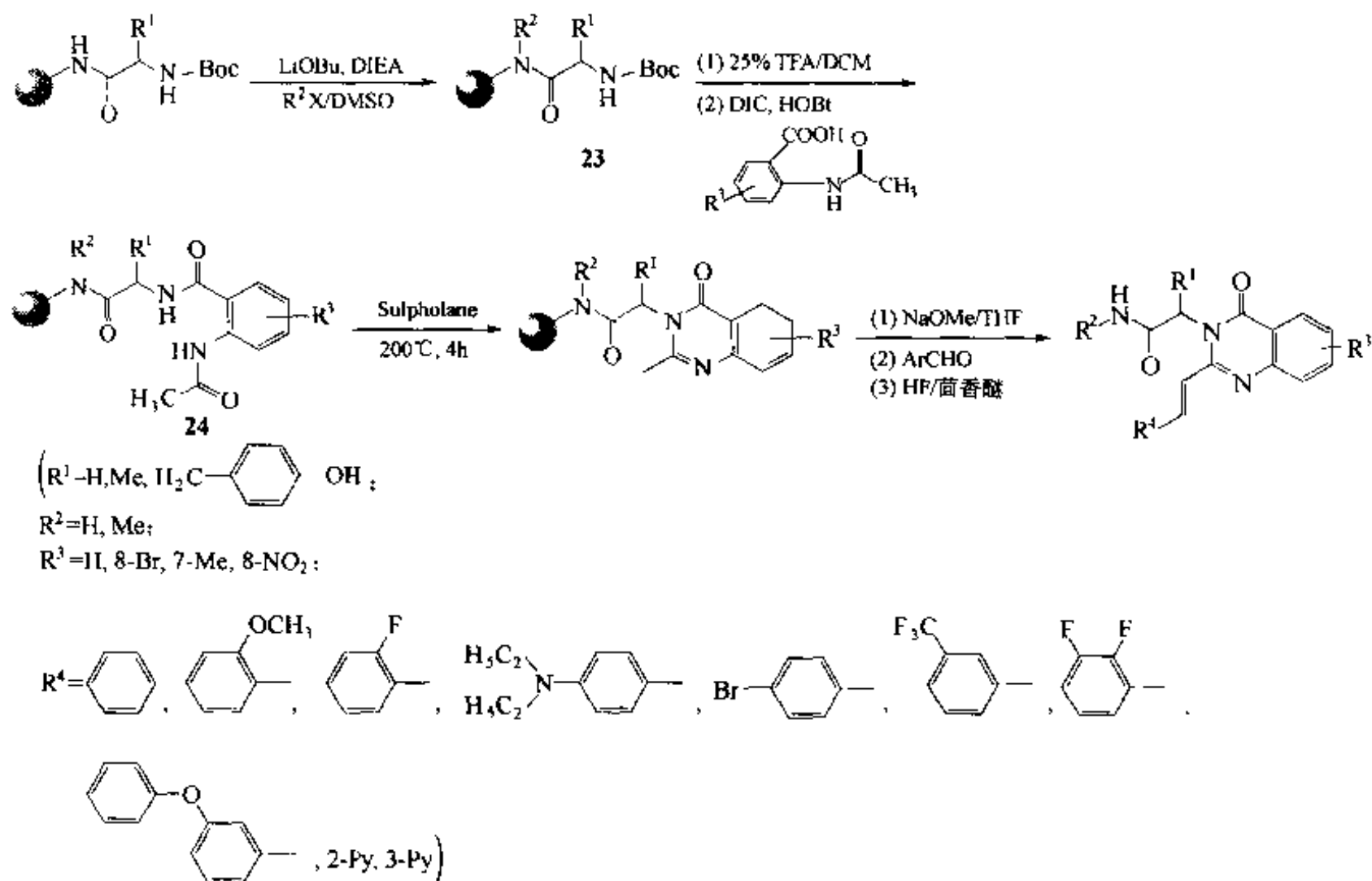
例 3: 下面的固相合成喹啉酮方法中, 采用苯甲醛型树脂 (18) 为固相载体, 还原胺化后转化为对酸解条件非常敏感的苜芳胺型 Linker (20), 后者在 TFA 存在下即可发生裂解, 脱除树脂。与其他的合成方法相比, 此种方法得到的喹啉酮产物没有裂解时释放出的羧基, 因此又称为无痕迹合成 【Krc 2000】。



为了提高产物 **21** 的结构多样性, 可以用 1,5-二氟-2,4-二硝基苯与 **19** 键合。根据固相假稀释原理, 只能有一侧的氟原子与树脂上的仲胺反应得到 **22**, 然后依照上述的路线反应, 得到具有更多取代的大容量产物库。

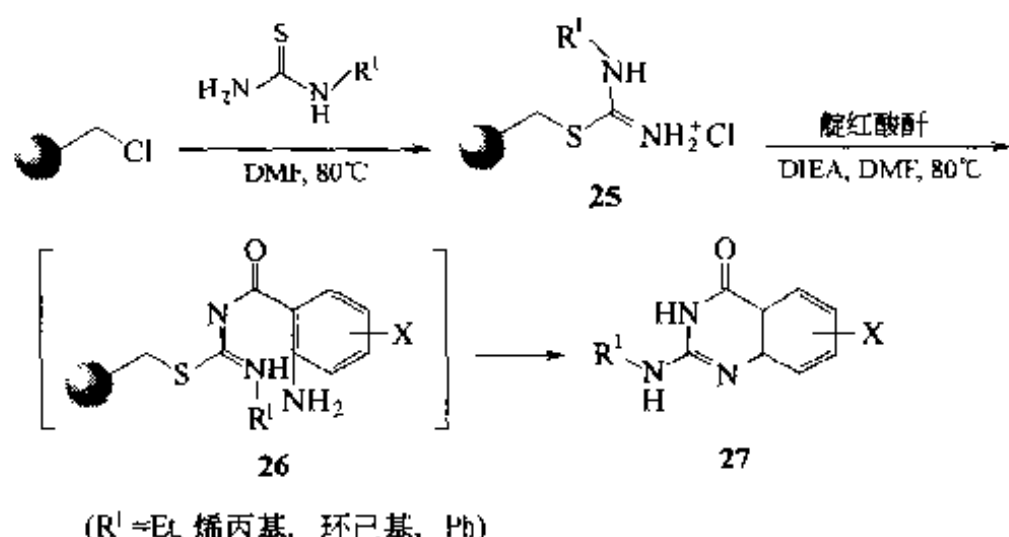


**例 4:** 为了增加目标化合物喹啉酮的结构多样性, 首先在 MBHA 树脂与第一个氨基酸相连的酰胺 N 原子上引入取代基, 得到中间产物 (**23**), 然后在  $\alpha$ -氨基酸上引入邻乙酰氨基苯甲酰结构, 它是下一步环化形成喹啉酮的重要前体 (**24**)。与一般的脱水剂  $POCl_3$  及  $P_2O_5$  相比, 此合成以 Sulpholane 为环化缩合剂可以避免一些副反应, 得到收率及纯度均满意的产物【The 2000】。

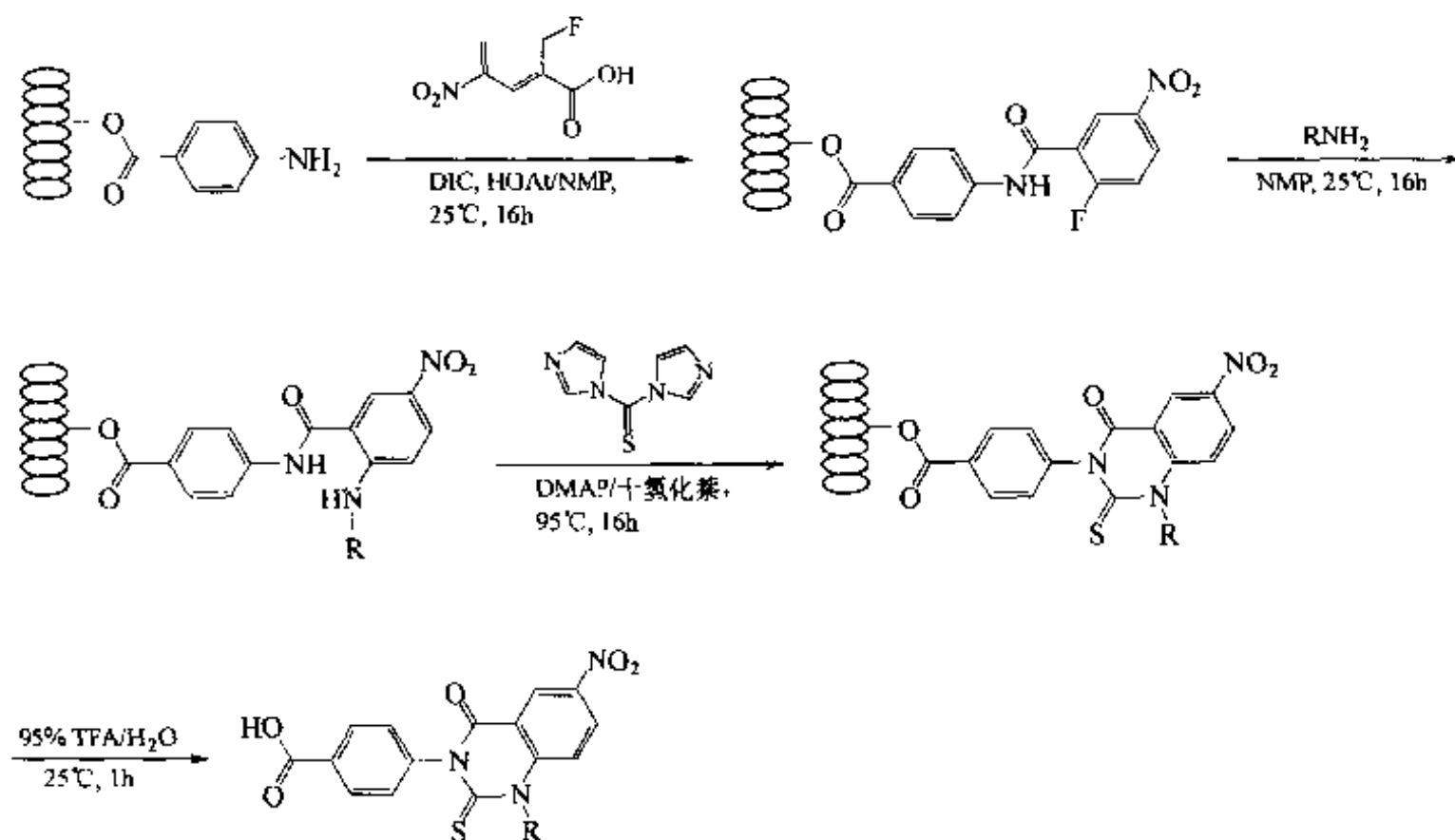


**例 5:** 用烷(或芳)基取代的硫脲为构件, 很方便地与氯甲基树脂键合生成异硫脲中间体 (**25**), 后者经靛红酸酐酰化, 经中间结构 **26**, 发生分子内环化-裂解, 随即

得到目标产物 (27)。产率达到 60%~88%，纯度为 93%~100%【Yan 2000b】。



**例 6:** 1,3-双取代-2-硫代喹啉酮的合成【Mak 2001】。用一种名为“合成灯笼” (synphase lanterns) 的固相载体进行芳香亲核取代 (S<sub>N</sub>Ar) 反应, 可以较方便地制备双取代的硫代喹啉酮衍生物。

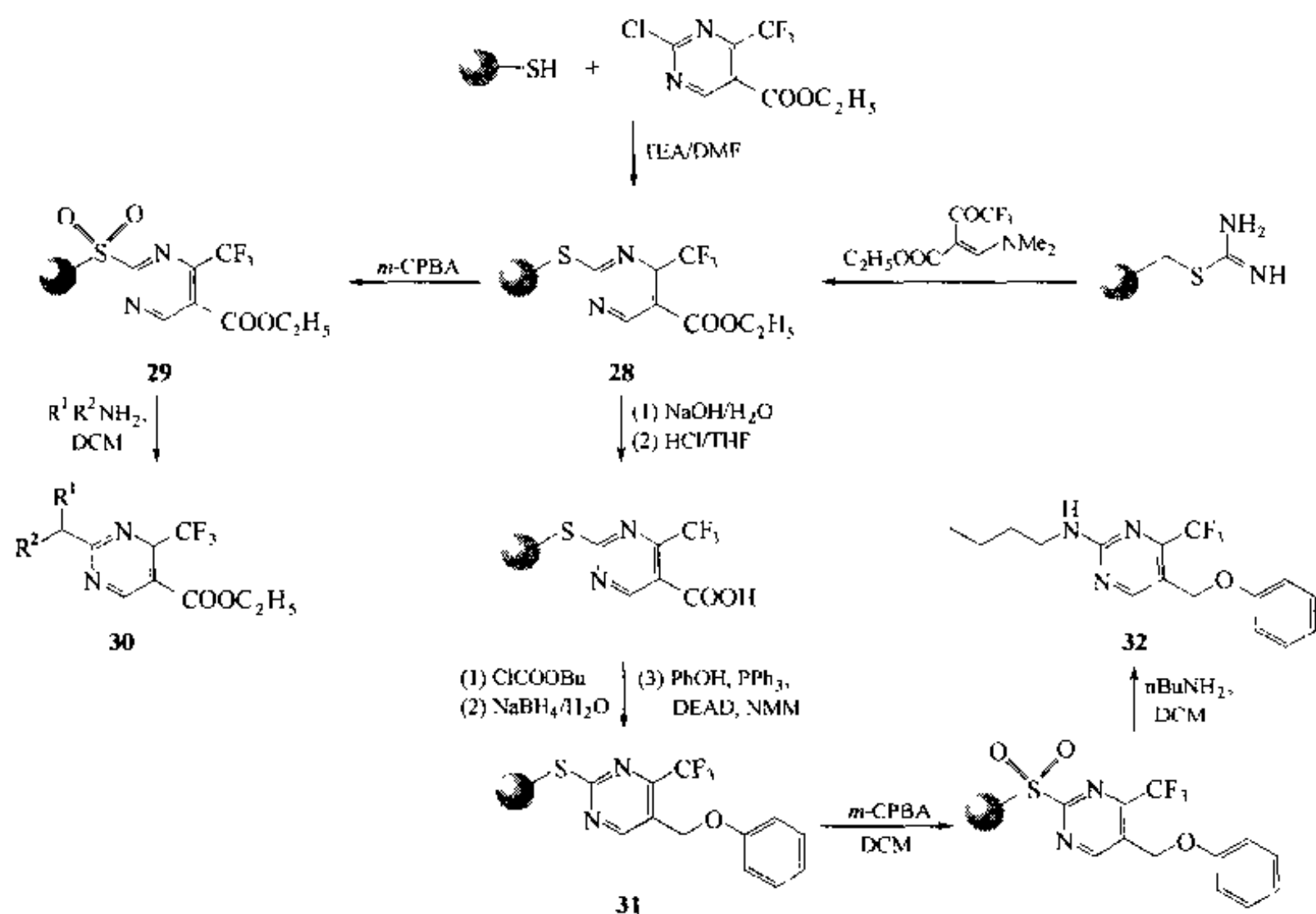


其中的 R 可以是烷基, 如丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基等; R 也可以是芳基, 如苯基、3,4,5-三甲氧基苯基等。产物的总收率多在 85%~100%, 纯度多在 95% 以上。

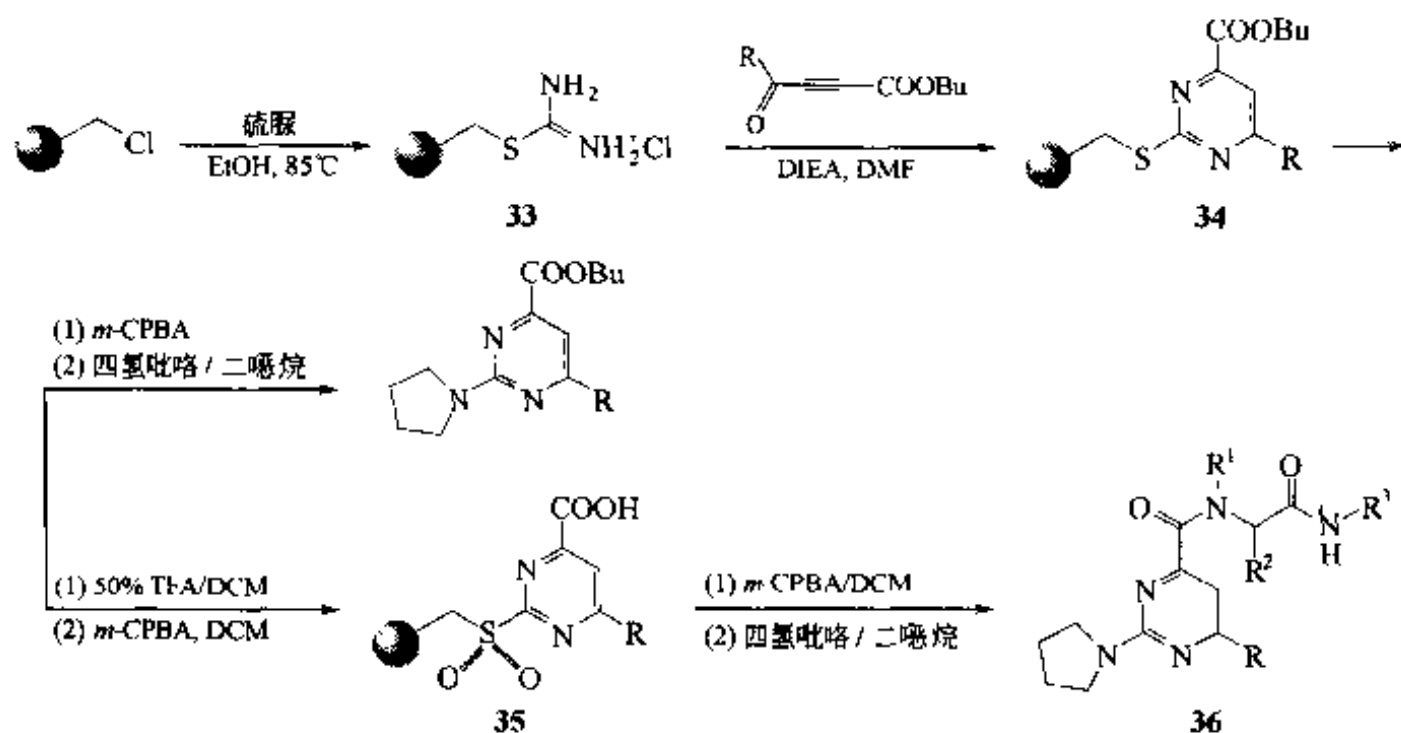
### 三、噻啉类

用巯基树脂键连的 4-三氟甲基-5-羧酸酯噻啉 (28) 是制备各种取代噻啉的基本结构。它除了可以从商品可得的 2-氯-4-三氟甲基-5-羧酸酯与巯基树脂反应制得外, 还可以从硫脲树脂与 N,N-二甲基烯胺衍生物反应制备, 然后再氧化为化学活性很高的磺酰型 Linker 29。此种 Linker 结构是一种很好的离去基, 在温和的胺解条件下即可获得相应的胺取代的噻啉衍生物 (30)。前面的 28 还可以先使 5 位的酯水解, 再经几步反应转化为苯醚 (31), 然后再转化为磺酰型 Linker, 胺解得到另一类型的噻啉

衍生物 (32) 【Gay 1997】。

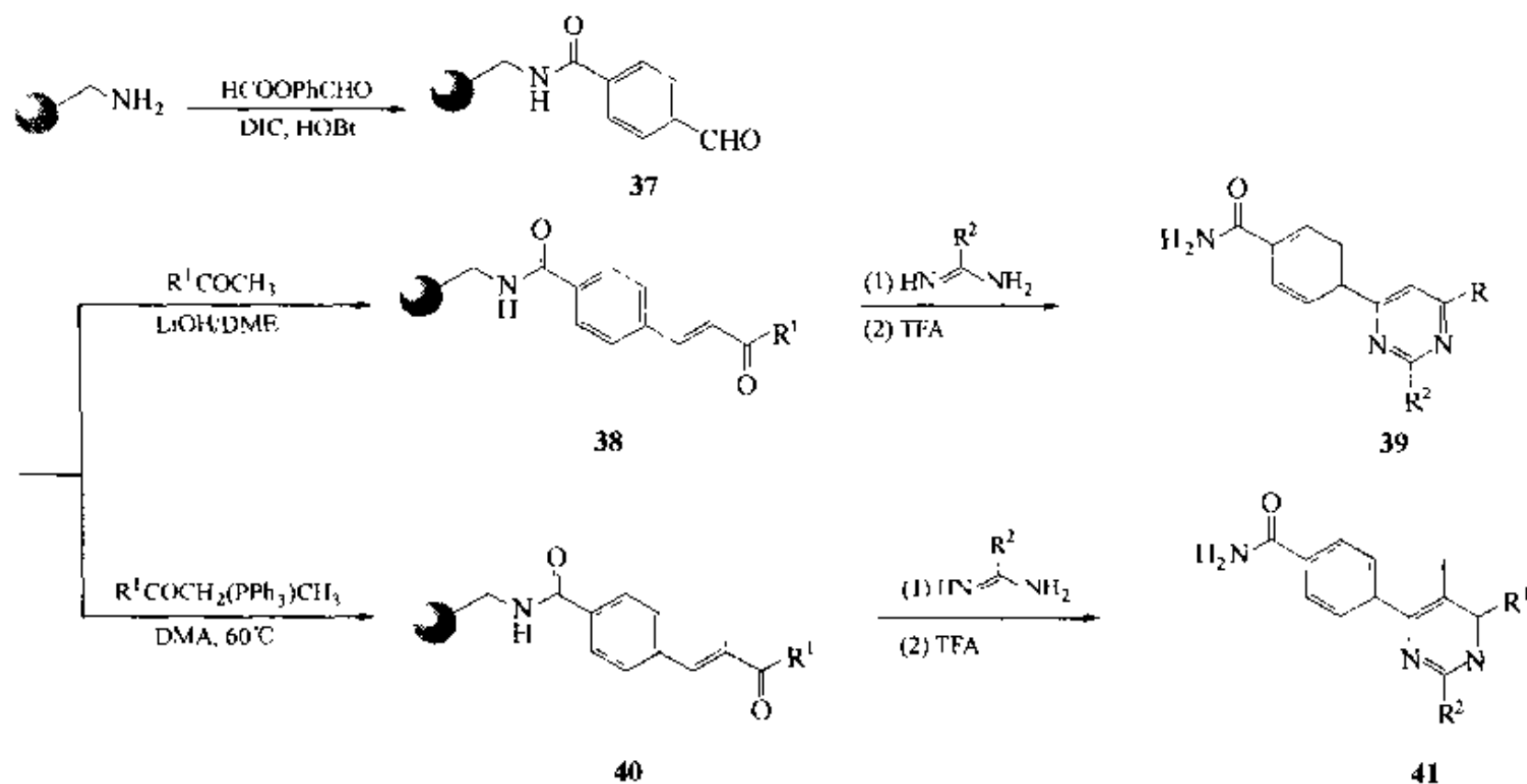


还可以用硫脲树脂 (33) 与双取代的  $\alpha$ -酮炔缩合生成 2,4,6-三取代的嘧啶结构 (34)。它经羧基游离后即可直接氧化为磺酰型 Linker, 再胺解得到产物 35。它可以先在羧基上进一步衍生, 然后再氧化、胺解, 得到另一类型的 2,4,6-三取代嘧啶衍生物 (36) 【Obr 1997】。

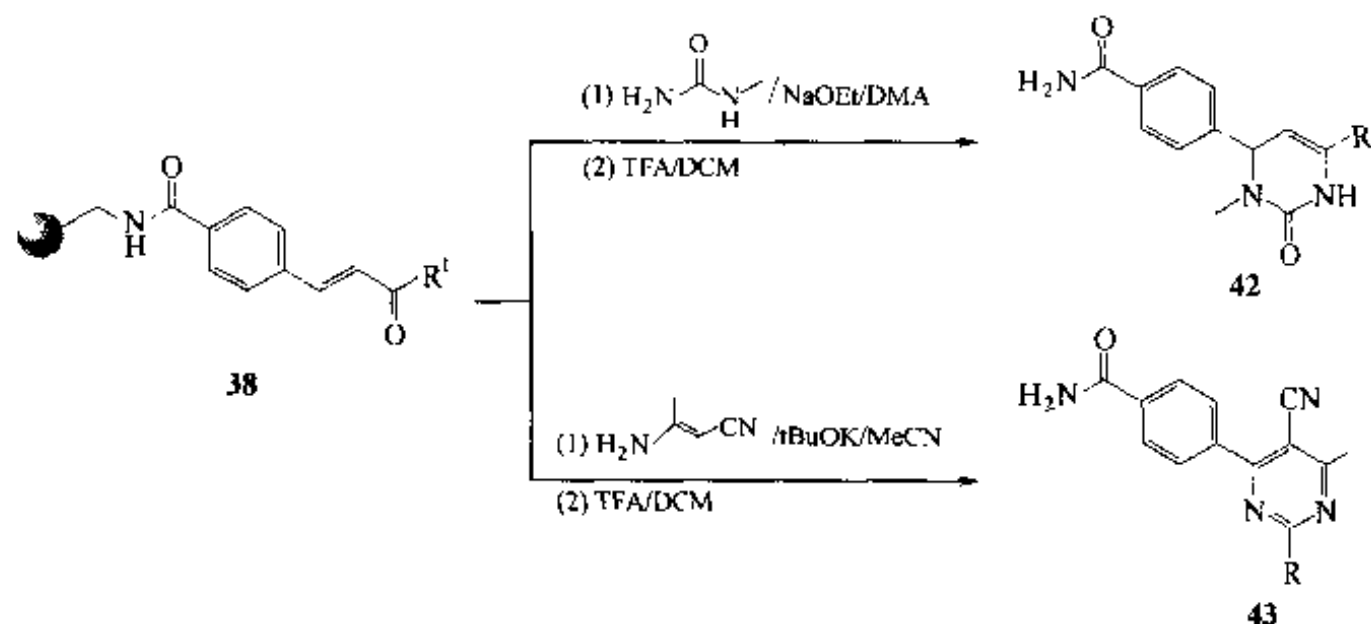


由树脂键连的芳醛 (37) 与甲基酮构件发生 Claisen-Schmidt 缩合生成  $\alpha, \beta$ -不饱和酮 (38), 经历 Wittig 反应则生成 40。这两种中间体均可与脒缩合, 得到不同的嘧啶衍生物 (39) 及 (41) 【Mar 1998】。



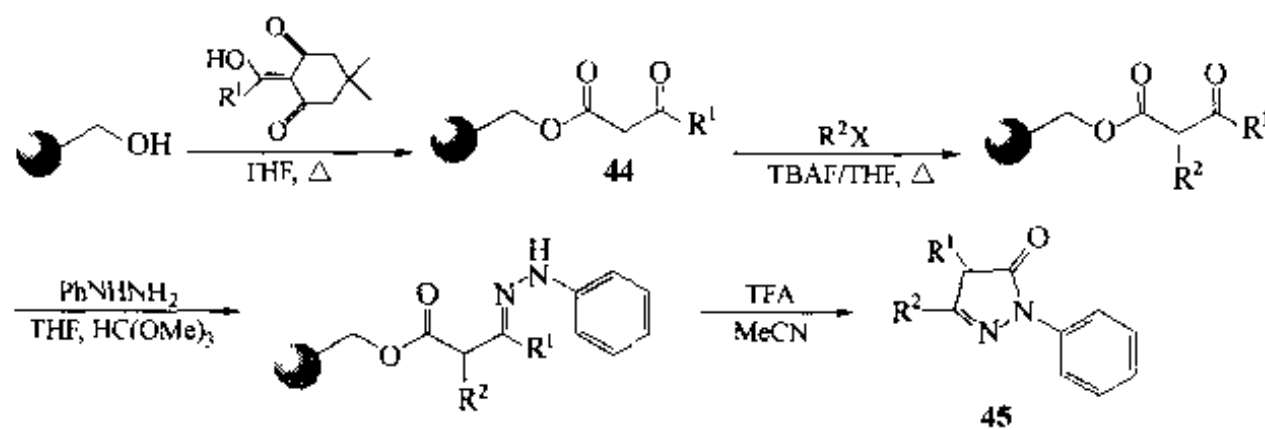


中间体 **38** 还可与甲基脲或烯胺化合物缩合，分别生成二氢嘧啶酮衍生物 (**42**) 及嘧啶衍生物 (**43**)。

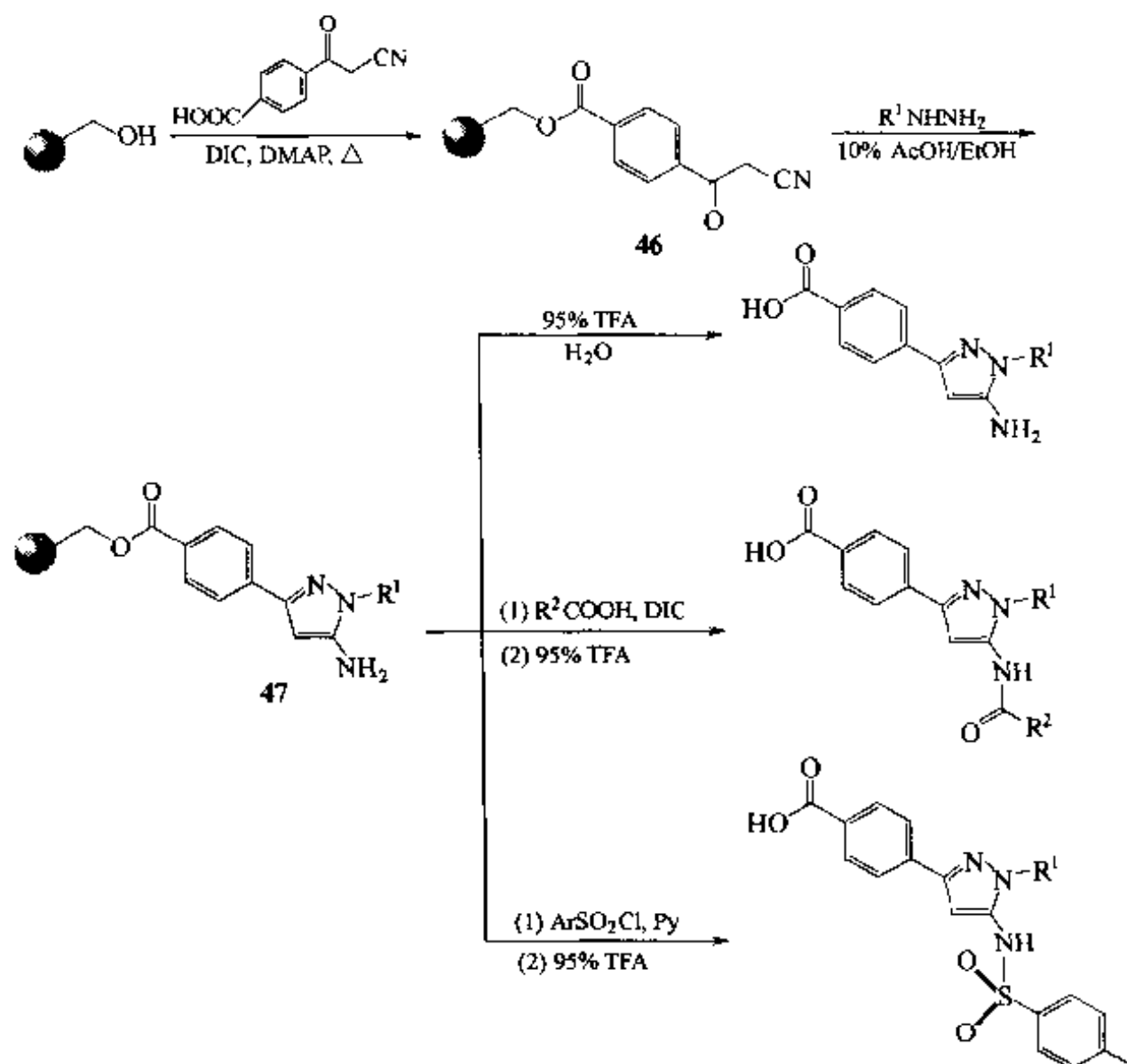


#### 四、吡唑及咪唑类

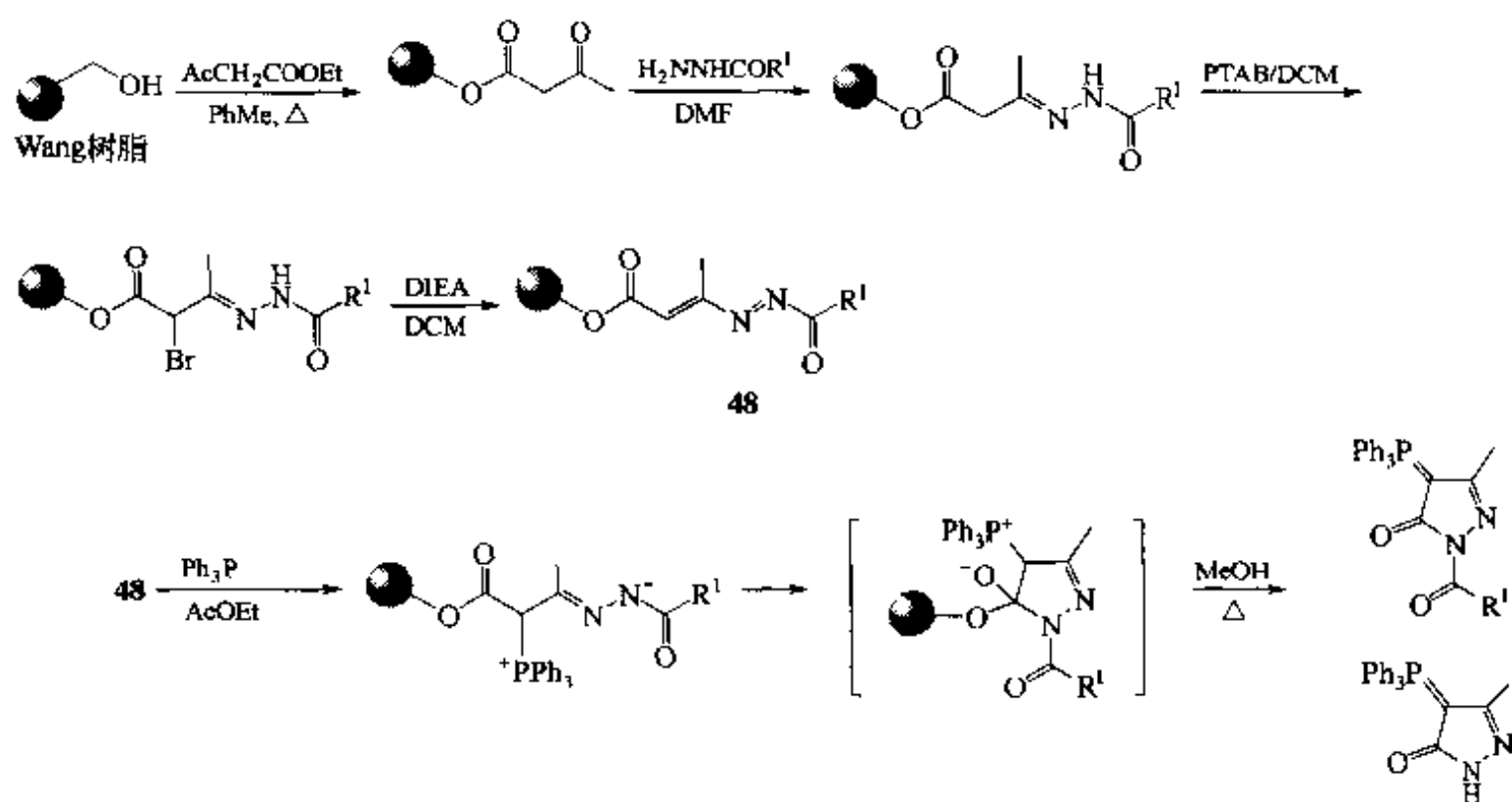
例 1: 在树脂上引入  $\beta$  酮酸酯结构 (**44**) 是固相组装吡唑酮的重要支架。后者的  $\alpha$ -活泼氢被取代后，再与苯肼缩合，即可生成吡唑酮衍生物 (**45**) 【Tie 1997】。

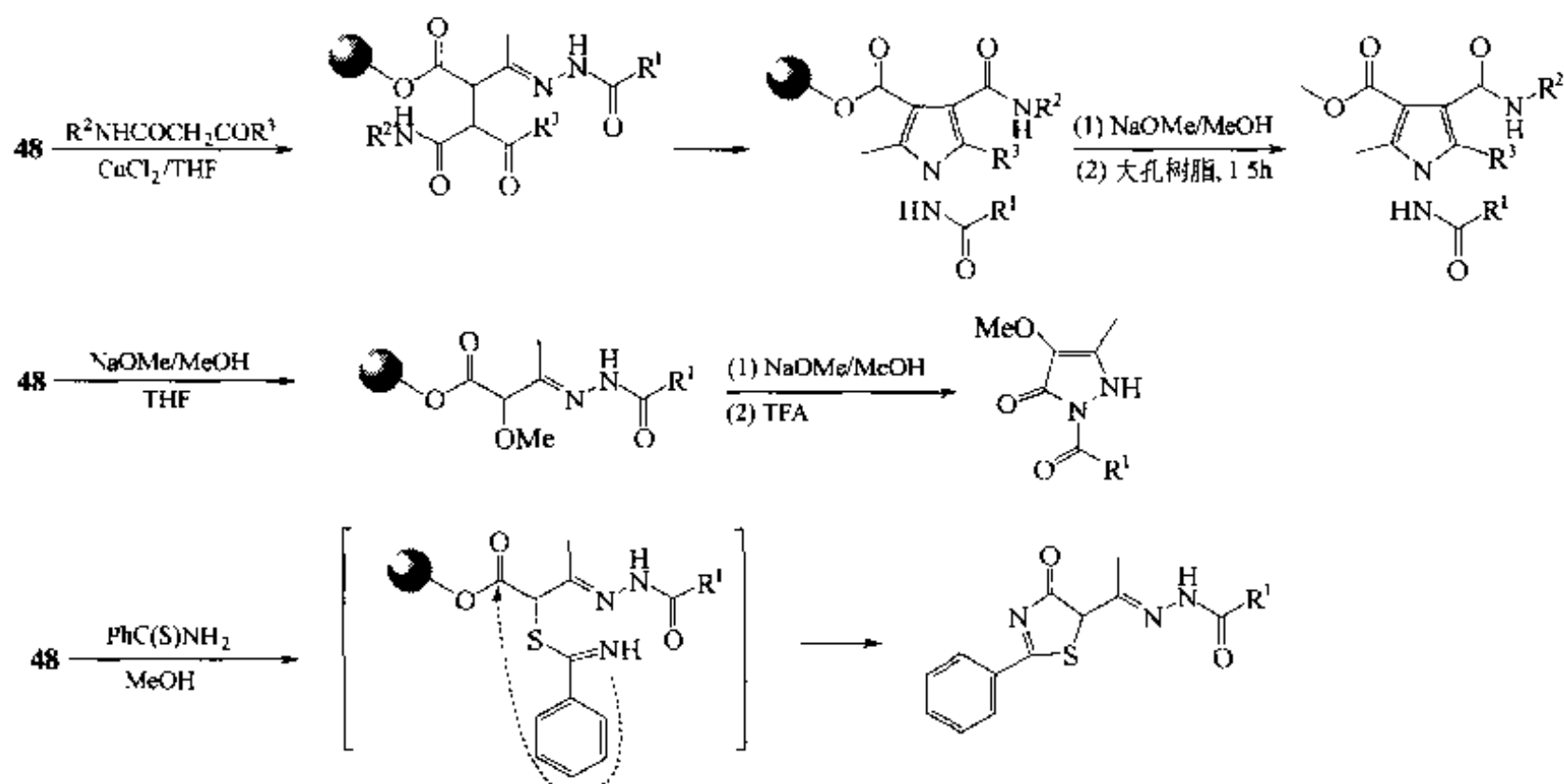


例 2: 与上述合成相比, 树脂载体的  $\beta$  酮腈则是固相组装吡啶环的前体结构 46。它与胍衍生物在弱酸环境下缩合, 生成氨基吡啶 (47), 后者可衍生出各种不同的产物【Wat 1997】。

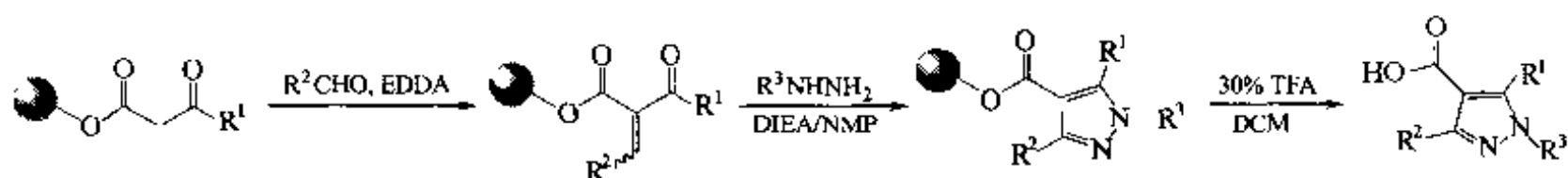


例 3: 以 1,2-二氮杂-1,3-丁二烯结构 (48) 为中间体的不同结构的吡啶、吡咯及噻吩衍生物的制备【Att 2001】。



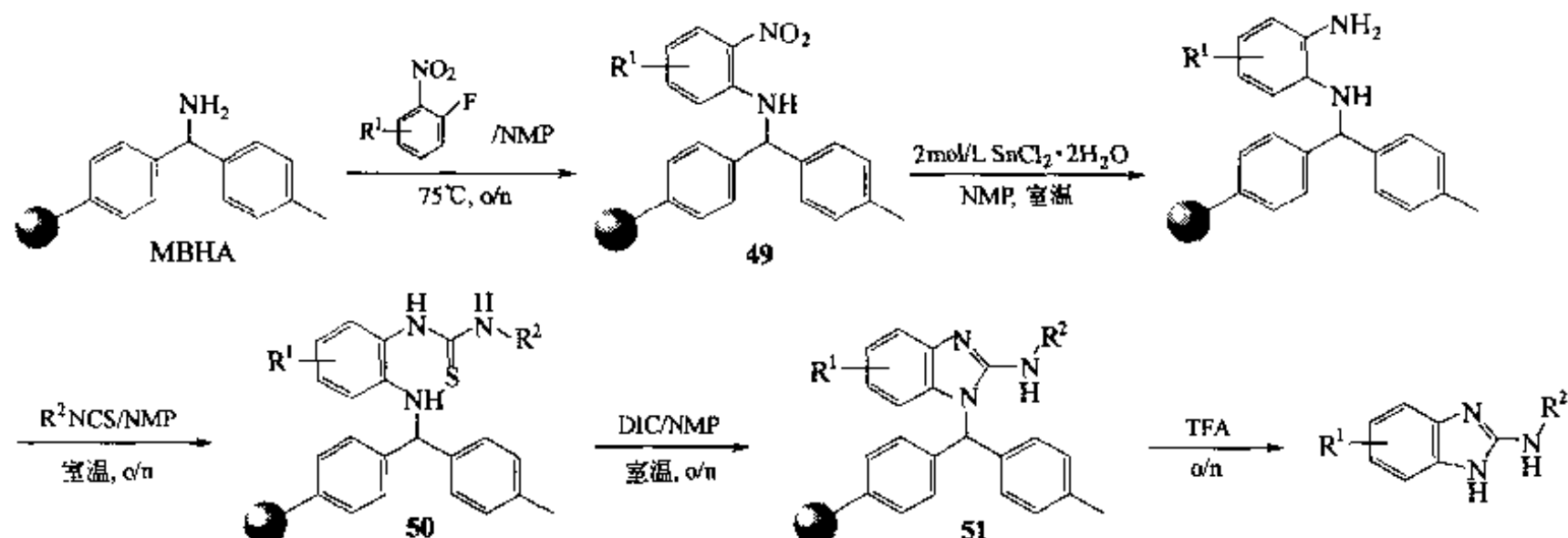


**例 4:** 与例 1 相似, 也是先在载体引入  $\beta$  酮酸酯结构, 其活泼亚甲基与醛缩合, 得到的中间体再与肼化合物缩合, 即形成取代的吡啶环【Gro 1999】。



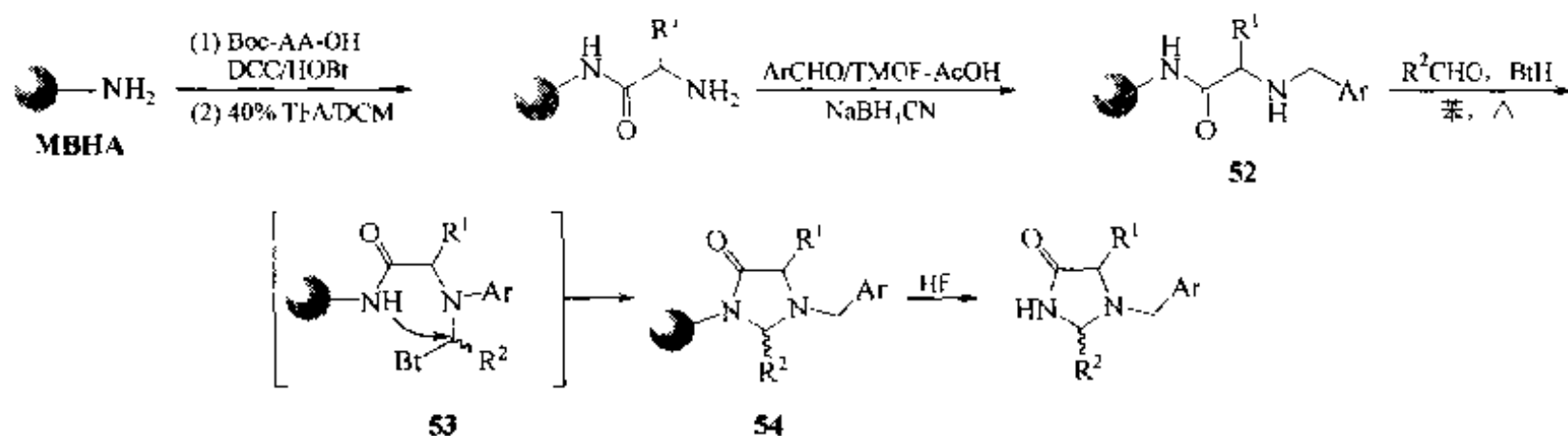
( $\text{R}^1 = \text{Me, Et, iPr, Ph, EtOCO}$ ;  $\text{R}^2 = 4\text{-CF}_3\text{Ph, 4-NO}_2\text{Ph, 4-BrPh, 3-MeOPh, 3-Py}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Ph, 4-ClPh, 4-MeOPh}$ )

**例 5:** 2-芳氨基苯并咪唑的合成。以 MBHA 树脂为载体, 与邻硝基氟代苯衍生物进行亲核取代, 生成对酸很敏感的双苄胺型 Linker 结构 (49), 后者的硝基被还原成氨基后, 与硫代异氰酸酯缩合成硫脲中间体 50, 它在缩合剂作用下发生分子内环化, 生成 2 位芳胺取代的苯并咪唑 (51), 最后经裂解得到目标产物【Krc 2001】。



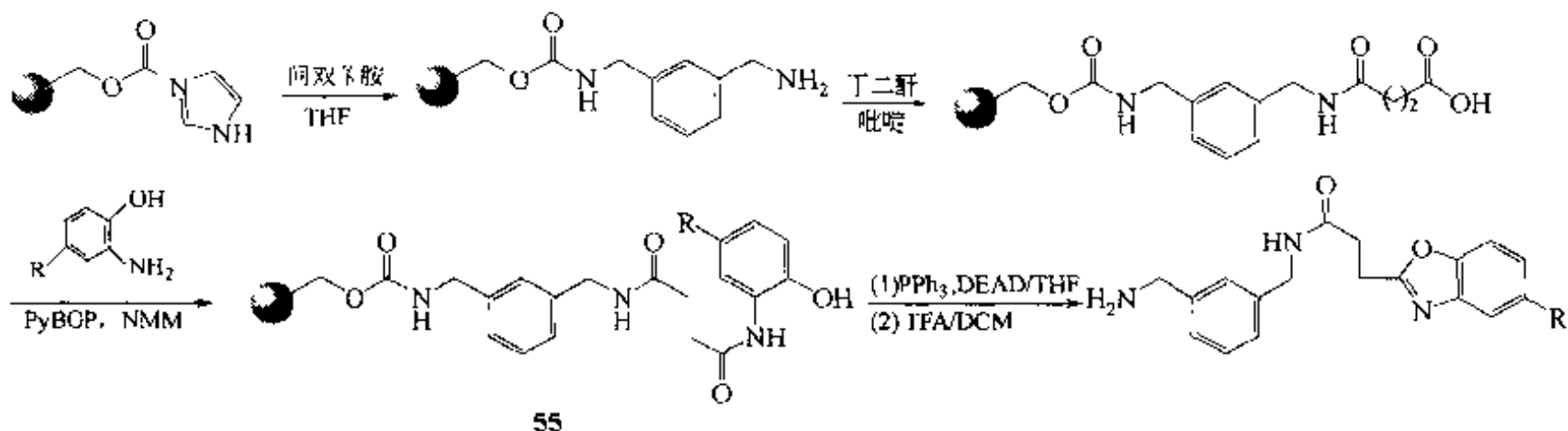
**例 6:** 经 Katritzky 反应合成咪唑酮环。Houghten 实验室以 MBHA 树脂为载体, 首先接上一种氨基酸, 再脱除  $\alpha$ -氨基上的保护基, 用芳醛对此氨基进行还原烷基化得中间体 52, 然后以它为胺组分, 与另一种醛及 Bt (苯并三唑作为活泼氢给体) 经历

类似 Mannich 缩合的三元反应，得到 Katritzky 碱中间体 (53)。由于 Bt 是良好的离去基，引发分子内环化，形成咪唑酮结构 (54)，最后经 HF 裂解得到目标产物 34 个。总收率有的高达 84%【Rin 2002】。



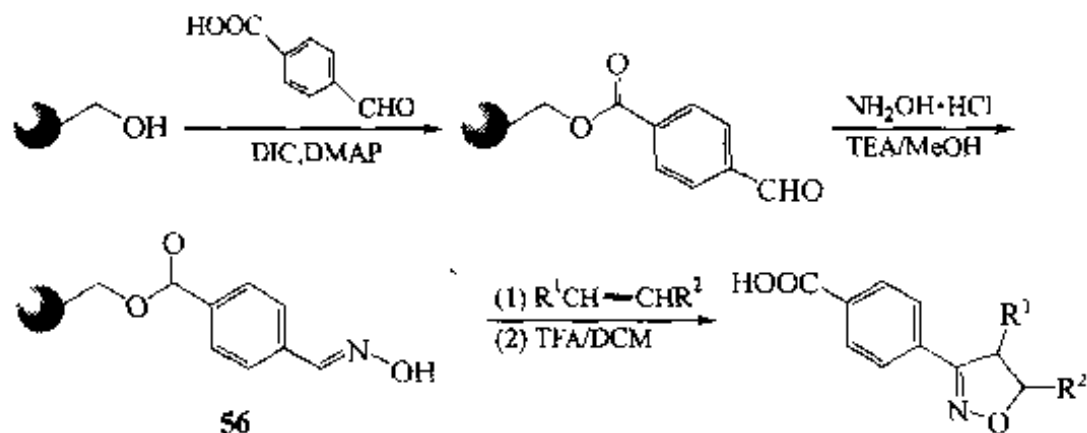
### 五、噁唑、异噁唑类

在树脂上制备邻酰氨基苯酚中间体 (55)，是合成苯并噁唑的重要前体【Wan 1997】。

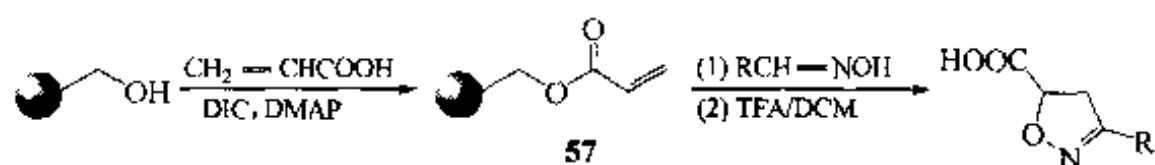


利用醛肟与活泼烯之间的 1,3-偶极环加成反应，可以获得  $\Delta^2$ -异噁唑衍生物。固相合成时，可以用醛树脂转化为载体键合的醛肟组分 (56)，再与活泼烯构件加成，如方法 A。另外也可以使活泼烯键合在树脂 (57) 上，然后与醛肟构件加成，同样生成异噁唑产物，如方法 B【Che 1998】。

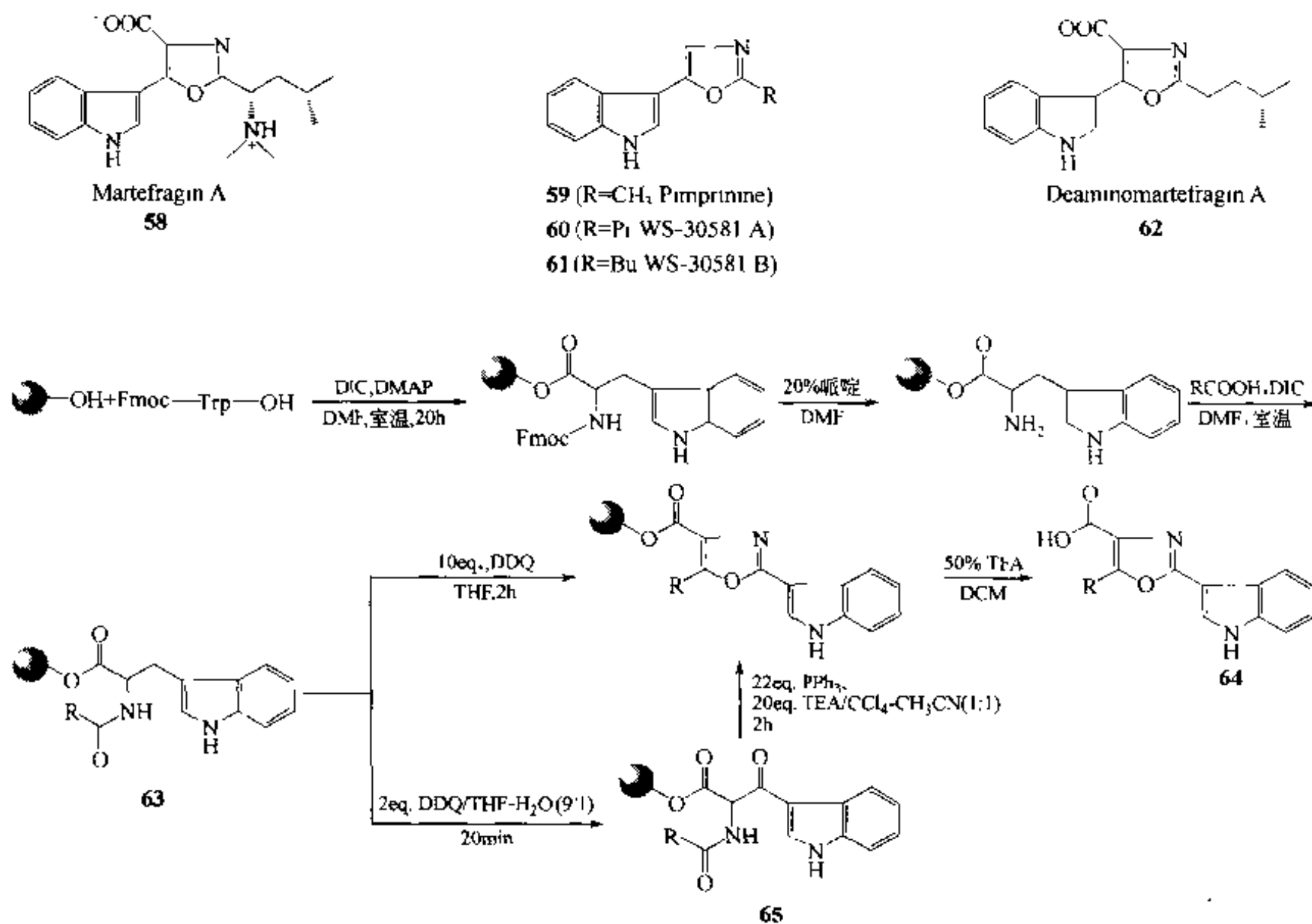
方法 A:



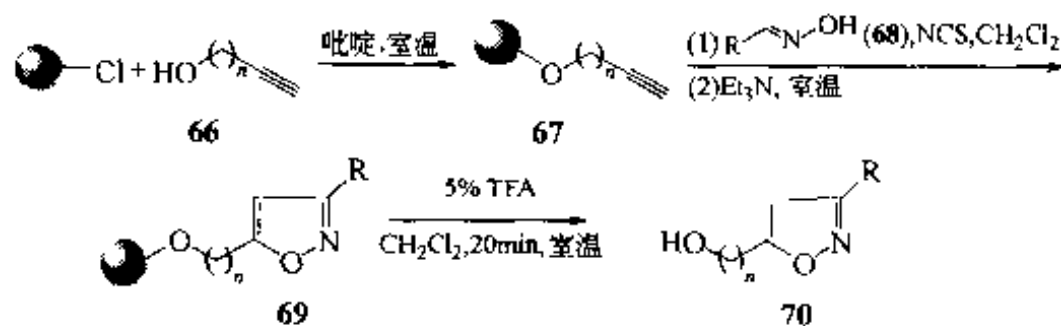
方法 B:



天然产物 **58**~**62** 均具有咪唑-3-噁唑结构，它们在抑制脂质过氧化、抑制单胺氧化酶、抗癫痫或抑制血小板凝聚等方面显现很高的活性。化合物 **62** 是 **58** 的脱氨基衍生物，其抗氧化的活性比 **58** 还强。因此发展固相法合成大量的结构改造物对寻找新的先导物很有必要。日本千叶大学的 Nakagawa 研究组用 Wang 树脂为载体，首先制备含色氨酸的二肽 (**63**)，再经氧化-环化及裂解而生成 5-(3-咪唑)噁唑为骨架的衍生物 **64**。如果 **63** 在氧化时控制氧化剂 DDQ 的用量及反应时间，可以得到未环合的产物 (**65**)，后者再经 TEA 及三苯膦处理也可转化为目标化合物 **64**【Nis 2000】。

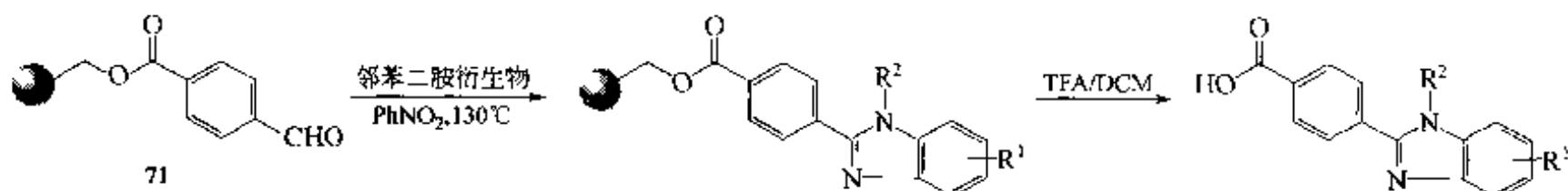


利用固相法进行 1,3-偶极环加成反应制备噁唑化合物时，还可以将乙炔化合物键连在树脂上，由相应的羰基化合物在原位产生氧化乙腈【Lidia 2001】。炔醇化合物 (**66**) 与树脂在室温下键合，经 IR 监测在  $3300\text{cm}^{-1}$  处出现炔的伸缩峰，48h 后反应完全。树脂 **67** 与相应的醛肟 (**68**) 和 *N*-氯代琥珀酰亚胺 (NCS) 三组分进行同锅反应，再经三乙胺产生氧化腈 (**69**)。产物的收率一般在 60%~90% 之间，裂解后的产物纯度在 95% 以上，而且只得到一个异构体的产物 **70**。

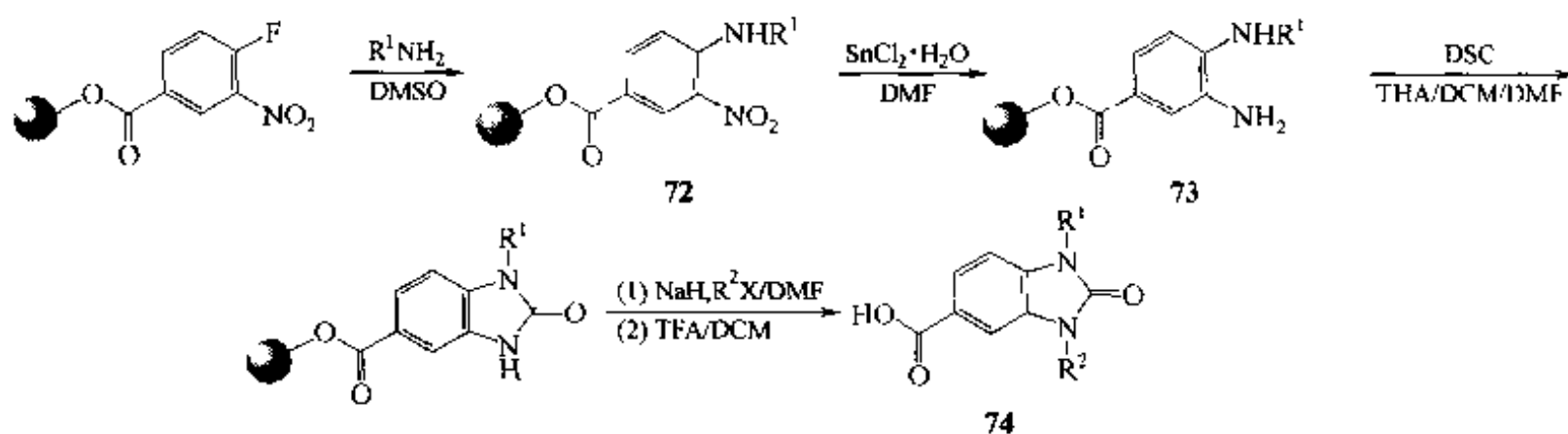


## 六、苯并咪唑、噻唑类

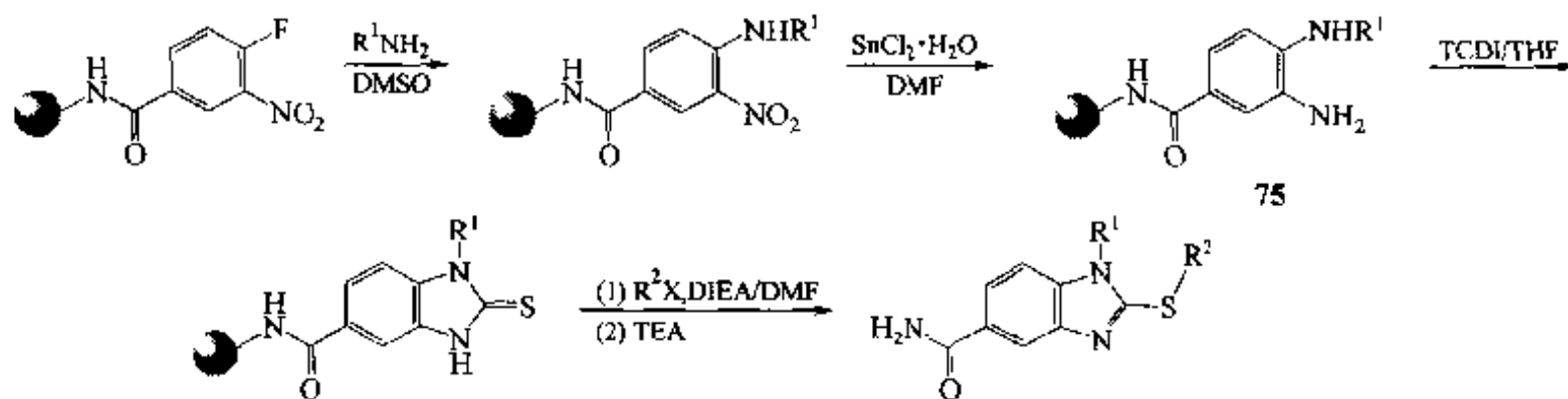
醛树脂 71 与邻苯二胺衍生物在硝基苯介质中共热，再经酸解切除树脂，即获得苯并咪唑衍生物【Sun 1998】。



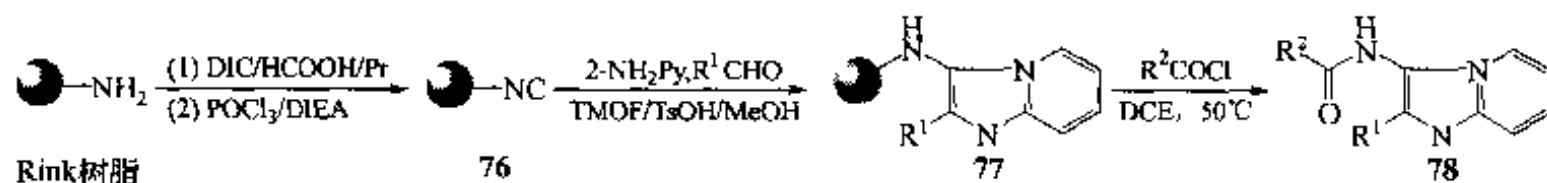
合成苯并咪唑酮的路线与上述有些不同。首先在树脂上构建邻硝基苯胺衍生物 (72)，再还原为邻苯二胺衍生物 (73)，后者与双-N-羟基琥珀酰亚胺碳酸酯 (DSC) 缩合生成咪唑酮环，再经裂解得到终产物 (74)【Wei 1998】。



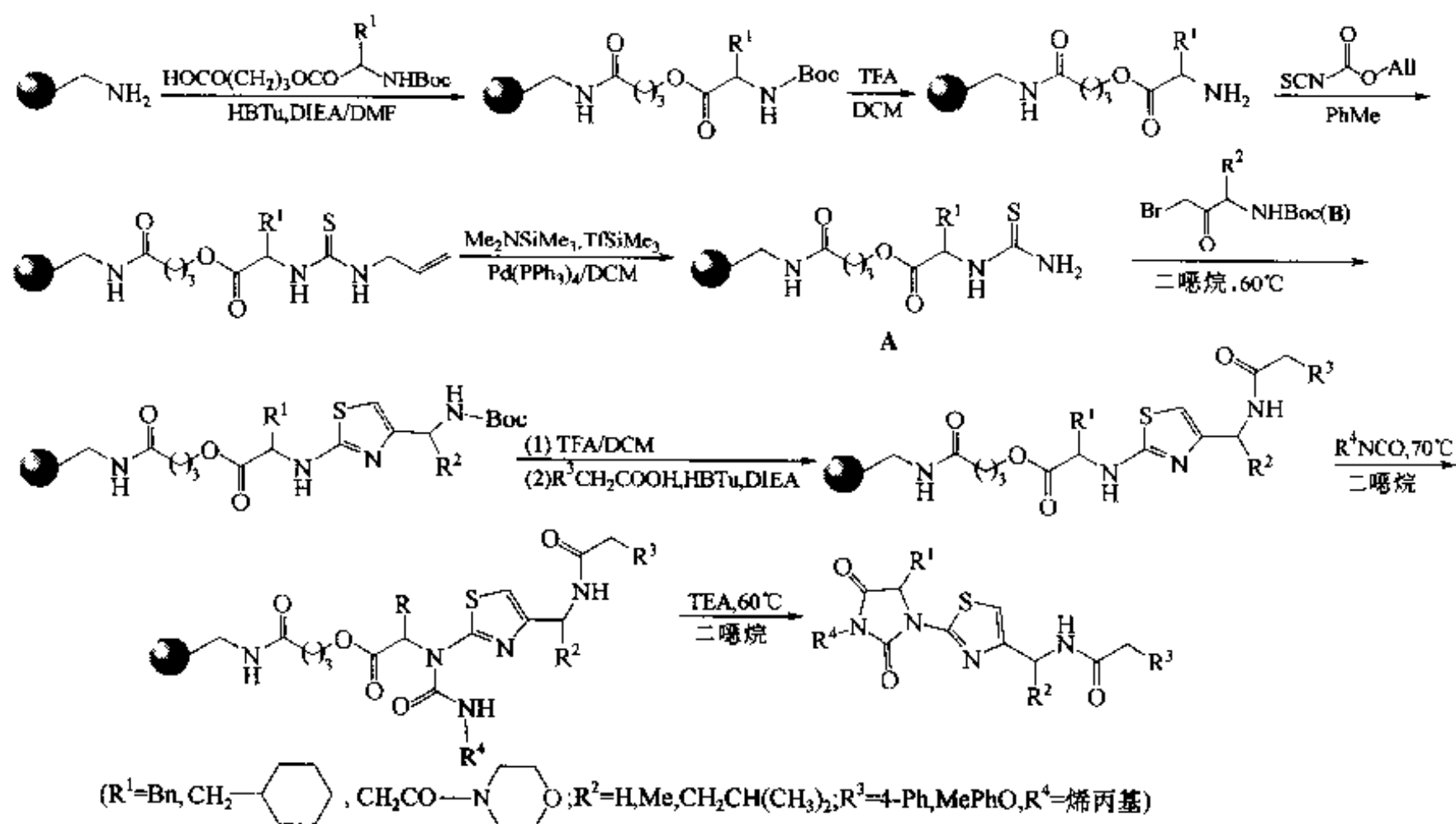
利用与上述相似的方式，同样可制备 2-硫代苯并咪唑。其中用硫酮二咪唑 (TC-DI) 代替上面的 DSC，与树脂经酰胺键连的邻苯二胺衍生物 (75) 环合，即可得到目标结构【Lee 1998】。



再一种合成方式是基于异脞、醛及胺的三组合缩合反应。首先把氨基树脂 (如 Rink 型) 转化为异脞树脂 (76)，再与醛及 2-氨基吡啶缩合，形成吡啶并咪唑骨架结构 (77)，后者经酰氨与之反应，发生无痕迹方式的裂解，得双取代的吡啶并咪唑衍生物 (78)【Che 2001】。

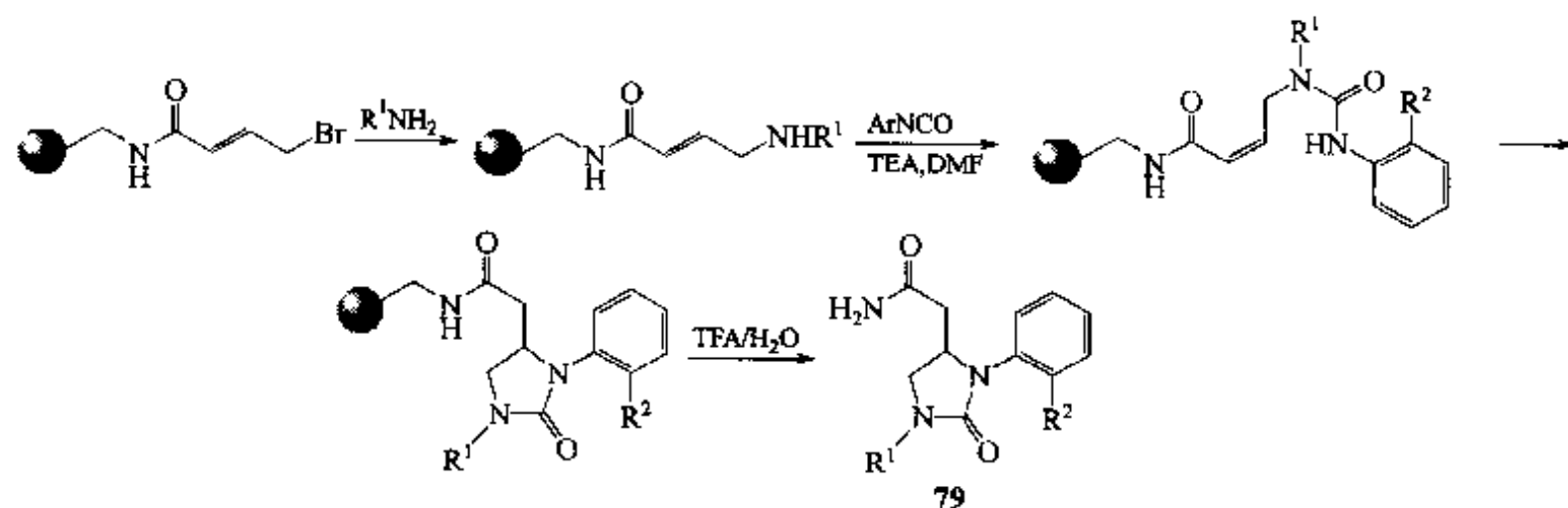


下面的噻唑衍生物固相合成中，关键中间体 (A) 是把硫脲结构引入载体，再与  $\alpha$ -溴代酮衍生物 (B) 发生缩合而成【Sta 1998】。

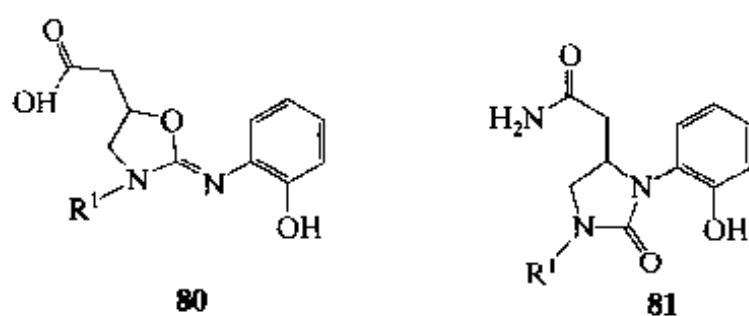


### 七、环脲、乙内酰脲类

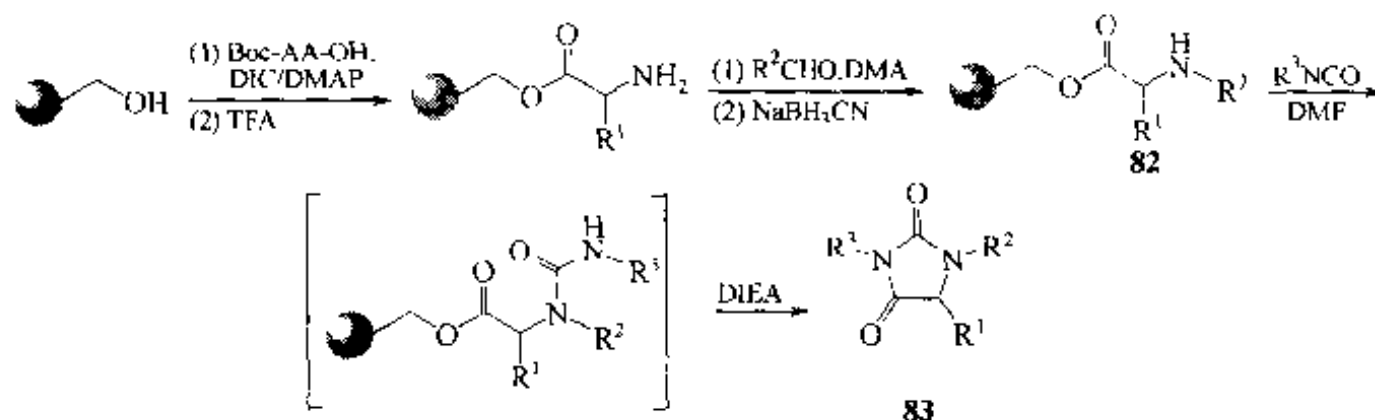
由树脂键连的溴代丙烯结构经胺化后与芳香异氰酸酯缩合，然后经分子内 Michael 加成，即可生成环脲【Gof 1998a】。值得指出的是邻位取代基体积较大的芳香异脲及脂肪族异氰酸酯参与的反应均不会生成环脲 (79)。



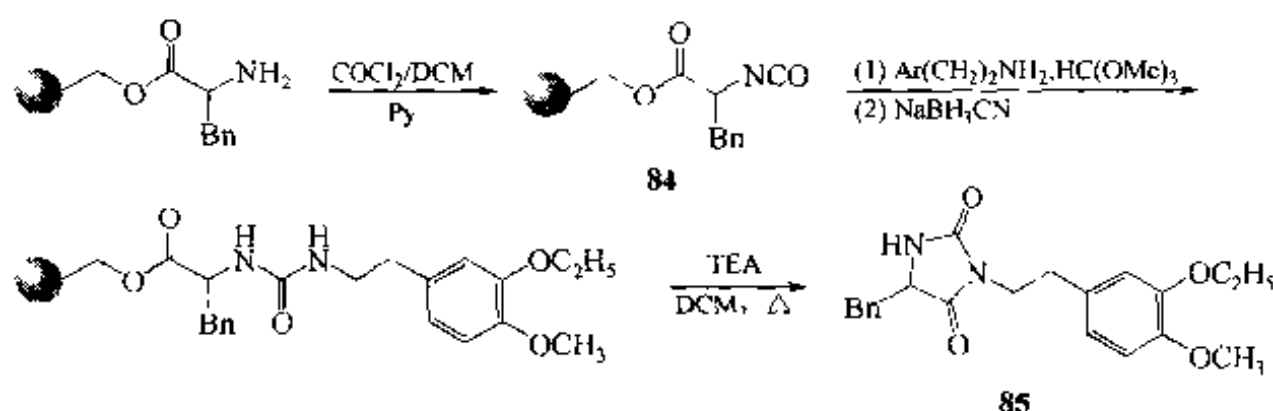
当 ArNCO 分子中邻位 R<sup>2</sup> 为 -OH 基时，则生成脲结构的氧参与环化的噁唑酮衍生物 (80) 及环脲衍生物 (81) 两种产物。



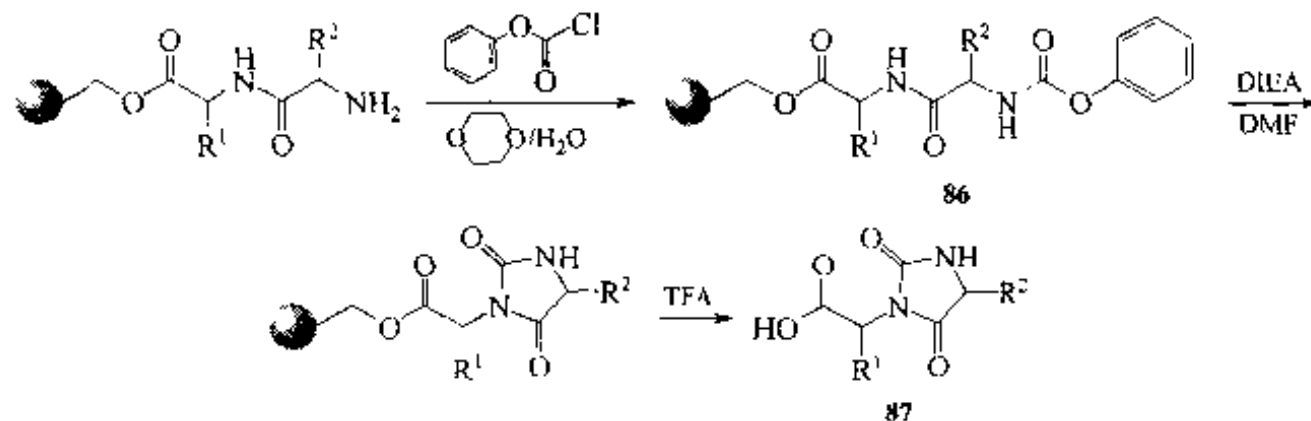
乙内酰脲 (hydantoin) 结构在许多具有生物活性的内源性物质及药物中均是重要的药效基团。固相合成此类化合物的最常见方法是通过苄酯型 Linker 在固相载体上引入一种氨基酸，再使氨基烷基化生成中间体 (82)，后者与异氰酸酯缩合的同时发生分子内环化，形成乙内酰脲骨架 (83)，并脱除树脂【Kim 1997】。



还可以采用先在树脂上构建异氰酸酯结构 (84)，然后再与胺化合物缩合，形成直链脲后在碱催化下发生分子内环合，脱去树脂，也可得到乙内酰脲产物 (85)【Mat 1997】。



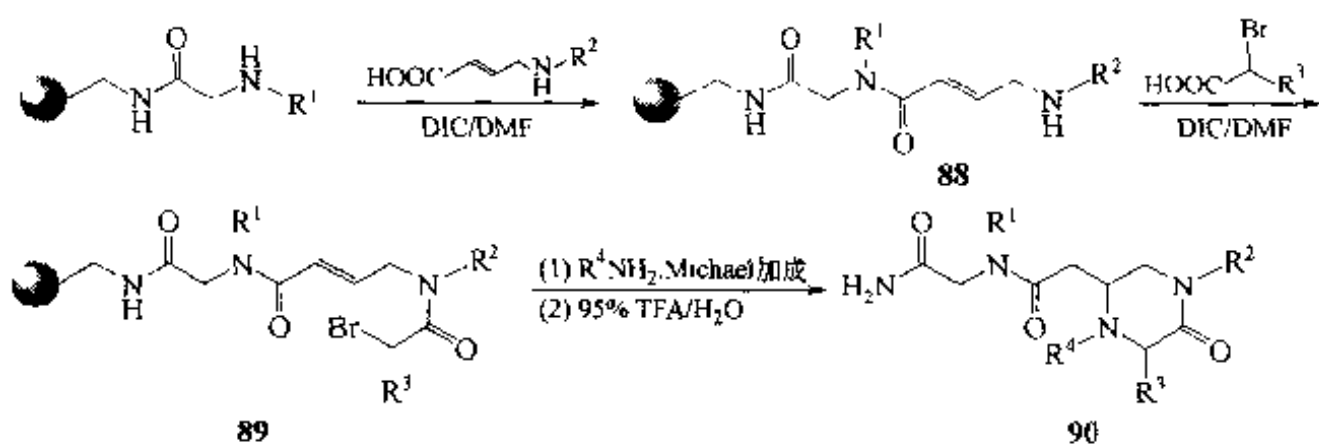
还有一种与上述两种合成方式差别更大的合成路线，是在树脂上引入氨基甲酸苯酚酯结构 (86)。它的酯键非常活泼，在碱催化下可与前一个残基的酰胺 N 原子键连，形成乙内酰脲五元环 (87)。此种情况下树脂 Linker 依然完整，需用独立的裂解反应予以释放产物【Xia 1997】。



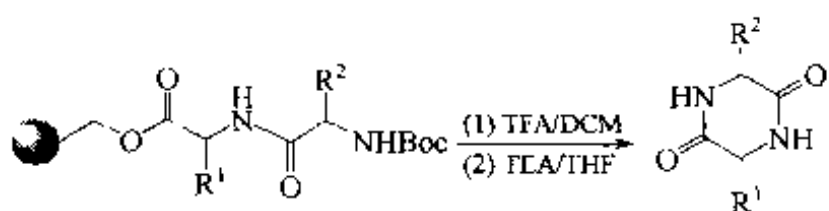
## 八、哌嗪酮类

固相合成单酮哌嗪的反应路程是先在树脂上引进  $\alpha, \beta$ -不饱和- $\gamma$ -氨基酸 (88)，然后再使此氨基转变为  $\alpha$ -溴代乙酰化形式，得中间体 89，此结构中溴原子被胺取代后同时发生分子内对  $\alpha, \beta$ -双键的 Michael 加成反应，形成哌嗪酮环 (90)【Gof 1998b】。

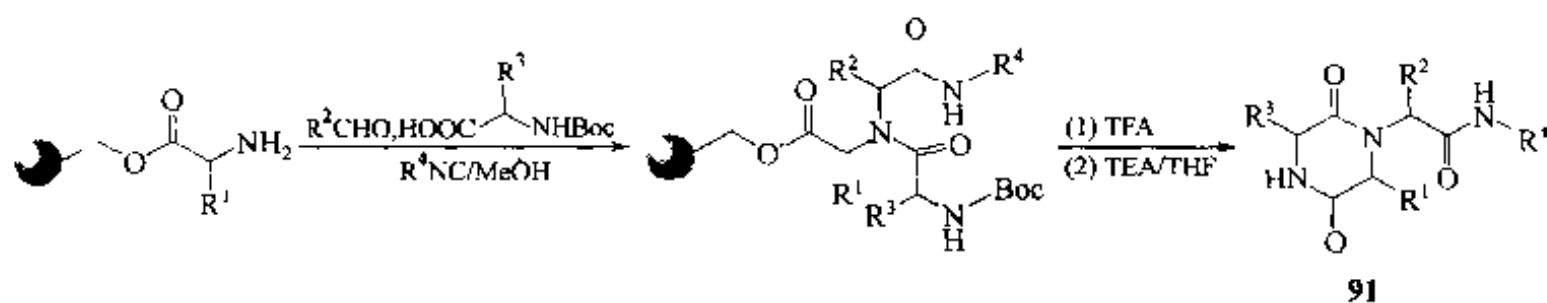




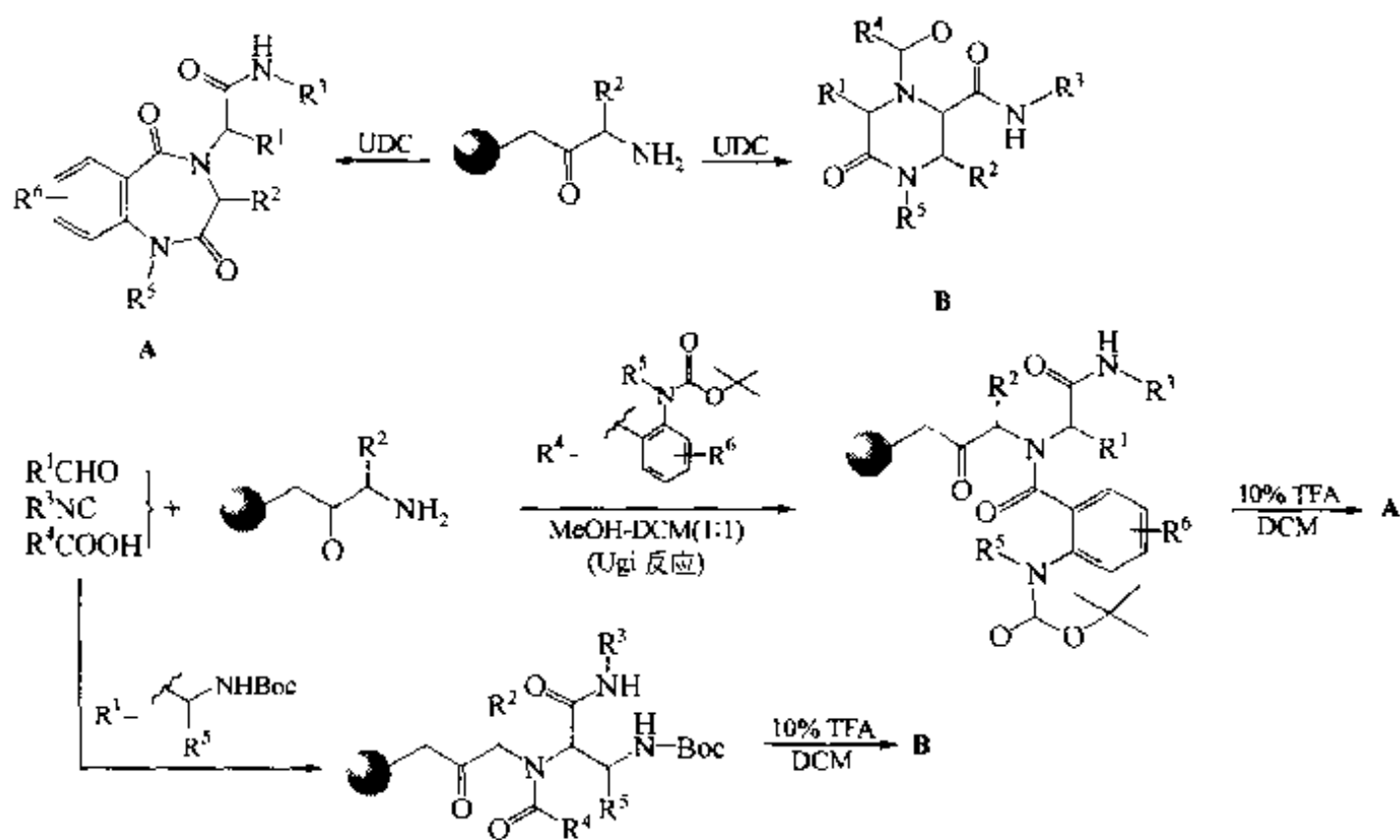
与上面的单酮派嗪相比，固相合成二酮派嗪（DKP）则更为方便。对多数苄酯型 Linker 树脂如 Wang 树脂、Merrifield 树脂及 PAM 树脂而言，组装的  $\alpha$ -氨基酸二肽上的氨基在 HOAc 或 TEA 的催化下即可自动环合，使苄酯键胺解，释放出 DKP 产物。



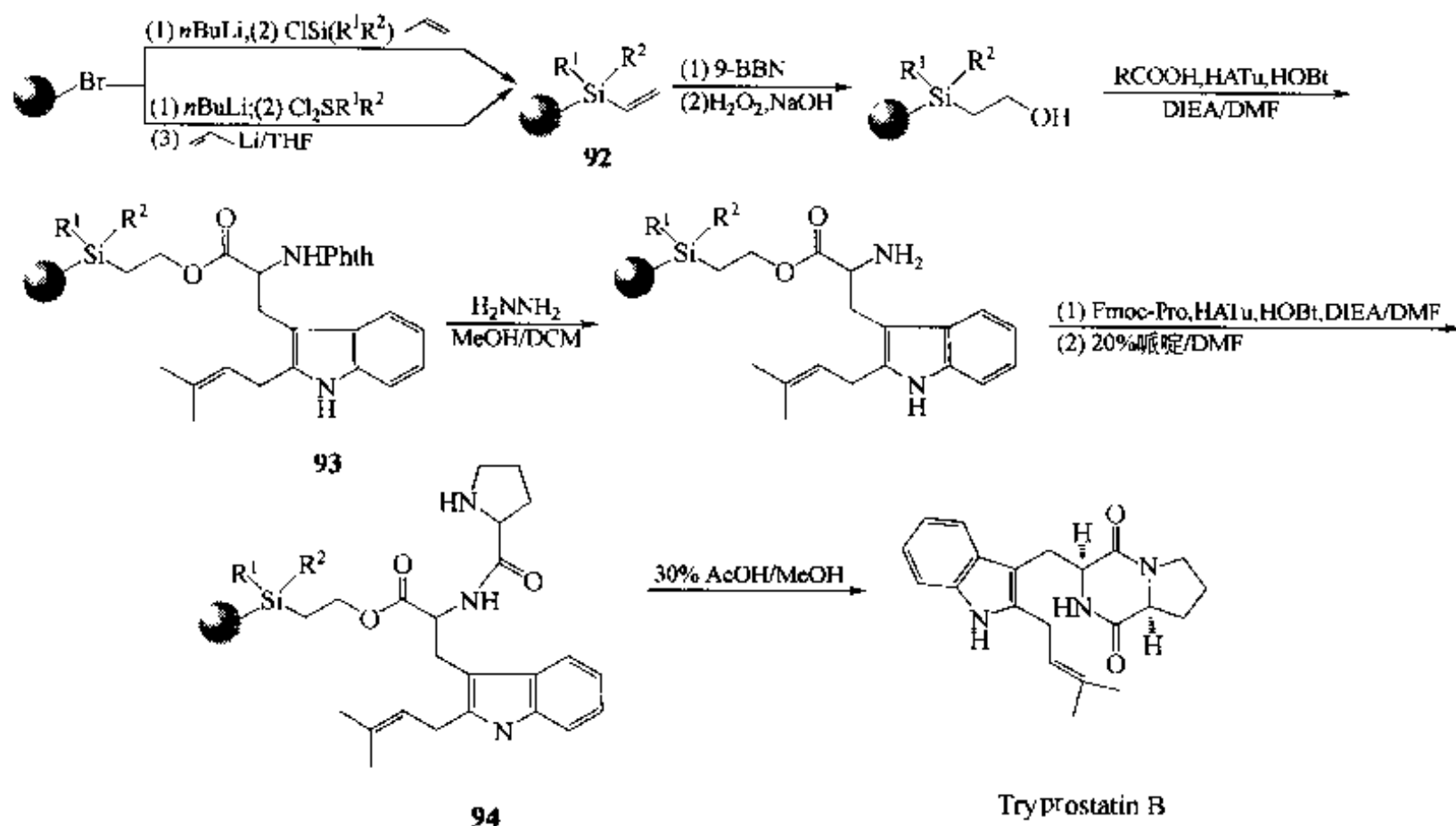
利用多组分同锅缩合即 Ugi 反应可以合成 N-取代 DKP 型产物 91。



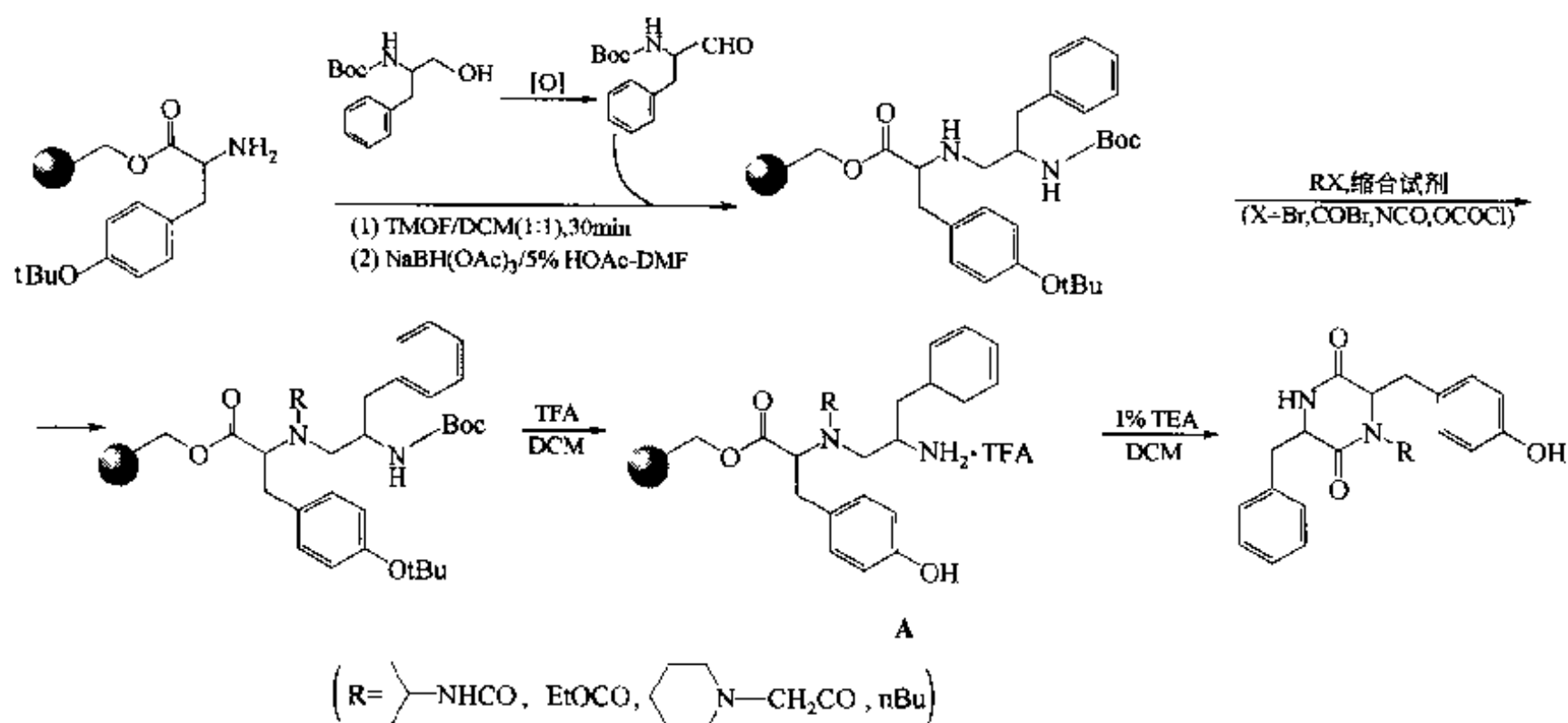
应用 UDC (Ugi 缩合/脱保护/环合) 串联合成策略，经两步反应即可合成多元取代的 BDZ-2,5-二酮衍生物成派嗪酮衍生物【Hul 2000b】。



除了与载体直接相连的酯键作为分子内胺解生成 DKP 的底物结构外,不直接与载体相连的酯键也可用于分子内环化,形成 DKP 的前体。例如天然产物 Tryprostatin 的固相合成就是以烷基芳基乙烯硅树脂(92)为载体,首先转化为羟乙基硅结构,然后与氨基保护的 2-异戊烯色氨酸缩合成酯(93),经肼解脱除  $\alpha$ -氨基上的保护基后与 Fmoc-脯氨酸缩合,再脱去脯氨酸上的 Fmoc 基,得到分子内胺解的底物结构(94),后者经 HOAc 催化,脯氨酸的氨基进攻分子内酯键,发生胺解环化,生成含 DKP 骨架的终产物 Tryprostatin。总收率 76%,纯度接近 100%【Wan 2001】。

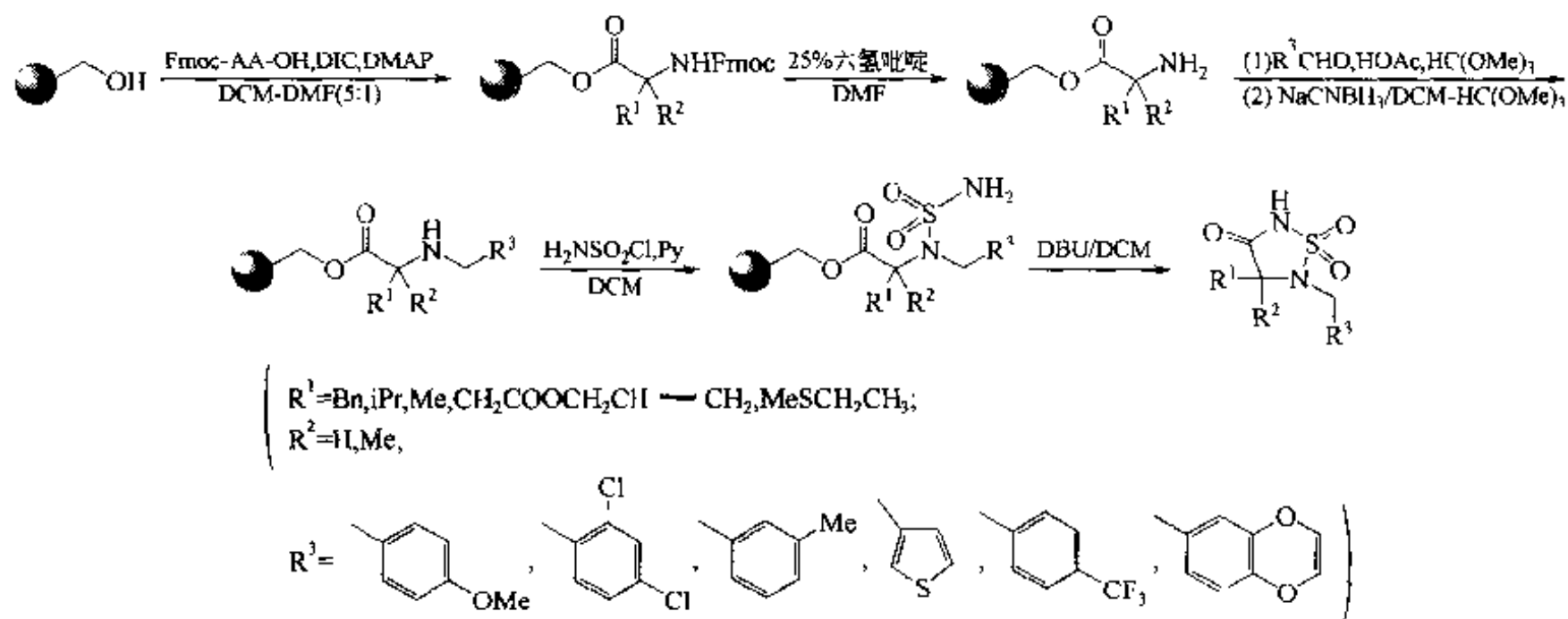


再一种较常见的方法是用氨基醛与苄酯 Linker 上的第一个氨基酸残基的氨基进行还原胺化反应,然后脱除末端氨基上的保护基,再使中间体 A 发生分子内环化胺解,生成 DKP 产物【Gon 2002】。

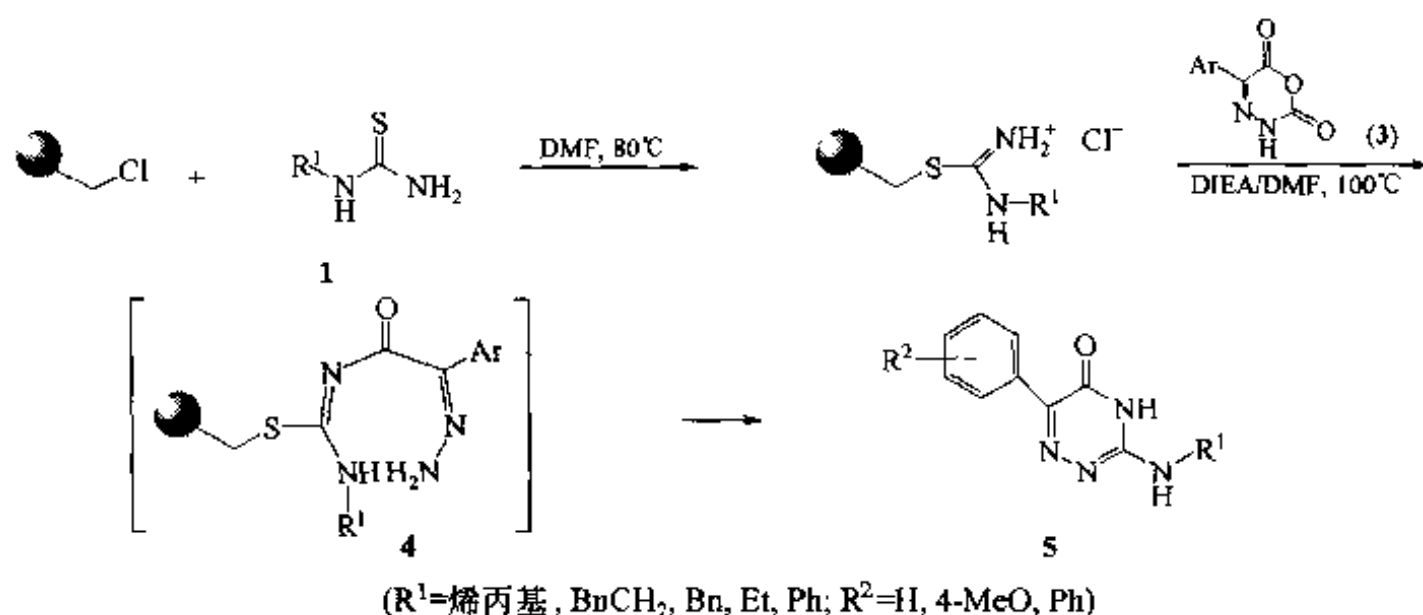


### 第三节 多杂原子杂环

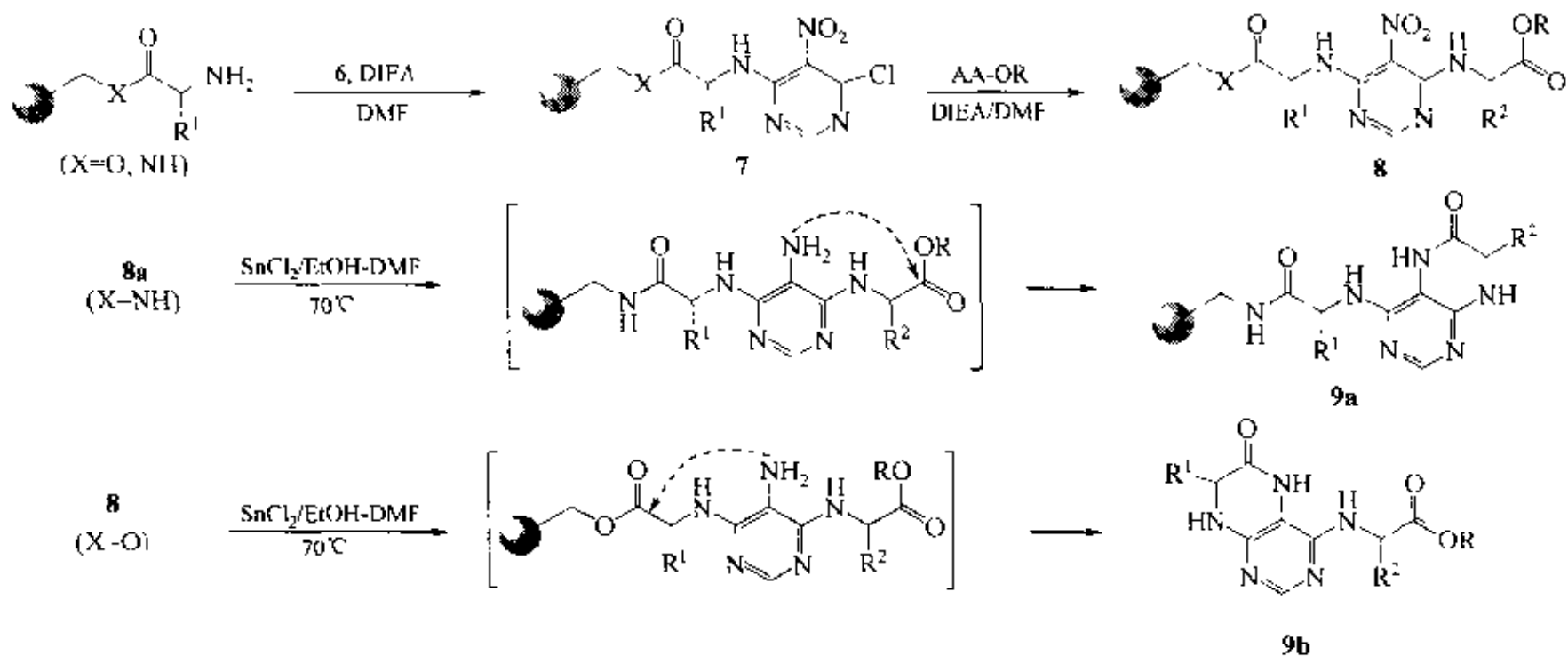
**例 1:** 最新的研究发现含硫代乙内酰脲结构的化合物具有丝氨酸蛋白酶抑制剂的活性, 在研制肺气肿、类风湿性关节炎等治疗药物方面具有重要作用。此外, 在抗高血压、人工甜味剂及组织胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的研究中也是重要的结构基础。其固相合成的方法可由下述 5 步反应完成【Alb 2000】:



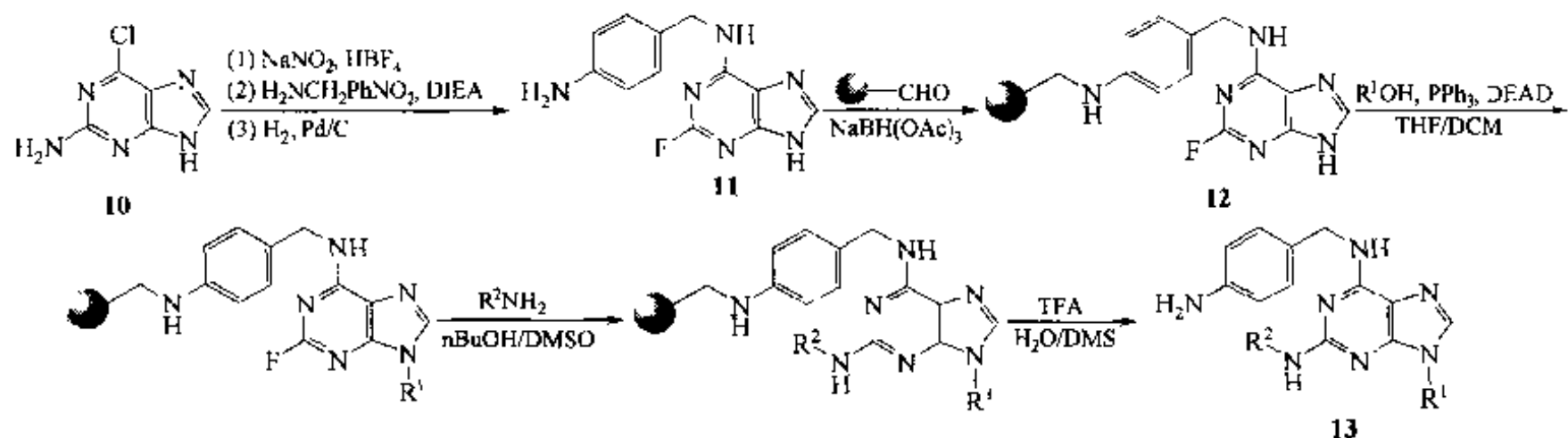
**例 2:** 三氮嘧啶化合物具有明显的抗炎、抗溃疡及抗肿瘤活性。此类化合物的固相合成以 Merrifield 树脂为载体, 首先与单取代的硫脲化合物 (1) 键合成中间体 (2), 后者与 2,3-二氮杂-3-戊烯-4-芳基二酸酐 (3) 缩合, 经过渡结构 (4), 环化成三氮嘧啶结构 (5), 同时从载体上裂解下来【Yan 2001】。



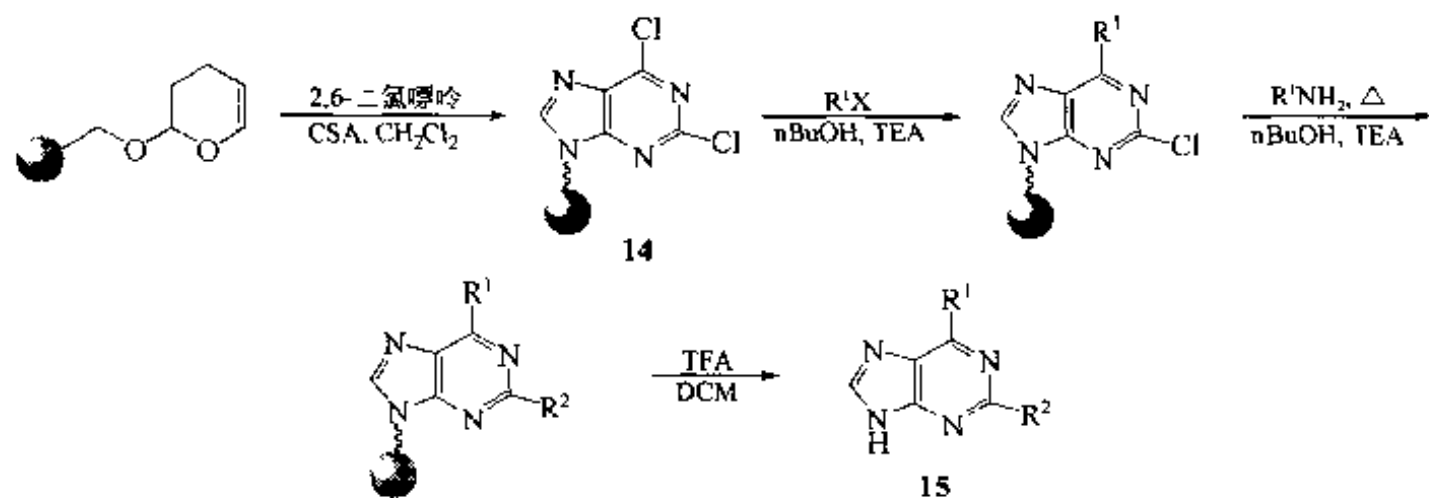
**例 3:** 以 4,6-二氯-5-硝基嘧啶 (6) 为原料可以方便地合成嘧啶酮衍生物 (9) 及噻唑类衍生物 (19)【Mak 2001】。在 9 的合成中, 首先使原料 6 与载体上的氨基发生亲核取代得 7, 后者的另一个氯原子再被其他的氨基酸酯取代, 生成 8, 后者经二氯化锡还原, 使硝基转化为氨基, 同时发生分子内酯键胺解, 生成嘧啶并嘧啶酮 9a 或 9b。



**例 4:** 嘌呤类化合物在生物合成、生长调节、信号传递蛋白、G 蛋白和多聚酶的功能发挥中均为重要的介质，因此对此类化合物的结构修饰成为组合库合成的重要领域之一。例如，用商品可得的 2-氨基-6-氯代嘌呤 (10) 经 3 步反应得到用于固相衍生合成的重要构件 11，后者与醛树脂键合得到 12，然后经多步胺化、烷化反应，可得到三取代的嘌呤衍生物 13 【Nor 1996】。

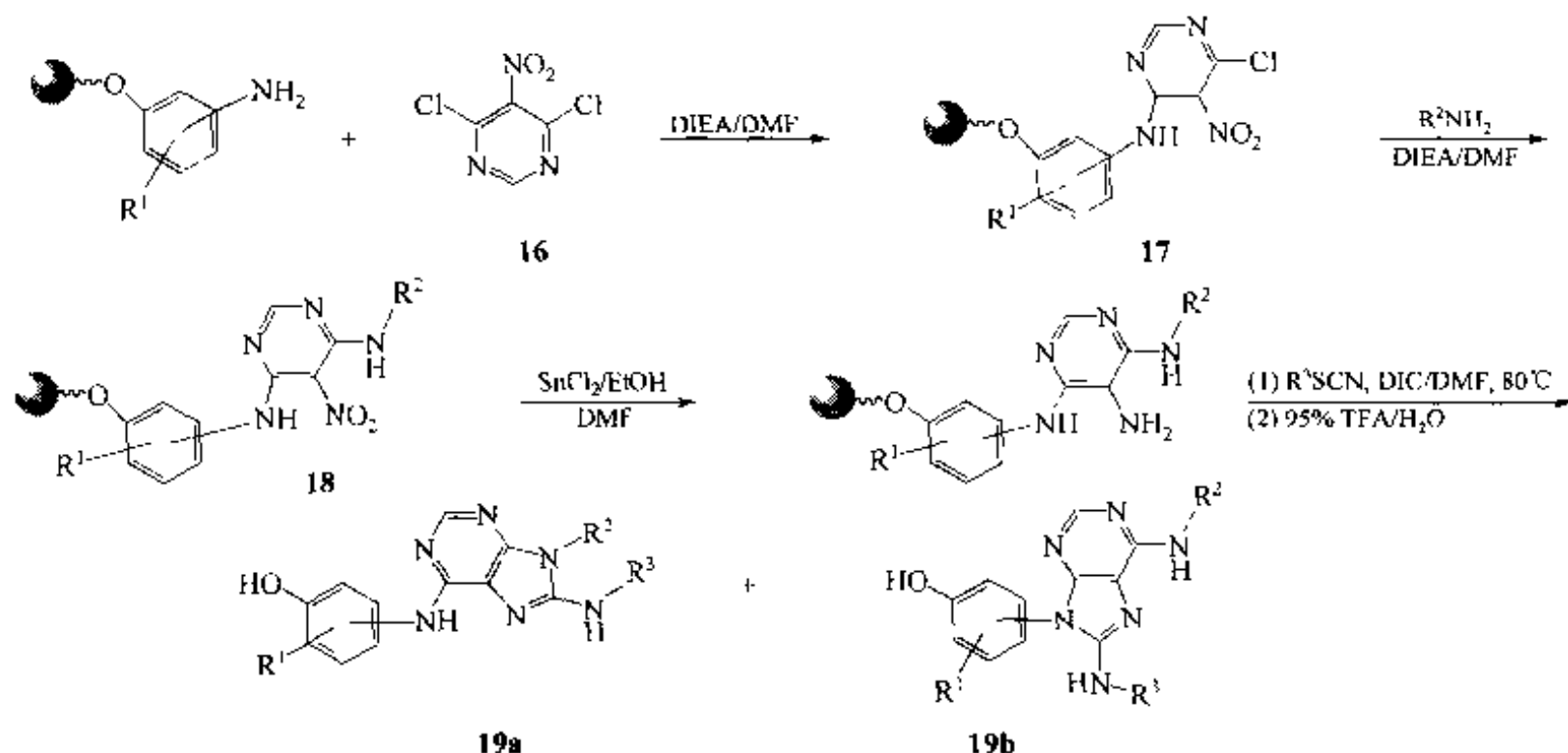


还可以由 2,6-二氯代嘌呤在樟脑磺酸 (CSA) 的作用下直接与四氢吡喃树脂键合，得到中间体 14，然后基于两种氯取代的活性差异，可以分步选择地进行胺烷化，最终得到结构多样的双取代嘌呤产物 (15) 【Nug 1997】。

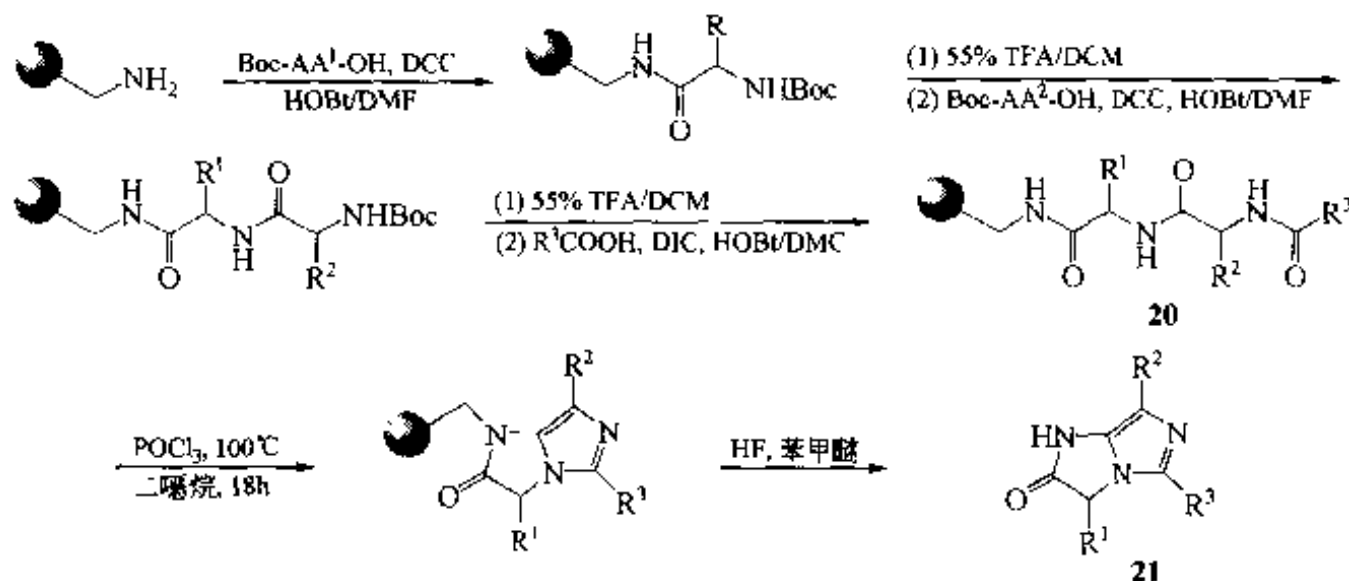


在嘌呤型产物 (19) 的合成中，先由载体上的苯胺与原料 16 的一个氯原子发生

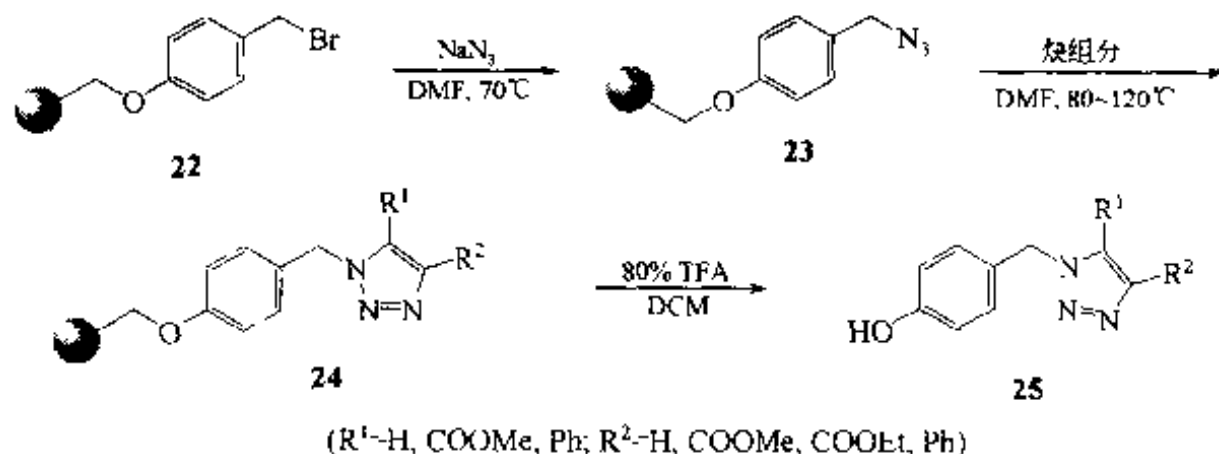
亲核取代, 生成 17. 然后再用胺化合物与另一个氯原子发生取代, 得到中间体 18. 后者的一  $\text{NO}_2$  被还原后, 与硫氰酸酯缩合, 形成嘌呤环结构 (19).

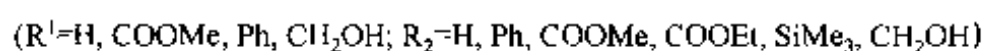
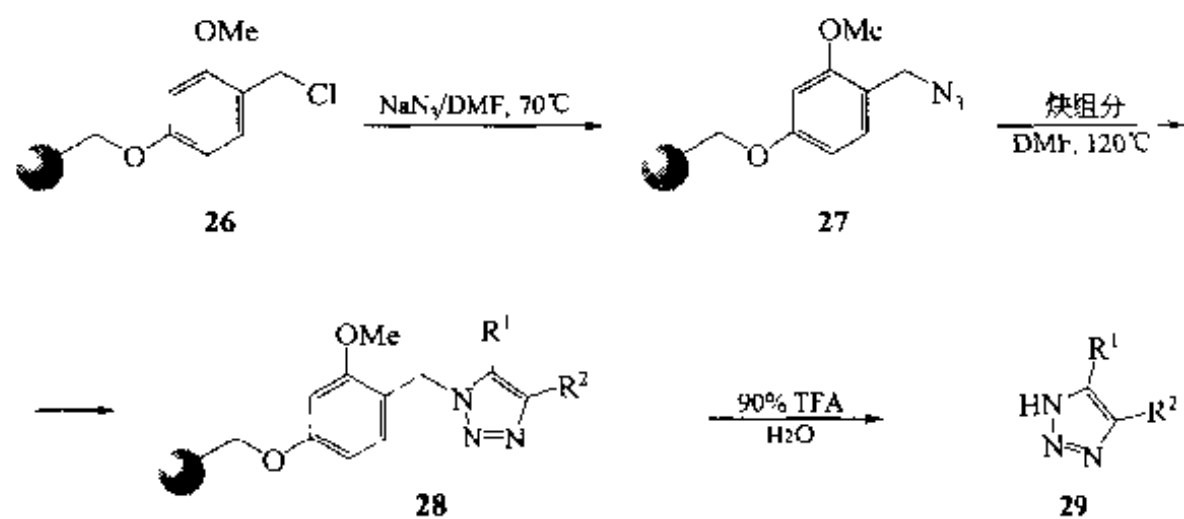


例 5: 含 4 个氮原子的咪唑并咪唑酮双环 (21) 可以由  $N$ -酰基二肽链作为前体结构 (20), 经与三氯氧磷在加热下失水制得【Yu 2001】.

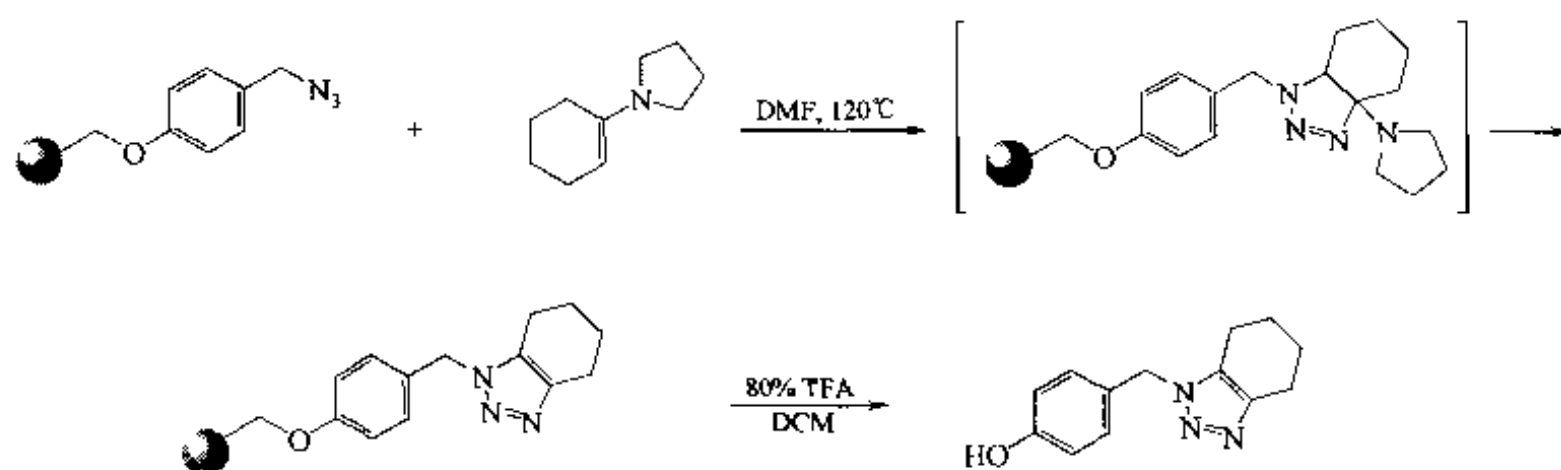


例 6: 多取代的三连氮唑环的固相合成可以利用叠氮与炔或烯组分之间的 1,3-偶极环加成反应实现【Har 2003】. 首先以卤代苄型树脂 22 或 26 为载体, 与叠氮钠反应后得到连在载体上的苄基叠氮 23 或 27, 在加热条件下叠氮与炔化合物发生环加成, 分别形成三连氮唑环结构 24 及 28, 分别裂解后得三取代三连氮唑产物 25 及二取代三唑产物 29.





此外，还可以将载体上的叠氮与烯组分环加成，得到相应的三连氮唑产物。



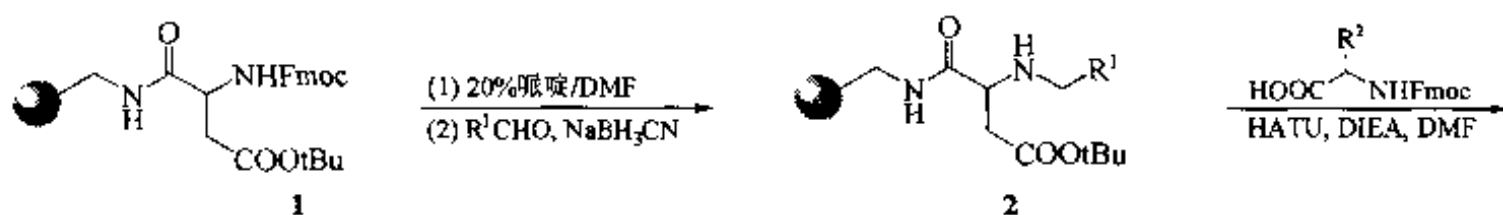
#### 第四节 二杂萘杂环

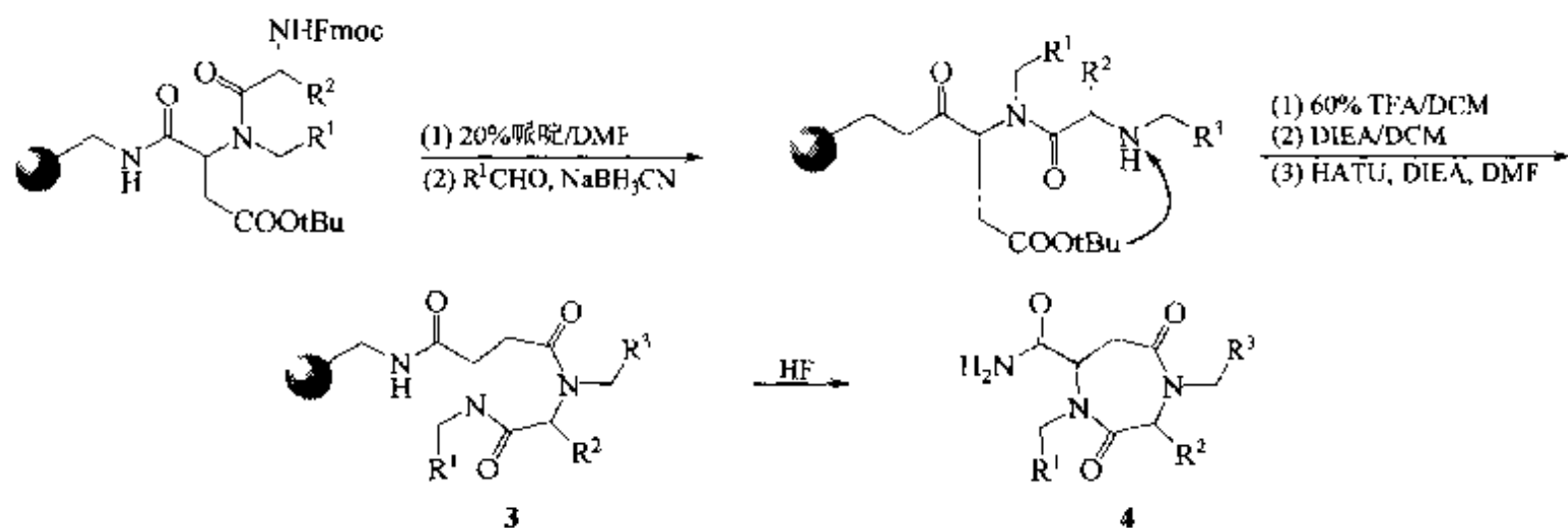
近年研究表明，许多二氮萘环、硫氮萘环、氧氮萘环化合物往往具有抗焦虑、抗肿瘤、抗病毒等方面的活性。尤其苯并二氮萘（BDZ）型化合物，是固相合成中除了肽及其他寡聚型产物外第一类被制备的有机小分子化合物。多年来大量文献报道了各种不同的合成方法，下面将按产物结构分为二氮萘、苯并二氮萘、苯并硫氮萘、苯并氧氮萘及三稠环二氮萘等几类介绍。

##### 一、二氮萘类

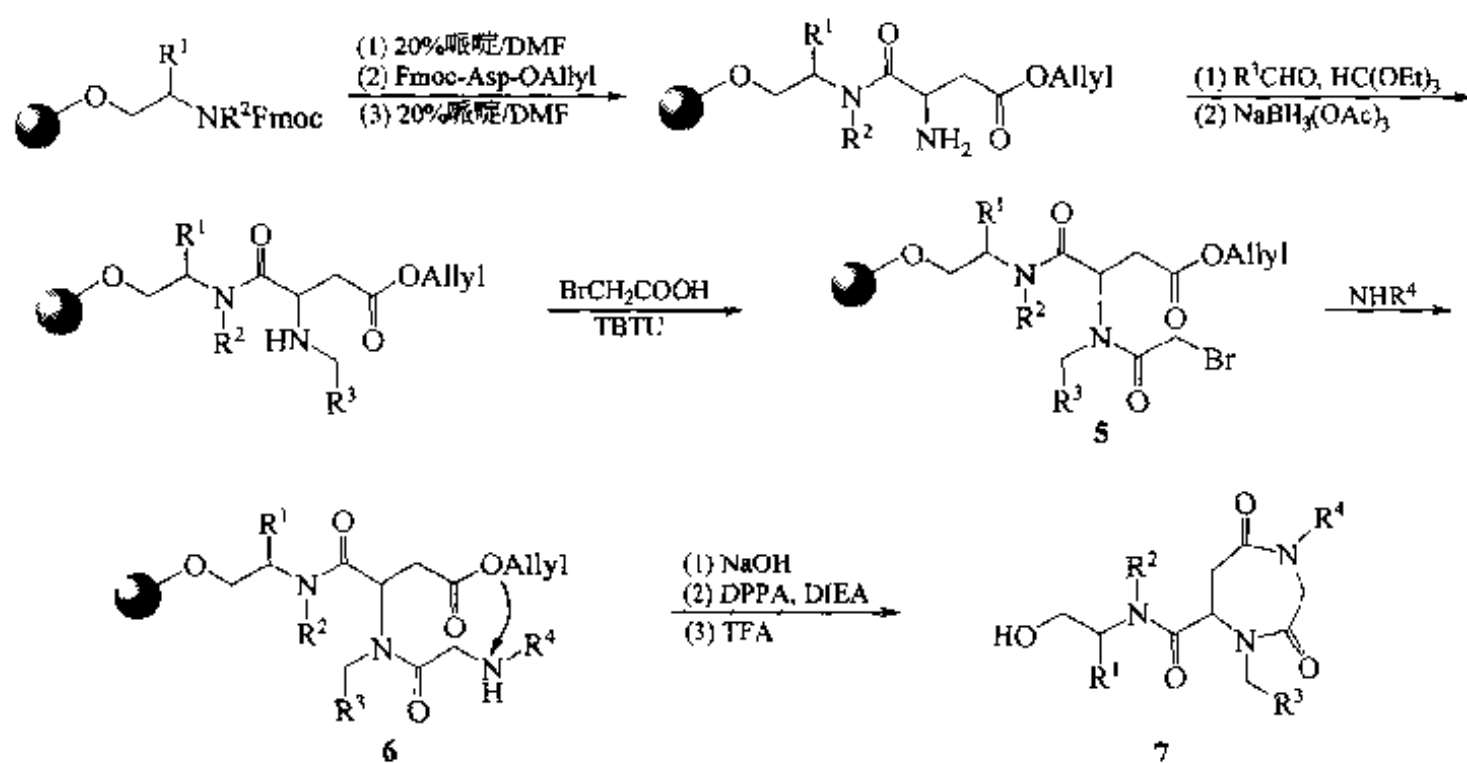
根据二氮萘七元环的结构特点，天冬氨酸（Asp）是形成此结构的理想构件。因此，下面的前两条合成路线均与 Asp 的缩合有关。

第一条是先将已接在树脂上的 Asp 酯进行 N-烷基化得 **2**，然后与第二个氨基酸缩合，再进行后一个残基的 N-烷基化，最后把 Asp 的侧链羧基游离出来，与后一个残基的仲氨基进行分子内缩合，生成二氮萘环 (**3**)【Nef 1997】。

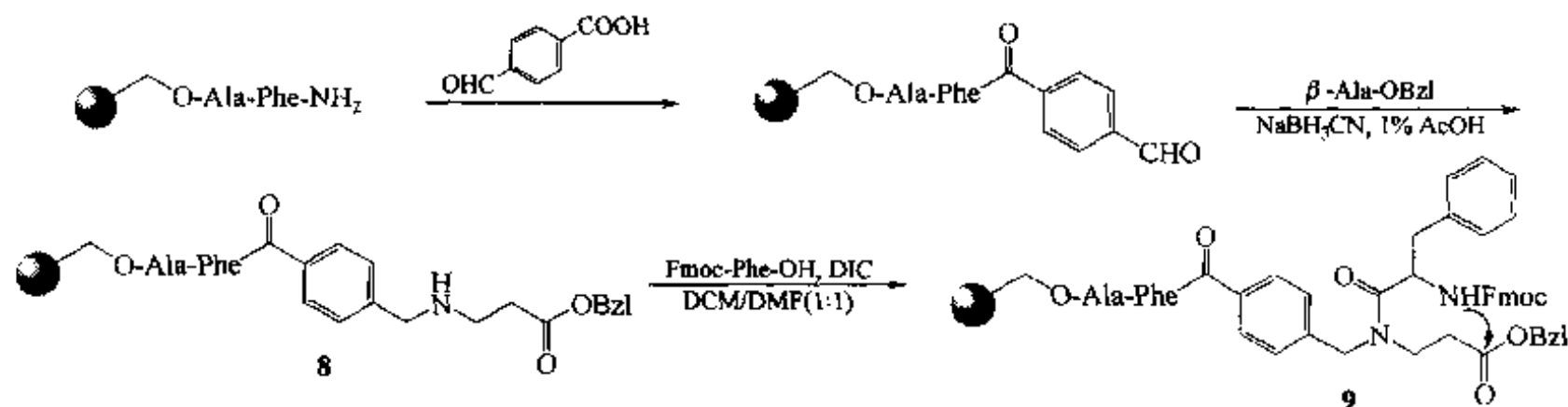


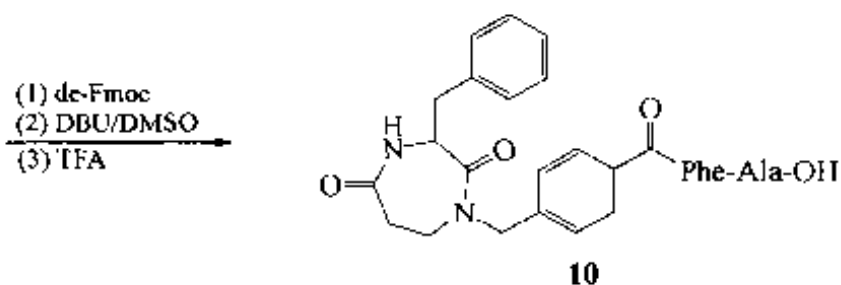


第二条合成路线也是对已接在树脂上的 Asp-OAllyl 侧链酯进行 *N*-烷基化, 然后用溴乙酸与 Asp 的仲氨基形成酰胺键得 (5), 再用伯胺与溴原子发生取代反应得仲胺 (6), 经皂化反应脱掉 Asp 侧链上的 Allyl 酯后, 在 DPPA 作用下发生分子内的羧基与氨基缩合, 形成二氮草环 7【Krc 1997】。



第三条路线是分子内胺解环合法。其中关键是向固相中间体上引入醛基, 再与  $\beta$ -氨基丙酸苄酯形成 Schiff 碱, 后者还原胺化得末端为苄酯结构的中间体二级胺 (8)。然后在二级胺上进行  $\alpha$ -氨基上带保护的氨基酸酰化, 生成 9。脱除氨基保护基后, 在 DBU 的催化下发生分子内胺解 (同时脱去 1 分子苄醇) 并环合, 得到 1,4-二氮草-2,5-二酮结构的产物 (10)【Gio 2001】。





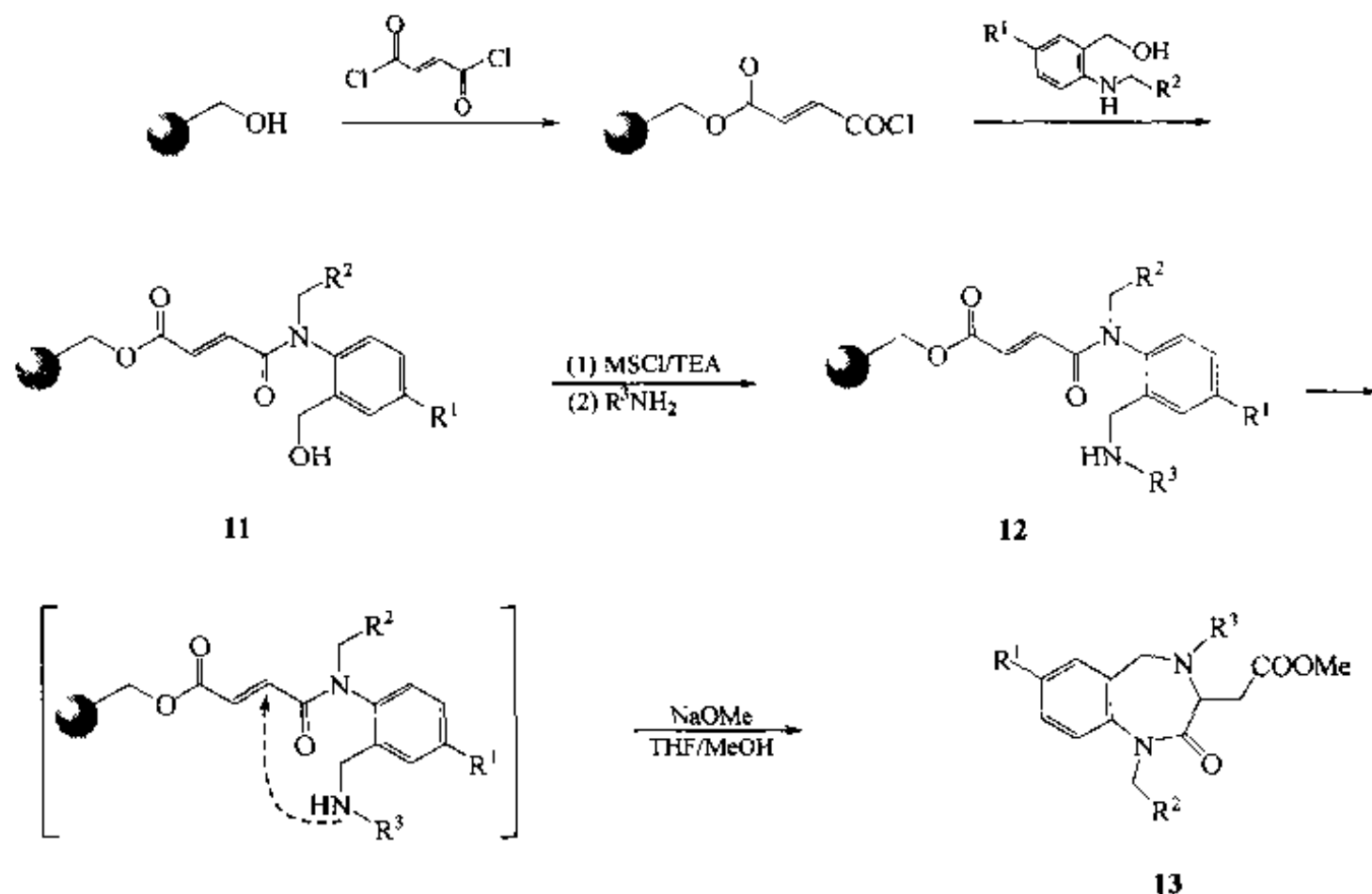
## 二、苯并二氮䓬 (BDZ) 类

由于 BDZ 结构具有安眠、抗焦虑、抗癫痫、溶栓、抑制反转录酶及抗 HIV 等多种活性，且其骨架结构只需 2~3 步反应即可组装完成，所以 BDZ 类化合物是非肽类固相合成的最早目标产物，至今已有十几种相关的合成方法【Bunin 1992, Cody 1993, Dewitt 1993, Bunin 1994, McDowell 1994, Chenera 1995, Phelan 1995, Goff 1995, Dewitt 1996, Moroder 1996, Goff 1997, Bhalay 1997, Plnkett 1997, Kamal 2001】。

比较有代表性的固相合成方法有以下几种。

### 1. Michael 加成/环化型

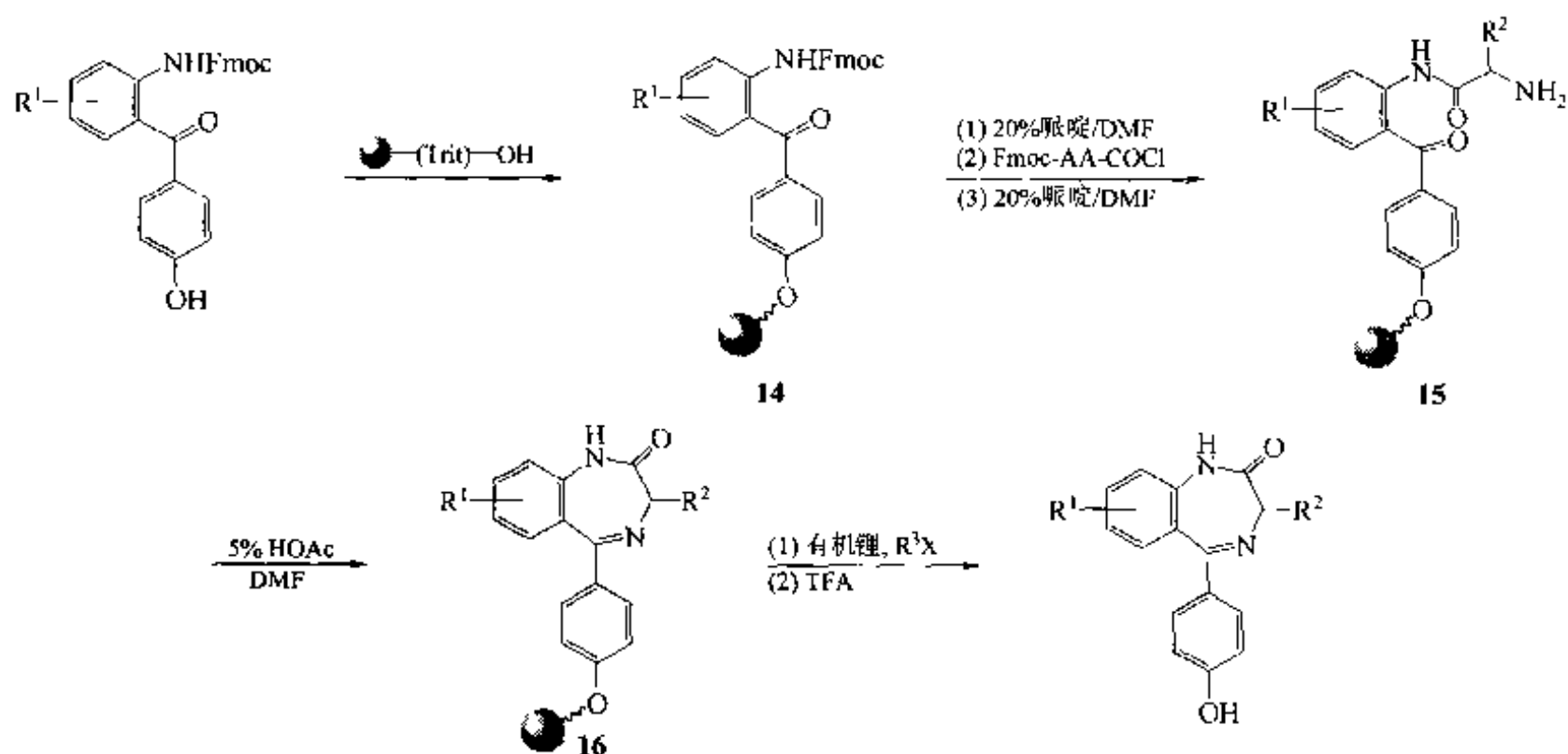
首先在树脂上引入  $N-\alpha, \beta$ -不饱和酰基的邻氨基苄醇中间体 (11)，然后经甲磺酸酯活化使苄醇成为苄胺 (12)，后者的苄氨基与  $\alpha, \beta$ -不饱和双键发生 Michael 加成环合反应，生成 BDZ 型产物 13。



### 2. Schiff 碱环化型

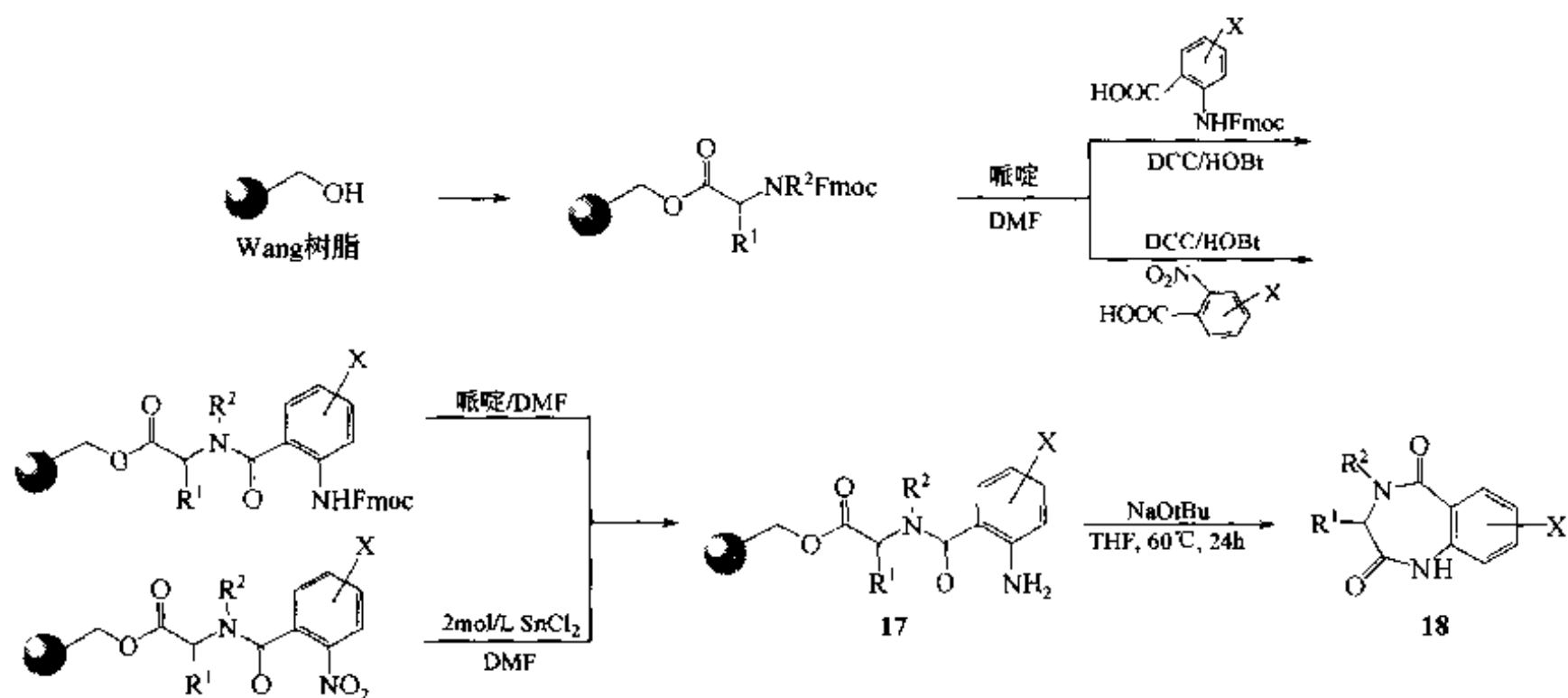
首先在树脂载体上键连邻氨基苯酮结构 (14)，再用一种氨基酸与苯胺缩合得到关键中间体 15，后者的游离氨基在少量乙酸催化下与二苯酮生成 Schiff 碱，完成合环，并得到去氢 BDZ 产物 (16)。



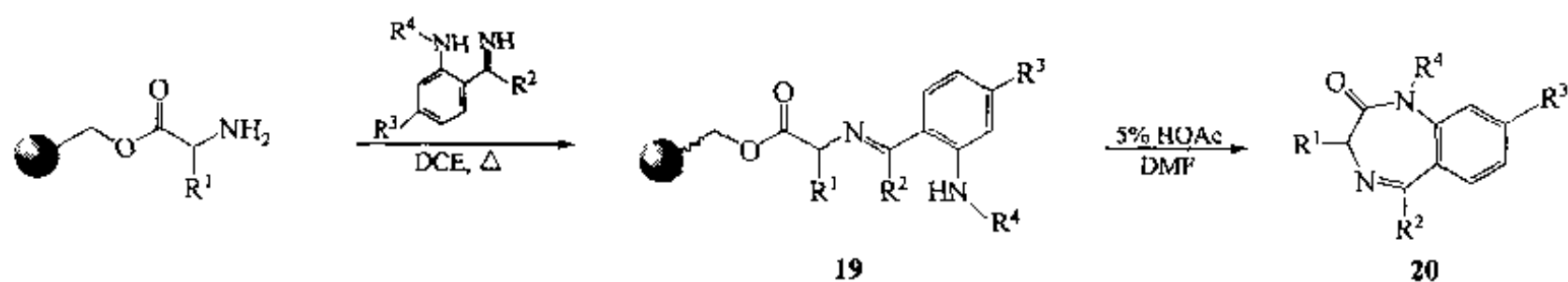


### 3. 分子内酯键胺解型

可用两种方式把邻氨基苯甲酰胺结构组装在树脂上，得到关键中间体 **17**，后者在  $\text{NaOtBu}$  作用下发生分子内胺解，同时环化，并切除树脂，得以 BDZ 衍生物 **18**。

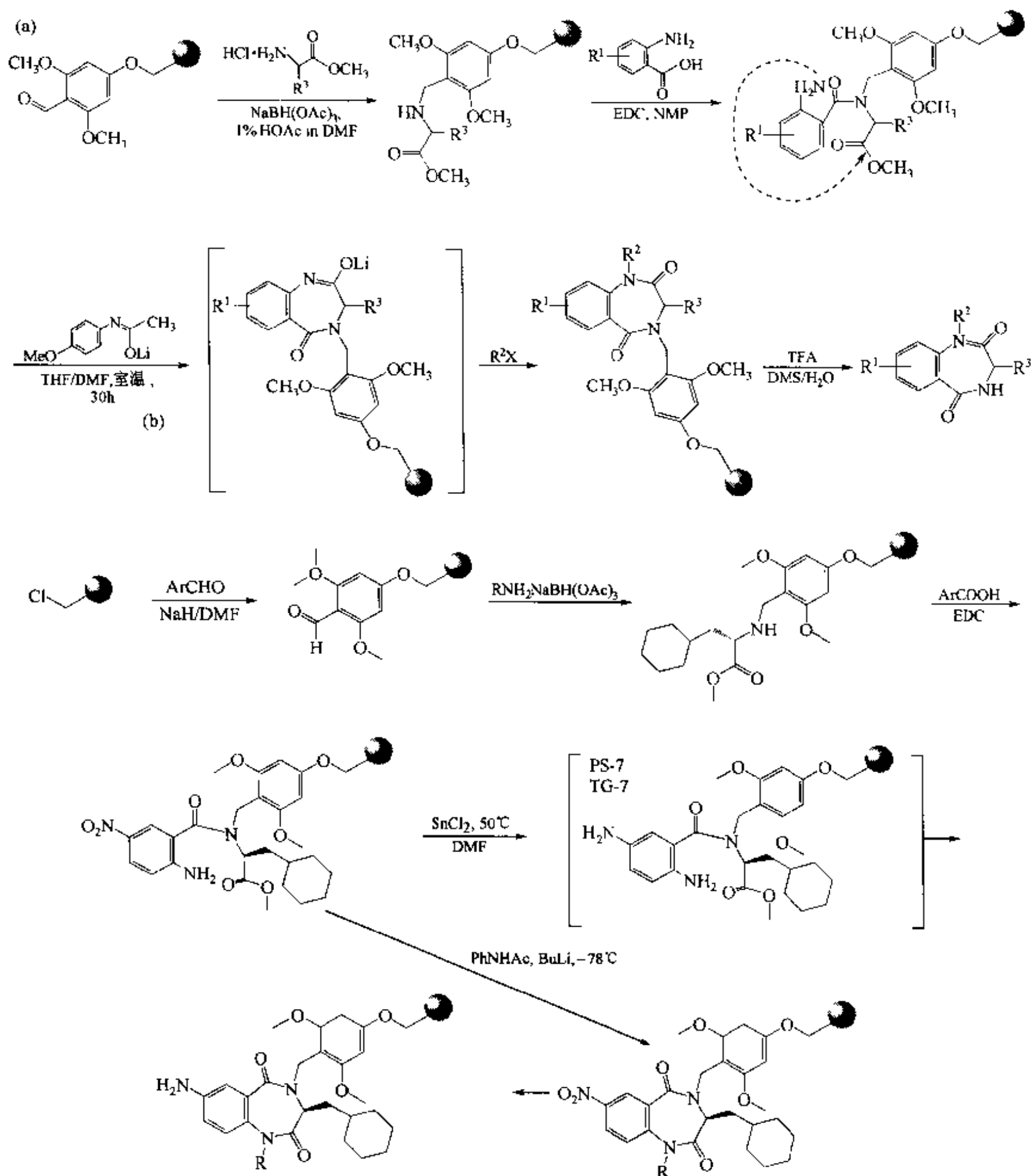


用邻氨基苯 Schiff 碱代替邻氨基苯甲酸进行氨交换反应，得到 Schiff 碱型中间体 **19**，后者经分子内胺解环化，就可得到去氢 BDZ，成为 **20**。



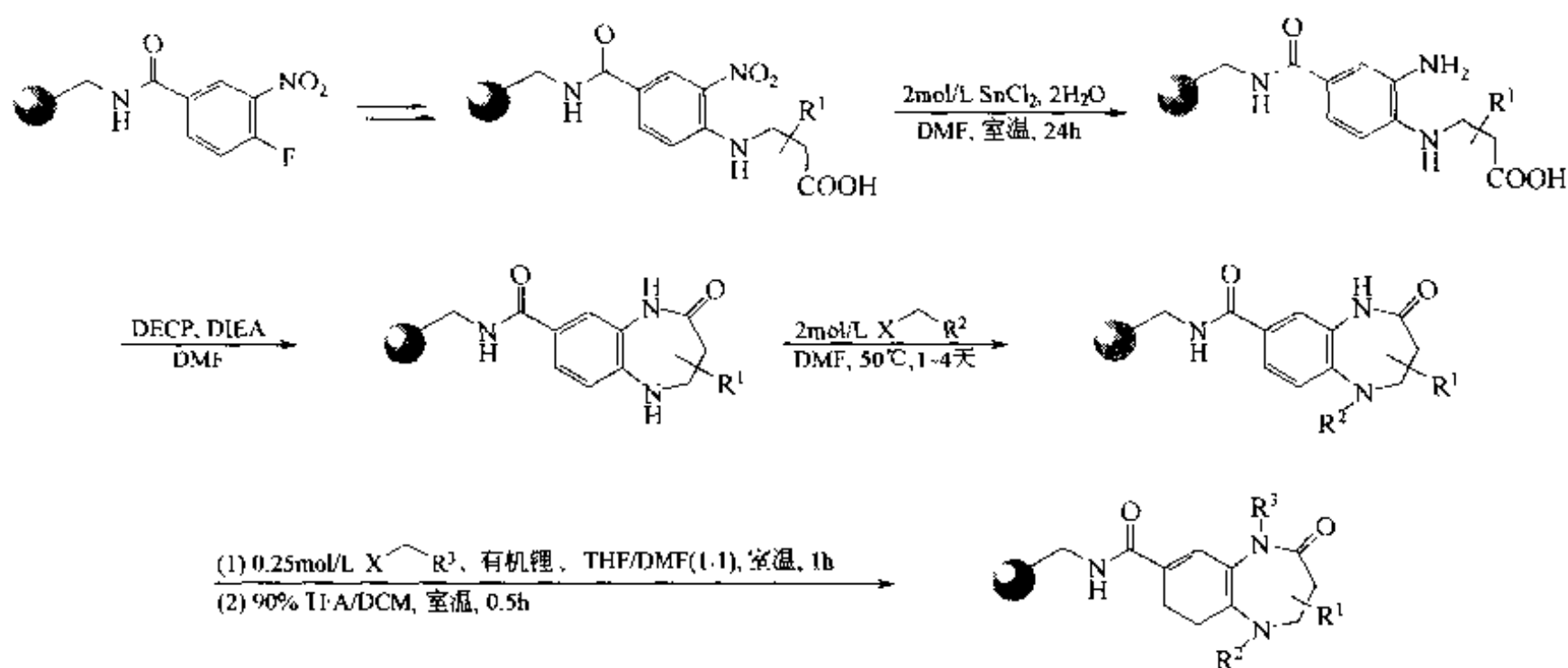
上面两个合成例均是在 Linker 酯键上发生的胺解环合，因此形成的 BDZ 产物在成环的同时从载体上裂解下来。除了酯键型 Linker 外，分子中其他酯键也可发生分

子内胺解，但此时形成的 BDZ 结构依然连在载体上，需要其他的裂解反应才能使产物释放【Boo 1995, Ett 2003】。



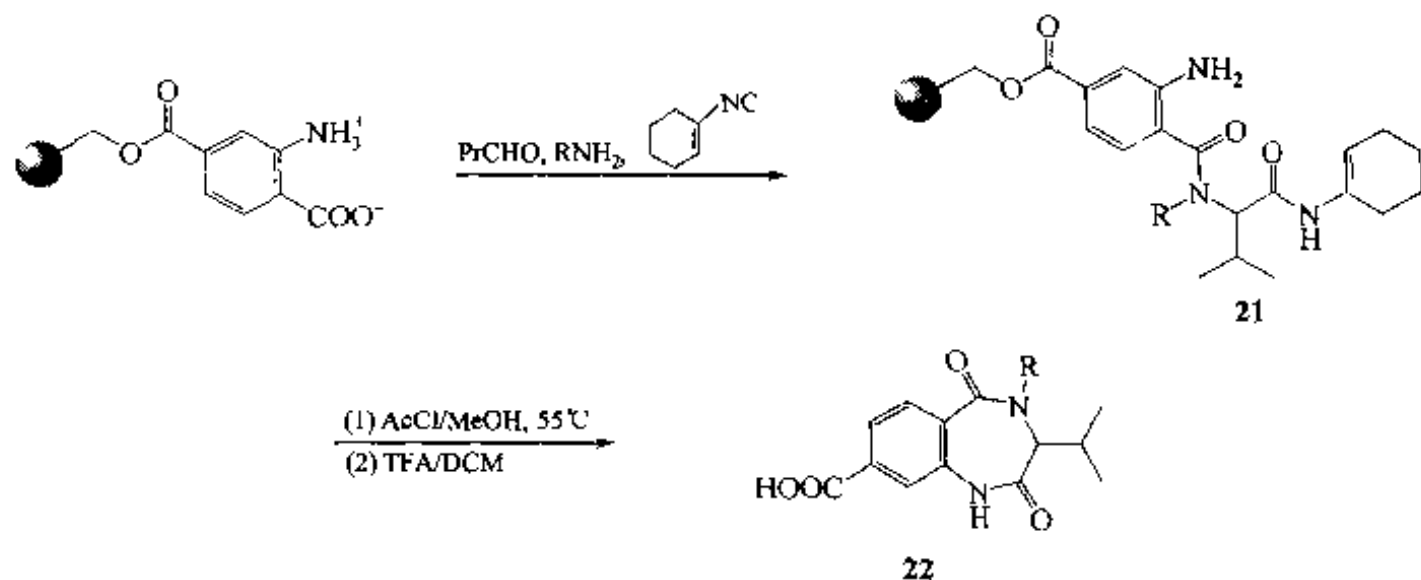
#### 4. 内酰胺生成型

首先使载体上的邻硝基氟代苯转化为邻硝基苯基- $\beta$ -丙氨酸，再将硝基还原为氨基，随后在缩合剂作用下进行羧基与邻位苯氨基的缩合，成为内酰胺，得到 BDZ 单酮型产物【Sch 1998】：



### 5. MCR (多组分缩合反应) 型

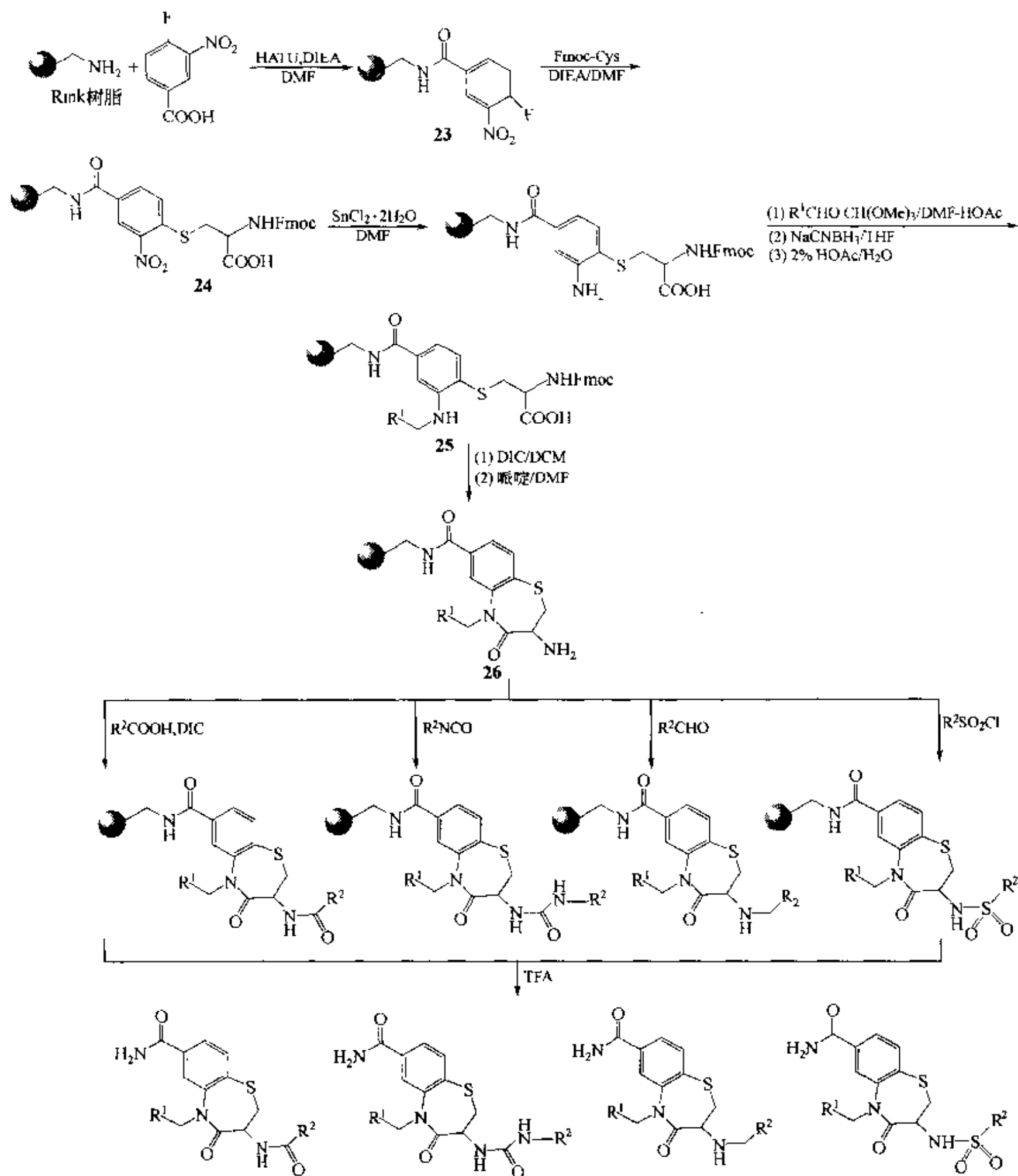
由醛、胺、异脞、羧基 4 种组分同锅缩合 Ugi 反应可以获得极好的结构多样性, 非常适合大容量组合库的制备。为了发生分子内环合反应, 必须使用带有环己烯结构的异脞, 生成关键中间体 **21**。后者分子内含有极活泼的酰化烯胺结构, 很容易发生酰胺交换反应, 环化为 BDZ 产物 **22**。



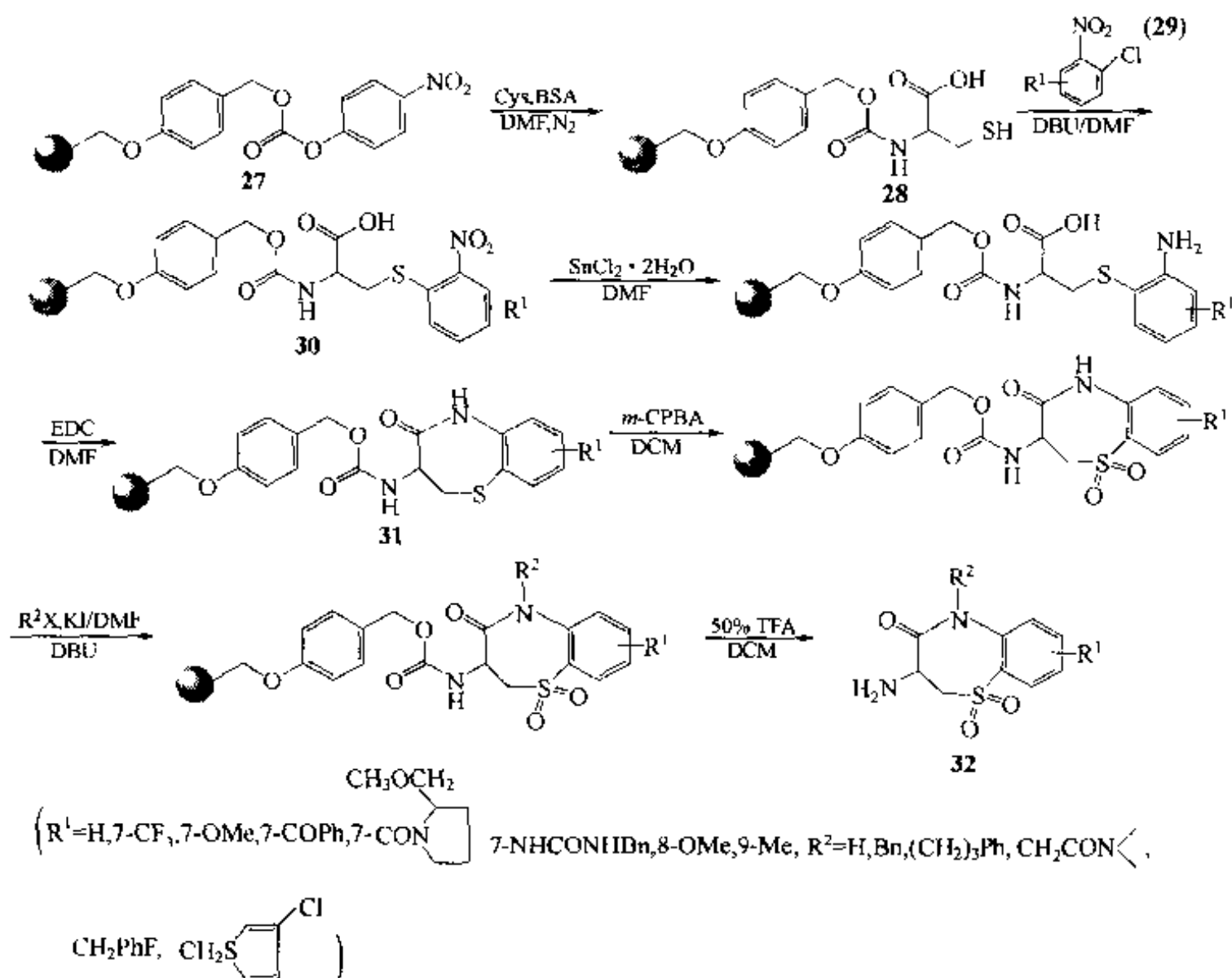
### 6. 苯并硫氮杂合成

1,5-苯并硫氮杂骨架是一种构象限定的二肽模拟物, 它不但作为许多蛋白酶抑制剂的药效结构, 还可以作为 G-蛋白偶连受体拮抗剂 (如缩胆胰素受体、血管紧张素 II 受体) 的活性结构。对此类衍生物的固相合成可有如下两种方法。

(1) 以 Fmoc-Cys 为构件的合成法【Schwarz 1999】首先在载体上引入邻氟代硝基结构 (**23**), 然后使 Fmoc-Cys 的巯基取代氟原子, 生成硫醚键 (**24**), 随后用二氯化锡使邻位硝基还原得到苯氨基, 经烷基化转变为二级胺 (**25**)。后者分子内的  $-\text{COOH}$  基被缩合剂 (DIC) 活化后与二级胺发生分子内缩合, 生成硫氮杂环。后者分子内原半胱氨酸上的 Fmoc 基被脱除后, 使氨基游离, 得中间体 (**26**)。此中间体上的  $-\text{NH}_2$  基可以进一步酰化、烷基化、磺酰化, 得到各自相应的多样性产物。

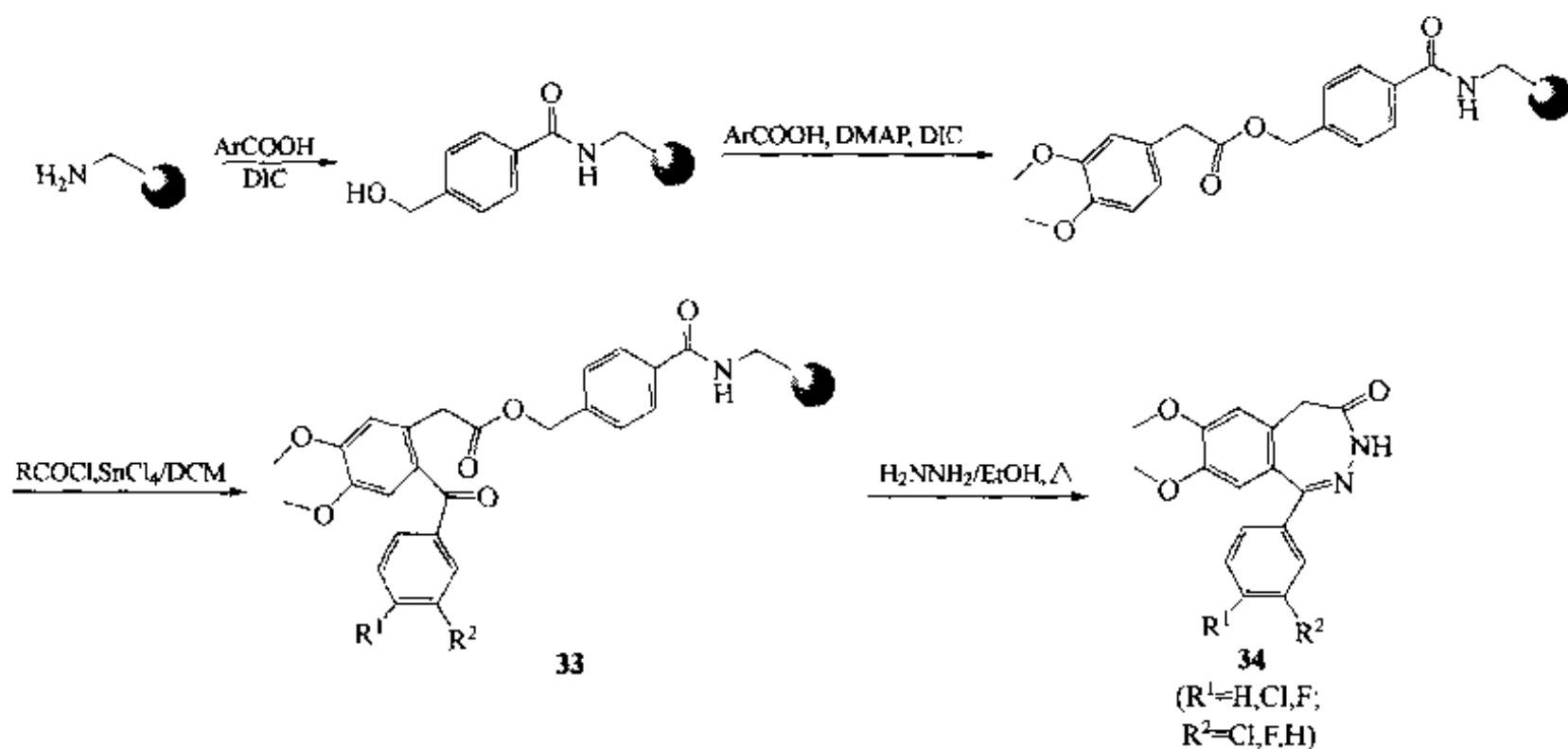


(2) 以游离的 Cys 为构件的合成法【Morton 2000】 首先以含有活泼碳酸对硝基酚酯的 Wang 树脂 (27) 为原料, 在双 (三甲基硅) 乙酰胺 (BSA) 的协助下, 使用游离的 Cys 与之反应, 生成 *N*-取代的氨基甲酸酯型中间产物 (28), 后者与邻卤代硝基苯衍生物 (29) 反应, 得到硫醚衍生物 (30), 再经硝基还原及分子内缩合环化, 生成苯并硫氮杂萘骨架 (31), 最后经硫原子氧化成砷、*N*-烷基化及裂解得到终产物 (32)。产物的总收率为 49%~78%, 纯度多在 80%~100% (由 HPLC 测定)。



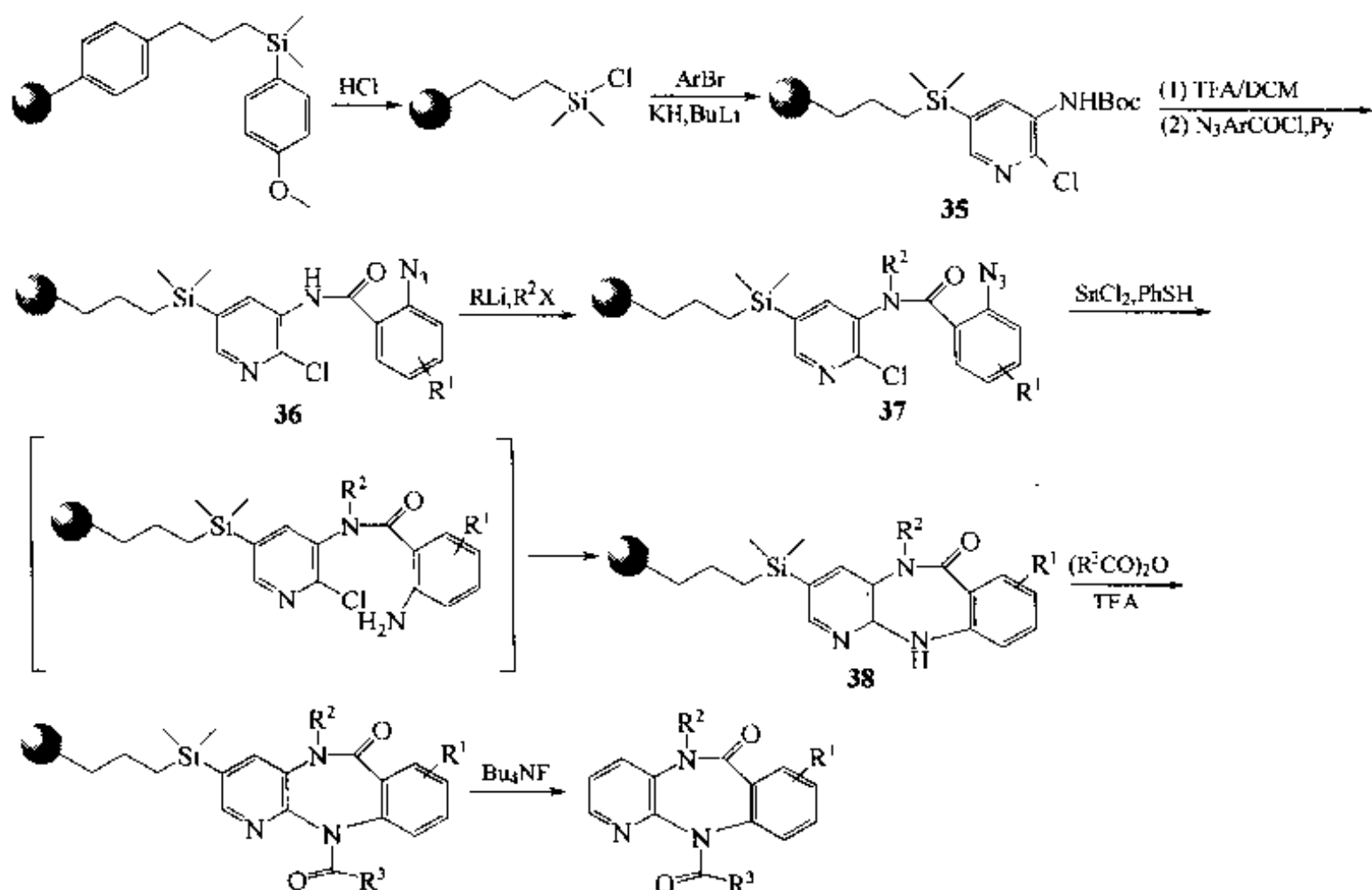
## 7. 苯并 2,3-二氮革

前面介绍的 BDZ 产物均为 2,5 位上的氮杂结构, 本例 2,3 位氮杂的 BDZ 合成经历的反应路线显然有别于上文。其中的关键中间体是 1,5-二酮 (33)。实际上, 其中的一个羰基就是酯键 Linker 上的羰基, 因此在与 33 缩合形成 2,5-BDZ 结构的同时也发生了 Linker 裂解, 产物 34 即从载体上游离出来【Bev 2001】。

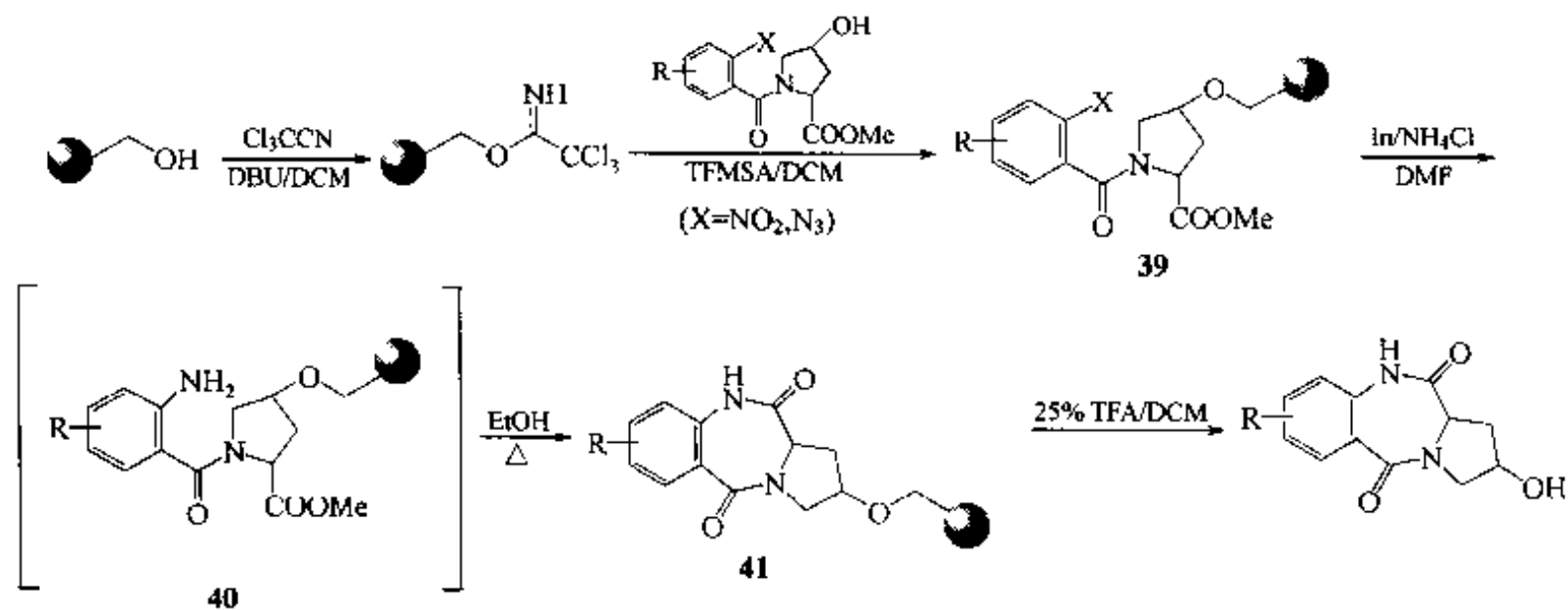


## 三、三稠环氮杂萘类

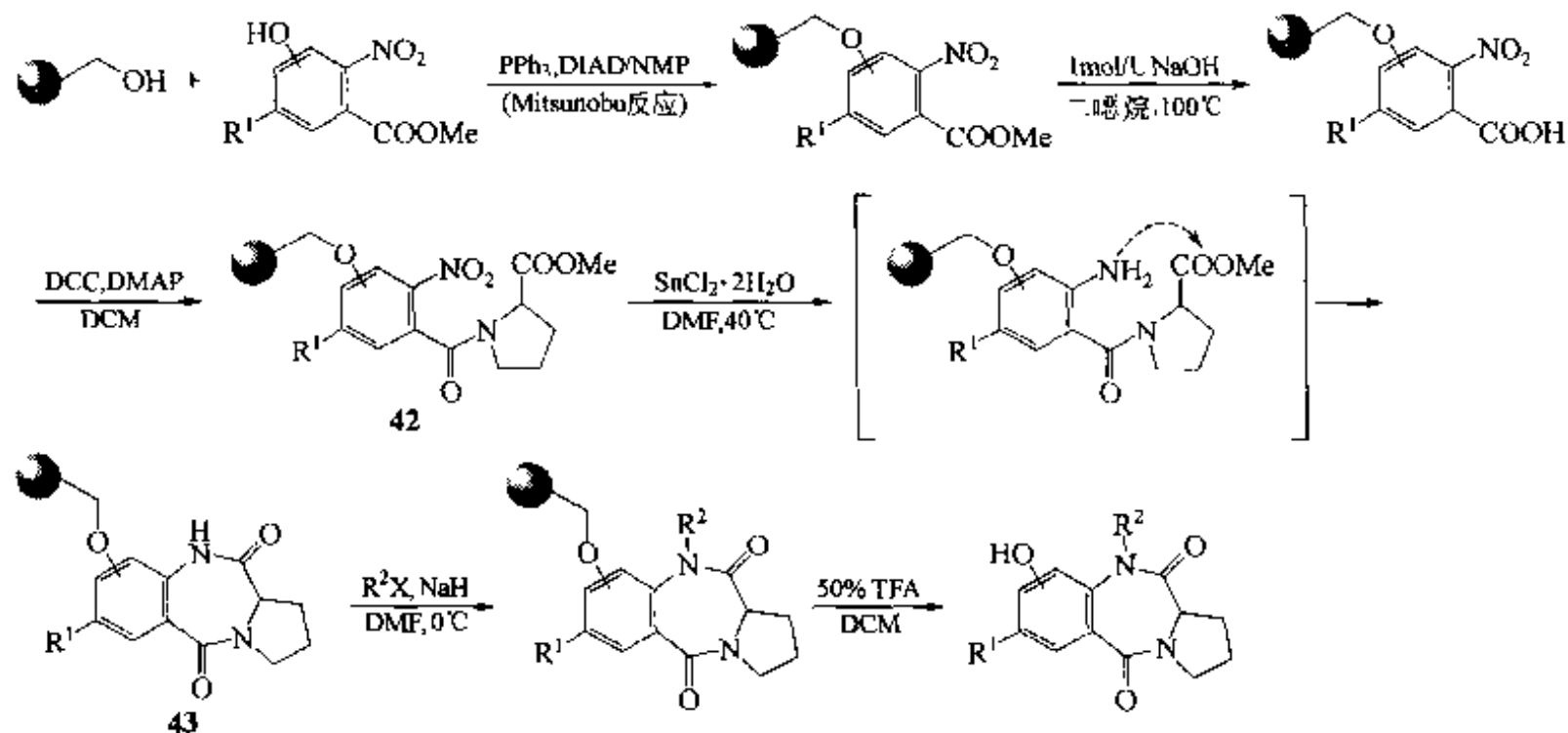
**例 1【Woo 1997】**: 以烷芳基硅树脂为载体, 首先引入 2-氯 3-Boc-氨基吡啶结构 (35), 脱除 Boc 后 35 的氨基被邻叠氨基苯甲酰氯酰化, 生成中间体 36, 后者的酰氨基氮原子被烷基 ( $R^2$ ) 化后 37 的叠氮基在二氯化锡及苯硫酚作用下还原为氨基, 随即与吡啶环 2 位氯发生  $S_NAr$  型反应, 形成三稠环二氮萘环 (38), 最后在四丁基氟化铵作用下, 使芳烷硅 Linker 发生无痕迹裂解, 放出产物。



**例 2【Kam 2001】**: 在固相载体上以醚键连 *N*-酰化的羟脯氨酸甲酯, 得中间体 (39), 再以  $In/NH_4Cl$  为还原剂使芳环邻位上的硝基或叠氮基转化为氨基 (40), 最后发生分子内羟脯氨酸甲酯的胺解, 同时合环成为并有吡咯烷环的 1,4-苯并二氮萘酮的骨架结构 (41)【Kamal 2001】。

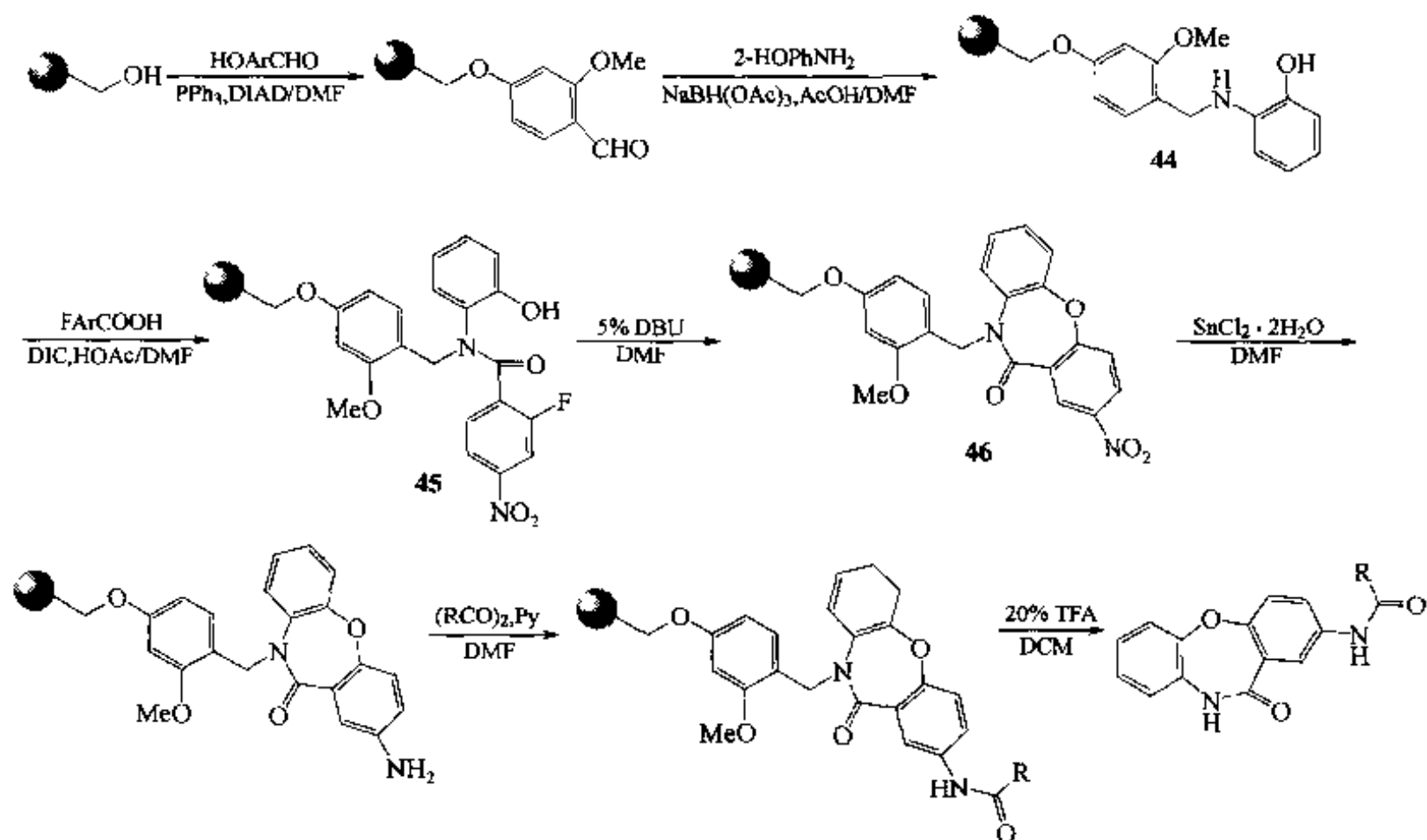


**例 3 【Kam 2001a】:** 与上例合成不同之处在于先将邻硝基苯甲酸酯经酚醚键与载体相连, 然后使硝基邻位的羧基经皂化游离出来, 再与脯氨酸甲酯缩合, 得到与上例 39 类似的中间体 (42)。用二氯化锡还原后者的硝基是与上例合成的又一不同之处。中间体随即发生分子内胺解, 形成三稠环型二氮葎结构 (43)。

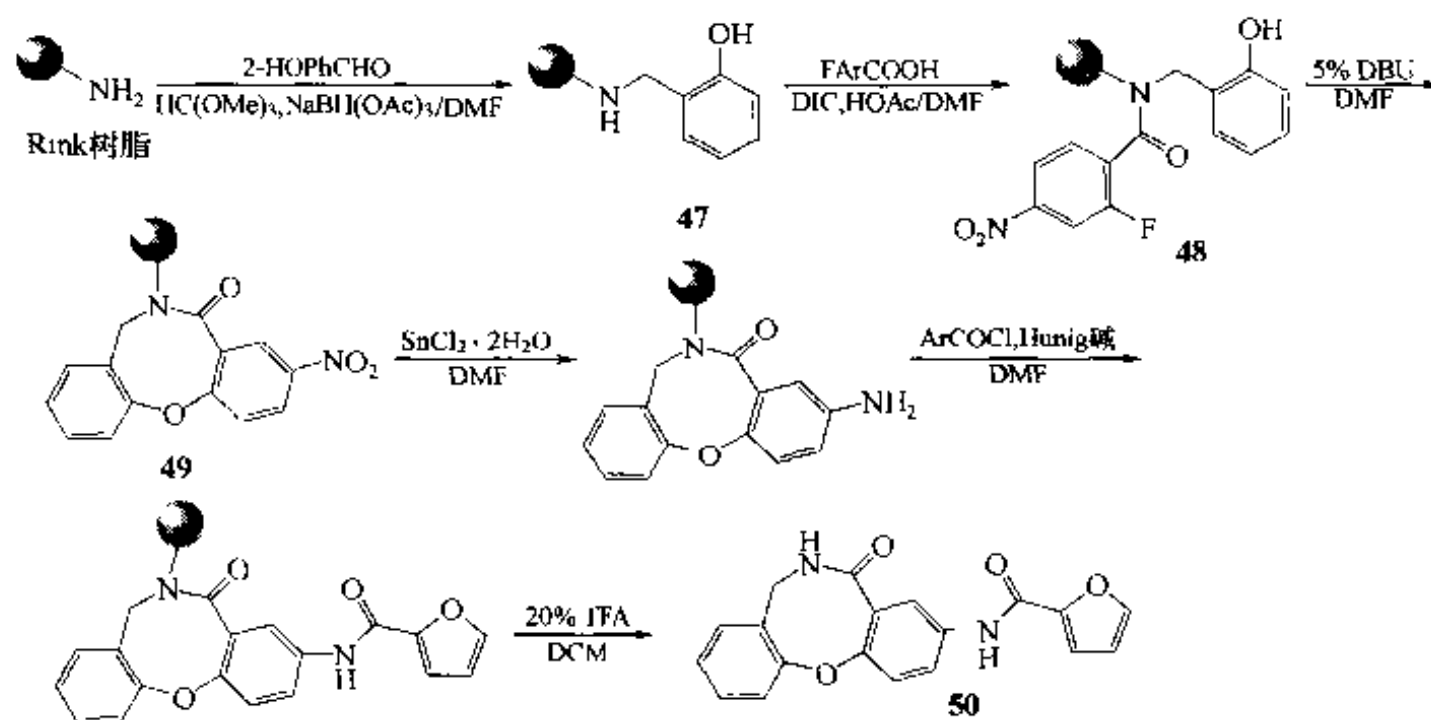


**例 4 【Ouy 1999】:** 利用硝基苯对位的氟与同一分子中另一苯环上的酚羟基进行的芳香亲核取代 ( $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ ) 反应, 可以形成三稠环氧氮葎结构。下面的两条路线均可制备目标化合物。

路线一: 载体先与芳醛相连, 再与邻羟基苯胺经还原胺化生成仲胺中间体 (44), 后者与 2-氟-5-硝基苯甲酸缩合, 生成合环的前体结构 (45), 在碱 (DBU) 存在下 45 发生分子内  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  反应, 生成三稠环氧氮葎结构 (46)。



路线二：与上面路线相反，先在载体上构建仲氨基苯酚结构（47），然后缩合上2-氟-5-硝基苯甲酰，得到合环的前体（48）。同样以DBU为碱试剂，完成三稠环氧氮草结构（49）的构建。然后经历相似的还原、酰化及裂解，得到终产物（50）。



## 参 考 文 献

- Alb 2000 Albericio F, Garcia J, Michelotti E L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3161  
 Alv 2000 Alvarez G J M, Nefzi A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 609  
 Aru 1997 Arumugam V, Routledge A, Abel C. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6473  
 Att 2001 Attanasi O, De L. *Tetrahedron*, 2001, 57: 5855  
 Bar 2001 Barrett A G M, Boffey R J, Frederiksen M U. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 5579  
 Bax 2000 Baxter A D, Boud E A, Cox P B. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8177  
 Bev 2001 Bevacqua F, Basso A. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 7683  
 Bol 1997 Bolton G L, Hodges J C, Rubin J R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 53: 6611  
 Boo 1995 Boojamra C G. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 5742  
 Bre 2000 Breitenbucher J G, Figliozzi G. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4311  
 Bro 2000 Brown R C D, Castro J L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3681  
 Cas 2001 Castanedo G M, Sutherlin D P. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 7181  
 Che 1994 Chen C, Ahlberg R L A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 2661  
 Che 1997 Cheng Y, Chapman K T. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1497  
 Che 1998 Chen C, McDonald I A, Munoz B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 217  
 Che 1998a Cheng J-F, Mjalli A M M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 939  
 Che 2001 Chen J J, Golebiowski A, McClenaghan J. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2269  
 Col 1997 Collini M D, Ellingboe J W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7963  
 Don 2000 Dondas H A, Grigg R, MacLachlan W S. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 967  
 Ett 2003 Etmayer P, Chloupek S. *J. Comb. Chem.*, 2003, 5: 253  
 Fan 1997 Fancelli D, Fagnola M C, Severino D. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2311  
 Fan 1998 Fantauzzi P P, Yager K M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1291  
 Fre 1971 Frechet J M, Schuerch C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93: 492  
 Gay 1997 Gayo L M, Suto M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 211  
 Gio 2001 Giovannoni J, Subra G, Amblard M. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 5389  
 Gof 1998a Goff D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1477  
 Gof 1998b Goff D A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1473  
 Gon 2002 Gonzalez J C. *Synlett*, 2002: 1085



- Gop 1997 Gopalsamy A, Pallai P V. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 907
- Gor 1997 Gordeev M F, Gordon E M, Patel D V. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 8177
- Gor 1997a Gordeev M F, Hui H C, Gordon E M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1729
- Gow 1997 Gowravaram M R, Gallop M A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6973
- Gri 1998 Girco P, Bahsas A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 5855
- Gro 1999 Grosche P, Holtzel A. *Synthesis*, 1999: 1961
- Han 1998a Hanessian H, Xie F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 733
- Han 1998b Hanessian S, Xie F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 737
- Han 2000 Han Y R, Giroux A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5447
- Hol 1997 Holmes C P. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 2370
- Hul 1998 Hulme C, Peng J, Morton G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7227
- Hul 2000a Hulme C, Ma L, Cherrtier M P. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1883
- Hul 2000b Hulme C, Ma L, Kurnar N V. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1509
- Hut 1994 Hutchins S M, Roush W R. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 4055
- Hut 1995 Hutchins S M, Chapman K T. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 2583
- Kam 2001a Kamal A, Peddy G S K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11: 387
- Kam 2001b Kamal A, Reddy G S K, Reddy L. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 6969
- Ket 2000 Ketcha D M, Wilson L J, Portlock D E. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6253
- Kic 1995 Kick E K, Ellman J A. *J. Med. Chem.*, 1995, 38: 1427
- Kil 2000 Kilburn J P, Lau J, Jones R C F. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5419
- Kim 1997 Kim S W, Ahn S A, Koh J S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4603
- Kis 1997 Kiselyov A S, Armstrong R W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6163
- Krc 1997 Krchnak V, Weichsel A S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7299
- Krc 2000 Krchnak V, Szabo L, Vagner J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 2835
- Krc 2001 Krchnak V, Smith J, Vagner J. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1627
- Lar 1991 Larock R, Yum E K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113: 6689
- Le 1997 Le Hetet C, Dacid M, Carreaux F. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5153
- Lee 1997 Lee J, Murray W V, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 3874
- Lec 1998 Lee J, Gauthier D, Rivero R A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 201
- Lew 2003 Lewis J G, Bartlett P A. *J. Comb. Chem.*, 2003, 5: 278
- Lid 2001 Lidia D L. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 6823
- Lor 1996 Lorsbach B A, Miller R B, Kurth M J. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 8716
- Lor 1998 Lorsbach B A, Bagdanoff J T, Miller R B. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 2244
- Mac 1997 Maclean D, Schullek J R, Murphy M M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94: 2805
- Mak 2001 Makara G M, Ewign W. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 5783
- Mar 1998 Marzinaik A L, Felder E R. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 723
- Mat 1997 Matthews J, Rivero R A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6090
- May 1997 Mayer J P, Lewis G S, Curtis M J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8445
- Mor 1998 Morales G, Corbett J W, DeGrado W F. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1172
- Mor 2000 Morton G C, Salvino J M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3029
- Nef 1997 Nefzi A, Ostresh J M, Houghten R A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4943
- Nef 2000 Nefzi A, Giulianotti M A, Houghten R A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 2283
- Nic 2000 Nicolaou K C, Roecker A J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122: 2966
- Nis 2000 Nishida A, Fuwa M, Naruto S. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4791
- Nor 1996 Norman T C, Gray N S, Koh J T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 7430
- Nug 1997 Nugiel D A, Cornelius L A M, Corbett J W. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 201
- Obr 1997 Obrecht D, Abrecht C, Grieder A. *Helv. Chim. Acta.*, 1997, 80: 65
- Ouy 1998 Ouyang X, Armstrong R W. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1027
- Ouy 1999 Ouyang X, Tamayo N. *Tetrahedron*, 1999, 55: 2827
- Pea 1997 Pearson W H, Clark R B. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7669

- Pci 1997 Pci Y, Houghten R A, Kiely J S. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3349
- Pir 2001 Piro J, Rubiralta M, Giralt E. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 871
- Pis 1997 Piscopio A D, Miller J F, Koch K. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7143
- Rin 2002 Rinnova M, Vidal A, Nefzi A. *J. Comb. Chem.*, 2002, 4, 209
- Rou 1997 Routledge A, Abell C, Balasubramanian S. *Synlett*, 1997, 61
- Ruh 1997 Ruhland B, Bombrum A, Gallop M A. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7820
- Sch 1998 Schwarz M K, Tumelty D, Gallop M A. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8397
- Sch 1999 Schwarz M K, Tumelty D, Gallop M A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 2219
- Sci 1996 Scialdone M A. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 8141
- Sho 1997 Short K M, Mjallt A M M. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 359
- Sun 1998 Sun Q, Yan B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 361
- Sta 1998 Stadlwieser J, Ellmerer E P. *Angew Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, 1402
- Ste 1997 Stephensen H, Zaragoza F. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6096
- The 2000 Theoclitou M E, Ostresh J M, Hamashin V. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 2051
- Tie 1997 Tietze L F, Steinmetz A, Balkenhohl F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 1303
- Wan 1997 Wang Y, Wilson S R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4021
- Wan 1997a Wang F, Hauske J R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 6529
- Wan 2001 Wang B, Chen L. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1463
- Wat 1997 Watson S P, Wilson R D, Judd D B. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 9065
- Wei 1998 Wei G P, Phillips G B. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 179
- Woo 1997 Woolard F X, Paetsch J. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6102
- Xia 1997 Xiao X-Y, Ngu K, Chao C. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6968
- Yan 2000 Yang R Y, Kaplan A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7005
- Yan 2000a Yang L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 6981
- Yan 2000h Yang R Y, Kaplan A. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7005
- Yan 2001 Yang R Y, Kaplan A. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 4433
- Yon 2001 Yongping Yu, Hassan M, Abdellaoui E I. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 623
- Zha 1997 Zhang H-C, Maryanoff B E. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1804

(王德心 田柱杰)

## 第九章 天然产物合成

---

### ● 第一节 天然产物肽

Pepticcinnamin E, Oscillamide Y 及其类似物, Valinmycin 类似物, PF 1022A 类似物, Apicidin A 类似物, Mureidomycin 衍生物。

### ● 第二节 生物碱类化合物

Glytropine, Fumiquinazoline, 萝芙藤碱衍生物, 雪花胺类似物, Saframycin A 衍生物, Efrapeptin C, Fumitremorgin C, Inololactam V 产物。

### ● 第三节 激素类化合物

维生素 D<sub>3</sub> 类似物, Calcitriol 衍生物, 前列腺素类似物, 羟基甾体激素衍生物

### ● 第四节 多并稠环化合物

四稠环模板, 苯并二甲基吡喃类, 四并 5.5.6.6 环, 三并 5.5.5 环, 四并 7.5.5.7 环, 四并 5/6.6.5.6 环

### ● 第五节 大环类

(S)-Zearalenone, Epothilone A, Muscone, Hapalosin, 大环烯内酯, 联苯环胺醚, 大环二苯醚, Cyclo-Isodityrosine, 十二元环内酯, 红霉素类

### ● 第六节 多羟基(醚)类

紫杉醇类, Sarcodictyin, 万古霉素, Lavendustin A

### ● 第七节 其他天然产物

蜘蛛毒素, Sapbenamycin, Dysidiolide, Olomoucine

---

自然界造就的天然产物往往具有结构多样性、复杂性及各种生物活性的特点。它是一个巨大的、内容丰富的化学分子库, 为人类提供了充足的药物资源。然而天然产物的复杂结构使人工全合成成为一项费精力、耗时间的艰难工作。至今, 对天然产物的全合成仍以传统的液相反应为主。由于全合成天然产物往往要经历很长的反应路线、多步操作及纯化, 因此使化学家们想到了固相合成的高转化率、简单的过滤洗涤式纯化过程等特点可能适合天然产物的全合成。目前已经出现了一些有关固相方式合成天然产物的文献报道, 如一些综述较具体地介绍了有关的研究【Hal 2001, Ary 2002, Nie 2002】。

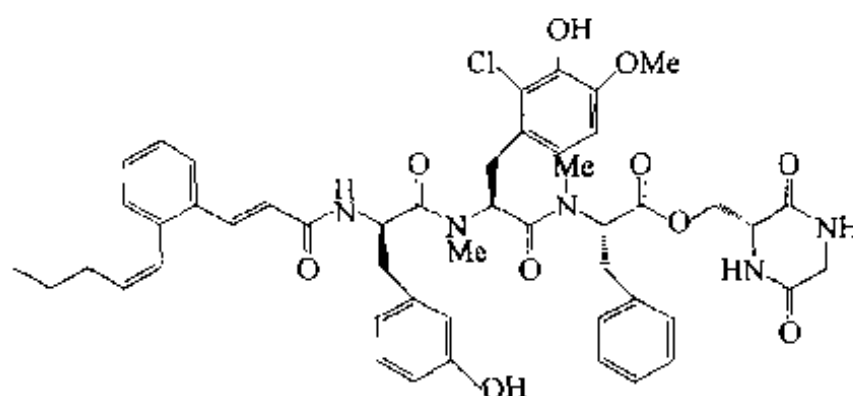
随着固相有机合成学的发展及新的试剂、新的设计不断完善, 在今后会使天然产物的固相全合成得到更大的发展。本章根据目前已有的一些天然产物及类似化合物的固相合成实例分别给予介绍。

## 第一节 天然产物肽

除了人体内含有的多种多样的激素及活性肽（它们往往被称作内源性肽）外，在自然界如动植物、昆虫、微生物及海洋生物中也存在许多高活性的肽化合物。它们的分子结构有的与简单的直链肽相似，有的相差很大，有的成为非经典结构的大环分子。但是它们的共同点为分子骨架上多以酰胺键连接为主，而且结构单元以天然氨基酸形成的残基为主。下面分别介绍几种在结构上具有代表性的、在自然界发现的肽类似物的固相合成例。

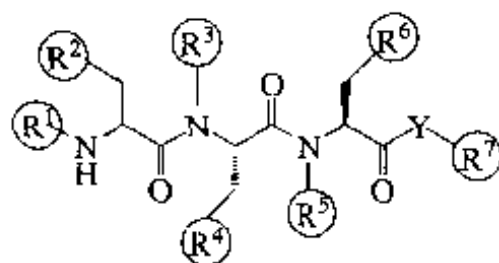
### 一、Pepticinnamin E

在开发新的抗肿瘤药研究中，寻找高活性的法莫酰转移酶（PFT）抑制剂是重要的方向之一。与此类活性相关的先导化合物中，以天然产物形式存在的很少。其中 Pepticinnamin E（简称 PCE）对 PFT 的抑制活性较为明显（ $IC_{50} = 42 \mu\text{mol/L}$ ），因此 PCE 的发现引起了人们的兴趣。

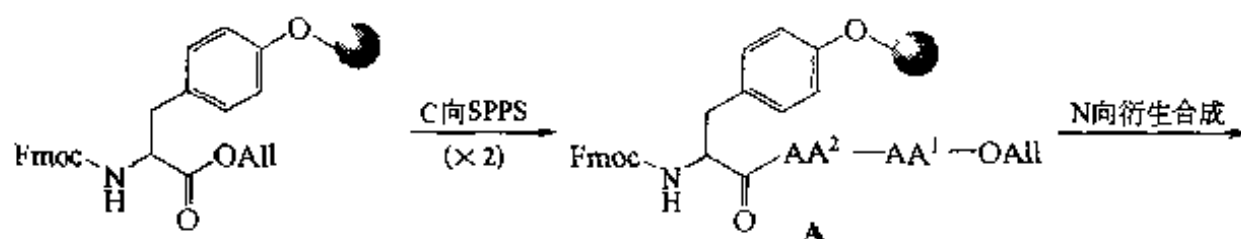


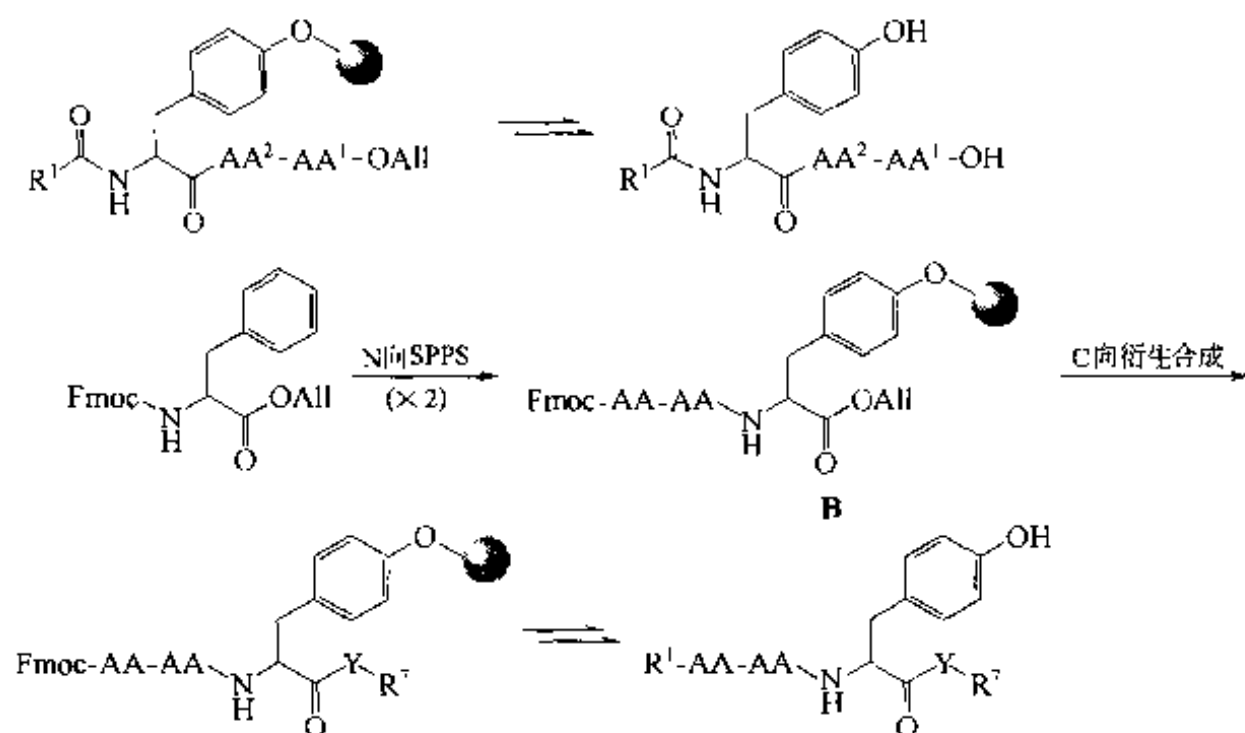
Pepticinnamin E(PCE)

从 PCE 的结构看，肽主链上有 7 处可改变的取代基：

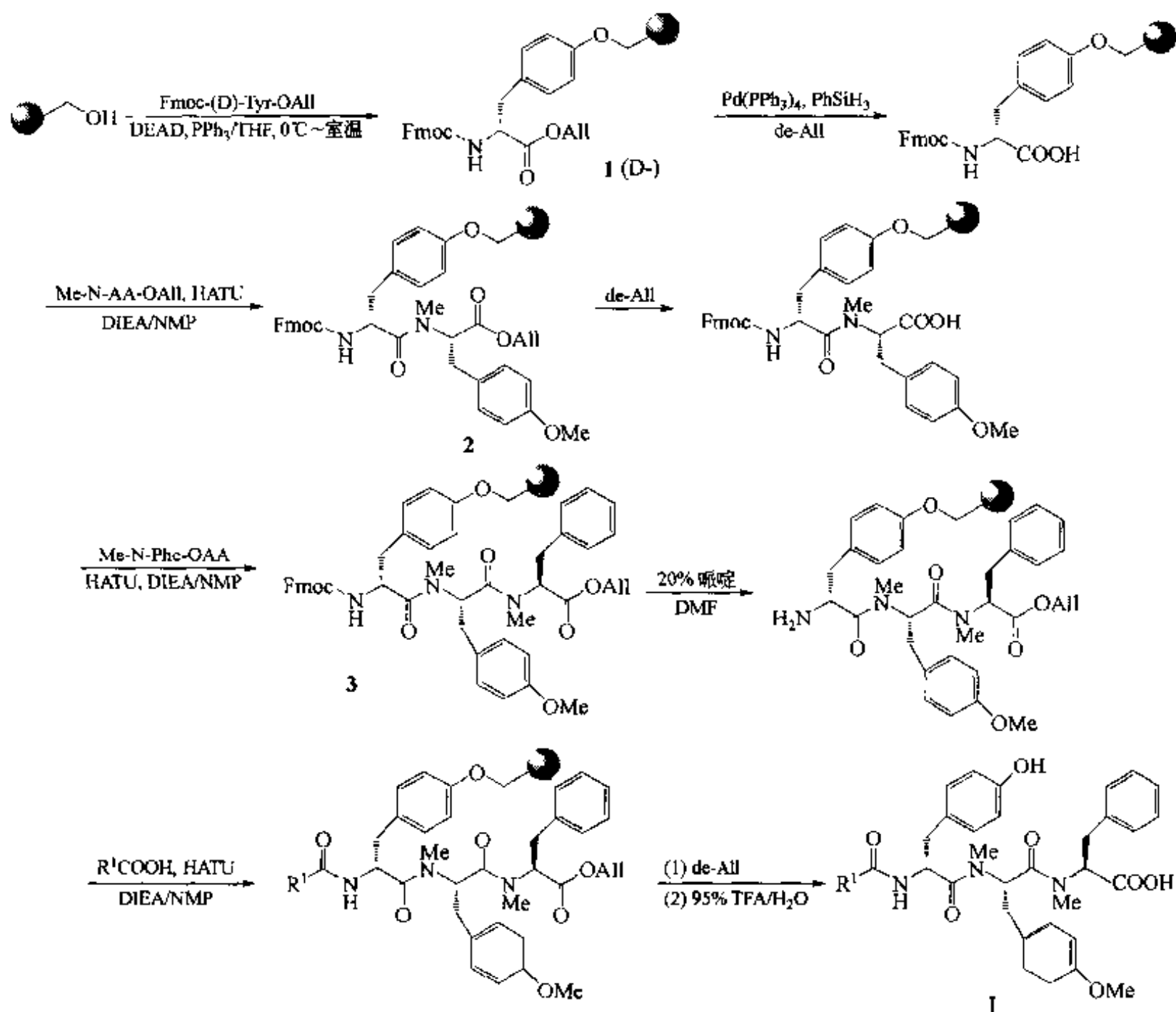


从固相合成的要求上看，PCE 的 C 末端不宜与 Linker 及载体相连。Waldmann 小组选择了位于 Me-N-Phe 左侧（即 N 端）的酚环羟基为结合 Linker 的基团，采用 N-Fmoc/C-OAll 保护策略分别进行 C 方向接肽（得中间体 A）及 N 方向接肽（得中间体 B），然后再使 A 进行 N 方向衍生及 B 进行 C 方向衍生的发散式组装策略【Thu 2002】：

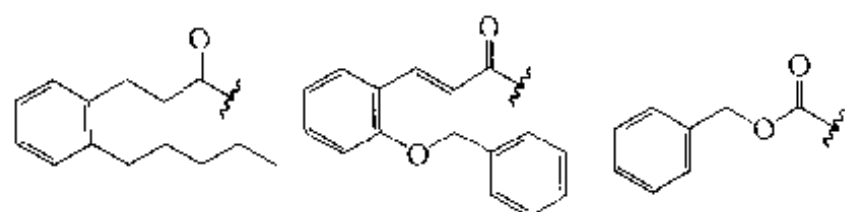




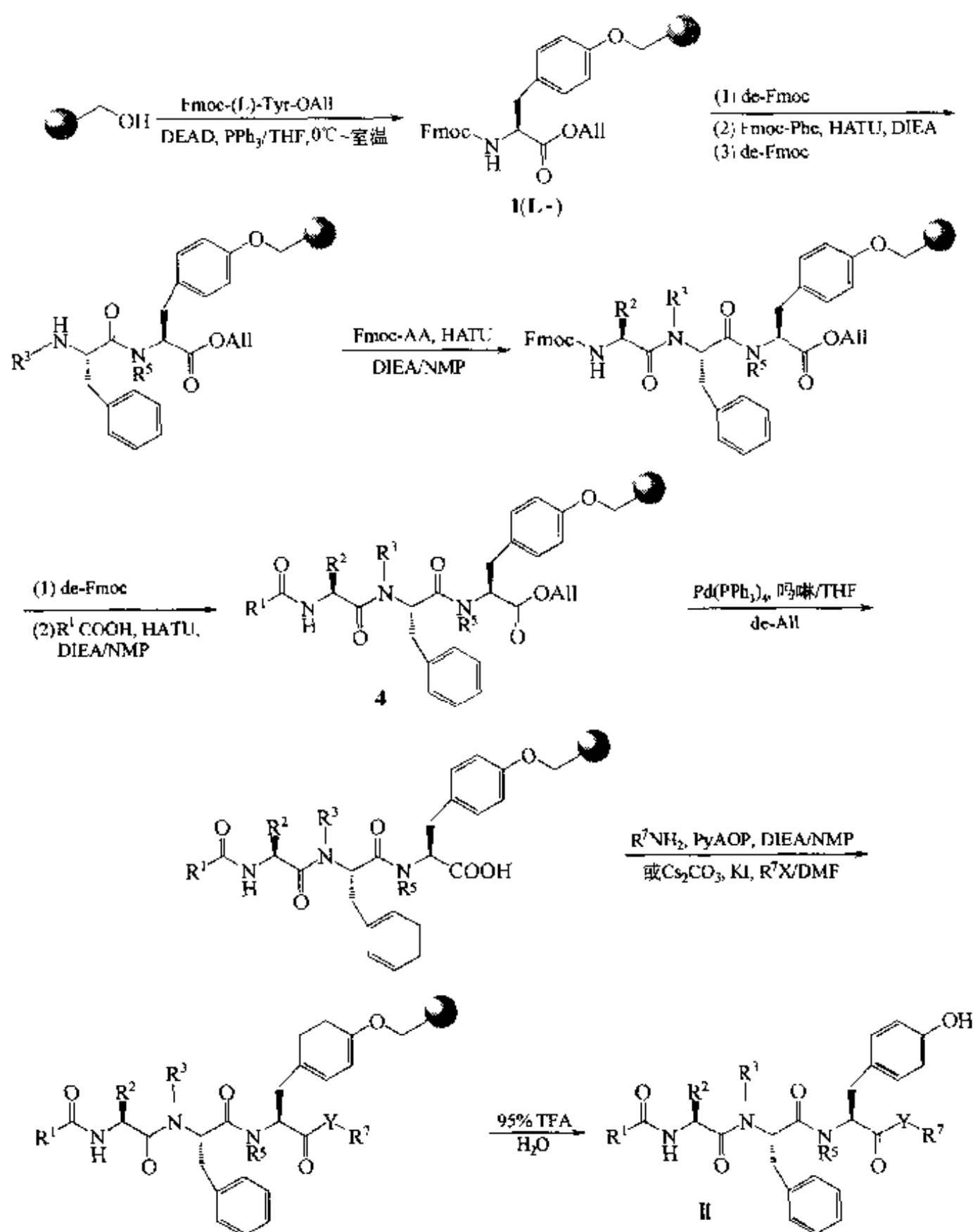
按照上述路线设计, 以 Wang 树脂为载体, 先与 N 及 C 两端均保护的酪氨酸相连, 分别得 D-Tyr-载体 (1) 及 L-Tyr-载体 (2) 两种中间体, 然后使 1 进行 C 向肽链组装得 3, 再与非天然羧基组分缩合 I 型 PCE 衍生物系列:



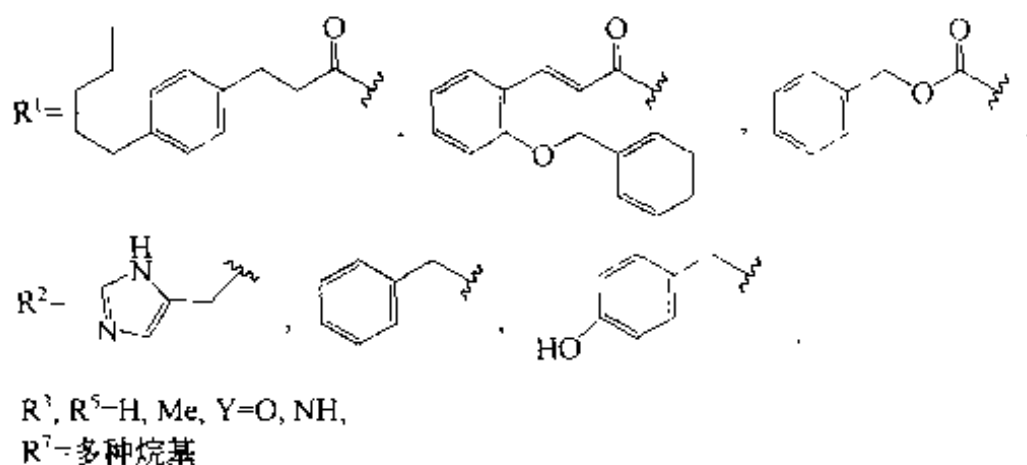
产物 I 中 R<sup>1</sup> 的部分代表性结构如下：



II 型 PCE 改造物的合成路线与上面的区别在于先用 L-Tyr 的酚羟基与 Wang 树脂相连，生成 1 (L-) 后，先从 N 端开始进行肽链组装得 4，然后再使 C 端的羧基衍生化，得 II 型 PCE 衍生物：

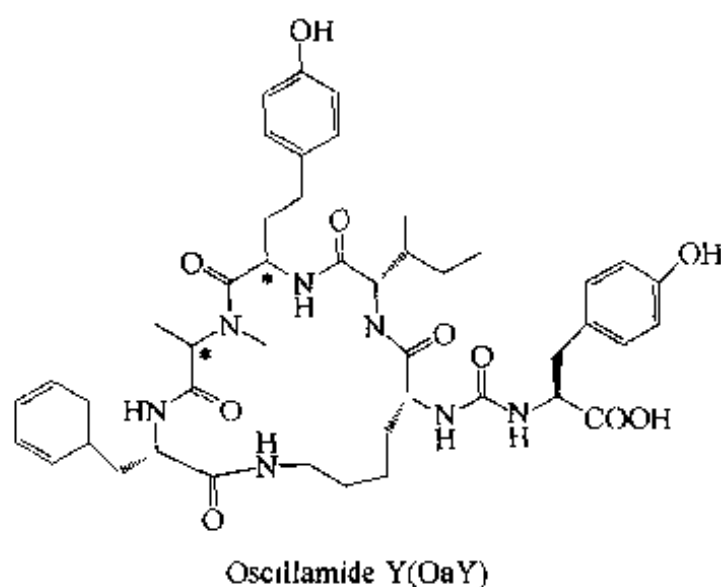


产物 II 中 R 的结构如下：

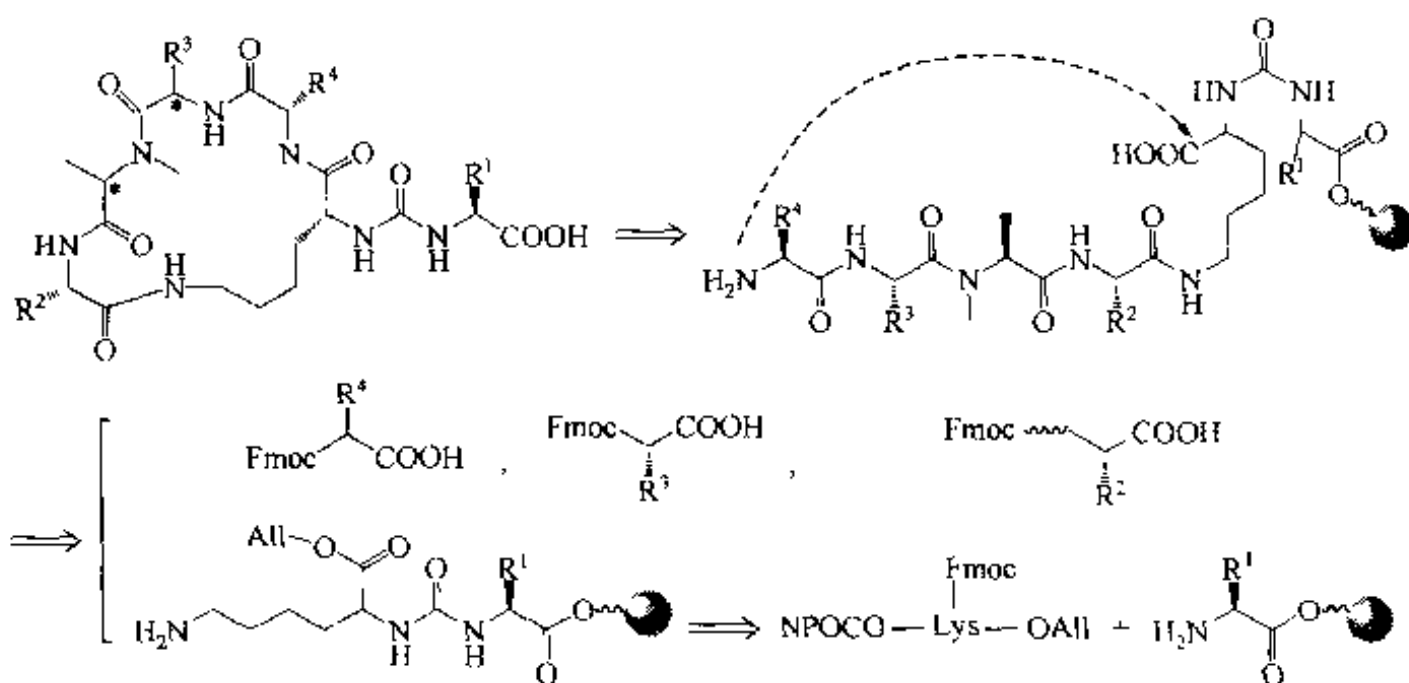


## 二、Oscillamide Y 及其类似物

Oscillamide Y (以下简称 OaY) 是从水中一种属于 *Oscillatoria agardhii* 的毒菌株中分离出的含脲基的环六肽。在 OaY 分子中含有多处非经典肽的结构, 如脲基、N-甲基丙氨酸、高酪氨酸及 D-赖氨酸。此外, 该分子中还含有两个未定立体化学构型的  $\alpha$ -碳原子 (OaY 结构图中带 \* 者)。一些研究发现 OaY 具有较强的糜蛋白酶抑制剂的活性【San 1995】。

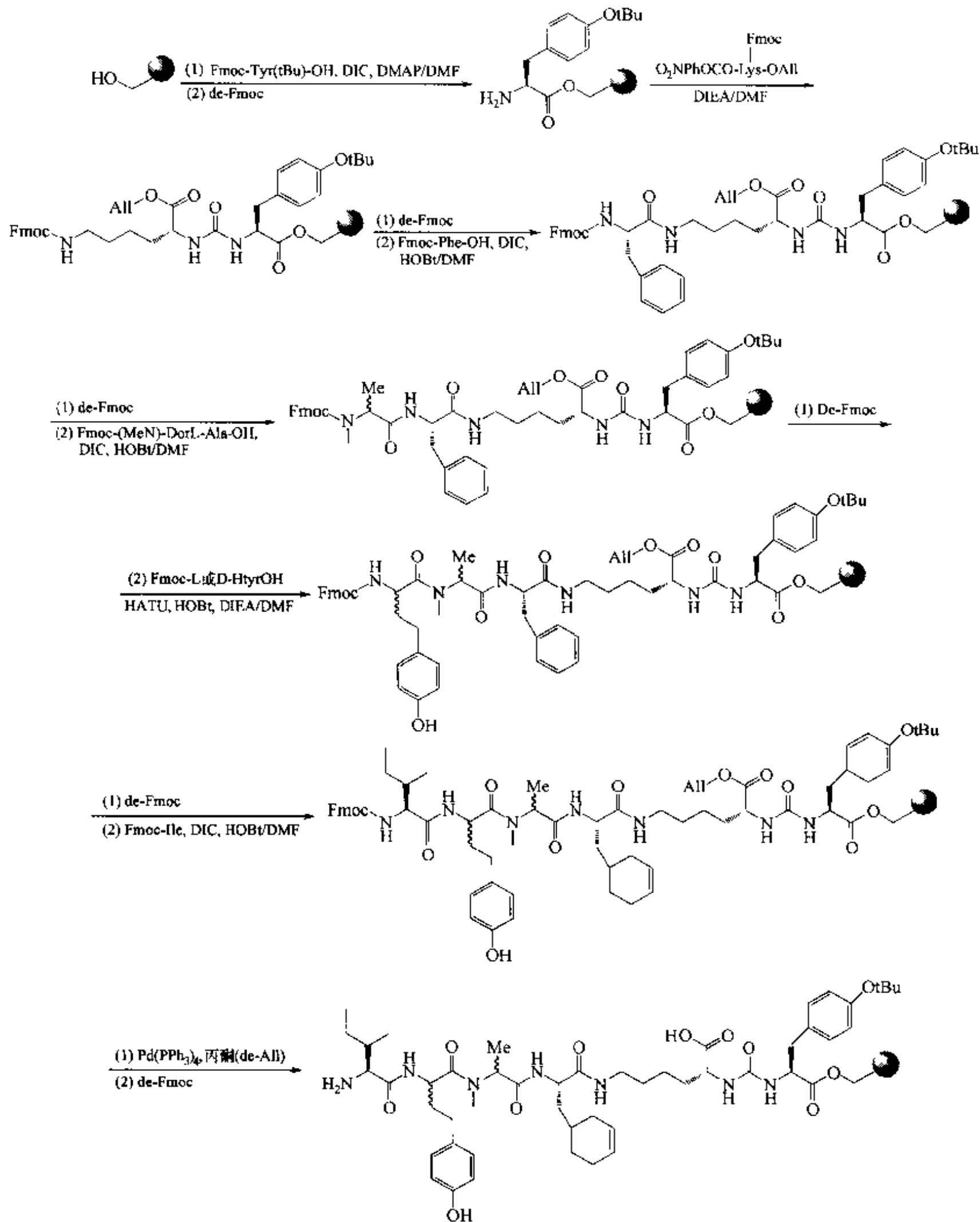


为了搞清其分子中立体化学与活性的关系, 英国南安普敦大学 Bradley 小组用固相法合成了 4 种可能的 OaY 类似物【Mar 1997】。首先根据 OaY 的分子骨架进行逆合成分析:

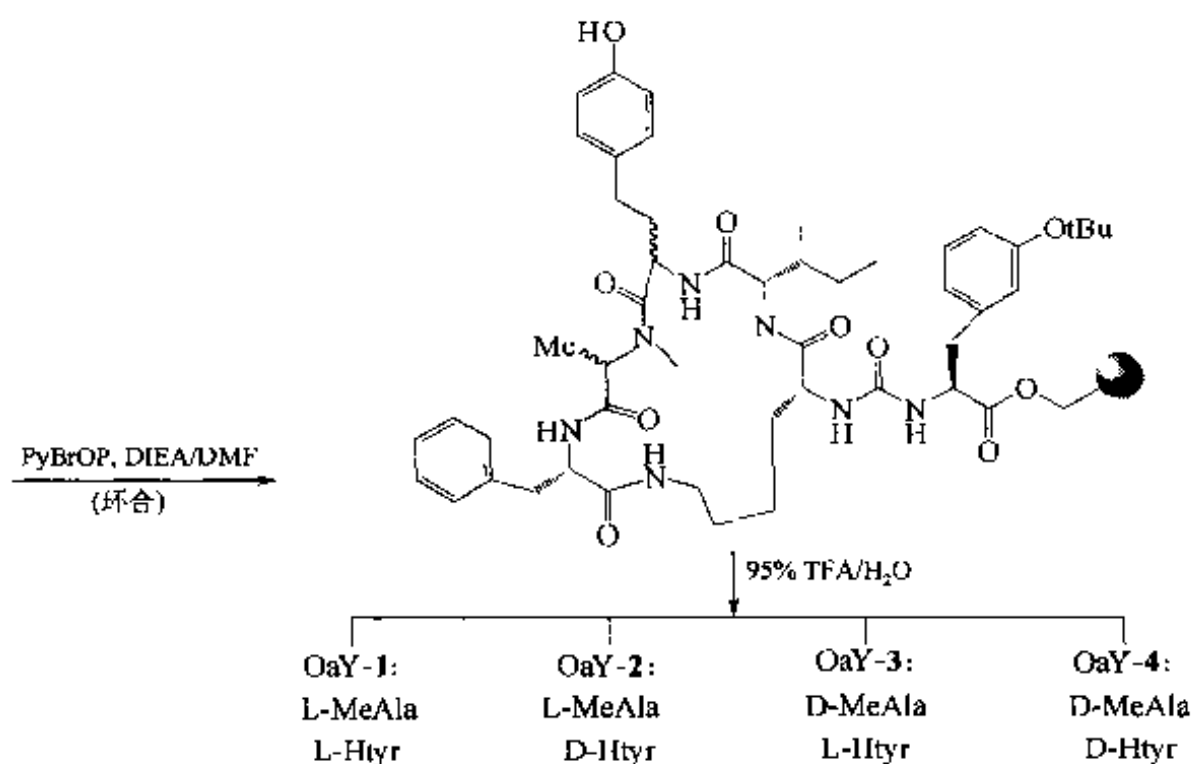


从上面逆合成分析可以看出，利用对硝基酚羧赖氨酸酯与载体上第一个残基的 $-NH_2$ 缩合为构建肽结构及为最后的环合均提供了结构基础。

下面的合成采用 Fmoc-OAll 保护策略，以确保环肽键的形成。以 Wang 树脂为载体，可以用温和条件获得产物：

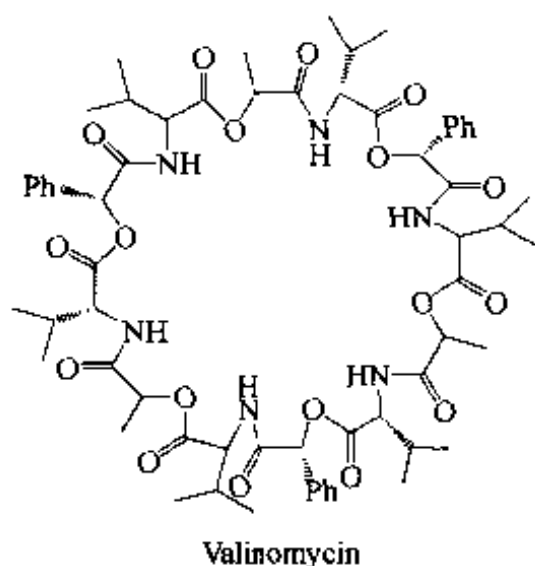




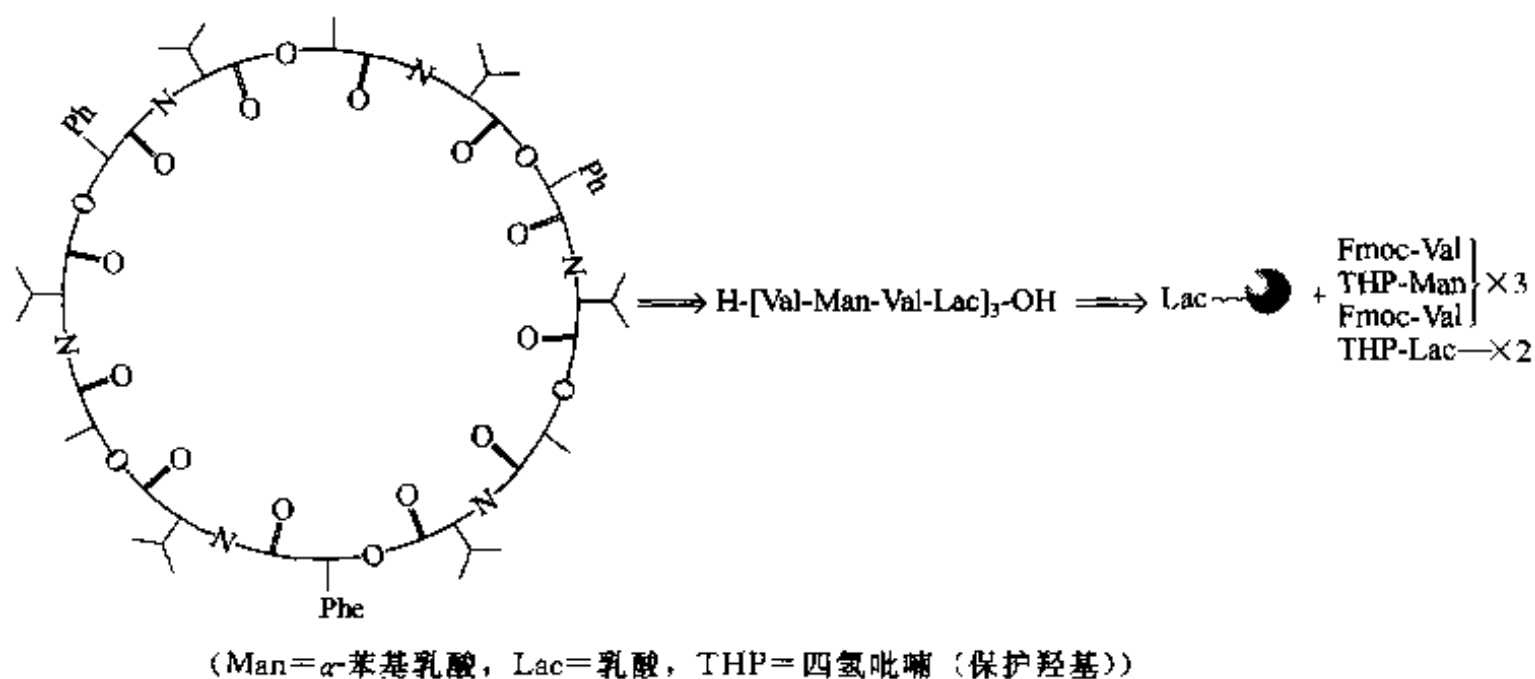


### 三、Valinomycin 类似物

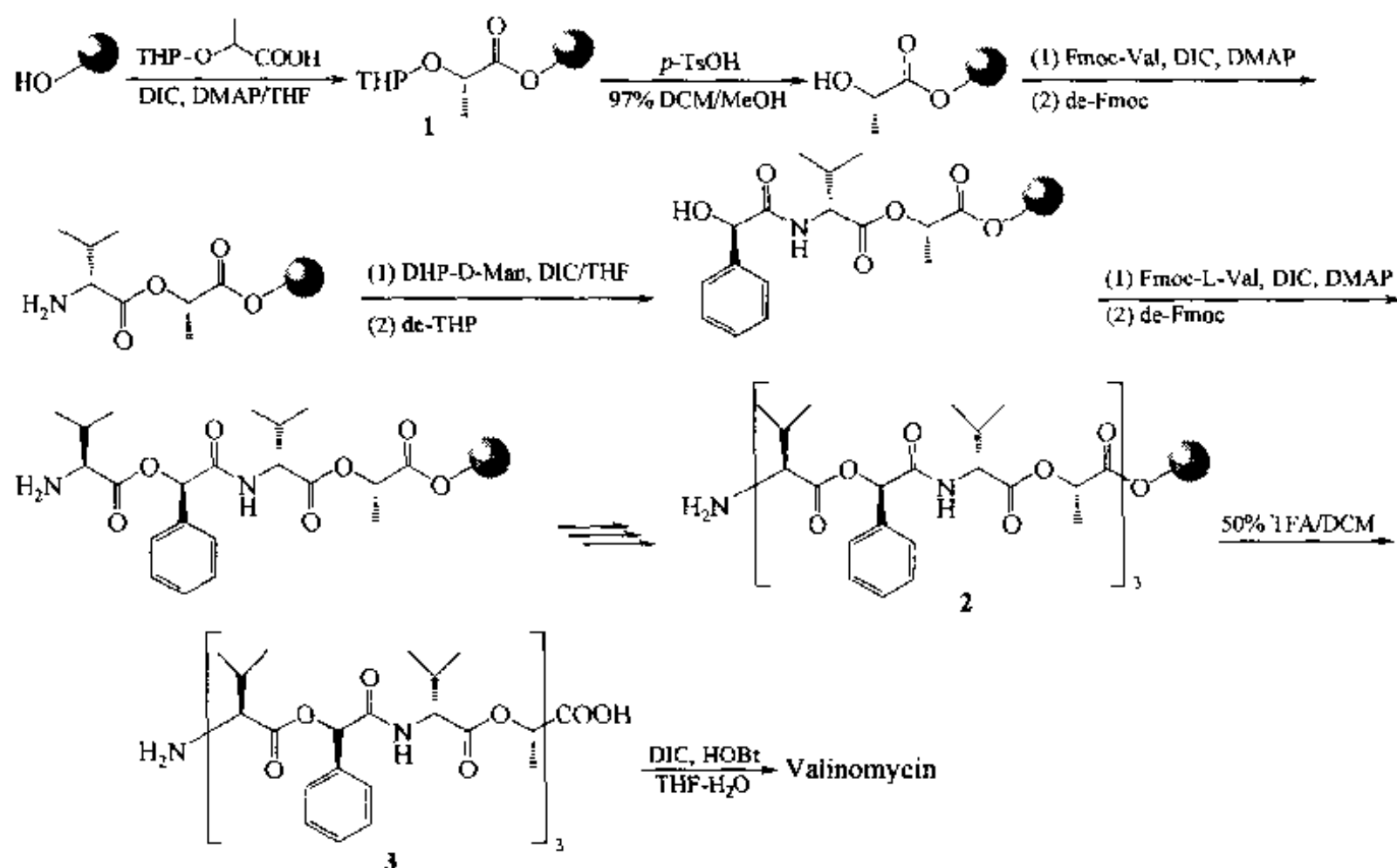
Valinomycin 是从 *Streptomyces fulvissimus* 菌株中分离的环肽。它具有选择性传递金属离子 ( $M^+$ ) 通过细胞膜的功能, 还对一些肿瘤细胞显示了抑制活性。



从分子结构上看, Valinomycin 是由 3 个  $\alpha$ -苯基乳酸、3 个乳酸及 6 个缬氨酸单体形成的内酰胺键与内酯键相间的环状分子。由此可以很方便地推出逆合成情况:

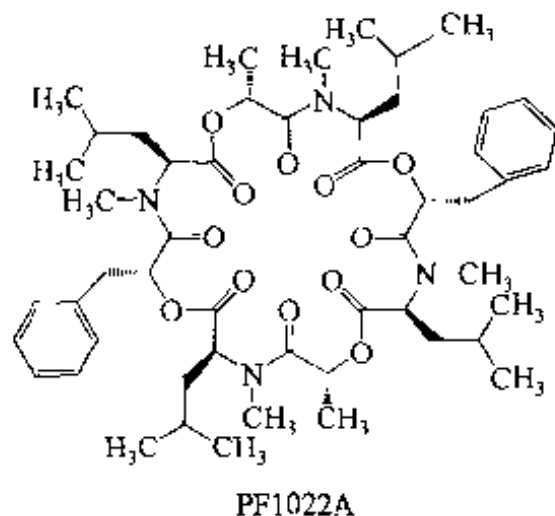


Riguera 小组在合成 Valinomycin 类似物过程中, 首先把 THP-Lac 与 Wang 树脂相连 (1)。在脱除乳酸羟基上的 THP 保护基时, 首先用 *p*-TsOH/MeOH (此条件在液相合成中可以很容易地使 THP 脱除完全) 条件, 结果很不理想。考虑到溶剂 MeOH 对树脂的溶胀效果很差, 改用以二氯甲烷为主要溶剂, 结果在 1h 左右可使 THP 完全脱除。随后进行 Fmoc-Val 缩合, 条件以 DIC/THF/2~4h 为宜。缩合后对残余-OH 基的检测用 TLC 喷雾醇试剂【Pom 1969】, 可以监测缩合反应。最后在树脂上完成含 12 个单元残基的酯杂肽 (depsipeptide) 链 (2), 经三氟乙酸裂解后得到直链前体 (3), 随后在稀溶液中以 DIC 为缩合剂完成分子内头尾相连, 得 Valinomycin【Kui 1999】。



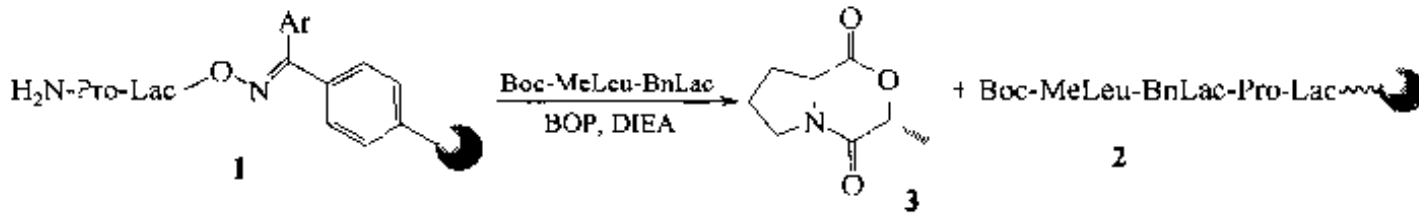
#### 四、PF1022A 类似物

由日本科学家发现的 PF1022A 具有明显的抗肠道寄生虫活性。该化合物为含有 4 个 *N*-甲基亮氨酸残基、2 个苄基乳酸残基及 2 个 *D*-乳酸残基, 并相互缩合为酯键及酰胺键相间隔的环状酯杂肽结构。

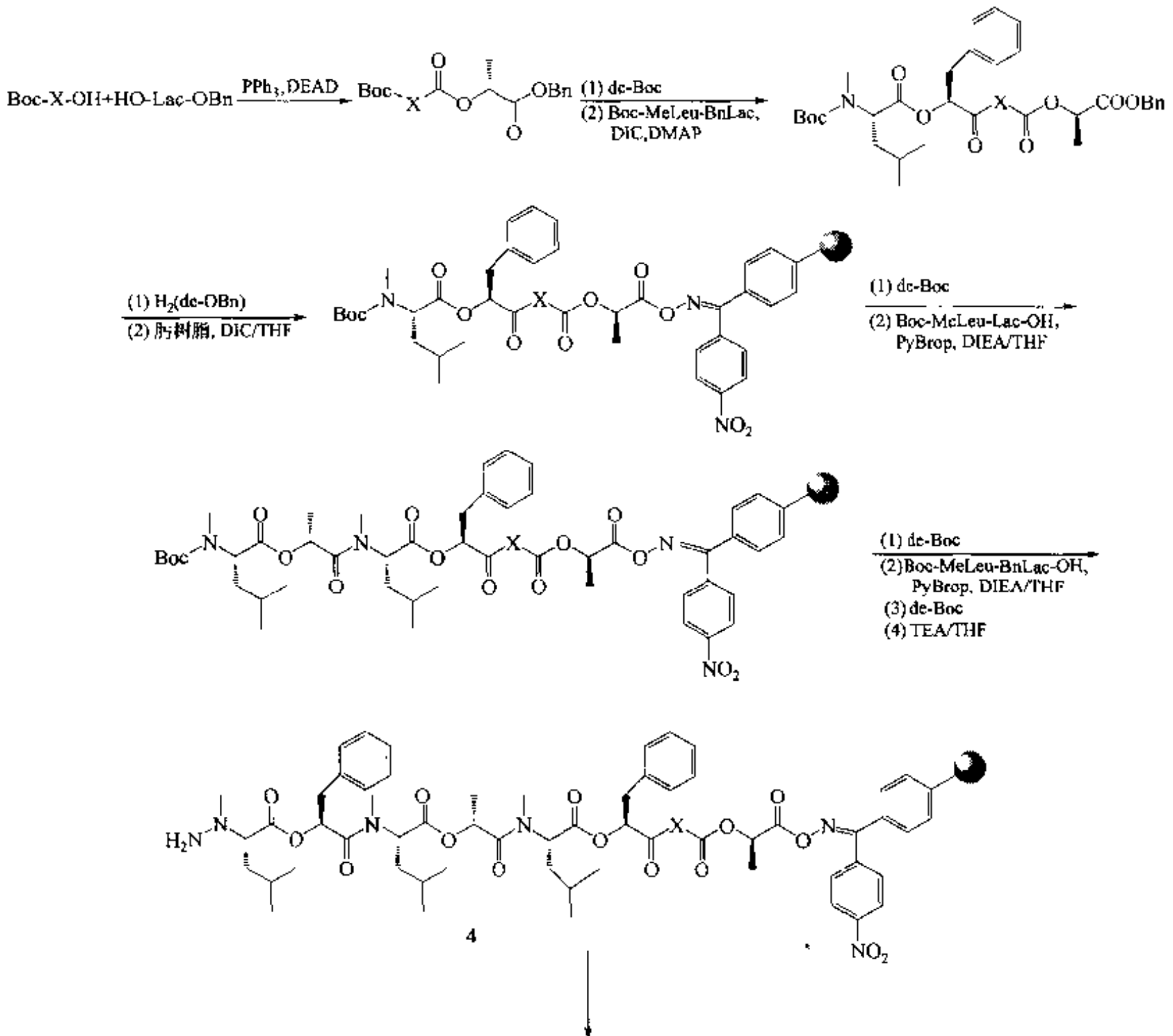


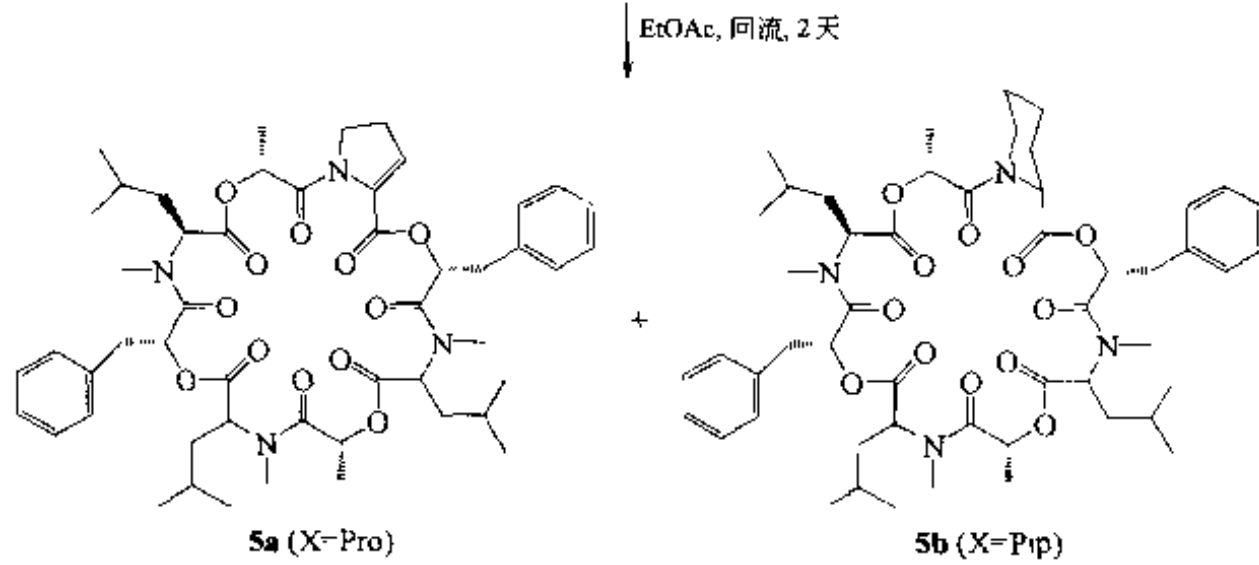
PF1022A

下面的合成以脎树脂为载体，因为此 Linker 对亲核进攻很敏感，当肽链的氨基末端被游离出来后很容易对脎 Linker 进行分子内氨解，生成环状产物【Lee 1997】。最初采用的是 [2+2] 片段缩合路线，结果发现除了少量预计的中间产物 **2** 外，尚有大量的副产物吗啉二酮 (**3**) 生成。其主要原因就是底物 **1** 自身的一NH<sub>2</sub> 基与脎 Linker 发生了构成六元环结构的分子内氨解：



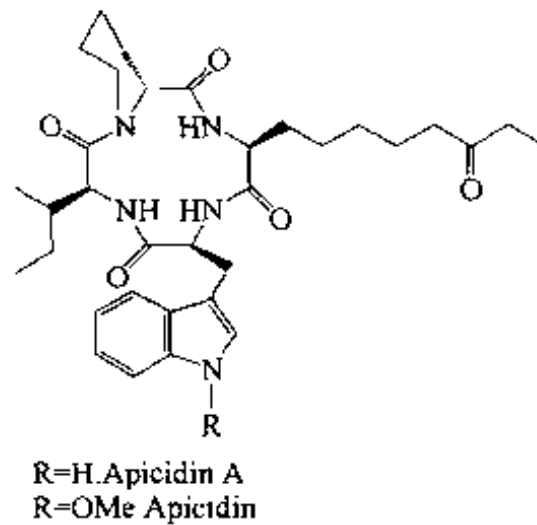
为了克服这种麻烦，改用液相方式制备 4 个残基的酯肽段，再将此片段与脎树脂相连。随后采用缩合循环，组装含 8 个残基的酯肽 (**4**)。其中把 PF1022A 分子中的一个 MeLeu 改为 Pro 及 Pip (2-哌啶羧酸)，用以改善环链的刚性。最后使产物前体 (**4**) 在溶剂介质中加热两天，使分子内氨解进行充分，得到产物 **5a** 及 **5b**：





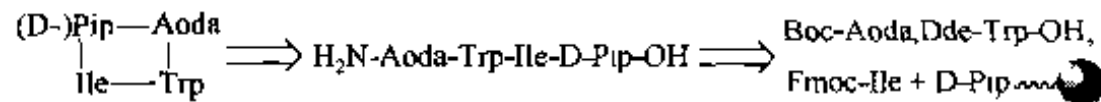
### 五、Apicidin A 类似物

Apicidin 及其去甲氧基衍生物 Apicidin A 是真菌 *Fusarium pallidoroseum* 代谢物中分离出的、在自然界很少见的一种环四肽。因为在其分子内含有两个非蛋白源性氨基酸残基 [2-哌啶羧酸 (Pip) 及 2-氨基-8-酮癸酸 (Aoda)], 而且该环肽具有很强的杀原虫活性【Mei 2001, Dar 1996】。因此人工合成 Apicidin 及其改造物, 开发新的抗疟药, 已成新的研究内容。

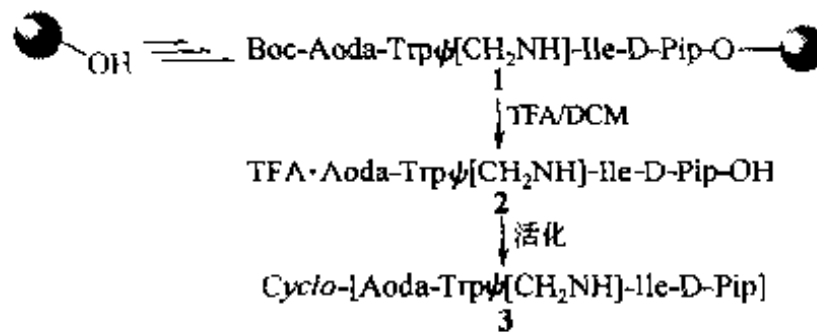


近来用液相法合成 Apicidin 已经成功【Liy 2001】。为了大量合成该化合物的结构优化库, 就建立了固相合成路线【Ber 2002】。

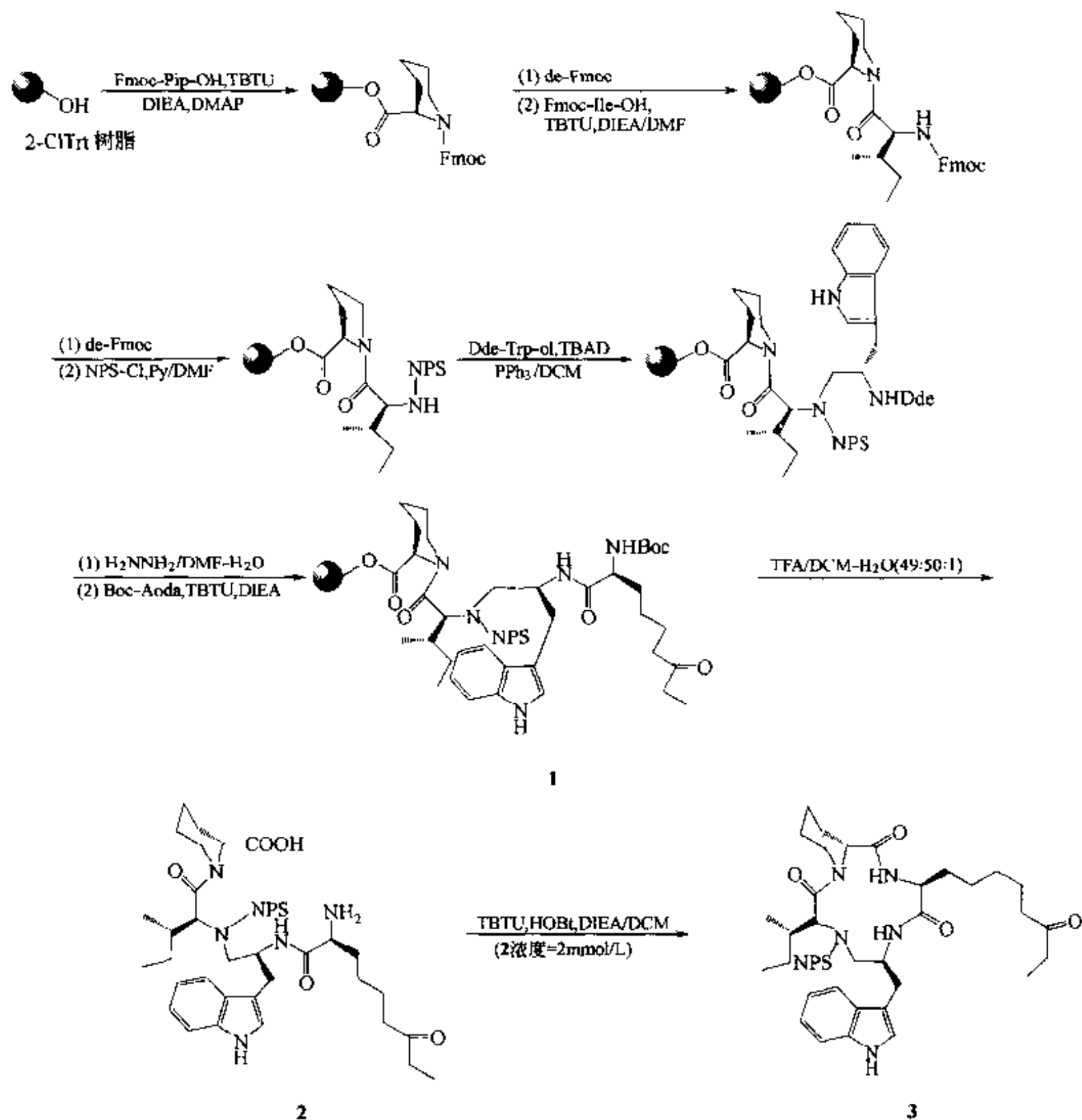
Apicidin A 的逆合成分析:



根据逆合成分析, 采用固相组装直链四肽中间体(1), 除去树脂载体后得到线型 Apicidin A 的前体(2), 后者在溶液中进行活化环合, 生成 Apicidin A 的类似物(3):

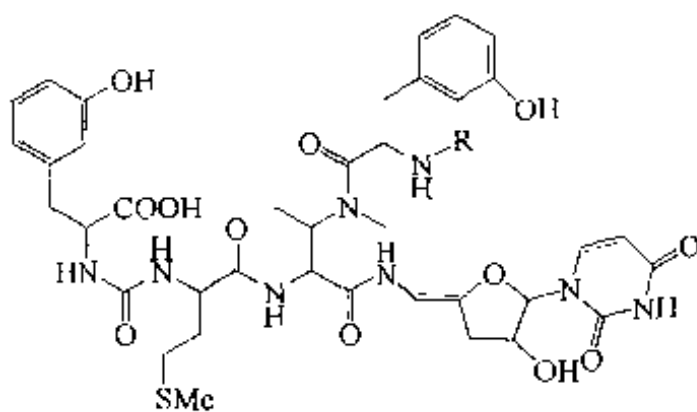


从上面的合成路线中可以发现, Trp 残基与 Ile 残基之间不是典型的 CONH 键, 而是仲胺—CH<sub>2</sub>NH—结构。为此采用色氨酸与 *N*-保护的 Ile 之间进行 Mitsunobu 缩合的方法构建—CH<sub>2</sub>NH—结构。异亮氨酸的氨基采用 NPS (邻硝基苯磺酰胺) 保护, 目的是有利于最后骨架环化的进行及改善环的刚性。具体合成先从 Pip-2-COOH 与 Trt 树脂的键合开始, 然后经过 Fmoc-Ile 缩合及 Mitsunobu 反应接上 Trp-ol, 同时形成伪肽键  $\alpha$ [CH<sub>2</sub>NR], 最后接上 2-氨基-8-酮癸酸, 得到中间体(1), 经裂解反应得游离的四肽(2)后, 在二氯甲烷溶液中经缩合剂活化得到 Trp 与 Ile 之间具有 CH<sub>2</sub>—N—NPS 结构的 Apicidin A 类似物(3)。总收率为 37.8%。



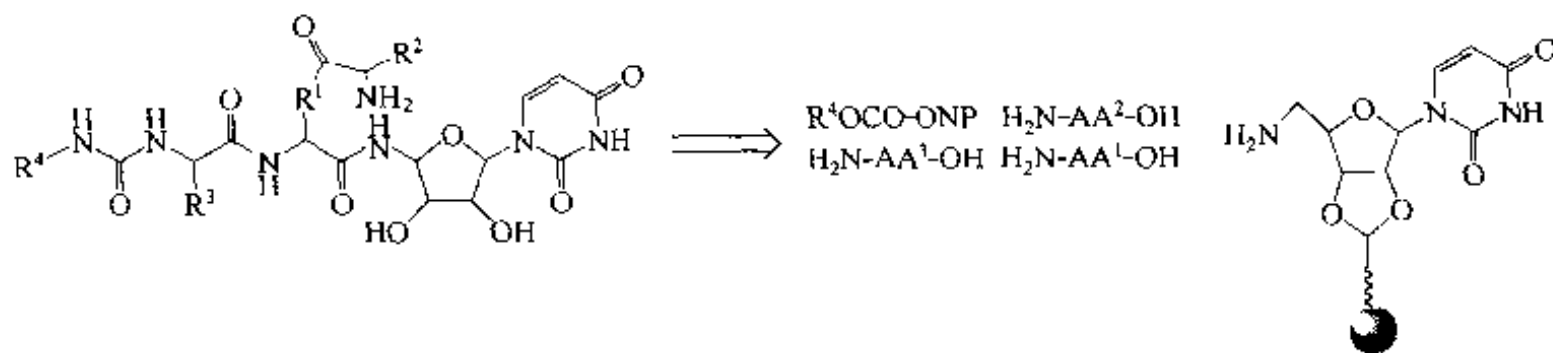
## 六、Mureidomycin (MurM) 衍生物

现有的常规抗生素出现的耐药性已成为临床上的难题, 因此寻找新型抗菌药一直是药物化学领域的研究热点之一。

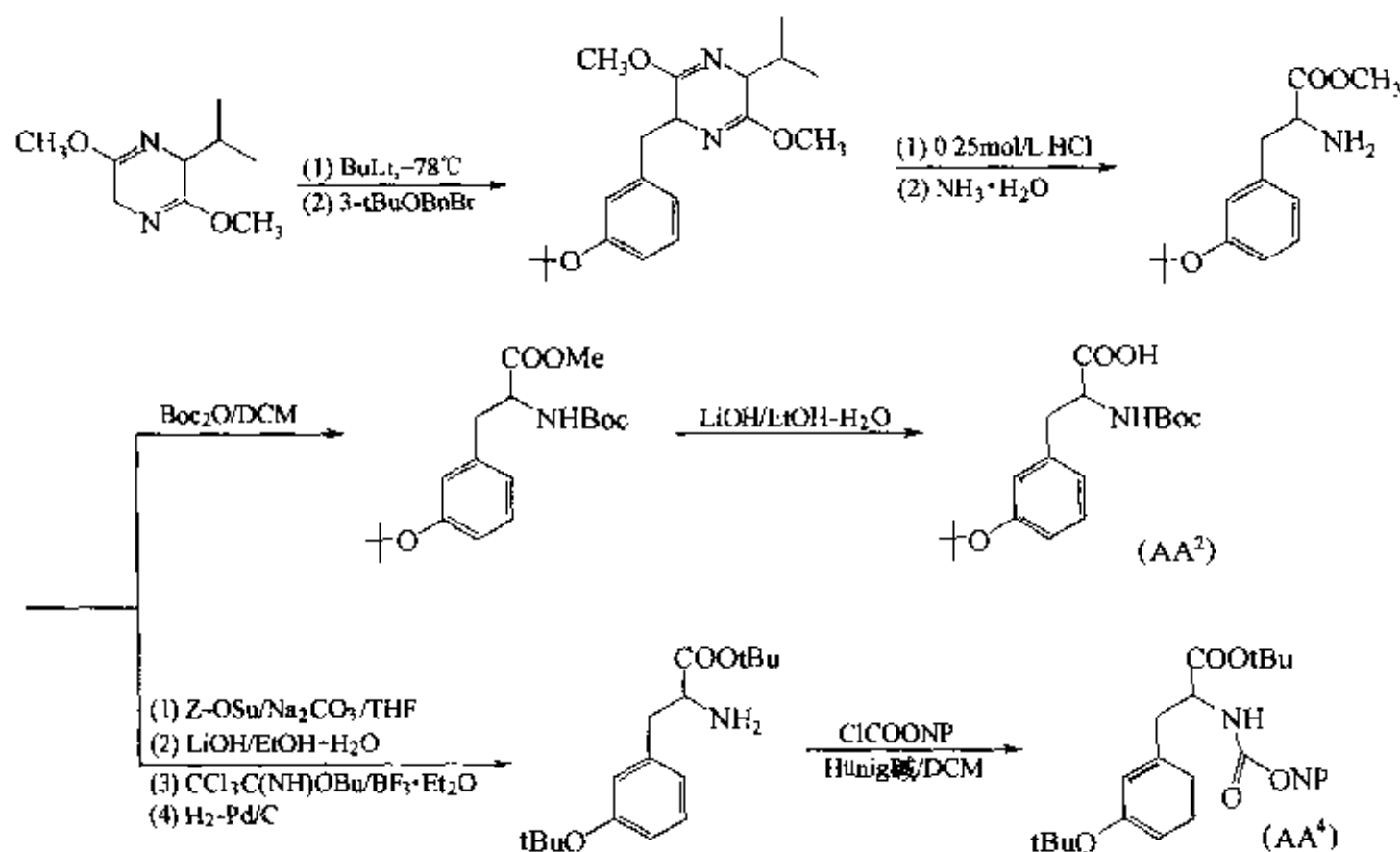


Mureidomycin A (R=H)  
Mureidomycin C (R=Gly)

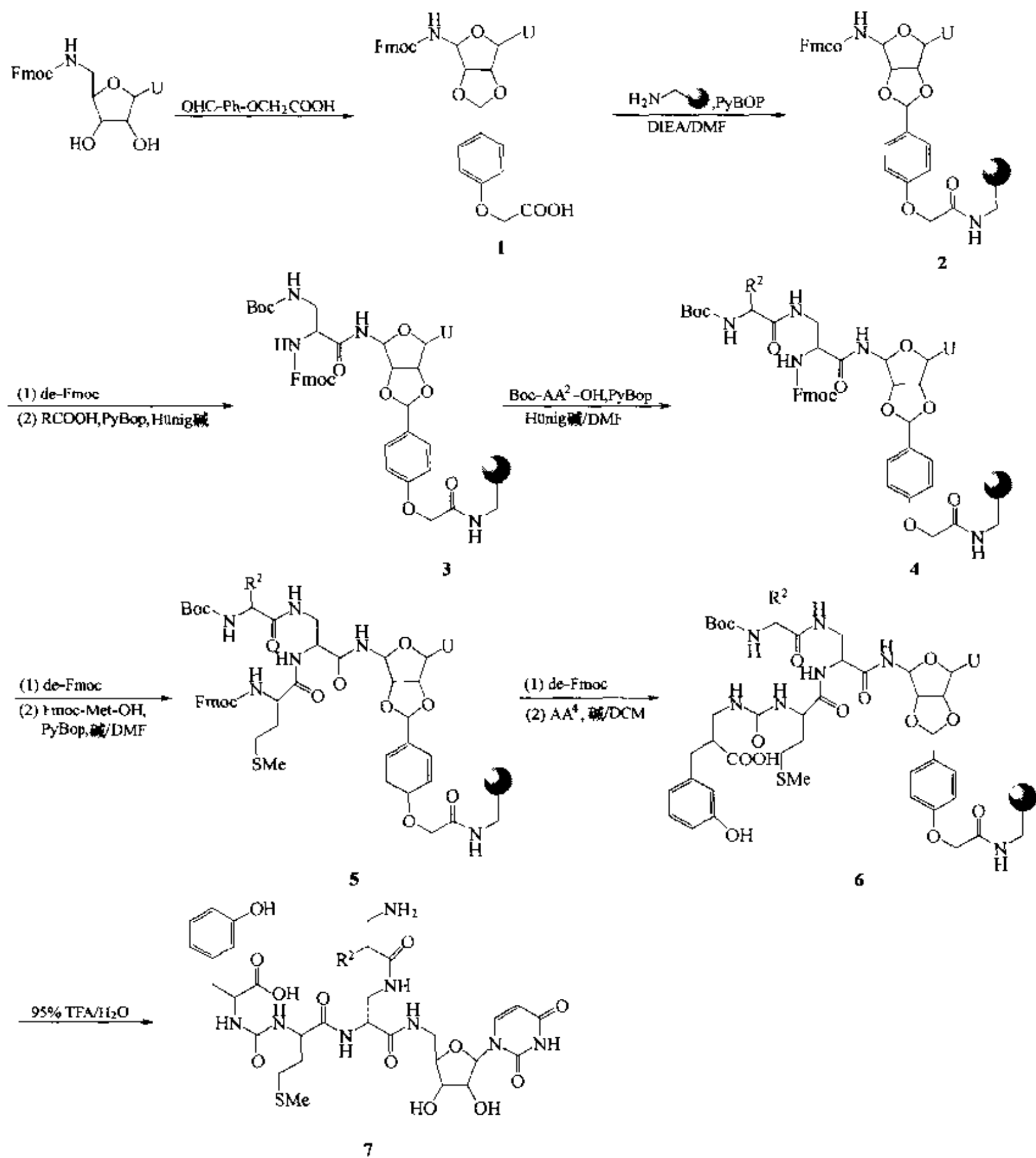
研究发现, MurM 具有较好的抑制细菌移位酶活性, 后者是合成细菌细胞壁中主要成分肽聚糖的最必要的一种酶。更为重要的是 MurM 分子的 N 端附近具有脲结构, C 端具有类似核糖的羟基四氢咪喃结构, 这些特点为广泛进行结构改造提供了可能。MurM 的核心部分是个三肽段, 通过下面的逆合成分析, 可以在主链的 C 端用氨基核糖型的结构与固相载体相连:



主链结构中, 除了 AA<sup>3</sup> 与 AA<sup>4</sup> 两个残基之间是以脲的形式成为逆肽相连外, 其他残基之间均为正向的肽键相连。此外, 残基 AA<sup>2</sup> 及 AA<sup>1</sup> 均为非天然的间位酪氨酸, 因此在固相组装之前用液相方式先制备出相应的保护基衍生物【Sch 1981】:



MurM 的固相组装是在氨基树脂上进行的。首先把 *N*-Fmoc 保护的 5'-氨基核糖尿苷的  $\alpha$  二羟基用缩醛的形式保护，并连上苯氧乙酸结构(1)，后者的羧基再与树脂的氨基键合得 2。脱掉 5'-氨基上的 Fmoc 基后，经 PyBop 缩合接上  $\alpha$ -*N*-Fmoc- $\beta$ -*N*-Boc 双保护的二氨基丙酸，得到支架结构 3。然后先在  $\beta$ -氨基方向进行 Boc-AA<sup>2</sup> 的组装，形成 4。之后再脱除  $\alpha$ -*N*-Fmoc 基，进行 Fmoc-Met (即 AA<sup>3</sup>) 的缩合，得 5。脱除 Met 上的 Fmoc 基后，其  $\alpha$ -氨基与间位酪氨酸的 *N*-甲酰对硝基酚酯 (AA<sup>4</sup>) 缩合，生成脲相连的逆肽结构(6)。最后经 TFA 裂解，释放出 MurM 衍生物(7) 【Boz 2000】。



最后获得 10 种 MurM 产物, 固相反应总收率在 55%~62% 之间。它们的结构分别如下:

	AA <sup>1</sup>	AA <sup>2</sup>	AA <sup>3</sup>	AA <sup>4</sup>
1	(L)-Dap <sup>①</sup>	(R)-mTyr	(L)-Met	(S)-mTyr
2	(L)-Dap <sup>①</sup>	(L)-Tyr	(L)-Met	(D)-Tyr
3	(D)-Dap	(L)-Tyr	(D)-Met	(D)-Tyr
4	(L)-Dap	(R)-mTyr	(D)-Met	(S)-mTyr
5	(L)-Pap	(L)-Tyr	(L)-Met	(S)-mTyr
6	(L)-Pap	(R)-mTyr	(D)-Met	(L)-Tyr
7	(D)-Dap	(L)-Tyr	(L)-Met	(S)-mTyr
8	(L)-Dap	(L)-Tyr	(D)-Met	(R)-mTyr
9	(L)-Dap	(L)-Tyr	(D)-Met	(S)-mTyr
10	(D)-Dap	(L)-Tyr	(D)-Met	(L)-Tyr

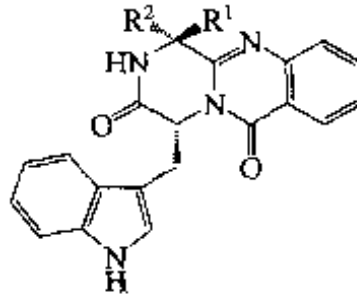
① Dap: diaminopropionic acid (二氨基丙酸)。

## 第二节 生物碱类化合物

### 一、喹唑啉类生物碱

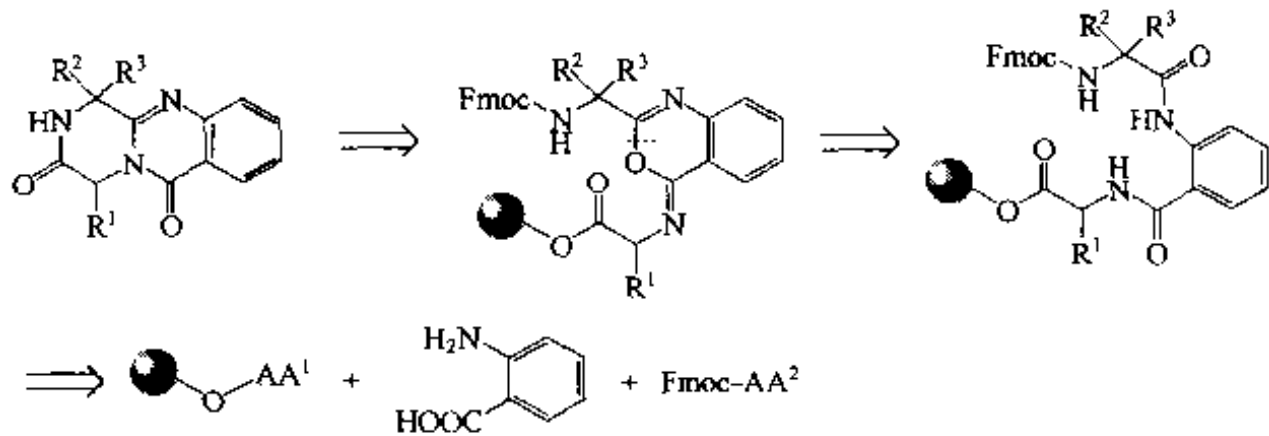
此类生物碱是 20 世纪末从霉菌的代谢物中分离出的【Mic 1998】。它们对白血病的 P338 细胞显示了一定的细胞毒活性。

它们的分子结构是由喹唑啉酮环与三取代哌嗪二酮稠合而成。



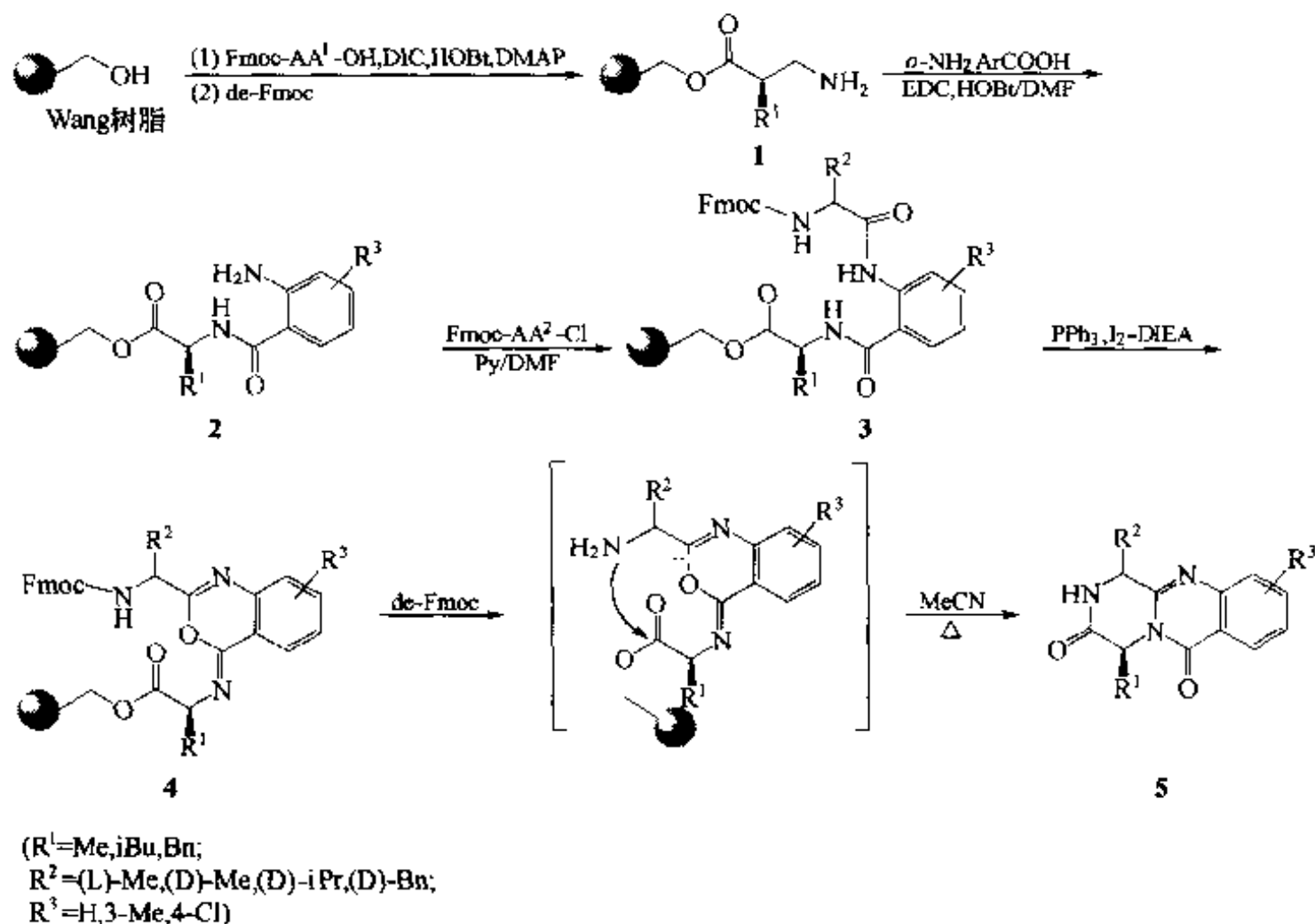
(-) Glytrpine ( $R^1=R^2=H$ )  
 Fumiquinazoline E ( $R^1=Me, R^2=H$ )  
 Fumiquinazoline F ( $R^1=H, R^2=Me$ )  
 Fiscalin B ( $R^1=ipr, R^2=H$ )

逆合成分析:



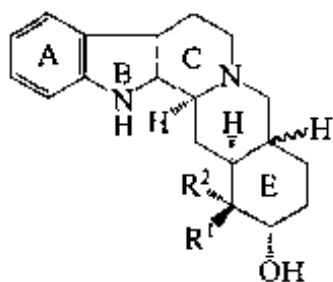


从上面分析可看出,载体的 Linker 必须是酯键,以便组装完成后分子内氨解反应(形成哌嗪环)的需要。另外,中间体 3 在三苯磷及 Hünig 碱试剂 ( $I_2$ /DIEA) 作用下脱去 1 分子  $H_2O$ , 合环生成哌嗪环中间体 4, 然后脱除 Fmoc 保护基, 游离  $-NH_2$  基对 Linker 酯键进行分子内氨解, 同时 4 分子中的烯醇型哌嗪转变为喹唑啉环, 得到终产物 5。七步反应总收率在 17%~90% 之间。



## 二、萝芙藤碱衍生物

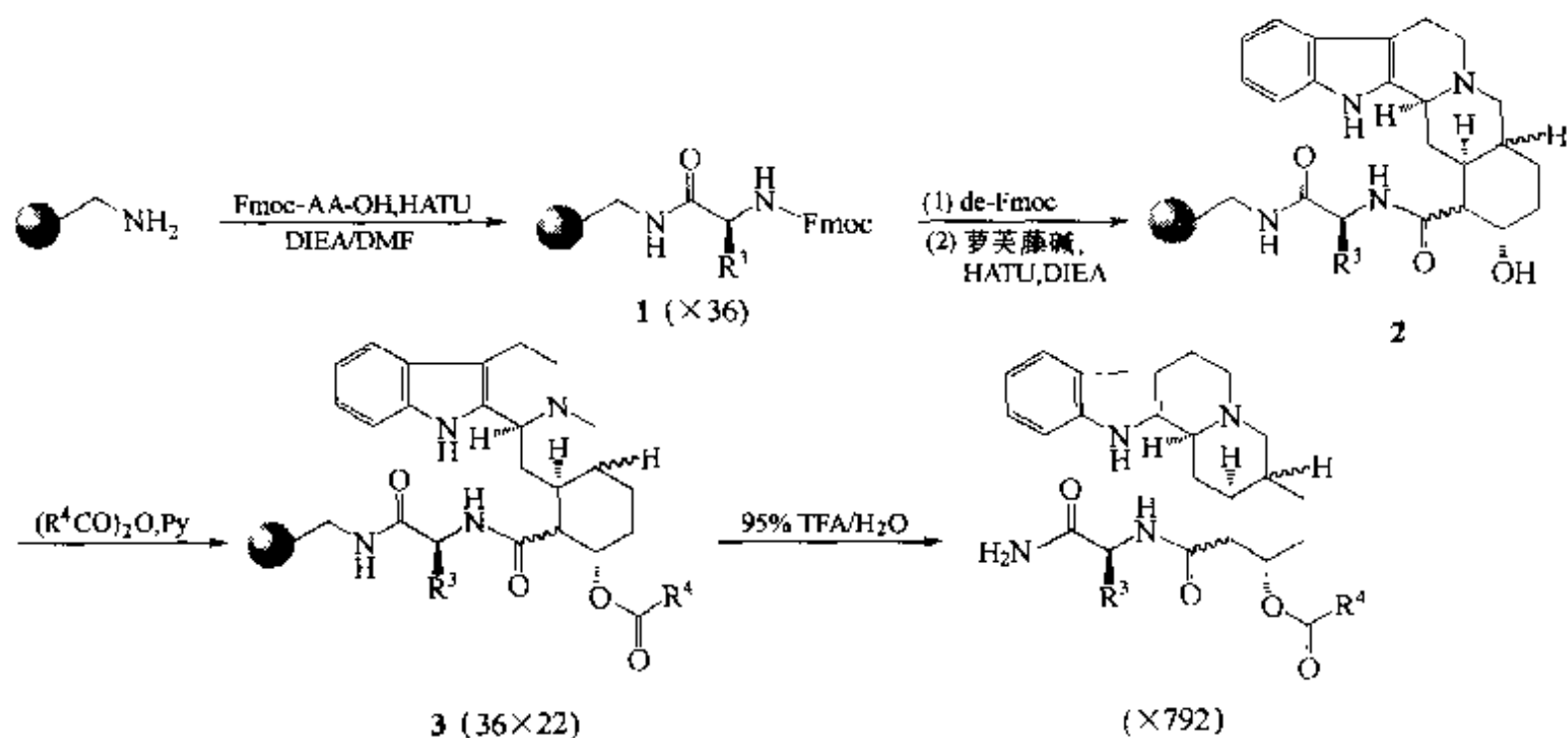
此类天然产物在抗高血压、抗心律不齐及作为肾上腺受体拮抗剂方面具有较好的活性 [Luc 1963]。



Rauwolfscine:  
 $R^1=H, R^2=COOMe$   
 Yohimbine:  
 $R^1=COOMe, R^2=H$

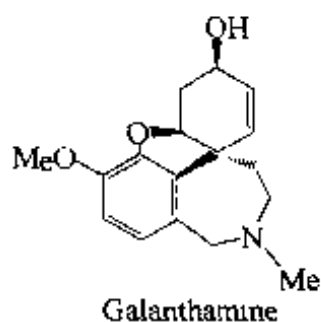
从此类生物碱的分子结构看,在 E 环上含有羧酸酯取代基,它不但是与固相载体相连的最佳位点,也是可以进行结构修饰的部位。此外,其邻位的羟基也是可以进一步衍生的基团。下面的半团相合成路线【Atu 1996】就是依照这种考虑设计,并完成了 792 个产物的合成。首先在 Rink- $NH_2$  树脂上连接一个氨基酸(平行合成中共使

用包括非天然氨基酸在内的 36 种构件) 得 **1**, 然后在  $-\text{NH}_2$  上键合萝芙藤碱的骨架结构, 得中间体 **2**, 再用相应的酸酐 (共计 22 种) 使 **2** 中的羟基酰化, 得到双修饰结构 **3**, 经三氟乙酸裂解, 获得含有 792 个改造结构的产物库:

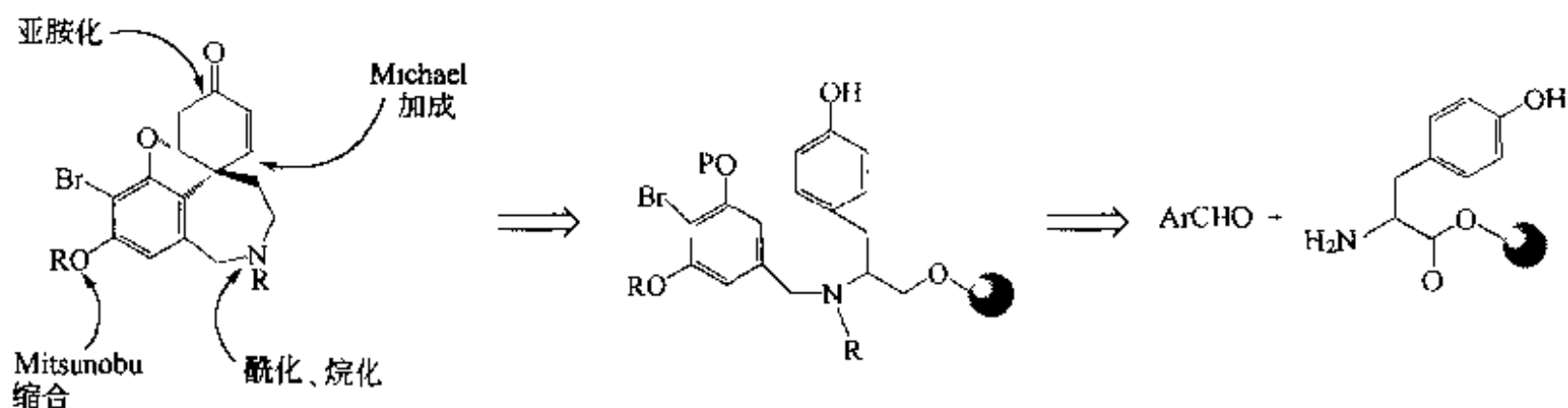


### 三、雪花胺类似物

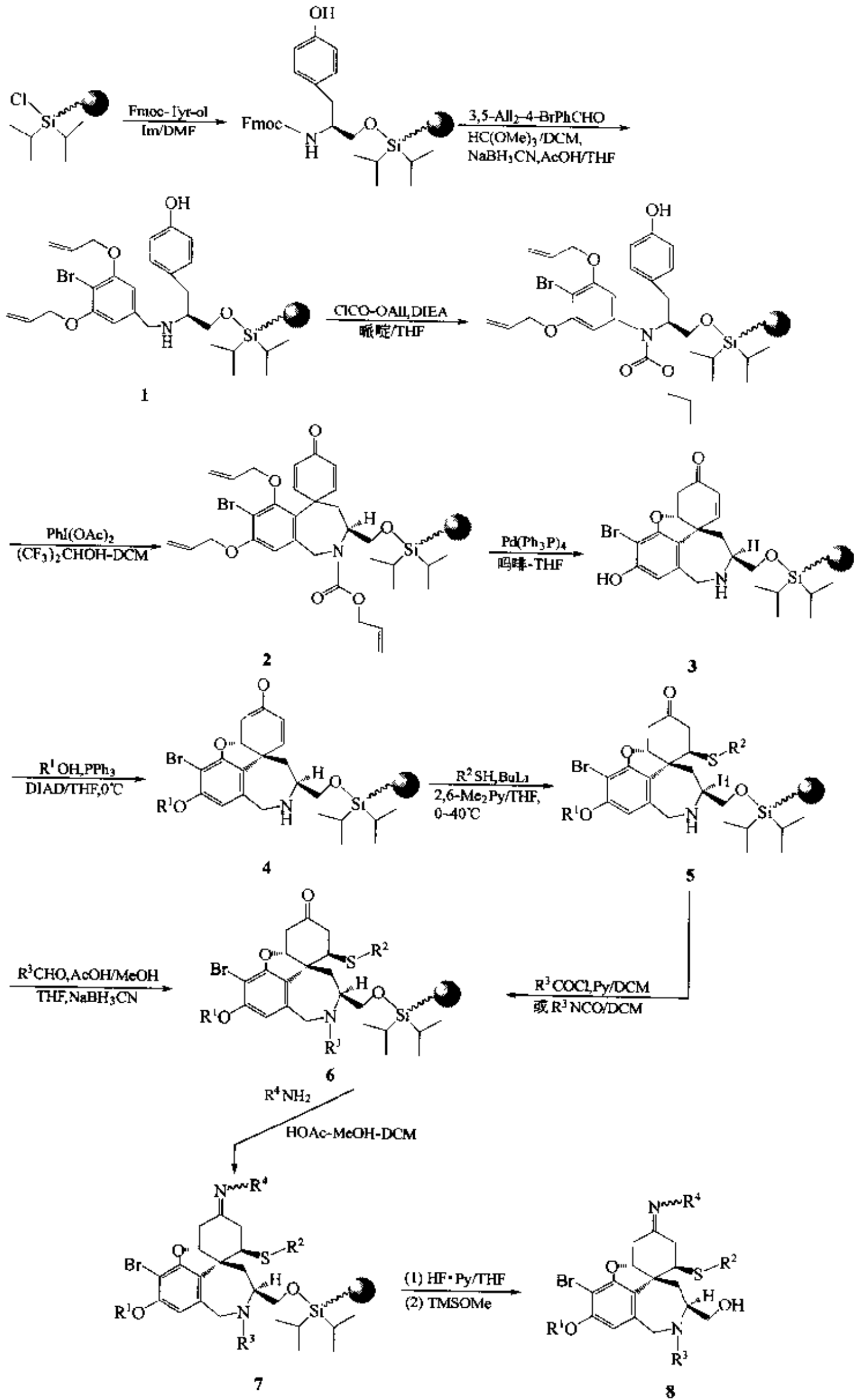
雪花胺 (Galanthamine) 生物碱是一种活性很强的乙酰胆碱酯酶抑制剂【Coy 2001】。由于该化合物分子骨架为多环的刚性结构, 而且含有多处可以修饰的功能团及潜在的功能基, 因此人工合成此类结构的衍生物不仅仅是为了寻找活性更高的乙酰胆碱酯抑制剂, 更主要的是以此结构为支架, 用固相合成方式大量制备结构多样的各类化合物, 用于其他生物活性的检测。



雪花胺分子结构的多样性衍生及逆合成分析情况如下:

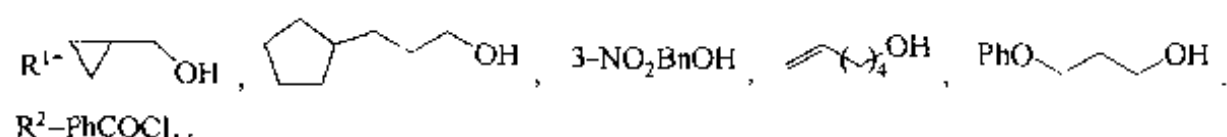


根据上面的分析, 哈佛大学 Shair 实验室以三烷硅型无痕迹 Linker 树脂为载体, 与 Fmoc-Tyr-ol 键合后, 脱除 Fmoc 基, 使  $-\text{NH}_2$  基与相应的醛组分进行还原胺化,



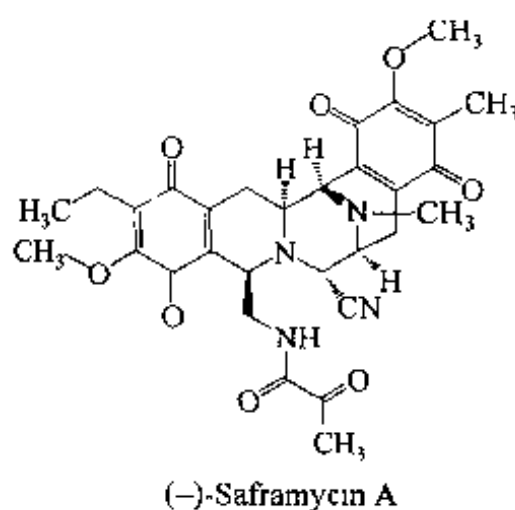
得中间体 1。在高价碘氧化剂作用下，使酪氨酸的酚环氧化成半醌螺环结构 2。脱除 2 中的 3 个烯丙基后，其中的一个酚羟基与半醌的一个双键发生 Michael 型加成反应，生成环氧结构 3。后者分子中的另一个酚羟基与其他的醇组分发生 Mitsunobu 缩合，引入  $R^1$  取代基，生成中间体 4。随后再经一次 Michael 加成引入硫醚结构 (5)，并使仲胺 N 原子转化为酰胺或脲的形成 (6)。用另一种胺与后者分子中的酮基缩合，得到亚胺结构 (7)。最后经  $\text{HF} \cdot \text{Py}$  及三甲基硅甲醚条件处理，使 Linker 发生无痕迹裂解，得到终产物 (8) 【Pel 2001】。

$R^1$ 、 $R^2$  的前体：

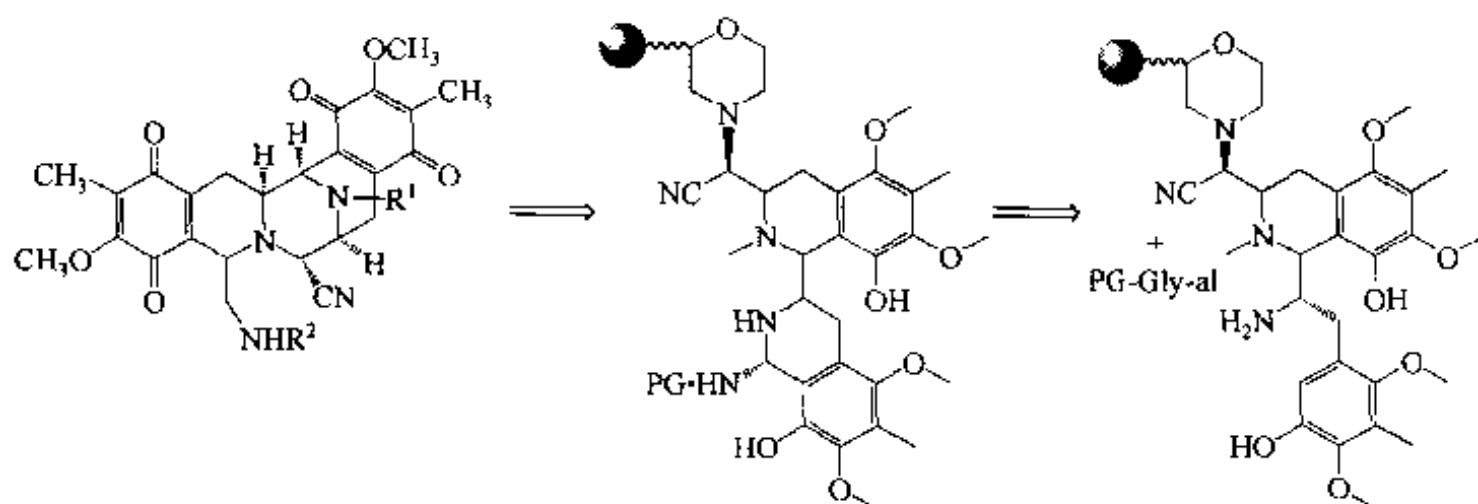


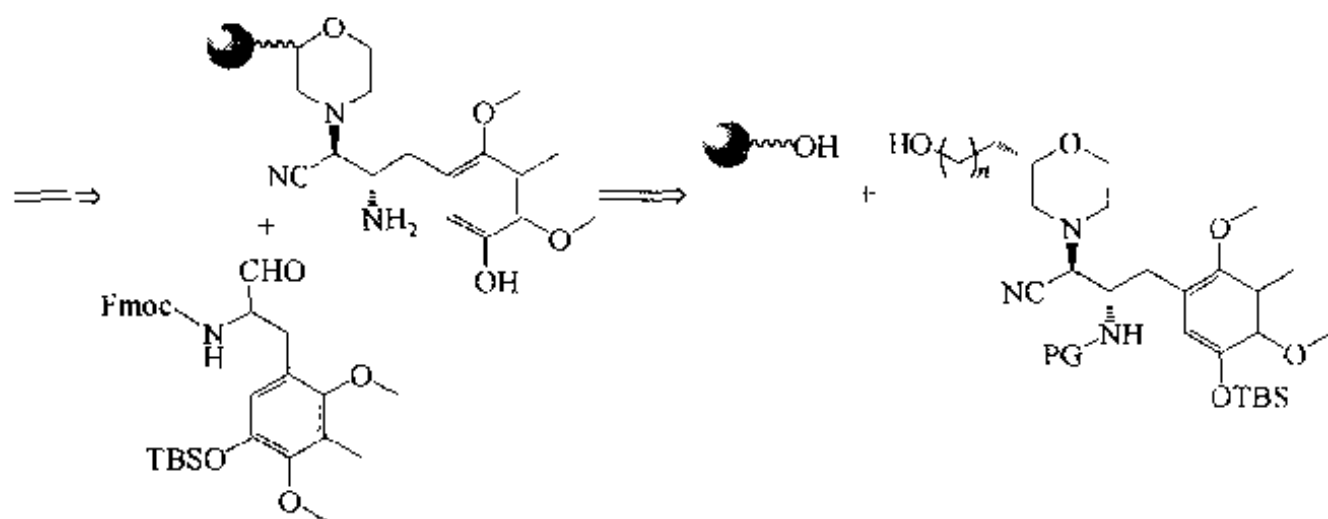
#### 四、Saframycin A 衍生物

它是天然存在于生物碱中具有抗细胞增殖活性的一类重要化合物。某些 Saframycin A 的衍生物已在临床上用于治疗抗实体瘤。此类化合物为含有氨基哌嗪核心的多环分子。对这种结构较复杂的天然产物进行全合成，经历十几步的反应转化是必需的。面对多步的分离纯化操作，采用固相法全合成可能是较合理的选择。

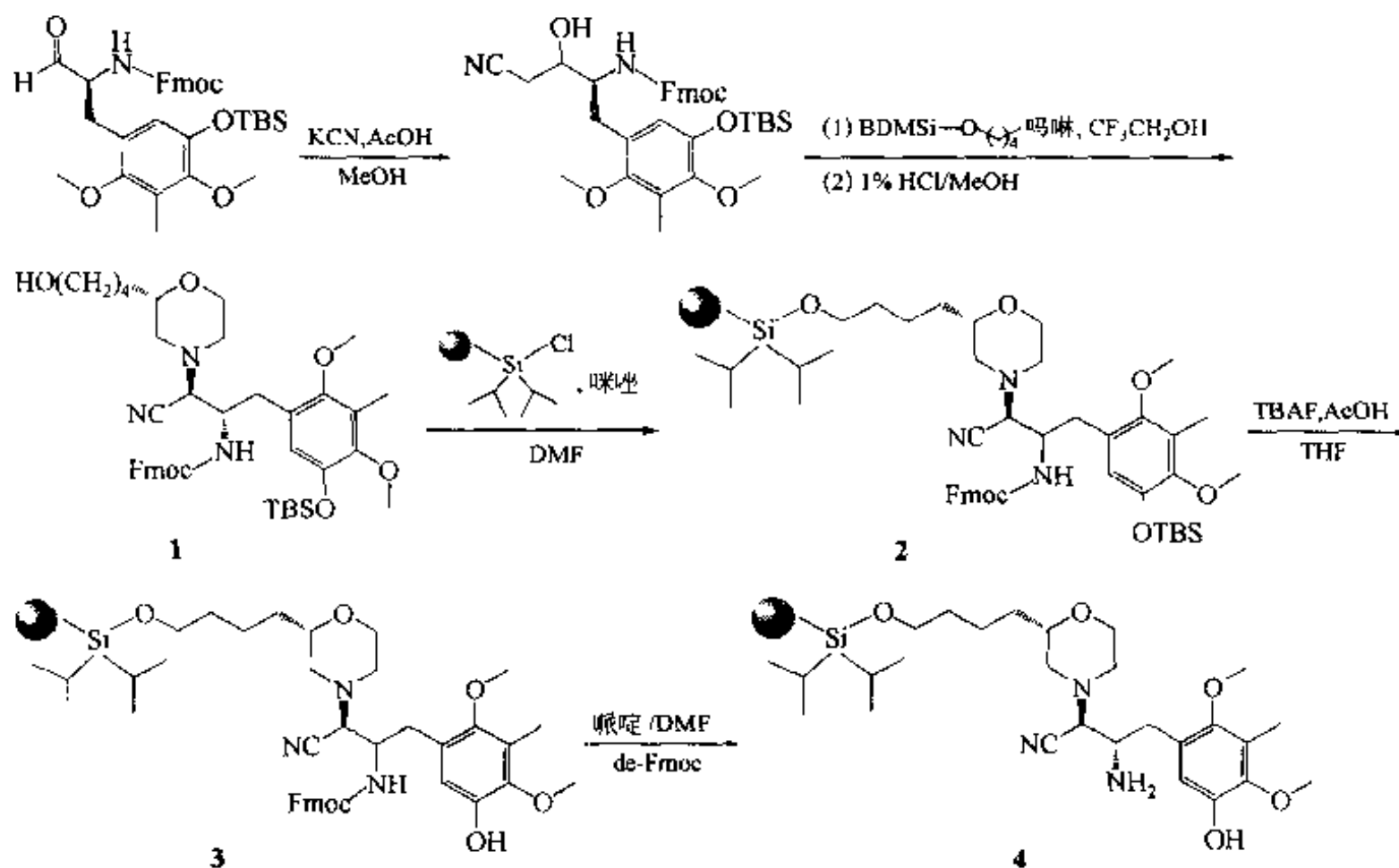


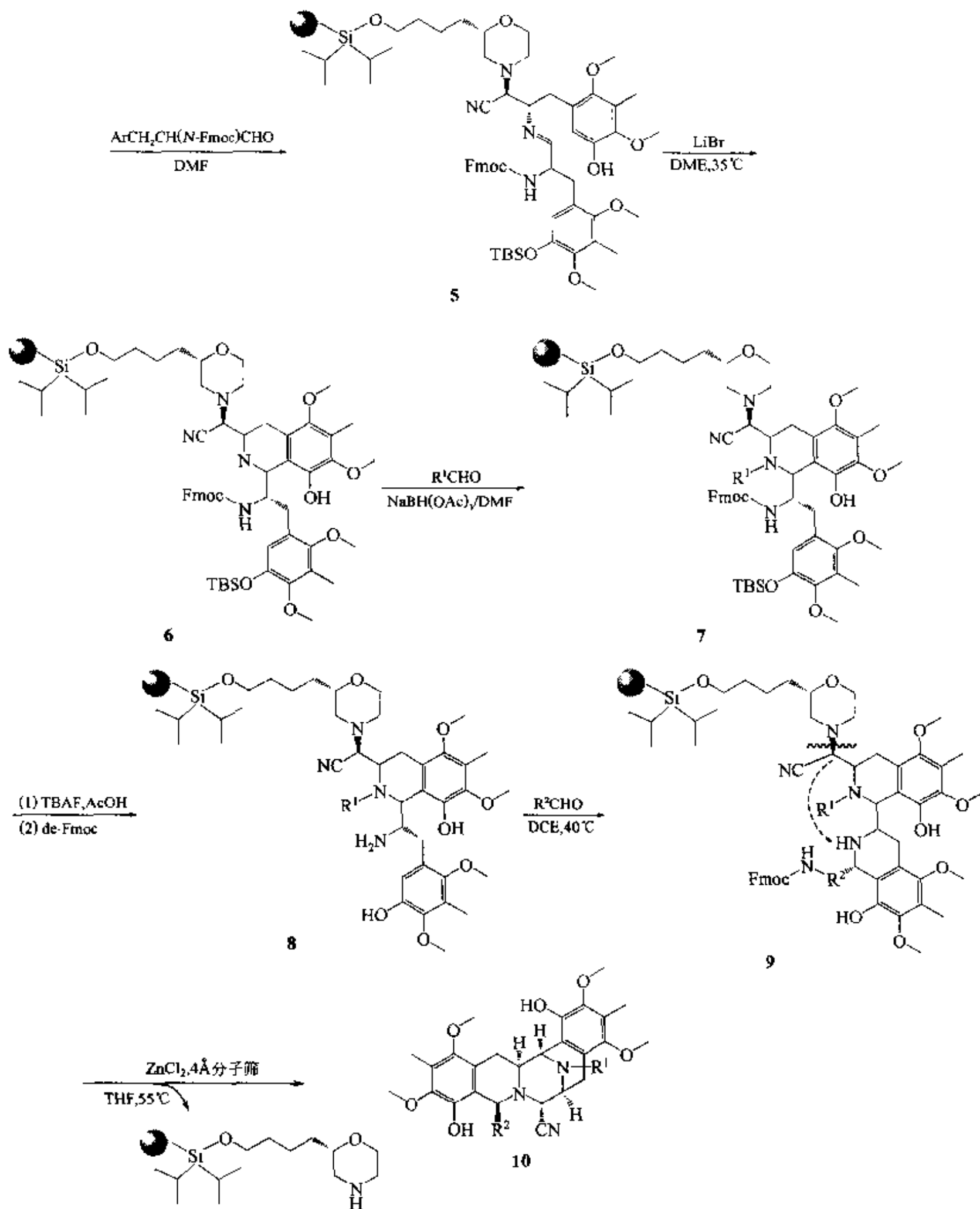
对其分子骨架进行逆合成分析发现，氨基哌嗪环拆开，可以成为含有两个四氢异喹啉的中间体，后者可以由 Pictet-Spengler 环化反应形成，而且用于 P-S 反应的构件应该是苯环上含多取代的苯丙氨醛型化合物：





本合成以四取代苯丙-*N*-Fmoc 氨基醛为初始原料, 经 3 步转化反应生成含吗啉-2-丁醇结构的 2-(*N*-Fmoc) 氨基四取代苯丁腈 (1), 后者的侧链羟基与氯硅烷型树脂缩合得到 2, 在四丁基氟化铵 (TBAF) 作用下脱除 2 中酚羟基上的叔丁二甲硅 (TBS) 保护基得到 3, 再脱除 3 中的 Fmoc 保护基, 生成可发生 P-S 反应的底物结构 4。实际上, 此处的 P-S 反应是分两步进行的, 首先由四取代苯丙 (*N*-Fmoc) 氨基醛与 4 缩合得到中间体亚胺 5, 再经溴化锂作用发生合环, 生成四氢异喹啉骨架结构 6。利用不同的醛组分使四氢异喹啉环上的 N 原子烷基化, 引入 R' 结构 (7), 随后分别脱除 7 分子中的 TBS 基及 Fmoc 基, 又得到可发生 P-S 反应 (第二次) 的底物结构 8。利用不同结构的醛进行 P-S 反应, 可以在第二个四氢异喹啉的骨架上引入不同的侧取代结构, 得到双 (四氢异喹啉) 结构中间体 9。最后在氯化锌催化下发生与载体相连的吗啉 N 原子同氰基  $\alpha$ -碳原子之间的 N-C 裂解, 同时此碳原子与第二个四氢异喹啉环上的氮原子发生 C-N 的键合, 形成具有 Saframycin A 骨架结构的衍生物 10。全部合成中有 10 步固相反应, 总收率在 9%~26% 之间【Mye 2002】。





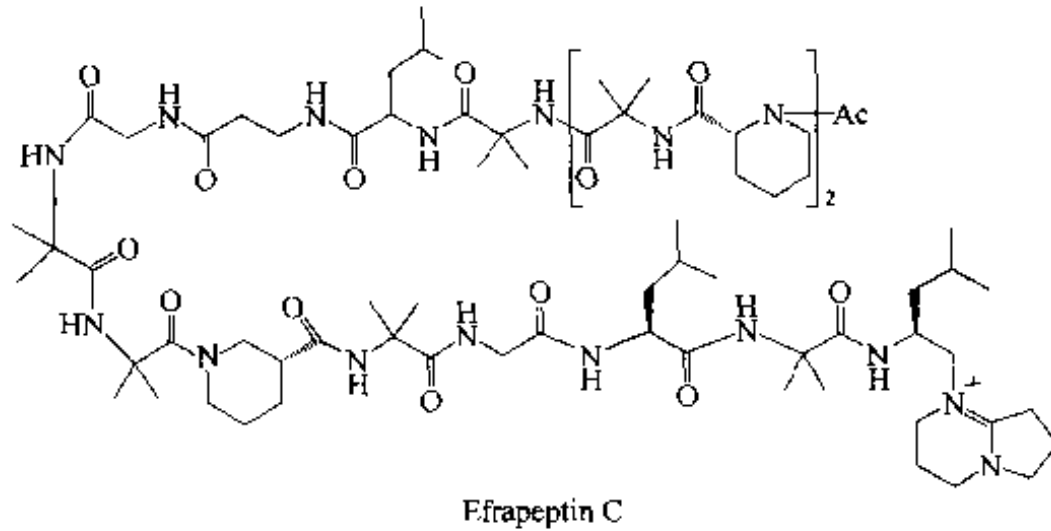
最终产物 10 中的  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  取代结构情况及总收率如下：

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	收率
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{NHFmoc}$	16%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2\text{OTIPS}$	13%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Bn	10%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	4-BrPh	23%
$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}_2\text{NHFmoc}$	11%

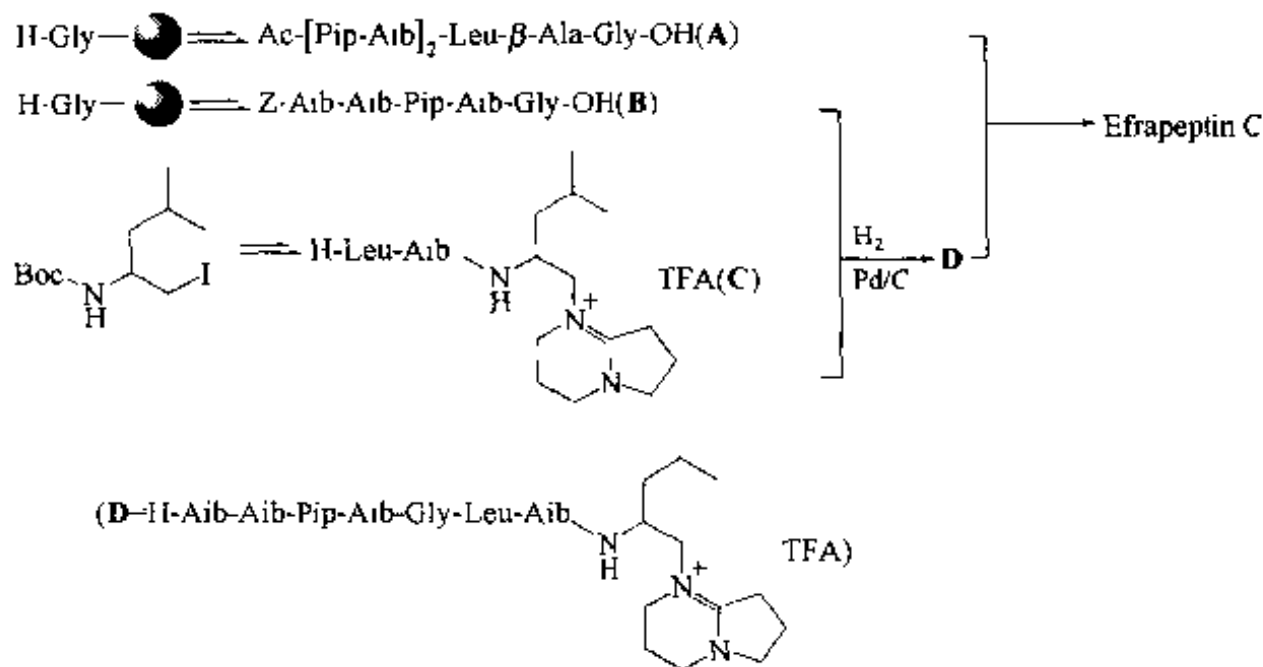
$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{CH}_2\text{OTIPS}$	17%
$\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$	Bn	11%
$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	1-BrPh	23%
$\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{CH}_2\text{NHFmoc}$	18%
$\text{CH}_2\text{CN}$	$\text{CH}_2\text{OTIPS}$	9%
$\text{CH}_2\text{CN}$	Bn	18%
$\text{CH}_2\text{CN}$	4-BrPh	10%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	$\text{CH}_2\text{NHFmoc}$	16%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	$\text{CH}_2\text{OTIPS}$	18%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	Bn	13%
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	4-BrPh	26%

### 五、肽生物碱 Efrapeptin C

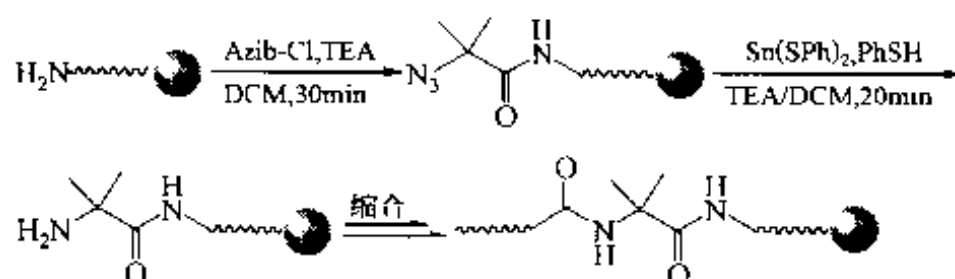
该产物是 efrapeptin 家族中的一个成员。此类天然产物是从霉菌 *Tolypocladium niveum* 的代谢物中分离出来的【GuP 1991】，它们具有抗菌、抗疟原虫及抑制  $\text{F}_1\text{-ATP}$  酶等活性【Nag 2001, Ban 2001】。



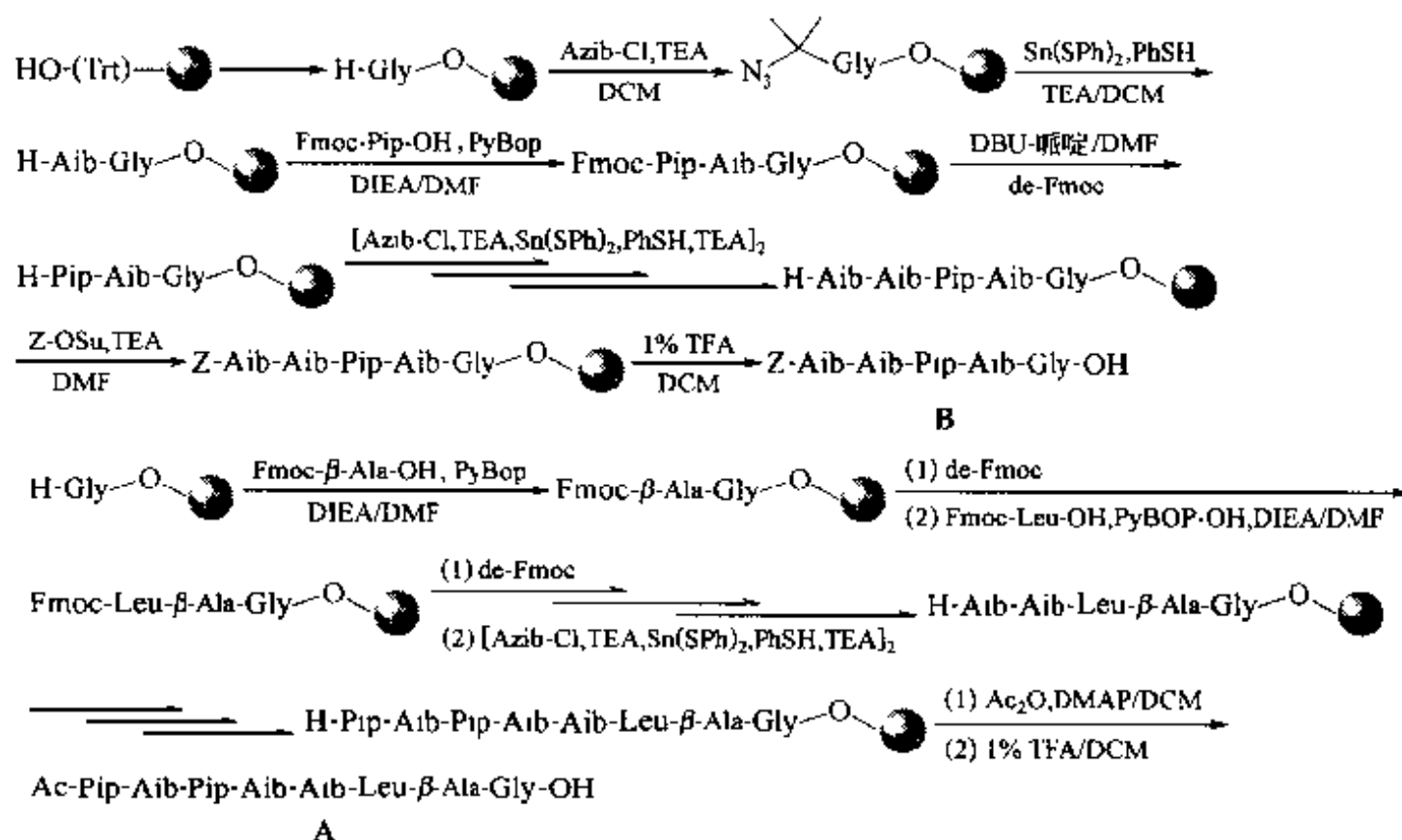
由于 Efrapeptin C 分子中含有多个氨基异丁酸 (Aib) 及-2-哌啉羧酸 (Pip) 残基的非经典十六肽，液相法合成较烦杂，因此对此天然产物的首次全合成是用固相方式实现的【Jos 2002】。除了多种非经典氨基酸残基外，在此化合物主链的 C 末端连有 1,5-二氮杂双环【4.3.0】-5-壬烯 (DBN) 结构。根据这些结构特点，采取如下合成路线组装 Efrapeptin C 的分子结构：



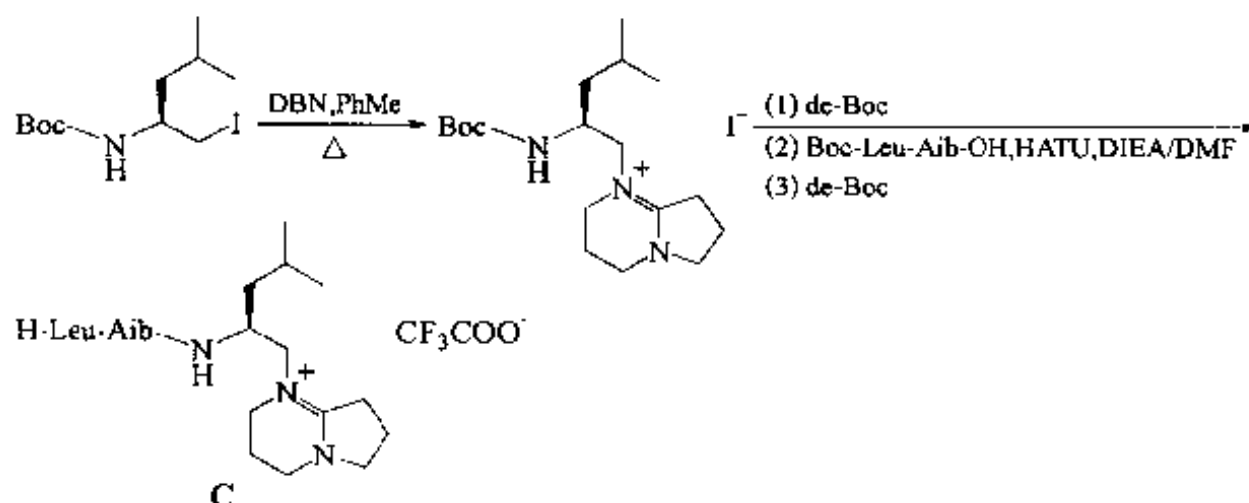
从上述合成路线可见, 分别制备 A、B、C 及 D 几个片段是全合成的第一阶段, 随后进行各片段之间的缩合, 完成设计结构的合成。由于 Aib 及 Pip 等均是位阻较大的氨基酸, 因此在固相缩合中选用活性较高的酰氯法, 并且以叠氮基代替氨基, 即以叠氮异丁酰氯 (Azib-Cl) 为缩合构件参与反应, 缩合完成后再用  $\text{Sn}^{2+}$ /硫酚将  $\text{N}_3$  还原为  $-\text{NH}_2$  基, 以利后面缩合反应的进行。



在固相组装肽片段 A 及 B 过程中, 除了用 Azib 组装 Aib 残基外, 其他氨基酸均用 Fmoc 保护  $\alpha$ - $\text{NH}_2$  基, 用 DBU-哌啶/DMF 条件脱除 Fmoc 基, 以 PyBOP 为缩合剂, 载体为 Trt 树脂。A 段及 B 段的固相合成过程如下:

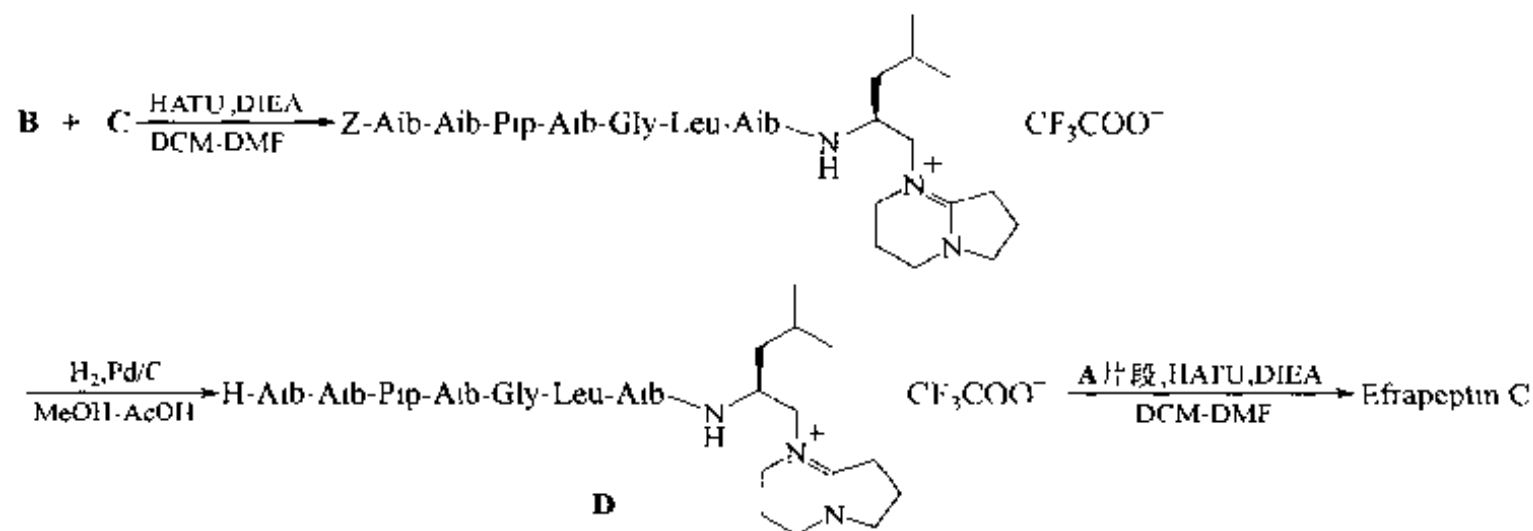


C 片段由液相反应制备。首先用 Boc-氨基-1-异丁基碘乙烷 (1) 与 DBN 缩合, 生成杂环中间体 (2), 随后经脱除 Boc, 与二肽片段 Boc-Leu-Aib-OH 缩合, 最后再脱除 Boc, 得中间体 C:



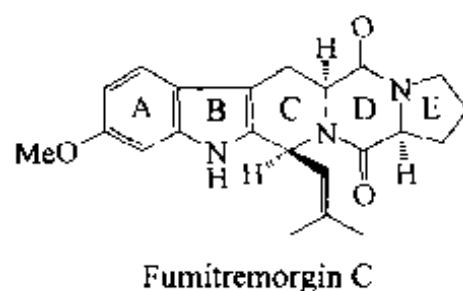


片段 D 的制备即由 B 与 C 先行缩合，再经钯-碳还原脱除 N 端的苄氧羰基 (Z)，得到 D。最后与 A 片段缩合，得 Efrapeptin C：

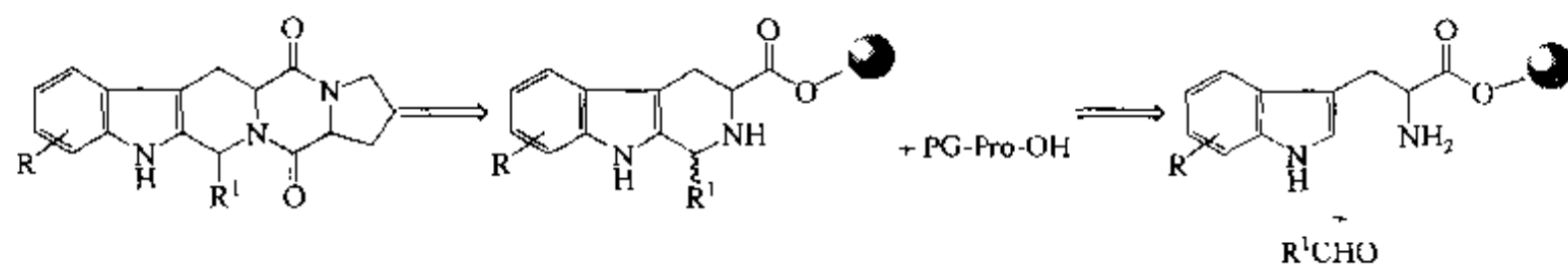


## 六、Fumitremogin C

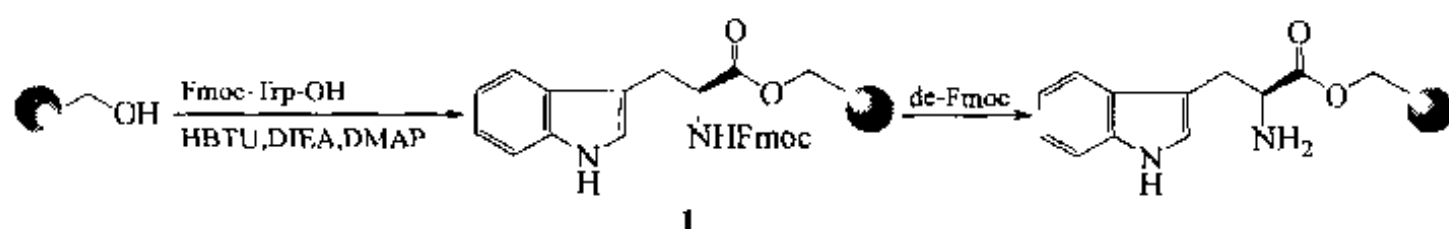
此化合物是从霉菌 *Aspergillus fumigatus* 的发酵液中分离出来的，它是震颤原性霉菌毒素 (tremorgenic mycotoxins) 族中的一种具有吲哚并二酮哌嗪骨架结构的天然产物。此类化合物已用于研究中枢神经系统受体的分子探针及抗癌活性先导物的开发。

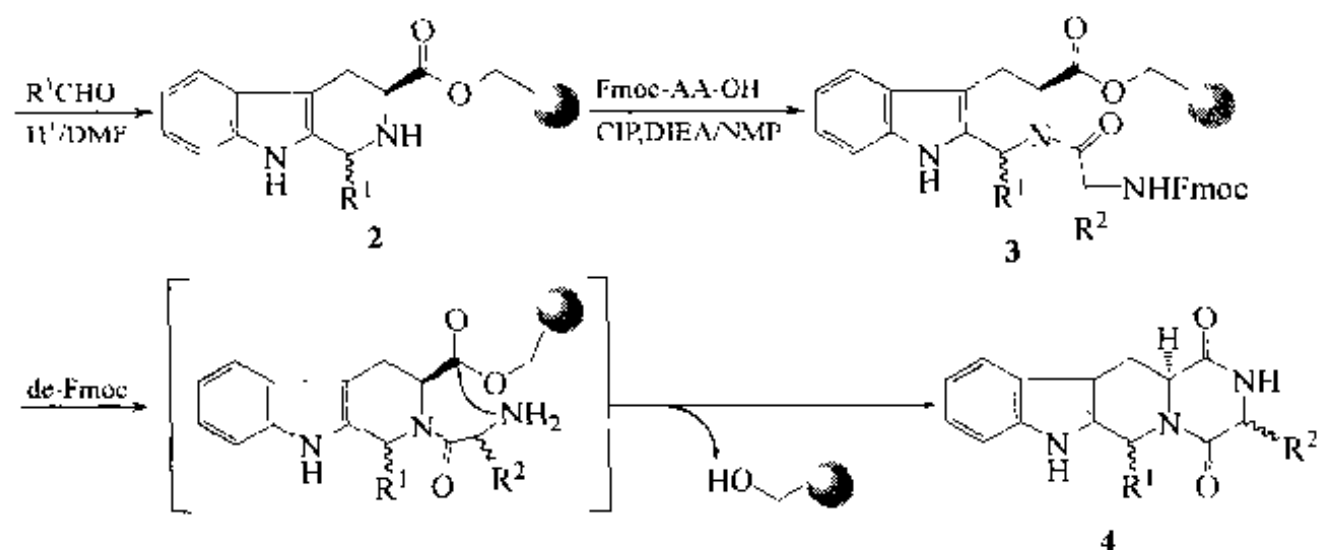


Fumitremogin C 分子具有 Carboline 类型的骨架结构，因此可以由色氨酸经历 Pictet-Spangler 反应获得，D 及 E 环则可由脯氨酸与 Carboline 环上氮原子缩合后再关环而生成：



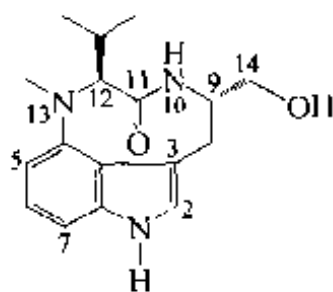
具体合成以苄酯型 Linker 树脂为载体，目的是便于最后一步的分子内环化氨解的进行。首先向载体连上色氨酸，脱除氨基保护后与相应的醛组分进行 P-S 反应，生成 Carboline 型中间体 2，然后在 Carboline 环的 N 原子上缩合一个氨基酸残基（此步如果用脯氨酸则生成含 5 个并环的产物，如果用其他氨基酸则获得含 4 个并环的产物），得到 3，后者的保护基 (Fmoc) 脱除后随即发生分子内氨解型的裂解反应，得到终产物 4 【Lov 1998】：





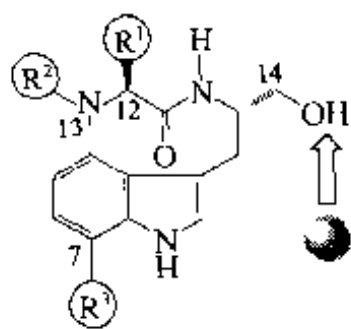
### 七、Indolactam V (InV) 产物库

天然产物杀鱼菌素 (Teleocidins) 分子中的核心结构与 InV 的母核一致。后者对蛋白质激酶 C (PKC) 具有较强的活化作用, 而 PKC 的活性与哮喘、牛皮癣、风湿性关节炎、糖尿病、中枢神经系统功能紊乱及癌症等许多疾病有关。因此改造 InV 母核结构, 合成大量的衍生物, 是发现活性更强的 PKC 活化剂或抑制剂的基础。

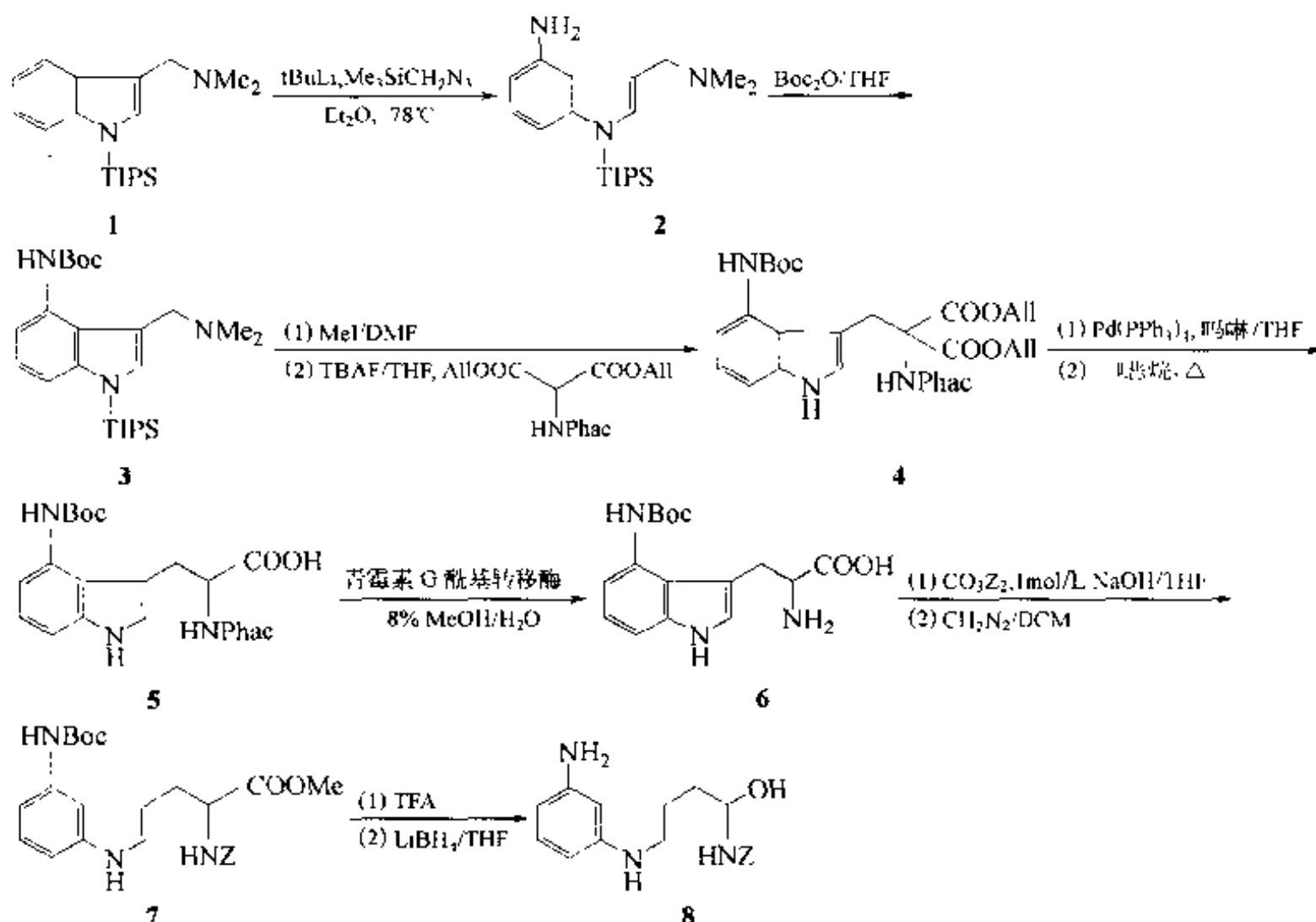


(-)-InV 母核

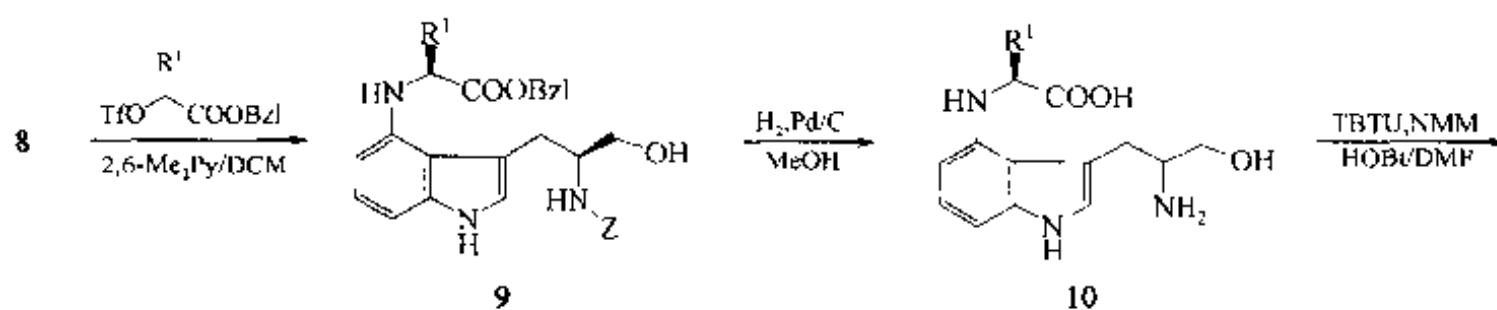
针对 InV 的结构, Waldmann 小组建立了重点改变 12 位碳、13 位氮及苯环上 7 位碳上取代基的固相合成方法【Mes 1999】。研究表明, C-12 及 N-13 的取代结构直接影响九元内酰胺环的构象 (扭曲型或沙发型), 而扭曲型应该是此九元环与 PKC 相结合的正确构象。C-7 上的取代结构则与该分子和 PKC 的膜层结合相关。C-14 上的羟基对活性是必需的, 不可修饰, 而且此羟基刚好为键合载体 Linker 提供了方便。在固相组装 InV 产物库之前, 先用液相合成制备出立体化学明确的 4-氨基-N-苄氧羰酰-L-色氨酸 (8)。首先以 3-二甲氨基-N-保护的吲哚 (1) 为起始原料, 经叔丁基锂及硅烷叠氮处理, 在 4 位引入氨基成为 2, 经碳酸叔丁酯处理使 4-氨基 Boc 化成为 3, 再与碘甲烷反应使 3 位侧链变为季铵盐, 接着用四丁基氟化铵脱除吲哚 N 上的保护基【三异丙基硅 (TIPS)】, 同时发生三甲胺的消除, 形成的次甲中间体随即与苯乙酰 (Phac) 氨基丙二酸二烯丙酯缩合生成 4, 后者经 4 价钡试剂作用脱除烯丙酯, 再经加热脱羧得到消旋的色氨酸衍生物 5, 经青霉素 G 酰基转移酶的对映选择性水解, 除去  $\alpha$ -氨基上的苯乙酰基的同时得 (L)-4-Boc 氨基色氨酸 6, 由此为后面形成九元

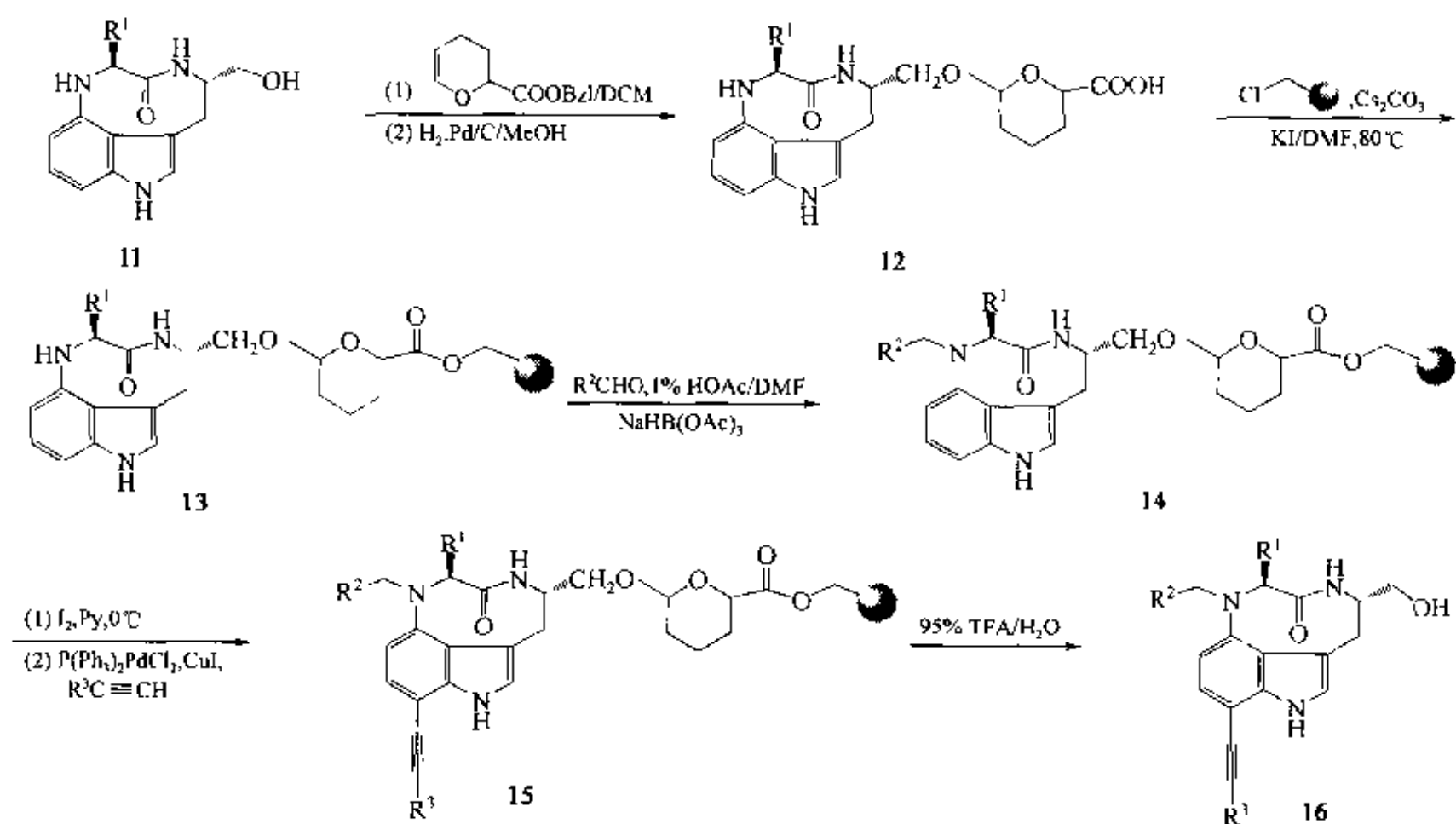


环内酰胺的扭曲型构象提供了结构基础。中间体 (6) 经碳酸二苄酯及重氮甲烷的两次反应分别使  $\alpha$ -氨基被 Z 基保护及羧基甲酯化得到 7, 再经 TFA 处理脱除 4 氨基上的 Boc 基, 硼氢化锂还原使羧酸酯转化为醇, 得 8。



决定九元环内酰胺环构象的另一个结构因素是与中间体 8 上芳氨基键合的  $\alpha$ -羟基酸的构型。后者的羟基以三氟甲磺酸酯的形式与吲哚环上 4-氨基在碱催化下, 先使磺酸酯离去, 随之直接使  $-\text{NH}_2$  烷基化得到 9, 经钯碳催化氢化使 9 的  $\alpha$ -氨基及羧基上的苄基同时被脱除, 得到九元环的前体 (10), 在缩合剂 TBTU 的作用下进行分子内的氨基与羧基的缩合, 生成九元环的内酰胺结构 (11)。至此用液相方式已经构建了在 C-12 上有不同取代结构 (R<sup>1</sup>) 的九元环中间体。为了与固相载体相连, 选择先与二氢吡喃结构相连, 形成 2-醚-6-羧酸四氢吡喃 (THP) Linker 结构 (12) 是必要的, 因为此种 Linker 在最后可用 TFA 裂解, 并释放出原来的羟基, 以确保设计产物的生物活性所需要的伯醇侧链不受修饰。中间体 (12) 的羧基在碳酸铯作用下与 Merrifield 树脂缩合得到 13, 随后在固相载体上进行 4 位仲胺的还原烷基化, 引入 R<sup>2</sup> 取代基, 得到 14, 再经 Heck 反应, 在吲哚环 7 位引入 R<sup>3</sup> 取代基, 成为 15, 最后经 TFA 裂解得到含 3 个位点结构修饰的 InV 产物库 16。





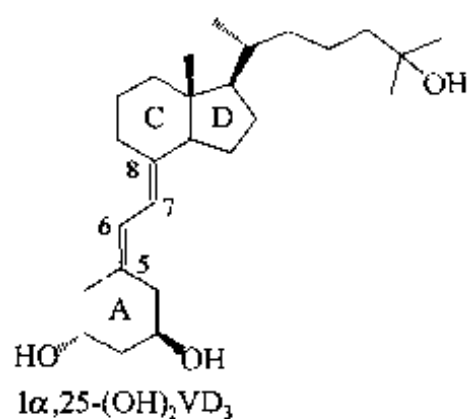
产物库中  $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$  的结构及各产物的收率如下：

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	收率	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	收率
Bn	nBu	Pr	40%	Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \end{matrix}$	tBu	15%
Bn	nBu	Ph	50%	Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \\   \\ \text{Me} \end{matrix}$	$\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Resin}$	17%
Me	iPr	Pr	43%	Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \\   \\ \text{Me} \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	56%
Me	iPr	Ph	47%	Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \\   \\ \text{Me} \end{matrix}$	$\text{N-Resin}$	55%
iPr	Me	Pr	20%	Bn	Bu	Bn	20%
Bn		Bn	13%	Bn	Bu		22%
Bn			17%	Bn	Bu	tBu	15%
Bn		tBu	21%	Bn	Bn	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	49%
Bn		$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	52%	Bn	Bu		53%
Bn		Ph	20%	Bn	Bu	tBu	15%
Bn		$\text{N-Resin}$	33%	Bn	Bn	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	49%
Bn		Bn	10%	Bn	Bu	$\text{N-Resin}$	53%
Bn		$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	30%	Bn		Bn	18%
Bn		Ph	11%	Bn			16%
Bn		$\text{N-Resin}$	20%	Bn		$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{S} \\   \\ \text{N-Resin} \end{matrix}$	53%
Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \end{matrix}$	Bn	12%	Bn		Ph	17%
Bn	$\begin{matrix} \text{Me} \\   \\ \text{Ph}-\text{C}-\text{Ph} \\   \\ \text{Me} \end{matrix}$		14%	Bn		$\text{N-Resin}$	51%

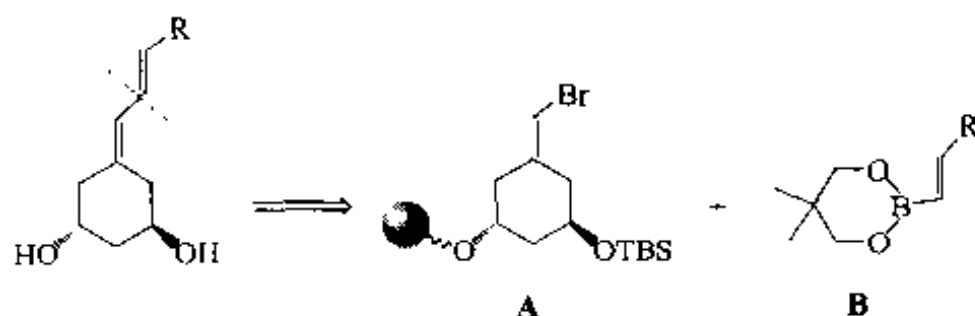
### 第三节 激素类化合物

#### 一、 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 $D_3$ 类似物

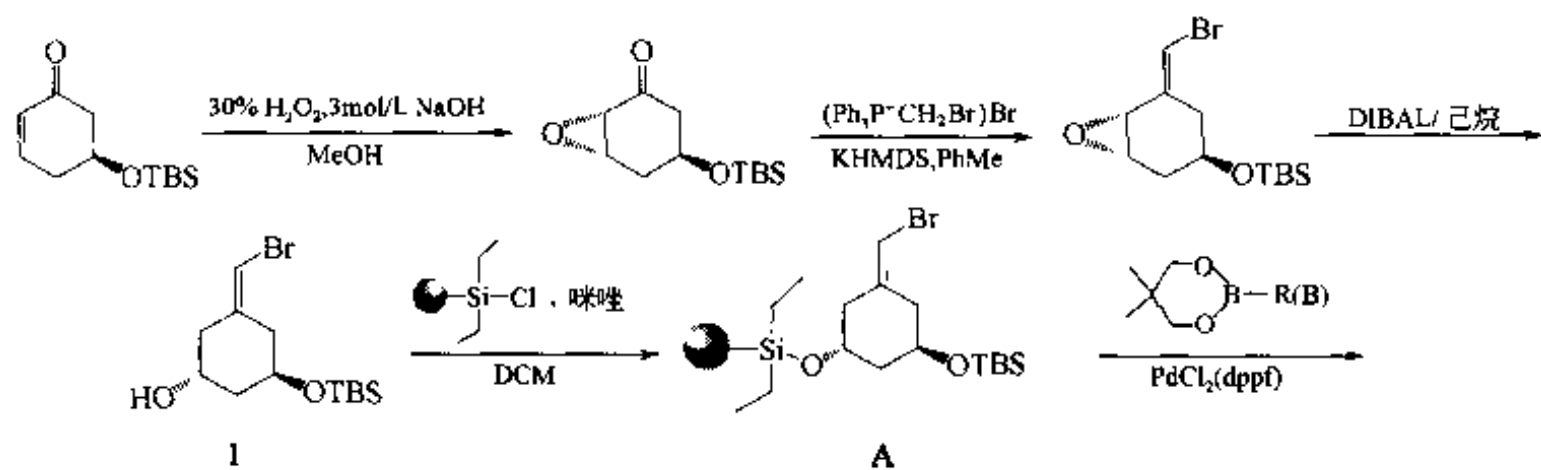
许多研究发现, 维生素  $D_3$  族的许多化合物除了经典的调控  $Ca^{2+}$  代谢的功能外, 还表现出与细胞分化、抑制肿瘤细胞增殖及免疫调节等多方面的生物活性【Per 1991, Yan 1993】。值得指出的是, 当  $1\alpha,25$ -二羟基维生素  $D_3$  [ $1\alpha,25-(OH)_2VD_3$ ] 分子中缺少 19-亚甲基时, 可以明显增强原结构的抗肿瘤活性, 而且并没高血钙症出现。因此设计、合成含有不同 C、D 环局部结构或不含 C、D 环的新型类似物作为抗肿瘤治疗剂已经成为新的研究方向【Zho 1999, Kub 2000】。

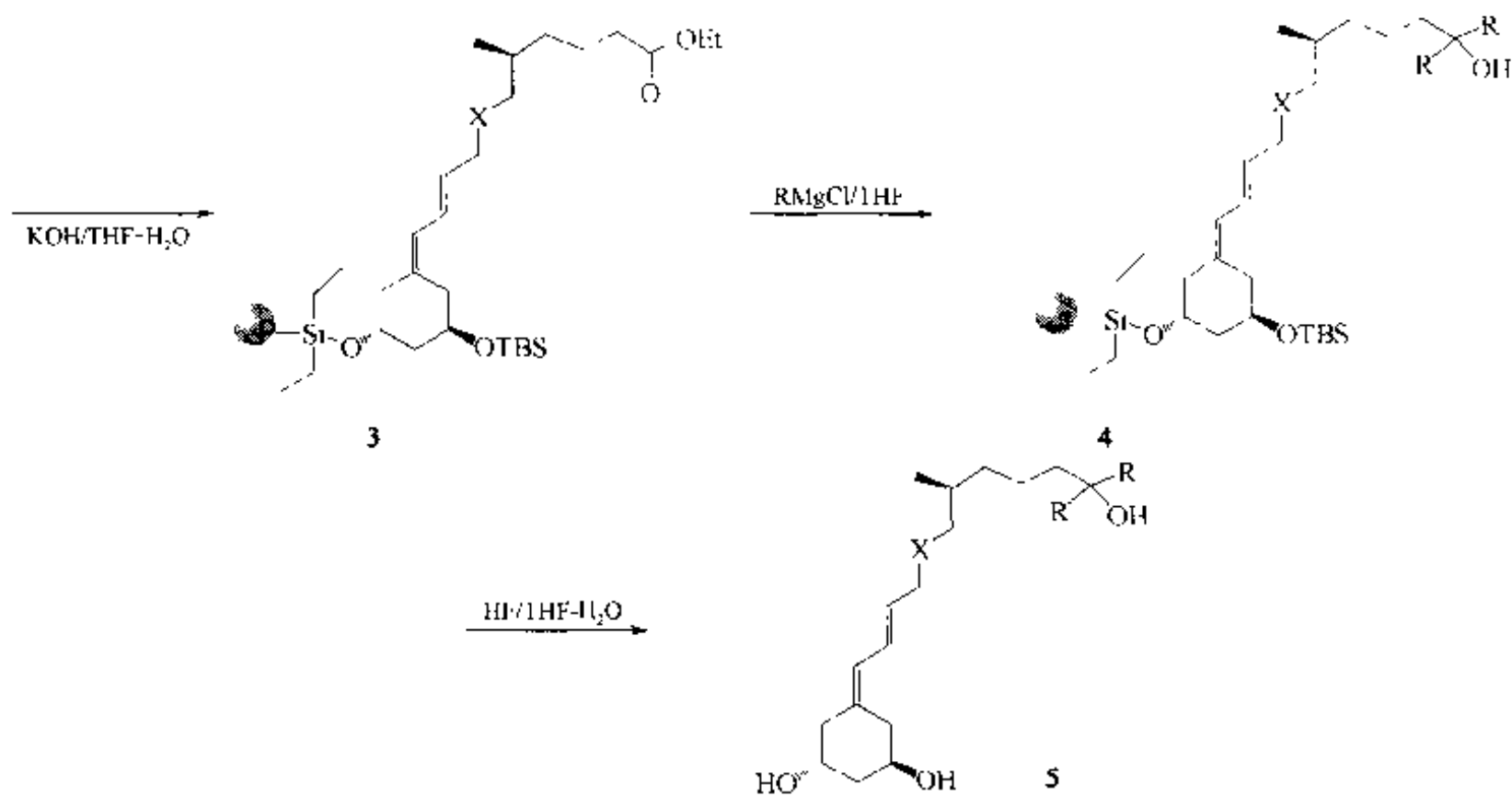


对  $1\alpha,25-(OH)_2VD_3$  进行逆合成分析可以看出, 整个分子以 C-6 与 C-7 之间的键分开, 各自制备两大结构片 A 与 B 为合理的途径, 最后利用类似 Suzuki 缩合反应形成  $C_6-C_7$  键, 构成目标分子的基本骨架:



Sato 小组基于他们的工作基础, 先以液相法制备中间体 **1**, 然后再与硅烷醚型 Linker 载体相连, 得到底物 **A**, 后者与预制的中间体 **2** (作为 **B** 结构片) 进行 Suzuki-Miyaura 缩合得中间产物 **3**, 再用格氏试剂对 **3** 的酯羰基进行加成, 生成与载体相连的目标结构 **4**, 最后用含水的  $HF/THF$  对硅醚 Linker 进行无痕迹裂解, 得到不含 C、D 环的  $19-norVD_3$  类似物 **5**。此合成共获得 4 种产物, 三步固相反应的总收率均在 92% 以上。



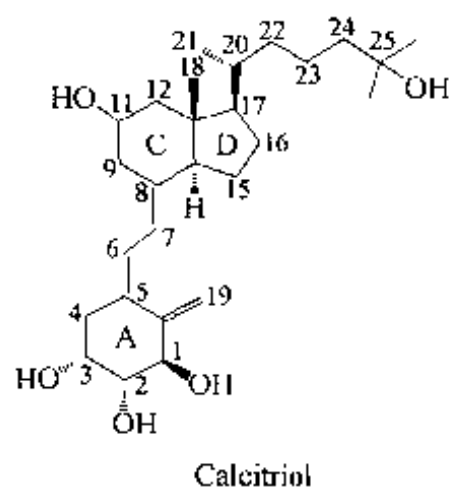


4 种产物的结构及收率（三步固相反应）如下：

R	X	收率
Me	CH <sub>2</sub>	94%
Et	CH <sub>2</sub>	96%
Me	O	92%
Et	O	93%

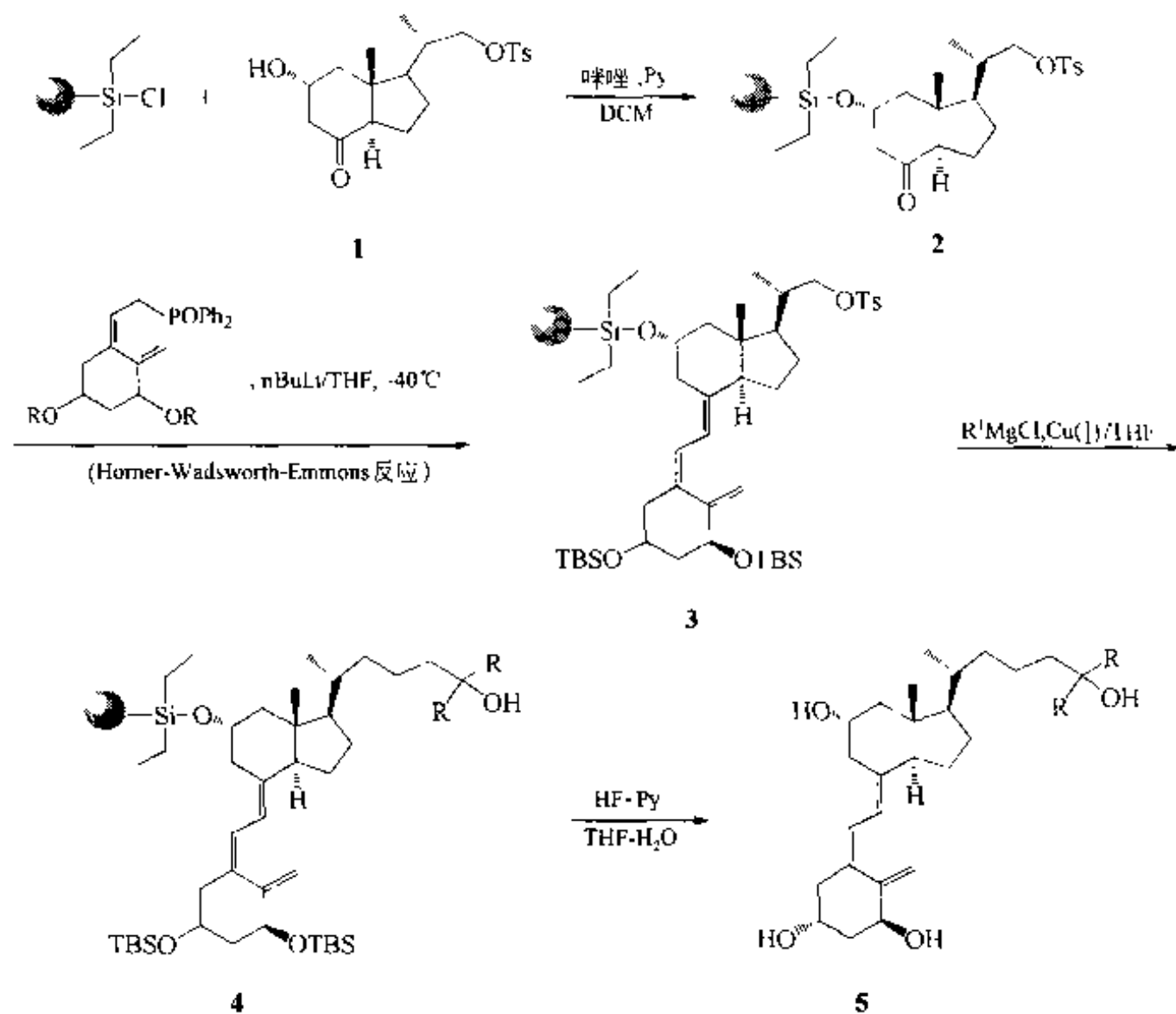
## 二、Calcitriol（维生素 D<sub>3</sub>）衍生物

与上一例的合成有所不同的是，此处对 A、C 及 D 环进行了完全方式的固相组装，而且 A 环增加了结构多样性修饰。



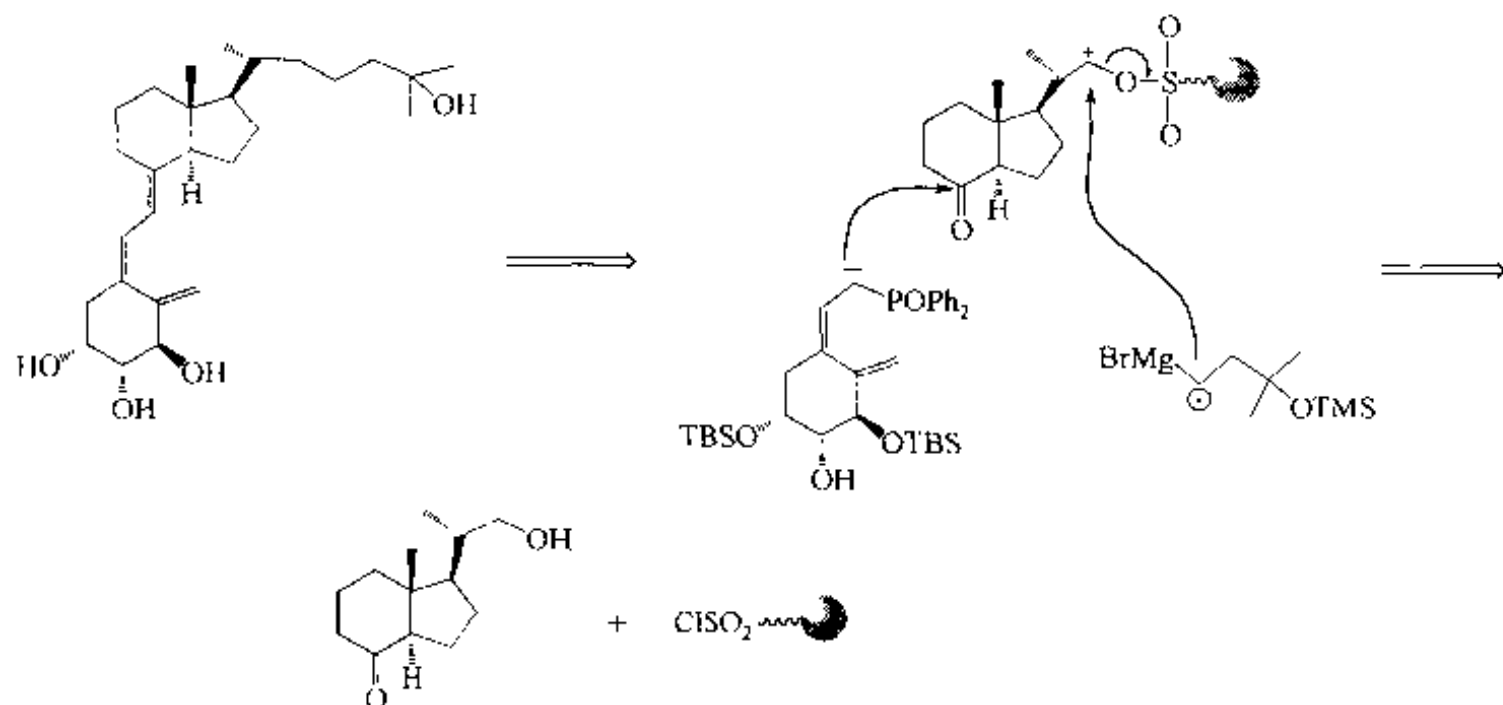
从维生素 D<sub>3</sub> 的分子骨架上取代基情况看，至少有 3 个位置可以与固相载体的 Linker 相连。

- (1) A 环 3-OH → Linker 详见前一例。
- (2) C 环 11-OH → Linker 【Doi 1999】



此路线的产物 5 与 Calcitriol 在结构上稍有不同，即 A 环上 2 位羟基被移至 C 环的 11 位（即原先与 Linker 相连的位点），因此产物 5 是 Calcitriol 的异构体。

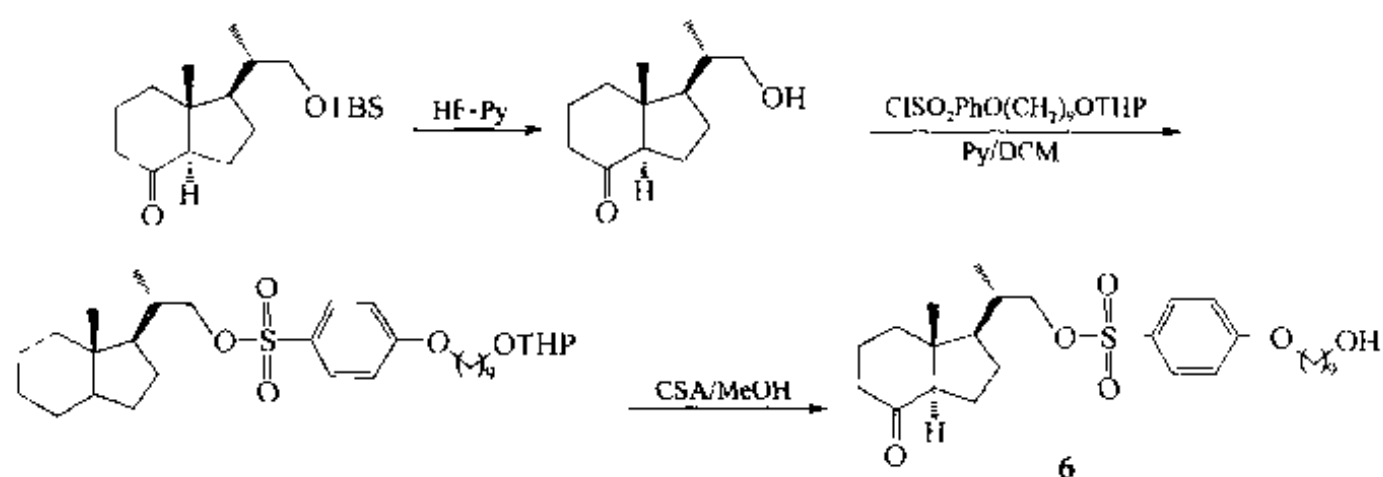
(3) D 环 22-C → Linker 【Hij 2001】 从路线 (2) 可以看出，Horner-Wadsworth-Emmons 反应是把 A 环结构与 CD 环结构相连接的关键反应，因此可以从逆合成分析中确立几个必需的结构片段。



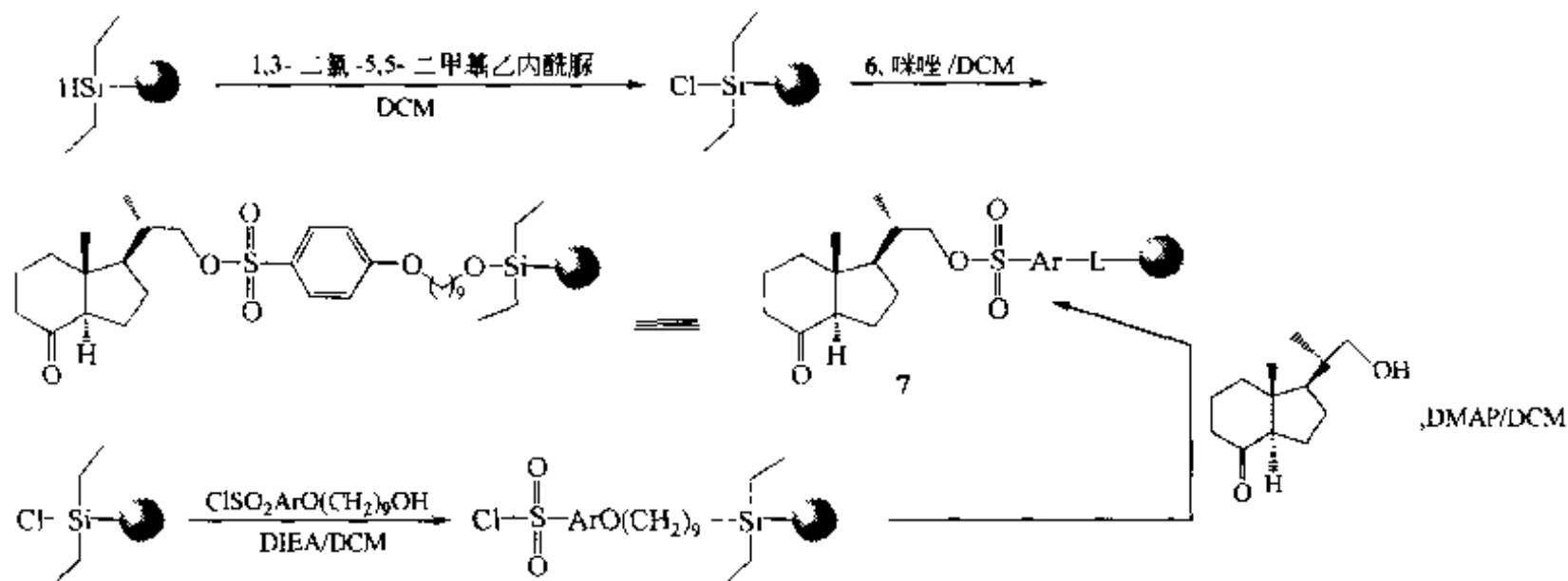
此合成选择磺酸酯结构为 Linker，主要是利用其良好的离去性，使最后一步的格氏反应在插入季戊醇结构的同时裂解 Linker，释放产物。此外，为了使固相组装中各

步反应不受固相树脂的空间位阻影响，还在磺酸酯 Linker 与载体之间键合一段较长的侧链（含 9 个碳原子）作为空间臂（spacer）。在进行固相上的 Horner-Wadsworth-Emmons 缩合之前，首先分别预制 CD 结构片，并与载体相连形成中间体 7。实际上，从烷基硅树脂开始有两种制备 7 的方式：一种是在 CD 片先与空间臂相连后与树脂键合；另一种是含苯磺酰氯的空间臂先接在树脂上，然后与 CD 片缩合。中间体 7 与全保护的 A 片结构经 Horner-Wadsworth-Emmons 反应后生成维生素 D<sub>3</sub> 的骨架结构 8，最后在 1 价铜的催化下与格氏试剂反应，在引入侧链叔丁基的同时裂解磺酸酯 Linker，并放出产物 9。全部合成分为如下 3 个阶段进行。

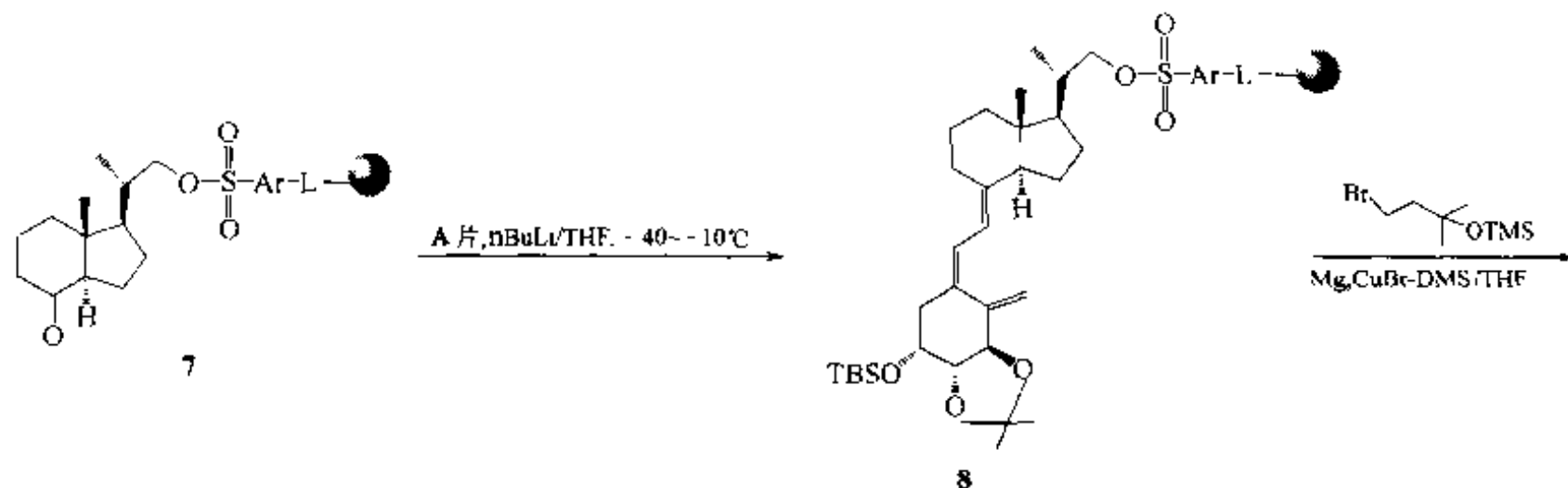
### ① CD-磺酸酯-空间臂 (6) 的预制



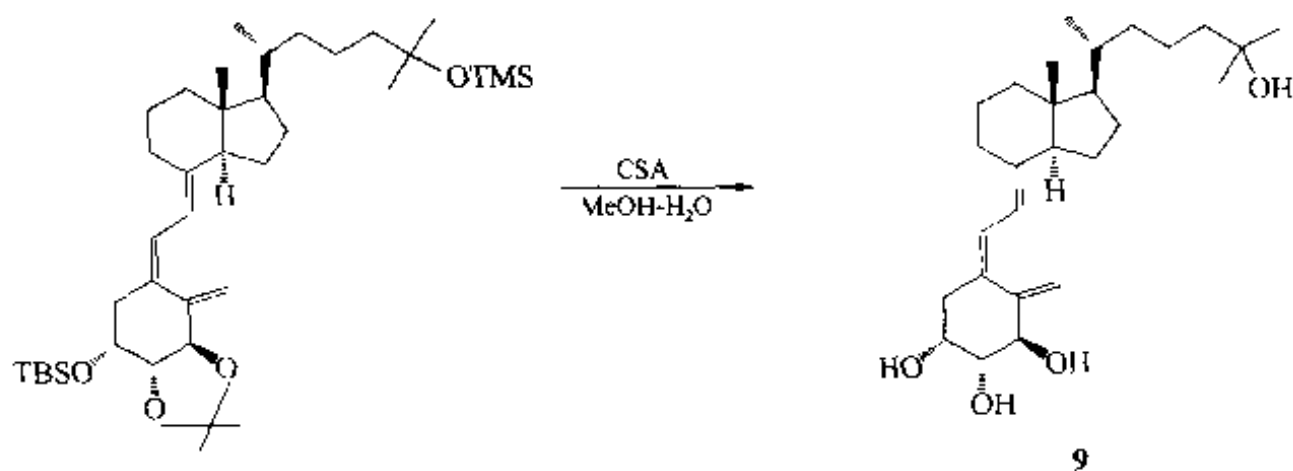
### ② 中间体 7 的固相组装 (两种方式)



### ③ 维生素 D<sub>3</sub> 的固相合成

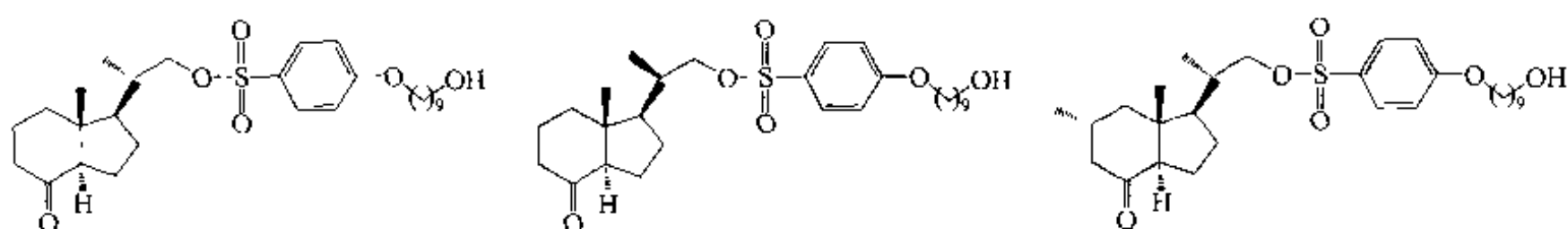




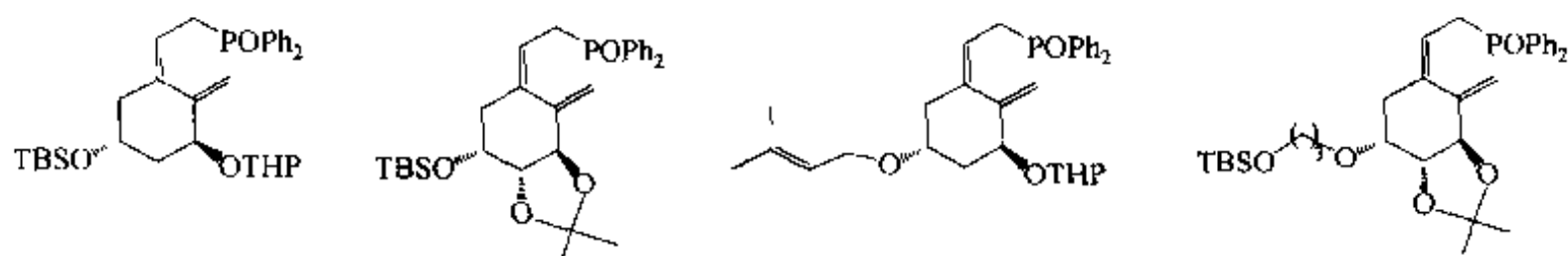


合成中分别使用了3种CD环构件、4种A环构件及6种侧链构件，共获得72个维生素D<sub>3</sub>类似物。这些构件的结构情况如下。

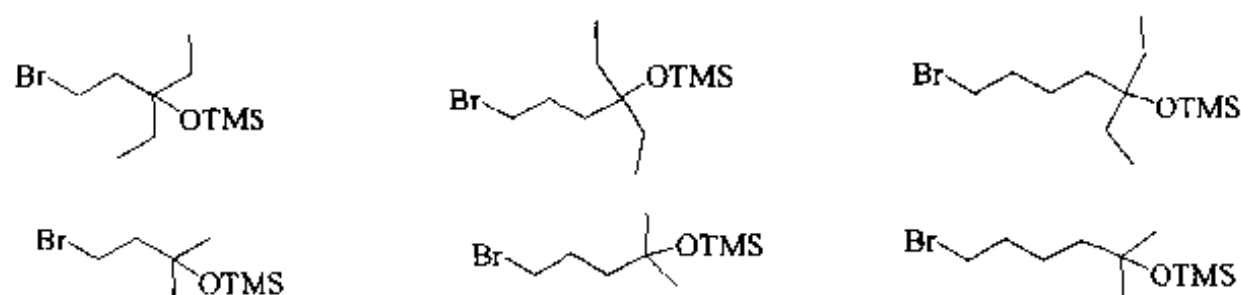
CD环构件：



A环构件：

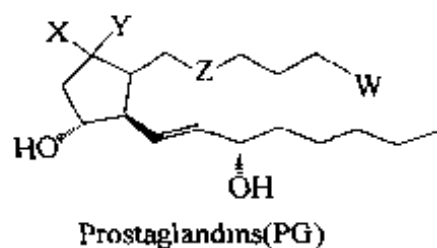


侧链构件：

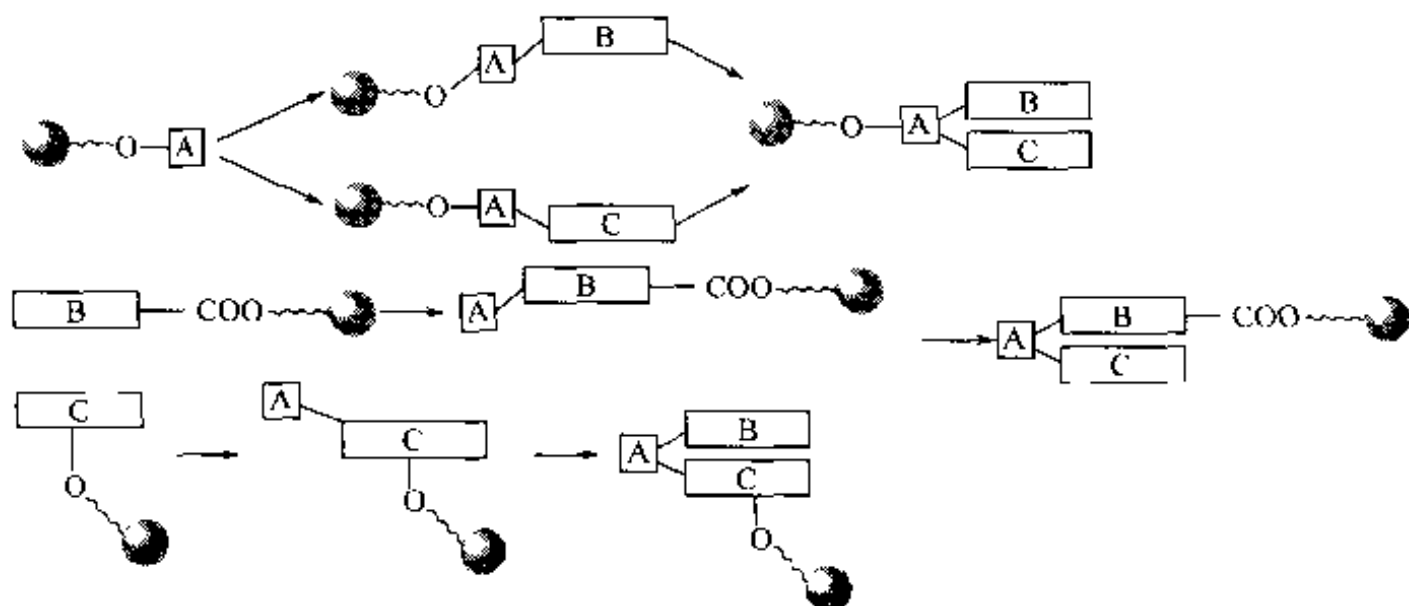


### 三、前列腺素 (PG) 类似物

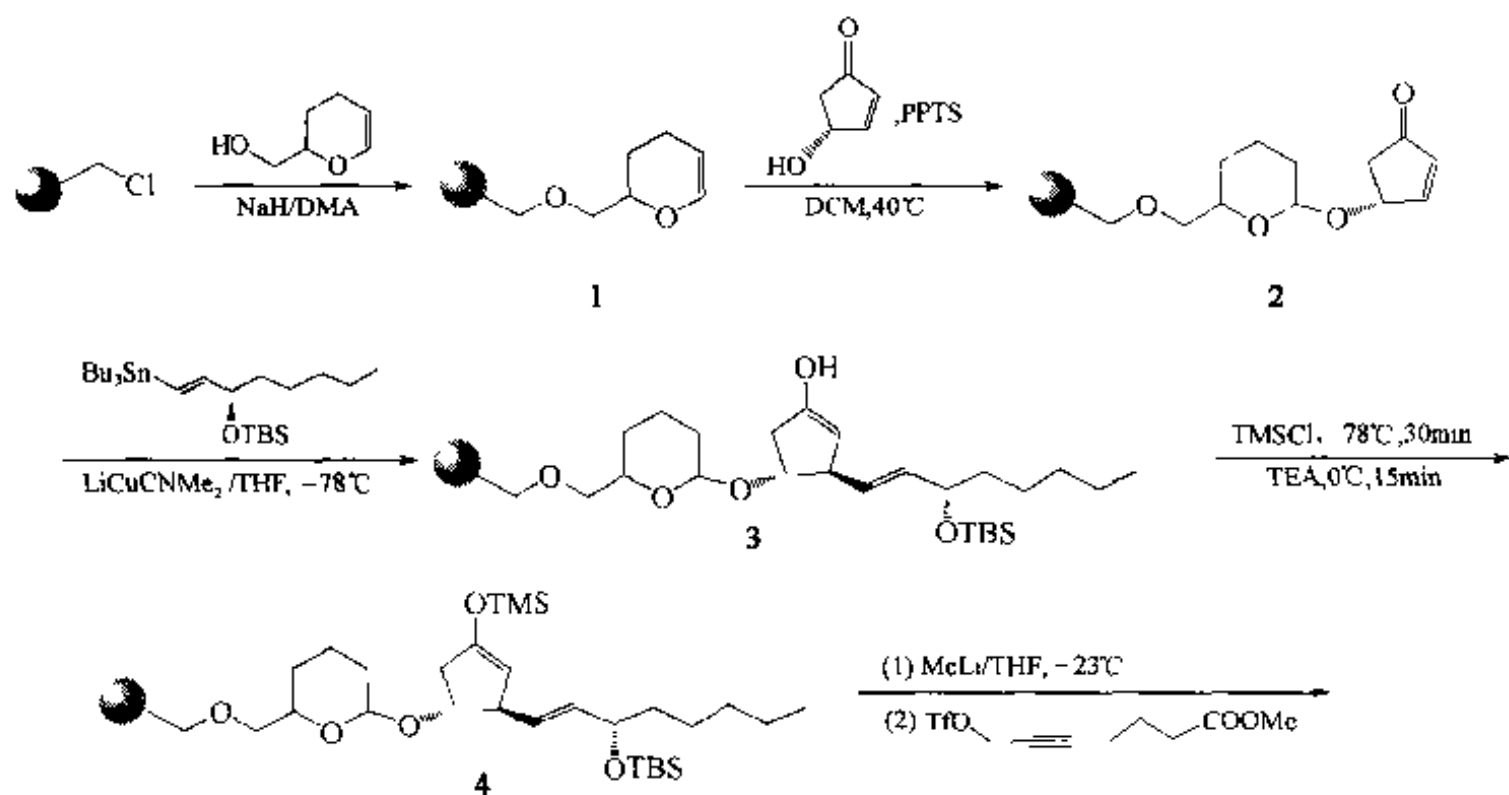
前列腺素 (Prostaglandins, PG) 族化合物也许是除了蛋白质源性结构以外具有最强生物活性的一类天然产物，它们对炎症、组织修复及免疫应答等过程可发挥重要作用。迄今已有大量的关于设计、合成 PG 衍生物的研究【Col 1993】。

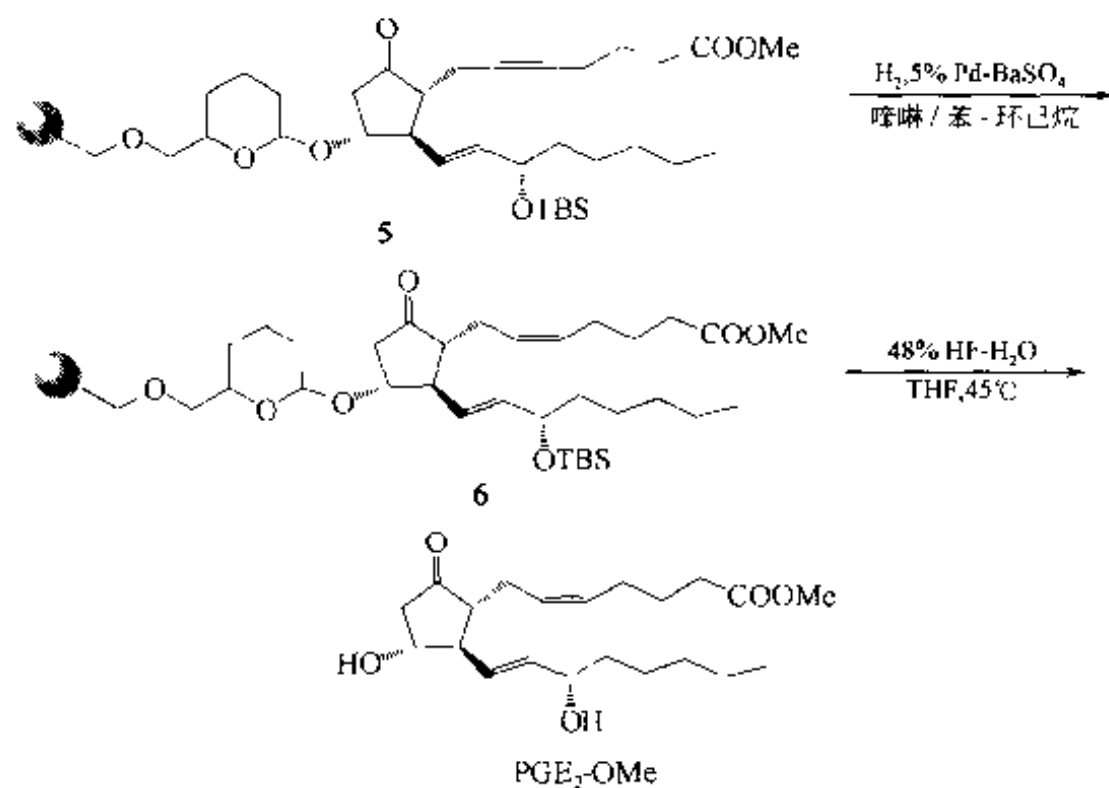


PG 化合物的分子结构可分为 3 个结构片：五元环为 A 片， $\alpha$  侧链（即上链）为 B 片， $\omega$  侧链（即下链）为 C 片。固相合成的重要前提是确定可与载体相连的化学活性基团。PG 类化合物分子中含有羟基（A 片及 C 片）和羧基（B 片），因此可以有以下几种合成策略：

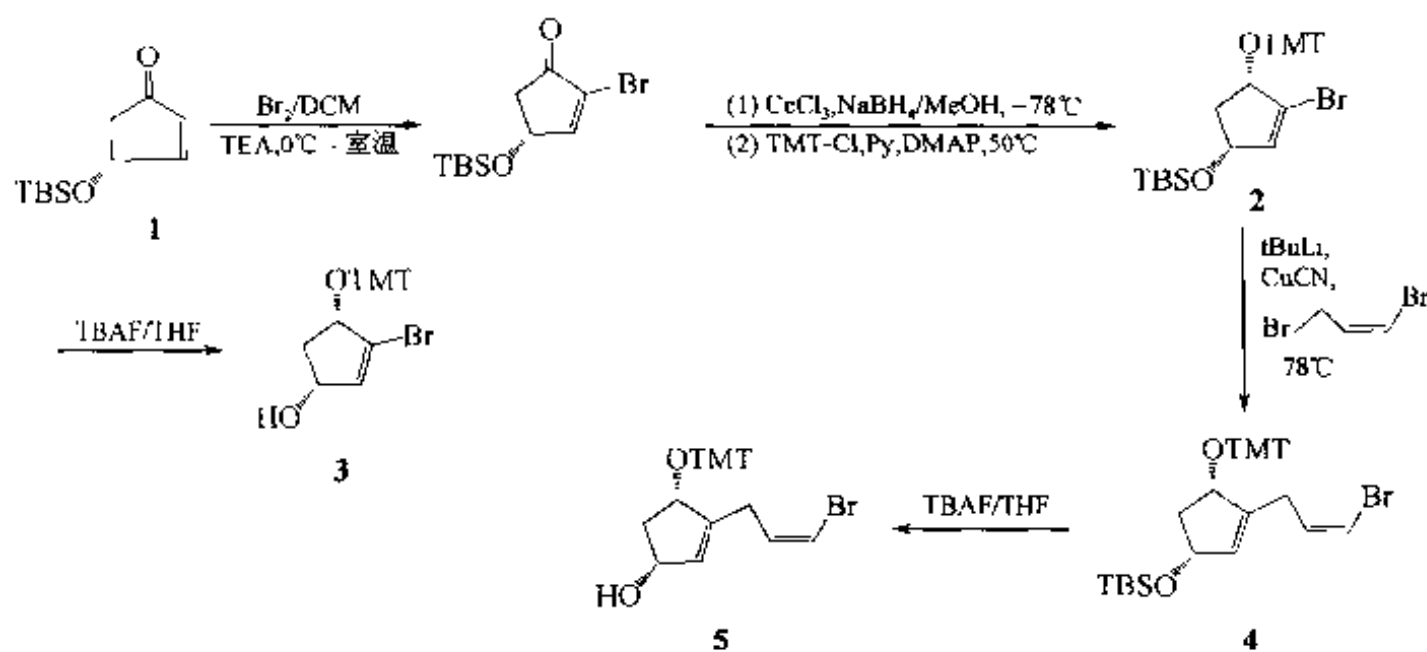


迄今最成熟的固相合成 PG 路线是使 A 片的 4 位羟基与载体的 Linker 相连。Janda 小组利用 Merrifield 树脂为载体，首先将氯甲基转化为二氢吡喃（DHP）型 Linker (1)，然后在对甲苯磺酸吡啶盐（PPTS）催化下与 4-羟基-2-环戊烯酮发生加成反应得到 2，同时 Linker 结构由 DHP 变为四氢吡喃（THP），再利用 Still 反应使 TBS 保护的 C 片-锡烷衍生物对载体上环戊烯双键（3 位碳）进行加成，引入  $\omega$  侧链，生成 3，再用三甲基氯硅烷（TMSCl）将烯醇羟基保护，得到 4，使 2 位 C-H 键被活化，以利于下一步反应。在甲基锂作用下，五元环的 2 位不饱和碳原子与 B 片的三氟甲磺酰酯发生反应，通过醚键与  $\alpha$  侧链相连，生成 5，后者侧链上的炔键经钨试剂进行温和还原，得到加两个氢的烯键侧链结构 6，最后用含水的 HF/THF 溶液对 THP 型 Linker 进行裂解，得终产物 PGE<sub>2</sub> 甲酯。总收率 37%【Che 1997】。



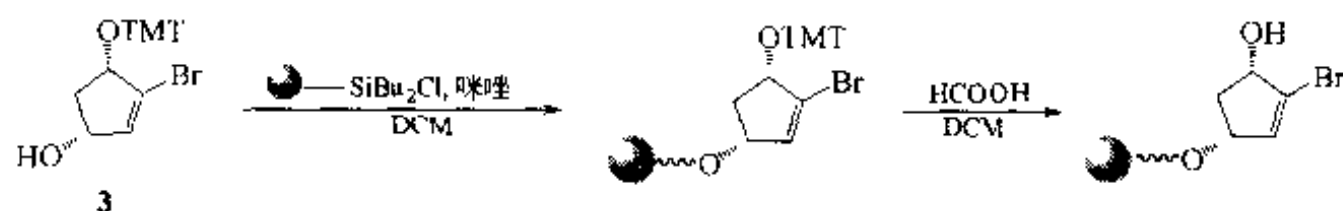


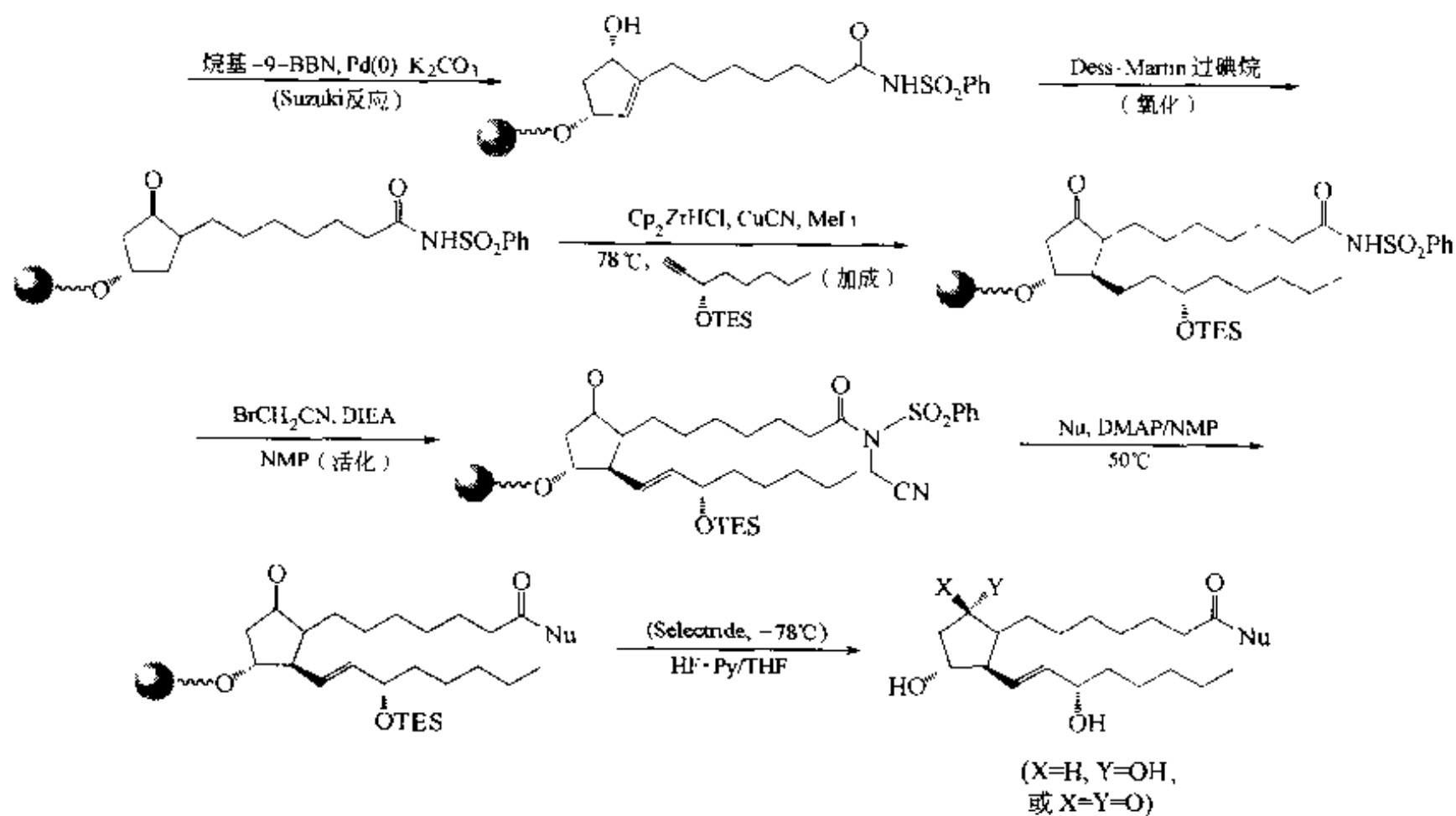
在 PG 类天然产物的全合成中,  $\alpha$  侧链又分为不含双键的系列 1 型类似物及含双键的系列 2 型类似物两种结构。Ellman 小组对这两类化合物的固相合成均进行了较深入的研究【Tho 1998】。他们以 4-羟基保护的环己烯酮 (1) 为原料, 先经液相方式制备了用于固相组装系列 1 的中间体 (3) 及固相组装系列 2 的中间体 (5):



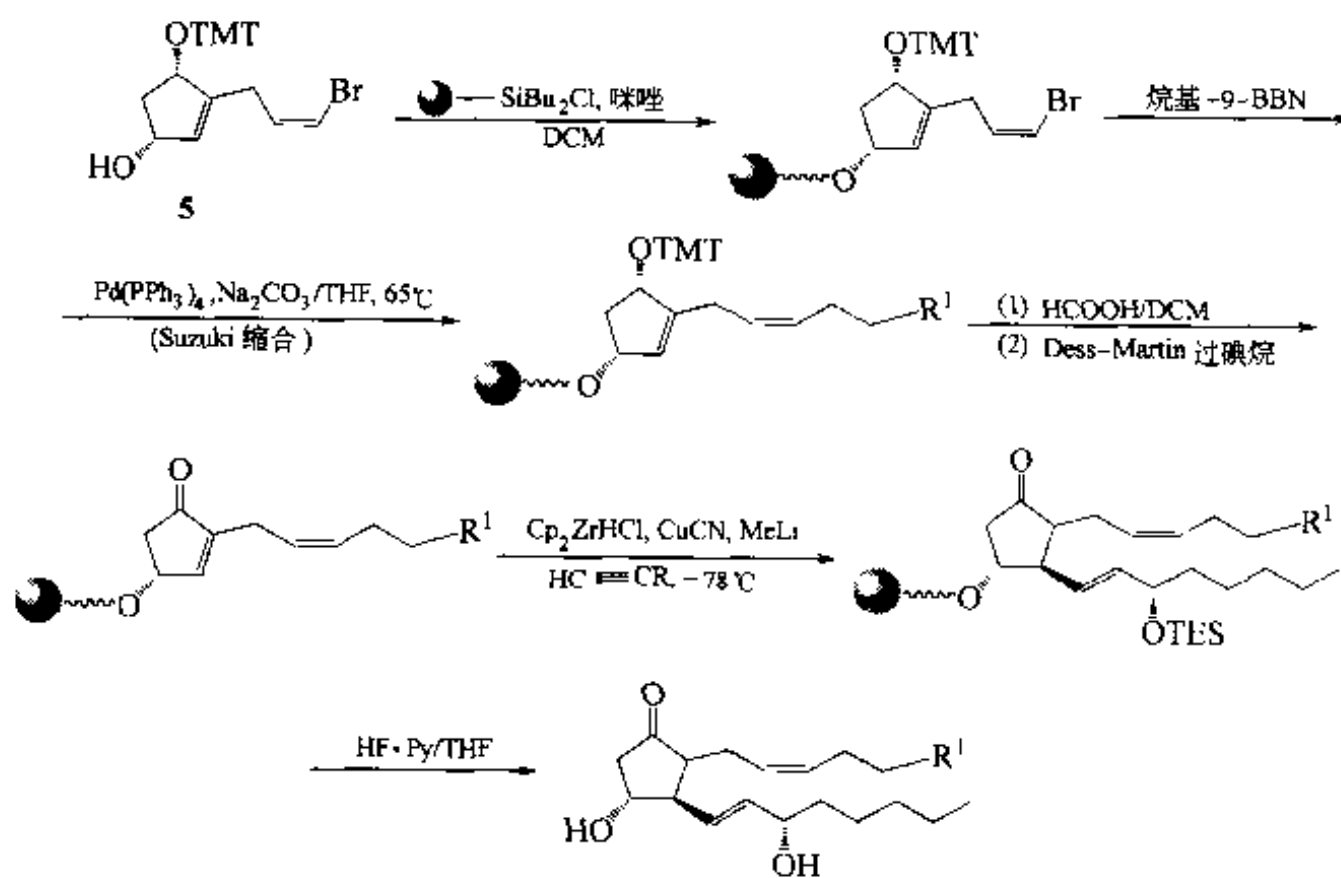
然后分别进行 PG 的系列 1 及系列 2 的固相组装。选用的载体是二丁基氯硅烷树脂, 首先与中间体 3 (或 5) 键合。随后的分子骨架构建与前面的 Janda 路线采用的方法完全不同, 即利用 Suzuki 缩合组装  $\alpha$  侧链, 用端基炔构件与环戊烯的加成反应实现  $\omega$  侧链的组装。下面是分别组装的合成路线:

#### (1) 系列 1 的合成





## (2) 系列 2 的合成

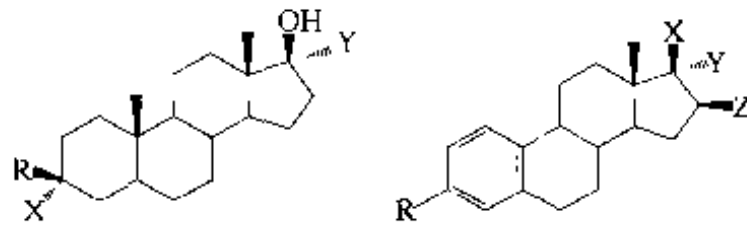


上述合成产物的取代结构及总收率如下：

PG 类型	系列	Nu 或 R <sup>1</sup>	总收率	PG 类型	系列	Nu 或 R <sup>1</sup>	总收率
E	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	52%	E	1	NHSO <sub>2</sub> Ph	55%
E	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me	54%	E	1	NHCH <sub>2</sub> Ph	58%
F	2	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	54%	E	1	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	55%
E	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me	60%	F	1	OCH <sub>3</sub>	49%
F	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me	54%	F	1	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	57%

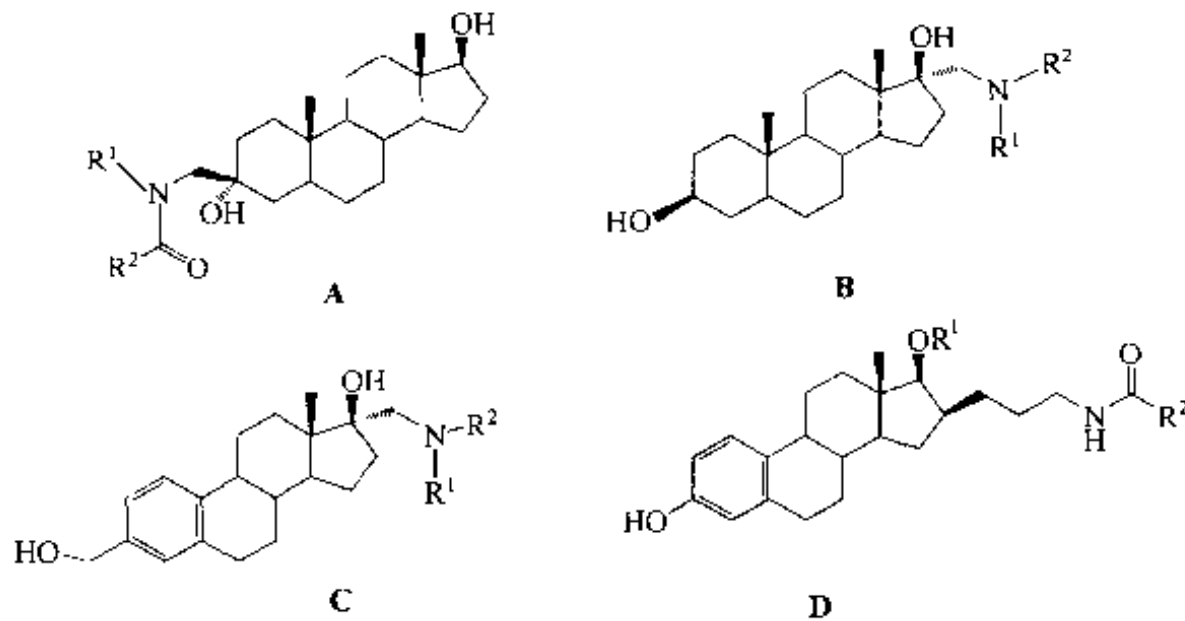
## 四、羟基甾体激素衍生物

甾体化合物在自然界及机体内存在的众多种类及较广泛的生物活性是为人所熟知的。许多研究表明，甾体骨架外周的一些结构变化往往导致明显的生物活性的改变，因此大量开发新的甾体衍生物的客观需要使固相方式合成甾体组合库成为新的课题。



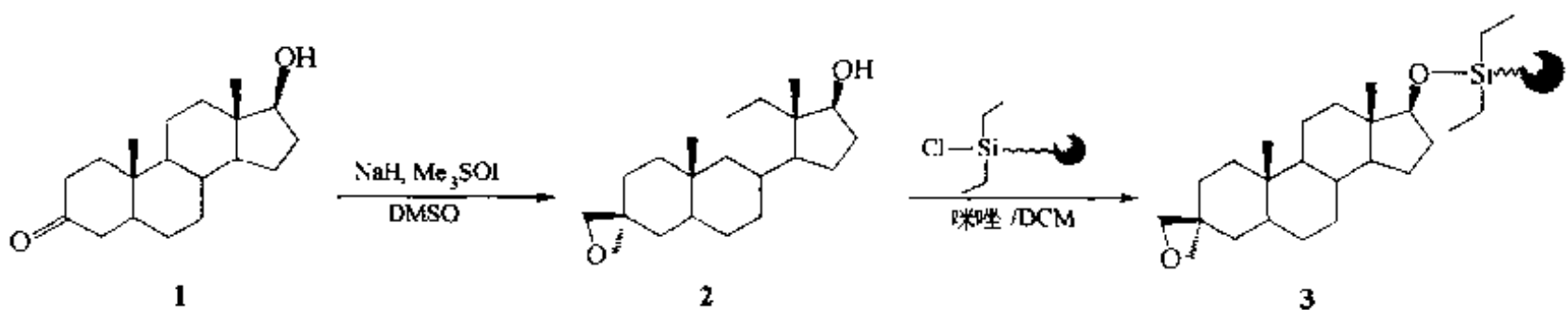
甾体化合物

从甾体分子结构看，A环3位及D环17位羟基是最常见的取代基之一。它们的存在又为固相合成中与载体 Linker 相连提供了理想条件。Poirier 小组根据不同位置的羟基，以二乙基硅醚为载体 Linker 合成了 4 种类型的甾体产物库【Mal 2000】：

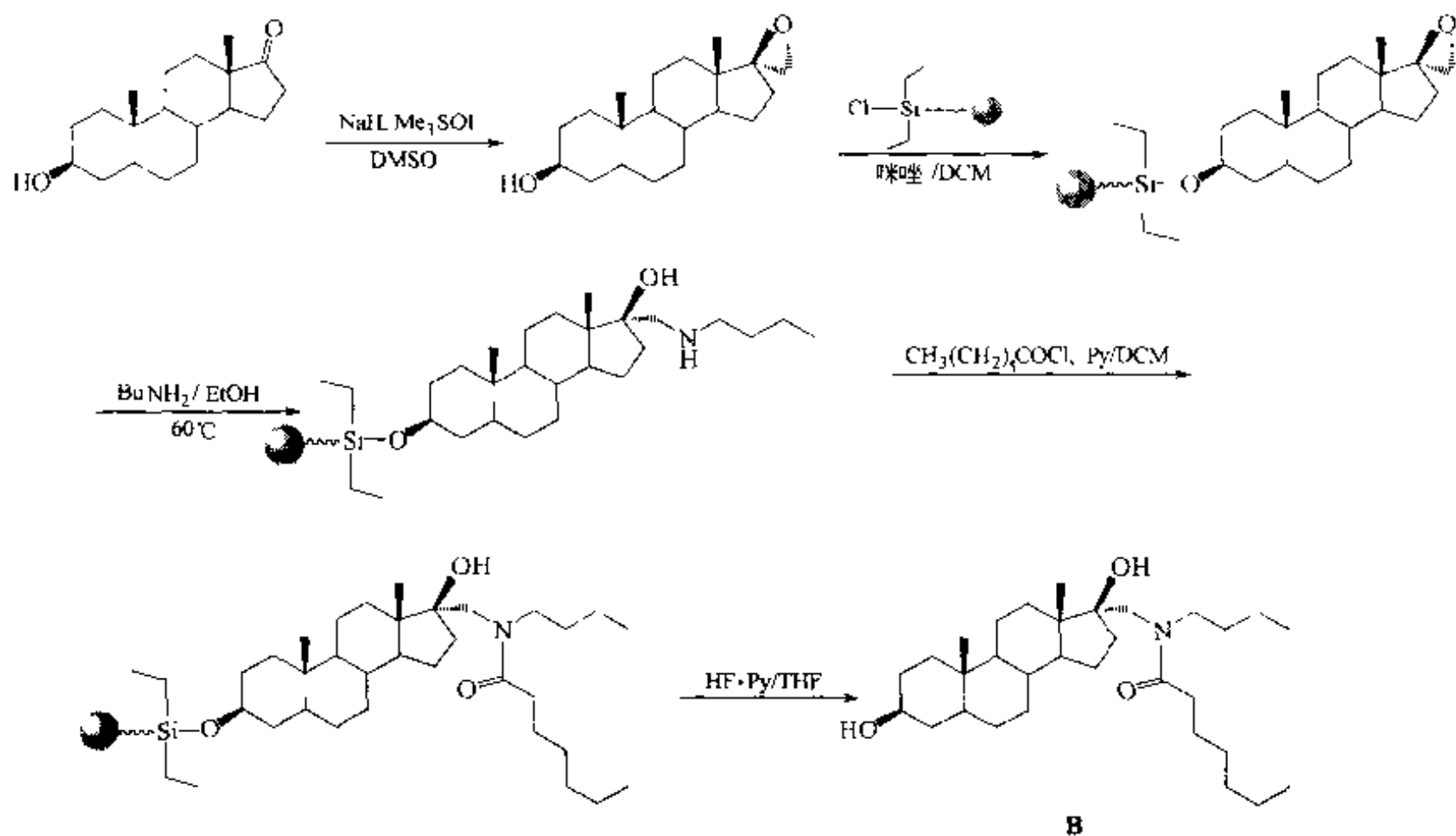


产物 A~D 分子中的羟基既有伯、仲、叔之分，又有脂肪醇与酚羟基之别，因此它们与硅树脂连接的位置及最后裂解的条件也各不相同。

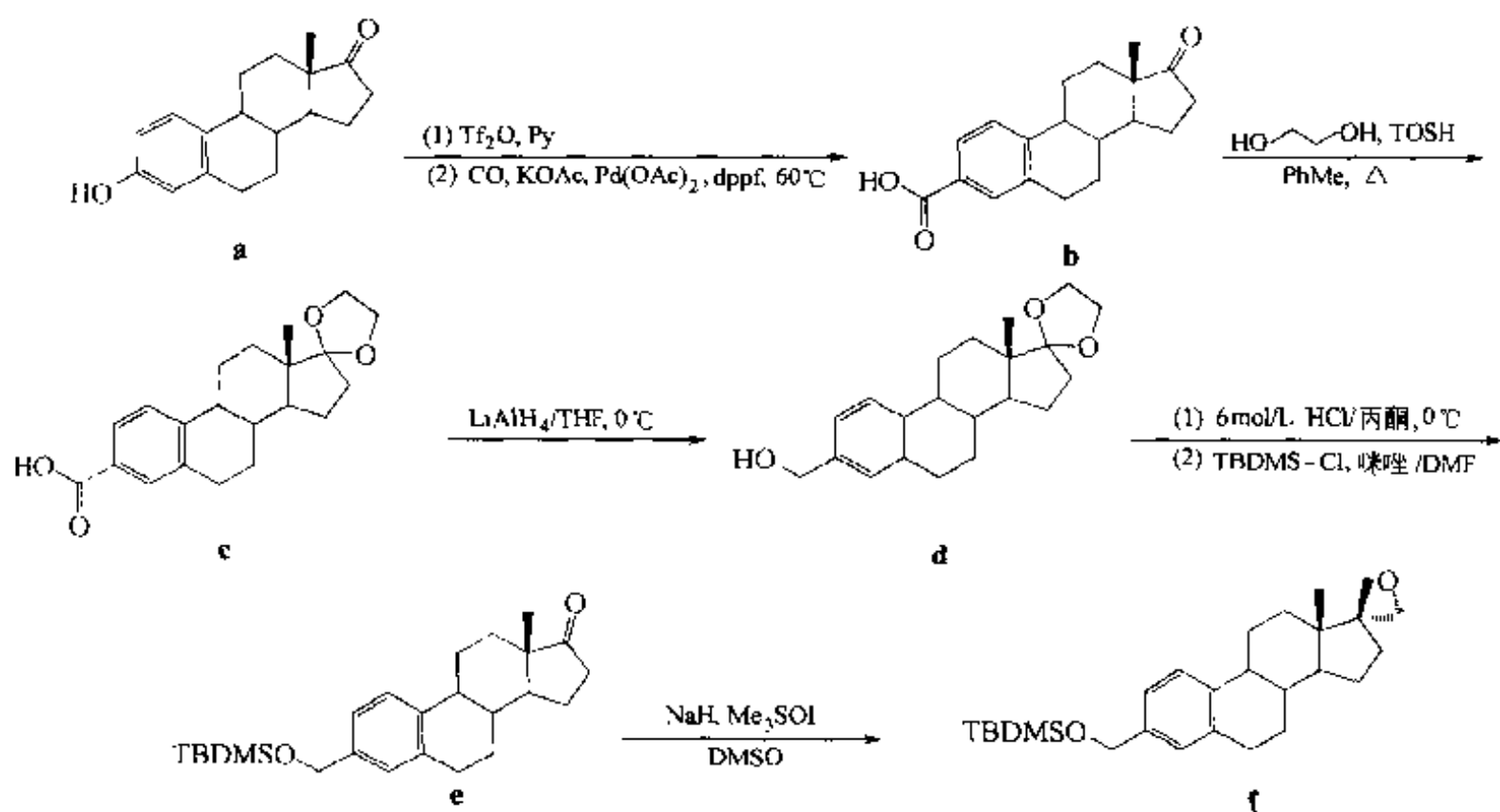
A 库的合成路线：以二氢睾酮 1 为原料，在氢化钠及二甲基亚甲硫氧碘 ( $\text{Me}_3\text{SOI}$ ) 作用下将 3 位酮转化为环氧乙烷结构，得到雄甾烷骨架结构 2，然后在咪唑存在下使 17 位羟基与氯硅烷树脂以硅醚型 Linker 相连，得到 3，后者与不同的胺组分发生亲核取代，分别得到 17 位  $\beta$ -取代的烷氨基取代的衍生物 4，其中的仲胺进一步被不同的羧酸酰化，得到 N-双取代的酰胺型甾体结构 5，最后用吡啶氢氟酸盐在室温下裂解硅醚 Linker，得到终产物 A。共计 20 种，总收率大部分在 50%~60% 之间（详见反应式后面的附表）。

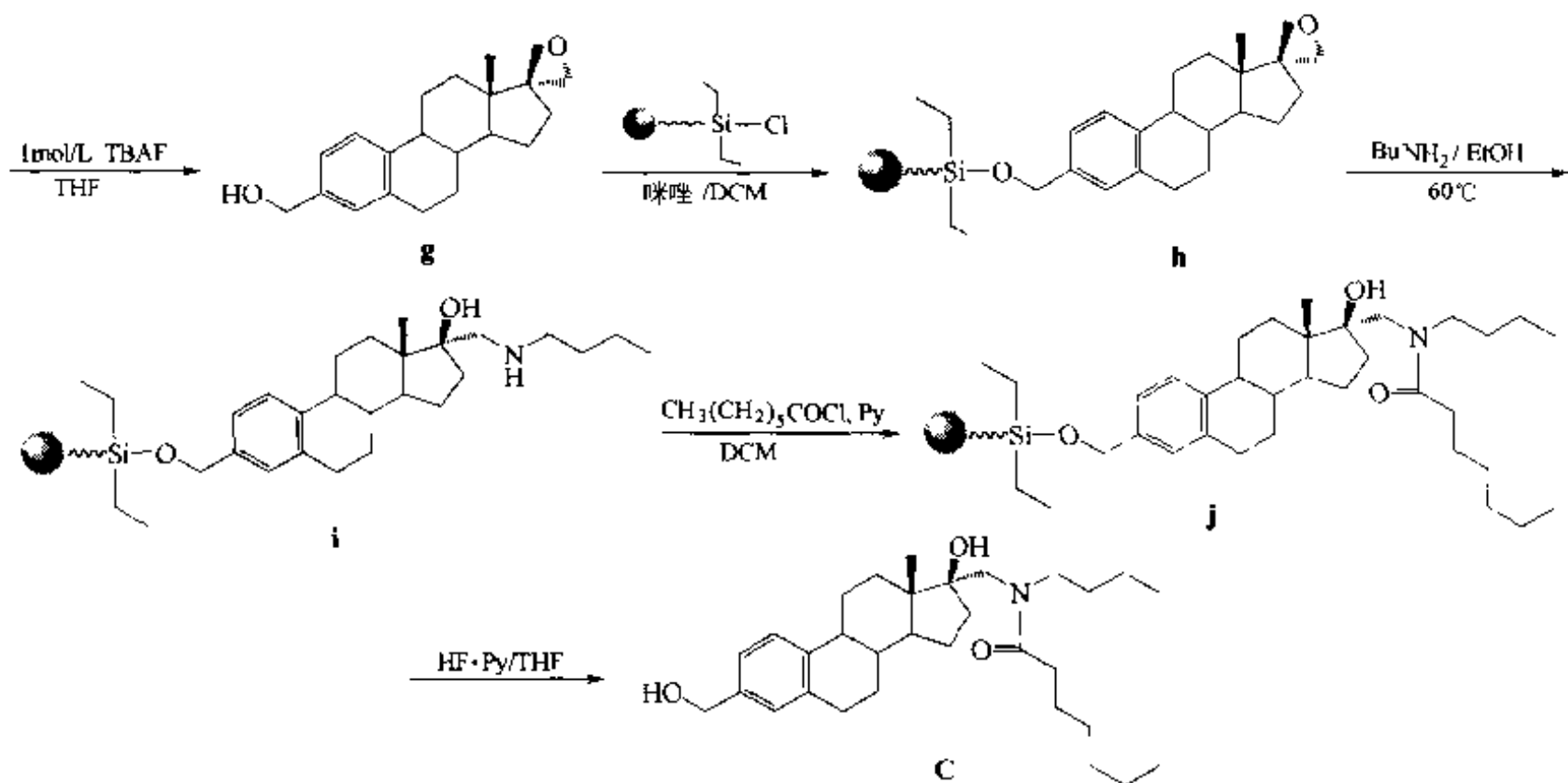


64%。HPLC 检测度为 97%。

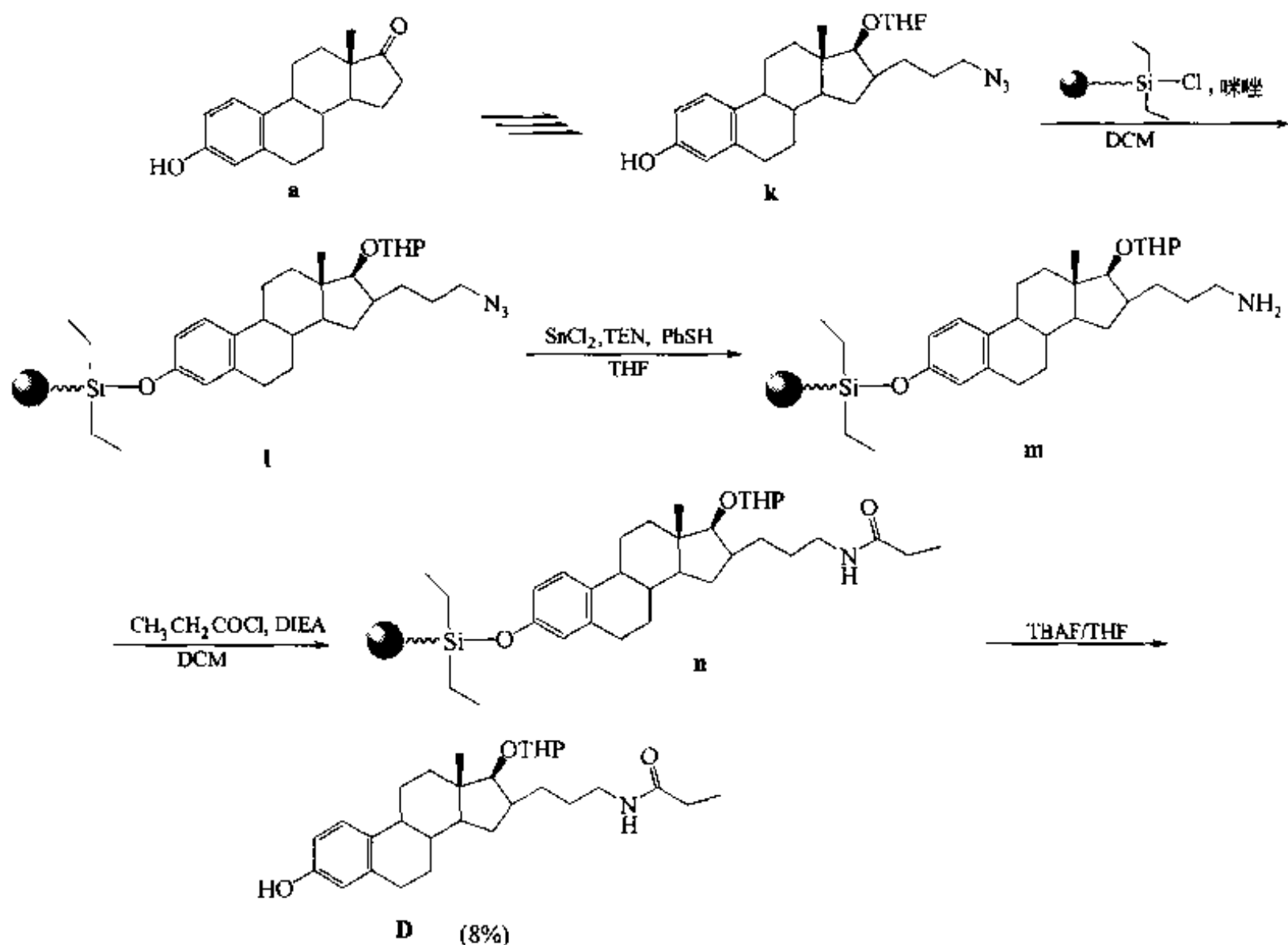


**C** 的合成路线：以雌甾酮为原料 (**a**)，先用液相方式使 3 位酚羟基转化为羧基 (**b**)，然后用乙二醇使 17 位羰基转变为缩酮形式 (**c**)，以便在随后的还原反应中不受影响。经  $\text{LiAlH}_4$  还原，使 3 位羧基变为羟甲基 (**d**)，使用酸将 17 位缩酮水解，再使羟基被叔丁二甲基硅 (TBDMS) 保护，生成 (**e**)，以便在 17 位酮基转化为环氧乙烷的反应中不受影响。形成环氧乙烷结构 (**f**) 后再脱除 TBDMS 保护基得到 (**g**)，后者与硅烷树脂键合得到 (**h**)，随后经历与 **B** 的合成相似的条件，得到 **C**。总收率 44%，纯度 92%。





**D**的合成路线：与**C**的合成一样，也是以雌甾酮（**a**）为原料。但在开始几步的液相合成中，用四氢吡喃（THF）保护17位羟基，并在16位接上叠氮丙基侧链，得到**k**【Tre 2000】，随后再与硅烷树脂键合，得到**l**，后者16位侧链上的叠氮基经二氯化锡/硫脲还原为伯胺（**m**），再酰化成为酰氨基丙基侧链（**n**），最后用温和的四丁基氟化铵（TBAF）即可对酚羟基硅醚 Linker 完成裂解，得到目标产物**D**。

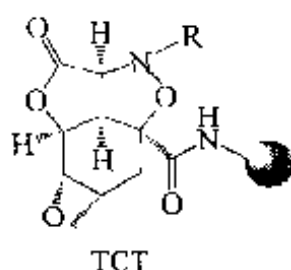


值得指出的是，由于本合成中的 Linker 为硅芳烃醚，比前面几个合成中的 Linker 更为活泼，以致在伯胺酰化这步反应中对酰氯的酸性耐受性较差，发生了相当程度的提前裂解，因此终产物的收率很低。所以应该改用其他 Linker 类型，如光敏型树脂，可能更为适宜。

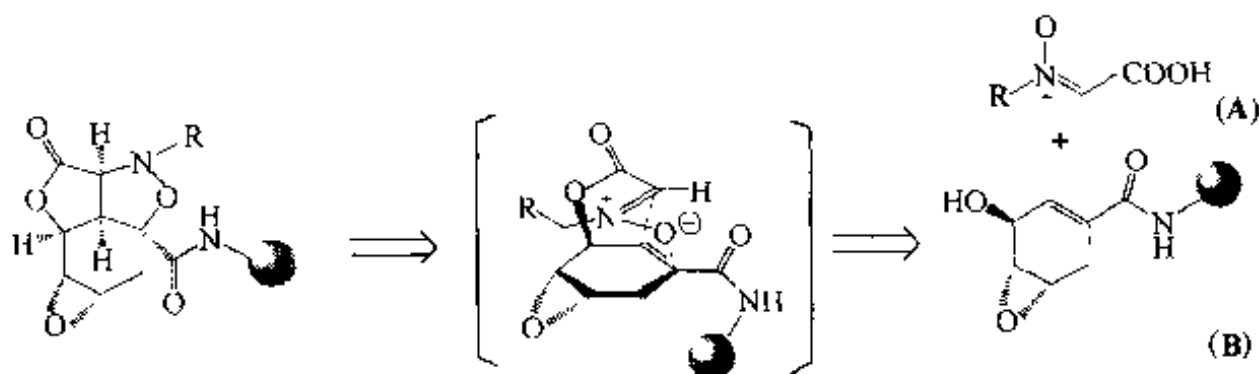
#### 第四节 多并稠环化合物

##### 一、四环模板 (TCT) 及衍生合成

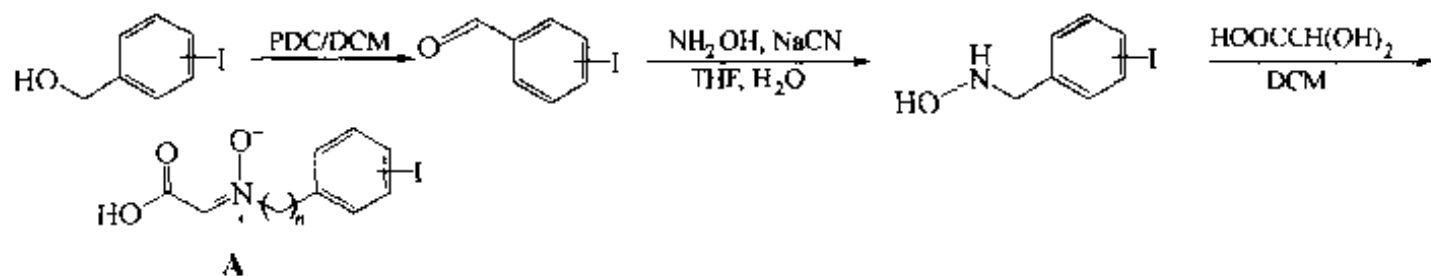
TCT 分子骨架具有天然产物及类药 (drug like) 的结构特征，特别是它具有高密度的可衍生基团，已经成为开发大规模结构多样性分子组合库的理想结构【Tan 1998】。



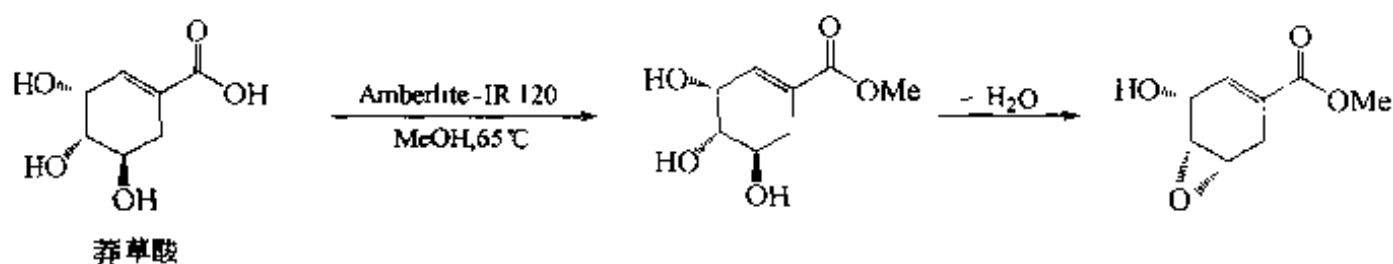
根据 Tamura 等人的“转酯-环加成”反应机理【Tam 1995】，可对 TCT 结构做如下逆合成分析：



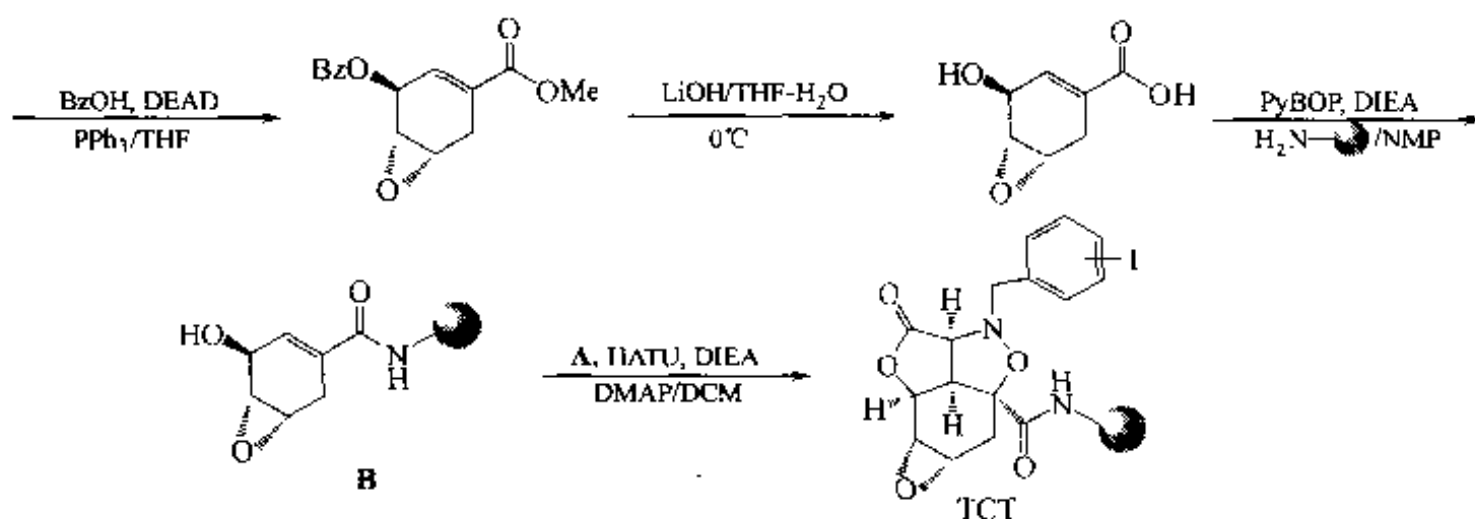
具有硝酮离子 (nitronium) 结构的羧酸 A 由下面的方法制备：



环氧环己烯- $\alpha$ -醇的制备是从(-)-莽草酸开始的，经过如下几步转化反应制得，随后进行 A 与 B 的缩合及串接的分子内 1,3-偶极环加成，得到 TCT 结构：







在 TCT 分子中有 7 个可以进一步衍生转化的活性位点，可以制备相应结构的产物库 (I ~ VII) (图 9.1)。

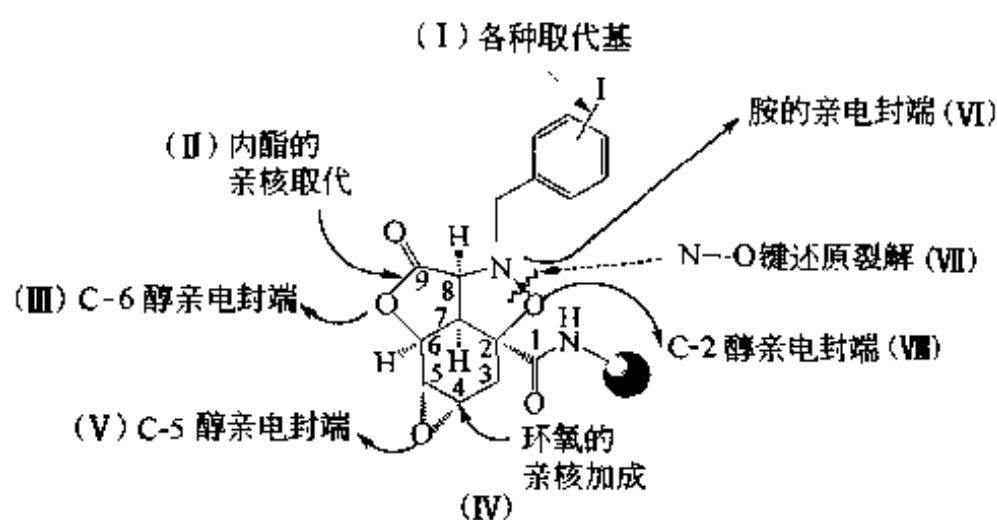
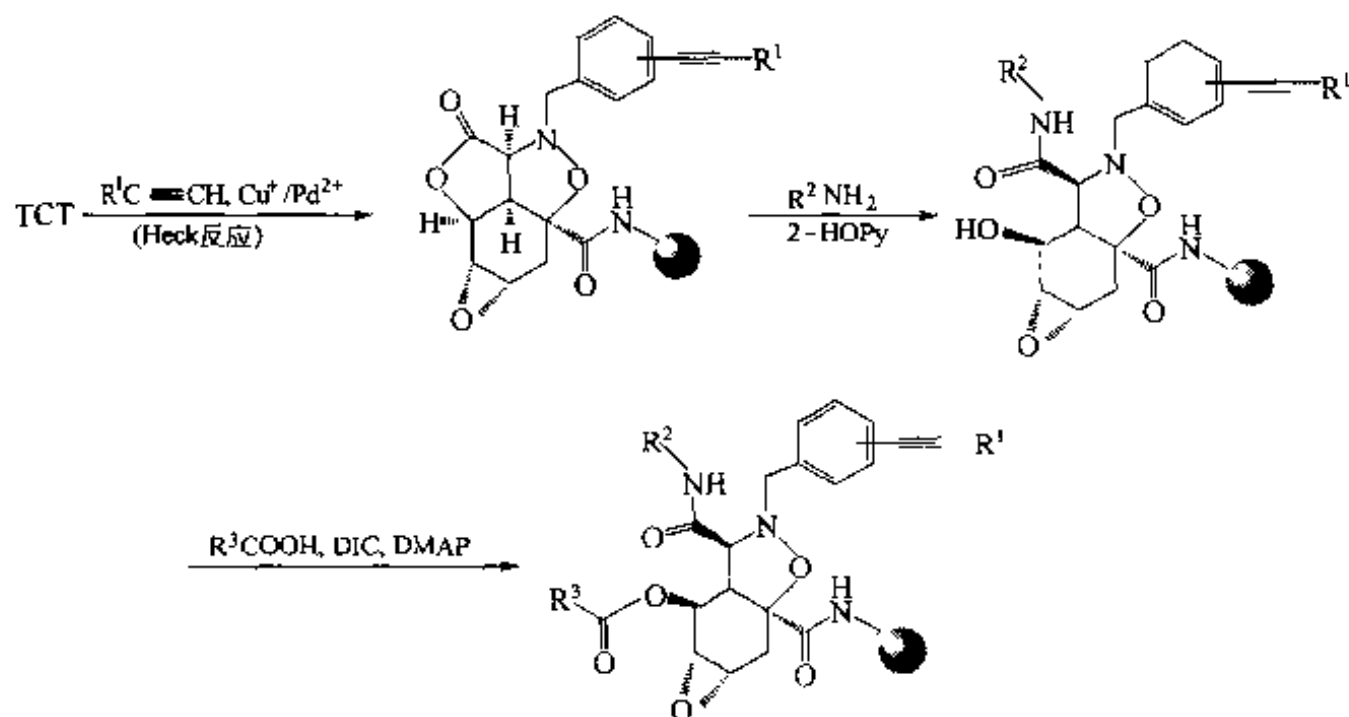
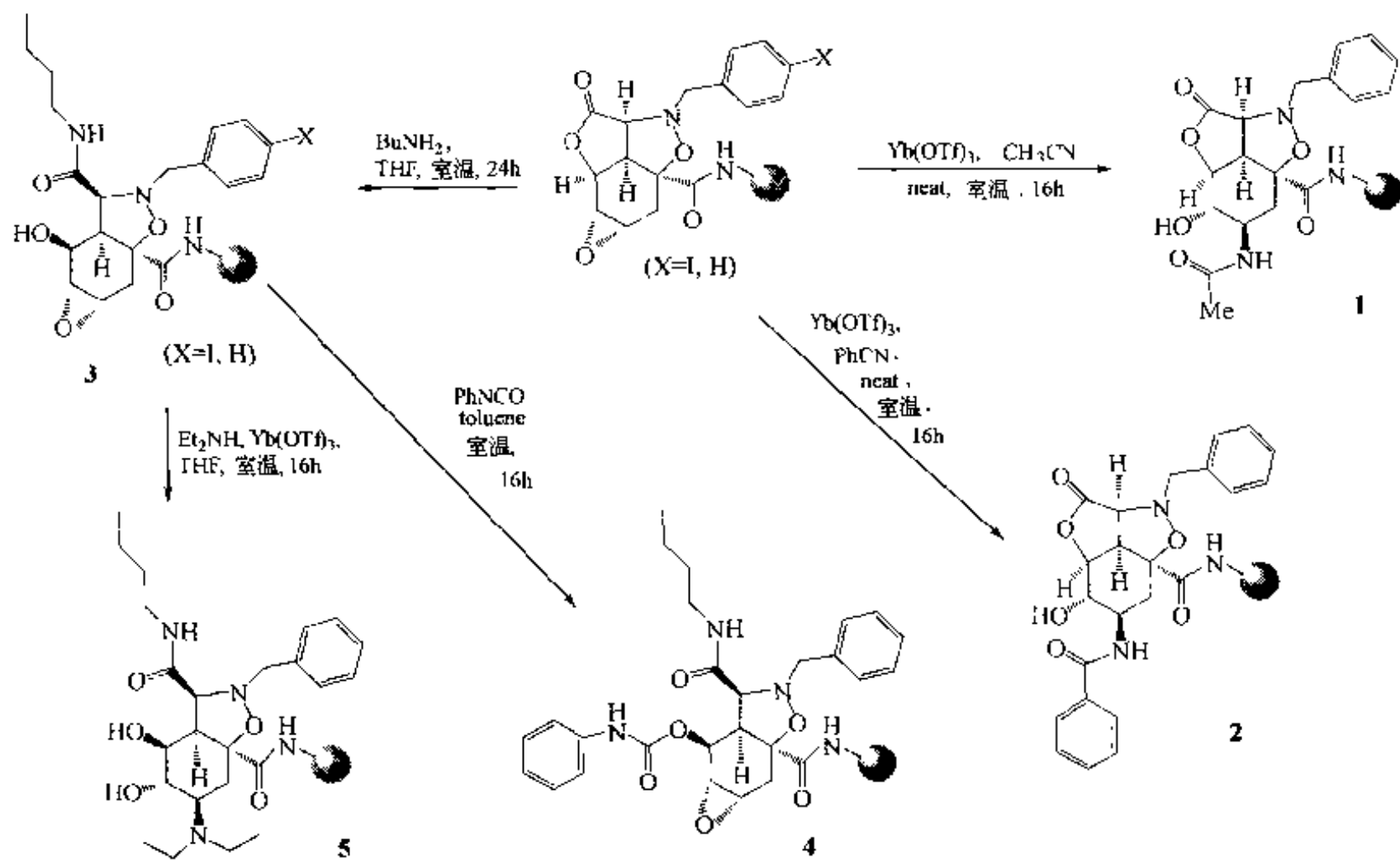


图 9.1 TCT 分子的活性位点

(I) ~ (III) 的衍生合成:



(II) ~ (IV) 的衍生合成【Tan 1999】中可以先在三氟甲磺酸铯的催化下与乙腈或苯腈反应，打开环氧键，分别得到 1 及 2。也可以用丁胺使内酯环胺解生成 3，后者的羟基再与苯基异氰酸反应，转化为氨基甲酸酯型产物 4。中间体 3 也可以经铯试剂催化打开环氧键，得叔胺衍生物 5。



按照类似的衍生反应，载体上的 TCT 分子支架可以延伸合成出不同位点改造的系列产物（图 9.2）。

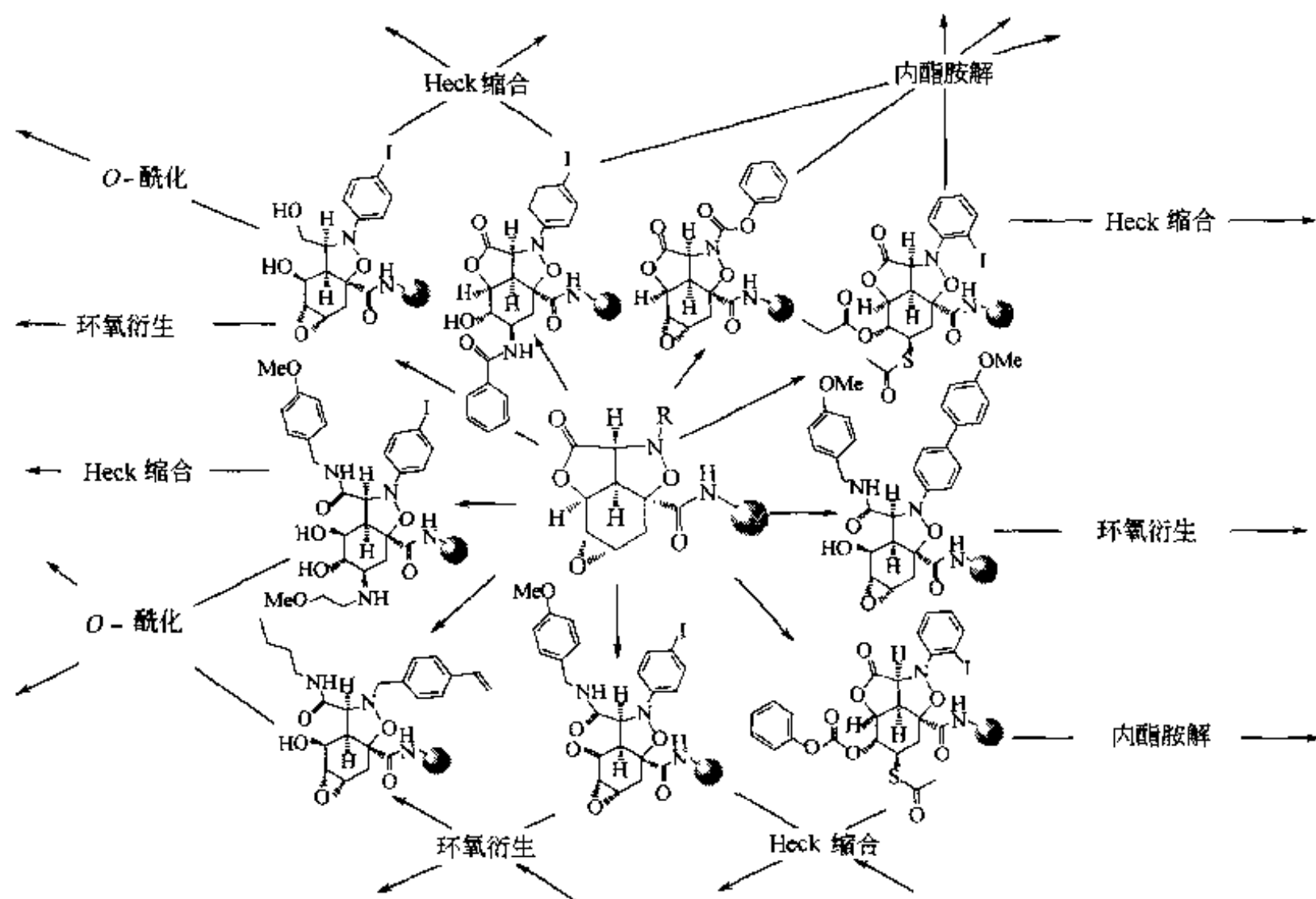
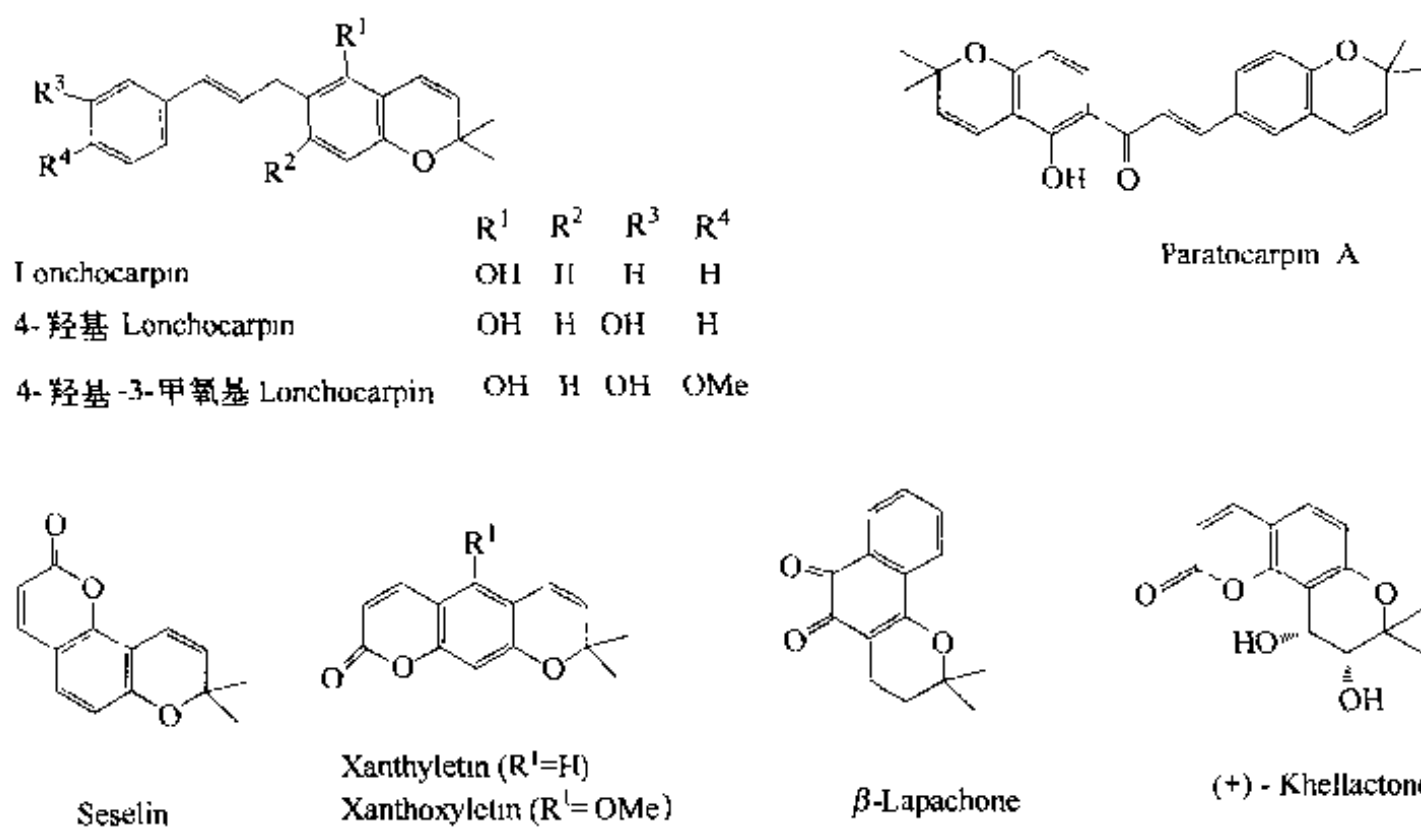
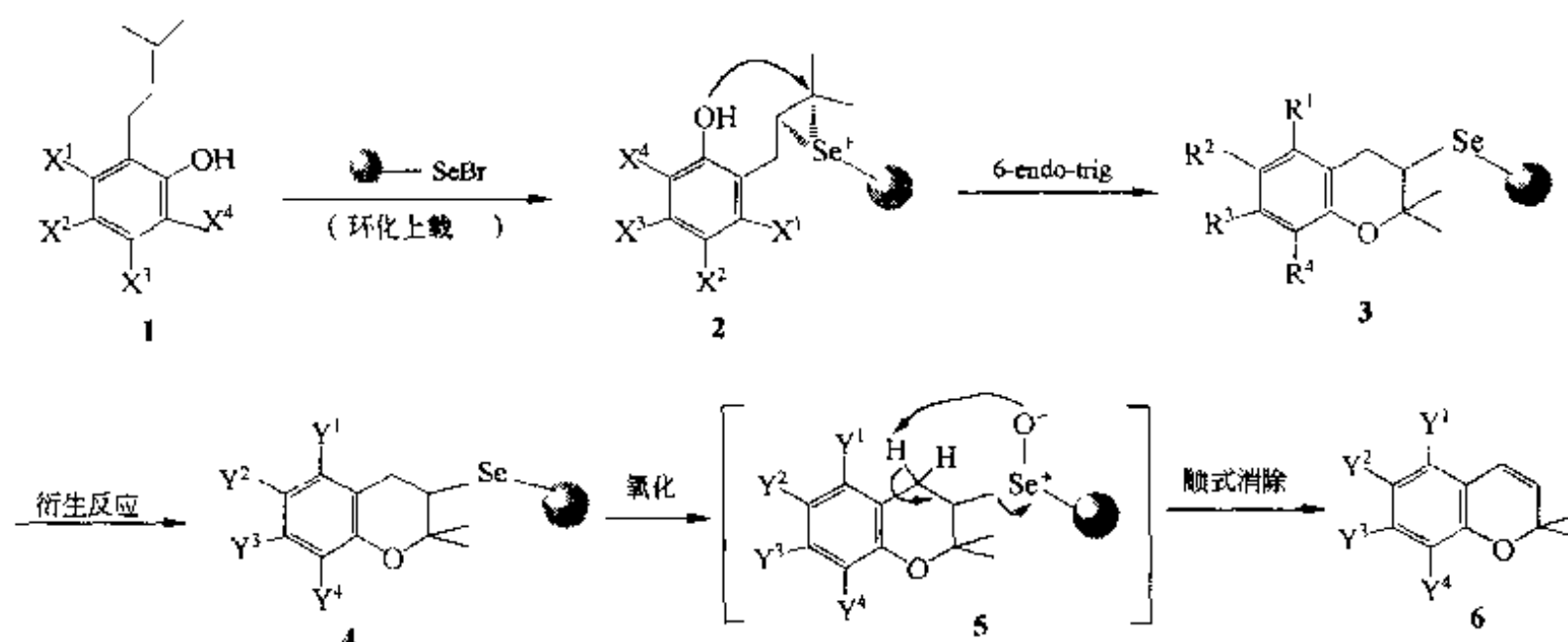


图 9.2 TCT 分子的系列产物

## 二、苯并-2,2-二甲基吡喃型天然产物



固相组装苯并吡喃环的关键反应是以邻 2-异戊烯酚为起始原料 (1)，与溴化硒树脂进行环化上载 (cycloloading) 反应。其中第一步是载体上的硒先与 1 中的双键发生加成，得到过渡态 (2)，然后邻位酚羟基进攻环硒烷上带有两个甲基的碳原子，环合形成苯并氢化吡喃环，并通过硒醚键连在载体上 (3)。后者的芳环上具有 4 个可以进一步修饰的位点，可生成多种衍生物 (4)。最后使硒醚 Linker 氧化，形成硒氧型中间体 (5)，随即发生顺式消除，使硒醚 Linker 裂解，同时放出苯并吡喃衍生物 (6)。



硒树脂是固相合成苯并吡喃衍生物的关键载体，它不但提供了固相合成的载体基础，而且参与了目标结构的形成。由于没有市售的硒树脂商品，所以 Nicolaou 实验室建立了下面的制备方法以及以此载体为基础的各种反应的合成 (图 9.3) 【Nic 2000】:

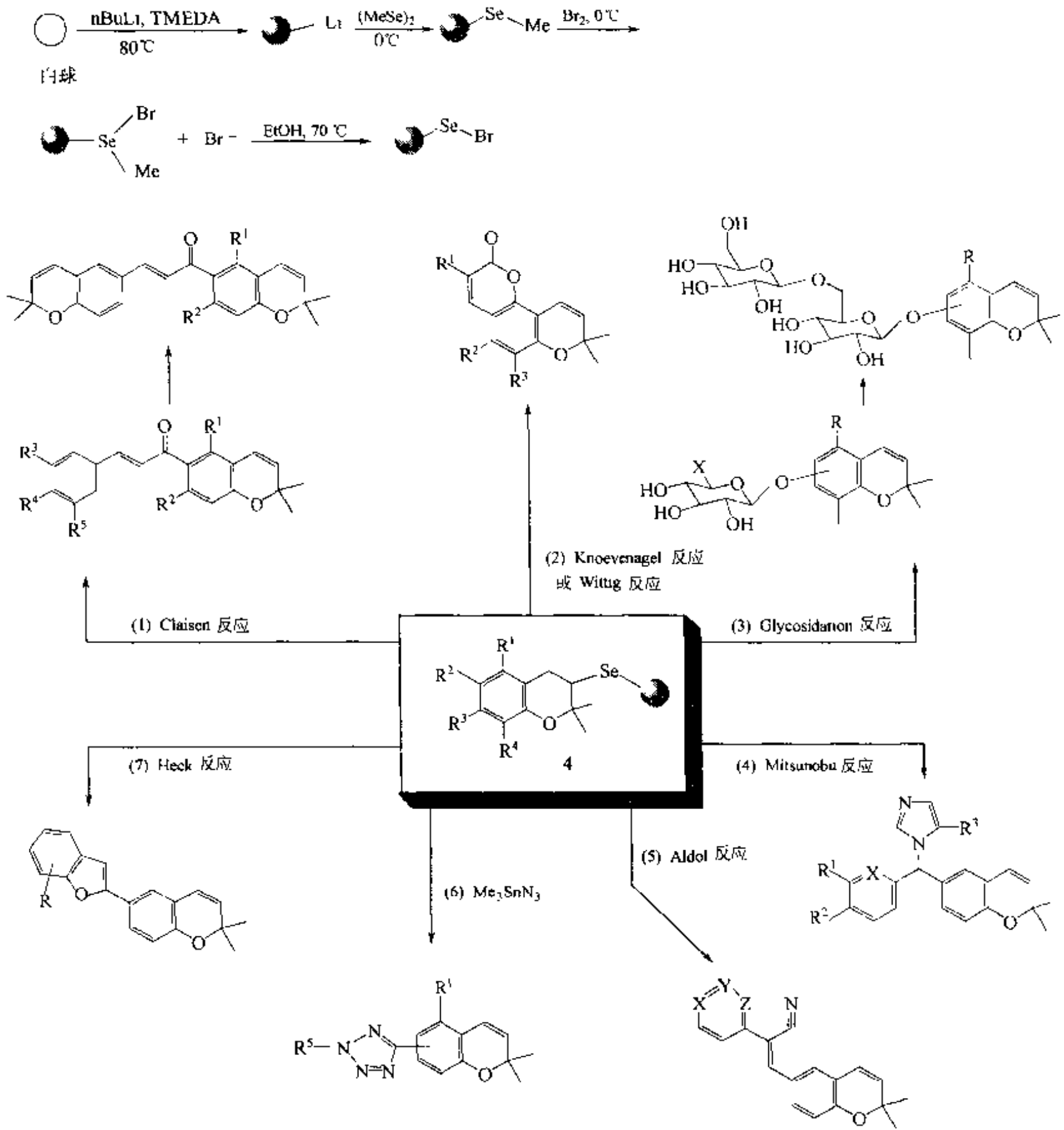
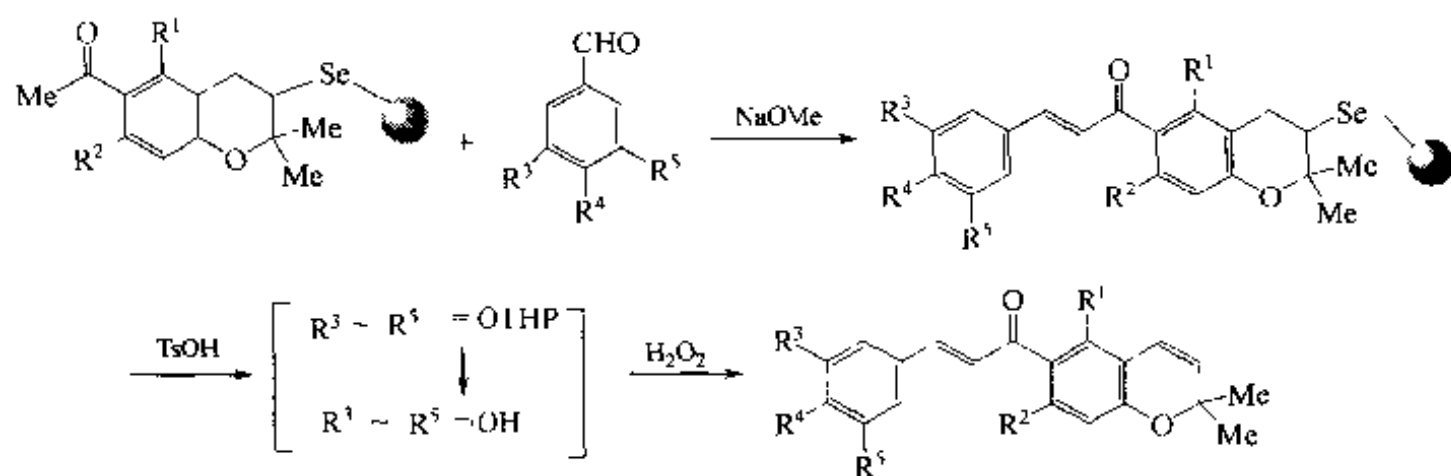


图 9.3 以硒树脂载体为基础的合成

### 1. 查耳酮及类似物的合成

属于此类结构的天然产物 Lonchocarpin、4-羟基 Lonchocarpin、Paratocarpin 等具有调控多胺生长因子、抑制肿瘤细胞迁移等生物活性【Row 1998, Sei 1998】。合成此类结构的底物须具有甲基酮与载体上的苯并吡喃相连，然后与各种苯甲醛衍生物进行 Claisen 缩合，再经脱除酚羟基保护基、氧化裂解，得到相应结构的产物。



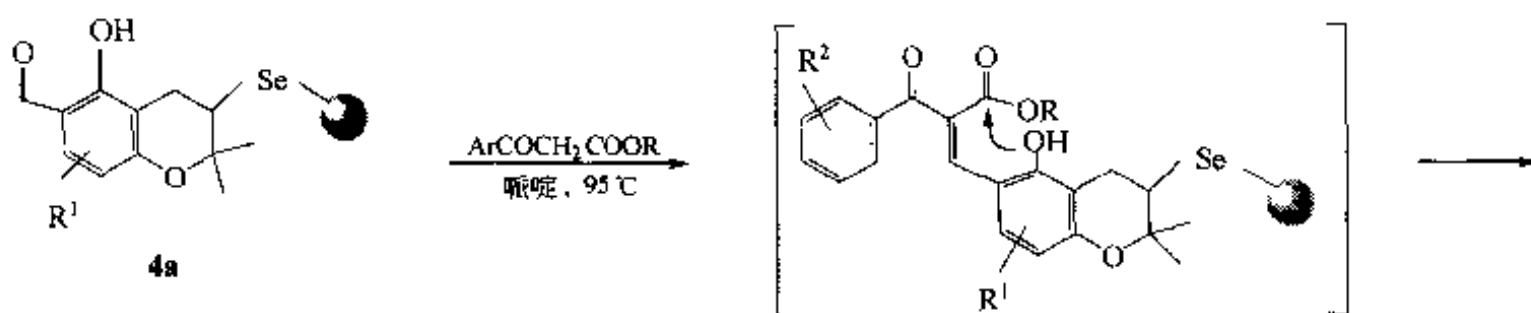
各产物取代基结构如下：

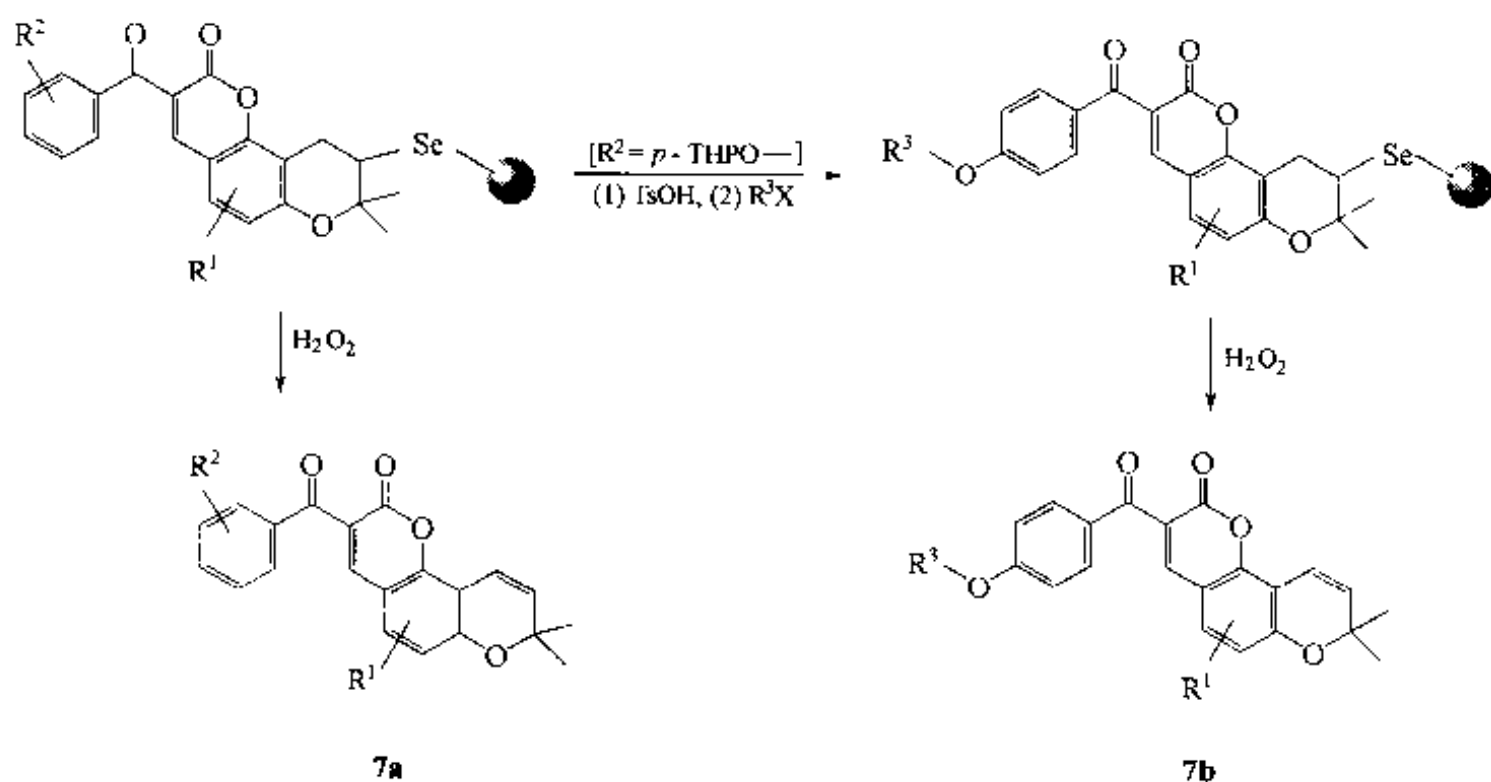
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
Lonchocarpin	OH	H	H	H	H
4-羟基 Lonchocarpin	OH	H	H	OH	H
4-羟基-3-甲氧基 Lonchocarpin	OH	H	OMe	OH	H
Lonchocarpin 衍生物	H	OH	H	OH	H
	H	OH	OMe	OH	H
	H	OH	OH	H	OH
	OH	H	H	Br	H
Paratocarpin A	OH	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \\   \\ \text{Me} \\   \\ \text{Me} \end{array}$	H	H
Paratocarpin A 衍生物	H	OH	$\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \\   \\ \text{Me} \end{array}$	H	H

## 2. 吡喃并香豆素及类似物的合成

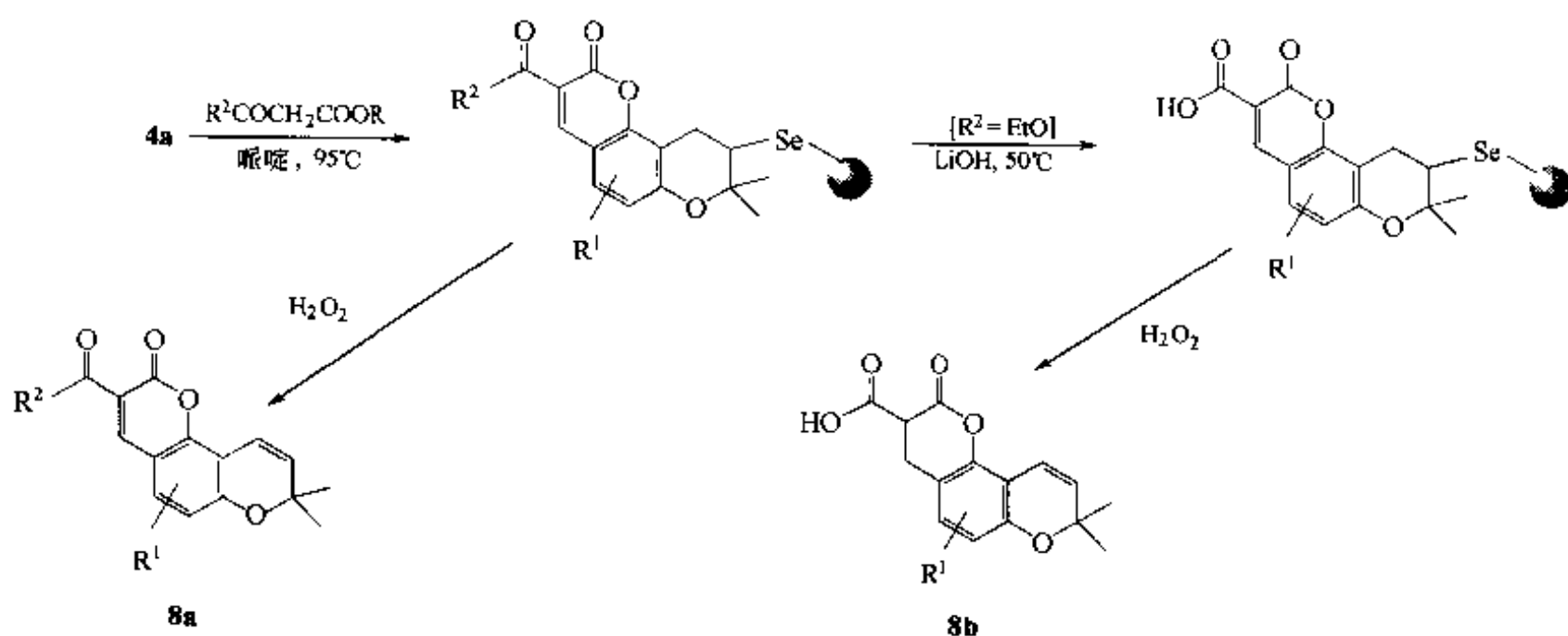
此类结构的天然产物如 Xanthyletin、Xanthoxyletin、Seselin 等，具有抗肿瘤、抗病素及抗血小板聚集等活性【Xie 1999】。组装此类结构的关键中间体是邻羟基苯甲醛型的苯并吡喃分子支架 4a。经如下 4 种合成途径，分别制备不同结构的吡喃并香豆素衍生物。

(1) 与苯基 β 酮酸酯进行 Koneyenagel 缩合，再进行分子内酯交换成环及氧化裂解，得产物 7a、7b。

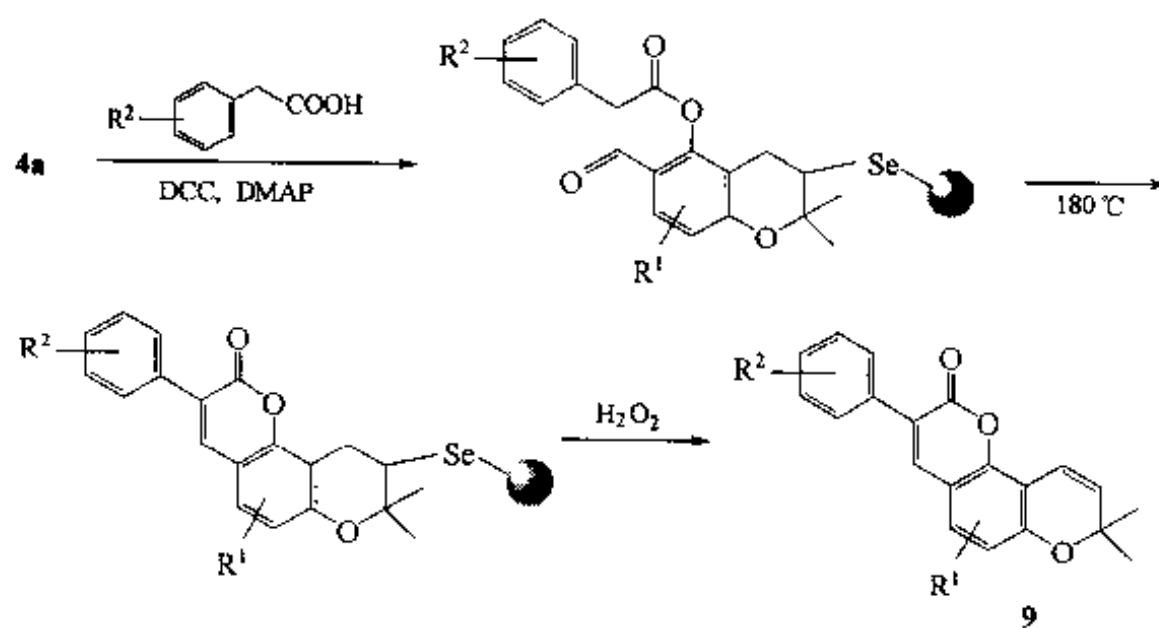




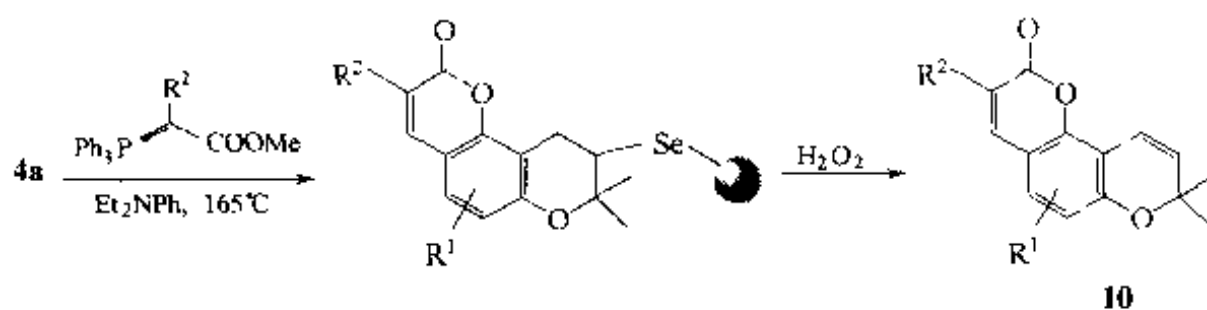
(2) 与烷基  $\beta$  酮酸酯缩合及随后的同上反应, 得到 8a 及 8b。



(3) 与取代苯乙酸在 DCC 及对二甲氨基吡啶作用下先形成酯键, 再于共热条件下发生 Knoevenagel 缩合, 最后氧化裂解得产物 9。



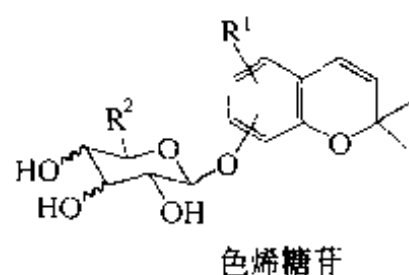
(4) 与磷 Ylide 试剂经历 Wittig 反应及氧化裂解, 得产物 **10**。



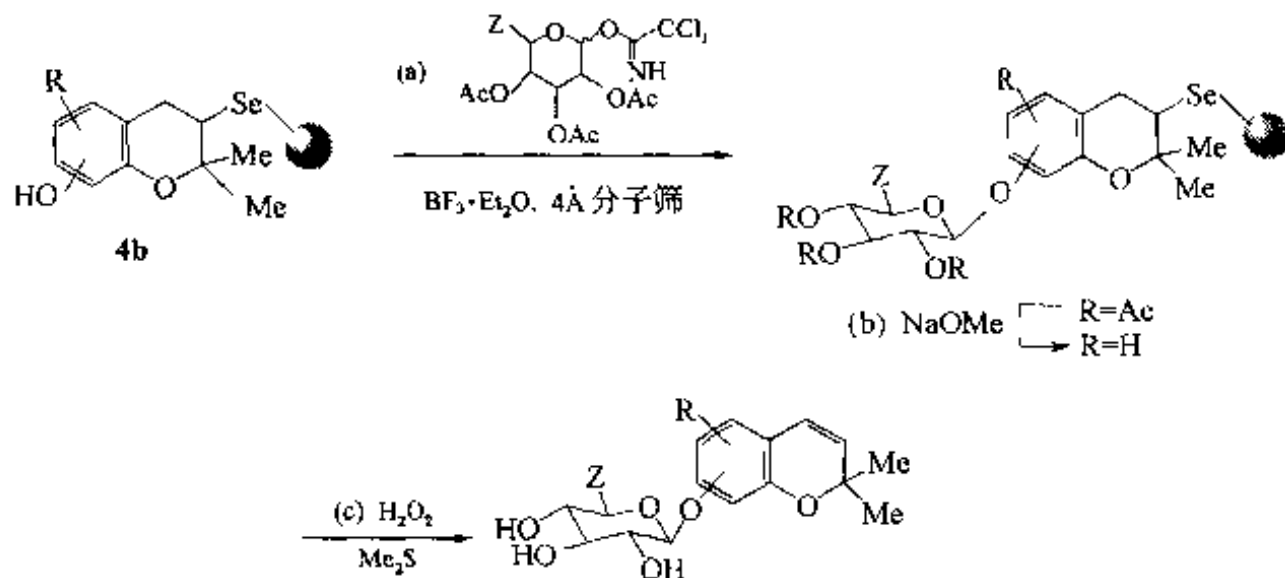
( $R^1 = \text{H, OH}$ ;  $R^2 = 4\text{-MeOPh, 4-MeSO}_2\text{Ph, 3,4-Cl}_2\text{Ph}$ )

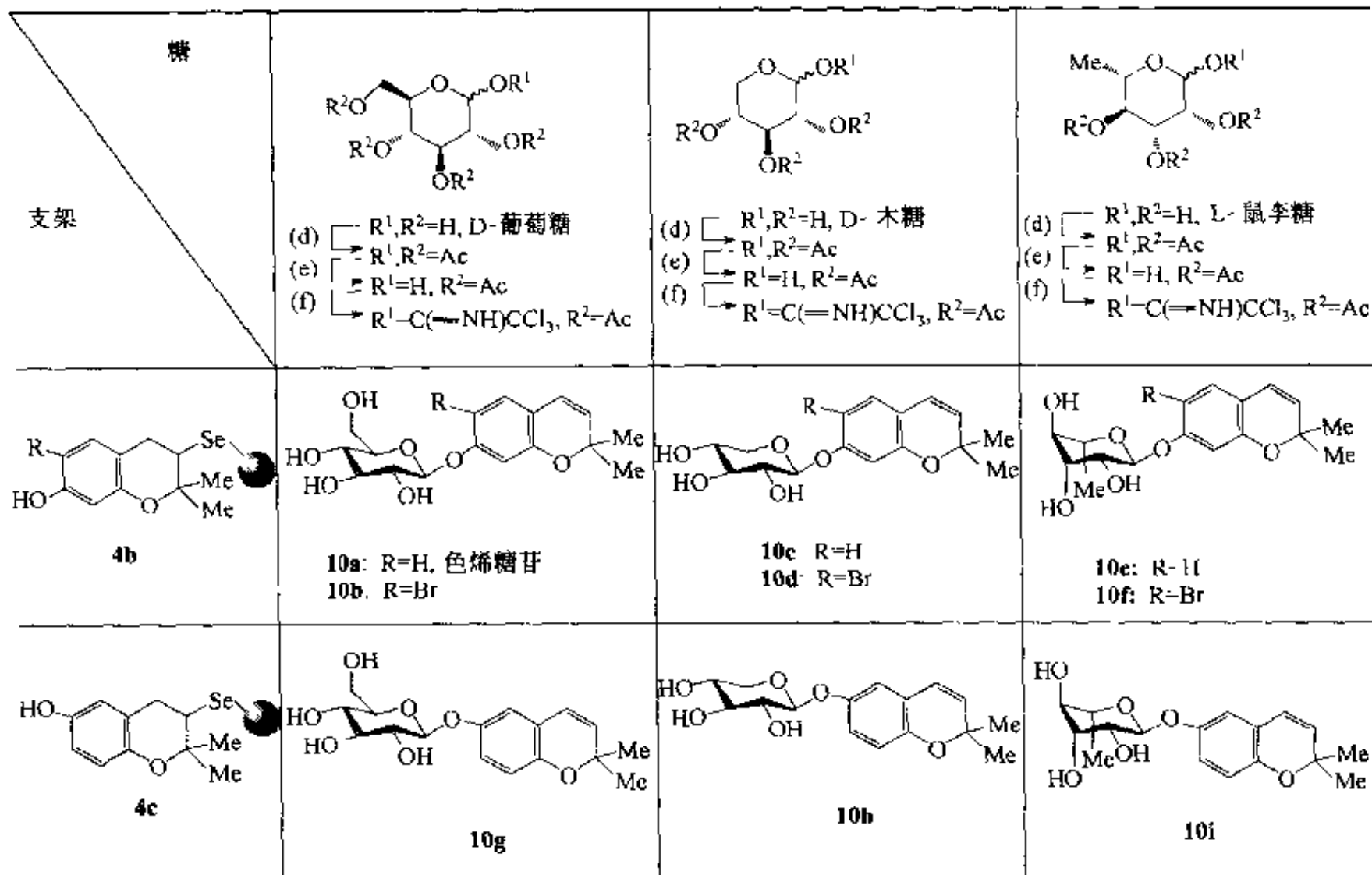
### 3. 色烯糖苷衍生物的合成【Nic 2000】

色烯糖苷 (Chromene glycoside) 简称 CHG, 是从 *Ageratum conyzoides* 中分离出的一种苷类天然产物【Ahm 1999】。一般而言, 糖分子的键合可以改变有机小分子的溶解性及细胞靶向性, 因此在活性先导物的结构修饰中糖化合成是重要的方式之一。下面分别介绍在苯并吡喃环上键连单糖及全乙酰化双糖两类固相合成实例。



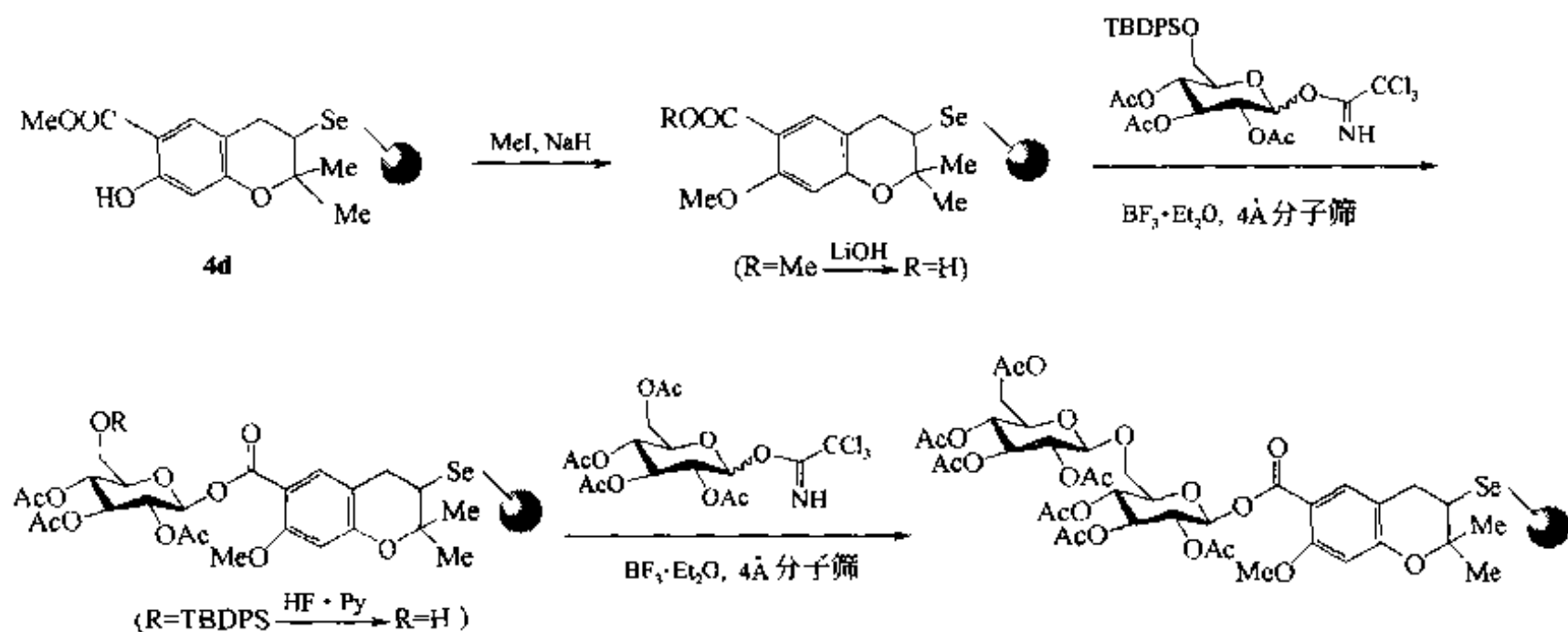
① 以葡萄糖 (glu)、木糖 (xyl) 及鼠李糖 (rha) 为原料, 各自经过全乙酰化 ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , TEA, DMAP)、脱除异头碳上乙酰基 ( $\text{BuNH}_2/\text{THF}$ ) 及异头碳的三氯乙亚胺酰化 ( $\text{Cl}_3\text{CCN}$ , DBU,  $0^\circ\text{C}$ ) 3 步反应, 分别得到全乙酰基-糖- $\text{C}(=\text{NH})\text{CCl}_3$  构件 (g, x 及 r)。后者分别与载体上的苯并吡喃支架 (**4b**) 进行缩合、脱乙酰基及氧化裂解, 得到单糖侧链衍生物 **10a**~**10f**。同样, 与 **4c** 支架键合, 得 **10g**~**10i**。



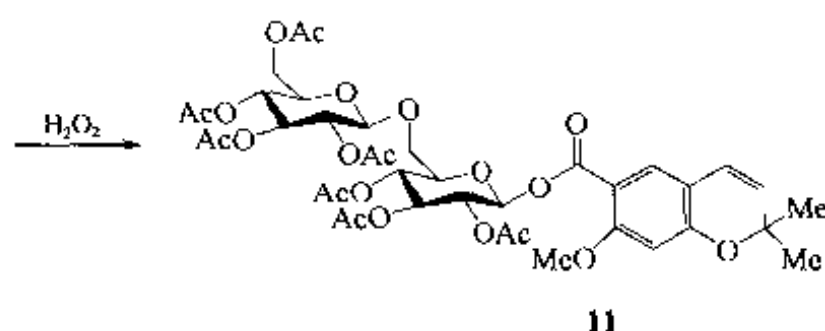


(a) 5.0eq. 三氯亚氨基逐乙酸酯, 4.0eq.  $BF_3 \cdot Et_2O$ , 4Å 分子筛,  $CH_2Cl_2$ ,  $-40 \sim 0^\circ C$ , 12h; (b) 10.0eq. NaOMe, THF:MeOH=5:1,  $25^\circ C$ , 24h; (c) 6.0eq.  $H_2O_2$ , THF,  $25^\circ C$ , 30min; (d) 7.0eq.  $Ac_2O$ , 10.0eq.  $Et_3N$ , 0.1eq. 4-DMAP,  $CH_2Cl_2$ ,  $0 \sim 25^\circ C$ , 5h; (e) 1.5eq. *n*-BuNH<sub>2</sub>, THF,  $25^\circ C$ , 8h; (f) 15.0eq.  $Cl_3CCN$ , 0.1eq. DBU,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ .

② 以邻羧甲酯酚羟基取代的苯并吡喃 4d 为支架的底物结构, 先经羟基甲醚化、脱甲酯反应, 得到的游离羧基支架结构与异头碳活化的单糖键连, 得到的中间体再经  $HF \cdot Py$  盐处理, 选择性脱除糖结构中伯醇上的保护基 (TBDPS), 然后再与另外一个活化的单糖缩合, 最后经氧化裂解, 得到具全乙酰基保护双糖侧链的苯并吡喃衍生物 11。



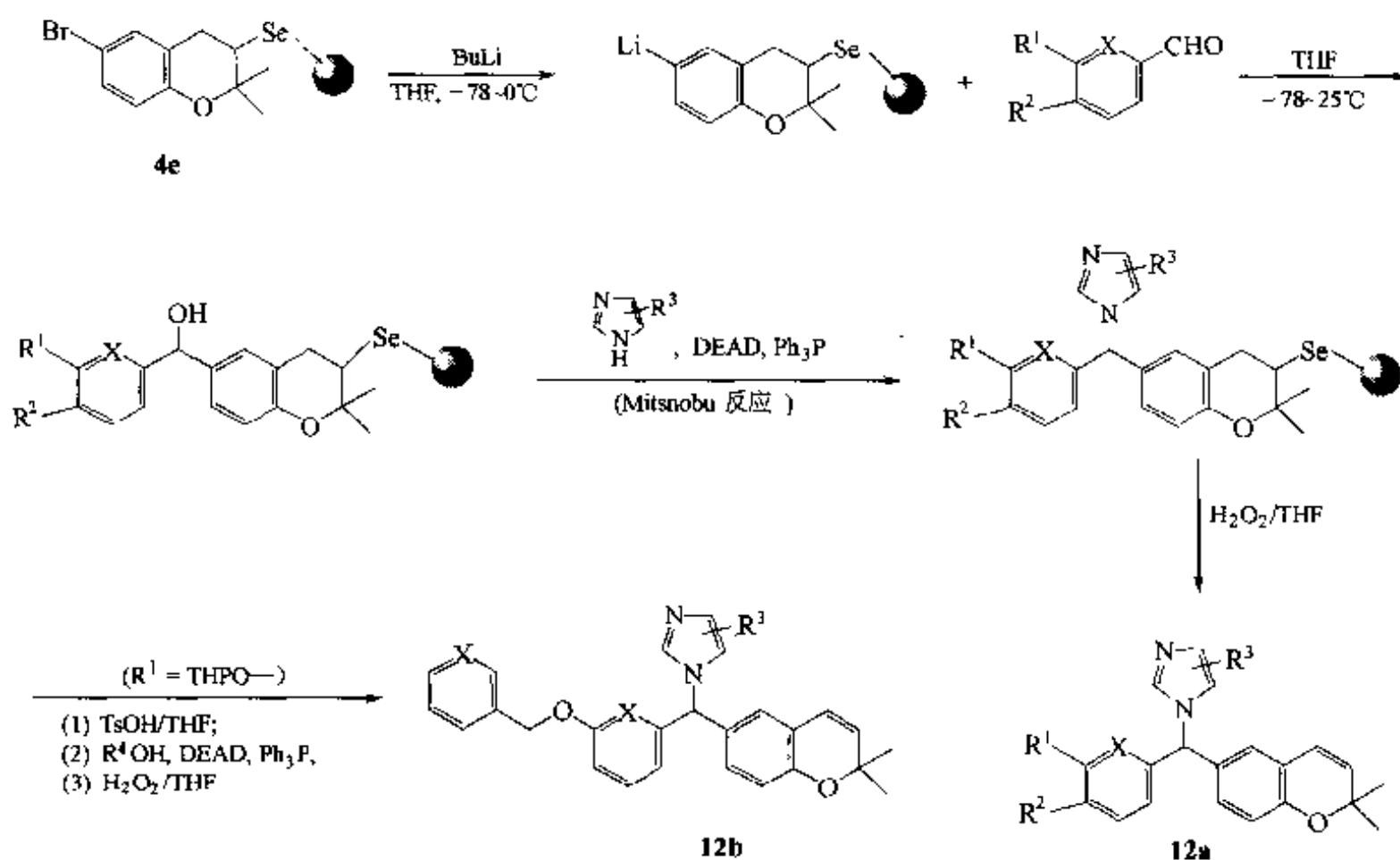




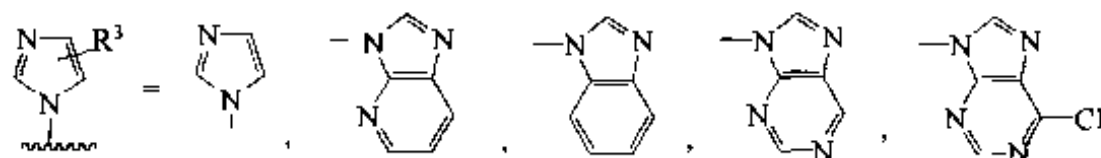
## 4. 醛甾酮生物合成抑制剂 (ASbI) 的合成



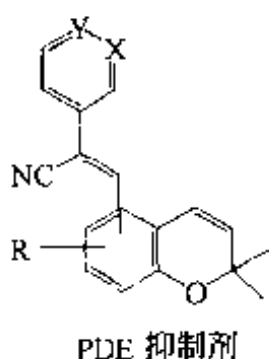
ASbI 的基本骨架为 C-7 上带有咪唑环及芳环双取代的甲基侧链苯并吡喃衍生物。合成时以 7-溴代苯并吡喃树脂为起始物 (4e), 先经丁基锂把溴取代交换为锂取代, 然后再与相应的醛化合物缩合, 生成仲醇取代结构。后者再与咪唑衍生物经历 Mitsunobu 缩合, 形成 7 位甲基上带有咪唑环及芳香环双取代的 ASbI 基本骨架结构, 它可以直接氧化裂解得到产物 12a。如果上述骨架结构中含有酚羟基取代, 则可在脱除保护基后再与相应的醇组分发生 Mitsunobu 反应, 得到进一步衍生的产物 12b。



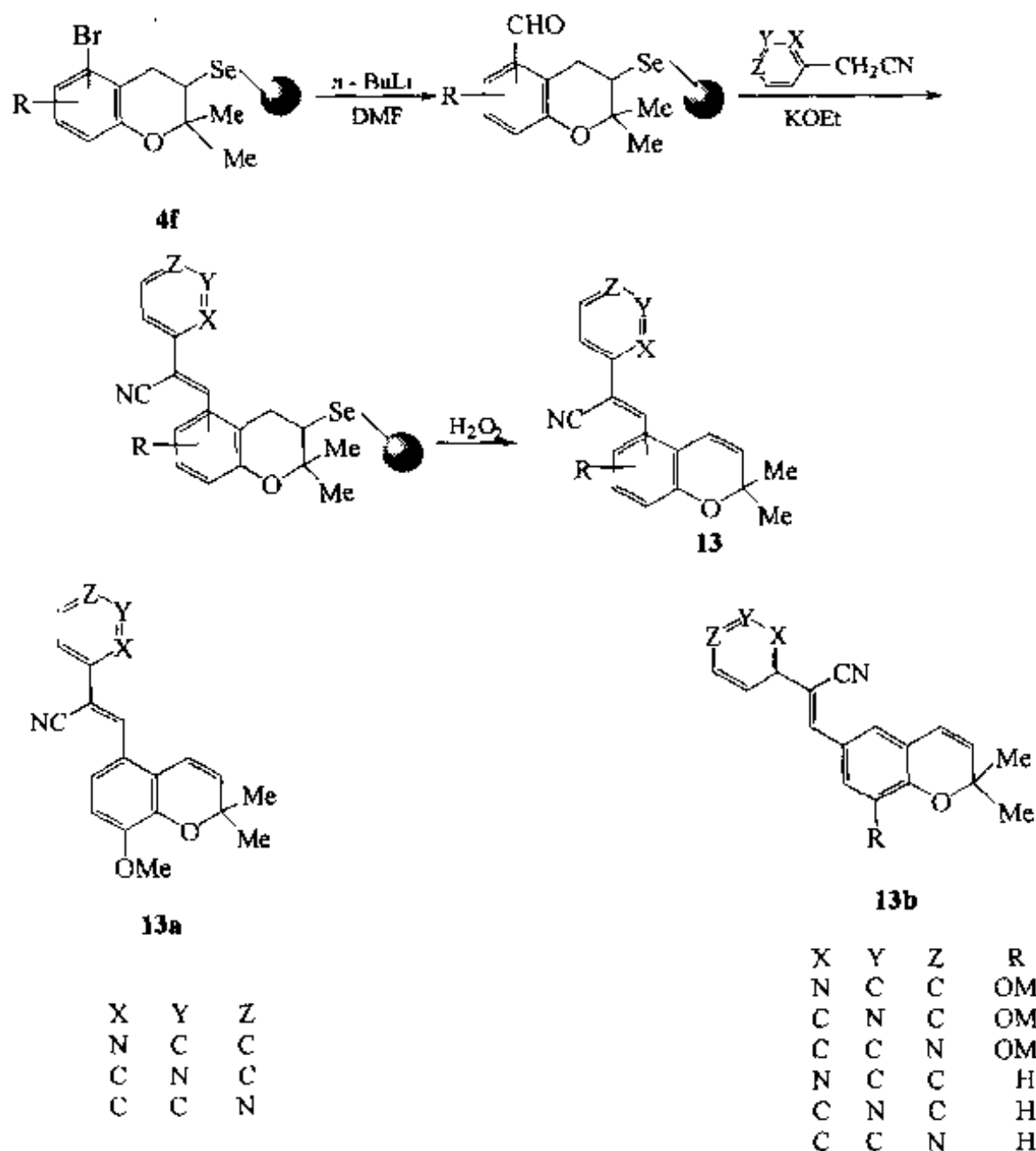
上述产物结构中 X=CH, N; Y=CH, N; R<sup>1</sup>=H, HO; R<sup>2</sup>=H, F, tBu;



## 5. 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂的合成



此类化合物具有独特的氰基芪骨架苯并吡喃结构。合成时从 5 位或 6 位溴取代的苯并吡喃树脂 **4f** 开始, 经溴-锂交换后, 再与 DMF 反应, 在苯环上引入醛基, 后者再与苯基乙腈发生 Claisen 型缩合, 形成氰基取代的芪并吡喃骨架 (**13**)。共获得 3 种对位取代 (**13a**)、6 种间位取代 (**13b**) 产物。

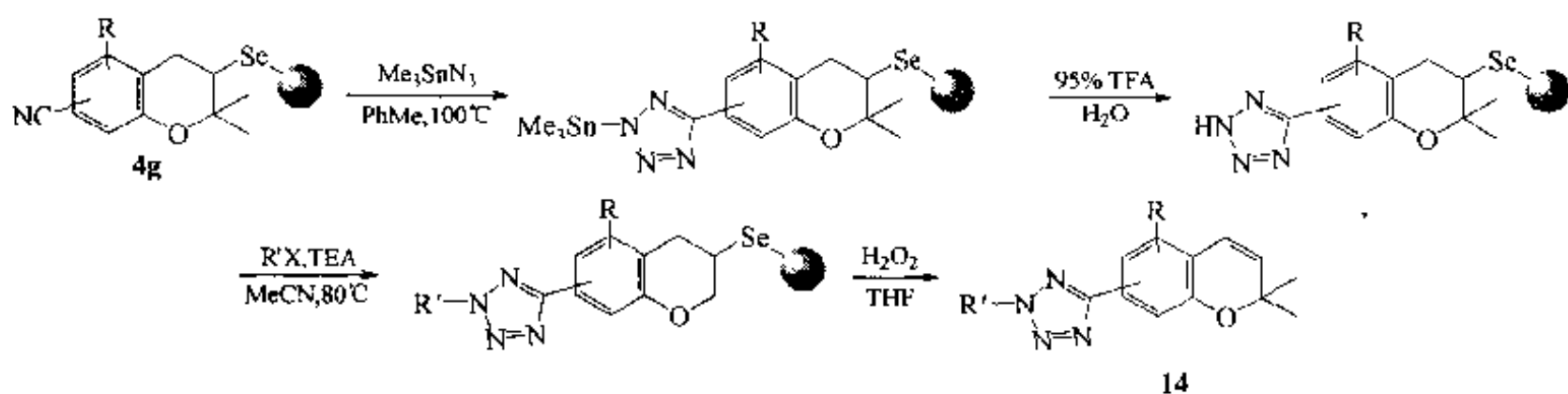


## 6. 取代四氮唑型苯并吡喃的合成

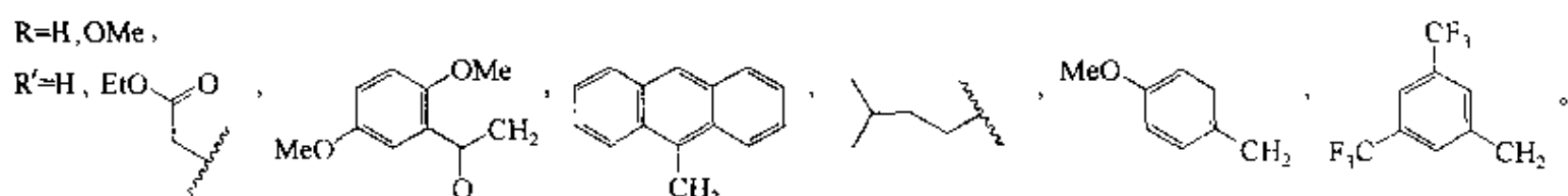


本合成利用氰基与叠氮之间缩合生成四氮唑杂环为固相组装目标结构的基本反

应。因此以氰基取代的苯并吡喃树脂 **4g** 开始，与叠氮基三甲基锡共热，生成三甲基锡四氮唑取代苯并吡喃中间体，后者经三氟乙酸脱除三甲基锡，再与相应的卤代烷缩合，生成不同烷基化衍生物 (**14**)。

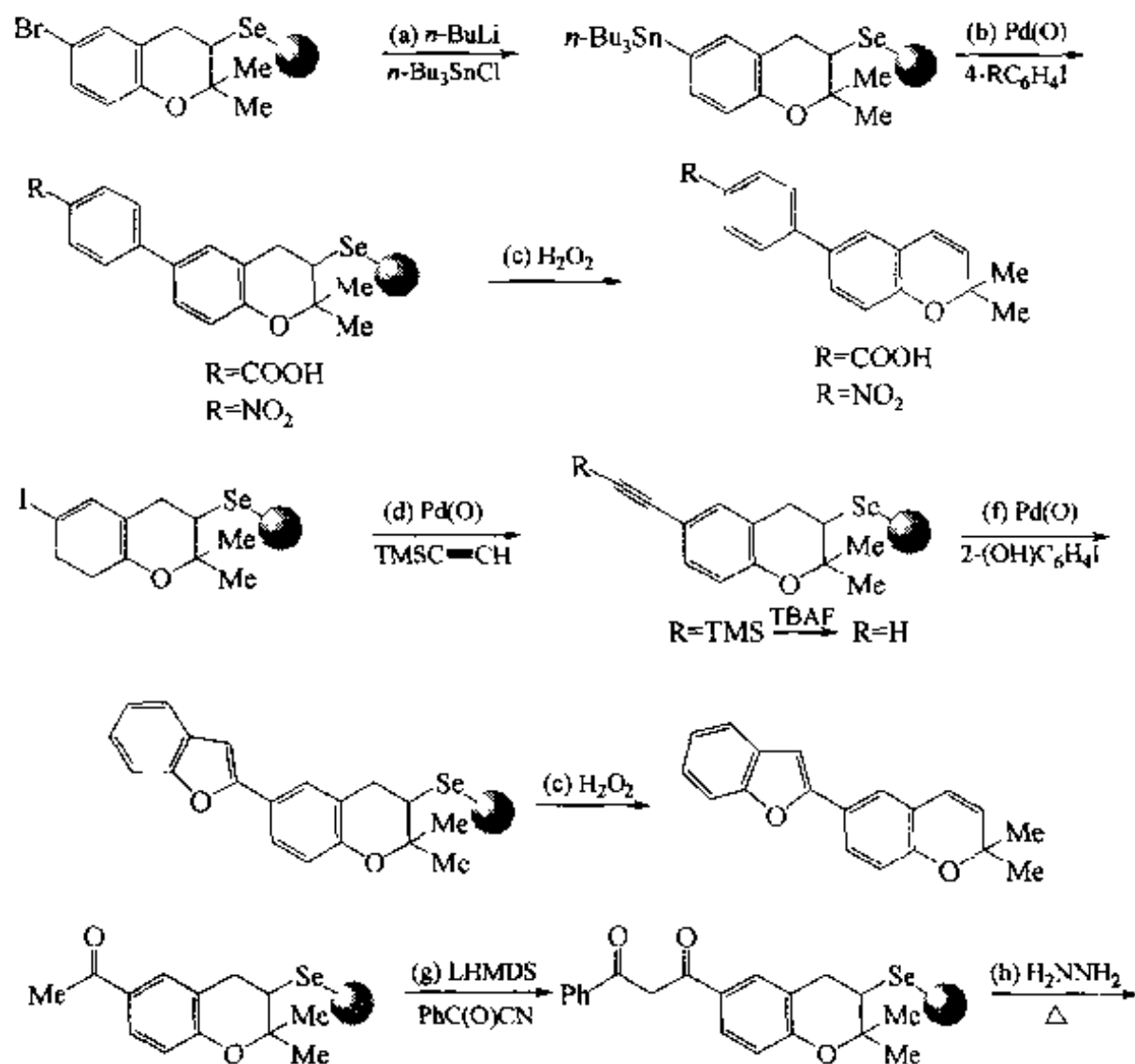


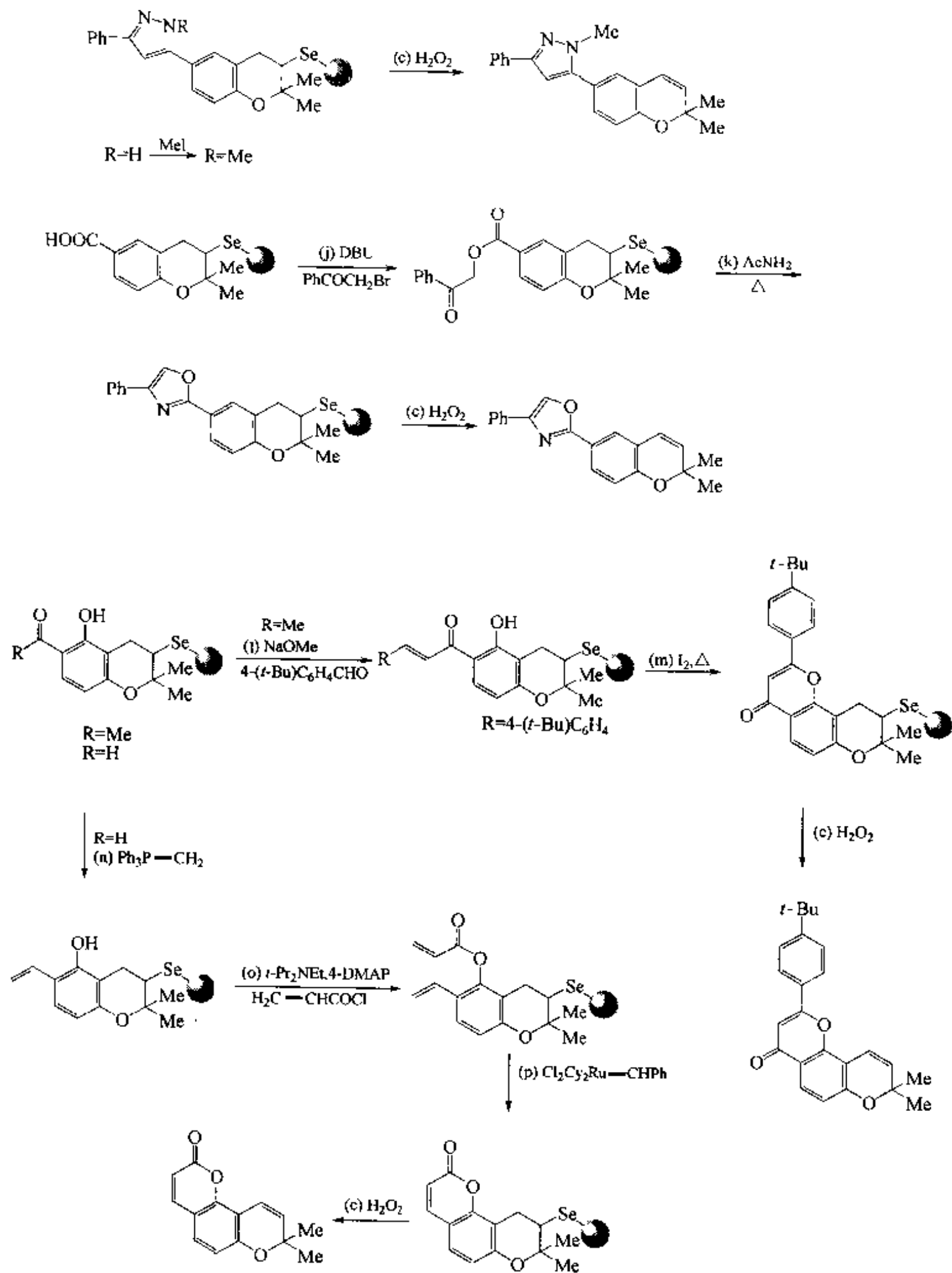
产物中各取代基的结构情况如下：



### 7. 其他各类取代苯并吡喃衍生物的合成

利用不同结构的苯并吡喃支架结构，经历各种相应的反应，可以得到各种结构的苯并吡喃衍生物。从支架中间体开始的下列延伸合成一般经历 3~4 步的较短路线，因此多数产物的总收率可达 80% 左右。



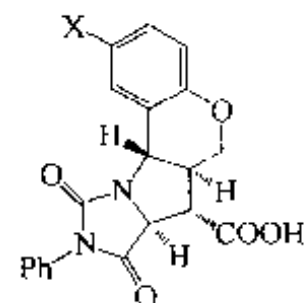


### 三、其他多并稠环化合物

许多人工设计、合成的多并稠环化合物具有类似天然产物的骨架结构。它们往往是由刚性的核心骨架及多处外周的化学活泼基团构成，这些结构往往能显示不同的生

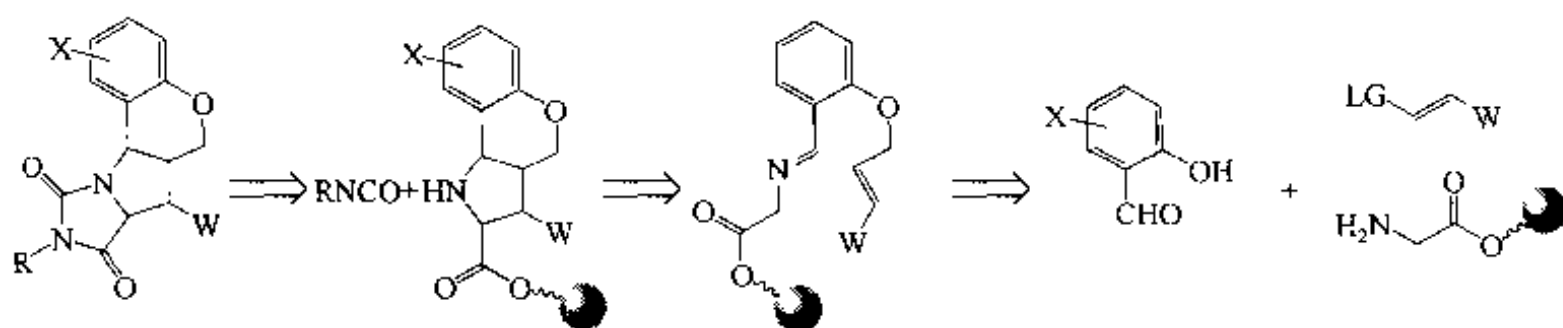
物活性，因此进一步设计、合成这些天然产物样的化合物对开发新的先导物很有意义。

### 1. 四并 5-5-6-6 稠环化合物【Gon 1998】

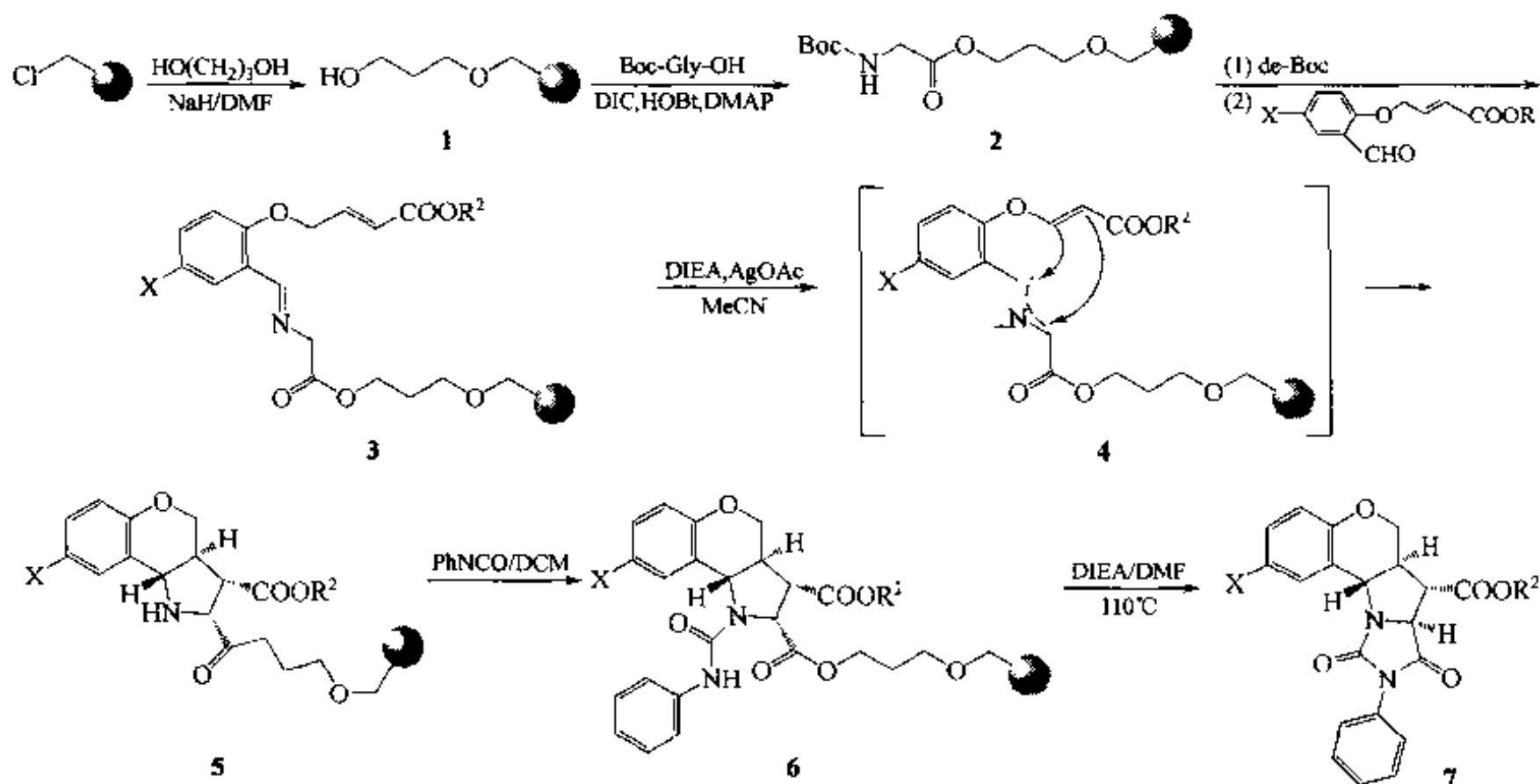


四并 5-5-6-6 稠环化合物

从逆合成分析得知，合成此结构的一个关键反应是分子内的 1,3-偶极环加成：



前一半固相合成路线以构建分子内 1,3-环加成反应的底物结构为目标。首先将丙二醇与 Merrifield 树脂通过醚键连接，形成位阻较小的空间臂 (1)，随后通过酯键 Linker 接上 Boc-甘氨酸，得中间体 (2)，此处的酯键为最后一步的分子内氨解提供了合适的结构。脱除 2 的 Boc 基后，其氨基与邻位带  $\alpha, \beta$ -不饱和酸酯取代的苯甲醛缩合，得亚胺结构 (3)。在  $\text{Ag}^+$  离子作用下，3 中的亚胺结构形成甲亚胺过渡结构 (4)，后者与苯环邻位侧链上的双键发生 1,3-偶极环加成，得到四氢吡咯烷并环结构 (5)。随后用苯异氰酸酯与吡咯烷的 N 原子缩合，生成脲结构 (6)。最后在三级酸及热条件下，脲结构的二级 N 原子进攻 Linker 上的酯键，经历分子内胺解形成乙内酰脲环，同时放出终产物四并 5-5-6-6 衍生物 (7)。

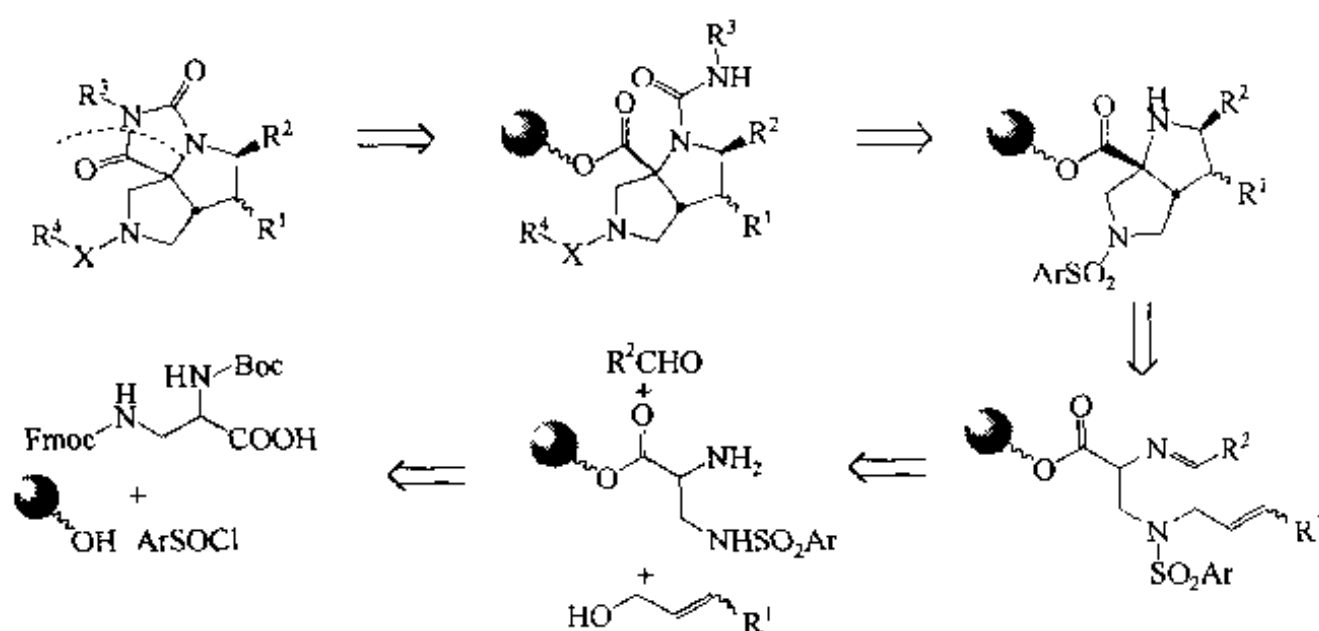


## 2. 三并5-5-5稠环化合物【Pen 1999】

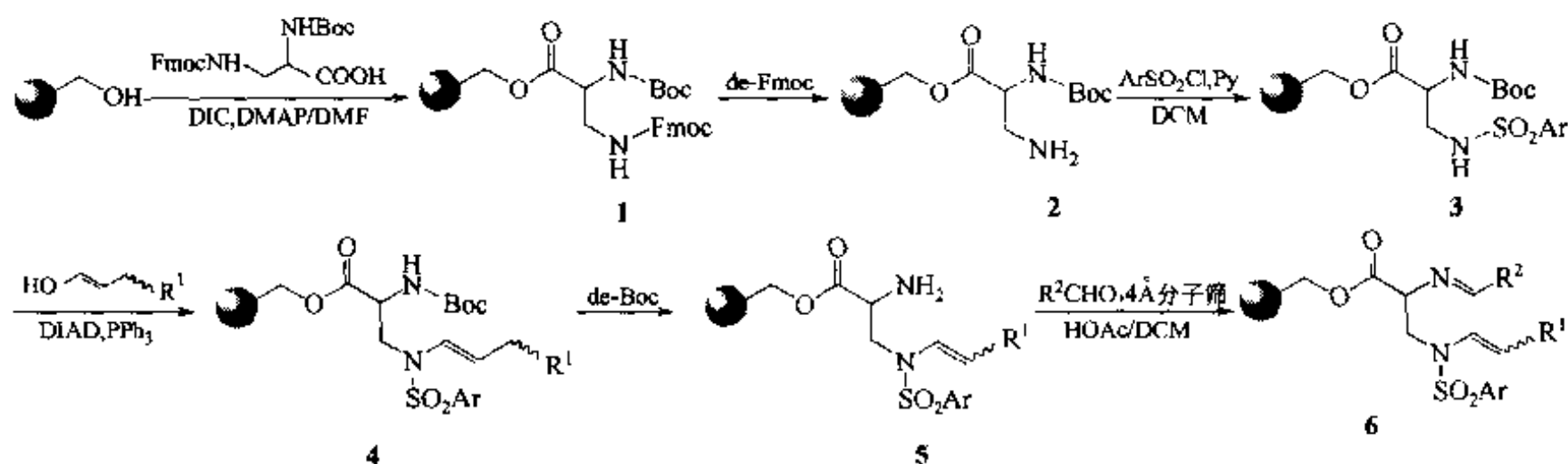
此类化合物分子中含有一个乙内酰脲环，它的前身多为 $\alpha$ -脲基羧酸酯结构。

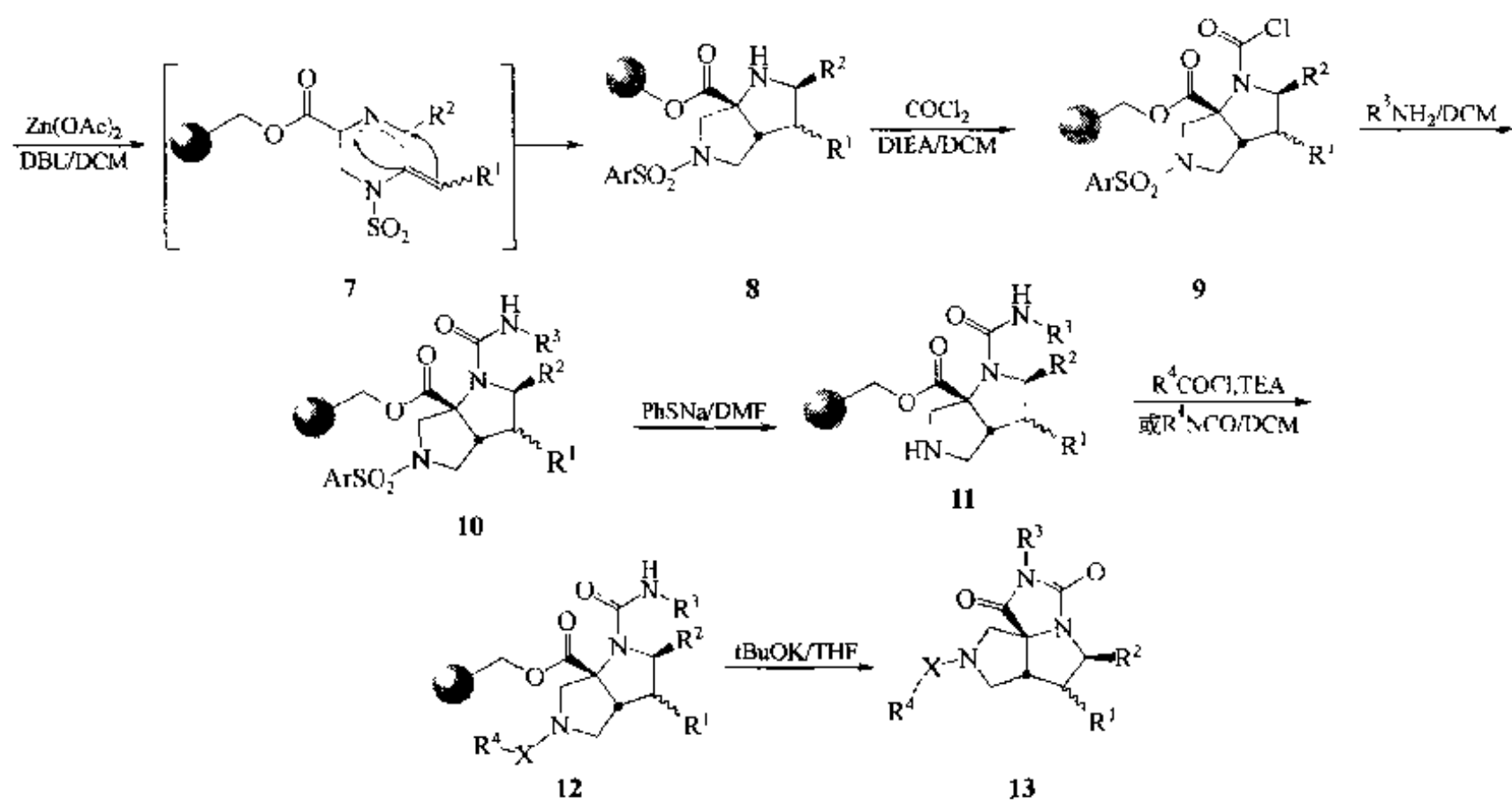


由此打开该环进行的逆合成分析，可以看出，并吡咯烷双环是此合成的核心骨架结构。而构建此双环的结构基础是由 $\alpha$ -亚胺羧酸酯及 $\alpha$ -碳含不饱和侧链的氮甲基取代。

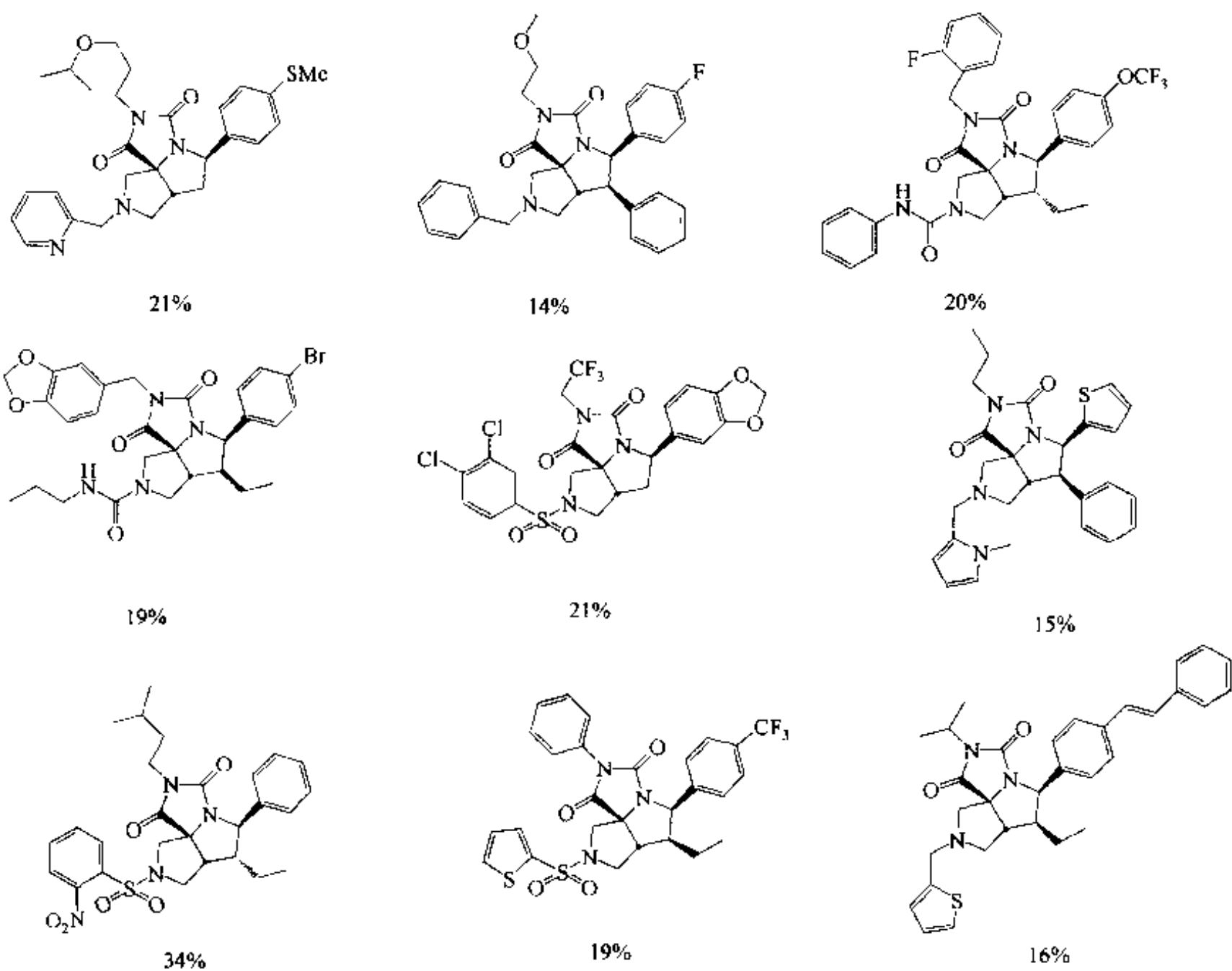


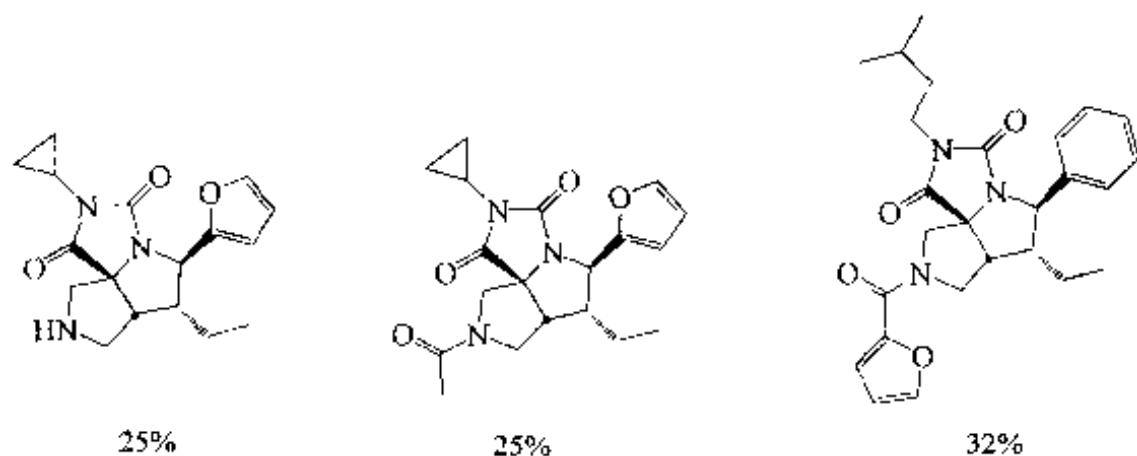
此合成以 Wang 树脂为载体，首先与 $\alpha, \beta$ -二氨基丙酸键连，为双吡咯烷提供 N—C—C—N 结构段，然后先在 $\beta$ -氨基上引进芳基磺酰临时保护得 (3)，再经 Mitsunobu 反应将 $\alpha, \beta$ -不饱和侧链与磺酰胺氮原子相连生成 (4)，随后脱除 $\alpha$ -氨基上的 Boc，再与醛化合物形成亚胺 (6)。在乙酸锌及 DBU 作用下，中间体 6 的亚胺成甲亚胺过渡形式 (7)，它与 $\beta$ -氨基上的双键发生分子内 1,3-偶极环加成，生成并环式的双吡咯烷骨架 (8)。随后将吡咯烷中的二级胺先经氯甲酰胺中间体 (9)，后转化为脲结构 (10)。另一个吡咯烷氮原子上的磺酰基被脱除 (11) 后与酰氯缩合 C 或与异氰酸酯缩合，引入 $R^4X$ -取代得 (12)，最后在碱作用下发生脲基氮对酯键 Linker 的分子内氨解，生成第三个环——乙内酰脲，同时从载体上释放出终产物 (13)。此合成共经历 12 步固相反应，产物总收率平均达 22%。



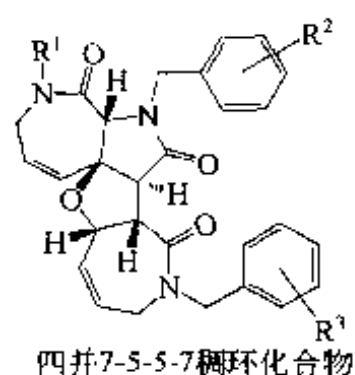


相应的产物结构及总产率情况如下：

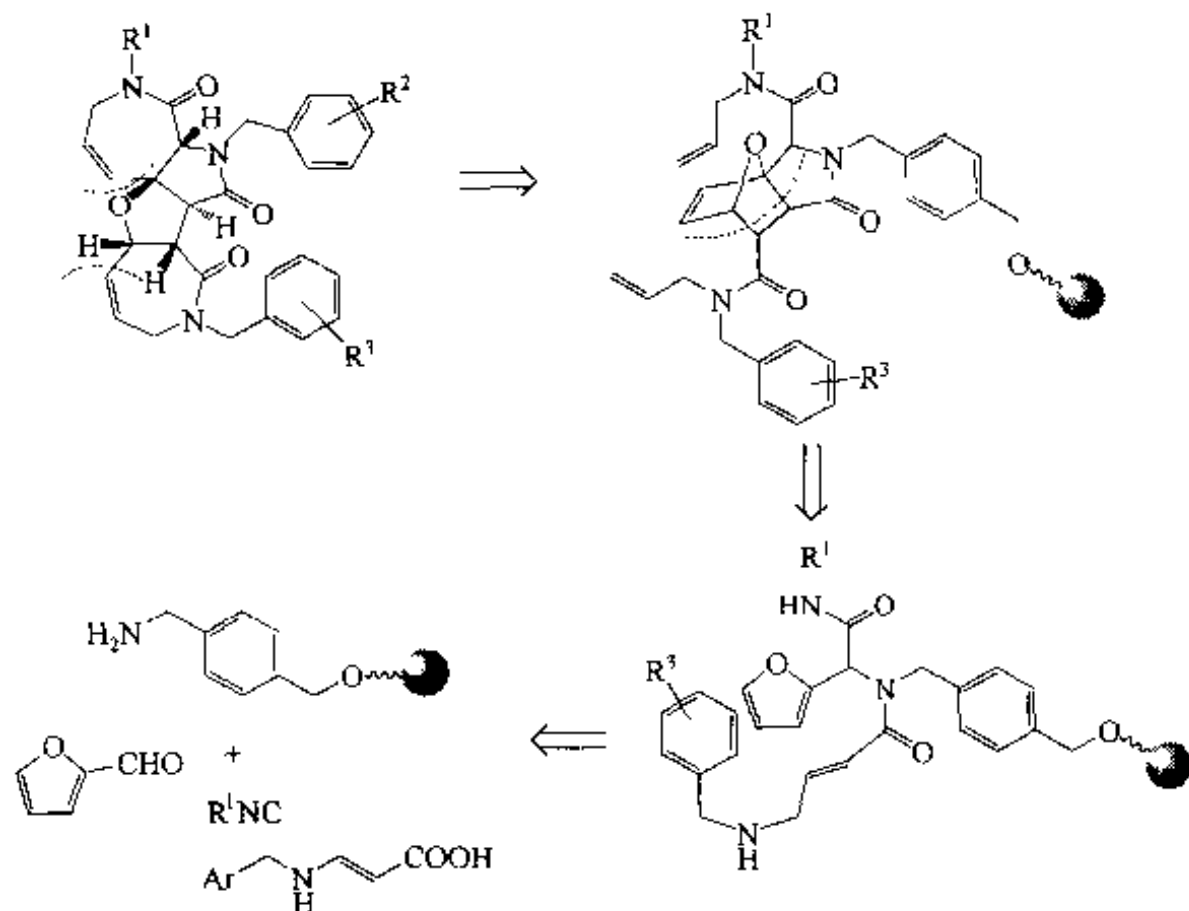




## 3. 四并 7-5-5-7 稠环化合物



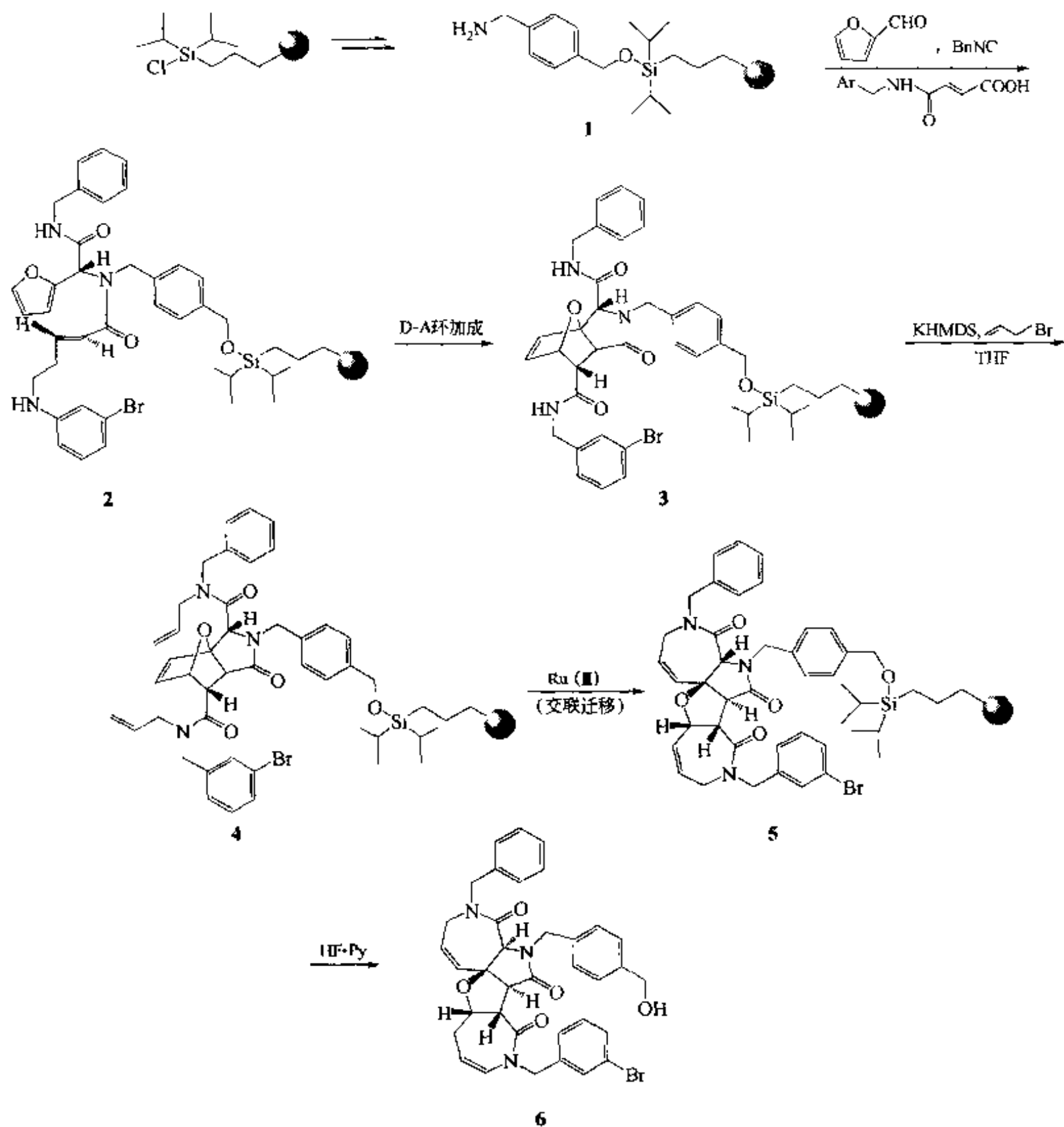
Schreiber 实验室以固相方式合成此化合物时巧妙地利用 Ugi 四组分缩合及分子内交联迁移反应（详见第五章第四节）两个关键反应，在简短的合成路线中实现了结构复杂的四并 7-5-5-7 稠环化合物的合成【Lee 2000】。从逆合成分析中可以看出 Ugi 缩合及交联迁移反应在组装 7-5-5-7 型四稠环骨架中的作用：



本合成以二异丙基硅醚型（属无痕迹 Linker）树脂为载体，首先接上苄胺作为 Ugi 缩合反应的胺组分（1），随后与醛、异腈及羧酸进行四组分缩合，在其缩合产物中同时引入呋喃环及不饱和酸的双键（2），分别作为双烯及亲双烯组分，经历分子内 D-A 环加成后形成氧桥环及戊内酰胺环结构（3），后者的两个苄胺被烯丙基溴烷基化，

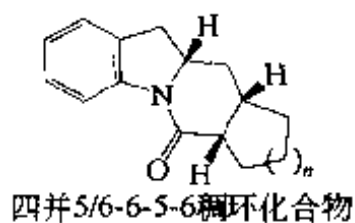


同时进入两个烯丙基，构成下一步分子内交联迁移反应的底物 (4)，随后在钌试剂催化下发生交联迁移反应，形成的两个七元环与原先的两个五元环相合并，组成 7-5-5-7 型稠环结构 (5)，最后在吡啶氢氟酸盐作用下裂解硅醚 Linker，得到终产物 6。

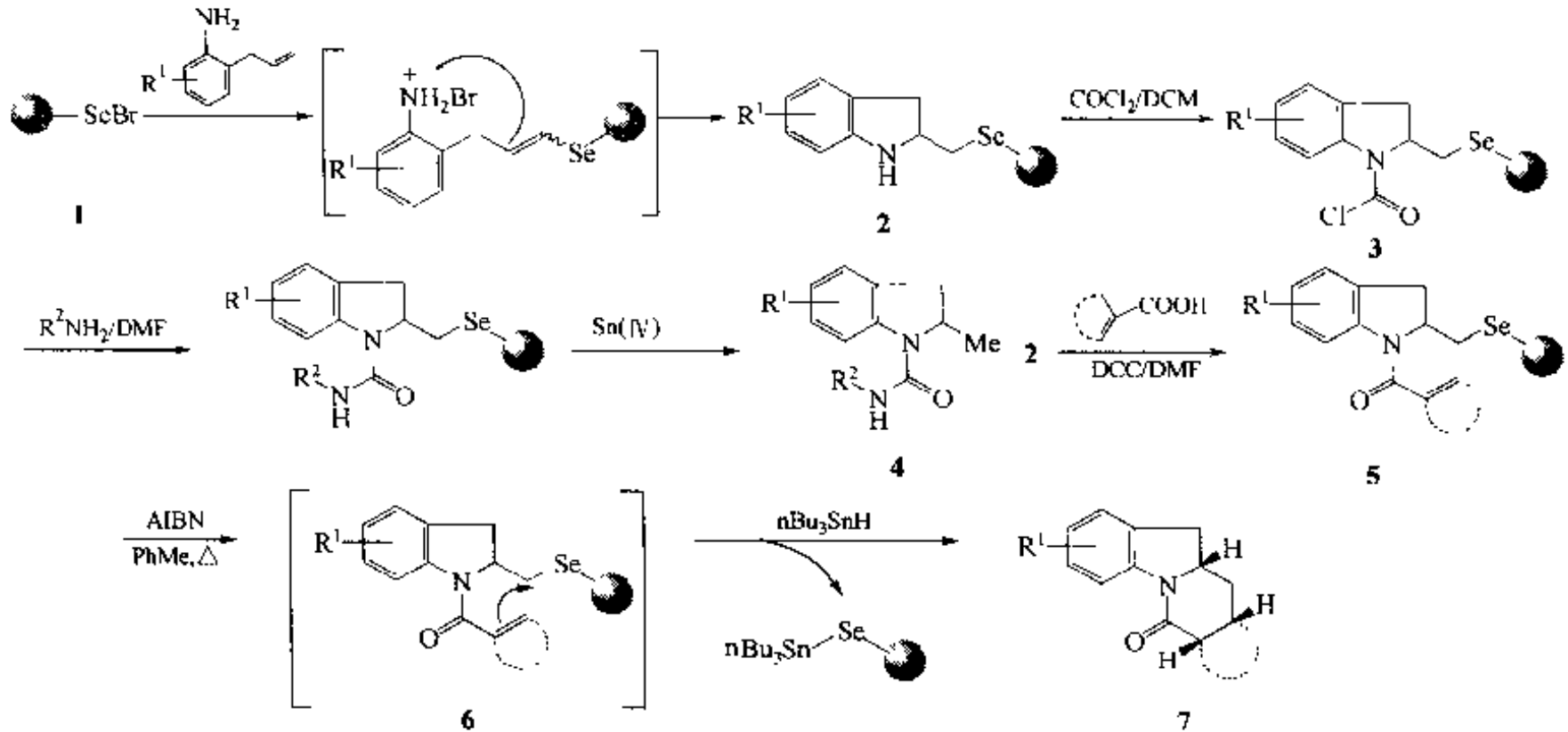


#### 4. 四并 5/6-6-5-6 稠环化合物

此类化合物的核心结构是吡啶啉环。一些研究表明，此类化合物具有抗增生、5-羟色胺受体拮抗及蕈毒碱受体结合等生物活性。



以硒醚为 Linker 固相合成四并环吡啶化合物的路线很简单, 其中的关键反应是游离基环合-裂解。首先在溴化硒树脂 (1) 上引进吡啶啉结构 (2), 其中经历了苯胺邻位烯丙双键的加成及环化过程。中间体 2 可以进行 *N*-氯甲酰化 (3), 再经酰胺化, 得到吡啶啉衍生物 (4)。2 还可以与  $\alpha, \beta$  不饱和酸缩合得含双键的酰基吡啶啉中间体 (5), 后者在偶氮-2-甲基-二丙腈 (AIBN) 引发下生成自由基过渡态 (6), 然后与硒醚邻位碳原子成键, 形成与吡啶啉并环结构, 同时硒醚 Linker 裂解, 放出终产物 (7)。

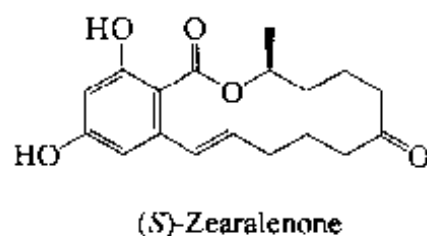


## 第五节 大环化合物

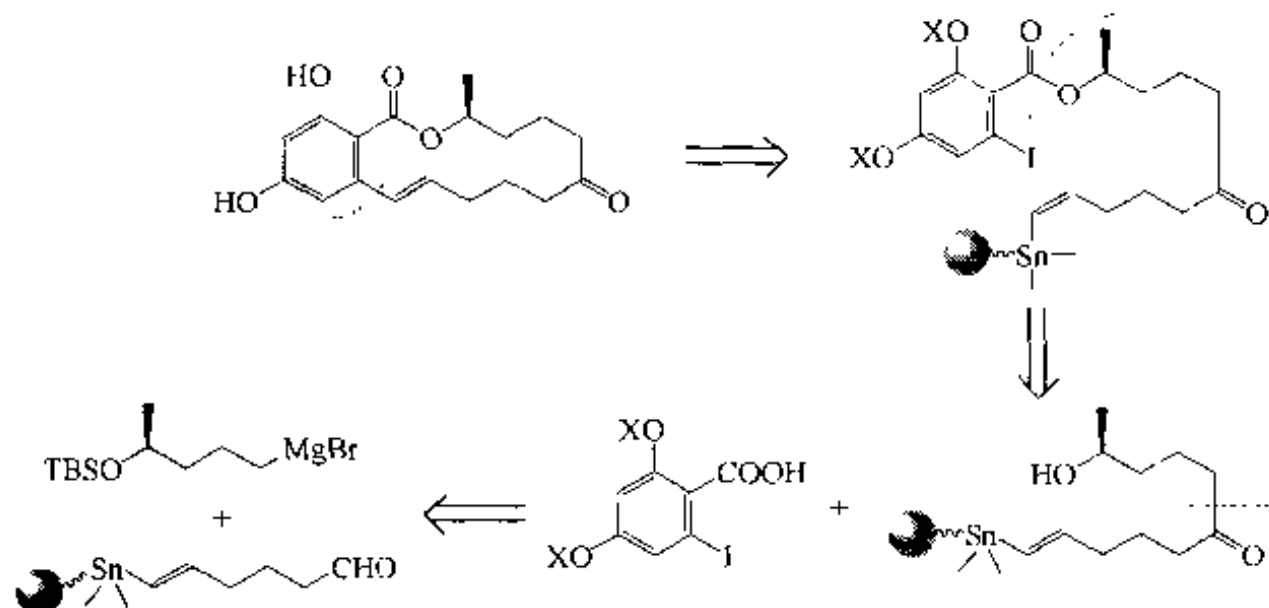
近年来, 越来越多的大环结构天然产物被陆续发现。而且它们具有的许多生物活性已引起广泛关注, 因此人工全合成并修饰其结构, 获得大批新的衍生物是必要的。合成大环分子的关键之一是合环这一步反应。有关合环的反应类型较多, 如分子内的 Stille 反应、Heck 反应、Mitsunobu 反应、关环迁移反应、 $S_NAr$  反应、类似 Wittig 的 HWE 反应、内酰胺或内酯生成反应及 Ullmann、Whitesides、Kauffmann、van Kotten、Ziegler、Bertz、Lipshutz 等方式的联苯键形成。这些方法各有所长, 均可在不同产物合成中选用。上述的成熟方法均可用于固相反应中。由于固相载体特有的假稀释效应, 分子内的成环反应在载体上进行可达到转化率高、产物纯度好的理想效果。

### 一、(S)-Zearalenone

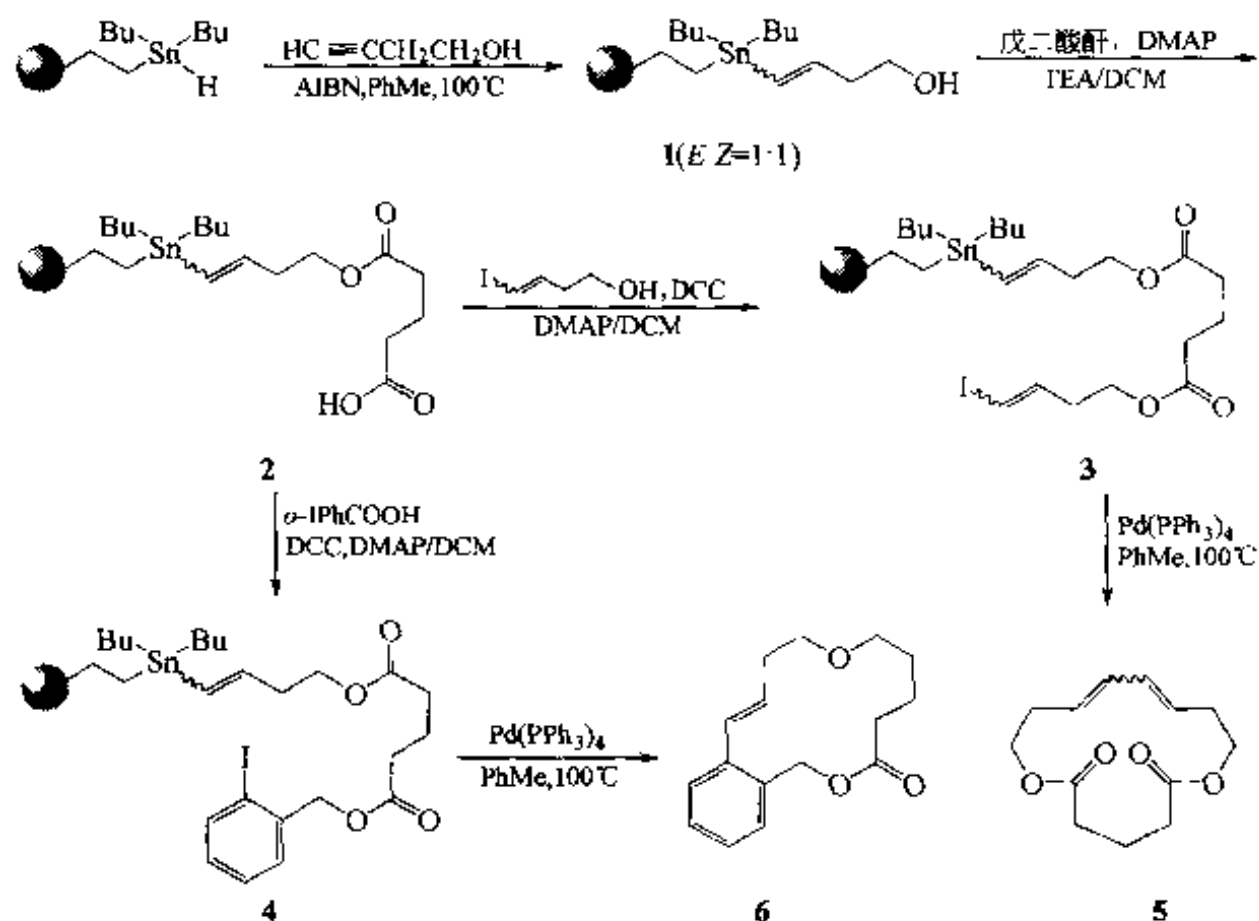
此化合物是一种具有抗菌及其他生物活性的天然产物【Omu 1984】。



对 (S)-Zearalenone 进行逆合成分析可以看出, 酯化、格氏反应-氧化及 Stille 缩合是 3 个关键的成键反应:

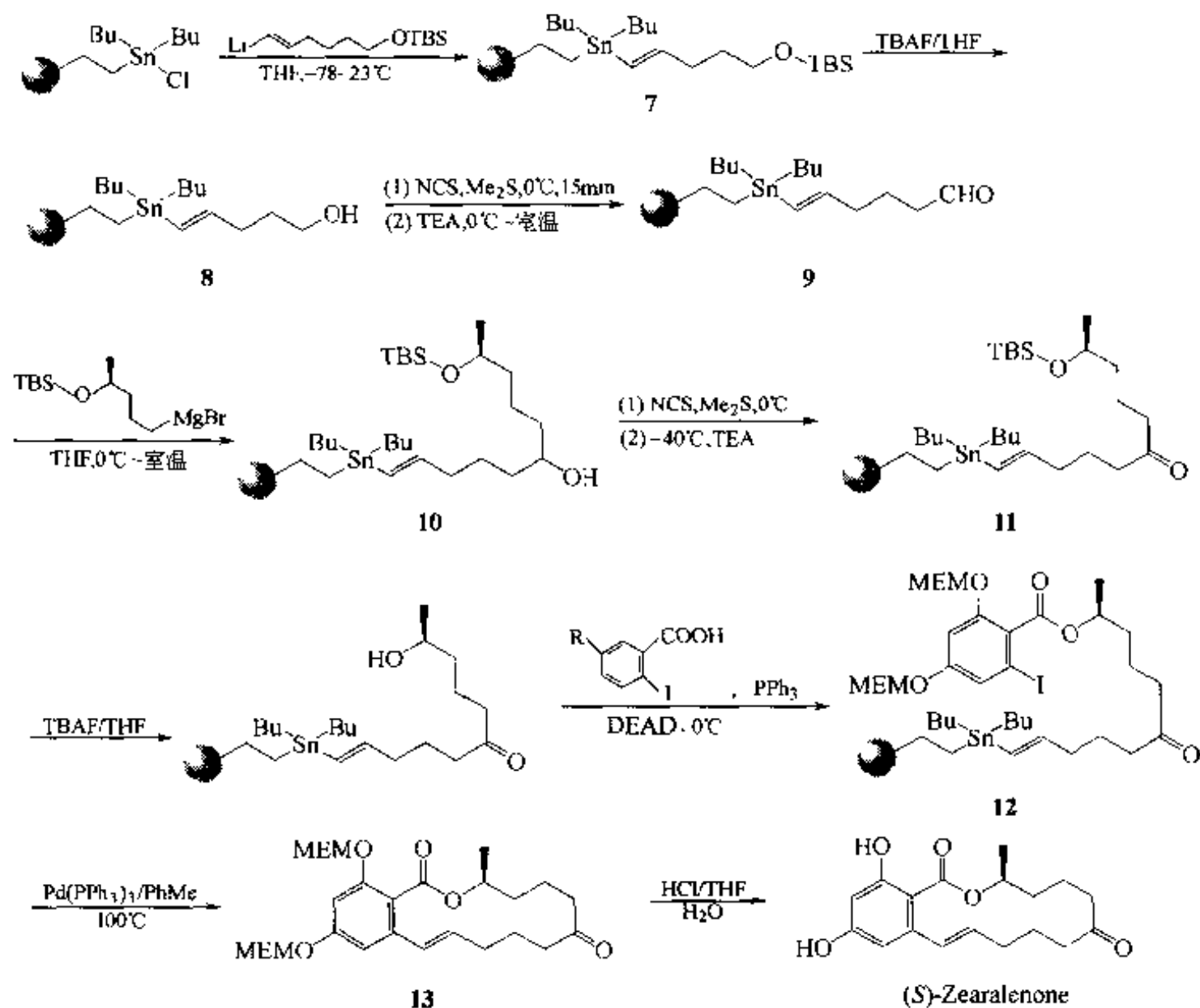


Nicolaou 实验室根据上述设计, 选择二丁基氢化锡树脂为载体, 首先合成了两个大环双内酯模拟物【Nic 1998】。第一步是把丁炔醇与锡树脂相连(1), 再用戊二酸酐与 1 成酯(2), 然后分别用两种碘代醇与 2 的另一个羧基成酯, 分别得到 3 及 4, 后两个中间体再分别经历分子内的 Stille 缩合-裂解反应, 得到产物 5 及 6。



在上述模拟化合物制备成功后, 采用下述路线合成了 Zearalenone。第一步用 5-烯-(E)-6-碘代-O-保护己醇与氯代锡烷树脂键合, 因此中间体 7 的双键为 E 式取代, 避免了上面合成中间体 1 为 E/Z 混合体的麻烦。然后脱除醇羟基上的 TBS 基, 再经氯代琥珀酰亚胺 (NCS) 氧化成醛(9), 后者与末端带羟基 (由 TBS 保护) 的格氏试剂缩合, 得到仲醇(10), 再用 NCS 氧化成酮(11), 经四丁基氟化铵 (TBAF) 脱除 11 末端羟基上的 TBS 保护基后, 在三苯磷及偶氮二乙酸二乙酯 (DEAD) 作用下与邻碘代苯甲酸 2,4-二酚醚缩合得酯(12), 随后在钨(III)试剂催化下发生末端苯环上

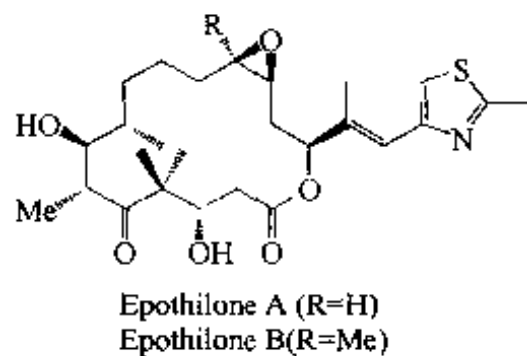
的碘与锡 Linker 之间的分子内 Stille 缩合, 同时从载体上游离出双酚羟基带 MEM 保护的(S)-Zearalenone (13), 最后酸解脱除 MEM 基, 得终产物(S)-Zearalenone。



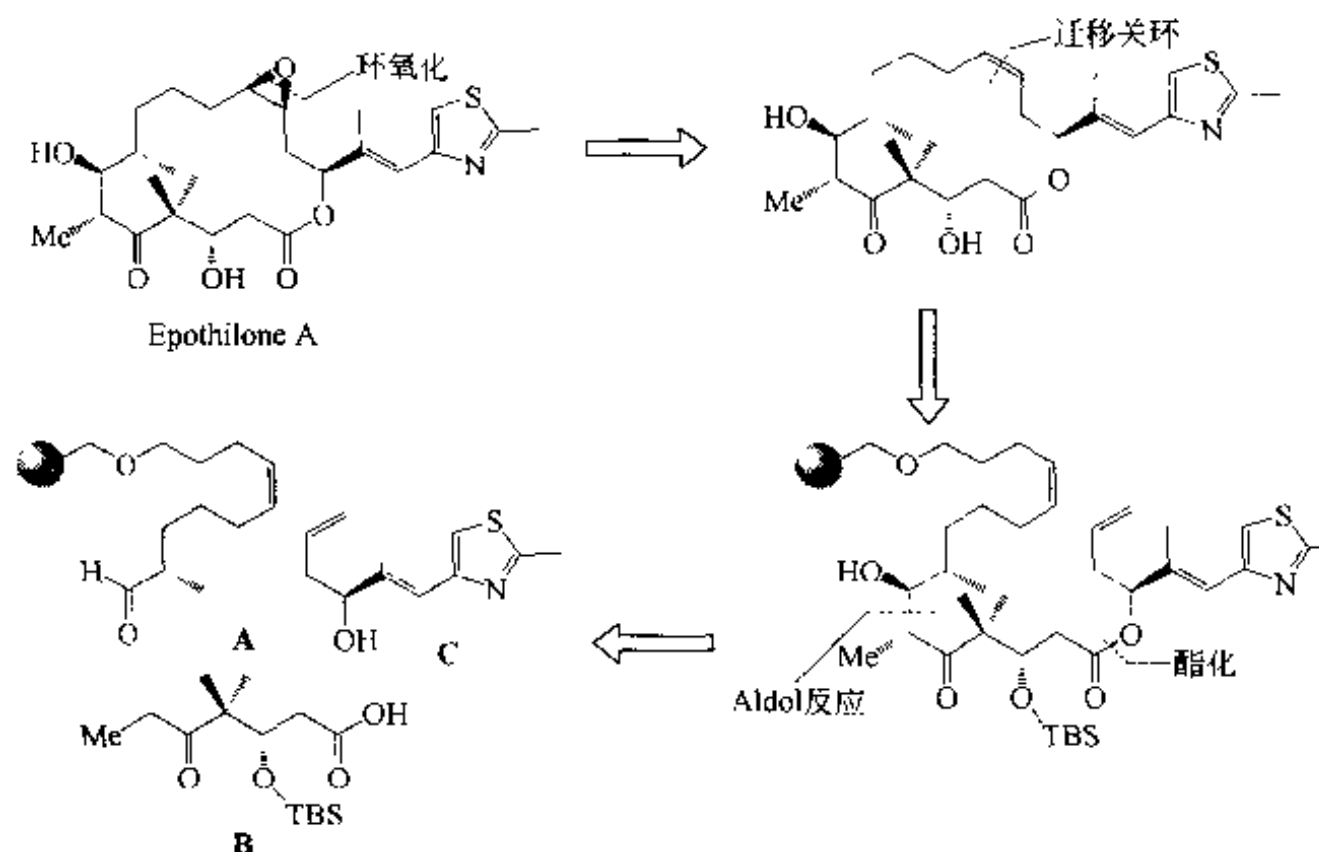
此合成共经历 9 步固相反应, 产物总收率为 21.6%。

## 二、Epothilone A (ETA)

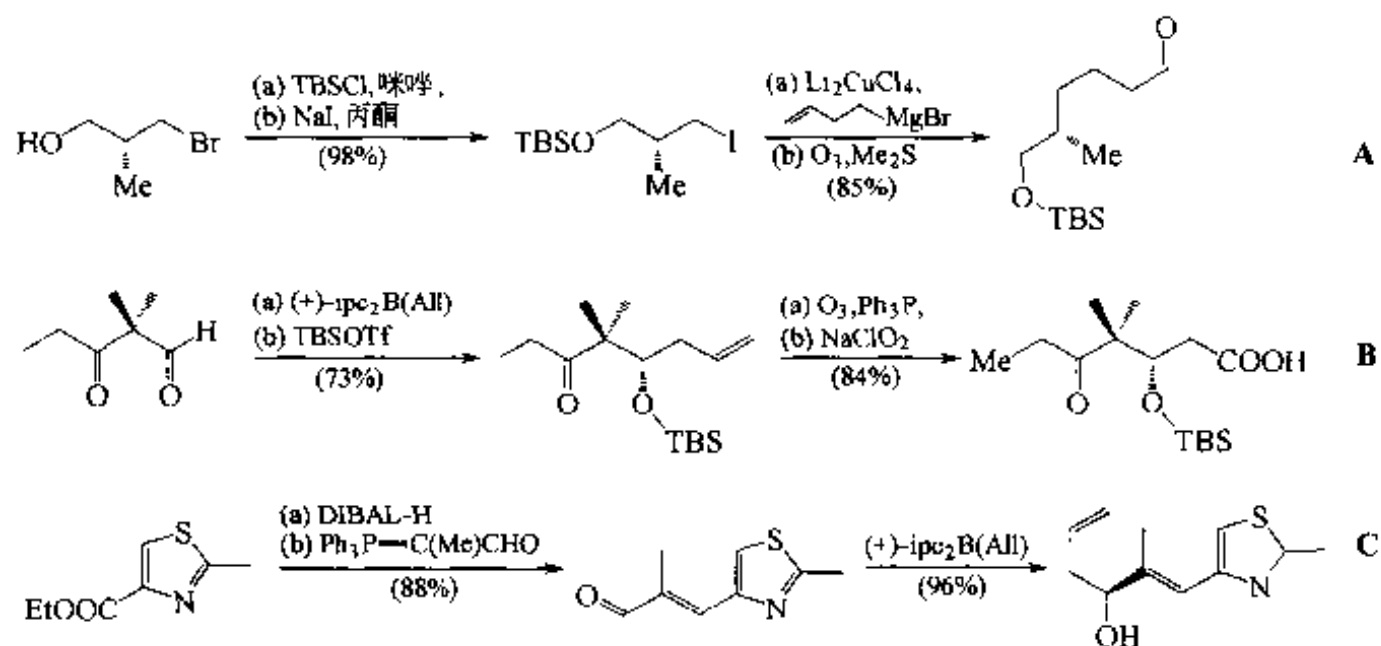
该天然产物是 20 世纪 90 年代中期从黏霉菌的 *Sorangium cellulosum* 菌株 90 中分离出的一种大环内酯化合物【Ger 1996】。ETA 具有很强的抗肿瘤活性, 其机理与 Taxol 相似, 也是调控微管蛋白生成菌具有细胞毒作用。值得注意的是 ETA 的抗肿瘤活性比 Taxol 还强 10 倍, 而且对那些经 Taxol 治疗不理想的癌细胞也显示了较好的疗效, 因此进一步开发更多、治疗指数更高的 ETA 衍生物是非常必要的。至今已经建立了一些液相全合成的路线【Wes 1997】, 但因反应步骤多、路线长、产物的总收率不理想, 而且纯化操作也很不简便。



为此, Nicolaou 实验室建立了固相合成 ETA 的路线【Nic 1997】。首先从 ETA 的逆合成分析中确定了该分子中十六元环上的双键、酯键及酮基  $\alpha$  位的叔碳与  $\beta$  位仲醇碳之间的键是组装合成的连接点, 它们分别由烯迁移环化、酯化及羟醛缩合反应实现:

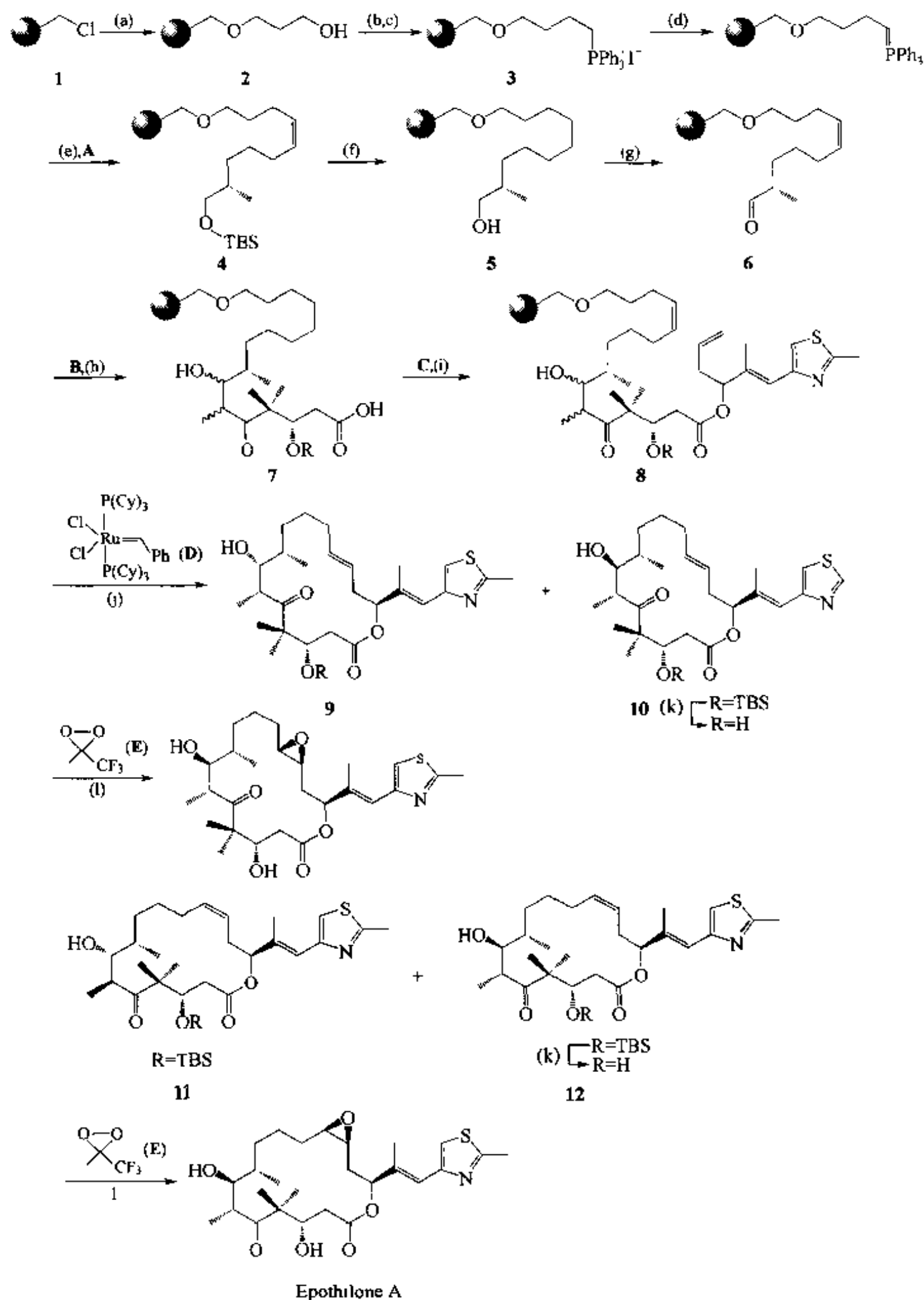


合成中需要的 A, B 及 C 3 个结构段先由下面的液相反应预制:



固相组装 ETA 是以 Merrifield 树脂为载体进行的。首先使丁二醇与树脂混合, 在强碱及  $I^-$  离子催化下形成醚键, 随后在碘、咪唑催化下与三苯膦共热, 生成膦盐 3 及其后的 Ylide, 与醛化合物 A 进行 Wittig 反应, 转化为 4。用吡啶氢氟酸盐脱除羟基上的 TBS 保护后得醇(5), 再经草酰氯-DMSO 氧化, 生成醛(6), 然后在 LDA 存在下 6 与含活泼亚甲基的酮衍生物(B) 发生羟醛缩合, 生成  $\beta$ -羟基酮(7) (一对非对映异构体)。下一步在 DCC 及 DMAP 条件下, 使 7 分子中的羧基与含羟基的结构段 C 缩合成酯键, 与此同时引进了末端双键, 组成烯迁移反应的底物结构 8。其后在钨试剂(D) 的作用下 8 发生分子内烯迁移反应, 同时形成十六元环, 并从载体上游离出

来。由于迁移合环时可生成 *E* 及 *Z* 两种产物，加上前面 Aldol 缩合时的非对映异构体因素，共得到 9~12 共 4 种关环产物。

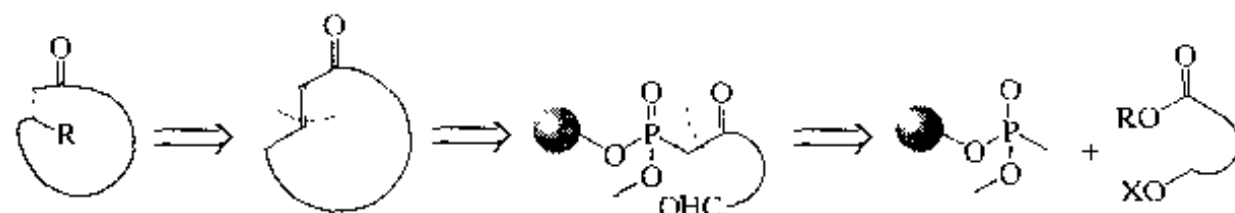
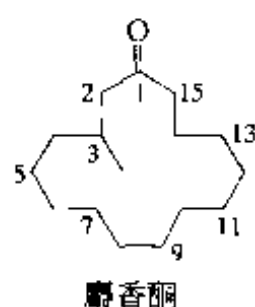


(a) 1,4-丁二醇, NaH, Bu<sub>4</sub>Ni/DMF; (b) Ph<sub>3</sub>P, I<sub>2</sub>, 咪唑/DCM; (c) Ph<sub>3</sub>P/DMF, 90°C; (d) NaHMDS/THF-DMSO (1:1); (e) A/THF, 0°C; (f) 10% HF·Py/THF; (g) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, -78~-25°C; (h) ① B, LDA/THF, -78~-40°C, ② ZnCl<sub>2</sub>/THF, -78~-40°C; (i) C, DCC, DMAP/DMF; (j) D/DCM; (k) 20% TFA/DCM; (l) E/DCM, 0°C

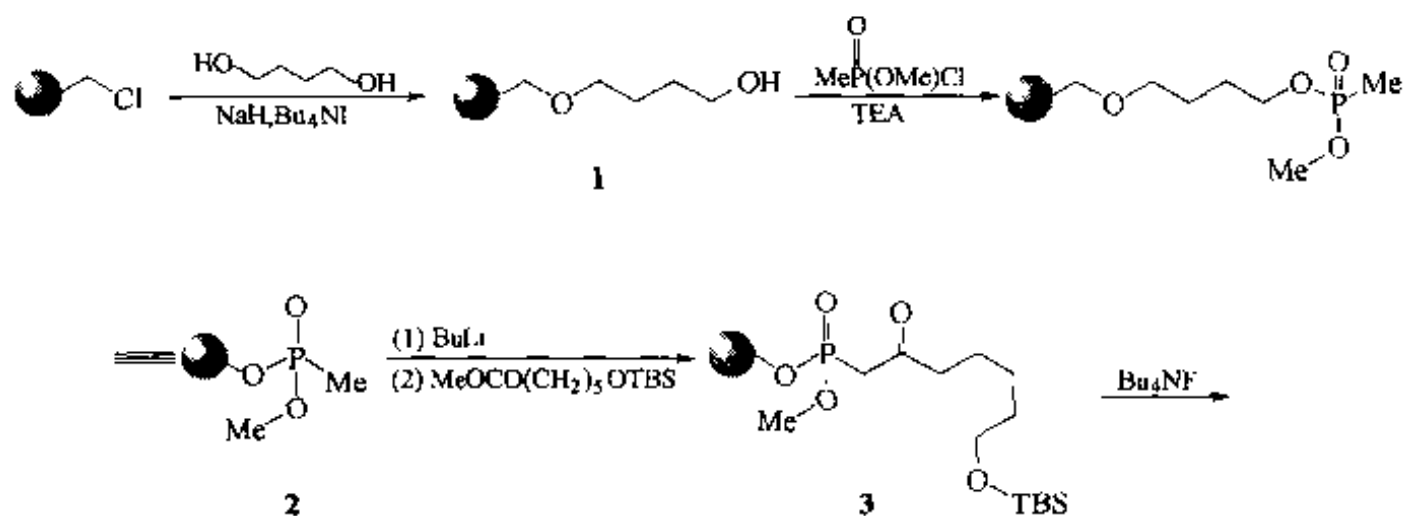
由中间体 **8** 经过烯迁移关环生成的 4 种产物经 HPLC 分离纯化, 得到各自的纯品, 它们之间的产量比为 **9** : **10** : **11** : **12** = 3 : 3 : 1 : 3。

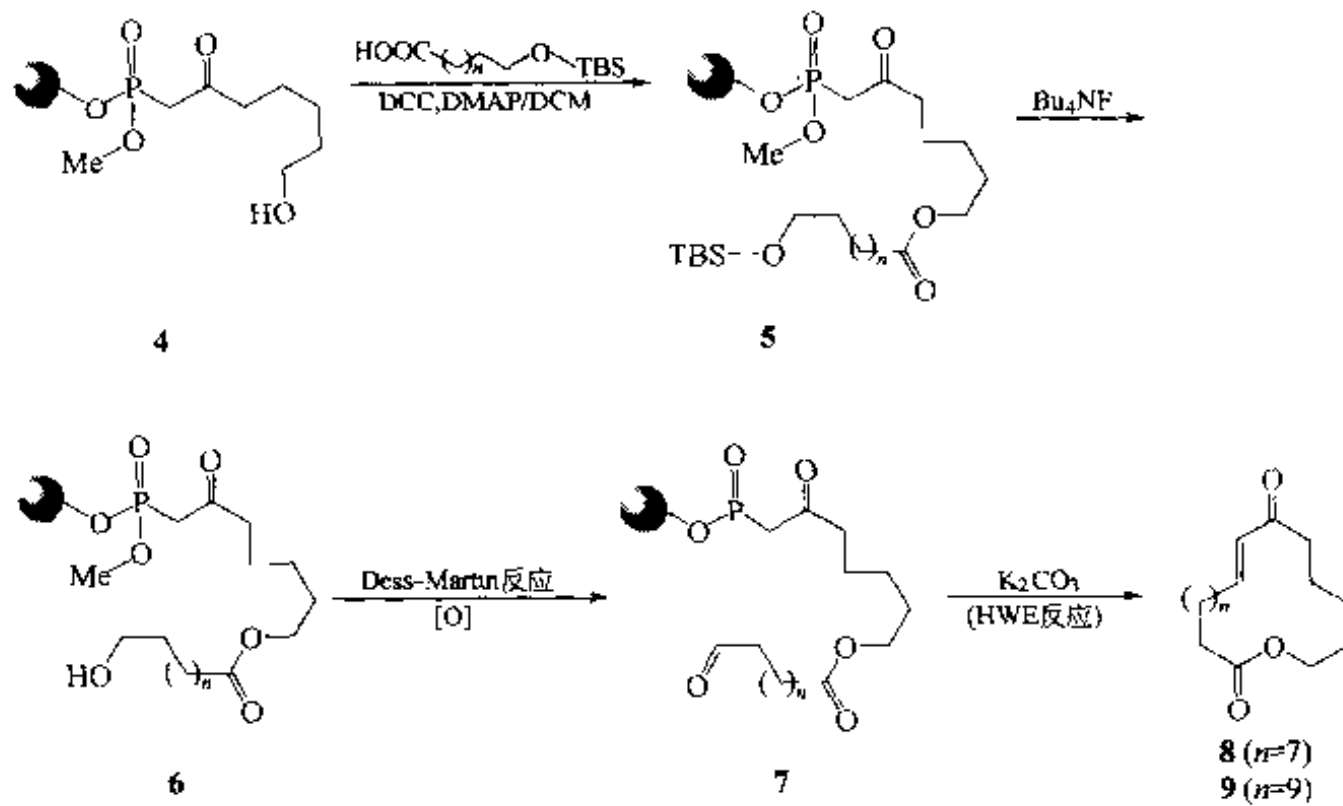
### 三、麝香酮及类似物

从麝香酮 (Muscone) 的分子结构可以看出, 比较容易追溯到它的前体结构的位点是 C-1~C-3 之间的  $\beta$ -取代酮结构片段, 消除此取代的结构就是  $\alpha, \beta$ -不饱和酮(**B**)。形成 **B** 的反应途径可有多种选择, 如 Claisen-Schmidt 缩合、Robinson 环化、HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 反应等。但是从固相合成的可行性方面看, 只有 HWE 反应适合麝香酮十五元环的组装, 因为此反应利用  $\beta$ -酮磷酸酯为 Linker, 同时可以解决开始阶段与载体连接、最后的成环及裂解 Linker 这 3 个关键反应:

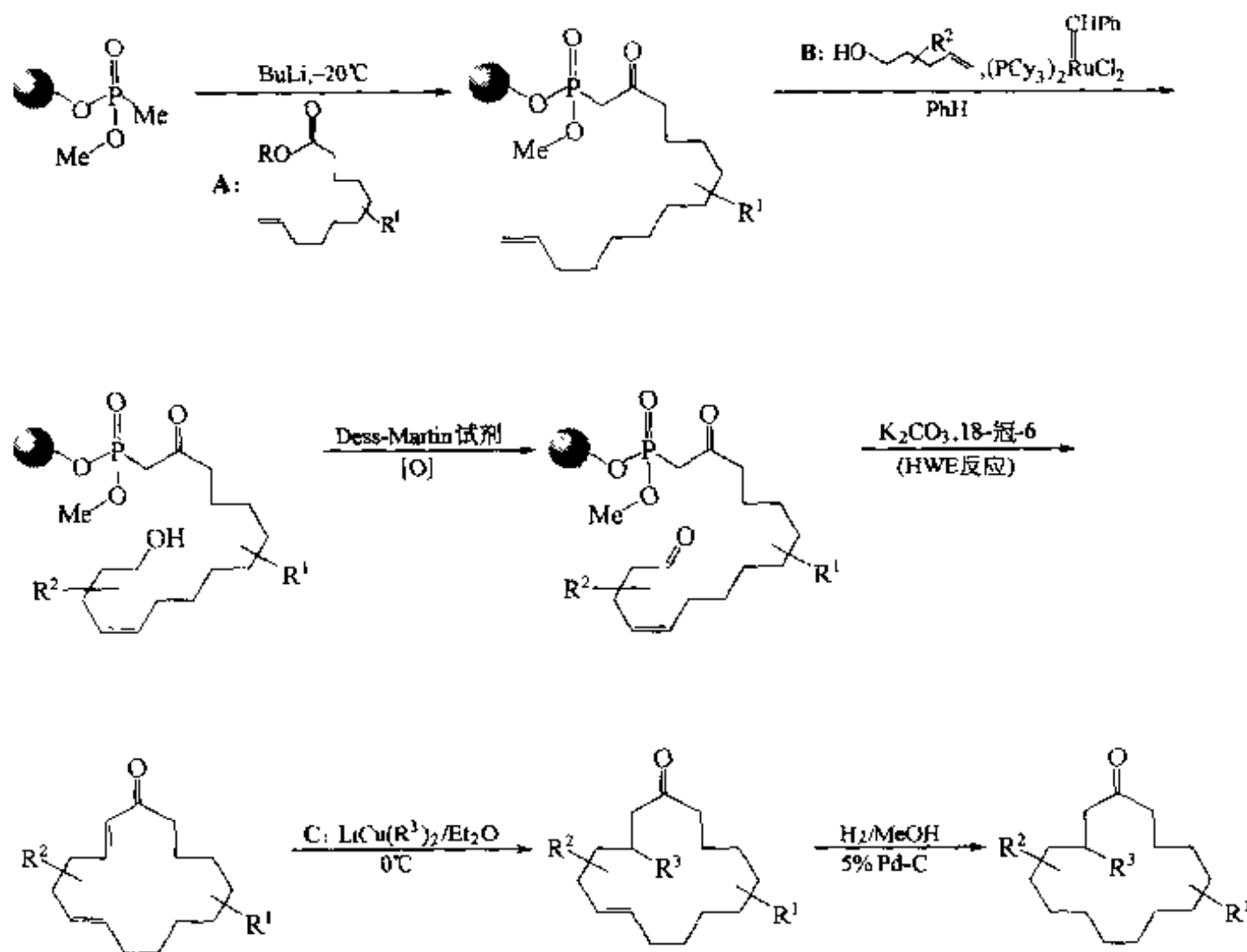


Nicolaou 实验室以  $\beta$ -酮磷酸酯为 Linker, 先行合成了十八及二十元环的烯酮内酯, 然后成功地合成了麝香酮及类似物【Nic 1998a】。首先将 Merrifield 树脂与丁二醇以单醚键相连得 **1**, 再与甲基甲氧基磷酰氯缩合得磷酸酯(**2**), 然后在丁基锂作用下发生磷酰甲基与末端含保护基醇的羧酸羰基缩合, 生成 7 个碳链长的  $\beta$ -酮基磷酸酯(**3**), 经四丁基氟化铵脱除 TBS 基得到游离醇(**4**), 再与 *O*-TBS-脂肪酸进行酯缩合得 **5**。脱除后者链末端的 TBS 基, 再将醇(**6**) 经高价碘试剂 (Dess-Martin) 氧化成醛(**7**)。最后在碱性条件下, 末端醛与酮及磷酰基之间的活泼亚甲基发生 HWE 缩合, 生成十八元及二十元环的  $\alpha, \beta$ -不饱和酮内酯(**8**)及(**9**)。



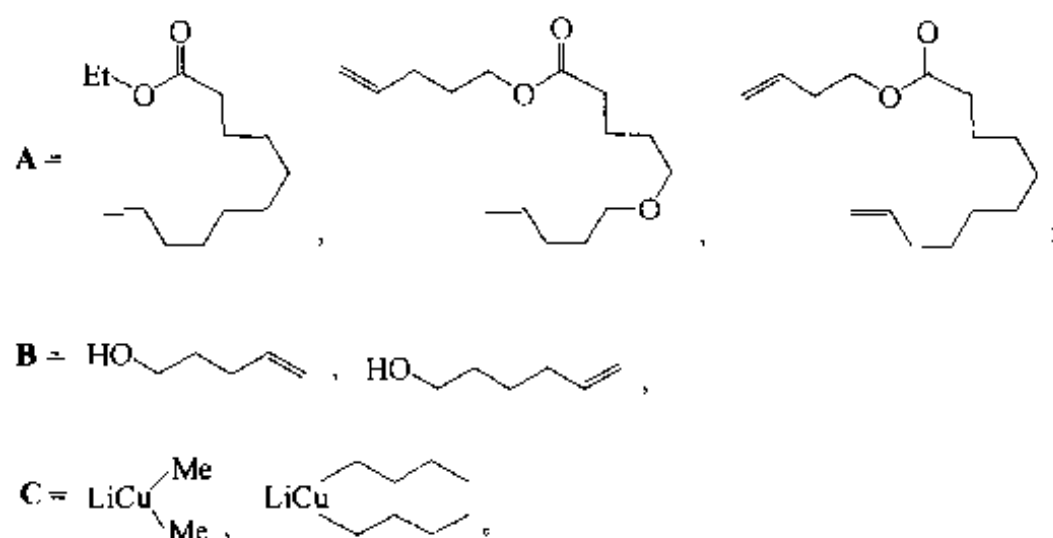


由于麝香酮的大环链上没有内酯键，因此在结构组装中采用了末端双键之间的烯迁移反应，形成含一个烯的十五碳链。经 HWE 反应环合后，分别用铜酸酯使酮的 $\alpha,\beta$ -双键加成，并引入 $\beta$ -取代及钯碳氢化使 6、7 位的双键饱和化，生成终产物。



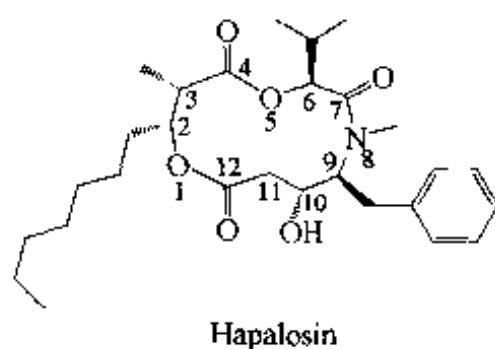
一共制备了 7 个产物，它们的结构分别如下：



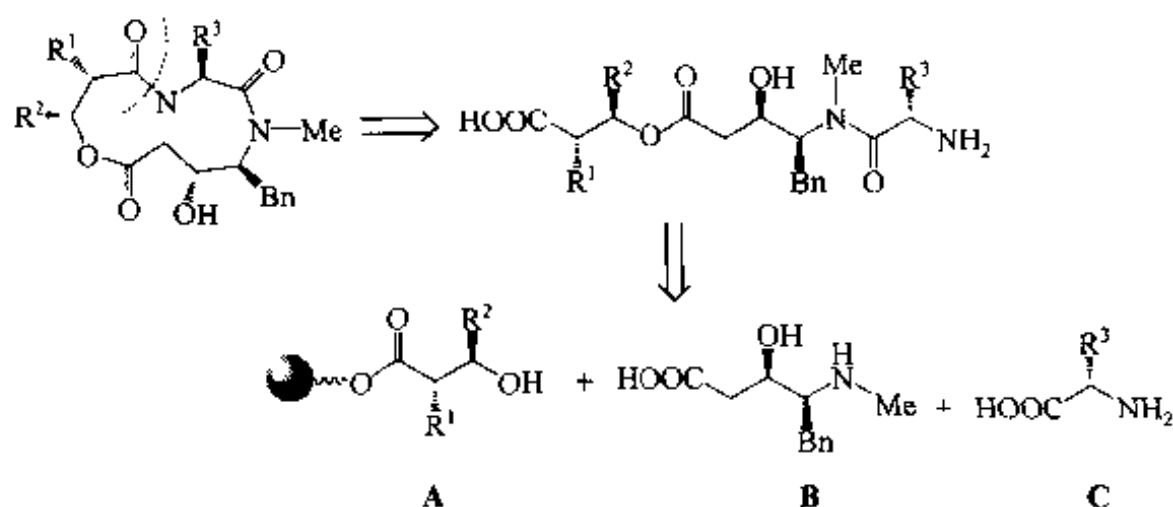


#### 四、Hapalosin 类似物

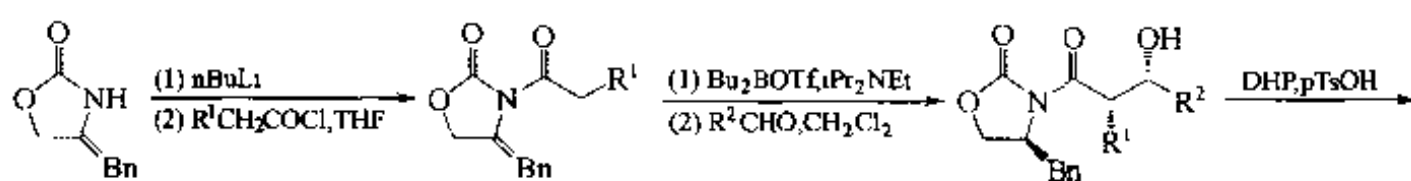
该化合物是从兰藻 *Hapalosiphon Welwitschii* W 中分离出的一种大环双内酯型天然产物【Str 1994】。由于它具有在肿瘤细胞内逆转多药耐药 (MDR) 的活性, 可望成为有希望的抗癌药而受到关注。

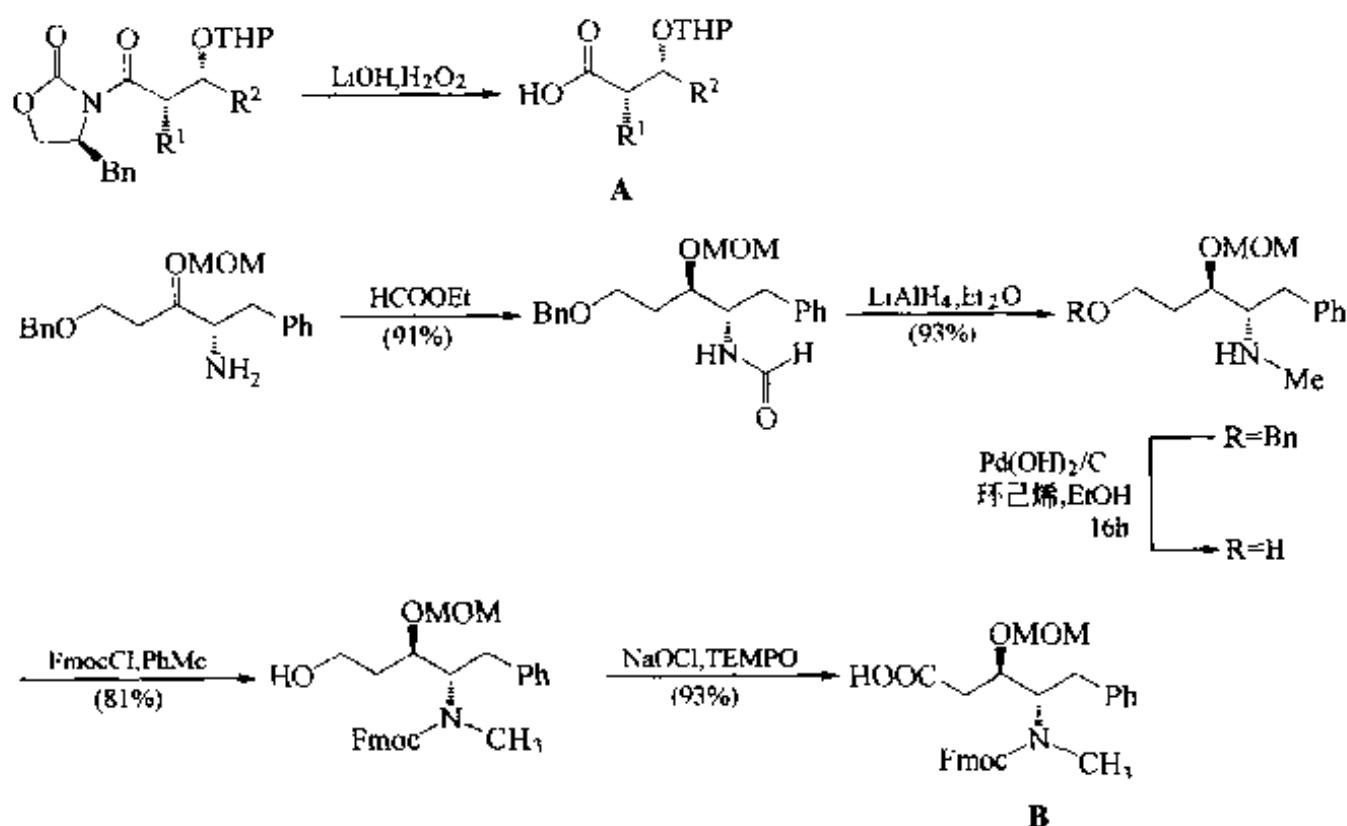


结构研究表明双内酯环上 4、5 位的酯键改为酰胺键可能加强此环的稳定性。从逆合成分析看, 4、5 位的酰胺键可作为最后合环的部位, 其前体结构为寡聚的酯肽链:

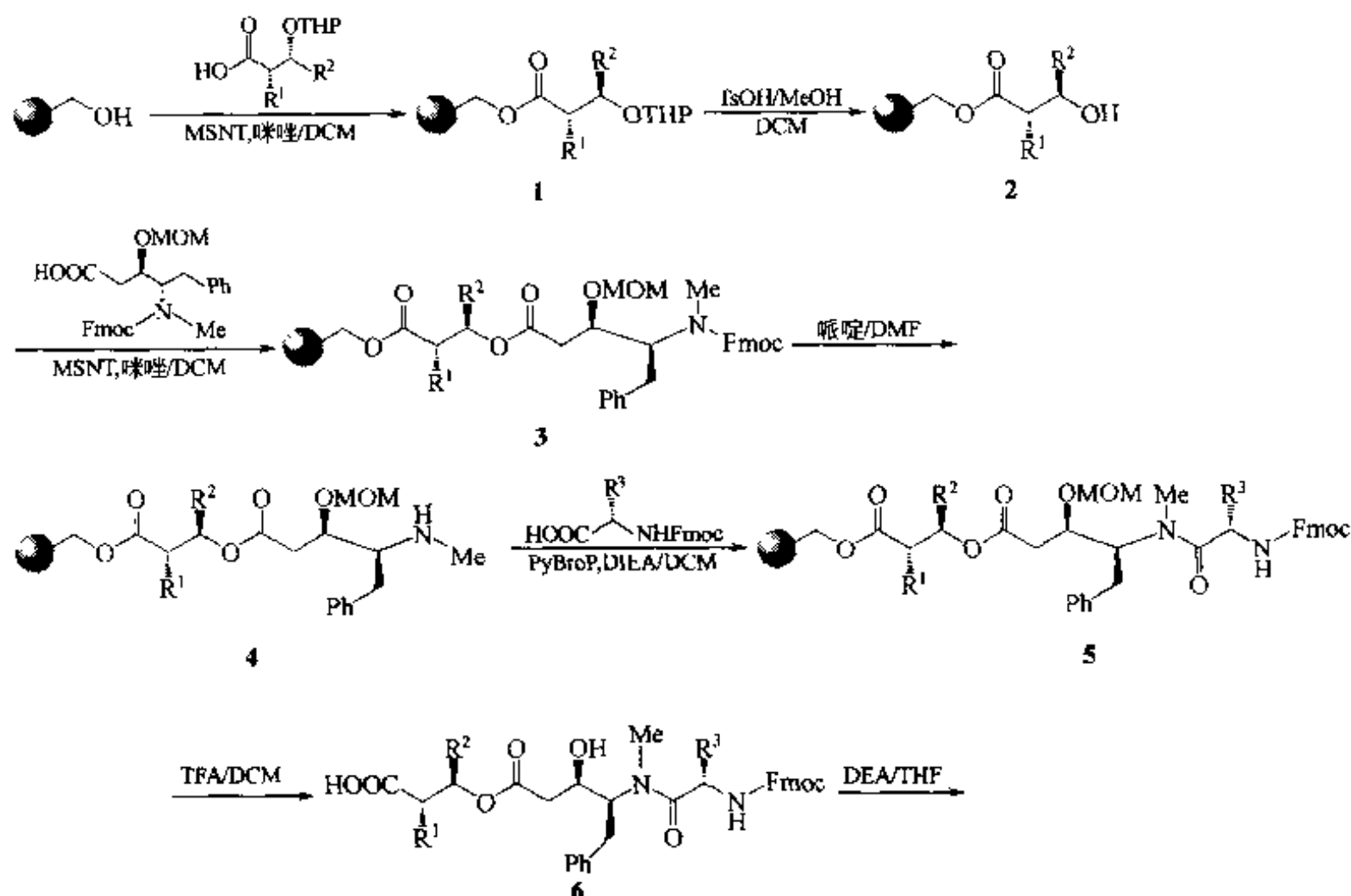


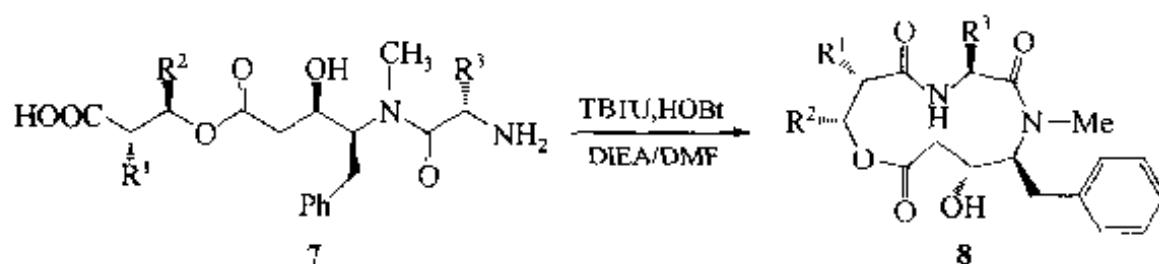
此合成需要的几个结构片段中 A 与 B 均为非天然羟羧酸或非天然氨基酸, 应在固相组装之前分别预制:





固相组装是在 Wang 树脂上进行的，缩合剂为 1-苯-2-磺酰-3-硝基三氮唑 (MSNT)。首先使 A 与树脂形成酯键(1)，再脱除羟基上的 THP 保护基得(2)，然后再用缩合剂 MSNT 使 B 与 2 的羟基生成酯(3)，再经哌啶脱除后者的 Fmoc 基，游离其氨基(4)，随之在磷鎓盐型缩合剂 ByBroP 作用下使 C 与 4 缩合成酰胺键(5)，后者经三氟乙酸处理切除 Wang 树脂，得到 N-Fmoc 保护的酯肽羧酸(6)，此直键中间体经二乙胺 (DEA) 脱除 N-Fmoc 后，使游离酯肽键(7)在缩合剂 TBTU 作用下进行分子内 N 端与 C 端的缩合，形成十二元环的内酰胺及内酯结构(8)【Her 2001】。



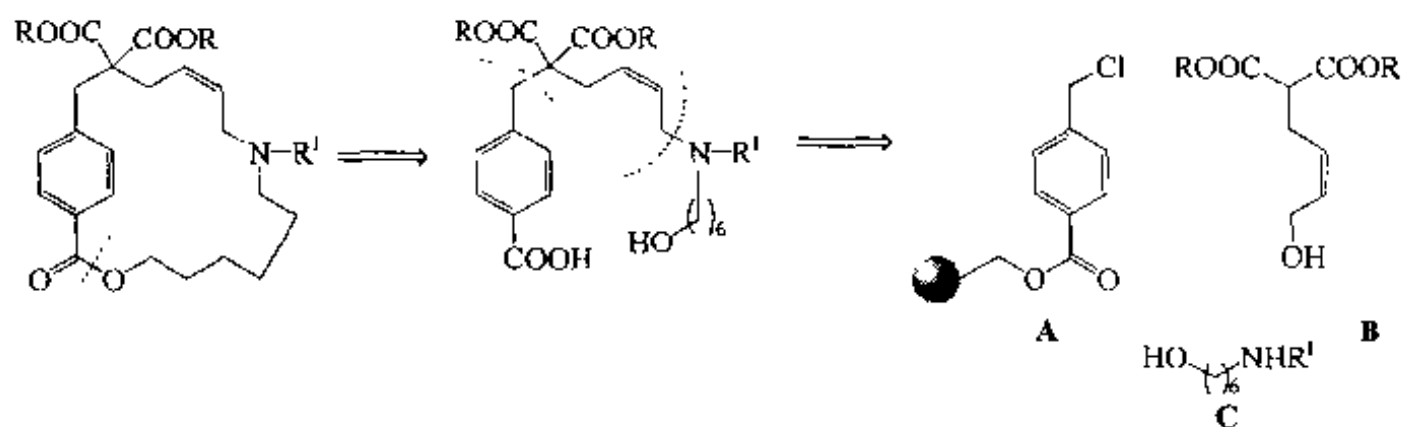
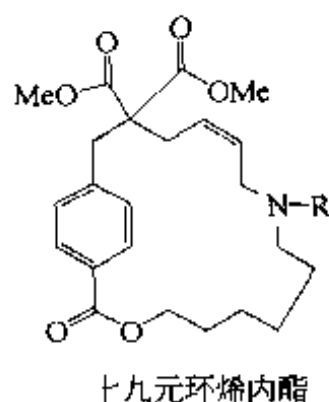


6种产物的取代情况及总产率如下：

产物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	总产率/%
I	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11.9
II	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	Me	23.0
III	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	Bn	39.6
IV	Bn	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11.5
V	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Bn	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5.9
VI	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	28.7

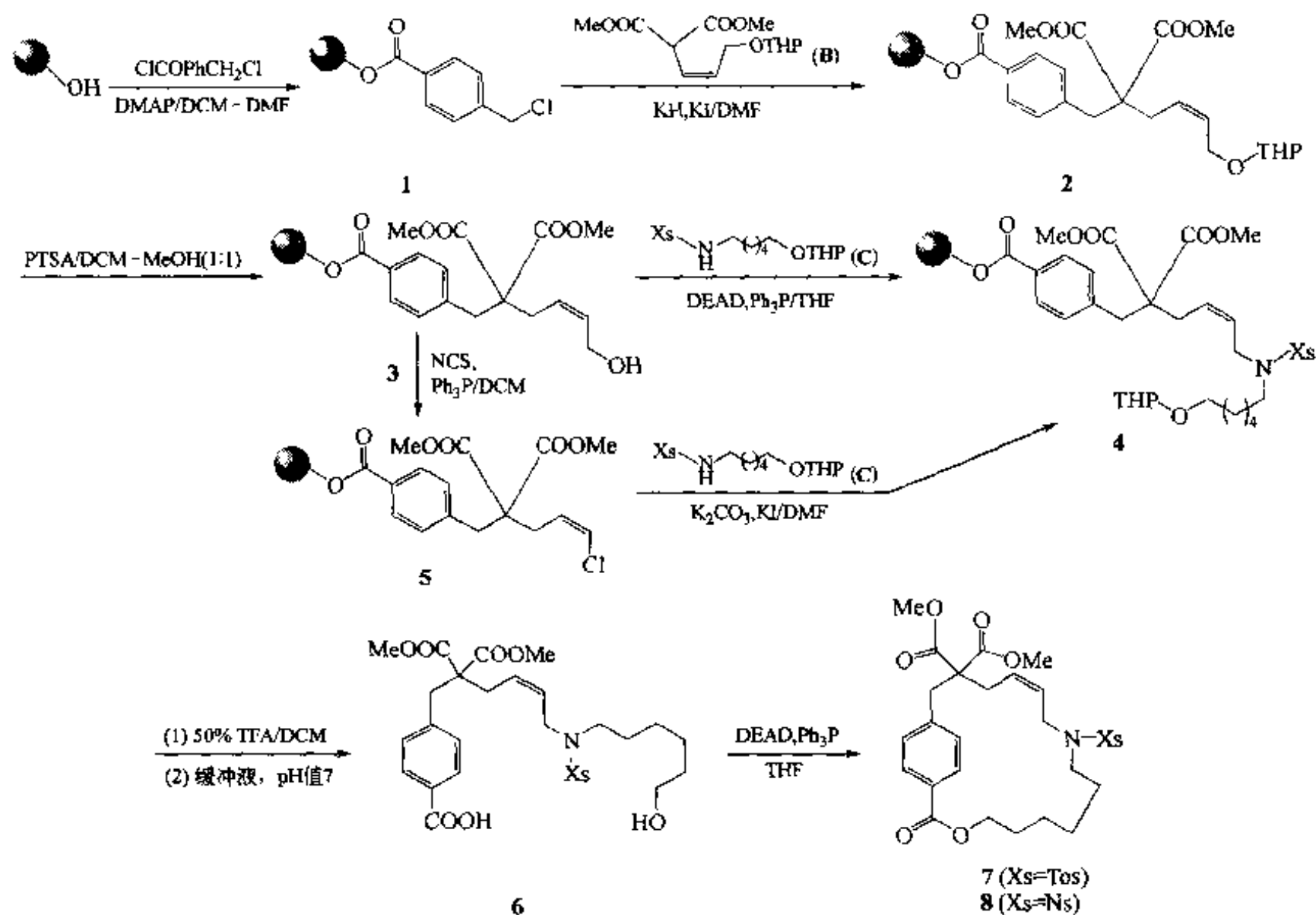
### 五、十九元环烯内酯

此化合物的十九元环主链上具有多处前体结构可键合的位点。从固相载体的键连角度看，仍以苯甲酸酯键为 Linker 连接点可行性最佳。此外，与苄基相连的丙二酸双酯型的季碳结构可以由 S<sub>N</sub>2 反应方便获得，环上烯丙型胺结构可由 S<sub>N</sub> 反应或 Mitsunobu 反应等方式生成，最后可经脱除载体后游离的—COOH 与另一端的一OH 缩合形成内酯键。因此，从下面的逆合成分析可以得知，对氯甲基苯甲酰氯 (A)、烯丙基丙二酸双酯醇衍生物 (B) 及 ω-氨基己醇 (C) 是必需的几个结构片段：



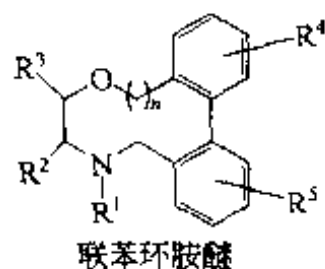
此合成以 Wang 树脂为载体，首先与对氯甲基苯甲酰氯成酯键连接 (1)，然后在强碱存在下与 THP 保护的羟甲基烯丙基丙二酸二甲酯 (B) 经历 S<sub>N</sub>2 反应得到活泼亚甲基上双取代的丙二酸酯中间体 (2)，后者经对甲苯磺酸脱除 THP，得游离醇 (3)，再与 O-THP 保护的羟基己胺衍生物 (C) 进行 Mitsunobu 缩合，得到 N-烯丙

基-N-磺酰己醇 THP 醚 (4)。中间体 (3) 的羟基还可以被 N-氯代琥珀酰亚胺 (NCS) 及三苯磷转化为氯取代 (5), 再经胺衍生物 (C) 进行  $S_N2$  反应, 同样得到 THP 醚 (4)。后者在 50% TFA/DCM 条件下同时脱除 THP 保护基及 Wang 树脂, 得到环化的前体 (6)。最后以偶氮二乙酸二乙酯 (DEAD) 及三苯磷为缩合剂, 将直链的  $\omega$ -羟基酸 6 进行分子内缩合, 得到十九元环内酯产物 7 及 8。固相反应总收率在 22.7%~54.1% 之间。



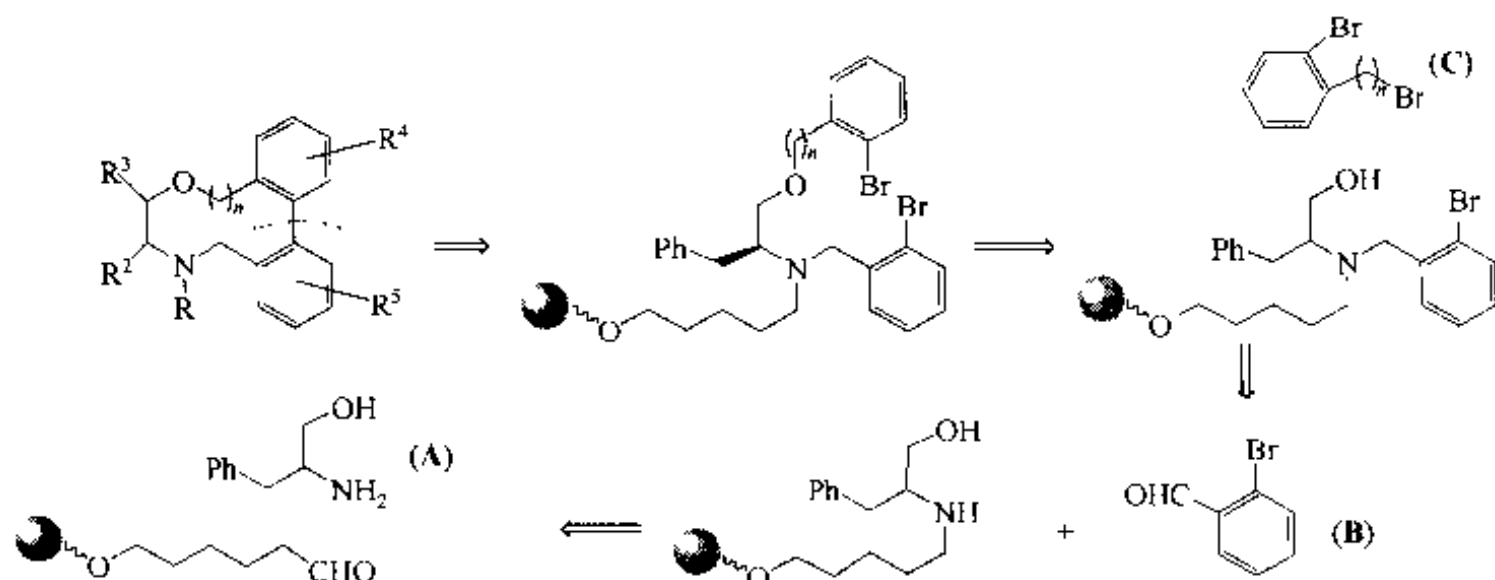
## 六、联苯环胺醚

许多有明显生物活性的天然产物, 如万古霉素及 Pterocaryanin C, 分子中均含有大环联苯骨架。因此合成更多的大环联苯型化合物, 对开发新的活性化合物是必要的。

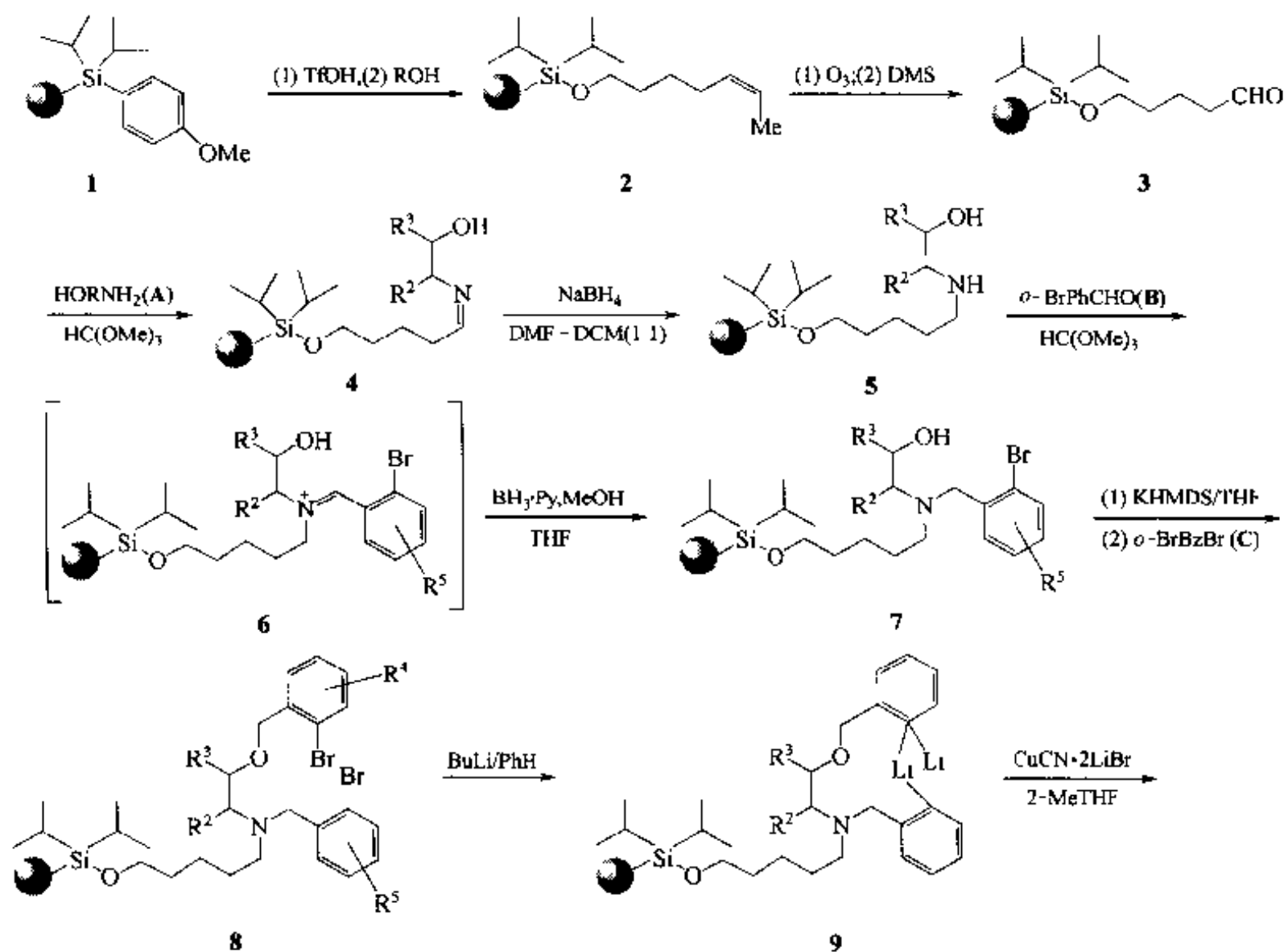


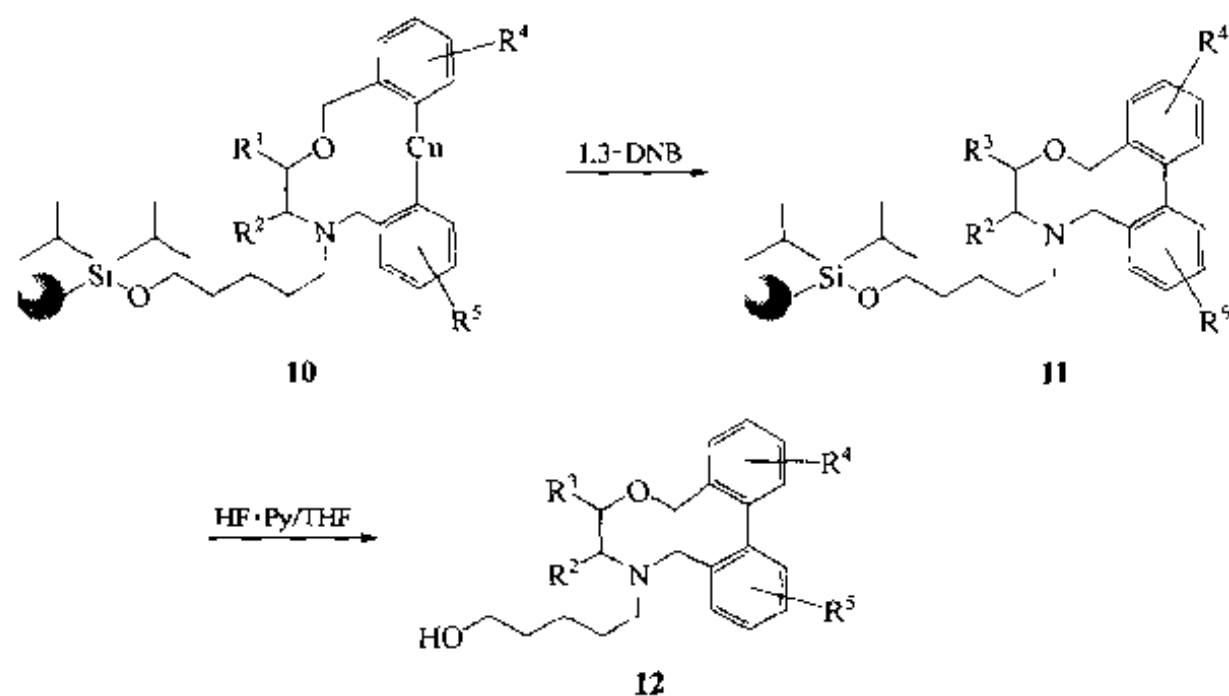
从标题化合物的结构看, N 原子的侧取代是与载体 Linker 相连的理想位点; 两个苯环相连的 C—C 键应该是形成合环的可行之处。从逆合成分析中可以看出, 2-氨基苯丙醇 (A)、邻溴代苯甲醛 (B) 及邻溴代溴苄 (C) 是组成联苯胺醚环的 3 个主

要构件:



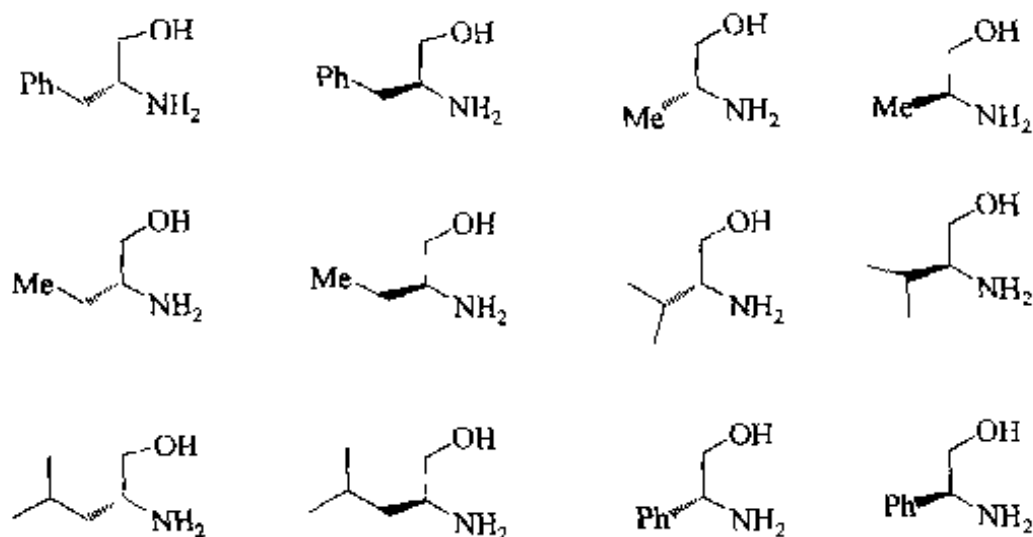
此合成以对甲氧苯硅烷树脂为载体 (1), 经两步反应转化为与无痕迹 Linker 相连的戊醛 (3), 然后与相应的氨基醇 (A) 缩合得 Schiff 碱 (4), 经还原胺化生成 5, 后者与邻溴代苯甲醛 (B) 又生成 Schiff 碱 (6), 再经吡啶硼烷还原得叔胺结构 (7), 在强碱存在下将叔胺  $\alpha$  位羟基与邻溴代苯溴 (C) 反应生成苯醚 (8)。中间体 8 含有两个溴代苯结构, 它先与丁基锂发生锂溴交换, 得双锂苯 (9), 后者与氰化铜-溴化锂复盐发生金属转移反应, 形成二苯铜酸中间体 (10), 经二硝基苯 (DNB) 氧化, 发生铜消除反应, 形成联苯 C—C 键构成的大环联苯结构 (11)。最后以吡啶氢氟酸盐为裂解试剂, 使硅醚 Linker 发生无痕迹裂解, 释放出侧链醇的联苯胺醚环产物 (12)。



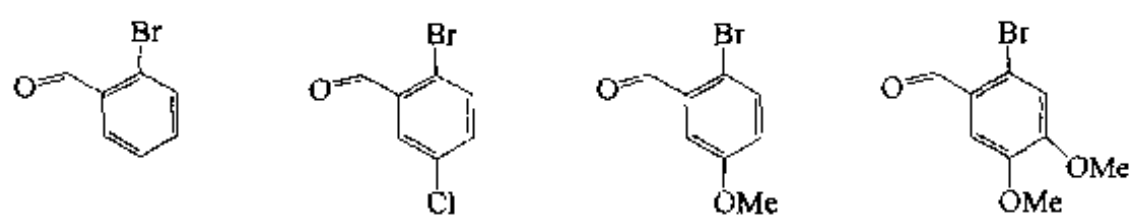


其中  $R^2 \sim R^5$  的取代结构由下列 A, B 及 C 构件不同而定。

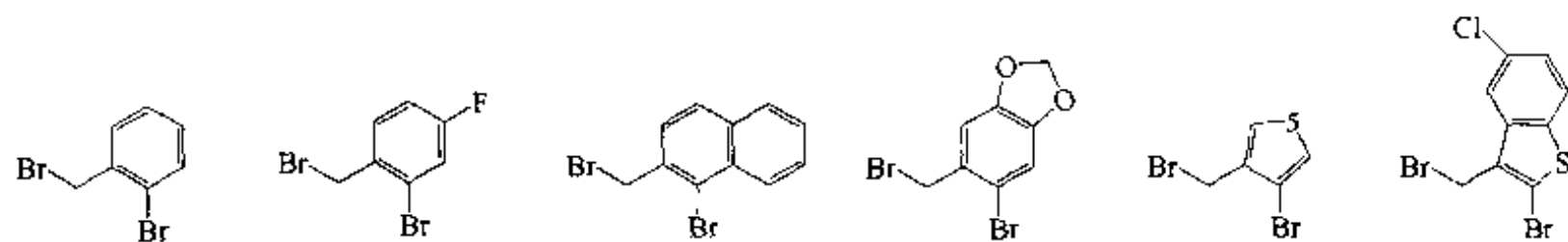
A 构件:



B 构件:

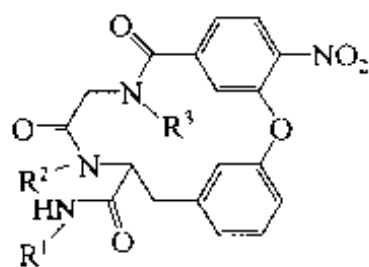


C 构件:



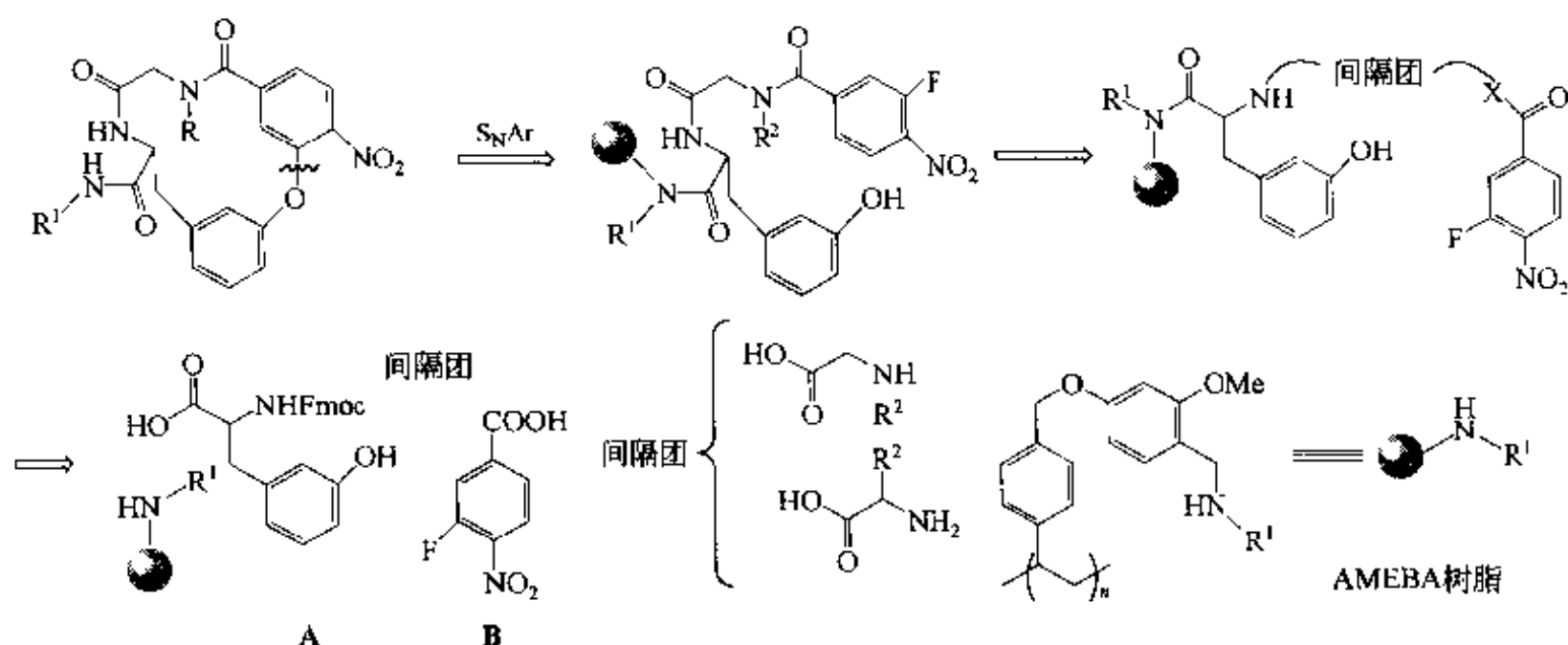
### 七、大环二苯醚

许多有显著活性的天然产物如万古霉素、哌嗪霉素、去氧 bouvadin 等分子中均含大环二苯醚结构。

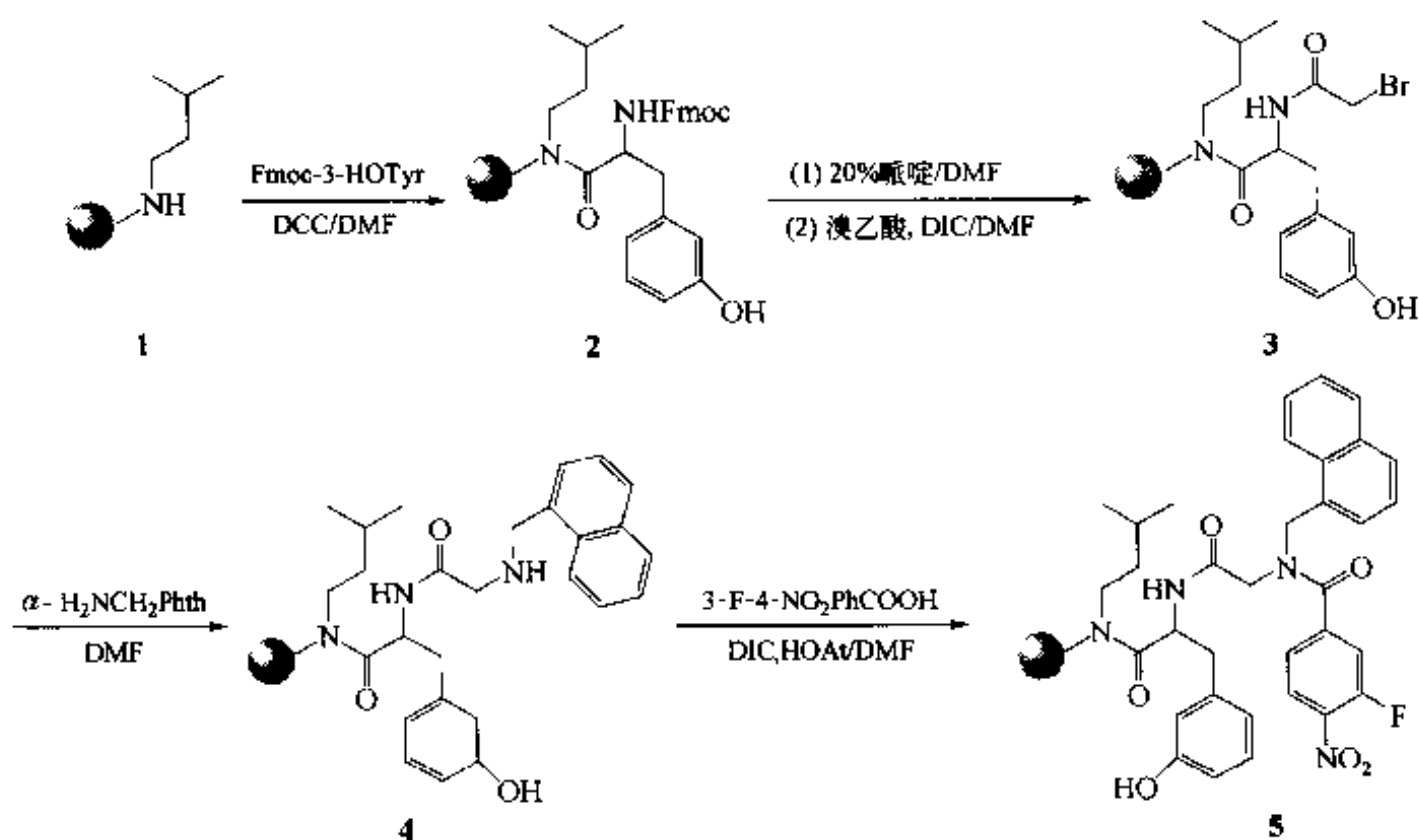


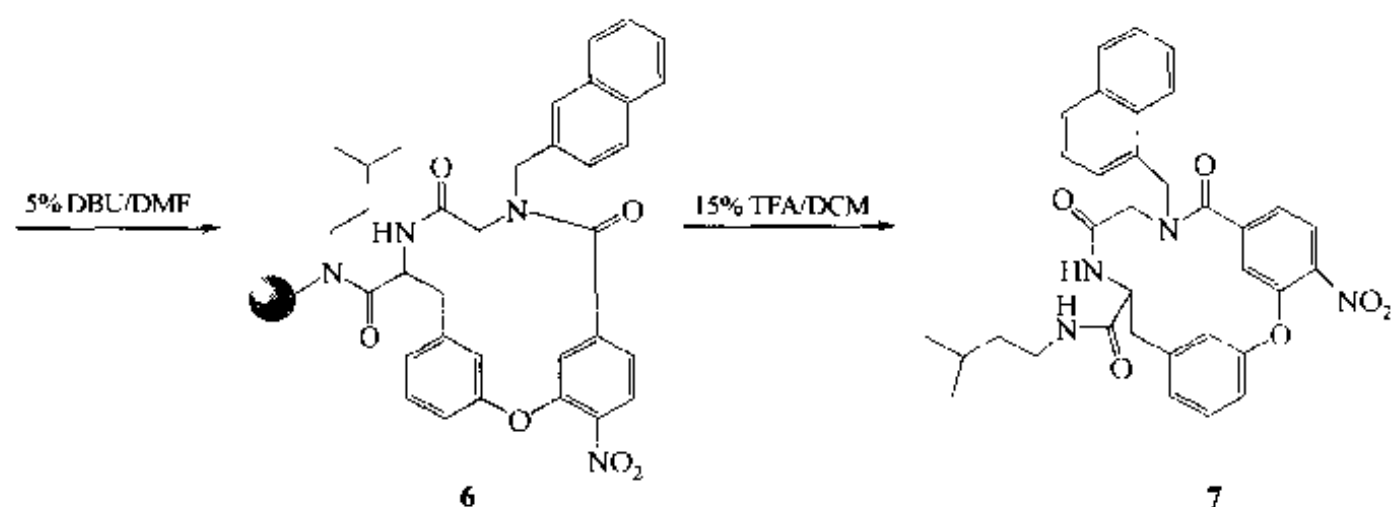
大环二苯醚

生成二苯醚键的反应以卤代苯与苯酚之间的  $S_NAr$  反应及两个苯酚之间的 Mitsunobu 反应为多见。Kiselyov 小组对标题化合物进行 3 如下的逆合成分析，推出 3-羟基酪氨酸 (A) 及 3-氟-4-硝基苯甲酸 (B) 为两个构成二苯醚的前体结构：

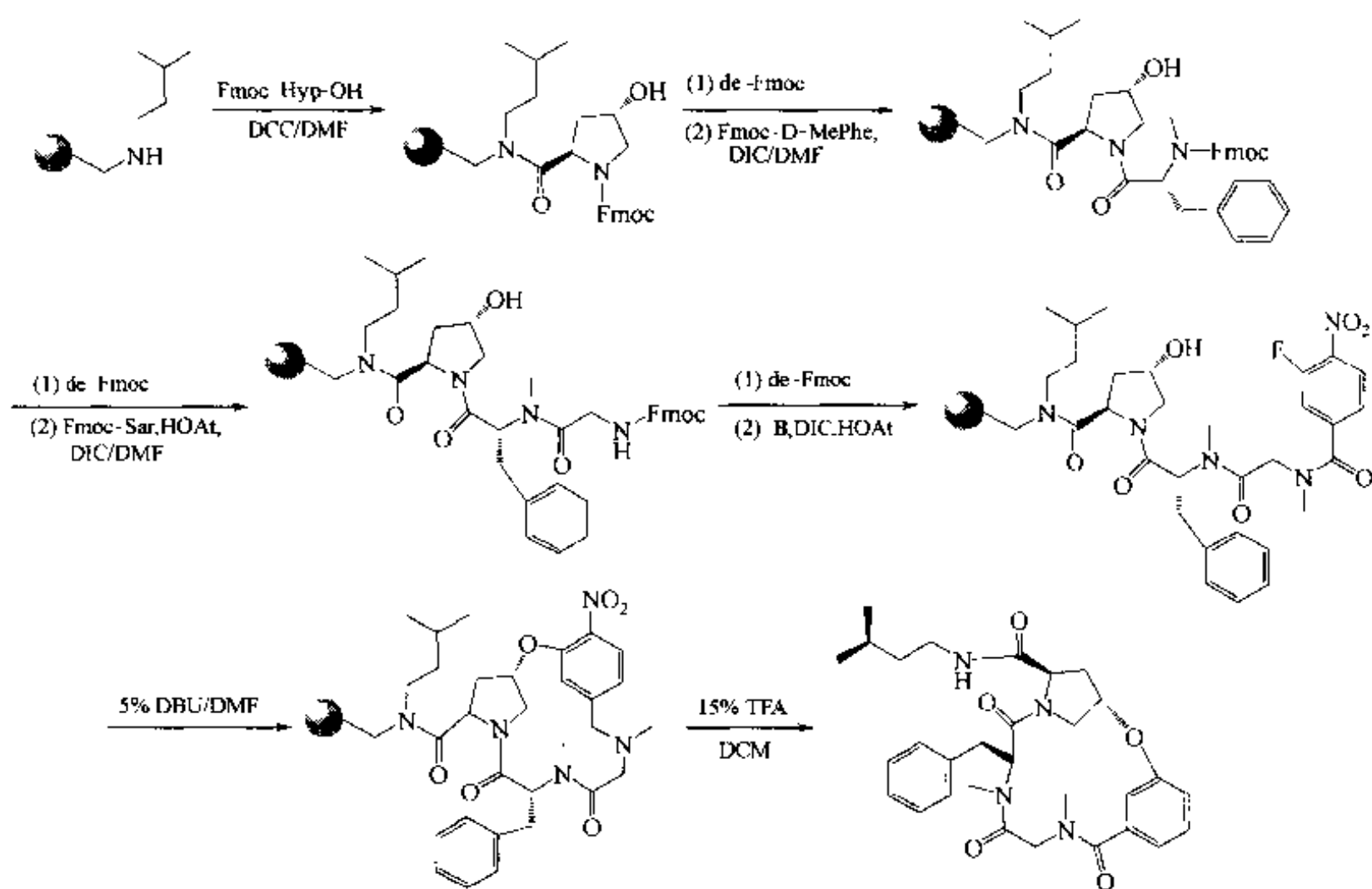


下面的合成【Kis 1999】以 AMEBA 取代氨基树脂 (1) 为载体，先与 *N*-Fmoc-3-羟基酪氨酸 (A) 以酰氨基相连生成 (2)，脱除其氨基上的 Fmoc 后与溴乙酸缩合得 (3)，随后 3 上的溴原子与  $\alpha$ -萘甲胺进行取代反应得到仲胺结构 (4)，此胺再被 3-氟-4-硝基苯甲酸 (B) 酰化生成二苯醚键的前体结构 (5)，随后在 DBU 作用下发生分子内  $S_NAr$  反应生成大环二苯醚 (6)，最后用三氟乙酸条件裂解得终产物 (7)。



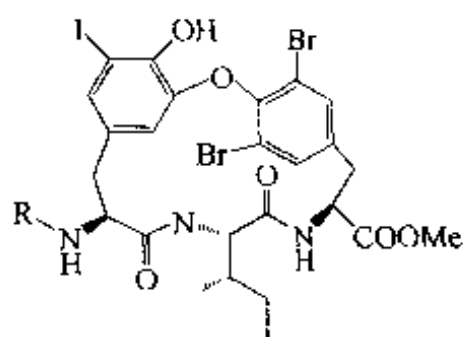


还有一条类似的合成路线，但以羟脯氨酸为 A 构件，此外用 D-甲基苯丙氨酸代替溴乙酸，用 N-甲基甘氨酸 (Sar) 代替  $\alpha$ -氨基甲基萘，最后得到不同取代的十四元环二苯醚产物【Gol 1999】。



#### 八、Isodityrosine 类环苯醚

此类天然产物广泛存在于许多植物中，它们具有的生物活性往往与其由二苯

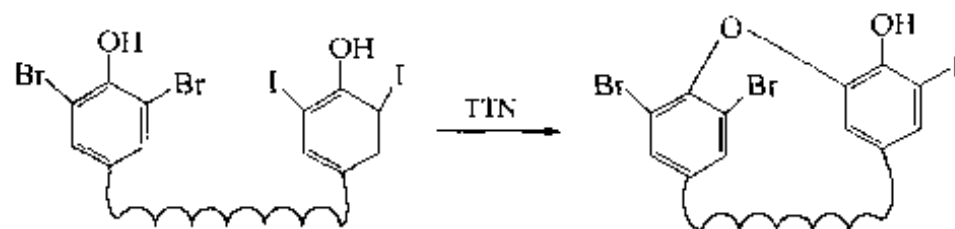


Isodityrosine 类环苯醚

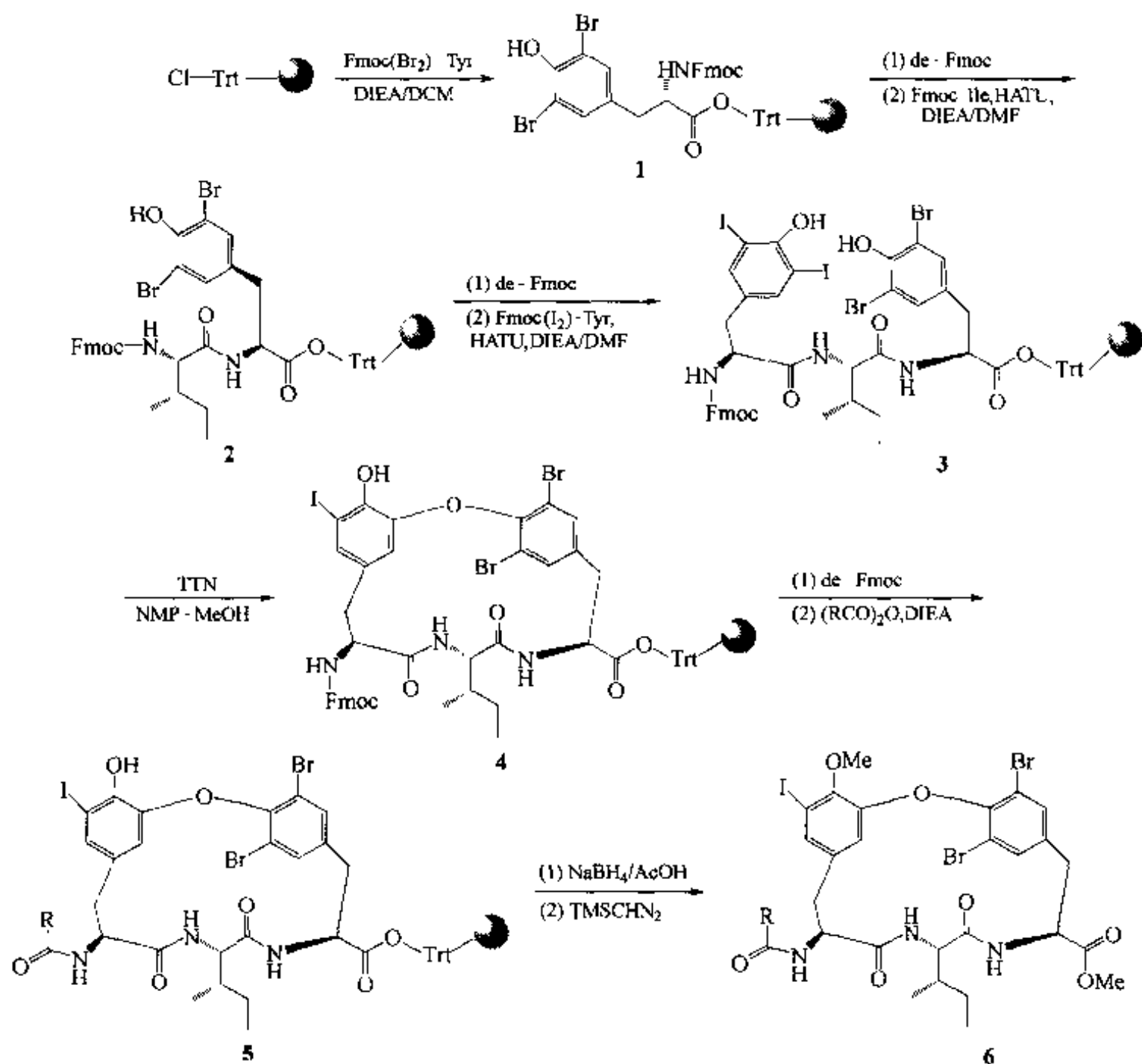


醚环化的肽链形成的刚性结构有关【Bug 1992, Wal 1996】。

此类化合物的结构由一个短肽链及两端的两个苯酚形成的二芳醚组成，因此合成的关键一步是二芳醚键的形成。在许多  $S_NAr$  型反应条件中，三硝酸铯 (TTN) 为试剂的方法【Yam 1997】是比较温和、更适合固相合成的一种选择。实际上 TTN 是一种氧化剂，可以使苯酚与碘代苯之间经历氧化型取代反应：

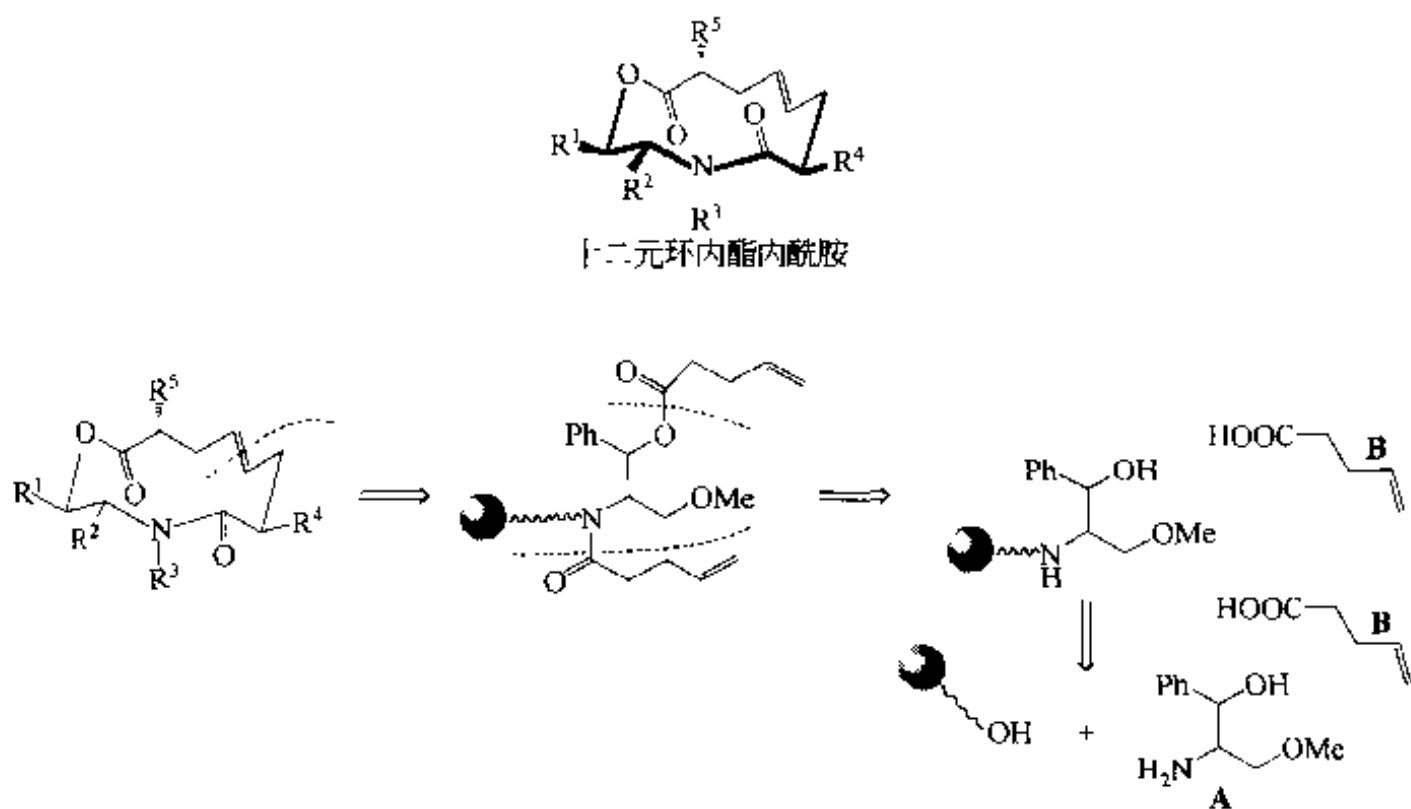


最初将此法用于液相环醚合成，结果发现由于酚的氧化很容易形成分子之间的多聚键合，设计产物的收率很差。因此很自然地想到固相的假稀释效应更适合此种反应。Nishiyama 小组以 Trt 型树脂为载体完成了 Isodityrosine 相关化合物的合成【Kaz 2001】。首先将 Fmoc 保护的 3,5-二溴酪氨酸与载体相连 (1)，脱除 Fmoc 后，与 Fmoc 异亮氨酸缩合生成 (2)，随后再接一个 3,5-二碘代酪氨酸，得到环化前体 (3)。在 TTN 的作用下，左侧苯环上的碘与右侧的酚羟基发生  $S_NAr$  反应，形成二芳醚环 (4)，随后脱除 Fmoc，再经酰化得到 5，最后经还原裂解及甲基化得终产物 (6)。

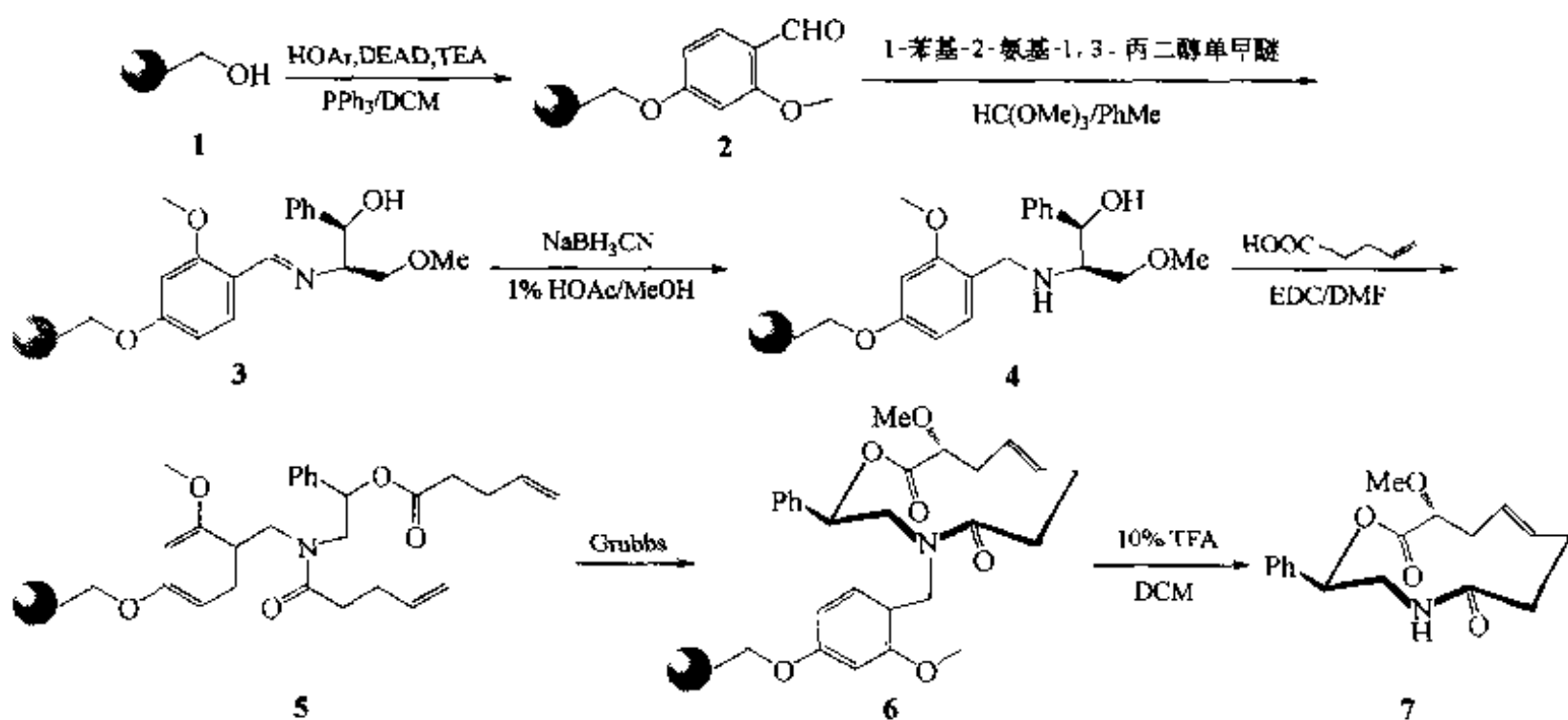


## 九、十二元环内酯内酰胺

此化合物的十二元环上含有的酯键、酰胺键及一个双键均是组建此环的反应位点。其中除了用常规的缩合反应形成酰胺键及酯键外，双键的形成在此目标化合物的组装中以两个前体双键的烯关环迁移反应为宜。从其逆合成分析可以推出 1-苯基-2-氨基-1,3-丙二醇单醚 (A) 及 4-戊烯酸 (B) 是此合成的基本构件：

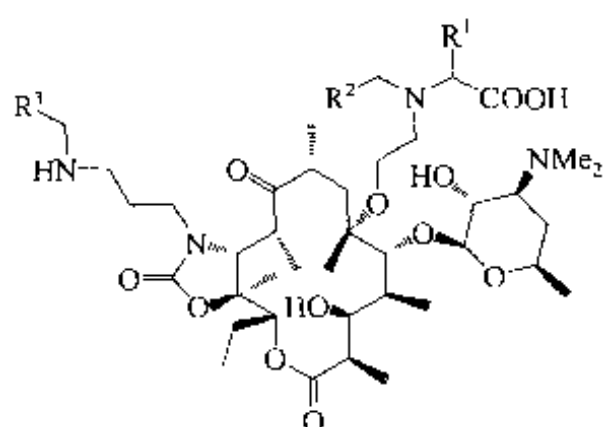


此合成以 Wang 树脂 (1) 为载体，先与 3-甲氧基-4-甲酰基苯酚形成醚键 (2)，其醛基在脱水剂作用下与构件 A 的氨基先形成 Schiff 碱 (3)，再经还原胺化得到  $\beta$  仲胺醇支架 (4)，后者的仲胺 N 原子及醇羟基被 4-戊烯酸进行同步双酰化，得到含末端双键的两个侧链中间体 (5)，在 Grubbs 钌试剂催化下 5 的两个双键发生分子内烯迁移反应，形成十二元烯环结构 6，最后经酸裂解得到终产物 7 【Lee 1999】。

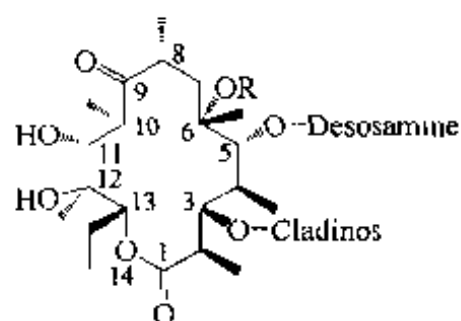


### 十、红霉素类似物

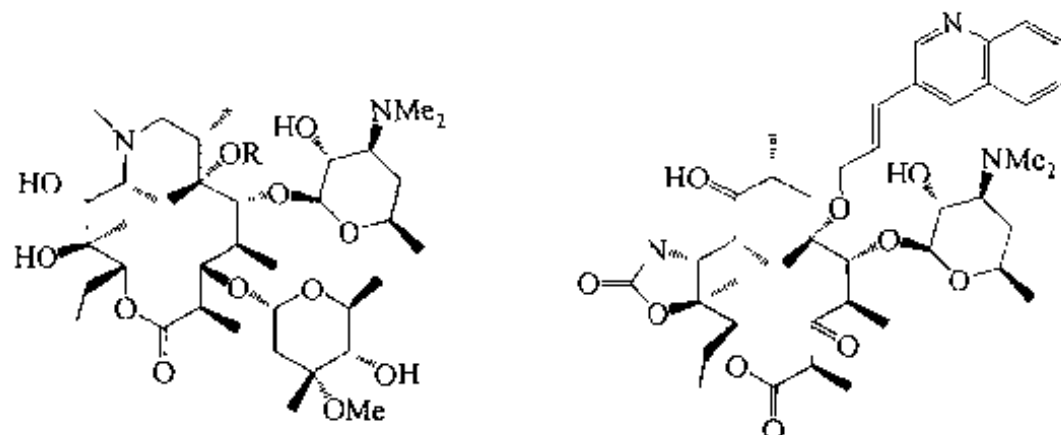
早在 1952 年就已分离出红霉素，随后确定了其分子结构及立体化学情况。半个世纪以来，由于它的良好抗菌活性及低毒性而得到广泛应用。它是由两个侧挂糖及多个羟基取代的十四元环内酯构成的一个化合物。第一代结构在胃酸条件中很不稳定。因此开发了第二代（如 Azithromycin）大环内酯及第三代大环内酯 ABT-733，使活性及稳定性进一步提高。一些研究发现不少大环内酯类化合物除了具有抗菌活性外，还显示了治疗胃肠疾病、风湿病、心脏病及癌症等方面的前景【Bry 1994】，因此又开始了寻找第四代大环内酯药物的研究。



红霉素类似物



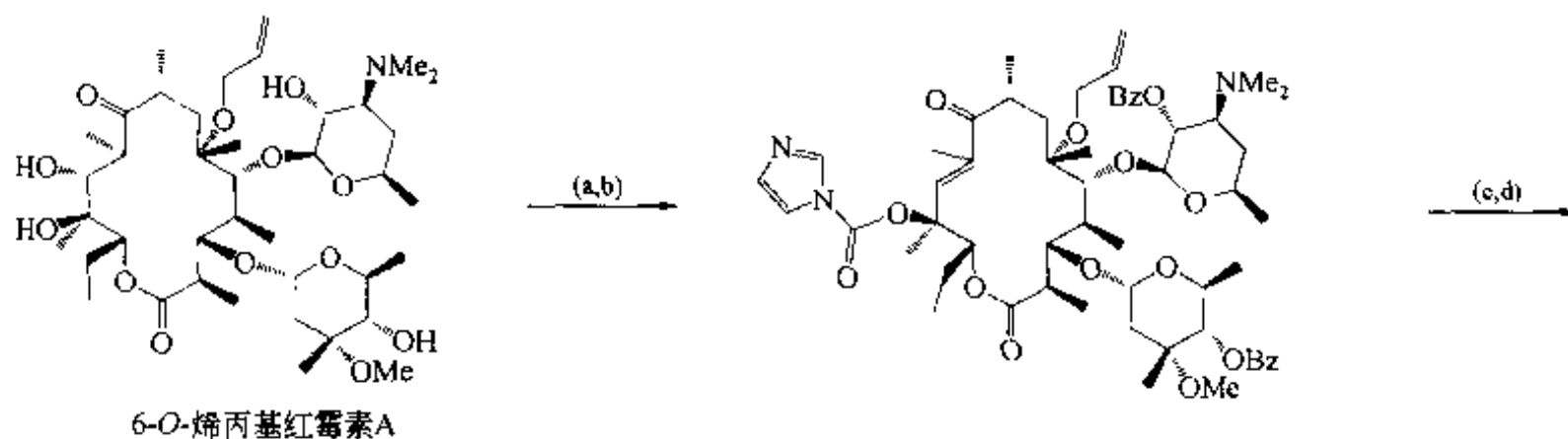
Erythromycin A (R=H)  
Clarithromycin (R=Me)



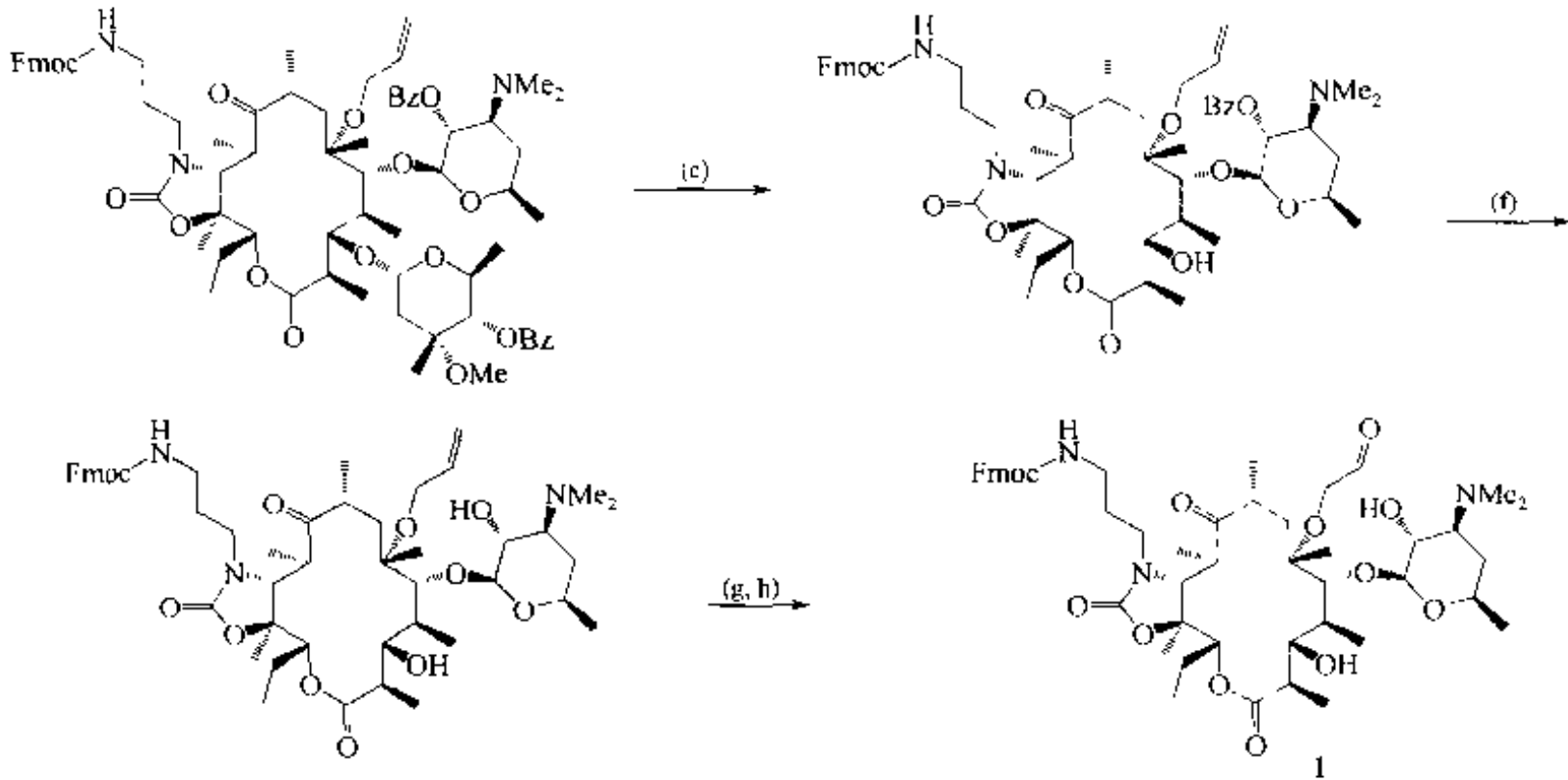
Azithromycin

ABT-733

其于快速制备大批不同结构衍生物的需要，Zanze 小组利用固相方式建立了后期结构修饰的合成路线【Zan 2001】。首先以 6-烯丙基红霉素 A（生产 ABT-733 的方便中间体）为初始原料，经过对 11、12 位引入氮甲酸酯五元环，脱除 C-3 上的克拉定糖基及 C-6 上的丙烯侧链转化为丙醛侧链等 7 步液相反应得到醛基侧取代产物 (1)，以它作为母体结构与载体相连，并经历相关的结构修饰反应。

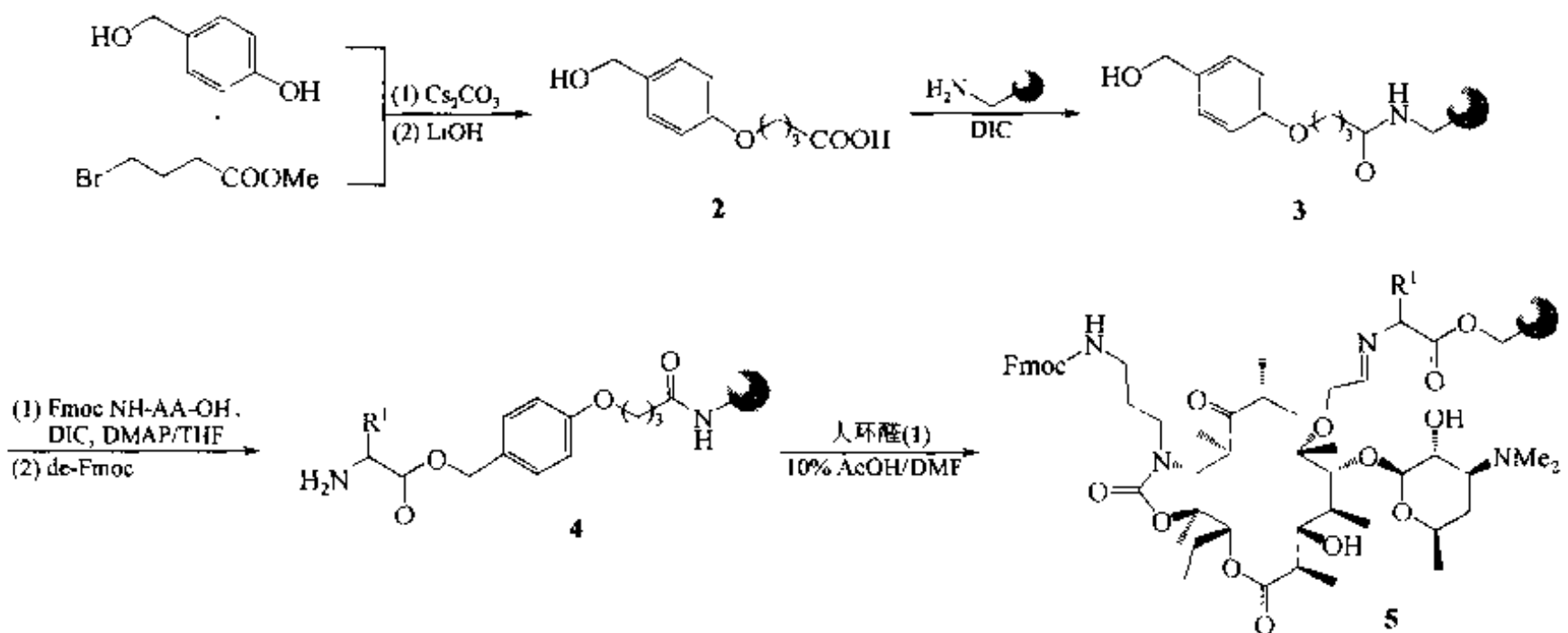


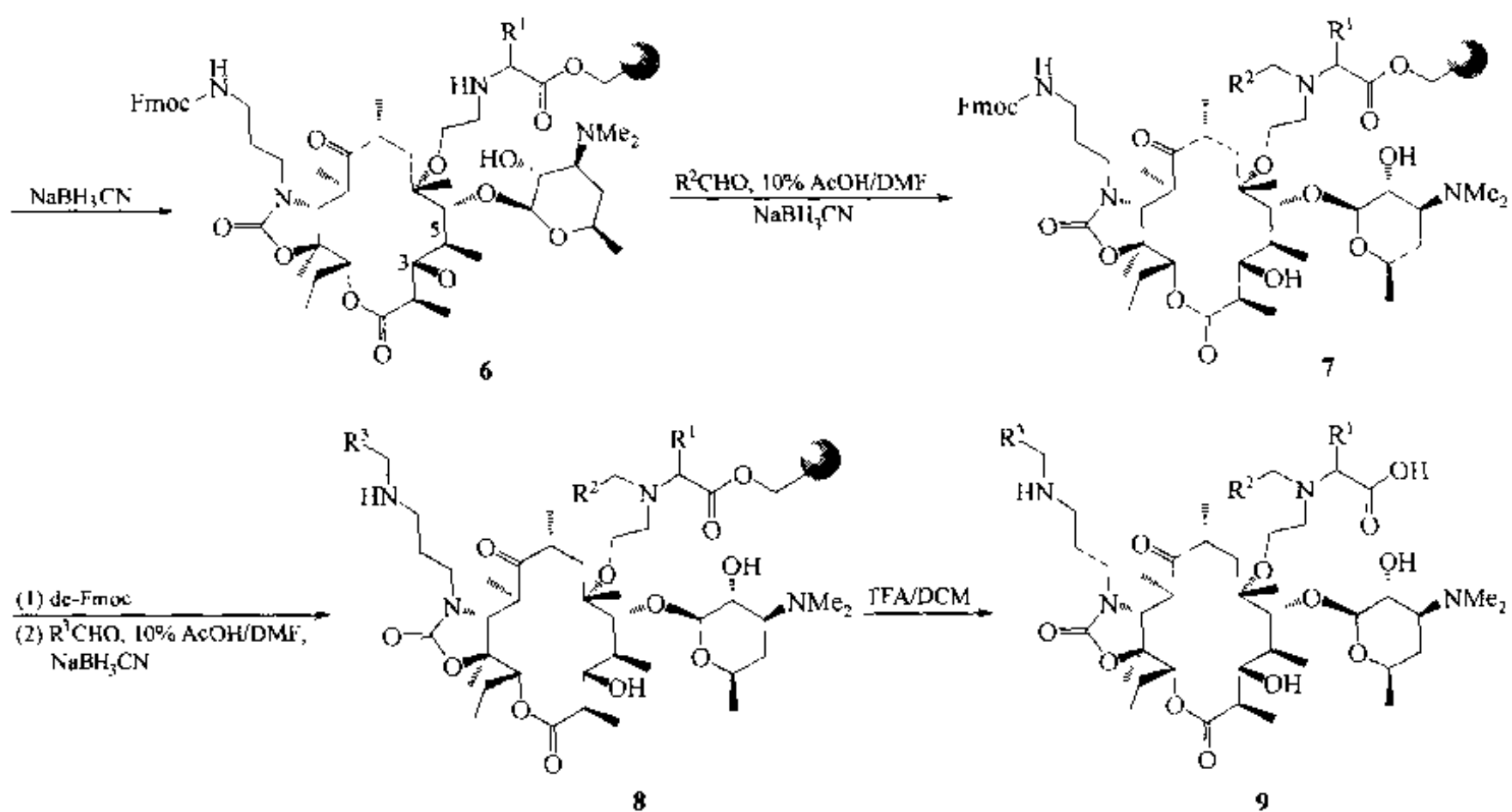
6-O-烯丙基红霉素A



- (a)  $Bz_2O$ , TEA, DMAP/DCM; (b) CDI,  $NaN(TMS)_2$ ./THF-DMF;  
 (c)  $H_2N(CH_2)_3NH_2$ ./MeCN, 70°C; (d) Fmoc-Cl, Py/DCM;  
 (e) 1mol/L HCl/ $H_2O$ -EtOH (1:1), 55°C; (f) MeOH, 55°C;  
 (g)  $O_3$ /DCM, -78°C, DMS, -78~0°C; (h)  $PPh_3$ /THF, 70°C

为了保护 1 的分子完整性不遭受 Linker 裂解反应的破坏, 特将一般的 Wang Linker 改为更温和裂解但又耐受合成反应中涉及的乙酸条件的 Linker 结构 3 为载体进行固相反应。作为模板结构的化合物 1, 主要修饰的位置是在 C-6 上的丙醛及氨基甲酸酯环的 N 上氨烷侧链的氨基。其中载体 3 先与一个 Fmoc-氨基酸缩合得 4, 后者与大环内酯模板分子 1 经亚胺 (5) 及还原胺化生成 6, 此时  $R^1$  基团已经随第一个氨基酸同时被结合在大环的 C-6 侧链上。中间产物 6 的仲胺与另一种醛缩合及还原胺化, 又引入  $R^2$  取代基, 成为叔胺结构 (7), 然后将氨基甲酸酯的侧链上 Fmoc 基脱除, 其游离氨基结构再与第三种醛缩合及还原胺化, 得到带有 3 个侧取代基的大环内酯结构 (8), 最后经三氟乙酸裂解, 得到红霉素 A 衍生物 (9)。





此合成共获得 11 种产物，它们的取代情况、纯度及收率如下：

$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	纯度	收率
			57%	9%
			54%	17%
			90%	15%
			61%	19%
			90%	9%
			100%	23%
			90%	18%

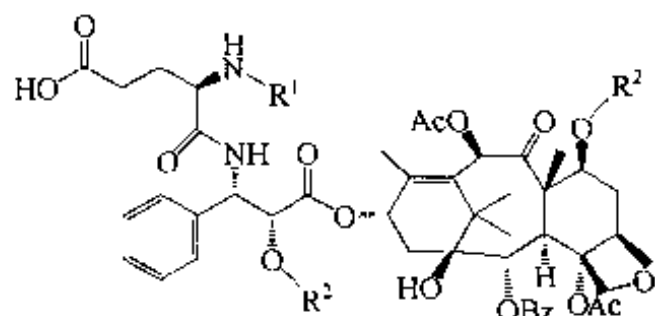
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	纯度	收率
			100%	21%
			100%	19%
			100%	33%
			100%	31%

## 第六节 多羟基(醚)化合物

许多高活性的天然产物具有多羟基或多醚的结构特点,如紫杉醇(Taxol)类、万古霉素类、Sarcodictyin及Carpanone等。它们的骨架结构各异,因此合成反应也无共同点。

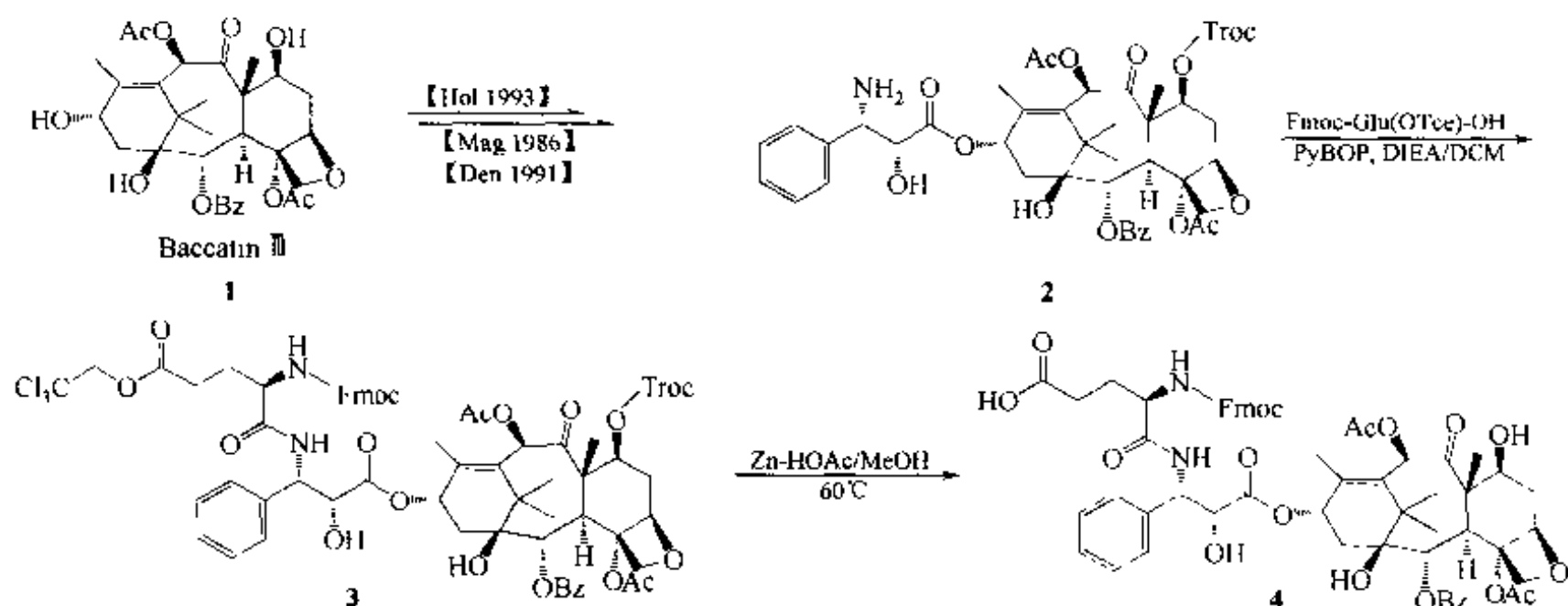
### 一、紫杉醇类衍生库

天然产物紫杉醇是活性很强的抗卵巢癌及抗乳腺癌治疗药。然而由于它及其类似物存在多药抗药性(MDR),限制了在临床上的应用,所以对其进行结构改造的研究一直受到关注。在固相法合成那些结构复杂的天然产物时,从最简单的原料开始,经历过长的合成路线有时是不可行的。比较有效的方式是利用相对方便易得的母核结构作为模板(或支架)连在载体上,进行多位点、大规模的衍生及转化修饰,例如前文介绍的大环内酯(红霉素)型的固相合成就是此方式的实例。

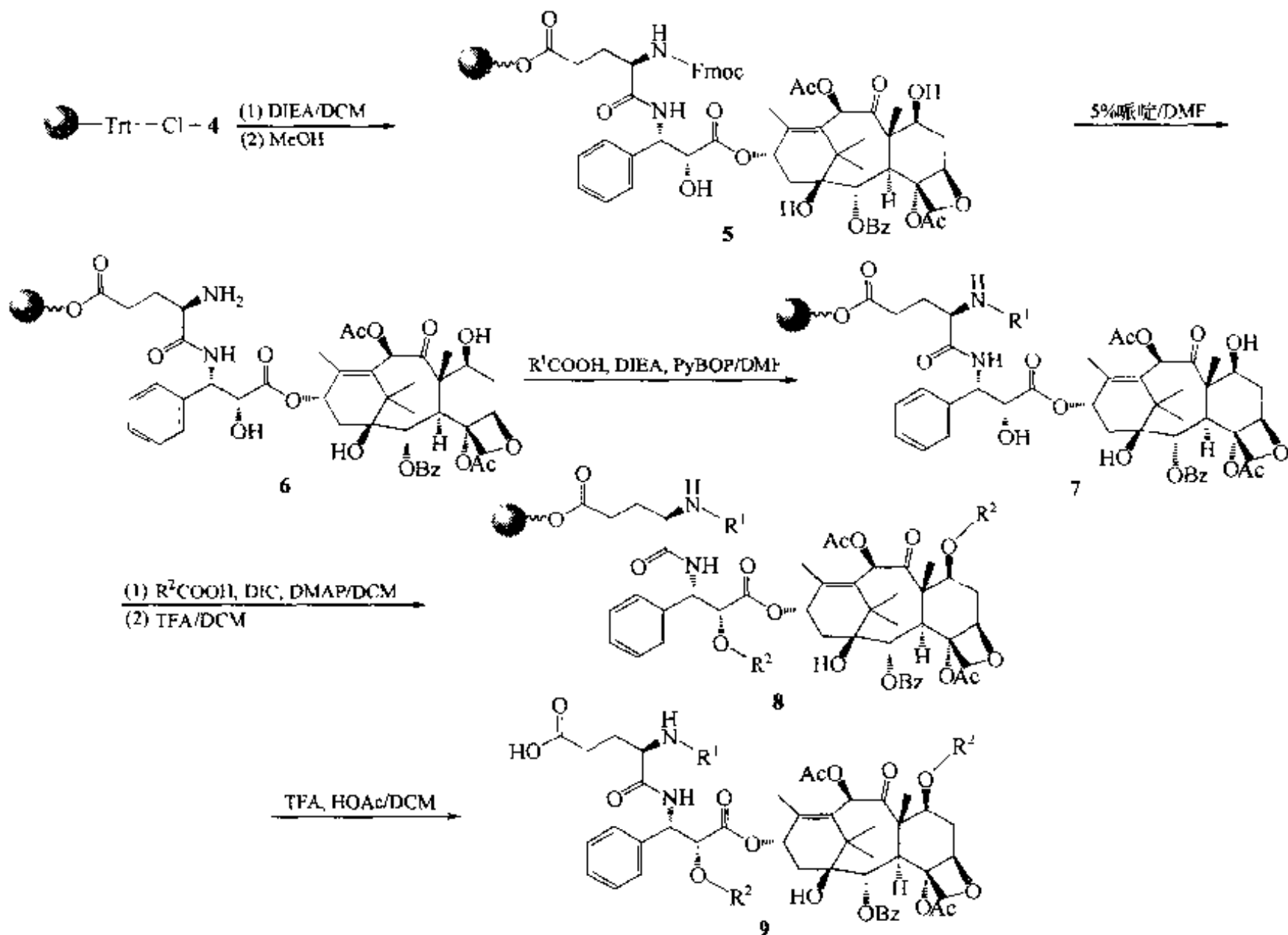


紫杉醇类衍生物

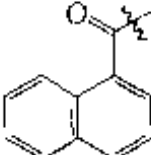
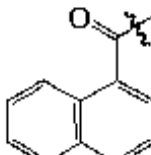
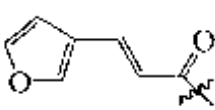
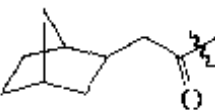
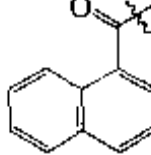
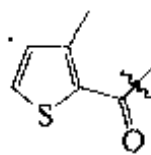
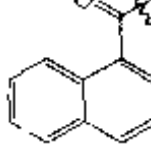
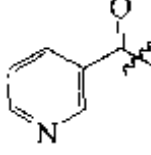
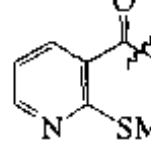
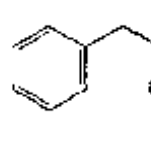
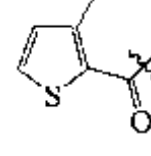
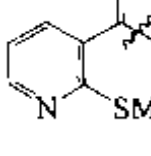
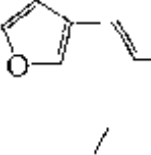
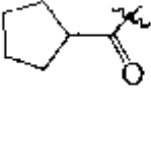
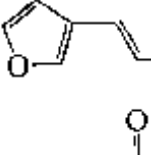
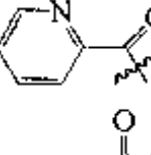
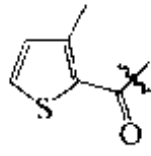
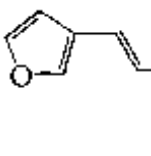
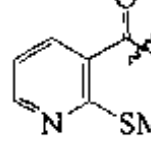
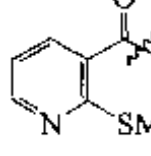
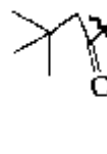
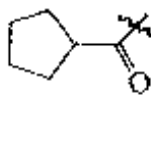
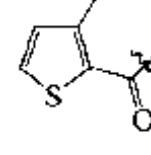
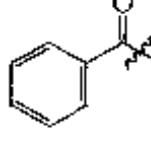
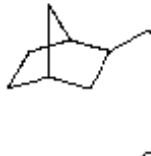
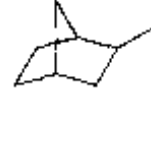
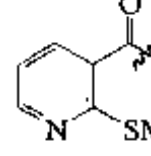
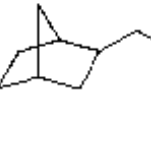
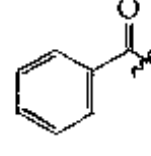
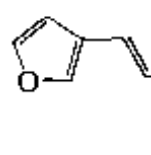
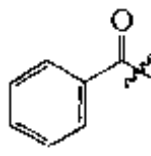
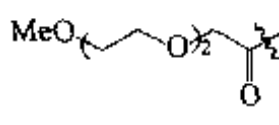
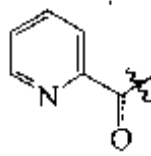
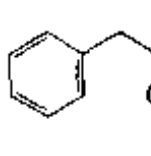
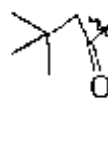
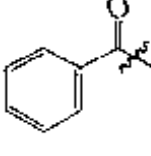
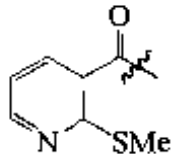
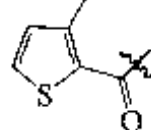

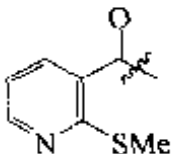
在紫杉醇全合成中,三环[4.3.3.0.1]母核本身就是比较昂贵难得的原料。经过如下几步液相反应,得到模板结构4:



为了百分之百利用模板化合物 **4**，下面的固相合成第一步键合上载 (loading) 反应使用过量的 Cl-Trt-树脂与限量的 **4** 反应 (值得指出的是，常规的固相反应中使用过量的溶液组分与限量的载体反应，以使载体上的底物转化完全)。未转化的 Cl-Trt-树脂用 MeOH 与其反应，使之封帽 (capping) 失活。树脂上的模板结构 (**5**) 经脱除 Fmoc 后，其游离氨基结构 (**6**) 与相关的羧酸化合物缩合，接上  $\text{R}^1$  侧取代 (**7**)。后者分子中的两个羟基在缩合剂及对二甲氨基吡啶催化下被其他相关的羧基组分酰化，生成共含 3 个侧取代的衍生结构 (**8**)。最后经酸处理，裂解 Trt Linker，释放出外周结构修饰的紫杉醇衍生物 (**9**) 【Xia 1997】。



基于此路线共制备了 400 种紫杉醇衍生物，其中的  $R^1$  及  $R^2$  可以是多种类型的取代。以下列出了 20 种衍生物的取代情况及相应的总收率：

$R^1$	$R^2$	总收率	$R^1$	$R^2$	总收率
		约100%			65%
		83%			83%
		74%			61%
		81%			80%
		75%			80%
		86%			74%
		86%			90%
		约100%			71%
		约100%			78%
		81%			68%

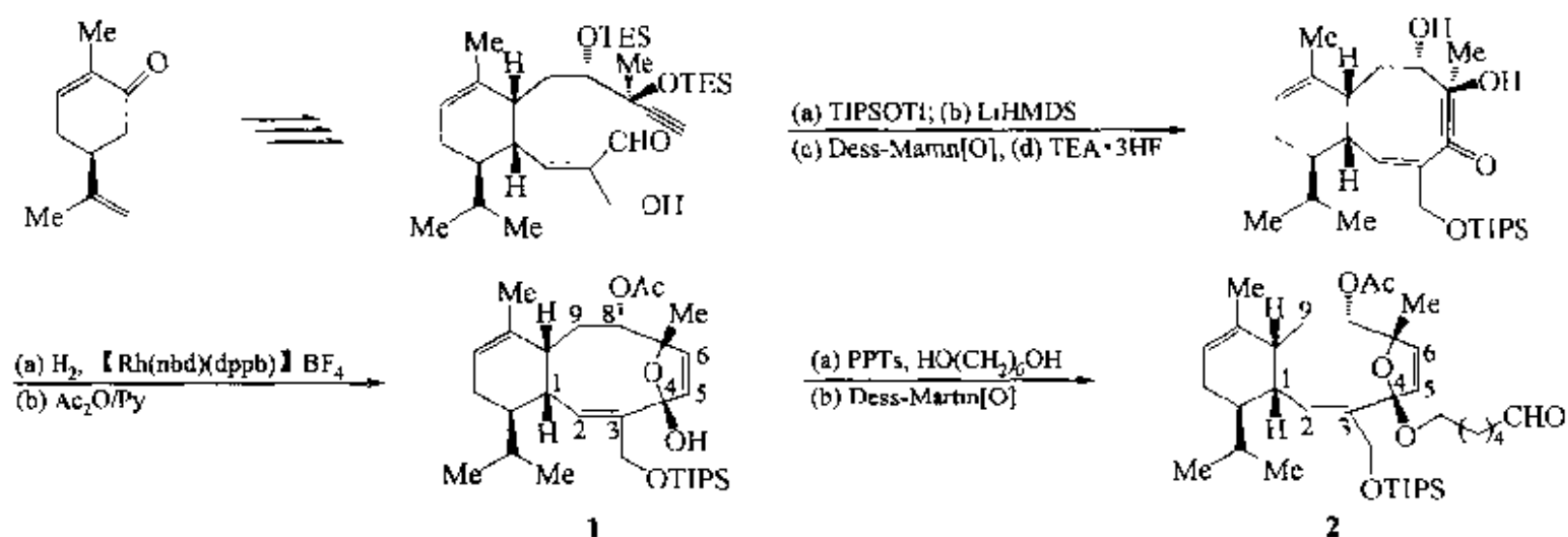
## 二、Sarcodictyin 衍生物

该类化合物是从软珊瑚体中分离出的海洋天然产物。1997 年有研究报道认为 Sarcodictyin 具有明显的抗癌活性【Cio 1997】，其作用机理与紫杉醇相似。随后建立了其全合成的路线【Nic 1997a, 1998b】。为了开发更多的衍生物，Nicolaou 实验室又成功地用固相方式合成了 Sarcodictyin 衍生产物库【Nic 1998c】。

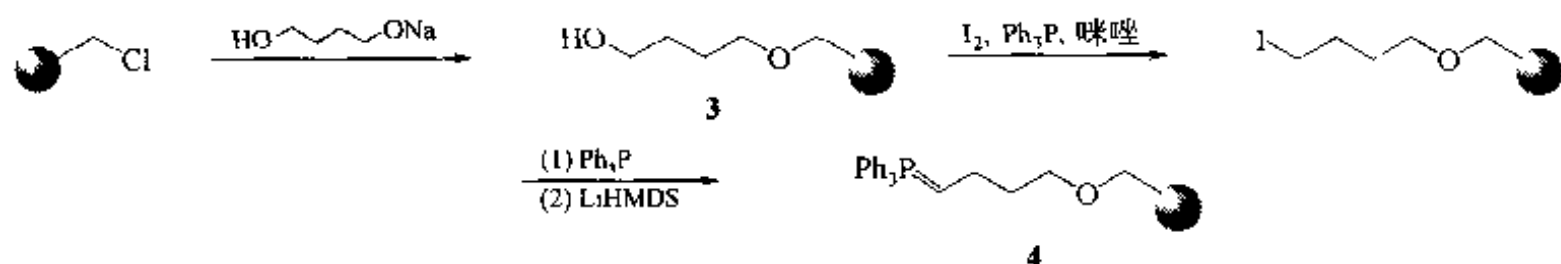




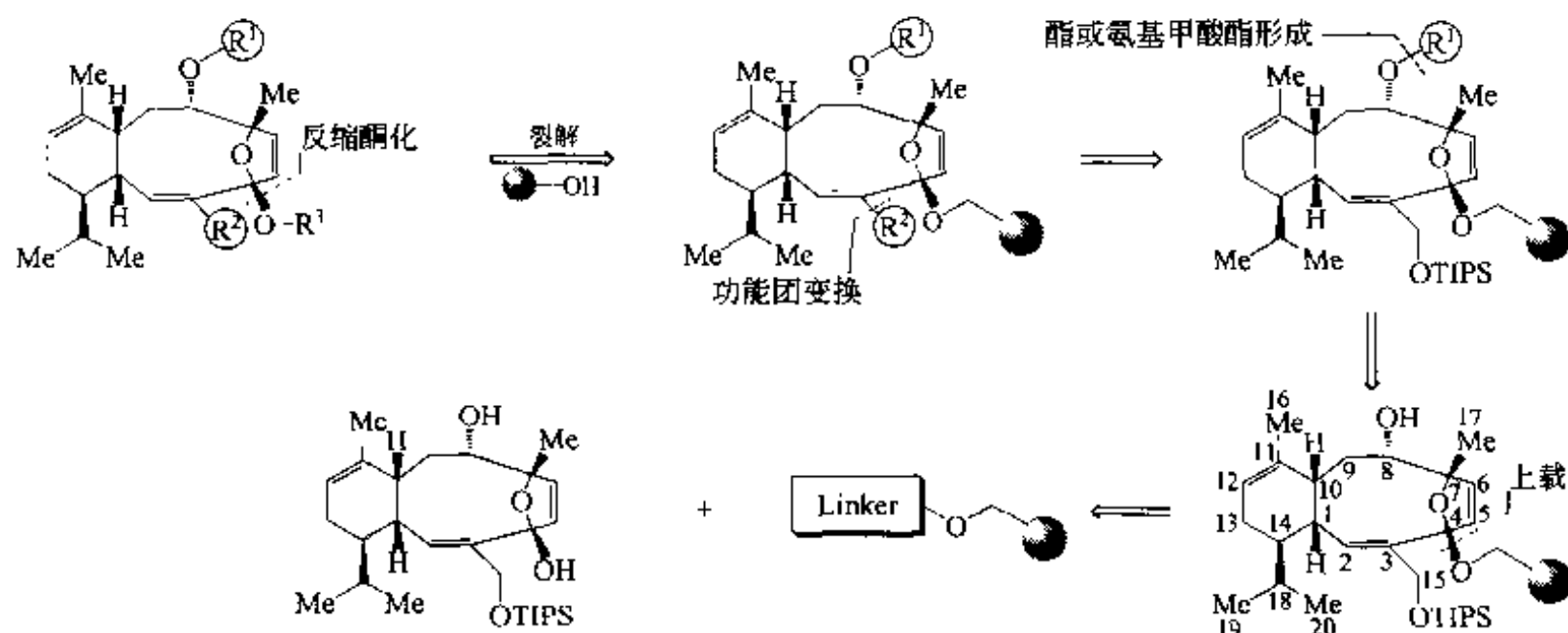
与前面的大环内酯及紫杉醇合成例相似，先用液相方式合成该化合物的骨架结构 (1) 及 (2) 作为固相组装的模板：



模板 1 与 2 在 C-4 上的活性功能基不同，因此与它们相连接的载体也不同。带羟基的模板 1 与羟丁基醚树脂 (3) 以醚键相连，而模板 2 的醛基与 Wittig 试剂型树脂 (4) 相连，这两种功能化树脂的制备由下述反应完成：

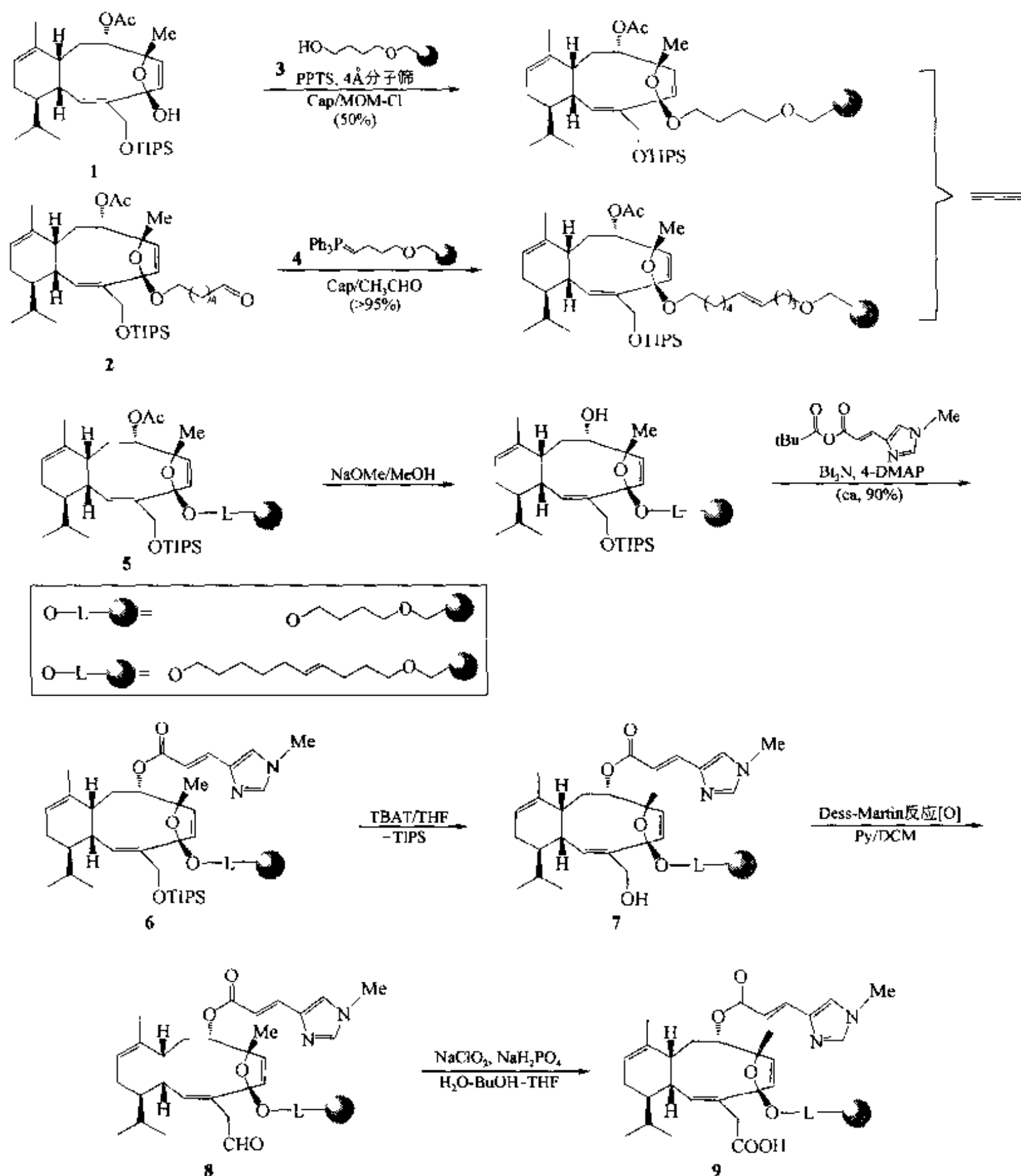


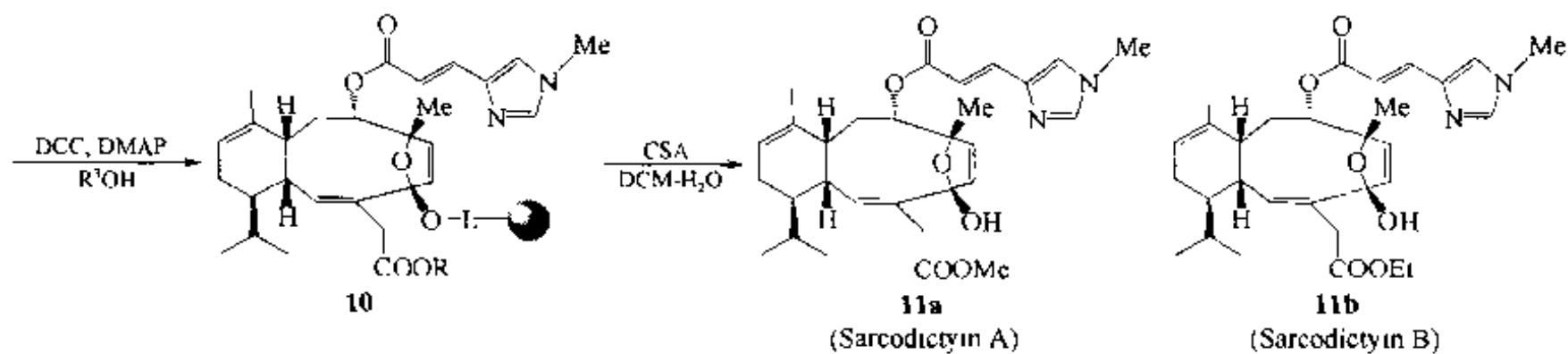
与紫杉醇的固相合成相似，由于模板化合物 1 及 2 的来源不易，它们分别与过量的载体 (3 或 4) 反应，以确保完全利用这两个难得的中间体。反应后分别用氯代二



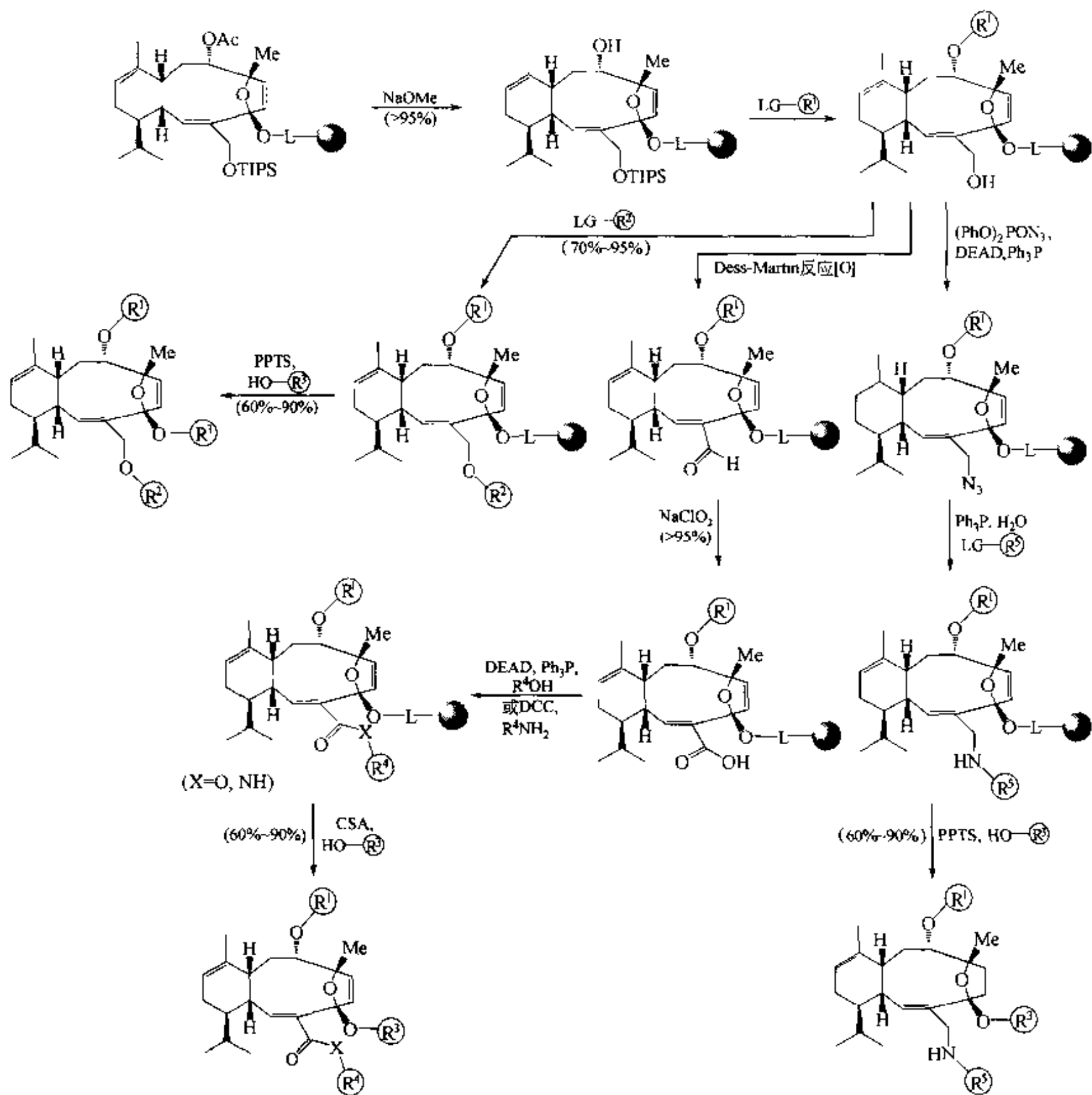
甲醚 (MOM-Cl) 及乙醛封闭剩余的 3 及 4 上的活性 Linker, 模板结构与载体相连后按照下面的逆合成分析结果依次进行 C-8 上的  $R^1$ 、C-3 上的侧链  $R^2$  及 C-4 上的  $R^3$  组装。

固相载体上的第一步组装反应是脱除 8 位羟基上的乙酰基, 再使游离羟基与  $R^1$  的混合酸酐缩合, 引入  $R^1$  得 6, 然后脱除 C-3 侧链上的 TIPS 保护基, 再使伯醇结构 (7) 氧化为醛 (8), 用次氯酸钠条件使醛氧化为酸 (9), 后者经 DCC- $R^2$ -OH 条件酯化, 引入  $R^2$  取代 (10), 最后在樟脑磺酸 (CSA) 催化下使半缩酮 Linker 裂解, 并使 C-4 上的羟基转化为  $R^3$  醚结构 (11)。

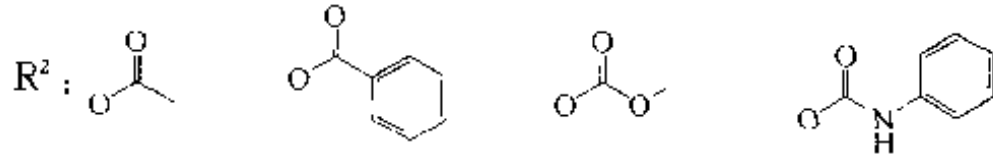
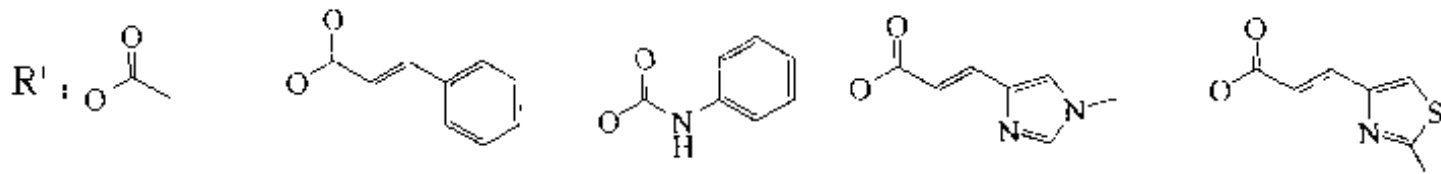




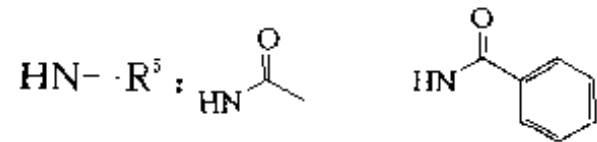
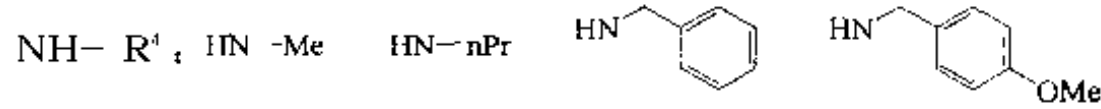
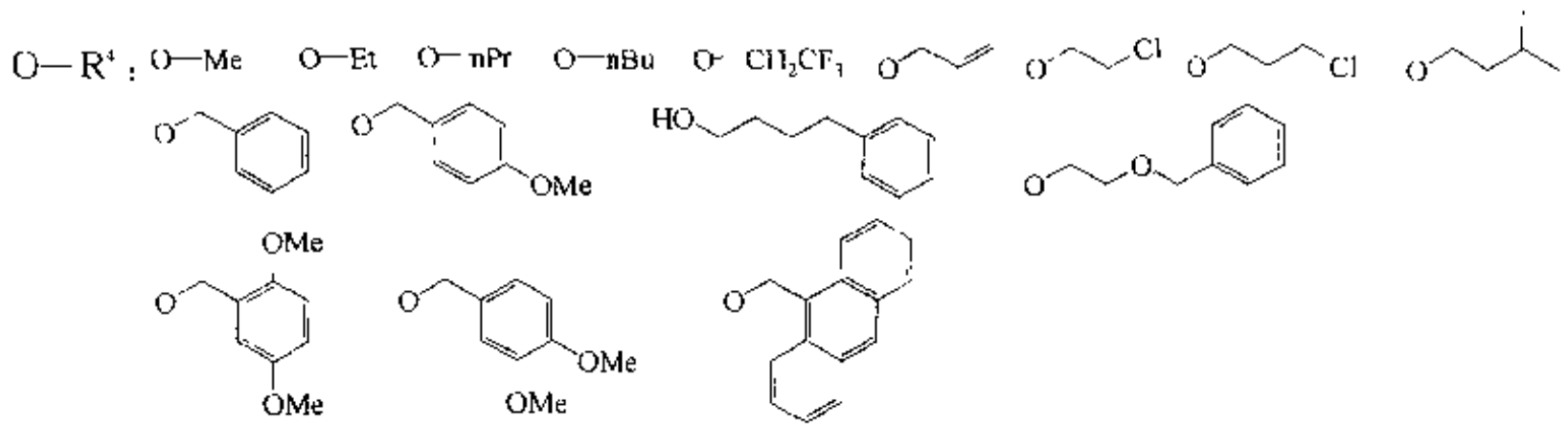
上述合成中的伯醇结构 (7) 除了转化为醛及酸外, 还可以被酸酐、酰氯或异氰酸酯转化为酯、碳酸酯或氨基甲酸酯型的 R<sup>2</sup> 取代基。7 的伯醇也可以转化为叠氮, 进而衍生为酰胺型 R<sup>5</sup> 取代。此外, 最后一步的半缩酮交换裂解反应还可以用更多样的醇, 形成 R<sup>3</sup> 取代。



上述各种产物中 R<sup>1</sup>~R<sup>5</sup> 的取代结构情况如下。

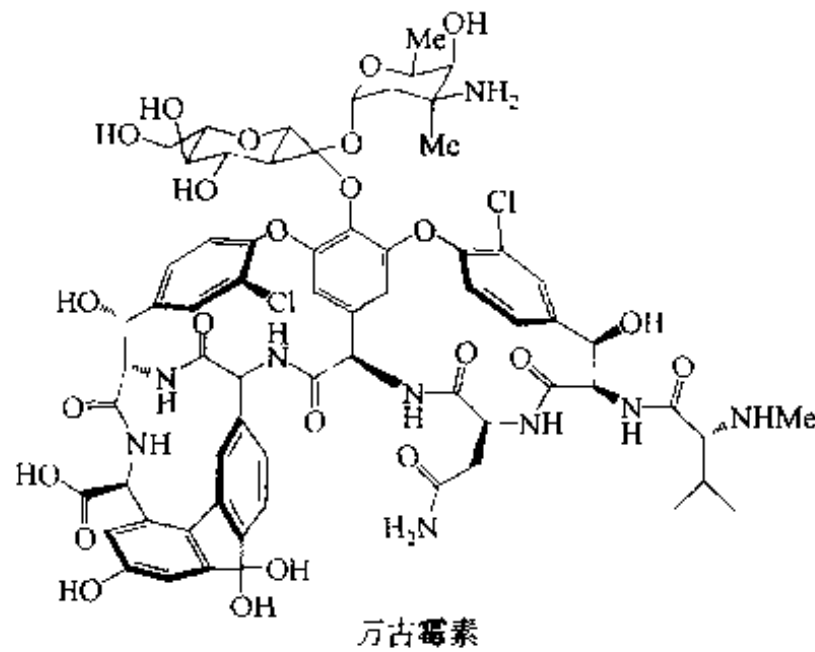


R<sup>3</sup>: H Me Et CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> nPr

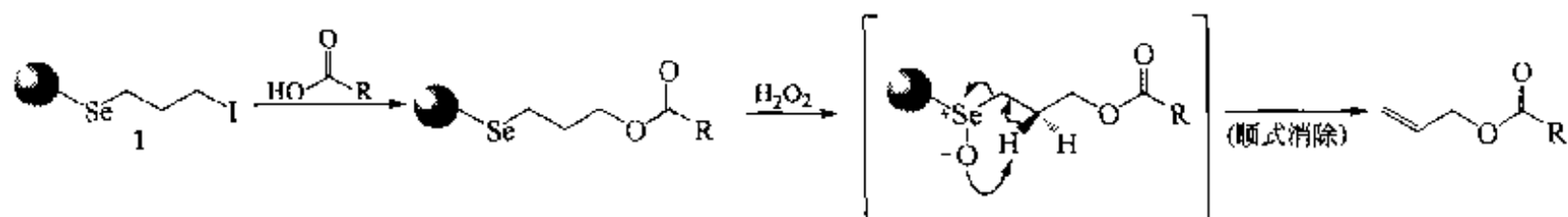


### 三、万古霉素及类似物

大量研究表明，万古霉素 (vancomycin) 母核外侧的寡糖结构对 VRE (抗万古霉素肠球菌菌株) 的活性作用至关重要。美国 Lilly 公司研究人员对该分子上的寡糖结构进行了某些修饰，使母体结构获得明显的抗 VRE 效果【Nag 1993】。因此，进一步修饰万古霉素分子中糖部分的结构是开发此类抗菌素新药的有效途径。

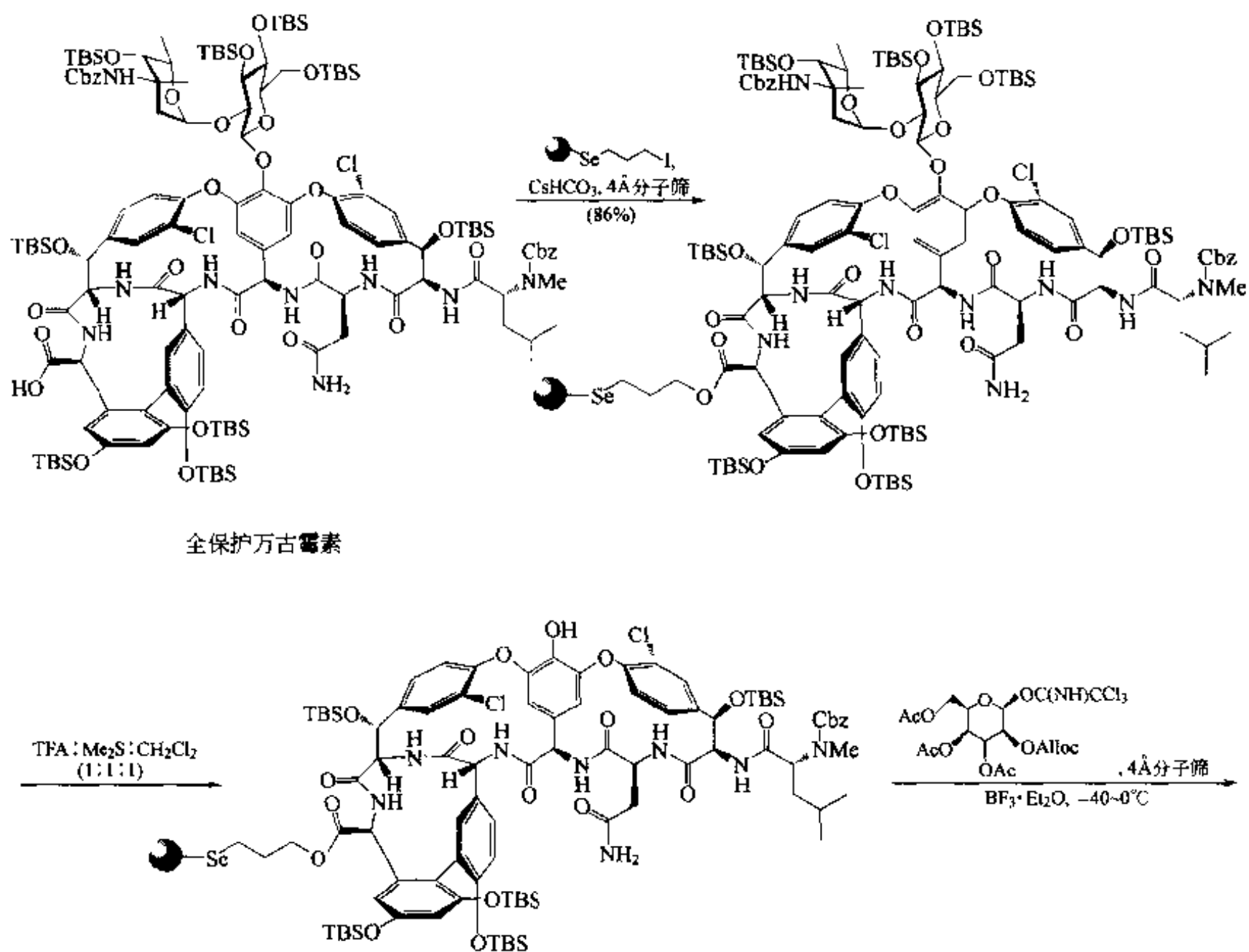


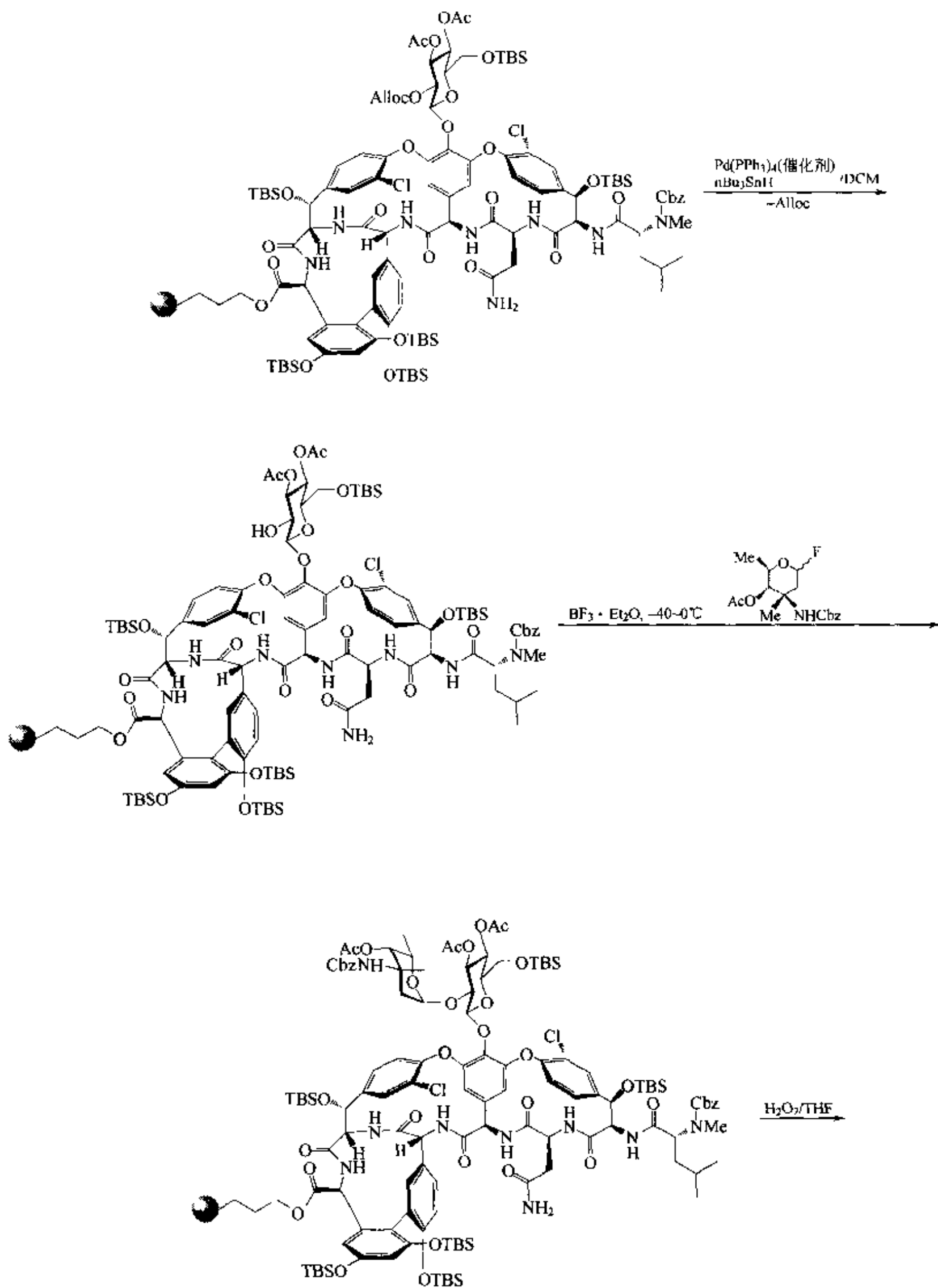
基于此类化合物在衍生反应后纯化困难，Nicolaou 实验室摸索了固相方式修饰糖侧链结构的反应条件【Nic 2000a】。该分子中含有各种类型的羟基及糖合成化学的特殊情况均要求固相载体的 Linker 具有温和的链合、温和的裂解及耐受合成反应条件的特点。根据这种情况，碘代丙基硒树脂 (1) 是理想的载体，因为它具有原烯丙结构 (Pro-allyl)，当此 Linker 与万古霉素上 (唯一的) 羧基形成酯键，并完成结构修饰后，经温和氧化发生顺式消除，使 Linker 经历保险型裂解反应，放出产物。

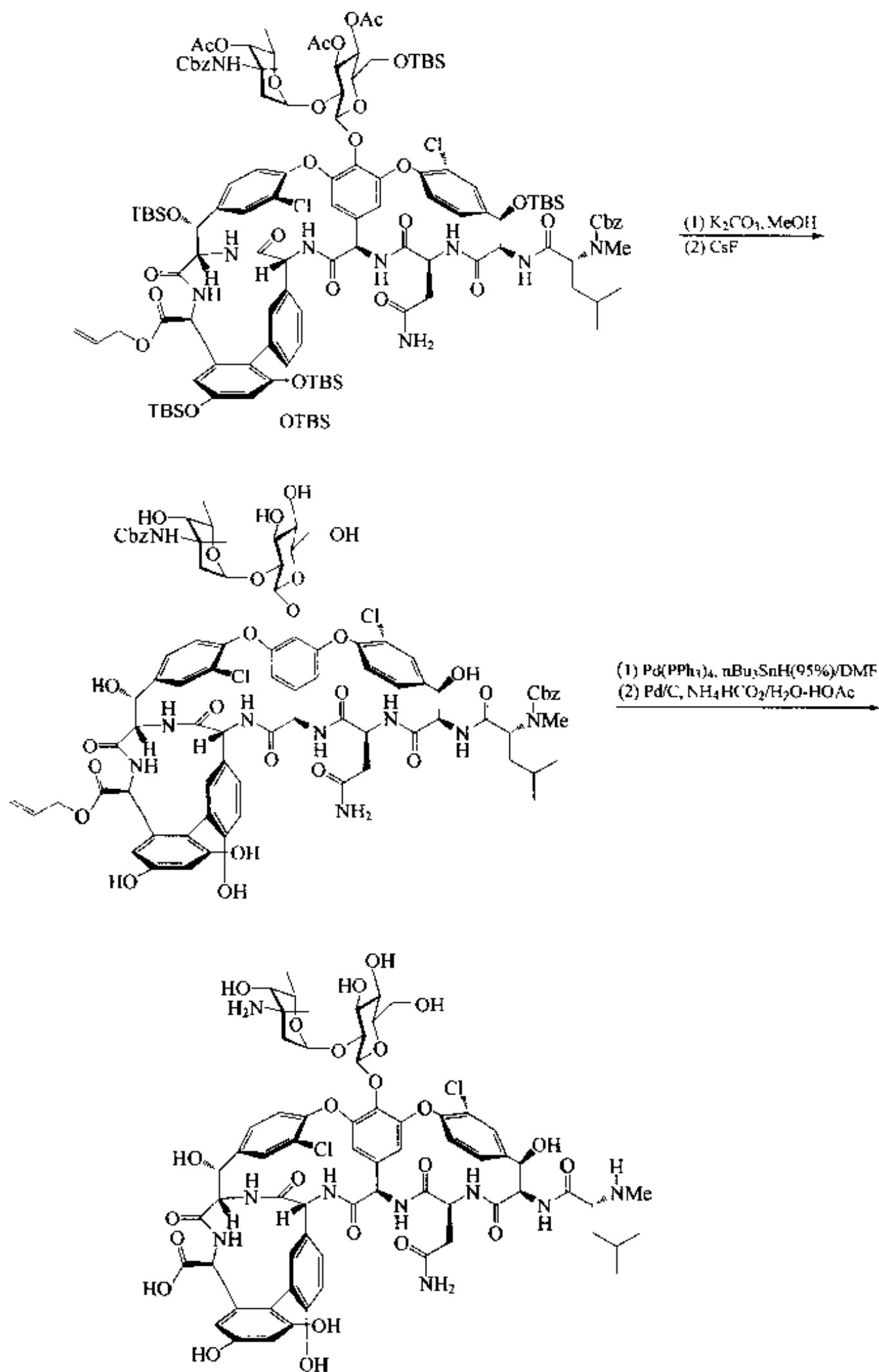


### 1. 母体结构脱糖、再糖化反应条件的确立

下面的合成就是以此树脂为载体进行的脱糖、再糖化，相应的保护基转换及裂解回收产物等 6 步固相反应及 2 步液相反应：



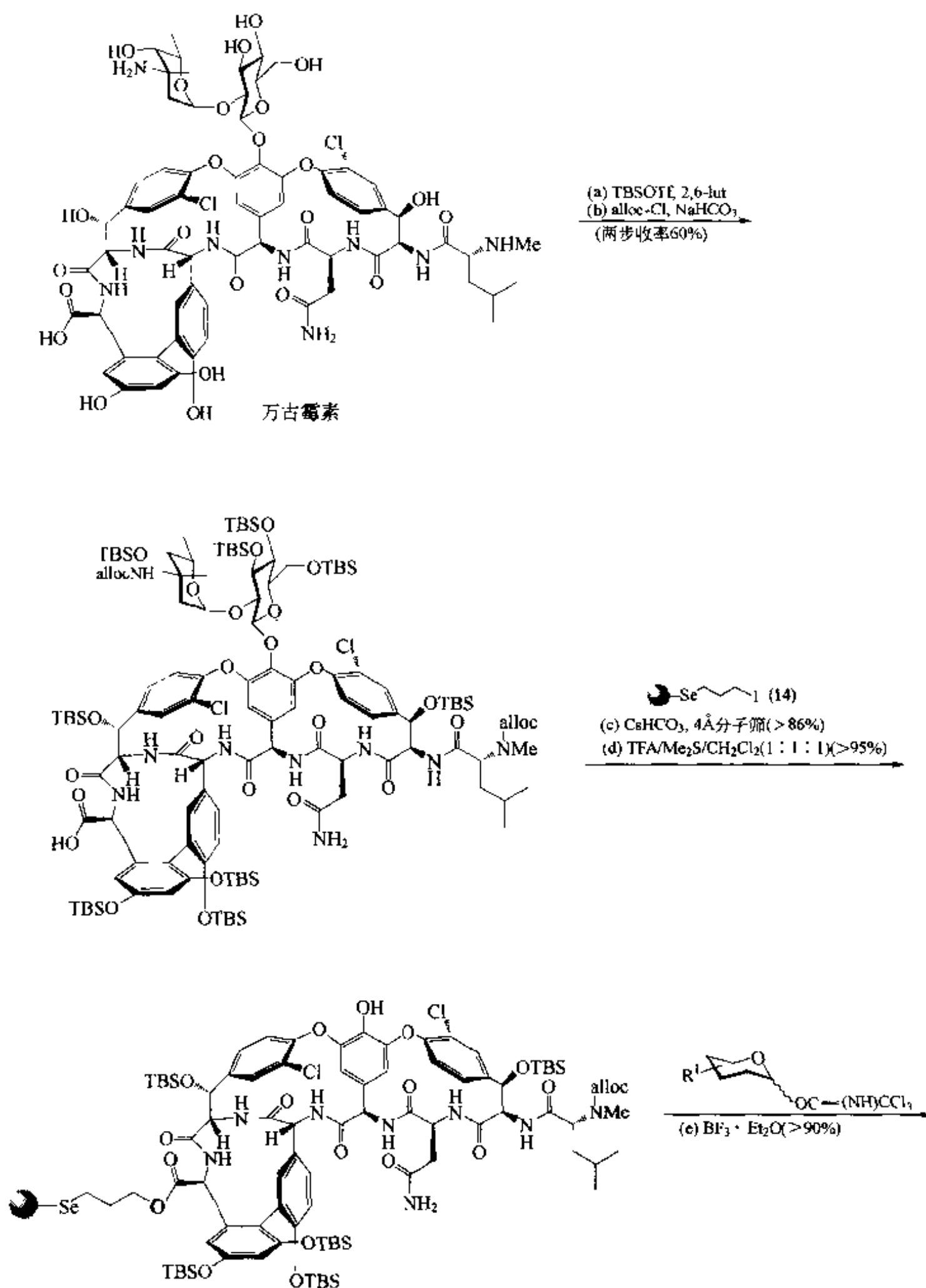




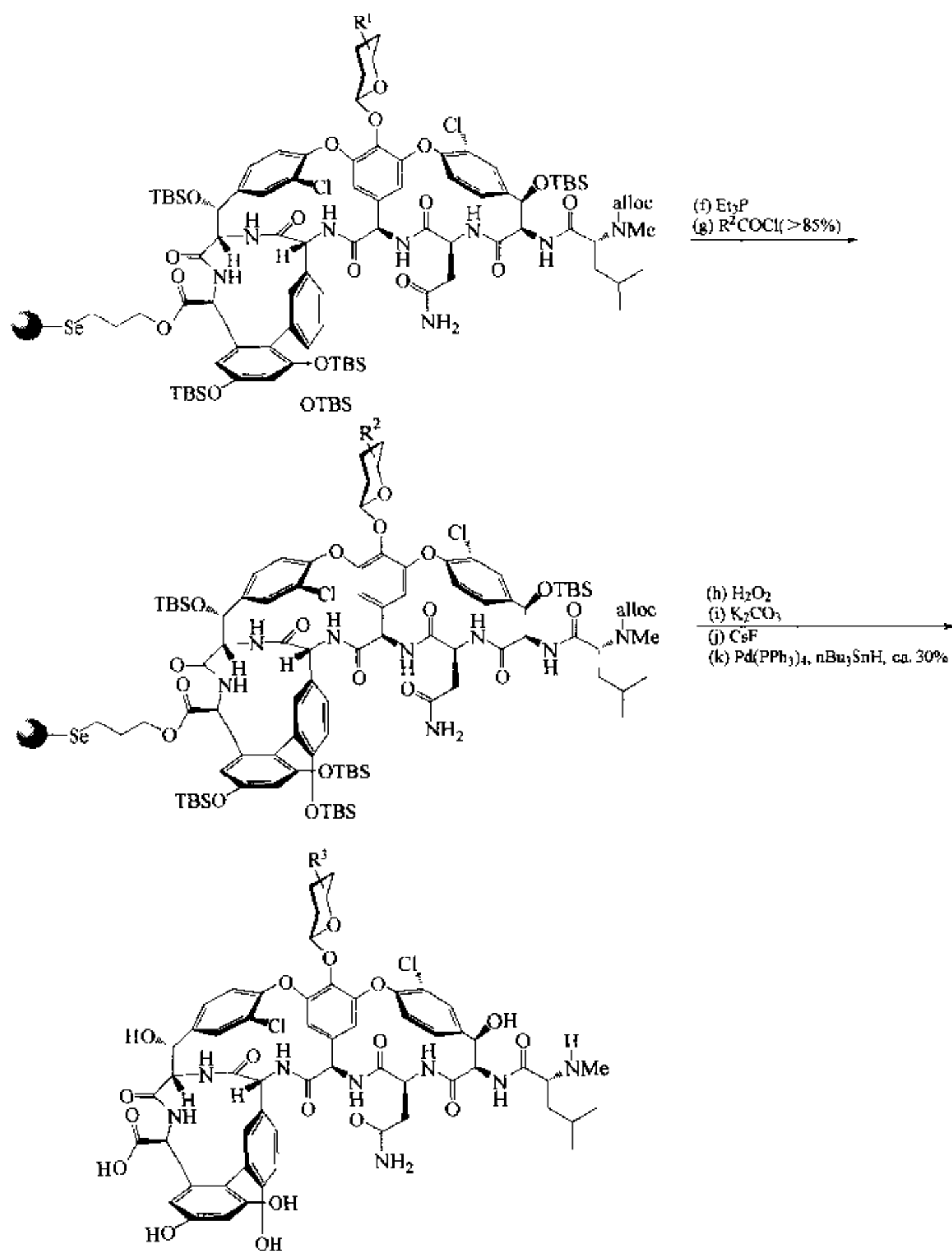
## 2. 单糖类似物合成【Nic 2001】

首先将万古霉素的全部羟基转化为三丁基硅醚，将一个糖上的伯胺及 N 端仲胺上的氮引入烯丙氧羰基 (alloc)，然后与碘丙基树脂相接，再经三氟乙酸二甲硫醚处理脱除双糖，得到酚羟基游离的支架结构。在三氟化硼乙醚作用下，向后者的酚羟

基引入含叠氮基的不同单糖，再对叠氮还原、酰化，生成结构多样的单糖衍生物。后者经脱除各保护基及 Linker 裂解（条件与“1”相同），得到 11 种万古霉素单糖类似物。

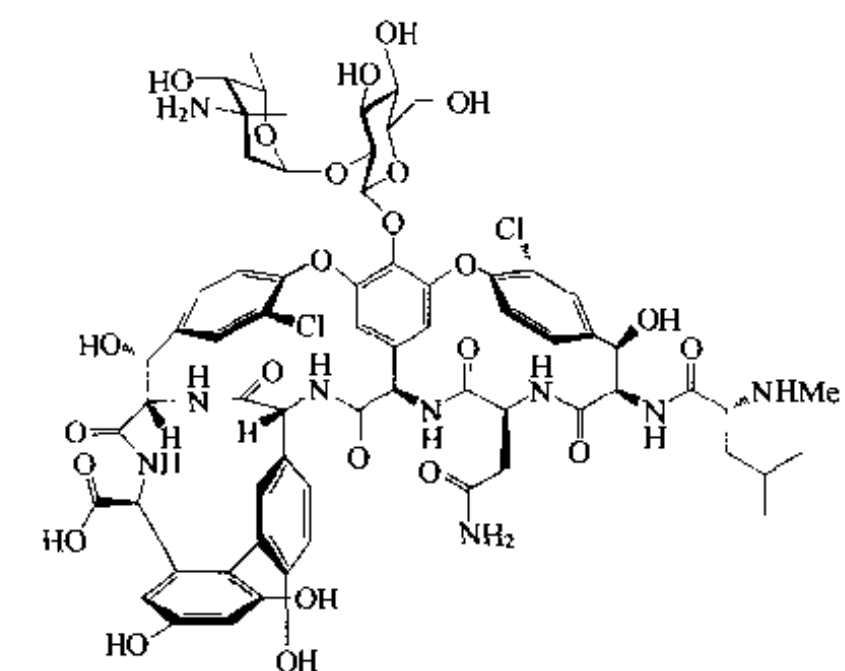




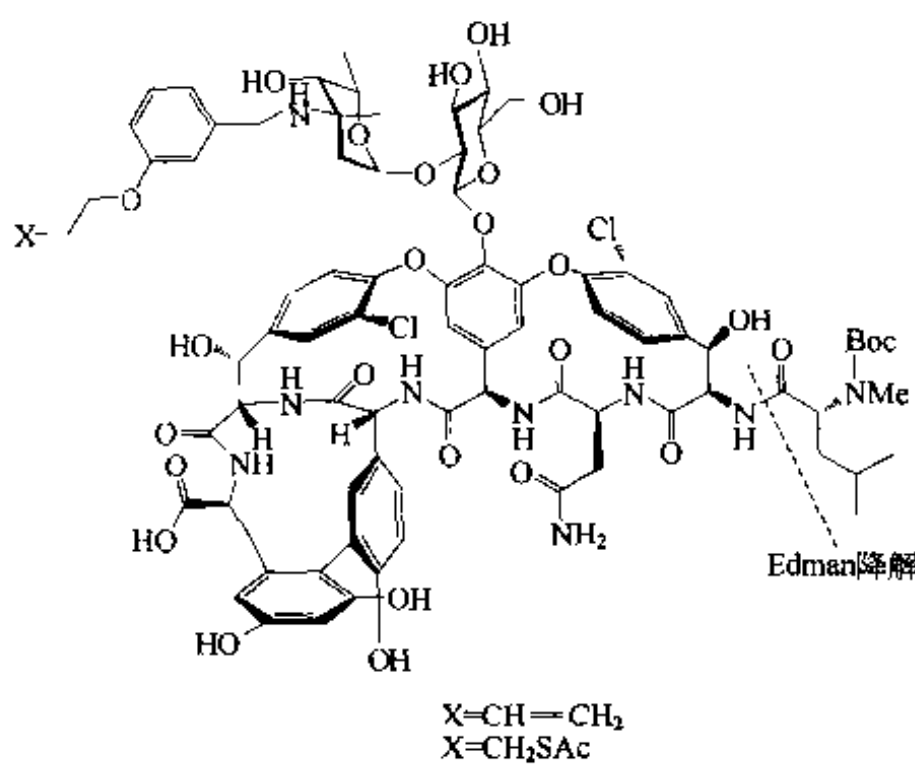
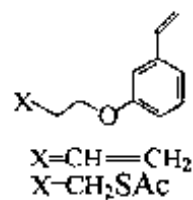


### 3. N端及C端氨基酸的改变【Nic 2001】

除了上述两种结构改造外，Nicolaou 等人在万古霉素主链的 N 端（右侧）及 C 端（左侧）分别引入了不同的氨基酸。基本步骤为先经 Edman 降解脱除 N 端上的 Me-N-Leu 残基中除了一  $\text{NH}_2$  以外的其他结构，得到 A，后者再分别与 5 种固相载连的氨基酸相接，得到 C 端含有不同氨基酸结构的中间体 B。每种 C 端修饰的中间体 N 端氨基再分别与 21 种天然及非天然氨基酸缩合，因此可获得一个含 100 多种结构修饰的万古霉素衍生物库 (C)。4 步反应总收率在 40% 以上。

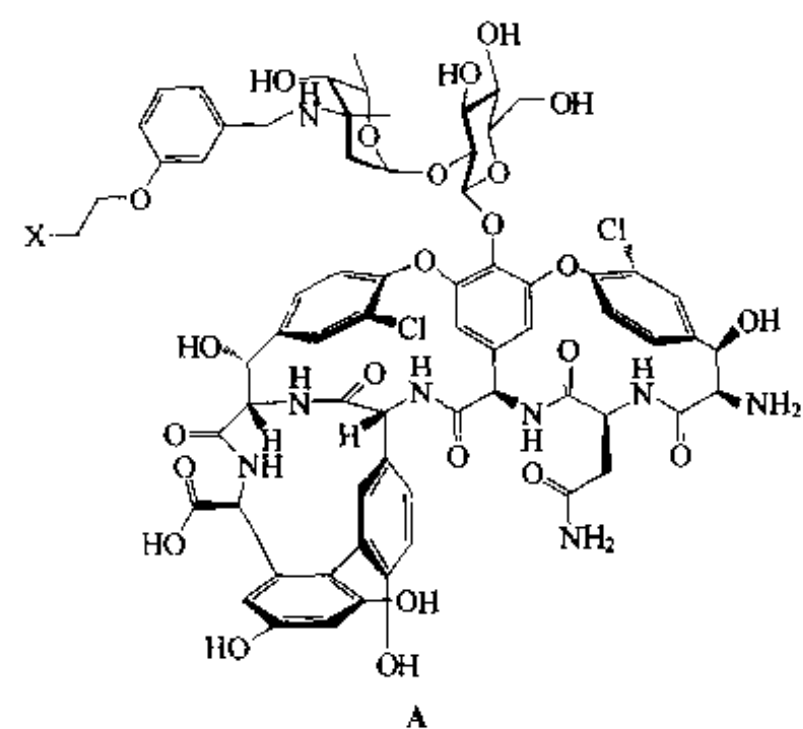
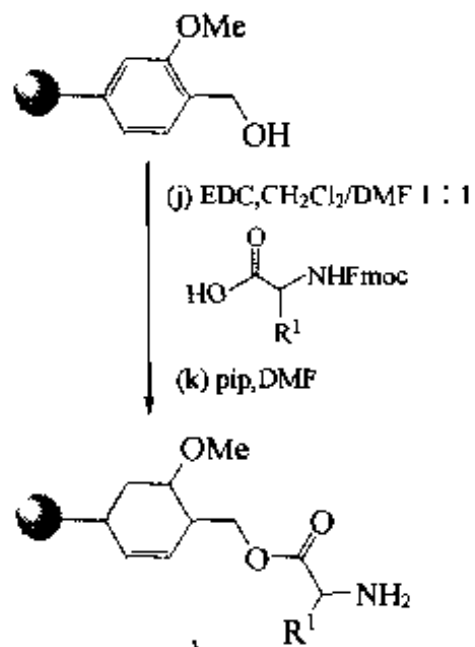


(a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , 二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 (>95%)  
 (b)  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{DMF}/\text{MeOH}$  3:1,  $\text{NaCNBH}_3$  (>90%)



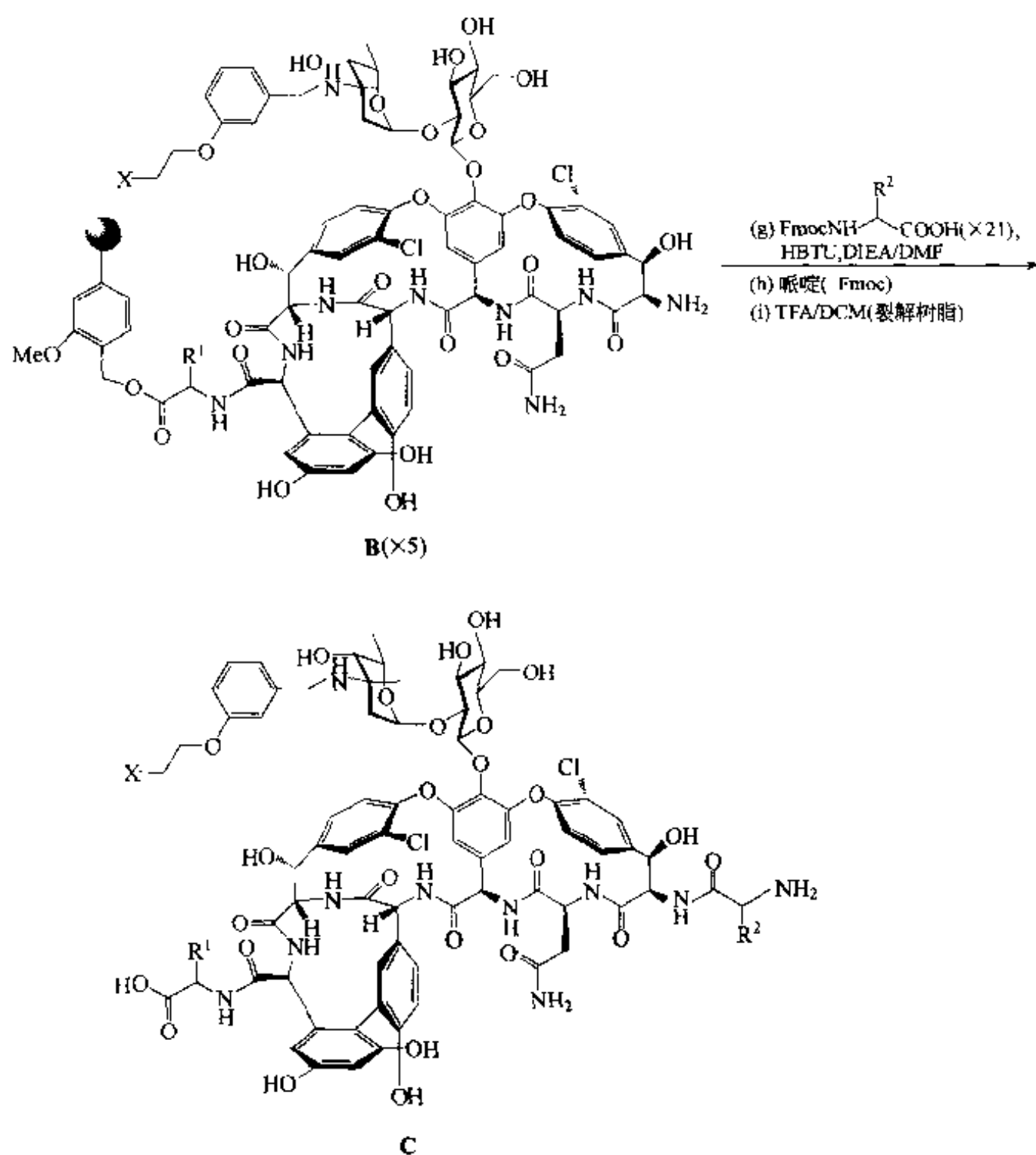
(c)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 (d)  $\text{PhNCS}$ ,  $\text{Py}/\text{H}_2\text{O}$  1:1  
 (e)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 (三步反应收率>85%)

Edman降解



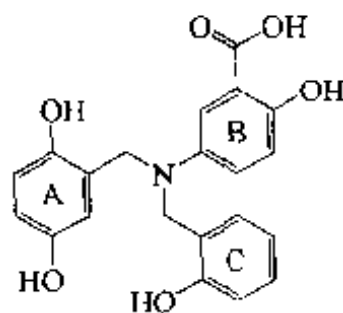
(f)  $\text{HBTU}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{DMF}$

A



#### 四、Lavendustin A 类似物

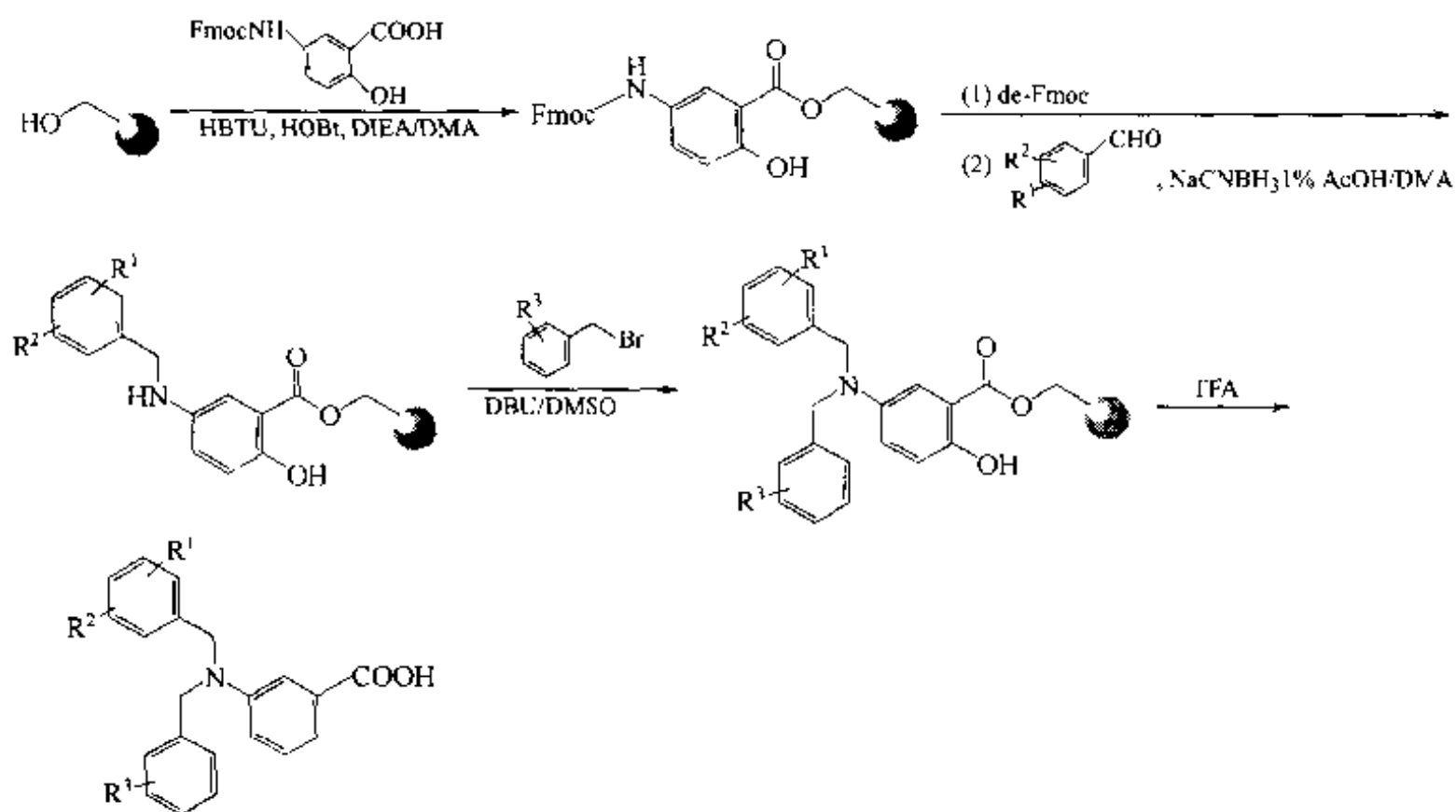
天然产物 Lavendustin A 是 1989 年从链霉菌 (*Streptomyces griseolavendus*) 中分离出的多酚化合物【Ono 1989】。随后的研究表明该天然产物对蛋白质酪氨酸激酶 (PTK) 具有特异性抑制活性【Smy 1993】。PTK 对细胞内的许多信号传递有重要的调控作用, 如果出现 PTK 的非正常表达, 则可导致包括癌在内的细胞无序增殖。因此出现了一些对 Lavendustin A 进行结构修饰的合成研究【Nus 1994】。



Lavendustin A

从固相合成角度分析 Lavendustin A, 可以看出分子中的羧基及酚羟基均可作为与载体上 Linker 相连的反应功能基。

### 1. 羧基与载体相连的合成【Gre 1995】

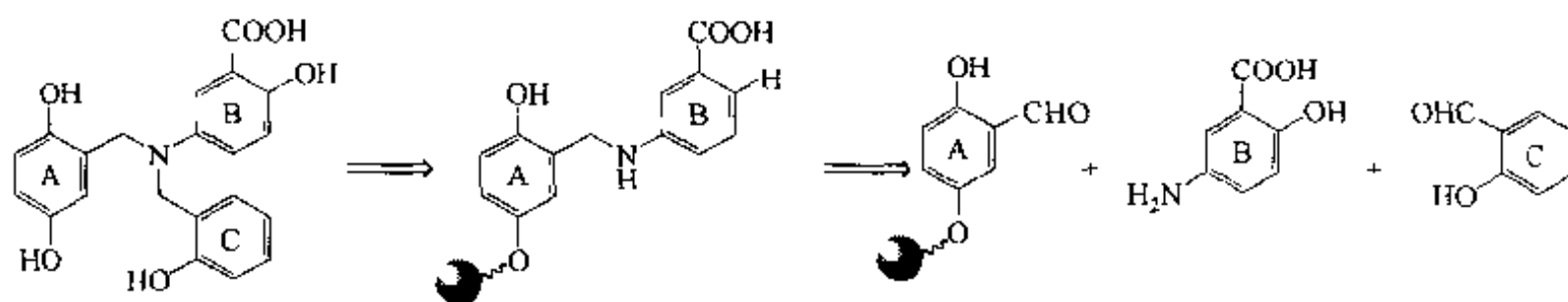


(R<sup>1</sup>=H, 2-OMe, 2-OH; R<sup>2</sup>=3-OMe, 4-OMe, 5-OMe, 5-OH; R<sup>3</sup>=2-OH, 2-OMe, 2-F, 4-NO<sub>2</sub>)

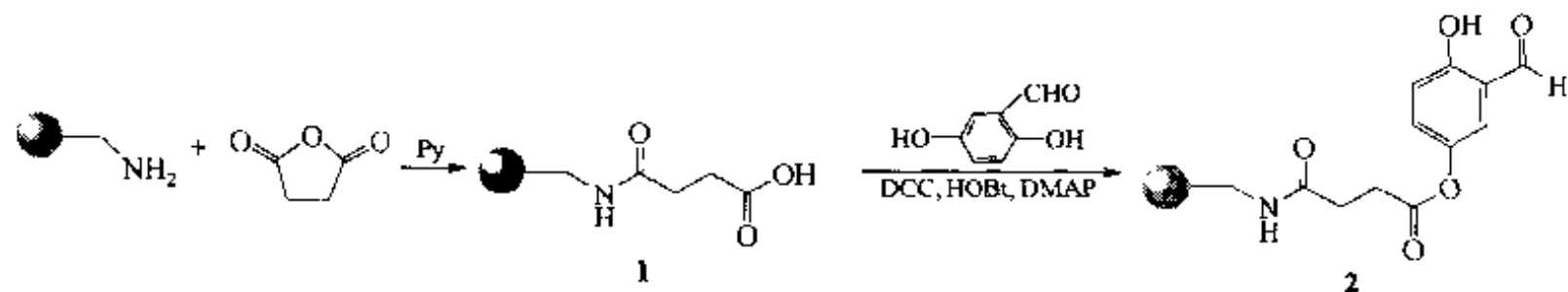
20 种产物总收率在 30%~61% 之间。

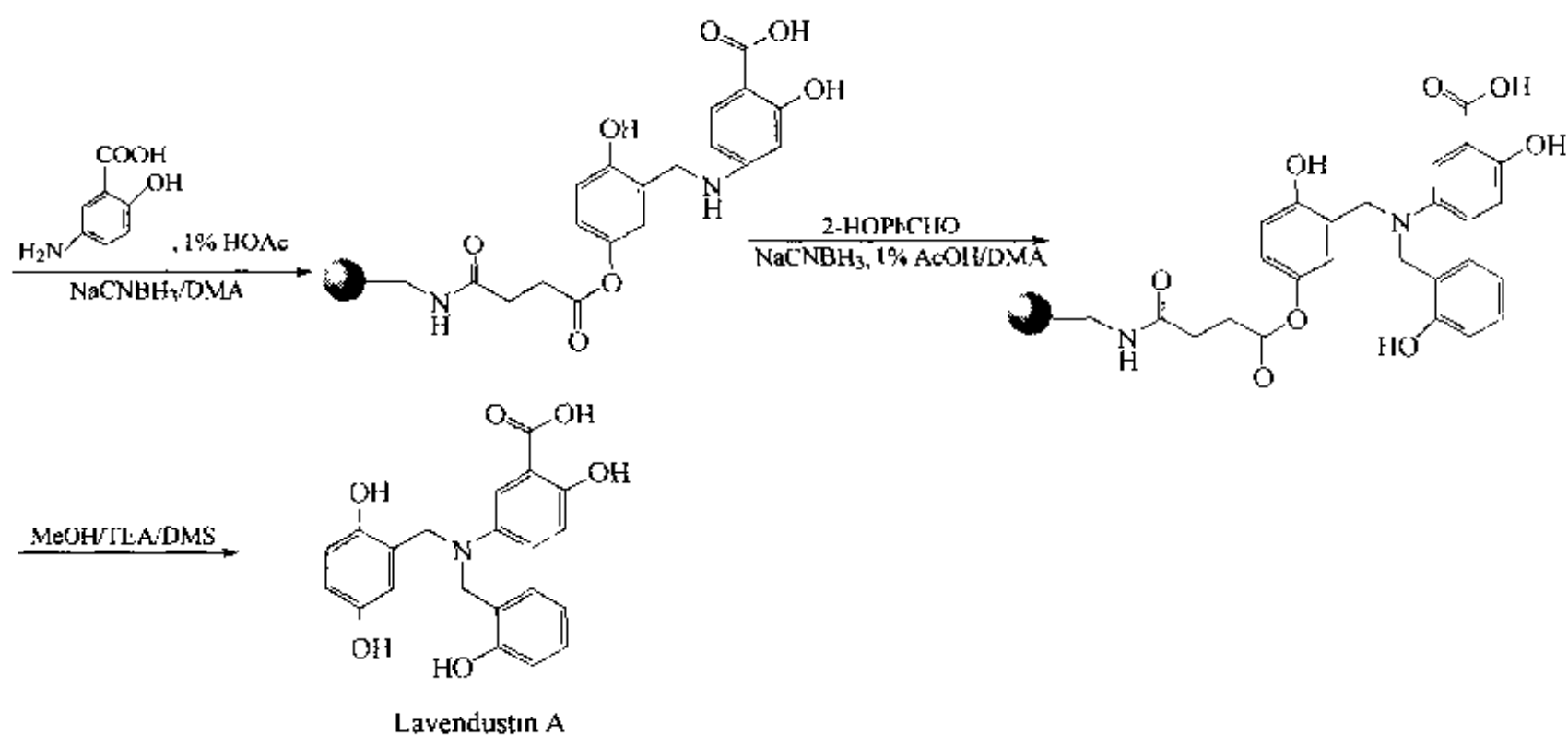
### 2. 酚羟基与载体相连的合成【Dev 1996】

目标结构中 3 个苯环上均含有酚羟基, 但它们所处的环境不同, 即 4 个酚羟基中有 3 个处在其他取代基的邻位, 显然因位阻因素不宜与体积巨大的载体相连, 因此 A 环上的间位酚羟基是唯一合理的与载体相连的功能基。由此推出如下的逆合成分析路线:

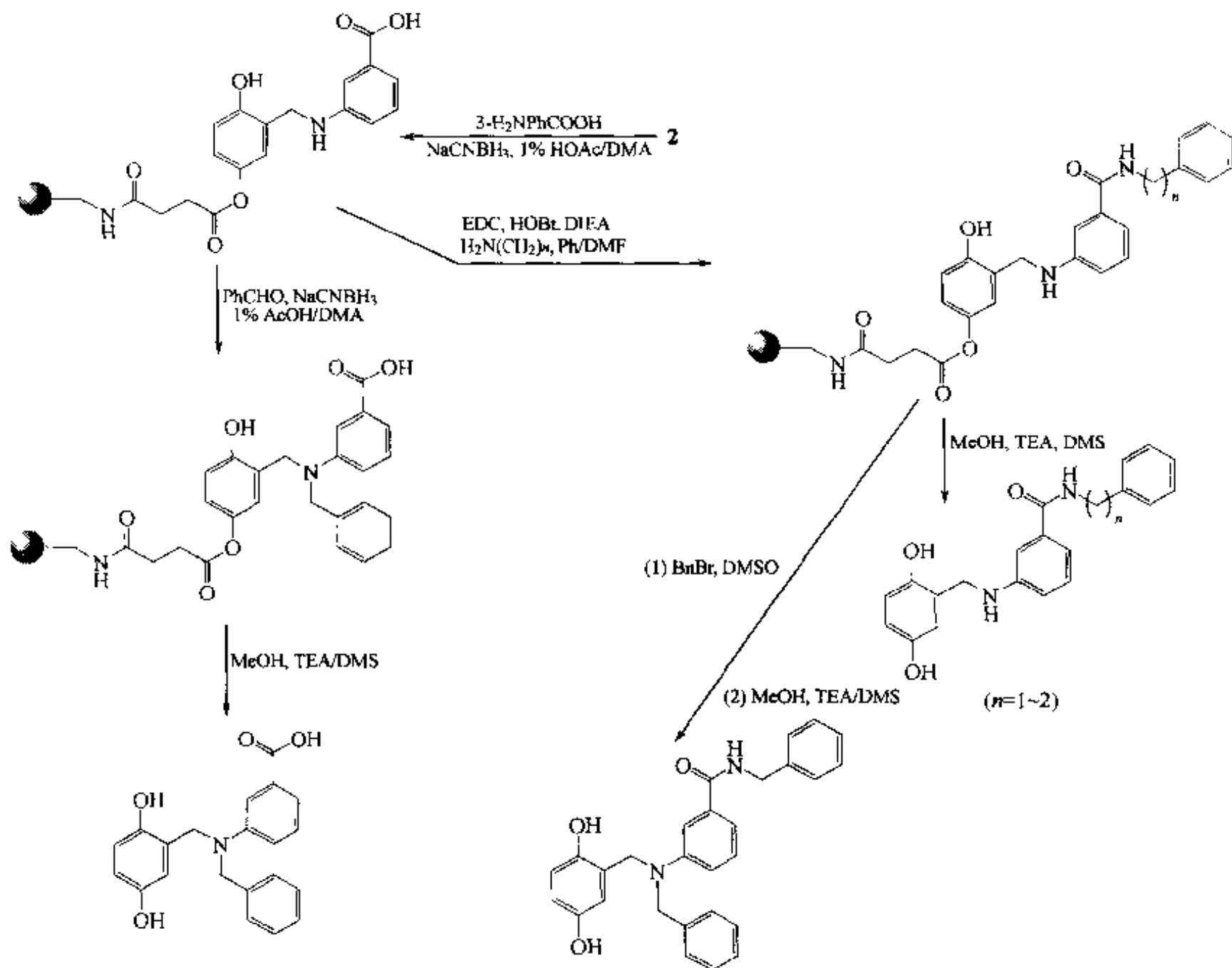


本合成以不可裂解的氨基树脂为载体, 首先与丁二酸酐反应, 引入具有一定长度的侧链羧基 (1), 以利随后的反应不受载体的空间位阻影响。然后与 A 环组分的间位酚羟基缩合为酯键 Linker 生成 2, 再利用 2 的醛基经过还原胺化反应先后接上 B 环及 C 环。最后利用酯交换反应, 使酯 Linker 裂解, 得到产物。





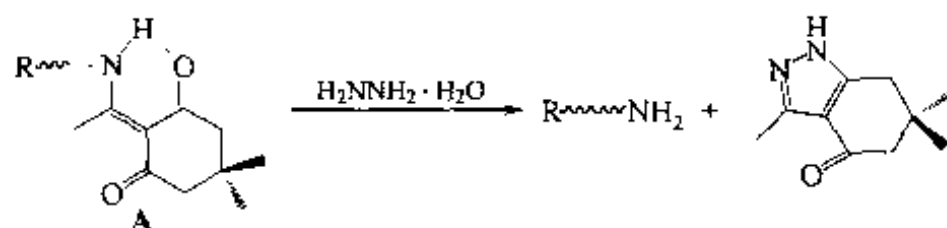
上面的中间体 2 还可以与不同取代的 B 环及 C 环缩合，分别生成相应的 Lavendustin 衍生物：



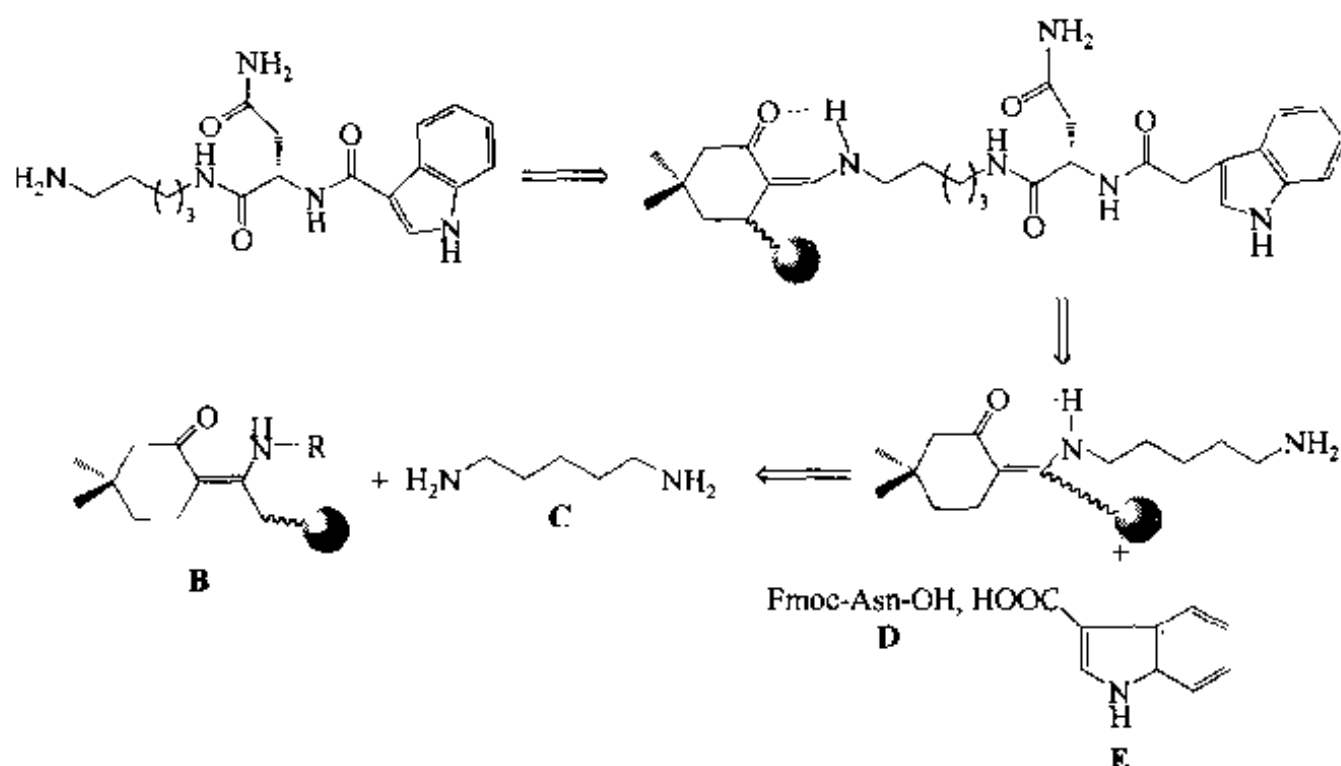
## 第七节 其他天然产物

## 一、蜘蛛毒素Ⅲ

蜘蛛毒素 (PseudoargiopinineⅢ, PAP-Ⅲ) 是从一种蜘蛛 *Argiope lobata* 的毒汁中分离到的一个含吲哚结构的戊二胺型天然产物【Gri 1989】。其结构虽不很复杂, 戊二胺两侧氨基上的取代情况不同, 必须采用特殊的方式使其中的一个氨基以潜伏结构形式临时与载体相连, 另一个氨基则处在游离状态, 便于进行衍生合成。基于此种考虑, Bycroft 实验室采用了与 Dde [1-(4,4-二甲基-2,6-二氧亚环己基乙烷)] 类似的保护结构, 使戊二胺的一侧氨基与之形成六元环缔合结构 (A)。因为 Dde 与伯胺形成的 A 在大多数化学环境中均无化学活性, 只有在肼解条件下才使伯胺游离【Byc 1993】。

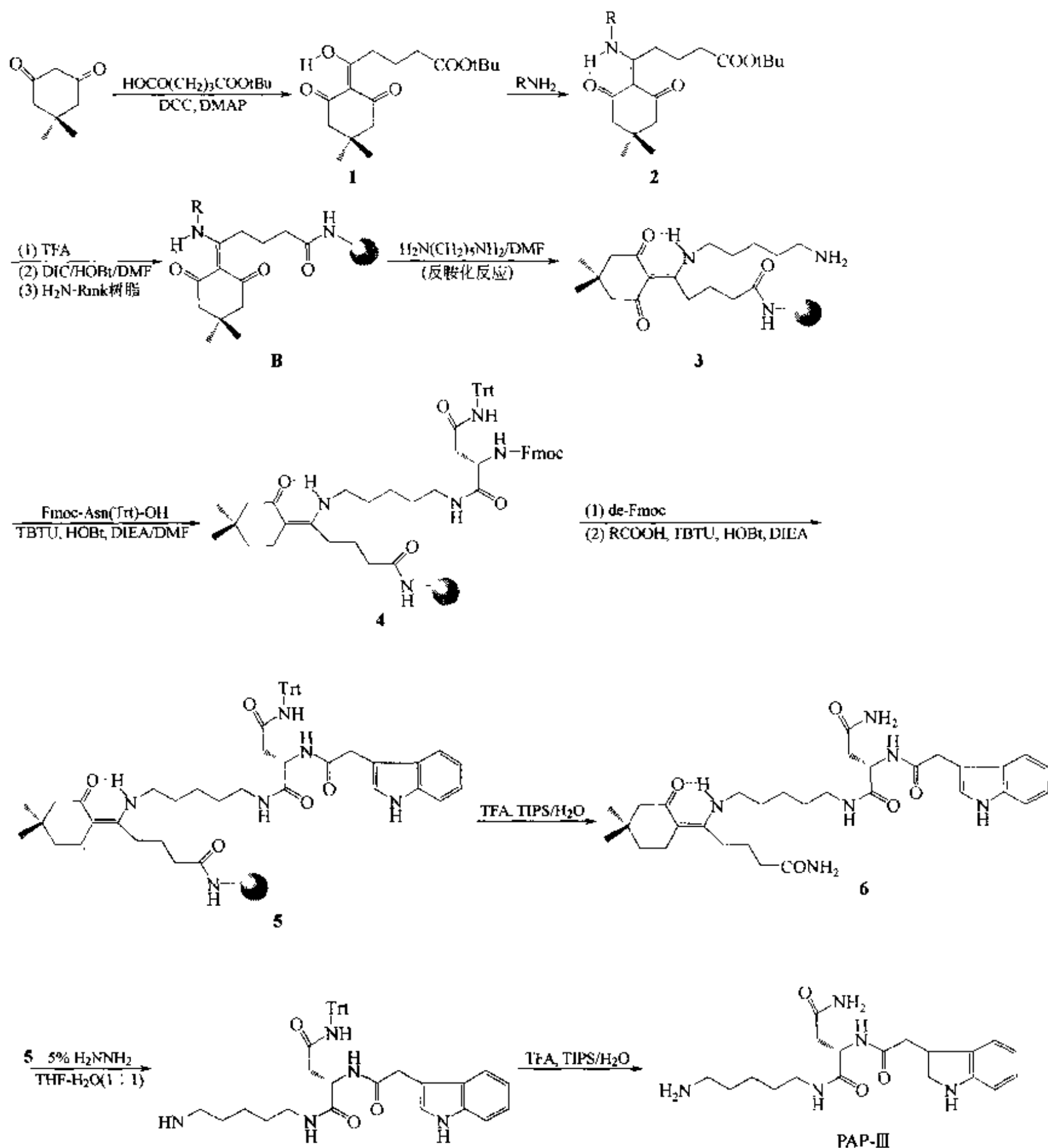


PAP-Ⅲ的固相合成路线是根据如下的逆合成分析设计的:



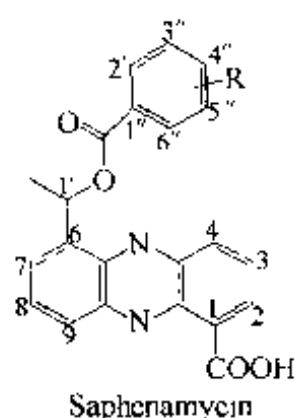
上面分析表明构建 Dde 结构的 B 为支架是组装 PAP-Ⅲ的基础。首先用液相法制备带侧链羧基的 Dde 衍生物 2, 然后使  $-COOH$  基与氨基树脂键连得 B, 再经转胺化反应引入戊二胺结构成为 3, 然后在 3 的  $-NH_2$  上连接 Fmoc-Asn (Trt) 结构 (4)。

后者经脱除 Fmoc 基，再与吲哚乙酸缩合得 **5**；如果不经胍解，直接用酸裂解，则得到 *N*-取代的 PAP-III 衍生物 (**6**)。**5** 经胍解反应则得到 PAP-III 【Chh 1998】。

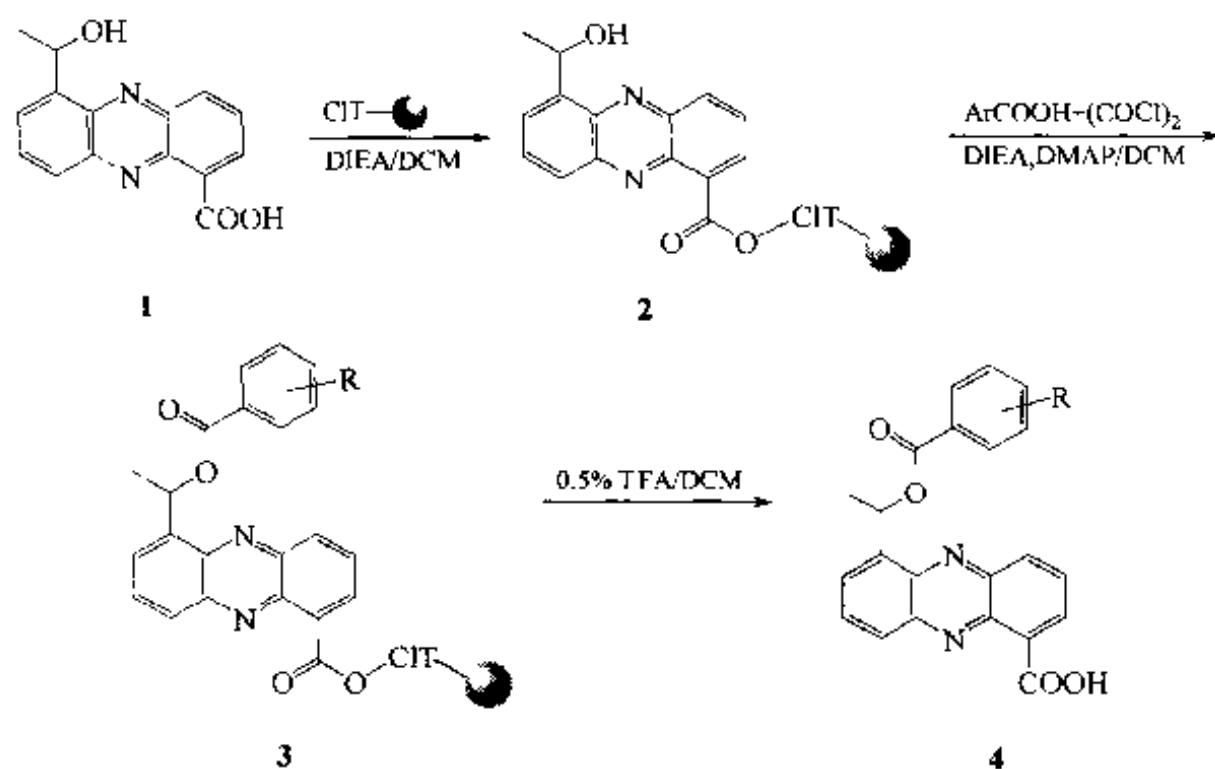


## 二、Saphenamycin 类似物

该天然产物由海洋微生物 *Streptomyces antibioticus* 菌株 Tu 2706 中分离得到【Gei 1988】。它具有广泛的抗菌活性，已经进行的衍生物液相合成【Pet 1999】及初步构效研究表明该化合物吩嗪环外的芳香酸酯取代结构可以使抗菌活性及抗肿瘤活性得到加强。



从 Saphenamycin 的结构可以得知，其吩嗪环上的羧基是惟一理想的与固相载体相键连的功能基。Nielser 实验室在用固相方式合成该化合物的类似物时，选择  $\alpha$ -氯代三苯甲基 (CIT) 型 Linker 与树脂相连。其主要原因是该 Linker 可以在非常温和的条件 (0.5% TFA/DCM) 下完成裂解，因此不会破坏较敏感的吩嗪环 6 位上的苯酯键。初始原料为 6-(1'-羟基) 乙基吩嗪甲酸 (1)，在二异丙基乙基胺 (DIEA) 存在下与 CIT 树脂相连得 2，随后与各种取代苯甲酸的酰氯在 DIEA 及 DMAP 催化下生成苯仲醇酯 (3)，最后经 0.5% TFA/DCM 裂解，游离出产物 (4)。绝大部分终产物的收率接近 100%。

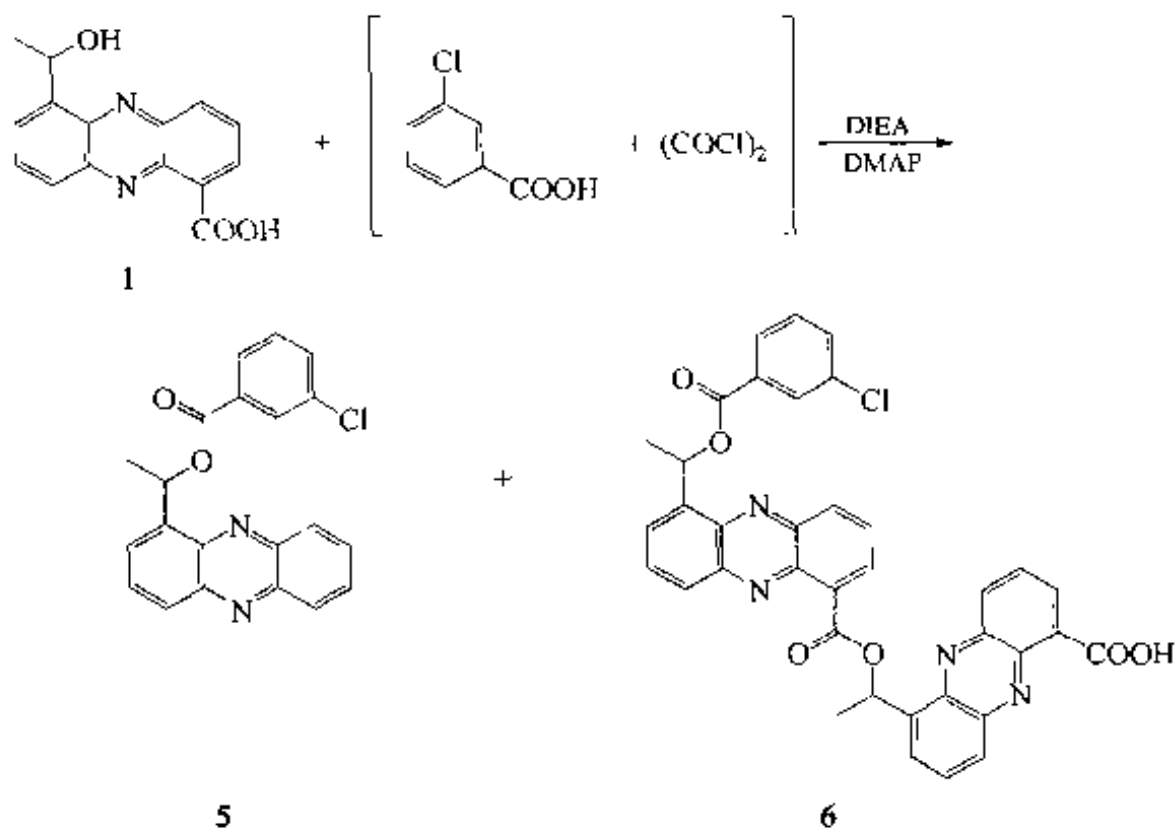


产物 R 的取代结构及总收率如下 【Lau 2002】:

2''-HO-6''-Me	80%	3''-F	约 100%
2''-HO-3''-Me	约 100%	4''-F	66%
2''-HO-4''-Me	约 100%	2'',6''-Cl <sub>2</sub>	约 100%
2''-HO-5''-Me	95%	2''-Cl	约 100%
2''-BnO-3''-Me	约 100%	3''-Cl	约 100%
2''-BnO-4''-Me	91%	2'',6''-F <sub>2</sub>	40%
2''-BnO-5''-Me	90%	2'',4'',6''-Cl <sub>3</sub>	约 100%
2''-F	约 100%	2''-NO <sub>2</sub>	47%

值得指出的是，用传统液相法进行取代苯甲酸与原料 (1) 缩合时，设计产物 5 的收率不足 20%，而由 1 分子之间发生的酯化产物 (6) 却多于 5:

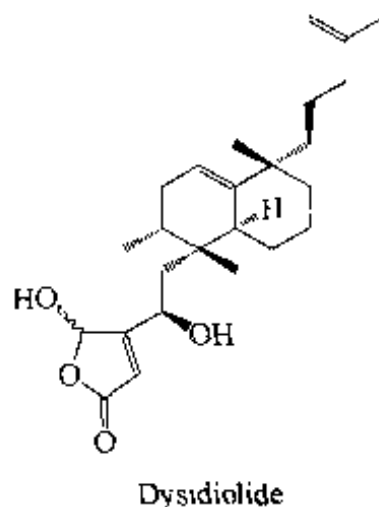




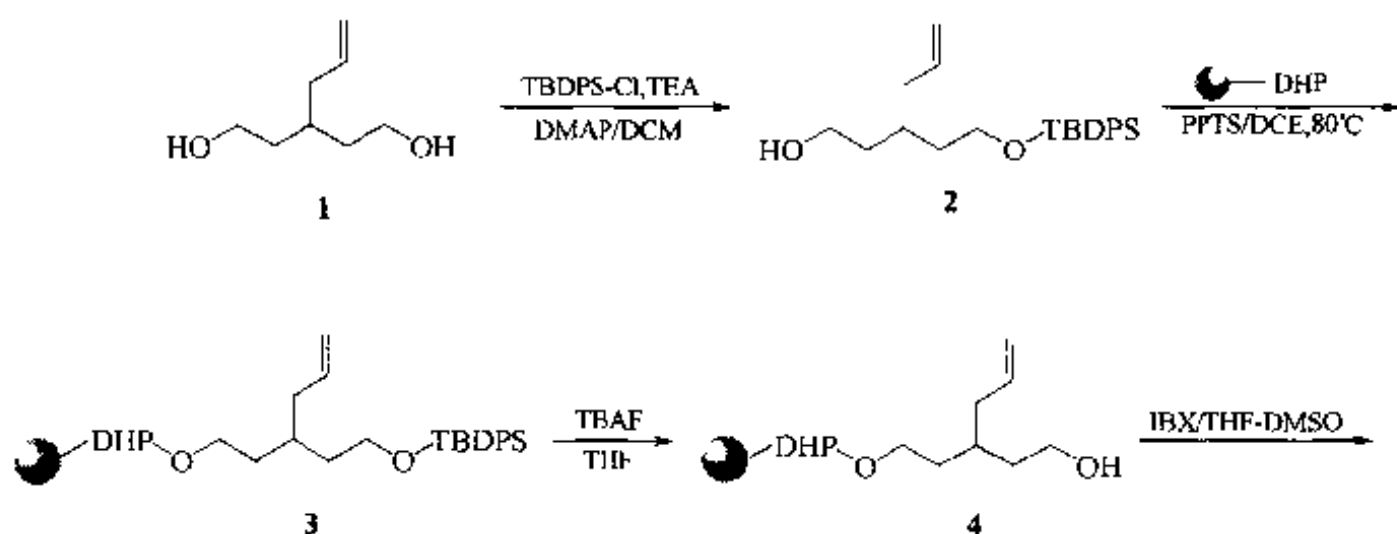
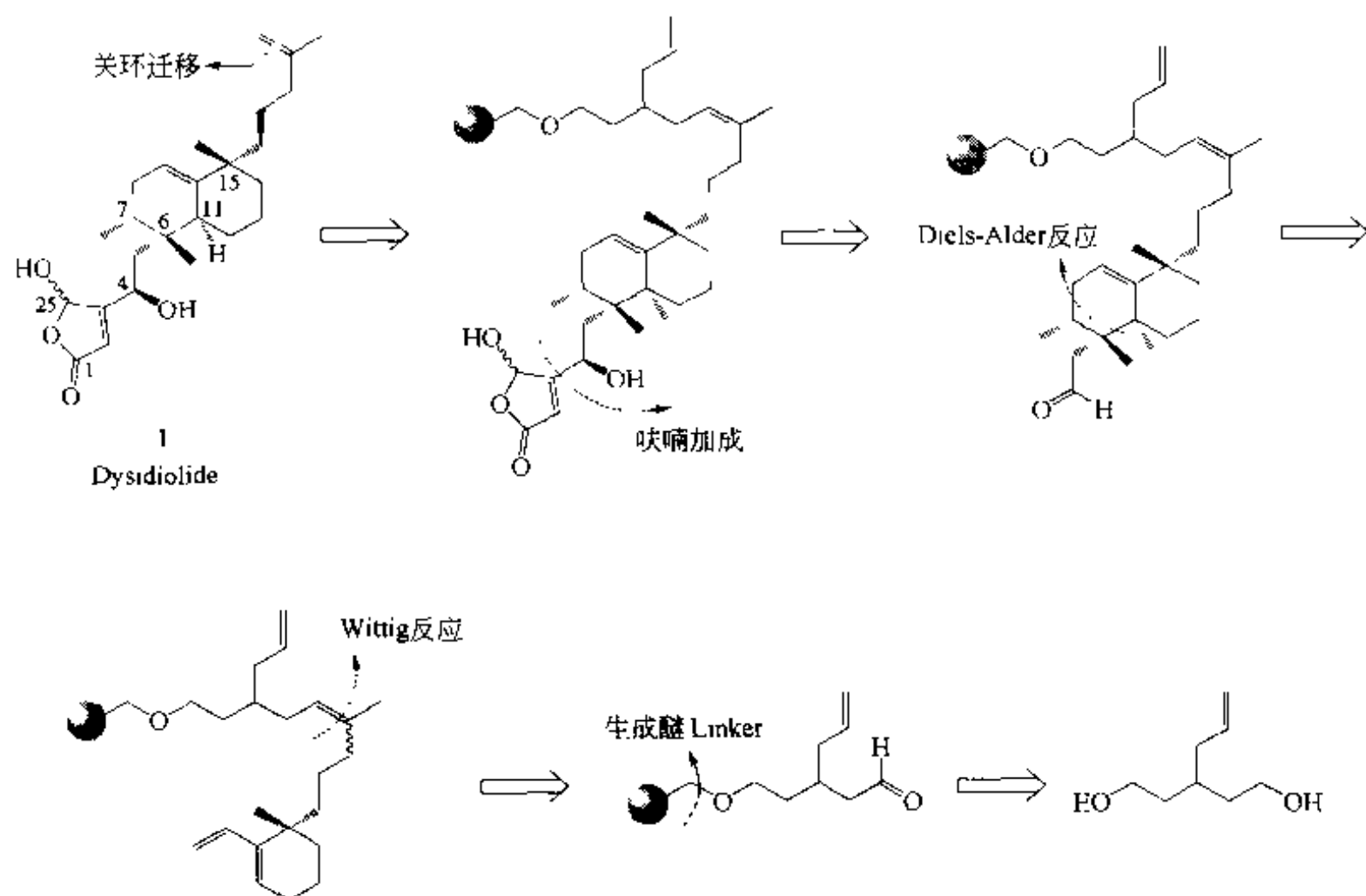
其主要原因是原料 **1** 的  $-\text{COOH}$  没有被保护, 存在竞争反应。然而, 若将 **1** 的羧基保护, 则需要最后的脱保护反应, 因此使得液相合成增加两步反应, 并因此而降低了产物的总收率。由 Saphenamycin 的合成可以看出固相合成在某些情况下优于液相合成。

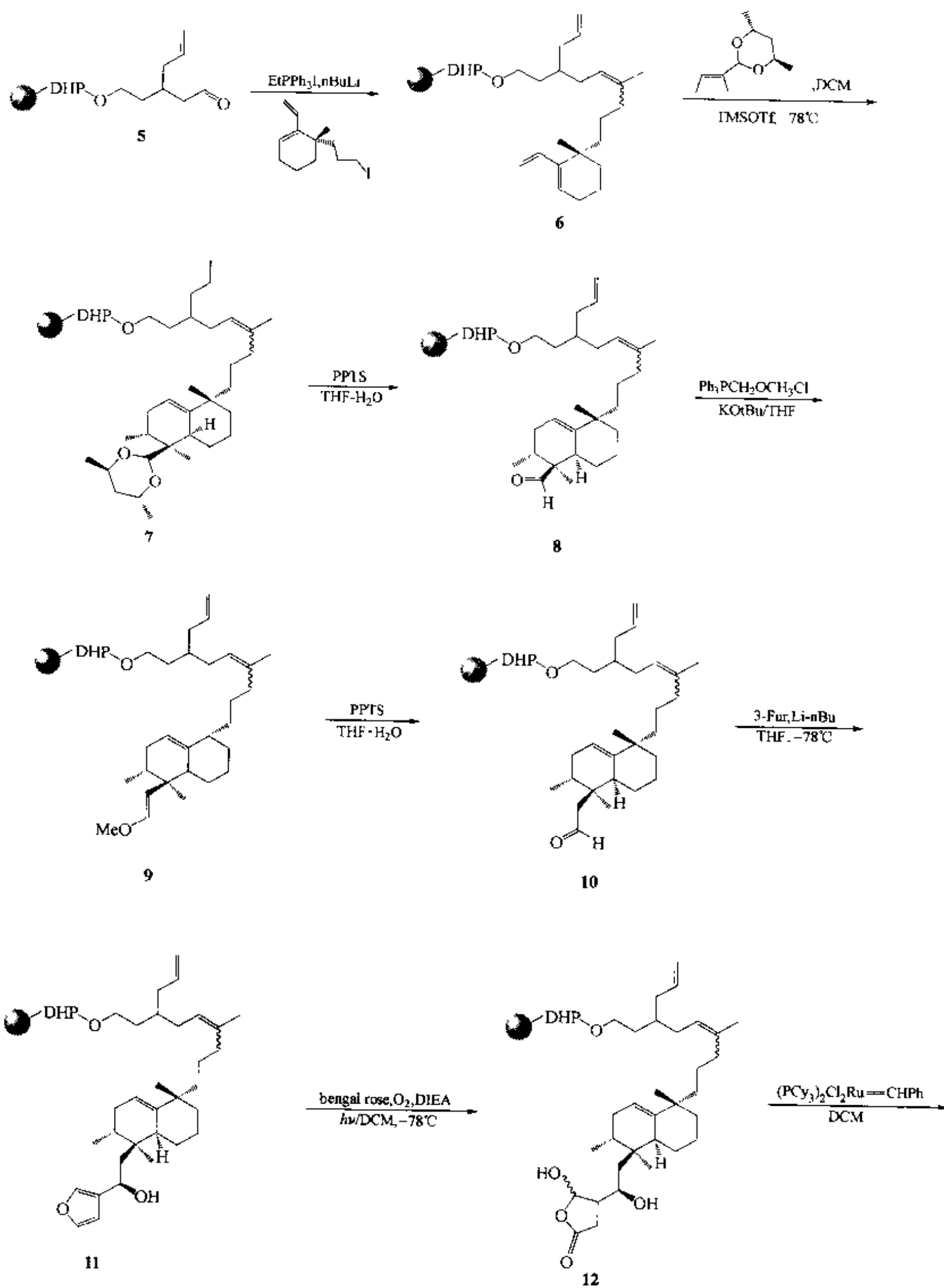
### 三、Dysidiolide 类似物

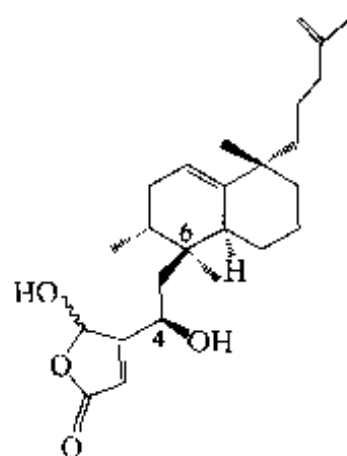
Dysidiolide 是第一个天然存在具有抑制双特异性 Cdc 25 蛋白磷酸酶活性的化合物【Dra 1997】cdc 25 蛋白磷酸酶对细胞生长周期具有关键性的调节作用, 因此, 该天然产物显示的抗肿瘤活性引起了广泛关注, 在很短的时间内就出现了 5 条液相全合成的路线【Mag 1998, Bro 1998, Miy 2000, Pie 2000, Jun 2001】。



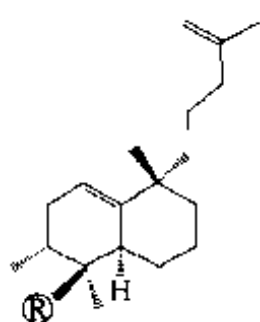
该化合物为含有萘烷骨架的倍半萜烯, 其中有一条末端双键的碳氢侧链及一条带有醇羟基及  $\gamma$ -羟基丁烯内酯的亲脂侧链。根据其结构特点, 侧链末端双键可作为关环迁移型的 Linker 连接点, 它可由 Wittig 反应生成。另一侧的羟基丁烯内酯可经呋喃对醛的亲核加成衍生得到。Waldmann 小组根据下面的逆合成分析, 用相关的合成路线制备了 6-epi-Dysidiolide【Bro 2002】:



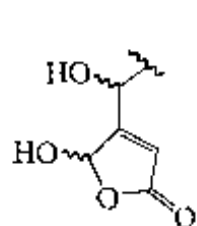




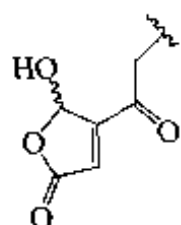
6-epi-Dysidiolide



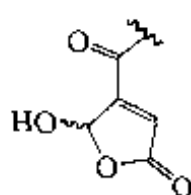
其中的 R 及总收率情况分别为：



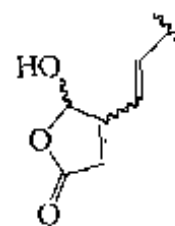
26%



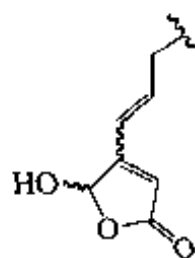
11%



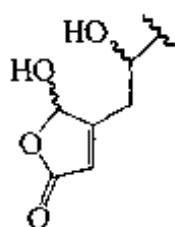
21%



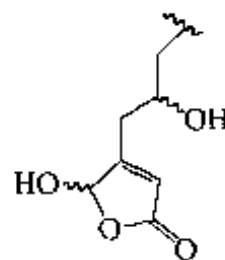
18%



27%



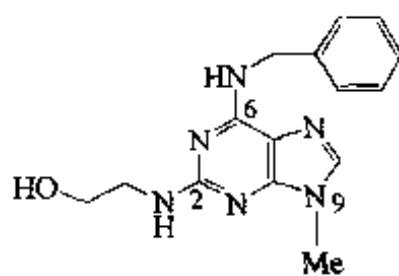
7%



6%

#### 四、Olomoucine 及类似物

具有腺嘌呤骨架结构的天然产物 Olomoucine 对激酶 CDK2 显示了明显的抑制活性【Ves 1994】，后者对控制 DNA 的复制及细胞的分化具有重要作用，因此对 Olomoucine 进行结构修饰的合成研究受到了重视。

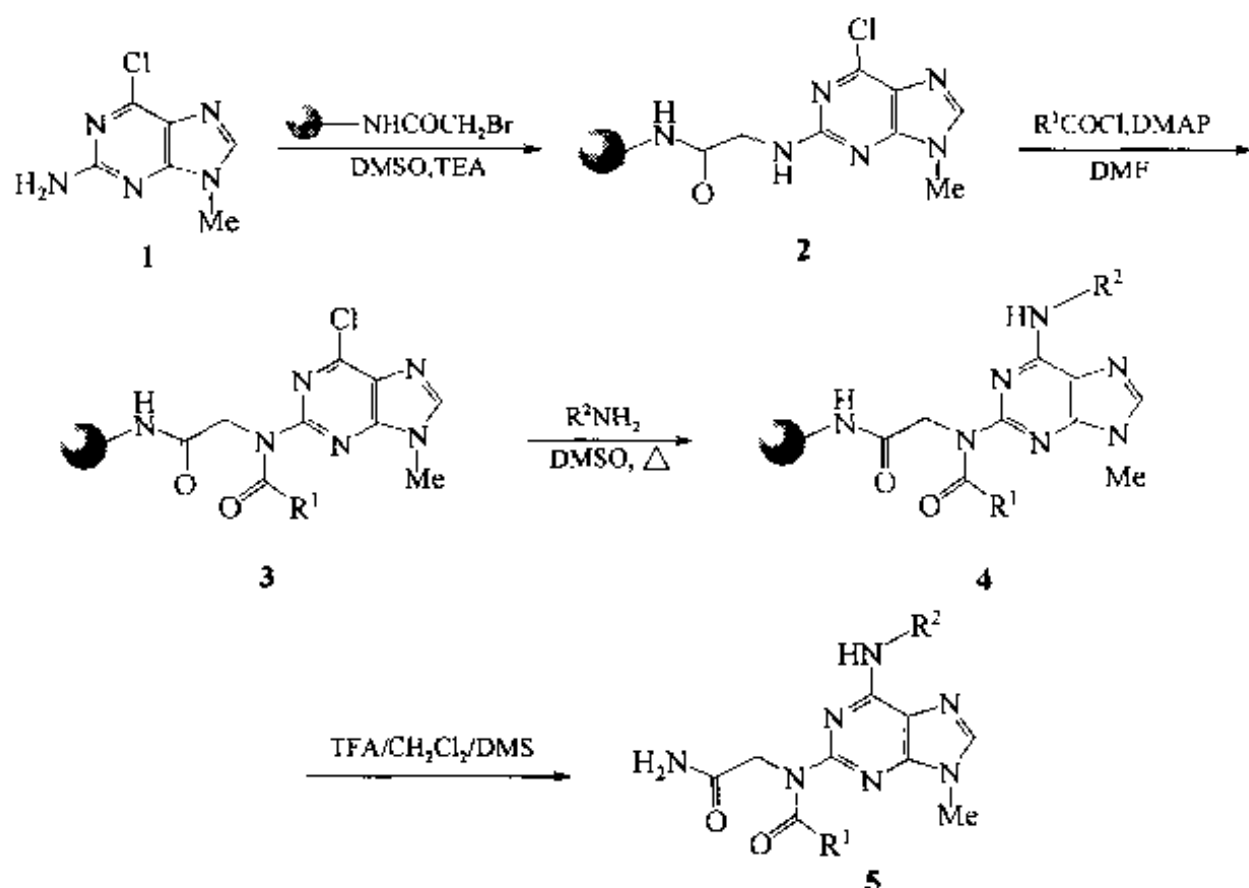


Olomoucine

Olomoucine 的嘌呤骨架上 2,6 及 9 这 3 个位置各有不同的取代。从化学活性上看,这 3 个位置均可以作为与固相上 Linker 相连的位点。Schultz 实验室为此设计了几条不同的合成路线【Nor 1996, Gra 1998, Cha 1999】。

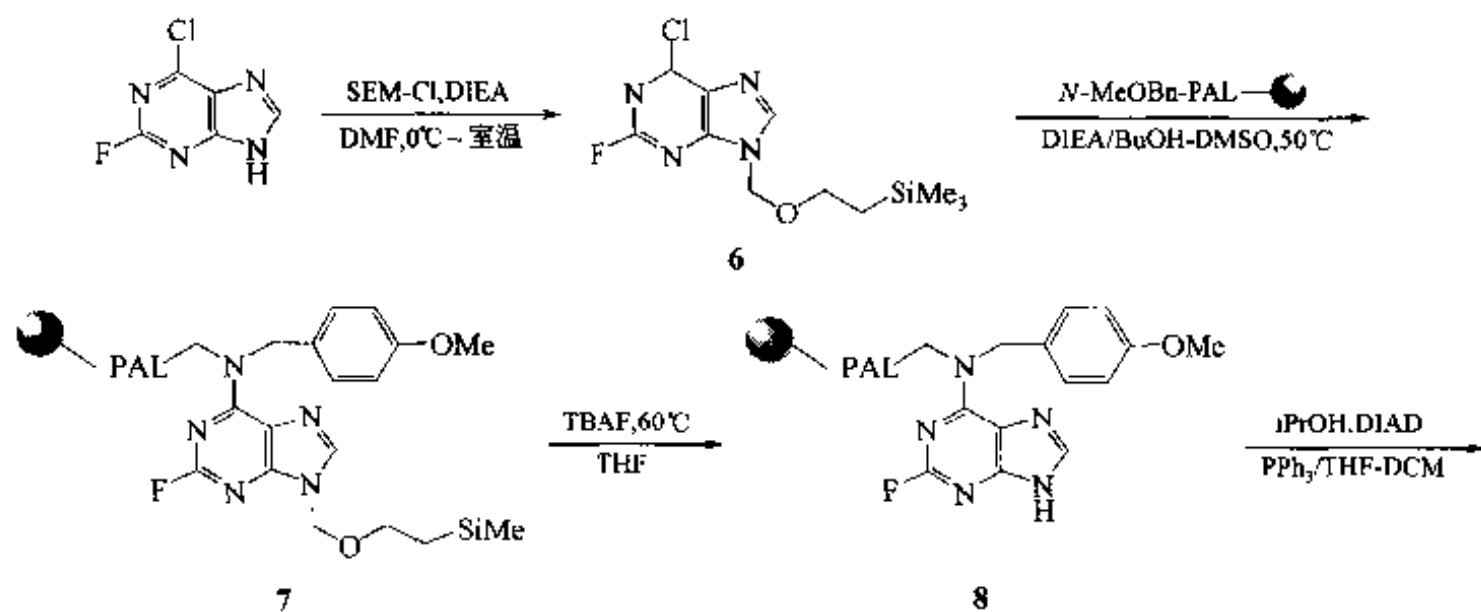
### 1. C-2 位与载体相连的合成

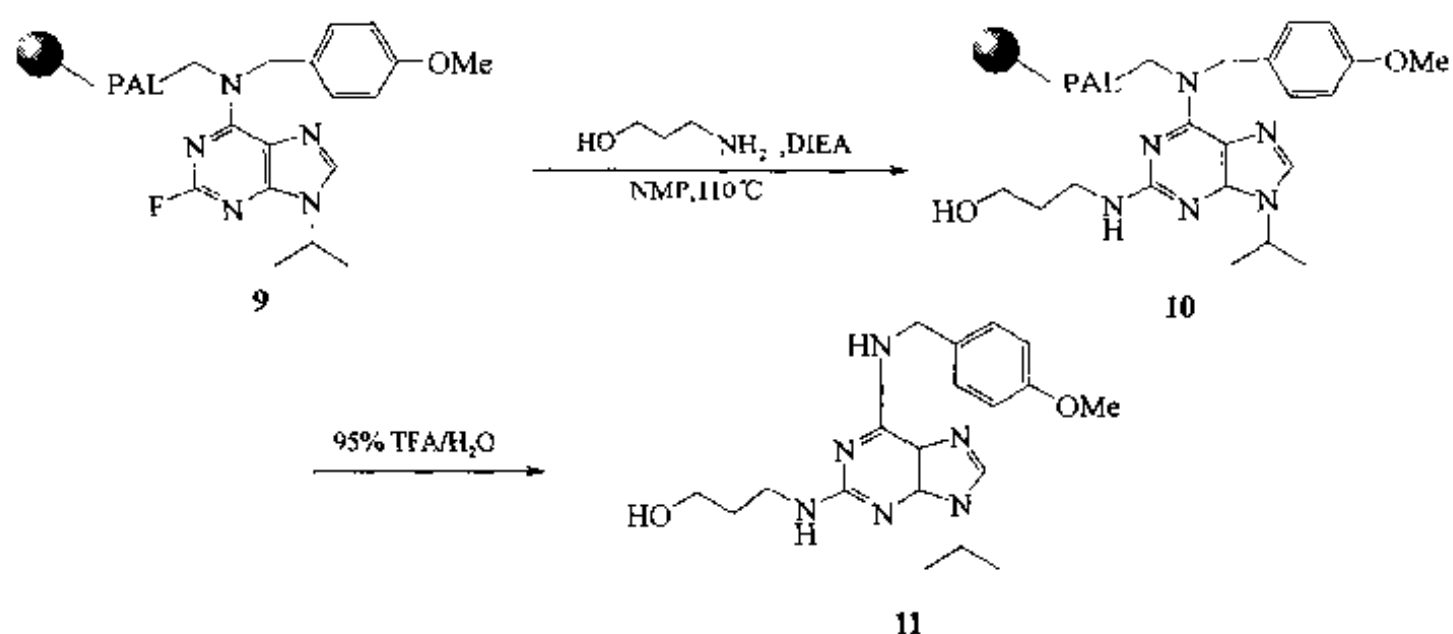
以 2-氨基-6-氯代-9-甲基嘌呤为起始原料 (1), 与溴乙酰胺树脂缩合生成 2, 随后在 2 位仲胺 N 上引入酰取代得 3, 6 位氯原子被胺化合物取代生成 4, 最后经三氟乙酸裂解, 得到 348 种产物 5。总收率在 30%~75% 之间。



### 2. C-6 位与载体相连的合成

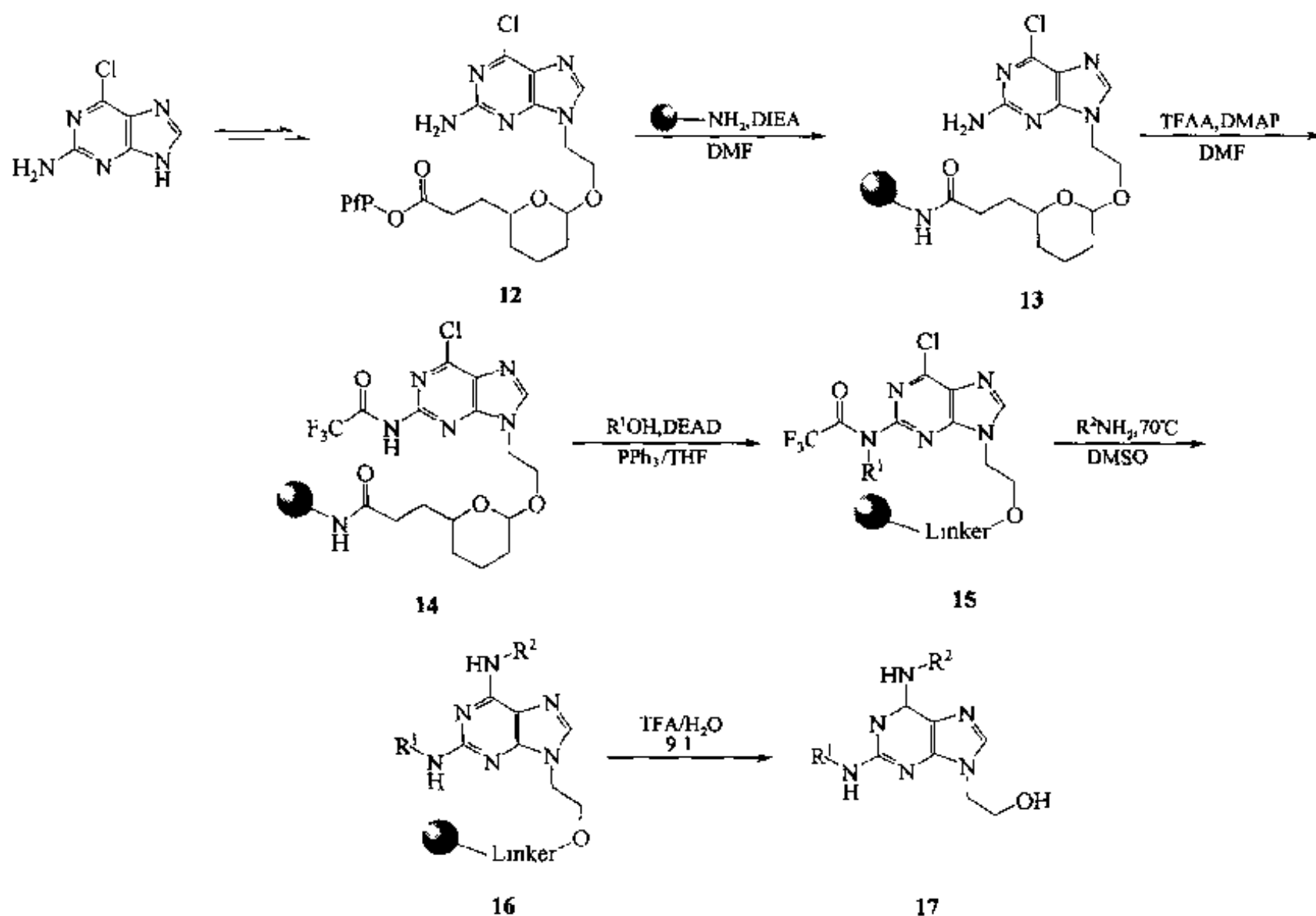
以 2-氟-6-氯嘌呤为原料, 先经液相反应使 N-9 由三甲基硅乙氧甲基予以保护, 成为 6, 再使 6 位的氯原子与 N-对甲氧苄-PAL 树脂的仲胺发生取代反应, 形成中间体 (7), 然后经四丁基氟化铵 (TBAF) 脱除 N-9 上的硅烷保护基成为 8, 再经 Mitsunobu 缩合, 在 N-9 位引入叔丁基生成 9, 后者与 3-羟基丙胺发生取代反应, 使 C-2 位烷胺化, 得到 10, 最后经三氟乙酸使 PAL 的 Linker 裂解, 得到三取代嘌呤产物 11。





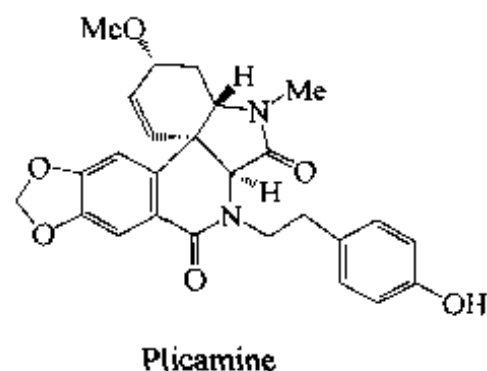
### 3. N-9 位与载体相连的合成

以 2-氨基-6-氯嘌呤为起始物，经 Mitsunobu 反应，先在 N-9 位引入羧基活泼酯及半缩醛型吡喃环的侧链 (12)，用氨基树脂与 12 侧链上的五氟苯酚 (Pfp) 活泼酯缩合得到 13，经三氟乙酸酐及碱条件使 2-氨基转化为三氟乙酰化形式 (14)，后者再与醇化合物发生 Mitsunobu 缩合，在三氟乙酰胺的 N 上引入烷基 (15)。C-6 上的氯被胺化合物取代生成 16 后，用酸条件使半缩醛 Linker 裂解，得到 N-9 位羟乙基取代的终产物 17。共合成了 18 种产物，总收率高达 75%~85%。

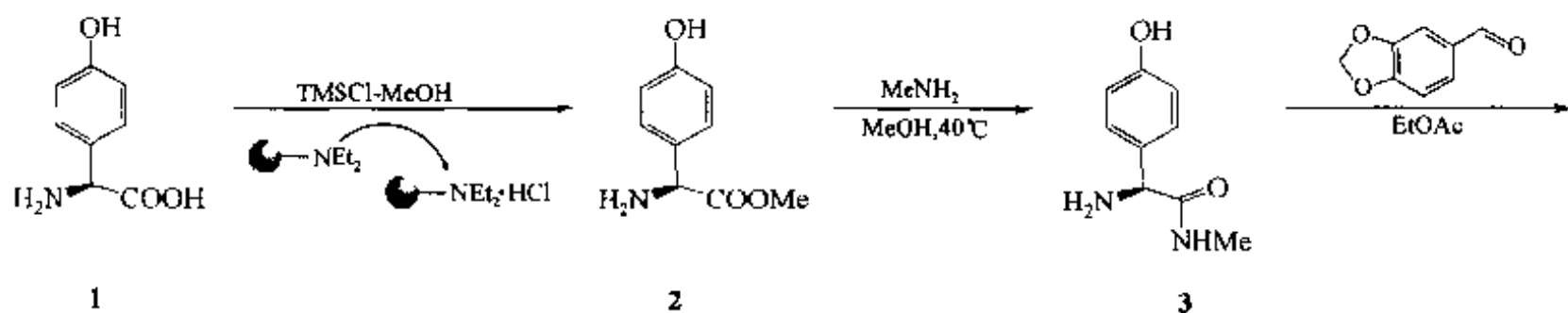


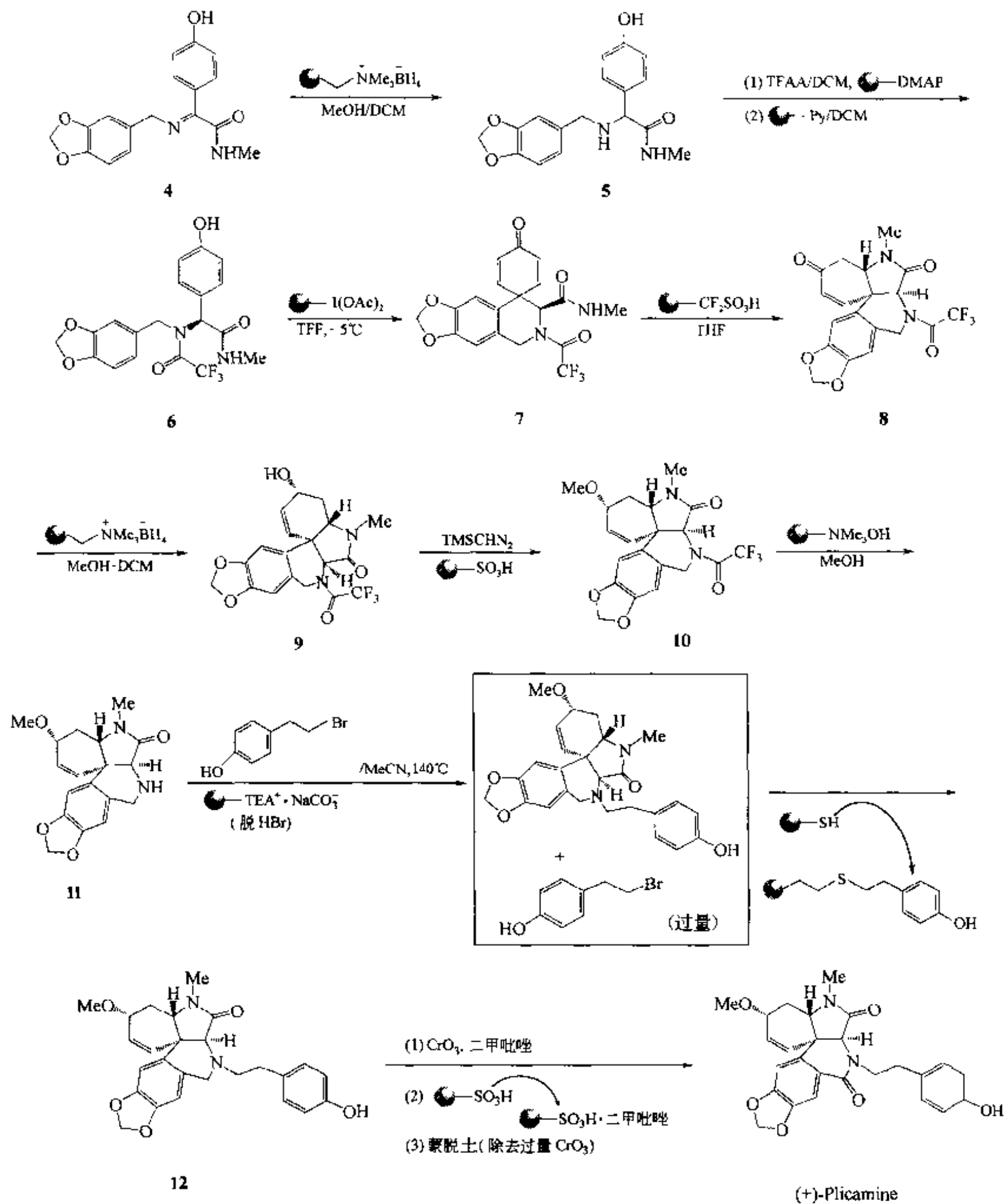
### 五、Plicamine

它是近年从石蒜科植物中分离出的一种天然产物【Unv 1999】。许多研究表明具有此类结构的化合物往往具有抗胆碱、抗肿瘤、免疫抑制、抗衰老性痴呆等活性。但对 Plicamine 的合成方法仍未得到充分研究。2002 年剑桥大学 Ley 实验室充分结合了液-固相两种合成的优势，首次完成了 (+)-Plicamine 及其对映异构体的全合成，其中以液相合成为主导，制备全程中先后配合了 13 种固相载体试剂及载体清除剂（关于液-固相合成原理详见本书第十一章），经历 16 步反应，获得总收率达 35% 的 (+)-Plicamine【Bax 2002】。



全合成以对羟基苯甘氨酸 (1) 为原料，首先在三甲基氯硅烷及甲醇作用下生成甲酯 (2)，然后利用载体叔胺试剂 (A) 脱除氨基上的盐酸盐，再加入甲胺使 2 氨解，得到酰甲胺 (3)，其  $\alpha$ -氨基与胡椒醛缩合成亚胺 (4)，再经载体硼烷试剂还原得仲胺 (5)。然后在载体 DMAP 试剂催化下，用三氟乙酰酐使仲胺酰化，生成 (6)，过量的 TFAC 再由载体吡啶碱清除。在载体高价碘试剂作用下，6 发生氧化-分子内偶联，生成对螺环醌结构 (7)，它在载体二氟甲磺酸催化下发生酰甲胺的 N 原子对醌环  $\beta$  碳位加成反应，形成并四环骨架结构 (8)。在载体硼烷试剂作用下，8 的酮羰基发生选择性还原成为  $\alpha, \beta$ -不饱和醇 (9)，然后经三甲基硅重氮甲烷及载体磺酸试剂催化使 9 甲基化得 10。经载体季铵碱作用脱除 10 结构中的三氟乙酰基，游离出仲胺 (11)。在载体碱试剂催化下，11 的仲胺与对羟基苯乙基溴经历亲核取代，引入对羟基苯乙基侧链，生成叔胺结构 (12)。再加入载体硫醇试剂清除过量的对羟基苯基溴乙烷，然后在二甲吡唑催化下经铬酐氧化使叔胺转变为酰叔胺，即终产物 (+)-Plicamine。溶液中过量的二甲吡唑由磺酸型树脂除去，过量的铬酐经固相蒙脱土 (montmorillonite) 滤层除去。最终产物纯度在 90% 以上。





参 考 文 献

Ahm 1999 Ahmed A A, Abou D A M. *Planta. Med.*, 1999, 65, 171  
 Ary 2002 Arya P, Joseph R. *Chem. Biol.* 2002, 9, 145  
 Atu 1996 Atuegbu A, Maclean D. *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, 4, 1097



- Ban 2001 Bandani A R, Amiri B. *Biochem. Biophys. Acta*, 2001, 1510: 367
- Bax 2002 Baxendale I R, Ley S V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41: 2194
- Ber 2002 Berst F, Ladlow M. *Chem. Commun.*, 2002: 506
- Boz 2000 Bozzoli A, Kazmierski W. *Bioorg. Med. Chem.*, 1994, 3: 405
- Bro 1998 Brohm D, Waldmann H. *THL*, 1998, 39: 3995
- Bro 2002 Brohm D, Philippe N. *JACS*, 2002, 124: 13171
- Bry 1994 Bryskier A, Agouridas C. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1994, 3: 405
- Bug 1992 Bugg T H D, Walsh C T. *Nat. Prod. Rep.*, 1992, 9: 199
- Byc 1993 Bycroft B W, Chan W C. *JCS Chem. Commun.*, 1993: 778
- Cha 1999 Change Y T, Gray N S. *Chem. Biol.*, 1999, 6: 361
- Chc 1997 Chen S, Janda K D. *JACS*, 1997, 119: 8724
- Chh 1998 Chhabra S R, Khan A N. *THL*, 1998, 39: 3585
- Cio 1997 Ciomei M, Albanese C. *Pro. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1997, 39: 5
- Col 1993 Collins P W, Djuric S W. *Chem. Rev.*, 1993, 93: 1533
- Coy 2001 Coyle J. *Bio. Psychiatry*, 2001, 49: 289
- Dar 1996 Darkin-Rattray S J, Gurnett A M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93: 13143
- Doi 1999 Doi T, Hijikuro I. *JACS*, 1999, 121: 6749
- Dra 1997 Draetta G, Eckstein J. *Biochem. Biophys. Acta*, 1332: M53
- Gei 1988 Geiger A, Keller S W. *J. Antibiotics*, 1988, 41: 1542
- Ger 1996 Gerth K, Bedorf N. *J. Antibiot.*, 1996, 46: 56
- Gol 1999 Goldberg M, Smith L. *Tetrahedron*, 1999, 55: 13887
- Gra 1998 Gray N S, Wodica K L. *Science*, 1998, 281: 533
- Gon 1998 Gong Y D, Najdi S. *JOC*, 1998, 63: 3081
- Gre 1995 Gree J. *JOC*, 1995, 60: 4287
- Gri 1989 Grishin E V, Volkova T M. *Toxicol.*, 1989, 27: 541
- Gup 1991 Gupta S, Krasnoff S B. *JACS*, 1991, 113: 707
- Hal 2001 Hall D G, Manku S. *J. Comb. Chem.*, 2001, 3: 125
- Her 2001 Hermann C, Giammasi C. *Tetrahedron*, 2001, 57: 8999
- Hij 2001 Hijikuro I, Doi T. *JACS*, 2001, 123: 3716
- Jos 2002 Jost M, Greie J C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 4: 4267
- Jun 2001 Jung M E, Nishimura N. *Org. Lett.*, 2001, 3: 2113
- Kaz 2001 Kazuhiko N, Hisa N. *THL*, 2001, 42: 6311
- Kis 1999 Kiselyov A S, Smith L. *Tetrahedron*, 1999, 55: 14813
- Kub 2000 Kubodera N, Okano T. *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6: 791
- Kui 1999 Kuisle O, Quinoa E. *JOC*, 1999, 64: 8063
- Lau 2002 Laursen J B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12: 171
- Lee 1997 Lee B H. *THL*, 1997, 38: 757
- Lee 1999 Lee D S, Sello J K. *JACS*, 1999, 121: 10648
- Lee 2000 Lee D, Sello J K. *Org. Lett.*, 2000, 2: 709
- Lin 2000 Lindsley C W, Cham L K. *JACS*, 2000, 122: 422
- Liy 2001 Liyuan M, Singh G. *THL*, 2001, 42: 6003
- Loe 1998 Loevezijn A V, Maarseveen J H V. *THL*, 1998, 39: 4737
- Luc 1963 Lucas R A. *Progr. Med. Chem.*, 1963, 3: 146
- Mag 1998 Magnuson S R, Sepp L L. *JACS*, 1998, 120: 1615
- Mal 2000 Maltais R, Tremblay M R. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2: 604
- Mar 1997 Marsh I R, Braley M. *JOC*, 1997, 62: 6199
- Mei 2001 Meinke P T, Liberator P. *Curr. Med. Chem.*, 2001, 8: 211
- Mes 1999 Meseguer B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38: 2902
- Mic 1998 Micheal J P. *Nat. Prod. Rep.*, 1998, 15: 595
- Miy 2000 Miyaoka H, Kajiwarra Y. *THL*, 2000, 41: 911

- Mye 2002 Myers A G, Lanman B A. *JACS*, 2002, 124: 12969
- Mag 1993 Nagarajan R. *J. Antibiot.*, 1993, 46: 1181
- Nag 2001 Nagaraj G, Uma M V. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45: 145
- Nic 1997 Nicolaou K C, Winssinger N. *Nature*, 1997, 387: 268
- Nic 1997a Nicolaou K C, Xu J Y. *JACS*, 1997, 119: 11353
- Nic 1998 Nicolaou K C, Nicolas W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37: 2534
- Nic 1998a Nicolaou K C, Pastor J. *JACS*, 1998, 120: 5132
- Nic 1998b Nicolaou K C, Xu J. *JACS*, 1998, 120: 8661
- Nic 1998c Nicolaou K C, Winssinger D. *JACS*, 1998, 120: 10814
- Nic 2000 Nicolaou K C, Pfefferkorn J A. *JACS*, 2000, 122: 9939
- Nic 2000a Nicolaou K C, Winssinger N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39: 1084
- Nic 2001 Nicolaou K C, Cho S Y. *Chem. Eur. J.*, 2001, 7: 3798
- Nie 2002 Nielsen J. *Cur. Opin. Chem. Biol.*, 2002, 6: 297
- Nor 1996 Norman T C, Gray N S. *JACS*, 1996, 118: 7430
- Nus 1994 Nussbaumer P, Winiski A P. *JMC*, 1994, 37: 4079
- Omu 1984 Omura S. *Macrolide Antibiotics*. New York: Academic Press, 1984
- Ono 1989 Onoda T, Iinuma H. *J. Nat. Prod.*, 1989, 52: 1252
- Pel 2001 Pelish H E, Westwoos N J. *JACS*, 2001, 123: 6740
- Pen 1999 Peng G, Sohn A. *JOC*, 1998, 64: 8342
- Per 1991 Perlman K L, Swenson R E. *THL*, 1991, 32: 7663
- Pet 1999 Petersen L, Jensen K J. *Synthesis*, 1999, 10: 1763
- Pie 2000 Piers E, Caille S. *Org. Lett.*, 2000, 2: 3177
- Pom 1969 Pomonis J G, Severson R F. *J. Chromatogr.*, 1969, 40: 78
- Row 1998 Rowlands J C, Casida J E. *Pharmacol. Toxicol.* 1998, 83: 214
- San 1995 Sano T, Kaya K. *THL*, 1995, 36: 5933
- Sch 1981 Schollkopf U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1981, 20: 798
- Sei 1998 Seiler N, Atanassov C L. *Int. Oncol.*, 1998, 13: 993
- Smy 1993 Smyth M S, Stefanova I. *JMC*, 1993, 36: 3010
- Str 1994 Stratmann K, Burgoyne D L. *JOC*, 1994, 59: 7219
- Tam 1995 Tamura O, Okabe T. *Tetrahedron*, 1995, 51: 119
- Tan 1998 Tan D S, Foley M A. *JACS*, 1998, 120: 8565
- Tan 1999 Tan D S, Foley M A. *JACS*, 1999, 121: 9073
- Tho 1998 Thompson L A, Moore F L. *JOC*, 1998, 63: 2066
- Thu 2002 Thutewohl M, Kissau L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41: 3616
- Tre 2000 Tremblay M R, Poirier D. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2: 48
- Unv 1999 Unver N, Gozler T. *Phytochem.*, 1999, 50: 1255
- Ves 1994 Vesely J, Havlicek L. *Eur. J. Biochem.*, 1994, 224: 771
- Wal 1996 Walsh C T, Fisher S L. *Chem. Biol.*, 1996, 3: 21
- Wes 1997 Wessjohann L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, 36: 715
- Xia 1997 Xiao X Y, Parandoosh Z. *JOC*, 1997, 62: 6029
- Xie 1999 Xie L, Takerchi Y. *JMC*, 1999, 42: 2662
- Yam 1997 Yamamura S, Nishiyama S. *J. Syn. Org. Chem. Jpn*, 1997, 55: 1029
- Yan 1993 Yang S, Smith C. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, 1158: 279
- Zan 2001 Zanze I A, Sowin T J. *J. Comb. Chem.*, 2001, 3: 301
- Zho 1999 Zhou X, Zhu G D. *JMC*, 1999, 42: 3539

## 第十章 非经典固相合成

---

### ●第一节 固相清除型合成

亲核型载体清除, 亲电型载体清除, SER 纯化。

### ●第二节 固相试剂参与的合成

氧化剂, 还原剂, 卤化剂, C—C 键生成试剂,  $S_N$  试剂, 脱原子试剂, 催化加成试剂, 过渡金属, 催化试剂, 三苯膦试剂, 用于多步合成的试剂。

### ●第三节 固相捕获型合成

一次性捕获, 冠醚- $NH_4^+$  型捕获, 活性炭捕获,  $Cu^{2+}$  络合型捕获。

### ●第四节 载体试剂、清除剂的联合应用

### ●第五节 可溶性载体的液-固相合成

分离方式, 反应监测, 载体类型, PEG 型肽合成, PEG 型核酸合成, PEG 型寡糖合成。

---

前面章节介绍的固相有机合成涉及到最初的原料与固相载体的键合 (loading)、中间和全部固相反应及最后的裂解 (cleavage) 等全过程均与载体相关。如果反应底物全部在溶液中, 以均相方式进行反应, 但用固相载体辅助剂 (分为清除功能、试剂或催化功能及捕获功能) 协助溶液中反应的进行或协助分离纯化, 这种方式的合成可以称为非经典固相合成, 也可以称为非经典液相合成或液-固相联用合成。

液相反应具有如下 3 个方面的优势:

- ① 可以进行全部已知的有机反应;
- ② 每步反应可以用 TLC、NMR、UV、MS、GC 等方法监测;
- ③ 多数情况无需 Linker 的键合与裂解。

随着树脂清除剂、固相捕获剂及树脂试剂的发展与完善, 液相合成过程中开始引用大大过量的反应物及过滤式纯化这两种只在固相合成中充分发挥的特点。因此, 固液相联用方式使液相组合库的制备出现了多步骤反应路线及复杂分子合成的新范例。联用方式合成的基本类型及原理由图 10.1 所示。

由图 10.1 可见, 3 种固液相联用合成中均以液相组装为主, 或最终产物在生成时就以游离状态存在溶剂中, 多数不需要裂解反应。而固相成分往往只担当辅助角色, 用于整个合成中的某一阶段。这与经典的固相合成有明显的不同, 后者的全部组装反应均发生在固相载体上, 必须经过裂解方式才可获得游离的产物。

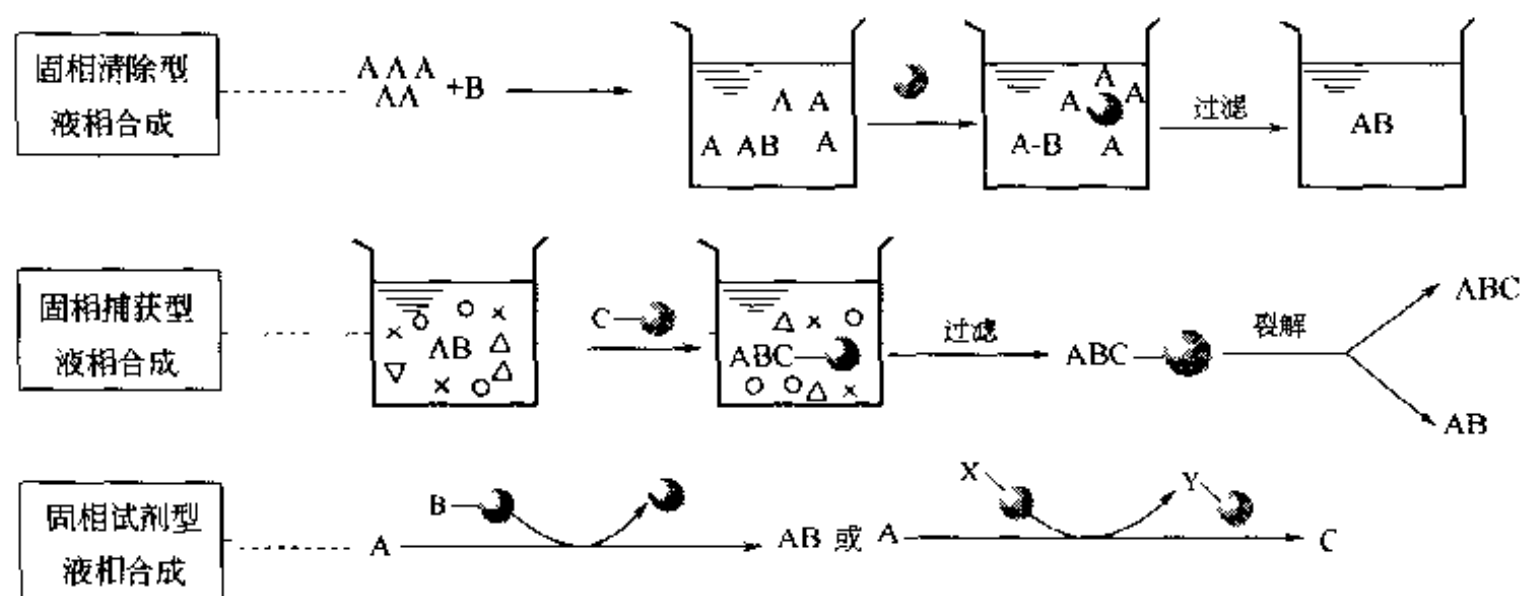


图 10.1 几种常见的固液相联用合成类型

### 第一节 固相清除型合成

一般情况的液相合成很少使用某种构件的用量大大超过反应对方或底物的用量，否则反应后的分离纯化将十分困难（气态或低沸点易除去的构件除外）。然而等当量或近于等当量的反应合成又难以保证反应转化率接近定量水平。采用固相键合的清除剂（solid carrier scavenger, SCS）参与液相合成可以较好地解决上述困难。根据液相反应中过量构件的化学功能基选择与之具有互补分子反应性（complementary molecular reactivity, CMR）的 SCS【Fly 1997】。例如，过量试剂为胺时可使用含酰氯或醛基的 SCS，过量试剂为酰氯或醛时可使用氨基型的 SCS。最常用的树脂清除剂可分为亲核清除型树脂及亲电清除型树脂，它们的结构及功能分别列于表 10.1 及表 10.2。

表 10.1 亲核清除型树脂

结 构	清 除 对 象	反 应 条 件	文 献
	RCOCl, RSO <sub>2</sub> Cl, RNCO, RNCS, H <sup>+</sup>	3~6eq. /DCM, THF, DMF/ 20°C/1~4h	Boc 1999
	RCOCl, RSO <sub>2</sub> Cl, RNCO, RNCS, H <sup>+</sup>	3~6eq. /DCM, THF, DMF/ 20°C/1~4h	Bla 1998
	RCHO, RCOR'	3eq. /DCM, THF, DMF/ -50°C/1~4h	Sha 1979
	RCHO, RX	3eq. /甲 苯, THF, DMF/ 60°C/1~4h	Aul 1998
	RX	3eq. /DCM, THF, DMF, 甲 苯/60°C/1~4h	War 1998

续表

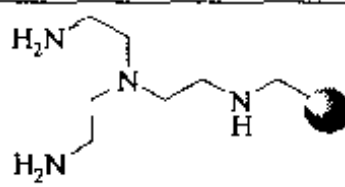
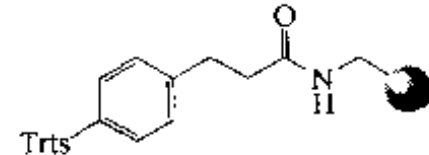
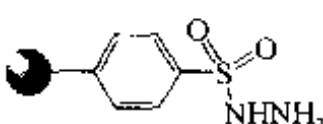
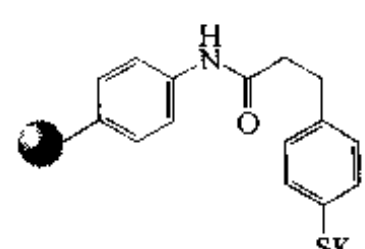

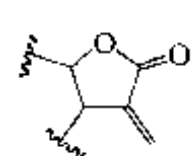
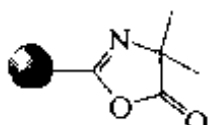
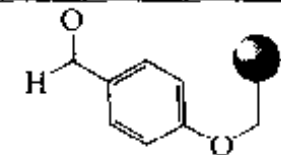
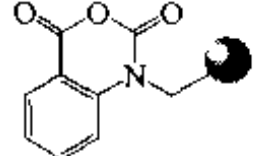
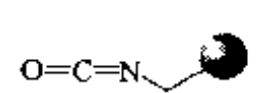
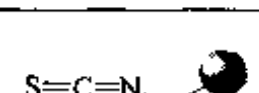
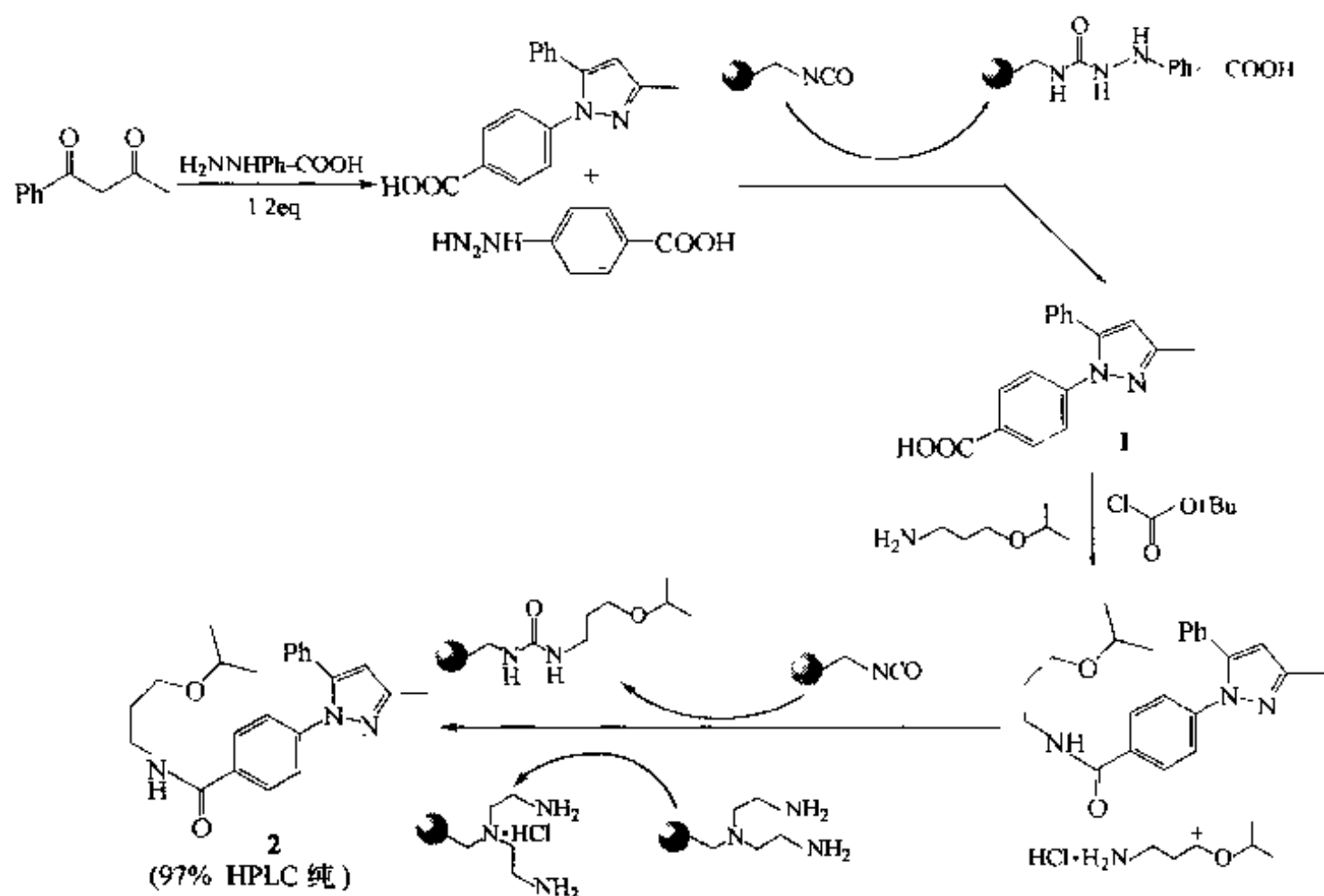
结构	清除对象	反应条件	文献
	$\text{RCOCl}, \text{RSO}_2\text{Cl}, \text{RNCO}, \text{RNCS}, \text{H}^+$	1.5~6eq./DCM, THF, DMF/20°C/1~4h	Boo 1999
	RX	2~3eq./DCM, THF, DMF/20°C/1~4h	Kat 1999
	$\text{RCHO}, \text{RCOR}'$	THF-DMF	Gal 1989
	RX	DMF, 50°C	Nic 2000
		DMF, 50°C	Che 1981

表 10.2 亲电型载体清除剂

载体清除剂	清除对象	反应条件	文献
	$\text{RNH}_2$	DMF, 50°C	Tri 2000
	$\text{RNHNH}_2, \text{HORNH}_2, \text{HSRNH}_2, \text{RONH}_2$	3eq./DCM, THF, DMF, 甲苯/50°C/1~18h	Cre 1998
	$\text{RNH}_2, \text{RNHNH}_2$	3eq./DCM, THF, DMF, 甲苯/60°C/4~18h	Cop 1998; Tri 2000
	$\text{RNH}_2, \text{RNHNH}_2$	3eq./DCM, THF, DMF 甲苯/60°C/4~18h	Kal 1996
	$\text{RNH}_2, \text{RNHNH}_2$	3eq./DCM, THF, DMF 甲苯/60°C/4~18h	Kal 1996

在吡唑衍生物 2 的合成中, 第一步使用过量的对羧基苯肼与定量的  $\beta$ -二酮反应, 反应后加入 3 倍量的异氰酸酯键合的树脂清除剂, 清除过量的苯肼型构件。再经过滤分离, 滤液中即得到纯度很高的中间产物 1。后者进一步与过量的胺构件缩和, 此步反应后再次加入 3 倍量亲电清除型树脂及亲核性树脂, 除去过量的胺构件及副产物

HCl。最终产物 **2** 的纯度高达 97% 以上【Bau 2000】。



在噻唑酮的合成中，用过量的巯基酸及过量的酮组分与定量的氨基组分反应，反应后加入 3 倍量的亲核清除型树脂，该树脂可以同时与两种过量组分键合，经过滤处理即可获得纯产物。

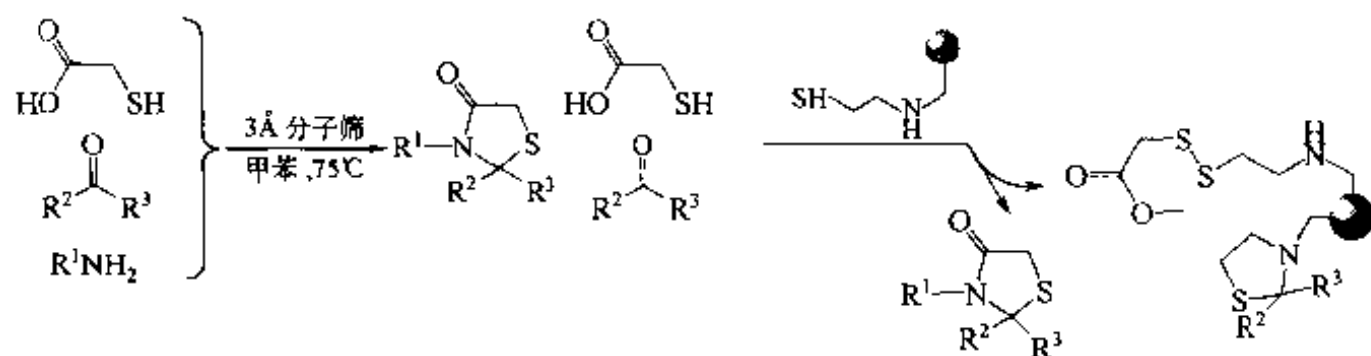


表 10.3 中的 5 个产物就是在 SCS 参与下经液相法制备的，它们的粗产物纯度均在 90% 以上。

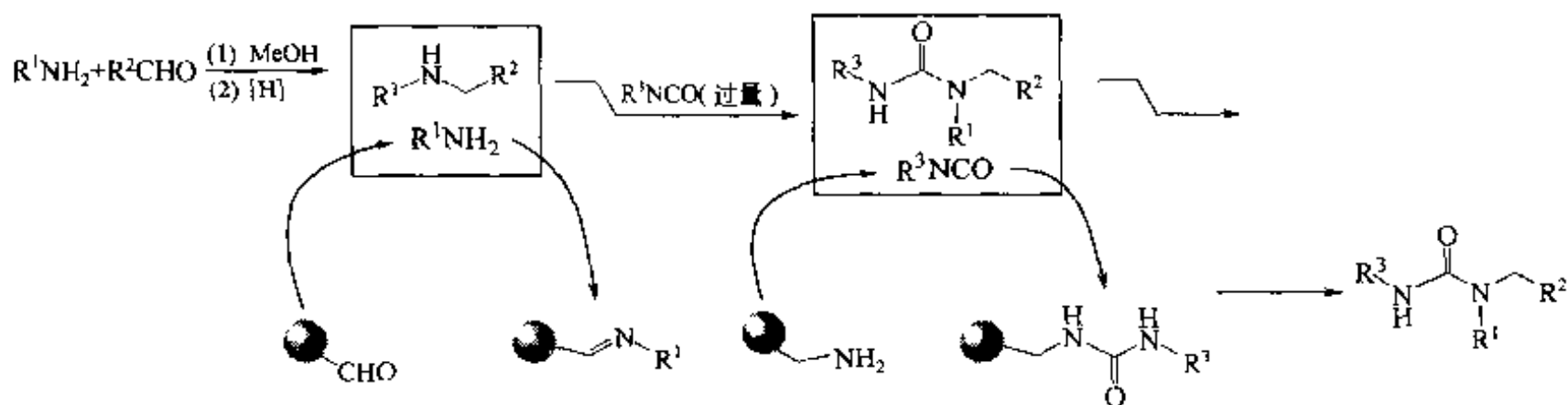
表 10.3 液相反应与 SCS 联用的互补情况

底物	过量试剂	SCS	产物	纯度
$\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$	$R^3NCO$ $R^3COCl$ $R^3SO_2Cl$			94%
	$\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$			93%

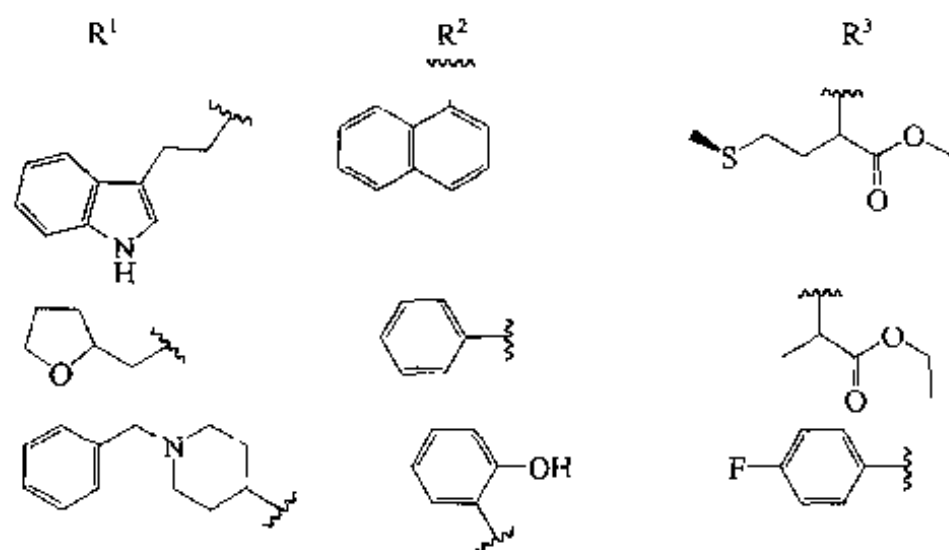
续表

底物	过量试剂	SCS	产物	纯度
$R^3X$	$\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$	$\bullet-NCO$		95%
$\begin{matrix} R^3 \\   \\ R^2-C=O \end{matrix}$	$R^1NH_2$	$\bullet-NCO$		90%
$\begin{matrix} R^3 \\   \\ R^2-C=O \end{matrix}$	$\begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ NH \\ \diagup \\ R^2 \end{matrix}$	$\bullet-COCl$		95%

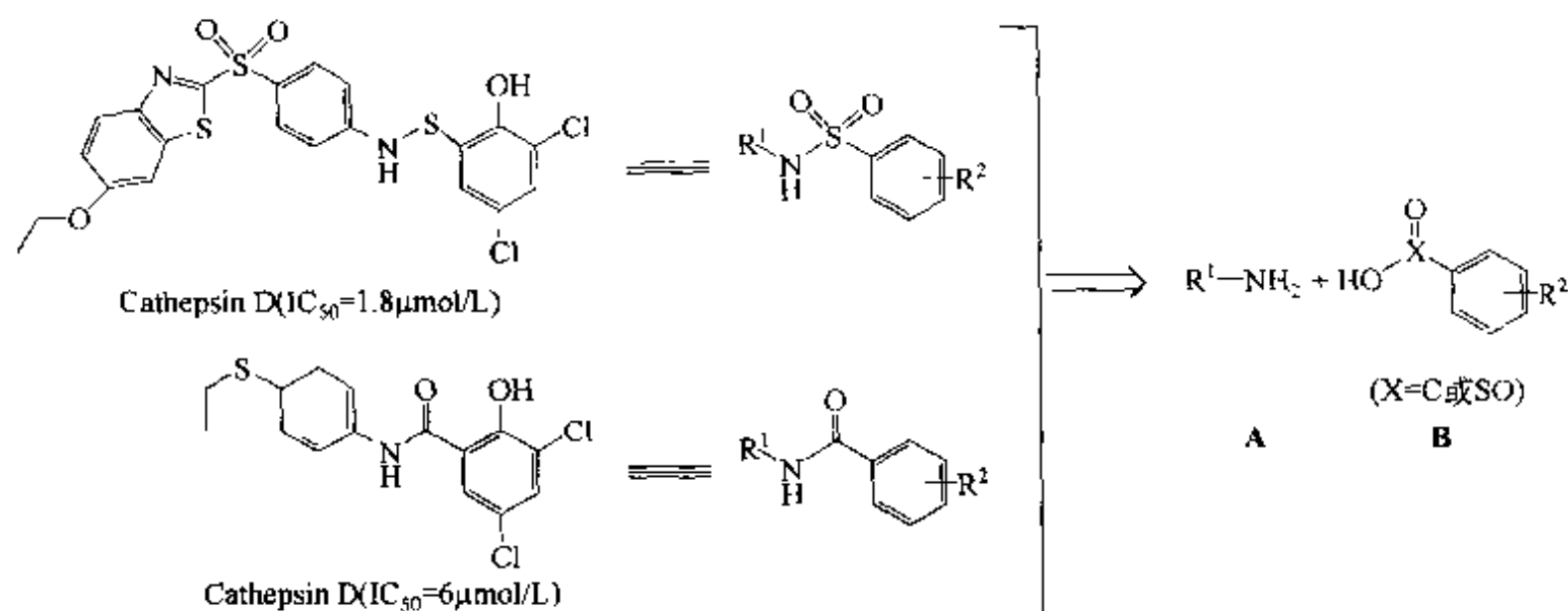
在三取代脲衍生物的多步合成中，第一步反应用过量的胺组分与定量的醛缩和，因此用反应性互补的亲电型醛树脂清除过量的胺。第二步用过量的异氰酸酯与中间产物反应，然后再用亲核型胺树脂清除过量的  $R^3NCO$  组分。最后得到 27 个脲结构产物，收率在 89%~100%，纯度均达 90% 以上。



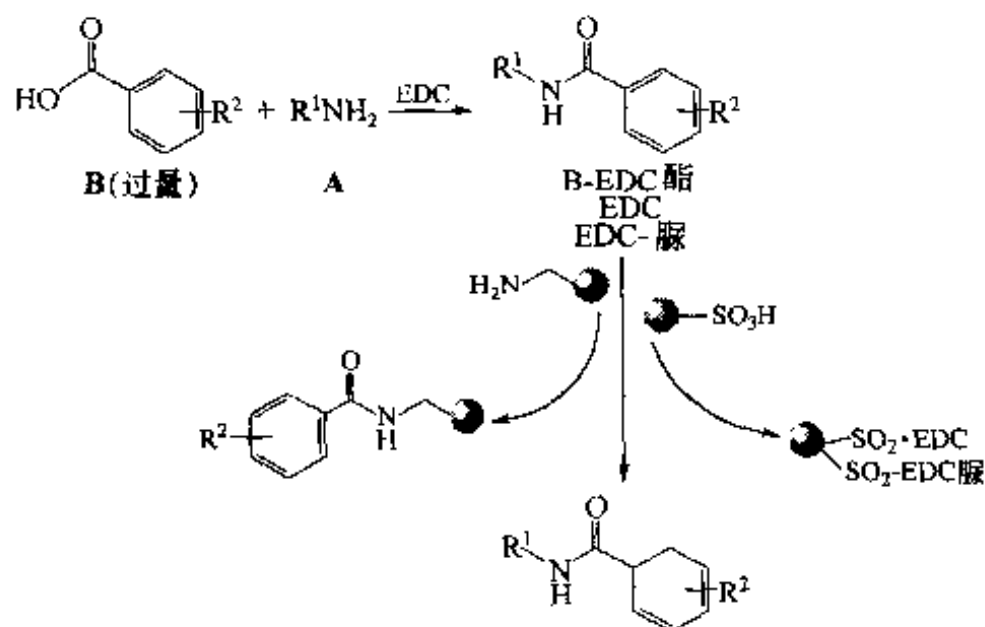
各取代基如下：



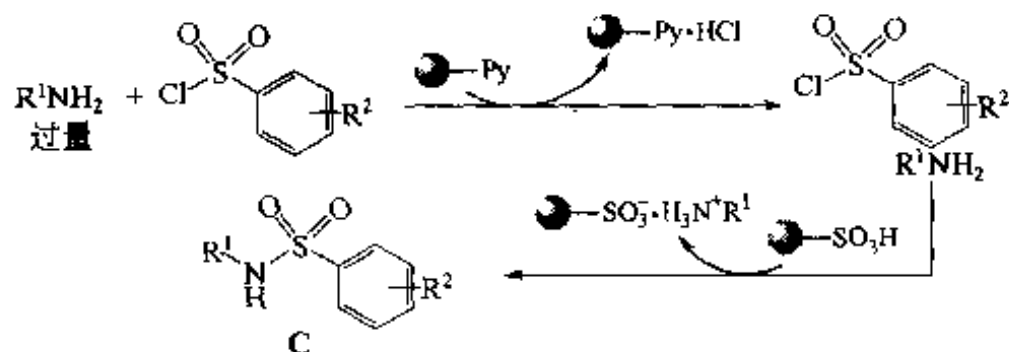
在组织蛋白酶 D (Cathepsin D) 抑制剂的优化研究中需要经历如下合成反应：



在 A 与 B 的缩和反应中，除了需要清除 HCl 之外，还会存在过量的 B、过量的缩和剂 EDC 及由 EDC 转化的脲型副产物。因此在反应中及反应后先后加入吡啶树脂，苯胺树脂及磺酸树脂，用于清除相应的杂质：



在制备磺酰胺型产物 C 时，如果胺组分是过量的，可使用磺酸型树脂清除反应后剩余的  $R^1NH_2$ ：



上述方式的合成共制备了 45 个产物，纯度均在 95% 以上【Che 1999】。

另有一种名为 SER (sequestration enabling reagent) 的固相纯化技术【Par 1997】，其原理如图 10.2 所示。此种方式合成可用等物质的量的反应物，没有过量原料的投入。

反应后加入 SER，与未反应的反应物 A 结合为衍生物 a  $\rightarrow$   $\triangleright$ ，此衍生物具有可与 SCS 键合的互补性基因。SCS 还可以与另一种剩余的反应物 B 相键合。最终清除掉所



有的杂质，留下纯产物。

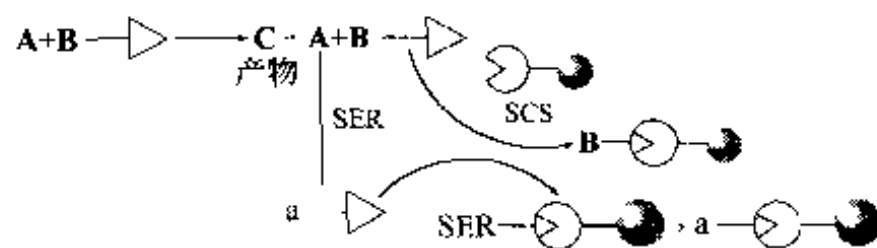
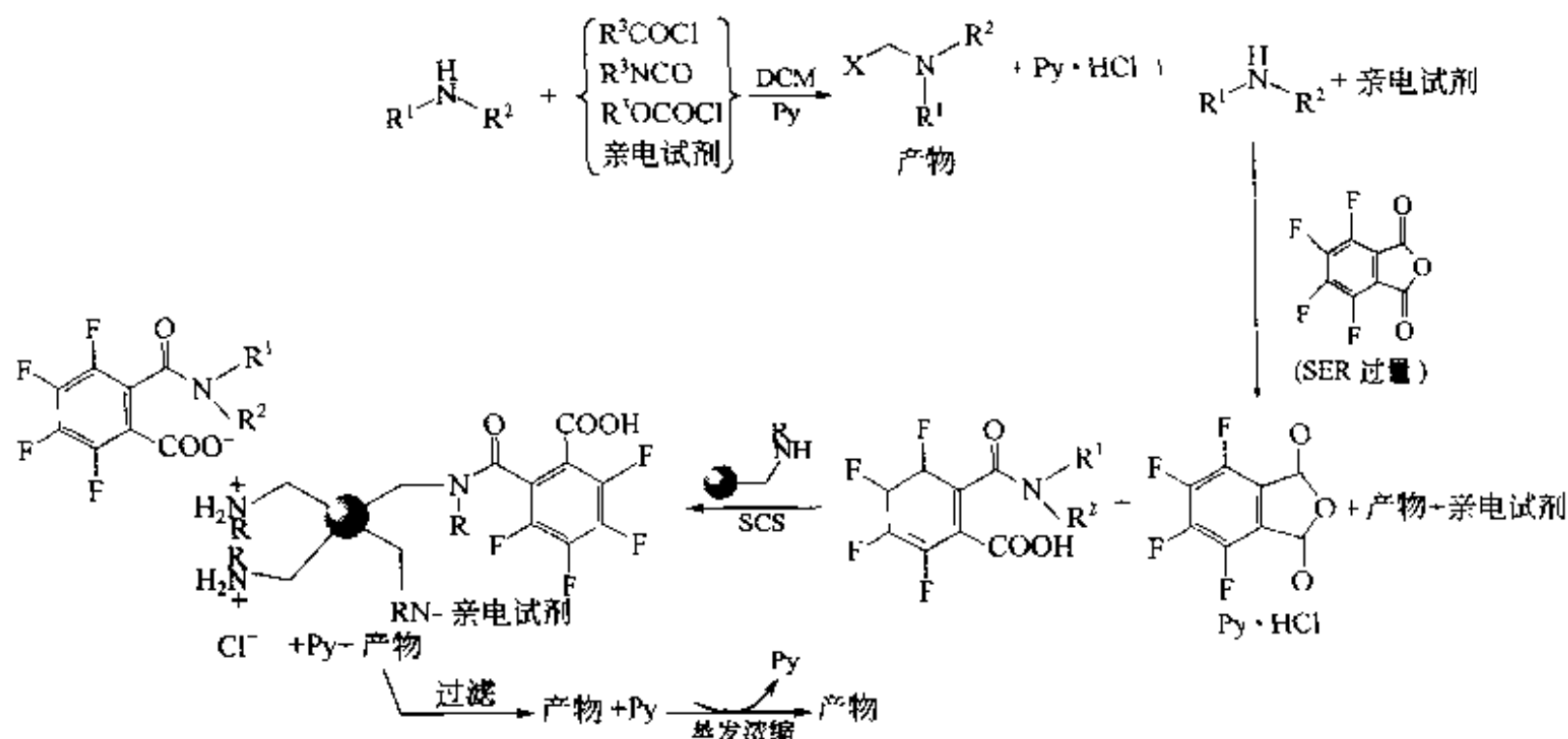


图 10.2 SER 在 SCS 参与的液相合成中的功能

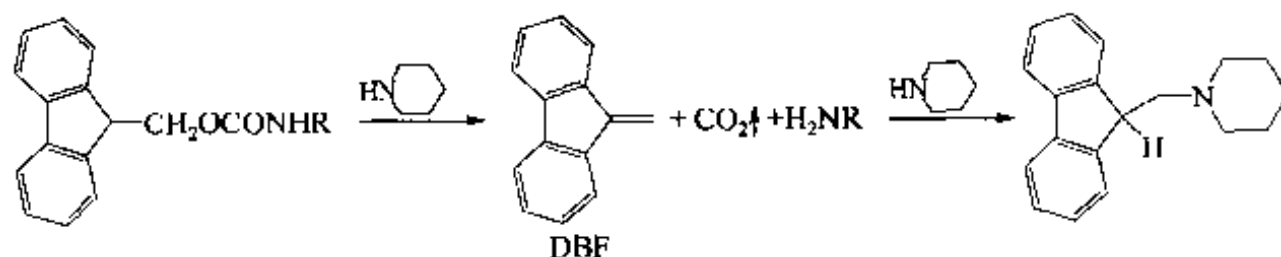
下面以胺化合物的酰化反应为例，具体描述 SER-SCS 用于液相合成的情况【She 2000】：



从上例合成中可以看出，作为 SER 的四氟代邻苯二甲酸酐具有双重结合功能：首先与剩余量的反应物组分结合，然后释放出可与 SCS 键合的基团（此例为  $-\text{COOH}$  基），进而被 SCS 清除。

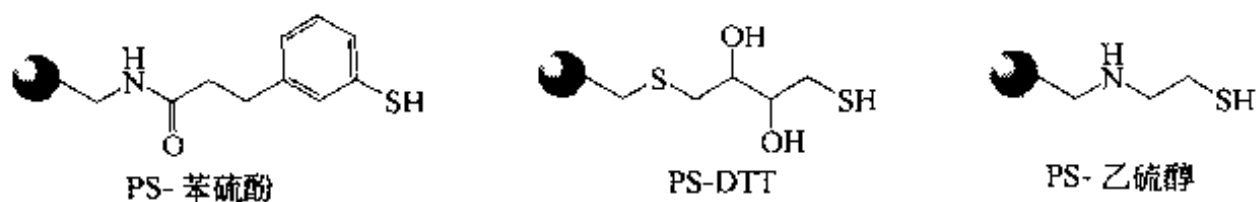
下面再介绍一些固相清除剂在液相合成中应用的实例。

**例 1【She 2000】**：用 20%~50% 六氢吡啶/DMF 溶液脱除氨基上的 Fmoc 保护基在固相合成中是最有效的方法。从下面的反应机理中可以看出六氢吡啶不但是 Fmoc 与氨基之间连键的裂解试剂，而且还是副产物芴烯（DBF）的清除剂。

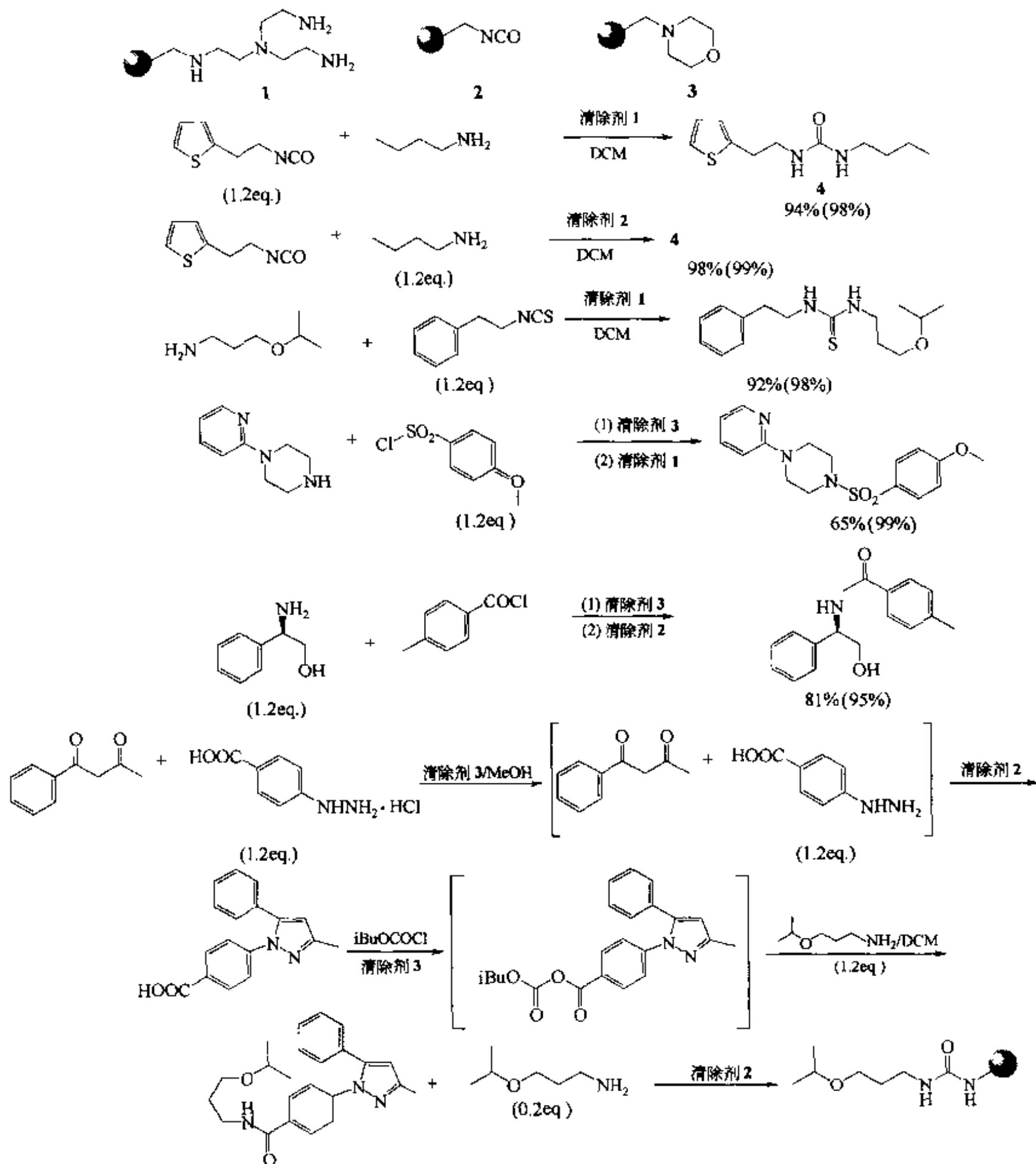


然而，在许多液相合成中遇到脱除  $\alpha$ -氨基上的 Fmoc 时，由于最经典的试剂六氢吡啶沸点较高，往往给产物的分离纯化造成不便。基于上述反应机理，可以用一种少量的强碱代替六氢吡啶作为裂解试剂，再配以硫醇代替六氢吡啶作为清除试剂，应是可行的。

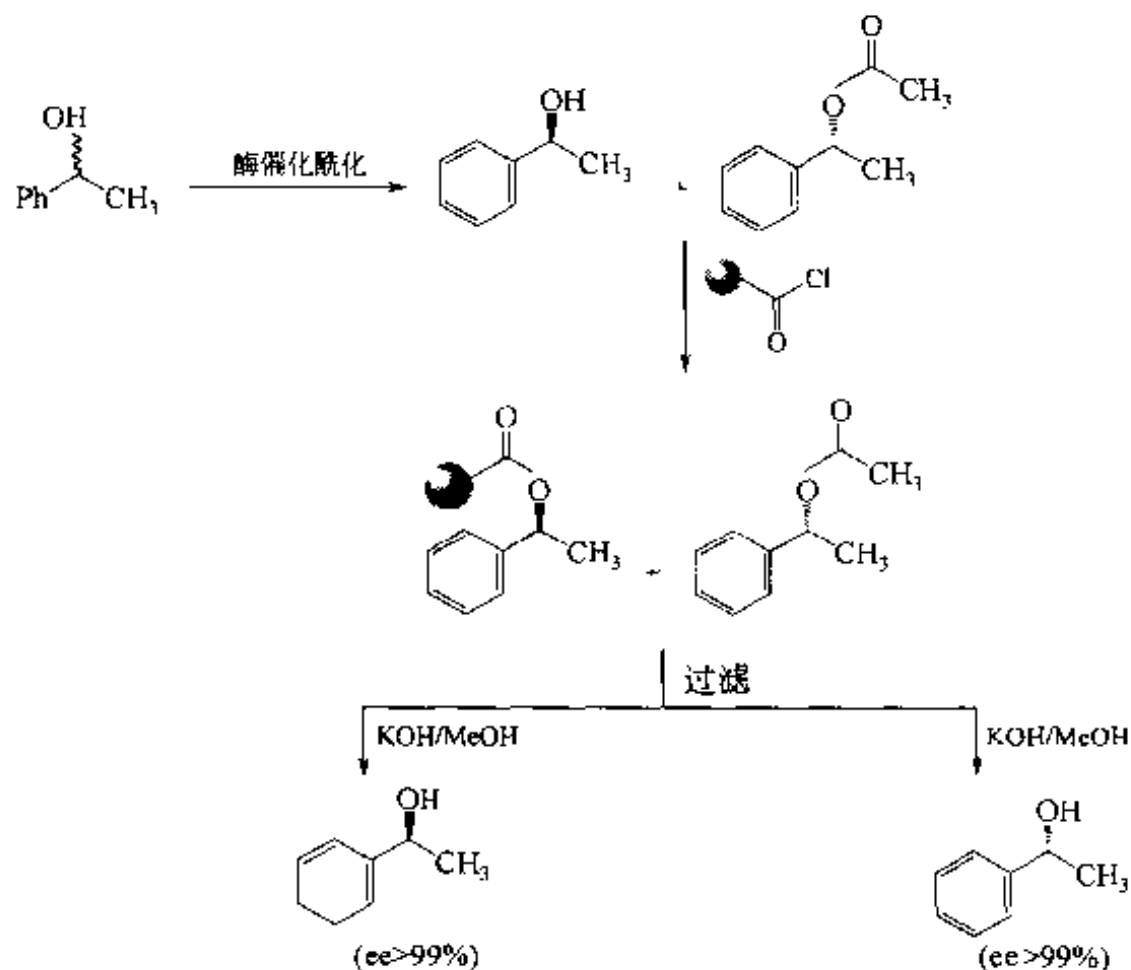
将硫醇或硫酚结构与树脂键合，就是一类可用于液相脱除 Fmoc 时的固相清除剂：



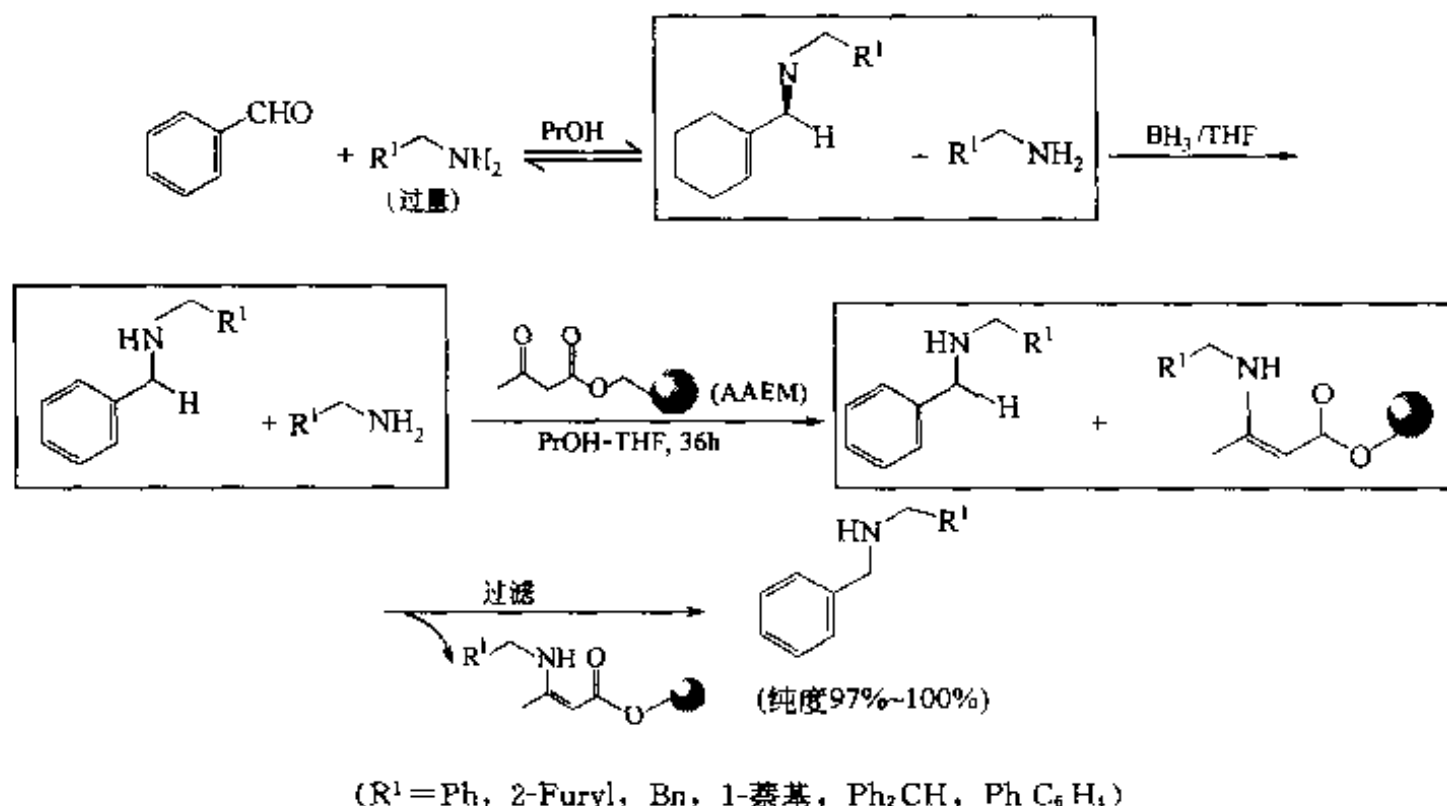
**例 2 【Boo 1997】:** 将固相清除剂 1~3 用于下列的液相合成。根据化学活性互补原则，液相反应中过量 (1.2eq.) 组分由相对应固相清除剂结合。结果表明，产物的纯度 (经 HPLC 分析) 均在 95% 以上 (在括号中表示)。



**例 3 【Cor 2001】:** 外消旋的醇经酶的立体选择性乙酰化, 使对映异构体中的一种被乙酰化。另一种仍以游离醇的形式混在酰化产物中, 经固相酰氯型清除剂与之结合、过滤, 再分别皂化, 则得到光学纯度很高的两种伯醇。



**例 4 【Yu 2000】:** 带有乙酰乙酸乙酯结构的固相载体 (AAEM) 可以在下列液相合成中选择性地清除一级胺 (过量的底物), 使二级胺产物达到接近 100% 的纯度水平。



## 第二节 固相试剂参与的合成

为人熟悉的钨碳固相催化剂参与的有机合成早已广泛应用。现在介绍的是—些近

年发展的树脂型缩和剂、氧化剂、还原剂、格氏试剂、卤化试剂等在液相平行合成中的应用。

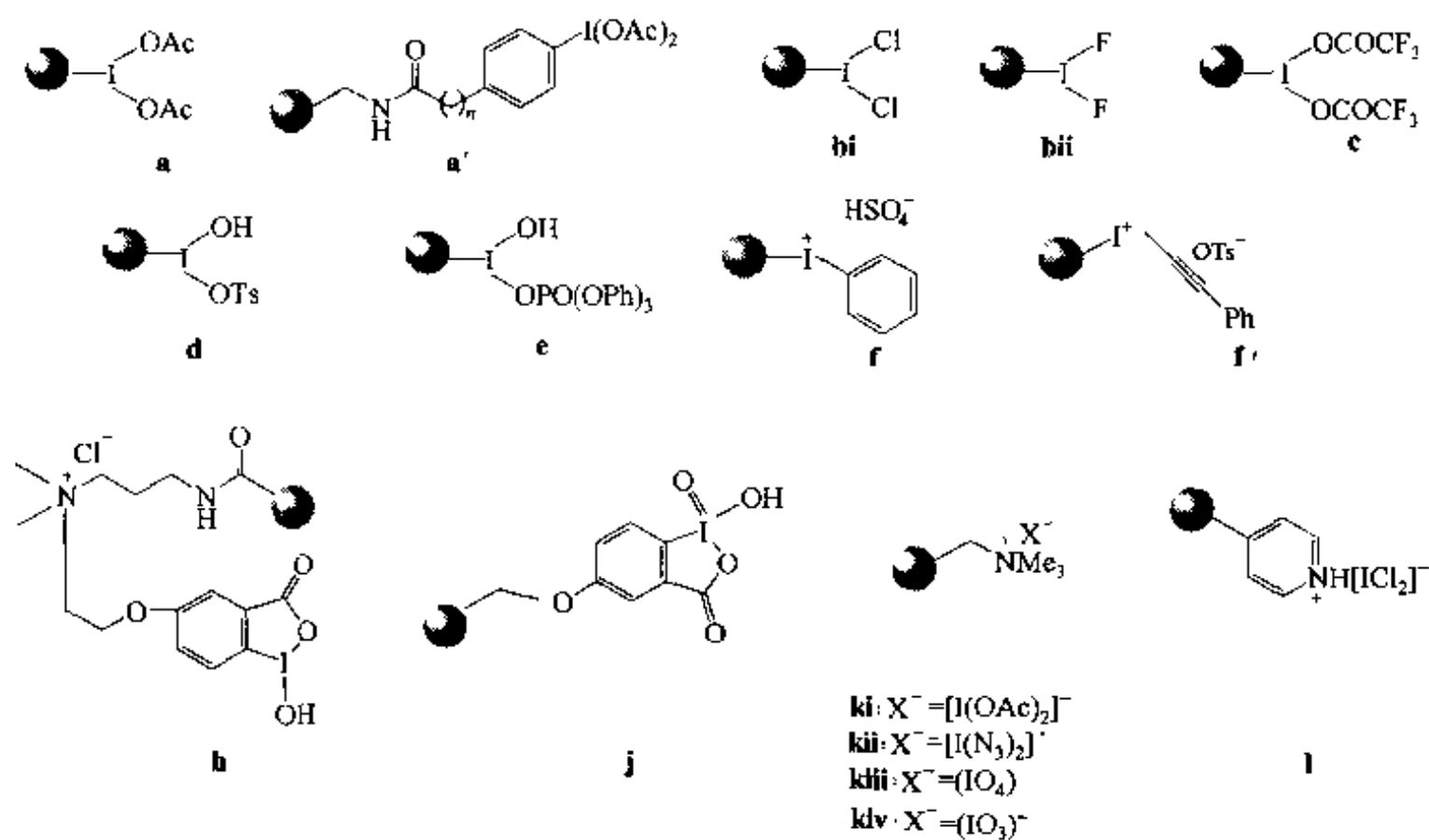
在液相反应中加入充分过量的固相载体试剂 (solid-supported reagent, SSR) 可以使底物接近定量地转化, 而且在产物中没有由试剂转化成的副产物存在, 因此使产物的收率及纯度均高于经典的液相合成。

### 一、氧化试剂

近几十年出现的各种固相载体试剂中以氧化试剂的种类及应用为最多, 各种载体氧化剂中又以高价碘类试剂的应用最广泛。固相载体键连的高价碘试剂在相应的液相氧化合成中作为固相氧化剂具有以下几点优势:

- ① 合成反应可以进行标准方式的监测, 如 TLC、GC、HPLC 等;
- ② 通过简单过滤可以方便地除去载体氧化剂, 使产物纯化更方便;
- ③ 固相氧化剂的毒性及易爆性均明显低于传流氧化剂;
- ④ 试剂可多次回收、再利用, 对环境的污染降至最小程度。

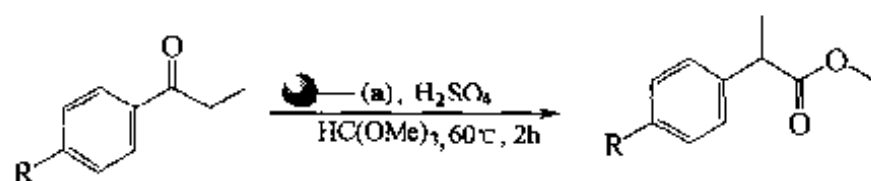
据文献【Tog 2002】统计, 以聚苯乙烯树脂为载体的高化合价碘试剂主要有二乙酰氧碘、二卤代碘、羟基磺酰氧碘、羟基磷酰氧碘、芳基碘正离子、1,2-苯甲酰氧碘内酯及高化合价碘共轭负离子等。



#### 1. 二乙酰氧碘试剂 a 及 c 的应用

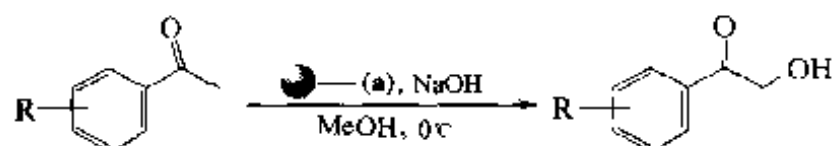
大量的研究表明, 在众高碘试剂中, 二乙酰氧碘型固相氧化剂 (a) 及 (c) 应用最为广泛, 下面将分别予以介绍。

##### (1) 芳烷酮氧化移位



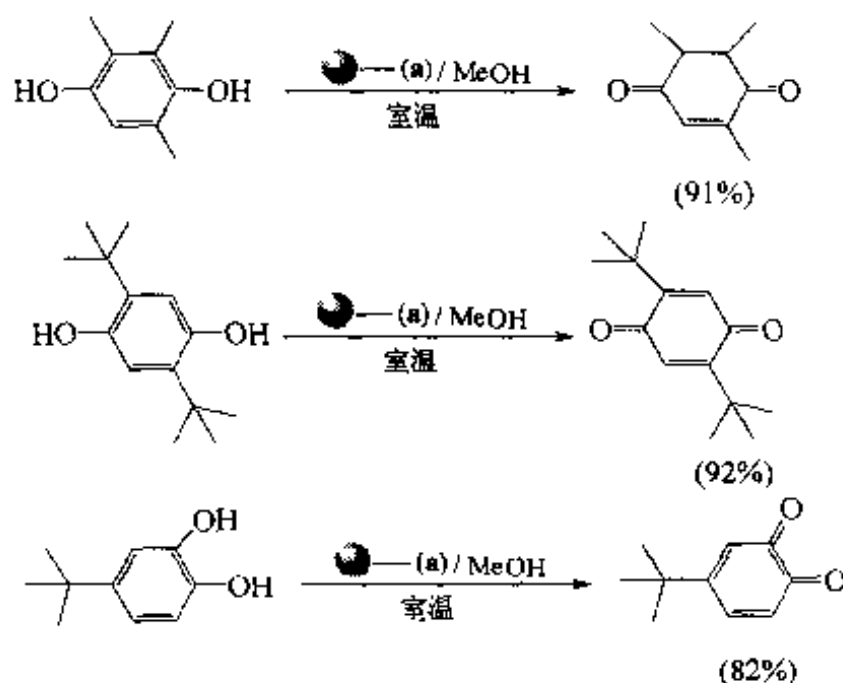
其中 R=F, 80%; R=H, 81%; R=Me, 89%; R=MeO, 87%。

(2) 酮的  $\alpha$  位羟基化

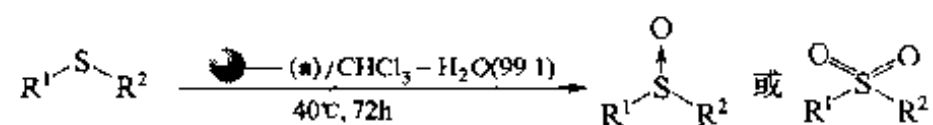


其中 R=H, 52%; R=4-Me, 34%; R=2,4,6-Me<sub>3</sub>, 70%。

(3) 苯二酚氧化



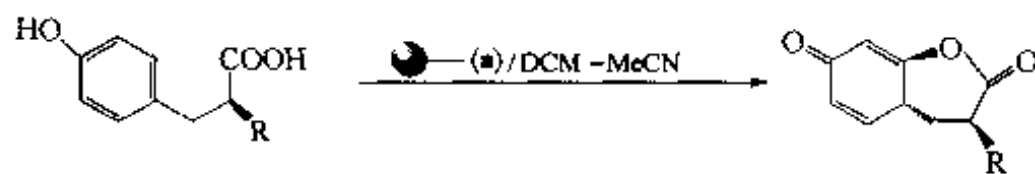
(4) 硫醚氧化为亚砜及砜



其中 R<sup>1</sup>=nBu, R<sup>2</sup>=nBu, 84% (亚砜); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Ph, 75% (砜);

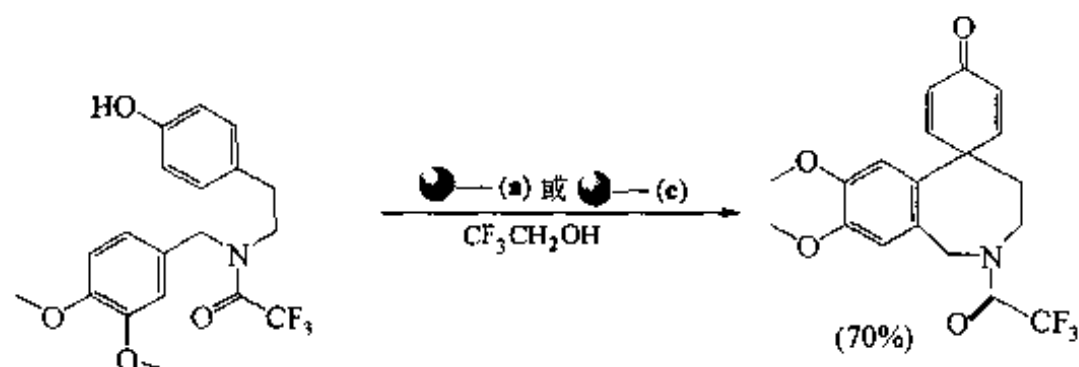
R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=Et, 37% (亚砜), 47% (砜); R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Tol, 84% (砜)。

(5) 酚衍生的螺环化



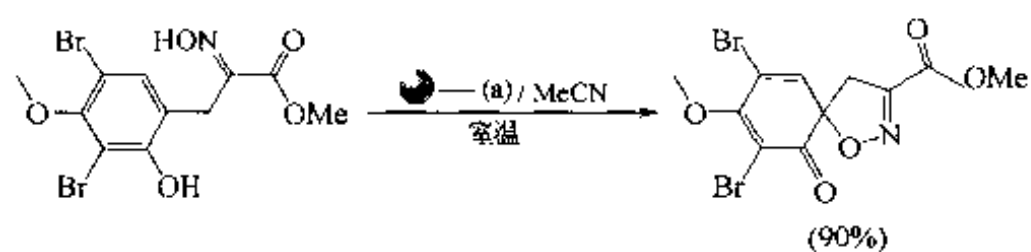
【Ley 1999a】

其中 R=H, >80%; R=NHAc, 68%; R=NH<sub>2</sub>Boc, 72%; R=NH<sub>2</sub>Fmoc, >80%; R=NH<sub>2</sub>, >91%。

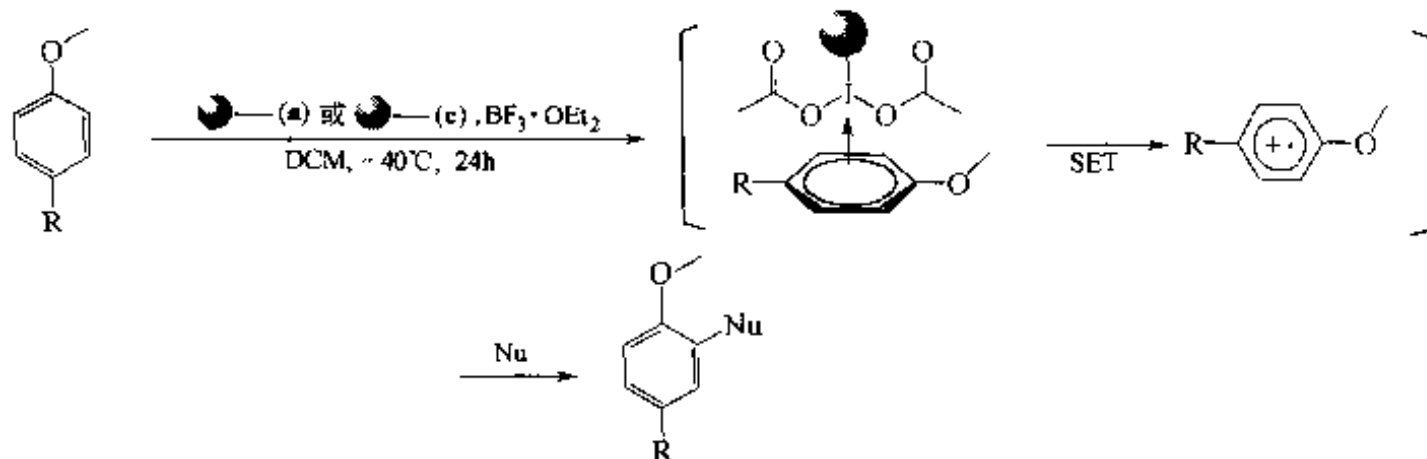


【Ley 1999b】

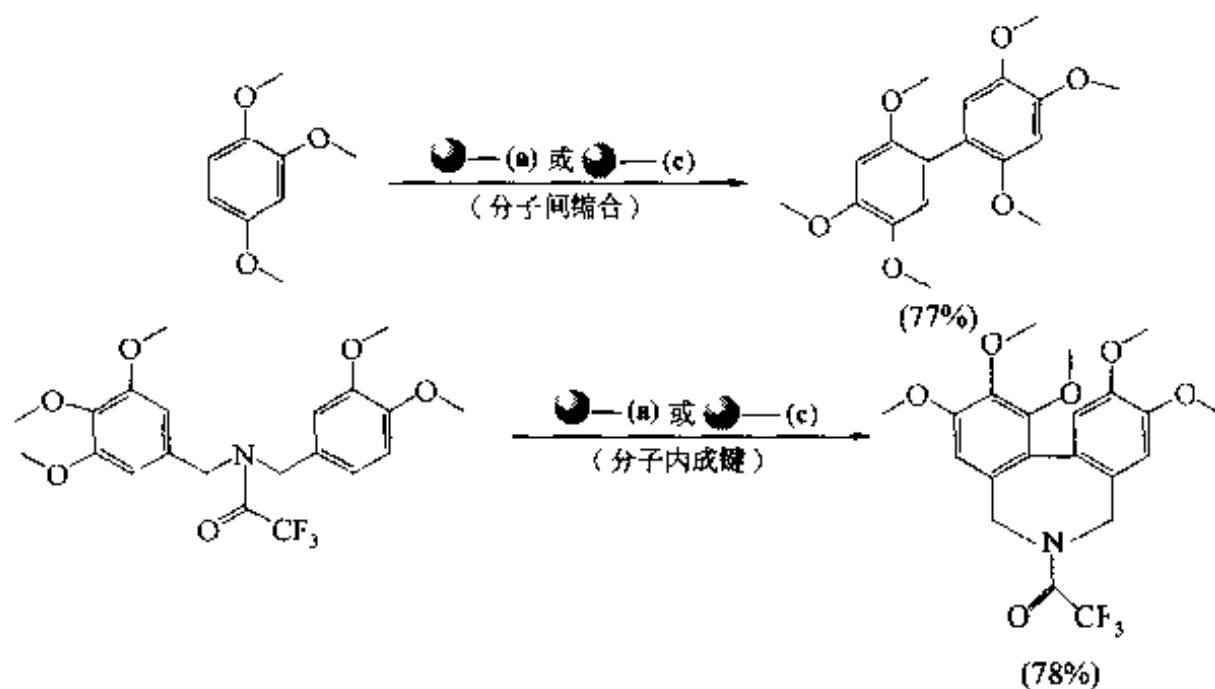
当酚羟基邻位有肟基侧链时，也可以被氧化为螺环型的噁唑结构【Boe 2001】：



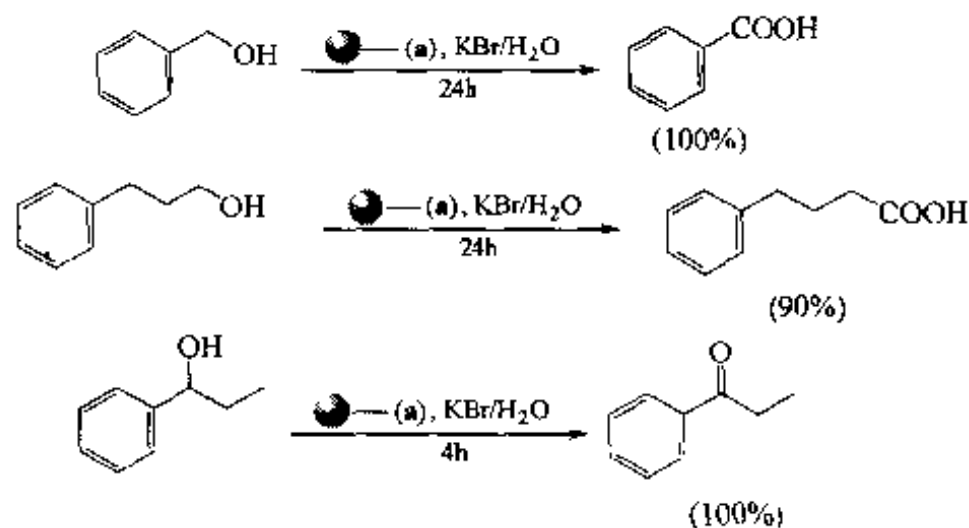
(6) 联苯缩合 酚醚底物在氧化剂 a 或 c 的作用下，先形成芳正离子，后者很容易与亲核性分子（如另一个芳环）生成 C—C 键：

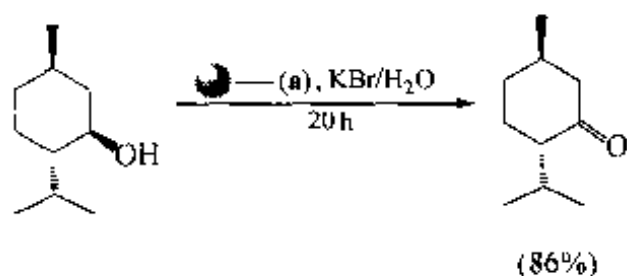


基于此机理，可以方便地制备下面的联苯化合物【Toh 2001】：

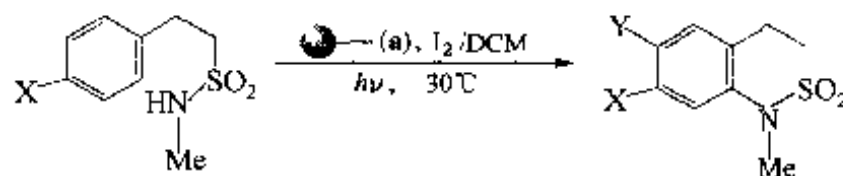


(7) 醇的氧化



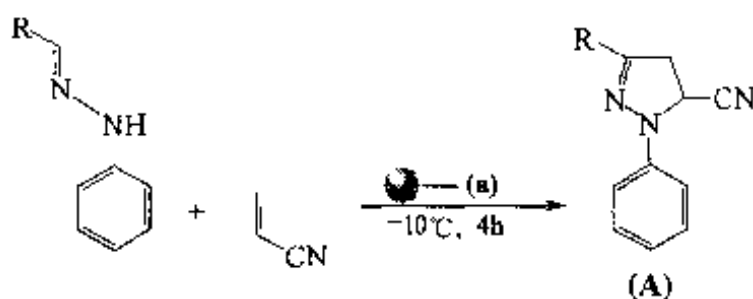


(8) 其他氧化反应 *N*-甲基苯乙磺酰胺可以被高价碘试剂氧化, 发生自由基环化反应, 得到苯并磺内酰胺产物:

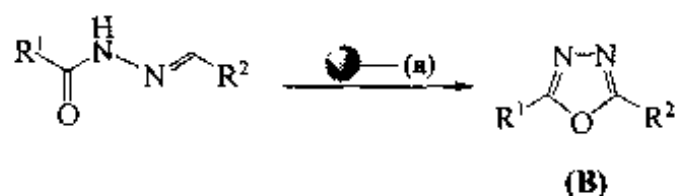


其中 X=H, Y=I (71%)、H (25%);  
 X=F, Y=I (43%)、H (35%);  
 X=Cl, Y=I (31%)、H (30%);  
 X=Me, Y=I (0)、H (95%)。

苯胺与丙烯在高价碘试剂作用下发生合环作用, 生成三取代二氢吡唑衍生物 (A)。酰基肼也可经历类似反应, 得到分子内环化的噁二唑衍生物 (B)。



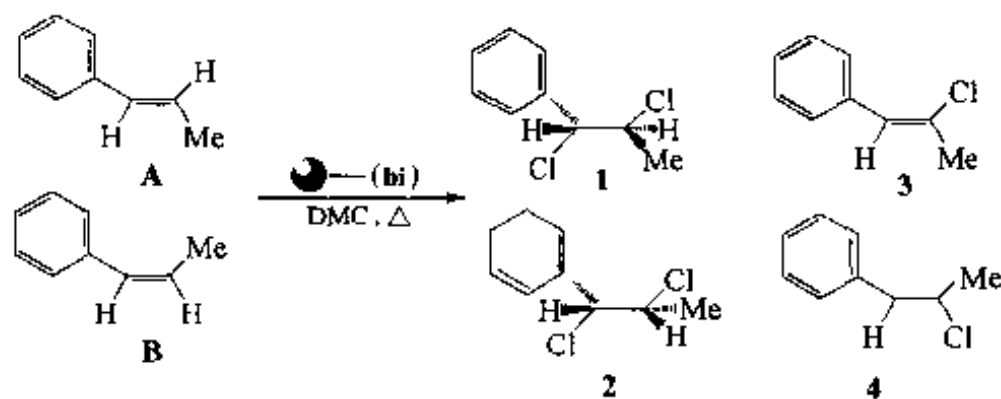
其中 R=Ph, 60%; R=*p*-MeOPh, 60%; R=*p*-O<sub>2</sub>NPh, 68%; R=PhCH=CH, 69%。



其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph, Me, nBu (30%~68%)。

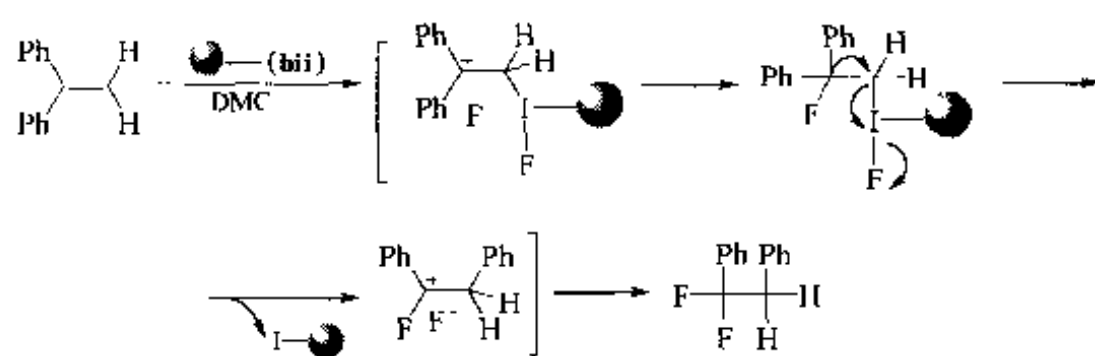
## 2. 二卤碘化剂 b 的应用

(1) 二氯碘树脂 (bi) 与烯化合物反应, 可以得到二氯加成产物及单氯取代产物, 其立体化学情况与非载体的二氯碘苯及氯气试剂相似【Ske 1984】:

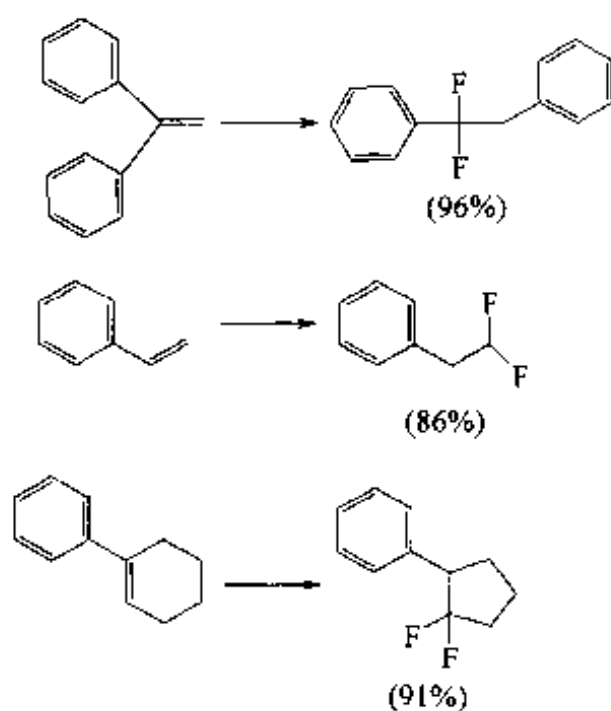


试剂	底物	产 率/%				1 : 2
		1	2	3	4	
●(bi)	A	69	19	3	9	3.6 : 1
	B	58	26	16		2.2 : 1
Cl <sub>2</sub>	A	56	28	2	14	2 : 1
	B	62	22	10	6	2.8 : 1

(2) 二氟碘树脂 (bii) 与烯化合物在等物质的量的 HF/DCM 溶液中发生 Wagner-Meerwein 型的重排反应, 得到  $\alpha, \alpha$ -二氟代加成产物:

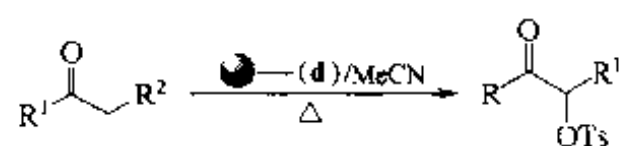


此类反应的转化率多在 90% 以上:




### 3. 羟基磺酰 (或磷酰) 碘树脂 d 的应用

#### (1) 羰基 $\alpha$ 位的碘酰氧化【Abe 2001】

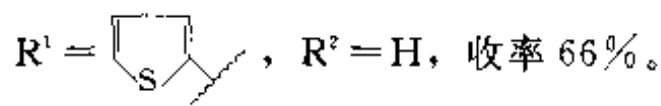
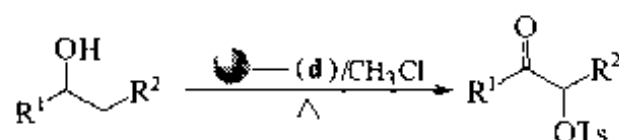


其中  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , 收率 69%;

$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , 收率 57%;

$R^1 =$ ,  $R^2 = \text{H}$ , 收率 66%;



(2) 含  $\alpha$ -亚甲基的醇氧化

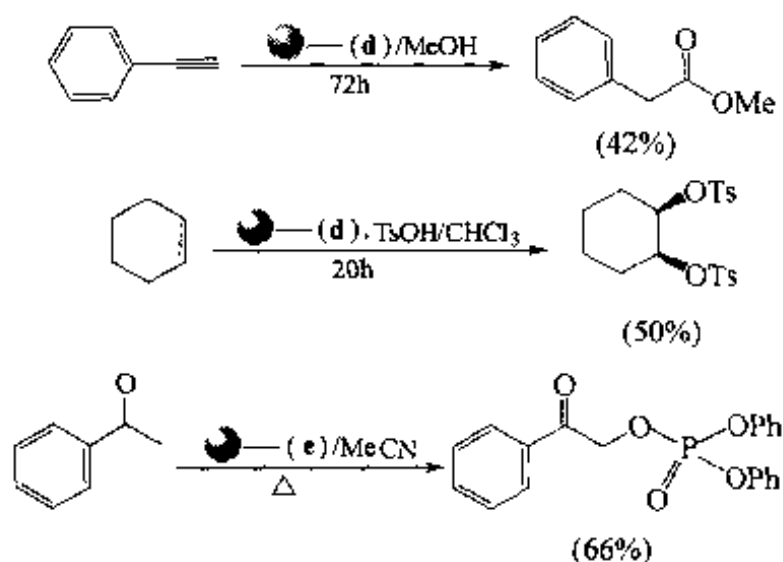
其中  $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ , 收率 80%;

$R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , 收率 94%;

$R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{BnCH}_2$ , 收率 67%;

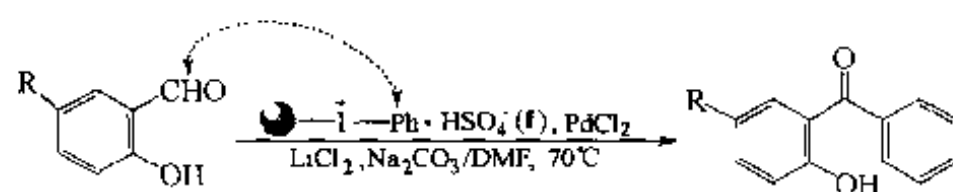
$R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_3$ , 收率 69%。

## (3) 其他反应



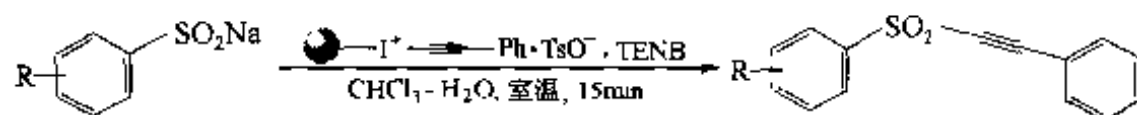
## 4. 芳基碘正离子树脂 f 的应用

(1) 在 Pd(II) 催化下, 芳基碘正离子试剂的苯基可以转移到底物水杨醛分子上【Che 2000】:



其中  $R = \text{H}$ , 84%;  $R = \text{Cl}$ , 77%;  $R = \text{Me}$ , 73%。

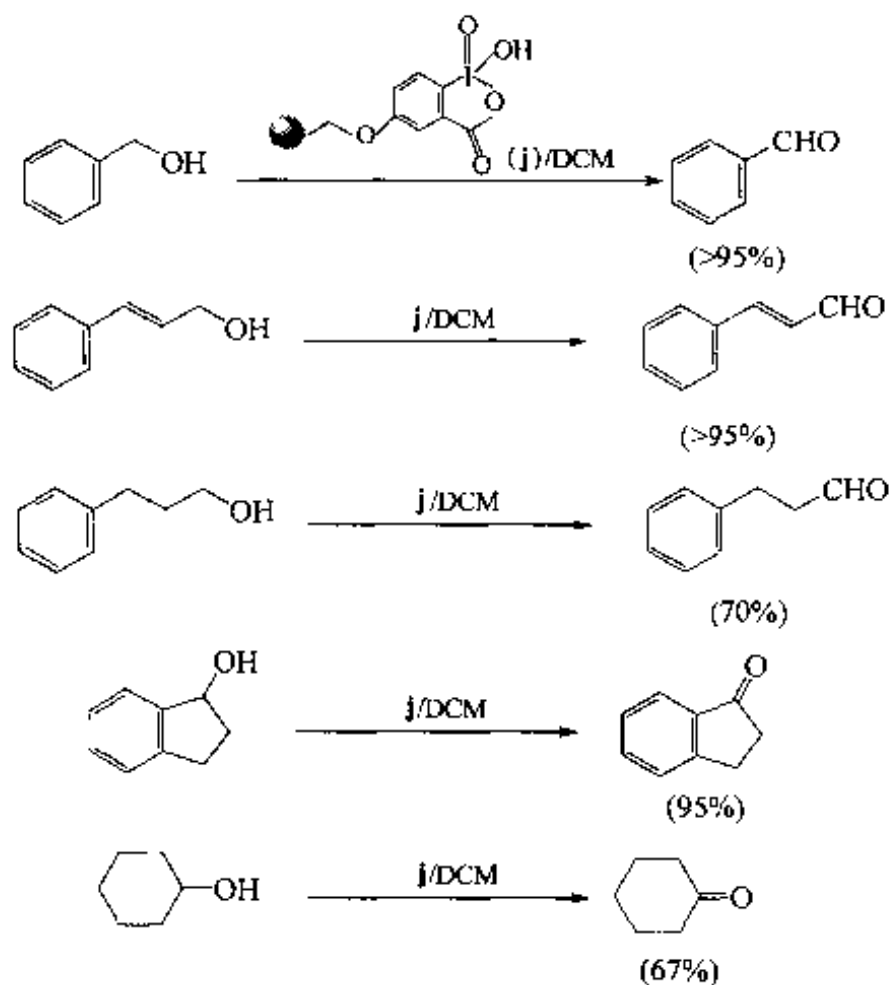
(2) 苯乙炔碘正离子 f' 在四乙基溴化铵的存在下可以与苯亚磺酸钠型的亲核性底物反应, 生成苯亚磺酰乙炔苯衍生物【Hua 2001】:



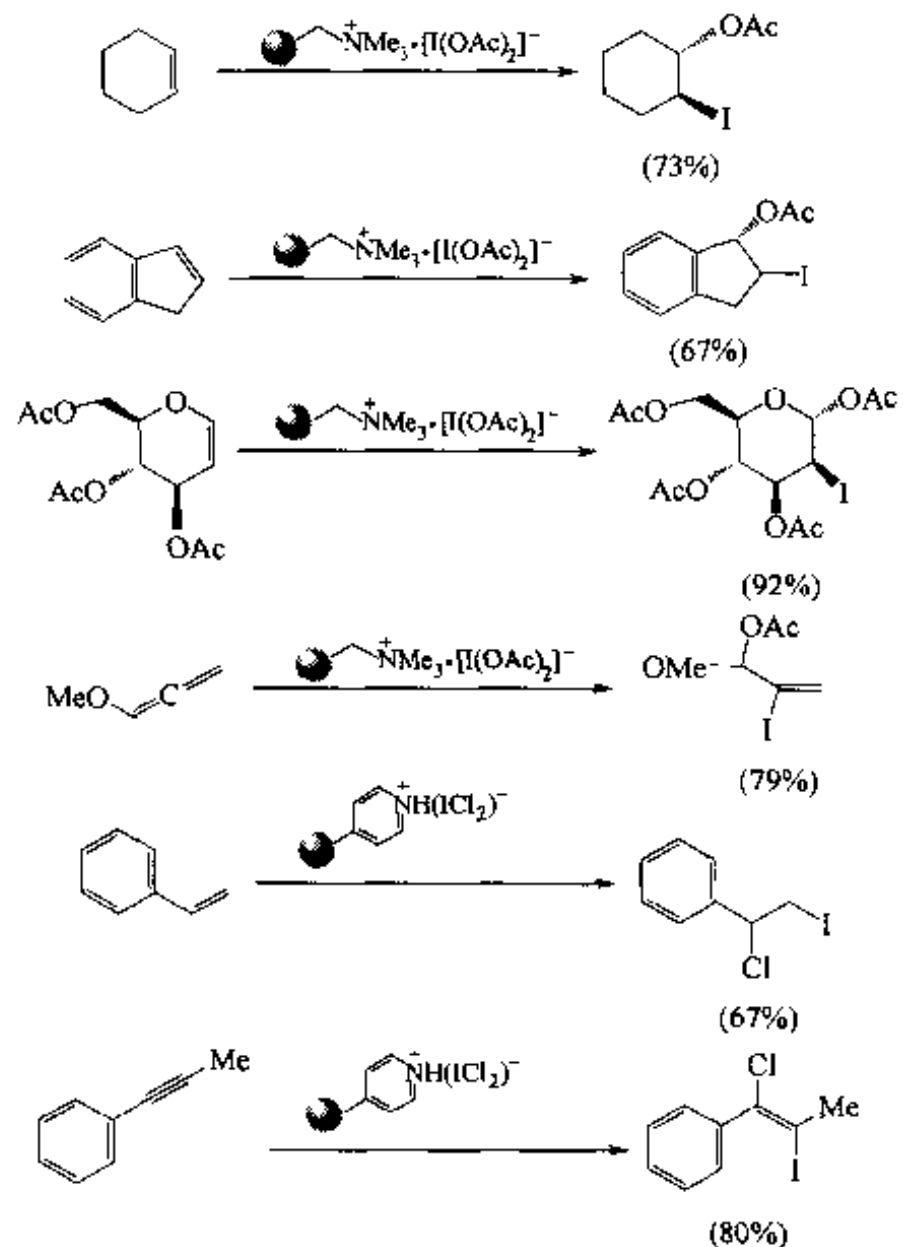
其中  $R = \text{H}$ , 61%;  $R = 4\text{-Me}$ , 59%;  $R = 4\text{-Cl}$ , 62%;  $R = 3\text{-O}_2\text{N}$ , 64%。

## 5. 其他高价碘树脂的应用

(1) 苯甲酰氧碘内酯型树脂 (j) 【Sor 2001】



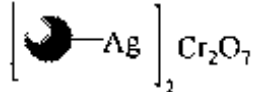
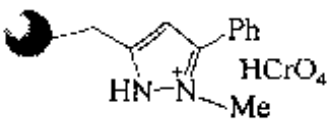
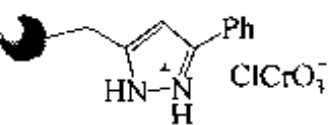
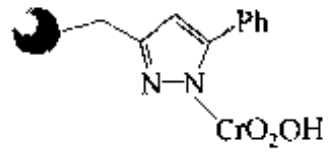
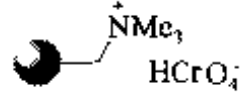
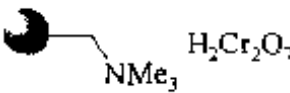
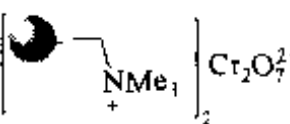
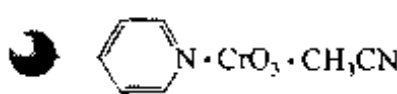
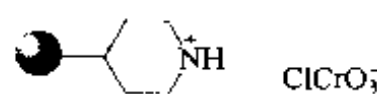
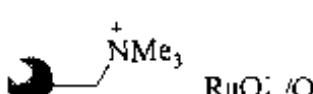
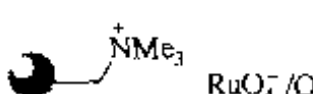
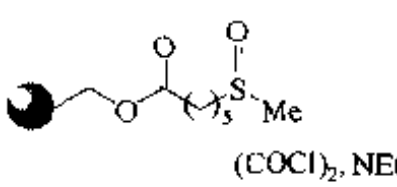
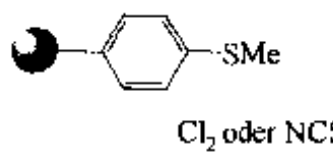
(2) 高价碘共轭负离子树脂 (*k*, *l*) 【Kir 1999, Sch 1999, Ske 1990】 此类试剂可使烯底物发生邻位卤代及乙酰氧化, 得到相应的 1,2-加成产物:



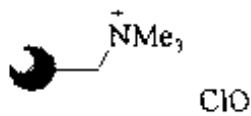
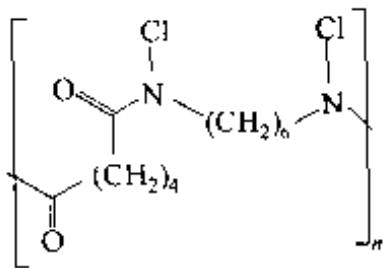
## 6. 其他氧化试剂

除了高价碘载体试剂外, 还有高价的铬酸 ( $\text{ClCrO}_3^-$ ,  $\text{HCrO}_4^-$ )、次氯酸 ( $\text{ClO}^-$ ) 及钌酸 ( $\text{RuO}_4^-$ ) 负离子与各种含氮杂环载体或季铵型载体以盐的形式相连。它们主要的功能是使液相反应中的一级醇转化为醛 (表 10.4)。

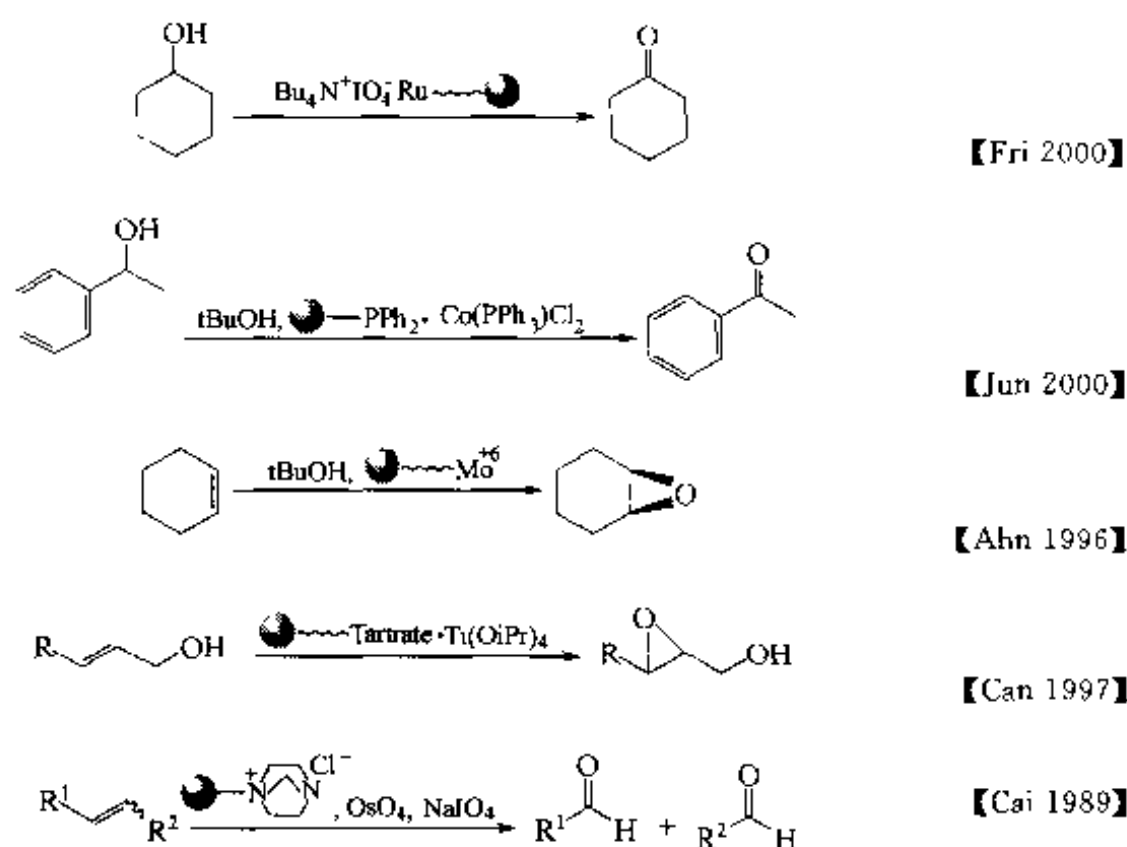
表 10.4 固相氧化剂在  $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCHO}$  反应中的应用

氧化剂	载体材料	例数	收率/%	文献
 $\left[ \text{Ag}^+ \text{Cr}_2\text{O}_7^{2-} \right]$	PEI	10	73~98	Gou 1996
 $\text{HCrO}_4^-$	PS(2% DVB) PS(2% EGDMA)	10 10	70~86 72~87	Abr 1998
 $\text{ClCrO}_3^-$	PS(2% DVB) PS(2% EGDMA)	10 10	75~90 80~90	Abr 1998
 $\text{CrO}_2\text{OH}$	PS(2% DVB) PS(2% EGDMA)	10 10	75~86 75~86	Abr 1998
 $\text{HCrO}_4^-$	Amberlyst A-26	15	73~98	Cai 1976
 $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	PS(2% DVB)	13	0~89	Yan 1991
 $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$	PS(2% DVB)	13	0~82	Yan 1991
 $\text{N}^+\cdot\text{CrO}_3\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	P-4VP (共聚物 PS)	10	5~80	Bru 1983
 $\text{ClCrO}_3^-$	P-4VP	15	94~99	Fre 1978
 $\text{RuO}_4^-/\text{O}_2$	Amberlyst IR 27	10	54~95	Hin 1997
 $\text{RuO}_4^-/\text{O}_2$	Amberlyst A-26	7	56~95	Hin 1998
 $(\text{COCl})_2, \text{NEt}_3$	PEG/PS	7	91~99	Har 1998
 $\text{Cl}_2$ oder NCS	Amberlite XE-305	5	53~99	Cro 1975

续表

氧化剂	载体材料	例数	收率/%	文献
	IRA-900	5	60~98	Sch 1982
	Nylon 66	11	5~97	Sch 1973

其他有关的固相氧化剂在液相合成中应用简例如下：

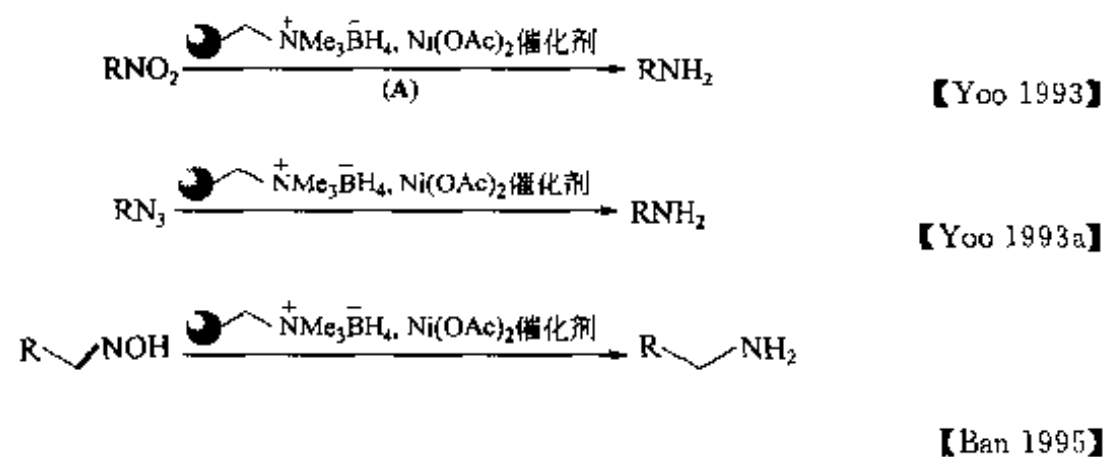


## 二、还原试剂

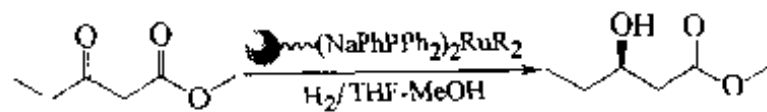
醛、酮、肟、卤代烷、叠氮、硝基及腈等化合物均可经固相还原剂转化为相应的还原产物，例如， $\text{NaBH}_4$  及  $\text{NaCNBH}_3$  与载体结合成季铵盐作为固相还原剂早在 20 世纪 70 年代就已得到应用【Gib 1977】。随后发展了两大类载体还原剂。

### 1. 硼烷交换树脂 (BER) 在过渡金属盐催化下形成的固相还原剂

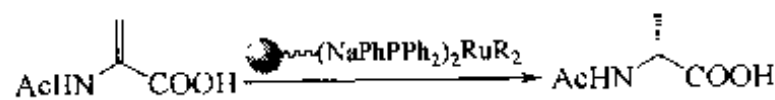
例如，硼烷季铵树脂 (A) 在乙酸镍催化下，可以用于如下还原反应：



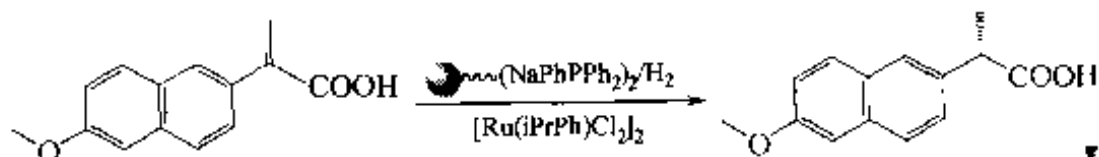




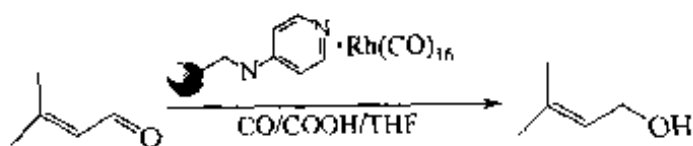
【Bay 1998a】



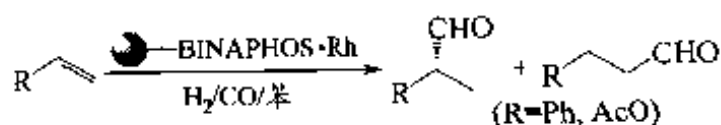
【Bay 1998a】



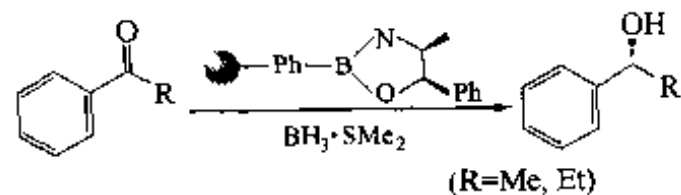
【Fan 1999】



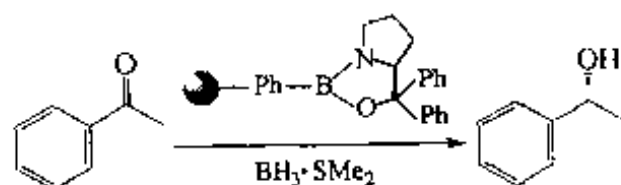
【Miz 1998】



【Noz 1998】



【Caz 1995】



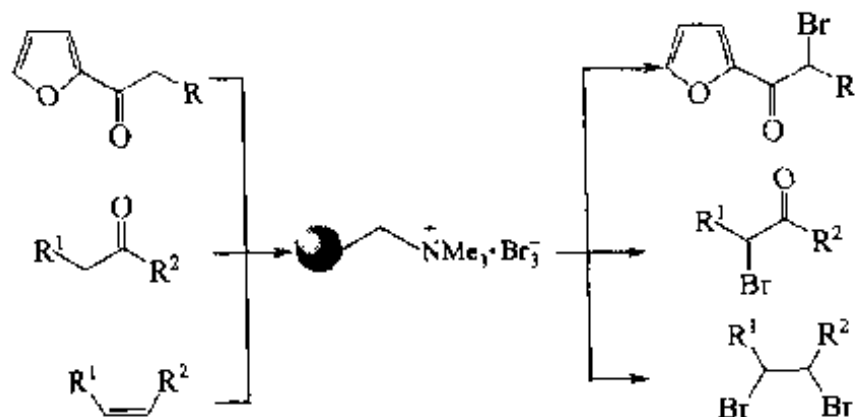
【Fra 1995】

### 三、卤化剂

有机化合物的卤化在有机合成中是非常重要的反应步骤，因此不难理解早在 20 世纪 70 年代固相卤化剂就已问世的情况了。各种载体卤化剂中以溴化试剂最为常见，而氯化试剂、碘化试剂及氟化试剂则相对少些。

#### 1. 溴化试剂

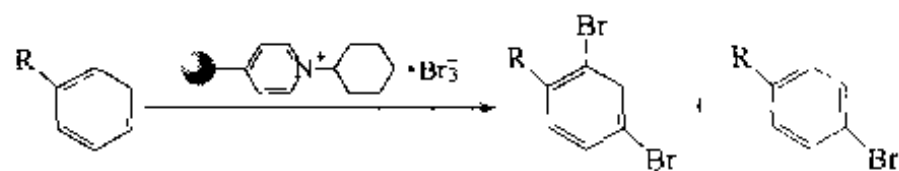
大部分此类试剂是以过氧化物与离子交换树脂以离子键形式存在，它们可使烯或炔化合物发生 1,2-加成及羰基  $\alpha$ -溴化等反应：



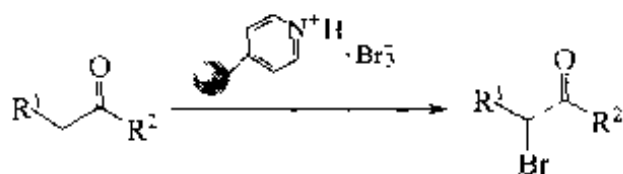
【Rah 1992】

【Cac 1979】

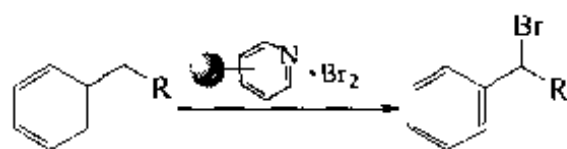
【Bon 1980】



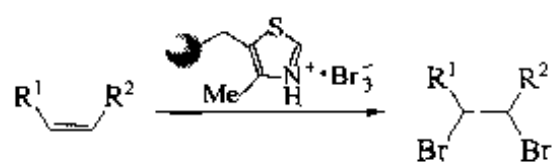
【Zaj 1989】



【Fre 1977】



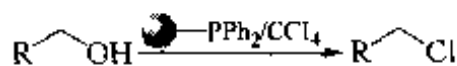
【Skc 1986】



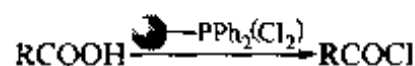
【Bab 1995】

## 2. 氟化、碘化试剂

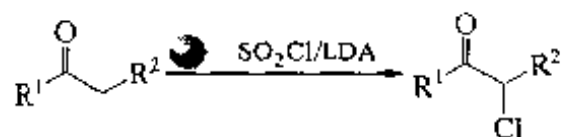
一些氯化物或碘化合物与载体三苯磷或载体季铵正离子形成的固相氯化试剂或碘化试剂可以使一级醇转化为氯代烷烃、羧酸转化为酰氯及醇转化为碘代烷烃等：



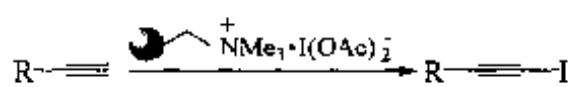
【Reg 1975】



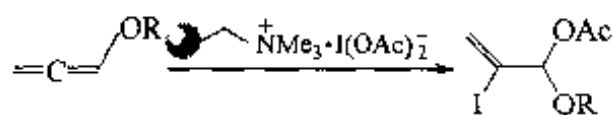
【Wel 1994】



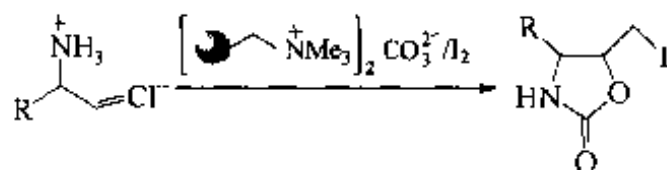
【Bru 1999】



【Mon 1999】



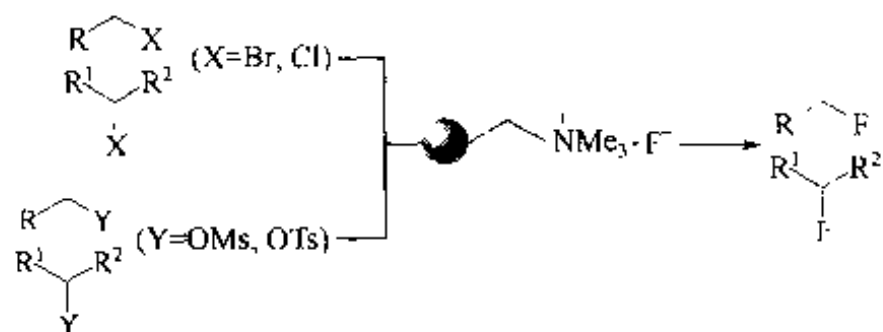
【Mon 1999】



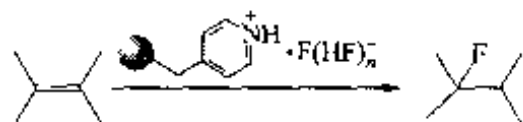
【Car 1986】

## 3. 氟化试剂

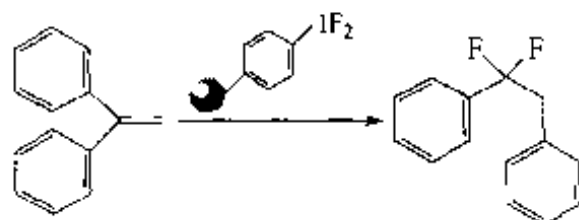
氟代阴离子交换树脂可使一级或二级卤代 (Br, Cl) 烷及磺酸酯化合物转化为相应的氟化物；无水氟化氢与聚乙烯吡啶的复合物可使烯底物发生 HF 加成：



【Cai 1976a】



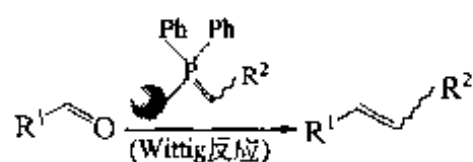
【Ola 1990】



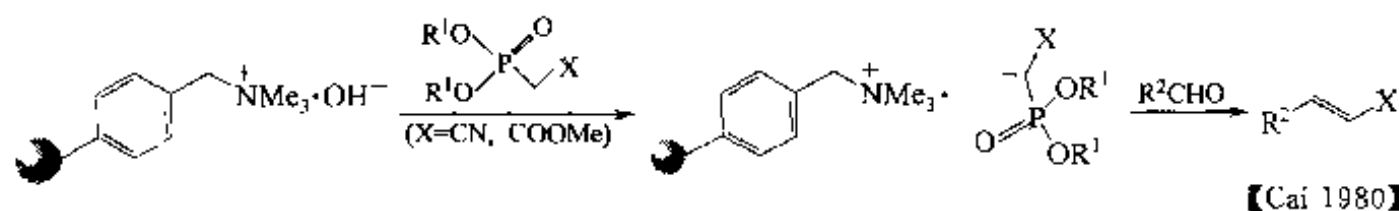
【Zup 1975】

#### 四、C—C 键缩合试剂

经典的 Wittig 反应、Horner-Emmons 反应是重要的 C—C 键形成反应，而且均可应用固相载体上的磷盐试剂或载体磷酸季铵盐试剂促成这两种反应：

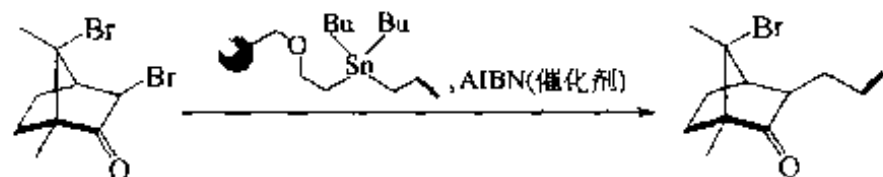


【Ber 1983】

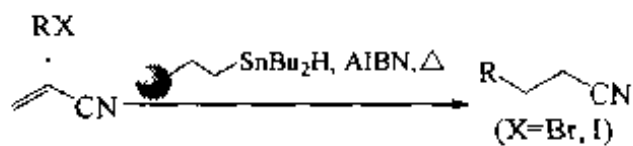


【Cai 1980】

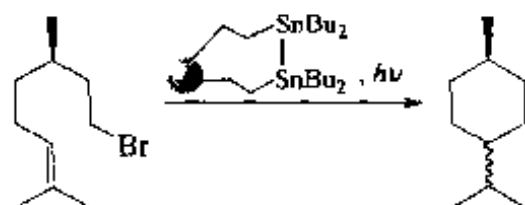
载体烷基锡试剂可以广泛用于卤代烃烷基化、双键烷加成、炔键烷加成等 C—C 成键反应：



【Enh 1999】

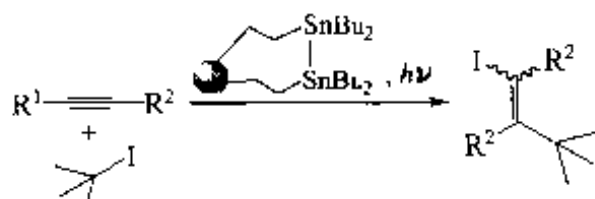


【Rue 1993】

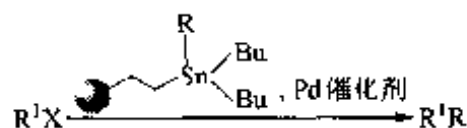


【Har 1993】





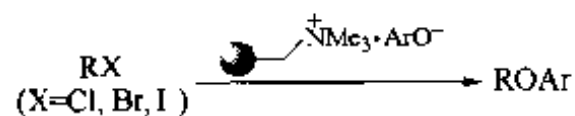
【Har 1993】



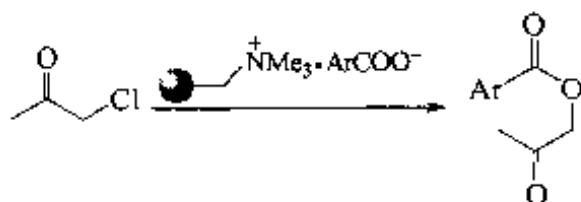
【Kuh 1994】

### 五、亲核取代反应试剂

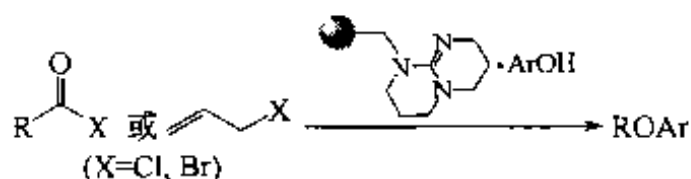
一些无机阴离子（如  $\text{NaCO}_3^-$ ， $\text{NO}_2^-$ ， $\text{CN}^-$ ， $\text{NCO}^-$ ， $\text{N}_3^-$ ）及有机阴离子（如  $\text{ArO}^-$ ， $\text{ArS}^-$ ， $\text{ArCOO}^-$ ， $\text{ArCOS}^-$  等）与碱性离子交换树脂（主要为季铵型）结合成的载体试剂可以使卤代烷、磺酸酯、环氧乙烷等底物发生亲核取代反应，转化为相应的产物：



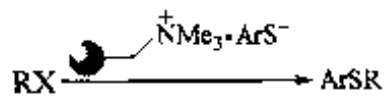
【Dam 1999】



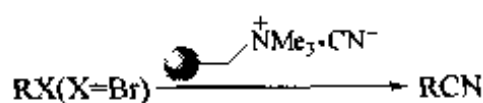
【Sal 1997】



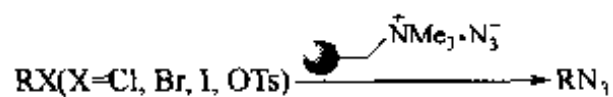
【Xu 1997】



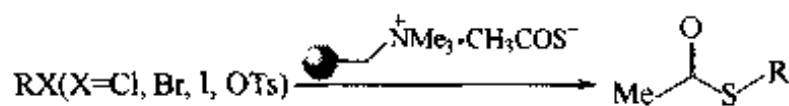
【Ram 1999】



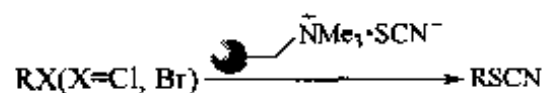
【Har 1980】



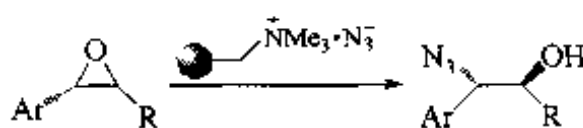
【Has 1986】



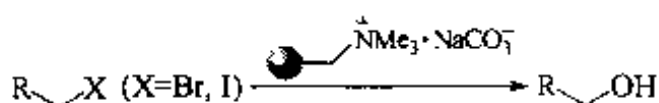
【Cai 1981】



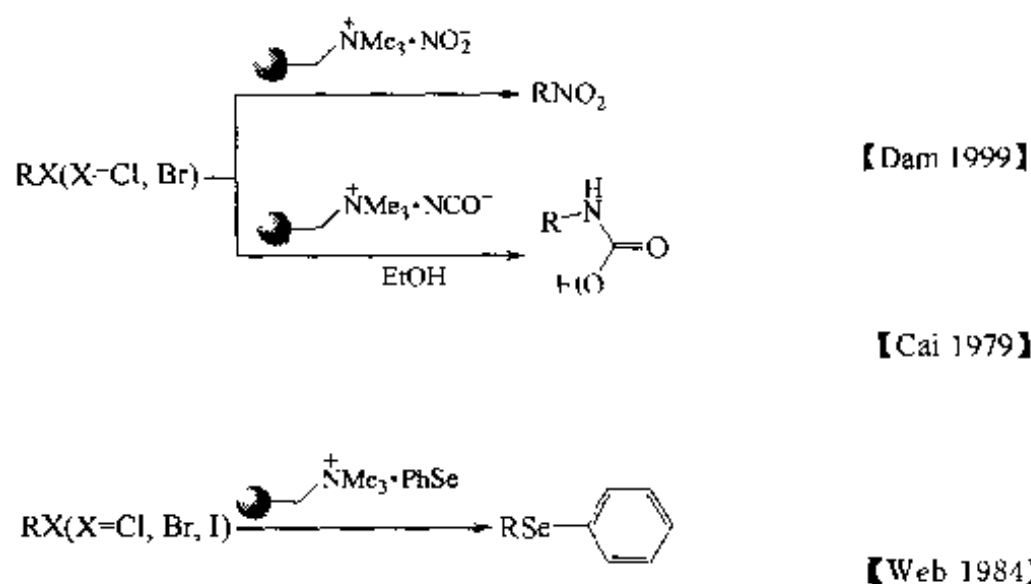
【Cai 1979】



【Lak 1990】

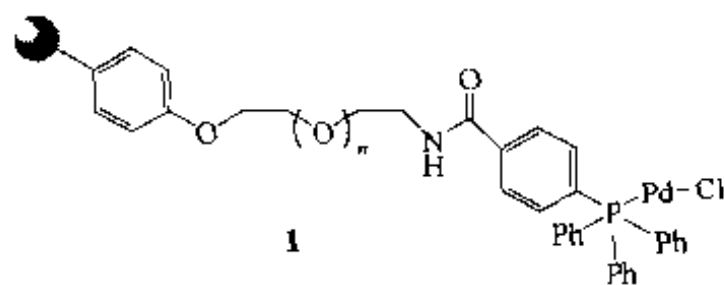


【Car 1981】

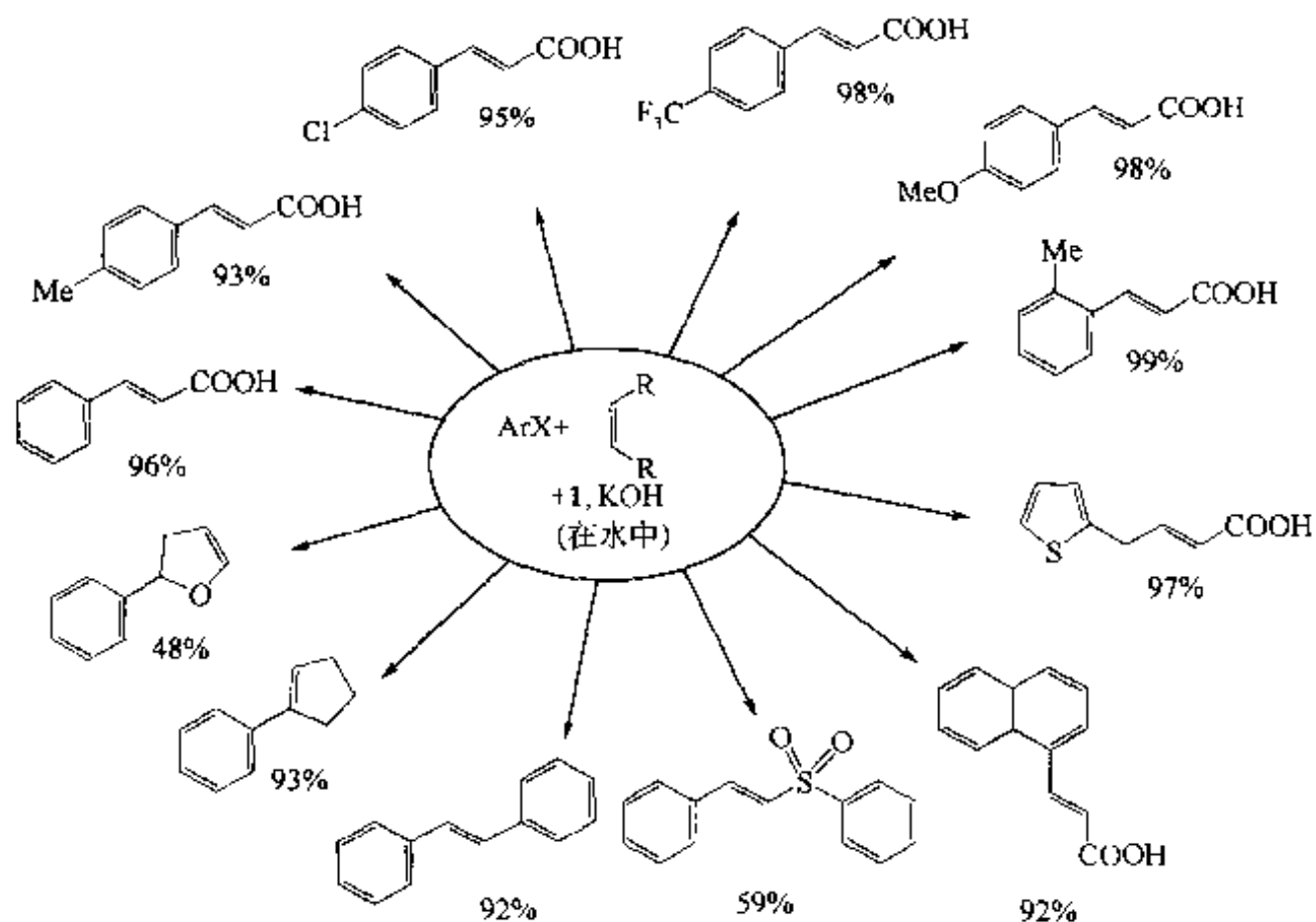


### 六、用于 Heck 反应的两亲性试剂

水/油两亲性固相载体钯试剂用于水介质 Heck 反应。

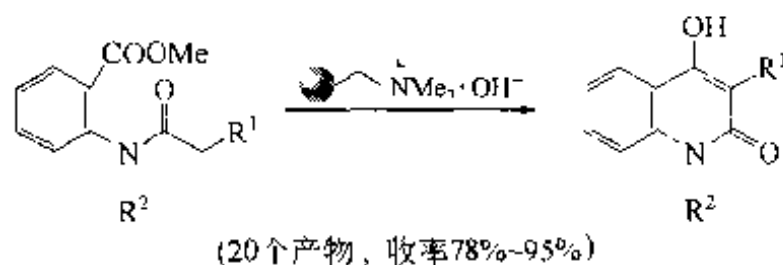


以聚苯乙烯及 PEG 嫁接的共聚物为载体的 Cl—Pd—PPh<sub>3</sub> 络合物 1 在水及有机溶剂中均有很好的溶胀性，因此称为两亲性钯催化剂。它可以有效地催化以水为溶剂的芳基碘（或溴）与烯两种组分发生的 Heck 反应【Uoz 2002】：

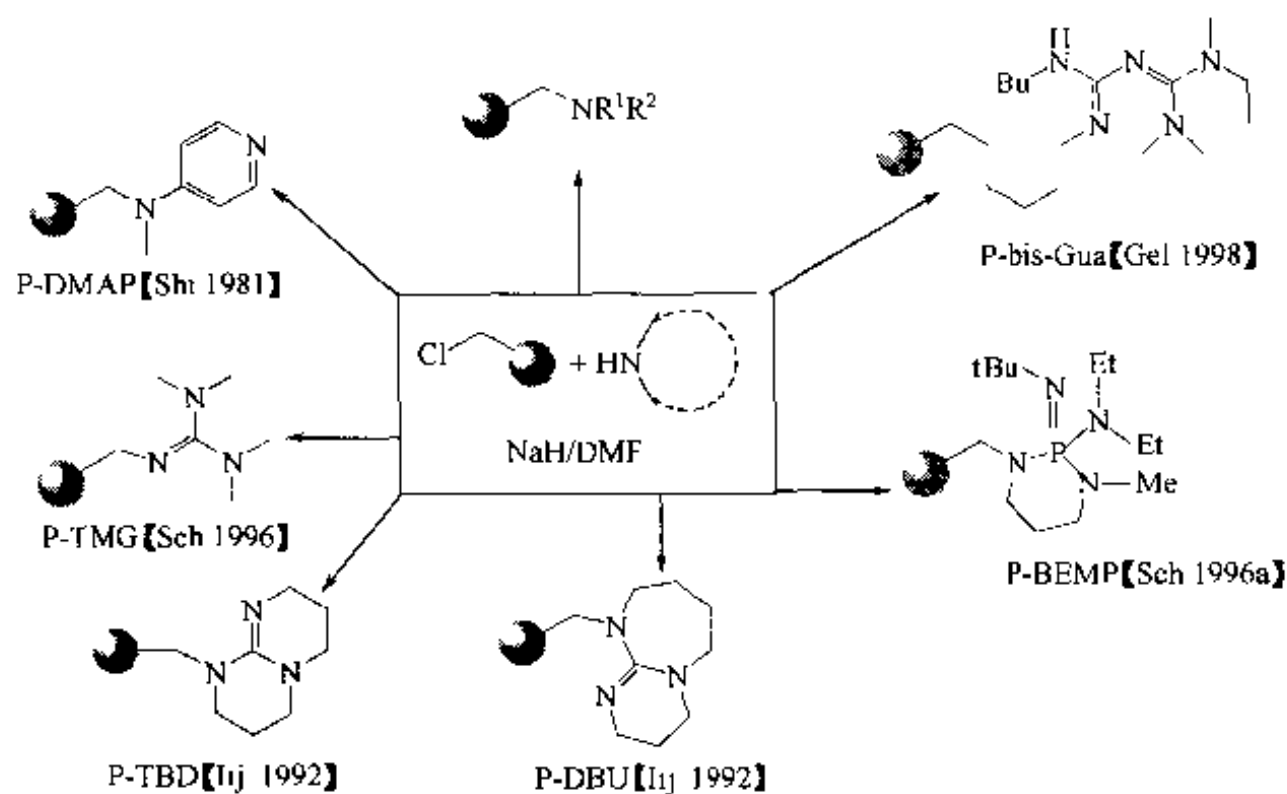


## 七、脱质子试剂

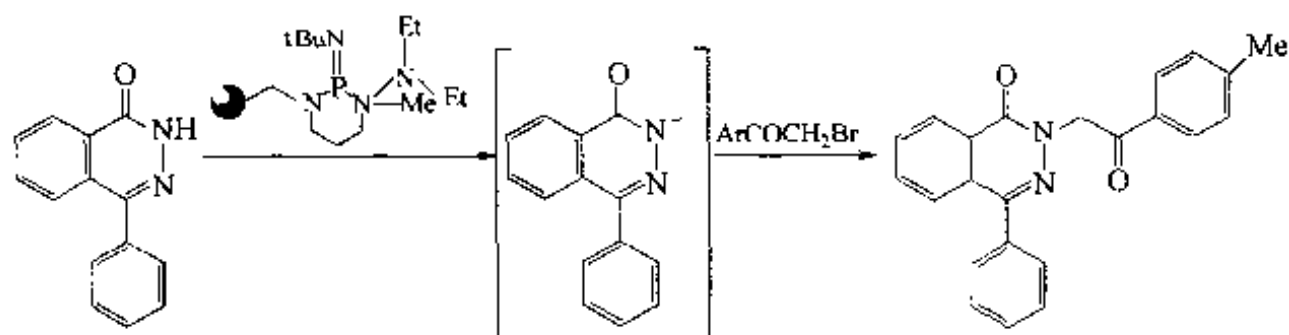
有机合成中许多反应如羰基  $\alpha$ -碳原子上的缩合、氮原子上的烷基化或酰化等，均是以脱去该原子上的 H 质子为前提发生的。下例合成是由载体上的氢氧化季铵碱 (A) 脱除底物羰基  $\alpha$ -碳上的质子发生分子内 Claisen 缩合而完成的【Ros 1986】:



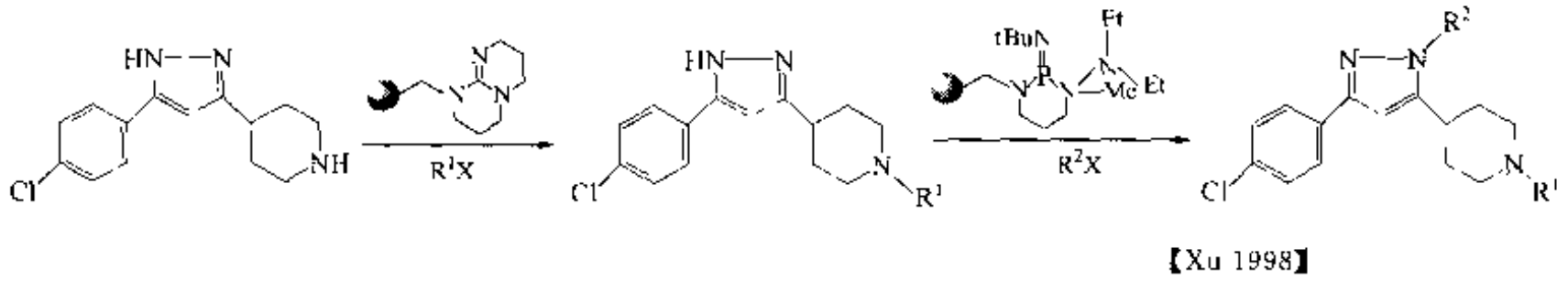
至今已有多种类型的载体叔胺试剂用于液相合成中的去质子型反应。这些载体试剂的碱性有弱有强，可适用不同的合成需要。它们均是由廉价的氯甲基树脂转化而得:



上述的载体试剂中多数具有强碱试剂性能，例如 P-BEMP 及 P-TBD 在下面的两例合成中均能脱除底物中亲核性不如普通氨基 N 原子上的质子，促成烷基化反应完成:

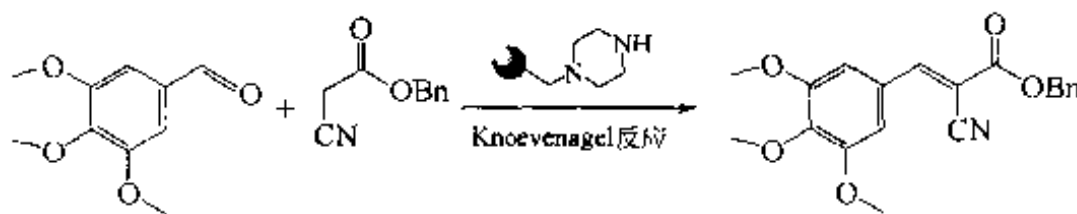
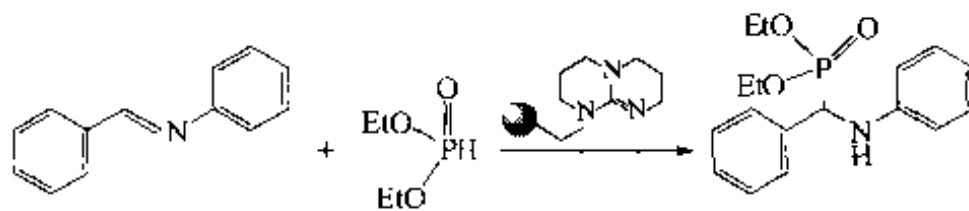
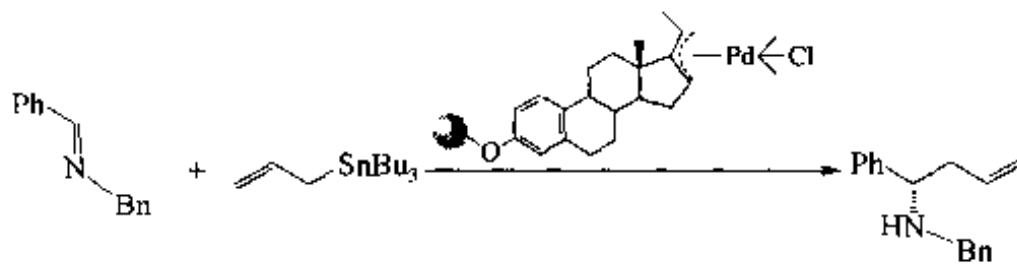
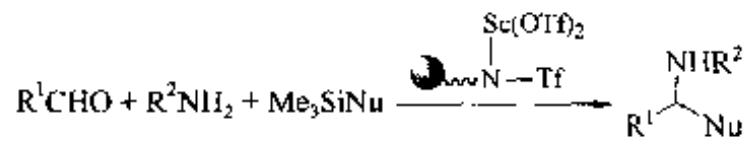
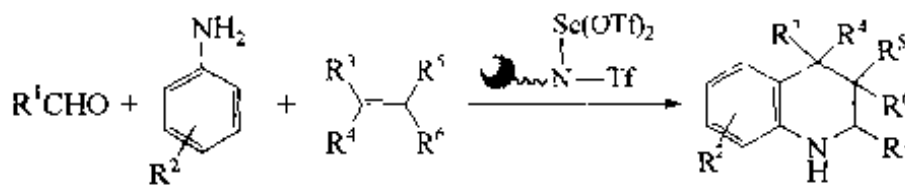
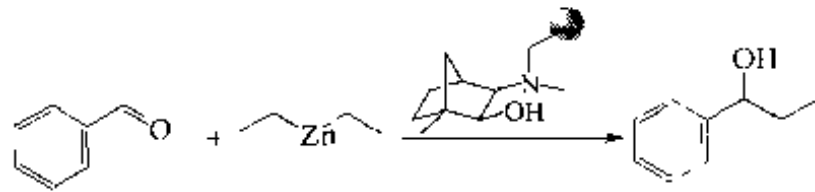


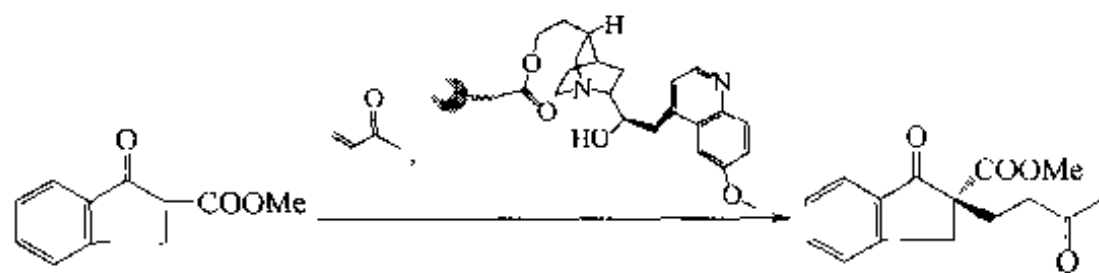
【Shi 1981】



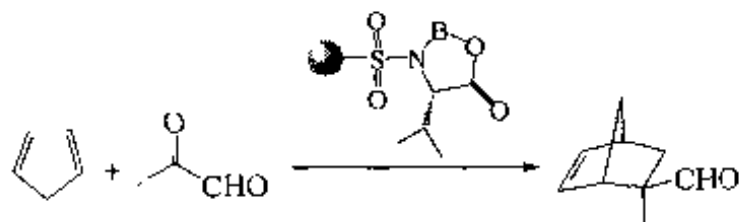
### 八、催化加成试剂

用于催化加成反应的载体试剂结构各异，没有共同的特点。而且反应受体的结构类型也多种多样，有烯类、醛酮类、亚胺类、腈类等各种含不饱和键的化合物。

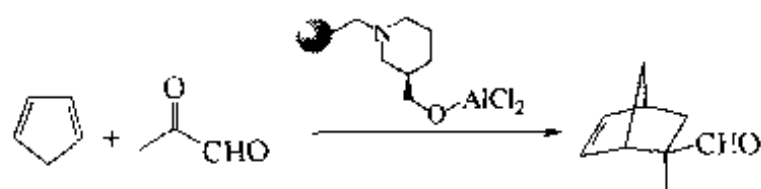




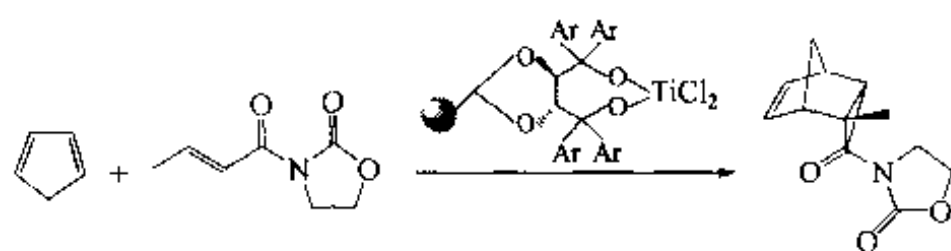
【Alv 1999】



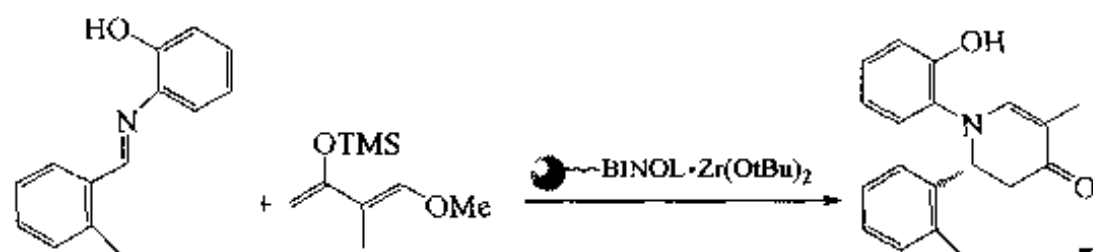
【Kam 1996】



【Gar 1999】



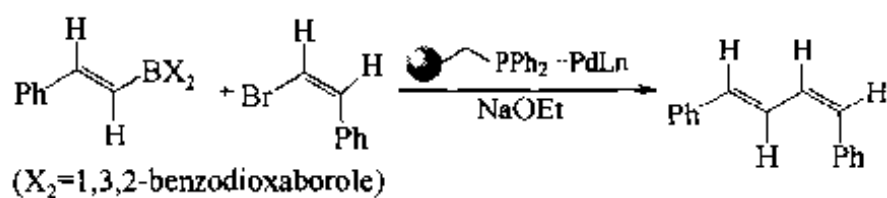
【May 2000】



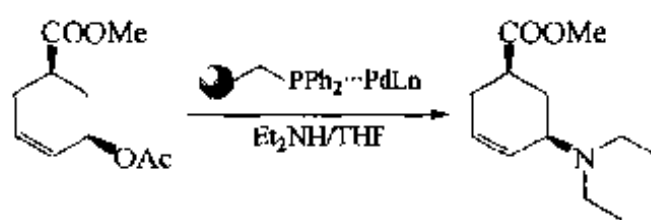
【Kob 2000】

### 九、过渡金属催化试剂

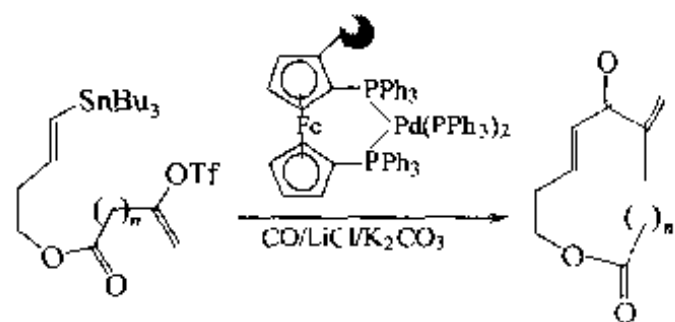
各种不同的过渡金属化合物键合的载体试剂可以广泛地用于 Suzuki 反应、Heck 反应、环加成、烯迁移等许多液相合成中：



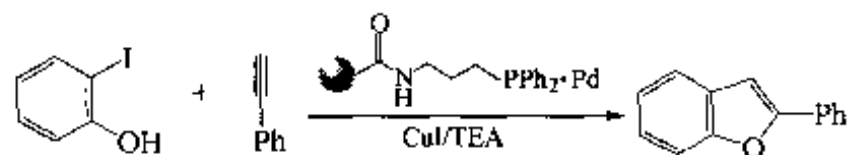
【Tro 1978】



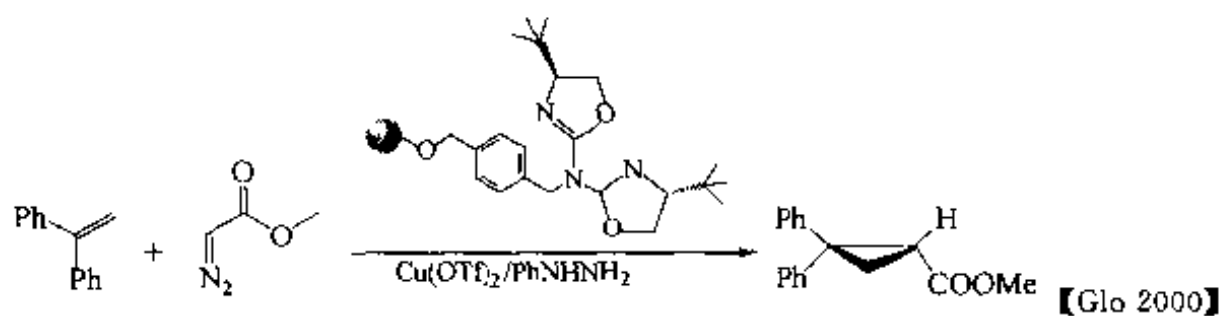
【Tro 1978】



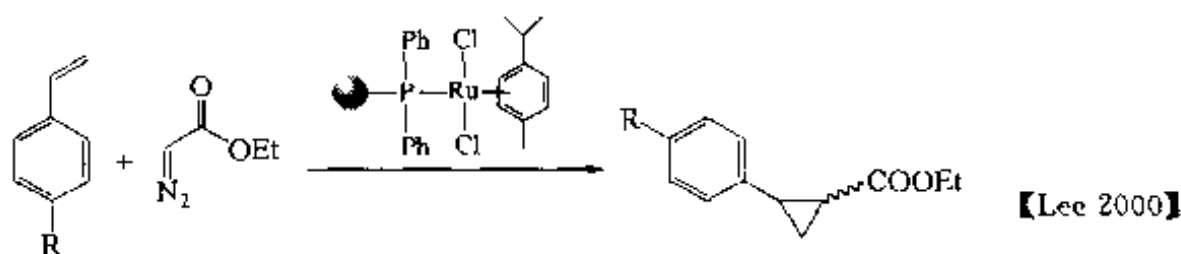
【Sti 1991】



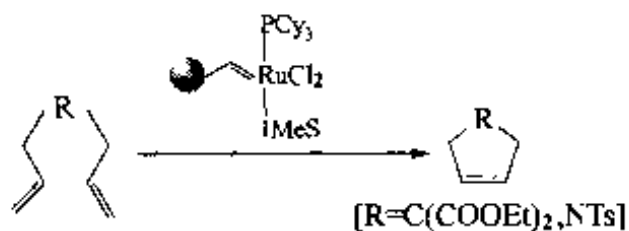
【Ber 1998】



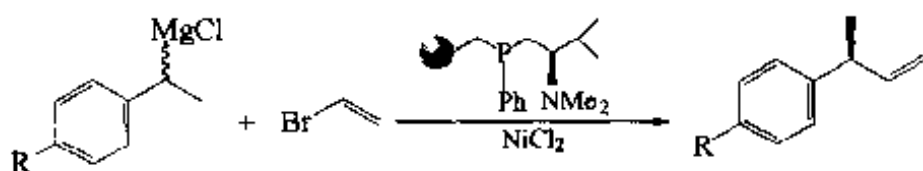
【Glo 2000】



【Lee 2000】



【Ahm 2000】

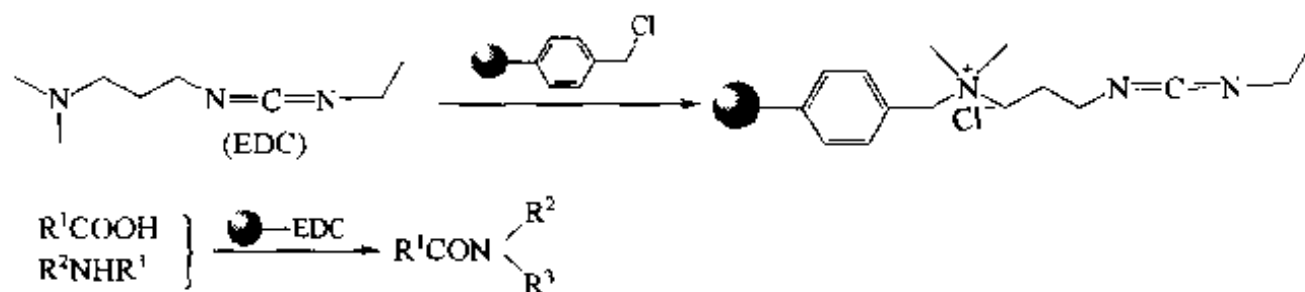


【Hay 1980】

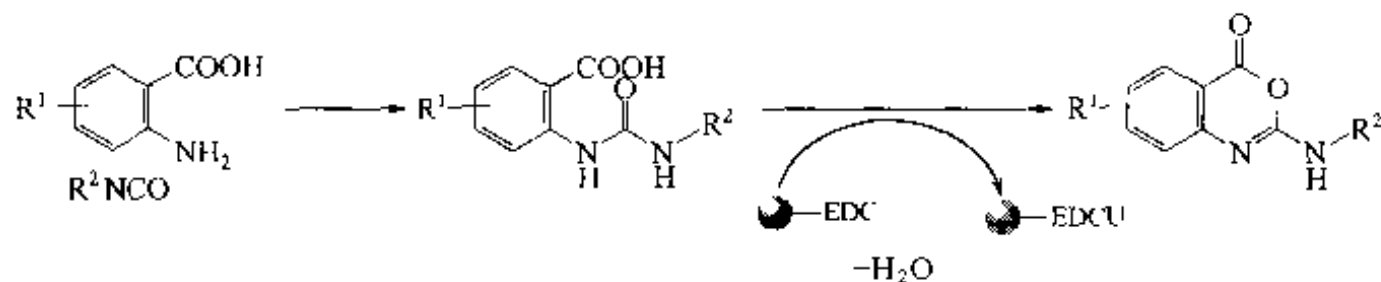
## 十、其他类型载体试剂

### 1. 碳二亚胺型载体缩合剂

*N*-乙基-*N'*-二甲丙基碳二亚胺 (EDC) 与氯甲基树脂键合, 得到一个 EDC 型试剂, 它与反应底物羧酸及胺的溶液混合一段时间, 分出滤液, 即可得到收率为 80%~100% 的产物【Des 1993】。



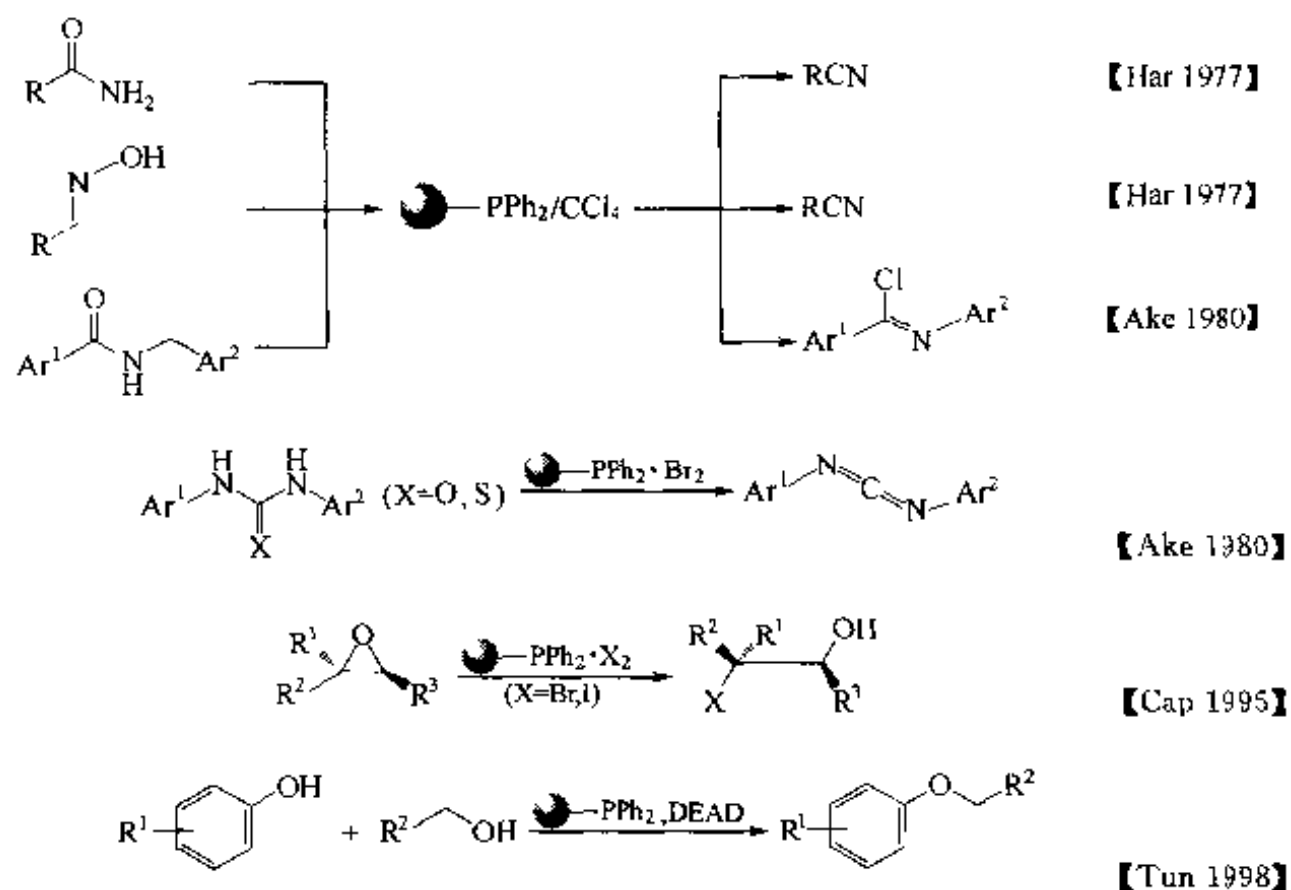
EDC 树脂在一个两步液相合成苯并噁嗪路线中参与第二步的中间体分子内脱水反应，生成相应的苯并噁嗪衍生物【Buc 1998】。



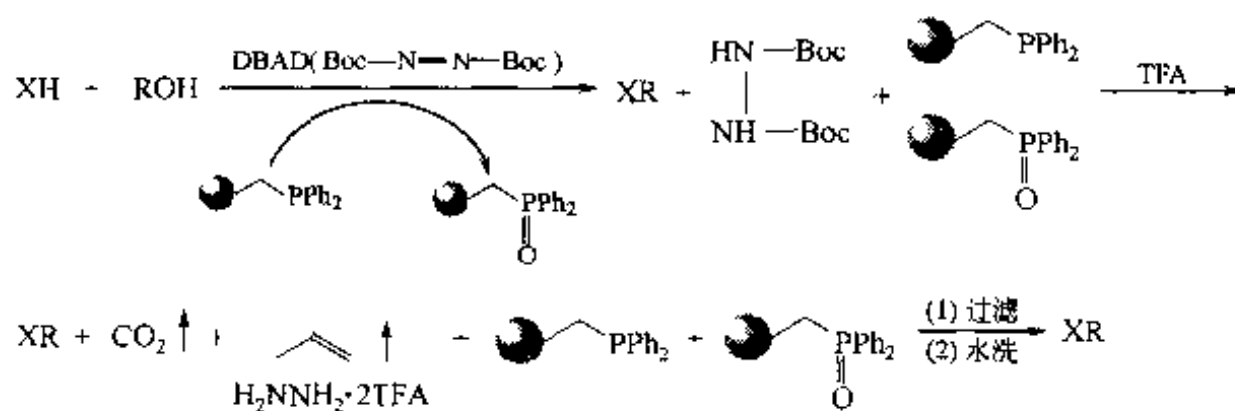
十几个产物的收率多在 80%~90%，粗品纯度已达 80%~97%（经 HPLC 证明）。从上面实例可以看出，载体 EDC 参与的合成除了可获得收率及纯度均理想的产物外，溶液中不会有副产物 DCU，后者是一般的碳二亚胺型试剂如 DCC 与水结合生成的双取代脲。在经典液相合成中，完全除净 DCU 往往很难，使产物的纯化操作十分不便。上述反应中未转化完全的游离羧酸均能键合至固相试剂上，因此最终产物的纯化工作相应简单化。

## 2. 载体三苯膦试剂

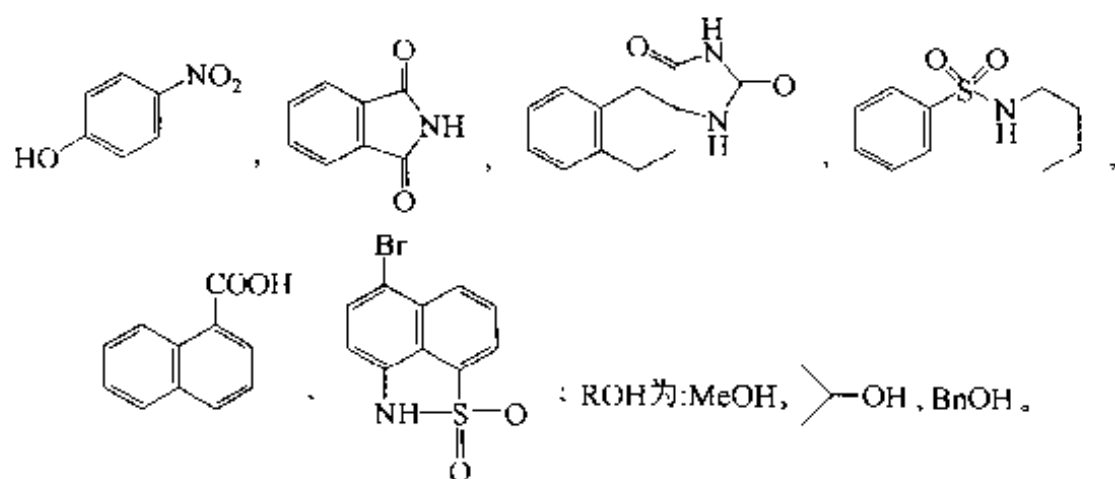
固相树脂键合的三苯膦可与各种不同化合物（或卤分子）相配合，组成各种功能试剂，用于不同的转化反应：



从下例的 Mitsunobu 缩合反应中可以看出载体三苯膦试剂的作用【Pel 2000】：

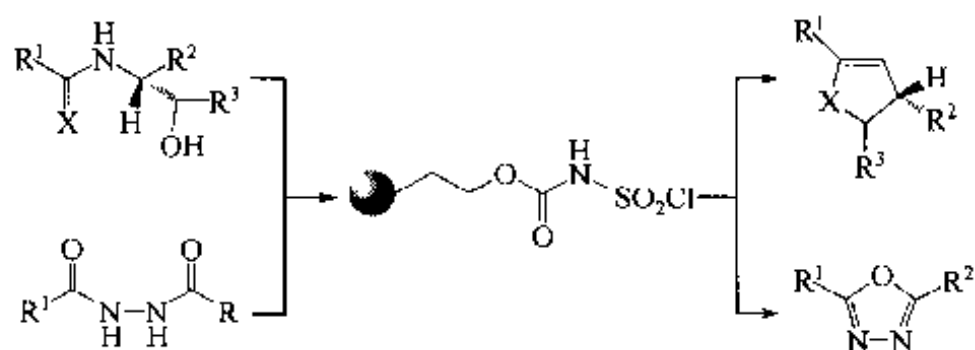


其中 XH 为:

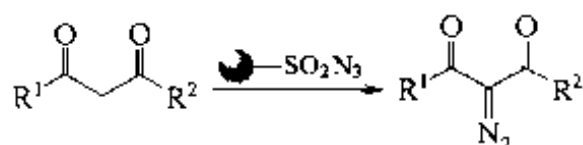


多数产物的收率及纯度可达 80% 及 90% 以上。

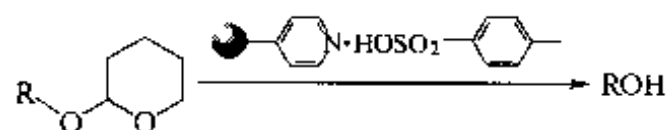
### 3. 其他试剂



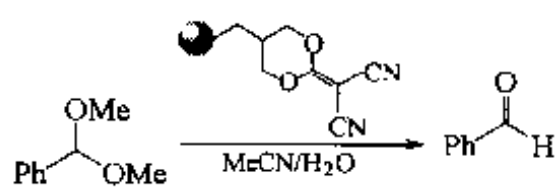
【Wip 1996】



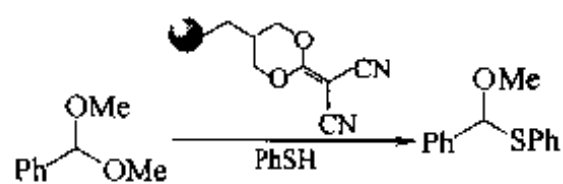
【Rou 1974】



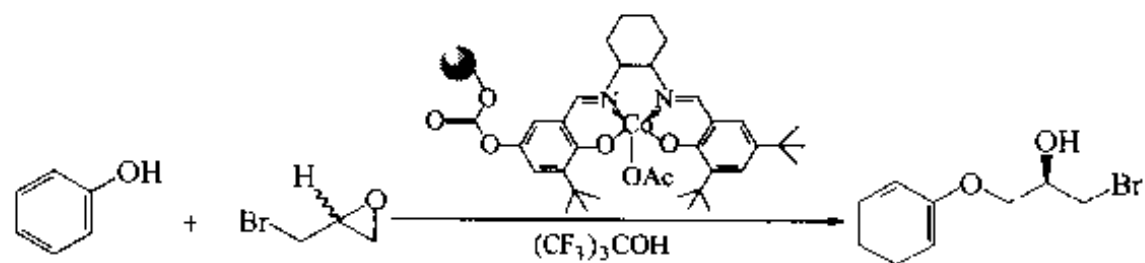
【Li 1998】



【Mas 1998】



【Tan 2000】



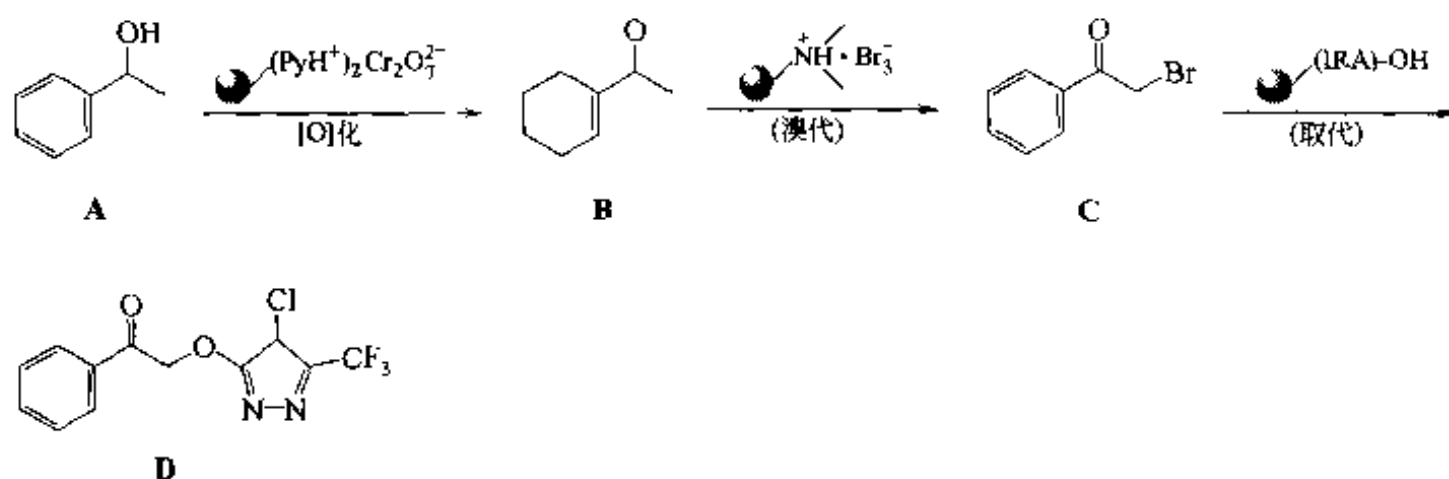
【Peu 1999】



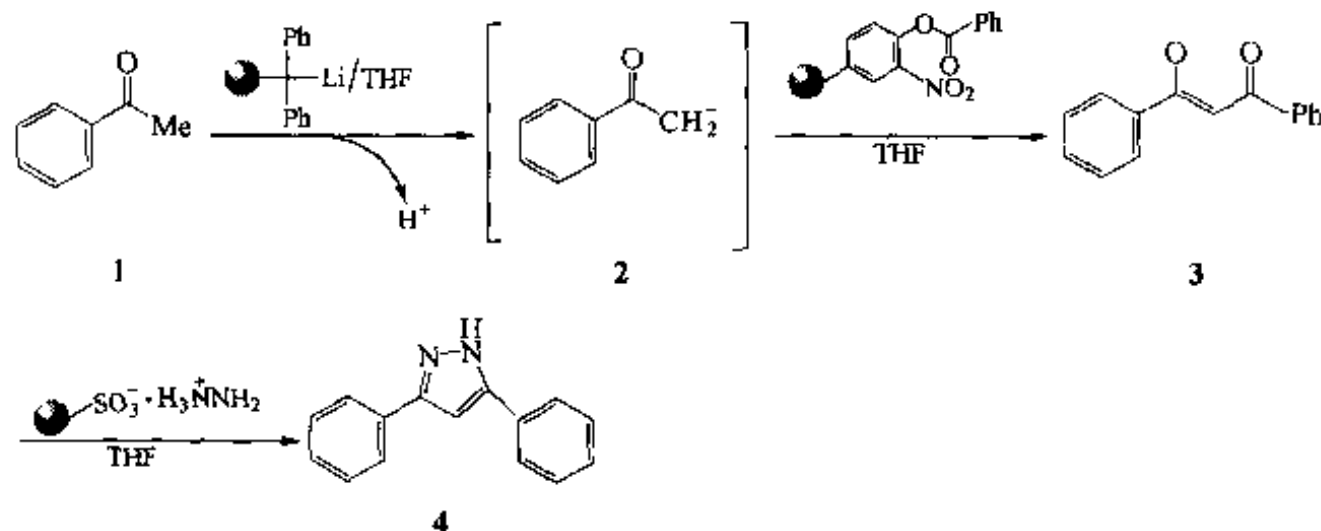
### 十一、载体试剂在多步液相合成中的应用

前面介绍了各种载体试剂在一步反应中的作用。实际上许多产物的制备往往经历多步反应的合成路线，而且各步反应多为互不相同的类型。在下面各合成例中，有的是先后分别使用相同或不同的载体试剂，而有的是把不同功能的载体试剂混在一起使溶液中的反应底物经历“多米诺”式一锅合成。值得指出的是，有的两种或几种载体试剂上的活性基团之间具有互相抗衡或使一方失活的所谓“狼与羔羊式的反应”【Coh 1977】，由于它们被键合在载体上，失去了在溶液中碰撞的可能，因此“狼”试剂与“羔羊”试剂可以共存于一锅。

**例 1**【Par 1995】：采用几种不同的固相试剂，经历 3 步反应将苯乙仲醇(A) 转化为取代杂环氧基苯乙酮(D)。此合成体现了固相试剂在多步复杂合成中的应用。值得指出的是 3 种树脂试剂各自的化学反应活性只与自己的底物有关，不与前一步原料及后面的产物发生反应，而且 3 种试剂分别键合在不同的载体球上，因此它们可以放在一起进行“多米诺”式的一锅反应。产物总收率达 48%，平均每步转化率约 80% 左右，终产物纯度大于 90%。

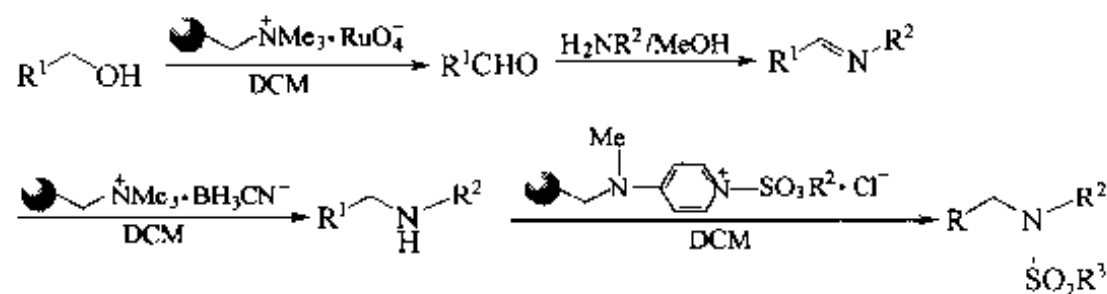


**例 2**【Kim 1999】：苯乙酮(1) 经载体苯基锂试剂脱除  $\alpha$ -碳上的质子，得碳负离子中间体(2)，后者随即被苯甲酸邻硝基苯酚酯型载体试剂酰化，生成酰化产物(3)，最后 3 再与载体胍试剂反应，得到终产物二苯吡唑(4)。总收率为 91%，而不用载体试剂的对照合成总收率仅为 48%。

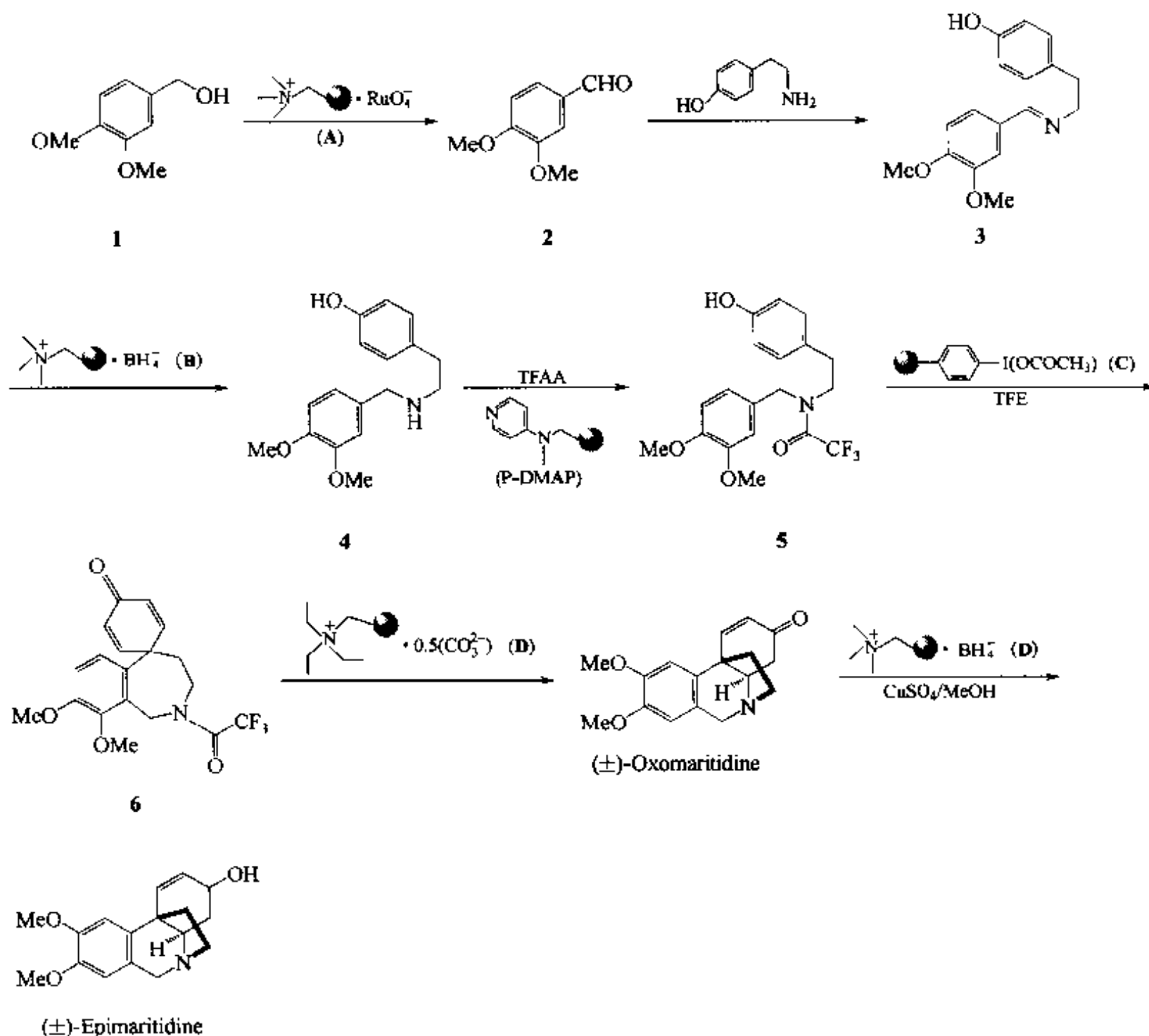


**例 3**【Ley 1998】：伯醇 1 经载体钨试剂先氧化为醛(2)，后者再与溶液中的胺化合物发生缩合得到亚胺中间体(2)，经载体脲化硼试剂还原转化为伯胺(3)，最后经载

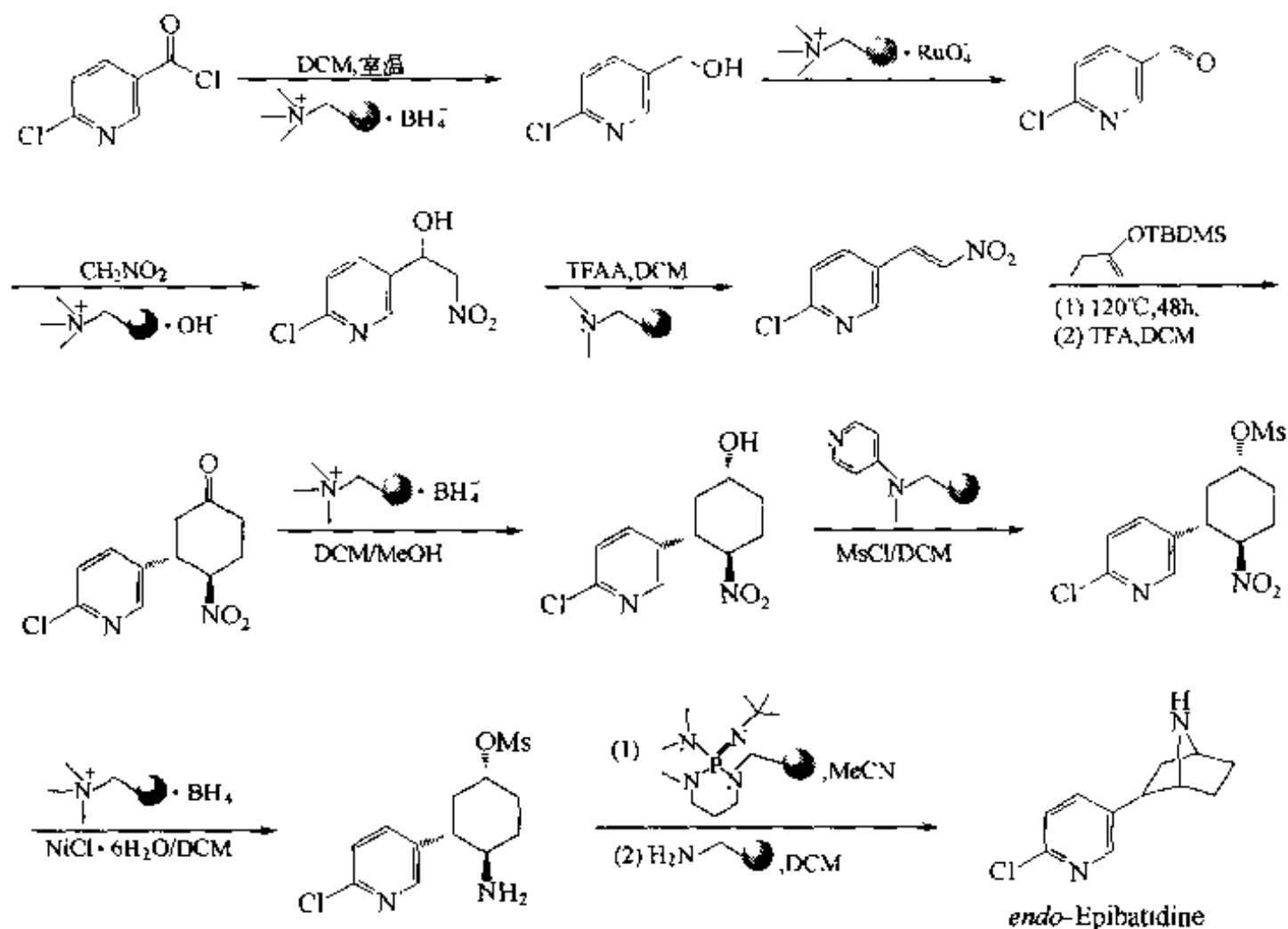
体磺酰对二烷基吡啶试剂磺酰化, 得到 7 种磺酰胺产物(4)。总收率均在 80% 以上。



**例 4 【Ley:1999b】:** 天然产物 (±)-Epimaritidine 的合成是在多种固相载体试剂的参与下, 经历多步液相反应完成的。首先, 以 3,4-二甲氧基苄醇(1) 为原料, 经载体钉试剂(A) 氧化得相应的醛(2), 再与对羟基苯乙胺缩合成亚胺(3), 后者经载体硼烷试剂(B) 还原为仲胺(4)。在载体试剂 P-DMAP 催化下, 4 被三氟乙酸酐酰化生成 5。在载体高价碘试剂(C) 氧化下, 5 的酚结构转化为螺烷酮结构(6), 后者经载体试剂(D) 作用, 脱除 N 上的三氟乙酰基, 并自发经历分子内 1,4-加成, 转化为 (±)-Oxomaritidine, 最后经载体硼烷试剂(B) 氧化得到终产物 (±)-Epimaritidine。



**例 5 【Hab 1999】:** 天然产物 (±)-Epibatidine 的全合成共经历 9 步反应, 其中利用了 6 种固相载体试剂。该合成以 2-氯-5-氯甲酰吡啶为初始原料, 依次经过还原、氧化、Aldol 缩合、三氟乙酰酯化、消除、环加成、还原、转移周环环化等反应步骤, 最终获得预期产物。纯度在 85% 以上。

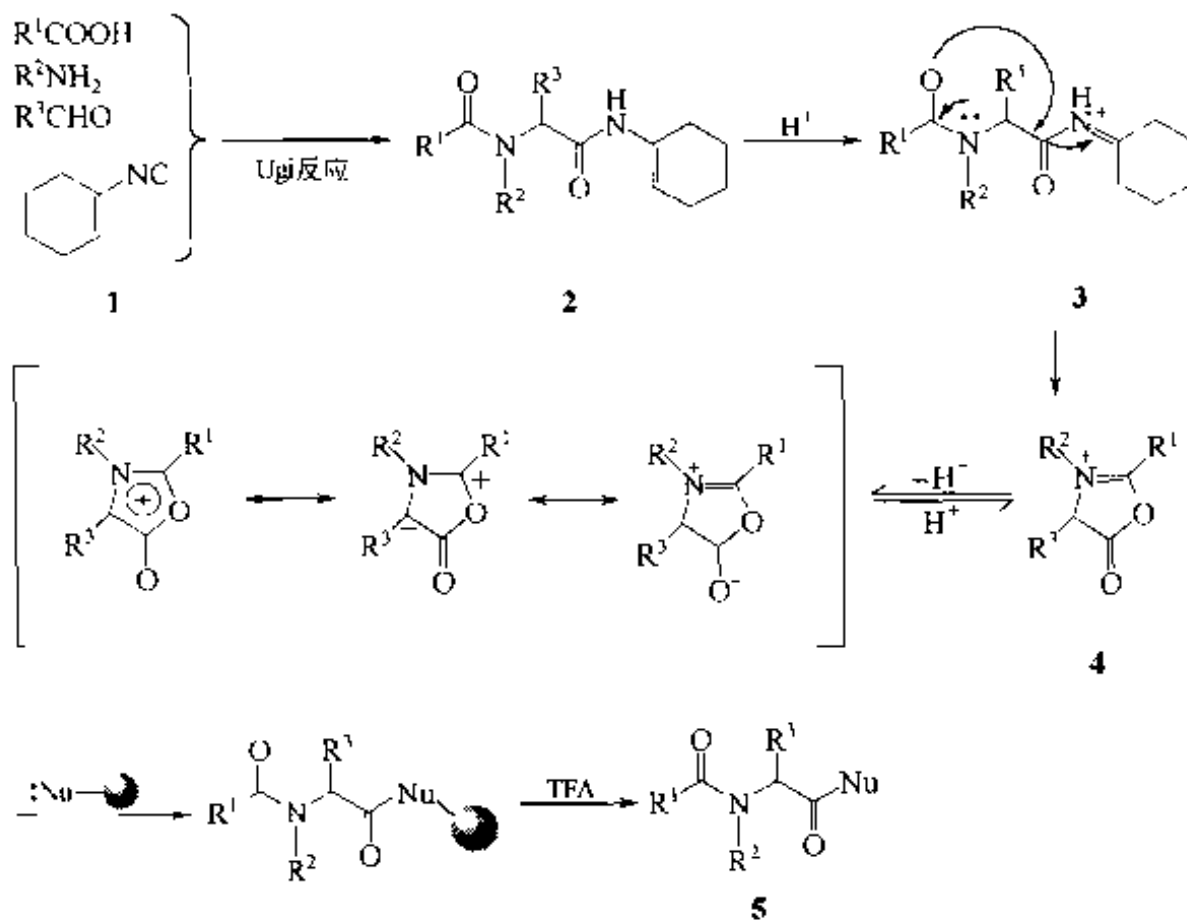


### 第三节 固相捕获型合成

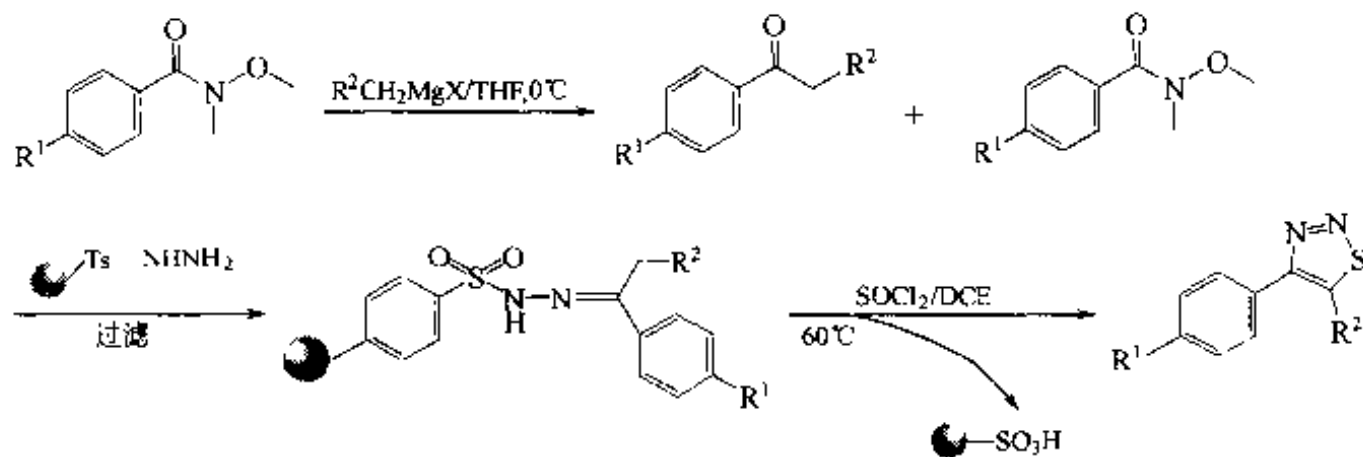
与固相清除法相比, 固相捕获 (solid capture, SC) 法也是从反应混合物中分出一定的组分。区别在于前者是用固相载体把非产物的过量构件分出, 而后者则是用固相载体将中间产物分出。两种方式均可达到方便地进行分离纯化的目的。SC 法的另一个特点是固相捕获到中间产物后转而进行固相组装合成 (如下面的一次性捕获方式), 或滤除杂质后再游离出来进行下一步反应 (如下面的一种载体多次性捕获方式)。最后除去载体获得最终产物的方式可与经典固相方法相同, 也可不同。

#### 一、一次性捕获

此方式的关键是液相合成得到的中间产物应具有易于同树脂捕捉剂相键合的结构特点, 同时还应该是可以转化为多种衍生物的活性分子。例如“万能异腈”(1) 与羧酸、胺及醛进行 Ugi 反应, 其产物 2 就是适合 SC 法合成的理想中间体, 因为它在酸性介质中经质子化转变为更为活泼的结构 3, 后者随之环化形成一种噁唑酮环(4)。实际上 4 是一组带正电荷的混合共振体。4 很容易与亲核试剂反应, 生成新的产物 5。从反应式可以得知, 如果从 4 继续进行液相反应合成产物库 5, 就必须先进行麻烦的分离纯化, 以便除去一锅反应中的各种原料及副产物。

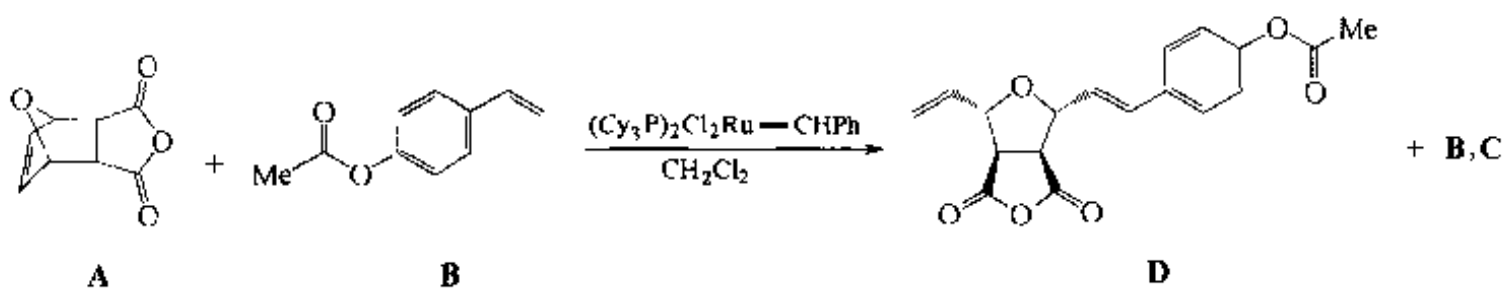


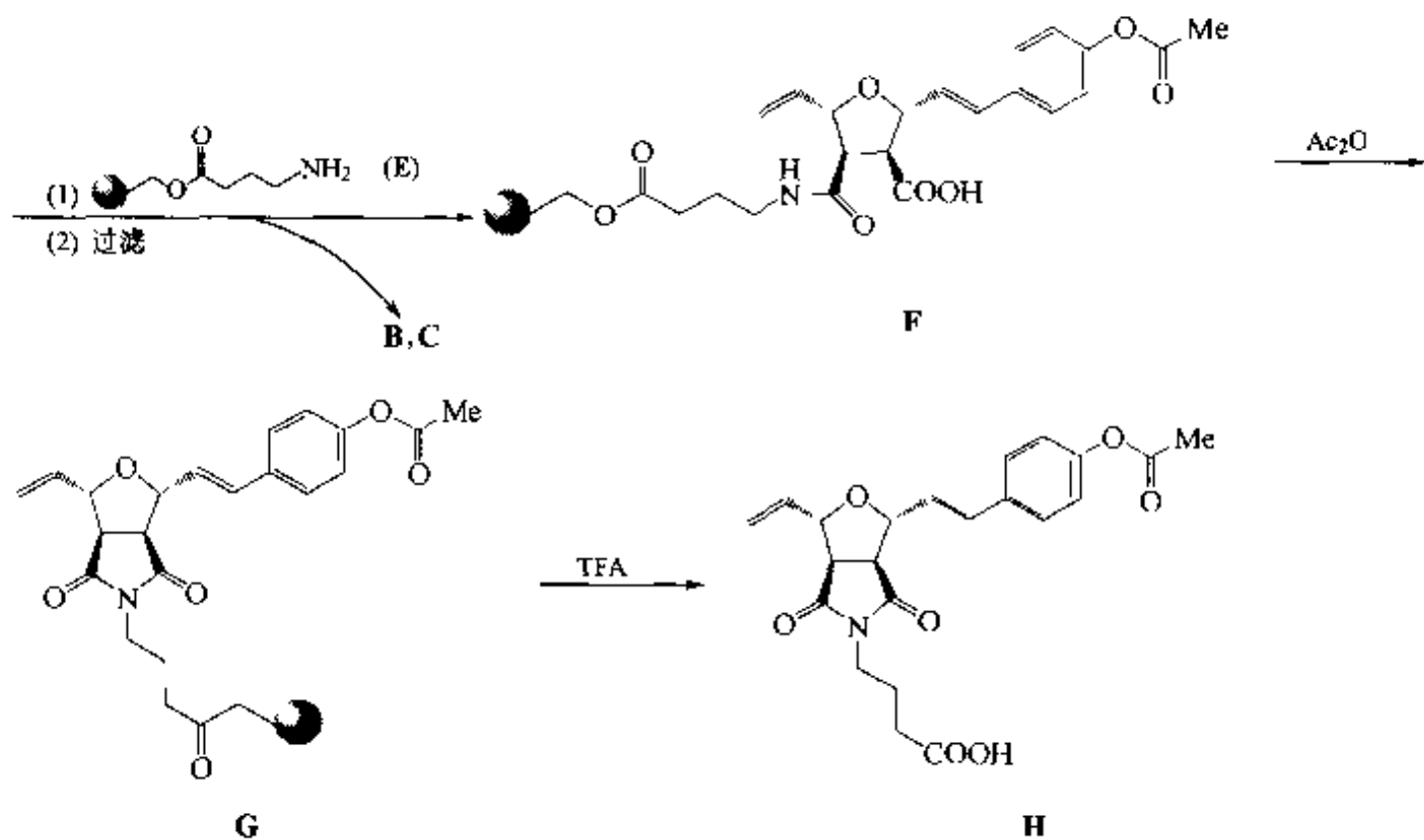
**例 1【Huy 1999】:** 下列的硫二唑合成中, 利用树脂键合的磺酰肼捕获含苯乙酮结构的中间体形成 Schiff 碱, 经过滤除去全部可溶性的杂质后, 再进行固相分子内环合, 同时切除树脂, 释放出目标产物。



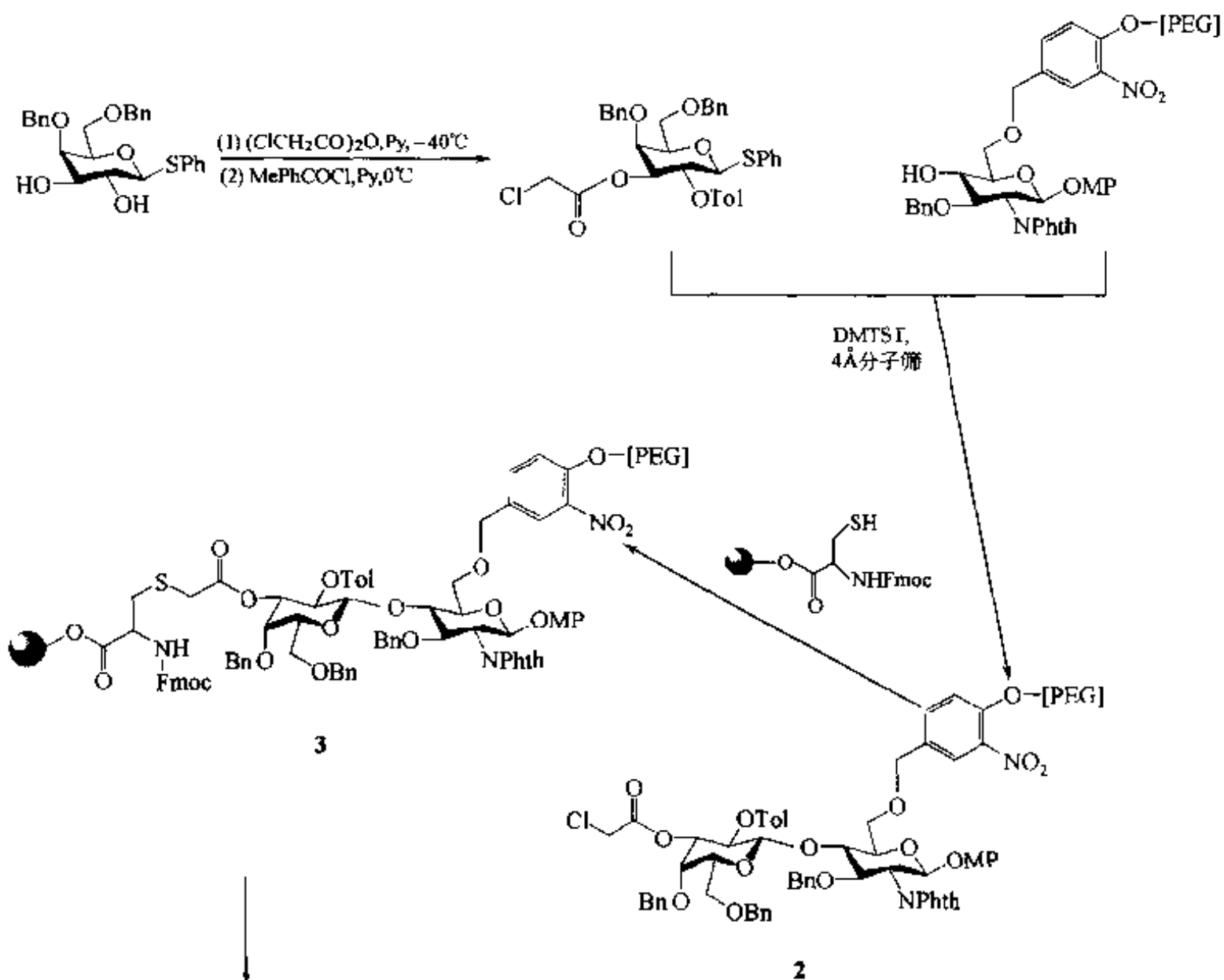
此例液-固联用合成方式共合成了多种 1,2,3-硫化二唑衍生物。

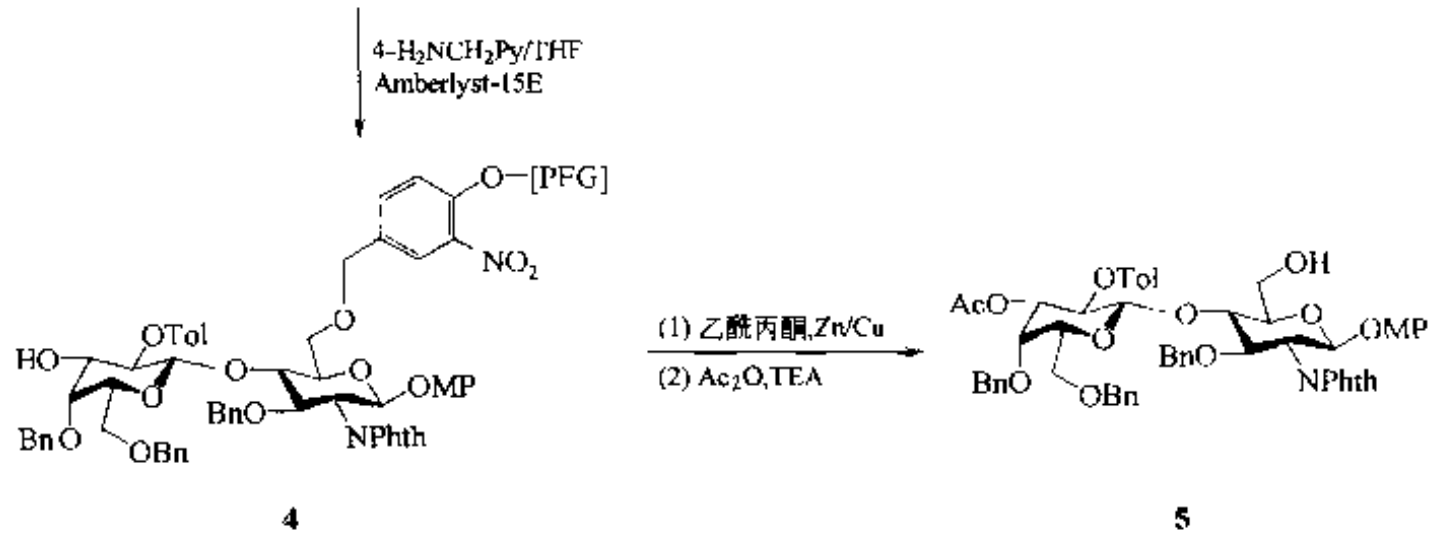
**例 2【Cun 1999】:** 本合成的关键是反应底物之一 A 为具有丁二酸酐结构的双环烯化合物, 当它与过量的苯乙烯衍生物 B 经历开环烯迁移反应后, 产物 D 分子中的丁二酸酐结构可以与载体捕获剂(E) 发生酞的胺解反应, 同时将产物捕获到载体上, 得中间体(F)。依然留在溶液中的剩余量的 B 及催化剂(C) 等杂质可通过简便的过滤除去。最后经乙酰催化使丁二酰亚胺合环, 再经三氟乙酸裂解, 使载体捕获剂上的氨基丁酸结构并入终产物 H 的结构中。





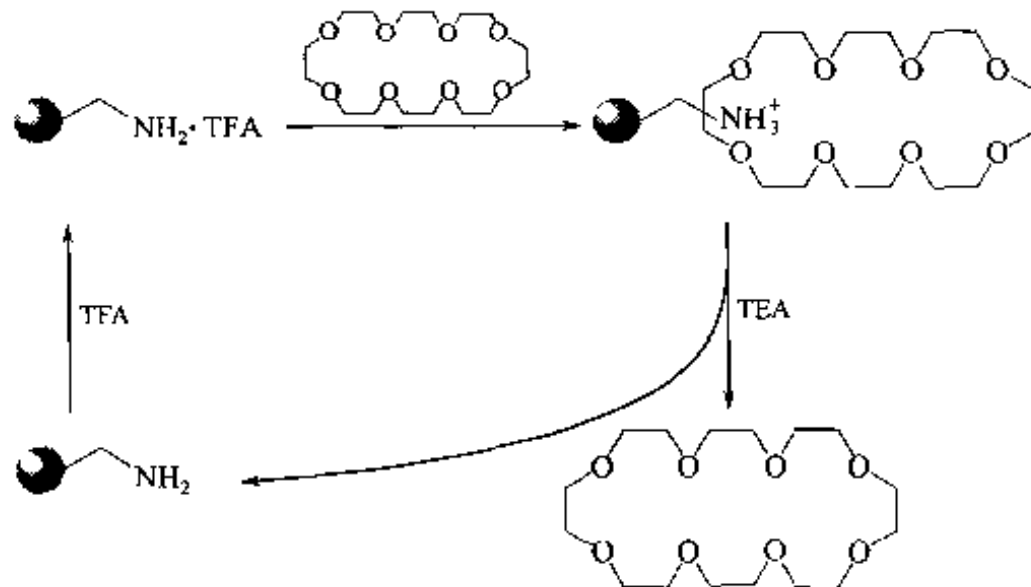
例 3【And 2001】：在以可溶性聚乙二醇（PEG）为载体的寡糖液相合成中，利用树脂上半胱氨酸的巯基与带有  $\alpha$ -氯乙酰结构的半乳糖发生临时性键合的特点进行固相捕获合成，使二糖中间体 2 结合到树脂上，形成 3，经过滤除去其他可溶性成分，然后再将  $\alpha$ -硫代乙酸酯水解，得到高纯度的产物 4 及 5。



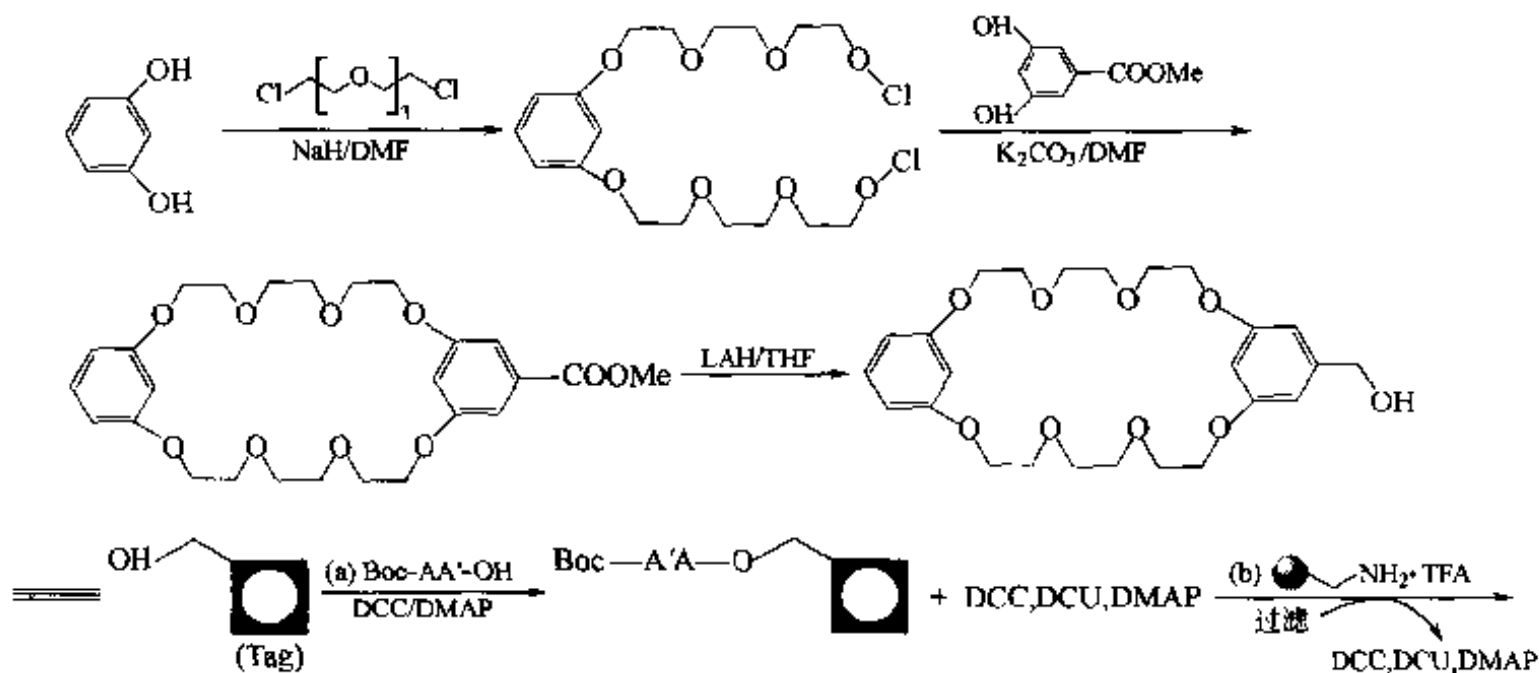


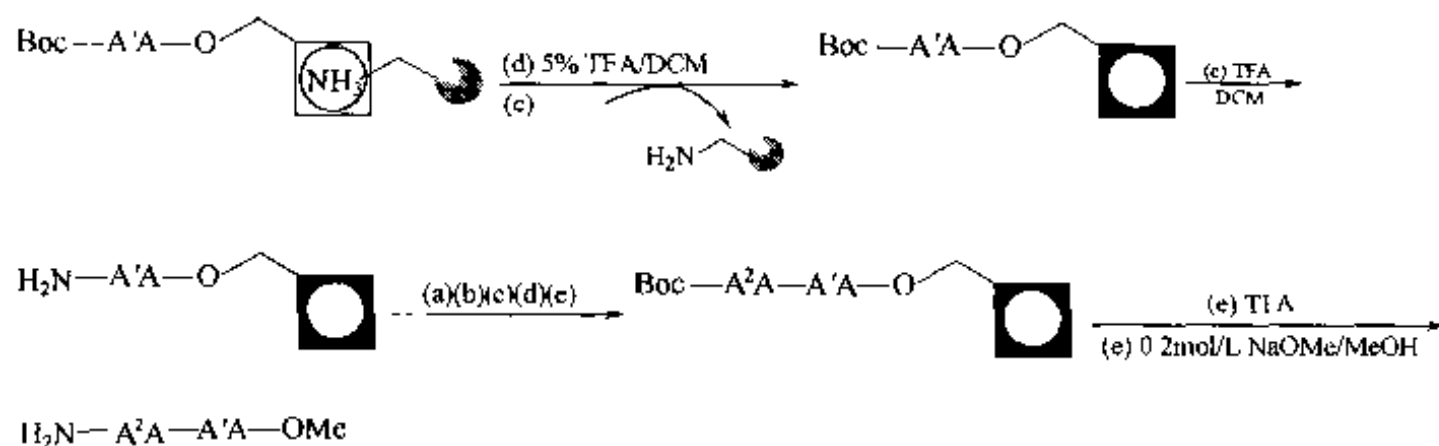
## 二、多次性捕获剂

**例 1【Zha 1999】:** 根据一些冠醚可以与铵阳离子形成稳定的配位键, 而在叔胺存在下又可解离的原理, 可以把铵阳离子键合到树脂上, 用于一些含冠醚结构的液相合成。

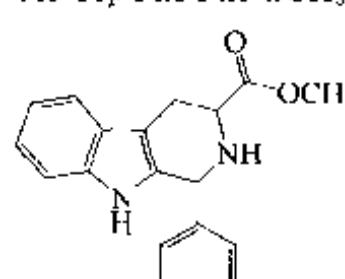
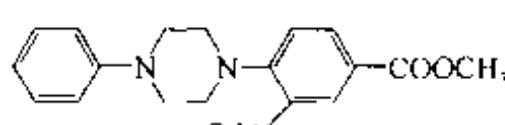


在此种合成中, 冠醚结构并不包括在最终的目标产物中, 它仅仅在合成中途作为可与铵阳离子树脂结合的一个环套 (Tag)。因此首先应在冠醚分子上引入一个 Linker, 以便与组装反应的底物键连:

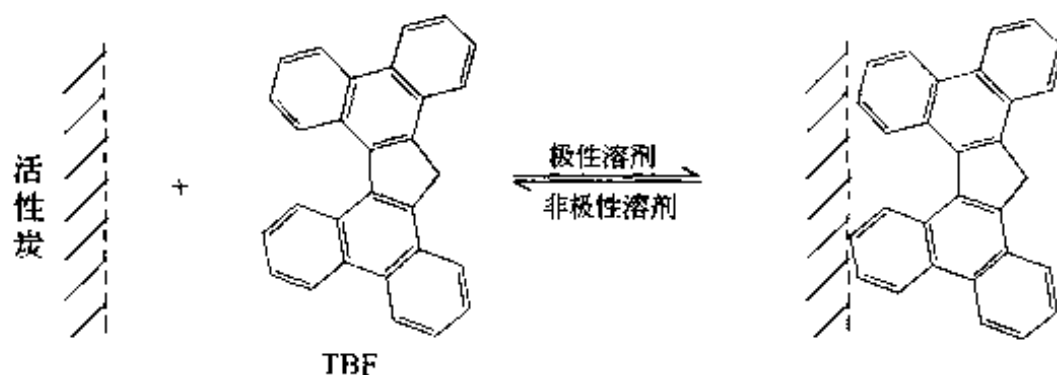




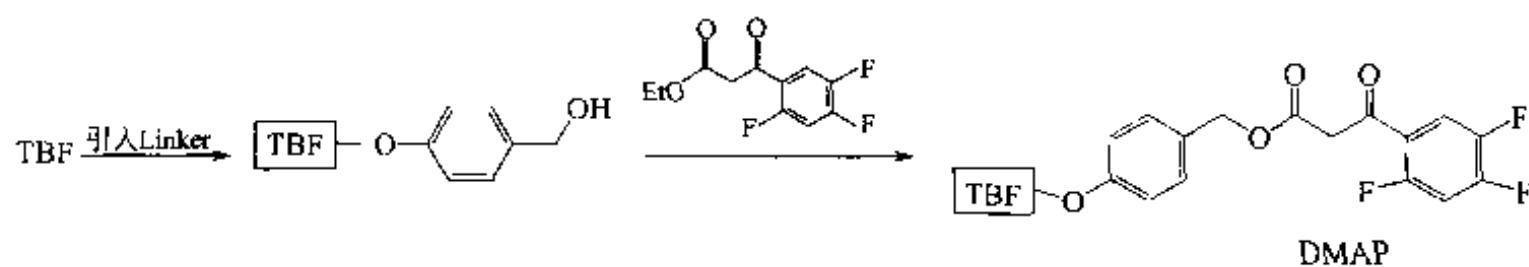
Kusumoto 小组用此方式合成了如下 4 个产物，总收率在 71% 以上，产物纯度均在 92% 以上。

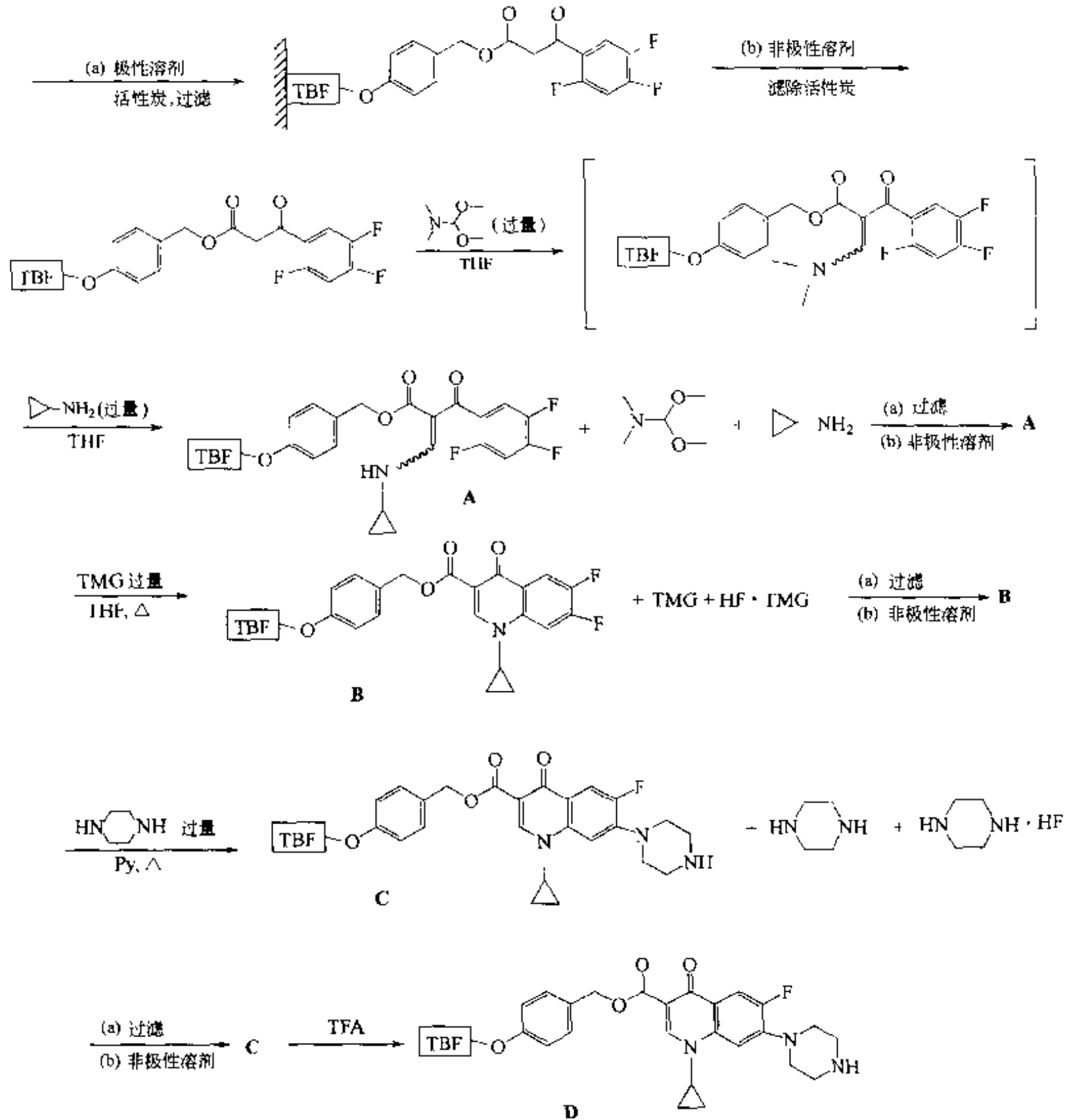
产物	总收率	HPLC 纯度
Ac-Leu-Phe-Trp-OCH <sub>3</sub>	71%	92%
Ac-Trp-Phe-Phe-OCH <sub>3</sub>	76%	93%
	80%	93%
	88.6%	94%

**例 2 【Hay 1998】**：另一种多步捕获的原理是利用四苯并芬 (TBF) 在极性溶剂中与活性炭有极强的吸附性，在非极性溶剂中又可以完全解吸附的特点而设计的。



同上述冠醚一样，在利用 TBF 参与产物合成之前也应引入 Linker，然后再与反应底物相连接。用此种方式成功地合成了环丙沙星(D)。每步反应之后加入大量极性溶剂，使产物被活性炭捕获，其他试剂及副产物依然留在溶剂中，经过滤洗涤可充分除去过量的反应物、试剂及副产物。此种方便的纯化方式类似于固相合成，可以使用大大过量的某种反应物及试剂，因此产物的总收率及纯度是比较理想的。





**例 3 【Ley 2001】:** 本例液相合成过程中使用的固相捕获剂并不直接与产物结构键合, 而是通过可裂解的 Linker 结构及 Linker 外侧可与铜离子相螯合的钩连结构 (Tag) 与树脂上的 Cu 通过络合物的方式相连。图 10.3 表示具有 Tag 及 Linke 结构的底物 A 分子与另一底物 B 发生反应, 生成 AB 后溶液中同时存在过量的 B 及缩合试剂等非产物组分。加入树脂-Cu 后, 与产物相连的 Tag 立即与 Cu 发生螯合。经过简单的过滤及洗涤除去各种非产物组分, 再用比 Tag 活性更强的螯合剂 TMEDA (N,N'-四甲基二乙胺) 使 Tag-Linker-产物从树脂上分离出来, 后者经一定的化学反应使 Linker 裂解, 得到产物 (AB) 与附属结构分子 (Tag-Linker) 的混合物。最后再次使用树脂-Cu, 进行杂质清除, 得到纯产物 AB。

在具体应用中, 以联-2-吡啶型结构为螯合树脂-Cu 的挂钩 (Tag), 在吡啶环的 4 位具有羟甲基取代作为 Linker 前体及键合目标化合物前体之用。值得指出的是, 树



脂-Cu 试剂及螯合结构 Tag 经游离后可反复使用。

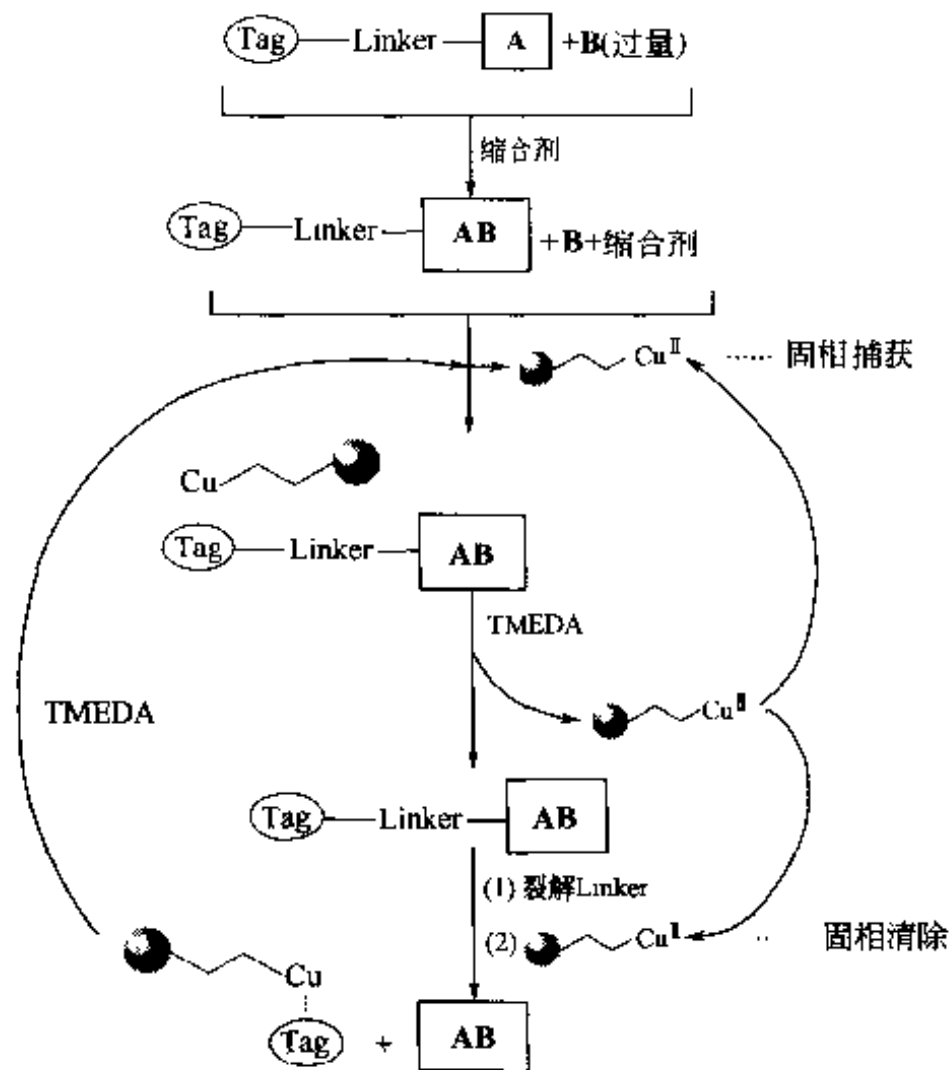
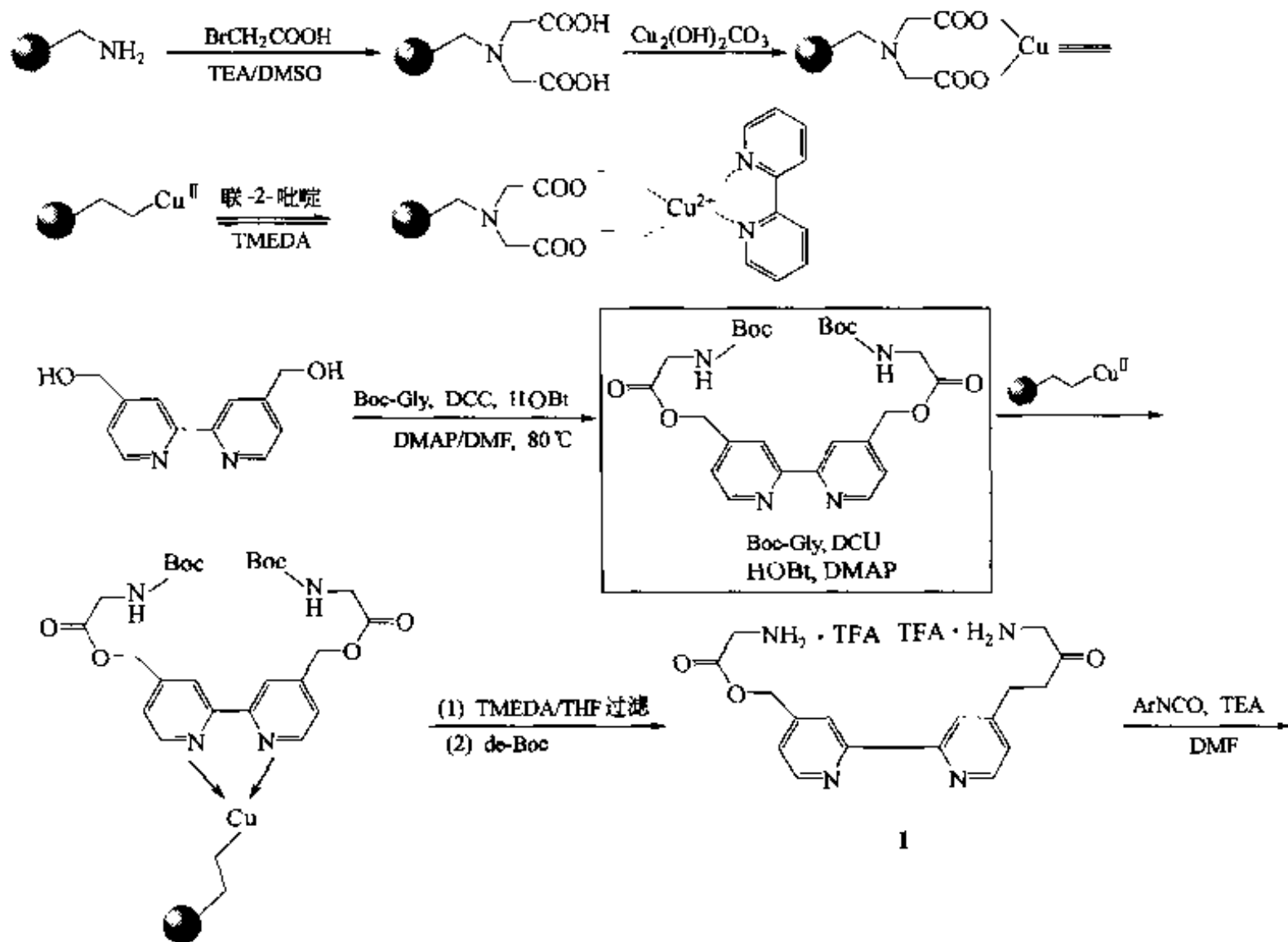
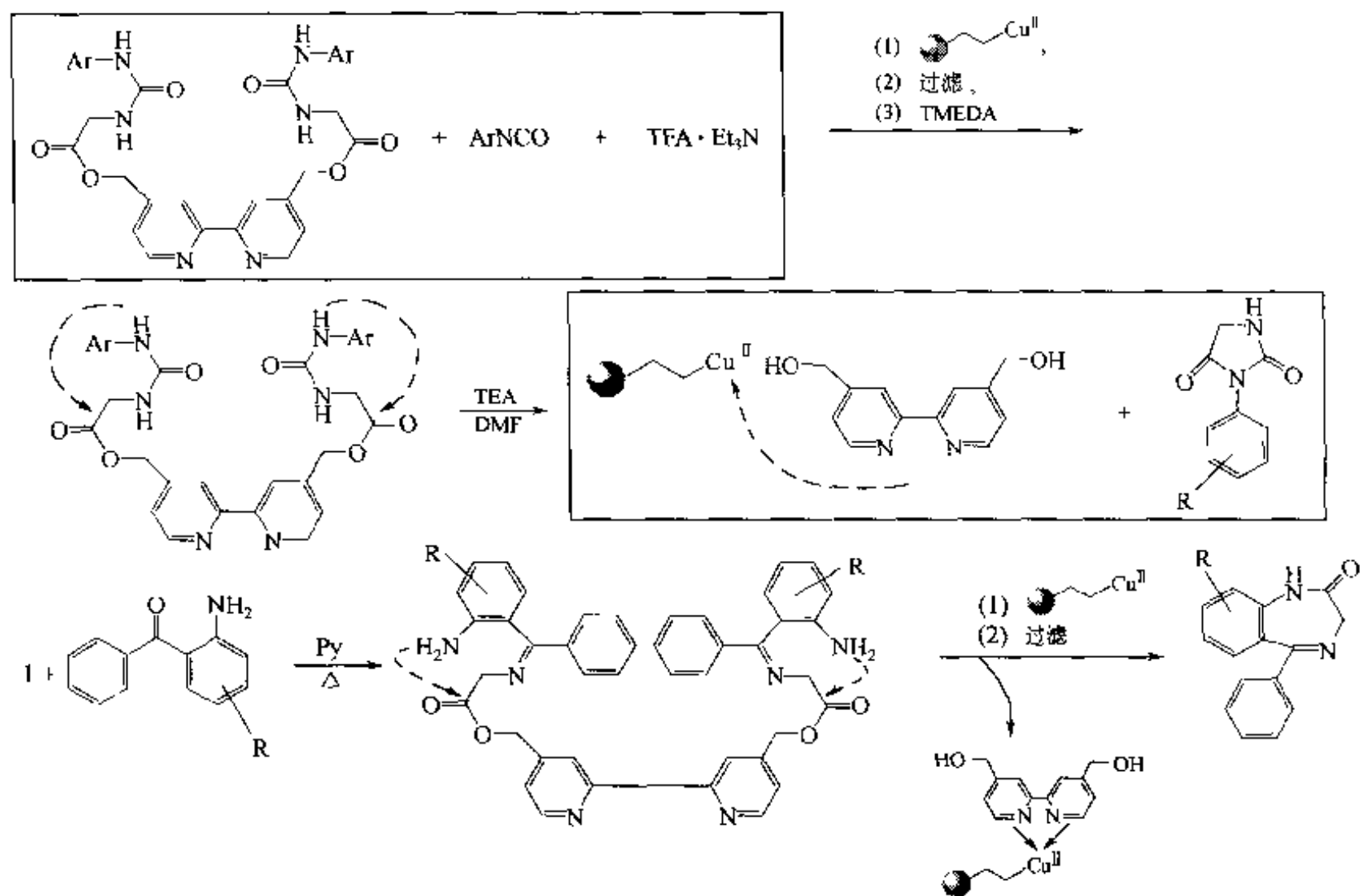


图 10.3 捕获清除双功能树脂用于液相合成

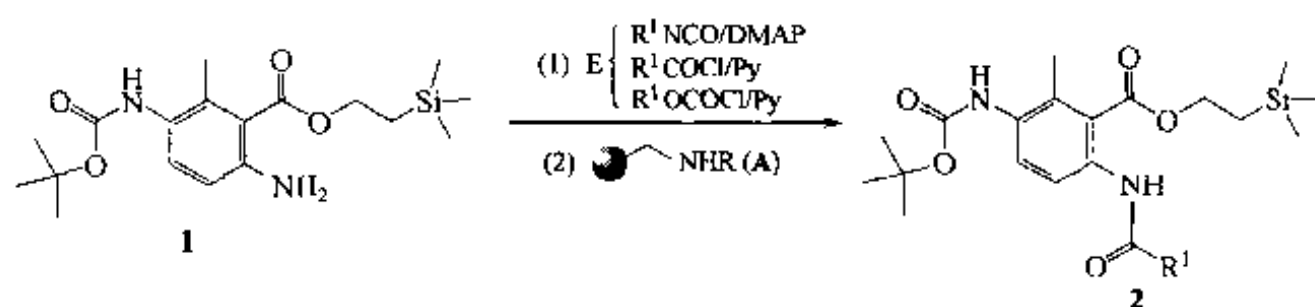


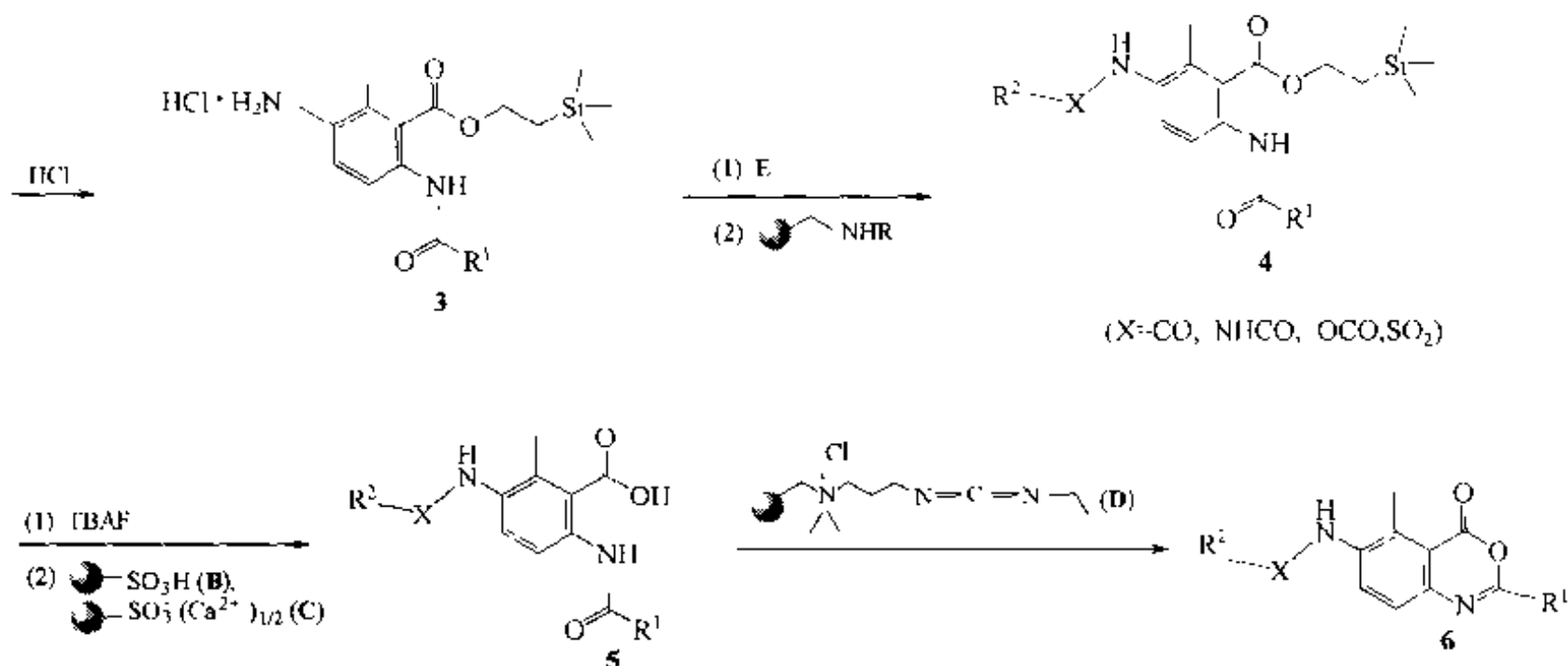


#### 第四节 载体试剂、清除剂的联合应用

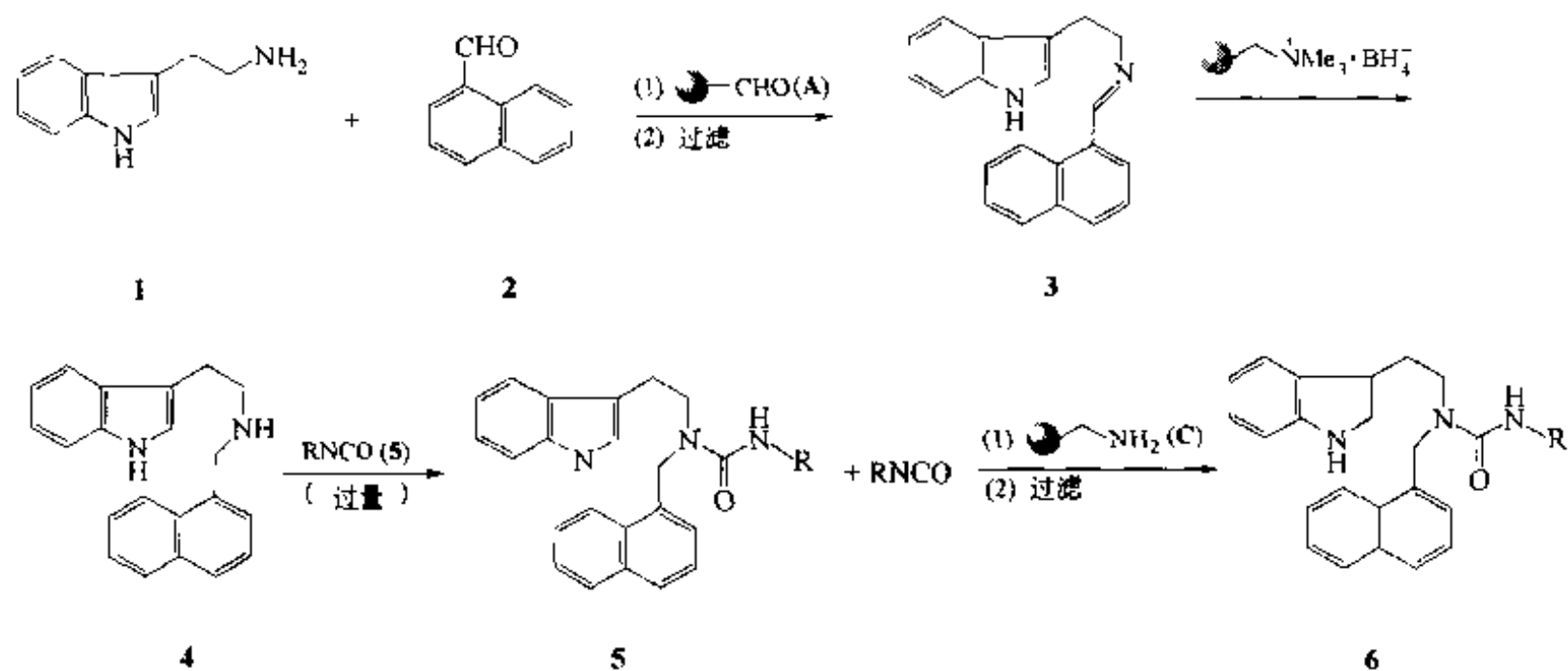
前面介绍的各种载体清除剂及载体试剂可以互相配合用于同一侧的多步合成中。许多目标化合物的制备往往需要经历各不相同的反应，单靠一两种载体试剂或载体清除剂只能改善一两步中间体的收率及纯度，而对终产物的总收率及纯度仍达不到理想的效果。只有在制备的自始至终完全与载体试剂及载体清除剂相配合的液相合成才可获得收率及纯度俱佳的最终产物。从本节引用的合成例中可以充分证明这种联合应用的功效。

**例 1【Par 1998】**：在苯并咪唑酮衍生物 **6** 的液相合成中，第一步反应是用各种过量的酰化剂使底物 **1** 的氨基酰化，生成 **2**。此步反应后用仲胺型载体清除剂 (A) 除去剩余的酰化剂。经酸脱除另一个氨基上的 Boc 基，得到中间体 **3**。随后再用过量的酰化剂使游离出的氨基酰化，生成 **4**。此时再次使用清除剂 (A) 除去过量的酰化剂。随后用四丁基氟化铵脱除 **4** 分子中的硅烷基，得到游离酸 (**5**)。此时加入磺酸型载体清除剂 (B) 及 (C)，分别除去四丁铵阳离子及  $\text{F}^-$  离子。最后在固相 EDC 试剂作用下，**5** 发生分子内缩合环化，得预期产物 **6**。

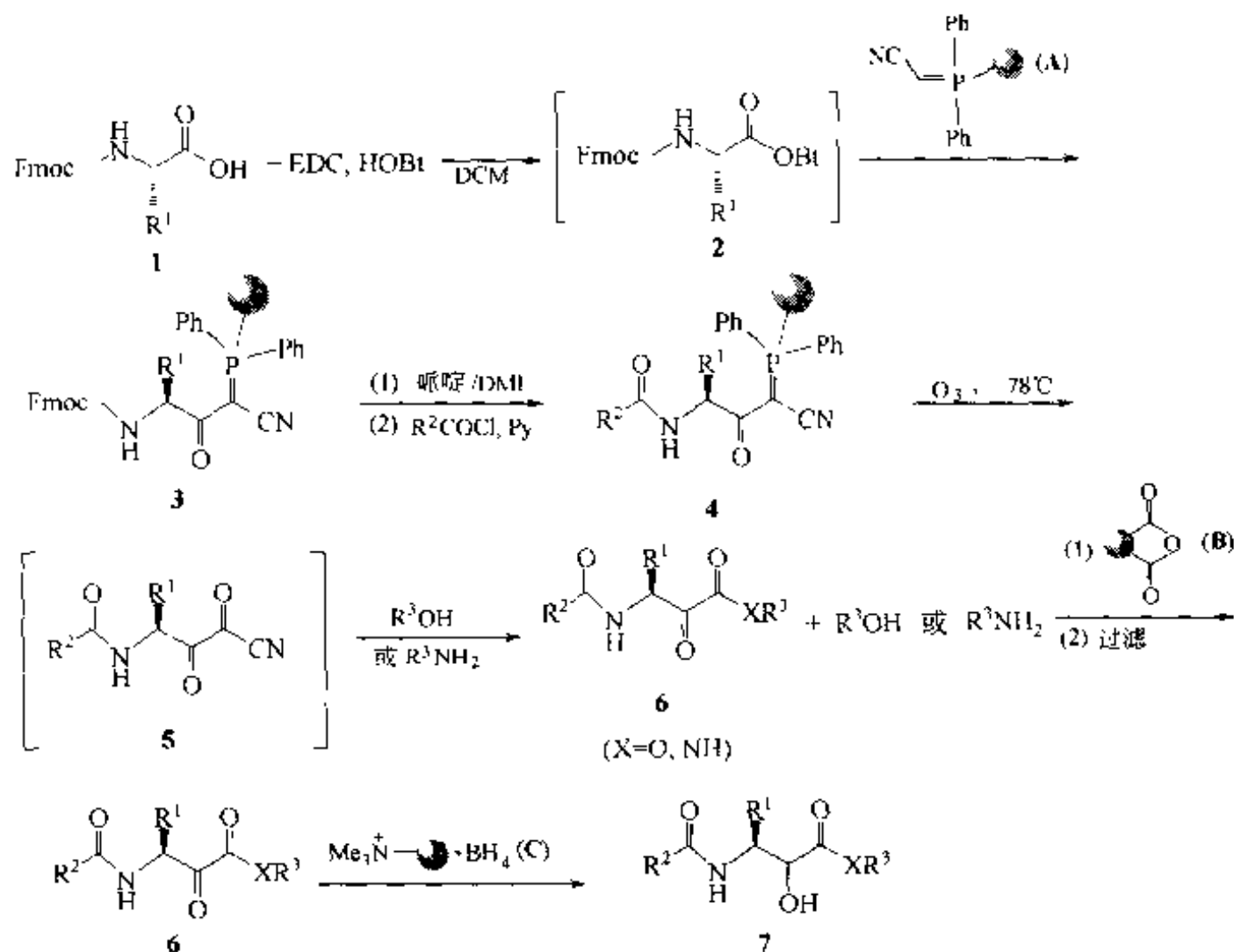




**例 2 【Raj 1998】:** 在三取代脲的液相合成中首先进行过量的吲哚乙胺 (1) 与  $\alpha$ -萘甲醛 (2) 之间的缩合, 形成亚胺中间体 (3), 其后使用载体醛清除剂 (A) 除去剩余的 1。随后用固相硼烷试剂 (B) 使 3 经历还原胺化得到仲胺中间体 (4), 后者再与过量的异氰酸酯 (5) 缩合, 生成三取代脲产物 (6), 然后再用氨基树脂 (C) 除去过量的 5, 滤液中便只有纯度很高的终产物 (6)。



**例 3 【Wei 2003】:** 由 *N*-Fmoc-氨基酸 (1) 转化为  $\gamma$ -取代氨基- $\alpha$ -羟基酸酯 (或酰胺) (7) 的多步合成中先后使用了固相捕获剂、固相清除剂及固相试剂。首先在溶液中进行 1 与 EDC 的缩合活化, 生成活泼的 -OBt 活泼酯中间体 (2), 2 随即与载体捕获剂 (A) 缩合, 生成固相中间体 (3), 经过滤除去过量的 EDC、HOBt 等成分。然后使 3 经历脱除 Fmoc 及氨基酰化反应, 得到 4。后者再经臭氧化裂解, 脱除三苯磷载体, 得到  $\alpha, \beta$ -二酮腈中间体 (5)。此中间体为高度活泼的亲电化合物, 可随即与亲核性的醇或胺反应, 生成  $\alpha$ -酮酸酯或  $\alpha$ -酮酰胺 (6)。随后加入酸酐型载体清除剂 (B), 用以除去过量的亲核化合物 (醇、胺), 得到高纯度的 6。最后用固相硼烷试剂 (C) 使 6 还原为含  $\alpha$ -羟基酸酯或  $\alpha$ -羟基酰胺结构的终产物 (7)。



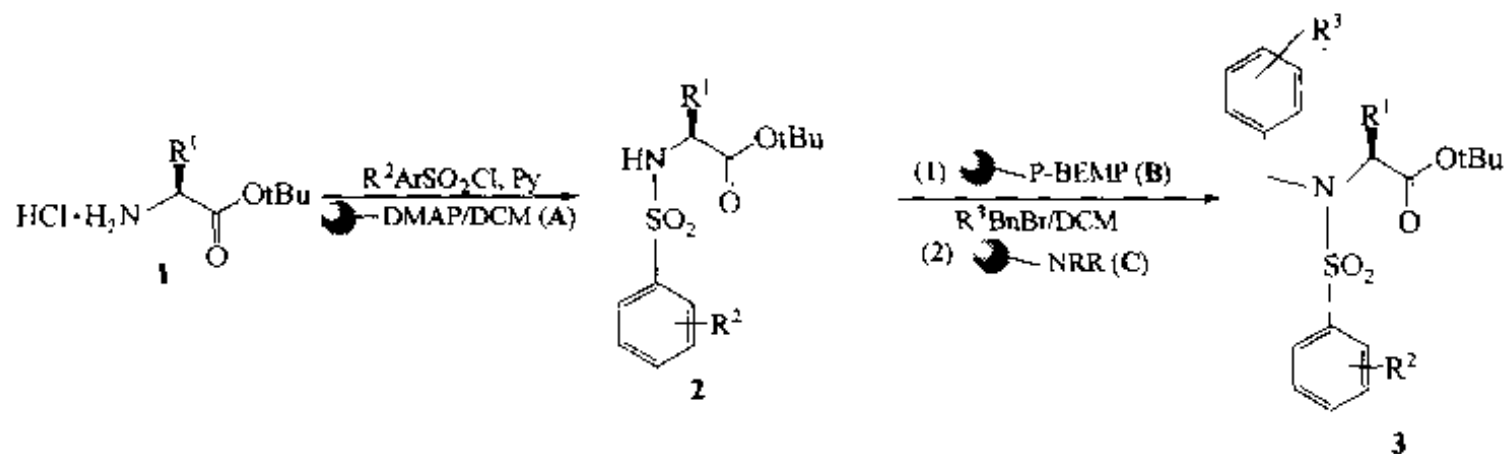
总共制备了 24 个产物，总收率在 30%~95% 之间，其中取代基结构如下：

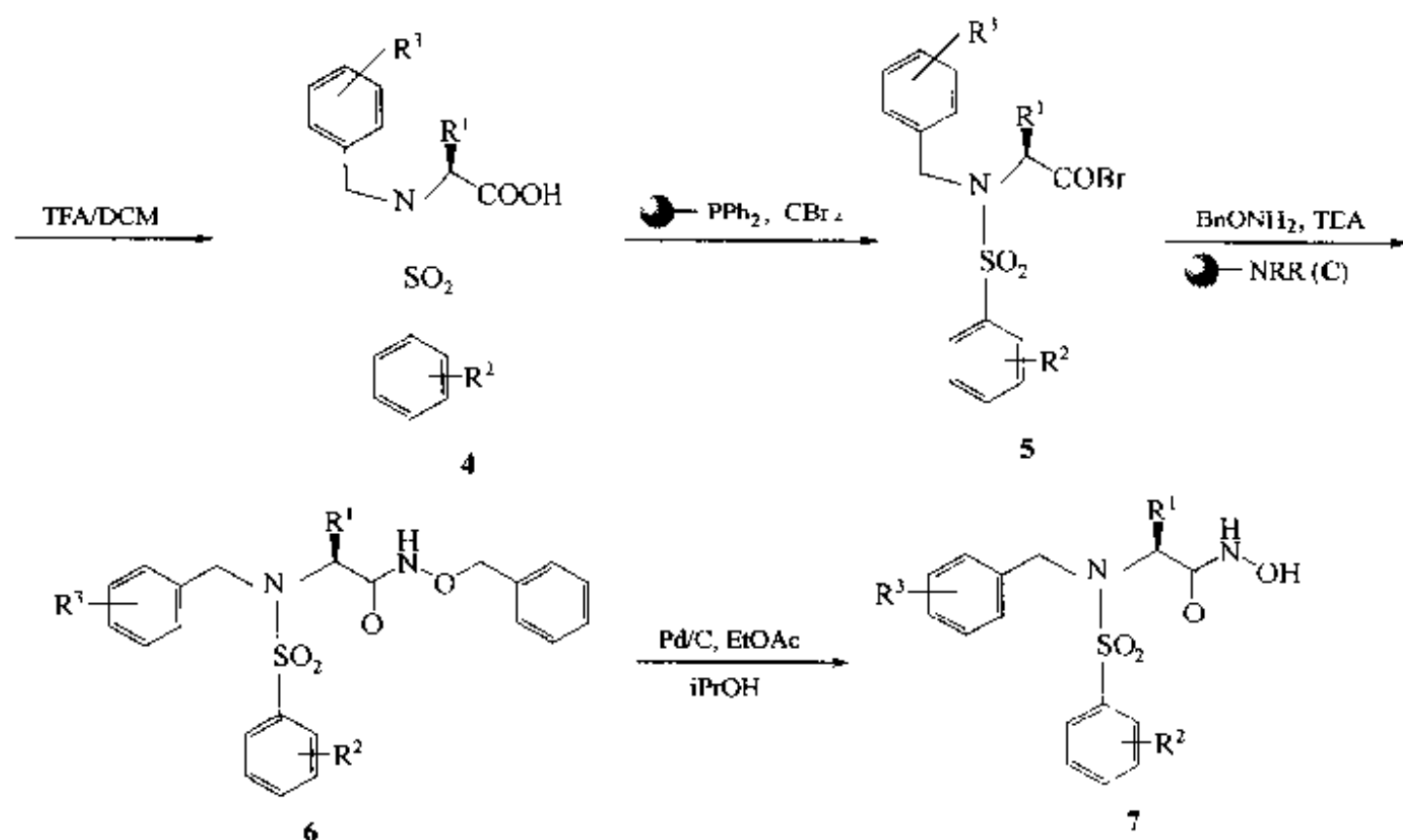
$R^1 = \text{PhCH}_2\text{CH}_2, \text{iBu}, \text{Boc.NH}(\text{CH}_2)_5, \text{tBuOCO}(\text{CH}_2)_2, \text{Trt.NHCO}(\text{CH}_2)_2, \text{CH}_3\text{SO}(\text{CH}_2)_2$ ;

$R^2 = \text{Fmoc}, \text{Ac-Ser}(\text{tBu})\text{-Ile-}, \text{Ac-Asp}(\text{tBu})\text{-Val-Ac-}$ ;

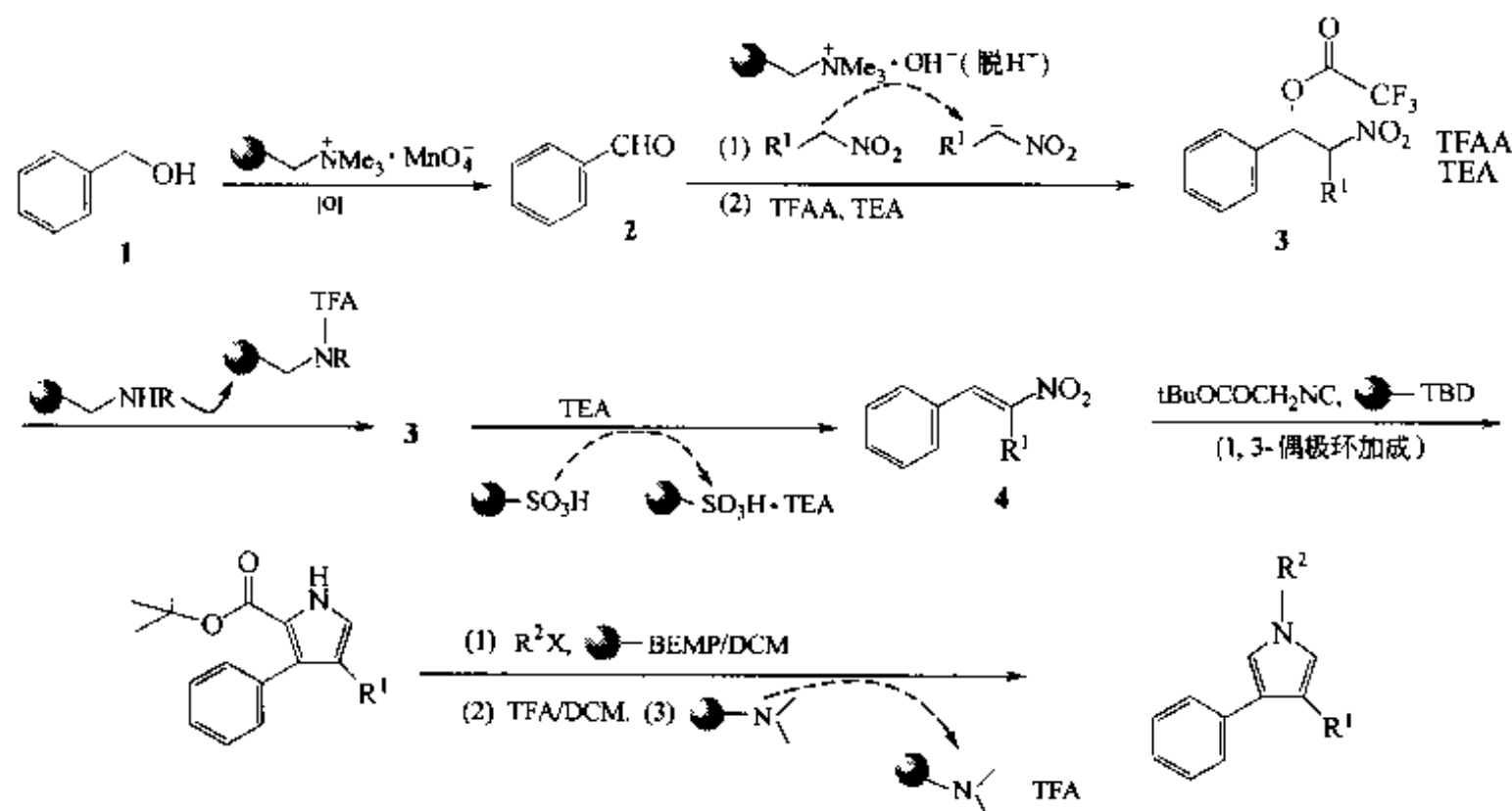
$\text{XR}^3 = \text{OMe}, \text{O-iPr}, \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}, \text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ .

**例 4 【Cal 1999】**：在载体碱催化试剂 P-DMAP (A) 的存在下，氨基酸叔丁酯 (1) 被磺酰化，成为 2。后者分子中磺酰胺上的  $\text{NH}$  在强碱性载体试剂 P-BEMP (B) 作用下脱除其中的  $\text{H}^+$ ，随即被溴代烷烷基化，生成 3。随后加入叔胺型载体清除剂 (C)，用以清除过量溴代烷组分。经三氟乙酸脱除叔丁酯，3 转化为游离羧酸 (4)。再由  $\text{CBr}_4$  及三苯膦型载体试剂作用使羧基活化，成为酰溴 (5)。然后在叔胺型载体清除剂存在下，催化 5 与 O-苄基羟胺缩合，生成羟肟酸型产物 (6)。最后经钨碳催化，脱除苄基，得终产物 (7)。

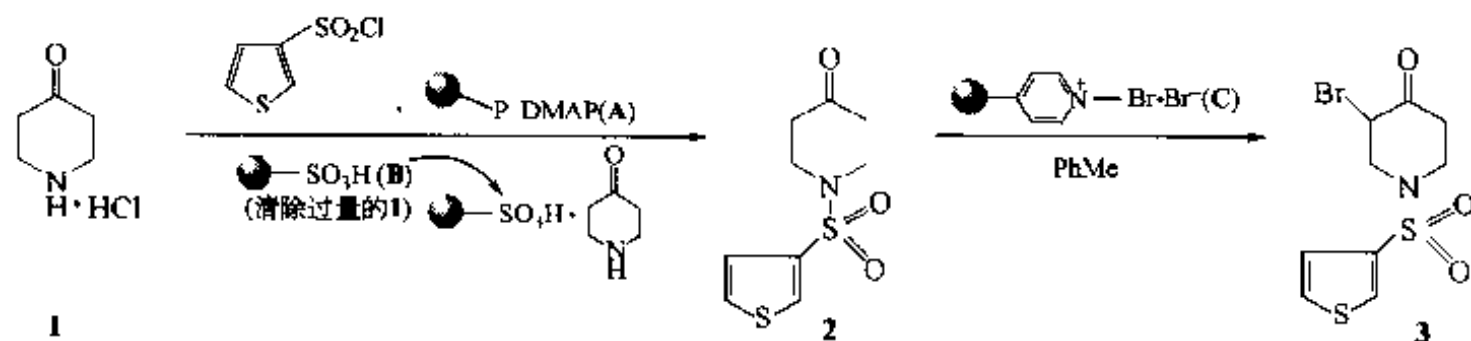


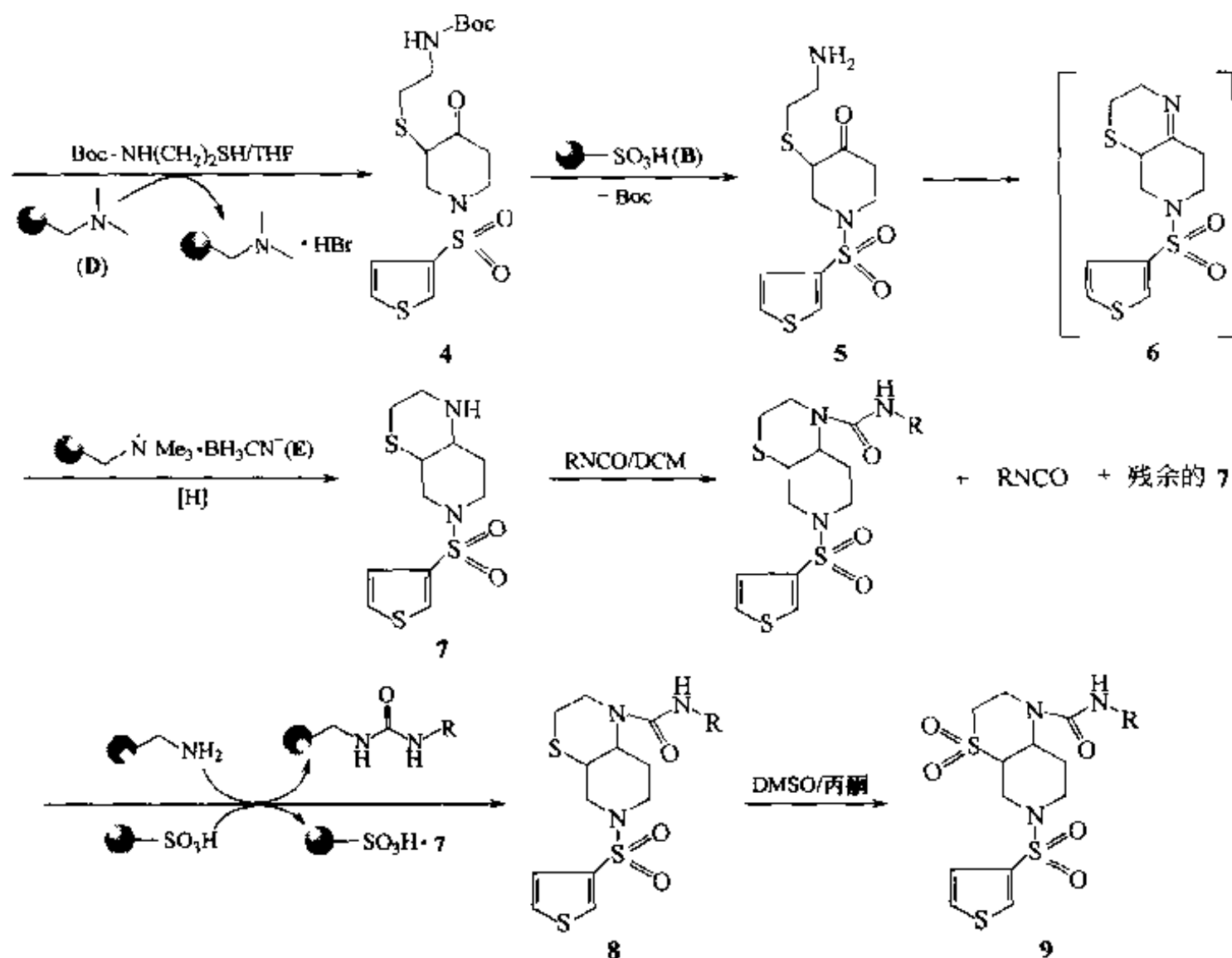


例 5 【Cal 1999a】: 在以苯甲醇为原料制备三取代吡咯的合成中, 先后使用了载体氧化剂、载体脱质子试剂、载体胍型碱试剂、载体磺酸型清除剂。

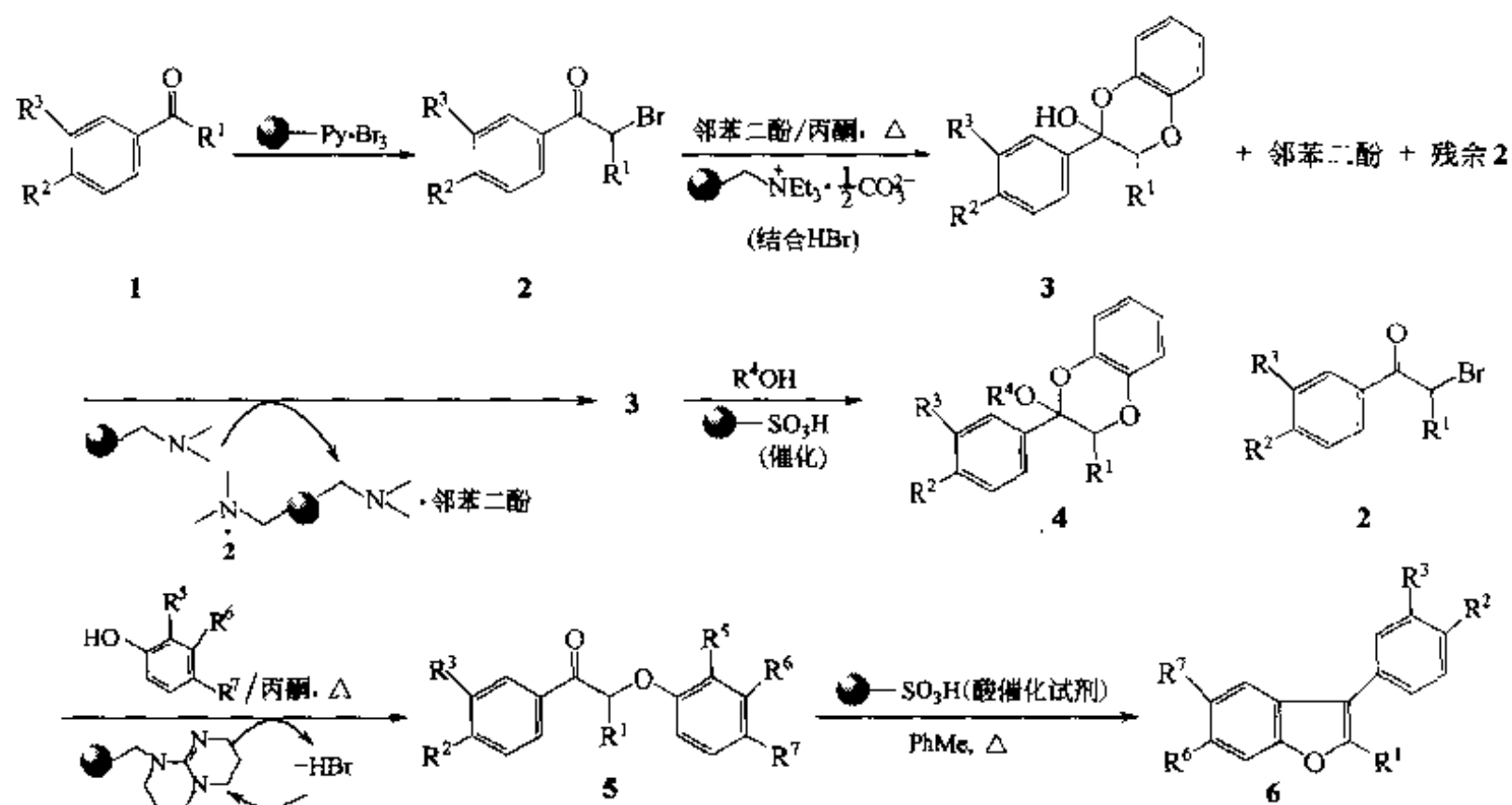


例 6 【Hab 1998】: 以哌嗪酮为起始物, 先后经历磺酰化、 $\alpha$ -溴化、取代缩合、氧化等 7 步反应, 配合使用了 4 种载体试剂及 2 种载体清除剂。共制备了 32 种哌啉并硫代吗啉衍生物, 总收率在 39%~99% 之间。

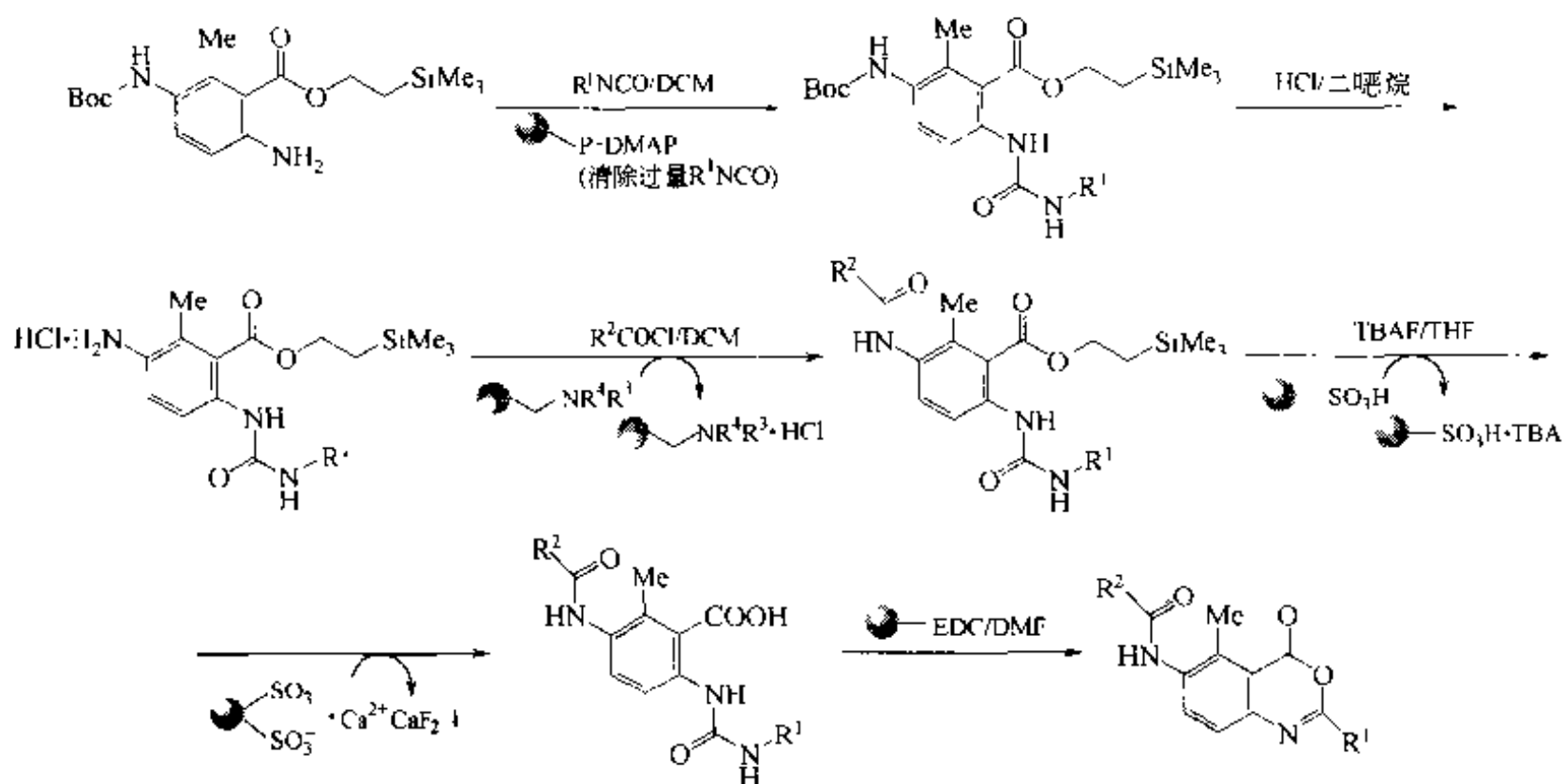




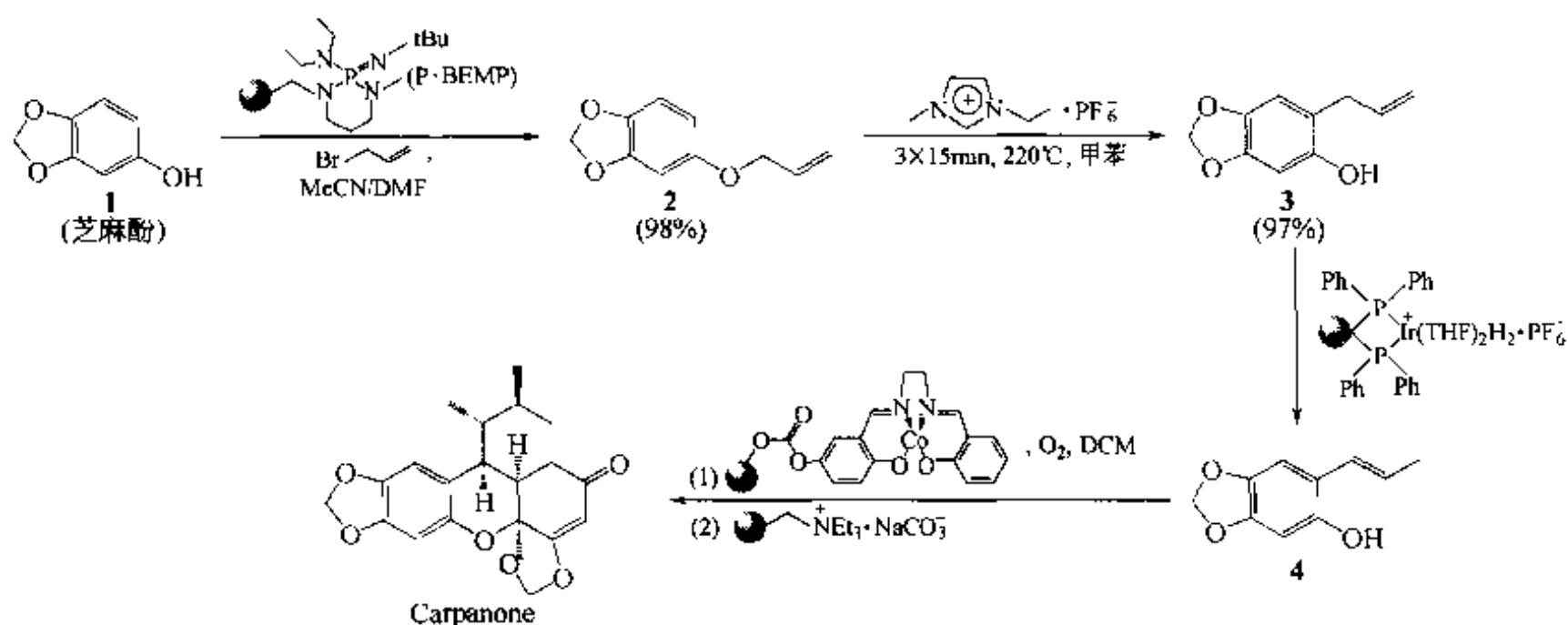
例7【Hab 1999a】：从取代苯乙酮开始，在相关的载体试剂及载体清除剂配合下分别制备了8种苯并二噁烷衍生物（总收率90%~98%）及25种五取代苯并咪唑衍生物（总收率58%~99%）。



例8【Par 1998a】：以双取代的单 Boc 对苯二胺为原料，在4种载体清除剂及1种载体 EDC 试剂配合下，经5步溶液反应生成三取代苯并咪唑酮衍生物。共制备了35种产物，总收率为30%~99%。

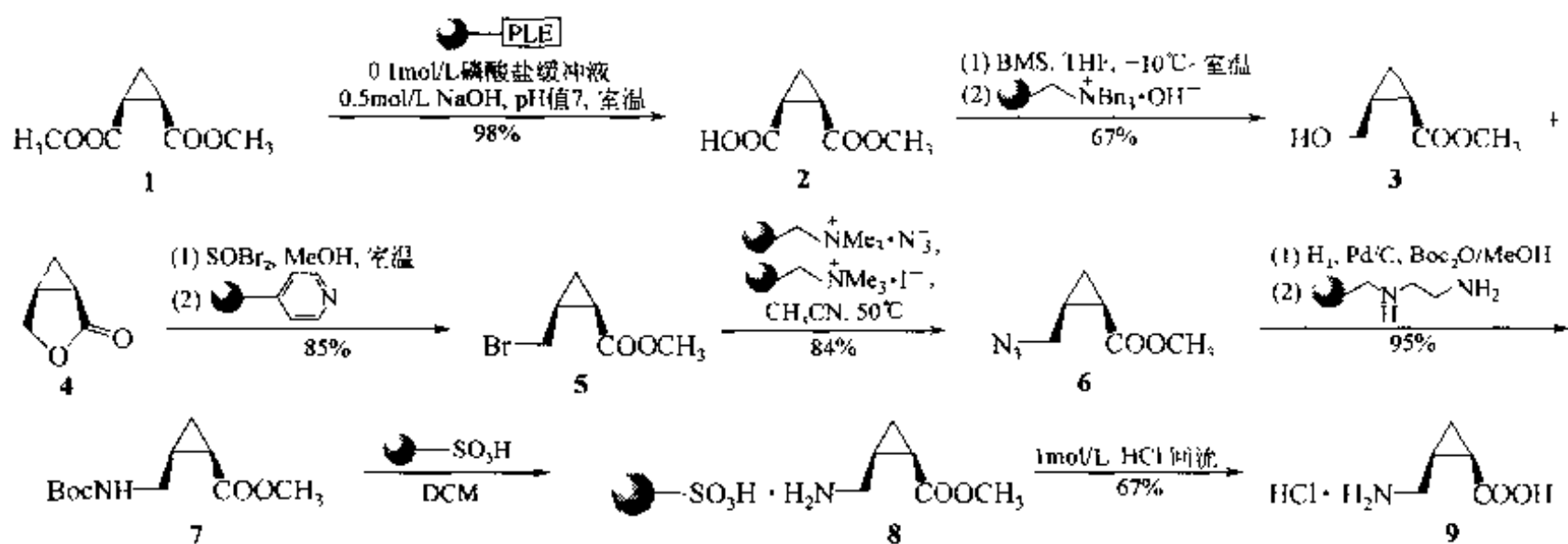


**例 9 【Bax 2001】**: 本例合成的目标化合物为天然产物 Carpanone。在本书第六章环加成内容中已经介绍了该产物的固相合成情况, 此处再对其液-固相联用方式予以介绍。首先以芝麻酚 (1) 为原料, 在强碱载体试剂 P-BEMP 存在下与烯丙溴缩合为烯丙醚 (2)。然后在  $N,N'$ -双取代咪唑六氟化磷盐催化下, 经历 Claisen 重排, 烯丙基移至羟基邻位, 生成 3。再在载体铱试剂催化下发生烯重排, 成为中间体 4。后者在载体钴络合剂及  $O_2$  存在下发生双分子氧化环合, 最后使用载体碳酸钠型清除剂除去残留的 4, 生成 Carpanone。总收率 78%。

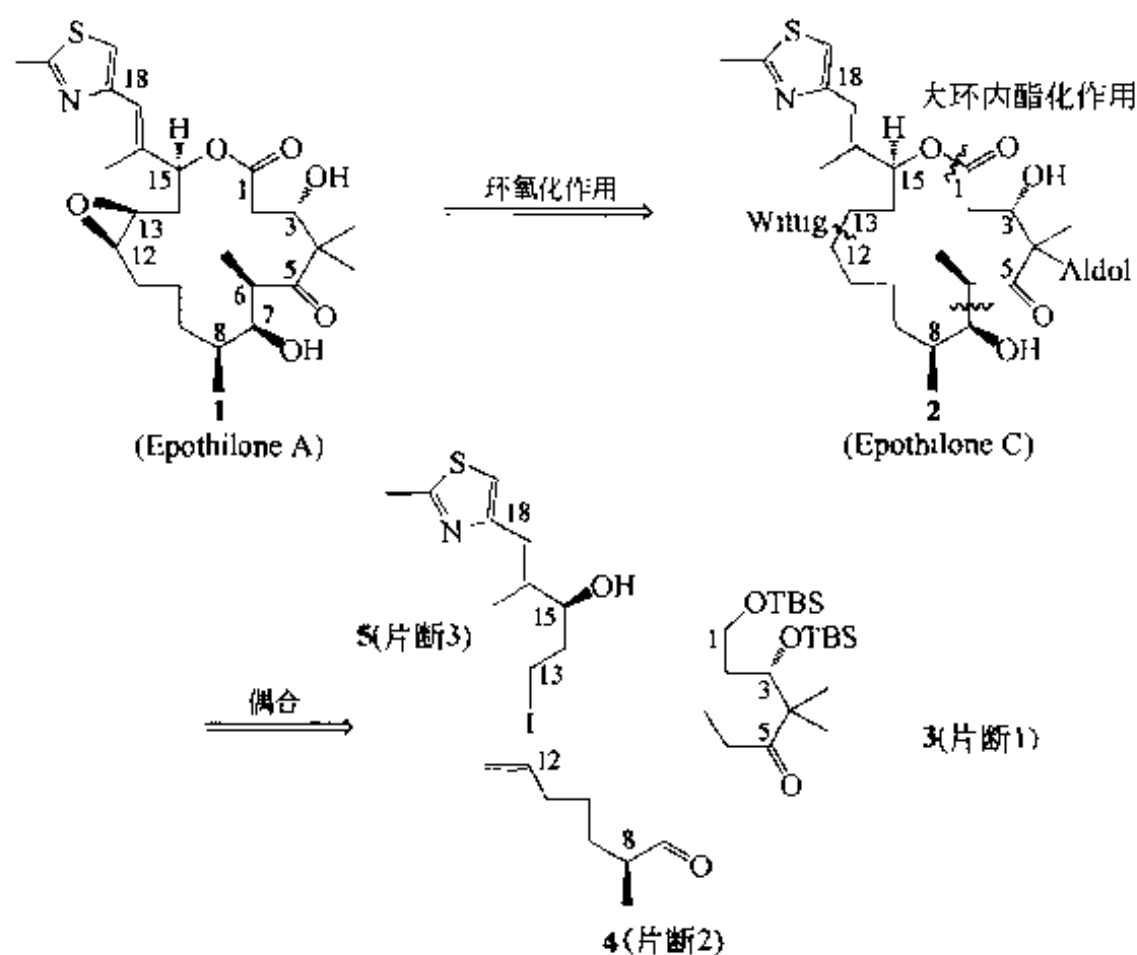


**例 10 【Bax 2002】**: 此合成以内消旋的二元酸双酯为起始物, 目标产物为  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 衍生物。第一步利用固相载体键合的猪肝酯酶 (PLE) 为拆分试剂。一般溶液反应的酶制剂价格昂贵及回收困难, 使其很难广泛应用, 而结合在固相载体上的酶可以通过简便的过滤操作达到完全回收及重复使用的效果。环丙基二甲酸二甲酯在 pH 值 7 的缓冲液中经载体 PLE 催化, 发生不对称水解, 得到 ee 达 90% 的单甲酯 2。在硼烷二甲硫醚 (BMS) 作用下, 2 的羧基被还原为伯醇 (3) 及 (4)。随之加入季铵碱型载体清除剂, 除去副产物硼酸。虽然 3 与 4 不易分离, 但在二溴亚砷/

甲醇条件下均转化成溴代羧酸甲酯 (5)。然后加入载体吡啶清除剂, 除去溶液中的  $\text{SOBr}_2$ 。5 在载体叠氮试剂及载体碘催化剂作用下转化成叠氮基羧酸甲酯 (6), 后者经钯碳还原生成氨基羧酸甲酯。为减少副产物内酯的生成, 原锅用 Boc 酐转化为 Boc 保护的羧酸酯 (7)。随之加入载体乙二胺, 用以清除过量的 Boc 酐。然后用载体磺酰型捕获剂脱除 Boc, 并将中间产物 8 捕获到载体上。最后用 1mol/L 盐酸使甲酯水解, 得到终产物氨基甲基环丙甲酸光活体 (9)。其比旋光值为  $-35^\circ$  ( $c=0.25, 1\text{mol/L HCl}$ )。



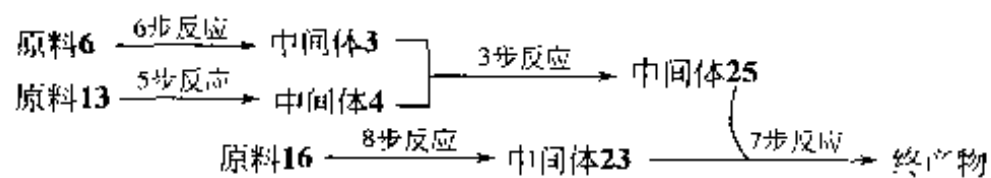
**例 11 【Sto 2003】:** 本例为天然产物 Epothilone 全合成。本书第九章第五节已经介绍了它的固相合成的情况, 现将其液-固相联用合成情况予以简介。Epothilone 具有一个十六元大环内酯结构, 从其逆合成分析可以发现, C6—C7 键可由羟醛缩合构建, C12—C13 键可由 Wittig 反应构建, C1—C15 氧酯键可由内酯关环形成。



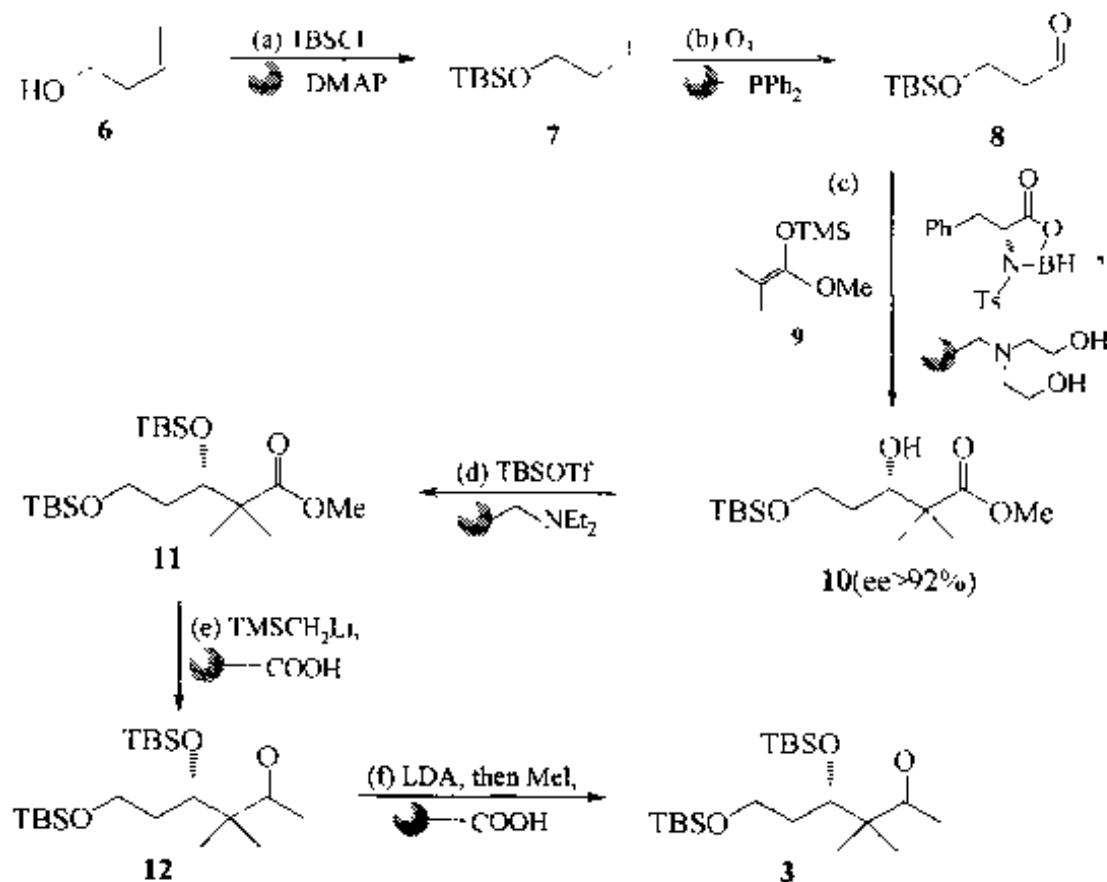
合成中分别以烯丁醇 (6)、2-甲基-3-溴丙醇 (13) 及 2-羟基丁内酯 (16) 为原料, 共经历 29 步反应, 先后配合使用了 7 种载体试剂、1 种载体捕获剂及 6 种载体清



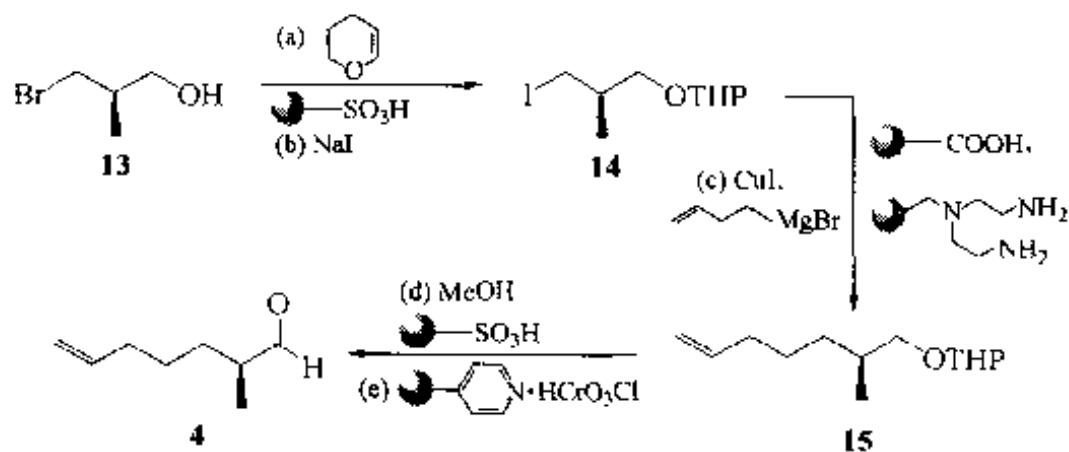
除剂。具体合成情况如下：



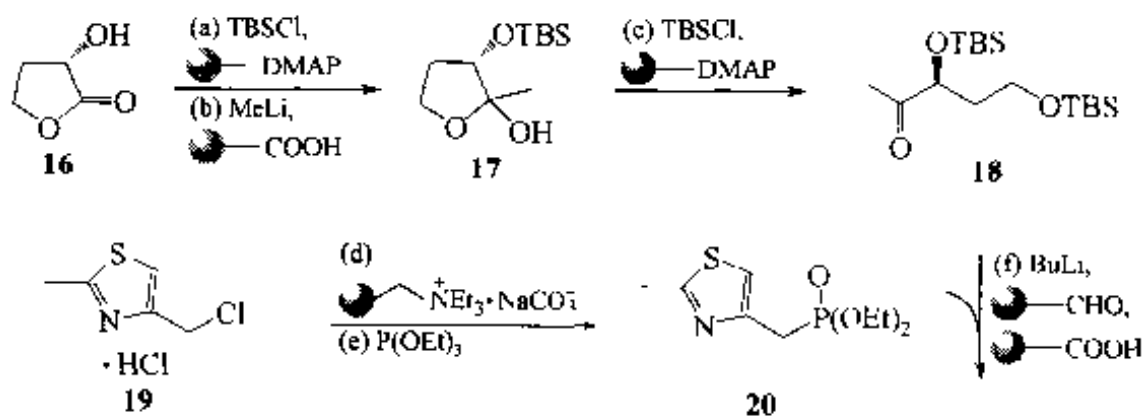
中间体3的制备：

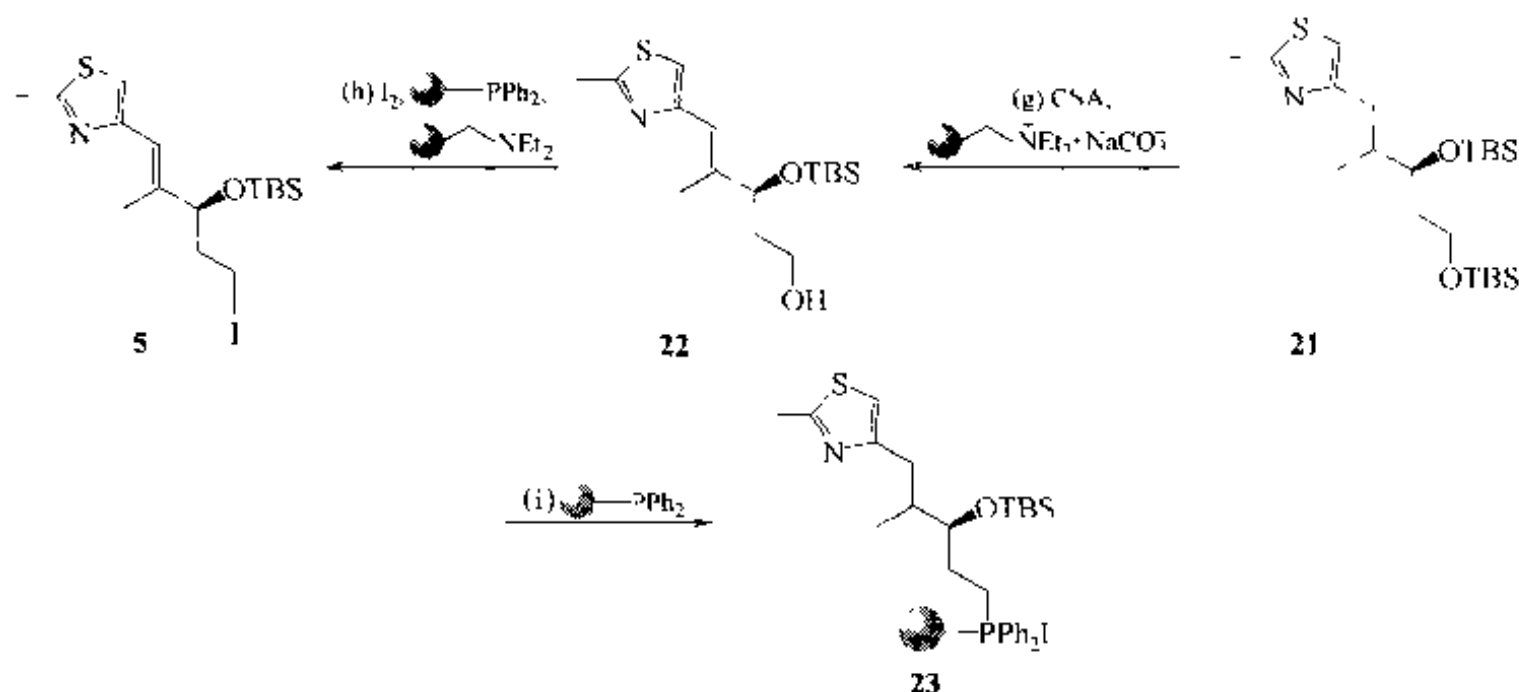


中间体4的制备：

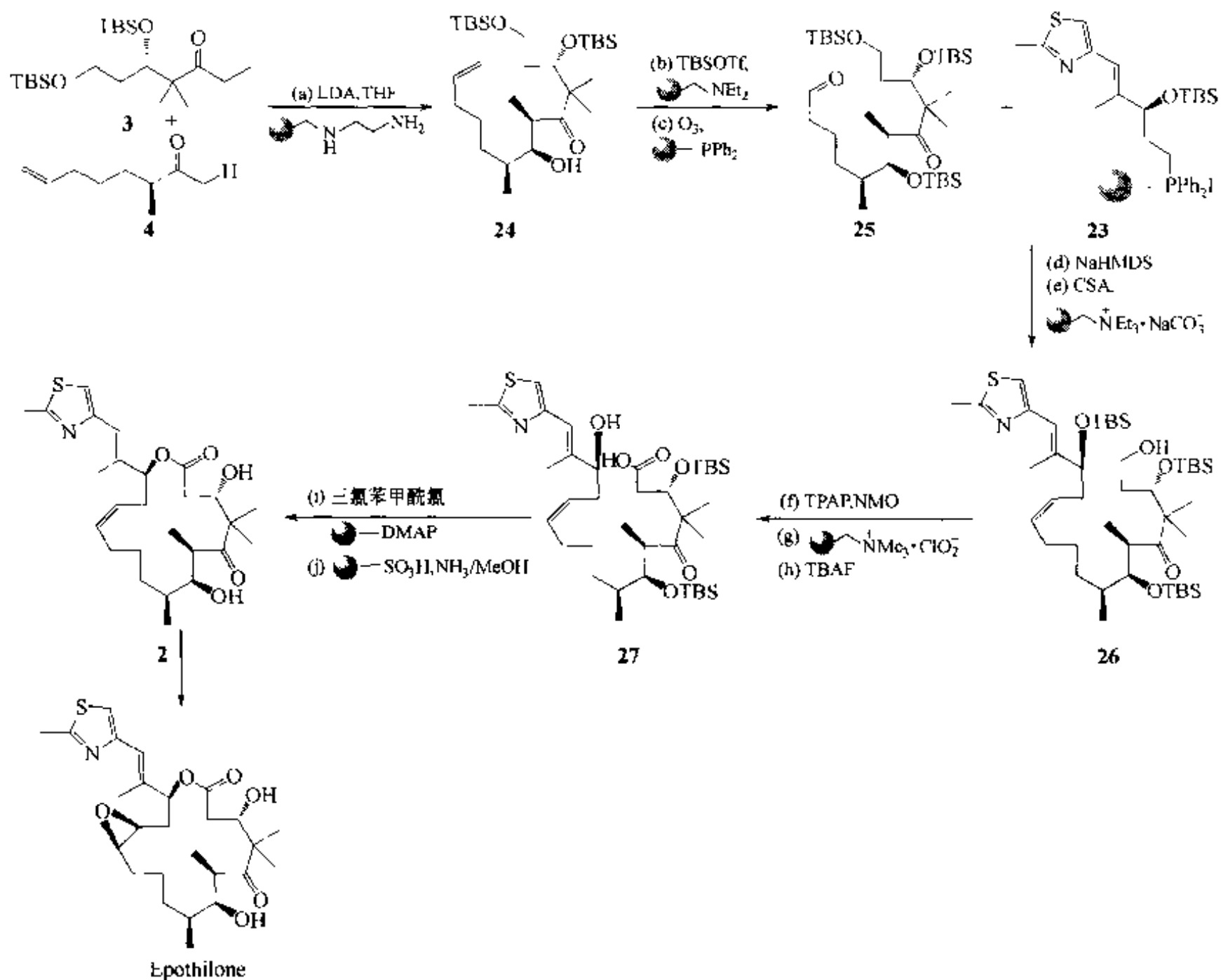


中间体23的制备：





总的合成路线如下：



### 第五节 可溶性载体的液-固相合成

自从在多肽合成中引入了 Merrifield 方法，不可溶的多聚载体已经成为纯化产物

的多种方法之一。虽然固相合成法极为成功，但由于反应条件的非均相性，仍存在不少缺点，非线性动力学行为、化学反应中的反应位点分布与进攻的不均匀性、溶剂化影响及纯粹由合成引起的问题促使许多实验室寻求另一种方法使得反应保持均相。用可溶性的多聚载体替代不溶性的交联树脂，保持了经典有机合成中人们所熟悉的均相反应条件，同时可利用大分子化合物易沉淀的性质使产物的纯化像固相方式那样有利。所以称其为“液-固相合成”或非经典固相合成，既避免了固相合成中的难题，又保留了它的优点。

“液-固相合成”一词首次出现是用以区别固相多肽合成和一种基于可溶性聚乙二醇上的合成方法。虽然“可溶性多聚载体”合成也许比“液-固相合成”含义更明确，但后者更常见于文献。

与“液-固相合成”相关的有机化学和多聚载体化学的文献很多，为了集中考察多聚载体上的多步合成方法，本章只选择那些能够完全溶于反应溶剂的多聚载体。

### 一、可溶性多聚载体的性质

作为液相合成中的可溶性多聚载体必须：①是商品易得的或可以方便、快速地制备得到；②必须证明它是机械稳定和化学稳定的；③有合适的功能基，易于与有机分子结合；④要有强的溶解能力，使不易溶的分子溶解，而且不影响目标产物的性质；⑤在个别溶剂中易沉淀。

此外，还要知道买来的或实验室制备的多聚载体并不是由一种分子量组成，而是由一定的分子量范围组成。多聚载体的性质随着链长度的改变而改变，所以载体的分子量范围要窄。总的来说，可溶性载体的分子量要高到一定程度才可以在室温下形成固体或结晶。但分子量不能太高，以至它们在溶剂中的溶解度不好。

多聚载体必须能够耐受液相合成中的反应条件，所以多数在液相合成中所用的可溶性载体具有碳氢键或烷基醚类骨架。这两种骨架上连的功能基团决定了多聚载体的性质，并提供了与有机实体结合的部位。如果聚合的条件及单体的选择允许合适的多聚体功能化，那么最初的合成结构可以直接地连到载体上进行液相合成。然而，通常情况下需要一个 Linker，以确保在整个合成过程中连接的稳定性，提高与溶剂的亲水性，以及有利于产物的裂解。

液-固相合成中所选的多聚载体必须具有一定的上载能力 (loading capacity) 和溶解能力。多聚载体的上载能力是指每克载体的结合量，用 mmol/g 表示。高上载能力有利于减少多聚载体的总用量，并能中等规模或大量地合成产物。

溶解能力可以定义为大分子载体保持其分子处于溶解状态的能力。在反应介质中，当反应原料为不溶物时，这个性质特别重要。好的溶解能力可以保证在合成过程中的均相条件和高的反应收率。一般来说，当上载量增加时，溶解能力就降低。因此，要选择一个恰当的上载量，既能限制溶解能力的改变，又能提供经济的可操作的合成。

另外，选择一个有高上载能力的多聚载体还必须考虑邻近反应位点的影响。化合物与载体的多步反应可能会导致反应物不均匀分布在多聚载体骨架上，因而反应活性不同。当然，有些情况下过量的反应试剂或者更长时间的反应条件可能使已经上载量很多的载体上的反应接近完全。另外，某些其他反应可能需要在载体末端连上专门的

Linker, 为与载体反应的试剂或酶提供足够的亲和性。

## 二、载体从反应混合物中的分离

### 1. 沉淀法

一些基于大分子性质的方法已经用于在液相合成中分离产物。最常见的是在均相的载体溶液中仅用一种溶剂稀释就使大分子载体沉淀出来。与固相合成相类似, 出沉淀后的混合物被过滤, 分离出结合上产物的载体, 多余的试剂与杂质被洗去。一些多聚载体还易于结晶, 可以减少在沉淀中析出的杂质, 所以选择适当的溶剂和温度可以得到满意的收率和纯度。

### 2. 透析法

透析法是使用透析膜进行多聚载体的纯化。若用超滤法 (也称为 diafiltration 或 membrane filtration), 这个过程将更节约时间。当使用膜时, 压力梯度促使载体从反应上清液中分离出来。

### 3. 其他方法

离心法使生物大分子的分离更加方便, 可以应用于更多的载体分离。凝胶过滤色谱和吸收色谱也曾作为分离多聚载体产物与过量试剂及副产物的方法。

必须意识到, 这些方法可以从可溶性杂质中分离出结合在大分子上的产物, 但不能分离出结合在载体上的副产物。在经典液相合成中, 相似的副产物在每一步的产物纯化中被除去。虽然基于载体的方法 (液-固相法) 避免了这些多步、烦人的纯化步骤, 但它并不能纯化中间体。所以, 必须优化反应条件, 使反应完全, 以避免最后产物的复杂化。一些液-固相方法已经发展到可以得到高纯度产物而不需要定量的反应。

## 三、液-固相合成中的分析方法

不同于固相合成那样受不均相反应体系的限制, 液-固相合成可以用常规的分析手段检测可溶性多聚载体上的产品。UV、IR 和 NMR 谱甚至 TLC 都可以用来检测反应, 而不需要将产物从载体上裂解下来。肽的反应检测、纯度测试及构象研究是利用  $^1\text{H}$  NMR 或  $^{13}\text{C}$  NMR 谱。而且, 当分析手段不破坏产物时, 这些用于检测的少量样品还可以回收到反应瓶中继续反应。化学方法如滴定法和衍生法等也可用于结合在载体上的产品检测。肽的缩合反应可以用茚三酮反应、荧光胺反应 (fluorescamine reaction) 或电位滴定法检测【Hag 1974】, 而不需要将它从 PEG 上裂解下来。然而, 当肽段多于六肽时, 电位滴定法的结果就不可靠。

在 P 物质及一个相当于肌红蛋白 66-73 的疏水性肽合成中, 每一步合成都用 CD 光谱检测【Mut 1976】。CD 谱给出了二级结构及肽结构中保护基的影响。聚乙二醇载体不影响检测结果, 因为它的 UV 截止吸收在 190nm。载体的溶解性能使得它们可以在多种溶剂中呈均相, 利于测定。相反, 游离肽的溶解性很差。

## 四、常见的可溶性载体类型

已在液-固相合成中使用过的可溶性载体列于图 10.4 及表 10.5。有一些载体在文献中仅能见到少数例子; 另外一些载体需要实验证明及进一步的研究。

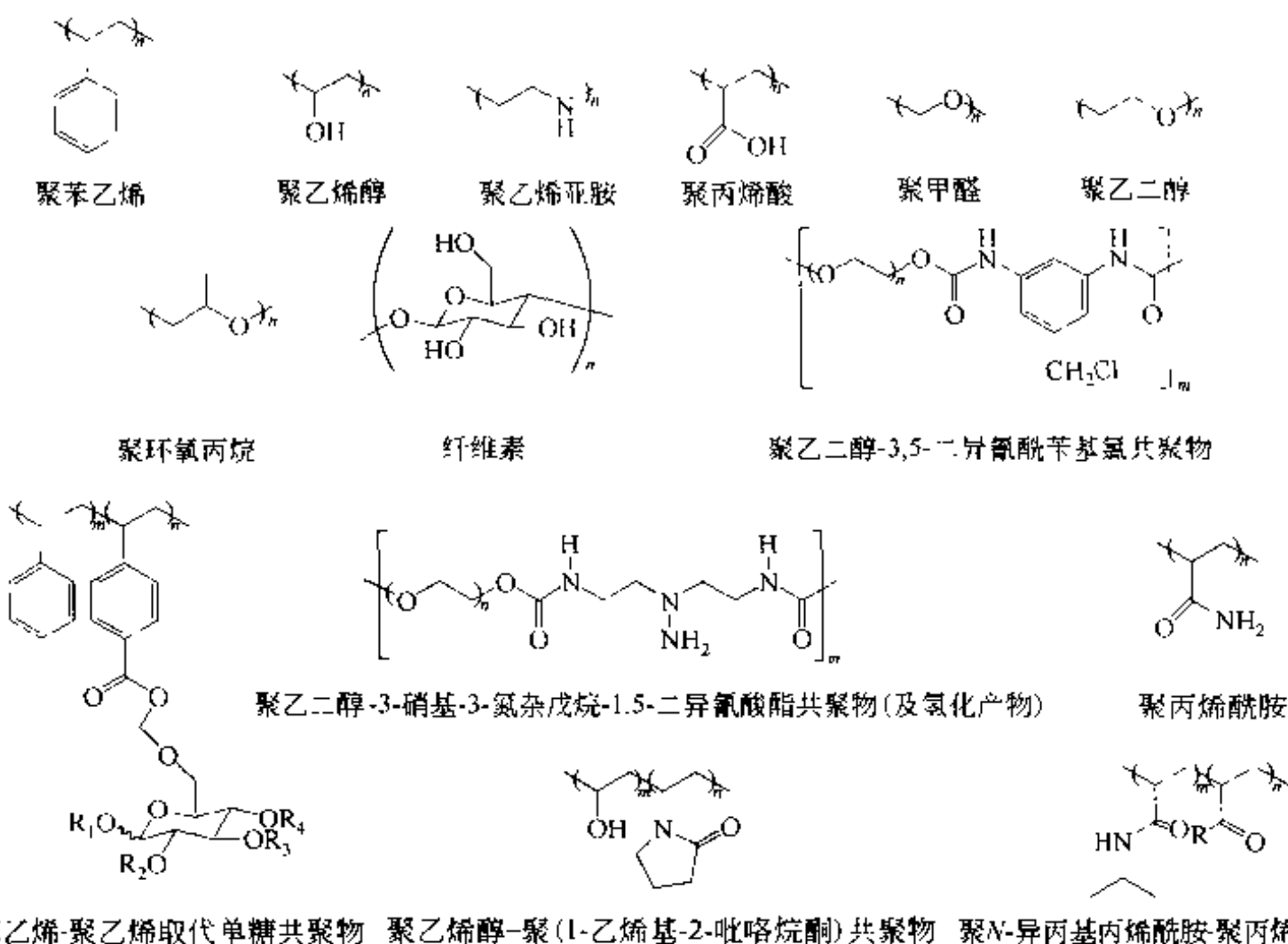


图 10.4 液-固相合成中的可溶性载体

此外，将金属催化剂和可溶性载体连接起来，不但使反应能保持均相，而且产物的纯化变得简单，催化剂还可以回收利用。尤其是基于聚乙烯  $(-CH_2CH_2)_n$  的相分离系统，当进行环化、环丙烷化及催化氢化反应时，在高于 90℃ 的甲苯中呈现均相，冷却到室温时大分子沉淀出来，可以通过过滤回收。这证明了聚乙烯可作为催化剂和试剂的可溶性载体，也显示出用聚乙烯作为大分子保护基团应用于液-固相合成中极有可能获得成功。

表 10.5 用于液-固相合成的可溶性载体

聚 合 物	应 用			
	肽合成	低(寡)核苷酸合成	低聚糖合成	小分子和其他化合物合成
均 聚 物				
聚苯乙烯(非交联 Linker)	✓	✓	✓	
聚乙烯醇	✓	✓	✓	✓
聚乙烯亚胺	✓			
聚丙烯酸	✓			
聚甲醛	✓			
聚乙二醇(PEG)	✓	✓	✓	✓
聚环氧丙烷	✓			
纤维素		✓		
聚丙烯酰胺			✓	
共 聚 物				
聚乙二醇-3,5-二异氰酸苄基氨共聚物	✓			
聚乙二醇-3-硝基-3-氮杂戊烷-1,5-二异氰酸酯共聚物	✓			
聚乙烯醇-聚(1-乙烯基-2-吡咯烷酮)共聚物	✓	✓		
聚苯乙烯-聚乙烯取代单糖共聚物			✓	
聚N-异丙基丙烯酰胺-聚丙烯酸衍生物共聚物				✓

在表 10.5 所列的载体中，聚乙二醇是液-固相合成中最常用的，故下面对其进行简要的介绍。

聚乙二醇 (PEG)，聚乙烯氧化物 (PEO)，聚氧乙烯 (POE)，聚环氧乙烷 (polyoxirane) 都表示相同的从环氧乙烷聚合而成的线性结构。通常 PEG 指相对分子质量低于 20000 的聚醚；PEO 指相对分子质量高于 20000 的多聚载体，PEO 和聚环氧乙烷指相对分子质量跨度较大的载体。在液-固相合成中，只有相对分子质量在 2000~20000 之间的 PEG 作为载体使用。这个范围的限定是基于载体的物理性质：相对分子质量在 2000~20000 之间的 PEG 易于结晶，上载能力是 0.1~1mmol/g；低于此相对分子质量的 PEG 在室温下为液体，高于此相对分子质量的 PEG 上载能力较低。在这篇综述中，分子大小的表示为：PEG 6000 是表示相对分子质量为 6000 的 PEG。需要强调的是，多聚载体的分子量是不等的，但商品得到的 PEG 的分子量差异很小。

由于聚合条件的不同，PEG 末端可能是羟基或者羟基被选择性功能化。商品得到的 PEG 是通过环氧乙烷的阴离子催化聚合而成，得到的多聚载体可能两端都为羟基，或者一端为甲氧基而另一端为羟基。Meo-PEG 指一端为甲氧基、另一端为羟基的载体。Meo-PEG 可视为单一功能化的载体，因为在化学操作中甲氧基保持不变。在同样的链长情况下，PEG 的上载能力是 Meo-PEG 的 2 倍，因为 PEG 上有 2 个羟基的结合位点。最后，末端为氨基而不是羟基的 PEG 衍生物表示为二氨基 PEG。

PEG 这个线性载体在多种有机溶剂及水中都溶解，但不溶于己烷、乙醚和甲基叔丁基醚，所以这些溶剂可用来诱导 PEG 沉淀。由于 PEG 的螺旋结构有很强的结晶倾向，所以小心地沉淀或将载体的甲醇或乙醇溶液缓慢地冷却可使 PEG 结晶出来。这样，在液-固相合成中，每一步都可以用结晶来纯化产物。而且，PEG 的溶解能力不仅使反应在不同条件下能够保持均相，而且在不使产物从载体上裂解下来的情况下可以检测每一步反应。因为 PEG 不介入光谱分析或化学分析，所以与 PEG 连接的有机分子的性质比较容易测定。另外，Meo-PEG 有一个甲氧基 ( $\delta=3.38\text{ppm}$ ；PEG 骨架上的质子  $\delta=3.64\text{ppm}$ )，使反应很容易用  $^1\text{H NMR}$  检测，并提供了一个内在标准。

值得注意的是，将 PEG 与聚苯乙烯键合得到的载体 (如 Tantagel) 有与溶液相似的性质，但持续的反应条件可导致某些不利因素，这些不利因素可以通过使用可溶性 PEG 得到解决。事实上，Tantagel 与 PEG 结构上的差别是影响不对称双羟化反应中转化率与过度消旋化的主要因素。

### 五、可溶性载体上的肽合成

在固相肽合成与液相肽合成中，载体都是连在肽段的 C 端，作为 C 端的保护基团。这个大分子保护基团还为肽的纯化提供了一个“把手”，在每一步缩合之后，利用载体-肽段与低分子量杂质之间的溶解性的差别使纯化变得简单。另外，在液-固相合成中，这个大分子基团使得肽段 (即使是长肽或者是亲水性肽段) 在反应过程中与溶剂保持均相。

多聚载体上肽合成的设计要考虑到载体上第一个氨基酸的连接、肽链的增长及肽的裂解。最重要的是肽段与载体之间的连接部分 (Linker)，它在缩合中要保持稳定，在合成的最后又要易于裂解；裂解这一步要使得侧链保护基从肽段上完全掉下来或使

得侧链保护基保持完整。缩合循环要检测缩合是否完全，并要使得试剂和副产物易于除尽。另外，第一个氨基酸与载体的缩合要完全，以避免不完整序列的合成。幸运的是，基于多聚载体上的缩合反应不但后处理简单，而且可以用传统的分析方法检测。合适的 Linker 不但使肽与载体的连接更稳定，而且能够使最后肽段的裂解更有控制性。

#### (一) 可溶性聚苯乙烯上的肽合成

为了解决在不溶性的聚苯乙烯树脂上反应时所遇到的不均相反应的问题，一些实验室开始寻找线性的可溶性的聚苯乙烯来获得均相反应条件，并且试图保持固相合成化学中的优点。相对分子质量为 200000 的未交联的聚苯乙烯可作为可溶性载体，在肽段 Gly-Gly-Leu-Gly 的合成中总收率为 65%。载体上的氯甲基化提供了反应位点，上载能力为 0.91mmol Gly/g。在二噁烷和 DMF 中反应是均相的，加入水时多聚载体沉淀出来，但也有些杂质随之沉淀出来。如果第一个氨基酸与载体上的氯甲基的酯化不完全，那么在几步合成之后缩合过程就会出现相分离的情况。

在优化试剂和溶剂条件之后，在线性聚苯乙烯上六肽段 Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe 的合成收率为 61%。当载体上肽链增长时向反应溶剂二噁烷中加水不能使肽-载体沉淀完全，因而损失增加。

为了增加上载能力，线性聚苯乙烯经常是通过广泛氯甲基化使上载能力达 1.49mmol Gly/g。然而，此末端为 Gly 的载体在 DMF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中不溶，所以随后的肽合成是在不均相的情况下完成的。

为了解决上面所遇到的问题，动力学研究表明，可以将可溶性的氯甲基化聚苯乙烯进行低程度的交联，以达到优化目的。以此进行一个五肽的合成，当细心操作使氯甲基几乎反应完全之后，五肽的收率为 42%。每一步的纯化步骤是两次将 10% 多聚载体的 DMF 溶液倒入 NaCl 水溶液中。然而，随着肽链的增长，产物越来越易溶于水，所以此方法由于沉淀不够完全而损失较多。

当肽结合在相对分子质量为 20400 的氯甲基化聚苯乙烯树脂上时，用凝胶过滤分离产物与低分子量杂质，产物损失较少。为了维持整个合成过程中载体在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶解性，上载能力不能超过 0.5mmol/g。动力学研究表明，在缩合过程中结合位点是非线性、非均匀的。

用于液-固相肽合成中的氯甲基化聚苯乙烯是通过苯乙烯：氯甲基苯乙烯 = 9 : 1 的比例聚合而成，其中氯甲基苯乙烯中邻位与对位的比例是 7 : 3。与聚苯乙烯上的氯甲基化相比，这个聚合过程并无交联。使用这种载体，人们测量了在不同的试剂中缩合的速率和产率。当将 Leu-载体与一个四肽缩合时，DMF 为溶剂，用 MeOH 沉淀得到 >93% 的载体，产率范围是 86%~99%，缩合速率与单一氨基酸相似。

除了逐步法增长肽链外，也曾尝试过用苯乙烯和氯甲基苯乙烯聚合成的载体进行片段法合成大肽。以五肽或十肽片段作为结构单元 (building block)，缩合到不同上载能力的载体上。高上载能力的多聚载体 (3% 或 30% 氯甲基苯乙烯) 在每一步缩合之后，由于溶解能力降低，产率也随之降低。但用 1% 氯甲基聚苯乙烯作为载体，3 个缩合循环之后产率仍大于 77%。当用可溶性氯甲基化聚苯乙烯作为载体时，三肽至十肽片段残基与单一氨基酸的缩合效率是相似的。这个结果是与在交联的聚苯乙烯树脂上的缩合结果相比较的。后者的缩合产率随着寡肽长度的增加而降低。这是由

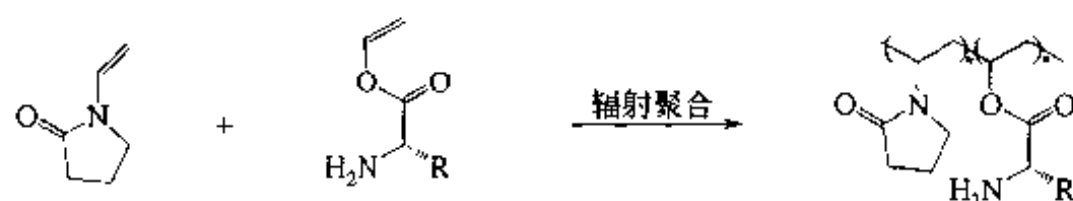
于, 随着肽段的生长, 不溶性增加, 更难穿过交联的多聚载体的矩阵。

### (二) 亲水可溶性多聚载体上的肽合成

由于线性聚苯乙烯的溶解能力受到限制, 人们寻求亲水性更强的载体来进行液-固相法的肽合成。在相对分子质量为 30000~40000 的聚乙烯亚胺 (polyethylene imine) 上的肽合成已经实现【Pfa 1967, Ble 1973】。将 Arg 与载体上的二级胺通过酰胺键连接, 上载量按物质的量计为 18% (2.6mmol/g)。每步缩合反应之后用超过滤法分离产物, 在合成 Ala-Trp-Ile-Arg 之后用胰蛋白酶将肽段从载体上酶解下来。

也尝试过利用聚丙烯酸和聚乙烯醇合成肽, 但这些单一多聚体在反应溶剂中溶解性很差。聚乙二醇的共聚物已经成功地用于液-固相的肽合成。用乙酸乙烯酯和 1-乙烯基-2-吡咯烷酮作为共聚用单体, 合成了一个相对分子质量为 33000 并被羟基化的多聚体, 有合适的溶解性。用它合成的四肽总收率为 60%, 用超率法使多聚体与过量的试剂分离, 而乙酰乙烯酯残基的水解提供了羟基作为肽的缩合位点。然而, 此共聚物的溶解能力有限, 仅在小的寡肽合成中获得成功。

将一系列氨基酸的链烯酯与 1-乙烯基-2-吡咯烷酮聚合得到聚乙烯醇-聚(1-乙烯基-2-吡咯烷酮) 共聚物。当将氨基酸上的乙烯基用乙烯基乙酸代替时, 得到已经连上第一个氨基酸的共聚物。虽然已经证明了在这个载体上可以连接第二个氨基酸, 但未见利用这个载体进行更多工作的报道。



1-乙烯基-2-吡咯烷酮与氨基酸的链烯酯共聚得到的载体

### (三) 聚乙二醇上的肽合成

#### 1. 直接酯化的 Linker

在 PEG 上用液-固相方法已经成功地合成了许多肽, 包括溶解性不好的寡肽【Hag 1975, Web 1975, Bay 1977, Mut 1979, Anz 1982, Bay 1991】。为了证明这个方法, 在 PEG 10000 上合成了一个 5 肽, 第一个氨基酸与 PEG 的缩合使用 DCC 为缩合剂 (图 10.5), 经过茚三酮方法和 Dansyl 方法检测, 缩合收率 >99%。经气相色谱分析, 并未发现消旋产物。最初, PEG-肽段是通过超滤法纯化, 但不久人们发现沉淀/结晶法更快更有效。向 PEG 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中加入 5 倍量的乙醚, 多聚体便沉淀出来, 通过过滤收集【Mut 1974, Bay 1974】。

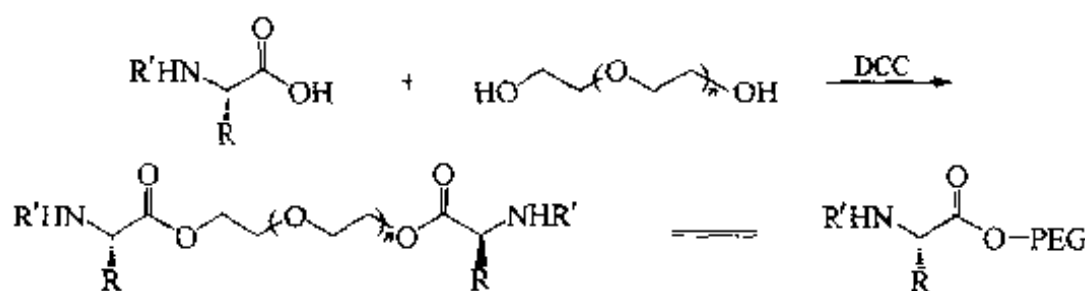


图 10.5 PEG 与氨基酸的直接酯化

优化后的可溶性多聚体上的肽合成在 PEG 6000 上逐步合成一个十四肽时获得成



功。经过计算，每一步沉淀的步骤平均损失约 0.5%，裂解时收率为 64.6%，最后得到收率为 32.7% 分析纯的肽。

许多连在 MeO-PEG 5000 或 PEG 20000 上的肽产物用荧光胺 (fluorescamine) 或氨基酸分析对其进行定量分析，证明产物纯度良好。在长肽中构象对溶解性和缩合动力学有明显的影 响。CD 谱证明，有  $\beta$  折叠的 PEG-寡肽的溶解性和反应都不太好，而无序的或只有  $\alpha$  螺旋结构的 PEG-肽段与之不同。

要使有序的结构动摇，在有  $\beta$  折叠的肽中插入脯氨酸或甘氨酸就可以使 PEG-肽溶解性增强。在用 MeO-PEG 或 PEG 20000 合成 [L-Glu(Bzl)]<sub>20</sub> (Bzl=苄酯) 的过程中，当从六肽合成到八肽时，多聚体-肽结合物的溶解性和反应性都降低，但在以后的肽链增长中溶解性和反应性又增加。据 CD 谱检测，表明在中间肽段时先产生了类似于  $\beta$  折叠的结构，随着肽链的增长产生了  $\alpha$  螺旋结构。很明显 PEG 并不影响它所连接的肽的构象。因此，虽然增加 PEG 的分子量能使肽链在溶剂中保持得更长，但 PEG 的溶解能力可能不足以防止肽链的聚集。

为了研究 PEG 上肽的构象，在 PEG 10000 上合成了一系列仅由 Gly 组成的一肽至九肽的片段【Bon 1980】，发现较晚缩合的 Gly 不易缩合完全。另外，为了构象研究，在 PEG 10000 上成功合成了一些单一氨基酸的寡肽片段【Bon 1979】。连接在 Gly PEG 上的寡丙氨酸 (1~8 个残基) 和寡缬氨酸 (1~6 个残基) 受到长度的限制，若不改变反应条件，这样长的肽将无法得到分析纯的产品。

抗生丙甲菌素肽的部分序列及其类似物已被合成。用 PEG 6000 及 PEG 10000 都得到高纯度高产率的产物。缩合有立体位阻的  $\alpha$ -氨基叔丁酸时，试剂要大大过量。反应的检测及构象研究是通过 <sup>13</sup>C NMR 谱进行的，PEG 的存在并不影响构象的改变。

用液-固相方法合成的十一氨基酸多肽 P 物质呈现出应有的生物活性。由此证明用醚诱导沉淀的方法代替超率法在保持高纯度高收率的同时还缩短了制备时间。高收率 (>99%) 的获得仅在那些过量 4~6 倍的 Boc 保护氨基酸的缩合，而 PEG 与肽之间的裂解是用 NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液。这个长肽是在 PEG 15000 上制备的，以保持均相的反应条件。

一个与胰岛素片段 B13-20 相类似的肽在 PEG 3000 上逐步合成。用这个分子量相对低的 PEG 可以在肽的增长过程中允许溶剂从氯甲烷变成 DMF，而保持反应均相。缩合反应用 <sup>13</sup>C NMR 谱检测，当肽链增到 6 片段时，CD 光谱检测到  $\alpha$  螺旋结构开始出现。用碱解的方法将肽从载体上释放出来，得以 94% 的粗品。

合成肠促胰液肽时，是在可溶性载体上用片段缩合法进行缩合的。肽有 13 个残基，在 PEG 10000 上制备，然后用液氨的 DMF/MeOH 溶液裂解或在 MeOH 中胼解。在另一个片段肽合成的例子中，用经典方法在 PEG 10000 上缩合得到了有生物活性的胰岛素的 A 链。

用 PEG 5000 制备得到分析纯的寡谷氨酸及其氘代的类似物。缩合反应要求 10%~50% DMF 的二氯甲烷溶液，以溶解长链的肽。每一步用乙醚沉淀后的产物纯度都用 <sup>1</sup>H NMR 谱估算。在合成中，肽的裂解收率低。研究表明，在用 DCC 作缩合剂时，HOBt 的存在会替换 PEG 上的肽，这样，在这种反应条件下，肽与 PEG 之间的直接酯化的酯键并不完全稳定。

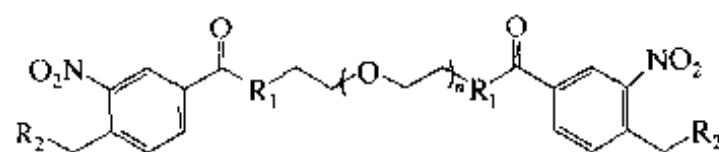
在某些缩合条件下, PEG与氨基酸之间的酯化提供了一种最直接的液-固相的肽合成方法。事实上, 在酸催化下, PEG与氨基未保护的中性氨基酸在带分子筛的苯中回流, 虽然反应时间长达2~3天, 但得到几乎定量的PEG酯。然而, 不同的Linker已经用来提高肽合成中的稳定性, 并为肽从PEG上裂解下来提供了多种选择。

## 2. 用光解或氢解的 Linker

早期用于液-固相肽合成的方法类似于固相方法, 虽然缩合收率很高, 但其主要缺点是最最终产物裂解的收率低。为使反应趋于完全, 用剧烈的副反应条件或延长反应时间可能会导致消旋或其他副反应。反应的不完全与副反应促使人们寻找除了直接将PEG与肽酯化的方法外的Linker。然而近来一篇文献报道了一些酯交换的条件可以使直接连在可溶性载体上的肽几乎定量地裂解下来。

一种可以使肽合成结束后用光解裂解下来的PEG载体的衍生物已被合成: 在3-硝基-4-溴甲基苯甲酸上合成六肽的裂解产率为87%~96%。

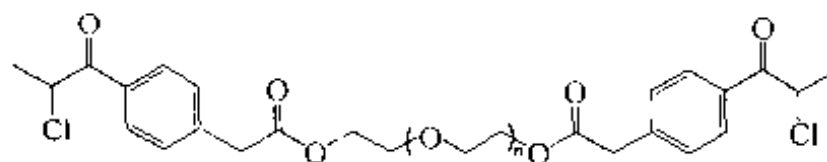
用一个四肽作模型比较固相合成与液-固相合成的光解收率, 表明在Linker相同的情况下PEG肽的光解收率为98%, 而交联树脂聚苯乙烯载体上的肽的光解收率为69%。催化氢化也可用于裂解, 它能使肽的裂解与侧链保护基的脱除同时进行, 收率为75%~81%。当PEG 6000用3-硝基-4-溴甲基苯甲酸酯化后, 这个PEG衍生物的溶解性不同于未修饰的PEG。当第一个氨基酸接上以后, PEG衍生物的溶解性增加。键合的酯键在肽合成中的各个相中都是稳定的。光解的步骤如下: 在无氧、无水的MeOH或DMF中用波长为350nm的光照射。另一个制备1的方法能取得更高的收率: 是将酰基氯和第一个氨基酸的钾盐(而不是铯盐)在18-冠-6的存在下反应。为了和所有Linker上的溴甲基基团反应, 避免试剂过量太多及长时间的反应引起副反应或消旋, 反应序列要做一下修饰: 如第一个残基是先连在Linker上, 然后再连到多聚载体上。当用二氨基PEG 6000时, 酯键被酰胺键代替, 因而稳定性增加。在载体2上合成了一个四肽片段, 光解后收率为95%。当二氨基PEG与3-硝基-4-溴甲基苯甲酰氯键合时得到一个光敏感的载体, 它的衍生物(载体3)提供了一个氨基基团, 可以通过酰胺键与第一个氨基酸连接。



- 1 ( $R_1=O, R_2=Br$ )  
 2 ( $R_1=NH, R_2=Br$ )  
 3 ( $R_1=NH, R_2=NH_2$ )

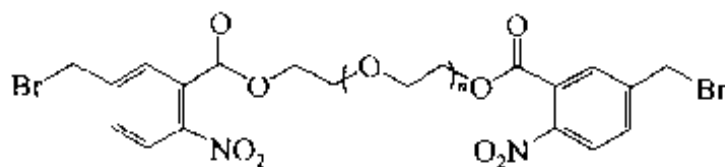
一个类似于牛的胰岛素B22-30的非肽结构在PEG 15000上合成并光解, 末端结构为(3-硝基-4-溴甲基苯甲酸)甘氨酸。引进甘氨酸空间群(spacer)后, 由于氨基的亲合性大于PEG(分别为90%与30%)上羟基的亲合性, 所以提高了反应活性和Linker与载体之间的缩合收率。而且, 甘氨酸空间群在氨基酸分析时可作为一个内参。

4-(2-氯丙酮基)苯基乙酸与PEG 6000缩合也提供了光敏感的载体4, 用它合成了一个五肽, 光解时得到几乎定量的收率, 总收率为92%。



4

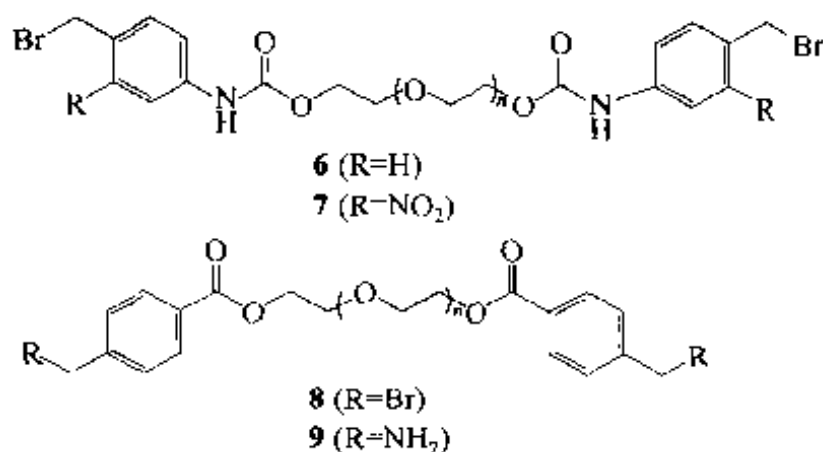
另外，在 2-硝基-5-溴甲基苯甲酸-PEG 6000 (5) 上合成的肽欲通过氢解方法裂解，则要用连二亚硫酸钠还原。用液-固相法合成的一个四肽裂解后粗品收率为 87.6%，在还原裂解步骤中少于 0.1% 的肽消旋化。



5

### 3. 对酸或碱敏感的 Linker

氨基甲酸酯 Linker 易于从异氰酸酯与 PEG 上的羟基反应得到，它可以用酸或碱的条件裂解。从 2-氯乙基异脲衍生出的 Linker 结果并不理想，因为当第一个氨基酸接上去时会出现  $\beta$  消除，除去 1 分子 HCl 的产物。6-环己基异脲作 Linker，则 PEG 载体比较稳定，用它合成了一个四肽，总收率为 75%。肽的裂解是用温和的碱水解。但在碱性条件下肽易于消旋，故人们又寻求其他的 Linker。用 1.2 mol/L HCl/HOAc 脱除 6 上的 Boc 保护基时，发现 PEG 6000 与 4-(溴甲基)苯基异脲之间的键断裂。当往载体上增加一个硝基时，载体 7 对酸的稳定性增加。从 7 上裂解肽可以用酸解 (HBr/HOAc 或 HF) 或者催化氢解。4-(溴甲基)苯甲酰氯与 PEG 键合得到的载体 8 上的肽的裂解可用酸或  $H_2/Pd$ 。将 8 转化为末端为氨基的 Linker (转化率为 80%)，可以允许第一个氨基酸与 9 直接缩合，反应几乎定量。



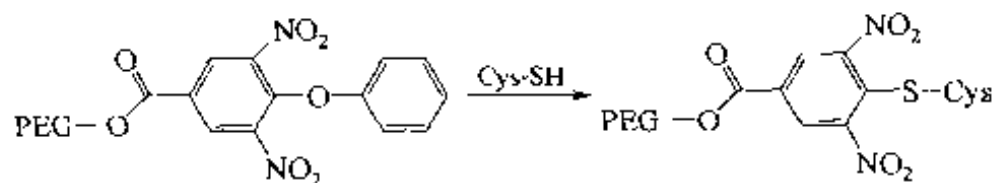
一些载体是用包括肼功能基的 Meo-PEG 5000，它可以允许在合成中使用不同的保护基。这样，一个对酸敏感的 Linker 可以用来合成含有苄酯保护的天冬氨酸或谷氨酸。合成含有叔丁基侧链保护基的肽要用易于氢化裂解的 Linker。从 PEG 5000 衍生而来的末端为羟苯基的载体可以用 TEA 裂解和光解。

### 4. 对 Thiol (硫醇) 敏感的 Linker

谷胱甘肽的合成是利用 PEG 10000 作为一个硫醇保护基团。Linker 是通过 PEG-4-(2-硝基乙烯基)苯甲酸酯与半胱氨酸选择性反应得到。

PEG 6000 与 4-苯甲氧基-3,5-二硝基苯甲酰氯反应得到结晶，上载能力为 0.1~

0.2mmol/g。在 pH 值为 7 的水溶液中，半胱氨酸替换酚羟基连到载体上，当加入 2-巯基乙醇时肽可以裂解下来。因此，可以通过选择性地连接肽而不用保护其他侧链来完成肽的合成。



### 5. 水中肽的合成

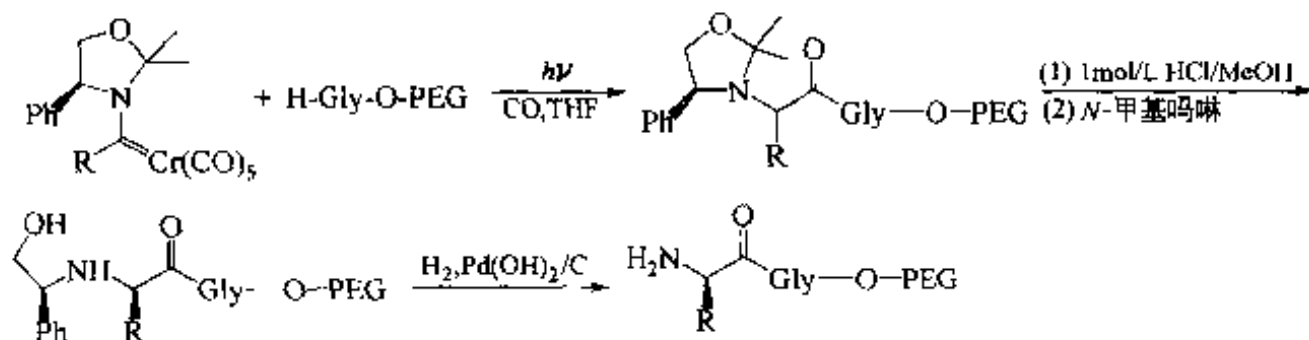
一个新的肽合成方法是反应完全在水溶液中进行【Roy 1979】。末端为羧基功能化基团的 PEG 6000 与甲酯保护的氨基酸在水溶性缩合剂 EDC 存在下缩合，反应后用氯仿将载体-肽从水中萃取出来，然后蒸除氯仿，载体-肽溶在水中，加入羧肽酶 Y 使羧基游离，然后进行下一轮反应。最后得到的五肽是用 BrCN 选择性切除羧基末端的 methionine 残基得到的，收率为 64%。

### 6. PEG 的共聚物

为了得到高上载能力的基于 PEG 的载体，可将 PEG 与 3,5-二异氰酰苄基氯或 3-硝基-3-氮杂戊烷-1,5-二异氰酸酯进行共聚。这个含有二异氰化物的分子为肽合成提供了另外的结合位点，肽既可以与氯甲基反应，也可以与氨基反应。氨基是双聚合后氯化硝基得到的。一般聚醚用的是 PEG 400、PEG 1000、PEG 6000 或 PEG 10000。最后得到的双聚合体的相对分子质量在 5000 和 100000 之间。只有相对分子质量为 6000 或 10000 的 PEG 才可以结晶，而其他的都为黏稠的油状物。含 PEG 1000 的双聚合体曾用作液-固相合成的载体来合成 Ile-Ala-Val-Gly，每一步都用超率法纯化，裂解下来后总收率为 52%。

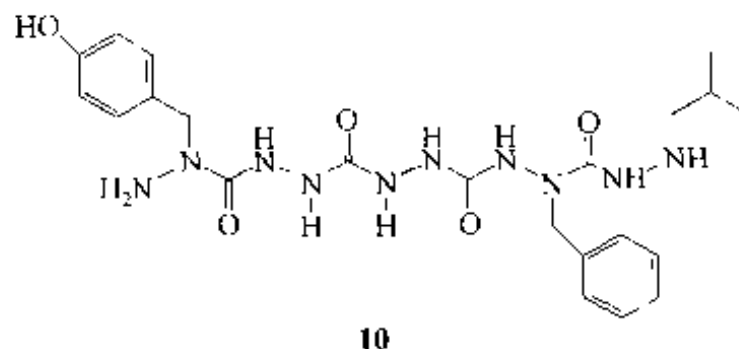
### 7. 含有非天然氨基酸的肽

当用铬-氨基卡宾复合物增长 PEG 上的肽链时，会导致含有非天然氨基酸残基的肽生成。最初反应是在固相载体上尝试的，然而不均相反应导致新引入残基的手性助剂难以除去。相反，当 PEG 4000 或 PEG 8000 与 Gly 酯化后，合成了一些二肽或三肽。缩合循环包括将卡宾复合物光解，以加入一个残基。通过另外的化学操作暴露氨基，以进行下一轮反应。酯交换可以使裂解几乎定量，总收率会因立体选择性差、缩合效率低而降低。然而，一个四肽在两轮光化学缩合循环后，经纯化得到 58% 的收率，而在固相条件下总收率只有 18%。



液-固相方法也应用于拟肽的合成。它是含有“ $\alpha$ -氮杂氨基酸”或“zastides”的寡聚物。这些与肽相类似的分子以氨基酸作为原料。虽然每个残基的  $\alpha$ -C 被 N 原子代替，由于缺少像正常肽那样的不对称结构，zastides 不仅可以作为药代动力学性质

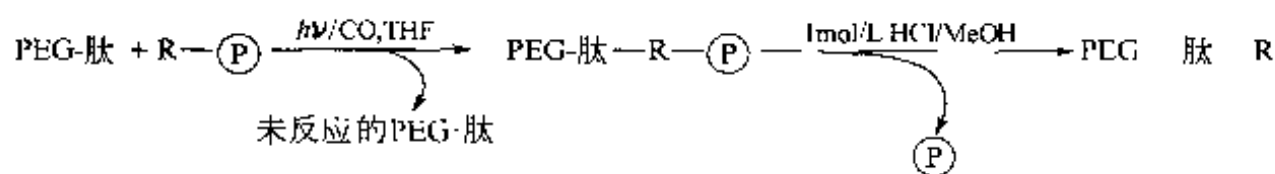
好的生物活性分子的来源，还可以用来研究肽的结构。在发展了一些合成 $\alpha$ 氮杂氨基酸单体的常规方法后，用碳酸双五氟苯酯介入的缩合条件合成了 azatide 五聚物 10，总收率为 56.7%。裂解方法是催化氢解使连在 PEG 5000 上的苯酯断裂，反应过程用  $^1\text{H NMR}$  和茚三酮监测。



10

### 8. 肽合成及中间体的纯化

多数情况下，多聚载体上的肽合成必须要使反应趋于完全，如果转化不完全或副反应多则载体上残缺的序列多。由于在中间过程无法将它们从目标化合物中分离，只有到最后将肽从载体上裂解下来后才能纯化，这样产物复杂，分离也困难。为了得到纯的肽产物而不需缩合时定量的收率，发展了一种较特殊的固-液相策略。



在此方法中，肽链的增长是在 PEG 载体上，但提供氨基酸的是一个不溶的聚合试剂。在缩合中，肽链每增加一个残基后便会自动连接到固相载体上。实际上这也是一种固相捕获的合成方式。任何未缩合上的 PEG-肽会经过过滤被洗去。最后，增加一个残基的肽从固相载体上裂解下来。同时裂解下来的还有未反应的氨基酸，用凝胶过滤法或沉淀法将它与 PEG-肽段分离。这样每一个缩合循环可以导致两条链的增长和纯化，一为目标序列，一为残缺序列。当肽最终从 PEG 上裂解下来时，纯度就已经很高，不需要额外的纯化步骤。PEG 4000 被选为液-固相合成的载体，因为它的性质如反应速率、溶解能力和易于纯化/结晶的程度介于低分子量的 PEG 和高分子量的 PEG 之间。当 PEG 载体的相对分子质量在 10000 和 20000 之间时，缩合速率和收率都降低。这种液-固相方法曾用于降钙素 M (28-32) 五肽的制备。这种改进的液-固相方法的优点是不要求反应 100% 地完全。

在另一个方法中，可溶性载体和不溶性载体结合使用。PEG-肽与氨基酸活化酯在固相载体上缩合，聚合分子之间无共价连接 (covalent linkage)。当 PEG 10000 上连上 15 个残基后，溶解性明显降低，PEG-肽用过量 5~10 倍物质的量的聚合物试剂缩合 3 次，然后过滤除去过量试剂，得到固体。与上一个方法不同的是，当肽裂解下来后，可以检测到一些杂质。

### 9. 自动化液-固相肽合成

目前已经出现了一些利用液相方法合成肽的自动肽合成仪。根据被缩合的氨基酸的性质，合成仪需要 1~5h 完成一个缩合循环，包括将 PEG-肽沉淀、结晶。溶剂和试剂通过管道在氮气的保护下加入到反应容器中。这个反应容器与旋转蒸发相类似，

在反应过程中不停旋转，使反应均匀，并且控制反应温度及后处理。当反应结束后，浓缩反应混合物，加入乙醚，混合，冷却后将仪器旋转  $90^\circ$ ，通过一个有孔的玻璃漏斗过滤，然后结晶。肽的纯化和缩合收率与前面手工操作相类似，但沉淀·结晶则快得多，收率也高得多。PEG-载体上的肽合成的线性反应速率可以用动力学分析，而不是用化学或光谱手段分析缩合的完全程度。

## 六、可溶性多聚载体上寡核苷酸的合成

与可溶性载体上的肽合成相似，寡核苷酸的合成也可以利用多聚载体进行，同样可以使纯化工作变得简单。由于寡核苷酸合成的条件与肽合成的条件不同，故对多聚载体提出了新的要求。在寡核苷酸的合成中，吡啶和水是常用的溶剂。最初曾试图用聚苯乙烯作为可溶性载体，但后来发现亲水性的多聚载体更适合寡核苷酸的合成。

### 1. 聚苯乙烯上寡核苷酸的合成

为了扩展早期液-固相合成技术的应用范围，可溶性多聚苯乙烯也应用于以吡啶作溶剂的寡核苷酸的合成，加入水时这个疏水性大分子沉淀出来。然而，连在上面的寡核苷酸使之有了一定的亲水性，所以在沉淀中每一步都损失约  $10\% \sim 15\%$ 。另外，在几步链的增长之后出现交联情况，随后溶解性也发生改变。

有人曾经用相对分子质量为 170000 的线性聚苯乙烯衍生得到的含 20% 对单甲氧基三苯甲基氯的多聚物为载体合成了一个三聚核苷酸【Cra 1966】，经酸裂解下来后，产物三胸腺嘧啶核苷用色谱法分离，收率为 11%。也曾操作过将三苯甲基功能化的聚苯乙烯上的胸腺嘧啶磷酸化及裂解。另一些人发现了在吡啶中均相反应的条件，用的聚苯乙烯与上述相类似，也是含三苯甲基，相对分子质量为 270000 ( $0.4\text{mmol/g}$  上载能力)。这个发现提高了寡核苷酸的收率。虽然反应速率与经典液相合成相差不多，但长的寡核苷酸的收率仍成问题。在合成一个 5-脱氧核糖核苷酸的过程中，聚苯乙烯上的寡核苷酸在水中有明显的溶解度，这使多聚体难以从吡啶中沉淀出来。就像液-固相法中肽合成一样，在寡核苷酸的合成中聚苯乙烯也被亲水性更强的多聚体代替。

### 2. 聚乙烯醇上寡核苷酸的合成

由于聚乙烯醇有更好的溶解性能、更好的兼容性及更高的上载能力，所以它是比聚苯乙烯更好的合成寡核苷酸的可溶性载体。由于聚乙烯醇上有更多的羟基，所以这个载体上有更多的结合位点。然而，为了避免合成不完整的序列，在第一个核苷酸接上以后，所有未被结合的位点都要保护起来，然后再进行寡核苷酸的合成。这个载体有一个潜在缺点，如果上样量过大就会导致非主要的寡核苷酸链决定载体-寡核苷酸的溶解性，或者会因为相邻链之间的相互作用产生不利影响而降低寡核苷酸的反应活性。

在相对分子质量为 70000 的聚乙烯醇上曾合成了 1~4 个残基的寡胸腺嘧啶磷酸酯【Sch 1973】。将核糖尿苷酸与这可溶性载体酯化后，逐步合成在吡啶/HMPT 中进行，用超滤法纯化载体上的产物，然后以光解法将产物切除，得到游离的寡核苷酸和连在聚乙烯醇上磷酸化的尿苷酸。虽然寡核苷酸的高上载量成功了，但在增加的副产物链决定溶解性之前只有短的寡聚物被合成。这样，上载量为  $10\text{mmol/g}$  单核苷酸的多聚载体可以成功地用来在吡啶/HMPT 中进行缩合反应，收率大于 90%。但在随后的链增长中分离纯化比较困难。聚乙烯醇也作为一个可溶性载体合成五胸腺嘧啶，总

收率为 8%。还有人发现了保持核基 (nucleobase) 保护基团完整的裂解条件。将多聚产物与低分子量化合物分离的方法有透析法、超滤法和 Sephadex 色谱法。

### 3. 聚乙烯醇共聚物上寡核苷酸的合成

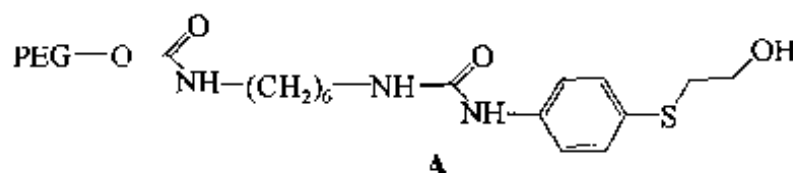
将聚乙酸乙烯酯和聚(1-乙烯基-2-四氢吡咯)的共聚物(重均相对分子质量为 42000)水解后得到一个可溶性载体(10%~20% 乙烯醇),上面有羟基结合位点,溶解能力强于聚乙酸乙烯酯【Sel 1973】。核苷酸通过一个碳酸酯连在载体的 5'-羟基上,载体的上载能力为 1mmol/g。用此载体合成了 1~4 个残基的寡胸腺嘧啶,但透析法不能完全除去杂质,要得到纯品就要进一步用离子色谱法纯化。

### 4. 纤维素上寡核苷酸的合成

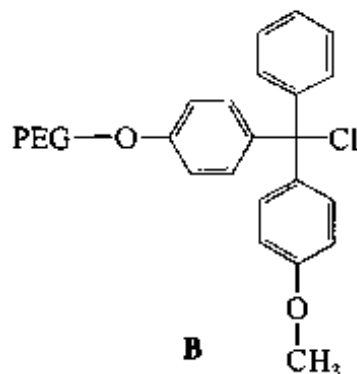
一个醋酸纤维素的衍生物可作为合成寡核苷酸的可溶性载体,用磷酸酯化的方法合成【Kam 1988】。选用这个载体是因为它溶于吡啶,当加入乙醇时便可沉淀出来。载体与寡核苷酸之间的 Linker 包含了一个 2-磺酰乙基基团,可以在吡啶溶液中加入三乙胺很方便地将产物从载体上裂解下来。用这种方法,以 RMAPD 作原料,用片段缩合法经 3 个缩合步骤合成了一个核糖核苷酸的十一聚物,总收率为 69%。还曾经合成了一个脱氧核糖核苷酸的八聚物,收率为 78%,也是经 3 个缩合步骤。

### 5. 聚乙二醇上寡核苷酸的合成

在早期用液-固法合成寡核苷酸的实验中,曾用 2-羟乙基苯基硫代乙醚连接 PEG 6000 (A) 和胸腺嘧啶核苷酸【Bra 1974】。这个 Linker 的切断要分两步:先用 N-氯代琥珀酰亚胺,再用 NaOH。这种温和的裂解条件使得从载体上切除下来的核基的侧链保护基团保持完整。



在核糖核酸的合成中,也采用 PEG 20000 作为大分子保护基团。PEG 与尿嘧啶末端 5'位的连接是用类似于三苯甲基 Linker (B)。每个反应的收率是用 UV-可视分光光度法测定的。这种方法不消耗样品,所以用于分光光度法的物质可以回收。



PEG 6000 和 PEG 2000 是作为亲水性的磷酸酯保护基运用于液相的寡核苷酸的合成。Diamino PEG 10000 曾用于三腺苷的合成,经超滤法纯化后总收率为 14%【Bra 1975】。

有一种“高效液-固相法”(HELP),合成寡核苷酸既快,收率也高,是以 PEG 作为可溶性载体【Bon 1990】。大规模的 HELP 用磷酸酯工艺除去包括鸟嘌呤核苷的副反应,而且起始原料比较便宜。Meo-PEG 酯化收率为 90%~95%。酯化后上载能

力为 0.18mmol/g, 用它合成较短的寡核苷酸, 每克 Meo-PEG 得到几百毫克的产物。用这个方法尝试合成了 4 个 DNA 的高二聚物, 确认了它的有效性后, 合成了一个八寡核苷酸, 总收率为 79%, 每步缩合收率大于 87%【Col 1991】。PEG-寡核苷酸的反应完全程度、产物证明及纯度证明均是用<sup>1</sup>H NMR 方法。HELP 比固相法优越之处在于反应是均相的, 故试剂过量得不是太多。在一个合成循环中就可以得到大量的寡核苷酸, 而且反应时的检测方法不具破坏性。

后来在 HELP 方法中引入 phosphoramidite 化学, 能更有效地合成长的寡聚物, 并缩短反应时间, 提高缩合收率。用此方法在 PEG 5000 上合成了一个八寡核苷酸, 总收率为 93%【Bon 1993】。PEG 1200 的溶解能力更好, 用它合成一个 20 个单体的化合物, 总收率是 85%, 每一步缩合收率平均为 99%。不幸的是, 每一步缩合时总有小量的损失。在沉淀/过滤这一步也会损失, 损失小于载体总量的 1%。

将上述的 HELP 方法稍做改变来合成环形寡核苷酸, 即将中间体的纯化由沉淀法改为凝胶法, 可以使齐聚体的回收达到定量。为了能够环化, 寡核苷酸不是由磷酸连接, 而是由胞嘧啶核苷衍生物的环外氨基提高琥珀酸与 Meo-PEG 5000 相连。当含有 14 个残基的 2'-脱氧胞嘧啶核苷酸的线性高聚物组装好之后(用两分子的残基作为结构单元, 缩合收率为 92%~96%)进行环化, 在同样的条件下, 环化收率高于简单液相化学中的环化。

在 HELP 方法中引入硫化这一步骤可以合成寡核苷酸的磷硫代(phosphorothioate)衍生物。为了证明这个方法, 在 PEG 12000 上合成了一个 20 分子的 phosphorothioate, 总收率为 83%, 脱保护和纯化之后的收率是 46%。

为了满足诊断和治疗中所需求的千克级的寡核苷酸, 发展了一个大规模的 HELP 方法。不同于磷酸酯和 phosphoramidite 化学, 这次选用 H-磷酸化(H-phosponate), 使反应中过量的试剂可以回收和再循环, 明显地降低了大规模合成的成本。用这个新方法合成寡核苷酸, 仅最后一步的氧化就使每一个缩合循环减少一步, 减少了整个合成过程中沉淀的次数, 提高了收率。

## 七、可溶性多聚载体上的多糖合成

寡糖分子在生命过程中扮演着重要的角色, 为了从这些生物分子中寻求一种新的治疗方法, 人们不断发展合成它们的方法。很明显, 在 3 种生物大分子中, 无论是用经典液相法还是用载体, 寡糖的合成都是最困难的。肽和寡核苷酸都有非手性连接(achiral linkage), 寡糖与它们不同, 在合成寡糖中苷键时要有立体化学控制。而且, 寡糖上相似的功能基团太多, 在键的形成时需要更多的选择性。这样, 合成中需要精细的基团保护策略或需要酶的催化。

目前, 在多聚体上合成碳水化合物还不能与经典的糖苷化方法竞争; 反应活性不够高, 立体选择性不强; 苷母体不够稳定及缺乏合适的结合部位使得反应效率低, 副反应多。然而, 为了克服这些局限, 近期研究利用多聚载体合成的优点进行这方面的工作。液-固相法有双重的优点, 一是可以帮助产物与杂质有效地分离, 另一方面是均相反应条件提高了反应化学。另外, 均相反应条件使在非载体化学中建立起来的反应动力学和端基异构控制(anomeric control)相接近。

### 1. 聚苯乙烯上的寡糖合成



在最初用液-固相法合成寡糖时载体是可溶性的聚苯乙烯，上面带着第一个糖单元，是通过 4 种 6-乙烯苯甲酰吡喃葡萄糖衍生物的其中一种与聚苯乙烯共聚而成（图 10.6）【Gut 1971】。带各种糖单元的多聚载体都可得到，它们的溶解性与聚苯乙烯相似。在端基异构（anomeric）位置上原酸酯化和溴代都已经成功，将载体上带的单糖切除可以用酯交换的方法（甲醇钠溶于二噁烷）。反应结束时，加入甲醇即可析出 glycopolymer 沉淀。然而，像其他方法用聚苯乙烯一样，当寡糖链增长时收率降低，因为糖-载体在极性溶剂中溶解度增加。

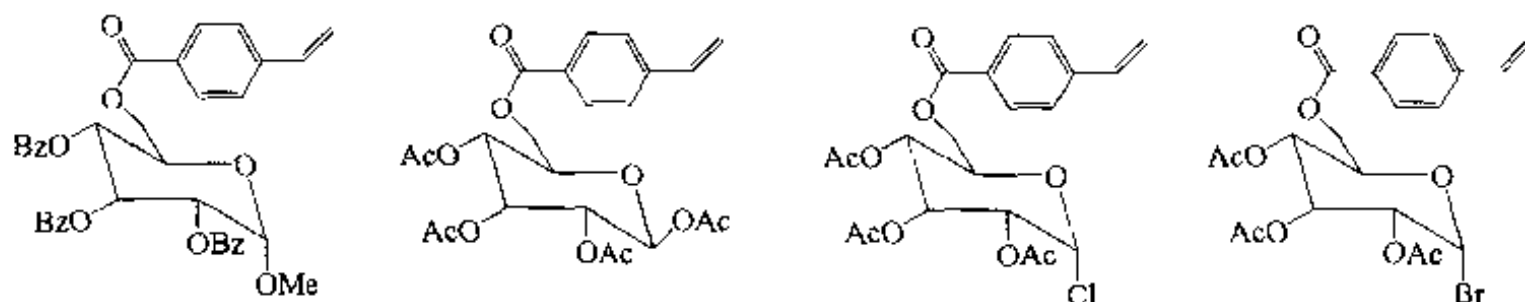


图 10.6 应用于液-固相中寡糖合成的共聚体

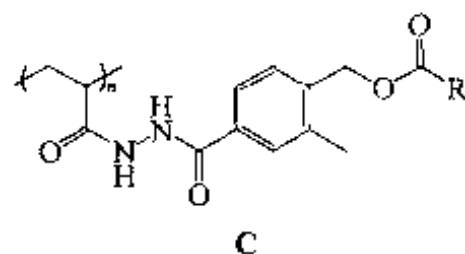
## 2. 在聚乙烯醇上的寡糖合成

将相对分子质量为 30000 的水溶性的聚乙烯醇反应上一个带氨基的分子，氨基再与带着第一个糖单元对光敏感的硝基苯基 Linker 反应【Zeh 1984】。这个多聚物是作为半乳糖转化酶的受体，27% 的多聚物与半乳糖相互作用。这个酶的特殊性在于它对配糖键的形成有立体专一性，从而不需要侧链保护基团。生成的乳糖经 UV 照射切除下来，经过滤与多聚载体分离。在另一个相似的聚乙烯醇的载体上，糖原合成酶催化的葡萄糖与一个受体载体的反应收率很低（4.23%）。低收率说明多聚物妨碍了酶在键形成中的作用。

## 3. 聚丙烯酰胺和共聚体上的寡糖合成

与聚乙烯醇载体一样，相对分子质量为 6000 的聚丙烯酰胺经一个对光敏感的 Linker 与单糖相连后，在反应中也是作为半乳糖转化酶的受体，缩合收率依旧很低。但聚丙烯酰胺载体可以在光解过程中同时加入胰凝乳酶，水解就可切除，从而得到产物。在另一个半乳糖转化酶催化的反应中，三糖与聚丙烯酰胺之间用的 Linker 是 1-(N-L-苄基)丙氨酰基，它可以被胰凝乳酶选择性切除【Zeh 1984】。

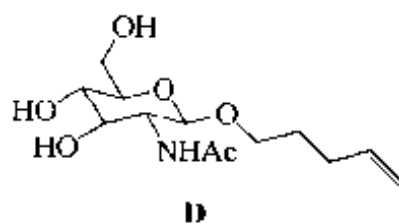
在合成 glycosphingolipids 中，酶也提供了立体选择性。一个经糖功能化的硝基苯基分子连到聚丙烯酰胺共聚体上，得到一个对光敏感的接有糖的水溶性载体 (C)。这个大分子受体作为半乳糖转化酶的底物。在与鞘氨酶结合后，这个 glucosylsphingosine-聚丙烯酰胺复合物用超滤法纯化。在一系列的单独反应中，酶催化乳糖与最初的大分子受体交换反应收率达到 36%。在光解（350nm）和纯化后，得到 54% 的 lactosylsphingosine。



(R=oligosaccharides)

二糖 *N*-乙酰基-D-半乳糖胺的合成在水溶性聚丙烯酰胺上进行。聚丙烯酰胺通过一个光敏感的 Linker 与第一个糖单元相连【Tre 1989】。在反应过程中，每一步的合成都用 NMR 检测。但如果用一个固定的酶系统，收率只有 2%。与寡糖经光敏 Linker 相连的聚丙烯酰胺载体可以将产物与副产物及过量试剂很容易地分开。用固定化环糊精葡萄糖基转移酶催化合成了一个三糖及在一个连有三糖的聚丙烯酰胺上合成高寡糖。另一些工作是将葡萄糖连接到聚丙烯酰胺-聚(*N*-丙烯琥珀酰胺)载体上来查出缩合产物和不成比例的副产物。固定化酶还可以催化糖的环化反应。但这些环糊精副产物可以经超滤法除去。产物经光解切除下来后，用超滤法纯化得到游离的寡糖，再经 HPLC 纯化和鉴别。增长在可溶性多聚载体和反应物之间的 Linker，在酶催化反应中收率会提高。

将一个以烷烃链与末端烯烃相连的糖残基 (D) 与丙烯酰胺共聚后得到一个可溶性载体，上面连有 *N*-乙酰基-D-葡萄糖胺基。在用唾液酶催化反应后，载体上的 unsialylated 副产物链在与酶的作用中被切除，最后经凝胶过滤及纯化后得到含有 3'-sialyl-*N*-乙酰乳糖的聚丙烯酰胺。多聚载体上键合的烷烃增加了柔韧性，并能使酶更容易接近。事实上，在可溶性聚丙烯酰胺上通过 3-C 键连着的 GlcNAc，经酶催化的半乳糖化得到几乎定量的收率【Nis 1994】。相同地，通过丙烯酰胺与对位苯基取代的苷共聚得到的连有糖基的多聚载体经牛的半乳糖转化酶催化，与半乳糖结合后，得到 30% 的收率。然而，当增加 5 个碳的空间长度时，收率能达到几乎定量。产物 *N*-乙酰乳糖胺经催化氢化切除收率 95%。若用苯基丙氨酰作 Linker，产物也可用  $\alpha$ -胰凝乳酶催化裂解，但产率较低，只有 72%【Yam 1995】。



#### 4. 聚乙二醇上的寡糖合成

虽然一个六葡萄糖苷能用经典有机化学成功合成，但这种液相法不但费力，而且耗时长。所以人们发展了液-固相方法，将液相方法改成以 Meo-PEG 5000 作载体，丁二酸酯作 Linker。多聚载体的介入并不影响苷化的立体选择性。用单糖或二糖作原料合成六糖苷，收率 11%【Ver 1993】，与前一种方法合成的六糖苷具有相同的生物活性。

曾经对液-固相方法完成苷化反应做了一些优化。在 Meo-PEG 5000 上苷化，用的试剂过量，检测用 NMR。用乙醚或甲基叔丁基醚沉淀，乙醇重结晶后，PEG-寡糖之间酯键用 DBU 催化的甲醇解。当 PEG-寡糖之间为苯二酰亚氨基时，用肼解方法。端基异构控制是用在经典方法中发展的试剂，从不要的异构体 (isomers) 中得到二糖和三糖。

液-固相方法合成连二糖的衍生物可被细菌的 adhesins 识别。这些糖与宿主细胞上的 Galp-NAc ( $\beta$ -1-4) Galp ( $\beta$ -1-O) 相连，有利于细胞间的交流 (infection) 和克隆。虽然 Galp-NAc ( $\beta$ -1-4) Galp ( $\beta$ -1-O) 已经用经典的方法合成，但无法达到克级产量。这样，发展了多聚载体的方法。用 Meo-PEG 5000 与吡喃半乳糖苷的 6-OH 相

连, 经苷化、纯化、脱保护和裂解得到目标产物。与最初的液相法相比, 少了许多用色谱法的步骤。

二氨基 PEG 6000 连一个含 9-羟甲基苄基的 Linker, 得到运用于寡糖合成中对碱敏感的保护基【Wan 1995】。用苯基 1-硫代吡喃葡萄糖苷亚砷作为苷的受体缩合 (收率 80%~86%) 得到一个二糖, 用三乙胺/二氯甲烷溶液裂解。

二氨基 PEG 5000 直接与异头碳相连, 在苷化条件下不稳定。用糖的其他羟基经琥珀酸酯与载体相连就比较稳定。因此将琥珀酸用  $\alpha, \alpha'$ -双氧化对二甲苯代替时, 苷键及糖上其他位置之间的醚都很稳定【Whi 1992】。经氢解结晶后释放出含游离羟基的寡糖, 或者可以控制条件, 使一个类似苯基的保护基团 (对甲苯基) 留在载体上。在液-固相方法的发展中, 为了使 2-乙酰氨基吡喃葡萄糖基成功地与 MeO-PEG 相连尝试了多种方法。反应中出现了许多副反应, 包括 Linker 载体的降解。但经过条件优化, 发现了用沉淀法得到纯的载体糖苷的条件。经反复合成, D-甘露五糖终于成功地进行立体控制的苷化, 经氢解、乙烯化纯化后得到没有  $\beta$ -anomer 形成的保护五糖。

### 参 考 文 献

- Abe 2001 Abe S, Sakuratani K. *Synlett*, 2001; 22  
 Abr 1998 Abraham S, Rajan P K. *Polym. Int.*, 1998, 45; 271  
 Ada 1996 Adamczyk M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 4305  
 Ahm 2000 Ahmed M. *Synlett*, 2000; 1007  
 Ahn 1996 Ahn J H. *Chem. Commun.*, 1996; 643  
 Ake 1980 Akelah A, Borai M E. *Polymer*, 1980, 21; 255  
 Alv 1999 Alvarez R. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 7091  
 And 2001 Ando H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40; 4725  
 Anz 1982 Anzinger A, Mutter M. *Polym. Bull*, 1982, 6; 595  
 Aul 1998 Ault Justus S E. *Biotechn. Bioeng.*, 1998, 61; 17  
 Bab 1995 Babadjamian A. *Synth. Commun.*, 1995, 25; 2203  
 Ban 1995 Bandgar B P. *Synth. Commun.*, 1995, 25; 863  
 Ban 1995a Bandgar B P. *Synth. Commun.*, 1995, 25; 941  
 Ban 1999 Bandart S, Porco J A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 1049  
 Bao 2000 Bao M. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 131  
 Bau 2000 Bauer U, Egner B J. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 2713  
 Bax 2001 Baxendale I R, Lee A L. *Synlett*, 2001; 1482  
 Bax 2002 Baxendale I R, Ernst M. *Synlett*, 2002; 1641  
 Bay 1974 Bayer E, Mutter M. *Polster J in Peptides*, 1974  
 Bay 1977 Bayer E, Holzbach G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1977, 16; 117  
 Bay 1991 Bayer E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30; 113  
 Bay 1998 Bayston D J. *Tetrahedron: Asym.*, 1998, 9; 2015  
 Bay 1998a Bayston D J. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 3137  
 Ber 1983 Bernhard M, Ford W T. *J. Org. Chem.*, 1983, 48; 3164  
 Ber 1998 Bergbreiter D E. *Macromolecule*, 1998, 31; 6053  
 Bla 1998 Blaskburn C. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 3635  
 Ble 1973 Blecher H, Pfaender P. *Liebigs Ann. Chem.*, 1973; 1263  
 Boc 2001 Boehlow T R, Harburn J J. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 3111  
 Bon 1979 Bonora G M, Toniolo C. *Makromol. Chem.*, 1979, 180; 2095  
 Bon 1980 Bongini A, Cainelli G. *Synthesis*, 1980; 143  
 Bon 1990 Bonora G M, Scremin C L, Colonna F P. *Nucleic Acids Res.*, 1990, 18; 3155

- Bon 1993 Bonora G M, Biancotto G, Maffini M. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21: 1213
- Boo 1997 Booth R J, Hodges J C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 4882
- Boo 1999 Booth R J, Hodges J C. *Acc. Chem. Res.*, 1999, 32: 18
- Bra 1974 Brandstetter F, Schott H, Bayer E. *Tetrahedron Lett.*, 1974: 2705
- Bra 1975 Brandstetter F, Schott H, Bayer E. *Makromol. Chem.*, 1975, 176: 2163
- Bru 1983 Brunelet T. *Nouv. J. Chem.*, 1983, 7: 483
- Bru 1999 Brummond K M, Gesenberg K D. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 2231
- Buc 1998 Buckman B O, Morrissey M M. *Synlett*, 1998, 39: 1487
- Cai 1976 Cainelli G, Gardillo G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98: 6737
- Cai 1976a Cainelli G. *Synthesis*, 1976: 472
- Cai 1979 Caicchi S. *Synthesis*, 1979, 64: 141
- Cai 1980 Cainelli G, Contento M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980: 2516
- Cai 1981 Cainelli G, Contento M. *Synthesis*, 1981: 302
- Cai 1989 Cainelli G. *Synthesis*, 1989: 47
- Cal 1999 Caldarelli M, Ley S V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9: 2049
- Cal 1999a Caldarelli M, Ley S V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999: 107
- Can 1997 Canali L. *Chem. Commun.*, 1997: 123
- Cap 1995 Caputo R, Cassano E. *Synthesis*, 1995: 141
- Car 1981 Cardillo G, Orena M. *Synthesis*, 1981: 793
- Car 1986 Cardillo G, Orena M. *J. Org. Chem.*, 1986, 51: 713
- Caz 1995 Caze C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1995: 315
- Che 1981 Cheminat A, Benezra C. *Can. J. Chem.*, 1981, 59: 1405
- Che 1999 Chem W C, Halm C. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8557
- Che 1999a Chemin A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999: 137
- Che 2000 Chen D H, Chen Z C. *Synlett*, 2000: 1175
- Coh 1977 Cohen B J, Kraus M A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99: 4165
- Col 1991 Colonna F P, Scremin C L, Bonora G. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32: 3251
- Cor 2001 Cordova A, Tremblay M R. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 5645
- Cra 1966 Cramer F, Helbig R, Hettler H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5: 601
- Cre 1998 Creswell M W. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 3983
- Cro 1975 Crosby G A, Weish N M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97: 2232
- Cun 1999 Cuny G D, Cao J. *Tetrahedron*, 1999, 55: 8169
- Dam 1999 Damle S V, Patil P N. *Synth. Commun.*, 1999, 29: 1639
- Den 1998 Dendrinis K G. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1321
- Des 1993 Desai M C, Stramtiello L M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34: 7685
- Dum 1994 Dumartin G, Ruel G. *Synlett*, 1994: 952
- Dum 1998 Dumartin G, Poureel M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4663
- Dyg 1994 Dygutsch D P. *Synlett*, 1994: 363
- Enh 1999 Enholm E J, Gallaher M E. *J. Com. Chem.*, 1999, 1: 689
- Erb 1994 Erb E, Janada K D, Brenner S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 11422
- Fan 1999 Fan Q H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121: 7407
- Ply 1997 Flynn D L, Crich J Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 4874
- Fra 1995 Franot C. *Tetrahedron; Asym.*, 1995, 6: 2755
- Fre 1977 Frechet J M. *J. Macrom. Sci. Chem.*, 1977, A II: 507
- Fre 1978 Frechet J M, Warnoch J. *J. Org. Chem.*, 1978, 43: 2518
- Fri 2000 Friedrich H G. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3971
- Gal 1989 Galioglu O. *Eur. Polym. J.*, 1989, 25: 313
- Gar 1999 Garcia V E. *Tetrahedron*, 1999, 55: 12897
- Gel 1998 Gelbard G, Vieffaure F. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2743
- Gib 1977 Gibson H W, Baily F C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977: 815

- Glo 2000 Glos M. *Org. Lett.*, 2000, 2, 2045
- Gou 1996 Goudarzian N, Ghahramani P. *Polym. Int.*, 1996, 39, 61
- Gra 1997 Gravert D J, Janda K D. *Chem. Rev.*, 1997, 97, 489
- Gut 1971 Guthrie R D, Jenkins A D, Stehlicek J. *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2690
- Hab 1998 Habermann J, Ley S V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1998, 3127
- Hab 1999 Habermann J, Ley S V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999, 1253
- Hab 1999a Habermann J, Ley S V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999, 2425
- Hag 1974 Haenmaier H, Mutter M. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 767
- Hag 1975 Haenmaier H Z. *Physiol. Chem.*, 1975, 356, 777
- Han 1995 Han H, Wolfe M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 6419
- Har 1977 Harrison C R. *Synthesis*, 1977, 41
- Har 1980 Harrison C R. *Synthesis*, 1980, 299
- Har 1993 Harendza M. *Synlett*, 1993, 283
- Har 1998 Harris J M, Liu Y. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 2407
- Har 2003 Harju K, Vanhermo M. *J. Comb. Chem.*, 2003, 5, 826
- Has 1986 Hassner A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, 25, 478
- Hay 1980 Hayashi T. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 4623
- Hay 1998 Hay A M, Hobbe D S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8721
- Hin 1997 Hinzen B, Ley S V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1997, 1907
- Hin 1998 Hinzen B, Lenz R. *Synthesis*, 1998, 977
- Hua 2001 Huang X, Zhu Q. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 6373
- Huy 1999 Huy B S, Porco J A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1049
- Iij 1992 Iijima K, Fukuda W. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, 1992, A29, 249
- Its 1987 Itsuno S. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4140
- Jun 2000 Jun C H. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 4770
- Kal 1996 Kaldor S W, Siegel M G. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7193
- Kam 1988 Kamaike K, Hasegawa Y, Ishido Y. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 2911
- Kam 1996 Kamahori K. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8321
- Kat 1999 Katoh M, Sodeoka M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 881
- Kim 1999 Kim K, Le K. *Synlett*, 1999, 1957
- Kir 1999 Kirschning A, Jesberger M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 8999
- Kob 1996 Kobayashi S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 8977
- Kob 2000 Kobayashi S. *Org. Lett.*, 2000, 2, 1225
- Kuh 1994 Kuhn H, Neumann W P. *Synlett*, 1994, 123
- Kul 1997 Kulkarni B A, Ganesan A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, 36, 2454
- Lak 1990 Lakshman M, Nadkarni D V. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4892
- Lec 2000 Leedbetter N E. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 3231
- Ley 1998 Ley S V, Bolli M H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1998, 2239
- Ley 1999a Ley S V, Schucht O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999, 669
- Ley 1999b Ley S V, Schucht O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1999, 1251
- Ley 2001 Ley S V, Massi A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, 1053
- Li 1998 Li Z. *Synth. Commun.*, 1998, 28, 3209
- Mas 1998 Masaki Y. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5799
- May 2000 Mayoral J A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, 1503
- Miz 1996 Mizugaki T. *J. Org. Chem.*, 1996, 63, 2378
- Mon 1999 Monenschem H. *Org. Lett.*, 1999, 1, 2101
- Mut 1974 Mutter M, Bayer E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 88
- Mut 1976 Mutter M, Mutter H, Uhmann R, Bayer E. *Biopolymers*, 1976, 15, 917
- Mut 1979 Mutter H, Mutter M, Bayer E Z. *Naturforsch.*, 1979, 34B, 874
- Nic 2000 Nicewonger R B, Ditto L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 2323

- Nis 1994 Nishimura S I, Matsuoka K, Lee Y C. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5657
- Noz 1998 Nozaki K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 4051
- Ola 1990 Olah G A, Li X Y. *Synlett*, 1990: 267
- Par 1995 Parlow J J. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 1395
- Par 1997 Parlow J J, Naing W. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7959
- Par 1998 Parlow J, Flynn D L. *Tetrahedron*, 1998, 54: 4013
- Par 1998a Parlow J J, Vazquez D L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8: 2391
- Pel 2000 Pelletier J, Kincaid S. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 797
- Peu 1999 Peukert S. *Org. Lett.*, 1999, 1: 1245
- Pfa 1967 Pfaender P, Pratzel H, Blecher H, Gorka, Hansen. In: *Peptides, Proc. the 8th Eur. Pep. Symp.* North Holland: Ann Arbor Science, 1967. 137
- Rah 1992 Rahaingason F, Kimpiobi B. *Synth. Commun.*, 1992, 22: 1923
- Raj 1998 Raju B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8: 3043
- Ram 1999 Ramadas K. *Synth. Commun.*, 1999, 29: 1003
- Reg 1975 Regen S L, Lee D P. *J. Org. Chem.*, 1975, 40: 1669
- Ros 1986 Rosini G, Ballini R. *Synthesis*, 1986: 46
- Rou 1974 Roush W R, Feitler D. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 15: 1391
- Roy 1979 Royer G P, Anantharmaiah G M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101: 3394
- Rue 1993 Ruel G, The N K. *J. Organomet. Chem.*, 1993, 444: C18
- Sal 1997 Salunkhe M M, Sande A R. *Synth. Commun.*, 1997, 27: 2885
- Sch 1996 Schuchardt U. *J. Mo. Catal. A*, 1996, 109: 37
- Sch 1996a Schwesinger H. *Lieb. Ann. Chem.*, 1996: 1055
- Sch 1973a Schott H, Brandstetter F, Bayer E. *Makromol. Chem.*, 1973, 173: 247
- Sch 1973b Schuttenberg G. *J. Macromol. Sci. Chem.*, 1973, 7: 1085
- Sch 1982 Schneider M, Weber J V. *J. Org. Chem.*, 1982, 47: 364
- Sch 1999 Schubothe K M, Monenschein H. *Org. Lett.*, 1999, 1: 2101
- Sel 1973 Seliger H, Aumann G. *Tetrahedron Lett.*, 1973: 2911
- Sha 1979 Shapiro R H. *Org. React.*, 1979, 23: 405
- She 2000 Sheppeck J E, Kar H. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5329
- Shi 1981 Shinkai S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, 54: 631
- Sim 1997 Sim T B. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1997, 70: 1101
- Sim 1999 Simpson J. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 41: 7031
- Sim 2000 Simoni D. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1607
- Ske 1984 Sket B, Zupan M. *Tetrahedron*, 1984, 40: 1603
- Ske 1986 Sket B, Zupan M. *J. Org. Chem.*, 1986, 51: 929
- Ske 1990 Sket B, Zupet P. *Tetrahedron*, 1990, 46: 2503
- Soa 1989 Soai K. *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I*, 1989: 109
- Sor 2001 Sorg G, Mengel A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40: 4395
- Sti 1991 Stille J K. *Organometallics*, 1991, 10: 1993
- Sto 2003 Storer R I, Takemoto T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42: 2521
- Tan 2000 Tanaka N. *Synlett*, 2000: 406
- Tea 2000 Teague S T, Walters I A S. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 2023
- Tog 2002 Togo H, Sakuratani K. *Synlett*, 2002: 1966
- Toh 2001 Tohma H, Morioka H. *Tetrahedron*, 2001, 57: 345
- Tre 1989 Treder W, Zehavi U, Thiem J. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 1989, 11: 362
- Tri 2000 Tripp J A, Stein J A. *Org. Lett.*, 2000, 2: 195
- Tro 1978 Trost B M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100: 7779
- Tun 1998 Tunoori A R, Dutta D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 8751
- Uoz 2002 Uozumi Y, Kimura T. *Synlett*, 2002: 2045
- Ver 1993 Verduyn R, van der Klein P A M, Douwes M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 1993, 112: 464

- Wan 1995 Wang Y, Zhang H, Voelter W. *Chem. Lett.*, 1995; 273  
War 1998 Warmus J S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8; 2309  
Web 1975 Weber U Z. *Physiol. Chem.*, 1975, 356; 701  
Web 1984 Weber J V, Faller P. *Synthesis*, 1984; 1044  
Wei 2003 Weik S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42; 2491  
Wel 1994 Wells A. *Synth. Commun.*, 1994, 24; 1715  
Whi 1992 Whitfield D M, Douglas S P, Krepinsky J J. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33; 6795  
Wip 1996 Wipf P, Venkatraman S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 4659  
Xu 1997 Xu W, Mohan R. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7337  
Xu 1998 Xu W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8; 1089  
Yam 1995 Yamada K, Nishimura S I. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36; 9493  
Yan 1991 Yang H, Li B. *Synth. Commun.*, 1991, 21; 1521  
Yoo 1993 Yoon N M, Choi J. *Synlett*, 1993; 135  
Yoo 1993a Yoon N M. *Synth. Commun.*, 1993, 23; 3047  
Yoo 1993b Yoon N M. *Bull. Kor. Chem. Soc.*, 1993, 14; 543  
Yoo 1994 Yoon N M, Lee J H. *J. Org. Chem.*, 1994, 59; 4687  
Yu 2000 Yu Z, Alesso S. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8963  
Zaj 1989 Zajc B, Zupan M. *Tetrahedron*, 1989, 45; 7869  
Zeh 1984a Zehavi U, Herchman M. *Carbohydr. Res.*, 1984, 128; 160  
Zeh 1984b Zehavi U, Herchman M. *Carbohydr. Res.*, 1984, 133; 339  
Zha 1999 Zhang K, Corne J E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121; 5625  
Zha 1999a Zhang S Q, Fukase K. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 7479  
Zuc 1992 Zuckermann R N, Kerr J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114; 10646  
Zup 1975 Zupan M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975; 715

(王德心 林 浩)

## 第十一章 主题文献指引

本书前 10 章内容中虽然也引用并在各章末尾附出了相关文献,但与已经发表的固相有机合成文献相比依然相差甚多。为了使读者全面系统地追溯有关专题的原始文献,本章第一部分列出 10 个专项,每个专项内又分若干主题。每个主题下给出由作者姓中前 3 个字母及发表年份组成的该文献关键词,并按年份近者在前、远者在后的顺序排列,同年份的按作者字母顺序排列。读者根据关键词查找本章第二部分的文献题库及来源。文献题库按关键字的字母顺序排列(年份由远而近),字母及年份均相同者以年份后加 a、b、c、……来区分。

### 第一部分 专项-主题-关键词

专项一 综述 .....	601	专项六 人名反应 .....	618
专项二 载体及 Linker .....	601	专项七 不对称反应 .....	620
专项三 固相试剂 .....	602	专项八 酶催化反应 .....	620
专项四 产物类型 .....	602	专项九 过渡金属参与的反应 .....	620
专项五 反应类型 .....	613	专项十 固相无机合成 .....	621

#### 专项一 综 述

Ary 2002, Nie 2002, Ora 2002,  
Cla 2001a, Hal 2001, Kir 2001,  
Lou 2001, Gui 2000, See 2000,  
Cor 1998, Kon 1998, Her 1997a,  
Jam 1997, Lam 1997, Nef 1997a,

Cho 1996, Ell 1996, Fru 1996,  
Her 1996, Pat 1996, Ter 1995,  
Des 1994a, Gor 1994, Las 1987,  
Fre 1981, Hod 1980, Jez 1978,  
Cro 1976, Pat 1975

#### 专项二 载体及 Linker

##### *Aminomethyl resin*

Sam 2001

##### *Amphiphilic resin*

Uoz 1999

##### *Based-labile resin*

Rab 2000

##### *BOBA resin*

Kob 1998

##### *Bronsted resin*

Cho 2000

##### *Cellulose support*

Hei 2001, EIC 1991, Bla 1988

##### *Chlorostanane resin*

Zhu 2000

##### *Core-shell resin*

Cho 2000

##### *Glass support*

Fod 1991

##### *New Linker*

Cha 2001, Chh 2001, Dri 2001,  
Kil 2001, Man 2001, Mdl 2001,  
Rol 2001, Ros 2001, Wan 2001,  
Wu 2001, Als 2000, Atk 2000,  
Bla 2000a, Ble 2000, Chh 2000,  
Gui 2000b, Lep 2000, Man 2000,  
Mel 2000, Sha 2000, Spi 2000,



Yoo 2000, Als 1999, Car 1999,  
Par 1999a

**Oxime resin**

Lep 2000, Lep 1999, Lee 1997

**PEG support**

Haa 2001

**PS resin**

Ran 2000

**REM resin**

Alh 2001

**Rink-isonitrile resin**

Che 2001a

**Safety catch Linker**

Bee 2001, Ber 2000a, Bri 2000,  
Lor 2000a, Bak 1999, Hu 1999,  
Zhe 1999

**Silyl Linker**

Mye 2002, Lip 2001, Mat 2001,

Pel 2001, Kub 2000,

Mal 2000a, Sav 1999

**Soluble polymer**

Mal 2002

**Traceless Linker**

Cai 2001, Che 2001a, Gus 2001,

Vik 2001, Gut 2000, Lor 2000a,

May 2000, Nic 1998

**Trt-Cl resin**

Kan 2002

**Trt Linker**

Ber 2002, Jos 2002, Lau 2002,

Mou 2001, Nak 2001

**Wang resin**

Her 2001, Par 2000, Sch 2000a, Wu 2000

### 专项三 固相试剂

**Capture-release**

Yun 2002, Bel 2000b, Hu 1999

**Catalyst**

Bax 2002, Car 2001, Nie 2001, Li 2000,

Lip 2000

**Chiral auxiliary**

Akk 2001, Alt 2001, Hu 2001, Fai 2000,

Gor 2000

**Complex**

Lea 2001, Lea 2000a, Lea 2000b,

Mai 2000, Nat 2000, Uoz 1999,

**Coupling reagent**

Lan 2001, Zue 2001, Chi 2000,

Kec 2000, Li 2000

**Oxidant**

Tog 2002, Che 2001b, Lin 2001, Nat 2000,

Sou 2000

**Review**

Gre 2001, Kir 2001, Ber 2000

**Scavenger**

Tog 2002, Cor 2001, Har 2001, Mar 2001,

Sub 2000, Yu 2000

### 专项四 产物类型

**Acetal**

Alt 1997, Pan 1997, Aur 1995,  
Dou 1995, Kid 1995, Liu 1995,  
Mell 1994, Tho 1994, Blo 1990,  
Vee 1987, Fre 1984, Hod 1983,  
Lez 1977a, Fre 1975c, Han 1974,  
Dum 1973, Lez 1973, Won 1973

**AcyI Phosphate**

Reb 1975a

**AcyI Pyridinium salt**

Che 1998a

**Alcohol**

Cla 2001, Cor 2001, Han 1998a,  
Pur 1998, Alt 1997, Fra 1997,  
Fur 1997a, Fur 1997b, Gay 1997,  
Kan 1997, Kat 1997a, LeH 1997,  
Nic 1997b, Nic 1997c, Par 1997a,  
Pur 1997, Rod 1997a, Rod 1997b,  
Rou 1997d, Syl 1997, Boe 1996,  
Reg 1996, Rot 1996, Aja 1995,

Dou 1995, Liu 1995, Mey 1995b,  
Kur 1994, Sha 1994b, Ale 1992,  
Dor 1984, Gir 1984, Hod 1983,  
Xu 1983, Lez 1980, Fre 1979b,  
Far 1976, Fre 1975b, Won 1974,  
Lez 1973, Zeh 1973, Fre 1971,  
Dor 1969

#### **Aldehyde**

Mel 2001, Gui 2000, Tcn 2000, Pag 1999, Sal  
1999,

Han 1998a, Che 1997b, Mar 1997b,  
Nic 1997a, Nic 1997b,  
Pea 1997, Syl 1997,

Reg 1996, Rot 1996, Che 1994,  
Bee 1992, Tak 1988, Fre 1984,  
Tay 1982, Far 1976, Fre 1975a,  
Dum 1973, Fre 1971, Aye 1965

#### **Alkene**

Nie 2001, Cho 1998, Ham 1998a,  
Han 1998a, Ouy 1998, Bro 1997b,  
Chi 1997, Cun 1997, Kro 1997,  
Nic 1997a, Nic 1997b, Rou 1997c,  
Ruh 1997, Wip 1997, Bro 1996,  
Cer 1996, Gor 1996a, Gos 1996,  
Pop 1996, Rot 1996, Sch 1996,  
Tie 1996a, Bee 1995, Hir 1995,  
Job 1995, Wil 1995, Che 1994,  
Yu 1994, Cha 1985, Svi 1984,  
Fyl 1978, Fyl 1977, Lez 1977a,  
Lez 1977d, Nie 1976, Won 1974,  
Lez 1973, Fre 1971

#### **Alkyl Iodide**

Wor 1979

#### **Alkyne**

Jon 1998, Col 1997, Yu 1994,  
Svi 1979, Fyl 1977, Lez 1977d,  
Lez 1976

#### **Allyl ether**

Opa 2000

#### **3° Amide**

Lan 2001, Mir 2000, Aru 1997,  
Bha 1997, Bro 1997a, Bun 1997,  
Fit 1997a, Gar 1997b, Hoe 1997,

Kan 1997, Krc 1997a, Mar 1997b,  
Nef 1997b, Nef 1997c, Plu 1997,  
Raj 1997a, Rou 1997a, Sar 1997,  
Woo 1997, Bid 1996, Gof 1996,  
Hoe 1996, Koh 1996, Nor 1996,  
Roe 1996, Vir 1996, Yun 1996,  
Boo 1995, Kid 1995, Ran 1995,  
Ric 1995, Ang 1994, Sim 1994,  
Zam 1994, Zuc 1994a, Zuc 1994b,  
Sim 1992, Zud 1992, Gol 1978,  
Lez 1977c

#### **Amidine**

Fur 1997b

#### **Amidoxime**

Rou 1997a

#### **Amine**

Gus 2001, Man 2001, Str 2001,  
Bla 2000b, Bry 2000, Hon 2000,  
Sub 2000a, Yu 2000, Gof 1998b,  
Ham 1998b, Ouy 1998, Rei 1998,  
Bha 1997, Boo 1997, Dro 1997,  
Gar 1997b, Gra 1997, Gri 1997,  
Hei 1997, Hir 1997, Kat 1997b,  
Krc 1997a, Mar 1997b, Mel 1997a,  
Mil 1997, Nef 1997c, Ngu 1997b,  
Par 1997b, Sar 1997, Swa 1997,  
Wip 1997, Yan 1997, You 1997,  
Zha 1997b, Bar 1996, Fle 1996,  
Gof 1996, Kha 1996, Kob 1996a,  
Kob 1996b, Kob 1996c, Koh 1996,  
Kol 1996, Kow 1996, May 1996b,  
Mor 1996, Pai 1996, Phi 1996,  
Roc 1996, Roe 1996, Sza 1996,  
Tor 1996, Vir 1996, Wil 1996,  
Aja 1995, Boo 1995, Bra 1995,  
Cha 1995, Dan 1995, Gof 1995a,  
Gof 1995b, Gor 1995, Kid 1995,  
Ley 1995, Mey 1995a, Mey 1995b,  
Rid 995, Rob 1995, Sim 1994,  
Vir 1994, Zam 1994, Zuc 1994a,  
Zuc 1994b, Ale 1992, Zuc 1992,  
Hoc 1990, Dup 1989, Coy 1988,  
Wei 1988, Sas 1987, Fre 1984,

Gir 1984, Its 1984, Che 1980,  
Fre 1980, Fre 1979a, Mit 1978,  
Pie 1975, Pie 1970

**Amino acid**

Lun 2001, Sco 2001, Bur 2000,  
Lin 2000, Mor 2000a, Miy 1999

**Amino alcohols**

Alt 2001, Pes 2001

**Amino carbonyl**

Gos 1999

**Aminoimidazolone**

Li 2001

**Aminomethyl resin**

Sam 2001

**Aminopiperidine**

Fer 2001

**Aminopyrazole**

Alt 2002

**Aminopyridazine**

Par 1999

**$\alpha$ -Amino phosphonate**

Zha 1996

**Aminosulfonyl carbamate**

Fit 1997b

**$\beta$ -Amino thioester**

Kob 1996c

**Ammonium Salt**

Ouy 1998, Hei 1997, Kro 1997,  
Ost 1994, Dup 1989, Fre 1984

**Anhydride**

Lea 2000b, Tom 1998, Gay 1997,  
Sha 1973

**Antibiotics**

Lau 2002, Ran 2000, Kui 1999

**Arene ruthenium complex**

Lea 2002a

**Aryl aldehyde**

Boe 1996

**Aryl alkyne**

Fag 1997, Zha 1997a, Nel 1996,  
You 1994

**Aryl amine**

Jon 1998, Lee 1998, Wei 1998,

Aru 1997, Kis 1997, May 1997,  
Pei 1997, Rou 1997c, Woo 1997,  
Hug 1996, War 1996, Yan 1996a,  
Yan 1996c

**Aryl arsonic Acid**

Jad 1979

**Aryl boronate**

Pie 1997, Tem 1997

**Aryl bromide**

Zha 1997a, Del 1995, Ber 1983,  
Tay 1981, Jac 1979, Far 1976,  
Bon 1975, Cro 1975, Pitt 1975a,  
Wei 1975, Rel 1974, Hei 1972

**Aryl chloride**

Tay 1981

**Aryl ether**

Bas 2000, Boo 1997, Bur 1997b,  
Krc 1997b

**Arylindole**

Zha 2001

**Aryl iodide**

Zha 1997a, Tay 1982

**Aryl iodine difluoride**

Zup 1975

**Aryl selenic acid**

Tay 1983

**Aryl silane**

Woo 1997

**Aryl sulphonic acid**

Kam 1995, Tay 1982

**Auxiliaries**

chiral auxiliaries

Alt 2001, Akk 2001, Fai 2000

transfer auxiliary

Mir 2000

**Aza peptoides**

Lil 2000, Gib 1999

**Azide**

Gre 2001, Han 1998a, Dre 1997,  
Tor 1996

**Azo compound**

Shi 1997

**Benzimidazole**

Yun 2002, Lee 2001, Vik 2001,  
Far 2000, Wu 2000, Phi 1996

**Benzimidazolone**

Wei 1998

**Benzimidazothione**

Lee 1998

**Benzisoxazole**

Lep 1999

**Benzodiazepine**

Nef 2001, Ber 2000b, Sch 1999,  
Bun 1997, Plu 1997, Ell 1996,  
Ste 1996, Plu 1995a, Plu 1995b,  
Bun 1994a, Bun 1994b, DeW 1993,  
Bun 1992

**1,4-Benzodiazepine-2,5-dione**

Boo 1997, Nef 1997b

**Benzofuran**

Du 1997, Fan 1997, Zha 1997b,  
Boe 1996

**Benzoic acid**

Har 2001

**Benzopiperazinone**

Mor 1998

**Benzothiazepine**

Lee 2001c, Sch 1999

**Benzothiazin**

Lee 2001b

**Benzothiazole**

Lee 2001c

**Benzothiazolyl compounds**

Mou 2001

**Benzotriazole**

Pop 1997

**Benzoxazin**

Lee 2001b

**Benzoxazole**

Wan 1997a

**Benzylamine**

Zar 2000a

**Benzyl bromide**

Zol 2000a

**Biaryl**

Hon 1998, Gar 1997b, Pic 1997,  
Raj 1997b, Yoo 1997, Gui 1996,  
Lai 1996, Mar 1996, Che 1995,  
For 1995, Bac 1994, Des 1994b,  
Fre 1994, ApS 1982

**Boronate**

Fre 1978

**Boronic acid**

Fra 1995, Far 1976, Sey 1976

**Bromide**

Kro 1997, Ngu 1997b, Raj 1997a

**Carbamate**

Che 1998a, Mor 1998, Tom 1998,  
Byk 1997, Cun 1997, Fiv 1997,  
Gar 1997a, Her 1997, Ho 1997,  
Raj 1997b, Rou 1997d, Wan 1997a,  
Xia 1997a, Yan 1997, Dre 1996,  
Geo 1996, Gou 1996, Kal 1996,  
Pai 1996, Rot 1996, Smi 1996a,  
Hau 1995, Hut 1995, Kal 1995,  
Kid 1995, Als 1994, Hut 1994,  
Cho 1993, Dix 1978

**Carbamoyl chloride**

Wan 1997c

**Carbodiimide**

Dre 1997, Wan 1997b, Wei 1988,  
Ito 1975, Wei 1972

 **$\beta$ -Carboline (tetrahydro)**

Cho 1998, Fan 1998, May 1996a,  
Moh 1996, Yan 1996b, Kal 1995

**Carbomate**

Zar 2000b

**Carbonate**

Ho 1997, Raj 1997b, Rou 1997b,  
Rou 1997d, Dre 1996

**Carboxyindole**

Toi 2000

**Carboxylic acid**

Att 2000, Gay 1997, Hoe 1997,  
Mar 1997b, Rou 1997a, Syl 1997,  
Zha 1997b, Hoe 1996, Pat 1994,  
Mar 1993, Bee 1992, Tam 1985,  
Gav 1979, Fyl 1978, Gol 1978.

Far 1976, Fre 1975a

**Carboxylic acid chloride**

Ham 1998a, Lor 1996, Mey 1995b,  
Fyl 1978, Fre 1975a, Aye 1965

**Carboxylic ester**

Bla 1998, Bre 1998, Ham 1998b,  
Han 1998a, Mor 1998, Bha 1997,  
Col 1997, Fag 1997, Fan 1997,  
Kan 1997, Kim 1997, Krc 1997b,  
LeH 1997, Mat 1997a, Nic 1997a,  
Nic 1997b, Rou 1997b, Rou 1997c,  
Rou 1997d, Sha 1997, Wan 1997b,  
Xia 1997b, Yoo 1997, Fle 1996,  
Gui 1996, Jud 1996, Kea 1996,  
Mad 1996, Nie 1996, Pan 1996,  
Roc 1996, Sen 1996, Tie 1996c,  
Anu 1995, Mey 1995b, Vet 1995,  
Yan 1995, Fre 1994, Hal 1994,  
Fre 1984, Cro 1980, Fre 1979b,  
Hor 1978, Lez 1977c, Kra 1971,  
Dor 1969, Aye 1965, Mer 1963

alkyne ester

Gav 1979

vinyl ester

Gav 1979

**Carboxylic peracid**

Har 1976, Fre 1975a, Har 1974,  
Tak 1967

**Catalysis**

Bax 2002b, Zen 2002, Car 2001, Ary 2000,  
Lip 2000, Mat 2000, Nat 2000,  
Uoz 1999

**Chloride**

Col 1997, Gar 1997b, Kan 1997,  
Nug 1997b, Raj 1997a, Sem 1995, Fyl 1978,  
Far 1976, Kat 1976, Fre 1975b, Won 1974,  
Cra 1968

**Chloroformate**

Raj 1997b

**Chlorosulfonyl carbamate**

Fit 1997b

**Chromone**

Bor 2001

**Colorimetric test**

Bur 2001

**Constrained peptide**

Tot 2000

**Cyclic peptide**

Bas 2001, Ros 2001,  
Koh 2001

**Cyclic sugar**

Wel 2000

**Cyclobutulidenes**

Che 1999

**Cyclodesipeptide**

Lop 2000

**Cyclopropane**

Vol 1997, She 1978

**Dendrimer**

Chi 2001

**Diary ether**

Hua 2001

**Diary sulfide**

Hua 2001

**Diazide**

Cha 1975

**1,2-Diazine**

Pan 1996

**Diazoester**

Whi 1997

**Diazoimide**

Gow 1997

**Diazonium salt**

Shi 1997

**Diene**

Bla 1998, Hir 1997,  
Nie 1976

**$\beta$ -Diketone**

Mar 1996b

**Diketopiperazine**

Wan 2001, Gol 2000

**Diol**

Han 1997, Cer 1996

**Dipeptide**

Kui 1999

**Disulfide**

Zol 2000b, Shi 1997

***Dithiane***

Rou 1997b

***Enamine***

Hir 1997,

Gor 1996b, Mad 1996, Zar 1996b

***Enol ether***

Fra 1997

***Enol triflate***

Fra 1997

***Enone***

Mar 1998

***Epoxide***

Zhe 1998, LeH 1997,

See 1997, Cer 1996,

Rot 1996, Rob 1995,

Dan 1994, Dan 1993

***Ether***

Han 1998b, Jon 1998,

Alt 1997, Dee 1997,

Du 1997, Fur 1997a,

Fur 1997b, Gar 1997b,

Gay 1997, Hei 1997,

Her 1997, Kan 1997, Kat 1997a,

Nic 1997a, Nic 1997b, Par 1997,

Pur 1997, Rod 1997b, Rou 1997a,

Rou 1997b, Rou 1997c, Rou 1997d,

Sar 1997, Sch 1997, Str 1997,

Via 1997, All 1996, Boe 1996,

Bro 1996, Ham 1996, Han 1996,

Kur 1996, Loh 1996, Roe 1996,

Tie 1996c, Tor 1996, Val 1996a,

Val 1996b, Bee 1995, Boo 1995,

Che 1995, Krc 1995, Ran 1995,

Che 1994, Moo 1994, Ric 1994a,

Tho 1994, Yan 1994, Bee 1992,

Lts 1987, Sie 1987, Fre 1984,

Gir 1984, Its 1984, Hal 1982,

McA 1982, Fre 1980, Lez 1977b,

Lez 1977d, Lez 1972,

***Furan***

***tetrahydro***

Rou 1997c

***Fused bicycle***

Koh 2001

***Gloxylic acid***

Sch 2000

***Glutamic acid derivative***

Bla 2000c, Con 2000

***Glycopeptide***

Mal 2000

***Glycoside***

Zen 2002, Sil 1999

***Guanidine***

Dod 2001, Li 2001, Dre 1997, Wan 1997b, Kow 1996

***Guanidinium***

Sch 1998

***Guanine***

McC 2000

***Hydantoin***

Hei 2001, Hua 2001, Par 2000,

Wu 2000, Kim 1997, Xia 1997a,

Sho 1996

***Hydrazide***

Hol 1997

***Hydrazine***

Kli 1996, Sem 1995

***Hydrazone***

Li 1997, Tie 1997, Hut 1996a,

Tie 1996b, Sha 1995, Blo 1990

***Hydroxamate***

Bau 1997, Che 1997a, Mel 1997c,

Ngu 1997a, Rid 1997, Flo 1996

***Hydroxy***

Ele 2000

***Hydroxy acid***

Cag 2000, Kec 2000

***Hydroxyamide***

Wei 2002

***Hydroxylamine ether***

Bau 1997, Mel 1997b, Rid 1997,

Flo 1996

***Hydroxyquinone***

Tem 1997

***Imidate***

Bla 2000, Han 1998b

#### **Imidazole**

Hav 2001, Suh 2000, Wu 2000,

Sar 1996, Zha 1996

#### **Imidazolidone**

Dre 2000, Gof 1998a

#### **Imidazopyrriidine**

##### tetra hydro

Hut 1996b

#### **Imide**

Dol 2001, Gow 1997, Whi 1997,

Reb 1975b

#### **Imine**

Dom 1998, Tom 1998, Bun 1997,

Ede 1997, Gor 1997a, Kat 1997b,

Krd 1997a, Pea 1997, Pei 1997,

Plu 1997, Ruh 1997, Sar 1997,

Bid 1996, Boy 1996, Col 1996,

Loo 1996, Ni 1996, O'D 1996,

Ruh 1996, Sch 1996, Boo 1995,

Bra 1995, Cha 1995, Che 1995,

Gor 1995, Gre 1995, Loo 1995,

Mur 1995, Plu 1995a, Plu 1995b,

Bun 1994a, Bun 1994b, DeW 1993,

Bun 1992, McA 1982

#### **Iminophosphorane**

Dre 1997, Wan 1997b

#### **Indazole**

Yu 2001, Yan 1996b

#### **Indole**

Zha 1998, Che 1997b, Col 1997,

Fag 1997, Zha 1997a, Zha 1997b,

Hut 1996a, Yun 1996

#### **Indoline**

Che 1997b

#### **Iodide**

Ngu 1997b, Nic 1997a, Hun 1996,

Wor 1979

#### **Isocyanide**

Mai 2000, Zha 1996

#### **Isoindole**

Che 2001

#### **Isomerisation**

Bax 2002b

#### **Isoquinoline**

##### dihydro

Meu 1995

##### tetrahydro

Kis 1997, Hut 1996b, Roe 1996, Meu 1995

#### **Isoquinolinone**

Gof 1995b

#### **Isothiocyanate**

Set 1997

#### **Isoxazole**

Cer 2001, Par 1999, Kan 1997, Mar 1996b,

Pei 1994, Bee 1992, Ycd 1980

#### **Isoxazoline**

Che 1998b, Kur 1996, Lor 1996

#### **Ketal**

Cla 1997

#### **$\beta$ -Ketoester**

Tie 1997, Gor 1996a, Cha 1981

#### **Ketone**

Yun 2001, Li 2000, Sub 2000, Sal 1999,

Sim 1998, Fur 1997a, Nic 1997a,

Plu 1997, Rou 1997b, Wal 1997,

Boe 1996, Aja 1995, Bra 1995,

Plu 1995b, Zik 1995, Blo 1990,

Gir 1984, DeG 1980, Lez 1980,

Rol 1975, Cro 1970

#### **Lactam**

Ni 1996, Boo 1995, Gof 1995a

#### **$\beta$ -Lactam**

Gor 2000, Pei 1997, Ruh 1997, Ruh 1996

#### **Lactone**

Por 2002, Bia 2001, Cag 2000, Gou 2000,

Han 1998a, Moo 1994, Moo 1992

#### **Ligand**

Lip 2000

#### **Lysine derivative**

Con 2000

#### **Mesylate**

Bha 1997, Kan 1997, Kro 1997,

Ngu 1997b, Nug 1997b, Ric 1997,

Roe 1996, Vir 1996, Fyl 1978,

Fyl 1977, Lez 1977d, Lez 1976.

Han 1974

**4-Metathiazanone**

Hol 1995

**Morphinan**

Ohn 2002

**Natural product**

Ary 2002, Ber 2002, Lau 2002, Nie 2002, Hal 2001, Her 2001, Nak 2001, Pel 2001, Ste 2001, Nic 1998, Lee 1997

**Nitrile**

Dup 1989, Che 1980, Fre 1980, Fre 1979b, Gav 1979, Aye 1965

**Nitrile oxide**

Che 1998b

**Nucleotide**

Rol 2001, Zho 2000

**Oligoester**

Bru 2001

**Oligomers**

Hua 1999

**Oligonucleotide**

Guz 2001, Ant 2000, Bol 2000

**Oligosaccharide**

Dri 2001, Mat 2001, Wu 2001, Bel 2000a, Mel 2000, See 2000, Zhe 1998, Ary 1997, Nic 1997c, Rod 1997a, Rod 1997b, See 1997, Sei 1997, Adi 1996, Hun 1996, Rad 1996, Shi 1996, Sof 1996, Dou 1995, Rob 1995, Dan 1994, Hal 1994, Sch 1994, Yan 1994, Dan 1993, Ver 1993, Dou 1991, Vee 1987, Chi 1976, Exc 1975, Gut 1973, Zeh 1973, Fre 1972a, Fre 1972b, Fre 1971

**Oligosaccharide mimetic**

Mue 1995

**Oligoureas**

Gui 2000

**Organozinc halide**

Zhu 2000

**Oxadiazole**

Kil 2001

**Oxathioacetal**

Rav 1984

**Oxazaborolidine**

Gif 1998, Fra 1995

**Oxazaborolidinone**

Kam 1996, Kam 1995

**Oxazolidine**

Bew 2000, Oh 2000

**Oxazoline**

Ede 1997

**2-Oxindole**

Aru 1997

**Oxime**

Che 1998b, Sha 1995, Fin 1989, Gir 1984, DeG 1980, Far 1976, Lez 1973

**Oxime ether**

Its 2000

**2-Oxopiperazine**

Gof 1998b

**Ozonide**

Syl 1997

**Peptide**

Ant 2000, Cho 2000, Fri 2000, Rab 2000, Tot 2000, Lee 1999

cyclic peptide

Bas 2001, Ros 2001, Sch 2001, Cud 2000, Pla 2000, Ran 2000, Cab 1999

peptide aldehyde

Gui 2000

peptide amide

SCO 2001

peptide epoxyketone

Ove 2000

peptide mimetics

Sch 2001, Gol 2000, Klo 2000

peptide nucleic acid (PNA)

Liu 2000, Pla 1999

peptide vinyl sulfone

Ove 2000

pseudopeptide

Atk 2000



***Retro-inverso Peptide***

Vol 2000

***sulfated tyr peptide***

Kit 2001

***Phenol***Mor 2000b, Tod 2000, Fan 1997,  
Boe 1996, Fre 1980***Phosphate ester***Cao 1996, Wij 1996, Ber 1995a,  
Tan 1995, Rob 1994, Dor 1984,  
Yip 1971***Phosphine***Gil 1996, Ber 1983, Mas 1978,  
Far 1976, Gru 1976, Pit 1974,  
Rel 1974, Str 1974, Hei 1972***Phosphine dichloride***

Rel 1974

***Phosphine oxide***

Rel 1974

***Phosphine sulfide***

Gil 1996

***Phosphinic acid***

Boy 1996

***Phosphite ester***

Tan 1995, Dor 1984

***Phosphonate***Dol 2001, Fat 1996, LeB 1996,  
Zha 1996, Cam 1995, Cam 1994,  
Han 1974***Phosphonium salt***Nic 1997a, Nic 1997b, Hug 1996,  
Fre 1984, Ber 1983, Fyl 1978,  
Tun 1978, Hei 1972, Fre 1971***Phosphoramidate***

Fat 1996, Tan 1995, Reb 1975a

***Phosphorane***

Hei 1972, McK 1972, Cam 1971b

***Phosphorothioate***

Iye 1996

***Phthalocyanine***

Hal 1982, Lez 1982, Lez 1976

***Piperazine***

Gon 2002

***Piperidine***

Eda 2001

***Polyamine***

Kan 2002, Ren 2001, Chh 2000

***Porphyrin***

Elg 2000, Lez 1978, Rol 1975

***Purine***

Dor 2001

***Pyran******dihydro***

Tie 1996a

***Pyrazole***Spi 2000, Gro 1999, Mar 1998,  
Wat 1997, Mar 1996b***Pyridine***Che 2001, Bla 2000, Gro 1999,  
Mar 1998, Gor 1996a***dihydro***

Gor 1996a

***Pyridinium salt***Eda 2001, Eda 2000, Li 2000,  
Vo 1997***Pyridinium ylide***

Vo 1997

***Pyridone***Jon 2001, Pau 2000, Wag 2000,  
Gro 1999***Pyrimidine***

Mak 2001, Gib 2000

***dihydro***

Mar 1998, Gor 1996b, Wip 1995

***trichloro***

Zuc 2001

***Pyrimidinone******dihydro***

Mar 1998

***Pyroglutamate***

Alv 2001

***Pyrrole***

Mja 1996

***Pyrrolidine***Pea 1997, Ham 1996, Ni 1996,  
Mur 1995

**Pyro [3,4,6]pyridine fused heterocycle**

Bha 1999

**Pyruvic amide**

Gop 1997

**Quinazoline-2,4-dione**

Gor 1997b, Bud 1996

**Quinazolinone**

Yan 2000, Leb 1999, May 1997

**dihydro**

May 1997

**Quinoline**

Gop 1997

**Quinolone**

Mad 1996

**Quinone**

Tern 1997

**Quiriazoline**

Mak 2000

**dihydro**

Sun 2001, Wan 1997b

**Retinoid**

Gen 2000

**Rhodanine**

Lee 2000

**Sulfonate ester**

Fur 2001

**Scavenger**

Yu 2000

**Selenide**

Kat 1976

**Selenoxide**

Kur 1996, Kat 1976

**Silane**

Tay 1981

**tetraalkyl**

van 1997

**Siloxy ether**

Boe 1996, Rob 1995, Sah 1993,

Cha 1985

**Silyene**

Sav 1999

**Silyl chloride**

Woo 1997, Cba 1985, Far 1976

**Silyl enol ether**

Kob 1996a, Kob 1996c

**Silyl ether**

Zhe 1998, Bur 1997b, Sir 1997,

Bee 1995, Dou 1995, Dan 1994,

Bee 1992

**Solyble polymene**

Mai 2002

**Spiroketal**

Haa 2001

**Sulfonamide**

Bro 2000, Mon 2000, Rei 1998,

Tom 1998, Fiv 1997, Mil 1997,

Ngu 1997a, Ngu 1997b, Pis 1997,

Pop 1997, Raj 1997a, Raj 1997b,

Swa 1997, Wat 1997, Yan 1997,

Bea 1996, Bol 1996, Flo 1996,

Gud 1996, Kob 1996a, Kob 1996c,

Che 1995, Dan 1995, Gen 1995,

Kam 1995, Mey 1995b, Bac 1994,

Reb 1975b, Reb 1974

**Sulfone**

Yar 1998, Gar 1997a, Gay 1997,

Hal 1997, Mat 1997a, Gos 1996,

Pan 1996, Nie 1976,

Mar 1970

 **$\alpha,\beta$ -unsaturated**

Kro 1997

**Sulfonium ylid**

Far 1979

**Sulfonyl azide**

Rou 1974

**Sulfonyl chloride**

Hum 1996, Kam 1995, Rou 1974

**Sulfoxide**

Mat 1997a, Fle 1996, Pat 1995

**Sulfonylated ketones**

Nic 2000

 **$\beta$ -Sultam**

Gor 1997a

**Support**

Suc 2001

**Template**

Fuc 2001, Pel 1999

**Tetraglucosyl glucitol**

Tak 2002

**Tetrahydropyridine**

Eda 2001

**Thiadiazin**

Per 2000

**Thiadiazoles**

Hu 1999

**Thiazole**

Zar 1996a

**Thiazolidine**

Pat 1995, Sha 1995

**4-Thiazolidinone**

Loo 1996, Ni 1996, Hol 1995,

Loo 1994

**Thiazolium**

Li 2000

**Thioamide**

Ste 1997

**Thiocarbamate**

Mor 1998

**Thiocarbamoyl**

Ste 1997

**Thioenol ether**

Ste 1997

**Thioester**

Vla 1997, Kob 1996a, Kob 1996c,

Can 1995, Ric 1994b, Svi 1987

**Thioether**

May 2000, Zhe 1998, Gar 1997b,

Gir 1997, Kro 1997, Bro 1996,

Fle 1996, Sha 1996b, Yan 1996c,

For 1995, Gas 1995, May 1995,

Che 1994, Suc 1994, Mae 1992,

Hod 1985, Far 1979, Fre 1979b,

Far 1978, Far 1976, Nie 1976,

Cro 1975, Mar 1970

**Thiohydantoin**

Par 1999

**Thiol**

Vla 1997, Fle 1996, Kob 1996c,

Suc 1994, Vir 1994, Fre 1980,

Fre 1979c, Far 1976

**Thiophen**

Cas 2001

**Thiophene**

Ste 1997, Zar 1996a

**Thiourea**

Mat 1997b, Nef 1997c, Smi 1996b,

Chu 1995

Traceless synthesis

Cai 2001, Che 2001, Gus 2001, Vik 2001,

May 2000

**Trazin**

Yan 2001

**4-Trazol-5-yl-Phe**

McM 2000

**Triaza**

Pen 1999

**Triazine**

Del 1995

**Triazole**

Zar 1996b

**Tropane**

Cai 2001

**Tropinone**

Jon 1998

**Trprostatin B**

Wan 2001

**Uracil**

Wah 2000, Wu 2000

**Urea**

Hua 2001, Gui 2000a, Nef 2000,

Bre 1998, Gof 1998a, Tom 1998,

Bur 1997a, Fiv 1997, Gor 1997b,

Hol 1997, Kim 1997, Mat 1997b,

Nef 1997c, Swa 1997, Wan 1997c,

Xia 1997a, Bud 1996, Gof 1996,

Han 1996, Kim 1996, Kol 1996,

Purl 1996, Sci 1996, Bur 1995,

Hut 1995, Kid 1995, Mey 1995b,

Ter 1995, Hut 1994, Bur 1993,

DeW 1993, Wei 1988, Ito 1975,

## 专项五 反应类型

**Acylation** (see also under *Friedel-Crafts*)of aryl group

Par 1997a

of enolate

Sim 1998, Cha 1981

of N-hydroxy amide

Aki 1985

of sulfonamide nitrogen

Bac 1996, Bac 1994

of sugar

Per 2000a

**Addition**

Akk 2001, Fav 2000

**Alkylation** (see also *enolate chemistry*)of alkyne

Svi 1984, Fyl 1977

of amide nitrogenBoo 1997, Bun 1997, Gor 1997b,  
Nef 1997c, Plu 1997, Woo 1997,  
Buc 1996, Boo 1995, Plu 1995a,  
Plu 1995b, Bac 1994, Bun 1994a,  
Bun 1994b, Bun 1992amidine anion

Fur 1997b

of amine

Mel 1997, Woo 1997, Gre 1995

of aryl group

Hua 1982, Far 1976, Kal 1974

of benzyl halide

Dyg 1996

of  $\alpha$ -imine

Dom 1998, Gri 1997, O'D 1997, O'D 1996

of sulfonamide nitrogen

Rei 1998, Mil 1997

of  $\alpha$ -sulfone

Hal 1997

of thioamide sulfur

Std 1997

of thiol

Suc 1994, Vir 1994

of thiourea sulfur

Led 1998

of urea nitrogen

Wei 1998

via alkylcuprate addition

Wip 1997

**Alkylation**via cross coupling

You 1994

with  $RC\equiv C^-$ 

Lez 1977d, Lez 1976

**Allylation**

Car 2001

**Aromatic nitration**

Rav 1994

**Barton radical decarboxylation**

Att 2001

**Benzynes chemistry**

Maz 1979, Jay 1976

**Bromination**of aryl groupBer 1983, Jad 1979, Far 1976,  
Bon 1975, Pit 1975a, Rel 1974,  
Cam 1971a**Carbonylation**

Far 1976

**Carboxylation**

Tam 1985, Far 1976, Fyl 1976

**Chlorination**from alcohol

Far 1976, Won 1974

**Cyclization**

Gou 2000, Wu 2000, Boo 1999

amide formationBoo 1997, Krc 1997a, Nel 1997b,  
Lee 1996, Boo 1995, Kan 1994,  
Mar 1993, Rov 1991, Isi 1982biaryl ether formation

Bur 1997b

biaryl formation

ApS 1982

benzofuran formation

Du 1997, Boe 1996

**Cycloadditions**1,3-dipolar cycloaddition

Fuc 2002, Cai 2001, Fai 2000

[2+1] methylenation

She 1978

[2+2] imine with ketene

Pei 1997, Ruh 1997, Ruh 1996

[2+2] imine with sulfene

Gor 1997a

[2+2] with cyclobutadiene

Reb 1975b, Reb 1974

[2+2+1] Pauson-Khand

Bol 1996, Sch 1990

[3+2] diazo with alkyne

Whi 1997

[3+2] enamine with azide

Zar 1996b

[3+2] nitrile oxide with alkene

Che 1998b

[3+2] nitrile oxide with alkyne

Kan 1997

[3+2] via murchisonone

Mja 1996

[3+2] with azaallyl anion

Pea 1997

[3+2] with azomethine ylid

Mar 1997b, Bid 1996, Ham 1996,

Mur 1995

[3+2] with RCNO

Kur 1996, Lor 1996, Bee 1995,

Mur 1995, Pei 1994, Bee 1992,

Yed 1980

[4+2] Diels-Alder

Cra 1997, Pan 1996, Yed 1980

[4+2] Diels-Alder with diimine

Gav 1979

[4+2] hetero Diels-Alder

Tie 1996a

**Cyclopeptide**dihydroisoquinoline formation

Meu 1995

free radical

Du 1997, Rou 1997c

imidazole formation

Zha 1996

imine formation

Bun 1997, Plu 1997, Plu 1995a,

Plu 1995b, Bun 1994a, Bun 1994b,

Bun 1992

indazole formation

Yan 1996b

indole formation

Col 1997

intramolecular Heck reaction

Aka 1997, Aru 1997, Fag 1997,

Fan 1997, Zha 1997a, Zha 1997b,

Yun 1996, Gof 1995b, Hir 1995

intramolecular Michael addition

Gof 1998a, Gof 1998b, Wan 1997b, Gof 1996,

Sha 1996b, Ley 1995

intramolecular Mitsunobu, amine formation

Swa 1997

iodolactone

Moo 1994, Moo 1992

lactone formation

Han 1998a

quinazoline-2,4-dione formation

Gor 1997b

tetrahydrofuran formation

Bee 1992

thioether formation

May 1995

thiourea formation

Nef 1997c

urea formation

Nef 1997c

**Olefin cyclopropanation**

Lea 2000a

**Deallylation (see also under Palladium Chemistry)**

Hoe 1997, Val 1996b, Ber 1995b

**Electrophilic addition**

Bee 1992, Tay 1982, Tay 1981

**Elimination**of sulphone

Cos 1996

**Enolate chemistry**

Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> enolate

Tie 1997, Marz 1996

Li enolate

All 1996, Tie 1996b, Bac 1994,  
Moo 1994, Moo 1992, McA 1982,  
Cha 1981, Wor 1979, Kra 1997,  
Pat 1970

Na enolate

Cam 1971a

Zn enolate

Nic 1997a, Kur 1994

**Enol ether chemistry**

silyl enol ether

Kob 1996c

**Ester hydrolysis**

Gay 1997, Hoe 1997, Mar 1997b,  
Rod 1997a, Rod 1997b, Zha 1997b,  
Hoe 1996, Pat 1994

**Free radical**

addition to olefin by thio radical

Gas 1995, Hod 1985

allylation

Sib 1997

cyclization alkyl radical addition to alkyne

Rou 1997c

cyclization-aryl radical addition to alkene

Du 1997, Rou 1997c

reduction

Miy 1999, Pea 1997, Wor 1979

**Glycosylation**

Sil 1999

**Hydroboration**

Hod 1983

**Hydrocarboxylation**

Ajj 1998

**Hydroformylation**

Tak 1988

**Hydrosilation**

Str 1997

**Imine hydrolysis**

Dom 1998, Gri 1997

**Ketene reaction**

Mar 1997a

**Light promoted reaction**

Ars 2001

**Lithiation**

of alkyne

Svi 1984, Fyl 1977

of aryl group

Hal 1997, Tem 1997, Boe 1996,  
Ber 1983, Fre 1980, Far 1976,  
Nie 1976, Cam 1971a

of methyl thioether

Cro 1977

of trityl group

Coh 1977

**Metathesis**

Pis 1999, Cun 1997, Sch 1996

**Microlactonization**

Kec 2000

**Monitoxing reaction**

Bur 2001, Lor 2000, Mor 2000a,  
Mor 2000b

**Nucleophilic addition**

Bee 1992, Fyl 1978, Far 1976

to epoxide

LeH 1997

to imine

Kat 1997b, Sch 1996, Hir 1983

of phosphorous

Boy 1996

**Nucleophilic aromatic substitution**

Jon 1998, Lee 1998, Mor 1998,  
Wei 1998, Bur 1997b, Gra 1997,  
Nug 1997a, Woo 1997, Mac 1996,  
Nor 1996, Phi 1996, Sha 1996a,  
Smi 1996a, Yan 1996a, Yan 1996c,  
Dan 1995, Isi 1982

**Nucleophilic cyclization**

Mac 1996, Vir 1994

**Nucleophilic substitution**

Gof 1998b, Bar 1996, Tor 1996,  
Aja 1995, Kid 1995, Ran 1995,  
Vir 1994, Dan 1993, Gru 1973

**Oxidation**

Sou 2000

1° alcohol to aldehydeDMSO-oxalyl chloride

Mar 1997b, Nic 1997a, Nic 1997b

2-iodobenzoic acid (IBX)

Pea 1997

pyr. SO<sub>2</sub>

Rot 1996, Che 1994

2° alcohol to ketoneDMSO-oxalyl chloride

Blo 1990

1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one

Boe 1996

PDC

Bra 1995

pyr. SO<sub>2</sub>

Fur 1997a

aldehyde to carboxylic acidmCPBA

Bec 1992

sodium dichromate/acid

Fre 1975a, Aye 1965

aldehyde to carboxylic peracidozone

Frd 1975a

alkene to aldehyde ozone

Han 1998a, Pan 1997

alkene to diolOsO<sub>4</sub> / NMM

Han 1997

alkene to epoxide mCPBA

LeH 1997, Rot 1996

oxirane

Sec 1997, Rob 1995, Dan 1994, Dan 1993

alkene to ozonide ozone

Syl 1997

alkylborane to alcoholtrimethylamine oxide

Hod 1983

carboxylic acid to carboxylic peracidhydrogen peroxide

Fre 1975a, Har 1974, Tak 1967

carboxylic acid chloride to carboxylic peracidhydrogen peroxide

Fre 1975a

1° chloride to aldehydeDMSO

Bee 1995, Bee 1992, Dum 1973, Fre 1971,

Aye 1965

dihydropyridine to pyridinecerric ammonium nitrate

Gor 1996a

dihydroquinazolinone to quinazolinoneKMnO<sub>4</sub>

May 1997

hydrazone to azo esterlead tetraacetate

Yan 1996b

oxime to nitrile oxidebleach

Che 1998b

ozonide to carboxylic acidoxygen

Syl 1997

Phosphine to phosphine oxideperacetic acid

Rel 1974

phosphite to phosphateiodine

Wij 1996, Tan 1995, Dor 1984

phosphorane to carbonyloxone, potassium peroxymonosulfate

Fre 1996

selenide to selenoxidehydrogen peroxide or bromine/sodiumhydroxide

Kat 1976

NaIO<sub>4</sub>

Kur 1996

thioether to sulfonehydrogen peroxide

Mar 1970

mCPBA

Yar 1998, Gay 1997, Mat 1997a,

Gos 1996, Nie 1976

thioether to sulfoxide

- mCPBA  
 Gar 1997a, Mat 1997a, Pat 1995
- Phosphorylation**  
 Guz 2001, Wij 1996, Sha 1994b
- Photochemical cyclization**  
 Van 1975
- Propylguanidination**  
 Lee 1999
- Reductions**  
 Sch 2000
- acid to alcohol  
DIBAL  
 Kur 1994
- aldehyde to alcohol  
Red-Al  
 Won 1974, Lez 1973  
sodium boro hydride  
 Han 1998a, Kat 1997a, Zeh 1973
- alkene to alkane  
rhodium catalyst/H<sub>2</sub>  
 Oji 1994
- alkyne to alkene  
borane  
 Svi 1984  
disiamylborane (to give cis only)  
 Fyl 1977
- amide to aldehyde  
DIBAL  
 Reg 1996
- amide to amine  
borane  
 Pai 1996  
Red-Al  
 Liu 1995
- anhydride to alcohol  
NaBH<sub>4</sub>  
 Gay 1997
- aromatic nitro to aromatic amine  
Na<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>4</sub>  
 Hug 1996
- tin (II) chloride  
 Lee 1998, Moi 1998, Wei 1998,  
 Aru 1997, Kis 1997, May 1997,  
 Pei 1997, Rou 1997c, Wan 1997b,  
 Woo 1997, May 1996b, Gof 1995a,  
 Mey 1995b
- azide to amine  
dithiol  
 Dro 1997, Rob 1995, Dan 1994  
thiol  
 Mel 1997a  
tin (II) chloride  
 Kim 1996, Tor 1996, Kid 1995
- borane reduction  
 Hu 2001
- carbamate to methylamine  
Red-Al  
 Liu 1995
- carboxylic ester to alcohol  
LiAlH<sub>4</sub>  
 Gir 1984, Fre 1971
- diazo to hydrazine  
SnCl<sub>2</sub>  
 Sem 1995
- disulphide to thiol  
epoxide to alcohol  
LiBH<sub>4</sub>  
 Rot 1996  
PBu<sub>3</sub>  
 Suc 1994, Vir 1994
- imine to amine  
borane-pyridine complex  
 Ess 1997, Swa 1997, Kha 1996  
NaBH<sub>4</sub>  
 Kre 1997a, Sar 1997, Cha 1995  
NaBH<sub>3</sub> CN  
 Tom 1998, Bro 1997a, Kim 1997,  
 Mat 1997b, Nef 1997b, Sza 1996,  
 Bra 1995, Gre 1995, Meu 1995,  
 Kal 1993, Hoc 1990, Coy 1988  
NaBH (OAc)<sub>3</sub>  
 Hon 1998, Ouy 1998, Pur 1998,  
 Aru 1997, Boo 1997, Gra 1997,  
 Koh 1996, Boo 1995, Che 1995,  
 Gor 1995, Ley 1995
- indole to indoline



NaBH (OAc)<sub>3</sub>

Che 1997b

iodide to alkylBu<sub>3</sub> SnH

Wor 1979

ketone to alcoholNaBH<sub>4</sub>

Pur 1998, Fur 1997a, Aja 1995,

Ale 1992

via hydrosilylation

Mas 1978

nitrile to primary amineLiAlH<sub>4</sub>

Dup 1989, Che 1980, Fre 1980,

Fre 1979a, Pie 1975, Pie 1970

nitro group to amineNaBH<sub>4</sub>/Cu(acac)<sub>2</sub>

Phi 1996

ozonide to alcoholNaBH<sub>4</sub>

Syl 1997

ozonide to aldehydePPh<sub>3</sub>

Syl 1997

Phosphine sulfide to phosphine**Aldol**

Nic 1997a, Nic 1997b, Pan 1997,

Pur 1997, Kob 1996a, Reg 1996,

Kur 1994, Lez 1973

**Arndt-Eistert homologation**

Mar 1997a

**Aza-Wittig (Staudinger) reaction**

Dre 1997, Wan 1997b, Gof 1995a

**Biginelli dihydropyrimidine synthesis**

Wip 1995

**Bischler-Napieralski reaction**

Yu 2001, Roe 1996, Meu 1995

**Claisen condensation**

Mar 1996b

**Claisen-Schmidt reaction**methylation then HMPT

Gil 1996

pyridinium salt to dihydropyridineNa<sub>2</sub> S<sub>2</sub> O<sub>4</sub>

Dup 1989

selenide to alkane Bu<sub>3</sub> SnH

Pea 1997

**Reductive alkylation**

Bla 2000a, Ouy 1998, Pur 1998, Tom 1998,

Aru 1997, Bro 1997a, Ess 1997,

Kim 1997, Krc 1997a, Mat 1997b,

Nef 1997b, Kha 1996, Koh 1996,

Sza 1996, Cha 1995, Gor 1995,

Gre 1995, Mey 1995a, Kal 1993,

Hoc 1990, Coy 1988, Sas 1987

**Reductive amination**

Hon 1998, Boo 1997, Sar 1997,

Swa 1997, Roc 1996, Boo 1995,

Bra 1995, Che 1995, Ley 1995

**Scaffold synthesis**

Bia 2001, Lou 2001, Bur 2000,

Mor 2000b, Zho 2000, pel 1999

**Sulfonation**

Hal 1997, Kam 1995

## 专项六 人名反应

Mar 1998

**Crieco three component condensation**

Kis 1997

**Crossover reaction**

Pat 1999

**Darzens reaction**

Pes 2001

**Dieckmann cyclization**

Cro 1980, Cro 1970

**Diels-Alder**

Sun 2000, Pau 1999, Sun 1999,

Pan 1996, Tie 1996a, Yed 1980,

Gav 1979

**Ene**intramolecular

Tie 1996c

**Finkelstein**

Hun 1996, Wor 1979

**Fischer indole synthesis**

Che 1997b, Hut 1996a,

DeG 1980

**Gewald reaction**

Cas 2001

**Grignard reaction**

Chc 1998a, Han 1998a, Alt 1997,

Fra 1997, Rou 1997d, Van 1997,

Che 1995, Hau 1995, Liu 1995,

Xu 1983, Nie 1976, Frc 1975b,

Kaw 1974, Lez 1973, Kaw 1972,

Cra 1968

to inline

Bla 2000b, Kat 1997b

**Hantzsch heterocyclization**

Gor 1996a

**Heck reaction**

Aka 2001

**Henry reaction**

Bee 1995, Bee 1992

**Hofmann elimination**

Ouy 1998

**Hofmann rearrangement**

Kow 1996

**Knoevenagel condensation**

Ham 1998a, Gor 1996a, Tie 1996a,

Tie 1996c

**Mannich type reaction**

Ati 2002, Jon 1998, Zha 1998, You 1997, Kob

1996b

**Michael addition**

enolate

intermolecular

Aru 1997, Ley 1995

intramolecular

Ley 1995

Grignard reagent

Che 1998a

Quimine anion

Dom 1998

RNH<sub>2</sub>

Mak 2001, Gar 1998, Gof 1998b,

Ham 1998b, Ouy 1998, Hei 1997,

Hol 1997, Kro 1997, Wan 1997b,

Gof 1996, Che 1980, Fre 1980

RNHCONRH-intramolecular

Gof 1998a

RO<sup>-</sup>

Hei 1997, Bee 1995

RS<sup>-</sup>

intermolecular

Aru 1997, Che 1994, Mae 1992

intramolecular

Sha 1996b

secondary amines

Mak 2001, Kol 1996, Mor 1996

**Mitsunobu reaction**

Cha 2001, Zar 2000a, Zar 2000b,

Han 1998a, Jon 1998, Rei 1998,

Fag 1997, Fan 1997, Gay 1997,

Gra 1997, Hei 1997, Krc 1997b,

Pis 1997, Rou 1997a, Wan 1997a,

Bro 1996, Ham 1996, Nor 1996,

Val 1996a, Val 1996b, Cam 1995,

Krc 1995, Ran 1995, Ric 1994a

intramolecular, amine formation

Swa 1997

on sulfonamide nitrogen

Yan 1997

**Pauson-Khand cycloaddition**

Bol 1996, Sch 1990

**Petasis reaction**

Klo 2000

**Pictet-Spengler reaction**

Cho 1998, Fan 1998, May 1996a,

Moh 1996, Yan 1996b, Kal 1995

**Robinson's tropinone synthesis**

Jon 1998

**Sharpless dihydroxylation**

Han 1997

**Sonogashira reaction**

Lia 2001

**Staudinger reaction**

Mal 2000, Dre 1997, Ruh 1996

**Stille coupling reaction**

Yun 2001

**Suzuki coupling reaction**

Zha 2001

**Tsuge reaction**

Bro 1999

**Ugi four component condensation**

Hul 1998, Fit 1997a, Kes 1996,

Mja 1996, Str 1996, Sut 1996,

Tem 1996, Zha 1996

**Weinreb amide**

Wal 1997, Reg 1996

**Wittig reaction (and Horner-Emmons condensation)**

Chi 1997, Hir 1997, Nic 1997a,

Nic 1997b, Pis 1997, Cer 1996,

Rot 1996, Joh 1995, Wil 1995,

Che 1994, Cha 1985, Fyl 1978,

Lez 1977a, Lez 1977d, Won 1974,

Fre 1971

**Zincke reaction**

Eda 2000

### 专项七 不对称反应

**Aldol**

Pan 1997, Pur 1997, Reg 1996

**Alkene hydrogenation (catalytic)**

Oji 1994

**Alkylation**

cuprate

Wip 1997

**Dihydroxylation**

Han 1997, Cer 1996

**Epoxidation**

Cer 1996

**Glycosylation**

Sil 1999

**Lithium enolate**

All 1996, Moo 1994, Moc 1992,

McA 1982, Wor 1979

**Nucleophilic addition to ketones**

Grignard reaction

Kaw 1974, Kaw 1972

**Reduction**

ketone to alcohol

via hydrosilylation

Mas 1978

### 专项八 酶催化反应

**Acetal formation (glycosidic bond)**

Sei 1997, Hal 1994, Mel 1994,

Sch 1994

### 专项九 过渡金属参与的反应

**Cadmium**

organocadmium alkylation

Lez 1980

**Chromium**

carbenoid reaction

Pul 1993

**Cobalt**

cycloaddition

Bol 1996, Sch 1990

**Copper**

cuprate alkylation

Wip 1997

Mannich reaction with alkynes

You 1997

**Manganese**

organomanganese alkylation

Lez 1980

**Mercury**

arylmercuration

Tay 1983

thiolactone opening

Gir 1997

**Palladium**alkyne amination

Col 1997

allylic nucleophilic substitution

Fle 1996

aryl amination

War 1996, Wil 1996

arylhalide-alkyne coupling

Col 1997, Fag 1997, Fan 1997,

Zha 1997a, Nel 1996

arylhalide-arylzinc coupling

Mar 1996

deallylation

Krc 1997a, Rou 1997a, Thi 1997,

Val 1996b, Ber 1995a, Vet 1995,

Kat 1994, Sha 1994a

Heckintermolecular

Han 1998a, Ruh 1997, Pop 1996,

Hir 1995, You 1994, Yu 1994

intramolecular

Aka 1997, Aru 1997, Fag 1997,

Fan 1997, Zha 1997a, Zha 1997b,

Koh 1996, Yun 1996, Gof 1995b,

Hir 1995

hydrocarboxylation

Ajj 1998

Stille

Bla 1998, Plu 1997, For 1995,

Plu 1995a, Plu 1995b, Des 1994b

Suzuki

Hon 1998, Bro 1997b, Fra 1997,

Gar 1997b, Pie 1997, Raj 1997b,

Ruh 1997, Tem 1997, Woo 1997,

Yoo 1997, Bro 1996, Gui 1996,

Koh 1996, Lar 1996, Che 1995,

Bac 1994, Fre 1994

**Platinum**Suzuki type reaction

Bro 1996

**Rhodium**carbene insertion (reaction with solid support in tagging)

Bal 1995, Nes 1994

[3+2]dipolar cycloaddition, diazo with alkyne

Whi 1997

hydroformylation

Tak 1988

**Ruthenium**metathesis

Cun 1997, Sch 1996

**Scandium**Aldol reaction

Kob 1996a

**Silver**ketene formation

Mar 1997a

**Vanadium**oxidative coupling

ApS 1982

**Zinc**arylhalide-arylzinc coupling

Mar 1996

Ene reaction

Tie 1996c

Lewis acid

See 1997, Hut 1996a, Dor 1984

## 专项十 固相无机合成

**Aluminum**1, 1'-bi-2-naphthol complex

Hu 1996

phthalocyanine complexes

Lez 1993

**Arsenic**aryl arsonic acid

Jac 1979

**Chromium**aryl complex

pit 1972

**Cobalt**

aniline complex

Das 1997, De 1997

phosphine complex

Reg 1977, Eva 1974

porphyrin complex

Rol 1975, Col 1974

**Copper**amine complex

Oht 1995

**Indium**carbonyl cluster

Raf 1978

phosphine complex

Col 1972

**Iron**cyclobutadiene complex

Reb 1975b, Reb 1974

phosphine complex

Eva 1974, Str 1974

porphyrin complex

Col 1973

**Lithium**naphthalenide

Van 1997

**Magnesium**organomagnesium halide

Van 1997, Bur 1978, Wei 1975

**Manganese**amine complex

Rao 1997

**Mercury**organomercury compounds

Jan 1982, Tay 1982, Bur 1978,

Reb 1975b

thiol complex

Gir 1997

**Nickel**amine complex

Pet 1995

phosphine complex

Pet 1995, Bem 1982, Pit 1975a,

Pit 1975b, Eva 1974

**Osmium**pyridine complex

Nan 1997

Sn-Os compound

Bur 1975

**Palladium**bipyridyl complex

Car 1979

phosphine complex

Jan 1997, Uoz 1997, Wan 1994,

Bem 1982, Kin 1979

**Platinum**phosphine complex

Bem 1982

**Rhodium**amine complex

Pet 1995

ammonium ion pair

Set 1994

anthranilic acid complex

Hol 1979

cyclopentadienyl complex

Dyg 1996

1,3-diketone complex

Cap 1982

phosphine complex

Ajj 1998, Gil 1996, Ach 1978,

Mas 1978, Gru 1976, Pit 1975b,

Pit 1975c, Pit 1974, Str 1974,

Dum 1973, Coi 1972, Cap 1971

**Ruthenium**phosphine complex

Ngu 1995, Pit 1975b, Pit 1975c,

Str 1974

**Scant/Him**sulfonamide complex

Kob 1996a, Kob 1996c

**Sodium**naphthalenide

Van 1997

**Tin**distannane

Jun 1997

tin chloride

Bur 1978  
tin hydride  
 Bla 1991, Ger 1991, Ger 1990.  
 Wei 1975  
**Titanium**  
alkoxy

Alt 1997  
titanocene  
 Gru 1977, Bon 1975, Gru 1973  
**Vanadium**  
imine complex  
 Das 1995

## 第二部分 文献题库

- Ach 1978 Achiwa K. Catalytic Asymmetric Hydrogenations with Polymer Supported Chiral Pyrrolidine-phosphine-Rhodium Complexes. *Chem. Lett.*, 1978; 905~908
- Adi 1996 Adinolfi M, Barone G, De Napoli L, Iadonisi A, Piccialli G. Solid Phase Synthesis of Oligosaccharides. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5007~5010
- Aja 1995 Ajayaghosh A, Rajasekharan Pillai VN. Solid-phase Synthesis and C-Terminal Amidation of Peptides Using a Photolabile *o*-Nitrobenzhydrylaminopolystyrene Support. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 777~780
- Ajj 1998 Ajjou A N, Alper H. A New, Efficient, and in Some Cases Highly Regioselective Water-soluble Polymer Rhodium Catalyst for Olefin Hydroformylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120: 1466~1468
- Aka 1997 Akaji K, Kiso Y. Macrocyclization on Solid Support Using Heck Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5185~5188
- Aka 2001 Akaji K, Teruya K, Akaji M, et al. Synthesis of Cyclic RGD Derivatives via Solid-phase Macrocyclization Use the Heck Reaction. *Tetrahedron*, 2001, 57: 2293~2303
- Aki 1985 Akiyama M, Shimizu K, Aiba S, Katoh H. *N*-Hydroxy Amides • III • Active Esters of Polystyrene-bound 1-Hydroxy-2-pyrrolidinone and Their Use in Peptide Synthesis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, 58: 1421~1425
- Akk 2001 Akkari R, Calmes M, Mai N, et al. Synthesis of a New Polymer-supported Chiral Alcohol Auxilizry and the Application to Nucleophilic Addition. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 5859~5865
- Ale 1992 Alewood PF, Brinkworth R I, Dancer R J, Garnham B, Jones A, Kent S B H. Solid Phase Synthesis of Hydroxyethylamine Peptide Bond Isosteres; Synthesis of the Potent HIV-1 Protease Inhibitor JG365. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33: 977~980
- Alh 2001 Alhambra C, Castro J, Chiara J L, et al. An Improved Two-resin Method for the Cleavage of Tertiary Amines from REM Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 6675~6678
- All 1996 Allin S M, Shuttleworth S J. The Preparation and First Application of a Polymer-supported "Evans" Oxazolidinone. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8023~8026
- Als 1994 Alsina J, Rabanal F, Giralt E, Albericio F. Solid-phase Synthesis of "Head-to-Tail" Cyclic Peptides via Lysine Side-chain Anchoring. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9633~9636
- Als 1999 Alsina J, Yorkum T S, Albericio F, et al. Backbone Amide Linker(BAL) Strategy for Fmoc Solid-phase Synthesis of Unprotected Peptide *p*-Nitroanilides and Thioesters. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8761~8769
- Als 2000 Alsina J, Yokum T S, Albericio F, et al. A Modified Backbone Amide Linker(BAL) Solid-phase Peptide Synthesis Strategy Accommodating Prolyl, *N*-Alkyl Amino Acyl or Histidyl Derivatives at the C-terminus. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7277~7280

- Alt 1997 Altava B, Burguette M I, Escuder B, Luis S V, Salvador R V. Polymer-grafted Ti-TAD-DOL Complexes. Preparation and Use as Catalysts in Diels Alder Reactions. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 3126~3134
- Alt 2001 Altava B, Isabel M, Collado M, et al. A General Route for the Preparation of Polymer-supported N-Tosyl Aminoalcohols and Their Use as Chiral Auxiliaries. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1673~1675
- Alv 2000 Alvarez-Gutierrez J M, Nefzi A, Houghten R A. Solid Phase Synthesis of 1-Substituted Pyroglutamates. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 851~854
- Ang 1994 Angell Y M, Garcia-Echeverria C, Rich D H. Comparative Studies of the Coupling of N-Methylated, Sterically Hindered Amino Acids During Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5981~5984
- Ant 2000 Antopolsky M, Azhayev A. Stepwise Solid Phase Synthesis of Peptide-Oligonucleotide Phosphorothioate Conjugates Employing Fmoc Peptide Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9113~9117
- Anu 1995 Anuradha M V, Ravindranath B. Ultrasound in Peptide Synthesis. 3; Zinc-salt Assisted Anchoring of Carboxylic Acids to Merrifield Resin. *Tetrahedron*, 1995, 51: 5671~5674
- ApS 1982 ApSimon J W, Dixit D M. Biogenetic Type Solid Phase Phenol Coupling Synthesis of Alkaloids. Prelycorane Species. *Can. J. Chem.*, 1982, 60: 368~370
- Ars 2001 Arsequell G, Gonzalez A, Valencia G. Visible Light Promoted Organic Reaction on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2685~2687
- Aru 1997 Arumagam V, Routledge A, Abell C, Balasubramanian S. Synthesis of 2-Oxindole Derivatives via the Intramolecular Heck Reaction on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6473~6476
- Ary 1997 Arya P, Ben R N. Combinatorial Chemistry for the Synthesis of Carbohydrate Libraries. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36: 1281~1282
- Ary 2000 Arya P, Rao N Y, Singkhonrat J. A Divergent, Solid-phase Approach to Dendritic Ligands on Beads. Heterogeneous Catalysis for Hydroformylation Reactions. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 1881~1885
- Ary 2002 Arya P, Joseph R, Chou DTH. Toward High-throughput Synthesis of Complex Natural Product-like Compounds. *Chem. Biol.*, 2002, 9: 145~156
- Atk 2000 Atkinson G E, Fischer P M, Chan W C. A Versatile Polymer-Supported 4-(4-Methylphenyl (chloro) methyl) phenoxy Linker for Solid-phase Synthesis of Pseudopeptides. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5048~5056
- Atl 2002 Atlan V, Elkain L, Grimaud L, et al. The Mannich Reaction of Hydrazones Amenable to Solid Phase Synthesis: A Powerful Tool for Heterocycle Preparation. *Synlett.*, 2002, 2: 352~354
- Att 2000 Attardi M E, Porcu G, Taddei M. Malachite Green, A Valuable Reagent to Monitor the Presence of Free COOH on the Solid-phase. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41: 7391~7394
- Att 2001 Attardi M E, Taddei M. The Barton Radical Decarboxylation on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 3519~3522
- Aur 1995 Aurell M j, Boix C, Ceita M L, Llopis C, Tortajada A, Mestres R. Polymer Supported  $\alpha$ -Nitrophenylethylene Glycols for Photoremovable Protection of Aldehydes. *J. Chem. Research(M)*, 1995: 2569~2583
- Aye 1965 Ayers J T, Mann C K. Some Chemical Reactions of Poly(*p*-chloromethylstyrene) Resin in

- Dimethylsulfoxide. *Polymer. Lett.*, 1965, 3; 505~508
- Bac 1994 Backes B J, Ellman J A. Carbon-Carbon Bond forming Methods on Solid Support. Utilization of Kenner's "Safety-catch" Linker. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 11171~11172
- Bar 1996 Backes B J, Virgilio A A, Ellman J A. Activation Method to Prepare a Highly Reactive Acylsulfonamide "Safety-catch" Linker for Solid-phase Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 3055~3056
- Bak 1999 Backes B J, Ellman J A. An Alkane Sulfonamide "Safety-catch" Linker for Solid-phase Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 2322~2330
- Bal 1995 Baldwin J J, Burbaum J J, Henderson I, Ohmeyer M H J. Synthesis of a Small Molecule Combinatorial Library Encoded with Molecular Tags. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 5588~5589
- Bar 1996 Barn D R, Morphy J R, Rees D C. Synthesis of an Array of Amides by Aluminum Chloride Assisted Cleavage of Resin-bound Esters. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3213~3216
- Bas 2000 Basso A, Evans B, Pegg N, et al. Solid-phase Synthesis of Aryl Ethers on High Loading Dendrimer Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3763~3767
- Bas 2001 Basso A, Ernst B. Solid-phase Synthesis of Hydroxyproline-based Cyclic Hexapeptides. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 6687~6690
- Bau 1997 Bauer U, Ho W B, Koskinen A M P. A Novel Linkage for the Solid-phase Synthesis of Hydroxamic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7233~7236
- Bax 2002a Baxendale I R, Ley S V, Sneddon H F. A Clean Conversion of Aldehydes to Nitriles Using A Solid-supported Hydrazine. *Synlett.*, 2002, 5; 775~777
- Bax 2002b Baxendale I R, Lee A L, Ley S V. A Polymer-supported Iridium Catalyst for the Stereo Selective Isomerisation of Double Bonds. *Synlett.*, 2002, 3; 516~518
- Bea 1996 Beaver K A, Siegmund A C, Spear K L. Application of the Sulfonamide Functional Group as an Anchor for Solid Phase Organic Synthesis (SPOS). *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 1145~1148
- Bee 1992 Beebe X, Schore N E, Kurth M J. Polymer-supported Synthesis of 2,5-Disubstituted Tetrahydrofurans. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114; 10061~10062
- Bee 1995 Beebe X, Schore N E, Kurth M J. Polymer-supported Synthesis of Cyclic Ethers: Electrophilic Cyclization of Isoxazolines. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 4196~4203
- Bee 2001 Beech C L, Coope J F, Fairley G, et al. The Preparation of a New Safety-catch Ester Linker for Solid-phase Synthesis. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 2240~2245
- Bel 2000a Belogi G, Zhu T, Boons G J. Polystyrylboronic Acid as a Reusable Polymeric Support for Oligosaccharide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6965~6968
- Bel 2000b Belogi G, Zhu T, Boons G J. Polymer-supported Oligosaccharide Synthesis by a Loading Release-Reloading Strategy. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6969~6972
- Bem 1982 Beml L, Dark H C, Davies J A, Fyfe C A, Wasylshen R E. Studies of Phosphorus(III) Ligands and Their Complexes of Ni(II), Pd(II), and Pt(II) Immobilized on Insoluble Supports by High-resolution Solid-state<sup>31</sup>P NMR Using Magic-angle Spinning Techniques. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104; 438~445
- Ber 1983 Bernard M, Ford W T. Wittig Reagents Bound to Crosslinked Polystyrenes. *J. Org. Chem.*, 1983, 48; 326~332
- Ber 1995a Bergmann F, Bannwarth W. Solid Phase Synthesis of Directly Linked Peptide-Oligodeoxynucleotide Hybrids Using Standard Synthesis Protocols. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36;



1839~1842

- Ber 1995b Bergmann F, Kueng E, Jaiza P, Bannwarth W. Allyl as Internucleotide Protecting Group in DNA Synthesis to be Cleaved off by Ammonia. *Tetrahedron*, 1995, 51: 6971~6976
- Ber 2000 Bertini V, Lucchesini F, Pucci M, et al. Polymeric Reagents with Propane-1,3-dithiol Functions and Their Precursors for Supported Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 4839~4842
- Ber 2000a Berst F, Holmes A B, Ladlow M, et al. A Latent Aryl Hydrazine "Safety Catch" Linker Compatible with N-Alkylation. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6649~6653
- Ber 2000b Berry J M, Howard P W, Thurston D E. Solid-phase Synthesis of DNA-interactive Pyrrole [2,1-c][1,4]benzodiazepines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6171~6174
- Ber 2002 Berst F, Ladlow M. Solid-phase Synthesis of Apicidin A and a Cyclic Tetrapeptoid Analogue. *Chem. Commun.*, 2002: 508~511
- Bew 2000 Bew S P, Bull S D, Davies S G. Polymer Supported Oxazolidin-2-ones Derived from L-serine—a Cautionary Tale. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7577~7581
- Bha 1997 Bhalay G, Blaney P, Palmer V H, Baxter D. Solid-phase Synthesis of Diverse Tetrahydro-1,4-benzodiazepine-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8375~8378
- Bha 1999 Bhandari A, Li B, Gallop M A. Solid-phase Synthesis of Pyrrolo[3,4-b]pyridine-fused Heterocycles. *Synthesis*, 1999, 11: 1951~1960
- Bia 2001 Biabani M A F, Grover R K, Singh S K, et al. A Novel Diterpenoid Lactone-based Scaffold for the Generation of Combinatorial Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 7119~7121
- Bic 1996 Bicknell A J, Hird N W. Synthesis of a Highly Functionalized Rigid Template by Solid Phase Azomethine Ylide Cycloaddition. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6: 2441~2444
- Bla 1988 Blankemeyer M B, Frank R. Simultaneous Multiples Synthesis of Protected Peptide Fragments on "Allyl"-functionalized Cellulose Disc Supports. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29: 5871~5874
- Bla 1991 Blanton J R, Salley J M. Reducing Alkyl Halides Using a Polymer-bound Crown Ether/Tin Hydride Cocatalyst. *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 490~491
- Bla 1998 Blaskovich M A, Kahn M. Solid-phase Preparation of Dienes. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1119~1125
- Bla 2000 Blackburn C, Guan B. A Novel Dealkylation Affording 3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridines: Access to New Substitution Patterns by Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1495~1500
- Bla 2000a Blaney P, Grigg R, Rankovic Z, et al. Solid-phase Synthesis of Tertiary Methylamines via Reductive Alkylation-Fragmentation Using a Hydroxylamine Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6635~6638
- Bla 2000b Blaney P, Grigg R, Rankovic Z, et al. Application of Grignard Reagent to the Synthesis of Tertiary Methylamines via Resin-bound Oxyiminium Ions. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6639~6642
- Bla 2000c Blas J D, Dominguez E, Ezquerro J. Solid Phase Synthesis of Glutamic Acid Derivatives via Nucleophilic Ring Opening of N-Boc Pyroglutamate with Heteronucleophiles. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4567~4571
- Ble 2000 Bleicher K H, Lutz C, Wuthrich Y. New Phenylfluorenyl Based Linkers for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9037~9042
- Blo 1990 Blossey E G, Cannon R G, Ford W T, Periyasamy M, Mohanraj S. Synthesis, Reactions

- and Carbon-13 FT NMR Spectroscopy of Polymer-bound Steroids. *J. Org. Chem.*, 1990, 55; 4664~4668
- Boe 1996 Boehm T L, Showalter H D H. Development of a Novel Silyl Ether Linker for Solid-phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 6498~6499
- Bol 1996 Bolton G L. Solid Phase Synthesis of Azabicyclo[4.3.0]nonen-8-one Amino Acid Derivatives via Intramolecular Pauson-Khand Cyclization. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3433~3436
- Bol 2000 Bologna J C, Imbach J L, Morvan F. A mild Method for Fluorescein Labeling of Base-sensitive Oligonucleotides on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7317~7321
- Bon 1975 Bonds W D Jr, Brubaker C H, Chandrasekaran E S, Gibbons C, Grubbs R H, Kroll L C. Polystyrene Attached Titanocene Species. Preparation and Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97; 2128~2132
- Boo 1995 Boojamra, C G, Burow K M, Ellman J A. An Expedient and High-yielding Method for the Solid-phase Synthesis of Diverse 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 5742~5743
- Boo 1997 Boojamra C G, Burow K M, Thompson L A, Ellman J A. Solid-phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones. Library Preparation and Demonstration of Synthesis Generality. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 1240~1256
- Bor 2001 Borrell J I, Teixido J, Schuler E, et al. Solid-supported Synthetic Equivalents of 3-Formylchromone and Chromone. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5331~5334
- Bou 1999 Bourne G T, Meutermans W D F, Alewood P F, et al. A Backbone Linker for Boc-based Peptide Synthesis and On-resin Cyclization. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 3095~3101
- Boy 1996 Boyd E A, Chan W C, Loh V M Jr. Multiple Solid Phase Synthesis of (RS)-*l*-Aminophosphinic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 1647~1650
- Bra 1995 Bray A M, Chiefari D S, Valerio R M, Maeji N J. Rapid Optimization of Organic Reactions on Solid Phase Using the Multipin Approach; Synthesis of 4-Aminoproline Analogs by Reductive Amination. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36; 5081~5084
- Bre 1998 Breitenhucher J G, Johnson C R, Haight M, Phelan J C. Generation of a Piperazine-2-carboxamide Library; A Practical Application of the Phenol-sulfide React and Release Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 1295~1298
- Bri 2000 Brik A, Keinan E, Dawson P E. Protein Synthesis by Solid-phase Chemical Ligation Using a Safety Catch Linker. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 3829~3835
- Bro 1996 Brown J M, Ramsden J A. Supports for Solid-phase Synthesis with High Fluidity and High Functionality. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996; 2117~2118
- Bro 1997a Brown E G, Muss J M. Alkylation of Rink's Amide Linker on Polystyrene Resin; A Reductive Amination Approach to Modified Amine-Linkers for the Solid Phase Synthesis of *N*-Substituted Amide Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 8457~8460
- Bro 1997b Brown S D, Armstrong R W. Parallel Synthesis of Tamoxifen and Derivatives on Solid Support via Resin Capture. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 7076~7077
- Bro 1999 Brooking P, Crawshaw M, Hird N W, et al. The Development of a Solid-phase Tsuge Reaction and Its Application in High Throughput Robotic Synthesis. *Synthesis*, 1999, 11; 1986~1992
- Bro 2000 Brown R C D, Castro J L, Monggi J D. Solid-phase Synthesis of Cyclic Sulfonamides Employing a Ring-closing Metathesis-Cleavage Strategy. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3681~3685

- Bru 2001 Brummer O, Clapham B, Janda K D. Solid-phase Synthesis of Oligoesters using a Janda-Jel™ Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2257~2259
- Bry 2000 Bryan W M, Huffman W F, Bhatnagar P K. Combinatorial Chemistry Preparation of Phenoxypropanolamines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6997~7000
- Buc 1996 Buckman B O, Mohan R. Solid-phase Synthesis of 1,3-Dialkylquinazoline-2,4-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4439~4442
- Bun 1992 Bunin B A, Ellman J A. A General and Expedient Method for the Solid-phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10997~10998
- Bun 1994a Bunin B A, Ellman J A. Increasing the Diversity of a 1,4-Benzodiazepine Library Through Side-chain Functionalization. *Polymer Preprints*, 1994, 35: 983~984
- Bun 1994b Bunin B A, Plunkett M J, Ellman J A. The Combinatorial Synthesis and Chemical and Biological Evaluation of a 1,4-Benzodiazepine Library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1994, 91: 4708~4712
- Bun 1997 Bunin B A, Plunkett M J, Ellman J A, Bray A M. The Synthesis of a 1680 Member 1,4-Benzodiazepine Library. *New J. Chem.*, 1997, 21: 125~130
- Bur 1975 Burlitch J M, Winterton R C. Solid Phase Organometallic Synthesis. Bis(di-*n*-butylchlorotin)tetracarbonyl osmium. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97: 5605~5606
- Bur 1978 Burlitch J M, Winterton R C. Macroreticular Copolymer Bound Analogs of Phenylmercuric Chloride, Phenyllithium, and Phenyl di-*n*-Butyltin Chloride. *J. Organomet. Chem.*, 1978, 159: 299~316
- Bur 1993 Burdick D J, Struble M E, Burnier J P. Solid Phase Synthesis of Peptide *para*-Nitroanilides. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34: 2589~2592
- Bur 1995 Burgess K, Linthicum D S, Shin H. Solid-phase Synthesis of Unnatural Biopolymers Containing Repeating Urea Units. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, 34: 907~909
- Bur 1996 Burgess K, Godbout C, Li W, Payza K. A Small Library of Peptidomimetics to Systematically Vary and Test the Effects of X<sup>1</sup> Constraints. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6: 2761~2764
- Bur 1997a Burgess K, Ibarzo J, Linthicum D S, Russell D H, Shin H, Shitangkoon A, Totani R, Zhang A J. Solid Phase Syntheses of Oligoureases. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 1556~1564
- Bur 1997b Burgess K, Lim D, Bois-Choussy M, Zhu J. Rapid and Efficient Solid Phase Syntheses of Cyclic Peptides with Endocyclic Biaryl Ether Bonds. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3345~3348
- Bur 2000 Burkett B A, Chai C L L. *N*-Fmoc-dehydroalanine: A Versatile Molecular Scaffold for the Rapid Solid-phase Synthesis of Cycloaliphatic Amino Acids. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6661~6664
- Bur 2001 Burkett B A, Brown R C D, Meloni M M. A Simple Colorimetric Test for the Detection of Polymer-supported Tertiary Alcohols. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 5773~5775
- Byk 1997 Byk G, Frederic M, Scherman D. One Pot Synthesis of Unsymmetrically Functionalized Polyamines by a Solid Phase Strategy Starting from Their Symmetrical Polyamine Counterparts. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3219~3222
- Cab 1999 Cabrele C, Langer M, Beck A G. Amino Acid Side Chain Attachment Approach and Its Application to the Synthesis of Tyrosine-containing Cyclic Peptides. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 4353~4361

- Cag 2000 Cagnon R, Dory Y L, Deslongchamps P. Solid-phase Synthesis of Hydroxy-acids Leading to Macrolactones. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4751~4755
- Cai 2001a Caix-Haunesser S, Hanna I, Lallemand J Y et al. Solid-phase Synthesis of Functionalized Tropane Derivatives via 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 3721~3723
- Cai 2001b Cai J, Wathey B. A Novel Traceless Solid Phase Tertiary Amine Synthesis Based on Merrifield Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1383~1385
- Cam 1971a Camps F, Castells J, Ferrando M J, Font J. Organic Synthesis with Functionalized Polymers; I. Preparation of Polymeric Substrates and Alkylation of Esters. *Tetrahedron Lett.*, 1971; 1713~1714
- Cam 1971b Camps F, Castells J, Font J, Vela F. Organic Syntheses with Functionalized Polymers; II. Wittig Reaction with Polystyryl-*p*-diphenylphosphoranes. *Tetrahedron Lett.*, 1971; 1715~1716
- Cam 1994 Campbell D A, Bermak J C. Solid-phase Synthesis of Peptidylphosphonates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 6039~6040
- Can 1995 Campbell D A, Bermak J C, Burkoth T S, Pate D V. A Transition State Analog Inhibitor Combinatorial Library. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 5381~5382
- Can 1995 Canne L E, Walker S M, Kent S B H. A General Method for the Synthesis of Thioester Resin Linkers for Use in the Solid Phase Synthesis of Peptide- $\alpha$ -Thioacids. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36; 1217~1220
- Cao 1996 Cao X, Mjalli A M M. Combinatorial Method for the Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Phosphonates on Wang Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 6073~6076
- Cap 1971 Capka M, Svoboda P, Cerny M, Hetfleje J. Hydrogenation, Hydrosilylation and Hydroformylation of Olefins Catalysed by Polymer-supported Rhodium Complexes. *Tetrahedron Lett.*, 1971; 4787~4790
- Cap 1982 Capka M, Czakoova M, Urbaniak W, Schubert U. Hydrogenation and Hydrosilylation Activity of Homogeneous and Immobilized Dicarboxyl(2,4-pentanedionato)rhodium Complexes. *J. Mol. Cat.*, 1982, 74; 334~335
- Car 1979 Card R J, Liesner C E, Neckers D C. Poly(styryl)bipyridinepalladium Complexes as Heterogeneous Catalyst for Hydrogenation of Alkanes and Alkynes. *J. Org. Chem.*, 1979, 44; 1095~1098
- Car 1999 Carboni B, Pourbaix C, Carreaux F. Boronic Ester as a Linker System for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40; 7979~7983
- Car 2001 Carde L, Llebaria A, Delgado A. A Solid phase Version of the Palladium-catalyzed Carbonyl Allylation by Allylic Alcohols with SnCl<sub>2</sub>. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 3299~3302
- Cas 2001 Castanedo G M, Sutherlin D P. Synthesis of Tetrasubstituted Thiophenes of Solid-support Using the Gewald Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 7181~7184
- Cer 1996 Cernerud M, Reina J A, Tegenfeldt J, Moberg C. Chiral Polymers via Asymmetric Epoxidation and Asymmetric Dihydroxylation. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7; 2863~2870
- Cer 2001 Cereda E, Ezhaya A, Quai M, et al. Solid-phase Synthesis of 3-Hydroxymethyl Isoxazoles via Resin Bound Nitrile Oxides. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 4951~4953
- Cha 1975 Chapman P H, Walker D. Amino Acids and Peptides. Preparation and Reactions of a Polymer Diazomethylene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975; 690~691
- Cha 1981 Chang Y H, Ford W T. Use of Highly Cross-linked Polystyrene Supports for Acylation and

- Alkylation of an Ester Enolate at Room Temperature. *J. Org. Chem.*, 1981, 46: 5364~5371
- Cha 1985 Chan T H, Huang W-Q. Polymer-anchored Organosilyl Protecting Group in Organic Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985: 909~911
- Cha 1995 Chan W C, Mellor S L. Reductive Alkylation of 9-Aminoxanthene-3-ylloxymethylpoly(styrene); a Novel Procedure for the Synthesis of Peptidyl N-Alkyl Amides by Fmoc/Bu<sup>t</sup> Chemistry. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995: 1475~1477
- Cha 2001 Charette A B, Janes M K, Boezio A A. Mitsunobu Reaction Using Triphenylphosphine Linked to Non-cross-linked Polystyrene. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 2178~2180
- Che 1980 Cheminat A, Benezra C, Farrall M J, Frechet J. Use of Polymeric Nucleotides for the Selective Binding and Removal of  $\alpha$ -Methylene- $\gamma$ -Butyrolactone Allergens from Complex Mixtures. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21: 617~618
- Che 1988a Chen C, McDonald I A, Munoz B. Synthesis of Dihydro-pyridone Scaffolds on Solid Support: Resin Activation/Capture Approach/REACAP Technology. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 63: 217~220
- Che 1988b Cheng J, Mjalli A M M. Solid-phase Synthesis of  $\Delta^2$ -Isoxazolines. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 939~942
- Che 1994 Chen C, Randall L A A, Miller R B, Jones A D, Kurth M J. "Analogous" Organic Synthesis of Small-compound Libraries: Validation of Combinatorial Chemistry in Small-molecule Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 2661~2662
- Che 1995 Chenera B, Finkelstein J A, Veber D F. Protodetachable Arylsilane Polymer Linkages for Use in Solid Phase Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 11999~12000
- Che 1997a Chen J J, Spatola A F. Solid Phase Synthesis of Peptide Hydroxamic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1511~1514
- Che 1997b Cheng Y, Chapman K T. Solid Phase Synthesis of Spiroindoline. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1497~1500
- Che 1999 Cheng W C, Halm C, Evarts J B, et al. Allylic Sulfones in Solid-phase Synthesis; Preparation of Cyclobutylidenes. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8557~8562
- Che 2001 Cheng W C, Olmstead M M, Kurth M J. Vinyl Sulfones in Solid-phase Synthesis; Preparation of Tetrahydroisoindole Derivatives. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 5528~5533
- Che 2001a Chen J J, Golebiowski A, McClenaghan J, et al. Universal Rink-Isonitrile Resin: Application for the Traceless Synthesis of 3-Acylamino Imidazol[1,2-a]pyridines. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2269~2271
- Che 2001b Chem D J, Cheng D P, Chen Z C. Hypervalent Iodine in Synthesis 61 Regeneration of Carbonyl Function from Carbonyl Derivatives Using Polymer-supported Phenyl-iodine Bis(trifluoroacetate). *Synth. Commun.*, 2001, 31: 3847~3850
- Chh 2000 Chhabra S R, Khan A N, Bycroft B W. Solid-phase Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Polyamine Analogues of Philanthotoxins Using a Dde-Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1095~1098
- Chh 2001 Chhabra S R, Parekh H, Khan A N. A Dde-based Carboxy Linker for Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2189~2192
- Chi 1976 Chiu S-H L, Anderson L. Oligosaccharide Synthesis by the Thioglycoside Scheme on Soluble and Insoluble Polystyrene Supports. *Carbohydr. Res.*, 1976, 50: 227~238
- Chi 1997 Chin J, Fell B, Shapiro M J, Tomesch J, Waring J R, Bray A M. Magic Angle Spinning

- NMR for Reaction Monitoring and Structure determination of Molecules Attached to Multipin Crowns. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 538~539
- Chi 2000 Chinchilla R, Dodsworth D J, Najera C, et al. Polymer-bound TBTU as a New solid-supported Reagent for Peptide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 2463~2466
- Chi 2001 Chi C, Wu J, Wang X, et al. A New Solid supported Iterative Divergent/Convergent Strategy for the Synthesis of Dendrimers. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 2181~2184
- Cho 1993 Cho C Y, Moran E J, Cherry S R, Stephens J C, Fodor S P A, Adams C L, Sundaram A, Jacobs J W, Schultz P G. An Unnatural Biopolymer. *Science*, 1993, 261; 1303~1305
- Cho 1996 Choong I C, Ellman J A. Solid-phase Synthesis: Applications to Combinatorial Libraries. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 1996, 31; 309~318
- Cho 1998 Chou Y, Morrissey M M, Mohan R. Novel Serine-based Linker for the Solid-phase Synthesis of Organic Compounds. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 757~760
- Cho 2000 Cho J K, Park B D, Lee Y S. A Novel Core-Shell Type Polymer Support for Solid Phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7481~7485
- Chu 1995 Chu S S, Reich S H. NPIT: A New Reagent for Quantitatively Monitoring Reactions of Amines in Combinatorial Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5; 1053~1058
- Cla 1997 Clarke I D, Hodge P. Partial Separation of Enantiomeric 1, 2-Diols via Ketal Formation with a Polymer-supported Chiral Ketone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997; 1395~1396
- Cla 2001 Clapham B, Cho C W, Janda K D. A Polymer-supported Proline Based Diamine Catalyst for the Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 868~873
- Cla 2001a Clapham B, Reger T S, Janda K D, et al. Polymer-supported Catalysis in Synthetic Organic Chemistry. *Tetrahedron*, 2001, 57; 4637~4662
- Coh 1997 Cohen B J, Kraus M A, Patchornik A. Organic Synthesis Involving Multipolymer Reactions. Polymeric Trityllithium. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 99; 4165~4167
- Col 1972 Collman J P, Hegedus L S, Cooke M P, Norton J R, Dolcetti G, Marquardt D N. Resin-bound Transition Metal Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94; 1789~1790
- Col 1973 Collman J P, Reed C A. Syntheses of Ferrous-Porphyrin Complexes. A Hypothetical Model for Deoxymyoglobin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95; 2048~2049
- Col 1974 Collman J P, Gagne R R, Kouba J, Ijusberg-Wahren H. Reversible Oxygen Adduct Formation in Cobalt (II) "Picket Fence Porphyrins". *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96; 6800~6802
- Col 1996 Cole B M, Shimizu K D, Krueger C A, Harrity J P A, Snapper M L, Hoveyda A M. Discovery of Chiral Catalysts Through Ligand Diversity: Ti-catalyzed Enantioselective Addition of TMSiCN to Meso Epoxides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35; 1668~1671
- Col 1997 Collini M D, Ellingboe J W. The Solid Phase Synthesis of Tri-substituted Indoles. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7963~7966
- Con 2000 Connolly P J, Beers K N, Wetter S K, et al. Solid-phase Synthesis of  $N_\alpha$ -Benzyl- $N_\omega$ -Cinnamyl Lysine and Glutamic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5187~5191
- Cor 1998 Corbett J W. Recent Progress in Solid Phase Heterocycle Synthesis. A Review. *Org. Prepn. Pros. Int.*, 1998, 30; 489~550
- Cor 2001 Cordova A, Tremblay M R, Clapham B, et al. A Sequential Application of Kinetic Resolution and Polymer-supported Scavenging for the Isolation of Chiral Secondary Alcohols. *J.*

- Org. Chem.*, 2001, 66: 5645~5648
- Cox 2001 Cox P B, Loh V M, Monteils C. et al. The Solid Phase Synthesis of Unsymmetrical Phosphinic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 125~128
- Coy 1988 Coy D H, Hocart S J, Sasaki Y. Solid Phase Reductive Alkylation Techniques in Analogue Peptide Bond and Side-chain Modification. *Tetrahedron*, 1988, 44: 835~841
- Cra 1968 Cramer F, Koster H. Synthesis of Oligonucleotides on a Polymeric Carrier. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, 7: 473~474
- Cra 1997 Crawshaw M, Hird N W, Irie K, Nagai K. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Cyclohexanones by Cycloaddition to Solid Phase 2-Aminobutadienes. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7115~7118
- Cro 1970 Crowley J I, Rapoport H. Cyclization via Solid Phase Synthesis. Unidirectional Dieckmann Products from Solid Phase and Benzyl Triethylcarbinyl Pimelates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92: 6363~6365
- Cor 1975 Crosby G A, Weinschenker N M, Uh H S. Polymeric Reagents • III • Synthesis of an Insoluble Polymeric Thioanisole and Its Utilization for the Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97: 2232~2235
- Cro 1976 Crowley J I, Rapoport H. Solid-phase Organic Synthesis: Novelty or Fundamental Concept? *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9: 135~144
- Cro 1977 Crosby G A, Kato M. The Utilization of a Polymeric Phenylthiomethyl-Lithium Reagent for the Homologation of Alkyl Iodides and Its Application for the Study of Intramolecular Reactions of Polymer-bound Functional Groups. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99: 278~280
- Cro 1980 Crowley J I, Rapoport H. Unidirectional Dieckmann Cyclizations on a Solid Phase and in Solution. *J. Org. Chem.*, 1980, 45: 3215~3227
- Cud 2000 Cudic M, Wade J D, Otvos L. Convenient Synthesis of a Head-to-Tail Cyclic Peptide Containing an Expanded Ring. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4527~4531
- Cun 1997 Cuny, G D, Cao J, Hauske J R. Ring Opening Cross-metathesis on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5237~5240
- Dan 1993 Danishefsky S J, McClure K F, Randolph J T, Ruggeri R B. A Strategy for the Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides. *Science*, 1993, 260: 1307~1309
- Dan 1994 Danishefsky S J, Randolph J T, Roberge J Y. Application of the Glycal Assembly Method in the Solid Phase: a New Strategy for the Synthesis of Oligosaccharides and Glycoconjugates. *Polym. Prepr.*, 1994, 35: 977~978
- Dan 1995 Dankwardt S M, Newman S R, Krstenansky J L. Solid Phase Synthesis of Aryl and Benzylpiperazines and Their Application in Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 4923~4926
- Das 1995 Das S K, Kumar A Jr, Nandrajog S, Kumar A. Polymer Supported VO<sup>2+</sup> Schiff Base Catalyst for Hydroxylation of Benzene. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7909~7912
- Das 1997 Das B C, Iqbal J. Polyaniline Supported Cobalt(II) Catalyst; Oxidation of Alkenes with Molecular Oxygen. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1235~1238
- De 1997 De A, Basak P, Iqbal J. Polyaniline Supported Cobalt Catalysed One Pot Stereoselective Synthesis of the Structural Analogues of Aminopeptidase Inhibitor Bestatin. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8383~8385
- Dee 1997 Deegan T L, Gooding O W, Baudart S, Porco J A Jr. Non-acidic Cleavage of Wang Derived Ethers from Solid Support; Totalization of a Mixed-bed Scavenger for DDQ. *Tetrahedron*

- Lett., 1997, 38: 4973~4976
- DeG 1980 DeGrado W F, Kaiser E T. Polymer-bound Oxime Esters as Supports for Solid-phase Peptide Synthesis. The Preparation of Protected Peptide Fragments. *J. Org. Chem.*, 1980, 45: 1295~1300
- Del 1995 Delcuze H, Sherrington D C. Poly(*p*-acetoxystyrene)Resin: A Prospective New Support for Combinatorial Synthesis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1995: 2217~2221
- Des 1994a Desai M C, Zuckermann R N, Moos W H. Recent Advances in the Generation of Chemical Diversity Libraries. *Drug Dev. Res.*, 1994, 33: 174~188
- Des 1994b Deshpande M S. Formation of Carbon-Carbon Bond on Solid Support: Application of the Stille Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5613~5614
- DeW 1993 DeWitt S H, Kiely J S, Stankovic C J, Schroeder M C, Cody D M R, Pavia M R. "Diversomers": An Approach to Nonpeptide, Nonoligomeric Chemical Diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90: 6909~6913
- Dix 1978 Dixit D M, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • 17 • The Synthesis of Unsymmetrical Diamides and Monoamide Monotosylamides from Symmetrical Diamines. *Isr. J. Chem.*, 1978, 17: 248~252
- Dod 2001 Dodd D S, Zhao Y. Solid-phase Synthesis of *N,N'*-Substituted Acylguanidines. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1259~1262
- Dol 2001 Dolle R E, Herpin T F, Shimshock Y C. Solid-phase Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Phosphonates and Hydroxystatine Amides. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1855~1858
- Dom 1998 Dominguez E, O'Donnell M J, Scott W L. Solid-phase Synthesis of Substituted Clutamic Acid Derivatives via Michael Addition Reactions. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2167~2170
- Dor 1969 Dorman I C, Love J. Esterification of Neutral and Basic Dialkyl(arylmethylene)sulfonium Resins with *N*-Protected Amino Acids for Use in Solid Phase Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1969, 34: 158~164
- Dor 1984 Dorman M A, Noble S A, McBride I J, Caruthers M H. Synthesis of Oligodeoxynucleotides and Oligodeoxynucleotide Analogs Using Phosphoramidite Intermediates. *Tetrahedron*, 1984, 40: 95~102
- Dor 2001 Dorff P H, Garigipati R S. Novel Solid-phase Preparation of 2,6,9-Trisubstituted Purines for Combinatorial Library Generation. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2771~2773
- Dou 1991 Douglas S P, Whitfield D M, Krepinsky J J. Polymer-supported Solution Synthesis of Oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113: 5095~5097
- Dou 1995 Douglas S P, Whitfield D M, Krepinsky J J. Polymer-supported Solution Synthesis of Oligosaccharides Using a Novel Versatile Linker for the Synthesis of D-Mannopentose, a Structural Unit of D-Mannans of Pathogenic Yeasts. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 2116~2117
- Dre 1996 Dressman B A, Spangle I A, Kaldor S W. Solid Phase Synthesis of Hydantoins Using a Carbamate Linker and a Novel Cyclization/Cleavage Step *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 937~940
- Dre 1997 Drewry D H, Gerritz S W, Linn J A. Solid-phase Synthesis of Trisubstituted Guanidines. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3377~3380
- Dre 2000 Drewry D H, Ghiron C. Solid-phase Synthesis of 2-Aminoimidazolinones. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6989~6992



- Dri 2001 Drinnan N, West M I, Broadhurst M, et al. A Novel Method for Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides Using the *N*-1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethyl(Dde) Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1159~1162
- Dro 1997 Drouillat B, Kellam B, Dekany G, Starr M S, Toth I. Solid Phase Synthesis of *C*-Terminal Carbohydrate Modified Enkephalins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 2247~2250
- Du 1997 Du X, Armstrong R. Synthesis of Benzofuran Derivatives on Solid Support via SmI-mediated Radical Cyclisation. *J. Org. Chem.* 1997, 62; 5678~5679
- Dum 1973 Dumont W, Poulin J C, Dang T P, Kagan H B. Asymmetric Catalytic Reduction with Transition Metal Complexes • II • Asymmetric Catalysis by a Supported Chiral Rhodium Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95; 8295~8299
- Dup 1989 Dupas G, Decormeille A, Bourguignon J, Queguiner G. Optimization of the Reaction Conditions Using a NADH Model Grafted on a Merrifield Type Resin. *Tetrahedron*, 1989, 45; 2579~2590
- Dyg 1996 Dygutsch D P, Eilbracht P. Synthesis of Cyclopentanone Derivatives with Polystyrene-supported Cyclopentadienyl Rhodium Catalysts. *Tetrahedron*, 1996, 52; 5461~5468
- Eda 2000 Eda M, Kurth M J, Nantz M H. The Solid-phase Zincke Reaction Preparation of  $\omega$ -Hydroxy Pyridinium Salts in the Search for CFTR Activation. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 5131~5135
- Eda 2001 Eda M, Kurth M J. Solid-phase Zincke Route to Pyridinium, Tetrahydropyridine, and piperidine Derivatives; Vesamicol Analogs. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 2063~2068
- Ede 1997 Ede N J, Bray A M. A Simple Linker for the Attachment of Aldehydes to the Solid Phase. Application to Solid Phase Synthesis by the Multipin™ Method. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7119~7122
- Ele 2000 Elena M, Falchi A, Taddei M. A Sensitive Visual Test for Detection of OH groups on Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7395~7399
- Elg 2000 Elgie K J, Scobie M, Boyle R W. Application of Combinatorial Technique in the Synthesis of Unsymmetrically Substituted 5,15-Diphenylporphyrins. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 2753~2757
- Ell 1996 Ellman J A. Design, Synthesis, and Evaluation of Small-molecule Libraries. *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29; 132~143
- Ess 1997 Esser C K, Kevin N J, Yates N A, Chapman K T. Solid-phase Synthesis of a *N*-Carboxy-alkyl Tripeptide Combinatorial Library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 2639~2644
- Eva 1974 Evans G O, Pittman C U Jr, McMillan R, Beach R T, Jones R. Synthetic and Catalytic Studies of Polymer-bound Metal Carbonyls. *J. Organomet. Chem.*, 1974, 67; 295~314
- Exc 1975 Excoffier G, Gagnaire D, Utile J P, Vignon M. Synthesis of Oligosaccharides on Polymer Supports • IV • Reactions on a Popcorn Polymer. *Tetrahedron*, 1975, 31; 549~553
- Fag 1997 Fagnola M C, Candiana I, Visentin G, Cabri W, Zarini F. Solid-phase Synthesis of Indoles Using the Palladium-catalysed Coupling of Alkynes with Iodoaniline Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 2307~2310
- Fai 2000 Faita G, Paio A, Quadrelli P, et al. (4*S*)-*p*-Hydroxybenzyl-1,3-oxazolidin-2-one as a Solid-supported Chiral Auxiliary in Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 1265~1269
- Fan 1997 Fancelli D, Fagnola M C, Severino D, Bedeschi A. Solid Phase Synthesis of 2-Substituted

- Benzofurans via the Palladium-catalyzed Heterocannulation of Acetylenes. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 2311~2314
- Fan 1998 Fantauzzi P P, Yager K M. Synthesis of Diverse Tetrahydro-*p*-carboline-3-carboxamides and 2, 3-Bislactams On a Versatile 4-Hydroxythiophenol-linked Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 1291~1294
- Far 1976 Farrall M J, Frechet J M J. Bromination and Lithiation; Two Important Steps in the Functionalization of Polystyrene Resins. *J. Org. Chem.*, 1976, 41; 3877~3882
- Far 1978 Farrall M J, Frechet J M J. Reaction of Crosslinked Chloromethyl Polystyrene with 1,4-Butanedithiol; Site-Site Interactions and Their Control. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100; 7998
- Far 1979 Farrall M J, Durst T, Frechet J M J. Polymeric Reagents • IV • Generation of Sulfonium Ylides on Insoluble Resins by Phase Transfer Catalysts. *Tetrahedron Lett.*, 1979; 203~206
- Far 2000 Farrant E, Rahman S S. A Solid-phase Synthetic Route to Substituted 7-Azabenzimidazoles Suitable for Combinatorial Library Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5383~5386
- Fat 1996 Fathi R, Rudolph M J, Gentles R G Patel R, MacMillan E W, Reitman M S, Pelham D, Cook A F. Synthesis and Properties of Combinatorial Libraries of Phosphoramidates. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 5600~5609
- Fav 2000 Fava C, Galeazzi R, Maria E, et al. Conjugate Intra and Intermolecular Addition Mediated by Methoxide Anion on Polymeric Support. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8577~8580
- Fer 2001 Fernandez-Forner D, Casals G, Navarro E, et al. Solid-phase Synthesis of 4-Aminopiperidine Analogues Using the Alloc Protecting Group; an Investigation of Alloc Removal from Secondary Amines. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 4471~4474
- Fin 1989 Findeis M A, Kaiser E T. Nitrobenzophenone Ox/me Based Resins for the Solid-phase Synthesis of Protected Peptide Segments. *J. Org. Chem.* 1989, 54; 3478~3482
- Fit 1997a Fitch W L, Szardenings A K. Chemiluminescent Nitrogen Detection for HPLC; An Important New Tool in Organic Analytical Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 1689~1692
- Fit 1997b Fitzpatrick L J, Rivero R A. Solid Phase Synthesis of Substituted Aminosulfonyl Ureas Using a Sulfonylcarbamate Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7479~7482
- Fiv 1997 Fivush A M, Willson T M. AMEBA; An Acid Sensitive Aldehyde Resin for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7151~7154
- Fle 1996 Flegelova Z, Patek M. Bis-allylic Templates for Pd(0)-catalyzed Solid Phase Synthesis of Tertiary Amines. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 6735~6738
- Flo 1996 Floyd C D, Lewis C N, Patel S R, Whittaker M. A Method for the Synthesis of Hydroxamic Acids on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 8045~8048
- For 1991 Forder S P A, Red J L, Pirrung M, et al. Light-directed Spatially Addressable Parallel Chemical Synthesis. *Science*, 1991, 251; 767
- For 1995 Forman F W, Sucholeiki I. Solid-phase Synthesis of Biaryls via the Stille Reaction. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 523~528
- Fra 1995 Franot C, Stone G B, Engeli P, Spondlin C, Waldvogel E. A Polymer-bound Oxazaborolidine Catalyst; Enantioselective Borane Reductions of Ketones. *Tetrahedron; Asymmetry*, 1995, 6; 2755~2766
- Fra 1997 Fraley M E, Rubino R S. Two Methods for the Preparation of 2-Cyclohexenones from Resin-bound 1,3-Cyclohexanedione. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 3365~3368

- Fre 1971 Frechet J M, Schuerch C. Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides • I • Preparation of the Solid Support. Polyl [*p*-(1-propen-3-ol-1-yl)styrene]. *Am. Chem. Soc.*, 1971, 93: 492~496
- Fre 1972a Frechet J M, Schuerch C. Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides • II • Steric Control by C-6 Substituents in Glucoside Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94: 604~609
- Fre 1972b Frechet J M, Schuerch C. Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides • III • Preparation of Some Derivatives of Di- and Trisaccharides via a Simple Alcoholysis Reaction. *Carbohydr. Res.*, 1972, 22: 399~412
- Fre 1975a Frechet J M J, Haque K E. Polymeric Reagents. Preparation of Resins Containing Polyvinylperbenzoic Acid Units. *Macromolecules*, 1975, 8: 130~134
- Fre 1975h Frechet J M J, Haque K E. Use of Polymers as Protecting Groups in Organic Synthesis • II • Protection of Primary Alcohol Functional Groups. *Tetrahedron Lett.*, 1975: 3055~3056
- Fre 1975c Frechet J M J, Pelle G. Use of Polymers as Protecting Groups in Organic Synthesis. Preparation of Partially Substituted Derivatives of D-Glucose. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975: 225~226
- Fre 1978 Frechet J M J, Seymour E. Use of Polymers as Protecting Groups in Organic Synthesis • VII • Preparation of Monobenzoates of Acyclic Triols. *Israel J. Chem.*, 1978, 17: 253~256
- Fre 1979a Frechet J M J, de Smet M, Farrall M J. Chemical Modification of Crosslinked Resins by Phase Transfer Catalysis: Preparation of Polymer-bound Dinitriles and Diamines. *Tetrahedron Lett.*, 1979: 137~138
- Fre 1979b Frechet J M J, de Smet M D, Farrall M J. Application of Phase-transfer Catalysis to the Chemical Modification of Cross-linked Polystyrene Resins. *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 1774~1779
- Fre 1979c Frechet J M J, de Smet M D, Farrall M J. Functionalization of Crosslinked Polystyrene Resins • 2 • Preparation of Nucleophilic Resins Containing Hydroxyl or Thiol Functionalities. *Polymer*, 1979, 20: 675~680
- Fre 1980 Frechet J M J, Farrall M J, Benezra C, Cheminat A. Removal of Allergens from Natural Oils by Selective Binding to Polymer Supports • III • Preprints. *Polymer*, 1980, 21: 101~103
- Fre 1981 Frechet J M J. Synthesis and Applications of Organic Polymers as Supports and Protecting Groups. *Tetrahedron*, 1981, 37: 663~683
- Fre 1984a Frechet J M J, Kelly J, Sherrington D C. Some Novel Polymer-supported Optically Active Phase Transfer Catalysis • 1 • Synthesis. *Polymer*, 1984, 25: 1491~1498
- Fre 1994b Frenette R, Friesen R W. Biaryl Synthesis via Suzuki Coupling on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9177~9180
- Fre 1996 Fretz H. Solid Phase Synthesis of Peptides Containing Novel L-Phenylalanine Derivatives Substituted with Vicinal Tricarbonyl Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8479~8482
- Fri 2000 Frieboes K C, Andersen S, Breinholt J. Synthesis of Symmetrical Dimeric *N,N'*-Linked Peptides on Solid Support by Olefin Metathesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9153~9156
- Frul 1996 Fruechtel J S, Jung G. Organic Chemistry on Solid Supports. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35: 17~42
- Fuc 2002 Fuchi N, Doi T, Cao B, et al. The Solid-phase Parallel Synthesis of  $\beta$ -Strand Mimetic Tem-

- plates via 1,3-Dipolar Cycloaddition with Resin-bound Vinylsulfone. *Synlett.*, 2002, 2: 285~289
- Fur 1997a Furth P S, Reitman M S, Cook A F. A Novel Formamidine Linker for use in Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5403~5406
- Fur 1997b Furth P S, Reitman M S, Gentles R, Cook A M. Solid-phase Synthesis of Novel Amino-ether Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6643~6646
- Fur 2001 Furman B, Lysek R, Matyjasek L, et al. Synthesis of Solid-phase Bound Sulfonate Esters. *Synth. Commun.*, 2001, 31: 2795~2802
- Fyl 1976 Fyles T M, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • V • The Preparation of Monoacetates of Symmetrical Diols. *Can. J. Chem.*, 1976, 54: 935~942
- Fyl 1977 Fyles T M, Leznoff C C, Weatherston J. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • VIII • The Total Stereoselective Synthesis of Cis Insect Sex Attractants on Solid Phases. *Can. J. Chem.*, 1977, 55: 4135~4143
- Fyl 1978 Fyles T M, Leznoff C C, Weatherston J. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • Part XV • Bi-functionalized Resins. Applications to the Synthesis of Insect Sex Attractants. *Can. J. Chem.*, 1978, 56: 1031~1041
- Car 1997a Garcia-Echeverria C. A Base Labile Handle for Solid Phase Organic Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8933~8934
- Gar 1997b Garigipati R S. Reagents for Combinatorial Organic Synthesis: Preparation and Uses of Rink-chloride. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6807~6810
- Gar 1998 Garibay P, Nielsen J, Hoeg-Jensen T. Decarboxylation-based Traceless Linking with Aroyl Acrylic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 2207~2210
- Gas 1995 Gasparrini F, Misiti D, Villani C, Borchardt A, Burger M T, Still W C. Enantioselective Recognition by a New Chiral Stationary Phase at Receptorial Level. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 4314~4315
- Gav 1979 Gavina F, Gil P, Palazon B. Pericyclic Reactions of Diimine. *Tetrahedron Lett.*, 1979: 1333~1336
- Gay 1997 Gayo L M, Suto M J. Traceless Linker: Oxidative Activation and Displacement of a Sulfur-based Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 211~214
- Gen 1995 Gennari C, Nestler H P, Salom B, Still W C. Solid-phase Synthesis of Vinylogous Sulfonyl Peptides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, 34: 1763~1765
- Gen 2000 Gendre F, Diaz P. Coupling Reaction of Chalcogenyl Halides with Alkynes on a Solid-support. Synthesis of New Selenium-containing Retinoids. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5193~5197
- Geo 1996 George M H, Hailes H C, Widdowson D A. The Synthesis of Precisely Structured Polyurethanes • Part 2 • Chain Building Methodology. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1996: 1395~1401
- Ger 1990 Gerigk U, Gerlach M, Neumann W P, Vieler R, Weintritt V. Polymer-supported Organotin Hydrides as Immobilized Reagents for Free Radical Synthesis. *Synthesis*, 1990: 448~452
- Ger 1991 Gerlach M, Jordens F, Kuhn H, Neumann W P, Peterseim M. A Polymer-supported Organotin Hydride and Its Multipurpose Application in Radical Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1991, 56: 5971~5972
- Gib 1999 Gibson C, Goodman S L, Hahn D, et al. Novel Solid-phase Synthesis of Azapeptides and

- Azaeptoides via Fmoc. Strategy. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 7388~7394
- Gib 2000 Gibson C, Kessler H. 2-Fluoropyrimidine as an Efficient Reagent in Solid-phase Synthesis of N-Aryl and N-Alkyl-N-pyrimidin-2-yl Amines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1725~1728
- Gif 1998 Giffels G, Beliczey J, Felder M, Kragl U. Polymer Enlarged Oxazaborolidines in a Membrane Reactor; Enhancing Effectivity by Retention of the Homogeneous Catalyst. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9: 691~696
- Gil 1996 Gilbertson S R, Wang X. The Combinatorial Synthesis of Chiral Phosphine Ligands. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6475~6478
- Gir 1984 Giralt E, Rizo J, Pedrosa E. Application of Gel-phase<sup>13</sup>C NMR to Monitor Solid Phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron*, 1984, 40: 4141~4152
- Gir 1997 Girdwood J A, Shute R E. Solid-phase Synthesis of Tri-functionalised,  $\alpha$ -Substituted Carbamoylmethyl-Homocysteine Compounds. Their Release from the Resin and Subsequent Intramolecular Cyclisation to Give Novel 1,3,3-Trisubstituted Succinimides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997: 2307~2308
- Gof 1995a Goff D A, Zuckermann R N. Solid-phase Synthesis of Defined 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Mixtures. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 5744~5745
- Gof 1995b Goff D A, Zuckermann R N. Solid-phase Synthesis of Highly Substituted Peptoid 1(2H)-Isoquinolinones. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 5748~5749
- Gof 1996 Goff D A, Zuckermann R N. The Synthesis of 2-Oxopiperazines by Intramolecular Michael Addition on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6247~6250
- Gof 1998a Goff D. The Synthesis of 2-Imidazolidones on Solid Support by Tandem Aminoacylation/Michael Addition. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1477~1480
- Gof 1998b Goff D A. A Peptoid Based Synthesis of Di- and Tri-Substituted 2-Oxopiperazines on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 1473~1476
- Gol 1978 Goldwasser J M, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • Part IV • The Solid Phase Synthesis of Monoester Monoamides and Monoester Monoalcohols from Symmetrical Diacid Chlorides. *Can. J. Chem.*, 1978, 56: 1562~1568
- Gol 2000 Golebiowski A, Klopfenstein S R, Chen J J, et al. Solid-supported HTOS of Peptide  $\beta$ -Turn Mimetics via Petasis Reaction/DKP Formation. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4841~4844
- Gon 2002 Gonzalez-Gomez J C, Uriarte-Villares E, Figueroa-Perez S. A Cyclative Cleavage Approach to the Solid Phase Synthesis of 2-Oxa-1,4-piperazines. *Synlett.*, 2002, 7: 1085~1088
- Gop 1997 Gopalsamy A, Pallai P V. Combinatorial Synthesis of Heterocycles; Solid Phase Synthesis of 2-Arylquinoline-4-carboxylic Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 907~910
- Gor 1994 Gordon E M, Barrett R W, Dower W J, Fodor S P A, Gallop M A. Applications of Combinatorial Technologies to Drug Discovery • 2 • Combinatorial Organic Synthesis, Library Screening Strategies, and Future Directions. *J. Med. Chem.*, 1994, 37: 1385~1401
- Gor 1995 Gordon D W, Steele J. Reductive Alkylation on a Solid Phase; Synthesis of a Piperazinedione Combinatorial Library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5: 47~50
- Gor 1996a Gordeev M F, Patel D V, Gordon E M. Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles; A Solid-phase Synthesis of 1,4-Dihydropyridines. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 924~928
- Gor 1996b Gordeev M F, Patel D V, Wu J, Gordon E M. Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles; Solid Phase Synthesis of Pyridines and Pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Tetrahed-*

- ron Lett.*, 1996, 37: 4643~4646
- Gor 1997a Gordeev M F, Gordon E M, Patel D V. Solid Phase Synthesis of *p*-Sultams. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 8177~8181
- Gor 1997b Gordeev M F, Hui H C, Gorcon E M, Patel D V. A General and Efficient Solid Phase Synthesis of Quinazolin-2,4-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1729~1732
- Gor 2000 Gordon K, Bolger M, Khan N, et al. A Stereoselective Synthesis of 1,3,4-Substituted  $\beta$ -Lactams from Polymer-supported Chiral Oxazolidine Aldehyde. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8621~8625
- Gos 1996 Gosselin F, Di Renzo M, Ellis T H, Lubell W D. Photoacoustic FTIR Spectroscopy, a Nondestructive Method for Sensitive Analysis of Solid-phase Organic Chemistry. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 7980~7981
- Gos 1999 Gosselin F, Betsbrugge J V, Hatam M, et al. A Novel Linking-protecting Group Strategy for Solid-phase Organic Chemistry with Configurationally Stable a [N-(Phenylfluorenyl)]amino Carbonyl Compounds; Synthesis of Enantiopure Norephedrine on Solid Support. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 2486~2493
- Gou 1996 Gouilleux L, Fehrentz J-A, Winternitz F, Martinez J. Solid Phase Synthesis of Chiral 3-Substituted Quinazolin-2,4-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7031~7034
- Gou 2000 Gouault N, Cupif J F, Sauleau A, et al.  $\gamma$ -Methyl-substituted- $\gamma$ -butyrolactone Solid-phase Synthesis Employing a Cyclisation-Cleavage Strategy. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7293~7297
- Gow 1997 Gowravaram M R, Gallop M A. "Traceless" Solid Phase Synthesis of Furans via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Isomuchnonones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6973~6976
- Gra 1997 Gray M S, Kwon S, Schultz P G. Combinatorial Synthesis of 2,9-Substituted Purines. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1161~1164
- Gre 1995 Green J. Solid Phase Synthesis of Lavendustin A and Analogs. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 4287~4290
- Gre 2001 Green G M, Peet N P, Metz W A. Polystyrene-supported Benzenesulfonyl Azide; A Diazo Transfer Reagent. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 2509~2511
- Gri 1997 Griffith D L, O'Donnell M J, Pottorf R S, Scott W L, Porcojr J A. Tandem UPS; Sequential Mono- and Dialkylation of Resin-bound Glycine via Automated Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8821~8824
- Gro 1999 Grosche P, Holtzel A, Walk T B, et al. Pyrazole, Pyridine and Pyridone Synthesis on Solid support. *Synthesis*, 1999, 11: 1961~1970
- Gru 1973 Grubbs R H, Gibbons C, Kroll L C, Bonds W D Jr, Brubaker C H Jr. Activation of Homogeneous Catalysts by Polymer Attachment. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95: 2373~2375
- Gru 1976 Grubbs R H, Su S H. The Preparation of Polymeric Organophosphorus Ligands for Catalyst Attachment. *J. Organometallic Chem.*, 1976: 151~157
- Gru 1997 Grubbs R, Lau C P, Cukier R, Brubaker C Jr. Polymer Attached Metallocenes. Evidence for Site Isolation. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 99: 4517~4518
- Gud 1996 Gude M, Piarulli U, Potenza D, Salom B, Gennari C. A New Method for the Solution and Solid Phase Synthesis of Chiral *p*-Sulfonopeptides under Mild Conditions. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8589~8592
- Gui 1996 Guiles J W, Johnson S G, Murray W V. Solid-phase Suzuki Coupling for C-C Bond Formation. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 5169~5171

- Gui 2000 Guiller F, Orain D, Bradley M. Linkers and Cleavage Strategies in Solid-phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.*, 2000, 100; 2091~2157
- Gui 2000a Guichard G, Semetey V, Rodriguez M, et al. Solid Phase Synthesis of Oligoureas Using *O*-Succinimidyl-(9*H*-fluoren-9-yl methoxycarbonylamino)-ethylcarbamate Derivatives as Activated Monomers. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 1553~1557
- Cui 2000b Guillaumie F, Kappel J C, Kelly N M, et al. Solid-phase Synthesis of C-Terminal Peptide Aldehydes from Amino Acetals Anchored to a Backbone Amide Linker (BAL) Handle. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6131~6135
- Gus 2001 Gustafsson M, Olsson R, Andersson C M. General Combinatorial Synthesis of Tertiary Amines on Solid Support. A Novel Conditional Release Strategy based on Traceless Linking at Nitrogen. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 133~136
- Gut 1973 Guthrie R D, Jenkins A D, Roberts G A F. Synthesis of Oligosaccharides on Polymer Supports • II • Synthesis of *p*-D-Gentiobiose Derivatives on Soluble Support Copolymers of Styrene and 6-*O*-(*p*-Vinylbenzoyl) or 6-*O*-(*p*-Vinylphenylsulfonyl) Derivatives of D-Glucopyranose. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973; 2414~2417
- Gut 2000 Guthrie E J, Macritchie J, Hartley R C. Alkylidenation of Eaters on Solid Support and Traceless Synthesis of 2-Substituted Benzofurans. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4987~4990
- Guz 2001 Guzaev A P, Manoharan M. Novel Reagents for Terminal Phosphorylation and Thiophosphorylation of Synthetic Oligonucleotides. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 4769~4773
- Haa 2001 Huang R, Leach A G, Ley S V, et al. New Polyethylene Glycol Polymers as Ketal Protecting Groups—A Polymer Supported Approach to Symmetrically Substituted Spiroketal. *Synth. Commun.*, 2001, 31; 2965~2977
- Hal 1982 Hall T W, Greenberg S, McArthur C R, Khouw B, Leznoff C C. The Solid Phase Synthesis of Unsymmetrical Phthalocyanines. *Nouv. J. Chem.*, 1982, 6; 653~658
- Hal 1994 Halcomb R L, Huang H, Wong C-H. Solution- and Solid-phase Synthesis of Inhibitors of *H. pylori* Attachment and E-selectin-mediated Leukocyte Adhesion. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 11315~11322
- Hal 1997 Halm C, Evarts J, Kurth M J. A New Attachment/Cleavage Strategy; Polymer-bound Allylic Sulfones in a Solid-phase Route to Trisubstituted Olefins. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7709~7712
- Hal 2001 Hall D G, Manku S, Wang F. Solution and Solid-phase Strategies for the Design, Synthesis and Screening of Libraries Based on Natural Product Templates: A Comprehensive Survey. *J. Comb. Chem.*, 2001, 3; 126~150
- Ham 1996 Hamper B C, Dukeshere D R, South M S. Solid-phase Synthesis of Proline Analogs via a Three Component 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3671~3674
- Ham 1998a Hamper B C, Kolodziej S A, Scates A M. Knoevenagel Condensation of Unsymmetrical Malonamic Esters and Malonates on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 2047~2050
- Ham 1998h Hamper B C, Kolodziej S A, Scales A M, Smith R G, Cortez E. Solid Phase Synthesis of *p*-Peptoids; *N*-Substituted *p*-Aminopropionic Acid Oligomers. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 708~718
- Ham 1974 Hanessian S, Ogawa T, Guindon Y, Kamennof J L, Roy R. Utilization of Functionalized Polymers in Synthesis; Immobilization of Carbohydrates as Acetals, and Some Chemical

- Transformations, *Carbohydr. Res.*, 1974, 38: C15~C18
- Han 1996 Hanessian S, Yang R-Y. Solution and Solid Phase Synthesis of 5 Alkoxyhydantoin Libraries with a Three-fold Functional Diversity. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5835~5838
- Han 1997 Han H, Janda K D. Multipolymer-supported Substrate and Ligand Approach to the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36: 1731~1733
- Han 1998a Hanessian S, Xie F. Exploring Functional and Molecular Diversity with Polymer-bound *p*-Alkoxybenzyl Ethers-Scope and Applications of Preparatively Useful Organic Reactions. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 737~740
- Han 1998b Hanessian S, Xie F. Polymer-bound *p*-Alkoxybenzyl Trichloroacetimidates: Reagents for the Protection of Alcohols as Benzyl Ethers on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 733~736
- Har 1974 Harrison C R, Hodge P. Preparation of a Polymer supported Per acid and Its Use to Oxidize Olefins to Epoxides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974: 1009~1010
- Har 1976 Harrison C R, Hodge P. Preparation of Polymer-supported Peroxy-acids and their Use to Oxidize Olefins to Epoxides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1976: 605~609
- Har 2001 Harcastle I R, Barber A M, Marriott J H, et al. Polymer-assisted Solution-phase Library Synthesis of 4-Alkoxy-2-hydroxy-3,5,6-trifluorobenzoic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1363~1365
- Hau 1995 Hauske J R, Dorff P. A Solid Phase CBZ Chloride Equivalent. A New Matrix Specific Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 1589~1592
- Hav 2001 Havez S, Begtrup M, Vedso P, et al. Palladium(0)-catalyzed Arylation of Resin-bound Imidazol-2-ylzinc Chlorides. *Synthesis*, 2001, 6: 909~913
- Hei 1972 Heitz W, Michels R. Polymeric Wittig Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, 11: 298~299
- Hei 1997 Heinonen P, Lonnberg H. A Novel Support for Derivatization and Subsequent *N*-Alkylation of Secondary Amines; Preparation of *N*-Alkylated 5-and 6-Alkoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via Mitsunobu Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8569~8572
- Hei 2001 Heine N, Germeroth I, Mergener J S, et al. A Modular Approach to the SOPT Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted Hydantoins on Cellulose Membranes. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 227~230
- Her 1996 Hermkens P H H, Ottenheijm H C J, Rees D. Solid-phase Organic Reactions: A Review of the Recent Literature. *Tetrahedron*, 1996, 52: 4527~4554
- Her 1997a Hernandez A S, Hodges J C. Solid-supported *tert*-Alkoxyacylation Reagents for Anchoring of Amines During Solid Phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 3153~3157
- Her 1997b Hermkens P H H, Ottenheijm H C J, Rees D. Solid-phase Reactions • II • A Review of the Literature Nov 95~Nov 96. *Tetrahedron*, 1997, 53: 5643~5678
- Her 2001 Hermann C, Giammasi C, Geyer A. Synthesis of Hapalysin Analogs by Solid-phase Assembly of Acyclic Precursors. *Tetrahedron*, 2001, 57: 8999~9010
- Hir 1983 Hirao A, Itsuno S, Hattori I, Yamaguchi K, Nakahama S, Yamazaki N. New Method for the Preparation of Benzhydrylamine Resins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983: 25~26
- Hir 1995 Hiroshige M, Hauske J R, Zhou P. Palladium-mediated Macrocyclization on Solid Support and Its Applications to Combinatorial Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117:



- 11590~11591
- Hir 1997 Hird N W, Irie K, Nagai K. Solid Phase Synthesis of 2-Aminobutadienes Using a Piperazine Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7111~7114
- Ho 1997 Ho C Y, Kukia M J. Carbamate Linkers as Latent N-Methylamines in Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 2792~2802
- Hoc 1990 Hocart S J, Murphy W A, Coy D H. Analogues of Growth Hormone-releasing Factor(1~29) Amide Containing the Reduced Peptide Bond Isostere in the N-Terminal Region. *J. Med. Chem.*, 1990, 33; 1954~1958
- Hod 1980 Hodge P, Sherrington D C. Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis. Chichester; Wiley, 1980
- Hod 1983 Hodge P, Waterhouse J. Preparation of a Polymer-supported Diol and Its Use in Isolating Aldehydes and Ketones from Mixtures and as a Protecting Group for Aldehydes and Ketones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1983; 2319~2323
- Hod 1985 Hodge P, Khoshdel E, Waterhouse J, Frechet I M J. Michael Additions Catalyzed by Cinchona Alkaloids Bound via Their Vinyl Groups to Preformed Crosslinked Polymers. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1985; 2327~2331
- Hoe 1996 Hoekstra W J, Maryanoff B E, Andrade-Gordon P, Cohen J H, Costanzo M J, Damiano B P, Haertlein B J, Harris B D, Kauffman J A, Keane P M, McComsey D F, Villani F J, Yabut S C. Solid-phase Parallel Synthesis Applied to Lead Optimization; Discovery of Potent Analogs of GP II b/III a Antagonist RWj-50042. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6; 2371~2376
- Hoe 1997 Hoekstra W J, Greco M N, Yabut S C. Solid-phase Synthesis via N-Terminal Attachment to the 2-Chlorotrityl Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 2629~2632
- Hol 1979 Holy N L. Versatile Polymer-bound Hydrogenation Catalysts. Rhodium D-Catalyzed Hydrogenation. *J. Org. Chem.*, 1979, 44; 239~243
- Hol 1995 Holmes C P, Chinn J P, Look G C, Gordon E M, Gallop M A. Strategies for Combinatorial Organic Synthesis; Solution and Polymer-supported Synthesis of 4-Thiazolidinones and 4-Metathiazanones Derived from Amino Acids. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 7328~7333
- Hol 1997 Holmes D, Smith E, Nowick J. Solid-phase Synthesis of Artificial  $\beta$ -Sheets. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119; 7665~7669
- Hon 1998 Hone N D, Davies S G, Devereux N J, Taylor S L, Baxter A D. A Highly Acid Labile Linker for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 897~900
- Hon 2000 Hone N D, Payne L J. Solid-phase Synthesis of Agel 416: A Novel Approach to Modified Polyamines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6149~6152
- Hon 2001 Hone N D, Payne L J, Tice C M. Direct Release of Nitriles from solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1115~1118
- Hor 1978 Horiki K, Igano K, Inouye K. Synthesis of the Merrifield Resin Esters of N-Protected Amino Acids with the Aid of Hydrogen Bonding. *Chem. Lett.*, 1978; 165~168
- Hu 1996 Hu Q-S, Zheng X-F, Pu L. The First Optically Active and Sterically Regular Poly(1,1'-bi-2-naphthol)s; Precursors to a New Generation of Polymeric Catalysts. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 5200~5201
- Hu 1999 Hu Y, Baudart S, Porco J A. Parallel Synthesis of 1,2,3-Thiadiazoles Employing a "Catch and Release" Strategy. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 1049~1051
- Hu 2001 Hu J B, Zhao G, Yang G S. et al. Asymmetric Borane Reduction of Prochiral Ketones by

- Polymer-supported Chiral Sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 303~304
- Hua 1982 Huang X, Chan C-C, Zhou Q-S. A New Polymeric Reagent— 8-Acyloxyquinoline Polymer for Acylation of Amines. *Synth. Commun.*, 1982, 12: 709~714
- Hua 1999 Huang S, Tour J M. Rapid Solid-phase Synthesis of Conjugated Homooligomers and [AB] Alternating Block Cooligomers of Precise Length and Constitution. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8898~8906
- Hua 2001a Huang W, Cheng S, Sun W. 2-Polystyrylsulfonyl Ethanol Supports for the Solid-phase Synthesis of Hydantoins and Ureas. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1973~1974
- Hua 2001b Huang X, Zhu Q, Xu Y. Synthesis of Polymeric Diaryliodonium Salts and Its Use in Preparation of Diaryl Sulfides and Diaryl Ethers. *Synth. Commun.*, 2001, 31: 2823~2828
- Hug 1996 Hughes I. Application of Polymer-bound Phosphonium Salts as Traceless Supports for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7595~7598
- Hul 1998 Hulme C, Peng J, Morton G. Novel Safety-catch Linker and Its Application with Ugi/De-Boc/Cyclization(UDC) Strategy to Access Carboxylic Acids, DKPs, BDZs and Others. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 7227~7230
- Hun 1996 Hunt J A, Roush W R. Solid-phase Synthesis of 6-Deoxy Oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 9998~9999
- Hut 1994 Hutchins S M, Chapman K T. A General Method for the Solid Phase Synthesis of Ureas. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 4055~4058
- Hut 1995 Hutchins S M, Chapman K T. A Strategy for Urea Linked Diamine Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 2583~2586
- Hut 1996a Hutchins S M, Chapman K T. Fischer Indole Synthesis on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4869~4872
- Hut 1996b Hutchins S M, Chapman K T. Solid Phase Synthesis of Tetrahydroisoquinclines and Tetrahydroimidazopyridines. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4865~4868
- Ish 2002a Ishihara K, Hasegawa A, Yamamoto H. Single-pass Reaction Column System with Super Bronsted Acid-Resin. *Synlett.* 2002, 8: 1296~1298
- Ish 2002b Ishihara K, Hasegawa A, Yamamoto H. - A Fluorous Super Bronsted Acid Catalyst: Application to Fluorous Catalysis Without Fluorous Solvents. *Synlett.*, 2002, 8: 1299~1301
- Isi 1982 Isied S S, Kuehn C G, Lyon J M, Merrifield R B. Specific Peptide Sequences for Metal Ion Coordination • 1 • Solid-phase Synthesis of *cyclo*(-Gly-His)<sub>3</sub>. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104: 2632~2634
- Ito 1975 Ito H, Takamatsu N, Ichikizaki I. A Promising Modification of the Carbodiimide Method Using an Insoluble Carbodiimide. *Chem. Lett.*, 1975: 577~578
- Its 1984 Itsuno S, Ito K, Hirao A, Nakahama S. Asymmetric Synthesis Using Chirally Modified Borohydrides • Part 2 • Enantioselective Reduction of Ketones with Polymeric (S)-Prolinol-Borane Reagent. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1984: 2887~2893
- Its 1987 Itsuno S, Sakurai Y, Ito K, Hirao A, Nakahama S. Asymmetric Reduction of Acetophenone O-Methyloxime with the Reagent Prepared from Borane and Polymer-supported (S)-(-)-2-Amino-3-(4-hydroxyphenyl)-1,1-diphenylpropan-1-ol. *Polymer*, 1987, 28: 1005~1008
- Its 2000 Itsuno S, Matsumoto T, Sato D, et al. Enantioselective Reduction of Oxime Ethers with Borane Catalyzed by Polymer-supported 2-Piperazinemethanol. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5879~5881
- Jac 1979 Jacobson S E, Mares F, Zambri P M. Biphasic and Triphasic Catalysis. Arsonated Polystyrenes as Catalysts in the Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones by Aqueous Hydrogen Peroxide. *J.*

- Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 6938~6946
- Jam 1997 James I W. A Compendium of Solid-phase Chemistry Publications. In: Moos W H, Pavia M R, Ellington A D, Kay B K, eds. Annual Reports in Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity, vol. 1. Leiden, The Netherlands: ESCOM, 1997. 326~344
- Jan 1982 Janout V, Regen S L. Polystyryl-Mercury Trifluoroacetate. A Convenient and Mild Reagent for Thiactal and Thioketal Hydrolysis. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2212~2213
- Jan 1997 Jang S-B. Polymer-bound Palladium-catalyzed Cross-coupling of Organoboron Compounds with Organic Halides and Organic Triflates. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 30, 1793~1796
- Jay 1976 Jayalekshmy P, Mazur S. Pseudodilution, the Solid-phase Immobilization of Benzyne. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 6710~6711
- Joh 1995 Johnson C R, Zhang B. Solid Phase Synthesis of Alkenes Using the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction and Monitoring by Gel Phase  $^{31}\text{P}$  NMR. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 9253~9256
- Jon 1998 Jonsson D, Molin H, Unden A. Solid Phase Synthesis of Tropane Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 1059~1062
- Jon 2001 Jonsson D, Erlandsson M, Unden A. Solid-phase Synthesis of Oxygen-bridged Tetrahydropyridones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 6953~6956
- Jos 2002 Jost M, Greie J C. The First Total Synthesis of Efrapeptin C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 4267~4270
- Jud 1996 Judice J K, Namenuk A K, Burnier J R. Rapid Assembly of "Subtilgase" Substrates to Elucidate Optimal Ligation Junctions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 1961~1966
- Jun 1997 Junggebauer J, Neumann W P. An Improved Synthesis of a Polymer-supported Distannane and Its Application to Radical Formation. *Tetrahedron*, 1997, 53, 1301~1310
- Kal 1974 Kalir R, Fridkin M, Patchornik A. (4-Hydroxy-3-nitro)benzylated Polystyrene. An Improved Polymeric Nitrophenol Derivative for Peptide Synthesis. *Eur. J. Biochem.*, 1974, 42, 151~156
- Kal 1993 Kaljuste K, Unden A. New Method for the Synthesis of *N*-Methyl Amino Acids Containing Peptides by Reductive Methylation of Amino Groups on the Solid Phase. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1993, 42, 118~124
- Kal 1995 Kaljuste K, Unden A. Solid-phase Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-*p*-carbolines. Implications for Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 9211~9214
- Kal 1996 Kaljuste K, Unden A. Solid-phase Synthesis of Peptide Aminoalkylamides Using an Allyl Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3031~3034
- Kam 1995 Kamahori K, Tada S, Ito K, Itsuno S. Synthesis of Polymer-supported Chiral *N*-Sulfonyl-amino Acids and Their Use in Asymmetric Diels-Alder Reaction of Cyclopentadiene with Methacrolein. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 2547~2555
- Kam 1996 Kamahori K, Ito K, Itsuno S. Asymmetric Diels-Alder Reaction of Methacrolein with Cyclopentadiene Using Polymer-supported Catalysts: Design of Highly Enantioselective Polymeric Catalysts. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8321~8324
- Kan 1994 Kania R S, Zuckermann R N, Marlowe C K. Free C-Terminal Resin Bound Peptides: Reversal of Peptide Orientation via a Cyclization/Cleavage Protocol. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 8835~8836
- Kan 1997 Kantorowski E J, Kurth M J. Solid-phase Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines: En Route to a New Class of Lonophores. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6797~6803
- Kan 2002 Kan T, Kobayashi H, Fukuyama T. Highly Versatile Synthesis of Polyamines by *Ns*-strate-

- gy on a Novel Trityl Chloride Resin. *Synlett.*, 2002, 8: 1338~1340
- Kat 1976 Kato M, Michels R, Heitz W. Synthesis of Selenium Containing Polymers as Polymer Reagent. *Polymer Lett.*, 1976, 14: 413~415
- Kat 1994 Kates S A, de Ie Torre B C, Eritja R, Albericio F. Solid-phase N-Glycopeptide Synthesis Using Allyl Side-chain Protected Fmoc-Amino Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 1033~1034
- Kat 1997a Katritzky A R, Toader D, Watson K, Kiely J S. New Synthesis of SASRIN<sup>TM</sup> Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7849~7850
- Kat 1997b Katritzky A R, Xie L, Zhang G, Griffith M, Watson K, Kiely J S. Synthesis of Primary Amines via Nucleophilic Addition of Organometallic Reagents to Aldimines on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7011~7014
- Kaw 1972 Kawana M, Emoto S. Asymmetric Synthesis on an Insoluble Polymer Support. *Tetrahedron Lett.*, 1972: 4855~4858
- Kaw 1974 Kawana M, Emoto S. Asymmetric Synthesis with Sugar Derivatives • V • The Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxy Acids on Insoluble Polymer Supports. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1974, 47: 160~165
- Kea 1996 Keating T A, Armstrong R W. Postcondensation Modifications of Ugi Four-component Condensation Products: 1-Isocyanocyclohexene as a Convertible Isocyanide. Mechanism of Conversion, Synthesis of Diverse Structures, and Demonstration of Resin Capture. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 2574~2583
- Kec 2000 Keck G E, Sanchez C, Wager C A. Macrolactonization of Hydroxy Acids Using a Polymer Bound Carbodiimide. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8673~8676
- Kha 1996 Khan N M, Arumugam V, Balasubramanian S. Solid Phase Reductive Alkylation of Secondary Amines. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 4819~4822
- Kic 1995 Kick E K, Ellman J A. Expedient Method for the Solid-phase Synthesis of Aspartic Acid Protease Inhibitors Directed toward the Generation of Libraries. *J. Med. Chem.*, 1995, 38: 1427~1430
- Kil 2001 Kilburn J P, Lau J, Jones R C F. 1,3,4-Oxadiazole Formations: A Novel Solid Support Strategy. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2583~2586
- Kim 1996 Kim J-M, Bi Y, Paikoff S J, Schultz P G. The Solid Phase Synthesis of Oligoureas. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5305~5308
- Kim 1997 Kim S W, Ahn S Y, Koh J S, Lee J H, Ro S, Cho H Y. Solid Phase Synthesis of Hydantoin Library Using a Novel Cyclisation and Traceless Cleavage Step. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4603~4606
- Kin 1979 King R B, Hanes R M. Polymer-anchored Palladium (II) Complexes as Catalysts for the Conversion of Quadricyclane to Norbornane. *J. Org. Chem.*, 1979, 44: 1092~1094
- Kir 2001 Kirschning A. Polymer-bound Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40: 650~679
- Kis 1997 Kiselyov A S, Armstrong R W. Solid Support Synthesis of Tetrahydroquinolines via the Criecco Three Component Condensation. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6163~6166
- Kit 2001 Kitagawa K, Aida C, Fujiwara H, et al. Facile Solid-phase Synthesis of Sulfated Tyrocontaining Peptides: Total Synthesis of Human Big Gastrin-II and Cholecystokinin(CCK)-39. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 1~10
- Kli 1996 Klinguer C, Melnyk O, Loing E, Gras Masse H. Synthesis of Hydrazinopeptides Using

- Solid Phase N Amination. Application To Chemical Ligation. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 7259~7262
- Klo 2000 Klopfenstein S R, Chen J J, Golebiowski A, et al. A practical Synthesis of Peptide Mimetics via the Solid-phase Petasis Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4835~4839
- Kob 1996a Kobayashi S, Hachiya I, Yasuda M. Aldol Reactions on Solid Phase. Sc(OtF)<sub>3</sub>-catalyzed Aldol Reactions of Polymer-supported Silyl Enol Ethers with Aldehydes Providing Convenient Methods for the Preparation of 1,3-Diol, *p*-Hydroxy Carboxylic Acid, and *p*-Hydroxy Aldehyde Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5569~5572
- Kob 1996b Kobayashi S, Moriwaki M, Akiyama R, Suzuki S, Hachiya I. Parallel Synthesis Using Mannich-type Three-component Reactions and "Field Synthesis" for the Construction of an Amino Alcohol Library. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 7783~7786
- Kob 1996c Kobayashi S, Nagayama S. A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Quinoline Derivatives Using a Novel Polymer-supported Scandium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 8977~8978
- Kob 1998 Kobayashi S, Aoki Y. *p*-Benzyloxybenzylamine (BOBA) Resin, A New Polymer-supported Amine Used in Solid-phase Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 7345~7348
- Koh 1996 Koh J S, Ellman J A. Palladium-mediated Three-component Coupling Strategy for the Solid-phase Synthesis of Tropane Derivatives. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 4494~4495
- Koh 2001 Kohn W D, Zhang L. Solid-phase Synthesis of Peptide-Heterocycle Hybrids Containing a Tripeptide-derived 6,6-Fused Bicyclic Subunit. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 4453~4457
- Kol 1996 Kolodziej S A, Hamper B C. Solid-phase Synthesis of 5,6-Dihydropyrimidine-2,4-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5277~5280
- Kon 1998 Kondo Y, Shinkai H, Tanji K. Solid Phase Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 1998
- Kow 1996 Kowalski J, Lipton M A. Solid Phase Synthesis of a Diketopiperazine Catalyst Containing the Unnatural Amino Acid(S)-Norarginine. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5839~5840
- Kra 1971 Kraus M A, Patchornik A. Reactive Species Mutually Isolated on Insoluble Polymeric Carriers • II • The Alkylation of Esters. *Israel J. Chem.*, 1971; 269~271
- Krc 1995 Krchnak V, Flegelova Z, Weichsel A S, Lebl M. Polymer-supported Mitsunobu Ether Formation and Its Use in Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36; 6193~6196
- Krc 1997a Krchnak V. Polymer-supported Synthesis of Diverse Perhydro-1,4,-diazepine-2,5-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7299~7302
- Krc 1997b Krchnak V, Weichsel A S, Lebl M, Felder S. Automated Solid-phase Organic Synthesis in Micro-plate Wells. Synthesis of *N*-(Alkoxyacyl) amine Alcohols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 1013~1016
- Kro 1997 Kroll F E K, Morphy R, Rees D, Gani D. Resin-immobilised Benzyl and Aryl Vinyl Sulfoxones; New Versatile Traceless Linkers for Solid-phase Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 8573~8576
- Kub 2000 Kubodera N, Okano T. Biological Activities of 19-Nor-1- $\alpha$ ,2,5-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Analogs. *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6; 791~796
- Kui 1999 Kuisle O, Quinoa E, Riguera R. A General Methodology for Automated Solid-phase Synthesis of Depsides and Depsipeptides. preparation of a Valinomycin Analogue. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 8063~8075
- Kup 2000 Kupihar Z, Varadi G, Monostori E, et al. Preparation of An Asymmetrically Protected

- Phosphoramidite and Its Application in Solid-phase Synthesis of Phosphopeptides. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4457~4461
- Kur 1994 Kurth M J, Ahlberg Randall L A, Chen C, Melander C, Miller R B, McAlister K, Reitz G, Kang R, Nakatsu T, Green C. Library-based Lead Compound Discovery: Antioxidants by an Analogous Synthesis/Deconvolutive Assay Strategy. *J. Org. Chem.*, 1994, 59; 5862~5864
- Kur 1996 Kurth M J, Randall L A A, Takenouchi K. Solid-phase Combinatorial Synthesis of Polyisoxazolines: A Two-reaction Iterative Protocol. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 8755~8761
- Lam 1997 Lam K S, Lebl M, Krchnak V. The "One-bead-One-compound" Combinatorial Library Method. *Chem. Rev.*, 1997, 97; 411~448
- Lan 2001 Lannuzel M, Lamothe M, Perez M. An Efficient One-pot, Purification-free Preparation of Amides Using Polymer-supported Reagents. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 6703~6705
- Lar 1996 Larhed M, Lindeberg G, Hallberg A. Rapid Microwave-assisted Suzuki Coupling on Solid-phase. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 8219~8222
- Las 1987 Laszlo P. Preparative Chemistry Using Supported Reagents. San Diego, Academic Press; 1987
- Lau 2002 Laursen J B, Visser P C, Nielsen H K. Solid-phase Synthesis of New Saphenamycin Analogues with Antimicrobial Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 12; 171~175
- Lea 2000a Leadbeater N E, Scott K A, Scott I J. Preparation of a Resin-bound Arene-Ruthenium Complex and Assessment of Its Use in Enol Formate Synthesis and Olefin Cyclopropanation. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 3231~3232
- Lea 2000b Leadbeater N E, Scott K A. Preparation of a Resin-bound Cobalt Phosphine Complex and Assessment of Its Use in Catalytic Oxidation and Acid Anhydride Synthesis. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 4770~4772
- Lea 2001 Leadbeater N E. Preparation of a Resin-bound Ruthenium Phosphine Complex and Assessment of Its Use in Transfer Hydrogenation and Hydrocarbon Oxidation. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 2168~2170
- LeB 1996 Le Bee C, Wickstrom E. Stereospecific Crignard-activated Solid Phase Synthesis of DNA Methylphosphonate Dimers. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 510~513
- Leb 1999 Lebl M, Krchnak V, Ibrahim G, et al. Solid-phase Synthesis of Large Tetrahydroisoquinoline Arrays by Two Different Approaches. *Synthesis*, 1999, 11; 1971~1978
- Lee 1996 Lee J, Griffin J H, Nicas T I. Solid-phase Synthesis of Bacitracin A. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 3983~3986
- Lee 1997 Lee B H. Solid-phase Synthesis of Cyclooctadepsipeptide PF 1022 Analog. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 757~760
- Lee 1998 Lee, J, Gauthier D, Rivero R A. Solid Phase Synthesis of 1-Alkyl-2-alkylthio-5-carbamoyl-benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 201~204
- Lee 1999 Lee Y, Silverman R B. Solid-phase Synthesis of N<sup>ω</sup>-Propylarginine-containing Dipeptides Derivatives. *Synthesis*, 1999, SI; 1495~1499
- Lee 2000 Lee C L, Sim M M. Solid-phase Combinatorial Synthesis of 5-Arylalkylidene Rhodanine. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5729~5732
- Lee 2001a Lee J, Doucette A, Wilson N S, et al. Solid Phase Synthesis of Chiral 2-Amino-benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 2635~2638
- Lee 2001b Lee C L, Chan K P, Lam Y, et al. Solid-phase Combinatorial Synthesis of 1,4-benzoxazin-

- 3(4H) one and, 1,4-Benzothiazin-3(4H)-one Derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1167~1169
- Lee 2001c Lee C L, Lam Y, Lee S Y. Solid-phase Combinatorial Synthesis of Benzothiazole and 2,3-Dihydro[1,5]benzothiazepine Derivatives, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 109~111
- LeH 1997 Le Hete C, David M, Carreaux F, Carboni B, Sauleau A. Synthesis of Functionalized  $\gamma$ - and  $\delta$ -Lactones via Polymer-bound Epoxides, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 5153~5156
- Lep 1999 Lepore S D, Wiley M R. Use of the Kaiser Oxime Resin in the Solid-phase Synthesis of 3-Aminobenzisoxazoles, *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 4547~4550
- Lep 2000 Lepore S D, Wiley M R. Studies on the Synthetic Compatibility of Aryloxime Linkers in the Solid-phase Synthesis of 3 Aminobenzisoxazoles, *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 2924~2932
- Ley 1995 Ley S V, Mynett D M, Kcot W-J. Solid Phase Synthesis of Bicyclo[2.2.2]octane Derivatives via Tandem Michael Addition Reactions and Subsequent Reductive Amination, *Synlett*, 1995; 1017~1020
- Lez 1972 Leznoff C C, Wong J Y. Use of Polymer Supports in Organic Synthesis. Synthesis of Mono-trityl Ethers of Symmetrical Diols, *Can J. Chem.*, 1972, 50; 2892~2893
- Lez 1973 Leznoff C C, Wong J Y. Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • III • Selective Chemical Reactions on One Aldehyde Group of Symmetrical Dialdehydes, *Can. J. Chem.*, 1973, 51; 3756~3764
- Lez 1976 Leznoff C C, Fyles T M. Synthesis of Insect Sex Attractants on Solid Phases, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976; 251~252
- Lez 1997a Leznoff C C, Dixit D M. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • XI • The Preparation of Monoethers of Symmetrical Dihydroxy Aromatic Compounds, *Can. J. Chem.*, 1977, 55; 3351~3355
- Lez 1977b Leznoff C C, Fyles T M, Weatherston J. Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • VIII • Solid Phase Synthesis of Insect Sex Attractants, *Can. J. Chem.*, 1977, 55; 1143~1153
- Lez 1977c Leznoff C C, Goldwasser J M. The Use of Insoluble Polymer Supports as Monoblocking Groups of Symmetrical Diacid Chlorides, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 18; 1875~1878
- Lez 1977d Leznoff C C, Sywanyk W. Use of Insoluble Polymer Supports in Organic Synthesis • 9 • Synthesis of Unsymmetrical Carotenoids on Solid Phases, *J. Org. Chem.*, 1977, 42; 3203~3205
- Lez 1978 Leznoff C C, Svirskaya P I. Solid-phase Synthesis of Unsymmetrical Tetraarylporphyrins, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1978, 17; 947
- Lez 1980 Leznoff C C, Yedidia V. The Solid Phase Synthesis of Tertiary Hydroxyesters from Symmetrical Diacid Chlorides Using Organomanganese Reagents, *Can. J. Chem.*, 1980, 58; 287~290
- Lez 1982 Leznoff C C, Hall T W. The Synthesis of a Soluble, Unsymmetrical Phthalocyanine on a Polymer Support, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23; 3023~3026
- Lez 1993 Leznoff C C, McArthur C R, Qin Y. Phthalocyanine-modified Silica Gels and Their Application in the Purification of Unsymmetrical Phthalocyanines, *Can. J. Chem.*, 1993, 71; 1319~1326
- Li 1997 Li W, Yan B. A Direct Comparison of the Mixing Efficiency in Solid-phase Organic Synthesis by Single Bead IR and Fluorescence Spectrometry, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 6485~6488

- Li 2000 Li P, Xu J C. Total Synthesis of Cyclosporin O Both in Solution and in Solid Phase Using Novel Thiazolium-, Immonium-, and Pyridinium type Coupling Reagents: BEMT, BDMP, and BEP. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 2951~2958
- Li 2000a Li W R, Lin Y S, Yo Y C. Lewis Acid-catalyzed Cleavage of Carbamate and Carbonate Resins. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6619~6622
- Li 2001 Li M, Wilson L J. A Facile and Practical Solid-phase Synthesis of Trisubstituted 2-Aminoimidazolones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1455~1458
- Lia 2001 Liao Y, Fathi R, Reitman M, et al. Optimization Study of Sonogashira Cross-coupling Reaction on High-loading Macrobead Using a Silyl Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 1815~1818
- Lil 2000 Liley M, Johnson T. Solid Phase Synthesis of Azapeptides Utilising Reversible Amides Bound Protection to Prevent Hydantoin Formation. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3983~3985
- Lin 2000 Lin X, Dorr H, Nuss J M. Utilization of Fukuyama's Sulfonamide Protecting Group for the Synthesis of *N*-Substituted  $\alpha$ -Amino Acids and Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3309~3313
- Lin 2001 Linares M L, Sanchez N, Alajarin R, et al. Solid-support-bound 1-Aminoimidazolium Chloromate; A Selective, Efficient and Recyclable Oxidant. *Synthesis*, 2001, 3; 382~388
- Lin 2000 Lipshutz B H, Shin Y J. Polystyrene-bound Cyclo-BINOLs. New Heterogeneous Ligands for Asymmetric Catalysis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 9515~9521
- Lip 2001 Lipshutz B H, Shin Y J. A New Silyl Linker for Reverse-Direction Solid-phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5629~5633
- Liu 1995 Liu G, Ellman J A. A General Solid-phase Synthesis Strategy for the Preparation of 2-Pyrrolidinemethanol Ligands. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 7712~7713
- Liu 2000 Liu X, Balasubramanian S. Strategies for the Synthesis of Fluorescently Labelled PNA. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 6153~6156
- Loh 1996 Lohray B B, Nandan E, Bhushan V. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes Using Silica Gel Supported Cinchona Alkaloid. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7; 2805~2808
- Loo 1994 Look G C, Holmes C P, Chinn J P, Gallop M A. Methods for Combinatorial Organic Synthesis: The Use of Fast<sup>13</sup>C NMR Analysis for Gel Phase Reaction Monitoring. *J. Org. Chem.*, 1994, 59; 7588~7590
- Loo 1995 Look G C, Murphy M M, Campbell D A, Gallop M A. Trimethylorthoformate: A Mild and Effective Dehydrating Reagent for Solution and Solid Phase Imine Formation. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36; 2937~2940
- Loo 1996 Look G C, Schuliek J R, Holmes C P, Chinn J P, Gordon E M, Gallop M A. The Identification of Cyclooxygenase-1 Inhibitors from 4-Thiazolidinone Combinatorial Libraries. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6; 707~712
- Lop 2000 Lopez-Macia A, Jimenez J C, Royo M, Kahalalide B, et al. Synthesis of A Natural Cyclodepsipeptide. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 9765~9769
- Lor 1996 Lorsbach B A, Miller R B, Kurth M J. Reissert-based "Traceless" Solid-phase Synthesis; Isoquinoline and Isoxazoline-containing Heterocycles. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 8716~8717
- Lor 2000 Lormann M, Dahmen S, Bräse S Hydro-dediazotiation of Diazonium Salts Using Trichlorosi-



- lane; New Cleavage Conditions for the Traceless Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 3813~3816
- Lor 2000a Lorthioir O, McKeown S C, Parr N J, et al. Practical Synthesis of a New Analytical Construct; Thiopyrimidine Safety-catch Linker for Facile Monitoring of Solid-phase Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8609~8613
- Lou 2001 Lou B. Novel Strategies for Solid-phase Construction of Small-molecule Combinatorial Libraries. *Drug. Disc. Today*, 2001, 6; 22~28
- Lun 2001 Lundquist J T, Pelletier J C. Improved Solid-phase Peptide Synthesis Method Utilizing  $\alpha$ -Azide-protected Amino Acids. *Org. Lett.*, 2001, 3; 781~785
- Lye 1996 Lye R P, Devlin T, Habus I, Ho N-H, Yu D, Agrawal S. N-Pent-4-enoyl Nucleosides: Application in the Synthesis of Support-bound and Free Oligonucleotide Analogs by the H-Phosphonate Approach. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 1539~1542
- Mac 1996 MacDonald A A, DeWitt S H, Hogan E M, Ramage R. A Solid Phase Approach to Quinolones Using the DIVERSOMER Technology. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 4815~4818
- Mae 1992 Maeji N J, Tribbick G, Bray A M, Geysen H M. Simultaneous Multiple Synthesis of Peptide-carrier Conjugates. *J. Immunol. Methods*, 1992, 146; 83~90
- Mai 2000 Maiorana S, Baldoli C, Licandro E, et al. New Polymer-bound Haloarene Chromium Dicarbonyl Isocyanide Complexes: A Successful Study Validating Their Use in Solid-phase Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7271~7275
- Mak 2000 Makino S, Suzuki N, Nakanishi E, et al. Efficient Solid-phase Synthesis of Quinazoline-2-thioxo-4-ones with SynPhase<sup>TM</sup> Lanterns. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8333~8337
- Mak 2000 Makara G M, Ma Y. Michael Addition of Amines to Vinyl Sulfonamides on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 4123~4125
- Mal 2000 Malkinson J P, Falconer R A, Toth I. Synthesis of C-Terminal Glycopeptides from Resin-bound Glycosyl Azides via a Modified Staudinger Reaction. *J. Org. Chem.*, 2000, 65; 5249~5252
- Mal 2000a Maltais R, Tremblay M R. Solid-phase Synthesis of Hydroxysteroid Derivatives Using the Diethylsilyloxy Linker. *J. Comb. Chem.*, 2000, 2; 604~607
- Mal 2002 Malagu K, Guerin P, Guillemin J C. Preparation of Soluble Polymeric Supports with a Functional Group for Liquid-phase Organic Synthesis. *Synlett.*, 2002, 2; 316~318
- Man 2000 Manzotti R, Reger T S, Janda K D. Improved Synthesis of (4-Ethenylphenyl)diphenyl Methanol and Its Application in the Preparation of Tertiary Functionalized Polystyrene Resin Containing Tetrahydrofuran Derived Cross-Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8417~8420
- Man 2001 Manku S, Laplante C, Kopac D, et al. A Mild and General Solid-phase Method for the Synthesis of Chiral Polyamines. *J. Org. Chem.*, 2001, 66; 874~885
- Mar 1970 Marshall DL, Liener I E. A Modified Support for Solid-phase Peptide Synthesis Which Permits the Synthesis of Protected Peptide Fragments. *J. Org. Chem.*, 1970, 35; 867~878
- Mar 1993 Marlowe C K. Peptide Cyclization on TFA Labile Resin Using the Trimethylsilyl(TMSE)Ester as an Orthogonal Protecting Group. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3; 437~440
- Mar 1996a Marquais S, Arit M. Aryl-Aryl Cross Coupling on a Solid Support Using Zinc Organic Reagents and Palladium Catalysis. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5491~5494
- Mar 1996b Marzinzik A L, Felder E R. Solid Support Synthesis of Highly Functionalized Pyrazoles and Isoxazoles; Scaffolds for Molecular Diversity. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 1003~1006
- Mar 1997a Marti R E, Bleicher K H, Bair K W. Solid Phase Synthesis of *p*-Peptides via Arndt-Eistert

- Homologation of Fmoc-protected Amino Acid Diazoketones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6145~6148
- Mar 1997b Marx M A, Grillot A L, Louer C T, Beaver K A, Bartlett, P A. Synthetic Design for Combinatorial Chemistry. Solution and Polymer-supported Synthesis of Polycyclic Lactams by Intramolecular Cyclisation of Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 6153~6167
- Mar 1998 Marzinzik A L, Felder E R. Key Intermediates in Combinatorial Chemistry: Access to Various Heterocycles from  $\alpha$ -*p*-Unsaturated Ketones on the Solid Phase. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 723~727
- Mar 2001 Markara G M, Ewing W, Ma Y, et al. Synthesis of Bicyclic Pyrimidine Derivatives as ATP Analogues. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 5783~5789
- Mar 2001a Marsh A, Carlisle S J, Smith S C. High-loading Scavenger Resins for Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 493~498
- Mas 1978 Masuda T, Stille J K. Transition Metal Catalyzed Asymmetric Organic Syntheses via Polymer-attached Optically Active Phosphine Ligands. Synthesis of R Amino Acids by Hydrogenation with a Polymer Catalyst Containing Optically Active Alcohol Sites. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100: 268~272
- Mat 1997a Mata E G. *p*-Lactams on Solid Support: Mild and Efficient Removal of Penicillin Derivatives from Merrifield Resin Using Aluminum Chloride. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6336~6338
- Mat 1997b Matthews J, Rivero R A. Base-promoted Solid-phase Synthesis of Substituted Hydantoins and Thiohydantoins. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6090~6092
- Mat 2000 Matsunaga S, Ohshima T, Shihasaki M. Immobilization of Asymmetric Multifunctional Catalysts on an Insoluble Polymer. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8473~8478
- Mat 2001 Matsuda A, Doi T, Tanaka H, et al. Parallel Synthesis of Oligosaccharide Conjugated Ene-diyne onto Silyl-linked Solid-support. *Synlett.*, 2001: 1101~1104
- May 1995 Mayer J P, Heil J R, Zhang J, Munson M C. An Alternative Solid-phase Approach to *d*-Oxytocin. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7387~7390
- May 1996a Mayer J P, Bankaitis-Davis D, Zhang J, Beaton G, Bjergarde K, Andersen C M, Goodman B A, Herrera C J. Application of the Pictet-Spengler Reaction in Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5633~5636
- May 1996b Mayer J P, Zhang J, Bjergarde K, Lenz D M, Gaudino J J. Solid phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8081~8084
- May 1997 Mayer J P, Lewis G S, Curtis M J, Zhang J. Solid Phase Synthesis of Quinazolines. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8445~8448
- May 2000 May P J, Bradley M, Harrowven D C, et al. A New Method of Forming Resin Bound Thioesters and Their Use as "Traceless" Linkers in Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1627~1630
- Maz 1979 Mazur S, Jayalekshmy P. Chemistry of Polymer-bound *o*-Benzyne. Frequency of Encounter between Substituents on Cross-linked Polystyrenes. *J. Am. chem. Soc.*, 1979, 101: 677~683
- McA 1982 McArthur C R, Worster P M, Jiang J L, Leznoff C C. Polymer Supported Enantioselective Reactions • II •  $\alpha$ -Methylation of Cyclohexanone. *Can. J. Chem.*, 1982, 60: 1836~1841
- McC 2000 McComas W, Chen L, Kin K. Convenient Synthesis of 2,9-Disubstituted Guamines Media-

- ted by Solid-supported Reagents. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 3573~3576
- McK 1972 McKinley S V, Rakshys J W Jr. Wittig Resins. Preparation and Application of Insoluble Polymeric Phosphoranes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972; 134~135
- McM 2000 McMurray J S, Khabashesk O, Birtwistle J S, et al. Convenient Preparation of 4-(Tetrazol-5yl)Phe for Use in Fmoc-based Solid-phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6555~6558
- Mel 1994 Meldal M, Auzanneau F-L, Hindsgaul O, Palcic M M. A PECA Resin for Use in the Solid-phase Chemical-Enzymic Synthesis of Glycopeptides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994; 1849~1850
- Mel 1997a Meldal M, Juliano M A, Jansson A M. Azido Acids in a Novel Method of Solid-phase Peptide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2531~2534
- Mel 1997b Mellor S L, Chan W C. 4-[2,4-Dimethoxyphenyl(*N*-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl-*N* alkylaminoxy)methyl]phenoxymethyl Polystyrene: A Multiple Solid-phase Approach to *N*-Alkylhydroxamic Acids. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1997; 2005~2006
- Mel 1997c Mellor S L, McGuire C, Chan W C. *N*-Fmoc-aminoxy-2-chlorotrityl Polystyrene Resin: A Facile Solid-phase Methodology for the Synthesis of Hydroxamic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3311~3314
- Mel 2000 Melean L G, Haase W C, Seeberger P H. A Novel 4,5-Dibromooctane-1,8-diol Linker for Solid-phase Oligosaccharide Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 4329~4333
- Mel 2001 Melnyk O, Fruchart J S, Grandjean C, et al. Tartronic Acid-based Linker for the solid-phase Synthesis of C-Terminal Peptide  $\alpha$ -Oxo Aldehydes. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 4153~4160
- Mer 1963 Merrifield R B. Solid Phase Peptide Synthesis • 1 • The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85: 2149~2154
- Meu 1995 Meutermans W D F, Alewood P F. The Solid Phase Synthesis of Dihydro-and Tetrahydroisoquinolines. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7709~7712
- Mey 1995a Meyer J-P, Davis P, Lee K B, Porreca F, Yamamura H I, Hraby V J. Synthesis Using a Fmoc-based Strategy and Biological Activities of Some Reduced Peptide Bond Pseudopeptide Analogues of Dynorphin A. *J. Med. Chem.* 1995, 38: 3462~3468
- Mey 1995b Meyers H V, Dilley G J, Durgin T L, Powers T S, Winssinger N A, Zhu H, Pavia M R. Multiple Simultaneous Synthesis of Phenolic Libraries. *Molecular Diversity*, 1995, 1: 13~20
- Mil 1997 Miller S C, Scanlan T S. Site-selective *N*-Methylation of Peptides on Solid Support. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 2301~2302
- Mir 2000 Miranda L P, Meutermans W D F, Smythe M L, et al. An Activated O $\rightarrow$ N Acyl Transfer Auxiliary: Efficient Amide-backbone Substitution of Hindered "Difficult" Peptides. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5460~5468
- Mit 1978 Mitchell A R, Kent S B H, Engelhard M, Merrifield R B. A New Synthetic Route to *tert*-Butyloxycarbonylaminoacyl-4-(oxymethyl) phenylacetamidomethyl-resin, an Improved Support for Solid-phase Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1978, 43: 2845~2852
- Miy 1999 Miyabe H, Fujishima Y, Naito T. Novel Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives Through Triethylborane-induced Solid-phase Radical Reactions. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 2174~2175
- Mja 1996 Mjalli A M M, Sarshar S, Baiga T J. Solid Phase Synthesis of Pyrroles Derived from a Four Component Condensation. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 2943~2946

- Moh 1996 Mohan R, Chou Y-L, Morrissey M M. Pictet-Spengler Reaction of Solid Support: Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro *p*-carboline Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3963~3966
- Mon 2000 Monnee M C F, Marijne M F, Brouwer A J, et al. A Practical Solid Phase Synthesis of Oligopeptidosulfonamide Foldamers. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7991~7995
- Moo 1992 Moon H S, Schore N E, Kurth M J. A Polymer-supported Chiral Auxiliary Applied to the Lactolactonization Reaction: Preparation of  $\gamma$ -Butyrolactones. *J. Org. Chem.*, 1992, 57; 6088~6089
- Moo 1994 Moon H-S, Schore N E, Kurth M J. A Polymer-supported C<sub>2</sub>-Symmetric Chiral Auxiliary; Preparation of Non-racemic 3,5-Disubstituted- $\gamma$ -butyrolactones. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35; 8915~8918
- Mor 1996 Morphy J R, Rankovic Z, Rees D C. A Novel Linker Strategy for Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 3209~3212
- Mor 1998 Morales G A, Corbett J W, DeGrando W F. Solid-phase Synthesis of Benzopiperazinones. *J. Org. Chem.*, 1998, 63; 1172~1177
- Mor 2000a Morley A D. Allyloxycarbonyl— a Useful Protecting Group for Phenolic Amino Acids and Application on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7401~7404
- Mor 2000b Morley A D. Optimisation and Synthesis of Libraries Derived from Phenolic Amino Acid Scaffolds. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7405~7408
- Mou 2001 Mourtas S, Gatos D, Barlos K. Solid Phase Synthesis of Benzothiazolyl Compounds. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 2201~2204
- Mue 1995 Mueller C, Kitas E, Wessel H P. Novel Oligosaccharide Mimetics by Solid-phase Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995; 2425~2426
- Mur 1995 Murphy M M, Schliek J R, Gordon E M, Gallop M A. Combinatorial Organic Synthesis of Highly Functionalized Pyrrolidines: Identification of a Potent Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor from a Mercaptoacyl Proline Library. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 7029~7030
- Mye 2002 Myers A G, Lauman B A. A Solid Supported Enantioselective Synthesis Suitable for the Rapid Preparation of Large Numbers of Diverse Structural Analogs of (-)-Saframycin A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124; 12969~12972
- Nak 2001 Nakamura K, Nishiyama H, Nishiyama S. Synthesis of a Cyclic Diaryl Ether Derivative under Solid-phase Conditions. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 6311~6313
- Nan 1997 Nandan E, Sudalai A, Ravindranathan T. New Polymer Supported Cinchona Alkaloids for Heterogeneous Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Olefins. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 2577~2580
- Nat 2000 Nataragan A, Madalengoitia J S. Optimization of Variables for Screening Solid-supported Metal Complexes as Oxidation Catalysis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5783~5787
- Nef 1997a Nefzi A, Ostresh J M, Houghten R A. The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries. *Chem. Rev.*, 1997, 97; 449~472
- Nef 1997b Nefzi A, Ostresh J M, Houghten R A. Solid Phase Synthesis of 1,3,4,7-Tetrasubstituted Perhydro-1,4-diazepine-2,5-diones. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 4943~4946
- Nef 1997c Nefzi A, Ostresh J M, Meyer J-P, Houghten R A. Solid Phase Synthesis of Heterocyclic Compounds from Linear Peptide; Cyclic Ureas and Thioureas. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 931~934

- Nef 2000 Nefzi A, Ong N A, Houghten R A. An Efficient Two-step Synthesis of Mono-, Di- and Triureas from Resin-bound Amides. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 5441~5446
- Nef 2001 Nefzi A, Ong N A, Houghten R A. Parallel Synthesis of 4,5-Dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-2,3-diones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5141~5143
- Nel 1996 Nelson J C, Young J K, Moore J S. Solid-phase Synthesis of Phenylacetylene Oligomers Utilizing a Novel 3-Propyl-3-(benzyl-supported) Triazene Linkage. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 8160~8168
- Nes 1994 Nestler H P, Bartlett P A, Still W C. A General Method for Molecular Tagging of Encoded Combinatorial Chemistry Libraries. *J. Org. Chem.*, 1994, 59; 4723~4724
- Ngu 1995 Nguyen S T, Grubbs R H. The Synthesis and activities of Polystyrene-supported Olefin Metathesis Catalysts Based on  $\text{Cl}_2(\text{PR}_1\text{R}_2=\text{CHCH}=\text{CPh}_2)$ . *J. Organomet. Chem.*, 1995, 497; 195~200
- Ngu 1997a Ngu K, Patel D V. A New and Efficient Solid Phase Synthesis of Hydroxamic Acids. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 7088~7089
- Ngu 1997b Ngu K, Patel D V. Preparation of Acid-labile Resins with Halide Linkers and Their Utility in Solid Phase Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 973~976
- Ni 1996 Ni Z-J, Maclean D, Holmes C P, Murphy M M, Ruhland B, Jacobs J W, Gordon E M, Gallop M A. Versatile Approach to Encoding Combinatorial Organic Syntheses Using Chemically Robust Secondary Amine Tags. *J. Med. Chem.*, 1996, 39; 1601~1608
- Nic 1997a Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, Ninkovic S, Sarabia F, He Y, Vourloumis D, Yang Z, Li T, Giannakakou P, Hamel E. Synthesis of Epthilones A and B in Solid and Solution Phase. *Nature*, 1997, 387; 268~272
- Nic 1997b Nicolaou K C, Vourloumis D, Li T, Pastor J, Winssinger N, He Y, Ninkovic S, Sarabia F, Vallberg H, Roschangar F, King N P, Ray M, Finlay V, Giannakakou P, Verdier-Pinard P, Hamel E. Designed Epthilones: Combinatorial Synthesis, Tubulin Assembly Properties, and Cytotoxic Action Against Taxol-resistant Tumor Cells. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36; 2097~2103
- Nic 1997c Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, DeRoose F. A General and Highly Efficient Solid Phase Synthesis of Oligosaccharides. Total Synthesis of a Heptasaccharide Phytoalexin Elicitor(HPE). *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119; 449~450
- Nic 2000 Nicolaou K C, Baran P O S, Zhong Y L. Novel Solution and Solid-phase Chemistry of  $\alpha$ -Sulfonated Ketones Applicable to Combinatorial Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122; 10246~10248
- Nie 1976 Nieuwstad T J, Kieboom A P G, Breijer A J, van der Linden J, van Bekkum H. Reversible Binding of Sulfur Dioxide by Polymer-bound 1,3-Diene Acceptor Systems. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, 95; 225~231
- Nie 1996 Nielsen J, Lyngsoe L O. Combinatorial Solid-phase Synthesis of Balanol Analogs. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 8439~8442
- Nie 2001 Niecypor P, Buchowicz W, Meester W J N, et al. Synthesis and Application of a New Polystyrene-supported Ruthenium Carbene Catalyst for Alkene Metathesis. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 7103~7105
- Nie 2002 Nielsen J. Combinatorial Synthesis of Natural Products. *Cur. Opin. Chem. Biol.*, 2002, 6; 297~305
- Nor 1996 Norman T C, Gray M S, Koh J T, Schultz P G. A Structure-based Library Approach to Ki-

- nase Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 7430~7431
- Nug 1997a Nugiel D A, Cornelius L A M, Corbett J W. Facile Preparation of 2,6-Disubstituted Purines Using Solid-phase Chemistry. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 201~203
- Nug 1997b Nugiel D A, Wacker D A, Nemeth G A. Facile Preparation of Chloromethylaryl Solid Supports Using Methanesulfonyl Chloride and Hunig's Base. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 5789~5790
- O'D 1996 O'Donnell M J, Zhou C, Scott W L. Solid-phase Unnatural Peptide Synthesis(UPS). *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 6070~6071
- O'D 1997 O'Donnell M J, Lugar C W, Pottorf R S, Zhou C. Solid-phase Synthesis of Unnatural Amino Acids Using Unactivated Alkyl Halides. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7163~7166
- Oh 2000 Oh H S, Hahn H G, Cheon S H, et al. Solid-phase Synthesis of 1,3-Oxazolidine Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5069~5072
- Ohn 2002 Ohno H, Kawamura K, Otake A, et al. Solid-phase Synthesis of 6-Sulfonylamino Morphinan Libraries. *Synlett.*, 2002, 1: 93~96
- Oht 1995 Ohtani N, Inoue Y, Inagaki Y, Fukuda K, Nishiyama T. Reactions of Amino Acid Decyl Esters with Nucleophiles Catalyzed by Polymer-supported Amine-Metal Complexes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1995, 68: 1669~1675
- Oji 1994 Ojima I, Tsai C-Y, Zhang Z. Catalytic Asymmetric Synthesis of Peptides on Polymer Support. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5785~5788
- Opa 2000 Opatz T, Kunz H. A Facile Cleavage of Allyl Ether on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 10185~10188
- Ora 2002 Orain D, Ellard J, Bradley M. Protecting Groups in Solid-phase Organic Synthesis. *J. Comb. Chem.*, 2002, 4: 1~16
- Ost 1994 Ostresh J M, Husar G M, Blondelle S, Dorner B, Weber P A, Houghten R A. "Libraries from Libraries"; Chemical Transformation of Combinatorial Libraries to Extend the Range and Repertoire of Chemical Diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 11138~11142
- Ouy 1998 Ouyang X, Armstrong R W, Murphy M M. A Novel Cleavage Technique to Generate Small Molecule Compounds and Libraries via a Two-resin System. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1027~1032
- Ove 2000 Overkleeft H S, Bos P R, Hekking B G, et al. Solid Phase Synthesis of Peptide Vinyl Sulfone and Peptide Epoxyketone Proteasome Inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6005~6009
- Pag 1999 Page P, Bradley M. Solid-phase Synthesis of Tyrosine Peptide Aldehydes, Analogues of (S)-MAPL. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 794~799
- Pai 1996 Paikoff S J, Wilson T E, Cho C Y, Schultz P G. The Solid Phase Synthesis of N-Alkylcarbamate Oligomers. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 5653~5656
- Pan 1996 Panek J S, Zhu B. Synthesis of Aromatic 1,2-Diazines by Inverse Electron Demand Diels-Alder Reaction of Polymer-supported 1, 2, 4, 5-Tetrazines. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8151~8154
- Pan 1997 Panek J S, Zhu B. Asymmetric Crotylation Reactions on Solid Support: Synthesis of Stereochemically Well-defined Polypropionate-like Subunits. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 12022~12023
- Par 1997a Park B-D, Lee H-L, Ryoo S-J, Lee Y-S. Convenient Method for Preparing Polystyrene

- Having a *p*-Hydroxy Group; Its Application to the Synthesis of Polyethylene Glycol grafted Polystyrene Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 591~594
- Par 1997b Parlow J J, Mishke D A, Woodard S S. Utility of Complementary Molecular Reactivity and Molecular Recognition(CMR/R) Technology and Polymer-supported Reagents in the Solution-phase Synthesis of Heterocyclic Carboxamides. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 5908~5919
- Par 1999 Park K H, Kurth M J. Solid-phase Synthesis of Novel Heterocycles Containing Thiobhydantoin and Isoxazole Rings. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 9297~9300
- Par 1999a Parrot I, Wermuth C G, Hibert M. Resin-bound Thiophenols as  $S_NAR$ -labile Linkers: Application to the Solid Phase Synthesis of Aminopyridazines. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7975~7978
- Par 2000 Park K H, Kurth M J. Hydantoin Formation by Cyclo-elimination; Reactivity Difference Between Merrifield-and Wang Resins. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7409~7413
- Pat 1970 Patchornik A, Kraus M A. Reactive Species Mutually Isolated on Insoluble Polymeric Carriers • I • The Directed Monoacylation of Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92: 7587~7589
- Pat 1975 Patchornik A, Kraus M A. The Use of Polymeric Reagents in Organic Synthesis. *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43: 503~526
- Pat 1994 Patek M, Drake B, Lebl M. All-cis Cyclopentane Scaffolding for Combinatorial Solid Phase Synthesis of Small Non-peptide Compounds. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 9169~9172
- Pat 1995 Patek M, Drake B, Lebl M. Solid-phase Synthesis of "Small" Organic Molecules Based on Thiazolidine Scaffold. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 2227~2230
- Pat 1996 Patel D V, Gordon E M. Applications of Small-molecule Combinatorial Chemistry to Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 1996, 1: 134~144
- Pat 1999 Patro B, Merrett M, Murphy J A. Radical-polar Crossover Reactions with Polymer-supported Tetrathiafulvalene. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 7857~7860
- Pau 1999 Paulvannan K Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles via Tandem 4CC/Intramolecular DA Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40: 1851~1854
- Pau 2000 Paulvannan K, Chen T. Solid-phase Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-2-pyridones via Azannulation of Enamines. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 6160~6166
- Pea 1997 Pearson W H, Clark R B. Solid Phase Synthesis of Pyrrolidines via 2-Azaallyl Anion Cycloadditions with Alkenes. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7669~7672
- Pei 1994 Pei Y, Moos W H. Post-modification of Peptoid Side Chains; [3+2]Cycloaddition of Nitrite Oxides with Alkenes and Alkynes on the Solid-phase. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 5825~5828
- Pei 1997 Pei Y, Houghten R A, Kiely J. Synthesis of 4-Amino-3,4-dihydro-2(1H)-quinolines via *p*-Lactam Intermediates on the Solid-phase. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3349~3352
- Pel 1999 Peluso S, Dumy P, Nkubana C, et al. Solid-phase Strategy for the Assembly of Template-hase Protein Mimetics. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 7114~7120
- Pel 2001 Pelish H E, Westwood N J, Feng Y, et al. Use of Biomimetic Diversity-oriented Synthesis to Discover Galanthamine-like Molecules with Biological Properties Beyond those of the Natural Product. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123: 6740~6741
- Pen 1999 Peng G, Sohn A, Gallop M A. Stereoselective Solid-phase Synthesis of a Triaza Tricyclic Ring System; A New Chemotype for Lead Discovery. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 8342~8349

- Per 2000 Perez R, Reyes O, Suarez M, et al. Solid Phase Synthesis of 3-(5'-Carboxypentyl)-5-substituted Tetrahydro-2H-1, 3, 5-thiadiazin-2-thione Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 613~616
- Per 2000a Feri F, Cipolla L, Nicotra F. Tin-mediated Regioselective Acylation of Unprotected Sugars on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8587~8590
- Pes 2001 Peschke B, Boundgaard J G, Breinholt J. Synthesis of Amino Alcohols on Solid Support via Sulfonium-ion Mediated Darzens Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5127~5130
- Pet 1995 Petrucci M G L, Kakkar A K. A Convenient Molecular Self-assembly Route to Thin Films Containing Terminal Donor Ligands and Anchored Organotransition-Metal Complexes for Heterogenized Homogeneous Catalysis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995; 1577~1578
- Phi 1996 Phillips G B, Wei G P. Solid Phase Synthesis of Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 4887~4890
- Pie 1970 Pietta P G, Marshall G M. Amide Protection and Amide Supports in Solid-phase Peptide Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970; 650~651
- Pie 1975 Pietta P, Brenna O. *p*-(Aminomethyl)phenoxymethyl Polymer for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Amides. *J. Org. Chem.*, 1975, 40; 2995~2996
- Pie 1997 Piettre S R, Baltzer S. A New Approach to the Solid-phase Suzuki Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 1197~1200
- Pis 1997 Piscopio A D, Miller J F, Koch K. Solid Phase Heterocyclic Synthesis via Ring Closing Metathesis: Traceless Linking and Cyclative Cleavage Through a Carbon-Carbon Double Bond. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7143~7146
- Pis 1999 Piscopio A D, Miller J F, Koch K. Ring Closing Metathesis in Organic Synthesis; Evolution of a High Speed, Solid Phase Method for the Preparation of  $\beta$ -Turn Mimetics. *Tetrahedron*, 1999, 55; 8189~8198
- Pit 1972 Pittman C U Jr, Grube P L, Ayers O E, MacManus S P, Rausch M D, Moser G A. Organometallic Polymers • XVI • Copolymerization of Styrenetricarbonylchromium and the Reaction of Polystyrene with Chromium Hex-acarbonyl. *J. Polymer Science*, 1972, 10; 379~386
- Pit 1974 Pittman C U Jr, Hanes R M. Aldehyde and Ketone Synthesis Using Polymer-bound Rhodium Catalysts • III • *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, 239; 76~87
- Pit 1975a Pittman C U Jr, Smith L R. Selective, High-Yield, Linear Dimerization of 1,3-Butadiene Catalyzed by  $(PPh)_3NiBr_2$  and  $NaBH_4$  and Its Polymer-bound  $Ni(O)$  Analog. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97; 341~344
- Pit 1975b Pittman C U Jr, Smith L R. Sequential Multistep Reactions Catalyzed by Polymer-anchored Homogeneous Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97; 1749~1754
- Pit 1975c Pittman C U Jr, Smith L R, Hanes R M. Catalytic Reactions Using Polymer-bound vs. Homogeneous Complexes of Nickel, Rhodium, and Ruthenium. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97; 1742~1748
- Pla 1999 Planas M, Bardaji E, Jensen K J. Use of the Dithiasuccinoyl(Dts) Amino Protecting Group for Solid-phase Synthesis of Protected Peptide Nucleic Acid (PNA) Oligomers. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 7281~7289
- Pla 2000 Planas M, Bardaji E, Barany G. Synthesis of Cyclic Peptide Hybrids with Amino Acid and Nucleobase Side-chain. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4097~4100



- Plu 1995a Plunkett M J, Ellman J A. A Silicon-based Linker for Traceless Solid-phase Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 6006~6007
- Plu 1995b Plunkett M J, Ellman J A. Solid-phase Synthesis of Structurally Diverse 1,4-Benzodiazepine Derivatives Using the Stille Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117: 3306~3307
- Plu 1997 Plunkett M J, Ellman J A. Germanium and Silicon Linking Strategies for Traceless Solid-phase Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 2885~2893
- Pop 1997 Deprez B P, Tartar A L. Versatile Acylation of *N*-Nucleophiles Using a New Polymer supported 1-Hydroxybenzotriazole Derivative. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 2594~2603
- Pop 1996 Pop I E, Dhalluin C F, Deprez B P, Melnyk P C, Lippens G M, Tartar A L. Monitoring of a Three-step Solid Phase Synthesis Involving a Heck Reaction Using Magic Angle Spinning NMR Spectroscopy. *Tetrahedron*, 1996, 52: 12209~12222
- Por 2002 Porta E L, Piarulli U, Cardullo F, et al. Cyclative Cleavage via Solid-phase Supported Stabilized Sulfur Ylides: Synthesis of Macrocyclic Lactones. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43: 761~766
- Pul 1993 Pulley S R, Hegedus L S. Solid-phase, Solution and Segment Condensation Peptide Syntheses Incorporating Chromium Carbene Complex-derived Nonproteinogenic("Unnatural") Amino Acid Fragments. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115: 9037~9047
- Pur 1996 Pursch M, Schlotterbeck G, Tseng L-H, Albert K, Rapp W. Monitoring the Reaction Progress in Combinatorial Chemistry: <sup>1</sup>H MAS HMR Investigations on Single Macro Beads in the Suspended State. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35: 2867~2869
- Pur 1997 Purandare A V, Natarajan S. Synthesis of Chiral  $\alpha$ -Substituted *p*-Hydroxy Acid Derivatives on Solid Support. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38: 8777~8780
- Pur 1998 Purandare A V, Poss M A. Solid Phase Synthesis of Unsymmetrical Secondary Amines-application to the Synthesis of Arylethanolamines and Arylpropanolamines. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 935~938
- Rab 2000 Rabanal F, Pastor J J, Nicolas P E et al. Synthesis of Aspartimide-free Protected Peptides on Base-labile functionalized Resins. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8093~8096
- Rad 1996 Rademann J, Schmidt R R. A New Method for the Solid Phase Synthesis of Oligosaccharides. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3989~3990
- Raf 1978 Rafaiko J J, Lieto J, Gates B C, Schrader G L Jr. Polymer-bound Tetranuclear Iridium Carbonyl Catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978: 540~541
- Raj 1997a Raju B, Kogan P T. Use of Halomethyl Resins to Immobilise Amines: An Efficient Method for Synthesis of Sulphonamides and Amides on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 28: 4965~4968
- Raj 1997b Raju B, Kogan T P. Solid Phase Synthesis of Sulfonamides Using a Carbamate Linker. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 3373~3376
- Ran 1995 Rano T A, Chapman K T. Solid Phase Synthesis of Aryl Ethers via the Mitsunobu Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3789~3792
- Ran 2000 Rana S, Dubuc J, Bradley M, et al. The Synthesis of the Cyclic Antibacterial Peptide Kawaguchipectin B on 11 Different DVB Crosslinked PS Resins. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5135~5139
- Rao 1997 Rao Y V S, De Vos D E, Jacobs P A. Practical Heterogenisation of an Active Manganese Triazacyclononane Epoxidation Catalyst via Surface Glycidylation. *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun. , 1997; 355~356
- Rav 1994 Ravindranathan T, Chavan S P, Awachat M M. Polymer Supported Nitrobenzaldehyde: Efficient, Highly Selective Catalytic, Deprotection of Oxathioacetals. *Tetrahedron Lett.* , 1994, 35; 8835~8838
- Reb 1974 Rebek J, Gavina F. The Three-phase Test for Reaction Intermediates. Cyclobutadiene. *J. Am. Chem. Soc.* , 1974, 96; 7112~7114
- Reb 1975a Rebek J Jr, Gavina F. The Three Phase Test for Reaction Intermediates. Evidence for Monomeric Metaphosphate. *J. Am. Chem. Soc.* , 1975, 97; 3221~3222
- Reb 1975b Rebek J Jr, Gavina F. Three-Phase Test. Detection of Free Cyclobutadiene. *J. Am. Chem. Soc.* , 1975, 97; 3453~3456
- Reg 1977 Regen S L, Lee D P. Influence of Solvent on Site Isolation in Polystyrene Resins. *Macromolecules* , 1977, 10; 1418~1419
- Reg 1996 Reggelin M, Brenig V. Towards Polyketide Libraries: Iterative, Asymmetric Aldol Reactions on a Solid Support. *Tetrahedron Lett.* , 1996, 37; 6851~6852
- Rei 1998 Reichwein J F, Liskamp R M J. Site-specific N-Alkylation of Peptides on the Solid Phase. *Tetrahedron Lett.* , 1998, 39; 1243~1246
- Rel 1974 Relies H M, Schluenz R W. Chemical Transformations with Regenerable, Polymer-supported Trisubstituted Phosphine Dichlorides. The Efficacious Incorporation of phosphorus Reagents on Polymer Supports. *J. Am. Chem. Soc.* , 1974, 96; 6469~6475
- Ren 2001 Renault J, Lebranchu M, Lecat A, et al. Solid-phase Combinatorial Synthesis of Polyamine Derivatives Using Aminoalcohol building Blocks. *Tetrahedron Lett.* , 2001, 42; 6655~6658
- Ric 1994a Richter L S, Gadek T R. A Surprising Observation about Mitsunobu Reactions in Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.* , 1994, 35; 4705~4706
- Ric 1994b Richter L S, Tom J Y K, Burnier J P. Peptide-cyclizations on Solid Support; A Fast and Efficient Route to Small Cyclopeptides. *Tetrahedron Lett.* , 1994, 35; 5547~5550
- Ric 1995 Richter L S, Zuckermann R N. Synthesis of peptide Nucleic Acids(PNA) by Submonomer Solid Phase Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , 1995, 5; 1159~1162
- Ric 1997 Richter L S, Desai M C. A TFA-cleavable Linkage for Solid-phase Synthesis of Hydroxamic Acids. *Tetrahedron Lett.* , 1997, 38; 321~322
- Rob 1994 Robles J, Pedrosa E, Grandas A. Stepwise Solid-phase Synthesis of the Nucleopeptide Phe-Phe-Val-Ser(p<sup>3</sup>ACT)-Gly-OH. *J. Org. Chem.* , 1994, 59; 2482~2486
- Rob 1995 Roberge J Y, Beebe X, Danishefsky S J. A Strategy for a Convergent Synthesis of N-Linked Glycopeptides on a Solid Support. *Science* , 1995, 265; 202~204
- Roc 1996 Rockwell A, Melden M, Copeland R A, Hardman K, Decicco C P, DeGrado W F. Complementarity of Combinatorial Chemistry and Structure-based Ligand Design; Application to the Discovery of Novel Inhibitors of Matrix Metal Loproteinases. *J. Am. Chem. Soc.* , 1996, 118; 10337~10338
- Rod 1997a Rodebaugh R, Fraser-Reid B, Geysen H M. A New o-Nitrobenzyl Photocleavable Linker for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.* , 1997, 38; 7653~7656
- Rod 1997b Rodebaugh R, Joshi S, Fraser-Reid B, Geysen H M. Polymer supported Oligosaccharides via n-Pentenyl Glycosides; Methodology for a Carbohydrate Library. *J. Org. Chem.* , 1997, 62; 5660~5661
- Roe 1996 Roelfing K, Thiel M, Kuenzer H. 1,2,6-Trisubstituted Tetrahydroisoquinoline Derivatives

- by Solid-phase Synthesis. *Synlett*, 1996; 1036~1038
- Rol 1975 Rollman L D. Porous, Polymer-bonded Metalloporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97; 2132~2136
- Rol 2001 Roland A, Xiao Y, Jin Y, et al. A Novel Linker for the Solid-phase Synthesis of a Library of 3'-Thiophosphorylated Dinucleotides. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 3669~3672
- Ros 2001 Rosenbaum C, Waldmann H. Solid Phase Synthesis of Cyclic peptides by Oxidative Cyclative Cleavage of An Aryl Hydrazide Linker-synthesis of Stylostatin • I • *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5677~5680
- Rot 1996 Rotella D P. Solid Phase Synthesis of Olefin and Hydroxyethylene peptidomimetics. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 12246~12247
- Rou 1974 Roush W R, Feitler D, Rebek J. Polymer-bound Tosyl Azide. *Tetrahedron Lett.*, 1974; 1391~1392
- Rou 1997a Roussel P, Bradley M, Matthews I, Kane P. A Linker for Amides in Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 4861~4864
- Rou 1997b Routledge A, Abell C, Balasubramanian S. The Use of a Dithiane Protected Benzoin Photo-labile Safety Catch Linker for Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 1227~1230
- Rou 1997c Routledge A, Abell C, Balasubramanian S. An Investigation into Solid-phase Radical Chemistry-synthesis of Furan Rings. *Synlett*, 1997; 61~62
- Rou 1997d Routledge A, Stock H T, Flitsch S L, Turner N J. New Fluoride-labile Linkers for Solid Phase Organic Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 8287~8290
- Rov 1991 Rovero P, Quartara L, Fabbri G. Synthesis of Cyclic peptides on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32; 2639~2642
- Rub 1996 Ruhland B, Bhandari A, Gordon E M, Gallop M A. Solid-supported Combinatorial Synthesis of Structurally Diverse *p*-Lactams. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118; 253~254
- Ruh 1997 Ruhland B, Bombrun A, Gallop M A. Solid-phase Synthesis of 4-Arylazetidins-2-ones via Suzuki and Heck Cross-coupling Reactions. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 7820~7826
- Sah 1993 Saha A K, Sardaro M, Waychunas C, Delecki D, Kruse L I, Kutny R, Cavanaugh P, Yawman A, Upson D A. Diisopropylsilyl-linked Oligonucleotide Analogs: Solid-phase Synthesis and Physicochemical Properties. *J. Org. Chem.*, 1993, 58; 7827~7831
- Sam 2001 Sampson D F J, Simmonds R G, Bradley M. Non-nucleophilic Base(KHMDS)Mediated Nucleophilic Conversion of Merrifield Resin into Aminomethyl Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42; 5517~5519
- Sal 1999 Salvine J M, Mervic M, Mason H J, et al. Parallel Synthesis of Aldehydes and Ketones Facilitated by a New Solid-phase Weinreb Amide. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 1823~1830
- Sar 1996 Sarshar S, Siev D, Mjalli A M M. Imidazole Libraries on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 835~838
- Sar 1997 Sarantakis D, Bicksler J J. Solid Phase Synthesis of Sec-amides and Removal from the Polymeric Support under Mild Conditions. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7325~7328
- Sas 1987 Sasaki Y, Murphy W A, Heiman M L, Lance V A, D H C. Solid-phase Synthesis and Biological Properties of  $\Psi$ [CH<sub>2</sub>NH]Pseudopeptide Analogues of a Highly Potent Somatostatin Octapeptide. *J. Med. Chem.*, 1987, 30; 1162~1166
- Sav 1999 Savin K, Woo J C, Damishefsky S J. A New Polymer Support Silylene Linking Method for hindered Hydroxyl-bearing Systems. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 4183~4186

- Sch 1990 Schore N E, Najdi S D. Pauson-Khand Cycloadditions of Polymer-linked Substrates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112: 441~442
- Sch 1994 Schuster M, Wang P, Paulson J C, Wong C-H. Solid-phase Chemical-Enzymatic Synthesis of Glycopeptides and Oligosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 1135~1136
- Sch 1996 Schuster M, Pernerstorfer J, Blechert S. Ruthenium-catalyzed Metathesis of Polymer-bound Olefins. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35: 1979~1980
- Sch 1997 Schleyer A, Meldal M, Manat R, Paulsen H, Bock K. Direct Solid Phase Glycosylations of Peptide Templates on a Novel PEG-based Resin. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36: 1976~1978
- Sch 1998 Schneider S E, Bishop P A, Salazar M A, et al. Solid Phase Synthesis of Oligomeric Guanidiniums. *Tetrahedron*, 1998, 54: 15063~15086
- Sch 1999 Schwarz M K, Tumelty D, Gallop M A. Solid-phase Synthesis of 3,5 Disubstituted 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ones. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 2219~2231
- Sch 2000 Scheuerman R A, Tumelty D. The Reduction of Aromatic Nitro Groups on Solid Supports Using Sodium Hydrosulfite( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ). *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6531~6535
- Sch 2000a Schlienger N, Bryce M R, Hansen T K. Immobilization of Glyoxylic Acid on Wang Resin. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 5147~5150
- Sch 2001 Scharn D, Germeroth L, Schneider-Mergener J, et al. Sequential Nucleophilic Substitution on Halogenated Triazines: A novel Approach to Cyclic Peptidomimetics. *J. Org. Chem.*, 2001, 66: 507~513
- Sci 1996 Scialdone M A. Diisocyanates as Scaffolds for Combinatorial Libraries. The Solid-phase Synthesis of Bis[ureas] from Polymer-supported Diisocyanates. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 8141~8144
- Sci 2001 Scott W L, Delgado F, Lobb K, et al. Solid-phase Synthesis of Amino Amides and Peptide Amides with Unnatural Side Chains. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 2073~2076
- See 1997 Seeberger P H, Beebe X, Sukenick G D, Pochapsky S, Danishefsky S J. Monitoring the Progress of Solid-phase Oligosaccharide Synthesis by High-resolution Magic Angle Spinning NMR; Observations of Enhanced Selectivity for P-Glycoside Formation from  $\alpha$ -1,2-Anhydro-sugar Donors in Solid-phase Couplings. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, 36: 491~493
- See 2000 Seeberger P H, Haase W C. Solid-phase Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrate Library. *Chem. Rev.*, 2000, 100: 4349~4393
- Sei 1997 Seitz O, Wong C. Chemoenzymatic Solution-and Solid-phase Synthesis of O-Glycopeptides of the Mucin Domain of MAdCAM-1. A General Route to O-LacNAc, O'-Sialyl-LacNAc and O-Sialyl-Lewis-X-Peptides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119: 8766~8776
- Sem 1995 Semenov A N, Gordeev K Y. A Novel Oxidation-labile Linker For Solid-phase Peptide Synthesis. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1995, 45: 303~304
- Sen 1996 Seneci P, Sizemore C, Islam K, Kocis P. Combinatorial Chemistry and Natural Products. Teicoplanin Aglycon as a Molecular Scaffold for Solid Phase Synthesis of Combinatorial Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6319~6322
- Set 1994 Setty-Fichman M, Blum J, Sasson Y, Eisen M. Polystyrene-supported  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ -Quaternary Ammonium Ion Pair as a Long-lived, Efficient and Recyclable Catalyst. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 781~784
- Sey 1976 Seymour E, Frechet J M J. Use of Polymers as Protecting Groups in Organic Synthesis

- IV • Applications of a Polystyrylboronic Acid Resin to the Selective Functionalization of Some Glycosides. *Tetrahedron Lett.*, 1976; 1149~1152
- Sha 1973 Shambhu M B, Digenis G A. Insoluble Resins in Organic Syntheses • I • Preparation and Reactions of Polymeric Anhydrides. *Tetrahedron Lett.*, 1973; 1627~1629
- Sha 1994a Shapiro G, Buechler D. Mild and Rapid Azide-Mediated, Palladium Catalyzed Cleavage of Allylester Based Protecting Groups. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35; 5421~5424
- Sha 1994b Shapiro G, Swoboda R, Stauss U. Fmoc Solid Phase Synthesis of Serine Phosphopeptides via Selective Protection of Serine and on Resin Phosphorylation. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35; 869~872
- Sha 1995 Shao J, Tarn J P. Unprotected Peptides as Building Blocks for the Synthesis of Peptide Dendrimers with Ox/me, Hydrazone, and Thiazolidine Linkages. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117; 3893~3899
- Sha 1996a Shapiro M J, Kumaravel G, Petter R C, Beveridge R.  $^{19}\text{F}$  NMR Monitoring of a  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  Reaction on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 4671~4674
- Sha 1996b Sharma S K, Wu A D, Chandramouli N. Maleimide-assisted On-resin Macrocyclization. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5665~5668
- Sha 1997 Sharma S, Pasha S. Rapid Anchoring of Cesium Salts of Boc-protected Amino Acids on Chloromethyl Polystyrene Resin Using Dibenzo-18-crown-6 as Catalyst. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 2077~2080
- Sha 2000 Shao H, Zhang Q, Goodnow R. et al. A New Polymer-bound N-Hydroxysuccinimidyl Active Ester Linker. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 4257~4260
- She 1978 Shea K J, Thompson E A. Template Syntheses of Macromolecules. Selective Functionalization of an Organic Polymer. *J. Org. Chem.*, 1978, 43; 4253~4254
- Shi 1996 Shimizu H, Ito Y, Kanie O, Ogawa T. Solid Phase Synthesis of Polylactosamine Oligosaccharide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6; 2841~2846
- Shi 1997 Shin J A. Specific DNA Binding Peptide-derivatised Solid Support. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 2367~2372
- Sho 1996 Short K M, Ching B W, Mjalli A M M. The Synthesis of Hydantoin-4-imides on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 7489~7492
- Sib 1997 Sibi M P, Chandramouli S V. Intermolecular Free Radical Reactions on Solid Support. Allylation of Esters. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38; 8929~8932
- Sie 1987 Sieher P. A New Acid-labile Anchor Group for the Solid-phase Synthesis of C-Terminal Peptide Amides by the Fmoc Method. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28; 2107~2110
- Sil 1999 Silva S J, Wang H, Allanson N M, et al. Stereospecific Solution and Solid-phase Glycosylations. *J. Org. Chem.*, 1999, 64; 5926~5929
- Sim 1992 Simon R J, Kania R S, Zuckermann R N, Huebner V D, Jewell D A, Banville S, Ng S, Wang L, Rosenberg S, Marlowe C K, Spellmeyer D C, Tan R, Frankel A D, Santi D V, Cohen F E, Bartlett P A. Peptoids; A Modular Approach to Drug Discovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89; 9367~9371
- Sim 1994 Simon R J, Martin E J, Miller S M, Zuckermann R N, Blaney J M, Moos W H. Using Peptoid Libraries[Oligo N-Substituted Glycines]for Drug Discovery. *Tech. Prot. Chem.*, 1994, 5; 533~539
- Sim 1998 Sim M M, Lee C L, Ganesan A. Solid-phase C-Alkylation of Active Methylene Compounds. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39; 2195~2198

- Sim 1996a Smith A L, Thomson C G, Leeson P D. An Efficient Solid Phase Synthetic Route to 1,3-Disubstituted-(1*H*, 3*H*)-quinazoline-2, 4-diones Suitable for Combinatorial Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6: 1483~1486
- Sim 1996b Smith J, Liras J L, Schneider S E, Anslyn E V. Solid and Solution Phase Organic Syntheses of Oligomeric Thioureas. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 8811~8818
- Sof 1996 Sofia M J. Generation of Oligosaccharide and Glycoconjugate Libraries for Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 1996, 1: 27~34
- Sou 2000 Sourkouni-Argirusi G, Kirschning A. A New Polymer-attached Reagent for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols. *Org. Lett.*, 2002, 2: 3781~3784
- Spi 2000 Spivey A C, Diaper C M, Adams H. A New Germanium-based Linker for Solid Phase Synthesis of a Pyrazole Library. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5253~5263
- Ste 1996 Stevens S Y, Bunin B A, Plunkett M J, Swanson P C, Ellman J A, Glick G D. Non Nucleic Acid Inhibitors of Protein-DNA Interactions Identified Through Combinatorial Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 10650~10651
- Ste 1997 Stephensen H, Zaragoza F. Resin-bound Isothiocyanates and Their Synthetic Equivalents as Intermediates for the Solid Phase Synthesis of Substituted Thiophenes. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6096~6097
- Ste 2001 Sterson S M, Wong J C, Grozinger C M, et al. Synthesis of 7200 Small Molecules Based on a Substructural Analysis of the Histone Deacetylase Inhibitors Tricostatin and Trapoxin. *Org. Lett.*, 2001, 3: 4239~4242
- Str 1974 Strathdee G, Given R. The Synthesis and Application of Anchored Catalysts in Hydrogen Isotope Exchange Systems. D-Protic Solvent Exchange. *Can. J. Chem.* 1974, 52: 3000~3007
- Str 1996 Strocker A M, Keating T A, Tempest P A, et al. Use of a Convertible Isocyanide for Generation of Ugi Reaction Derivatives on Solid Support Synthesis of  $\alpha$ -Acylaminoesters and Pyrroles. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 1149~1152
- Str 1997 Stranix B R, Liu H Q, Darling G D. Functional Polymers from(Vinyl)polystyrene. Recyclable Polymer-supported Organosilicon Protecting Groups for Solid-phase Synthesis. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 6183~6186
- Str 2001 Stromgaard K, Anderser K, Ruland T, et al. A Versatile Method for Solid-phase Synthesis of Polyamines; Neuroactive Polyamine Toxins as Example, *Synthesis*, 2001, 6: 877~884
- Sub 2000 Subramanyam C, Chang S P. Solid-phase Synthesis of 1,3-Diamino Ketones. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7145~7149
- Sub 2000a Subramanyam C. Polymer Bound Iminodicarbonate; A New Ammonia Equivalent for Solid-phase Synthesis of Primary Amines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6537~6540
- Suc 1994 Sucholeiki I. Solid-phase Photochemical C-S Bond Cleavage of Thioethers—A New Approach to the Solid-phase Production of Non-peptide Molecules. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 7307~7310
- Suc 2001 Sucholeiki I, Perez J M, Owens P D. New Polyoxyalkyleneamine-grafted Paramagnetic Supports for Solid-phase Synthesis and Bioapplications. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 3279~3282
- Suh 2000 Suh J, Oh S. Remarkable Proteolytic Activity of Imidazoles Attached to Cross-linked Polystyrene. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 7534~7540
- Sun 1999 Sun S, Murray W V. Solid Phase Diels-Alder Reactions of Amino Acid Derived Trienes. *J.*

- Org. Chem.*, 1999, 64, 5941~5945
- Sun 2000 Sun S, Turchi I J, Xu D, et al. Vinyl Benzenes as Dienes in Mild Solid-phase Diels-Alder Reactions. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2555~2559
- Sun 2001 Sun Q, Zhou X, Kyle D J. Solid-phase Synthesis of 3,4-Dihydro-1*H*-quinazolin-2-thiones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 4119~4121
- Sut 1996 Sutherlin D P, Stark T M, Hughes R, Armstrong R W. Generation of C-Glycoside Peptide Ligands for Cell Surface Carbohydrate Receptors Using a Four-component Condensation on Solid Support. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8350~8354
- Svi 1979 Svirskaya P I, Leznoff C C, Weatherston J, Laing J E. Syntheses of Trans Alken-1-ols as Candidates for Insect Sex Attractants. *J. Chem. Eng. Data*, 1979, 24, 152~155
- Svi 1984 Svirskaya P I, Leznoff C C. Syntheses of Unconjugated(*Z,Z*)-Diolefinic Insect Pheromones on Insoluble Polymer Supports. *J. Chem. EcoL*, 1984, 10, 321~333
- Svi 1987 Svirskaya P I, Leznoff C C, Steinman M. Trifluoroacetylation of Amines and Amino Acids by Polymer-bound Trifluoroacetylation Reagents. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1362~1364
- Swa 1997 Swayze E E. The Solid-phase Synthesis of Trisubstituted 1,4-1,4-Diaza-bicyclo[4.3.0]nonan-2-one. Scaffolds: On Head Monitoring of Heterocycle Forming Reactions Using <sup>15</sup>N NMR. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8643~8646
- Syl 1997 Sylvain C, Wagner A, Mioskowski C. Ozone: a Versatile Reagent for Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1043~1044
- Sza 1996 Szardenings A K, Burkoth T S, Look G C, Campbell D A. A Reductive Alkylation Procedure Applicable to Both Solution-and Solid-phase Synthesis of Secondary Amines. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 6720~6722
- Sza 1997 Szardenings A K, Burkoth J S, Lu H H. A Simple Procedure for the Solid-phase Synthesis DKPs and DKMs. *Tetrahedron*, 1997, 53, 6573~6593
- Tak 1967 Takagi T. Epoxidation with Peracid Type Polymer. *Polymer Sci., Part B, Polymer Lett.*, 1967, 5, 1031~1035
- Tak 1988 Takahashi T, Ebata S, Doi T. Solid Phase Approach to Muscone Synthesis; Rh(I)-catalysed Hydroformylation of a 1,1-Disubstituted Alkene on the Multipin™ System. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 39, 1369~1372
- Tak 2002 Takahashi T, Okano A, Amaya T, et al. Solid-phase Synthesis of a Phytoalexin Elicitor-active Tetraglucosyl Glucitol. *Synlett.*, 2002, 6, 911~914
- Tam 1985 Tam J P. A Cradative Deprotection Strategy for the Solid-phase Synthesis of Peptide Amides Using *p*-(Acyloxy) benzhydrylamine Resin and the SN<sub>2</sub>Deprotection Method. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5291~5298
- Tan 1995 Tan W, Iyer R P, Jiang Z, Yu D, Agrawal S. An Efficient Synthesis of Radioisotopically Labelled Oligodeoxyribonucleotides Through Direct Solid-phase 5'-Phosphitylation. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 5323~5326
- Tay 1981 Taylor R T, Crawshaw D B, Paperman J B, Flood L A, Cassell R A. Preparation and Halogenation of Silylated Polystyrene. *Macromolecules*, 1981, 14, 1134~1135
- Tay 1982 Taylor R T, Cassell R A, Flood L A. Electrophilic Additions to Mercurated Polystyrene. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1982, 21, 462~464
- Tay 1983 Taylor R T, Flood L A. Polystyrene-bound Phenylselenic Acid; Catalytic Oxidations of Olefins, Ketones, and Aromatic Systems. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 5160~5164
- Tem 1996 Tempest P A, Brown S D, Armstrong R W. Solid-phase, Parallel Syntheses by Ugi Multi-

- component Condensation. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35; 640~642
- Tem 1997 Tempest P A, Armstrong R W. Cyclobutenedione Derivatives on Solid Support; Toward Multiple Core Structure Libraries. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119; 7607~7608
- Ter 1995 Terrett N K, Bojanic D, Brown D, Bungay P J, Gardner M, Gordon D W, Mayers C, Steele J. The Combinatorial Synthesis of a 30,752-Compound Library; Discovery of SAP A round the Endothelin Antagonist, FR-139317. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5; 917~922
- Thi 1997 Thieret N, Alsina J, Giralt E, Guibe F, Abercio F. Use of Alloc-amino Acids in Solid-phase Peptide Synthesis. Tandem Deprotection-coupling Reactions Using Neutral Conditions. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7275~7278
- Tho 1994 Thompson L A, Ellman J A. Straightforward and General Method for Coupling Alcohols to Solid Supports. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35; 9333~9336
- Tie 1996a Tietze L F, Hippe T, Steinmetz A. Solid-phase Three-component Domino Reactions. Combinatorial Approach to Substituted 3,4-Dihydro-2H-pyrans. *Synlett.*, 1996; 1043~1044
- Tie 1996b Tietze L F, Steinmetz A. A General and Expedient Method for the Solid-phase Synthesis of Structurally Diverse 1-Phenylpyrazolone Derivatives. *Synlett.*, 1996; 667~668
- Tie 1996c Tietze L F, Steinmetz A. Stereoselective Solid-phase Synthesis of Cyclopentane and Cyclohexane Derivatives by Two-component Domino Reactions; Generation of Combinatorial Libraries. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35; 651~652
- Tie 1997 Tietze L F, Steinmetz A, Balkenhohl F. Solid-phase Synthesis of Polymer-bound *p*-Ketoesters and Their Application in the Synthesis of Structurally Diverse Pyrazolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7; 1303~1306
- Tod 2000 Todd M H, Abell C. The Attachment and Cleavage of Phenols from Solid Support and Their Single Bead MS Analysis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8183~8187
- Tog 2002 Togo H, Sakurtani K. Polymer-supported Hypervalent Iodine Reagents. *Synlett.*, 2002; 1966~1975
- Toi 2000 Tois J, Franzen R, Aitio O, et al. Preparation of 5-Substituted-2-carboxyindoles on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 2443~2446
- Tom 1998 Tomasi S, Le Roch M, Renault J, Corbel J, Uriac P, Carboni B, Moncoq D, Martin B, Delcros J. Solid Phase Organic Synthesis of Polyamine Derivatives and Initial Biological Evaluation of Their Antitumoral Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8; 635~640
- Ton 2000 Tong X H, Hong A. Solid Phase Synthesis of Aspartyl Peptide Aldehyde. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 8857~8860
- Tor 1996 Tortolani D R, Biller S A. A Solid-phase Synthesis of Miconazole Analogs via an Lodoetherification Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 5687~5690
- Tot 2000 Toth G K, Kele Z, Fulop F. Synthesis of Conformationally Constrained Peptides via Solid-phase Incorporation of the Constraints. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 10095~10098
- Tun 1978 Tundo P. Easy and Economical Synthesis of Widely Porous Resins; Very Efficient Supports for Immobilized Phase-transfer Catalysts. *Synthesis*, 1978; 315~316
- Uoz 1997 Uozumi Y, Danjo H, Hayashi T. New Amphiphilic Palladium-Phosphine Complexes Bound to Solid Supports; Preparation and Use for Catalytic Allylic Substitution in Aqueous Media. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 3557~3560
- Uoz 1999 Uozumi Y, Watanabe T. Green Catalysis; Hydroxy Carbonylation of Aryl Halides in Water Catalyzed by an Amphiphilic Resin-supported Phosphine-Palladium Complex. *J. Org.*



- Chem., 1999, 64: 6921~6923
- Val 1996a Valeric R M, Bray A M, Patsiouras H. Multipin Solid Phase Synthesis of Ethers Using Modified Mitsunobu Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 3019~3022
- Val 1996b Valerio R M, Bray A M, Stewart K M. Multipin Solid-phase Synthesis of Acyl 2,3-Diaminopropionic Acid Oligomers. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1996, 47: 414~418
- Van 1975 Vanest J-M, Gorsane M, Libert V, Pecher J, Martin R H. Helicenes: The Photochemical Ring-closure of Polymer-supported 1,2-Diarylethylenes: Hexahelicene and Benzo[*c*]phenanthrene-2-carbaldehyde. *Chimia*, 1975, 29: 343~344
- Van 1997 van den Ancker T R, Hanson G, R Lee F-C, Raston C L. Polymer Supported Alkali Metal Naphthalenides: Application in the Generation of Lithium and Sodium Reagents. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997: 125~126
- Vee 1987 Veeneman G H, Notermans S, Liskamp R M J, van der Marel G A, van Boom J H. Solid-phase Synthesis of a Naturally Occurring  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 5)-Linked D-Galactofuranosyl Heptamer Containing the Artificial Linkage Arm L-Homoserine. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28: 6695~6698
- Ver 1993 Verduyn R, van der Klein P A M, Douwes M, van der Marel G A, van Boom J H. Polymer-supported Solution Synthesis of a Heptaglucoside Having Phytoalexin Elicitor Activity. *Reel. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 1993, 112: 464~466
- Vet 1995 Vetter D, Tumelty D, Singh S K, Gallop M A. A Versatile Solid-phase Synthesis of *N*-Linked Glycopeptides. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, 34: 60~63
- Vik 2001 Viktor K, Smith J, Vagner J. A Solid Phase Traceless Synthesis of 2-Arylaminoimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1627~1630
- Vir 1994 Virgilio A A, Ellman J A. Simultaneous Solid-phase Synthesis of  $\beta$ -Turn Mimetics Incorporating Side-chain Functionality. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 11580~11581
- Vir 1996 Virgilio A A, Schurer S C, Ellman J A. Expedient Solid-phase Synthesis of Putative  $\beta$ -Turn Mimetics incorporating the *i*+1, *i*+2, and *i*+3 Sidechains. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6961~6964
- Vir 1997 Virgilio A A, Bray A A, Zhang W, Trinh L, Snyder M, Morrissey M M, Ellman J A. Synthesis and Evaluation of a Library of Peptidomimetics Based upon the  $\beta$ -Turn. *Tetrahedron*, 1997, 53: 6635~6644
- Vla 1997 Vlattas I, Dellureficio J, Dunn R, Sytwon I I, Stanton J. The Use of Thioesters in Solid Phase Organic Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7321~7324
- Vo 1997 Vo N H, Eyermann C J, Hodge C N. Transformations of Resin-bound Pyridinium Ylides • I • A Stereoselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Cyclopropanecarboxylates. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7951~7954
- Vol 2000 Volonterio A, Bravo P, Moussier N, et al. Solid-phase Synthesis of Partially-modified Retro and Retro-inverso  $\Psi$ [NHCH(CF<sub>3</sub>)]-Peptides. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6517~6521
- Vol 2001 Volonterio A, Bravo P, Zanda M. Solution Solid-phase Synthesis of Partially Modified Retro- $\Psi$ [NHCH(CF<sub>3</sub>)]-Peptidyl Hydroxamates. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 3141~3144
- Wag 2000 Wagman A S, Wang L, Nuss J M. Simple and Efficient Synthesis of 3,4-Dihydro-2-pyridones via Novel Solid-supported Aza-annulation. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 9103~9113
- Wal 1997 Wallace O B. Solid Phase Synthesis of Ketones from Esters. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 4939~4942

- Wan 1994 Wang P-W, Fox M A. A Polymer-bound Bidentate-Phosphine-Palladium Complex as a Catalyst in the Heck Arylation *J. Org. Chem.*, 1994, 59: 5358~5364
- Wan 1997a Wang F, Hauske J R. Solid Phase Synthesis of Benzoxazoles via Mitsunobu Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6529~6532
- Wan 1997b Wang F, Hauske J R. Solid-phase Synthesis of 3,4-Dihydroquinazoline. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 8651~8654
- Wan 1997c Wang G T, Chen Y, Wang S, Sciotti R, Sowin T. Solid Phase Synthesis of Ureas of Secondary Amines via Carbamoyl Chloride. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1895~1898
- Wan 2001 Wang B, Chen L, Kim K. Preparation of Novel 2-(Trialkylsilyl) ethyl Linkers and First Synthesis of Trprostatin B on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 1463~1466
- Wan 2002 Wang D X, Liang M T, Tian G J, et al. A Facile Pathway to Synthesize Diketopiperazine Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43: 865~867
- War 1996 Ward Y D, Farina V. Solid Phase Synthesis of Aryl Amines via Palladium Catalyzed Amination of Resin-bound Aromatic Bromides. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6993~6996
- Wat 1997 Watson S P, Wilson D J, Judd D B, Richards S A. Solid Phase Synthesis of 5-Aminopyrazoles and Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 9065~9068
- Wei 1972 Weinshenker N M, Shen C M. Polymeric Reagents • I • Synthesis of an Insoluble Polymeric Carbodiimide. *Tetrahedron Lett.*, 1972: 3281~3284
- Wei 1975 Weinshenker N M, Crosby G A, Wong J Y. Polymeric Reagents • IV • Synthesis and Utilization of an Insoluble Polymeric Organotin Dihalide Reagent. *J. Org. Chem.*, 1975, 40: 1966~1971
- Wei 1988 Weinshenker N M, Shen C M, Wong J Y. Polymeric Carbodiimide. Preparation. *Organic Synthesis*, 1988, Coll. Vol. VI: 951~954
- Wei 1998 Wei G P, Phillips G B. Solid Phase Synthesis of Benzimidazolones. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 179~182
- Wei 2002 Weissberg A, Portnoy M. Direct Conversion of Esters to Hydroxyamides on Solid Support—A Key Step on Route to Bisoxazoline Ligands. *Synlett.*, 2002, 2: 247~250
- Wah 2000 Wahhab A, Leban J. A Solid Phase Procedure for the Synthesis of 6-Methyl-1,3-disubstituted Uracils. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1487~1490
- Wel 2000 Well R M, Overkleeft H S. Parallel Synthesis of Cyclic Sugar Amino Acid/Amino Acid Hybrid Molecules. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9331~9335
- Whi 1997 Whitehouse D L, Nelson K H Jr, Savinov S N, Austin D J. A Chemoselective Rhodium (II) Mediated Solid Phase 1,3-Dipolar Cycloaddition and Its Application to a Thermally Self-cleaving Furan Scaffold. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 7139~7142
- Wij 1996 Wijkmans J C H M, Meeuwenoord N J, Bloemhoff W, van der Marel G A, van Boom J H. Solid Phase Synthesis of Alkylphosphonopeptides. *Tetrahedron*, 1996, 52: 2103~2112
- Wil 1995 Williard R, Jammalamadaka V, Zava D, Benz C C, Hunt C A, Kushner P J, Scanlan T S. Screening and Characterization of Estrogenic Activity from a Hydroxystilbene Library. *Chem. Biol.*, 1995, 2: 45~51
- Wil 1996 Willoughby C A, Chapman K T. Solid Phase Synthesis of Aryl Amines. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7181~7184
- Wip 1995 Wipf P, Cunningham A. A Solid Phase Protocol of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis Suitable for Combinatorial Chemistry. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 7819~7822
- Wip 1997 Wipf P, Henninger T C. Solid-phase Synthesis of Peptide Mimetics with(E)-Alkene Amide

- Bond Replacements Derived from Alkenylaziridines. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 1586~1587
- Won 1973 Wong J Y, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • II • Syntheses of Monoethers of Symmetrical Diols. *Can. J. Chem.*, 1973, 51; 2452~2456
- Won 1974 Wong J Y, Manning C, Leznoff C C. Application of Insoluble Polymeric Carriers to Organic Syntheses • 4 • Photocyclization of Acylpolyenes • 8 • Solid Phase Synthesis and Photochemistry of 4,4'-Stilbenedicarboxaldehyde. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1974, 13; 666~667
- Woo 1997 Woolard F X, Paetsch J, Ellman J A. A Silicon Linker for Direct Loading of Aromatic Compounds to Supports. Traceless Synthesis of Pyridine-based Tricyclics. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 6102~6103
- Wor 1979 Worster P M, McArthur C R, Leznoff C C. Asymmetric Synthesis of 2-Alkylcyclohexanones on Solid Carriers. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1979, 18; 221~222
- Wu 2000a Wu Z, Rea P, Wickham G. One-pot Nitro Reduction-Cyclisation Solid Phase Route to Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 9871~9874
- Wu 2000b Wu S, Janusz J M. Solid-phase Synthesis of 3-Aminohydantoin, Dihydrouracil, Thiobhydantoin and Dihydrothiouracil Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 1165~1169
- Wu 2000 Wu Z, Rea P, Wickham G. "One-pot" Nitro Reduction-Cyclisation Solid Phase Synthesis Route to Benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 9871~9874
- Wu 2001 Wu X, Grathwohl M, Schmidt R R. A New Phenoxyacetate-based Linker System for the Solid-phase Synthesis of Oligosaccharides. *Org. Lett.*, 2001, 3; 747~750
- Xia 1997a Xiao X, Ngu K, Chao C, Patel V. Selective Solid Phase Synthesis of Ureas and Hydantoins from Common Phenyl Carbamate Intermediates. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 6968~6973
- Xia 1997b Xiao X-Y, Parandoosh Z, Nova M P. Design and Synthesis of a Taxoid Library Using Radiofrequency Encoded Combinatorial Chemistry. *J. Org. Chem.*, 1997, 62; 6029~6033
- Xu 1983 Xu Z H, McArthur C R, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • XXVIII • The Monoblocking of Symmetrical Diketones on Insoluble Polymer Supports. *Can. J. Chem.*, 1983, 61; 1405~1409
- Yan 1994 Yan L, Taylor C M, Goodnow R Jr, Kahne D. Glycosylation on the Merrifield Resin Using Anomeric Sulfoxides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116; 6953~6954
- Yan 1995 Yan B, Kumaravel G, Anjaria H, Wu A, Petter R C, Jewell C F Jr, Wareing J R. Infrared Spectrum of a Single Resin Bead for Real-time Monitoring of Solid-phase Reactions. *J. Org. Chem.*, 1995, 60; 5736~5738
- Yan 1996a Yan B, Fell J B, Kumaravel G. Progression of Organic Reactions on Resin Supports Monitored by Single Bead FTIR Microspectroscopy. *J. Org. Chem.*, 1996, 61; 7467~7472
- Yan 1996b Yan B, Gstach H. An Indazole Synthesis on Solid Support Monitored by Single Bead FTIR Microspectroscopy. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37; 8325~8328
- Yan 1996c Yan B, Kumaravel G. Probing Solid-phase Reactions by Monitoring the IR Bands on a Single "Flattened" Resin Bead. *Tetrahedron*, 1996, 52; 843~848
- Yan 1997 Yang L, Chiu K. Solid Phase Synthesis of Fmoc N-Methyl Amino Acids; Application of the Fukuyama Amine Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38; 7307~7310
- Yan 2000 Yang R Y, Kaplan A. A Concise and Efficient Solid-phase Synthesis of 2-Amino-4(3H)-Quinazolinones. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41; 7005~7008
- Yan 2001 Yang R Y, Kaplan A P. Reaction of Isothiourea with 2,3-Diaza-3-pentenedioic Anhydride.

- A Solid-phase Synthesis of 3-Amino-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 4433~4435
- Yar 1998 Yarmada M, Miyajima T, Horikawa H. Solid-phase Synthesis of Dehydroalanine Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 289~292
- Yed 1980 Yedidia V, Leznoff C C. The Use of Polymer Supports in Organic Synthesis • Part XXII • Regioselectivity in Cycloaddition Reactions on Solid Phases. *Can. J. Chem.*, 1980, 58: 1144~1150
- Yip 1971 Yip K F, Tsou K C. A New Polymer-support Method for the Synthesis of Ribooligonucleotide. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93: 3272~3276
- Yoo 1997 Yoo S-E, Seo J-S, Yi K-Y, Gong Y-D. Solid Phase Synthesis of Biphenyltetrazole Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 1203~1206
- Yoo 2000 Yoo S, Gong Y D, Choi M Y, et al. A New Vinyl Ether Type Linker for Solid-phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 6415~6418
- You 1994 Young J K, Nelson J C, Moore J S. Synthesis of Sequence Specific Phenylacetylene Oligomers on an Insoluble Solid Support. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 10841~10842
- You 1997 Youngman M A, Dax S L. Mannich Reactions of a Resin-bound Terminal Alkyne. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 6347~6350
- Yu 1994 Yu K-L, Deshpande M S, Vyas D M. Heck Reactions in Solid Phase Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 8919~8922
- Yu 2000 Yu Z, Alesso S, Pears D, et al. Acetoacetoxy ethyl Methacrylate(AAEM) Resin, A New Scavenger for Primary Amines in the Presence of Secondary Amines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 8963~8967
- Yu 2001 Yu Y, Abdellaoui H M E, Ostresh J M, et al. Solid Phase Synthesis of [3,5,7]-1H-Imidazo[1,5-a]imidazol-2(3H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 623~625
- Yun 1996 Yun W, Mohan R. Heck Reaction on Solid Support: Synthesis of Indole Analogs. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 7189~7192
- Yun 2001 Yun W, Li S, Wang B, et al. Solid-phase Synthesis of Diaryl Ketons through a Three-component Stille Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 175~177
- Yun 2001a Yun Y K, Porco J A, Labadie J. Polymer-assisted Solution Phase Synthesis of Substituted Benzimidazoles. *Synlett.*, 2002, 5: 739~742
- Zam 1994 Zambias R A, Boulton D A, Griffin P R. Microchemical Structural Determination of a Peptoid Covalently Bound to a Polymeric Bead by Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35: 4283~4286
- Zar 1996a Zaragoza F. Solid-phase Synthesis of Substituted 3-Aminothiophenes and 2-Methylene-2,3-dihydrothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 6213~6216
- Zar 1996b Zaragoza F, Peterson S V. Solid-phase Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles. *Tetrahedron*, 1996, 52: 10823~10826
- Zar 2000a Zaragoza F, Stephensen H. Intermolecular N-Alkylation of Amines under Conditions of the Mitsunobu Reaction; A New Solid-phase Synthesis of Tertiary Benzylamines. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1841~1844
- Zar 2000b Zaragoza F, Stephensen H. Direct Conversion of Fmoc-protected Amines into O-Alkyl Carbamates by the Mitsunobu Reaction; A Practical Strategy for the Solid-phase Synthesis of Carbamates. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 2015~2017
- Zeh 1973 Zehavi U, Patchornik A. Oligosaccharide Synthesis on a Light-sensitive Solid Support • I •

- The Polymer and Synthesis of Isomaltose (6-*O*- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-glucose). *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95: 5673~5677
- Zen 2002 Zenkoh T, Tanaka H, Setoi H, et al. Solid phase Synthesis of Aryl *O*-Glycoside Using Aqueous Base and Phase-transfer Catalyst. *Synlett.*, 2002, 6: 867~870
- Zha 1996 Zhang C, Moran E J, Woiwode T F, Short K M, Mjalli A M M. Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles via  $\alpha$ -(*N*-Acyl-*N*-alkylamino)-*p*-ketoamides on Wang Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37: 751~754
- Zha 1997a Zhang H-C, Brumfield K K, Maryanoff B E. Synthesis of Trisubstituted Indoles on the Solid Phase via Palladium-mediated Heteroannulation of Internal Alkynes. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38: 2439~2442
- Zha 1997b Zheng H-C, Maryanoff B E. Construction of Indole and Benzofuran Systems on the Solid Phase via Palladium-mediated Cyclizations. *J. Org. Chem.*, 1997, 62: 1804~1809
- Zha 1998 Zhang H C, Brumfield K K, Jaroskova L, et al. Facile Substitution of Resin-bound Indoles via the Mannich Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 4449~4452
- Zha 2001 Zhang H C, Ye H, White K B, et al. Efficient Synthesis of 3-Substituted 2-Arylindoles via Suzuki Coupling Reactions on the Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 4751~4754
- Zhe 1998 Zheng C, Seeberger P H, Danishefsky S J. Solid Support Oligosaccharide Synthesis: Construction of *p*-Linked Oligosaccharides by Coupling of Glycal Derived Thioethyl Glycosyl Donors. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 1126~1130
- Zhe 1999 Zheng A, Shan D, Shi X, et al. A Novel Resin Linker for Solid-phase Peptide Synthesis Which Can Be Cleaved Using Two Sequential Mild Reactions. *J. Org. Chem.*, 1999, 64: 7459~7466
- Zho 2000 Zhou W, Roland A, Jin Y, et al. Combinatorial Synthesis Using Nucleic Acid-based(NAB) Scaffold; Parallel Solid-phase Synthesis of Nucleotide Libraries. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 441~445
- Zhu 2000 Zhu X, Blough B E, Carroll F L. Synthesis and Reactions of a Novel Chlorostannane Resin: Coupling with Functionalized Organozinc Halides. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9219~9222
- Zik 1995 Zikos C C, Ferderigos N G. Preparation of High Capacity Aminomethyl-Polystyrene Resin. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 3741~3744
- Zol 2000a Zoller T, Ducep J B, Hibert M. Efficient Synthesis of Benzylic Bromides under Neutral Conditions on Solid Support. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9985~9988
- Zol 2000b Zoller T, Ducep J B, Tahtaoui C, et al. Cyclo-Release Synthesis of Cyclic Disulfides on Solid Phase. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 9989~9992
- Zuc 1992 Zuckermann R N, Kerr J M, Kent S B H, Moos W H. Efficient Method for the Preparation of Peptoids[Oligo(*N*-Substituted Glycines)] by Submonomer Solid-phase Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 10646~10647
- Zuc 1994a Zuckermann R N, Goff D A. Synthesis of (*N*-Substituted) glycine Polymers of Defined Length and Sequence. *Polymer Preprints*, 1994, 35: 975~976
- Zuc 1994b Zuckermann R N, Martin E J, Spellmeyer D C, Stauber G B, Shoemaker K R, Kerr J M, Figliozzi G M, Goff D A, Siani M A, Simon R J, Banville S C, Brown E G, Wang L, Richter L S, Moos W H. Discovery of Nanomolar Ligands for 7-Transmembrane G-Protein-coupled Receptors from a Diverse *N*-(Substituted)glycine Peptoid Library. *J. Med. Chem.*,

- 1994, 37, 2678~2685
- Zuc 2001 Zucca C, Bravo P, Volonterio A, et al. Regioselective Solid-phase 4-Amino-dechlorination of 2,4,6-Trichloropyrimidine by Resin Supported *N*-Potassium Carbamates. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 1033~1035
- Zup 1975 Zupan M, Pollak A. Preparation of a Polymer supported Aryliodine(III) Difluoride and Its Use to Fluorinate Olefins to Difluorides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 715~716

(林 浩 王德心)

## 附录 英文缩写/全称对照

AA	Amino acid	Arg	Arginine
Aad	2-Aminoadipic acid	Asn	Asparagine
$\beta$ Aad	3-Aminoadipic acid	Asp	Aspartic acid
ABA	<i>p</i> -Acetyloxy benzhydramine	Asu	Aminosuberic acid
Abu	2-Aminobutyric acid	BAL	Backbone amide Linker
$\gamma$ Abu	4-Aminobutyric acid	BAP	Borane/pyridine complex
A <sub>2</sub> bu	2,4-Diaminobutyric acid	BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonyl
Ac	Acetyl	BEMP	2-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazophosphorine
ACE	Angiotensin converting enzyme	BHA	Benzhydramine
ACE-Cl	$\alpha$ -Chloroethyl chloroformate	Bn	Benzyl
ACHPA	4-Amino-3-hydroxy-5-cyclohexylpentanoic acid	Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Acm	Acetamidomethyl	Bom	Benzyloxymethyl
AcOH	Acetic acid	BOP	Benzotriazole-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Ada	Adamantyl	Bpoc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
1-Ada	1-Adamantyl	2-Br Z	2-Bromobenzyloxycarbonyl
2-Ada	2-Adamantyl	BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamide
AG	ArgoGel	Bt	Benzotriazole
AHMHA	(3S,4S)-4-Amino-3-hydroxy-6-methylheptanoic acid	Bu	Butyl
AHPPA	4-Amino-3-hydroxy-5-phenylpentanoic acid	Bum	<i>tert</i> -Butoxymethyl
Ahx	Aminohexanoic acid	BuOH	Butanol
$\epsilon$ Ahx	6-Aminobutyric acid	Buthio	Butylthio
Aib	$\alpha$ -Aminoisobutyric acid	Bz	Benzoyl
Ala	Alanine	Bzl	Benzyl
$\beta$ Ala	$\beta$ -Alanine-3-aminopropionic acid	CAN	Ceric ammonium nitrate
ALBN	Azoisobutyronitrile	Cap	Decanoyl
All	Allyl	Chz	Benzyloxycarbonyl
Alle	Alloisoleucine	CDI	1,1'-Carbonyldiimidazole
Aloc	Allyloxycarbonyl	CDM	Counterion distribution monitoring
AM	Aminomethyl	CHA	Cyclohexylamine salt
AMEBA	Acid-sensitive methoxybenzaldehyde	Cha	Cyclohexylalanine
APHS	3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutyric acid	CHx	Cyclohexyl
A <sub>2</sub> pm	2,2-Dianilipimelic acid	Choc	Cyclohexylcarbonyl
APNS	3-Amino-2-hydroxy-4-phenylbutyric acid	Cit	Citrulline
Ar	Aryl	ClAzB	4-Azido-3-chlorobenzyl
		2-ClTrt	2-Chlorotriyl

2-Cl-Z	2-Chlorobenzoyloxycarbonyl	DMA	Dimethylacetamide
CMPI	2-Chloro-1-methylpyridinium iodide	Dmab	4-N-[1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)-3-methylbutyl]aminobenzyl
CMR	Complementary molecular reactivity	DMAD	Dimethyl acetylenedicarboxylate
Cp	Cyclopentyl	DMAP	4-Dimethylaminopyridine
cPe	Cyclopentyl	DMB	2,4-Dimethoxybenzyl
CPG	Control pore glass	DMDO	Dimethyl dioxirane
CSA	Camphor sulfonic acid	DMF	Dimethylformamide
Cy	Cyclohexyl	DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinone
Cys	Cysteine	DMS	Dimethylsulfide
(Cys) <sub>2</sub>	Cystine	DMSO	Dimethylsulfoxide
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	Dmt	4,4'-dimethoxytrityl
DBI	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ene	Dnp	1-nitrophenyl
DBMP	2,6-DH-butyl-4-methylpyridine	Dns	(5-Dimethylaminonaphthalene-1-sulfonyl)dansyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	Dob	Diaminohutyic acid
DCA	Dichloroacetic acid	Dpa	N-3-(2,4-Dinitrophenyl) 1,2,3-diaminopropiobyl
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide	DPPA	Diphenylphosphorylaxide
DCE	Dichloroethane	DPPP	Bis(diphenylphosphinyl)propane
DCHA	Dicyclohexylamine (salt)	Dpr	Diaminopropionic acid
DCM	Dichloromethane	DSC	Di(N-succinimidyl)carbonate
DCP	1,2-Dichloropropane	DSP	Dimethylsulfonium ethylsulfate
Dde	1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)ethyl	DTT	Dithiothreitol
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	DVB	Divinylbenzene
Ddz	$\alpha,\alpha$ -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzoyloxycarbonyl	EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
DEA	Diethylamine (salt)	EDCI	3-Ethyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
DEAD	Diethyl azodicarboxylate	EDT	Ethanedithiol
DFPE	2-(3,5-Dimethoxy-4-formylphenoxy)ethyl	EEDQ	2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline
DFPEM	2-(3,5-Dimethoxy-4-formylphenoxy)ethoxymethyl	EHCA	Ethyl 2-(hydroxyimino)-2-cyanoacetate
Dhbt	3,4-Dihydro-4-oxobenzotriazin-3-yl	EHL	Extremely high load
Dhev	5-[2,3-bis(palmitoyloxy)propyl]cysteine	EI	Electrophile
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran-2-ylmethoxy	EMS	Ethylmethylsulfide
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate	ES-M	Electripray mass spectroscopy
DIBAL	Diisobutylaluminium hydride	Et	Ethyl
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimide	EWG	Electron-withdrawing group
diNPEOC	2,2'-Bis(2-nitrophenyl)ethoxycarbonyl	FA	3-(2-Furylacryloyl)
DIPCDI	N,N'-Diisopropylcarbodiimide	FDNP	2,4-Dinitro-5-fluorophenyl
DIPEA	Diisopropylethylamine	Fmoc	8-Fluorenylmethoxycarbonyl
DKP	Diketopiperazine		
DL	Discovery library		



FMPB	4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)butyryl	IPA	Isopropanol anhydrous
FMPE	2-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)ethyl	iPr	Isopropyl
For	Aormyl	Isn	Isonipecotic acid
Gla	4-Carboxyglutamic acid	IvDde	1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)-3-methylbutyl
Glc	Gluconyl	KHMDS	Potassium HMDS
Gln	Glutamine	LAH	LiAlH <sub>4</sub>
Glu	Glutamic acid	LDA	Lithium diisopropylamide
Gly	Glycine	Leu	Leucine
Hal	Halogen	Lev	Levulinate
HATU	2-(1H-9-azobenzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate	LL	Low load
HBTU	2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate	Lo	Low
Hci	Homocitrulline	Lou	Lauroyl
Hcy	Homocysteine	Lys	Lysine
HESM	Hydroxyethylsulfenylmethyl	MAP	Multiple antigenic peptide
HF	Hydrogen fluoride	MAPS	Multiple antigen peptide system
Hi	High	Mbh	4,4'-Dimethoxybenzyl
Hip	Hippuryl(benzoylglycine)	MBHA	Methylbenzhydramine
His	Histidine	Mca	(7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl
HL	High load	MCPBA	<i>m</i> -Chloroperbenzoic acid
HM	Hydroxymethyl	MCR	Multiple component reaction
Hmb	2-Hydroxy-4-methoxybenzyl	Me	Methyl
HMBA	4-Hydroxymethylbenzoic acid	Melm	<i>N</i> -Methylimidazole
HMDS	Hexamethyldisiazane	MeO	Methoxy
HMP	4-Hydroxymethylphenoxy	MeOSu	Methoxysuccinyl
HMPA	4-Hydroxymethylphenoxyacetic acid	Met	Methionine
HMPB	4-Hydroxymethyl-3-methoxyphenoxybutyric acid	MMA	<i>N</i> -Methoxyltrityl
HMPT	Hexamethylphosphoramide	Mmt	Monomethoxytrityl
HOAt	<i>N</i> -Hydroxy-9-azabenzotriazole	4MβNA	4-Methoxy-β-naphthylamide
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazole	MOM	Monomethoxymethyl
HONB	<i>N</i> -Hydroxysuccinimide	Mpr	3-Mercaptopropionic acid
HPLC	High performance liquid chromatography	MS	Mass spectrometry
Hse	Homoserine	Ms	Molecular sieve
HTSc	High-throughput screening	MSA	Methanesulfonic acid
Hyl	Hydroxylysine	MSNT	1-(Mesitylene-2-sulfonyl)-3-nitro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole
Hyp	Hydroxyproline	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzenesulfonyl
iBu	Isobutyl	Mts	Mesitylene-2-sulfonyl
IBX	2-Iodoxybenzoic acid	Mtt	4-Methyltrityl
Im	Imidazole	βNA	β-Naphthylamide
		Nal	2-Naphthylalanine
		NBSCl	Nitrobenzenesulfonyl chloride

NCP	Non-cross-lined polystyrene	PDC	Pyridinium dichromate
NCS	N-Chlorosuccinimide	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	Bis[(2-diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II) complex
Nde	1-(4-Nitro-1,3-dioxindan-2-ylidene)ethyl	PEG	Polyethyleneglycol
NDMBA	N,N'-Dimethylbarbituric acid	PEGA	Polyethylene glycol-dimethylacrylamide-co-polymer
NHNH <sub>2</sub>	Hydrazide	Pen	Penicillamine
NHS	N-Hydroxysuccinimide	Pfp	Pentafluorophenyl
NIS	N-Iodosuccinimide	PG	Protecting group
Nle	Norleucine	Ph	Phenyl
NMM	N-Methylmorpholine	Phe	Phenylalanine
NMO	N-Methylmorpholine oxide	Phg	Phenylglycine
NMP	N-Methylpyrrolidinone	PhiPr	Phenylisopropyl
Np	<i>p</i> -Nitrophenyl	Pht	Phthalyl
NPCF	<i>p</i> -Nitrophenyl chloroformate	Pmc	2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl
Nps	<i>o</i> -Nitrophenylsulfenyl	pMeBzl	<i>p</i> -Methylbenzyl
Npys	3-Nitro-2-pyridinesulfenyl	pMeOBzl	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Ns	Nitrobenzenesulfonamide	pHA	<i>p</i> -Nitroanilide
Nsc	2-(4-Nitrophenylsulfonyl) ethoxycarbonyl	PPOA	(4-Propionylphenoxy)acetic acid
Nva	Norvaline	PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
NVOC	6-Nitroveratryloxycarbonyl	Pr	Propyl
OBOP	One-ead one product	Pro	Proline
OCOP	One-chip one product	PS	Polystyrene
Odhbt	3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine ester	PSA	Preformed symmetrical anhydride
Oet	Ethoxy	PTAB	Ph(Me) <sub>3</sub> NBr <sub>3</sub>
OL	Optimization library	P <sub>1</sub> -t-Bu	N <sup>o</sup> -( <i>tert</i> -Butyl)-N,N,N',N',N'',N''-hexamethylphosphorimide: triamide
Om	Ornithine	PTSA	Ph(Me) <sub>3</sub> NBr <sub>3</sub>
ONp	<i>p</i> -Nitrophenyl ester	Pv	Pivaloyl
Opfp	Pentafluorophenyl ester	Py	Pyridine
OSOP	One-slide one product	PyBOP <sup>®</sup>	Benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
Osu	N-Hydroxysuccinimide ester	PyBrOP <sup>®</sup>	Bromo-trispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
OVOP	One-vessel one product	Pyr	Pyroglutamic acid
OWOP	One-well one product	PZ	4-Phenylazobenzoyloxycarbonyl
PAL	5-(4-Aminomethyl-3',5-dimethoxyphenoxy)valeric acid	RCM	Ring-closing metathesis
PAM	4-Hydroxymethylphenylacetamidomethyl	Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride
Pbf	2,2,4,6,7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl	Rh <sub>2</sub> (pfbm) <sub>4</sub>	Rhodium(II)perfluorobutyramide
PCC	Pyridinium chlorochromate	rt	Room temperature
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium	SAMA	S-Acetylmercaptoacetic acid

Sar	Sarcosine	TFMSA	Trifluoromethanesulfonic acid
SBzl	Thiobenzyl	TG	Tentagel
SC	Solid capture	THF	Tetrahydrofuran
SCL	Synthetic combinatorial library	Thi	Thienylalanine
SCS	Solid carrier scavenger	THP	Tetrahydropyranyl
Sc-TAD	Scandium triflyamide ditriflate	Thr	Threonine
SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl	Tic	1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid
SER	Sequestration enabling reagent	TIPS	Triisopropylsilyl
Ser	Serine	TIS	Triisopropylsilane
SPOS	Solid phase organic synthesis	TL	Targeted library
SPPS	Solid phase peptide synthesis	TMBS	Trimethylbromosilane
SSR	Solid supported reagent	TMG	Tetramethylguanidine
Sta	Statine	Imob	2,4,6-Trimethoxybenzyl
Ste	Stearoyl	TMOF	Trimethylorthoformate
Su	Succinimide	TMS	Trimethylsilyl
Suc	Succinyl	TMSBr	Trimethylsilyl bromide
Tacm	Trimethylacetamidomethyl	TMSOTf	Trimethylsilyl triflate
TB	Tributylphosphine	TNBS	2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid
TBAC	Tetrabutylammonium chloride	TNTU	2-(5-Norbornene-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TBAF	Tetraabutylammonium fluoride	Tos	Tosyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TREAT-HF	Triethylamine trihydrofluoride
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	Troc	2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl
TBF	Tetraabebzldurene	Trp	Try ; tophan
TBS	Tribuylsilyl	Trs	2,4,6-Triisopropylsulfonamide
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate	Trt	Trityl
tBu	<i>tert</i> -Butyl	Ts	Toluenesulfonyl
tButhio	<i>tert</i> -Butylthio	TSA	Toluenesulfonic acid
TCA	Trichloroacetic acid	TSTU	<i>O</i> -( <i>N</i> -Succinimidyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate
TCEP	Tris(2-carbozyethyl) phosphine	Tyr	Tyrosine
TEA	Triethylamine	Val	Valine
Teoc	2,2,2-Teichloroethoxycarbonyl	VHL	Very high load
TES	Triethylsilane	WSCW	Water soluble carbodiimide
TF	Trifluoromethanesulfanyl	Xan	Xanthyl
TFA	Trifluoroacetic acid	Z	Benzyloxycarbonyl
Tfa	Trifluoroacetyl		
TFAA	Teifluoroacetic anhydride		
TFE	Trifluoroethanol		

[ G e n e r a l I n f o r m a t i o n ]

书名 = 固相有机合成：原理及应用指南

作者 =

页数 = 6 7 6

SS号 = 1 1 3 0 8 7 4 5

出版日期 =

封面  
书名  
版权  
前言  
目录  
正文