

聚乙二醇支载有机小分子合成的研究进展*

窦丽芳 蒋玲林 梁波

(陕西师范大学 陕西 西安 710062)

摘要:本研究综述了聚乙二醇(PEG)支载的有机小分子合成研究的进展,从 PEG 所支载的直链化合物包括胺化产物、酰胺化合物、硫脲及取代硫脲化合物、其他化合物,从 PEG 所支载的杂环化合物包括单杂原子杂环、多杂原子杂环等两大方面分类讨论了所支载的有机小分子的合成方法,在此基础上对聚乙二醇作为载体的研究前景进行了展望。

关键词:聚乙二醇;支载;树脂

中图分类号:O621.3;O643.36 文献标识码:A

Synthesis Advances in PEG Supported Organic Small Molecules

DOU Li-fang, JIANG Ling-lin, LIANG Bo

(Shaanxi normal university, Shanxi, Xi'an, 710062)

ABSTRACT: This research reviews synthesis advance in PEG supported organic small molecules, from PEG supported linear chain compound for example amines compound, amide compound, thiourea compound and substituted thiourea compound, other compound, from PEG supported heterocycle compound for example single heterocycle compound, multiple heterocycle compound two aspects generalizes the synthesis method of PEG supported organic small molecules and shows the future application and the development tendency.

Key words: Poly(ethylene glycol); Support; Resin

树脂支载的合成是组合化学研究领域内的一项主要技术,它已成为化学家合成大量有生物价值化合物的一种有效方法。不溶性树脂和可溶性树脂作为固相合成和液相合成的支载体,在组合化学、有机合成、催化剂等领域均发挥了广泛的作用。尽管固相合成极为成功,但由于反应条件的非均相性、非线性动力学行为、化学反应中反应位点分布与进攻的不均匀性、溶剂化影响,促使人们寻找另一种方法使得反应保持均相。用可溶性多聚载体替代不溶性的交联树脂,反应条件与经典的有机化学反应条件相类似,产品的纯化也可以利用大分子化合物易沉淀的性质,这就是可溶性树脂支撑的液相合成,既避免了固相合成中的难题,又保留了它的优点。1965年,Shemyakin 等首次用 M_v20000 的聚苯乙烯作为可溶性聚合物的载体,成功的合成了 Gly-Gly-Leu-Gly,总产率为 65%。此后越来越多的学者在这方面进行了研究。目前可溶性聚合物支载的合成研究已成为国内外合成化学的研究热点之一^[1]。

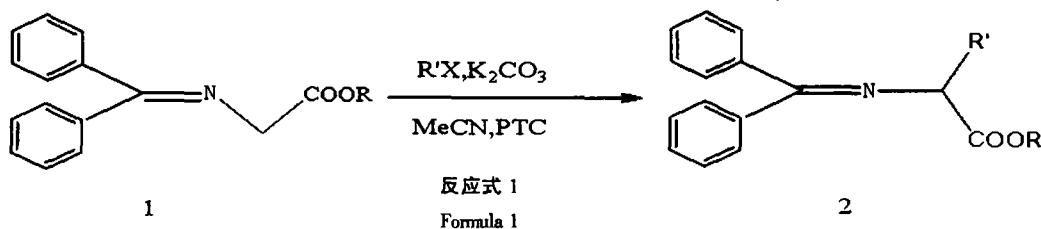
可溶性树脂中用的最多的是聚乙二醇(PEG)。聚乙二醇

容易功能化,且具有良好的溶解性能,在合成肽、低聚核苷酸、低聚糖这些重要的天然大分子方面均取得良好的效果。而人工合成的非天然生物分子具有与天然生物大分子相似的基本骨架,这些小分子所具有的亲脂性、芳香性、结构的多样性,使得小分子的研究迅猛发展。近年来,有 PEG 支撑有机小分子的合成也有了大量的文献报道。

1 PEG 支撑的非聚合型小分子直链产物

1.1 胺化产物

发展有效的 C-C 键的形成方法是有机合成中重要的研究内容,尤其是对于树脂支撑的合成策略而言。这个领域的研究主要集中在稳定的碳负离子和碳亲电试剂的反应。Lamaty 以亚胺 1 为例,在 PEG 上发展了此方法, K_2CO_3 存在下反应得到烷基化产物 2。在这里用的树脂是二羟基 PEG2000,具有较高的负载能力,而且发挥了相转移催化剂的作用。其合成反应见反应式 1。

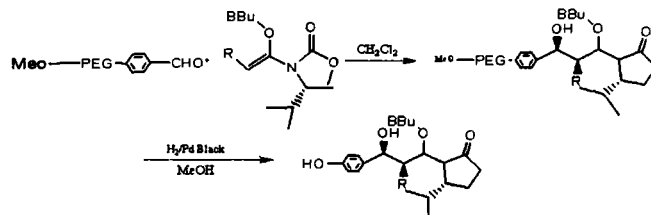


* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(NO.2004B06)

作者简介:窦丽芳,(1981-),女,在读硕士,主要从事有机合成方面的研究,E-mail:dlf@stu.snnu.edu.cn

(收稿日期:2006-05-09 接受日期:2006-06-30)

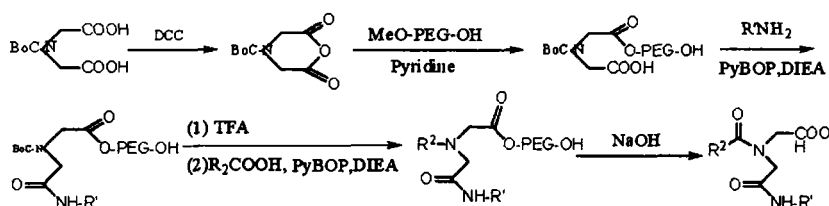
羟醛缩合反应是形成 C-C 键的又一种重要方法。1996 年, Reggelin 等在固相树脂支撑下完成了不对称的羟醛缩合反应。1998 年, 他们引入了含连接分子合成了手性的非外消旋的内酯。最近, 他们用 MeO-PEG5000 支撑的醛 3 与烯醇盐进行羟醛缩合反应, 裂解后得到醇 4



反应式 2

Formula 2

Cheng 等通过四步反应以极高的纯度合成了亚胺二乙酸衍生物。

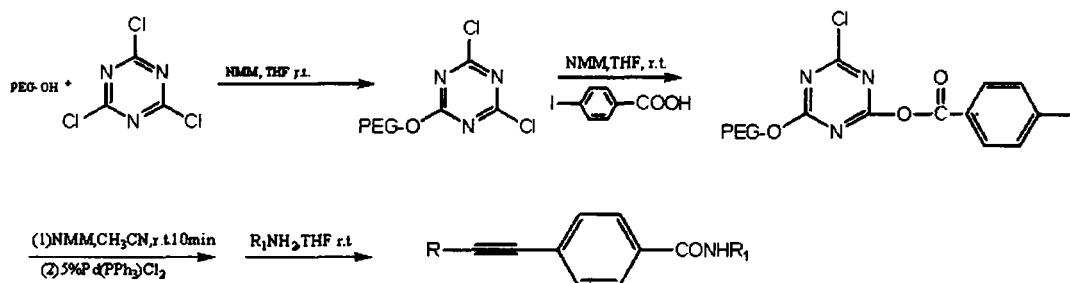


反应式 3

Formula 3

1.2 酰胺化合物

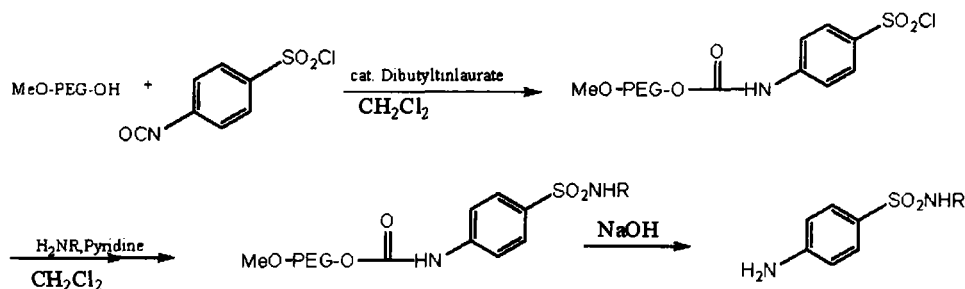
夏敏等用 PEG4000 作为可溶性载体, 将^[1,3,5]三嗪连接在 PEG 上制备 PEG 支持的新型可溶性聚合物试剂。该试剂在 N-甲基吗啉的作用下与对碘苯甲酸反应, 继而在 Pd(II)/Cu(I) 共催化下与端炔发生 Sonogashira 偶联, 通过胺解得到炔基苯甲酰胺类化合物, 此反应在均相体系中进行, 不仅条件温和, 而且选择性较佳。



反应式 4

Formula 4

Han 用 MeO-PEG 支载合成了具有杀菌作用的六种磺酰氨基或胺, 碱性条件下水解脲烷连接体即可得到分析纯的产物, 经比较 MeO-PEG 支载时效果最好, 反应定量完成, 化学产率明显提高, 这为各种磺酰胺的大量制备提供了切实可行的方法。

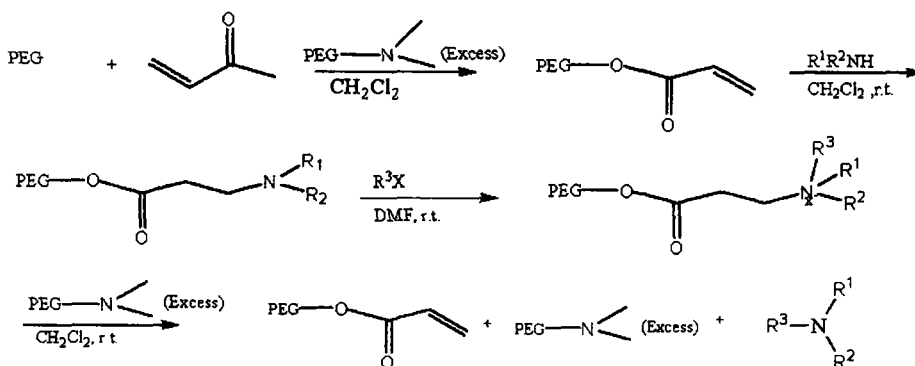


反应式 5

Formula 5

近年来, 陈祖兴等人在 PEG 负载研究方面进行了系统的分析和实验。他们利用 PEG 作为可溶性聚合物载体, 通过两次引入

烷基得到了叔胺。该方法用弱碱性树脂作碱,吸附 Hofmann 消除反应中产生的 HX,便于分离纯化,且对环境友好,是一种“绿色化学”合成方法。

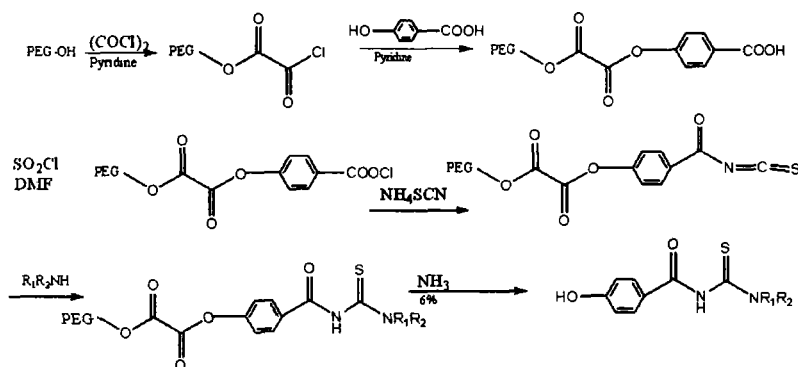


反应式 6

Scheme 6

1.3 硫脲及取代脲化合物

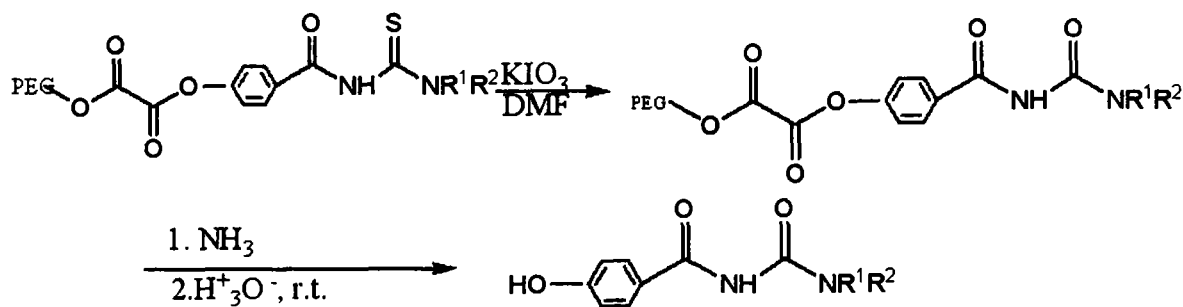
硫脲的结构往往具有抗肿瘤或溶栓等活性,具有非凡的生物活性和广泛的应用前景,化学界对其研究十分活跃。陈祖兴以草酰氯为连接分子,在均相条件下采用不同的连接策略成功合成了 N - 对羟基苯甲酰基硫脲,切断剂为 6% 的 $\text{NH}_3 \cdot \text{OH}$,过去的方法需加入相转移催化剂,但在此过程中无需催化剂,PEG 既是载体又是一个合适的催化剂。



反应式 7

Scheme 7

陈祖兴等人继上述工作后,又作了进一步的工作,用 KIO_3 作氧化剂支载合成了 N - 对羟基苯甲酰基 - N'芳基脲。

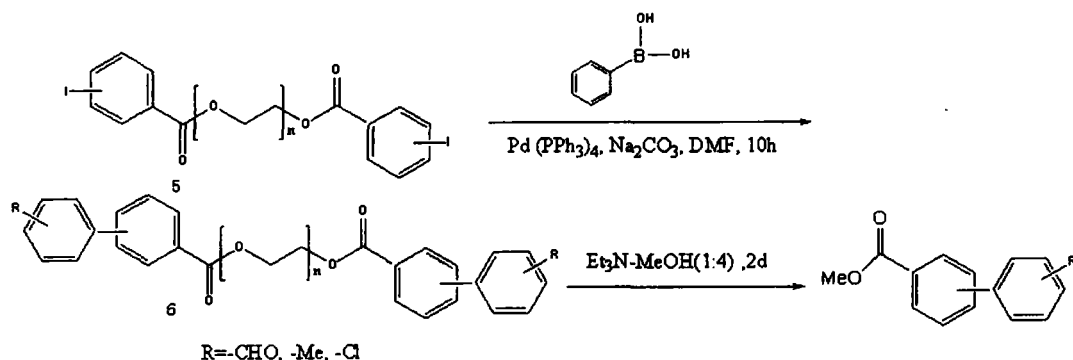


反应式 8

Scheme 8

1.4 其他化合物

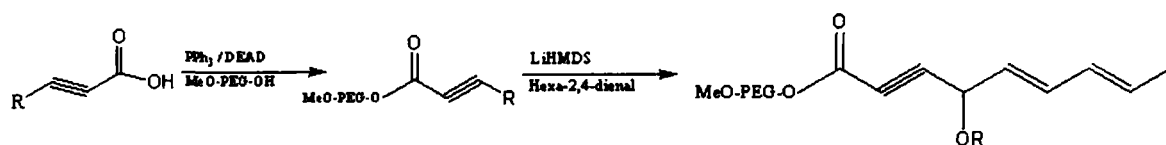
二芳基在各种各样的生物活性化合物中是一个重要的药效团。Blettner 等第一次在 PEG 上完成了 Suzuki 交叉偶联反应,得到了取代的二芳基化合物库,也是 PEG 负载合成的直链型有机小分子。他们研究了一定分子量范围的 PEG,发现二羟基 PEG6000 5 和单甲氧基 PEG5000 6 支撑的碘代芳基可通过沉淀纯化。



反应式 9

Scheme 9

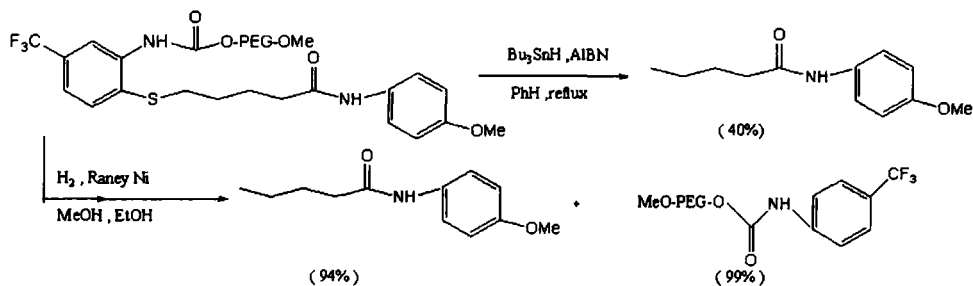
Blaskovich 和 Kahn 报道了 PEG5000 支撑的丙炔酸负离子 7 与 1,4-己二烯醇在 LiHMDS 的作用下发生加成反应,得到的产物 8 可以继续环加成。



反应式 10

Scheme 10

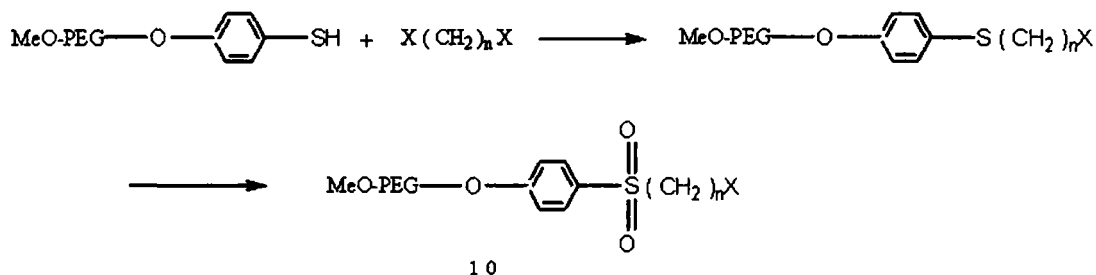
Jung 等通过两种途径得到 PEG 支载的无痕连接基 9,而后利用 Raney Ni 催化氢化脱硫而形成新的 C-H 键。比较而言,用 Raney Ni 催化氢化还原法解离更容易,而且产率更高。随后,他又探索了用 KHSO₅ 把硫醚氧化为砜,5% 的 Na-Hg 实现还原切断,不影响双键或羰基。



反应式 11

Scheme 11

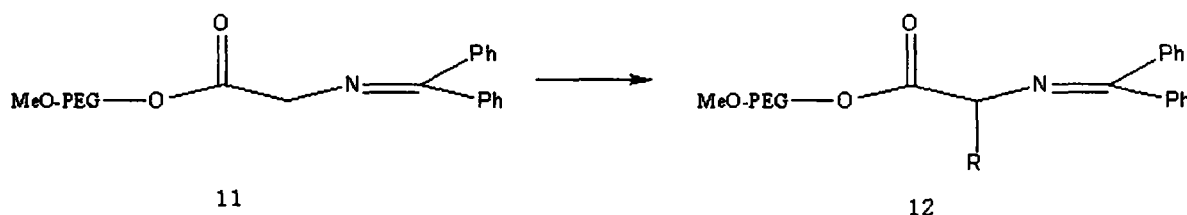
Janda 利用 MeO-PEG-OH 支载苯硫酚与二卤代烷作用并氧化得到 10, 10 可发生一系列烷基化反应,解脱后得到烷基化产物。



反应式 12

Scheme 12

Sauvagnat 用 PEG 支载合成了 α -取代的 α -氨基酯,在 α -取代的反应中,PEG 既作为载体,又作为相转移催化剂。五种卤代物在作为载体的 PEG 催化作用下,化学产率可大 365% - 78%,在这个例子中发现,PEG 作为载体后的相转移催化功能较 MeO - PEG 弱,但比季铵盐强。同时他们探索了该反应在无溶剂的条件下合成混合物 13,混合物加热后熔融,因此 12 既是反应物又是溶剂。



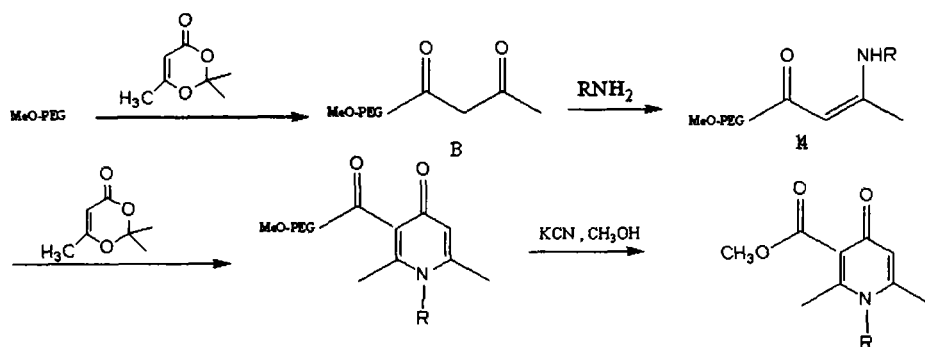
反应式 13

Scheme 13

2 PEG 支载的单杂原子杂环

1992 年, Ellman 以不溶性树脂支载合成了苯并二氮杂环化合物,自此引发了人们利用可溶性树脂合成类似的杂环化合物,这种液相合成方法已日益成为合成杂环化合物的有效手段。

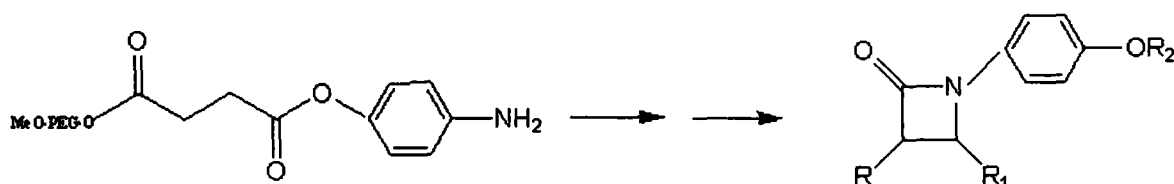
Far 用 MeO - PEG 支载合成了四种 4-吡啶酮,总产率 48% - 79%,纯度高达 91% - 98%,他研究发现,由于反应条件限制,只有伯胺与 13 反应所得的烯胺 14 才可进一步反应得到吡啶酮,而仲胺则不行。



反应式 14

Scheme 14

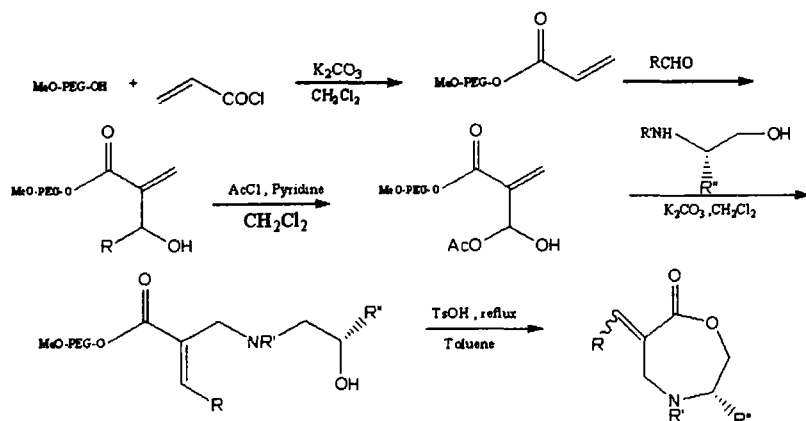
Moltein 引进了新的反应基团合成了一系列修饰化的 PEG,以 PEG 支载的亚胺为起始物,用平行合成法经两步反应制备了 13 种 β -内酰胺,在酸或碱存在的甲醇溶液中可顺利地产物解离下来。该方法具有较高的化学产率,光学产率更是有所提高。Benaglia 等用三辛胺代替三乙胺作为碱合成 β -内酰胺,该方法产物易纯化且纯度相当高。



反应式 15

Scheme 15

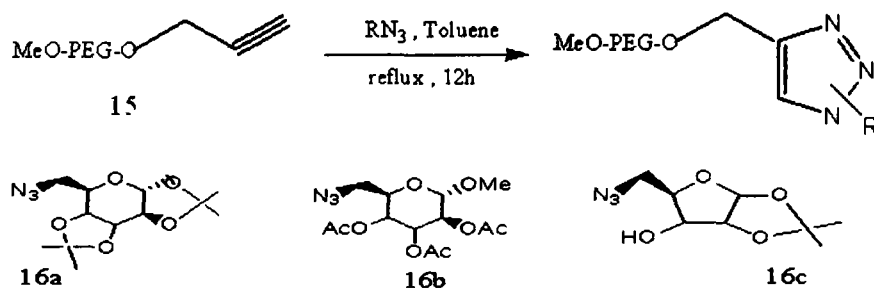
最近, Reiser 等在 MeO - PEG5000 支持体上采用“split”合成法完成了 α -氨基醇与醛的环合反应,以良好的产率生成了^[1,4] - 氧氮杂环庚烷 - 7 - 酮。在此反应中,醛与活泼烯作用生成 C - C 键的 Baylis - Hillman 反应是合成的关键步骤。在可溶性聚合物上进行“split”合成会有副反应发生导致纯化困难,而 Reiser 等的这个反应解决了这个难题。



反应式 16
Scheme 16

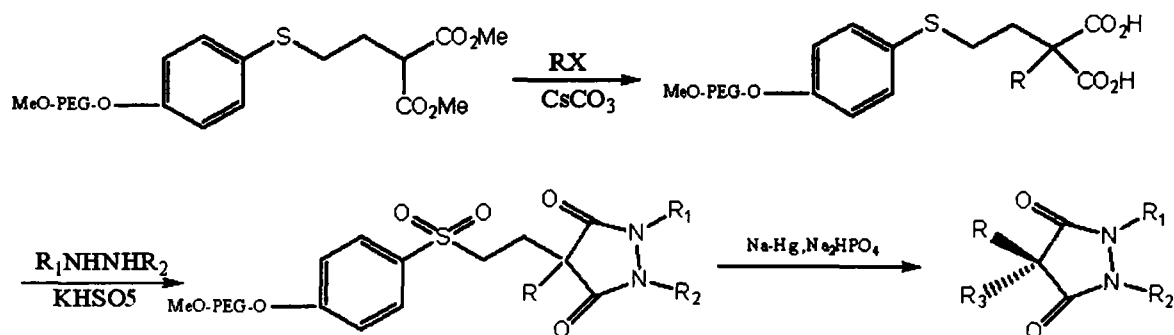
2 PEG 支载的多杂原子杂环

烯和炔的固相偶极环加成已有许多报道,液相合成芳香族和非芳香族的五元杂环具有挑战性。最近 Moore 和 Norris 第一次报道了液相环加成反应。PEG 支载的炔 15 与糖类衍生的伯叠氮化合物 16a - 16c 顺利进行液相 1,3 - 偶极环加成反应,得到 PEG 支载的区域异构 1,2,3 - 三唑,化学产率达 23% - 86%。此外利用 PEG 作可溶性聚合物载体,引入无痕迹连接基,合成了 3,5 - 吡唑二酮等五元杂环化合物。



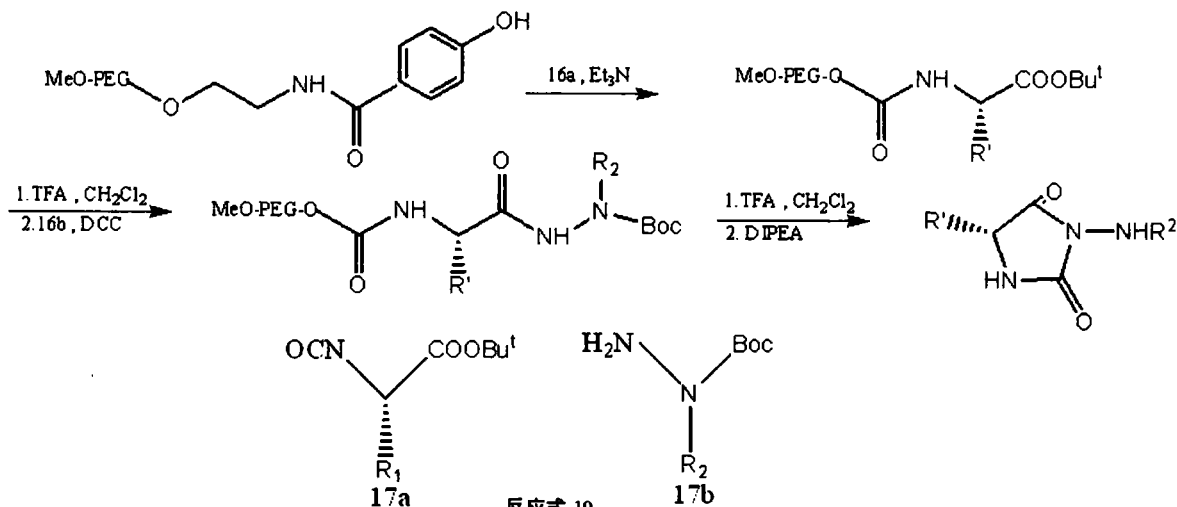
反应式 17
Scheme 17

王彦广等用 PEG4000 作载体通过 1,3 - 偶极环加成以很高的产率和纯度合成了一系列 1,2,4 - 三唑,这个研究也是卓有成效的。



反应式 18
Scheme 18

探索合成具有可变点的新分子骨架在组合化学领域具有关键性作用。Yoon 等用 MeO - PEG5000 支载合成了一系列 3 - 氨基咪唑啉 - 2,4 - 二酮。它具有刚性的五元杂环结构, R_1 和 R_2 为两个可变点, 分别通过 17a, 17b 引入。17a 为氨基酸异氰酸酯, 16b 为叔丁氧羰保护的氮杂氨基酸。最后一步为环化、切断反应, 可保持 C - 5 的立体结构。



总之,由于 PEG 这种可溶性聚合物兼具经典液相和固相反应的优点,不仅在肽、低聚核苷酸、低聚糖的合成中可广泛应用,在有机小分子的合成方面也显示出较大的应用价值,已成为国内外合成化学的研究热点之一,但其不足之处是装载容量低,增加了成本。最近,一种新型的 PEG 负载树状化合物引起了化学家们的极大研究兴趣。树状化合物以其独特的分子大小、三维形状、拓扑性质和低分散度,通过合成一定代数的树状化合物,可有效提高表面功能基含量,如聚乙二醇支载的三嗪-二胺类树状化合物使得 PEG 支载的容量增加了 5 倍。聚乙二醇支载小分子,还可以把它的许多优良性质也随之转移到结合物中,使该聚合物具有优异的生物相容性,在体内能溶于组织液中,能被机体迅速排出体外而不产生任何毒副作用,因此它在医学上的应用受到了广泛的重视。在聚乙二醇作载体的应用中,端基起着决定性的作用,在实际应用中,聚乙二醇的高分子链端不仅仅局限于羟基,其他反应性更强的功能化基团,如对甲苯磺酸酯基、氨基、羧基、醛基等亦可被引入到聚乙二醇链的两端,这些功能化基团的引入扩大了聚乙二醇的应用范围,使它作为载体有了更广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Merrifield R B. Solid phase peptide synthesis. I The synthesis of a tetrapeptide[J]. J Am Chem Soc, 1963,85:2149-2154
- [2] Blettner C G, Koenig W A, Stenzel W, et al. Poly(ethylene glycol) - supported liquid - phase synthesis of biaryls[J]. Synlett, 1998,3:295-297
- [3] Cheng J F, Mjalli M M. Solid - phase synthesis of isoxazolines[J]. Tetrahedron Lett, 1998,39:939-942
- [4] Mutter M, Hagenmaier H, Bayer E. New method of polypeptide synthesis[J]. Angew Chem, Int Ed Engl, 1971,10:811-812
- [5] Moore M, Norris P. Dipolar cycloaddition reactions on a soluble polymer - supported dipolarophile: synthesis of sugar - derived triazoles [J]. Tetrahedron Lett, 1998,39:7027-7030
- [6] Xia M, Wang Y G. Polyethylene glycol supported chloro[1, 3, 5]triazine: a novel synthesis auxiliary for the liquid - phase synthesis of alkynyl benzamide derivatives [J]. Synth Commun, 2003,33:403-408
- [7] Reggelin M, Brenig V. Towards polyketide libraries: iterative, asymmetric aldol reactions on a solid support [J]. Tetrahedron Lett, 1996,37: 6851-6852
- [8] Reggelin M, Brenig V, Zur C. Asymmetric aldol reactions on a soluble polymeric support [J]. Org Lett, 2000,2:531-533
- [9] Cheng S, Comer D D, Myers P L, et al. Liquid phase parallel synthesis of iminodiacetic acid derivatives [J]. Tetrahedron Lett, 1999,40:8975-8978
- [10] Han H, Wolfe M M, Brenner S[J]. Natl Acad Sci U.S.A, 1995,92: 6419-6420
- [11] Chen Z, Yang G, Zhang Z, et al. Synthesis of a library of n - hydroxybenzoylthioureas using a poly(ethylene glycol) support [J]. Synthesis, 2001,10:1483-1486
- [12] Getman G A, Heintz R M. Discovery of a novel class of potent hiv - 1 protease inhibitors containing the (r) - (hydroxyethyl) urea isostere [J]. J Med Chem, 1993,36:288-291
- [13] Jung K W, Zhao X, Janda K D. A linker that allows efficient formation of aliphatic C - H bonds on polymeric supports [J]. Tetrahedron Lett, 1996,37,6491-6494
- [14] Lin X F, Zhang J, Wang Y G. Parallel synthesis of 4, 5 - dihydro - 1, 2, 4 - oxadiazoles using soluble polymer support [J]. Tetrahedron Lett, 2003,44,4113-4115
- [15] Far A R, Tidwell T T. Incorporation of chromium aminocarbene complex - derived amino acids into soluble poly(ethylene glycol) - (PEG) - supported peptides[J]. J Org Chem, 1995,60,5831-5837
- [16] Yoon J, Cho C W, Han H, et al. Solution and soluble polymer synthesis of 3 - aminoimidazole - 2, 4 - diones [J]. Chem Commun, 1998,16,2703-2704
- [17] Molteni V, Annunziata R, Cinquini M, et al. Soluble polymer - supported synthesis of imides and β - lactams [J]. Tetrahedron Lett, 1998,39,1257-1260
- [18] Annunziata R, Benaglia M, Molteni V, et al. Soluble - polymer - supported synthesis of β - lactams on a modified poly(ethylene glycol) [J]. Chem Eur J, 2006,6,133-138
- [19] Racker R, Doring K, Reiser O J. Combinatorial liquid - phase synthesis of [1, 4]oxazepine - 7 - one via the baylis - hillman reaction [J]. J Org Chem, 2000,65,6932-6939