

专·论·与·综·述

聚合物保护基团在有机合成中的应用

黄 文 强

(南开大学高分子化学研究所, 天津)

摘要 本文论述了聚合物保护基团在对称双功能基单保护合成不对称化合物, 作为助剂合成手性化合物和作为载体合成昆虫性信息素和不对称吡啶、酞菁类化合物方面的应用。

关键词 聚合物保护基团, 聚合物固载的有机合成, 不对称合成

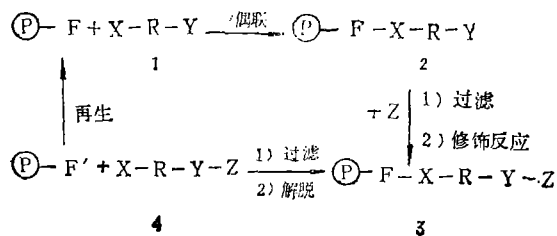
在许多有机合成反应中对于多功能基的化合物, 如欲在其某一反应部位有选择地进行某一化学反应, 则务必把其他活性部位进行暂时性的保护。因此, 凡能用于保护多功能基化合物中非反应部位的基团称为保护基团。将这种具有保护作用的功能基团固载到聚合物载体上就得到聚合物保护基团。近20年来, 聚合物固载的保护基团随着Merrifield肽合成试剂^[1]的开发应用而得到广泛的研究^[2]。这类保护试剂的应用使反应后处理简单化, 只要进行过滤和洗涤就能把产物和过量的反应物及副产物分离干净, 而且有可能实现机械自动化合成。

聚合物保护基团的典型保护过程如式(1)所示。多功能基化合物1通过偶联反应结合到聚合物上得到聚合物保护的化合物2。聚合物2上的自由功能基Y与适当的试剂

Z以一步或多步反应后得到3。反应结束后将聚合物和产物间的键断裂, 在溶液相中释放出产物4, 在分解过程中也可能把被保护的基团转化成别种功能基。聚合物保护基可以直接再生或经适当反应后再生循环使用。

多功能基化合物的选择性保护

聚合物保护基团的研究实际上始于Merrifield的肽合成工作^[1], 他首次应用氯甲基化的聚苯乙烯树脂保护氨基酸中的羧基。随后Letsinger等^[3]用聚苯乙烯基苯甲酰氯保护氨基。可是, 聚合物保护基团在普通有机合成中的应用却是由Leznoff等的工作^[4]开始的, 如式(2)所示, 他们用过量的对称二醇与含酰氯的聚合物5反应得到二醇分子中只有一个羟基与聚合物结合产物6。聚合物6中的自由羟基与三苯甲基氯或二氢吡喃反应得到聚合物固载的单酯单醚7。固相用溶剂洗涤后再用氢氧化铵处理, 从聚合物7上分解得到对称二醇的单醚8。回收的聚合物9用氯化亚砷处理后可重复使用。但经过一次循环后发现, 回收的聚合物的活性降低了50%, 这一结果证明了用功能基聚合物把对称二醇单保护是可能的。其主要缺点是容量低, 1克聚合物只能固载0.2mmol的二醇。此外, 这种聚合物试剂再生性能差, 因此不可能有广泛的实用意义。



(1)

缩醛(酮)来实现的。这类二醇树脂大部分能成功地用于芳香二醛的单保护,合成了一系列非对称的含醛基化合物。但由于有的树脂二醇含量太低(如树脂14、18、19的二醇容量只有0.35mmol/g)^[10,15],或者有的树脂(如15^[12]和固载于高交联聚甲基丙烯酸酯上的二醇基^[11])的单保护率低,或者再生性差^[11,15],缺乏实际应用的可能性。最近作者等^[14,16]合成的二醇树脂17和20具有容量较高、单保护性能较好、可再生等特点,作为二醛单保护试剂有较大的改进。上述二醇树脂对对-苯二甲醛的单保护性能总结在表1中。

表1 各类二醇树脂对对-苯二甲醛的单保护性能比较表

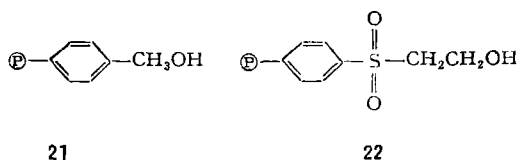
二醇树脂	交联度 (%)	固载的 二醛量 (mmol/g)	单保护率* (%)	文 献
14	2	0.34	100	10
14**	40	1.30	33	11
15	1	0.92	52	12
16	1	1.20	85	13
17	2	1.43	95.3	14
18	2	0.38	94	15
19	2	0.38	90	15
20	2	0.96	95	16

* 以聚合物固载的自由醛基反应产物分解后的最高产率计。

** 文献[11]中的树脂14的聚合物骨架是40%双甲基丙烯酸乙二醇酯与60%甲基丙烯酸酯的共聚物。

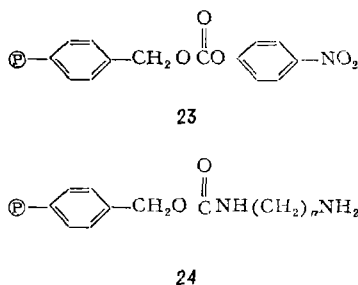
带羟基的聚合物21^[17,18]和22^[19]可用于对称二羧基化合物的单保护试剂。在单保护过程中二羧基首先需将羧基转化成酰氯基,然后与聚合物中的羟基成酯反应,另一端未

被保护的酰氯可以用硼氢化钠还原或与胺醇反应,或与醇分别生成羟基酸、二酸单酰胺



或二酸单酯,但产率只有50~65%。

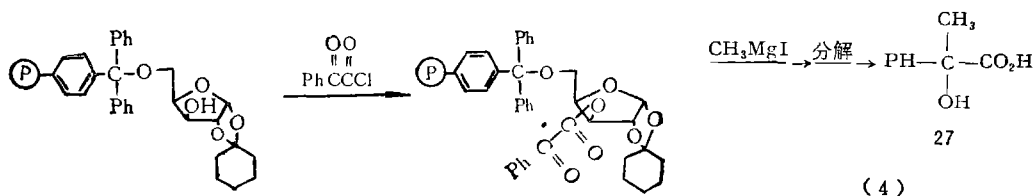
树脂23与对称二胺发生固载反应得胺树脂24,经与苯甲酰氯反应,用三氟乙酸分解



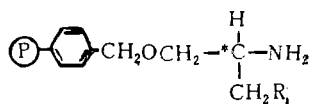
得N-苯甲酰-N'-三氟乙酰二胺,同时在产物中还发现含有20%的N,N'-双三氟乙酰二胺^[20]。

聚合物固载手性助剂 进行不对称合成

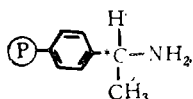
聚合物固载手性助剂用于不对称合成始于Kawana等^[21]的工作。他们利用呋喃糖的光学活性制得了聚合物固载的手性助剂25,后者与苯甲酰基甲酰氯反应得26,与格氏试剂反应后,用酸分解得到产率为47%的手性α-羟基酸27(65%e.e.),反应过程如式(4)所示。



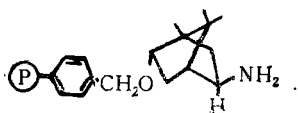
此后, Leznoff^[23,24]、Frechet^[25]和Tomoi^[26]等先后分别合成了固载手性胺28、29、30、和31, 作为手性助剂与环己酮反应得亚胺32, 用碘甲烷烷基化、酸解得到手性的 α -甲基环己酮〔式(5)〕。结果表明, 助



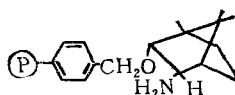
28



29



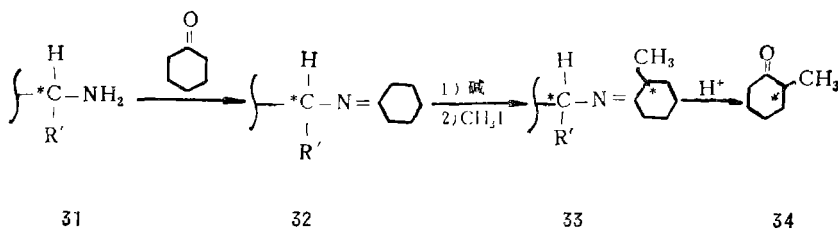
30



31

剂28和29所得的产物34的光学产率可达95%^[22~24], 而助剂30和31所得的光学产率则分别只有8%和65%^[25], 但后两种助剂的功能基容量较高。

用聚苯乙烯固载的手性噁唑啉35也可用于手性助剂〔式(6)〕^[26]。聚合物35用丁基锂处理后, 用卤化物进行烷基化得聚合物固载的手性化合物36, 后者经酸催化醇解得具有光学活性的羧酸酯37和聚合物固载的手性氨基醇38。产物37化学产率43~48%, 光学产率56%, 比小分子类似物的结果(化学产率54~59%, 光学产率60~67%)^[27]低, 其原因是产物36水解不完全。聚合物38可与亚胺基乙酸乙酯盐酸盐反应, 重新制得手性噁



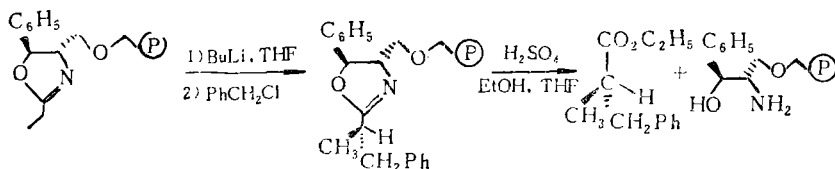
31

32

33

34

(5)



35

36

37

38

(6)

唑啉35, 但容量有所降低。

昆虫性信息素的固相合成

聚合物固载的保护基团也可作为载体用于昆虫性信息素的合成。Leznoff及其同事

利用聚合物固载的三苯甲基氯10将对称二醇单保护后, 经一系列反应制备了数种鳞翅目昆虫的性信息素^[28,29]。尽管此法的收率(40%)比溶液法高, 但由于树脂的固载量太低(约0.4~0.5mmol/g)而缺乏实际意

义。

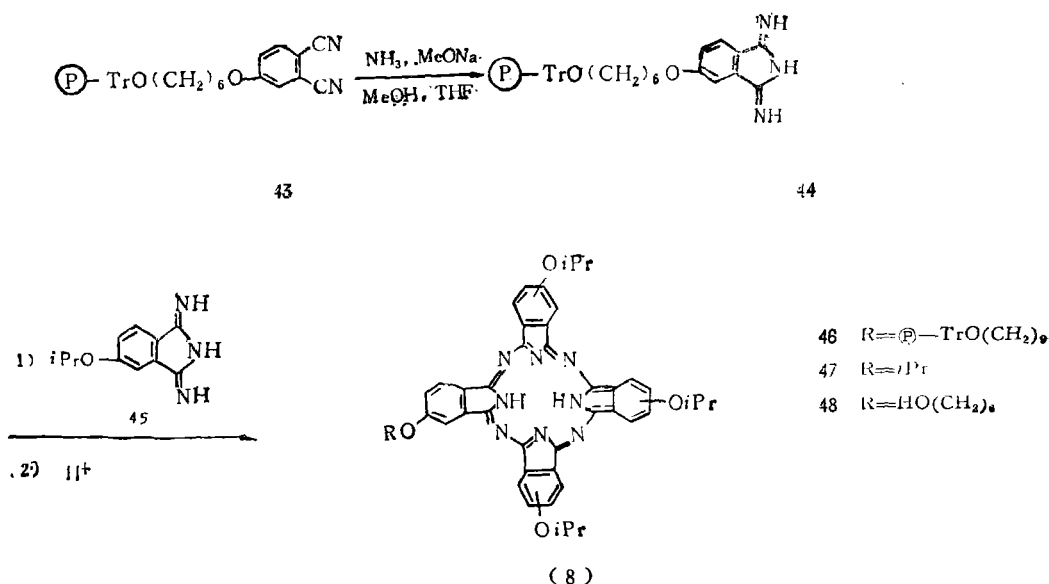
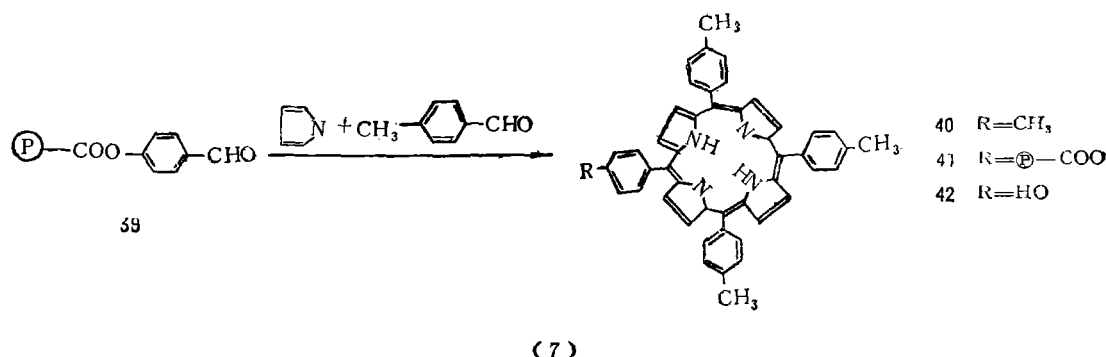
最近作者等^[6,30]用聚合物固载的三苯基氯硅烷11作为二醇的单保护试剂进行昆虫信息素的固相合成。树脂11的二醇固载量(0.7~0.9mmol/g)和最终产率均比Leznoff等的结果有所提高。树脂11的缺点是再生性能差。

不对称的四芳基卟啉和酞菁化合物的固相合成

由于卟啉和酞菁类化合物与金属离子络合后具有能量转化催化作用,近年来受到广泛的注意。对称的卟啉和酞菁化合物用溶液

法较容易制备,但不对称的卟啉和酞菁化合物由于取代的邻苯二腈类或二亚胺异二氢吡啶的自缩合作用,可生成单一、双一、三-和四-取代的卟啉或酞菁。这些化合物的溶解度很差,用层析法分离极为困难。Leznoff及其同事^[31]用式(7)所示方法成功地合成了四芳基中卟啉:聚苯乙烯基苯甲酰氯和对-羟基苯甲醛反应而得聚合物固载的醛39,后者用过量的对-甲基苯甲醛、吡咯和丙酸反应生成了对称的(40)和不对称的卟啉(41)。过滤除去40后,从聚合物41用碳酸钾分解,即得到不对称的四芳基卟啉42。

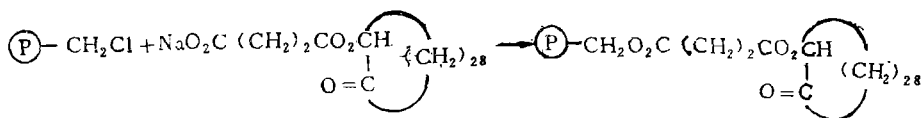
利用相似的方法(式(8))^[32],聚合物固载的邻苯二甲腈43(0.54mmol/g)与



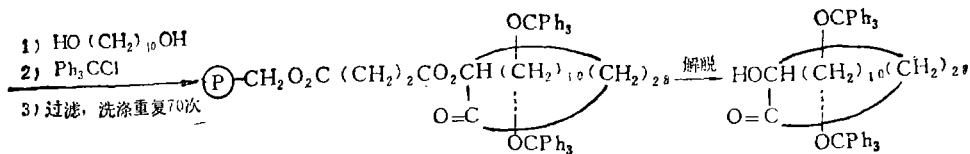
NH_3 和甲醇钠反应得聚合物固载的二亚胺基异二氢吡啶44, 随后用过量的4-异丙氧基邻二亚胺基异二氢吡啶45处理得聚合物46和化合物47。过滤洗涤后, 溶液相中分离得纯的2,9,16,23-四异丙氧基酞菁47, 用酸从树脂

46分解得2-(6'-羟己氧基)-9,16,23-三异丙氧基酞菁48, 产率达24%。

穿入式大环体系(如轮轴烷)在经典有机合成法中的产率是很低的。Harrison及其同事^[34]把大环固载到聚合物49上, 利用



49



50

51

(9)

“钓鱼”原理, 每次只有极少量的大环能被直链二醇穿入, 穿入的二醇两端被三苯甲基氯处理, 生成了双醚而被封闭, 通过过滤和洗涤将未被聚合物“捕捉”的副产物除去。如此重复70次以后, 从树脂50上分解得到总收率为6%的穿入式轮轴烷51。这充分体现了聚合物载体在精细有机合成应用中的优越性。

此外, 还可以利用聚合物保护基团作为载体而进行甾体化合物的合成^[12,34,35]。甾体类化合物先用它的羟基、羰基或羧基与功能基化聚苯乙烯进行固载化, 其他基团则通过还原、加氢或脱水反应制得一系列新的甾体化合物。在寻常反应条件下, 聚合物载体对甾体化合物生成时的立体化学没有明显的影响。

聚合物保护基团的问题和研究趋向

在开发聚合物保护基团新的应用方面虽然已获得了许多重要成果, 但仍然存在一些问题, 妨碍了它在普通有机合成中的应用。

其中最基本的问题是质量控制问题, 因为所有反应, 包括保护基团自身的制备过程都是在聚合物载体上进行的, 因此就可能会伴同发生一些副反应。聚合物固载化合物由于不能用传统的方法纯化, 在许多情况下, 一旦副产物固载到了载体上后, 就会一直留在聚合物上, 直到其他合成反应完成为止。另一方面, 这些固载化有机反应是在固相状态下进行的, 其分析检测会受到很大限制。尽管红外光谱是研究聚合物固载物最有用的工具, 也仅限于从某些强吸收带的出现或消失来判断反应进行的程度。差谱法在观察化学反应中微小光谱变化方面是一种较好的方法^[37]。聚合物保护基团对被保护化合物的固载量测定目前较常用的方法有: (1)元素分析法: 此法较为准确; (2)从聚合物分解产物分析法: 这个方法所得到的量会受到分解反应完全与否和副反应的影响; (3)增重法: 有时候此法能提供一些重要指标, 但容易受到树脂的机械损失、杂质的结合或洗涤不干净的影响, 使数据缺少准确性。

聚合物载体的结构性能以及反应介质和反应条件对功能基的活性都有显著影响^[37]。在聚合物保护基团的应用中,反应基位的隔离作用是其重要特性,这一点在对称双功能基单保护中尤其重要^[38]。但它与底物分子的长度和大小有直接关系,随着底物分子链长增加,发生双结合的可能性也增加^[39]。聚合物功能基容量在一定程度上是重要因素,很高容量的聚合物由于空间位阻的作用只有部分发生反应^[41],在实际合成工作中,有时低容量的聚合物反而具有实用意义。

聚合物保护基团的可再生性也是重要问题之一,因为这关系到这种试剂的经济成本。

开发柱式反应器进行普通有机合成是目前很吸引人的课题之一。

参 考 文 献

- [1] Merrifield, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149.
- [2] a) Hodge, P., *Chem. Ind. (London)*, 1979, 624; b) Leznoff, C. C., *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11, 327; c) Hodge, P., Sherrington, D. C., (eds.), "Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis", Wiley, London, 1980; d) Frechet, J. M. J., *Tetrahedron*, 1981, 37, 663.
- [3] Letsinger, R. L., Mahadevan, V., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 5319.
- [4] Leznoff, C. C., Wong, J. Y., *Can. J. Chem.*, 1972, 50, 2892; Wong, J. Y., Leznoff, C. C., *ibid.*, 1973, 51, 2452.
- [5] Frechet, J. M. J., Nuyens, L. J., *ibid.*, 1976, 54, 935.
- [6] Chan, T. H., Huang, W. Q., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 909.
- [7] Guthrie, R. D., Jenkins, A. D., Stehlicek, J., *J. Chem. Soc., C*, 1971, 2690.
- [8] Frechet, J. M. J., Pelle, G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 225.
- [9] Frechet, J. M. J., Nuyens, L. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 43.
- [10] Leznoff, C. C., Wong, J. Y., *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 3756.
- [11] Frechet, J. M. J., Bald, E., Svec, F., *Reactive Polymers*, 1982, 1, 21.
- [12] Hodge, P., Waterhouse, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1983, 2319.
- [13] 陈家威、肖仁亮, 高分子通讯, 1986, 467.
- [14] Huang, W. Q., Ren, Q. S., Ho, P. L., Preprints of Xian International Symposium on Functional and Fine Polymers, Xi'an, 1988, p239.
- [15] Leznoff, C. C., Greenberg, S., *Can. J. Chem.*, 1976, 54, 3824.
- [16] 黄文强、任启生、何炳林, 中国化学会第四届离子交换与吸附科学技术讨论会论文预印集, 天津, 1988, p328.
- [17] Leznoff, C. C., Goldwasser, J. M., *Tetrahedr. Lett.*, 1977, 1875.
- [18] Goldwasser, J. M., Leznoff, C. C., *Can. J. Chem.*, 1978, 56, 1562.
- [19] Frechet, J. M. J., in ref. 32c), chap. 6, p294.
- [20] Dixit, D. M., Leznoff, C. C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 798.
- [21] Kawana, M., Emoto, S., *Tetrahedr. Lett.*, 1972, 4855.
- [22] McArthur, C. R., Worster, P. M., Jiang, J., Leznoff, C. C., *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 1836.
- [23] Leznoff, C. C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 221.
- [24] Frechet, J. M. J., Holgas, J., Sherrington, D. C., *Reactive Polymers*, 1983, 1, 227.
- [25] Tomoi, M., Kato, Y., Kakiuchi, H., *Makromol. Chem.*, 1985, 185, 2117.
- [26] Colwell, A. R., Duckwell, L. R., Brooks, R., McManus, S. P., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3097.
- [27] Meyers, A. I., Knaus, G., Kamata, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 268.
- [28] Leznoff, C. C., Fyles, T. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 251.
- [29] Leznoff, C. C., Fyles, T. M., Weatherston, J., *Can. J. Chem.*, 1977, 55, 1143.
- [30] 陈德恒, 黄文强, 化学学报, 1986, 44, 934.
- [31] Leznoff, C. C., Svirskaya, P. I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1978, 17, 947.
- [32] Hall, T. W., Greenberg, S., McArthur, C. R., Khouw, B., Leznoff, C. C., *Nouv. J. Chem.*, 1982, 6, 653.
- [33] Harrison, I. T., Harrison, S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 5723.
- [34] Hodge, P., Kemp, J., Khoshdel, E., Perry, G. M., *Reactive Polymers*, 1985, 3, 299.
- [35] Prasad, V. V. K., Warne, P. A., Lieberman, S., *J. Steroid Biochem.*, 1983, 18, 257.
- [36] Crowley, J. I., Rapoport, H., *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 135.
- [37] Frechet, J. M. J., Warnock, J., Farrall, M. J., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2618.
- [38] Ford, W. T., *Chem. Tech.*, 1987, 246.
- [39] Collman, J. P., Belmont, J. A., Brauman, J. I., *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7288.
- [40] Guyot, A., *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 365.

Use of Polymeric Protecting Groups in Organic Synthesis

Huang Wenqiang

(*Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin*)

Summary This review with 41 references describes the application of polymeric protecting groups in monoblocking symmetrical bifunctional compounds to prepare unsymmetrical compounds, in asymmetrical synthesis as chiral auxiliaries and in synthesis of insect sex pheromones and unsymmetrical porphyrins and phthalocyanines as polymeric supports.

Key words polymeric protecting groups, Polymer-supported organic synthesis, Asymmetric, Synthesis

欢迎预订1990年《国际石油化工贸易》(半月刊)

本刊系中国化工进出口总公司国际石油贸易研究所主编的内部刊物,创刊于1988年1月。刊物内容主要有:中长期国际石油市场和化工市场预测、出口战略探讨、国际市场具体商品(包括:石油、石油产品、化肥、有机化工品、无机化工品、染料、颜料、油漆、塑料、乳胶、化纤原料、增塑剂、橡胶及橡胶制品、化学试剂等)的动态和价格以及国内石油化工产品出口平均价格、经贸机会、公司介绍等。为适应对外开放的需要,为向广大读者提供更多的信息,本刊从1989年开始增加篇幅,每月5日和20日出刊,全年24期及若干期增刊。定价全年一份100元(包括邮费,零售1期4元。参加中国石油化工对外经贸信息交流中心的单位每期免费赠送10份。

欲订者,请向本刊编辑部索取订单,或通过银行汇款到北京二里沟中国化工进出口总公司,帐号:40103012,中国银行总行营业部;也可通过邮局寄本刊编辑部戴镇钊同志收。务请注明订阅份数、收件人、详细地址、单位和邮政编码。本刊地址:北京二里沟化工进出口总公司国际石油化工贸易研究所。邮政编码:100044 联系人:戴镇钊

《高分子通报》从1990年下半年起在全国各地邮局发行。

欢迎读者到当地邮局订阅。