

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C 45/00
C07C209/40 C07C239/08
C07C259/06 C07C291/04
C07D307/33 C07D311/68
C07D313/12 C08F212/08
C08F212/36



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97180752.3

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 31 日 [11] 授权公告号 CN 1132807C

[22] 申请日 1997. 12. 17 [21] 申请号 97180752. 3
[30] 优先权
[32] 1996. 12. 19 [33] US [31] 60/032,453
[32] 1996. 12. 24 [33] US [31] 60/033,881
[86] 国际申请 PCT/US97/23920 1997. 12. 17
[87] 国际公布 WO98/29376 英 1998. 7. 9
[85] 进入国家阶段日期 1999. 6. 17
[71] 专利权人 阿温蒂斯药物公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 J·M·萨尔威诺 G·C·莫顿
H·J·梅森 R·F·拉巴迪尼尔
[56] 参考文献
WO96/26223A 1996. 08. 29 C07C45/00
审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杜京英

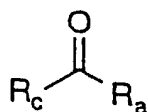
权利要求书 4 页 说明书 73 页

[54] 发明名称 醛,酮,肟,胺和异羟肟酸化合物的固相合成方法

[57] 摘要
本发明涉及固相合成醛,酮,肟,胺和异羟肟酸化合物的方法以及对合成这些化合物有用的聚合物羟胺脂化合物。

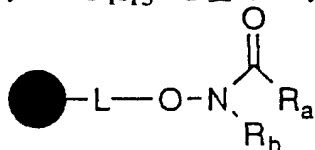
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种制备如下式所示的酮化合物的方法



其中, R_c 和 R_a 独立地表示脂族基团或芳族基团, 该方法包括

(a) 使下式所示的 N- C_{1-15} 烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物

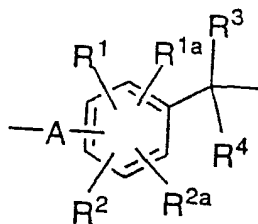


其中 $\bullet$ 为固体载体, L 不存在或为连接基, R_a 和 R_b 独立地为脂族基团或芳族基团,

与金属有机试剂 R_cM 反应, 其中 R_c 为脂族或芳族负离子, M 为金属阳离子; 及

(b) 将该酮化合物从树脂中释出。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中 M 为 Li 或 MgX , 其中 X 为卤素。
3. 权利要求 2 的方法, 其中 L 为连接基。
4. 权利要求 3 的方法, 其中 L 为如下式所示的连接基



其中, A 不存在或为式 $-\text{X}^1-\text{Z}-$ 的基团, 其中

X^1 为 $-\text{CHR}-$ 或 $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}- (\text{CH}_2)_n-$, 其中 R 为 H, C_{1-15} 烷基, 苯基, 或被 $-\text{H}$, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-\text{NO}_2$ 取代的苯基,

Y 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$,

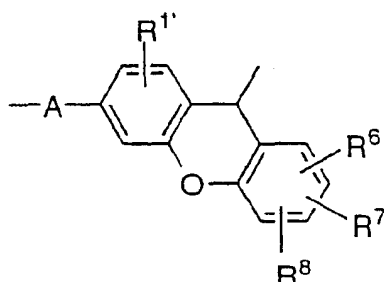
n 为从 1 到 6 的整数, 并且

Z 为 $-O-$ 或 $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 和 R^{2a} 独立地表示 $-H$, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$; 以及

R^3 和 R^4 独立地为 $-H$, C_{1-15} 烷基, 苯基或被一个或多个选自 C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基和 $-NO_2$ 的取代基取代的苯基;

或者 R^1 和 R^2 之一与 R^3 和 R^4 之一以及与它们相连的碳原子连接在一起形成如下式所示的连接基:



其中

$R^{1'}$ 为 $-H$, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$; 以及

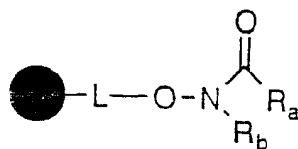
R^6 , R^7 和 R^8 独立地选自 $-H$, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$ 。

5. 权利要求 4 的方法, 其中 R_b 为 C_{1-15} 烷基, 苄基或其中苯环被一个或多个独立选自 C_{1-15} 烷基、 C_{1-15} 烷氧基、卤素和卤代 C_{1-15} 烷基的取代基取代的苄基。

6. 一种制备醛化合物 R_aCHO 的方法, 其中 R_a 为脂族基团或芳族基团。

该方法包含

(a) 使如下式所示的 $N-C_{1-15}$ 烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物与还原剂反应;



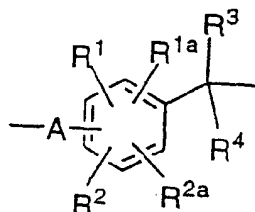
其中●为固体载体，L不存在或为连接基， R_a 和 R_b 独立地表示脂族基团或芳族基团；以及

(b) 将所述醛化合物从树脂中释出。

7. 权利要求6的方法，其中还原剂为氢化物还原剂

8. 权利要求7的方法，其中L为连接基。

9. 权利要求8的方法，其中L为下式所示的连接基



其中，A不存在或为式 $-X^1-Z-$ 的基团，其中

X^1 为 $-\text{CHR}-$ 或 $-\text{CHR}-Y-\text{CO}-\text{(CH}_2\text{)}_n-$ ，其中R为H， C_{1-15} 烷基，苯基，或被-H， C_{1-15} 烷基， C_{1-15} 烷氧基，卤素，氰基或 $-\text{NO}_2$ 取代的苯基，

Y为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ ，

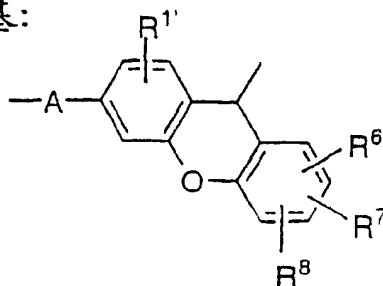
n为从1到6的整数，并且

Z为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$ ；

R^1 ， R^{1a} ， R^2 和 R^{2a} 独立地表示-H， C_{1-15} 烷基， C_{1-15} 烷氧基，卤素，氰基或 $-\text{NO}_2$ ；以及

R^3 和 R^4 独立地为-H， C_{1-15} 烷基，苯基或被一个或多个选自 C_{1-15} 烷基， C_{1-15} 烷氧基，卤素，氰基和 $-\text{NO}_2$ 的取代基取代的苯基；

或者 R^1 和 R^2 之一与 R^3 和 R^4 之一以及它们相连的碳原子连接在一起形成如下式所示的连接基：



其中

$R^{1'}$ 为 -H, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$; 以及

R^6 , R^7 和 R^8 独立地选自 -H, C_{1-15} 烷基, C_{1-15} 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$ 。

10. 权利要求 8 的方法, 其中 R_b 为 C_{1-15} 烷基, 苄基或其中苯环被一个或多个独立选自 C_{1-15} 烷基、 C_{1-15} 烷氧基、卤素和卤代 C_{1-15} 烷基的取代基取代的苄基。

醛, 酮, 肟, 胺和异羟肟
肟酸化合物的固相合成方法

发明领域

本发明涉及醛, 酮, 肟, 胺和异羟肟酸化合物的固相合成方法以及对此有用的聚合物羟胺树脂化合物。

发明背景

固相合成技术是制备胺, 肽和异羟肟酸的重要手段, 它将试剂固定于对所用试剂和反应条件呈惰性, 且不溶于所用介质的聚合物材料上。对于肽的固相合成, 多种技术的概述可在以下文献中找到, J.M. Stewart 和 J.D. Young, 固相肽合成(Solid Phase Peptide Synthesis), 第二版, Pierce 化学公司(Chicago, IL, 1984); J. Meienhofer, 激素蛋白和肽(Hormonal Proteins and Peptides), 第2卷, 46页, Academic 出版社(纽约), 1973; 以及 E. Atherton 和 R.C. Sheppard, 固相肽合成: 一种实用的方法 (Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach), 牛津大学出版社的 IRL 出版社(Oxford, 1989)。对于非肽分子制备中固相合成方法的应用, 参见 Leznoff, C. C., Acc. Chem. Res., 11 327-333(1978)。

已经发现了许多聚合物试剂在简单官能团转换上的合成应用。参见 A. Akelah 和 D.C. Sherrington, 功能高分子在有机合成中的应用, 化学评论(Chem. Rev.), 81, 557-587 (1981) 以及 W.T. Ford 和 E.C. Blossey, 使用支载试剂的制备化学的聚合物支载试剂, 聚合物支载催化剂和聚合物支载偶合反应, Pierre Laszlo 著., Academic 出版公司, 193-212(1987)。对于氧化反应中聚合物试剂的应用, 参见 J. M. J. Frechet 等., 有机化学杂志(J. Org. Chem.), 43, 2618(1978) 和 G. Cainelli 等., 美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.), 98, 6737(1976)。对于卤化反应中聚合物试剂的应用, 参见 J. M. J. Frechet 等., J. Macromol. Sci.,

Chem., A-11, 507(1977)和 D.C. Sherrington 等, Eur. Polym. J, 13, 73, (1977). 对于环氧化反应中聚合物试剂的应用, 参见 J.M.J. Frechet 等, 大分子(Macromolecules), 8, 130(1975)和 C.R. Harrison 等, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1009(1974). 对于酰化反应中聚合物试剂的应用, 参见 M.B. Shambhu 等, Tet. Lett, 1627(1973)和 M.B.Shambhu 等, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 619(1974). 对于 Wittig 反应中聚合物试剂的应用, 参见 S.V.Mckinley 等, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 134(1972).

还发现聚合物试剂在组合合成和制备组合库中有广泛的用途. 参见 F.Balkenhohl 等, 应用化学(英语版)(Angew. Chem. Int. Ed. Engl.), 35, 2288-2337(1996)和 L.A. Thompson 等, 化学评论(Chem. Rev.), 96, 555-600(1996).

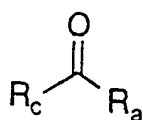
聚合物试剂有如下优点: 它通过过滤或选择性沉淀, 可以容易地从低分子量反应物或产物中分离出来. 聚合物试剂还可以用于以过量的方式实现快速和定量反应, 例如在酰化反应的中, 或者可以使用大大过量的反应物使反应平衡向产物生成的方向移动以实现产物的基本定量转化, 参见固相肽合成(Solid Phase Peptide Synthesis). 支载的试剂(supported reagent)和催化剂的另一个优点是, 它们可以再循环并适用于自动化的方法. 另外, 有毒和有气味试剂的支载类似物使用起来更安全.

PCT 申请公开 WO96/26223 公开了使用固相羟胺底物的异羟肟酸化合物的合成.

Prasad 等在 J. Steroid Biochem., 18, 257-261(1983)中公开了 O-甲基羟胺-聚苯乙烯树脂化合物.

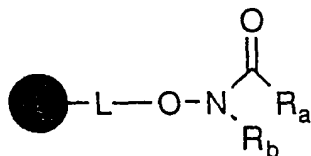
本发明概述

本发明旨在提供如下式所示的酮化化合物的制备方法:



其中 R_c 和 R_a 独立地为脂族基团或芳基，该方法包括：

(a) 将由下式表示的 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物



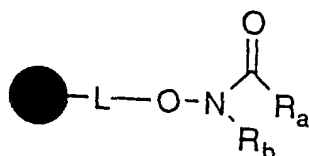
其中 $\bullet$ 为固体载体，L 不存在或为一种连接基， R_b 为脂族基团或芳基，与有机金属试剂 R_cM 反应，

R_c 为脂族或芳族负离子，M 为金属阳离子；以及

(b) 将酮化合物从树脂上释放出来。

另一方面，本发明涉及了一种制备式 R_aCHO 所示的醛化合物的方法，其中 R_a 定义如上，该方法包括：

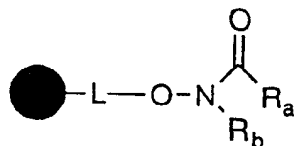
(a) 由下式表示的 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物与还原剂反应：



其中 $\bullet$ ，L 和 R_a , R_b 定义如上；以及

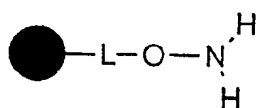
(b) 将醛化合物从树脂上释出。

在另一方面，本发明涉及一种制备由下式表示的 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物的方法：

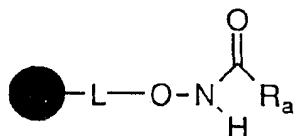


其中 $\bullet$, L , R_a 和 R_b 定义如上, 该方法包括:

(a) 将式 $R_a\text{CO}_2\text{H}$ 所示的羧酸化合物与下式表示的聚合物羟胺树脂化合物偶合,



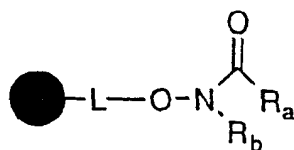
形成由下式表示的聚合物异羟肟酸树脂化合物;



; 以及

(b) 将聚合物异羟肟酸树脂化合物与式 $R_b\text{LG}$ 所示的烷基化试剂反应, 其中 LG 为离去基团。

另一方面, 本发明提供了一种制备由下式表示的 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物的方法;



其中 A^2 直接为化学键或亚烷基，或 NR^{13} ，其中 R^{13} 为氢或烷基；

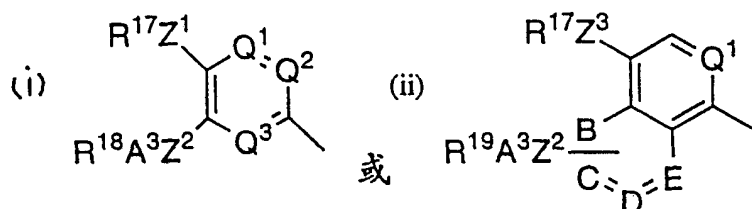
R^9 为式- L^1-R^{14} 的基团，其中 L^1 代表直接的化学键或直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链，该亚烷基链可任选地被烷氧基，芳基，羧基，氰基，环烷基，卤素，杂芳基，羟基或氧代任意取代， R^{14} 为氢，芳基，羧基，氰基，环烷基，环烯基，环氨基甲酰基，环亚胺基，杂环烷基，杂芳基， $-NH-C(=O)-NH_2$ ，(N-氨基甲酰基)环胺， $-C=N-O-C(C=O)-NH_2$ ， $-C(=O)-NY^1Y^2$ [其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢，烷基，芳烷基，和芳基，或者取代基 Y^1Y^2N -形成 4-6 元环胺，该环胺可任选地包含另外的选自 O，S，NH 或 NR^{13} 的杂原子]， $-NY^1SO_2$ 芳基， $-NHR^{13}$ ， $-SR^{13}$ 或 $-OR^{13}$ ；或基团 L^2-R^{15} ，其中 L^2 表示包含从 2 到大约 6 个碳原子的直链或支链碳链，该碳链可任选地被羧基或氰基取代，并且 L^2 可包含碳-碳双键或叁键，或者该碳链中可含有以下原子或基团，所述原子或基团是氧或硫原子，亚苯基，亚胺基 ($-NH-$) 或烷基亚胺基连接基，或亚磺酰基或磺酰基， R^{15} 为氢，芳基，羧基，氰基，环烷基，环烯基，杂环烷基或杂芳基；或者 R^9 与 R^{10} 与其所连接原子一起形成环；或 R^9 与 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成环；

R^{10} 和 R^{12} 独立地为氢或烷基；或者 R^{10} 和 R^{12} 一起形成化学键；

R^{11} 表示基团- L^3-R^{16} ，其中 L^3 表示直链化学键或可任选地被烷氧基，芳基，羧基，氰基，环烷基，卤素，杂芳基，羟基，或氧代取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链，或者 L^3 表示包含碳-碳双键或叁键的含有 2 至约 6 个碳原子的直链或支链碳链，或该碳链中包含以下原子或基团，它们是氧或硫原子，亚苯基，亚胺基 ($-NH-$) 或烷基亚胺基连接基，或者亚磺酰基或磺酰基； R^{16} 为氢，芳基，环烷基，环烯基，环氨基甲酰基，环酰亚胺基(cycloimidyl)，杂环烷基，杂芳基， $-NH-C(=O)-NH_2$ ，(N-氨基甲酰基)环胺， $-C=N-O-C(C=O)-NH_2$ ， $-C(=O)-NY^1Y^2$ [其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢，烷基，芳烷基，和芳基，或者 Y^1Y^2N -取代基形成 4-6 元环胺，该环胺可任选地包含另外的选自 O，S，NH 或 NR^{13} 的杂原

子], $-\text{NY}^1\text{SO}_2$ 芳基, 或者 R^{11} 和 R^9 与它们所连的原子一起形成环; 或 R^{11} 和 R^{12} 与其相连的原子一起形成环;

Ar 为选自由下式表示的基团;



其中 R^{17} 为包含 1 至大约 6 个碳原子的直链或支链烷基, 它可以被一个或多个卤原子任意取代, 或者当 Z^3 为直接化学键时, R^{17} 也可以代表氢原子, 烯基或炔基;

R^{18} 代表任意取代的环烷基, 环烯基, 杂环烷基, 芳基, 部分饱和的联环芳基或杂芳基;

R^{19} 代表 R^{20} , $-\text{OR}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{SOR}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{20}$, 或 $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{21}$, 其中 R^{20} 和 R^{21} 可以相同或不同的, 各表示氢原子或烷基, 烯基, 杂环烷基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基或杂芳烷基, 或者 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团代表可任意包含一个或多个选自 O, N 或 S 的另外的杂原子的 5 至 7 元环胺, 其中 R^{18} 表示取代的环烷基, 该环烷基被一个或多个 (如 1, 2 或 3 个) 选自下列的取代基取代: $-\text{OR}^{23}$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{SOR}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$, NH_2 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$, $=\text{NOR}^{24}$, $=\text{NOH}$, $=\text{NNHR}^{24}$, $=\text{NOCONHR}^{24}$, $=\text{NCO}_2\text{R}^{24}$, SOR^{24} , NHCOR^{24} , $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$, R^{23} , CONHR^{24} , $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{24}\text{R}^{13}$, 或 N_3 ; 其中 R^{23} 为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基或杂芳烷基; R^{24} 为烷基, 环烷基, 环烯基, 杂环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 或杂芳烷基; 或者 $\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$ 取代基形成可任意包含另外的选自 O, S, NH 或 NR^{13} 杂原子的 4-7 元环胺, 其中 R^{18} 代表包含氮原子的取代杂环烷基, 该环上的一个或多个 (如, 1, 2, 或 3)

碳原子上具有选自氧代, 氰基, CO_2R^{13} , $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$, 芳基, 芳烷基, 烷基或羟烷基等取代基, 或环上的氮原子上具有选自 R^{13} , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{24}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{13}\text{R}^{24}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{24}$, CONH_2 , CONHR^{24} , COR^{24} , SO_2R^{24} 或 OR^{24} 的取代基;

A^3 表示直接化学键或可被卤素, 羟基, 烷氧基, 氧代, 环烷基, 芳基或杂芳基任意取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基链; 或者 A^3 表示包含 2 至大约 6 个碳原子的直链或支链碳链, 该碳链包含碳-碳双键或叁键, 或者在其链中包含以下原子或基团, 即它们是氧或硫原子, 亚苯基, 亚胺基 ($-\text{NH}-$) 或烷基亚胺基连接基, 或者亚磺酰基或磺酰基,

Z^1 和 Z^3 各表示氧或硫原子, 直接化学键或 NH ;

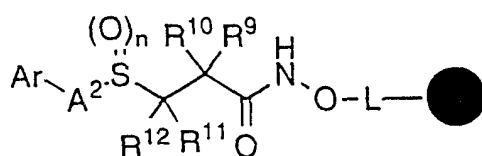
Z^2 表示氧或硫原子, 或者直接化学键;

B , C , D 和 E 独立地表示碳原子或选自 O , S , N , NOR^{22} 或 NR^{22} 的杂原子, 其中 R^{22} 为氢或 C_{1-4} 直链或支链烷基, 芳基, 芳基 C_{1-4} 烷基, 杂芳基或杂芳基 C_{1-4} 烷基, 或者 B , C , D 或 E 中的 3 个表示碳原子或选自 O , N , NR^{22} 或 S 的杂原子, 另外的一个表示直接化学键; 但两个 O 或 S 原子在相邻位置的化合物除外, 并且连接 B , C , D 和 E 的化学键可以是单键或双键;

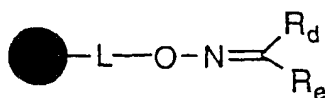
Q^1 , Q^2 和 Q^3 , 可以相同或不同, 各表示 CH 或 CX^1 连接基或氮原子; X^1 代表卤原子; 并且

n 为 0, 1 或 2;

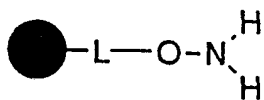
该方法包括将下式所示的聚合物异羟肟酸树脂化合物用酸处理



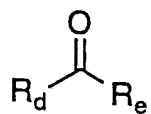
在另一方面, 本发明涉及一种制备如下式所示的聚合物肟醚树脂化合物的方法



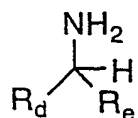
其中●和L如上定义， R_d 和 R_e 独立地为H，脂族基团或芳基，该方法包括将下式所示的聚合物羟胺树脂化合物



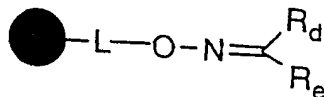
与下式所示的羰基化合物反应



在另一方面，本发明涉及一种制备如下式所示的 α -胺化合物的方法

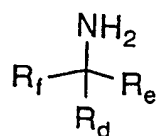


其中 R_d 和 R_e 独立地为H，脂族基团或芳基，前提是 R_d 和 R_e 不能都为H，该方法包括将下式所示的聚合物肟醚树脂化合物进行还原解离



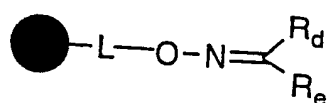
其中●和L定义如上。

在另一方面，本发明涉及一种制备如下式所示的取代的 α -胺化合物的方法



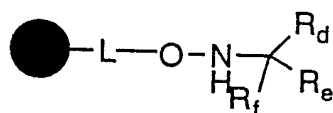
其中 R_d 和 R_e 独立地为 H，脂族基团或芳基，前提是 R_d 和 R_e 不能都为 H， R_f 为脂族基团或芳基团，该方法包括

(a) 将下式所示的聚合物肟醚化合物与式 $\text{R}_f \text{ M}$ 表示的有机金属试剂反应



其中 $\bullet$ 和 L 定义如上， R_f 为脂族或芳族负离子，M 为金属阳离子，

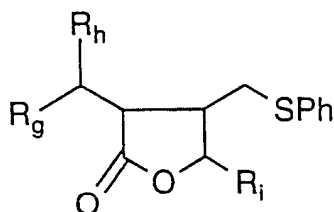
形成如下式所示的聚合物 α -取代羟胺树脂化合物



; 以及

(b) 将 α -取代羟胺树脂化合物还原解离。

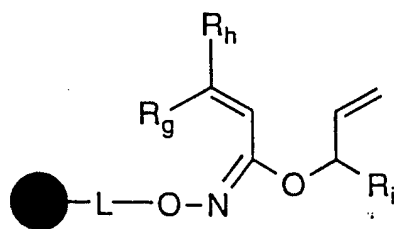
在另一方面，本发明涉及一种制备下式所示的内酯化合物的方法



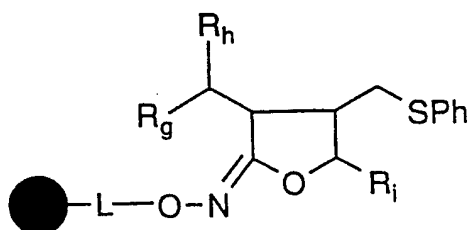
其中 R_g , R_h 和 R_i 为脂族基团或芳基团，Ph 为苯基，该方法包括

(a) 用苯硫酚和自由基引发剂处理如下式所示的 α , β -不饱和聚合

物异羟肟酸酯树脂化合物



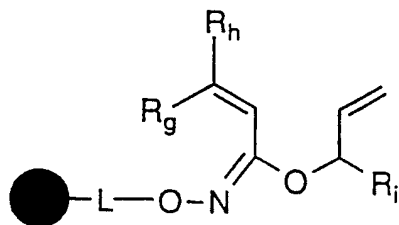
其中●和L定义如上，形成如下式所示的聚合物肟基内酯化合物



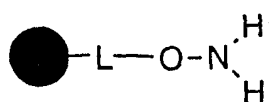
；以及

(b)用酸水溶液处理该聚合物肟基内酯化合物。

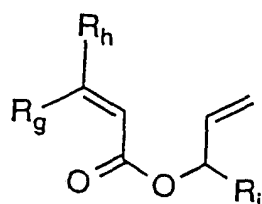
在另一方面，本发明涉及一种制备如下式所示的 α ， β -不饱和聚合物异羟肟酸酯树脂化合物的方法



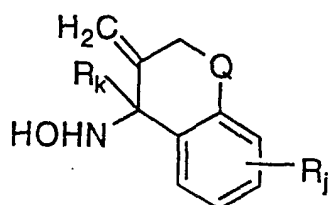
其中●，L， R_g ， R_h 和 R_i 定义如上，该方法包括将如下式所示的聚合物羟胺树脂化合物



与下式所示的 α , β -不饱和羧酸酯化合物反应

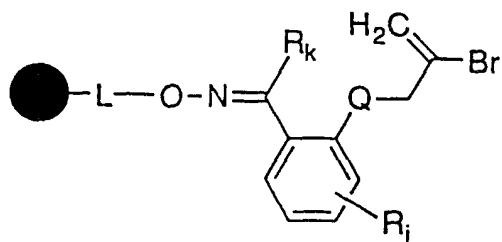


另一方面, 本发明涉及一种制备如下式所示的 α -环羟胺化合物的方法



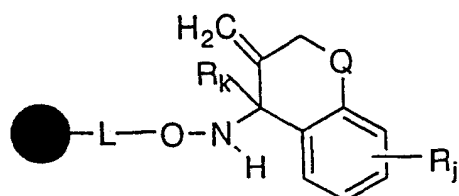
其中 R_j 和 R_k 为脂族基团 或芳基, Q 为 $-O-$ 或 $-CH_2-$, 该方法包括

(a) 用氢化三烷基锡和自由基引发剂处理如下式所示的聚合物苯乙酮肟化合物



其中 $\bullet$ 和 L 定义如上, 形成如下式所示的聚合物 α -环羟胺树脂化

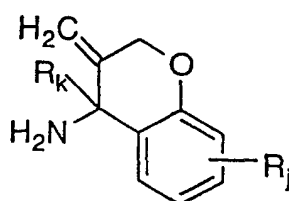
合物



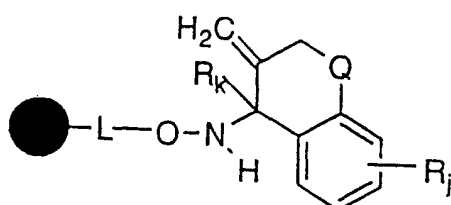
； 以及

(b)用酸水溶液处理聚合物 α -环羟胺树脂化合物。

在另一方面，本发明涉及一种制备如下所示的 α -环氨基化合物的方法



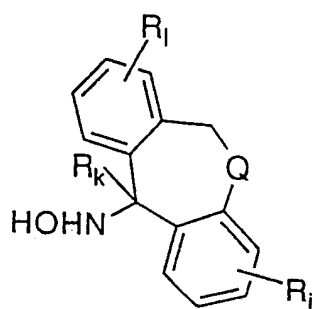
其中 R_j 和 R_k 为脂族基团或芳基团， Q 为 $-O-$ 或 $-CH_2-$ ，该方法包括还原解离如下式所示的聚合物 α -环羟胺树脂化合物



其中 $\bullet$ 和 L 定义如上。

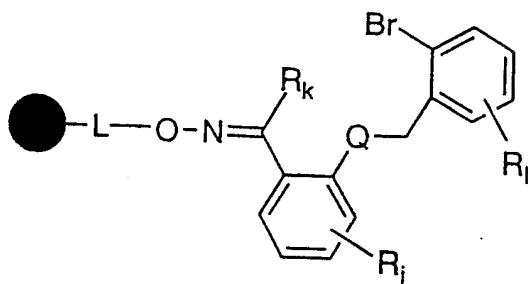
在另一方面，本发明涉及一种制备如下所示的 α -环羟胺化合物的

方法

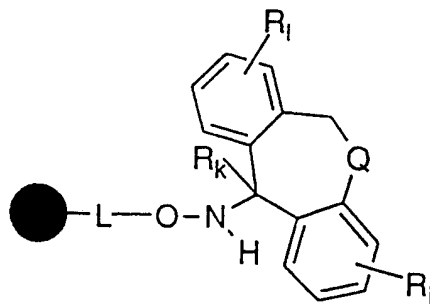


其中 R_j , R_k 和 R_l 为脂肪族基团或芳基, Q 为 $-O-$ 或 $-CH_2-$, 该方法包括

(a) 用氢化三烷基锡和自由基引发剂处理如下所示的聚合物苯乙酮肟化合物



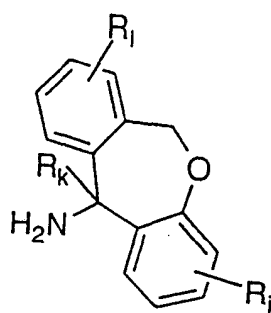
其中 $\bullet$ 和 L 定义如上, 形成如下式所示的聚合物 α -环羟胺树脂化合物



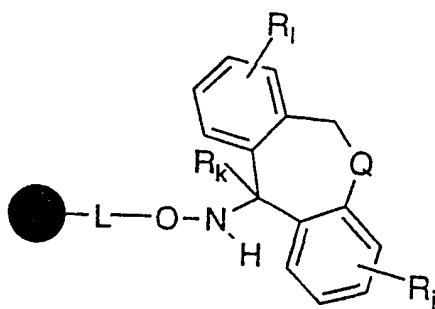
；以及

(b)用酸水溶液处理该聚合物 α -环羟胺树脂化合物。

在另一方面，本发明涉及了一种制备如下所示的 α -环氨基化合物的方法

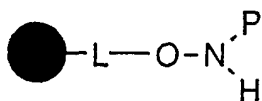


其中 R_j , R_k 和 R_l 为脂族基团或芳基, Q 为 $-O-$ 或 $-CH_2-$, 该方法包括还原解离如下所示的聚合物 α -环羟胺树脂化合物



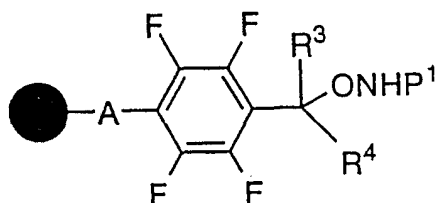
其中●和L定义如上。

另一方面，本发明涉及了一种如下所示的N-保护的羟胺树脂化合物



其中●和L定义如上，P为胺保护基，前提是P不是4-甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

在另一方面，本发明涉及了一种如下所示的聚合物四氟苯基羟胺树脂化合物



其中●，A，R³和R⁴定义如上，P¹为胺保护基。

本发明详述

术语定义

如上面所用并在本发明整个描述中出现的以下术语，除非另外说明，均应理解为具有如下含意。

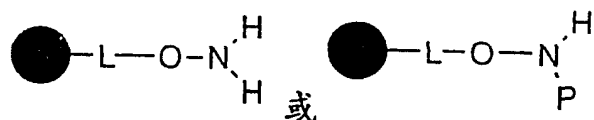
“固体载体”意为一种基质(substrate)，它对这里描述的试剂和反应条件呈惰性，并且基本上不溶于所用介质。有代表性的固体载体包括无机基质，例如硅藻土，硅胶和可控多孔玻璃(controlled pore glass)；有机聚合物，包括聚苯乙烯，包括1-2%共聚苯乙烯二乙烯苯(胶凝形式)和20-40%共聚苯乙烯二乙烯苯(大孔形式)，聚丙烯，聚乙二醇，聚丙烯酰胺，纤维素等；以及复合无机/聚合物组合物，例如硅藻土颗粒的基质支载的聚丙烯酰胺，参见J.M. Stewart和J.D. Young，固相肽合成，第二版，Pierce化学公司(Chicago, IL, 1984)。

另外，“固体载体”包括固定在第二种惰性载体上的上述固体载体(例如在技术手册(Technical Manual)，Multipin™SPOC, Chiron Technologies(1995)及其参考文献中描述的pins)，它包括与氨基官能化异丁烯酸酯共聚物接枝的可拆卸(detachable)的聚乙烯或聚丙烯基前端(head)和惰性母体(stem)。

另外，“固体载体”包括聚合物载体，例如聚乙二醇载体，Janda

等, 美国国家科学院院报(Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 92, 6419-6423 (1995)和 S. Brenner, WO 95/16918 中描述了这种载体, 它在许多溶剂中可溶, 但可通过加入沉淀溶剂将其沉淀出来。

“聚合物羟胺树脂化合物”意为一种如上定义的固体载体, 它通过为本领域所知的化学修饰与多种羟胺 ($-\text{ONH}_2$) 或被保护的羟胺 ($-\text{ONHP}$) 结合。该羟胺或被保护羟胺通过共价键与固体载体直接键合或通过一个连接基(linking group)与固体载体共价接合。根据本发明的方法, 这里的聚合物羟胺树脂化合物定为



其中●为这里定义的固体载体, L不存在或为连接基, P为胺保护基。

“连接基”或“连接物”意为一种基团, 所述氨基或氨甲基可通过该基团与固体载体共价连接。所述连接基通常对这里所描述的试剂和反应条件呈惰性。

“胺保护基”意为一种易于除去的基团, 如本领域所知, 它可在合成步骤中保护氨基, 防止其发生不希望的反应, 并可被选择性地除去。通过使用胺保护基在合成过程中对氨基实行保护, 避免发生不希望的反应已为本领域所熟知, 并且许多这类保护基为人所知, 参见, 如 T. H. Greene 和 P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第二版, John Wiley & Sons, New York (1991) (合并于此作为参考)。有代表性的胺保护基包括甲酰基, 乙酰基, 氯代乙酰基, 三氯乙酰基, 邻-硝基苯基乙酰基, 邻-硝基苯氧基乙酰基, 三氟乙酰基, 乙酰乙酰基, 4-氯丁酰基, 异丁酰基, 邻-硝基肉桂酰基, 甲代吡啶酰基, 酰基异硫氰酸酯, 氨基己酰基, 苯甲酰基, 甲氧羰基, 9-芴基甲氧羰基(Fmoc), 2,2,2-三氟乙氧羰基, 2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc), 烯氧基羰基, 烯丙氧基羰基, 叔丁氧基羰基(BOC), 1,1-二甲基丙炔氧基羰基, 苄氧羰基

(CbZ), 对-硝基苄氧羰基, 2,4-二氯苄氧羰基, 烯丙氧基羰基(Aloc), 2-(对-联苯基)异丙氧基羰基(Bpoc), 金刚烷氧基羰基(Adoc), 2-(3,5-二甲氧基苯基)-丙基-2-氧羰基(Ddz), 叔丁基(t-Bu), 对-甲氧基苄氧羰基(Moz), 对-硝基苄氧羰基(4-NO₂-Z), 2-(苯磺酰基)乙氧羰基, 2,4-二甲氧基苄氧羰基, 邻-硝基苄氧羰基, 1-(2-氧代-1,2-二苯乙基)甲氧羰基, (1,3-二硫酮-2-基)甲氧羰基(Dmoc), 吡啶乙基(Pyoc), 4-硝基苄基烯丙氧基羰基(Noc), 2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基, 二甲基叔丁基甲硅烷基, 邻-硝基苄基磺酰基(O-Nbs), 对-硝基苄基磺酰基(p-Nbs), 2-硝基-4-三氟甲基苯磺酰基等。

“天然氨基酸”意为羧基 α 位上具有氨基的羧酸化合物, 即式 $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}-\text{CO}_2\text{H}$ 所表示的化合物, 其中 R 为这里所定义的脂肪族基团或芳香族基团。优选氨基酸在 α -碳上为 L 立体构型。最优选的天然氨基酸为所谓的天然 α 氨基酸, 即丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸, 脯氨酸, 苯丙氨酸, 色氨酸, 蛋氨酸, 甘氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 半胱氨酸, 酪氨酸, 天冬酰胺, 谷氨酰胺, 天冬氨酸, 谷氨酸, 赖氨酸, 精氨酸和组氨酸。

“肽”和“多肽”意为一种聚合物, 其中作为单体的天然或非天然氨基酸残基通过酰胺键连接在一起, 术语“肽骨架”指一系列酰胺键, 氨基酸残基通过它们而连接在一起。术语“氨基酸残基”指组成肽或多肽的单个氨基酸单元。

“非天然氨基酸”指氨基不在羧基 α 位上的羧酸化合物。有代表性的非天然氨基酸包括 β -氨基丙酸和 γ -氨基丁酸。

“脂族”意为不含芳香环的化合物或基团, 有代表性的脂族基团包括烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烯基等。

“芳基”意为包含至少一个芳香环的化合物或基团。术语“芳香环”包括这里所定义的芳基和杂芳基。有代表性的芳基包括芳基, 芳烯基, 芳烷基, 芳炔基, 苄基, 杂芳基, 杂芳基烯基, 杂芳基烷基, 杂芳基炔基等。

“酸生物等排物(Acid bioisostere)”意为一种具有产生大致相同生

物性质的化学和物理等同性的基团（参见 Lipinsky, 药物化学年度报告 (Annual Reports in Medical Chemistry) 1986, 21, 283 页 “药物设计中的生物等排性 (Bioisosterism In Drug Design)” ; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, 576-579 页 “生物等排性在新药物设计中的应用 (Application of Bioisosterism To New Drug Design)” ; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p34-38 “药物设计中的生物等排取代与先导化合物的展开” ; Graham, 理论化学 (Theochem), 1995, 343, 105-109 页 “应用于药物设计中的理论研究: 生物等排中的从头开始电子分布 (Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres)”)。适当的酸生物等排物的例子包括: $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CN}$, 磺基, 磷酰基, 烷基磺酰基氨基甲酰基, 四唑基, 芳基磺酰基氨基甲酰基, 杂芳基磺酰基氨基甲酰基, N-甲氧基氨基甲酰基, 3-羟基-3-环丁烯-1, 2-二酮, 3, 5-二氧化-1, 2, 4-噁二唑烷基或杂环酚类例如 3-羟基异噁唑基和 3-羟基-1-甲基吡唑基。

“酰基”指 $\text{H}-\text{CO}-$ 或 $\text{烷基}-\text{CO}-$, 其中烷基如本文所定义。优选的酰基含有低级烷基。酰基的例子包括甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 2-甲基丙酰基, 丁酰基和棕榈酰基。

“酰氨基”指酰基- $\text{NH}-$ 基团, 其中酰基如本文所定义。

“烯基”指含碳-碳双键的脂族烃基, 它可以是链上含 2 至大约 15 个碳原子的直链或支链。优选烯基链上具有 2 至大约 12 个碳原子, 更优选在链上具有 2 至大约 4 个碳原子。支链指线性烯基链上连有一个或多个低级烷基, 如甲基, 乙基或丙基。“低级烯基”指直链或支链的链上含有 2 至大约 4 个碳原子的烯基。烯基可以被一个或多个卤原子或环烷基取代。烯基的例子包括乙烯基, 丙烯基, 正丁烯基, 异丁烯基, 3-甲基-2-丁烯基, 正戊烯基, 庚烯基, 辛烯基, 环己基丁烯基和癸烯基。

“烷氧基”指烷基- $\text{O}-$ 基团, 其中烷基如本文所定义。烷氧基的例子包括甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基和庚氧基。

“烷氧基烷基”指烷基- $\text{O}-$ 烷基-, 其中烷基各自独立地如本文所

定义。这些例子包括甲氧基乙基，乙氧基甲基，正丁氧基甲基和环戊基甲氧基乙基。

“烷氧羰基”指烷基-O-CO-基团，其中烷基如本文所定义。烷氧羰基例子包括甲氧羰基和乙氧羰基。

“烷基”指链上具有 1 至大约 15 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选烷基链上具有 1 至大约 12 个碳原子。支链意为线性烷基链上连有一或多个低级烷基，如甲基，乙基或丙基。“低级烷基”指链上有一至大约 4 个碳原子的直链或支链烷基。烷基可被一个或多个卤素，环烷基或环烯基取代。例举性烷基包括甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，环丙基甲基，环戊基甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，叔丁基，正戊基，3-戊基，庚基，辛基，壬基，癸基和十二烷基。对于 R^9 ，优选的烷基包括甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基和乙基。

“烷基亚磺酰基”指烷基-SO-基团，其中烷基定义如上。优选其中烷基为低级烷基的那些基团。

“烷基磺酰基”指烷基-SO₂-基团，其中烷基定义如上。优选基团中烷基为低级烷基。

“烷硫基”指烷基-S-基团，其中烷基如前所述。例举性烷硫基包括甲硫基，乙硫基，异丙硫基和庚硫基。

“炔基”指含有碳-碳叁键的脂族烃基，它可以是在链上具有 2 至大约 15 个碳原子的直链或支链。优选炔基链上具有 2 至大约 12 个碳原子；更优选链上具有 2 至大约 4 个碳原子。支链意为线性炔基链上连有一个或多个低级烷基，如甲基，乙基或丙基。一些炔基的例子包括乙炔基，丙炔基，正丁炔基，异丁炔基，3-甲基-2-丁炔基和正戊炔基。

“芳酰基”指芳基-CO-基团，其中芳基定义如下。这些例子包括苯甲酰基和 1-和 2-萘甲酰基。

“芳酰氨基”指芳酰基-NH-基团，其中芳酰基定义如上。

“芳基”做为基团或基团的一部分，表示含 6 至大约 10 个碳原子的可任意取代的单环或多环芳香碳环残基。芳基的例子包括苯基或萘基，或被一个或多个相同或不同的芳基取代基取代的苯基或萘基，其中

“芳基取代基”包括酰基，酰氨基，烷氧基，烷氧羰基，烷基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，烷硫基，芳酰基，芳酰氨基，芳基，芳基烷氧基，芳基烷氧羰基，芳烷基，芳基烷硫基，芳氧基，芳氧羰基，芳基亚磺酰基，芳基磺酰基，芳硫基，羧基，氰基，卤素，杂芳酰基，杂芳基，杂芳基烷基，杂芳基氨基，杂芳氧基，氢，羟基，羟烷基，硝基， Y^1Y^2N- ， Y^1Y^2NCO- 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ ，其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢，烷基，芳烷基，和芳基，或者 Y^1 和 Y^2 与其相连的N原子一起形成可任意包含另外的选自O，S，NH或 NR^{13} 的杂原子的4-7元杂环。优选的芳基取代基包括酰基，酰氨基，烷氧羰基，烷基，烷硫基，芳酰基，氰基，卤素，氢，羟基，硝基， Y^1Y^2N- ， Y^1Y^2NCO- 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ ，其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢和烷基。

“芳烯基”指芳基-烯基-基团，其中芳基和烯基如前所述。优选的芳烯基包含低级烯基部分。芳烯基的例子包括苯乙烯基和苯基烯丙基。

“芳烷基”指芳基-烷基-基团，其中芳基和烷基如前所述。优选的芳烷基含有低级烷基部分。芳烷基的例子包括苄基，2-苯乙基和萘甲基。

“芳烷氧基”指芳烷基-O-基团，其中芳烷基如前所述。芳烷氧基的例子包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。

“芳烷氧基烯基”指芳烷基-O-烯基基团，其中芳烷基和烯基如前所述。其一个例子为3-苄氧基烯丙基。

“芳烷氧基烷基”指芳烷基-O-烷基-基团，其中芳烷基和烷基如前所述。其一个例子为苄氧乙基。

“芳基烷氧羰基”指芳烷基-O-CO-基团。其一个例子为苄氧羰基。

“芳基烷硫基”指芳烷基-S-基团，其中芳烷基如前所述，其一个例子为苄硫基。

“芳炔基”指芳基-炔基-基团，其中芳基和炔基如前所述。优选的芳炔基包含低级炔基部分，其一个例子为苯乙炔基。

“芳氧基”指芳基-O-基团，其中芳基如前所述。例举性芳氧基包括苯氧基和萘氧基。

“芳氧基烯基”指芳基-O-烯基基团，其中芳基和烯基如前所述。其一个例子为苯氧基烯丙基。

“芳氧基烷基”指芳基-O-烷基基团，其中芳基和烷基如前所述。其一个例子为苯氧基丙基。

“芳氧羰基”指芳基-O-CO-基团，其中芳基如前所述。例举性芳氧羰基包括苯氧羰基和萘氧羰基。

“芳基亚磺酰基”指芳基-SO-基团，其中芳基如前所述。

“芳基磺酰基”指芳基-SO₂-基团，其中芳基如前所述。

“芳硫基”指芳基-S-基团，其中芳基如前所述。例举性芳硫基包括苯硫基和萘硫基。

“(N-氨基甲酰基)环胺”指5至7元的环烷基环体系，其中环上的一个碳原子被N-C(=O)-NH₂基团取代。其一个例子为N-氨基甲酰基哌啶基。

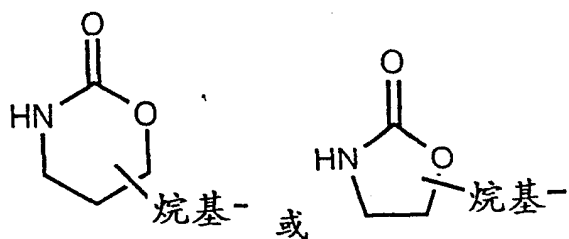
“苺基”指苺基-CH₂-基团，其中苺环未被取代或被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选自烷基，烷氧基，卤素和卤代烷基。

“环烯基”指含有碳-碳双键并具有3至大约10个碳原子的非芳香单环或多环的环体系。优选的单环环烯基包括环戊烯基，环己烯基，环庚烯基；更优选环戊烯基。优选的多环环烯基为降冰片烯基。所述环烯基可被一个或多个卤素，亚甲基(H₂C=)或烷基取代。

“环烷基”指含有3至大约10个碳原子的非芳香单环或多环的环体系。单环环烷基的例子包括环丙基，环戊基，环己基和环庚基。对于R¹⁸，优选的单环环烷基包括环戊基和环己基。对于R¹⁹，优选的单环环烷基为环丙基。多环环烷基环的例子包括全氢萘基，(1-或2-)金刚烷基和降冰片基以及螺双环基，如螺[4,4]-壬-2-基。所述环烷基可被一个或多个卤素，亚甲基(H₂C=)或烷基取代。对于R¹⁸，优选的单环环烷基包括环戊基和环己基。对于R¹⁹，优选的环烷基包括环丙基。

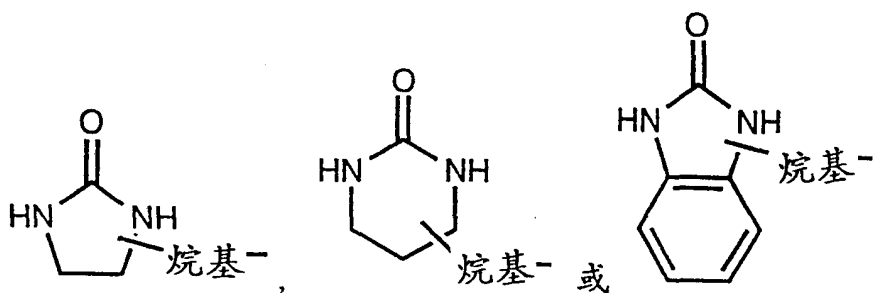
“环烷氧基”指环烷基-O-基团，其中环烷基如前所述。所述环烷氧基的例子包括环戊氧基和环己氧基。

“环氨基甲酰基烷基”指下式所示的化合物



其中所述环氨基甲酰基包含氧代氧氮杂杂环(oxooxazaheterocyclyl ring)部分, 烷基如前所述。所述烷基部分可通过该氨基甲酰基部分的碳原子或氮原子与氨基甲酰基相连。其一个例子为 N-噁唑烷基丙基。

“环酰亚胺基”指下式所示的化合物



其中该酰亚胺基包含氧代二氮杂杂环部分, 所述烷基如前所述。烷基部分可通过氨基甲酰基部分的碳原子或氮原子与氨基甲酰基相连。其一个例子为 N-苯邻二甲酰亚胺丙基。

“卤素”和“卤原子”指氟, 氯, 溴或碘。优选氟, 氯或溴, 更优选氟或氯。

“卤代烷基”指被一个或多个卤原子取代的上述所定义的烷基。有代表性的卤代烷基包括氯甲基, 溴乙基, 三氟甲基等。

“杂芳酰基”指杂芳基-CO-基团, 其中杂芳基定义如下。其一个例子为吡啶羰基。

“杂芳基”作为基团或基团的一部分, 表示含 5 至大约 10 个碳原

子的可被任意取代的芳香单环或多环烃环体系，其环中存在一个或多个非碳元素，如氮，氧或硫。所述“杂芳基”也可以被一个或多个芳基取代基取代。适当的可任意取代杂芳基的例子包括呋喃基，异噻唑基，异喹啉基，异噻唑基，1, 2, 3-噁二唑，1, 2, 4-噁二唑，1, 2, 5-噁二唑，1, 3, 4-噁二唑，吡嗪基，哒嗪基，吡啶基，嘧啶基，喹啉基，1, 3, 4-噻二唑基，噻唑基，噻吩基，以及1, 2, 3和1, 2, 4-三唑基，并可被一个或多个上述芳基取代基任意取代。当 R^{18} 或 R^{19} 包含可任意被取代的杂芳基时，它尤其可以代表可任意被取代的“氮杂芳基”（其中“氮杂芳基”指大约 5 至大约 10 元环的杂芳基，其中环上含一个或多个氮原子）。 R^{18} 和 R^{19} 中杂芳基的可任选的取代基包括卤原子和烷基，芳基，芳烷基，羟基，氧代，羟烷基，卤代烷基（如三氟甲基），烷氧基，卤代烷氧基（如三氟甲氧基），芳氧基，和芳基烷氧基。 R^{18} 中优选的杂芳基包括可任意被取代的噻吩基，噻唑基，吡啶基，1, 2, 4-噁二唑或 1, 3, 4-噁二唑。 R^{19} 中优选的杂芳基为可任意被取代的吡啶基。

“杂芳基烯基”指杂芳基-烯基基团，其中所述的杂芳基和烯基如前所述。优选的杂芳基烯基含有低级烯基部分，其一个例子为 4-吡啶乙烯基。

“杂芳基烷基”指杂芳基-烷基-基团，其中杂芳基和烷基如前所述。优选的杂芳基烷基含有低级烷基部分。其一个例子为 4-吡啶甲基。

“杂芳基烷氧基”指杂芳基烷基-O-基团，其中杂芳基烷基如前所述。其一个例子为 4-吡啶甲氧基。

“杂芳基烷氧基烯基”指杂芳基烷基-O-烯基基团，其中杂芳基烷基和烯基如前所述，其一个例子为 4-吡啶甲氧基烯丙基。

“杂芳基烷氧基烷基”指杂芳基烷基-O-烷基基团，其中杂芳基烷基和烷基如前所述。其一个例子为 4-吡啶甲氧基乙基。

“杂芳基炔基”指杂芳基-炔基-基团，其中杂芳基和炔基如前所述。优选的杂芳基炔基含低级炔基部分。其一个例子为 4-吡啶乙炔基。

“杂环基”指大约 4 至大约 10 元单环或多环体系，其中该环体系

中一个或多个原子为选自氮, 氧或硫的非碳原子。杂环基可任选地被一个或多个烷基取代基取代。杂环残基的例子包括奎宁环, 戊撑硫, 四氢吡喃基, 四氢噻吩基, 吡咯烷基, 哌啶基或四氢呋喃基。

“杂环基烷基”指杂环基-烷基-基团, 其中杂环基和烷基如前所述。优选的杂环基烷基包含低级烷基部分, 其一个例子为四氢吡喃甲基。

“杂环基烷氧基烷基”指杂环基-烷基-O-烷基-基团, 其中杂环基和烷基各自独立地如前所述。一个例子为四氢吡喃基-甲氧基甲基。

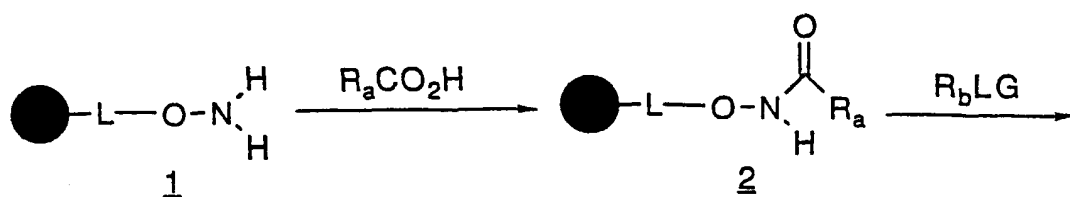
“羟烷基”指 HO-烷基-基团, 其中烷基的定义如上。优选的羟烷基包含低级烷基。它的例举性例子包括羟甲基和 2-羟乙基。

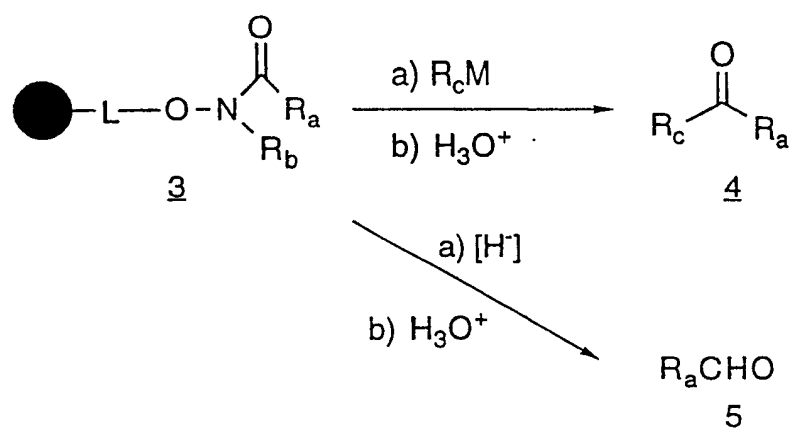
“部分饱和的联环芳基”指芳基和环烷基稠合在一起形成联环结构的基团。它的例举性例子包括 2, 3-二氢化茚基和四氢萘基, 特别是 2, 3-二氢化茚基。

优选实施方案

根据本发明, 流程 1 概述了制备醛和酮的方法, 其中 R_a 和 R_b 独立地表示任何脂族基团或芳基, 这些基团适合于所述方法中用到的溶剂和试剂。 R_a 和 R_b 基团可进一步被取代, 并可含有在与羟胺树脂连接时适于进一步化学转化的官能团, R_b 优选为烷基、苄基或取代的苄基。应当理解的是, 当这些官能团具有反应性, 以致于可能与下述反应冲突时, 这些基团应被适当地保护起来。关于常见官能团保护与去保护方面的专著, 参见 T.H. Greene 和 P.G.M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第二版, John Wiley & Sons, 纽约(1991), (合并于此作为参考)。 R_c 表示适于用作有机金属试剂的脂族或芳基。

方案 1





按照以上方案 1，聚合物羟胺树脂化合物 1 与式 R_aCO_2H 表示的羧酸衍生物偶合，形成聚合物异羟肟酸树脂化合物 2。该偶合反应在活化剂存在下进行，这种活化剂在肽合成领域中为人所知。有代表性的活化剂包括氯甲酸异丙酯，二异丙基碳化二亚胺（DIC），1-（3-二甲氨基丙基）-3-乙基碳化二亚胺（EDC），1-羟基苯并三唑（HOBt），二（2-氧代-3-咪唑烷基）-磷酰氯（BOP-Cl），苯并三唑-1-基氧基-三（（二甲氨基）磷）的六氟磷酸盐（BOP），苯并三唑-1-基氧基-三吡咯烷基-磷的六氟磷酸盐（PyBROP），溴代-三吡咯烷基-磷的六氟磷酸盐（PyBOP），2-（1H-苯并三唑-1-基）-1，1，3，3-四甲基脲（阳离子）(uronium)四氟硼酸盐（TBTU），2-（1H-苯并三唑-1-基）-1，1，3，3-四甲基脲（阳离子）六氟硼酸盐（HBTU），2-[2-氧代-1-（2H）-吡啶基]-1，1，3，3-二亚戊基脲（阳离子）(Uronium)四氟硼酸盐（TOPPipU），N，N'-二环己基碳化二亚胺（DCC）等。用于偶合反应的适当的溶剂包括二氯甲烷，DMF，DMSO，THF 等。根据所欲偶合的树脂和羧酸衍生物、活化剂、溶剂和温度，偶合时间范围为大约 2 至大约 24 小时。偶合反应在大约 -10℃ 到大约 50℃ 的温度下进行，优选在室温下进行。

偶合反应优选在 DMF 中使用 1-（3-二甲氨基丙基）-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐于室温下反应 12 个小时完成。

然后用式 R_bLG 所示的烷基化试剂将聚合物异羟肟酸树脂化合物 2 烷基化，其中 LG 为离去基团，反应在非亲核性碱，例如 1，8-二氮

杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 存在下, 在惰性有机溶剂, 如甲苯中进行, 形成N-烷基化聚合物异羟肟酸树脂化合物 3。烷基化试剂 R_bLG 的用量可以是等摩尔当量到过量的约 25 摩尔当量, 优选大约使用 15 摩尔当量。非亲核性碱的用量可以是等摩尔当量到过量的约 10 摩尔当量, 优选大约 5 摩尔当量。离去基团 LG 为任何在上述反应条件下, 易于被聚合物异羟肟酸树脂化合物 2 的氮原子亲核取代的基团。优选的离去基团为卤原子。可以将 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物酸解使取代的异羟肟酸解离, 以确定反应进行得是否令人满意。

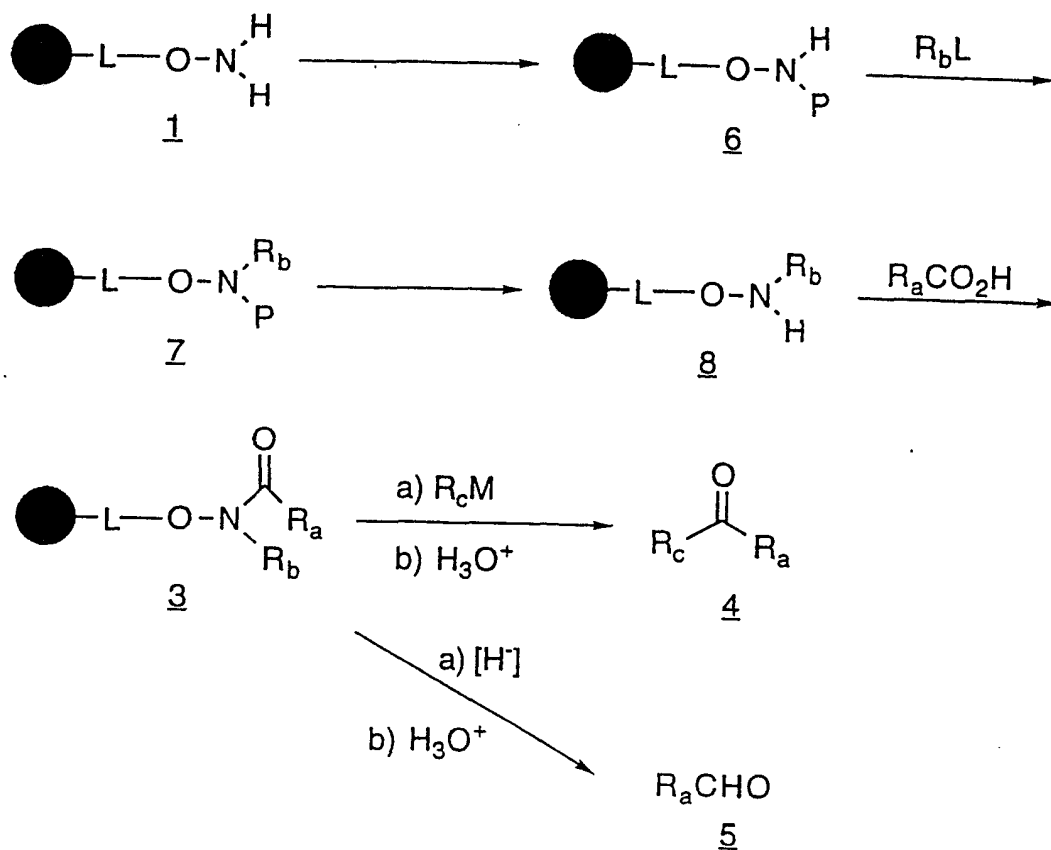
将聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物 3 与式 R_cM 的有机金属试剂反应, 其中 R_c 为脂族或芳族负离子, M 为金属阳离子, 然后水解得到酮 4。优选的有机金属试剂为式 R_cLi 的有机锂试剂和式 R_cMgX 的格氏(Grignard)试剂, 其中 X 为卤素。根据本发明的酮的优选制备方法中, 在室温下, 于乙醚中用 R_cMgX 将聚合物异羟肟酸树脂化合物 3 处理大约 18 小时, 然后用盐酸或 $KHSO_4$ 水溶液终止反应, 游离出酮 4。

醛的制备是通过用氢化物还原剂处理聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物 3, 然后如流程 1 所示, 经酸解而制得。有代表性的氢化物还原剂包括 $LiAlH_4$, $(iso-Bu)_2AlH$, $LiAlH(O-t-Bu)_3$, $LiAlH_4-EtOH$, $LiAlH_4-MeOH$ 等。优选的还原剂为 $LiAlH_4$ 和 $LiAlH_4-MeOH$ 。优选用 $KHSO_4$ 水溶液进行酸解。

如方案 1 所示, N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物 3 是一种类 Weinreb 酰胺, 并可用于醛和酮的合成(S. Nahm 和 S. Weinreb, Tet. Lett., 1981, 22, 3815-3818)。这种 N-烷基化的聚合物异羟肟酸树脂化合物比以前的与树脂键合的类 Weinreb 酰胺更具优越性(J.-A. Fehrentz, M. Paris, A. Heitz, J. Velek, C. -F. Liu, F. Winternitz 和 J. Martinez, Tet, Lett., 1995, 36, 7871-7874。 b) T. Q. Dinh 的 R. W. Armstrong, Tet. Lett., 1996, 37, 1161-1164), 其中它可用大体积的亲油性基团, 例如对优化固相反应所必需的苄基、取代的苄基、萘基或任何烷基, 进行烷基化。例如 N-苄基-O-甲基聚苯乙烯基部分很适于形成稳定的金属整合中间体。据信亲油性苄基有助于屏蔽增加其稳定性的整合物。

方案 2 概括了制备醛和酮的一个优选方法，方案 2 中，“P”表示这里所定义的胺保护基。

方案 2



如以上方案 2 所示，聚合物羟胺树脂化合物被胺保护基保护，形成 N-保护的聚合物羟胺树脂化合物 6。然后，按照以上方案 1 所述，将 N-保护的聚合物羟胺树脂化合物烷基化，形成 N-烷基化 N-保护的聚合物羟胺树脂化合物 7。将胺保护基去除，得到单 N-烷基化的聚合物羟胺树脂化合物 8。将 8 与以上所述的式 $\text{R}_a\text{CO}_2\text{H}$ 的羧酸化合物偶合，得到聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物 3，它可按照以上方案 1 所述的方法转化为酮 4 或醛 5。

优选的胺保护基包括烯丙氧羰基 (Alloc)，苄氧羰基 (CbZ)，对-甲氧基苄氧羰基 (MoZ)，对-硝基苄氧羰基 (4-NO₂-Z)，三甲基甲硅烷基乙氧羰基 (Teoc)，2, 4-二甲氧基苄氧羰基，邻-硝基苄

氧羰基, 邻-硝基苄基磺酰基(o-Nbs), 对-硝基苄基磺酰基(p-Nbs), 以及 2-硝基-4-三氟甲基苯磺酰基。

最优选的胺保护基为烯丙氧羰基。

优选的聚合物 N-保护的羟胺树脂化合物包括:

N-烯丙氧羰基-4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂,

N-烯丙氧羰基-4-[4-(O-甲基羟胺)-3-甲氧基苯氧基]-(N-4-甲基二苯甲基)-丁酰胺-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)-树脂。

N-烯丙氧羰基-4-(2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂。

N-烯丙氧羰基-4-[4-(1-氧乙基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基]-(N-4-甲基二苯甲基)-丁酰胺-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂。

N-烯丙氧羰基-O-羟胺-2'-氯代三苯甲基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯-树脂。

N-烯丙氧羰基-O-羟胺-三苯甲基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯-树脂,

N-烯丙氧羰基-5-(4-O-甲基羟胺-3, 5-二甲氧基苯氧基)-戊酸-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂,

N-烯丙氧羰基-4-O-甲基羟胺-3-甲氧基苯氧基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂,

N-烯丙氧羰基-4-(O-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂,

N-烯丙氧羰基-4-(2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂, 以及

N-烯丙氧羰基-3-羟基-咕吨氢醇胺-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂。

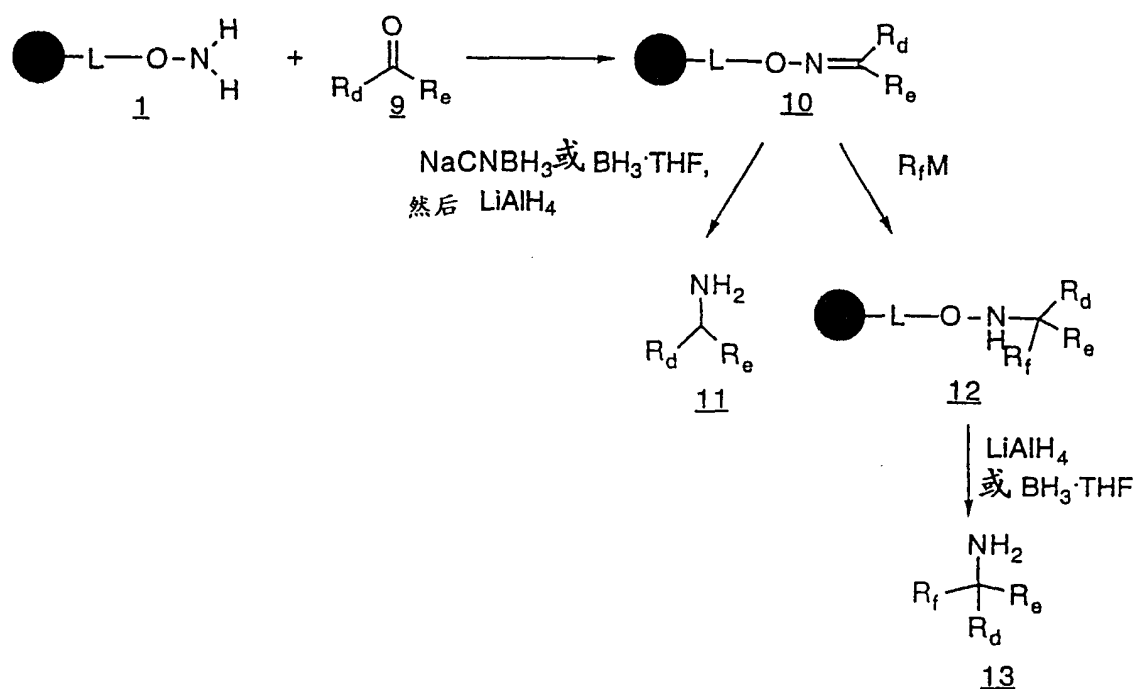
最优选的聚合物 N-保护的羟胺树脂化合物是 N-烯丙氧羰基-4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂。

当羧酸化合物 R_aCO_2H 代表天然或非天然氨基酸或肽时, 方案 1

和 2 描述的步骤提供了一种制备氨基酸或肽醛化合物的简便路线, 而此前这是很困难的。

根据本发明, 方案 3 概括了制备胺的一种方法。在方案 3 中, R_d 和 R_e 独立地代表 H 或任何从属于本文所述方法中所用溶剂和试剂的脂族或芳基, 前提是 R_d 和 R_e 不能都是 H。 R_a , R_b 和 R_c 可以被进一步取代, 并可含有当与羟胺树脂结合时适于进一步化学转化的官能团。应当理解的是, 当这些官能团具有可能与下述反应相冲突的反应性时, 它们应该适当地被保护起来。关于常见官能团的保护与去保护的许多专著, 参见 T.H. Greene 和 P.G. M. Wuts, 有机合成中的保护基, 第二版, John Wiley & Sons, 纽约(1991), 合并于此作为参考。 R_f 表示任何适合(amenable)用于有机金属试剂的脂族或芳基。

方案 3

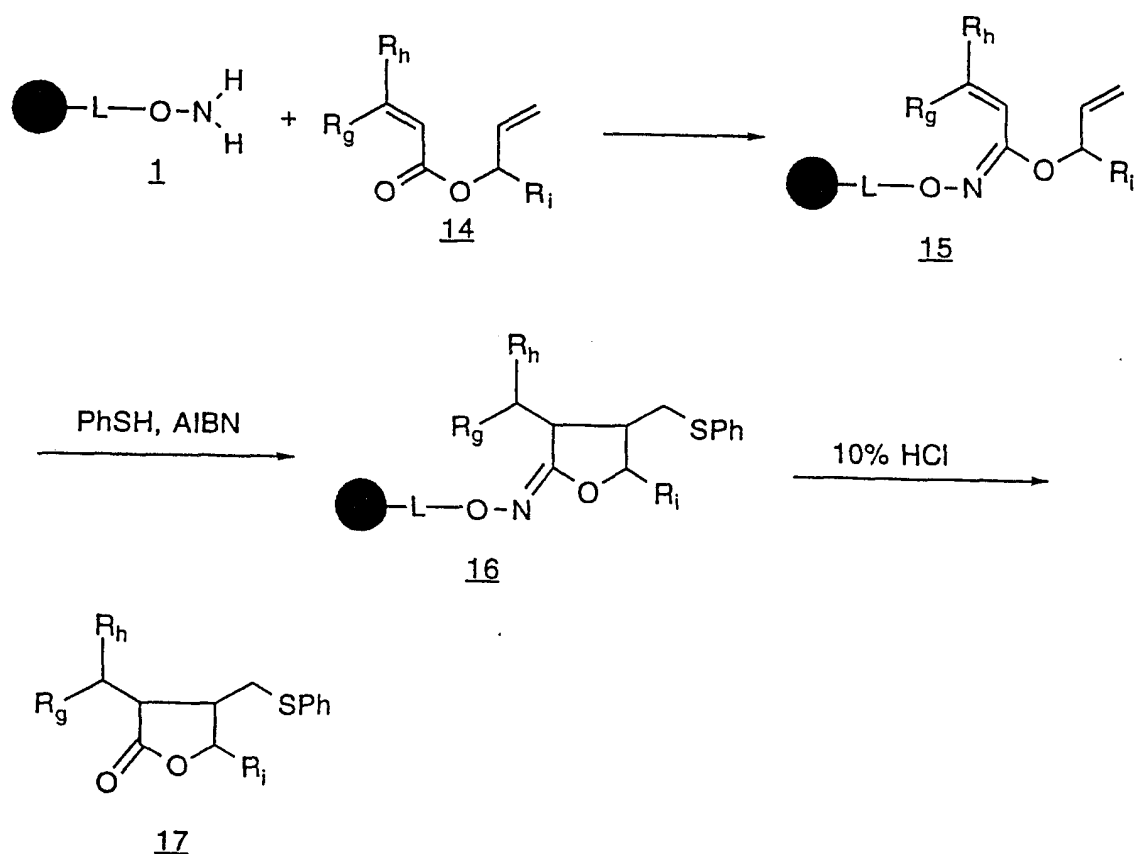


根据以上方案 3, 将聚合物羟胺树脂化合物 1 与醛或酮 9 反应, 得到聚合物肟醚树脂化合物 10。肟的形成优选在大约室温下, 通过将聚合物羟胺树脂化合物 1 溶胀于适当的惰性有机溶剂, 如二氯甲烷中,

再加入过量的醛或酮来完成。将该树脂还原解离，如通过与 NaCNBH_3 或 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 反应，再与 LiAlH_4 反应，得到胺 11。将聚合物脲醚树脂化合物 10 与金属有机试剂 R_fM 反应，其中 R_f 为如本文所述的脂族或芳族负离子， M 为金属阳离子，得到聚合物 α -取代的羟胺树脂化合物 12。将 α -胺 13 从树脂上解离出来，如使用 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 或 LiAlH_4 来解离。参见 Y. Ukaji 等，Chem. Lett., 173, (1991) 和 R. P. Dieter 等，Can. J. Chem. 71, 814 (1993)。优选的金属阳离子为 Li 和 MgX ，其中 X 为卤素。借助于手性辅助剂，如手性苄基羟胺连接基，将得到手性 α -取代的胺。

方案 4 表示通过自由基环化制备内酯的方法。方案 4 中， R_g , R_h 和 R_i 为本文所定义的脂族基团或芳基。

方案 4

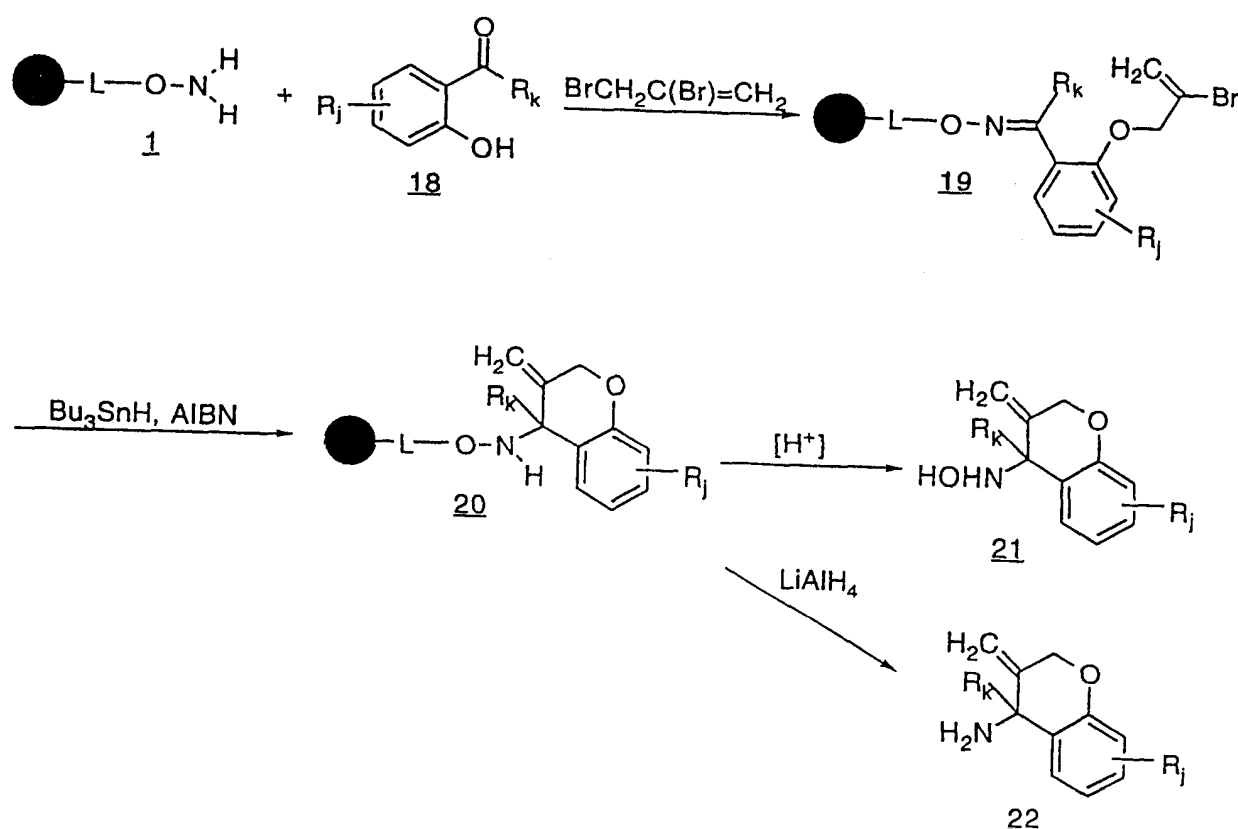


如以上方案 4 所示，该聚合物羟胺树脂化合物 1 与 α , β -不饱和羧

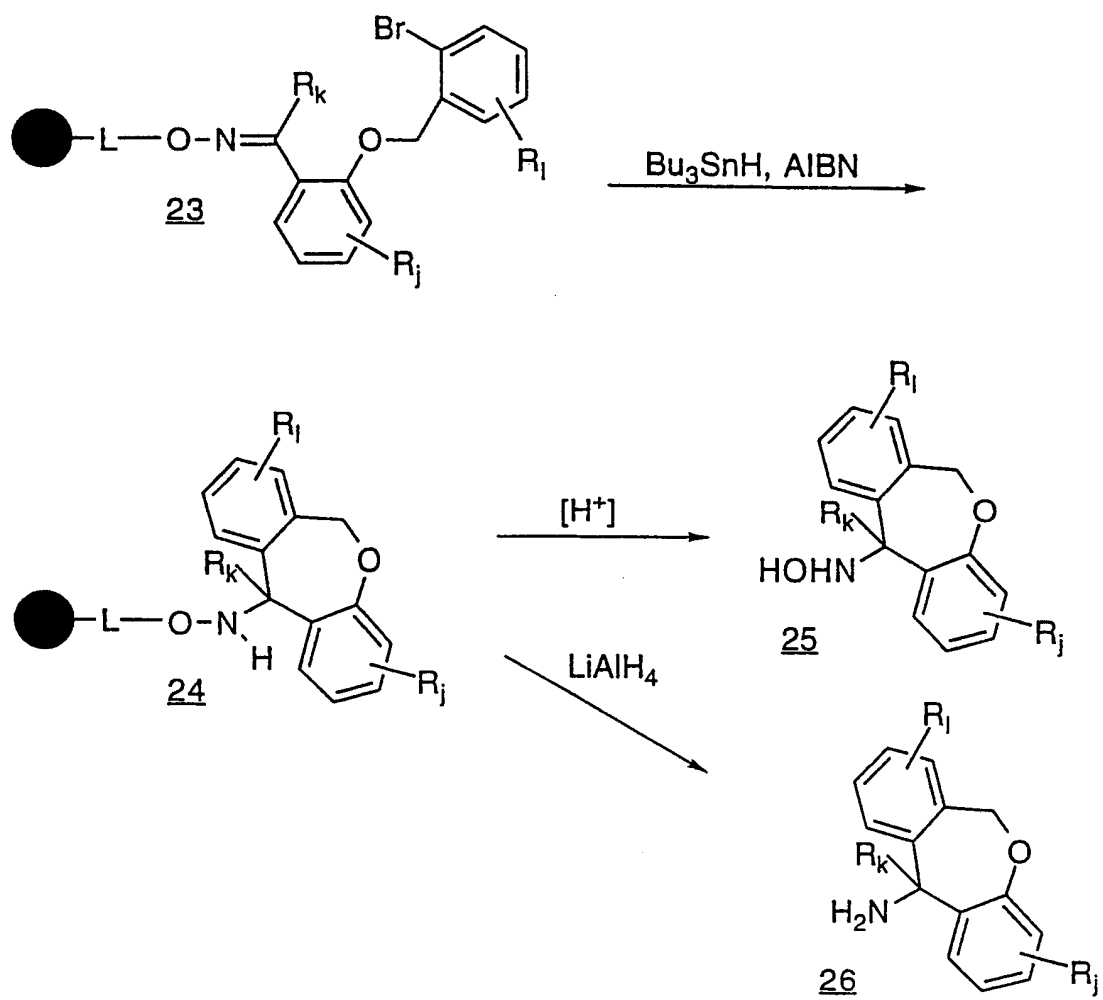
酸酯化合物 14 反应, 形成聚合物肟基树脂化合物 15, 将 15 进行自由基环化, 例如在惰性有机溶剂如苯中, 在偶氮二异丁腈 (AIBN) 和苯硫酚存在下加热, 得到聚合物 g-内酯树脂化合物 16. 将 16 酸解, 如用 10 % 的 HCl 水溶液酸解, 得到内酯 17. 参见 O. Miyata 等., Tet. Lett., 37, 229-232, (1996).

方案 5 显示了通过自由基环化制备碳环或杂环化合物的方法。在方案 5 中, R_j , R_k 和 R_l 为本文所述的脂族基团或芳基。方案 1 中描述的方法可用于制备 5-, 6-或 7-元环。当酚氧原子被碳原子取代时, 可得到碳环。

方案 5



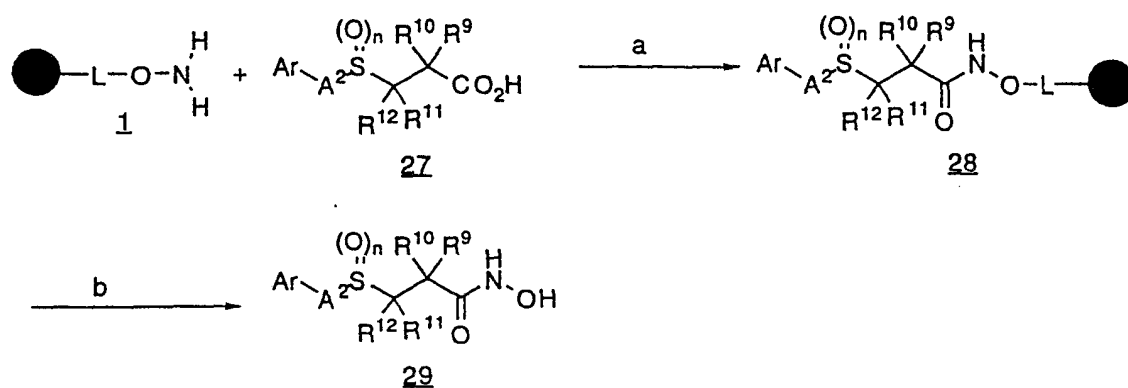
方案 5 (续)



根据以上方案 5，聚合物羟胺树脂化合物 1 与苯乙酮化合物 18 和溴代烯烃化合物或邻-溴苄化合物反应，形成聚合物苯乙酮肟化合物 19 或 23。将 19 或 23 进行自由基环化，例如在惰性有机溶剂如苯中，在 AIBN 和氯化三正丁基锡存在下加热，形成聚合物 N-环基羟胺树脂化合物 20 或 24。将 20 或 24 用酸，优选三氟乙酸处理，形成环异羟肟酸化合物 21 或 25。将 20 或 24 进行还原解离，如按照以上方案 3 所述用 LiAlH_4 还原解离，可得到环胺化合物 22 或 26。参见 S. E. Booth 等，J. Chem. Soc. Commun., 1248-1249, (1991)。

方案 6 显示了制备异羟肟酸化合物 29 的方法，其中 n 以及 Ar , A^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} 和 R^{12} 等基团定义如上。

方案 6



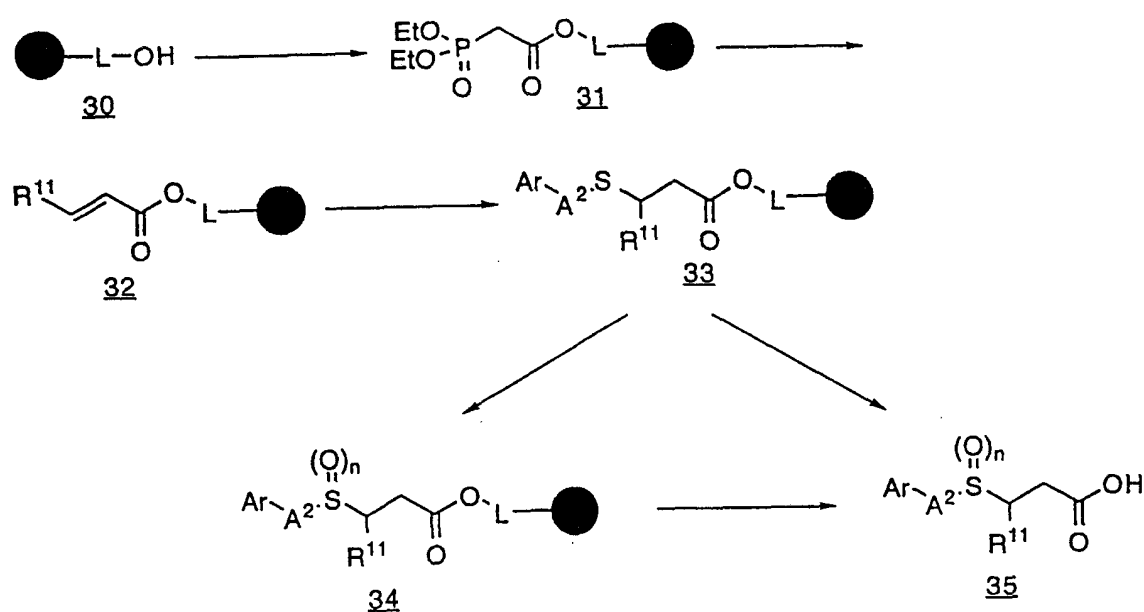
a) 3- (4-甲氧基苯磺酰基) 丙酸 (5 当量) ; 1- (3-二甲氨基丙基) -3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI, 5 当量) ; DMF ; 25 °C , 12 小时。 b) 50 % TFA (100 当量) 的 CH_2Cl_2 溶液 ; 30 分钟。

根据以上方案 6，按照以上方案 1 所述将羧酸化合物 27 与聚合物羟胺树脂化合物 1 偶合，形成聚合物异羟肟酸树脂化合物 28。然后在惰性溶剂如二氯甲烷中，用酸如三氟乙酸 (TFA) 处理该聚合物异羟肟酸树脂化合物 28，以释出异羟肟酸化合物 29。与 Rink 型树脂相比，将异羟肟酸化合物从 Wang 型树脂解离需要更高百分比的 TFA (三氟乙酸) 和更长的反应时间。在通过蒸发 TFA 分离纯化异羟肟酸的后处

理过程中,发现在浓缩时加热样品会产生大量来自母体异羟肟酸的 N, O-二酰化的二聚体副产物。为使这种副反应降至最低程度,反应混合物应在室温或室温以下浓缩,并以甲苯作为共沸物。

方案7显示了固相合成羧酸化合物 27 的方法。在方案7中, Ar, A², n, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 和 R¹² 定义如上。

方案 7



例如,在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中,在 2, 6-二氯苯甲酰氯和吡啶存在下,于大约室温下用二乙基膦酰基乙酸处理该聚合物羟基树脂化合物 30,得到聚合物二乙基膦酰基乙酰氧基树脂化合物 31。

在大约 0 °C 的条件下,于惰性溶剂如甲苯中,用碱例如二(三甲基硅烷基)胺基钾(potassium bis(trimethylsilyl) amide)处理聚合物二乙基膦酰基乙酰氧基树脂化合物 31,再在大约室温下,用醛 R¹¹CHO (其中 R¹¹ 定义如上)处理,得到聚合物链烯酸酯树脂化合物 32。

然后用硫醇 Ar-A²-SH, 其中 Ar 和 A² 定义如上,与聚合物链烯酸酯树脂化合物 32 反应,得到聚合物链烷酸酯树脂化合物 33。该加成

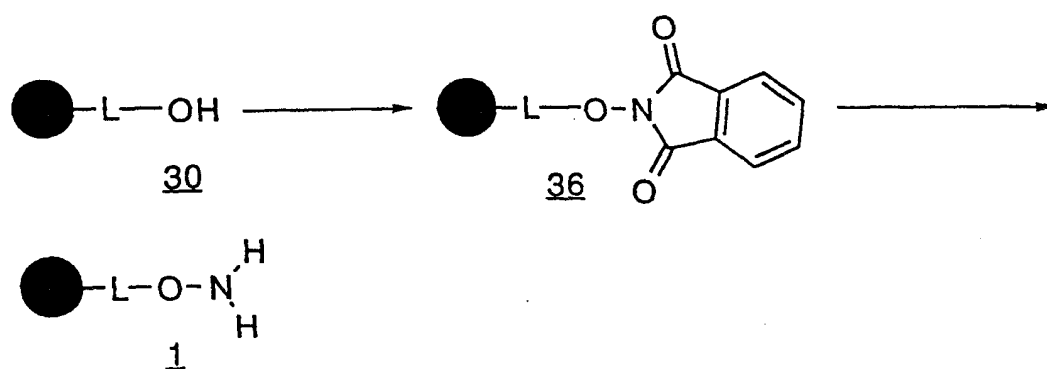
反应通常可在大约室温下于弱碱性环境，例如在氢氧化锂存在下进行。

然后，可以在惰性溶剂如二氯甲烷中，用酸如三氟乙酸处理该聚合物链烷酸酯树脂化合物 33，将其水解，得到酸 35，其中 n 为 0。

或者，也可以在室温下于惰性溶剂如二噁烷中，用氧化剂例如间-氯过苯甲酸处理该聚合物链烷酸酯树脂化合物 33，得到该聚合物的亚砷（ $n=1$ ）或砷（ $n=2$ ）树脂化合物 34。如上所述将 34 水解，得到羧酸化合物 35。

方案 8 概括了制备聚合物羟胺树脂化合物 1 的方法。

方案 8



根据以上方案 8，通过如下方法可将聚合物羟基树脂化合物 30 转化为聚合物 N-羟基苯邻二甲酰亚氨基树脂化合物 36：即在 Mitsunobu 条件下（Mitsunobu, O., 合成(Synthesis)1981, 1），将 30 与 N-羟基苯邻二甲酰亚胺偶合。可通过将所述羟基转化为离去基团，如甲磺酸酯，再进行亲核取代，或在酸例如苯磺酸存在下，将该聚合物羟基树脂化合物与 N-羟基苯邻二甲酰亚胺反应。除去邻苯二甲酰亚胺基，即可得到所述的聚合物羟胺树脂化合物 1。

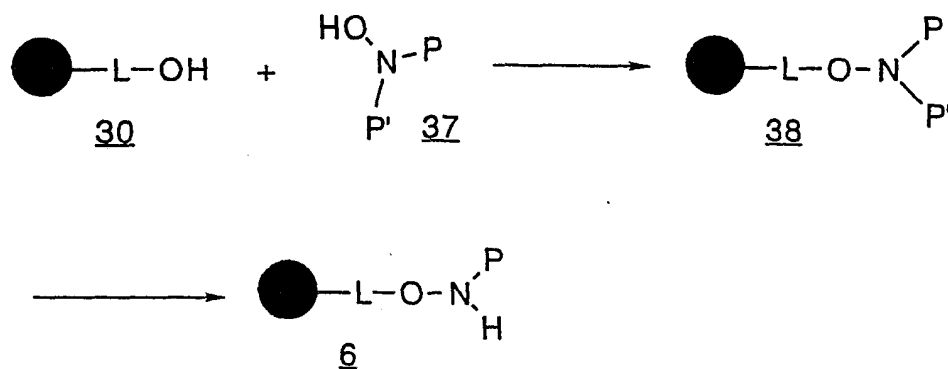
例如，当 30 为 4-（羟甲基）苯氧基甲基-共聚（苯乙烯-1 % 二乙烯苯）-树脂(Wang 树脂)时，在偶氮二甲酸二异丙酯和三苯基膦存在下，在 DMF 中将该树脂与 N-羟基苯邻二甲酰亚胺偶合。在 40 °C 下 THF 中，通过甲胺解将苯邻二甲酰亚胺基保护基除去，反应经大约 2 小时完成。与通常使用的肼解方法（Wolf 等，Can. J. Chem., 48, 3572, (1970)）相比，用甲胺解离苯邻二甲酰亚胺保护的方法具有显著的优越

性。

当使用 4-(2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1% 二乙烯苯)-树脂(Rink 树脂)时, 优选通过如下方法制备 1: 即在 DMF 中, 在催化的苯磺酸存在下, 聚合物羟基树脂化合物与 N-羟基苯邻二甲酰亚胺反应, 形成聚合物 N-羟基苯邻二甲酰亚胺基树脂化合物 36。在约 60 °C 下于叔丁醇中, 用水合肼与之反应, 除去苯邻二甲酰亚胺基保护, 得到相应的聚合物羟胺树脂化合物。

方案 9 概括了制备聚合物 N-保护的羟胺树脂 6 的另一种路线

方案 9



根据以上方案 9, 聚合物羟基树脂化合物 30 与 N, N-双保护的羟胺化合物 37 偶合, 其中 P 和 P' 为方案 8 中所述的胺保护基, 形成聚合物 N, N-双保护的羟胺树脂化合物 38。然后选择性除去胺保护基 P', 形成聚合物 N-保护的羟胺树脂化合物 6。

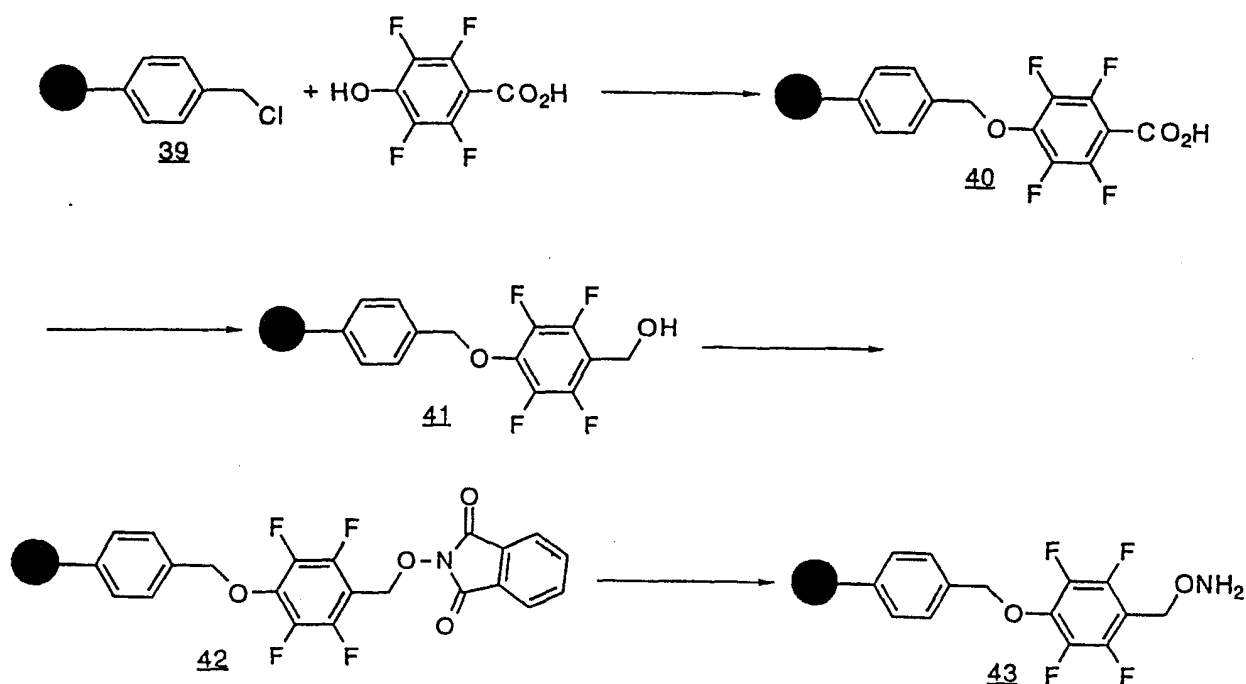
在方案 9 中所述合成方法的一个优选实施方案中, P 为苄基, P' 为烯丙氧羰基, 用四(三苯基磷)钨(0)处理可有效地选择性除去烯丙氧羰基保护基。

顺序将保护基 P 和 P' 引入 O-保护的羟胺化合物 H_2NOP^2 , 其中 P² 为羟基保护基, 可制备 N, N-双保护的羟胺化合物 37。优选的羟基保护基为烷基。可用有机合成领域中为人熟知的试剂和反应条件, 将胺保护基 P 和 P' 引入。例如, O-叔丁基羟胺与烯丙氧基氯甲酸酯(allyloxychloroformate)反应, 形成 N-烯丙氧羰基-O-叔丁基羟胺, 然后

将其与苄基溴反应，形成 N-苄基-N-烯丙氧羰基-O-叔丁基羟胺。用三氟乙酸处理 N-苄基-N-烯丙氧羰基-O-叔丁基羟胺，得到 N-苄基-N-烯丙氧羰基羟胺。

方案 10 显示了制备聚合物 4-(O-甲基羟胺)-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物的方法。

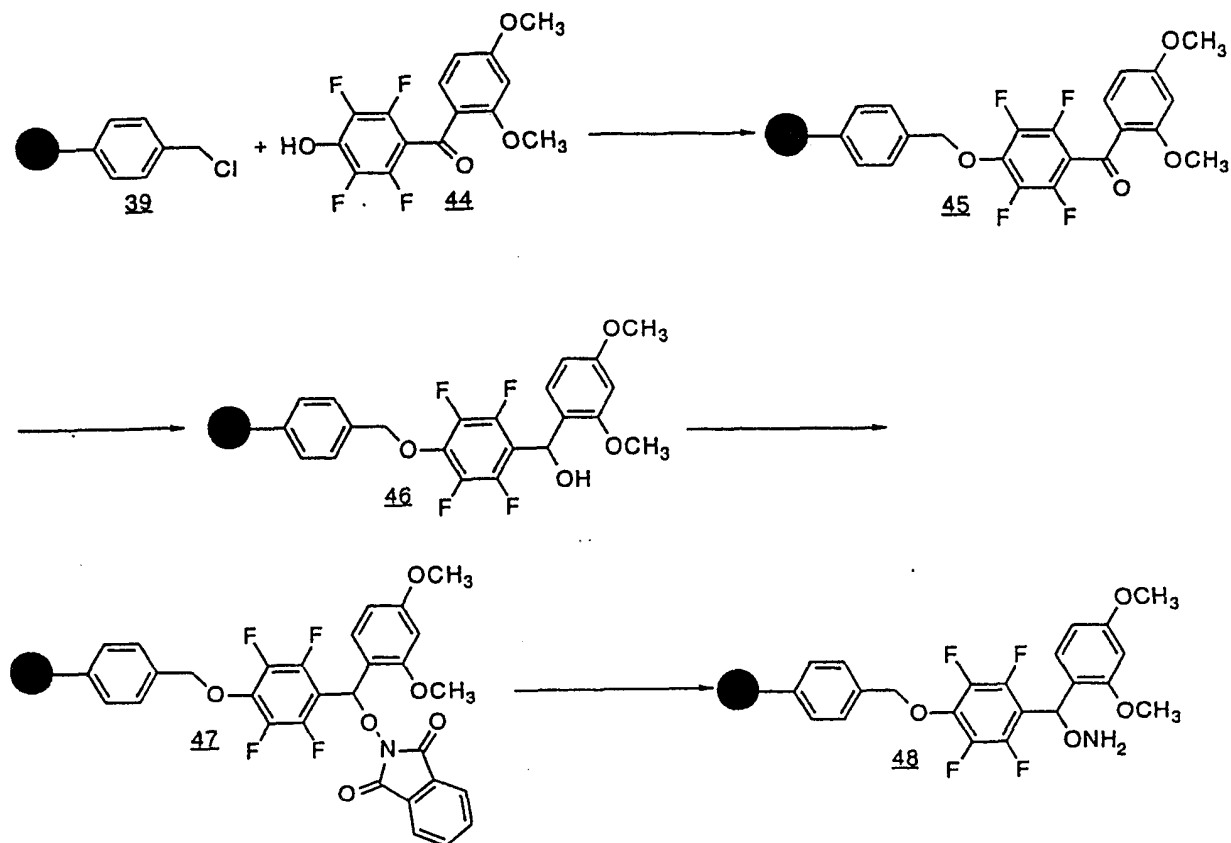
方案 10



根据以上方案 10，在碱存在下，聚合物氯甲基树脂如氯甲基聚苯乙烯（39, Merrifield 树脂）与 4-羟基-2,3,5,6-四氟苯甲酸反应，形成 4-羧基-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物 40。用还原剂，例如 LiAlH_4 ，氢化二异丁基铝，或 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 还原羧基，得到 4-羟甲基-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物 41。将 41 转化为羟基苯邻二甲酰亚胺基树脂化合物 42，再除去苯邻二甲酰亚胺基（如方案 8 所述），得到 4-(O-甲基羟胺)-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基-共聚（苯乙烯-1% 二乙烯苯）树脂化合物 43。

方案 11 显示了制备聚合物 4-(2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物的方法。

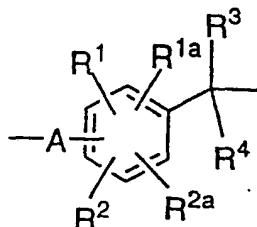
方案 11



根据以上方案 11，在碱存在下，聚合物氯甲基树脂化合物与 4-苯氧基-2,3,5,6-四氟苯基-2,4-二甲氧基苯基酮 44 反应（如以上方案 10 所述），形成 4-（2',4'-二甲氧基苯基羰基）-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物 45。将羰基还原（如用 LiBH_4 ），得到 4-（羟甲基-2',4'-二甲氧基苯基）-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物 46。将 46 转化为羟基苯邻二甲酰亚胺基树脂化合物 47，然后除去苯邻二甲酰亚胺基（如方案 8 所述），得到 4-（2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺）-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基树脂化合物 48。

优选的聚合物羟胺树脂化合物如式 1 所示，其中 L 为连接基 (linking group)。

优选的连接基 L 具有如下结构



其中

A 不存在或为式 $-X^1-Z-$ 的基团, 其中

X^1 为 $-\text{CHR}-$ 或 $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 R 为 H, 烷基, 苯基或被 $-\text{H}$, 烷基, 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-\text{NO}_2$ 取代的苯基,

Y 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$

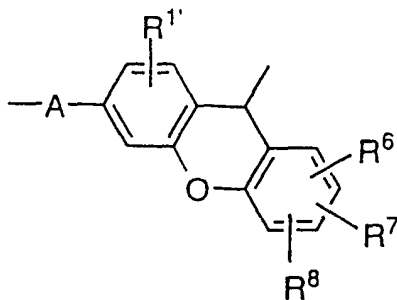
n 为从 1 到 6 的整数, 并且

Z 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 和 R^{2a} 独立地为 $-\text{H}$, 烷基, 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-\text{NO}_2$; 以及

R^3 和 R^4 独立地为 $-\text{H}$, 烷基, 苯基, 或被一个或多个选自烷基, 烷氧基, 卤素, 氰基和 $-\text{NO}_2$ 的取代基取代的苯基;

或者 R_1 和 R_2 之一与 R_3 和 R_4 之一以及与它们相连的碳原子一起形成如下式所示的连接基:

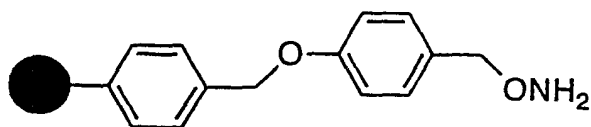


其中

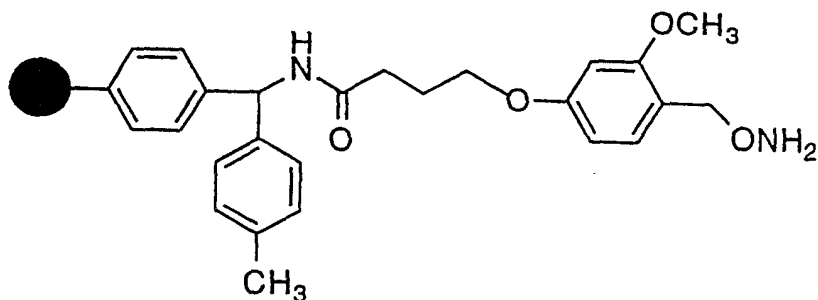
$R^{1'}$ 为 -H, 烷基, 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$, 以及

R^6 , R^7 , R^8 独立地选自 -H, 烷基, 烷氧基, 卤素, 氰基或 $-NO_2$ 。

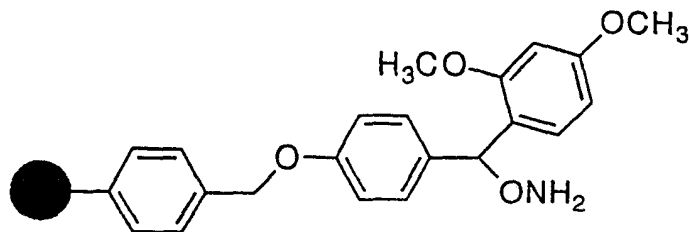
有代表性的优选的聚合物羟胺树脂化合物包括 4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 表示如下



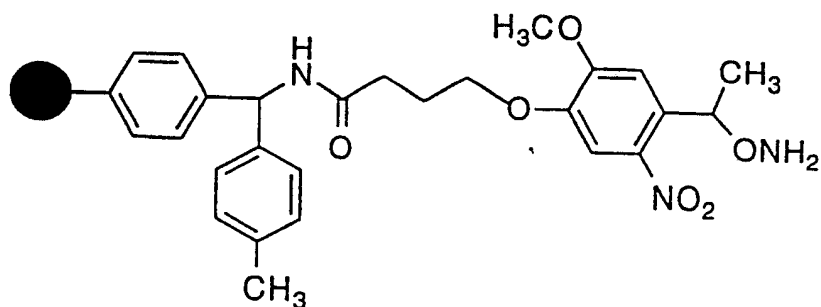
4-[4-(O-甲基羟胺)-3-甲氧基苯氧基]-(N-4-甲基二苯甲基)-丁酰胺-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)-树脂, 表示如下



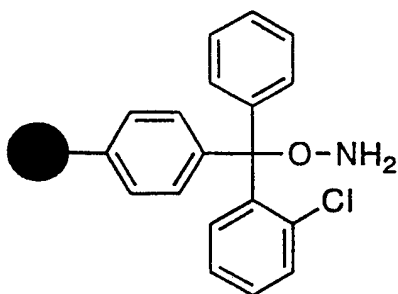
4-(2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 表示如下



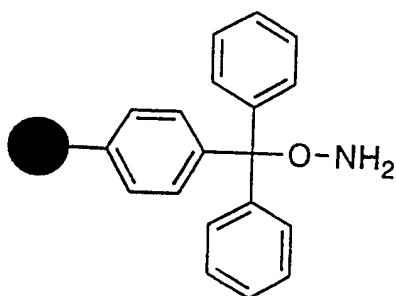
4-[4-(1-氨基乙基)-2-甲氧基-5-硝基苯氧基]-(N-4-甲基二苯甲基)-丁酰胺-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 表示如下



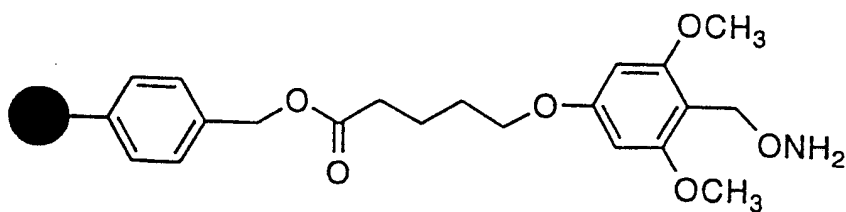
O-羟胺-2'-氯代三苯甲基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂, 表示如下



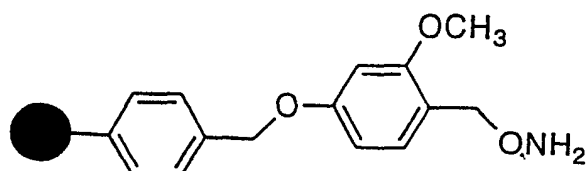
O-羟胺-三苯甲基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯-树脂, 表示如下



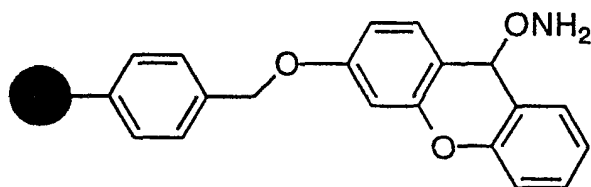
5-(4-O-甲基羟胺-3, 5-二甲氧基苯氧基)-戊酸-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂, 表示如下



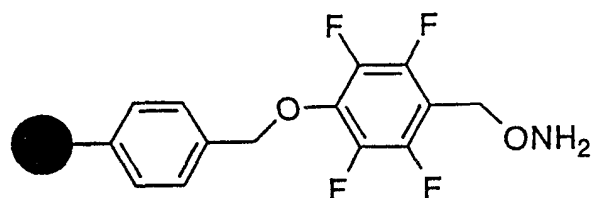
4-O-甲基羟胺-3-甲氧基苯氧基-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂, 表示如下



3-羟基咕吨氢醇胺-共聚苯乙烯-1 % 二乙烯苯树脂, 表示如下

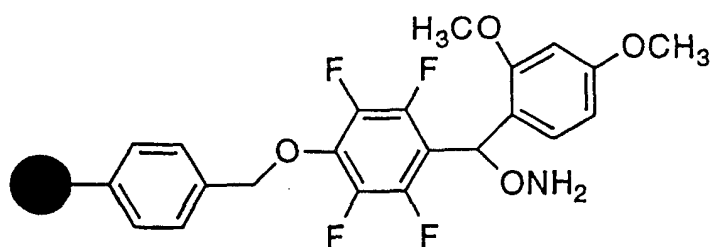


4-(O-甲基羟胺)-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂, 表示如下



;以及

4-(2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-2,3,5,6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯)树脂, 表示如下



最优选的聚合物羟胺树脂化合物为:

4- (O-甲基羟胺) -2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚 (苯乙烯-1 % 二乙烯苯) 树脂,

4- (2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺) -2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚 (苯乙烯-1 % 二乙烯苯) 树脂,

4- (O-甲基羟胺) 苯氧基甲基-共聚 (苯乙烯-1 % 二乙烯苯) 树脂,
和

4- (2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺) -苯氧基甲基-共聚 (苯乙烯-1 % 二乙烯苯) 树脂。

Rink 树脂(H. Rink, Tet. Lett. 28, 3787-3790, 1987 年)的优点在于可以用温和的酸解在短时间内完成解离。然而, 由于该树脂的成本较高, 希望在 Wang 固体载体上合成相应的功能树脂 ((a) S. S. Wang, 美国化学会志(J. Am. Chem. Soc.), (1973), 95, 1328. b) G.Lu, S.Mojsov, J.P. Tam 和 R.B. Merrifield, 有机化学杂志(J. org. Chem.), (1981), 46, 3433) 。

四氟苯基苯基(tetrafluorophenylphenyl)树脂尤其有用, 因为它可以使其自身易于对树脂加载定量并可用氟NMR监测在树脂上进行的反应。

这里描述的方法还可用于制备肽醛, 酮和异羟肟酸。通常, 该方法包括将适当 N-保护的氨基酸的羧基与树脂偶合, 形成聚合物 N-保护的氨基酸异羟肟酸树脂化合物。然后除去氨基酸的 N-保护基, 将未保护的聚合物氨基酸异羟肟酸树脂化合物与第二种适当 N-保护的氨基酸偶合。然后重复此过程, 直到所需氨基酸残基均联到该肽中。

作为一种替代方法, 也可以通过以下途径制备含有多个氨基酸的肽, 将含两个或更多个氨基酸的适当 N-保护的肽亚单位(subunit)偶合, 形成聚合物 N-保护的肽的异羟肟酸树脂化合物。然后除去氨基酸的 N-保护基, 将未保护的聚合物肽的异羟肟酸树脂化合物与第二种适当的 N-保护的氨基酸或肽偶合。这样, 除顺序引入上述的单个氨基酸亚单位之外, 也可以通过偶合肽亚单位来制备多肽。

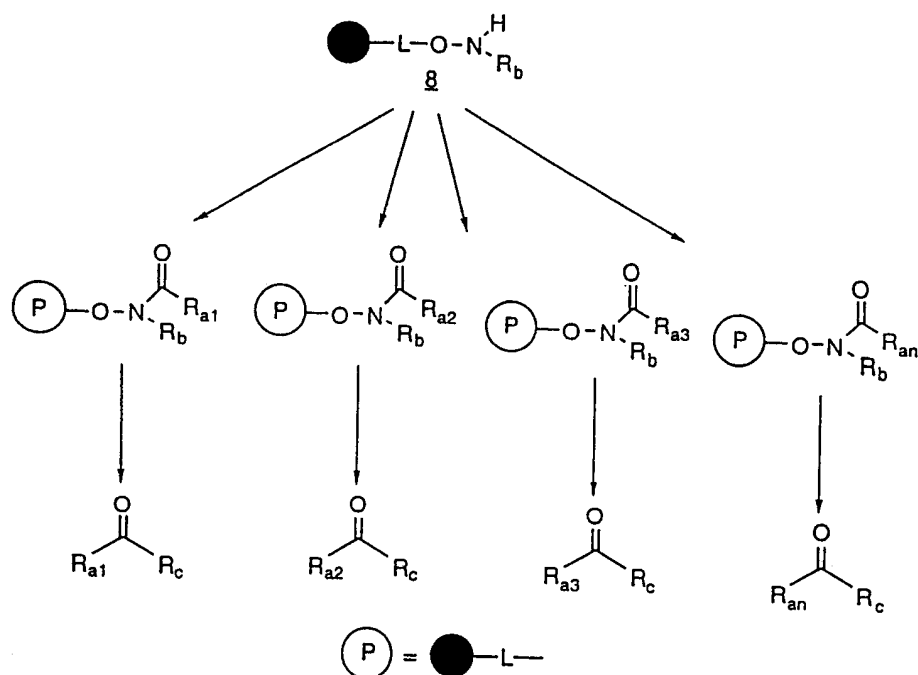
一旦所需氨基酸都已联接到肽中，将聚合物肽的异羟肟酸化合物与金属有机试剂反应，然后进行酸解，形成肽酮化合物；还原断裂形成肽醛化合物；或用酸解离形成肽的异羟肟酸化合物。任何残余的保护基均可在将肽从树脂上解离前或解离以后除去。

可用于以上所述的肽合成的适当的 N-保护基应具有如下性质，即它在偶合到聚合物羟胺树脂化合物的条件下稳定，并且还可以容易地除去而且不破坏增长的肽链或不会将任何所含的手性中心外消旋化。适当的保护基为 9-苄基甲氧羰基 (Fmoc)，叔丁氧羰基 (Boc)，苄氧羰基 (Cbz)，联苯基异丙氧羰基，叔-戊氧羰基，异冰片氧基羰基，(a, a')-二甲基-3, 5-二甲氧基苄氧羰基，邻-硝基苯亚磺酰基，2-氰基叔丁氧羰基等。

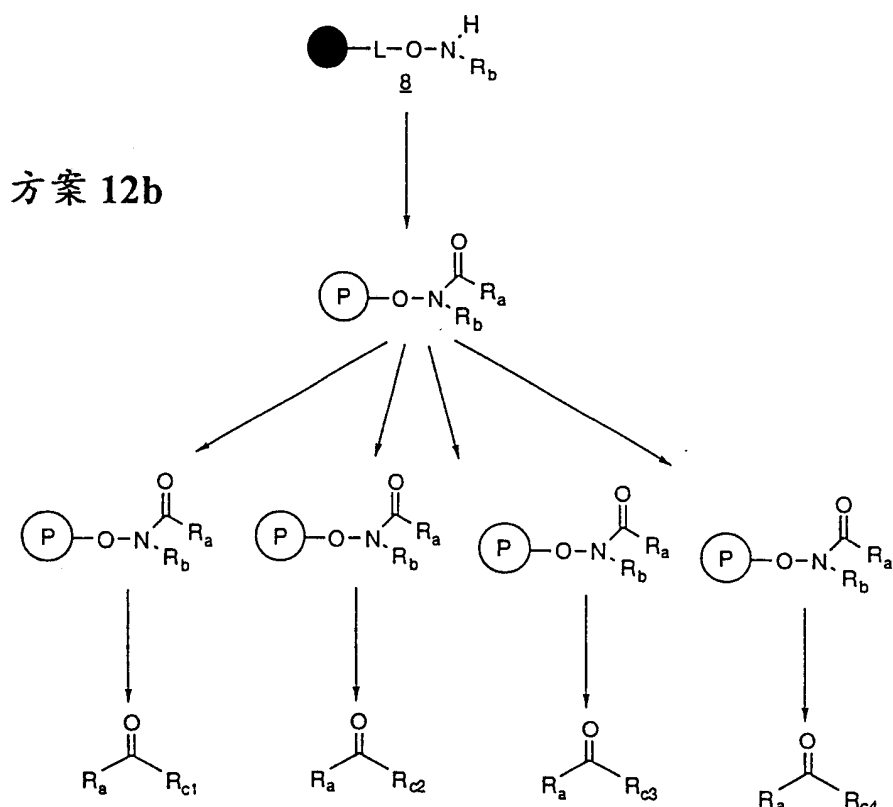
另外，这种树脂作为组合库合成试剂可用于构造醛，酮或胺的组合库系统 (arrays) 或醛类和酮类的系统(arrays)如用作 Ugi 4-组分缩合的试剂 (Ivar Ugi, in isonitrile Chemistry (Ivar Ugi, 在异腈化学中)，1971 年，145 页，学术出版社(Academic press)。羟胺键合的树脂不仅可用于单个官能团的转化，还可以用于多步的固相合成，以形成组合库。

本发明的功能化树脂还可用于平行合成众多不同醛，酮或胺终产物，方案 12a 和 12b 概括了这些酮化合物。方案 12a 和 12b 中， R_b 和 R_c 定义如上。 n 为代表欲制备的不同醛，酮或胺产物总数的整数， R_{a1} - R_{an} 独立地代表这里所定义的脂族基团或芳基。

方案 12a



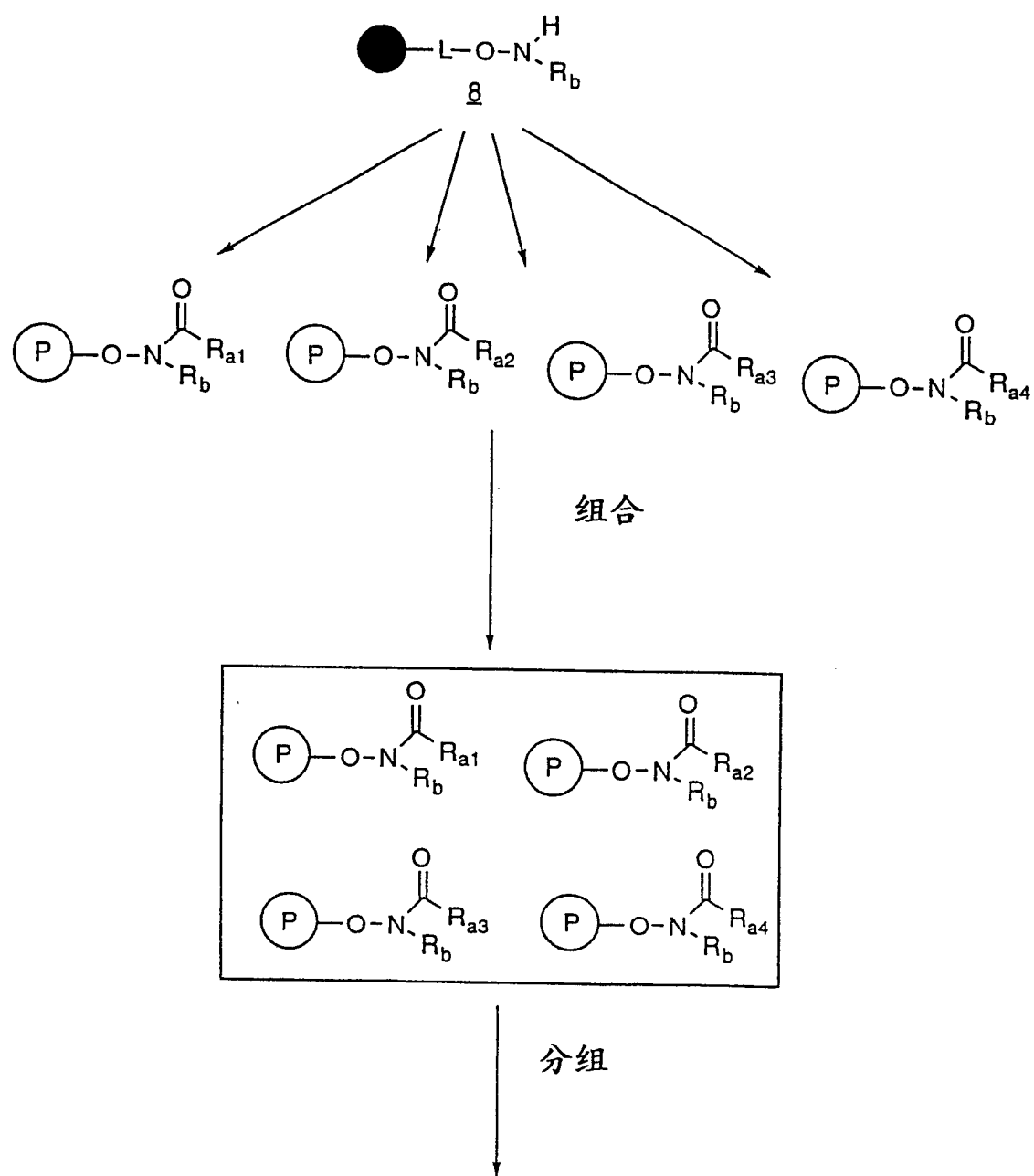
方案 12a 显示了使用众多羧酸化合物 $\text{R}_{a1}\text{CO}_2\text{H}$ - $\text{R}_{an}\text{CO}_2\text{H}$ 和单个金属有机化合物 R_cMgX 的众多酮化合物的平行合成。根据方案 12a，按方案 2 中所述制备的 N-烷基化的羟胺树脂化合物 8，分成 n 份。每份树脂与不同的羧酸化合物偶合，得到 n 份的聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物。然后将每份聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物与格氏(Grignard)试剂 R_cX 反应，再经酸解，得到 n 份衍生自单个金属有机试剂的酮。



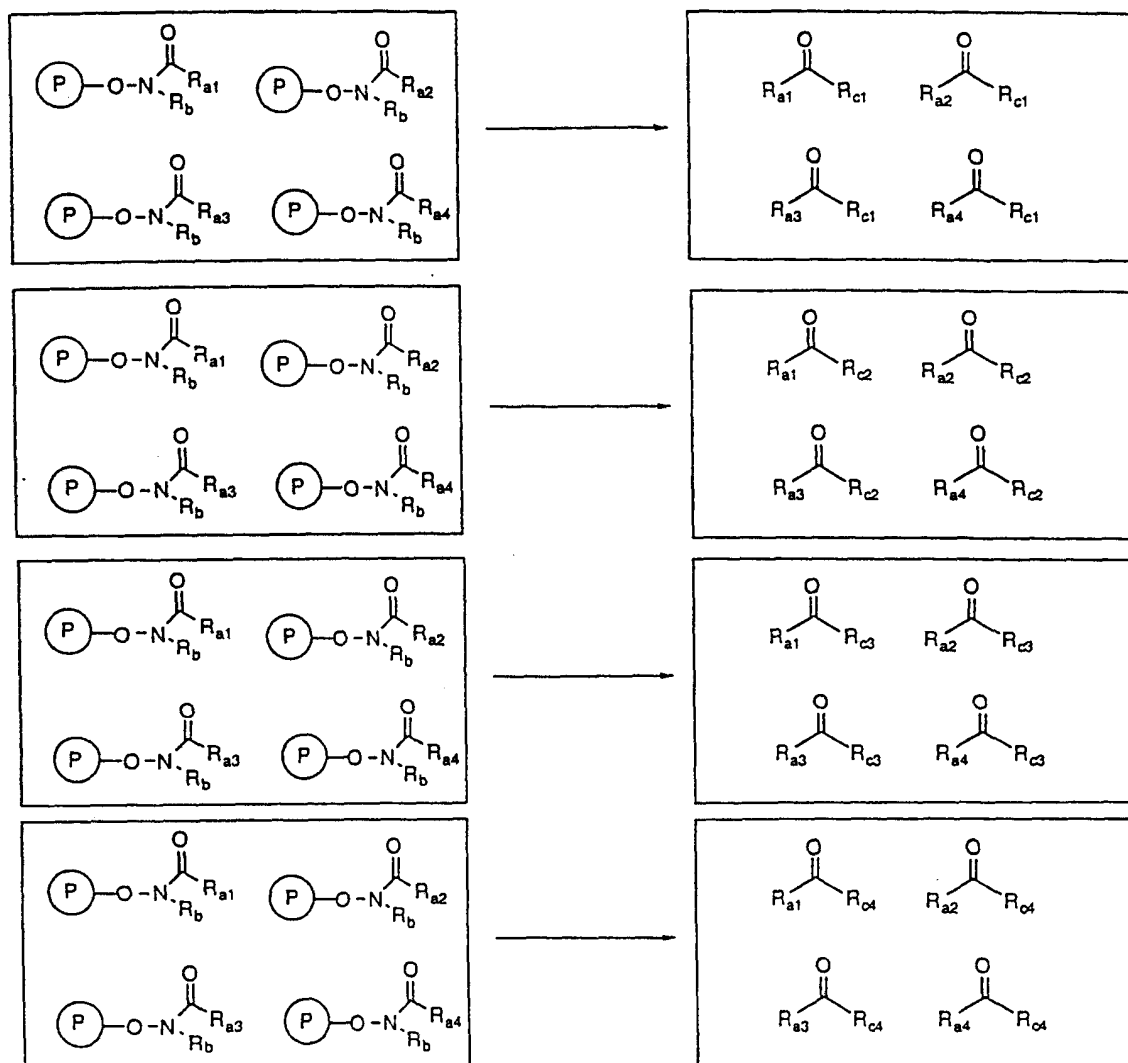
以上方案 12b 概括了衍生自单一羧酸化合物 $R_a\text{CO}_2\text{H}$ 和 n 种不同的金属有机化合物 $R_{c1}\text{MgBr}$ 到 $R_{cn}\text{MgBr}$ 的 n 种不同的酮化合物的平行合成。根据方案 12b，聚合物 N-烷基化的羟胺树脂化合物与羧酸化合物 $R_a\text{CO}_2\text{H}$ 偶合，然后将所得聚合物 N-烷基化异羟肟酸树脂化合物分成 n 份，每份聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物与不同的格氏 (Grignard) 试剂 $R_{c1}\text{--}R_{cn}\text{MgBr}$ 反应，再经酸解，得到 n 种不同的得自单一羧酸化合物的酮化合物。

本发明的功能化树脂也可用于构造酮或胺的组合库，方案 13 概括了衍生自 4 种羧酸化合物和 4 种格氏 (Grignard) 试剂的酮库。

方案 13



方案 13 (续)



根据以上方案 13，将聚合物 N-烷基化的羟胺树脂化合物 8 分为 4 份，每份与不同羧酸化合物偶合，制备出 4 种不同的聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物。然后将 4 份聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物混合在一起，形成一份，然后再将其分为 4 份聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物，其中每份包含大致等量的各聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物。然后将 4 份中的每一份与不同格氏试剂 R_{c1} - $R_{c4}MgBr$ 反应，再经酸解，得到 4 份的酮化合物，每份含有 4 种化合物，代表 4 种不同聚合物 N-烷基化的异羟肟酸树脂化合物与同一格氏试剂的反应产物。用这种方法，可以迅速建立起包含多种酮化合物的组

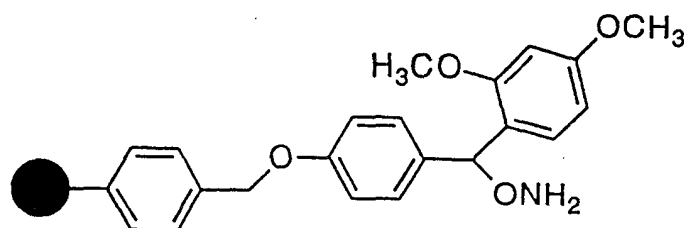
合库。

通过同样方法，对每种氨基酸或肽构建单元，重复分组-再组合过程，可建立肽的组合库

通过参考以下实施例，可以更好的理解以上描述，这些实施例仅作为示例而不应看作是对本发明范围的限制。

实施例 1

4- (2', 4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



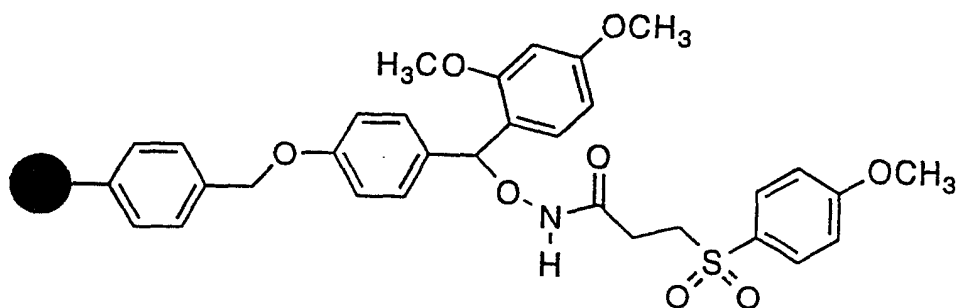
在室温下，于 DMF (10ml) 中，将 Rink 酸树脂 (1g; 0.63mmol) 溶胀 15 分钟。将 N-羟基苯邻二甲酰亚胺 (514mg, 3.15mmol) 加入到该树脂悬浮体中，再加入苯磺酸 (19mg; 0.13mmol)。所得混合物用机械搅拌装置搅拌并加热至 50 ℃，保持 5 小时。然后将混合物冷却至室温并再搅拌 12 小时，之后将树脂过滤并顺序用 DMF (5 × 25ml); DMF: H₂O (70 : 30; 5 × 25ml); THF (10 × 25ml) 和乙醚 (10 × 25ml) 充分洗涤。然后将树脂在 40 ℃、高真空下干燥过夜。IR 谱显示出在 1733cm⁻¹ 的羰基吸收，对应于苯邻二甲酰亚胺羰基的伸缩振动。元素分析：计算值： 0.28%N。测定值： 0.26%N。加载量： 0.18mmol/g。

将该树脂在 20ml 叔丁醇中溶胀 10 分钟。将水合肼 (10ml) 加入到该混合物中，并在机械搅拌的条件下升温至 60 ℃并保持 12 小时。随后将反应体系降至室温。过滤该树脂并顺序用 DMF (10 × 25ml)，THF (10 × 25ml) 和乙醚 (10 × 25ml) 充分洗涤，然后将树脂在

40 ℃、高真空下干燥过夜。树脂 III 的 IR 谱表明 1733cm^{-1} 处的起始原料中存在的羰基伸缩振动峰消失了。元素分析：% N 测定值=0.43；0.42（对应于 0.3mmol/g 加载量）。

实施例 2

N-[3-(4-甲氧基苯基)磺酰基]丙-1-基羰基]4-(2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂的制备。



将 4-(2',4'-二甲氧基苯基-O-甲基羟胺)-苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂(200mg)溶胀于 DMF(3ml)中。在室温下,向悬浮液中加入 3-(4-甲氧基苯磺酰基)丙酸(610mg; 2.5mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI; 477mg; 2.5mmol)。用 Vortex 振荡仪将反应混合物在室温下振荡 12 小时,然后过滤树脂,再依次用 DMF:H₂O(80:20; 5×5ml)、DMF(5×5ml)、THF(5×5ml)和乙醚(5×5ml)充分洗涤。所得树脂 IV 在 40 ℃高真空下干燥 12 小时。IR 谱显示对应于连接的异羟肟酸酯的 1675cm^{-1} 处的羰基吸收。

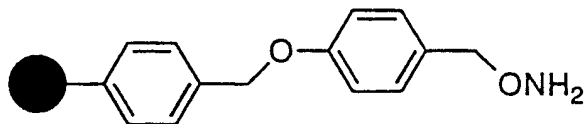
实施例 3

N - 羟基 - 3 - (4 - 甲氧基苯磺酰基) 丙酰胺的制备。

将实施例 2 制备的干燥的 N - [3 - ((4 - 甲氧基苯基) 磺酰基 - 丙 - 1 - 基羧基) 4 - (2', 4' - 二甲氧基苯基 - O - 甲基羟胺) - 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (200mg) 在 3ml 二氯甲烷中溶胀 10 分钟, 在室温下向混合物中滴加入三氟乙酸 (TFA ; 0.3ml) 并将所得混合物振荡 30 分钟。加入 TFA 后, 树脂变为深蓝色。然后将混合物过滤并用二氯甲烷洗涤每次 5ml。旋转蒸发所得滤液, 得到 20mg 粗产物。粗反应混合物的 LC/MS 分析表明它含有多于 75 % (面积) 的目标产物, 3 - (4 - 甲氧基苯磺酰基) 丙酸为 6 % (面积))。 $^1\text{H NMR}$ (Me OH - d_4) δ 2.45 (t, 2H); 3.45 (t, 2H); 3.90 (s, 3H), 7.15 (d, 2H); 7.85 (d, 2H)。

实施例 4

4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (100 - 200 目) 的制备。



向一个具有底阀和顶上搅拌 (overhead stirrer) 的 1 升套层反应器 (Ace 目录 # 8090) 中加入 Wang 树脂 (18.35g, 20meq) 和无水四氢呋喃 (THF, 450ml)。将此混合物温和搅拌 15 分钟, 然后经装有多孔玻璃的试管通过真空吸气尽可能地除去溶剂。加入新鲜的 THF, 再加入三苯基磷 (15.74g, 60mmol) 和 N - 羟基邻苯二甲酰亚胺 (16.31g, 100mmol)。所得混合物搅拌并冷却至 - 5 - 0 ℃。缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯 (11.8ml, 60mmol) 使温度保持在 < 5 ℃。加料完毕后, 搅拌混和物, 缓慢升至室温并搅拌过夜。然后经上述浸渍管通过真空吸气尽可能地除去反应液。加入 N, N - 二甲基甲酰

胺 (DMF, 200ml) 并将混合物搅拌 3 - 5 分钟来洗涤树脂, 然后通过吸气尽可能除去洗涤液。同样地, 顺序用另外的 DMF 和甲醇(两次), THF (两次) 和甲醇(一次) 洗涤树脂。取出一部分树脂用于分析: IR 1734 cm^{-1} (C = O)。

向反应器内剩余树脂中加入 THF (400ml) 和 200ml 甲胺 (2.31mol) 的 40 % 水溶液。反应混合物在 40 °C 下温和搅拌 2 小时, 然后冷却至室温(混合物可在此温度下保持过夜)。通过吸气尽可能多地除去反应液, 所得树脂用上述溶剂顺序洗涤。用甲醇最后一遍洗涤后, 再加入甲醇将树脂从反应器底部冲洗转移出来, 通过过滤分离。分离出的树脂在 40 °C 真空下干燥。产量 18 - 18.5g 树脂: 胺加载量 1.02meq/g (基于用对甲苯磺酸在 THF 悬浮液中的电位滴定); IR (显微数) 3316 cm^{-1} (w, - NH₂)。元素分析测定值: C, 87.07 %; H, 7.77 %; N, 1.58 %, 对应 1.13 氮原子/克树脂。

测定: 4 - 硝基苯基乙烷异羟肟酸的制备。

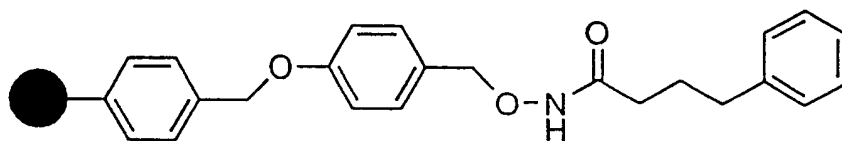
将 200mg 干燥树脂 (大约 0.2mmol) 加入到 5 或 10ml 的树脂反应器 (装有聚丙烯玻璃料 (frit) 的聚丙烯注射器筒) 中。树脂在无水的 DMF 中溶胀大约 15 分钟, 然后加入 115mg 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDCI, 0.6mmol)。然后向此混合物中加入 4 - 硝基苯基乙酸 (115mg, 0.6mmol)。将反应器盖上, 混合物缓慢振动过夜 (用摇摆床 (rocker bed) 设备)。真空过滤除去反应液 (树脂反应器插入一个小橡胶真空烧瓶接口 (Vacuum Flask adapter)), 再用几种少量 (2 - 3ml) 以下溶剂洗涤该树脂: DMF (4 - 5 份), MeOH 或 50 % DMF 水溶液 (3 - 4 份), THF (3 - 4 份) 和 MeOH (2 - 3 份)。树脂 (仍留在注射反应器中) 在 40 °C 真空下干燥至少 4 小时。

向此干燥的树脂中加入 2ml 二氯甲烷, 再加入 2ml 三氟乙酸 (TFA)。另外, 再加入 20ml 水 (确信可减少由异羟肟酸产物生成“酞”)。使混合物反应约 1 小时, 将反应液排入配衡收集器所得树脂用 1 - 2 份每份 1ml 二氯甲烷洗涤, 再用 1 - 2 份每份 1ml 甲苯洗涤。

合并的滤液在 30 ℃ 下浓缩至约 2ml，加入另外的 2ml 甲苯，所得溶液在真空下浓缩至干（在 30 ℃ 下旋转蒸发，再用真空烘箱烘干；注意，在 TFA 存在下加热能促进“酐”杂质的生成）。所得残余物称重并分析其纯度（重量%）（HPLC，用羧酸作为标准响应因子）。4-硝基苯基乙烷异羟肟酸的典型结果为：29 - 30mg 固体，60 - 70wt % 纯度，90 - 97A % 纯度（261nm）； $^1\text{H NMR}$ （ CD_3OD ） δ 8.13（d，2H），7.25（d，2H），4.85（宽峰，OH，NH），3.55（s，2H）； $^{13}\text{C NMR}$ δ 169.4，144.3，131.3，124.6，40.2。以上反映出由 1meq/q 树脂得到的加载/夹载化学收率为 50 - 55 %。

实施例 5

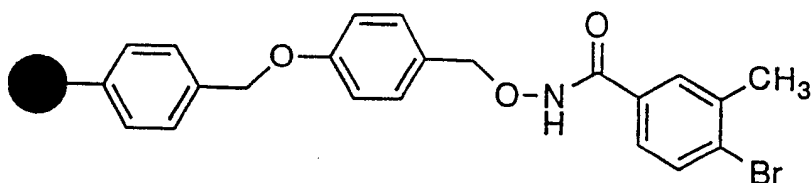
N - 4 - 苯基丁 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺）苯氧基甲基 - 共聚（苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯）树脂的制备



将实施例 4 制备的干燥的 4 - O - 甲基羟胺）苯氧基甲基 - 共聚（苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯）树脂（2g，1.5mmol）在 DMF（8ml）中溶胀 10 分钟，然后用 4 - 苯基丁酸和 EDC（0.86g，4.5mmol）处理。所得混合物振荡 24 小时然后过滤。树脂用 DMF，DMF/ H_2O ，DMF，THF 和 Et_2O 洗涤，然后在 40 ℃ 下真空干燥，得到 N - 4 - 苯基丁 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺）苯氧基甲基 - 共聚（苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯）树脂（2.2g）。IR：C = O 1670cm^{-1} 。元素分析：计算值；N，1.05 %。测定值：N，1.07 %。

实施例 6

N - （4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基） - 4 - O - 甲基羟胺）苯氧基甲基 - 共聚（苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯）树脂的制备



将实施例 4 制备的干燥 4 - O - 甲基羧胺)苯氧基甲基 - 共聚(苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯)树脂 (4g, 3mmol) 在 DMF (32ml) 中溶胀 10 分钟, 然后用 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酸和 EDC (1.725g, 9mmol) 处理。混合物振荡 24 小时然后过滤。所得树脂用 DMF, DMF/H₂O, DMF, THF 和 Et₂O 洗涤, 并在 40 °C 下真空干燥, 得到 N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羧胺)苯氧基甲基 - 共聚(苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯)树脂 (4.5g)。IR: C = O 1677.5cm⁻¹。元素分析: 计算值: Br, 5.2 %; N, 1.05 %。测定值: Br, 5.3 %; N, 0.91 %。

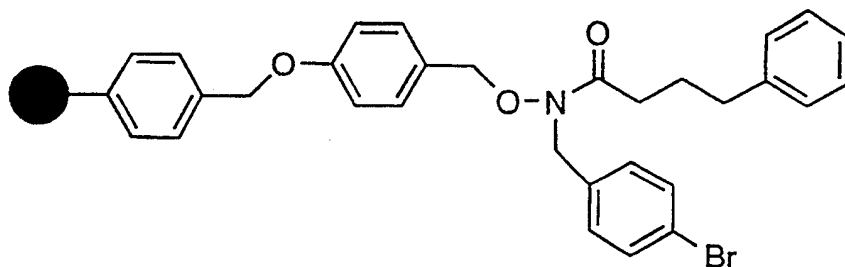
实施例 7

N - 羧基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰胺的制备。

将实施例 6 制备的 N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羧胺)苯氧基甲基 - 共聚(苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯)树脂在 50 % TFA/CH₂Cl₂ 中悬浮 2 小时。过滤树脂并用 CH₂Cl₂ 洗涤三次, 得到 N - 羧基 - 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰胺。LC/MS: m/z 230/232 (Br) [M + H]⁺ 面积 = 78 %; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.42 (s, 3H), 7.4 (宽峰 J = 7.89, 1H) 7.58 (宽峰 J = 7.89 1H), 7.62 (宽峰, 1H)。

实施例 8

N - 4 - 溴苄基 - N - 4 - 苄基丁 - 1 - 基羧基 - 4 - O - 甲基羧胺)苯氧基甲基 - 共聚(苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯)树脂的制备。



将实施例 5 制备的 N - 4 - 苄基丁 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (1.4bg , 1.095mmol) 在甲苯 (26ml) 中悬浮 10 分钟。加入 DBU (0.83ml , 5.5mol) , 混合物在手腕振荡器 (Wrist Shaker) 上搅动 2 小时。加入溴代苄基溴 (4.1g , 16.425mol) , 所得混合物激烈搅拌 4 天。过滤树脂并用 DMF , DMF/H₂O , DMF , THF 和 Et₂O 洗涤, 在 40 ℃ 下真空干燥, 得到 N - 4 - 溴苄基 - N - 4 - 苄基丁 - 1 - 基羰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二烯苯) 树脂 (1.4g) 。 IR C = O 1668 cm⁻¹。元素分析: 计算值: Br , 5.3 % ; N , 0.94 % 。测定值: Br , 5.4 % ; N , 0.85 % 。

实施例 9

4 - 苄基丁醛的制备

将 N - 4 - 溴苄基 - N - 4 - 苄基丁 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (0.2g , 0.6mmol/g 0.12mmol) 在乙醚中悬浮 10 分钟, 在轨道摇动器 (orbital Shaker) 中冷却至 5 ℃。所得悬浮液用 LiAlH₄ O Me (0.46M 乙醚溶液, 0.22ml , 0.1mmol) 处理并在此温度下搅拌 30 分钟加入 2M HCl 水溶液终止反应并旋涡搅拌 (Vortex) 30 分钟。加入酒石酸钠钾, 并将混合物旋涡搅拌 (Vortex) 10 分钟。加入硫酸钠, 所得混合物经硅胶塞过滤, 用二氯甲烷充分洗涤。浓缩滤液, 得到 4 - 苄基丁醛。 GC : 面积 = 91 % ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.75 (1H , S) , 7.05 - 7.30 (5H , m) , 2.58 - 2.68 (2H , m) , 2.41 - 2.50 (2H , t) , 1.91 - 2.02 (2H , m) ; MS (EI) : m/z = 149 [M + H⁺] 。

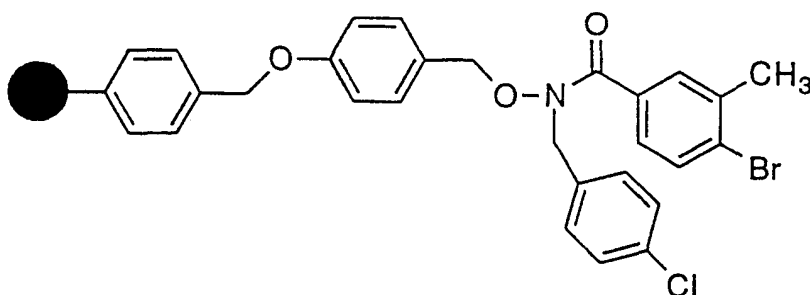
实施例 10

6-苯基己-3-酮的制备

将 N-4-溴苄基-N-4-苯基丁-1-酰基-4-O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂(0.15g, 约 0.75mmol/g 0.11mmol) 悬浮于乙醚(1ml)中, 并用 1M 的乙基溴化镁的四氢呋喃溶液(0.34ml, 0.34mmol)处理。反应混合物搅拌 8 小时, 再加入 2M 盐酸终止反应(pH 值约为 3)。混合物搅拌 30 分钟。加入硫酸钠, 所得混合物经硅胶塞过滤, 用二氯甲烷充分洗涤, 浓缩得到 6-苯基己-3-酮。GC/MS (EI)面积 = 97.1%, m/z 176.2 (M)⁺; MS (EI-LRP) m/z 176 (M)⁺; NMR (300Mhz, CDCl₃) δ 1.02 (t, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.4 (m, 4H) 2.6 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 5H)。

实施例 11

N-4-氯苄基-N-(4-溴-3-甲基苯甲酰基)-4-O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂的制备。



将实施例 6 制备的 N-(4-溴-3-甲基苯甲酰基)-4-O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂悬浮于甲苯(27ml)中并将所得混合物搅拌 10 分钟。加入 DBU(1.6g, 10.5mmol), 所得混合物在腕振动器(Wrist shaker)上搅动 2 小时。加入氯代苄基溴(6.47g, 31.5mmol), 将反应混合物激烈搅抖 3 天。过滤树脂并用 DMF, DMF/H₂O, DMF, THF 和 Et₂O 洗涤, 在 40

℃下真空干燥，得到 N - 4 - 氯苄基 - N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (3g)。IR C = O 1644cm^{-1} ；元素分析：计算值：Br，4.2 %；Cl，1.9 %；N，0.8 %。测定值：Br，3.8 %；Cl，2.0 %；N，0.9 %。

实施例 12

N - (4 - 氯苄基) - N - 羟基 - 3 - 甲基 - 4 - 溴苯甲酰胺的制备。

将如实施例 11 中制备的 N - 4 - 氯苄基 - N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂在 50 % TFA/CH₂Cl₂ 中悬浮 2 小时。过滤树脂，并用 CH₂Cl₂ 洗涤三次，得到 N - (4 - 氯苄基) - N - 羟基 - 3 - 甲基 - 4 - 溴苯甲酰胺。LCMS (H - ISP) m/z 354/356 (Cl/Br) [M + H]⁺ 面积 64 %；¹H NMR (300Mhz, CDCl₃) δ 2.3 (宽峰, 3H), 4.65 (宽峰, 2H), 7.2 - 7.6 (m, 7H)。

实施例 13

4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲醛的制备

将按实施例 11 制备的 N - 4 - 氯苄基 - N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (0.2g, 0.5mmol/g 0.1mmol) 在乙醚中悬浮 10 分钟，然后在轨道摇动器 (orbital shaker) 中冷却至 5℃。所得悬浮液用 LiAlH₄O Me (0.46M 乙醚溶液, 0.2ml, 0.092mmol) 并在此温度下搅拌 30 分钟。加入 2M 盐酸水溶液终止反应，旋涡搅动 30 分钟。加入酒石酸钠钾，并再将反应混合物旋涡搅动 10 分钟。加入硫酸钠，混合物经硅胶塞过滤，用二氯甲烷彻底洗涤。浓缩所得滤液，得到 4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲醛。GC MS: EI 面积 = 99.5 %, m/z 179/199 (Br) [M]⁺；¹H NMR (CDCl₃) δ 9.94 (1H, s) 7.70 (2H,

d), 7.52 (1H, d), 2.45 (3H, s); MS (EI): m/z = 199 [M + H]⁺.

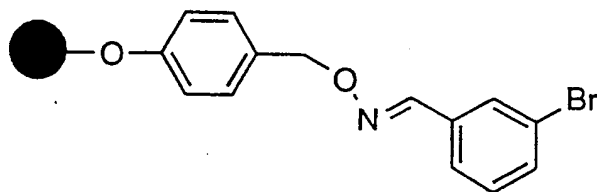
实施例 14

1 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 丙 - 1 - 酮的制备

将按实施例 11 制备的 N - 4 - 氯苄基 - N - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (0.23g, 0.5mmol/g 0.115mmol) 悬浮于乙醚 (1ml) 中并用乙基溴化镁 (1.0 M THF 溶液, 0.23ml, 0.23mmol) 处理。所得反应混合液搅拌 18 小时, 然后加入 2M 盐酸终止反应 (pH 值约为 3)。混合物搅拌 30 分钟。加入硫酸钠, 混合物通过硅胶塞过滤, 再用二氯甲烷彻底洗涤。浓缩残余物得到 1 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 丙 - 1 - 酮、GC 面积 = 78.7%; MS (EI) m/z 226 Br [M⁺ - H]; NMR (300Mhz, CDCl₃) δ 1.22 (t J = 7.89, 3H), 2.96 (q J = 7.89, 2H) 7.6 (宽峰, 2H), 7.8 (s, 1H)。

实施例 15

N - 3 - 溴代苯甲醛肟 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备

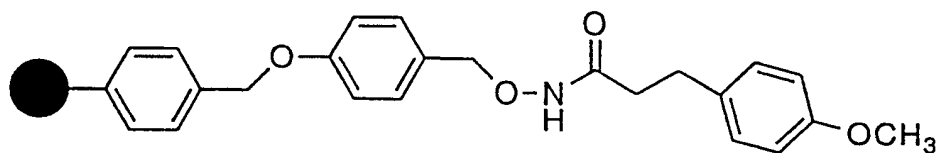


将 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (105mg; 0.08mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (@ml) 中溶胀 10 分钟。向树脂中加入原甲酸三甲酯 (1ml) 和 3 - 溴苯甲醛 (500mg; 2.7mmol; 34 当量), 将混合物摇动过夜。然后将淤浆过

滤,依次用二氯甲烷 (5ml), DMF (5ml $\times$ 3), H₂O (5ml $\times$ 4), THF (5ml $\times$ 10) 和乙醚 (5ml $\times$ 10) 淋洗。所得树脂在 40 $^{\circ}$ C 下真空干燥 12 小时。IR 脘伸缩振动 1602cm⁻¹。元素分析: 计算值: Br, 5.52 %; N, 1.04 %。测定值: Br, 5.76 %; N, 1.08 %。

实施例 16

N - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (1g, 0.73mmol) 在 DMF 中溶胀 10 分钟, 然后用 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酸 (0.658g, 3.65mmol) 和 DIC (0.46g, 3.65mmol) 处理。所得混合物振摇 24 小时, 然后过滤, 残余物用 DMF, DMF/H₂O, DMF, THF 和 Et₂O 洗涤, 并在 40 $^{\circ}$ C 真空下干燥, 得到 N - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂。IR: C = O 1698 cm⁻¹。元素分析: 计算值: N, 1.02 %。测定值 N, 1.21 %。

实施例 17

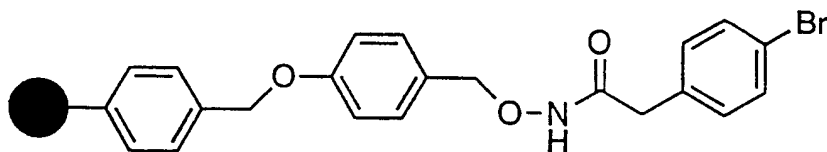
N - 羟基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酰胺的制备。

用 N - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙 - 1 - 酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂和 TFA 按照实施例 7 的步骤制备 N - 羟基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酰胺。¹H NMR 300Mhz (CDCl₃/CD₃OD) δ 2.25 (t, 2H), 2.78 (t, 2H),

3.68 (s, 3H), 6.72 (d, 2H), 7.04 (d, 2H).

实施例 18

N-2-(4-溴苄基)乙-1-酰基-4-O-甲基羟胺)苯
氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂的制备。



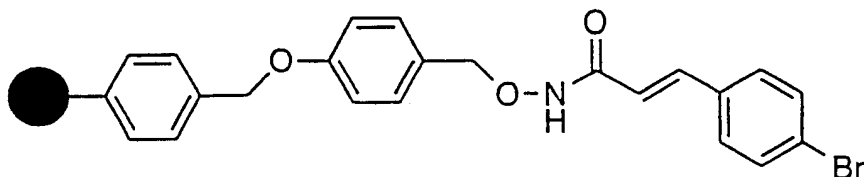
用实施例 16 的方法, 将 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酸替换为 4 - 溴苯基乙酸, 制备标题树脂。IR C = O 1713.9cm^{-1} 。元素分析: 计算值: Br, 5.8 %; N, 1.02 %。测定值: Br, 8.29 %, 8.18 %; N, 0.97 %, 0.96 %。

能谱 (EDS) : 净 X - 射线计数

	K 线 (K line)	L 线	M 线
O :	969	1024	
C :	2662	3003	12855
Br :			10436

实施例 19

N - 4 - 溴肉桂酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚(苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备。



用实施例 16 的方法, 将 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酸替换为 4 - 溴肉桂酸制备标题树脂, IR: $C = O$ 1671.1cm^{-1} (宽峰)。元素分析: 计算值: Br, 5.8 %; N, 1.02 %。测定值: Br, 4.45 %, 4.54 %。

能谱 (EDS) : 净 X - 射线计数

	K 线	L 线	M 线
O :	818	1365	
C :	4549	5059	
Br :			6384 5271

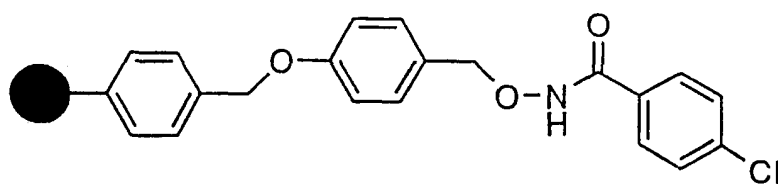
实施例 20

N - 羟基 - 4 - 溴肉桂酰胺的制备

按实施例 7 的步骤, 用 TFA 处理 N - 溴肉桂酰基 - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 制备 N - 羟基 - 4 - 溴肉桂酰胺。LCMS (H - ISP) m/z 241/243 Br [M^+], 面积 = 84 %; ^1H NMR (300Mhz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 3.23 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 15.8$), 7.3 (d, $J = 7.9$), 7.4 (d, $J = 7.9$), 7.6 (d, $J = 15.8$)。

实施例 21

N - (4 - 氯苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



用实施例 16 的方法, 将 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酸替换为 4 - 氯苯甲酸, 制备标题树脂。IR: $C = O$ 1678cm^{-1} 。元素分析: 计算值: Cl, 2.66 %; N, 1.05 %。测定值: Cl, 2.39 %; N, 1.02 %。

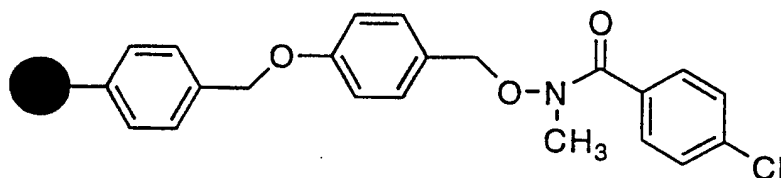
实施例 22

N - 羟基 - 4 - 氯苯甲酰胺的制备

按照实施例 7 的步骤, 用 TFA 处理 N - (4 - 氯苯甲酰基) - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 制备 N - 羟基 - 4 - 氯苯甲酰胺。LCMS (H - ISP) m/z 172, 174 (Cl) $[M + H]^+$, 面积 = 96 %; $^1\text{H NMR}$ (300Mhz, DMSO - d_6) δ 7.48 (d J = 9.42, 2H), 7.69 (d J = 9.42, 2H), 8.9 - 9.2 (宽峰, H), 11.28 (s, 1H)。

实施例 23

N - 甲基 - N - (4 - 氯苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将 N - (4 - 氯苯甲酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (0.1g , 0.075mmol ,

0.75mmol/g) 悬浮于甲苯 (2ml) 中并冷却至 5℃。所得混合物先用碘甲烷 (1.5mmol, 0.21g, 93μl), 再用 DBU (0.22ml, 0.228g, 1.5mmol) 处理。将反应混合物置于涡流器 (Vortexer) 上并升到室温。在几分钟内形成大量白色沉淀, 所得混合物再用甲苯 (2ml) 稀释。反应混合物继续搅拌 18 小时。过滤 N-甲基-N-(4-氯苯甲酰基)-4-O-甲基羟胺) 苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯) 树脂并用 DMF, DMF/H₂O, DMF, THF 和 Et₂O 洗涤, 然后在 40℃ 下真空干燥。

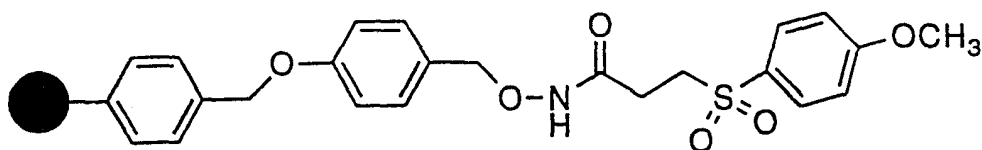
实施例 24

1-(4-氯苯基)丙-1-酮的制备

将 N-甲基-N-(4-氯苯甲酰基)-4-O-甲基羟胺) 苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯) 树脂悬浮于乙醚 (0.7ml) 中, 然后用乙基溴化镁 (1.0M THF 溶液, 0.225ml, 0.225mmol) 处理。反应混合物在腕振动器上搅动 18 小时。加入 HCl 的 5% 乙醇溶液终止反应。再继续搅拌 30 分钟, 然后将所得混合物用小硅胶塞过滤以除去无机物。浓缩所得滤液得到 1-(4-氯苯基)丙-1-酮。MS (EL-LRP) m/z 168/170 Cl [M⁺], 169/171 Cl [M+H]⁺; ¹H NMR (300Mhz, CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H), 2.98 (q, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.9 (d, 2H)。

实施例 25

N-[3-(4-甲氧基苯基)磺酰基)丙-1-酰基羧基]-4-O-甲基羟胺) 苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯) 树脂的制备



按照实施例 16 的方法, 用 3-(4-甲氧基苯磺酰基)丙酸代替

3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙酸, 制备 N - [3 - ((4 - 甲氧基苯基) 磺酰基) 丙 - 1 - 酰基羰基] - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂。IR C = O 1691.6cm^{-1} (宽峰)。元素分析: 计算值: N, 1.02 %; S, 2.34 %。测定值: N, 1.03 %; S, 2.5 %。

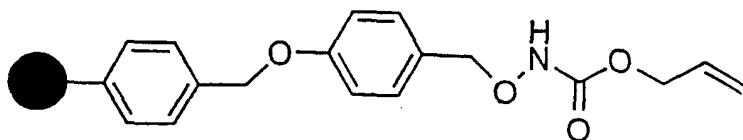
实施例 26

N - 羟基 - 3 - (4 - 甲氧基苯磺酰基) 丙酰胺的制备

按照实施例 7 的方法, 用 TFA 处理 N - [3 - ((4 - 甲氧基苯基) 磺酰基) 丙 - 1 - 酰基羰基] - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 制备 N - 羟基 - 3 - (4 - 甲氧基苯磺酰基) 丙酰胺。 ^1H NMR (300Mhz, DMSO - d_6) δ 2.25 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); LC MS (离子喷雾) m/z 259 [M^+], 面积 = 44 %。

实施例 27

N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备

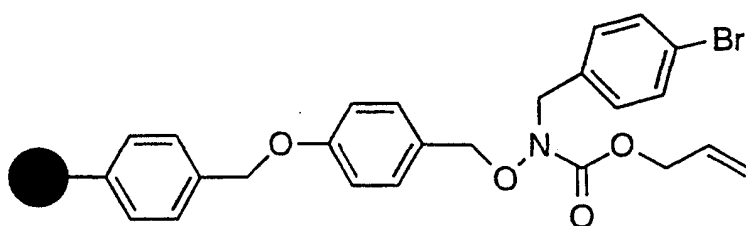


将 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (2g, 2mmol) 悬浮于 15ml 二氯甲烷中并在腕振荡器上振摇 10 分钟, 并加入 284mg (383 μl , 2.2mmol) 二异丙基乙胺。将所得混和物摇动 30 分钟。再加入氯甲酸烯丙酯 (265mg, 233 μl , 2.2mmol)。混合物摇动过夜。15ml 二氯甲烷, THF (3 $\times$) 和二

氯甲烷 (3 ×) 洗涤 N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 然后真空干燥。

实施例 28

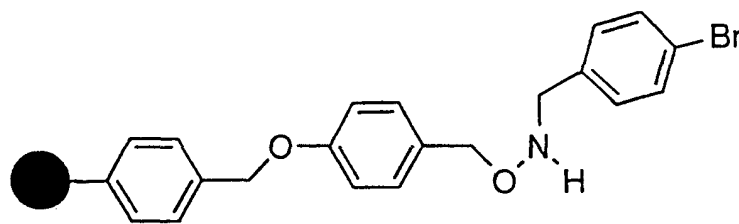
N - 4 - 溴苄基 - N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将实施例 27 制备的 N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂悬浮于 15ml 甲苯中。加入 DBU (1.522g, 1.5ml, 10mmol) 和 4 - 溴代苄基溴, 所得混合物摇动 70 小时。用 15ml DMF (3 ×), THF (3 ×) 和二氯甲烷洗涤 N - 4 - 溴苄基 - N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 然后真空干燥。

实施例 29

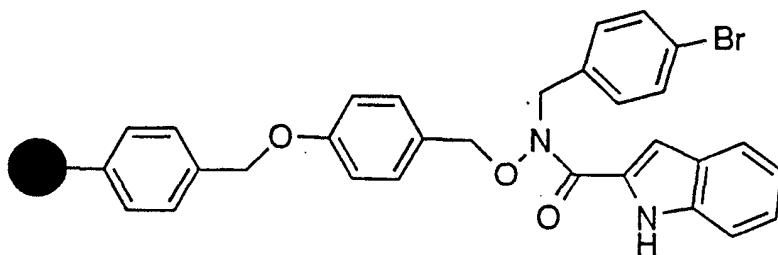
N - 4 - 溴苄基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将按实施例 28 制备的 N - 4 - 溴苄基 - N - 烯丙氧羰基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂溶胀于 6ml THF, 6ml DMSO, 3ml 的 0.5n HCl 中。再加入 Pd (Ph₃P)₄ (347mg, 15 % (重量)), 所得混合物振摇 5 分钟。加入吗啉 (4.3ml), 将所得混合物振摇过夜。倒出试剂, 并用 DMF (2 ×), THF (2 ×), 二氯甲烷 (2 ×), 0.5 % 二异丙基乙胺的二氯甲烷溶液 (3 ×), 0.5 % 二乙基二硫代氨基甲酸钠的 DMF 溶液 (3 ×), DMF (3 ×), THF (3 ×) 和二氯甲烷 (3 ×) 洗涤 N - 4 - 溴苄基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂, 然后真空干燥过夜。

实施例 30

N - (吲哚 - 2 - 基羰基) - N - 4 - 溴苄基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将按实施例 29 制备的 N - 4 - 溴苄基 - 4 - (O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂 (1.17g, 1mmol)

悬浮于 150ml DMF 中。再加入吡啶-2-甲酸 (483mg, 3mmol) 和 575.1mg (3mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-二乙基碳化二亚胺盐酸盐, 所得混合物振摇 16 小时。倒出 N-(吡啶-2-基羰基)-N-4-溴苄基-4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 并用 15ml DMF (3×), THF/20% H₂O (3×), THF (3×) 和二氯甲烷 (3×) 洗涤, 然后真空干燥。

实施例 31

吡啶-2-甲醛的制备

将干燥的 N-(吡啶-2-基羰基)-N-4-溴苄基-4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂溶胀于 12ml THF 中, 振摇并在 0℃ 冷却 30 分钟。加入 LiAlH₄ (0.62ml, 3 当量), 混合物在 0℃ 振摇 30 分钟。然后加入饱和 KHSO₄ 溶液 (0.5ml) 和 0.3ml 酒石酸钠钾溶液, 所得混合物升至室温同时摇动 30 分钟。加入无水的 Na₂SO₄ 并再摇动 15 分钟除去过量 H₂O。混合物在低压氮气下过滤, 并用 8ml 二氯甲烷洗涤 3 次, 然后过滤, 滤液用 Na₂SO₄ 干燥, 再通过硅胶 60 短柱 (1 英寸) 柱色谱 (颗粒尺寸 0.040 - 0.063mm) 过滤两次, 真空除去溶剂, 得到吡啶-2-甲醛。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.84 (1H, s), 9.22 (1H, brs), 7.75 (1H, d), 7.14 - 7.48 (4H, m); MS (EI): m/z = 146 [M + H⁺].

实施例 32

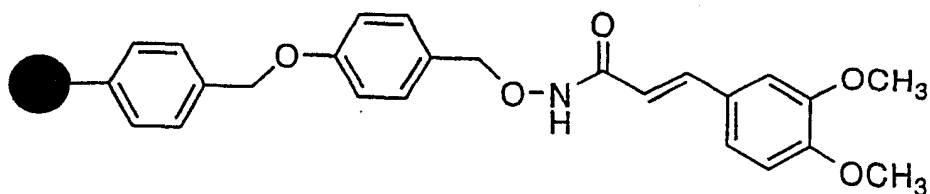
N-(叔丁氧羰基)苯基丙氨酸醛的制备

按照实施例 30 和 31 的方法, 用 N-(叔丁氧羰基)苯基丙氨酸代替吡啶-2-甲醛, 制备所需化合物。

实施例 33

N-(3, 4-二甲氧基肉桂酰基)-4-(O-甲基羟胺)苯

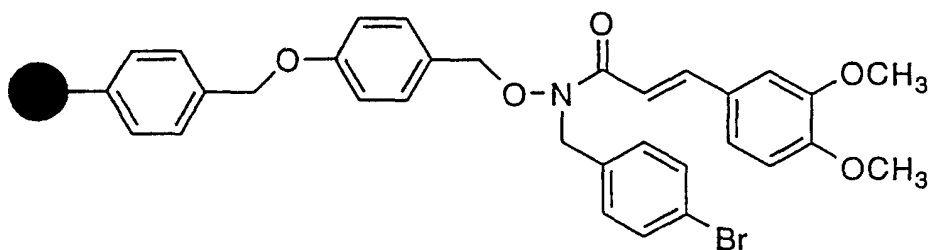
氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)-树脂的制备



4-O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂(1g, 1mmol)用DMF(15ml)洗涤, 然后将其悬浮于15ml DMF中, 并加入624.6mg(3mmol, 3倍过量)3, 4-二甲氧基肉桂酸和575.1mg(3mmol 3倍过量)的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐, 所得混合物振摇16小时。倒出所得树脂并用15ml DMF(1×), THF/20% H₂O(3×), THF(3×), 二氯甲烷(3×)洗涤, 然后真空干燥过夜。

实施例 34

N-4-溴苄基-N-(3, 4-二甲氧基肉桂酰基)-4-(O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂的制备



将干燥的N-(3, 4-二甲氧基肉桂酰基)-4-O-甲基羟胺)苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂在15ml 甲苯中摇动10分钟, 然后加入0.9ml(6mmol, 6倍过量)DBU, 混合物

摇动 2 小时。加入对溴苄基溴 (1.5g, 6mmol, 6 倍过量), 将混合物摇荡 3 天。将树脂真空干燥过夜。

实施例 35

3' - 4 - 二甲氧基肉桂醛的制备

将干燥的 N - 4 - 溴苄基 - N - (3, 4 - 二甲氧基肉桂酰基) - 4 - O - 甲基羟胺) 苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂溶胀于 12ml 无水 THF 中, 摇荡并在 0 °C 冷却 30 分钟。加入 LiAlH₄ 的 THF 溶液 (0.5ml, 2 当量), 所得混合物在 0 °C 摇动 30 分钟。加入饱和 KHSO₄ 水溶液 (0.5ml) 和酒石酸钠钾溶液 (0.3ml), 混合物升至室温同时摇动 30 分钟。加入无水 Na₂SO₄ 并摇动 15 分钟以除去过量 H₂O。混合物在低压氮气下过滤, 并用 8ml 二氯甲烷洗涤 3 次, 然后过滤, 滤液用 Na₂SO₄ 再次干燥, 并通过短 (1 英寸) 硅胶 60 色谱柱 (颗粒尺寸 0.040 - 0.063mm) 过滤, 真空除去溶剂, 得到 3, 4 - 二甲氧基肉桂醛。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.65 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.06 (1H, s), 6.87 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 3.90 (6H, s); MS (EI): m/z = 193 [M + H]⁺。

实施例 36 - 43

实施例 36 - 43 的化合物根据实施例 33 - 35 的步骤, 由所需羧酸起始原料制备。

实施例 36

邻氨基苯甲醛的制备

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.88 (1H, s), 7.52 - 7.58 (1H, d), 7.11 - 7.38 (7H, m), 6.81 (1H, t); MS (EI): m/z = 198 [M + H]⁺。

实施例 37

2 - 联苄醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.18 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.14 - 7.52 (8H, m), 3.30 (2H, t), 2.87 (2H, t);
MS (EI): $m/z = 211$ [$\text{M} + \text{H}^+$] .

实施例 38

4 - 甲氧基 - 2 - 喹啉甲醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.17 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.78 (1H, t), 7.62 (1H, t), 7.38 (1H, s), 4.12 (3H, s); MS (EI): $m/z = 193$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

实施例 39

3 - 乙酰氨基苯甲醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.98 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.48 (1H, t), 2.21 (3H, s). MS (EI): $m/z = 164$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

实施例 40

4 - (4 - N - 丙苯基) 苯甲醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.02 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.26 (2H, d), 2.65 (2H, t), 1.68 (2H, dt), 0.95 (3H, t); MS (EI): $m/z = 225$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

实施例 41

3 - 喹啉甲醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.26 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.98 (1H, t), 7.89 (1H, t), 7.65 (1H, t); MS (EI): $m/z = 158$ [$\text{M} + \text{H}^+$] .

实施例 42

3 - (3, 4 - 亚甲二氧基) 丙醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.80 (1H, s), 7.60 - 7.74 (3H, m), 5.92 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.74 (2H, t);
MS (EI): $m/z = 179$ [$\text{M} + \text{H}^+$]

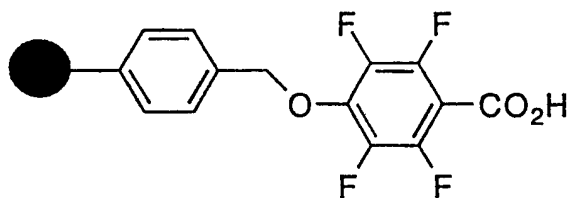
实施例 43

2 - 苯基 - 4 - 喹啉甲醛的制备

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.58 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.19 - 8.30 (4H, m), 7.82 (1H, t), 7.70 (1H, t), 7.47 - 7.59 (3H, m); MS (EI): $m/z = 234$ [$\text{M} + \text{H}^+$].

实施例 44

4 - 羧基 - 2, 3, 5, 6 - 四氟苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂的制备



将 Merrifield 树脂 (2mmol/g, 600mg, 1.2mmol) 溶胀于无水 DMF (20ml) 中。加入水合 2, 3, 5, 6 - 四氟 - 4 - 羟基苯甲酸 (2.28g, 10mmol) 和碳酸铯 (3.26g, 10mmol), 然后在 85 $^{\circ}\text{C}$ 下将混合物温和搅拌 12 小时。过滤反应混合物并将 4 - 羧基 - 2, 3, 5, 6 - 四氟苯氧基甲基 - 共聚 (苯乙烯 - 1 % 二乙烯苯) 树脂用 DMF (5 $\times$), 20 % DMF 水溶液 (5 $\times$), THF (5 $\times$) 和二氯甲烷洗涤并干燥过液。IR (显微, cm^{-1}): 1640 ($\text{C} = \text{O}$); ^{19}F NMR (纳米探针) - 144.4ppm, - 160.2ppm.

能谱（EDS）

能量发散 X - 射线是由连接有 PGT 数字探测器的扫描电镜测量的。熔珠（beads）装在铝棒（stub）上，测试时没有导电涂层。经背景校正后得到净 X - 射线计数。原子数目，荧光或吸收未做校正。