

本 告 公

A4
C4

424101

發明專利說明書

裝

訂

線

424101

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1996.8.22 案號：60/024,647，☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明關於一種製備新穎固相試劑之方法，其可用於製造鉛測定之化合物庫之組合性合成中。更特定言之，本方法關於製造光氯化肱樹脂。

發明背景

反應性官能度之容易操作性是發展組合性合成有效率、高產率方法之重要因素。例如活性羧酸衍生物可提供為在固相製備廣泛之寡聚物及小分子庫之反應建構體。在許多例子中，固相初始試劑可在聚合物結合之腳手架中反應，及可在溶液中用大量過量之試劑使其完成，該溶液可用聚合物支持物濾除。在修正腳手架後，另外之清除步驟便將小分子從溶液中聚合物支持物分離釋放。另一方式為支持可過量使用以誘導溶液中其他試劑化學轉換之試劑及催化劑，而再次之簡單過濾可供為產品分開及分離之方式。

異氰酸鹽在藥學及農化產品生產中為有用中間產物之技藝為人所熟知，典型之異氰酸鹽製備包括第一胺之光氯化，光氣是一反應非常強之試劑，除了第一胺外，許多是官能基之化合物亦可和光氣反應。因此許多高官能基化合物並不可由第一胺啓始並經異氰酸鹽為中間產物而製成。相同地，連接於羰基上之每一氮原子上之不同基團之非對稱性尿素，在沒有使用困難製造之保護基時，也很難直接合成。一種克服上述問題以利簡單合成之需求因而產生。

在液相中令肱與光氣反應製造肱-衍生氯甲酸酯為精於此技藝者所熟知，伊豆等人(Itoh et al) (Organic Syntheses, 59,

(請先閱讀背面之注意事項)

本頁

裝

訂

線

五、發明說明(2)

1975, 95-101及 Bull. of the Chem. Soc. of Japan, 50, 1977, 718-721)曾使用不同肱與光氣反應為一部分策略來製造第三-丁氧基羰基化試劑，此試劑用於肽合成。形成之氯甲酸酯是呈溶液相且並不予以分離，而實際上原地使用。在合成中使用氯甲酸酯有不便之處是因為其反應性強、在開放空氣中易分解釋出Hce，以及必須儲存及使用於惰性氣壓下。

第瓜多(DeGrado)及凱瑟(Kaiser) (J. Org. Chem. 1980, 45, 1295-1300及 J. Org. Chem. 1982, 47, 3258-3261)曾使用肱樹脂為固相試劑於肽合成中。一種碳-終止胺基酸是固定於肱樹脂上呈肱衍生脂，允許其他胺基酸藉著標準肽偶合逐步增加。一旦所需肽組成，使利用如胼之親核試劑將其從肱樹脂清除，形成肽醯胼。

例如異氰酸鹽之官能化聚合物可供在溶液相中傳送反應官能度之媒劑，可用於發展組合性合成生物重要者之尿素、胺甲酸酯、磺醯尿素、乙內醯脲及雜環系統。高產率、具少或沒有副產物之高回收、穩定性、自動化適合性在滿足此範圍之需要是必須的。

發明概述

本發明包括將光氣源與聚合物結合試劑反應以製造新穎之試劑

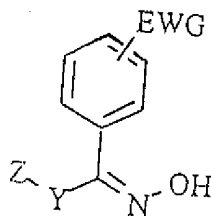
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

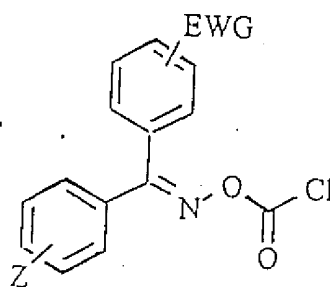
訂

線

五、發明說明(3)

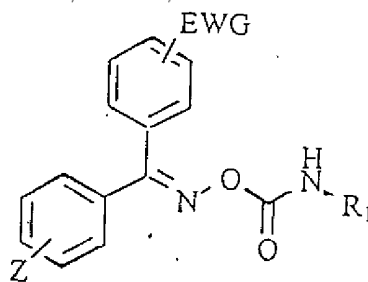


其中Z是含碳的聚合物主鏈或支鏈之再現部分，Y是含碳的聚合物主鏈之再現部分之側基，EWG是拉電子基團，此試劑是在製造異氰酸酯時有用之光氣轉換試劑，產生之組成物如下式



其中Z是含碳的聚合物主鏈或支鏈之再現部分，而EWG是拉電子基團。

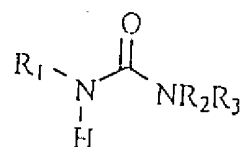
另外，本發明包括一種製備如下式固相試劑之方法



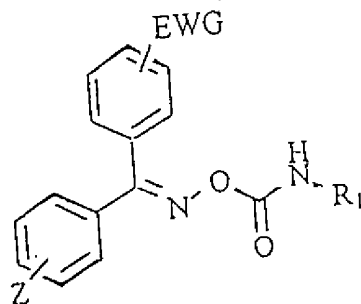
五、發明說明(4)

其中Z是含碳的聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG是拉電子基團，而 R_1NH- 是由起始第一胺加入式 R_2R_3NH 之胺所衍生者。

本發明另包括製備如下式非對稱性尿素之方法



其中 R_1 及 R_2 是獨立選取之基團，含有視情況經取代之烷基或視情況經取代之芳基，而 R_3 是獨立選取之基團，含有視情況經取代之烷基或視情況經取代之芳基或氫。非對稱性尿素是由接觸如下式之固相試劑製得



其中Z是含碳的聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG是拉電子基團，而 R_1NH- 是由起始第一胺加入式 R_2R_3NH 之胺所衍生者。

發明詳細描述

申請人發明一種製備新穎光氯化脲樹脂之方法。該樹脂可用為第一胺之固相光氣轉換試劑，特別是可用於熱解清

五、發明說明(5)

除胺-衍生胺甲酸酯下產生異氰酸酯。

下列名詞可用於解釋申請專利部分及說明書。

腳手架-呈現官能度之分子架構

捕集胺-用以捕捉異氰酸酯之胺

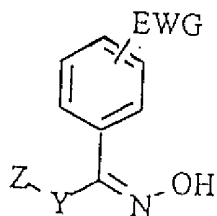
非對稱性尿素-用2種不同胺衍生之尿素

質子輸入者-含有連接質子之雜原子之分子

使用固相試劑作為媒劑以傳送反應官能度(例如光氣)至化合物所欲之位置，可克服先前技藝之限制。例如異氰酸酯之一位置連接於固相試劑，其他位置即可隨意操作控制。由固相支持物清除可使異氰酸酯和所欲終產物反應。本發明藉由固定氯甲酸酯作為固相試劑一部分，並使其可被分離，克服異氰酸酯不穩定性問題，而使其無需在惰性氣壓下分離、鑑定及進一步反應。

因此本方法提供一種高產率、少或無副產品之高回收、高穩定性、適合自動化之方法，其為一種組合性合成之有效工具。

使用之固體支持物具下式



其中Z是含碳的聚合物主鏈之再現部分，Y是含碳的聚合物主鏈之再現部分之側基而EWG是拉電子基。任何可增加胺

五、發明說明(6)

- 衍生胺甲酸酯官能度之聚合物皆可使用。適當之聚合物包括聚苯乙烯及聚乙烯，以聚苯乙烯較佳，其中Y是聚合物之側苯基。

任何和光氣不反應之拉電子基團(EWG)皆可使用。適當之基團包括硝基、氟基、二硝基、三氟甲基、二-三氟甲基及鹵素，以硝基較佳。

光氯化作用可由各種光氣來源實施，來源包括光氣及三光氣，一種商用光氣固體三聚物。

光氯化脲樹脂可用來製備非對稱性尿素，其中在氮上之取代物是獨立選取之基團，包括氫、視需要經取代之烷基及視需要經取代之芳基。至少4個可能在氮原子上之取代基之一必須是氫，其根源可追溯至使用於初始加入光氯化脲樹脂之第一胺。在製備非對稱性尿素中，捕集胺可為第一級視需要經取代之烷基或芳基，或第二級視需要經取代之烷基。

光氯化脲樹脂可用來製備胺甲酸酯，其中使用乙醇而非胺來熱解清除捕捉步驟。

合成方法允許在二出口腳手架化，即在非對稱性尿素之例子中令第一胺及捕集胺最少化。在此例中，產物中間腳手架最主要是羰基，其根源可追溯至光氣。此光氣之高反應性是由聚合物支持體所控制，聚合物支持體可為珠狀物、薄膜或高表面積之其他型式者。本方法提供一種非常有用之工具，使組合性化學家可將質子輸入者(請如胺、醇)縛至非常小之分子腳手架上。

(請先閱讀背面之注意事項)

本頁

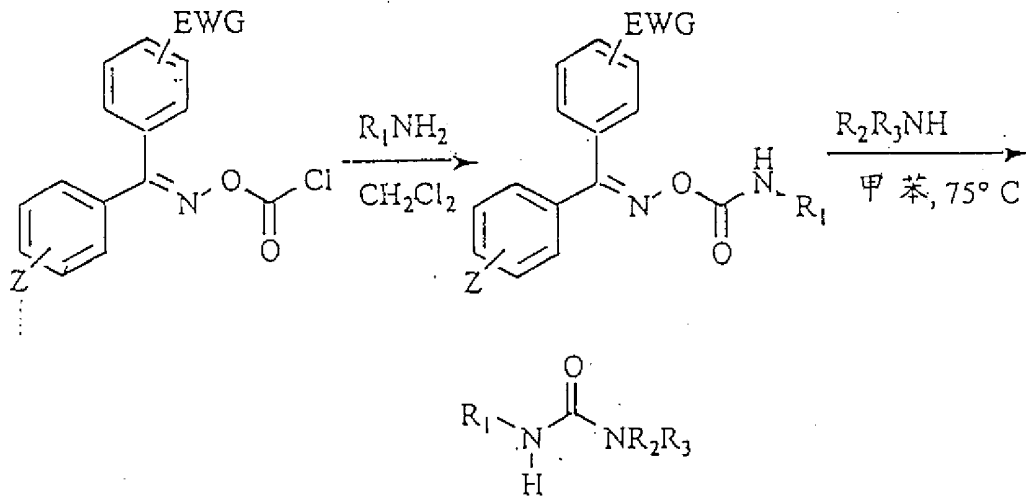
裝

訂

線

五、發明說明(7)

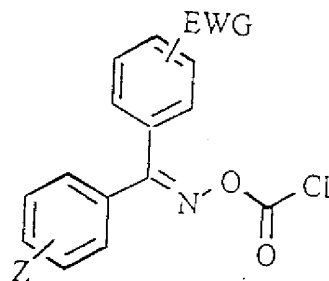
一反應路徑如下



其中 CH_2Cl_2 可由任何不與光氣反應且會將聚合物膨脹之溶劑取代；且其中甲苯可由其它溶劑取代，較佳為選自由二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷及 DMF 所組成之群。

本發明之固相試劑可於任何光氯化反應中作為光氣轉移試劑。因此，本發明另一目的係提供一種光氣作用之方法，其包括：

使欲光氯化之化合物與過量之呈下式之固相試劑之型式的光氣來源接觸

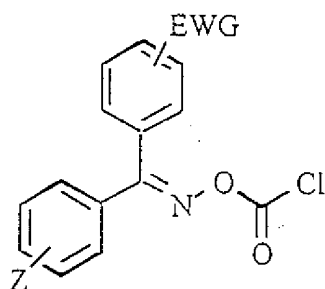


其中 Z 為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且 EWG 為拉

五、發明說明 (7a)

電子基團。

本發明之另一目的亦提供一種使用固相試劑作為光氣轉移試劑之方法，其包括使下式之固相試劑



其中 Z 為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且 EWG 為拉電子基團與欲光氣化之化合物接觸。

儀器及材料

使用前將甲苯從二苯甲酮鈉(sodium benzophenone hetyl)蒸餾出及將二氯甲烷由五氧化二磷蒸餾出。固相光氣相等物，三光氣係由 Aldrich 公司購買並直接使用，胺亦由 Aldrich 公司購得，無需純化直接使用。脞樹脂使用 Biorad (Hercules, CA) 公司之 Bibeads® SX-1(1%交聯聚苯乙烯)製得。微分析由微分析公司(Wilmington, Delaware)操作。IR 光譜由 Perkin -Elmer FT 1600 取得。低解析質譜由 VG Trio-2000 quadrapole 質譜儀取得，其使用電子分佈大氣壓力化學離子(APCI)化技術。HPLC 分析由 Hewlett-Packard 1090 液相層析儀系統執行，其使用光二極管陣列偵測器及 Zorbax SB-C18 柱。

實例

縮寫之意義如下，h 表小時、min 表示分鐘、Sec 表示秒及

五、發明說明(8)

d 表示天

實例 1

脗樹脂之製備

脗樹脂係由 W.F. 第瓜多 (DeGrado) 及 E.T. 凱瑟 (Kaiser) 之方法製備，該方法請參見 J. Org. Chem 1982, 47, 3258-3261。使用前述樹脂在氮氣壓及二氯甲烷 (75 毫升) 下先膨脹，並在室溫下搖擺過夜。在乾盒中稱 6.0 克 (20 毫莫耳) 之三光氣，溶入二氯甲烷 (75 毫升) 並加入 20 克 (15 毫莫耳，基於 0.755 毫莫耳/克樹脂負載) 之脗樹脂。過濾負載之樹脂入二氯甲烷 (中止剩餘之光氣) 之乙醇溶液，接著再用大量二氯甲烷 (約 350 毫升) 清洗，並在真空下乾燥過夜以提供出脗脗氯甲酸酯。IR (KBr) 於 1799公分^{-1} 顯示一對應於該氯甲酸之強。CI 分析顯示 0.663 毫莫耳/克樹脂之負載為 88% 產率。

實例 2-9

實例係依下列通用步驟實施，基質、產物及結果如表 1 所示。

第一胺加入

於 60 毫升瓶中稱光氯化樹脂 (3.0 毫莫耳) 將胺 (H_2NR_1 , 9.24 毫莫耳, 3eq.) 稱出並溶入無水二氯甲烷 (50 毫升) 中。將二氯甲烷溶液加入樹脂中產生樹脂脹大，將生成混合物封住並在室溫下旋轉過夜。過濾樹脂並用大量二氯甲烷清洗，隨後用醇 (共約 500 毫升)，在真空下乾燥過夜，並提供出尿素-官能化脗樹脂。利用 IR 光譜偵測氯甲酸酯消失之波峯及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

胺甲酸酯羰基在 1750 及 1760 cm^{-1} 出現之波峯，証明加入完成。該等樹脂直接熱解清除無須再作特性分析。

熱解除及捕集胺加入

在 20 毫升管形瓶中稱出第一胺官能化樹脂(0.5 毫莫耳)，添加二氯甲烷使其膨脹直到飽和(約 6 毫升)，將胺(NHR_2R_3 0.55 毫莫耳、 11eq. 之非揮發性胺或 2.0 毫升、 4eq. 之揮發性胺)加入，再加入甲苯使其體積至 18 毫升。將管形瓶密封並在旋轉器上加熱至 75°C 過夜，令混合物在室溫下冷卻，樹脂依過濾除去，並用二氯甲烷(20 毫升)及後用甲醇(10 毫升)連續清洗三次。將過濾之結合液蒸發乾燥並提供出尿素產物，該尿素不經任何純化用質譜儀分析。低解析質譜係由VG Trio-2000 quadrapole質譜儀取得，利用電子分佈大氣壓力化學離子化(APCI)技術實行。產率用來純化產物測得，純度分析由含芳基尿素產物經HPLC測定。HPLC分析係在Waters 2110液相層析儀系統利用光二極管陣列偵測器及Vydac C18柱， $2.1\times 150\text{mm}$ ，由 100% 水/ 0.01% TFA- $\rightarrow 100\%$ 乙腈 0.01% TFA開始測得。結果示於表1。

實例10

反應如同上列實施例，但使用Nautlius 2400自動合成器(Argonaut Technologies, Inc. San Carlos, CA)測量清除溫度之產率相關性。個別反應器清除步驟溫度獨立控制在 50°C 至 120°C ，將產率對溫度作圖，結果示於表2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

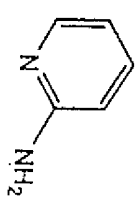
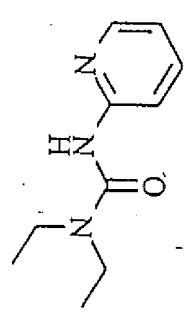
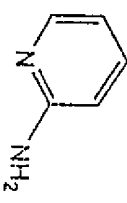
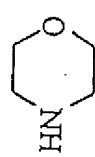
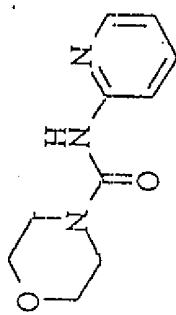
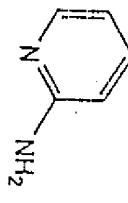
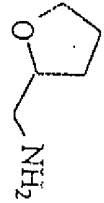
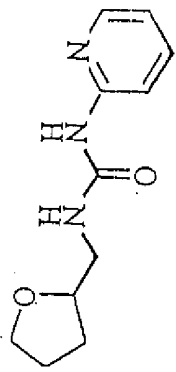
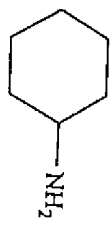
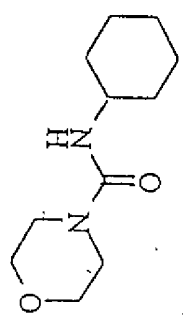
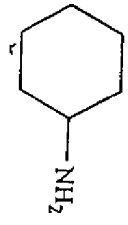
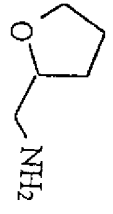
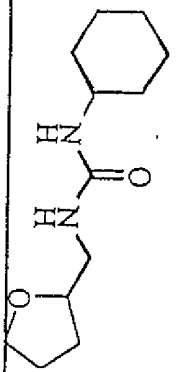
裝

訂

涼

五、發明說明 (10)

表 1

實例	H_2NR_1	R_2R_3NH	產物	mw	Obs. M+1	產率	純度
2		Et_2NH		193.25	194.1	67%	83%
3				207.23	208.1	72%	92%
4				221.26	222.2	72%	79%
5				212.29	213.2	81%	-
6				226.32	227.2	89%	-

五、發明說明 (11)

	Et_2NH		206.29	207.2	92%	93%
	Et_2NH		250.30	251.2	92%	76%
			291.4	292.2	62%	82%
			294.4	295.2	86%	98%

五、發明說明 (12)

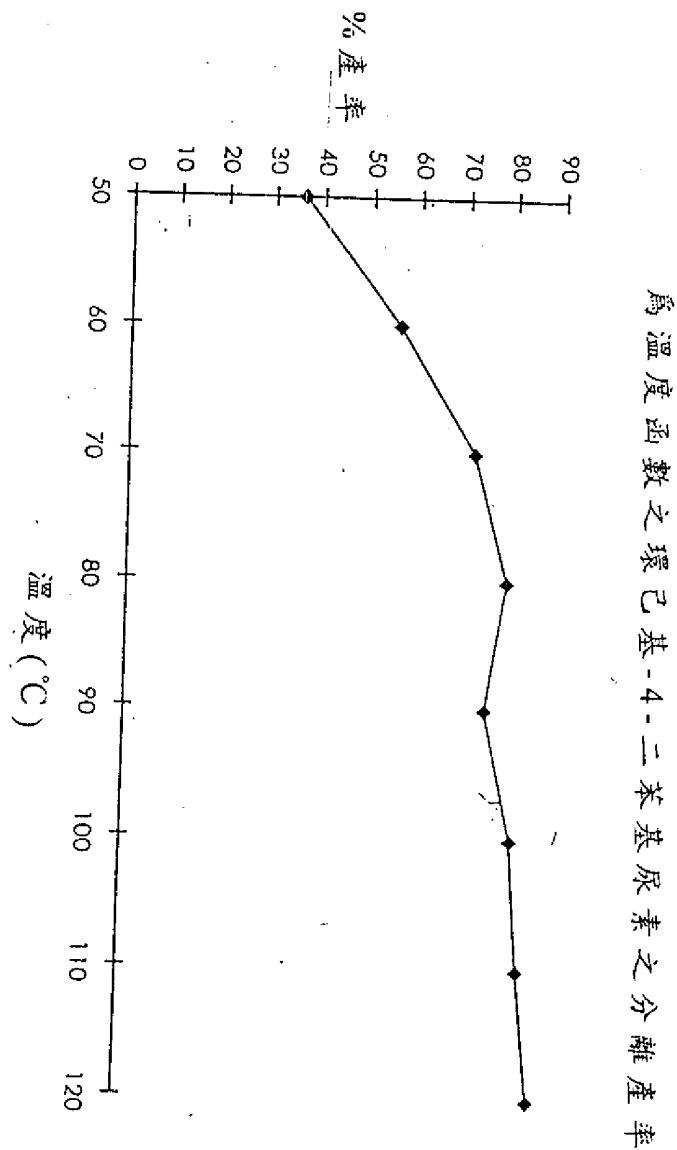


表 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

四、中文發明摘要 (發明之名稱：光氯化肟樹脂及其製備)

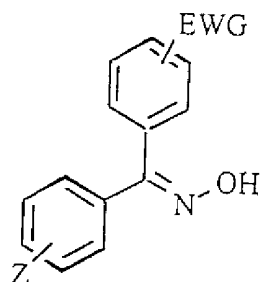
本發明關於製備新穎之固相轉換試劑，特別是光氯化肟樹脂及非對稱性尿素之方法，其可用於製造鉛測定化合物庫之組合性合成之支持物。

英文發明摘要 (發明之名稱：PHOSGENATED OXIME RESINS AND THEIR PREPARATION)

This invention relates to methods for preparing novel, solid-phase transfer reagents, specifically phosgenated oxime resins and non-symmetrical ureas, that are useful as supports in combinatorial synthesis for the creation of libraries of compounds for lead identification.

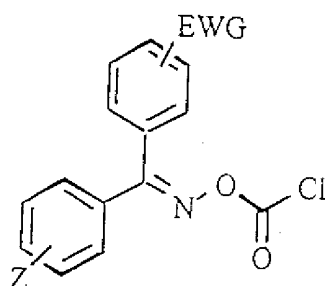
六、申請專利範圍 **公 告 本**

1. 一種製備化學合成有用之固相試劑之方法，包括將過量之光氣於室溫下和下式之肟肟反應



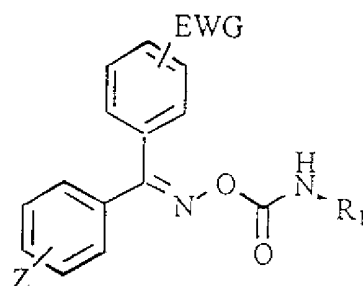
(其中 Z 是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG 為至少一個拉電子之基團)，以產生相對之肟-衍生成氯甲酸酯。

2. 一種如下式組成之物質



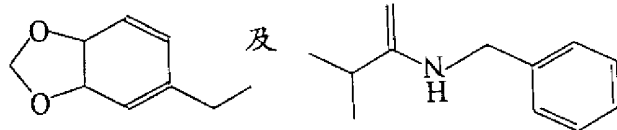
其中 Z 是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG 為一拉電子之基團。

3. 一種如下式之固相試劑



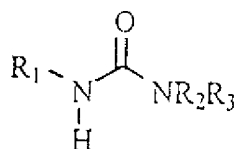
六、申請專利範圍

其中Z是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG為拉電子之基團，且R₁係選自由C₃-C₈-環烷基、苯基、苄基、經苯基取代之C₁-C₄烷基、聯苯基、經取代苯基、經取代脂族羧酸，

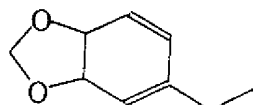


所組成之群。

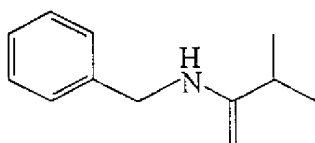
4. 一種製備如下式非對稱性尿素之方法



其中R₁係選自由C₃-C₈-環烷基、苯基、苄基、經苯基取代之C₁-C₄烷基、聯苯基、經取代苯基、經取代脂族羧酸



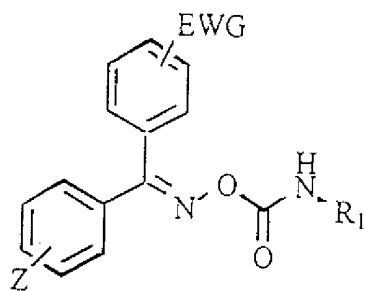
及



所組成之群，且

R₂及R₃係分別選自由H、C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-環烷基及經咪喃取代之C₁-C₄-烷基所組成之群，或R₂、R₃及N一起形成嗎啉基，其方法包括

使下式之固相試劑



(其中Z是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG為拉電子之基團，且R₁如前述定義)與式R₂R₃NH之胺(其中R₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

第

訂

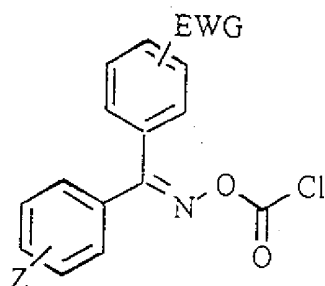
第

六、申請專利範圍

及 R_3 如前述定義)於溫度45-125°C間，於選自由甲苯、二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷及DMF所組成之群之溶劑存在下接觸。

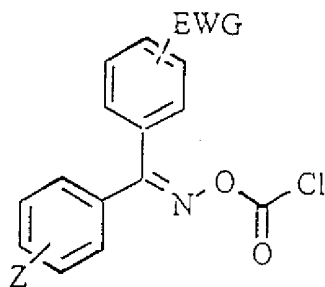
5. 一種光氣作用之方法，其包括：

使欲光氣化之化合物與過量之呈下式之固相試劑之型式的光氣來源接觸



其中Z為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且EWG為拉電子基團。

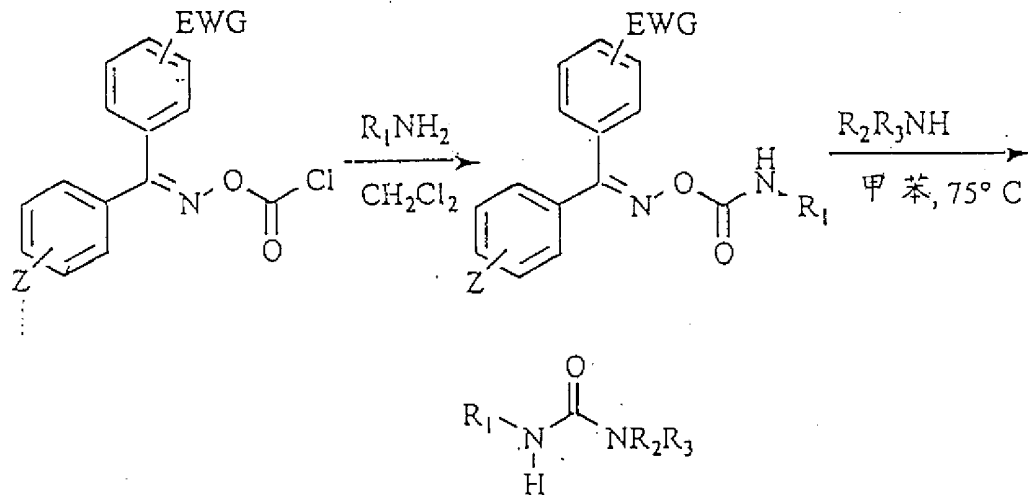
6. 一種使用固相試劑作為光氣轉移試劑之方法，其包括使下式之固相試劑



其中Z為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且EWG為拉電子基團，與欲光氣化之化合物接觸。

五、發明說明(7)

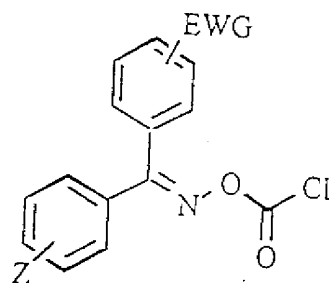
一反應路徑如下



其中 CH_2Cl_2 可由任何不與光氣反應且會將聚合物膨脹之溶劑取代；且其中甲苯可由其它溶劑取代，較佳為選自由二氯甲烷、三氯甲烷、二氯乙烷及 DMF 所組成之群。

本發明之固相試劑可於任何光氯化反應中作為光氣轉移試劑。因此，本發明另一目的係提供一種光氣作用之方法，其包括：

使欲光氯化之化合物與過量之呈下式之固相試劑之型式的光氣來源接觸

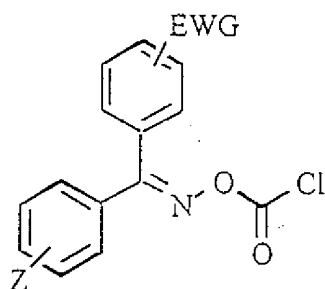


其中 Z 為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且 EWG 為拉

五、發明說明 (7a)

電子基團。

本發明之另一目的亦提供一種使用固相試劑作為光氣轉移試劑之方法，其包括使下式之固相試劑



其中 Z 為含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部份，且 EWG 為拉電子基團與欲光氣化之化合物接觸。

儀器及材料

使用前將甲苯從二苯甲酮鈉(sodium benzophenone hetyl)蒸餾出及將二氯甲烷由五氧化二磷蒸餾出。固相光氣相等物，三光氣係由 Aldrich 公司購買並直接使用，胺亦由 Aldrich 公司購得，無需純化直接使用。脞樹脂使用 Biorad (Hercules, CA) 公司之 Bibeads® SX-1(1%交聯聚苯乙烯)製得。微分析由微分析公司(Wilmington, Delaware)操作。IR 光譜由 Perkin -Elmer FT 1600 取得。低解析質譜由 VG Trio-2000 quadrapole 質譜儀取得，其使用電子分佈大氣壓力化學離子(APCI)化技術。HPLC 分析由 Hewlett-Packard 1090 液相層析儀系統執行，其使用光二極管陣列偵測器及 Zorbax SB-C18 柱。

實例

縮寫之意義如下，h 表小時、min 表示分鐘、Sec 表示秒及

五、發明說明(8)

d表示天

實例1

脗樹脂之製備

脗樹脂係由W.F.第瓜多(DeGrado)及E.T.凱瑟(Kaiser)之方法製備，該方法請參見J. Org. Chem 1982, 47, 3258-3261。使用前述樹脂在氮氣壓及二氯甲烷(75毫升)下先膨脹，並在室溫下搖擺過夜。在乾盒中稱6.0克(20毫莫耳)之三光氣，溶入二氯甲烷(75毫升)並加入20克(15毫莫耳，基於0.755毫莫耳/克樹脂負載)之脗樹脂。過濾負載之樹脂入二氯甲烷(中止剩餘之光氣)之乙醇溶液，接著再用大量二氯甲烷約350毫升)清洗，並在真空下乾燥過夜以提供出脗脗氯甲酸酯。IR(KBr)於 1799公分^{-1} 顯示一對應於該氯甲酸之強。CI分析顯示0.663毫莫耳/克樹脂之負載為88%產率。

實例2-9

實例係依下列通用步驟實施，基質、產物及結果如表1所示。

第一胺加入

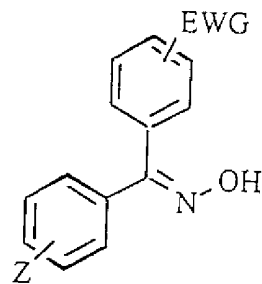
於60毫升瓶中稱光氯化樹脂(3.0毫莫耳)將胺(H_2NR_1 , 9.24毫莫耳, 3eq.)稱出並溶入無水二氯甲烷(50毫升)中。將二氯甲烷溶液加入樹脂中產生樹脂脹大，將生成混合物封住並在室溫下旋轉過夜。過濾樹脂並用大量二氯甲烷清洗，隨後用醇(共約500毫升)，在真空下乾燥過夜，並提供出尿素-官能化脗樹脂。利用IR光譜偵測氯甲酸酯消失之波峯及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

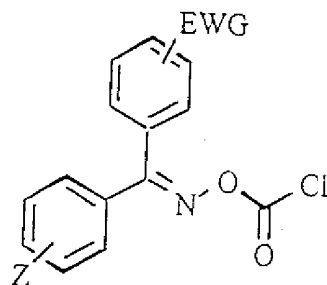
六、申請專利範圍 **公 告 本**

1. 一種製備化學合成有用之固相試劑之方法，包括將過量之光氣於室溫下和下式之肟肟反應



(其中 Z 是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG 為至少一個拉電子之基團)，以產生相對之肟-衍生成氯甲酸酯。

2. 一種如下式組成之物質



其中 Z 是含碳聚合物主鏈或支鏈之再現部分，EWG 為一拉電子之基團。

3. 一種如下式之固相試劑

