[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07C317/14
C07C317/00 C07D295/04
C08F257/02 C08F283/00

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99118556.0

[43]公开日 2000年3月22日

[11]公开号 CN 1247863A

[22]申请日 1999.9.9 [21]申请号 99118556.0

[30]优先权

[32]1998.9.10 [33]JP [31]257264/98

[71]申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 永井克典 三轮哲生

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书10页 说明书37页 附图页数0页

[54]发明名称 用于有机合成的连接物结合的载体,它们的制备和用途

[57]摘要

本发明提供了一种下式所示的用于有机合成中连接物结合的载体或其盐,其中Ⓐ为载体,X为离去基团,Y为一个键或间隔基,Z为二价基团,当Z为二价吸电子基团时,W为可被取代的芳香环,当Z为吸电子的二价基团时,W为一个芳香环,该芳香环被吸电子基团取代并可进一步被取代,m为1或2,它可用于新的有机化合物的合成。

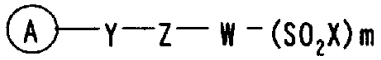
Ⓐ-Y-Z-W-$(SO_2X)m$

Ⓐ—Y—Z—W-$(SO_2X)m$

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种下式所示的用于有机合成的连接物结合的载体载体或其盐:



其中

为载体, X 为离去基团, Y 为一个键或间隔基, Z 为二价基团, 当 Z 为二价吸电子基团时, W 为可被取代的芳香环, 当 Z 为非吸电子的二价基团时, W 为一个芳香环, 该芳香环被吸电子基团取代并可进一步被取代, m 为 1 或 2。

2. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中 X 为(i)卤原子或(ii)可被烷基或芳基取代的磺酰氧基。

3. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中 X 为(i)卤原子或(ii)可被 C_1-C_6 烷基或 C_6-C_{14} 芳基取代的磺酰氧基。

4. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中 X 为卤原子。

5. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中 X 为氯原子。

6. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中由 Y 表示的间隔基为由 1 到 20 个选自碳, 氮, 氢, 氧和硫的原子组成的可被非强制性地取代的链状二价基团。

7. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐, 其中由 Y 表示的间隔基为:

(i) $-(CH_2)p-$,

(ii) $-(CH_2)q-NR^1-(CH_2)r-$,

(iii) $-(CH_2)q-O-(CH_2)r-$,

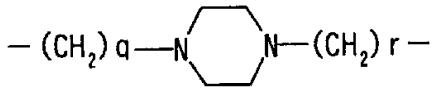
(iv) $-(CH_2)q-S-(CH_2)r-$,

(v) $-(CH_2)q-SO-(CH_2)r-$,

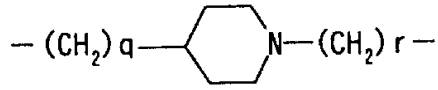
(vi) $-(CH_2)q-SO_2-(CH_2)r-$,

(vii)

99.09.09

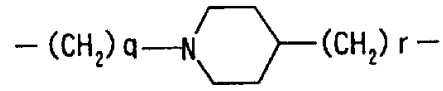


(viii)



，或

(ix)

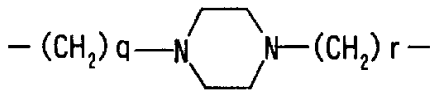


其中 p 为 1 到 6 的整数， q 为 1 到 3 的整数， r 为 1 到 3 的整数， R^1 为 C_{1-6}烷基。

8. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Y 表示的间隔基为：

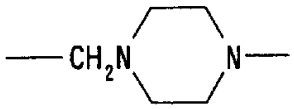
(i) $-(CH_2)q-NR^1-(CH_2)r-$，或

(ii)



其中 q 为 1 到 3 的整数， r 为 1 到 3 的整数， R^1 为 C_{1-6}烷基，

9. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为一个键，$-CH_2NH-$或下式表示的基团



10. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为其中 Hammet's 取代基常数σ 为正值的取代基。

11. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基，硫羰基，磺酰基，亚磺酰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，卤代亚甲基或卤代亚乙基。

12. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基，硫羰基，磺酰基或亚磺酰基。

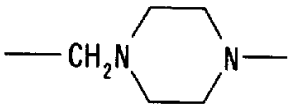
13. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基或磺酰基。

14. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价非吸电子基团为由羟基，氨基，羧基，硝基，(单-或双-C_{1-6}烷基)氨基，C_{1-6}烷氧基，(C_{1-6}烷基)羰氧基或卤原子取代的 C_{1-6} 亚烷基，C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基。

15 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价非吸电子基团为亚甲基或亚乙基。

16. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为一个键，Z 为磺酰基或羰基。

17. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为 $-CH_2NH-$或下式表示的基团



，Z 为磺酰基或羰基。

18. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中芳香环为(i)C_{6-14}芳香环烃或(ii)含有 1 到 4 个选自氧，硫和氮的杂原子的芳杂环或其稠合环，以及可被(i)卤原子，(ii)可被 1 到 3 个卤原子取代的 C_{1-6}烷基，(iii)可被 1 到 3 个卤原子取代的 C_{1-6}烷氧基，(iv)可被 1 到 3 个卤原子取代的 C_{1-6}烷硫基或(v)羟基取代的 C_{6-14} 芳香环烃和芳杂环或其稠合环。

19. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 C_{6-14} 芳香环烃为苯环。

20. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中芳杂环或其稠合环为呋喃，噻吩，吡咯，噁唑，异噁唑，噻唑，异噻唑，咪唑，吡唑，吡啶，哒嗪，嘧啶，吡嗪，三嗪，苯并呋喃，异苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，异吲哚，1H-吲唑，苯并咪唑，苯并噁唑，1,2-苯并异噁唑，苯并噻唑，苯并吡喃，喹啉，异喹啉，1,2-二氮杂萘，喹唑啉，喹喔啉，2,3-二氮杂萘，1,5-二氮杂萘，嘌呤，喋啶，咔唑，α-咔啉，β-咔啉，γ-咔啉，吖啶，吩噁嗪，吩噻嗪，吩嗪，吩氧硫杂环己二烯(phenoxathiin)，噻蒽，菲啶或菲咯啉。

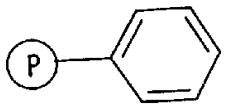
21. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 W 表示的环上的吸电子基团为卤原子，卤代-C_{1-6}烷基，卤代-C_{6-14}芳基，C_{1-6}

烷基磺酰基， C_{6-14} 芳基磺酰基， C_{1-6} 烷基氨基磺酰基， C_{6-14} 芳基氨基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{6-14} 芳基亚磺酰基， C_{1-6} 烷氧羰基， C_{6-14} 芳氧羰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，羧基，酰基，甲酰基，硝基或氰基。

22. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由

Ⓐ

表示的载体为由下式



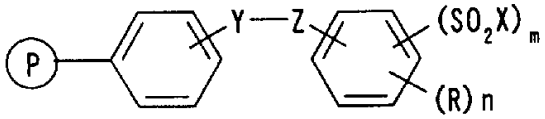
表示的载体，其中

Ⓟ

为聚苯乙烯载体。

23. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中聚苯乙烯载体为其中包含苯乙烯和 0 到 5mol%二乙烯基苯的共聚物。

24. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，可由下式表示:



其中

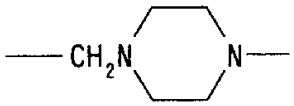
Ⓟ

为聚苯乙烯载体， R 为低级烷基， n 为 0 到 4 的整数，当 n 不小于 2 时， R 可以相同或不同， m 和 n 的和不大于 5 ，其他符号权利要求 1 。

25. 权利要求 24 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 X 为氯原子。

26. 权利要求 24 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为-CH_2NH-或由

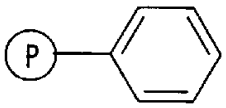
99.09.09



表示的基团， Z 为磺酰基或羰基， n 为 0 。

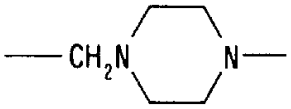
27. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由

表示的载体为由



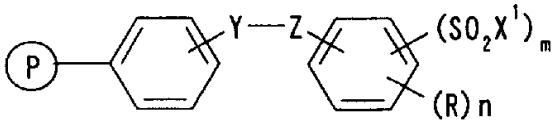
表示的载体，其中

为聚苯乙烯载体， X 为卤原子， Y 为一个键，-CH_2NH-或由

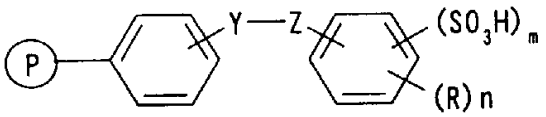


表示的基团， Z 为磺酰基或羰基， W 为苯环， m 为 1 或 2 。

28. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



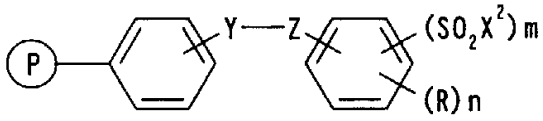
其中 X^1 为(i)卤原子或(ii)由低级烷基或芳环取代的磺酰氧基，其他符号如权利要求 24 ，该方法包括将(i)卤化剂或(ii)活化磺酸的试剂与下式表示的化合物反应:



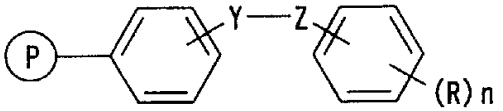
其中各符号定义如上。

29. 权利要求 28 的方法，其中卤化剂为磺酰卤。

30. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：

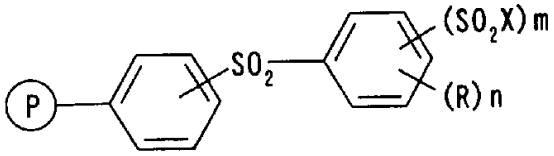


其中 X^2 为卤原子，其他符号如权利要求 24，该方法包括卤代磺酸与下式表示的化合物反应：

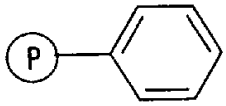


其中各符号如权利要求 24。

31. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体的方法：



其中各符号如权利要求 24，该方法包括使下式表示的载体

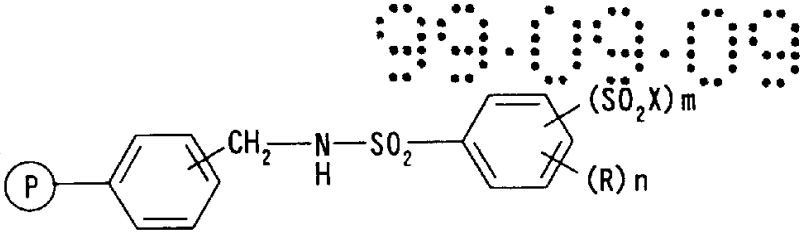


其中

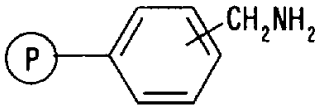
定义如上，与下式表示的化合物反应：

其中各符号定义如上。

32. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：



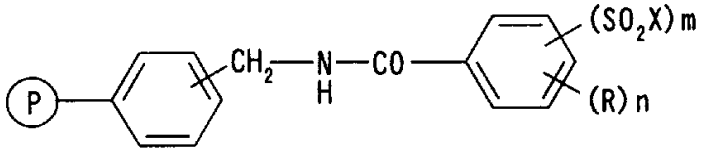
其中各符号如权利要求 24，该方法包括使下式化合物或其盐:



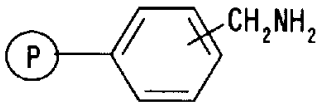
其中各符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:

其中各符号定义如上。

33. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



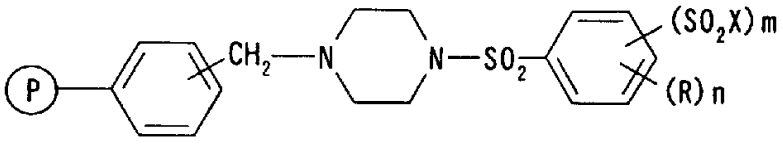
其中各符号如权利要求 24，该方法包括使下式化合物或其盐:



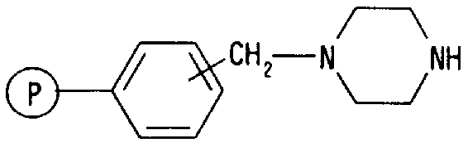
其中各符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:

其中各符号定义如上。

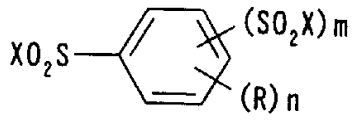
34. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



其中各符号如权利要求 24，该方法包括使下式化合物或其盐:

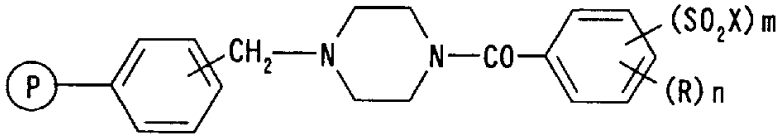


其中各符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:

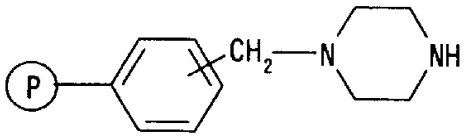


其中各符号定义如上。

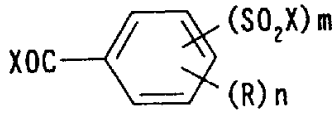
35. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



其中各符号权利要求 24，该方法包括使下式化合物或其盐:

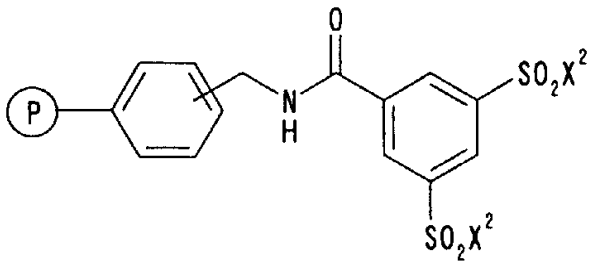


其中各符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:



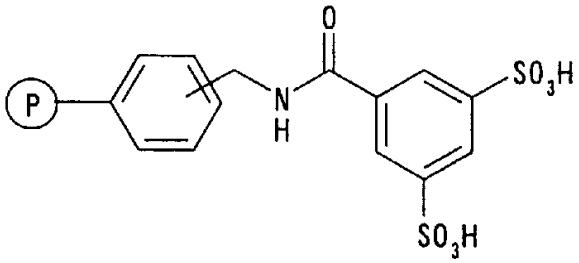
其中各符号定义如上。

36. 一种制备下式表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



其中 X^2 是卤原子，其它各符号如权利要求 24，该方法包括使下式化合物或

其盐:



其中各符号定义如上，与磺酰氯反应。

37. 一种合成有机化合物的方法，包括使用权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐。

38. 权利要求 37 的方法，其中合成的是下式表示的化合物或其盐:

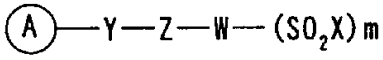
Ar'-H

其中 Ar'为可被取代的芳香环，该方法包括

(i)在碱性条件下，使下式化合物或其盐:

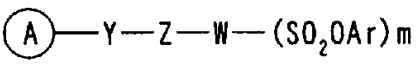
Ar-OH

其中 Ar 为可被取代的芳香环，与下式用于有机合成的连接物结合的载体或其盐反应:



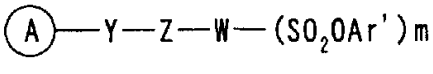
其中各符号定义如权利要求 1，以及

(ii)如果需要，可在 Ar 上引入取代基或/和将 Ar 上的取代基转化为其他取代基，得到下式表示的化合物:



其中各符号定义如上，以及

(iii)使得到的下式表示的化合物或其盐:

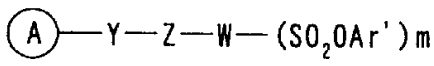


其中各符号定义如上，进行还原反应。

39. 权利要求 38 的方法，包括在钯膦配合物的存在下使用甲酸盐或三烷基硅烷进行还原反应。

40. 权利要求 38 的方法，其中由 Ar 和 Ar'表示的芳香环为苯环。

41. 一种下式表示的化合物或其盐:

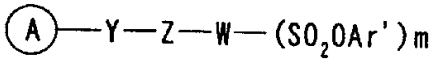


其中 Ar'为可被取代的芳香环，其他符号权利要求 1 。

42. 一种合成下式表示的化合物或其盐的方法:

Ar'-H

其中 Ar'为可被取代的芳香环，该方法包括使下式表示的化合物或其盐:



其中 Ar'为可被取代的芳香环，其他符号权利要求 1，进行还原反应。

43. 使用权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐得到的新的有机化合物。

44. 权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐在合成新的有机化合物中的用途。

45. 使用权利要求 1 的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐合成新的有机化合物的方法。

说　明　书

用于有机合成的连接物结合的载体，它们的制备和用途

本发明涉及在有机化合物合成(特别是组合化学领域)中极其有用的新载体，以及它们的制备方法和用途。

在组合化学领域，被合成的化合物经共价键与在其上面进行有机合成的载体连接。对于这种连接方式，很多化学结构是已知的，例如，详见 G.Jung et al.(Angew.Chem.Int.Ed.Engl.， Vol.35， p.17(1966))。本领域中，这种将合成化合物结合在载体上的共价键部分通常被称为连接物。

在常规连接方式中，由连接物部分的化学结构衍生出来的官能基，在合成化合物从载体解离出来后，通常保留在产物上。已知的这种官能基包括，例如，羧基，其衍生物，羟基，氨基，等。这种官能基不一定参与合成化合物中官能物质的反应，或者，这些官能基的存在经常干扰官能物质的反应，并且这些需要保留的官能基在使用载体的合成方法中构成了限制这些可合成的化合物类型的主要因素。

但是，最近报道了一种方法不允许由连接物衍生的官能基保留在产物上，即，使用无痕连接物的合成方法。例如， A.Ellman 等(J.Org.Chem.， Vol.60 ， p.6006(1995)) 和 F.Veber 等 (J.Am.Chem.Soc. ， Vol.117 ， p.11999(1995))报道了使用了芳基硅烷结合性质的无痕连接物。但是，在上述任一方法中，芳基硅烷键的形成需要用强碱将其中的芳基活化(lithiation)，因此在这一步中对碱不稳定的官能基不能存在于芳基的一侧。另外，在有些情况下，由于芳基上取代基的性质，芳基-硅烷键不易解离。由于这些原因，可用芳基-硅烷-型无痕连接物合成的化合物的类型受到限制。

同时， D.J.Wustrow 等(Tetrahedron Lett.， Vol.39 ， p.3651(1998))报道了一种方法是将键合到磺酸树酯的苯酚衍生物与钯催化剂和甲酸盐反应得到相应的苯衍生物。但是，该方法使用了由磺酸型离子交换树脂衍生的结合连接物的载体，仅能应用于合成由吸电子基团如羧基，氨基甲酰基等取代的苯衍生物，所以该方法不是一种能够制备各种芳香化合物的通用合成方法。

本发明提供了用于有机合成的结合连接物的载体，该载体具有新的无痕连接物，可普遍地用于各种合成化合物的合成，得到所需的合成化合物，该化合物中没有任何由该连接物衍生的官能基；另外，本发明还提供了生产该载体的方法和该载体的用途。

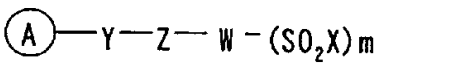
本发明发明者经研究后首次合成了已结合连接物的载体，该连接物如下式所示:

$Y\text{-}Z\text{-}W\text{-}(SO_2X)_m$

其中各符号定义如下，并且，他们发现这些载体由于它们的连接物部分具有特殊化学结构因而具有令人意想不到的优良特性，可将各种化合物，特别是作为底物的具有芳香羟基的合成化合物，容易地载在载体上，即使在各种不同的有机合成反应条件下，这些合成化合物也可稳定地载在这些载体上，随后可容易地解离所需的合成化合物，而且所得到的合成化合物不具有任何由连接物部分衍生的官能基。基于以上研究，本发明的发明者完成了本发明。

本发明提供了:

(1) 一种下式所示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐:



(I)

其中

Ⓐ

为载体，X为离去基团，Y为一个键或间隔基，Z为二价基团，当Z为二价吸电子基团时，W为可被取代的芳香环，当Z为二价非吸电子基团时，W为一个芳香环，该芳香环被吸电子基团取代并可进一步被取代，m为1或2，

(2) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中X为(i)卤原子或(ii)可被烷基或芳基取代的磺酰氧基，

(3) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中X为(i)卤原子或(ii)可被C_1-C_6烷基或C_6-C_{14}芳基取代的磺酰氧基，

(4) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中X为(i)卤原子，

(5) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 X 为(i)氯原子，

(6) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Y 表示的间隔基为由 1 到 20 个选自碳，氮，氢，氧和硫的原子组成的可被非强制性地取代的链状二价基团，

(7) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Y 表示的间隔基为:

[原文 4 页图]

(i) $-(CH_2)p-$,

(ii) $-(CH_2)q-NR^1-(CH_2)r-$,

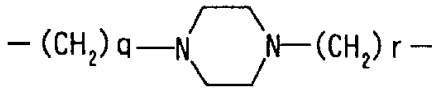
(iii) $-(CH_2)q-O-(CH_2)r-$,

(iv) $-(CH_2)q-S-(CH_2)r-$,

(v) $-(CH_2)q-SO-(CH_2)r-$,

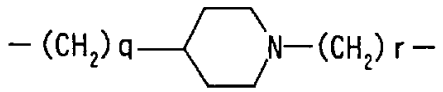
(vi) $-(CH_2)q-SO_2-(CH_2)r-$,

(vii)



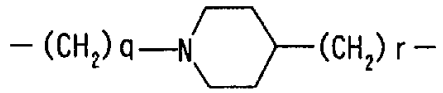
,

(viii)



，或

(ix)

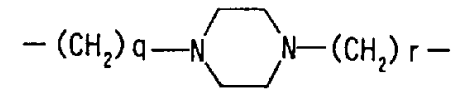


其中 p 为 1 到 6 的整数，q 为 1 到 3 的整数，r 为 1 到 3 的整数，R^1 为 C_{1-6} 烷基，

(8) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Y 表示的间隔基为:

(i) $-(CH_2)q-NR^1-(CH_2)r-$，或

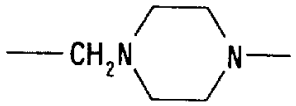
(ii)



其中 q 为 1 到 3 的整数， r 为 1 到 3 的整数， R^1 为 C_{1-6} 烷基，

(9) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为一个键，

$-CH_2NH-$或下式表示的基团



(10) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为其中 Hammet's 取代基常数σ 为正值的取代基，

(11) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基，硫羰基，磺酰基，亚磺酰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，卤代亚甲基或卤代亚乙基，

(12) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基，硫羰基，磺酰基或亚磺酰基，

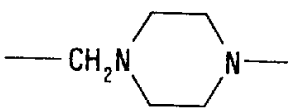
(13) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价吸电子基团为羰基或磺酰基，

(14) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价非吸电子基团为由羟基，氨基，羧基，硝基，(单-或双-C_{1-6} 烷基)氨基，C_{1-6} 烷氧基，(C_{1-6} 烷基)羰氧基或卤原子取代的 C_{1-6} 亚烷基， C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基，

(15) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由 Z 表示的二价非吸电子基团为亚甲基或亚乙基，

(16) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为一个键， Z 为磺酰基或羰基，

(17) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中 Y 为-CH_2NH-或下式



表示的基团， Z 为磺酰基或羰基，

(18) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中芳香环为

(i)C_{6-14}芳香环烃或(ii)含有1到4个选自氧，硫和氮杂原子的芳杂环或其稠合环，以及可被(i)卤原子，(ii)可被1到3个卤原子取代的C_{1-6}烷基，(iii)可被1到3个卤原子取代的C_{1-6}烷氧基，(iv)可被1到3个卤原子取代的C_{1-6}烷硫基或(v)羟基取代的C_{6-14}芳香环烃和芳杂环或其稠合环，

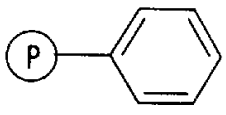
(19) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中C_{6-14}芳香环烃为苯环，

(20) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中芳杂环或其稠合环为呋喃，噻吩，吡咯，噁唑，异噁唑，噻唑，异噻唑，咪唑，吡唑，吡啶，哒嗪，嘧啶，吡嗪，三嗪，苯并呋喃，异苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，异吲哚，1H-吲唑，苯并咪唑，苯并噁唑，1,2-苯并异噁唑，苯并噻唑，苯并吡喃，喹啉，异喹啉，1,2-二氮杂萘，喹唑啉，喹喔啉，2,3-二氮杂萘，1,5-二氮杂萘，嘌呤，喋啶，咔唑，α-咔啉，β-咔啉，γ-咔啉，吖啶，吩噁嗪，吩噻嗪，吩嗪，吩氧硫杂环己二烯(phenoxathiin)，噻蒽，菲啶或菲咯啉，

(21) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由W表示的环上的吸电子基团为卤原子，卤代-C_{1-6}烷基，卤代-C_{6-14}芳基，C_{1-6}烷基磺酰基，C_{6-14}芳基磺酰基，C_{1-6}烷基氨基磺酰基，C_{6-14}芳基氨基磺酰基，C_{1-6}烷基亚磺酰基，C_{6-14}芳基亚磺酰基，C_{1-6}烷氧羰基，C_{6-14}芳氧羰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，羧基，酰基，甲酰基，硝基或氰基，

(22) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由

表示的载体为由下式(II)



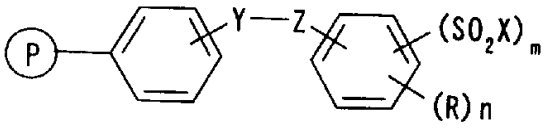
(II)

表示的载体，其中

为聚苯乙烯载体，

(23) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中聚苯乙烯载体为其中包含苯乙烯和0到5mol%二乙烯基苯的共聚物，

(24) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，可由下式(III)表示：



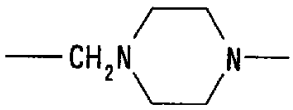
(III)

其中

为聚苯乙烯载体，R为低级烷基，n为0到4的整数，当n不小于2时，R可以相同或不同，m和n的和不大于5，其他符号定义如(1)，

(25) 如(24)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中X为氯原子，

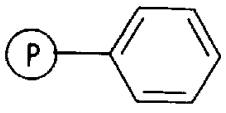
(26) 如(24)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中Y为-CH_2NH-或由



表示的基团，Z为磺酰基或羰基，n为0，

(27) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，其中由

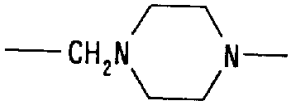
表示的载体为由下式(II)表示的载体



(II)

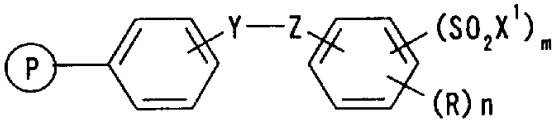
其中

为聚苯乙烯载体，X为卤原子，Y为一个键，-CH_2NH-或由



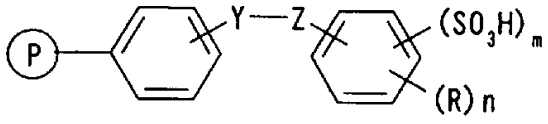
表示的基团，Z为磺酰基或羰基，W为苯环，m为1或2，

(28) 一种制备下式(V)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



(V)

其中 X^1 为(i)卤原子或(ii)由低级烷基或芳环取代的磺酰氧基，其他符号定义如(24)，该方法包括将(i)卤化剂或(ii)活化磺酸的试剂与下式(IV)表示的化合物反应:

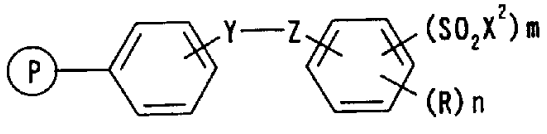


(IV)

其中各符号定义如上，

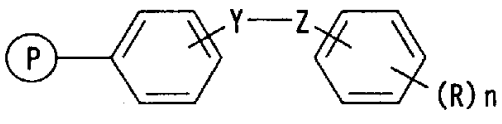
(29) 定义如(28)的方法，其中卤化剂为磺酰卤，

(30) 一种制备下式(VII)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



(VII)

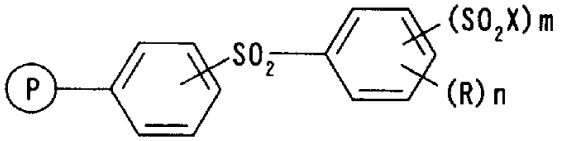
其中 X^2 为卤原子，其他符号定义如(24)，该方法包括卤代磺酸与下式(VI)表示的化合物反应:



(VI)

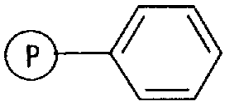
其中各符号定义如(24)，

(31) 一种制备下式(IX)表示的用于有机合成的连接物结合的载体的方法:



(IX)

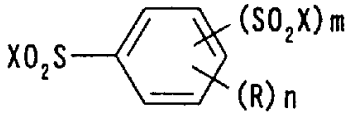
其中各符号定义如(24)，该方法包括使下式(II)表示的载体



(II)

其中

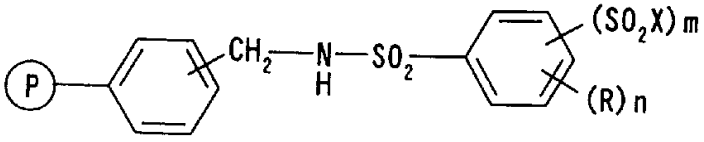
定义如上，与下式(VIII)表示的化合物反应：



(VIII)

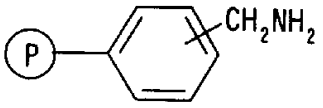
其中各符号定义如上，

(32) 一种制备下式(XI)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：



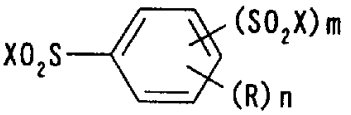
(XI)

其中各符号定义如(24)，该方法包括使下式(X)化合物或其盐：



(X)

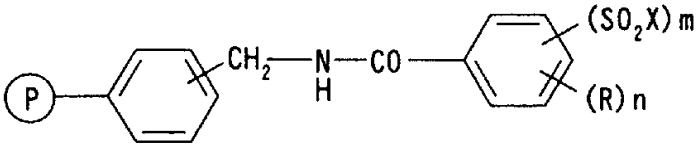
其中各符号定义如上，与下式(VIII)化合物或其盐反应：



(VIII)

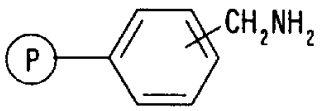
其中各符号定义如上，

(33) 一种制备下式(XIII)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：



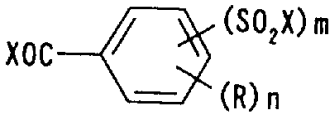
(XIII)

其中各符号定义如(24)，该方法包括使下式(X)化合物或其盐：



(X)

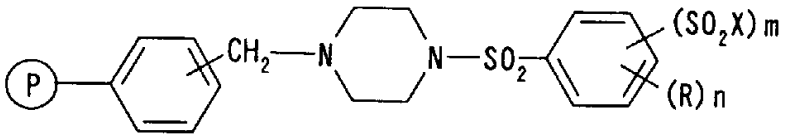
其中各符号定义如上，与下式(XII)化合物或其盐反应：



(XII)

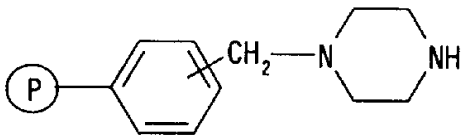
其中各符号定义如上，

(34) 一种制备下式(XV)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：



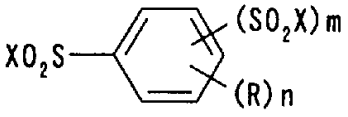
(XV)

其中各符号定义如(24)，该方法包括使下式(XIV)化合物或其盐：



(XIV)

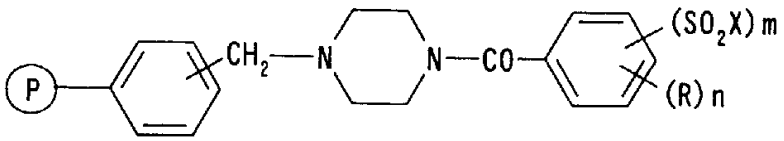
其中各符号定义如上，与下式(VIII)化合物或其盐反应：



(VIII)

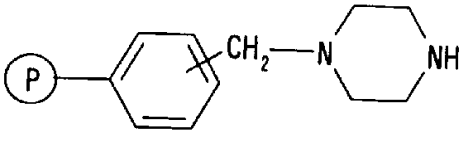
其中各符号定义如上，

(35) 一种制备下式(XVI)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法：



(XVI)

其中各符号定义如(24)，该方法包括使下式(XIV)化合物或其盐：



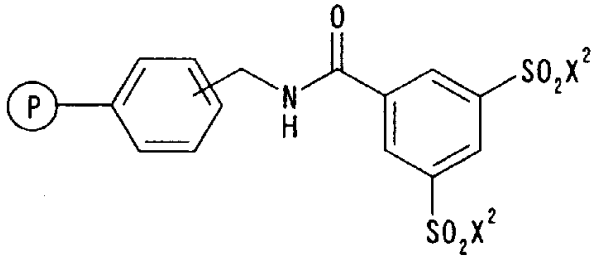
(XIV)

其中各符号定义如上，与下式(XII)化合物或其盐反应:

(XII)

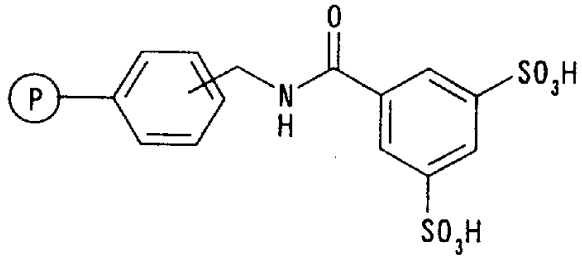
其中各符号定义如上，

(36) 一种制备下式(XVIII)表示的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐的方法:



(XVIII)

其中 X^2 是卤原子，其它各符号定义如(24)，该方法包括使下式(XVII)化合物或其盐:



(XVII)

其中各符号定义如上，与磺酰氯反应，

(37) 一种合成有机化合物的方法，包括使用如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐，

(38) 如(37)定义的方法，其中合成的是下式(XXII)表示的化合物或其盐:

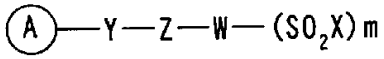
Ar'-H (XXII)

其中 Ar'为可被取代的芳香环，该方法包括

(i)在碱性条件下，使下式化合物或其盐:

Ar-OH (XIX)

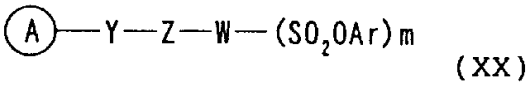
其中 Ar 为可被取代的芳香环，与下式(I)用于有机合成的连接物结合的载体或其盐反应:



(I)

其中各符号定义如(1)，以及

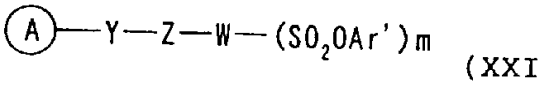
(ii)如果需要，可在 Ar 上引入取代基或/和将 Ar 上的取代基转化为其他取代基，得到下式表示的化合物：



(XX)

其中各符号定义如上，以及

(iii)使得到的下式表示的化合物或其盐：



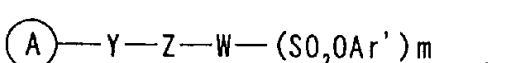
(XXI)

其中各符号定义如上，进行还原反应，

(39) 如(38)定义的方法，包括在钯膦配合物的存在下使用甲酸盐或三烷基硅烷进行还原反应，

(40) 如(38)定义的方法，其中由 Ar 和 Ar'表示的芳香环为苯环，

(41) 一种下式表示的化合物或其盐：



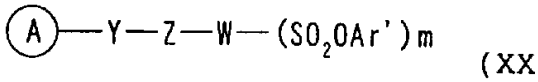
(XXI)

其中 Ar'为可被取代的芳香环，其他符号定义如(1)，

(42) 一种合成下式表示的化合物或其盐的方法：

Ar'-H (XXII)

其中 Ar'为可被取代的芳香环，该方法包括使下式表示的化合物或其盐：



(XXI)

其中 Ar'为可被取代的芳香环，其他符号定义如(1)，进行还原反应，

(43) 使用如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐得到的新的有机化合物，

(44) 如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐在合成新的有机化合物中的用途，

(45) 使用如(1)定义的用于有机合成的连接物结合的载体或其盐合成新的有机化合物的方法。

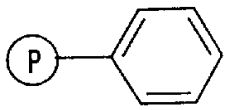
由式

表示的载体可以为用于有机合成化学，特别是组合化学领域的各种载体，例如，通常用于肽合成的载体，硅胶等，优选商业上可得到的聚苯乙烯。特别是，由苯乙烯和二乙烯基苯的共聚物形式的聚苯乙烯构成的载体，为了提高其在有机溶剂中的不溶性和稳定性，在这些共聚物中二乙烯基苯相对于苯乙烯的量优选为约 0 到约 5mole%的共聚物，更优选相对量为约 1 到约 2mole%的共聚物。

优选的载体为，例如，直径约 30 到约 1500μm 的颗粒状载体。

由如

聚苯乙烯组成的载体的优选例可以为式(II)表示的化合物:



(II)，

其中式(II)中的苯基由聚苯乙烯中的苯乙烯基衍生，式(II)中可存在一个或多个苯基，但为了方便，本申请的实施例中仅显示一个苯基作为典型的例子。因而式(II)中由下式:

表示的聚苯乙烯载体表示其中至少一个苯基已被除去的聚苯乙烯树脂的残基。

另外，载体的形式没有特别的限制，载体可以为树脂，凝胶，溶胶等，另外优选使用颗粒状载体。

由 X 和 X'表示的离去基团的例子为有机合成化学领域常用的离去基团。该离去基团的例子特别是那些在(“综合有机合成”(Comprehensive Organic Synthesis)，Vol.6，5.1(A.Krebs et al.，Pregamon Press，Oxford，1991)等文献中描述的离去基团，更优选的是: (i)卤素基团(例如，氯，溴，碘)，(ii)由烷基如 C_{1-6} 烷基(例如，甲基，乙基，丙基，异丙基，等)或芳基如

C_{6-10}芳基(例如，苯基，tryl，等)等等取代的磺酰氧基，例如，C_{6-10}磺酰氧基(例如，苯磺酰氧基，对甲苯磺酰氧基)和C_{1-4}烷基磺酰氧基(例如，甲磺酰氧基)。

由X_2表示的卤原子的例子为氟，氯，溴，碘，优选氯和溴。

由Y表示的间隔基的例子为可被取代的二价基团等。可被取代的二价基团可为1到20个选自碳，氮，氢，氧，硫等原子组成，并且在各步反应的反应条件下不会解离的直链二价基团，更优选其中包括碳和氮原子的二价基团。

间隔基的特例为

(i) $-(CH_2)p-$,

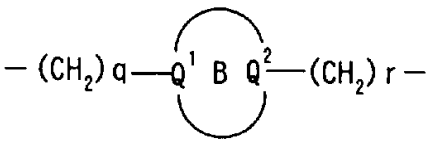
(ii)$-(CH_2)q-NR'-(CH_2)r-$,

(iii)$-(CH_2)q-O-(CH_2)r-$,

(iv)$-(CH_2)q-S-(CH_2)r-$,

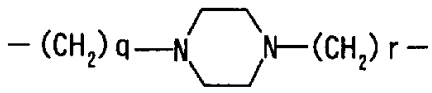
(v)$-(CH_2)q-SO-(CH_2)r-$,

(vi)$-(CH_2)q-SO_2-(CH_2)r-$，等，以及下式表示的基团：

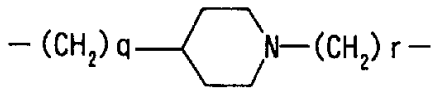


如

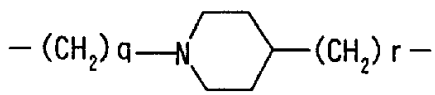
(vii)



(viii)



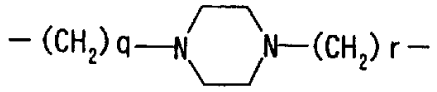
(ix)



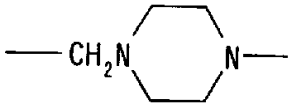
其中p为1-6的整数，q为1-3的整数，r为1-3的整数，R^1为C_{1-6}烷基，Q^1和Q^2之一为氮原子，另一个为氮原子或碳原子，B环与Q^1和Q^2一起形成5-到7-元环。间隔基的优选例为

(i) $-(CH_2)q-NR^1-(CH_2)r-$,

(ii)



其中 q 为 1-3 的整数，r 为 1-3 的整数，R^1 为 C_{1-6} 烷基，等，更优选的例子为-CH_2NH-、下式表示的基团



等。

由 Z 表示的二价基团没有特别的限制，只要能实现本发明的目的即可，它既可为吸电子二价基团，也可为非吸电子二价基团。

这里，二价吸电子基团是指从结合原子的旁边吸引电子的能力比氢原子强的原子，特别是 Hammet's 取代基常数σ 为正值的取代基(L.P.Hammet，Physical Organic Chemistry， 2nd ed.， McGrow-Hill， New York， 1970)。

二价吸电子基团的例子为羰基，硫羰基，磺酰基，亚磺酰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，卤代亚甲基，卤代亚乙基，等，优选羰基，硫羰基，磺酰基，亚磺酰基，等。

二价非吸电子基团的例子为 C_{1-6} 亚烷基如亚甲基，亚乙基，等，C_{2-6} 亚烯基如亚乙烯基，等，C_{2-6} 亚炔基如亚乙炔基，等，等。优选 C_{1-6} 亚烷基如亚甲基，亚乙基，等。C_{1-6} 亚烷基，C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基可分别由 1-3 个取代基在可能的位置取代。

C_{1-6} 亚烷基，C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基的取代基的例子为羟基，氨基，羧基，硝基，(单-或双-烷基)氨基，C_{1-6} 烷氧基，(C_{1-6} 烷基)羰氧基，卤原子，等。

当 Z 为吸电子基团时，W 为可被取代的芳香环。该取代基可在芳香环的可能位置上取代。该取代基的例子为(i)卤原子(例如氯，溴，氟)，(ii)可被 1-3 个卤原子(例如氯，溴，氟)取代的 C_{1-6} 烷基(例如甲基，乙基，等)，(iii)可被 1-3 个卤原子(例如氯，溴，氟)取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，等)，(iv)可被 1-3 个卤原子(例如氯，溴，氟)取代的 C_{1-6} 烷硫基(例如甲硫基，乙硫基，等)，(v)羟基，等。取代基数目为 1-2 。当取代基数目为 2 时，取代

基可以相同或不同。

芳香环的例子为芳香环烃或芳杂环，优选芳香环烃。

芳香环的例子为单环-或稠合的多环-芳香环烃，优选 C_{6-14} 芳香环烃如苯，萘，蒽，菲，苊(acenaphthalene)，等，更优选苯。

芳杂环的例子为含有至少一个杂原子(优选 1-4 个，更优选或 2 个)以及选自氧，硫，氮等的 1-3 类(优选 1 或 2 类) 组成该环原子的杂原子的芳杂环。

芳杂环的例子为(i)5-或 6-元单环芳杂环如呋喃，噻吩，吡咯，噁唑，异噁唑，噻唑，异噻唑，咪唑，吡唑，吡啶，哒嗪，嘧啶，吡嗪，三嗪，或 8-到 14 元稠合芳杂环(优选地，由上述 5-或 6-元单环芳杂环和苯环稠合的芳杂环，或由相同或不同的上述 5-或 6-元单环芳杂环稠合的芳杂环)如苯并呋喃，异苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，异吲哚， 1H-吲唑，苯并咪唑，苯并噁唑，1,2-苯并异噁唑，苯并噻唑，苯并吡喃，喹啉，异喹啉， 1,2-二氮杂萘，喹唑啉，喹喔啉，异喹喔啉， 2,3-二氮杂萘， 1,5-二氮杂萘，嘌呤，喋啶，咔唑，α-咔啉，β-咔啉，γ-咔啉，𠰌啶，吩噁嗪，吩噻嗪，吩嗪，吩氧硫杂环己二烯(phenoxathiin)，噻蒽，菲啶或菲咯啉，等。

当 Z 为非吸电子基团时， W 为被吸电子基团取代并可被进一步取代的芳香环。

吸电子基团的例子为卤原子，卤代烷基(优选被卤原子在一位碳原子上取代的烷基，更优选全卤烷基)，卤代芳基，烷磺酰基，芳基磺酰基，烷基氨基磺酰基，芳基氨基磺酰基，烷基亚磺酰基，芳基亚磺酰基，烷氧羰基，芳氧羰基，氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，羧基，酰基，甲酰基，硝基，氰基，等，优选卤代烷基(优选被卤原子在一位碳原子上取代的烷基，更优选全卤烷基)，烷基，芳基磺酰基，氨基甲酰基，酰基，等。烷基的优选例为 C_{1-6} 烷基如甲基，乙基，丙基，等，芳基的优选例为 C_{6-14} 芳基如苯基，烷氧基的优选例为 C_{1-6} 烷氧基如甲氧基，乙氧基，等，酰基的优选例为(C_{1-6} 烷基)羰基如乙酰基，丙酰基，等。

W 上可以有 1 个或不少于 2(优选 1-4)个吸电子基团，除由式:SO_2X 表示的基团外，其他所有取代基的 Hammet's 取代基常数σ(L.P.Hammet， Physical Organic Chemistry， 2nd ed.， McGrow-Hill， New York， 1970)的和优选不小于约 0.35 。

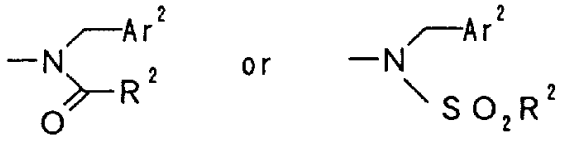
"可进一步被取代的芳香环"上的"取代基"和"芳香环"的例子与 Z 为吸电子基团时 W 表示的"可被取代的芳香环"上的"取代基"和"芳香环"相同。

由 R 表示的取代基没有特别的限制，只要能实现本发明目的即可。这些取代基的例子为低级烷基(优选 C_{1-6} 烷基)如甲基，乙基，丙基，异丙基，等。

由 Ar 和 Ar'表示的芳香环没有特别的限制，只要能实现本发明目的即可。这些芳香环的例子为上述由 W 表示的芳香环，苯并氮杂卓，苯并二氮杂卓，苯并氧杂卓，苯并硫杂卓，苯并硫氮杂卓，吩噻嗪，苯并二氢吡喃，异苯并二氢吡喃，等。芳香环的优选例为苯，噻吩，吡啶，噻唑，等，更优选的例子为苯，等。

本发明制备方法的特征为 Ar 和 Ar'分别为芳香环。因此，芳香环上取代基的种类和数量没有限制。取代基的例子为上述由 W 表示的芳香环上的取代基;C_{6-14} 芳基如苯基，萘基，蒽基，菲基，苊基(acenaphthenyl)，等;C_{6-14} 环烃基如环丙基，环己基，等;5-或 6-元单环杂环基如呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基，等，或其氢化的单环杂环基;8-到 14 元稠合芳杂环基如苯并呋喃基，异苯并呋喃基，苯并噻吩基，吲哚基，异吲哚基，1H-吲唑基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，1 基，2-苯并异噁唑基，苯并噻唑基，苯并吡喃基，喹啉基，异喹啉基，1 基，2-二氮杂萘基，喹唑啉基，喹喔啉基，异喹喔啉基，2 基，3-二氮杂萘基，1 基，5-二氮杂萘基，嘌呤基，喋啶基，咔唑基，α-咔啉基，β-咔啉基，γ-咔啉基，𠰌啶基，吩噁嗪基，吩噻嗪基，吩嗪基，吩氧硫杂环己二烯(phenoxathiin)基，噻蒽基，菲啶或菲咯啉基，等，或其氢化的稠合杂环基;羧基;磺基;烷氧羰基;芳氧羰基;烷基氨基甲酰基;芳基氨基甲酰基;烷基脒基;芳基脒基;酰基脒基;烷基胍基;芳基胍基;酰基胍基;烷基磺酰基;芳基磺酰基;烷基氨基磺酰基;芳基氨基磺酰基;烷基亚磺酰基;芳基亚磺酰基;烷氧羰基;芳氧羰基;硫代氨基甲酰基;羧基;酰基;甲酰基;硝基;氰基;酰氧基;氨基;酰氨基;单-或双-烷基氨基;巯基;等。取代基的数目没有限制，只要可取代即可，优选 1-5 。烷基的优选例为 C_{1-6} 烷基如甲基，乙基，丙基，等，芳基的优选例为 C_{6-14} 芳基如苯基等，烷氧基的优选例为 C_{1-6} 烷氧基如甲氧基，乙氧基，等，酰基的优选例为(C_{1-6} 烷基)羰基如乙酰基，丙酰基，等。

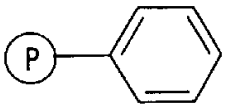
在上述取代基中，优选例为氨基，(C_{1-6}烷氧基)羰基氨基如叔丁氧羰基氨基，C_{7-15}芳烷基氨基如苄基，具有被C_{1-6}烷基取代的5-或6-元杂环的氨基如2-噻吩甲基氨基，2-咪唑甲基氨基，下式表示的基团:



其中Ar^2为C_{6-14}芳基(例如苯基)或5-或6-元杂环基(例如吡啶基，噻吩基，咪唑基)，这些基团可被C_{1-6}烷氧基(例如甲氧基)或可具有C_{1-6}烷氧基的$_{6-14}$芳氧基(例如苯氧基)取代;R^2为可被C_{1-6}烷氧基(例如甲氧基)，C_{1-6}烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基)或5-或6-元杂环基(例如吡啶基)取代的苯基;$R^{2'}$为C_{1-6}烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基)。Ar^2的优选例为苯基，甲氧基苯基，甲氧基苯氧基苯基，吡啶基，噻吩基，噻唑基，等。R^2的优选例为三甲氧基苯基，异丙基，吡啶基，等。$R^{2'}$的优选例为甲基，等。

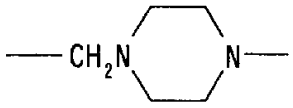
特别优选的用于有机合成中连接物结合的载体(I)为其中由

表示的载体为由



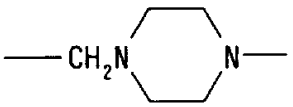
表示的载体的用于有机合成中连接物结合的载体，其中

为聚苯乙烯载体，X为卤原子，Y为一个键，$-CH_2NH-$或由下式表示的基团:



Z为磺酰基或羰基，W为苯环，m为1或2，等。

以及，用于有机合成中连接物结合的载体(II)的优选例为其中X为氯原子，Y为$-CH_2NH-$或由下式表示的基团:



Z 为磺酰基或羰基， n 为 0 的用于有机合成的连接物结合的载体。

本发明用于有机合成的连接物结合的载体，它们的原料或合成中间体，只要它们不干扰反应，都可以其盐的形式使用，例如，它们可在用无机碱，有机碱，无机酸，有机酸，或碱性或酸性氨基酸转化成盐后使用。

无机碱盐的优选例包括，例如，碱金属盐如钠盐，钾盐，铯盐和锂盐；碱土金属盐如钙盐和镁盐;以及铝盐和铵盐。有机碱盐的优选例包括与有机胺，例如，三甲胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二环己基胺， N， N'-二苄基乙二胺和二异丙基胺形成的盐。

无机酸盐的优选例包括例如与盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸形成的盐。有机酸盐的优选例包括例如与甲酸，乙酸，三氟乙酸，富马酸，草酸，邻苯二甲酸，柠檬酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苹果酸，甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，烷基磺酸，或芳基磺酸形成的盐。

与碱性氨基酸形成的盐的优选例包括例如与精氨酸，赖氨酸和鸟氨酸形成的盐，与酸性氨基酸形成的盐的优选例包括例如与天冬氨酸，谷氨酸形成的盐。

实施本发明的最佳方式

使用本发明用于有机合成的连接物结合的载体有利于简化很多类型具有芳香环的化合物(例如，很多类型具有包括含有多种不同取代基的芳香环的特殊基本骨架的化合物)的制备，同时还可缩短制备时间。

因此，使用本发明载体可在短时间内有效地制备很多类型的具有不同取代基的有机化合物，这些载体在很多领域如定量分析领域，和很多具有类似结构的化合物需要同时以小量制备的试剂制造领域中非常有用，这些载体也可用于有机合成的自动化。

另外，本发明载体也可用作如 Chem.Rev.， Vol.97 ， No.2 ， pp.347-509(1997)中描述的“组合化学”中的有效载体，例如，它们在可用于高效合成某些化合物，这些化合物可以评估以下目的试剂的生物活性：治疗感染的

生物活性靶试剂，治疗循环系统疾病的试剂，治疗动脉硬化的试剂，治疗骨和关节疾病的试剂治疗中枢神经疾病的试剂，治疗糖尿病的试剂，治疗消化系统疾病的试剂和治疗过敏性疾病的试剂。公开未审日本申请 No.9-504511 描述的方法或其衍生的方法可用于组合化学合成和生物活性化合物的筛选。

本发明用于有机合成的连接物结合的载体的最大特征是下式表示的那些基团:

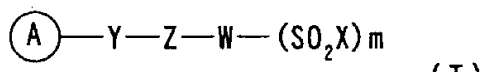
$W\text{-}(SO_2X)_m$

其中各符号定义如上，被吸电子基团修饰。

下式表示的化合物

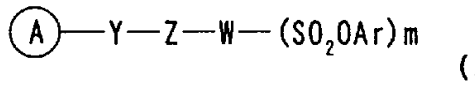
Ar-OH

(其中 Ar 定义如上)与下式



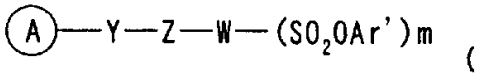
(I)

(其中各符号定义如上)表示的具有上述特征的本发明用于有机合成的连接物载的载体反应，得到下式表示的化合物:



(XX)

其中各符号定义如上，这就将上述芳香化合物作为磺酸酯载在载体上，如果需要，可在该载体上进行必要的合成反应，得到下式表示的化合物:



(XXI)

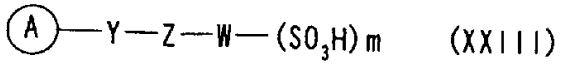
其中各符号定义如上，这些所得到的化合物被下式

Ar'-H

表示的芳香化合物(其中各符号定义如上)还原，并且用于引入到载体的芳基羟基(即 Ar-OH 上的 OH)可从该载体上解离的氢原子取代。

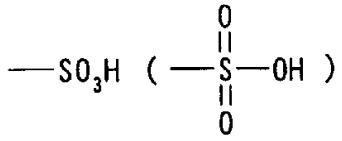
本发明用于有机合成的连接物结合的载体或与其盐可按下述制备方法或与其相应的方法制备。

A. 式(I)表示的本发明载体或其盐可通过将下式(XXIII)表示的化合物或其盐:



(XXIII)

中的下式表示的基团:



中的-OH 部分转化为离去基团 X 而制备。其中 X 定义如上。

特别是:

(1) 其中 X 为氯原子的载体(I)或其盐可通过卤化化合物(XXIII)或其盐得到。

所使用的化合物(XXIII)或其盐可由市场上得到，也可通过 3,5-二磺基苯甲酸稠合到具有末端氨基的载体上的方法或与其相应的方法得到。卤化试剂的例子为磺酰卤如磺酰氯，亚硫酰卤如亚硫酰氯，卤代磺酸如氯磺酸，卤化磷如五氯化磷，磷酰卤如磷酰氯。反应时可使用约 1 到约 10 摩尔卤化剂与约 1 摩尔化合物(XXIII)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

化合物(IV)或其盐的卤化反应，或化合物(XVII)或其盐与磺酰卤的反应可在与本方法相同的条件下进行。

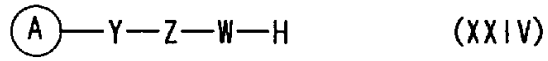
(2) 通过化合物(XXIII)或其盐与磺酸活性试剂的反应，可制备其中 X 为由(i)烷基或(ii)芳基取代的砜基的载体(I)或其盐。

可使用磺酸的活化试剂，如甲苯磺酰氯和甲磺酰氯。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔磺酸活化试剂与约 1 摩尔化合物(XXIII)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

另外，化合物(IV)或其盐与磺酸活化试剂的反应可在与上述方法相同的条件下进行。

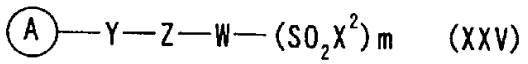
B. (1)通过使下式表示的化合物或其盐:



(XXIV)

其中各符号定义如上，与卤代磺酸反应，可制备包含在载体(I)中的下式表示

的载体或其盐:



(XXV)

其中各符号定义如上。

化合物(XXIV)或其盐可通过将市场上得到的载体在常用于在液相反应中制备相似化合物的反应条件下反应而得到。例如，当载体为聚苯乙烯时，通过使市场上得到的聚苯乙烯树脂与磺酰氯和氯化铝反应的方法或与其相应的方法，可制备化合物(XXIV)或其盐。作为卤代磺酸，可使用氯代磺酸等。

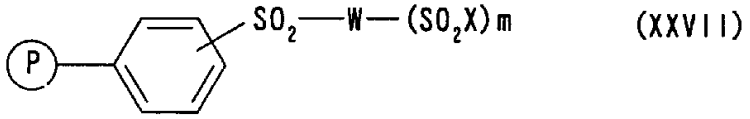
进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔卤化试剂与约 1 摩尔化合物(XXIII)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

通过化合物(VI)或其盐与卤代磺酸用与上述反应相同的方式反应，可得到载体(VII)或其盐。

C. (1)通过使载体(II)与下式表示的化合物或其盐反应

$XO_2S\text{-}W\text{-}(SO_2X)m$ (XXVI)

(其中各符号定义如上)，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



(XXVII)

其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(II)可从市场上得到，并且化合物(XXVI)或其盐可从市场上得到，或可通过，例如，将其相应的磺酸与卤化试剂如卤化磷反应而得到(V.V.Kozlov et al., J.Gen.Chem.USSR(Engl.Transl), Vol.19 , p.740(1949))。

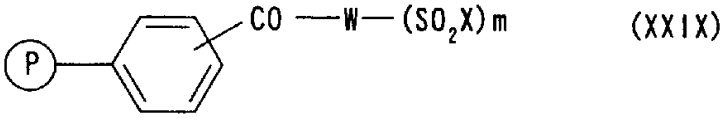
进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVI)和约 1 到约 10 摩尔刘易斯酸如氯化铝与约 1 摩尔载体(II)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

通过使载体(II)与化合物(VIII)或其盐反应制备包含于载体(I)中的载体(IX)或其盐的方法也可用与该反应相同的方式进行。

(2)通过使载体(II)与下式表示的化合物或其盐反应

$XCO\text{-}W\text{-}(SO_2X)m$ (XXVIII)

其中各符号定义如上，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



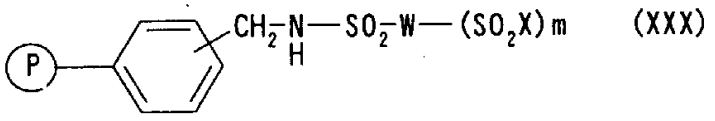
(XXIX)

其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(II)可从市场上得到，并且化合物(XXVIII)或其盐可从市场上得到，或可通过，例如，将其相应的羧酸与卤化试剂如磷酰卤反应而得到(D.Binder et al ., J.Med.Chem.Vol.30 , p.678(1987))。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVIII)和约 1 到约 10 摩尔刘易斯酸如氯化铝与约 1 摩尔载体(II)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

D. (1)通过使化合物(X)或其盐与化合物(XXVI)或其盐反应，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



(XXX)

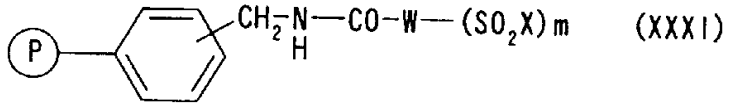
其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(X)可从市场上得到或可通过，例如，将市场上得到的 Merrifield 树脂与邻苯二甲酰亚胺反应，然后将所得到的化合物与肼反应而得到，并且化合物(XXVI)或其盐可从市场上得到，或可通过上述方法得到。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVI)和约 1 到约 10 摩尔碱如二异丙基乙胺和三甲胺与约 1 摩尔载体(X)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷和四氢呋喃。通常反应在约 -50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

通过使载体(X)与化合物(VIII)或其盐反应制备包含于载体(I)中的载体(XI)或其盐的方法也可用与该反应相同的方式进行。

(2)通过使化合物(X)或其盐与化合物(XXVIII)或其盐反应，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



(XXXI)

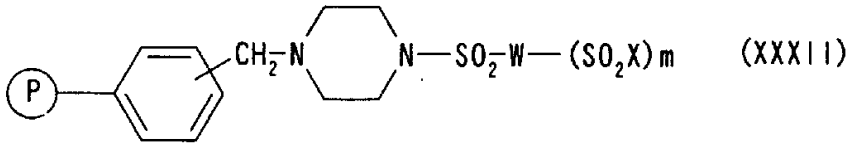
其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(X)可从市场上得到或可通过，例如，将市场上得到的 Merrifield 树脂与邻苯二甲酰亚胺反应，然后将所得到的化合物与肼反应而得到，化合物(XXVIII)或其盐可从市场上得到，或可通过上述方法得到。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVIII)和约 1 到约 10 摩尔碱如二异丙基乙胺和三甲胺与约 1 摩尔载体(X)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷和四氢呋喃。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

通过使载体(X)与化合物(XII)或其盐反应制备包含于载体(I)中的载体(XIII)或其盐的方法也可用与该反应相同的方式进行。

E. (1)通过使化合物(XIV)或其盐与化合物(XXVI)或其盐反应，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



(XXXII)

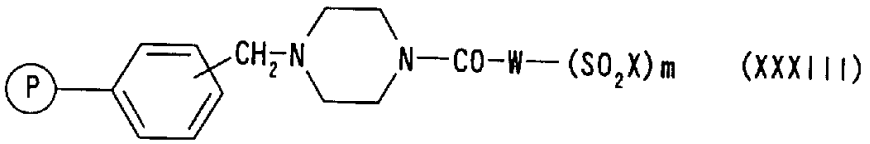
其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(XIV)可从市场上得到或可通过，例如，将市场上得到的 Merrifield 树脂与哌啶反应而得到，化合物(XXVI)或其盐可从市场上得到，或可通过上述方法得到。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVI)和约 1 到约 10 摩尔碱如二异丙基乙胺和三甲胺与约 1 摩尔载体(XIV)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷和四氢呋喃。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

通过使载体(XIV)与化合物(VIII)或其盐反应制备包含于载体(I)中的载体(XV)或其盐的方法可用与上述反应相同的方式进行。

(2)通过使化合物(XIV)或其盐与化合物(XXVIII)或其盐反应，可制备包含在载体(I)中的下式表示的载体或其盐:



(XXXIII)

其中各符号定义如上。

该反应中使用的载体(XIV)可从市场上得到或可通过，例如，将市场上得到的 Merrifield 树脂与哌嗪反应而得到，化合物(XXVIII)或其盐可从市场上得到，或可通过上述方法得到。

进行该反应时，可使用约 1 到约 10 摩尔化合物(XXVIII)和约 1 到约 10 摩尔碱如二异丙基乙胺和三甲胺与约 1 摩尔载体(XIV)或其盐反应。该反应优选在溶剂中进行，可使用非质子传递溶剂如二氯甲烷和四氢呋喃。通常反应在约-50 ℃到约 100 ℃下进行约 0.5 小时到约 72 小时。

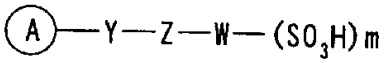
通过使载体(XIV)与化合物(XII)或其盐反应制备包含于载体(I)中的载体(XVI)或其盐的方法可用与上述反应相同的方式进行。

按这种方法得到的有机合成所需的连接物结合的载体(I)或其盐可通过，例如，过滤，洗涤和离心来将其分离和纯化，当载体(I)以游离形式得到时，可按常规方式将其转化为盐，或当载体以盐形式得到时，可将其转化为游离形式或另一种盐，然后将该载体分离和纯化。或者，反应混合物可直接作为下一步骤的原料。

下文将描述本发明载体(I)或其盐制备方法的特例。为了方便，本申请描述了使用聚苯乙烯作为载体的实施例，但是本发明并不限于此，也可以相同的方式用其他载体进行制备。

a) 将磺酸酯树脂转化成卤代磺酰基树脂的方法

通过使下式:



(其中各符号定义如上)表示的具有磺酸酯基的市场上可得到的或通过已知方法可制备的树脂，与磺酰卤和三取代的膦(如三苯膦)反应，可得到端基上具有卤代磺酰基的树脂。该反应优选地在非质子传递溶剂如二氯甲烷中进行，在约-50 ℃到约 50 ℃，优选约 0 ℃到约 25 ℃下，进行约 0.5 小时到约 24 小时，反应完全。

b) 使在树脂上可取代的苯基与卤代磺酸反应制备具有卤代磺酰基苯基的树

脂的方法

具有卤代磺酰基苯基的树脂可通过使具有可被取代的苯基的树脂如聚苯乙烯树脂等与卤代磺酸反应而得到。该反应优选地在无溶剂或在惰性溶剂如二氯甲烷中进行，在约 0 ℃到约 150 ℃，优选约 70 ℃到约 110 ℃下，进行约 1 小时到约 24 小时。

c) 使 1,3-苯磺酰二卤衍生物与树脂上的氨基反应制备具有卤代磺酰基的树脂的方法

具有卤代磺酰基的树脂可通过使具有伯氨基或仲氨基的树脂如氨甲基聚苯乙烯或哌啶甲基聚苯乙烯与 1,3-苯磺酰二卤衍生物反应而得到。该反应通常在碱如二异丙基乙胺的共存下，在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中进行，在约-50 ℃到约 50 ℃，优选约 0 ℃到约 25 ℃下，进行约 0.5 小时到约 24 小时。

d) 使 1,3-苯磺酰二氯衍生物与聚苯乙烯树脂反应制备具有卤代磺酰基的树脂的方法

该反应通常在刘易斯酸催化剂如氯化铝的存在下，在惰性溶剂如二氯甲烷，1,2-二氯乙烷或硝基乙烷中进行，在约-50 ℃到约 100 ℃，优选约 0 ℃到约 25 ℃下，进行约 1 小时到约 24 小时。

e) 使 3,5-二(卤代磺酰基)苯甲酰卤衍生物与树脂上的氨基反应制备具有卤代磺酰基的树脂的方法

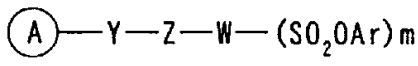
具有卤代磺酰基的树脂可通过使具有伯氨基或仲氨基的树脂如氨甲基聚苯乙烯或哌啶甲基聚苯乙烯与 3,5-二(卤代磺酰基)苯甲酰卤衍生物反应而得到。该反应通常在碱如二异丙基乙胺的共存下，在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中进行，在约-50 ℃到约 50 ℃，优选约 0 ℃到约 25 ℃下，进行约 0.5 小时到约 24 小时。

按上述方法得到的本发明连接物结合的载体(I)或其盐在快速制备很多种类具有相似化学结构的有机化合物，特别是具有对碱不稳定的官能基的化合物中极其有用。下面说明这种制备的典型例子。

步骤 1. 将具有芳香羟基的化合物载在用于有机合成的结合连接物的载体(I)上

将式:Ar-OH 表示的具有芳香羟基的化合物，其中 Ar 定义如上，与按上述方法得到的结合连接物的载体(I)或其盐反应，并载在其上，可得到下式表

示的化合物或其盐:



其中各符号定义如上。

本申请中，上式表示的化合物的盐可以是任何盐，只要它对反应无干扰，可举出的盐有，例如，无机碱盐，有机碱盐，无机酸盐，有机酸盐，以及碱性或酸性氨基酸盐。

无机碱盐的优选例包括碱金属盐如钠盐，钾盐，铯盐和锂盐;碱土金属盐如钙盐、镁盐;以及铝盐和铵盐。有机碱盐的优选例包括与有机胺，例如，三甲胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二环己基胺，N，N'-二苄基乙二胺和二异丙基胺形成的盐。

无机酸盐的优选例包括与盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸形成的盐。有机酸盐的优选例包括与甲酸，乙酸，三氟乙酸，富马酸，草酸，邻苯二甲酸，柠檬酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苹果酸，甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，烷基磺酸，或芳基磺酸形成的盐。

与碱性氨基酸形成的盐的优选例包括与精氨酸，赖氨酸和鸟氨酸形成的盐，与酸性氨基酸形成的盐的优选例包括与天冬氨酸，谷氨酸形成的盐。

该反应通常在碱的存在下进行，优选的碱为有机胺如三乙胺，二异丙基乙胺和吡啶，金属氢化物如氢化钠，金属醇化物如叔丁醇钾和金属碳酸盐如碳酸钾。反应溶剂可使用能将所述树脂溶胀并在反应条件下保持惰性的有机溶剂，优选四氢呋喃，二氯甲烷，等。该反应通常在在约-50 ℃到约 50 ℃，优选约 0 ℃到约 25 ℃下，进行约 1 时到约 24 小时。反应后，通常用合适的溶剂洗涤，除去过量的底物(具有芳香羟基的化合物)和碱，以及反应时形成的盐。

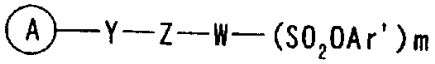
步骤 2. 在上述化合物或其盐中的 Ar 上引入取代基，和/或将 Ar 上的取代基转化成另一取代基

如果需要，可使用各种有机合成反应在上述步骤 1 得到的化合物或其盐的 Ar 上引入取代基，和/或将 Ar 上的取代基转化为其他取代基。一般说来，本发明用于有机合成的连接物结合的载体(I)化学性质稳定，可适应各种有机反应条件如酸，碱，氧化，还原，加热等，可广泛地应用各种反应条件，而载体不会解离。如 T.W.Green and P.G.M.Wuts， Protective Groups in Organic

Synthesis， 2nd ed.， John Wely & Sons Inc.， New York(1991)所述，从甲磺酸芳基酯和甲苯磺酸芳基酯的稳定性可容易地估计载体稳定的反应条件。所需的反应结束后，过量试剂和由该试剂衍生的副产物可通过用合适的溶剂洗涤或通过将其减压蒸发而除去。

步骤 3. 解离所得化合物或其盐

通过使步骤 2 得到的下式化合物或其盐;



(其中各符号定义如上)与还原剂反应，可还原性地解离芳香磺酸酯上的 O-Ar 键，从而得到式:H-Ar 表示的化合物，其中各符号定义如上。该还原剂可使用 M.Hudlicky in Reductions in Organic Chemistry， p.90， John Wely & Sons Inc.， New York(1984)所述的能还原性地解离芳基磺酸酯的还原剂，但优选使用均匀体系过渡金属配合物催化剂和氢化物源的结合。作为均匀体系过渡金属配合物催化剂，优选使用钯配合物，镍配合物，等。作为氢化物源，优选使用各种甲酸盐，各种氢化锡(IV)，各种甲硅烷基氢化物，和各种碱金属硼氢化物等，更优选使用甲酸与有机胺的盐，(它可通过蒸馏容易地除去)或三乙基甲硅烷。

通过上述处理解离的，其中 Ar'定义如上的，式 H-Ar'表示的芳香化合物或其盐可通过常规纯化技术如硅胶柱层析，蒸馏，升华，重结晶等进行纯化。当得到的 H-Ar'为游离形式时，可在以常规方式转化成盐后分离和纯化，或当得到的 H-Ar'为盐时，可在转化成游离形式后分离和纯化。

在合成式(I)表示的用于有机合成的结合连接物的载体或其盐和合成其中 Ar'定义如上的式 H-Ar'化合物的每一步中，如果存在官能基 NH_2， OH， COOH 等，可使用保护基，如果需要，反应结束后，除去保护基。

当 Ar-OH 上存在如被保护的氨基，被保护的羟基和被保护的羧基的官能基时，它们的保护基可在载体上除去，也可在从载体上解离后除去。

上述这些步骤都使用了这种载体，从而可合成各种具有芳香环的有机化合物。具体说，该载体适用于被称为组合化学的技术，该技术可同时合成很多种化合物，在这种情况下，这些载体既可用于交替法，也可用于平行法。

下面，本发明将参照参考例，实施例和对照例更详细地描述本发明，但是，这些并不是要用来限制本发明。

其中所使用的缩写的意义如下：

Boc: 叔丁氧羰基

THF: 四氢呋喃

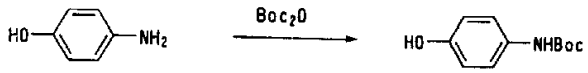
HOBt: 1-羟基苯并三唑

DNF: 二甲基甲酰胺

DPPP: 1,3-二(二苯基膦基)丙烷

TFA: 三氟乙酸

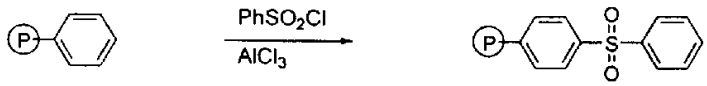
参考例 1： N-Boc-氨基苯酚的制备



将 p-氨基苯酚(10.9g， 0.1mol)悬浮在无水 THF(100ml)中，加入二叔丁基碳酸酯(23ml， 0.12mol)，将该混合物在室温下搅拌过夜。将减压浓缩得到的残留物通过硅胶柱层析(200g，乙酸乙酯)纯化，并用乙酸乙酯-己烷重结晶从而得到标题化合物， 20.47g 淡黄色结晶。

IR (KBr) 1693 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 1.51 (3H, s), 4.86 (1H, s), 6.33 (1H, brs), 6.7-6.8 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m).

参考例 2： 苯基磺酰基树脂的制备



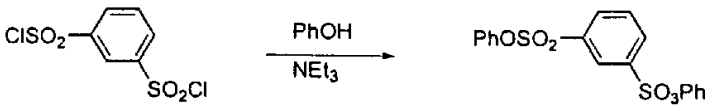
将聚苯乙烯树脂(1%DVB， 100-200 目， 5g)在无水二氯甲烷中溶胀，加入苯磺酰氯(6.4ml， 0.50mmol)和氯化铝(6.7g， 50mmol)，将该混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 THF(50ml)，将树脂滤出，依次用 THF， 1N 盐酸-THF(1:1)， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 9.64g 标题树脂。

分析： S10.07 。

参考例 3： 哌嗪-1-基甲基树脂的制备

将氯甲基聚苯乙烯树脂(Merrifield resin)(20g)在无水二噁烷中溶胀，加入哌嗪(10.3g， 0.12mol)，将该混合物在 70 ℃搅拌 16 小时。将树脂滤出，依次用 THF， 1N NaOH-THF，水， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 20.1g 标题树脂。分析： N2.65

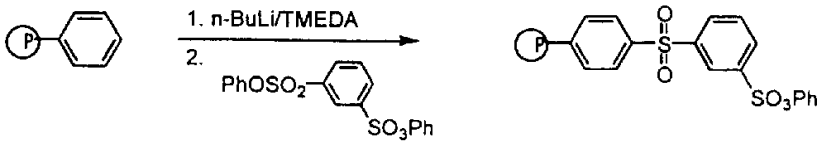
参考例 4: 二苯基 1,3-苯二磺酸酯的制备



将三乙胺(28ml， 0.2mol)加入苯酚(19g， 0.2mol)溶于无水 THF(200ml)形成的溶液中，用冰冷却下，加入 1,3-苯二磺酰基二氯(25g， 91mmol)，将该混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 0.5N 盐酸(200ml)，用乙酸乙酯萃取产物。将萃取液依次用水，碳酸氢钠饱和水溶液和饱和盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。减压蒸除溶剂，将所得残留物用乙酸乙酯-己烷重结晶，得到 35.5g 无色结晶状标题化合物。

IR (KBr) 1589, 1484, 1380 cm^{-1}; ^1H-NMR ($CDCl_3$) d 6.9-7.0 (4H, m), 7.2-7.4 (6H, m), 7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, dd, J = 1.8 and 8.0 Hz), 8.3-8.4 (1H, m).

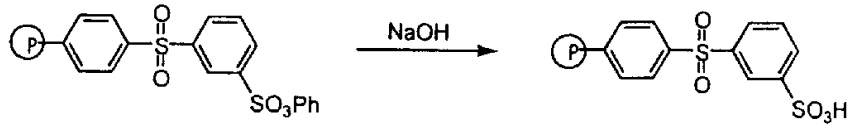
参考例 5: 3-(苯氧基磺酰基)苯基磺酰基树脂的制备



将聚苯乙烯树脂(1%DVB， 100-200 目， 6g)在无水环己烷(30ml)中溶胀，加入 TMEDA(10ml， 66mmol)和 1.6M 正丁基锂的己烷溶液(50ml，80mmol)，将该混合物在 65 ℃搅拌 4.5 小时。滗析除去上清液，先用无水环己烷后用无水甲苯洗涤树脂。将所得树脂在无水甲苯(80ml)中溶胀，加入二苯基 1,3-苯二磺酸酯(9.37g， 24mmol)，将该混合物在 50 ℃搅拌过夜。加入 1N 盐酸(50ml)，将树脂滤出，依次用 THF， 1N 盐酸-THF(1:1)， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 8.67g 标题树脂。

分析: S5.50 。

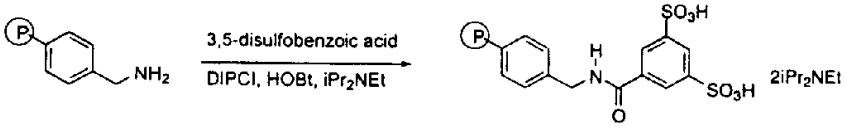
参考例 6: 3-磺酰苯基磺酰基树脂的制备



将 3-(苯氧基磺酰基)苯基磺酰基树脂(8.67g)在 THF(30ml)中溶胀，加入 3N 氢氧化钠水溶液(15ml)，将该混合物在 50 ℃搅拌过夜。将树脂滤出，依次用水， 1N 盐酸-THF(1:1)， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 7.60g 标题树脂。

分析: S5.74 。

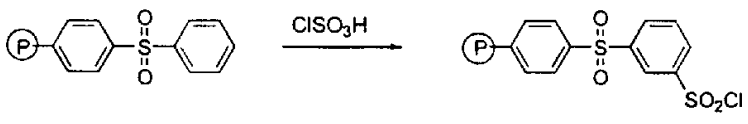
参考例 7: 3,5-二磺酰基苯甲酰基氨基甲基树脂 2-二异丙基乙胺盐的制备



将3,5-二磺酰基苯甲酸二钠(51.4g， 157.5mmol)水溶液(300ml)吸收在填装了磺酸型离子交换树脂(HCR-W2， 20-50 目， 1L)的柱中，用水洗脱。将所得洗脱液减压浓缩后，加入 N-甲基吡咯烷酮(160ml)，二异丙基乙胺(54.9ml， 315mmol)，和甲苯(300ml)，在用 Dean-Stark 装置除去水的同时，将该混合物加热回流 12 小时。减压除去甲苯，在所得残留物中加入无水 N-甲基吡咯烷酮(160ml)， HOBt(23.4g， 173mmol)，氨甲基树脂(1.7mmol/g，30g， 51mmol)，和 DIPCI(27.1ml， 173mmol)。将该混合物在室温下搅拌 4 天。，将树脂滤出，依次用 DMF， THF-H_2O(1:1)， DMF，甲醇， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 59.22g 标题树脂。

分析: N.3.72， S5.64 。

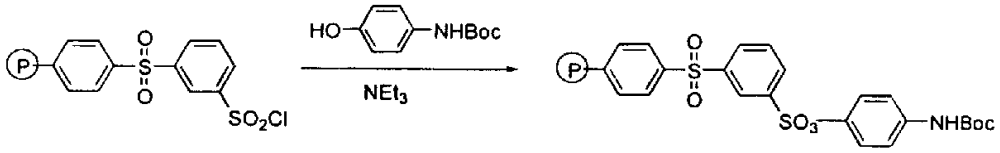
实施例 1: 3-(氯磺酰基)苯基磺酰基树脂的制备



将氯磺酸(80ml)加入参考例 2 的方法得到的苯基磺酰基树脂(8.43g)，将所得混合物在 80 ℃搅拌 12 小时。将所得树脂滤出，依次用无水二氯甲烷，无水 THF，和无水乙醚洗涤，真空干燥，得到 11.6g 标题树脂。

分析： S15.65， Cl 8.22。

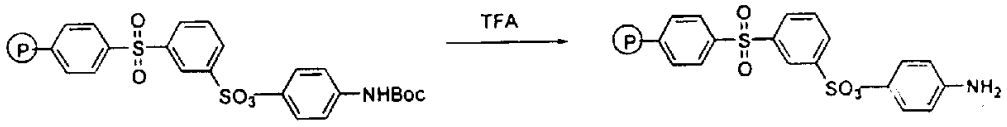
实施例 2: 在 3-(氯磺酰基)苯基磺酰基树脂上装载 N-Boc-氨基苯酚



将 N-Boc-氨基苯酚(6.3g， 30mmol)和三乙胺(4.2ml， 30mmol)溶于无水 THF(30ml)加入实施例 1 的方法得到的 3-(氯磺酰基)苯基磺酰基树脂(3g)中，将所得混合物在室温下搅拌 21 小时。将所得树脂滤出，依次用 DMF， 1N 盐酸-THF(1:1)， DMF，甲醇， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 3.59gN-Boc-氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂。

分析： N1.65， S13.00。

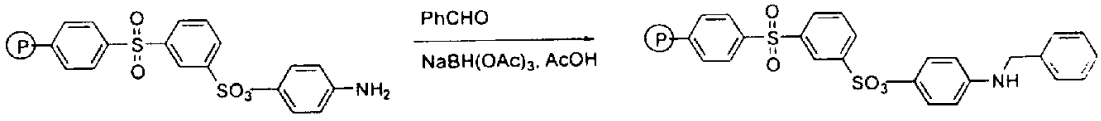
实施例 3: 从 N-Boc-氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂上除去 Boc



在 N-Boc-氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂(3.4g)中加入 TFA-二氯甲烷(1:1， 20ml)，将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。将所得树脂滤出，依次用 THF， DMF，甲醇， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 3.06g 氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂。

分析： N1.75， S13.78。

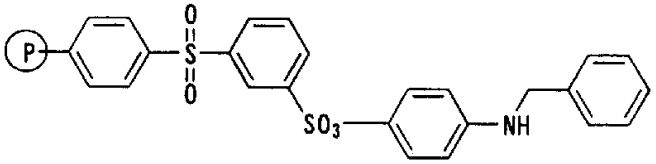
实施例 4: N-苄氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂的制备



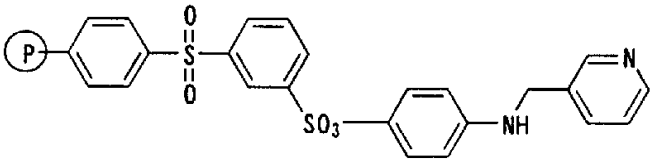
(1) 将氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂(600mg)在二氯甲烷(2ml)中溶胀，

加入苯甲醛(0.16ml)，将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。在所得悬浮液中加入二氯甲烷(4ml)，并加入乙酸(0.22ml， 3.8mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.8g， 3.8mmol)，将该混合物在室温下搅拌 18 小时。将所得树脂滤出，依次用甲醇， DMF，甲醇， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 647mg 标题树脂。

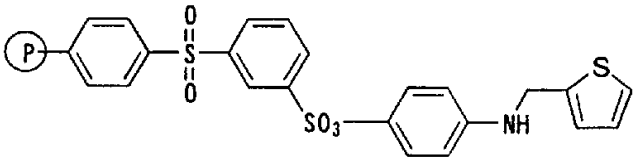
(2) 分别使用烟碱醛(b)， 2-噻吩甲醛(c)， 2-甲酰基噻唑(d)，对甲氧基苯甲醛(e)，间甲氧基苯甲醛(f)， 4-苯氧基苯甲醛(g)， 3-(4-甲氧基苯氧基)苯甲醛(h)代替苯甲醛(a)，按与(1)相同的方式反应，得到下列相应的树脂。



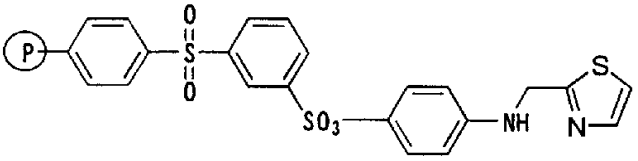
(a)



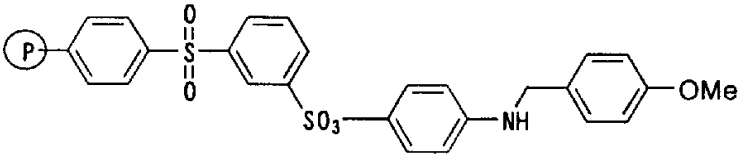
(b)



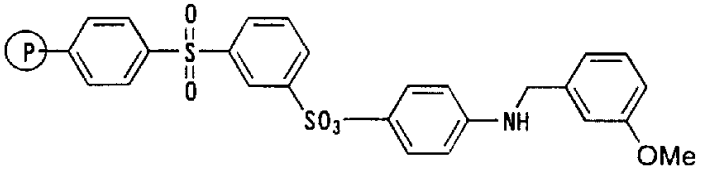
(c)



(d)

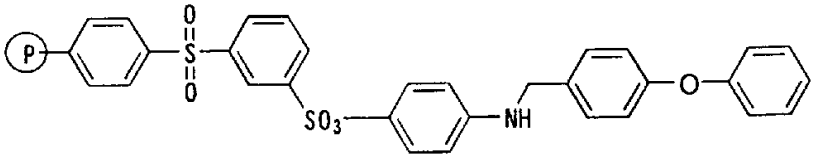


(e)

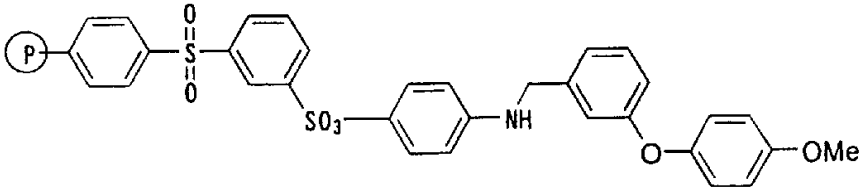


(f)

99.09.09

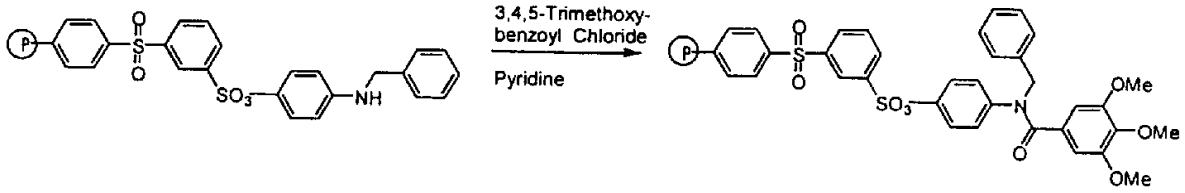


(g)



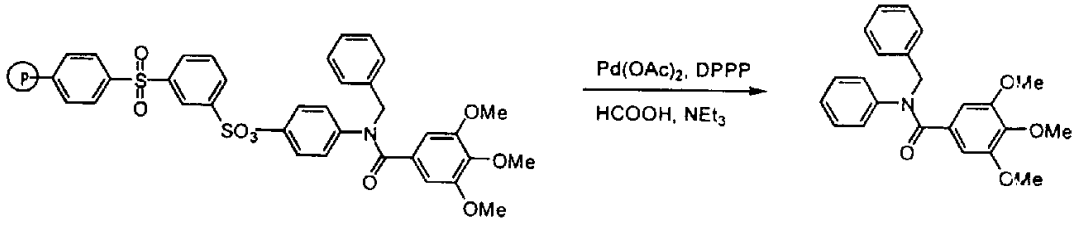
(h)

实施例 5: N-苄基-N-(3，4，5-三甲氧基苯甲酰基)氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂的制备



将 N-苄基氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂(40mg)在无水 THF(0.4ml)中溶胀，加入吡啶(0.16ml，0.6mmol)，和 3，4，5-三甲氧基苯甲酰氯(115mg，0.5mmol)溶于无水 THF(0.4ml)形成的溶液，将所得混合物在室温下搅拌 14 小时。将所得树脂滤出，依次用 DMF，水-THF(1:1)，DMF，甲醇，THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 46mg 标题树脂。

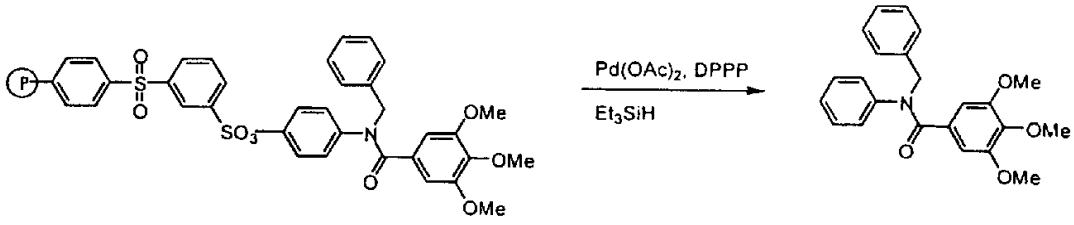
实施例 6: 通过还原解离制备 N-苄基-N-苯基-3，4，5-三甲氧基苯甲酰胺



将乙酸钯(33mg，0.15mmol)和 DPPP(69mg，0.17mmol)溶于无水 THF 然后加入三乙胺(1.7ml，12mmol)和甲酸(0.45ml，12mmol)的所得 0.3ml 溶液，加到 N-苄基-N-(3，4，5-三甲氧基苯甲酰基)氨基苯氧基磺酰基苯基磺酰基树脂(46mg)中，并在 90 ℃搅拌 12 小时。将所得树脂滤出，用 THF 洗涤，将滤液和洗液合并，减压浓缩。将所得残留物通过硅胶柱层析(0.26g，乙酸乙酯)，得到 2.7mg 标题化合物。

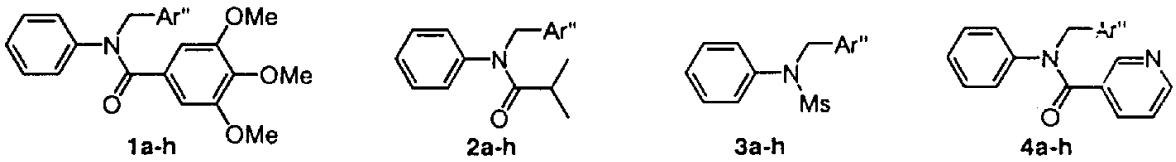
IR (KBr) 1644 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d 3.61 (6H, s), 3.78 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.59 (2H, s), 6.9-7.3 (10H, m).

实施例 7: 通过还原解离制备 N-苄基-N-苯基-3， 4， 5-三甲氧基苯甲酰胺

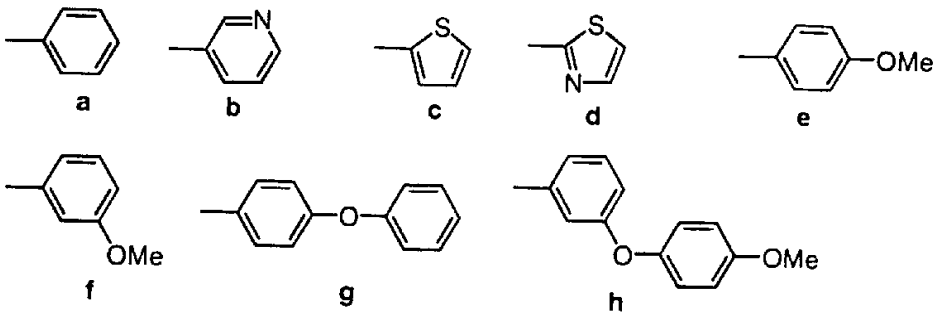


(1) 除使用三乙基硅烷代替三乙胺和甲酸外，按与实施例 6 相同的方式，得到标题化合物。

(2) 按与(1)相同的方式得到下列化合物。

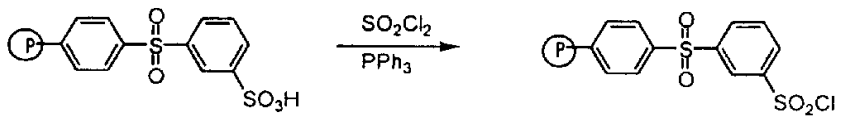


其中 Ar"表示下列基团。



1a: 1644 cm^{-1}, 1b: 1644 cm^{-1}, 1c: 1642 cm^{-1}, 1d: 1645 cm^{-1},
1e: 1642 cm^{-1}, 1f: 1642 cm^{-1}, 1g: 1642 cm^{-1}, 1h: 1644 cm^{-1}
2a: 1655 cm^{-1}, 2b: 1655 cm^{-1}, 2c: 1655 cm^{-1}, 2d: 1659 cm^{-1},
2e: 1655 cm^{-1}, 2f: 1655 cm^{-1}, 2g: 1655 cm^{-1}, 2h: 1655 cm^{-1}
3a: 1335 cm^{-1}, 3b: 1339 cm^{-1}, 3c: 1335 cm^{-1}, 3d: 1343 cm^{-1},
3e: 1335 cm^{-1}, 3f: 1339 cm^{-1}, 3g: 1341 cm^{-1}, 3h: 1341 cm^{-1}
4a: 1644 cm^{-1}, 4b: 1644 cm^{-1}, 4c: 1644 cm^{-1}, 4d: 1652 cm^{-1},
4e: 1644 cm^{-1}, 4f: 1644 cm^{-1}, 4g: 1644 cm^{-1}, 4h: 1646 cm^{-1}

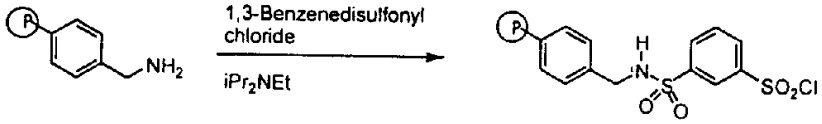
实施例 8: 3-(氯磺酰基)苯基磺酰基树脂的制备



将三苯膦(10g， 38mmol)溶于无水二氯甲烷(50ml)，冰冷却下依次加入磺酰氯(3.1ml， 38mmol)和参考例 6 的方法得到的 3-磺酰基苯基磺酰基树脂(7.46g)，偶尔晃动下，将所得混合物在室温下放置 20 小时。将所得树脂滤出，用无水二氯甲烷洗涤，真空干燥，得到 8.28g 标题树脂。

分析： S4.97 。

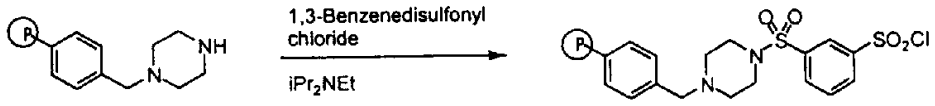
实施例 9： 3-(氯磺酰基)苯基磺酰基氨甲基树脂的制备



将氨甲基树脂(1g)依次用无水 THF 和无水二氯甲烷洗涤，然后依次加入无水二氯甲烷(10mm)，二异丙基乙胺(0.63ml， 3.6mmol)和 1,3-苯二磺酰氯(0.99g， 3.6mmol)，将所得混合物在室温下搅拌 1 天。将所得树脂滤出，依次用 1N 盐酸-THF， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 1.40g 标题树脂。

分析： S6.47 。

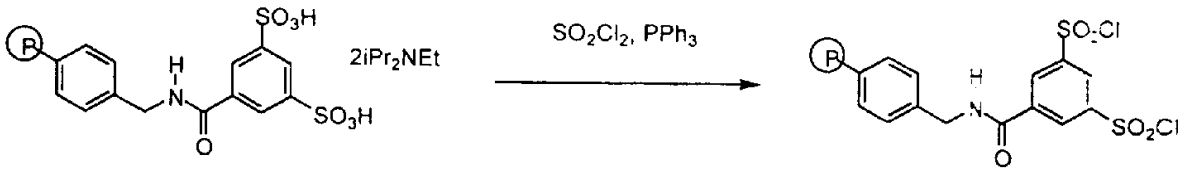
实施例 10： 4-[3-(氯磺酰基)苯基磺酰基]哌嗪-1-基甲基树脂的制备



将参考例 3 的方法得到的哌嗪-1-基甲基树脂(1g)依次用无水 THF 和无水二氯甲烷洗涤，然后依次加入无水二氯甲烷(10ml)，二异丙基乙胺(0.63ml ，3.6mmol)和 1,3-苯二磺酰氯(0.99g， 3.6mmol)，将所得混合物在室温下搅拌 1 天。将所得树脂滤出，依次用 1N 盐酸-THF， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 1.26g 标题树脂。

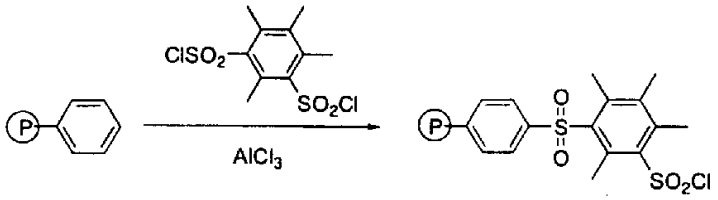
分析： S3.10 。

实施例 11： 3,5-二(氯磺酰基)苯甲酰基氨甲基树脂的制备



将三苯膦(23.6g， 90mmol)在二氯甲烷中的溶液冷却至-78 ℃，加入磺酰氯(8.0ml， 100mmol)和参考例 7 的方法得到的 3,5-二磺酰基苯甲酰基氨基甲基树脂 2-二异丙基乙胺盐(10g)，将所得混合物在室温下搅拌 22 小时。将所得树脂滤出，依次用 THF， 1N 盐酸-THF(1:1)， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 8.27g 标题树脂。

实施例 12： 3-(氯磺酰基)-2,4,6-三甲基苯基磺酰基树脂的制备

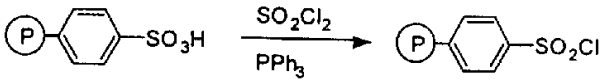


将聚苯乙烯树脂(1g)在无水二氯甲烷(10ml)中溶胀，加入 2,4,5,6， 四甲基-1,3-苯二磺酰基二氯(4g)和氯化铝(1.6g)，将该混合物在室温下搅拌过夜。将所得树脂滤出，依次用二氯甲烷， 1N 盐酸-THF， THF，和乙醚洗涤，真空干燥，得到 2.06g 标题树脂。

分析： S10.34， Cl5.47 。

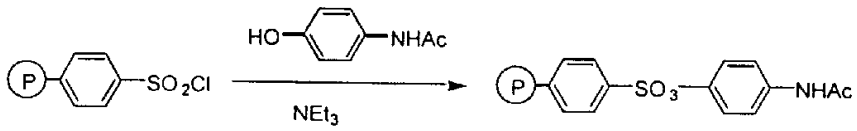
比较实施例 1:

(1) 氯磺酰基树脂的制备



在-78 ℃下，将磺酰氯(16ml)加入三苯膦(47.2g)的二氯甲烷溶液中，在所得溶液中加入磺酸型离子交换树脂(Bio-Rad AG50WX2，树脂用 P_2O_5 干燥，10g)。将该混合物在室温下搅拌 22 小时。将所得树脂滤出，用无水二氯甲烷(50ml)洗涤，真空干燥，得到 11.7g 氯磺酰基树脂。

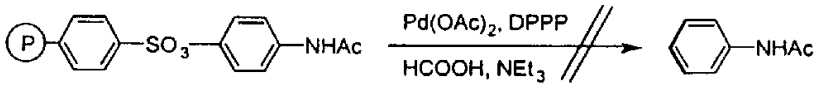
(2) 在氯磺酰基树脂上装载 4-乙酰氨基苯酚



将无水 THF(10ml)， 4-乙酰氨基苯酚(2.27g，)和三乙胺(2.1ml)加入上述(1)得到的树脂(937mg)中，将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。在反应溶液

中加入 1N HCl(20ml), 将所得树脂滤出, 依次用 DMF， 1N 盐酸-THF(1:1), DMF， THF， 甲醇， THF， 和乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 1.31g4-乙酰氨基苯氧基磺酰基树脂。

(3) 还原解离的讨论



使用上述(2)得到的树脂, 在与实施例 6 相同的条件下进行这一反应。但是未得到 N-乙酰苯胺。

工业实用性

通过使用本发明载体(I)或其盐, 可在短时间内有效地制备很多种类的具有不同取代基的有机化合物。