

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 24/00

G01N 33/543

A61K 49/00

C07C 17/00

C07C 19/08



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813333.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1205468C

[22] 申请日 1998.12.14 [21] 申请号 98813333.4

[30] 优先权

[32] 1997.12.17 [33] US [31] PCT/US97/23920

[32] 1998. 6. 24 [33] US [31] 60/090,558

[32] 1998. 6. 24 [33] US [31] 60/090,563

[86] 国际申请 PCT/US1998/026512 1998.12.14

[87] 国际公布 WO1999/031491 英 1999.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.26

[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 V·K·纳古拉帕里 E·奥顿

J·E·艾雷

P·H·克罗里科斯基

审查员 徐晓亚

[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 任宗华

权利要求书 5 页 说明书 52 页 附图 6 页

[54] 发明名称 用氟 NMR 定量表示固相反应的方法和含氟固相反应组分

[57] 摘要

本发明涉及用¹⁹F NMR 监视和定量表示固相反应及用于其中的含氟固相试剂。

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

1. 一种定量表示固相反应的方法, 包括:

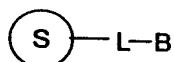
(a) 使固相反应组分或含氟固相反应组分与反应物或含氟反应物反应形成含氟固相反应产物;

(b) 得到所述含氟固相反应产物的 ^{19}F NMR 波谱; 和

(c) 比较对应于所述含氟固相反应产物的 ^{19}F 共振的积分与对应于内标中所含标准 ^{19}F 共振的积分。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述 ^{19}F NMR 波谱是用幻角自旋获得的。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述内标是下式的含氟固相反应组分:



其中

$\textcircled{\text{S}}$ 为可选地含有一或多个氟原子的固态载体;

L 不存在或为可选地含有一或多个氟原子的连接基, 条件是所述固态载体和所述连接基至少之一含有至少一个氟原子; 和

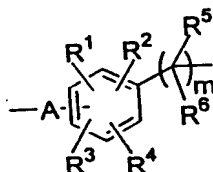
B 为适用于与反应物反应形成含氟固相反应产物的官能基团。

4. 权利要求 3 的方法, 其中所述固态载体含有一或多个氟原子。

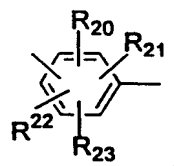
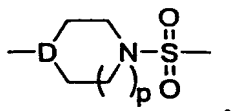
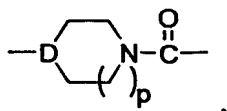
5. 权利要求 3 的方法, 其中

$\textcircled{\text{S}}$ 为固态载体;

L 为下式的基团



A 不存在或选自



$-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{YC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^7\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CHR}^7-$ 、 $-\text{CHR}^7\text{Y}-$ 和 $-\text{CHR}^7\text{YC}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-$;

B 为卤素、NHP、OW 或 SO_2Z ;

D 为 CH 或 N;

P 为 H 或胺保护基;

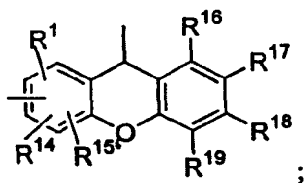
W 为 H、NHP、 NPR^9 、 $\text{NC}(\text{O})\text{Cl}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 SO_2R^9 或 $\text{C}(\text{O})$ -咪唑-1-基;

Y 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$;

Z 为 Cl、OH、 OR_a 或 NR^9R^{12} ;

R^1 为 F, 或当 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 之一为 F 时, R^1 为 H、烷基、烷氧基、卤素、CN 或 NO_2 ;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为 H、烷基、烷氧基、卤素、CN 或 NO_2 , 或者 R^2 、 R^3 和 R^4 之一与 R^5 和 R^6 之一和与之相连的碳原子一起定义下式的基团:



R^5 和 R^6 独立地为 $-\text{H}$ 、烷基、苯基或被一或多个选自烷基、烷氧基、卤素、腈和 $-\text{NO}_2$ 的取代基取代的苯基;

R^7 和 R^8 独立地为 H 或低级烷基;

R^9 和 R^{13} 独立地为脂族或芳族的;

R^{10} 和 R^{11} 独立地为 H、脂族或芳族的;

R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 独立地选自 H、烷基、烷氧基、卤素、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$;

m 为 0 或 1;

n 为 1-6; 和

p 为 0、1 或 2.

6. 权利要求5的方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为F; R^5 和 R^6 之一为H, R^5 和 R^6 之另一为H或2, 4-二甲氧基苯基。

7. 权利要求6的方法, 其中B为F、OW或 SO_2Z 。

8. 权利要求7的方法, 其中A为亚苯基、 $-C(O)-$ 、 $-YC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 或 $-CHR^7O-$ 。

9. 权利要求5的方法, 其中所述含氟固相反应组分选自:

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、

4-(0-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-0-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-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-五氟苯甲酰-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氧甲基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氧甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氧甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

N-(4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰基)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂、

N-(2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂、

N-(2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯)-吡啶子基甲基-4-聚苯乙烯树脂、

N-(4-羟基-2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰基)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂、

N-((2, 3, 5, 6-四氯苯基-4-磺酸)磺酰)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂、

N-((2, 3, 5, 6-四氯苯基-4-磺酰氯)磺酰)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氯苯基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、和

2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂。

10. 权利要求5的方法, 其中所述含氯固相反应组分选自:

4-羧基-2, 3, 5, 6-四氯苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂、

4-(0-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氯苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂、

4-(2', 4'-二甲氧基苯基-0-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氯苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氯苯甲酰氯甲基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯甲酰氯甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、表示为

2, 3, 5, 6-四氯苯甲酰氯甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-五氯苯甲酰-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯甲酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氯苯甲酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰氯甲基-聚苯乙烯树脂、

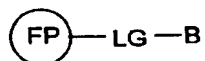
2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰氯甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、和

2, 3, 5, 6-四氯苯磺酰氯甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂。

11. 权利要求5的方法, 其中所述含氯固相反应组分为4-羟基-2, 3,

5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-聚苯乙烯树脂。

12. 一种含氟固相反应组分, 有以下通式:



其中

$\textcircled{\text{FP}}$ 为含一或多个氟原子的固态载体;

LG 不存在或为连接基, 其中 LG 可选地被一或多个氟原子取代; 和
B 为适合与反应物反应形成含氟固相反应产物的官能基团。

13. 权利要求 12 的含氟固相反应组分, 是通过聚合包含至少一种含氟单体的混合物制备的。

14. 权利要求 13 的含氟固相反应组分, 其中所述含氟单体为 4-氟苯乙烯。

15. 权利要求 13 的含氟固相反应组分, 是通过聚合苯乙烯、4-氟苯乙烯、1, 4-二乙烯苯和 4-乙烯基苄基氯的混合物制备的。

16. 权利要求 1 的方法, 其中所述固相反应组分为 Merrifield 树脂, 所述含氟反应物为 4-氟苯酚。

用氟 NMR 定量表示固相反应的方法和含氟固相反应组分

发明领域

本发明涉及用 ^{19}F NMR 监视和定量表示固相反应及用于其中的含氟固相试剂。

发明背景

其中试剂固定在对所用试剂和反应条件惰性且不溶于所用介质的高分子材料上的固相合成技术是制备酰胺和肽以及进行各种官能基转换的重要合成工具。关于固相肽合成，在以下文献中已有许多技术总结：J.M. Stewart and J.D. Young, “固相肽合成 (Solid-phase Peptide Synthesis)”, 2nd. Ed., Pierce Chemical Co.(Chicago, IL, 1984); J. Meienhofer, “激素蛋白质和肽 (Hormonal Proteins and Peptides)”, vol. 2, p.46, Academic Press(New York), 1973; 和 E. Atherton and R.C. Sheppard, “固相肽合成：实用途径 (Solid-phase Peptide Synthesis: A Practical Approach)”, IRL Press at Oxford University Press(Oxford, 1989)。关于固相法在制备非肽分子中的应用参见 Leznoff, C.C., Acc. Chem. Res., 1978, 11, 327-333。关于高分子试剂在官能基转换中的应用参见 A. Akelah and D.C. Sherrington, “有机合成中官能化聚合物的应用 (Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis)”, “化学评述 (Chem Rev.)”, 1981, 81, 557-587 和 W.T. Ford and E.C. Blossey, “使用载体试剂的制备化学中的聚合物载体试剂、聚合物载体催化剂和聚合物载体偶合反应 (Polymer Supported Reagents, Polymer supported Catalysts, and Polymer Supported Coupling Reactions, in Preparative Chemistry using Supported Reagents)”, Pierre Laszlo, ed., Academic Press, Inc., 193-212(1987)。关于高分子试剂在氧化反应中的应用参见 J.M.

J. Frechet et al., “有机化学杂志 (J. Org. Chem.)”, 1978, 43, 2618 和 G. Cainelli et al., “美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.)”, 1976, 98, 6737. 关于高分子试剂在卤化反应中的应用参见 J.M.J. Frechet et al., “大分子科学化学杂志 (J. Macromol. Sci. Chem.)”, 1977, A-11, 507 和 D.C. Sherrington et al., “欧洲聚合物杂志 (Eur. Polym. J.)”, 1977, 13, 73. 关于高分子试剂在环氧化反应中的应用参见 J.M.J. Frechet et al., “大分子 (Macromolecules)”, 1975, 8, 130 和 C.R. Harrison et al., “化学会化学通讯杂志 (J. Chem. Soc. Chem. Commun.)”, 1974, 1009. 关于高分子试剂在酰化反应中的应用参见 M.B. Shambhu et al., “四面体通讯 (Tet. Lett.)”, 1973, 1627 和 M.B. Shambhu et al., “化学会化学通讯杂志 (J. Chem. Soc. Chem. Commun.)”, 1974, 619. 关于高分子试剂在 Wittig 反应中的应用参见 S.V. McKinley et al., “化学会化学通讯杂志 (J. Chem. Soc. Chem. Commun.)”, 1972, 134.

还发现高分子试剂广泛用于组合合成和制备组合库 (libraries). 参见 F. Balkenhohl et al., “应用化学 (国际英文版) (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.)”, 1996, 35, 2288-2337 和 L.A. Thompson et al., “化学评述 (Chem Rev.)”, 1996, 96, 555-600.

然而, 用高分子试剂监视和定量表示反应的分析方法尚未象固相技术本身那样发展. 一般地, 使试样与固态载体分裂, 通过常规手段如 TLC、IR 和 ^1H NMR 分析. 从固态载体中除去试样是很耗时的, 可能导致反应产物改变. 因而, 定量表示和监视树脂粘合的试样的官能基互变分析方法是继续发展固相合成技术的关键.

报道的关于用氟 NMR 分析树脂粘合的试样的进展包括: 用 ^{19}F NMR 表征含氟芳香化合物与 TentaGel 树脂键合所得产品 (Svensson et al., “四方体通讯 (Tetrahedron Lett.)”, 1996, 37, 7649); 用 ^{19}F NMR 和魔角自旋 ^{19}F NMR 监视来自与 Rink 树脂键合的 4-氟-3-硝基苯甲酰胺的氟的亲核取代 (Shapiro et al., “四方体通讯 (Tetrahedron Lett.)”, 1996, 37, 4671); 用对羟甲基苯甲酸、3-[4-(羟甲基苯基)]链烷酸、

和 4-(羟甲基)苯氧基乙酸连接剂的氟化相似物用凝胶相 ^{19}F NMR 监视固相合成 (Svensson et al., “四方体通讯 (Tetrahedron Lett.)”, 1998, 39, 7193-7196); 和用凝胶相 ^{19}F NMR 定量表示树脂载荷的方法 (Stones et al., “四方体通讯 (Tetrahedron Lett.)”, 1998, 39, 4875-4878)。

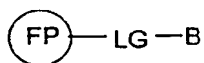
发明概述

本发明涉及用其中永久地掺入一或多个氟原子的固相合成试剂作为内标监视和定量表示固相反应的方法, 从而能通过 ^{19}F NMR 直接定量表示和监视树脂载荷和随后的固相反应, 而不需进一步处理分析试样包括加入外标或在试样上进行其它反应以掺入氟原子。

因此, 本发明主要方面涉及一种定量表示固相反应的方法, 包括:

- (a) 使固相反应组分或含氟固相反应组分与反应物或含氟反应物反应形成含氟固相反应产物;
- (b) 得到所述含氟固相反应产物的 ^{19}F NMR 波谱; 和
- (c) 比较对应于所述含氟固相反应产物的 ^{19}F 共振的积分与对应于标准 ^{19}F 共振的积分。

另一方面, 本发明涉及一种含氟固相反应组分, 有以下通式:



其中

FP 为含一或多个氟原子的固态载体;

LG 不存在或为连接基, 其中 LG 可选地被一或多个氟原子取代; 和 B 为适合与反应物反应形成含氟固相反应产物的官能基团。

另一方面, 本发明涉及一种含有已知量的氟的含氟固相反应组分, 通过固相反应组分与一定量的含氟试剂反应制备。

附图简述

图 1 为 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸的 ^{19}F MAS NMR 波谱。

图 2 为 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂的 ^{19}F MAS NMR 波谱。

图 3 为 3-氟苯甲酰胺和 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚

(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂混合物的 ^{19}F MAS NMR 波谱。

图 4 为氨甲基树脂和 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸在 DIC 和 DMAP 存在下偶联所得产品混合物的 ^{19}F MAS NMR 波谱。图 4 示出 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂在约-146 和 -164ppm 处的 ^{19}F 共振。此外, 所述 ^{19}F 波谱还包含在约-140、-144 和 -153ppm 处的共振, 对应于 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂与 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸的第二分子偶联形成酯所得意外副产物。图 4 说明本文所述方法用于检测和监视不希望副产物的生成的有效性, 从而可形成使想要的 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的产量最大的合成方法。

图 5 为 4-[1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-二甲基吡咯-4-酰]氧基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的 ^{19}F MAS NMR 波谱。

图 6 为在 5 分钟、50 分钟和 100 分钟时所取的由 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂、1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-吡咯-4-羧酸(5 当量)、4-二甲氨基吡啶(1.5 当量)和二异丙基碳化二亚胺(5 当量)组成的反应混合物的 ^{19}F MAS NMR 波谱。5 分钟时的波谱在约-153 和 -172ppm 处出现 ^{19}F 共振, 对应于 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的 ^{19}F 共振。50 分钟时, 出现对应于 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的在约-153 和约-172ppm 处、和对应于 4-[1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-二甲基吡咯-4-酰]氧基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)的在约-147 和 -158ppm 处的 ^{19}F 共振。100 分钟时的波谱主要由在-147 和 -158ppm 处的 ^{19}F 共振组成, 表明基本上所有起始的 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂都已转化成产品 4-[1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-二甲基吡咯-4-酰]氧基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂。

发明详述

术语的定义

除非另有说明，本文所用以下术语应理解为有以下意义：

“固态载体”意指对本文所述试剂和反应条件惰性且基本上不溶于所用介质的基质。代表性的固态载体包括无机基质，如硅藻土、硅胶和控孔玻璃；有机聚合物，包括聚苯乙烯包含 1-2% 苯乙烯-二乙烯苯共聚物（凝胶型）和 20-40% 苯乙烯-二乙烯苯共聚物（大孔型）、聚丙烯、聚乙二醇、聚丙烯酰胺、纤维素等；和复合的无机/高分子组合物如负载于硅藻土颗粒基体内的聚丙烯酰胺。参见 J. M. Stewart and J. D. Young, “固相肽合成工艺 (Solid-phase Peptide Synthesis)”, 2nd. Ed., Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984)。

此外，“固态载体”还包括固定于第二惰性载体上的上述固态载体，所述第二惰性载体如 Technical Manual, Multipin™ SPOC, Chiron Technologies (1995) 及其参考文献中所述钉 (pins)，包含可分开的与氨基官能化甲基丙烯酸酯共聚物接枝的聚乙烯或聚丙烯基头和惰性杆。

此外，“固态载体”还包括高分子基体如 Janda et al., “国家科学院科学方法 (Proc. Natl. Acad. Sci.)” USA, 92, 6419-6423 (1995) 和 S. Brenner, W095/16918 中所述聚乙二醇载体，它们可溶于许多溶剂但可通过添加沉淀剂使之沉淀。

“连接基”和“连接剂”意指适用于与含氟反应物反应的官能基团可通过其与所述固态载体共价相连的基团。所述连接基对于本文所述试剂和反应条件基本上是惰性的。

“含氟固相反应产物”意指固相反应组分和反应物间反应生成的产物，其中所述含氟固相反应产物包含至少一个氟原子。所述含氟固相反应产物通过以下反应制备：本文所定义的含氟固相反应组分与反应物或含氟反应物反应，或固相反应组分与含氟反应物反应。所述含氟固相反应产物可包含适用于进一步的固相反应的官能基，在此情况下可用本文所述方法定量表示所述进一步的固相反应。

“固相反应组分”意指包含多个含有适用于与反应物反应生成含氟固

相反反应产物的官能基的反应位的本文所定义的固态载体。

“含氟固相反应组分”意指含有至少一个氟原子的本文所定义的固相反应组分。

“反应物”意指包含适用于与所述固相反应组分形成共价键生成含氟固相反应产物的官能团的化合物。除拥有适用于与所述固相反应组分形成共价键的官能团之外，所述反应物可还包含至少一个适用于与其它反应物反应而与所述固态载体相连的其它官能团。所述官能团可用适合的保护基保护以避免干扰与所述固相反应组分的所述键的形成。

“含氟反应物”意指除所述适用于与所述固相反应组分形成共价键的官能团之外还包含至少一个氟原子的本文所定义的反应物，从而所述含氟反应物与固相反应组分或含氟反应组分反应形成含氟固相反应产物，其中至少一个氟原子通过所述含氟反应物掺入所述含氟固相反应产物中。

“树脂载荷”意指所述固相反应组分上的反应位与所述含氟反应物反应形成所述含氟固相反应产物的分数（即被所述含氟反应物“装载”的反应位的分数）。

“标准”意指一种含氟本体，它以已知量与含氟固相反应产物结合时可通过对比所述含氟固相反应产物的 ^{19}F 积分与所述标准的 ^{19}F 积分定量表示所述含氟固相反应产物的生成量。所述标准可以是“内标”，在此情况下所述标准以已知量物理地掺入所述固相反应组分中；或者是“外标”，在此情况下将已知量的含氟标准化合物加入所述含氟固相反应产物的试样中。

“幻角自旋”（MAS）是一种 NMR 技术，其中使试管相对于所述磁场以确定的角度取向。在固态和凝胶相 NMR 中用幻角自旋除去化学位移各向异性所致谱线增宽。所述“幻角”为约 54.7° 。关于 MAS NMR 的综述，参见 Koenig, J. L., “聚合物光谱学 (Spectroscopy of Polymers)”；American Chemical Society, Washington, DC, 1992 和 Fitch et al., “有机化学杂志 (J. Org. Chem.)”，1994, 59, 7955 及其中引用的参考文献。

“胺保护基”意指本领域已知用于保护氨基防止在合成步骤期间发生

不希望的反应并被选择性地移去的易除去的基团。用 N-保护基防止基团在合成步骤期间发生不希望的反应为本领域公知, 已知许多这种保护基, 例如参见 T.H. Greene and P.G.M. Wuts, “有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York(1991), 该文献引入本文供参考。优选的 N-保护基是: 酰基, 包括甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯乙酰基、邻硝基苯氧乙酰基、三氯乙酰基、乙酰乙酰基、4-氯丁酰基、异丁酰基、邻硝基肉桂酰基、甲基吡啶酰基、酰基异硫氰酸酯、氨基己酰基、苯甲酰基等; 和酰氧基, 包括甲氧羰基、9-苄基甲氧羰基、2, 2, 2-三氟乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基、乙烯基氧羰基、烯丙基氧羰基、叔丁氧羰基 (BOC)、1, 1-二甲基丙炔氧羰基、苄氧羰基 (CBZ)、对硝基苯亚磺酰基、对硝基苄氧羰基、2, 4-二氯苄氧羰基、和烯丙基氧羰基 (Alloc) 等。

“羧酸保护基”和“酸保护基”意指本领域已知用于保护羧酸 ($-\text{CO}_2\text{H}$) 基防止在合成步骤期间发生不希望的反应并可被选择性地移除的易除去的基团。羧酸保护基的用途为本领域公知, 已知许多这种保护基, 例如参见 T.H. Greene and P.G.M. Wuts, “有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York(1991), 该文献引入本文供参考。羧酸保护基的例子包括: 酯如甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、苄氧基甲基、取代和未取代的苯甲酰甲基、2, 2, 2-三氯乙基、叔丁基、肉桂基、取代和未取代的苄基、三甲甲硅烷基、烯丙基等; 及酰胺和酰肼包括 N, N-二甲基、7-硝基吲哚基、酰肼、N-苄基酰肼等。特别优选的羧酸保护基是叔丁基和苄基。

“羟基保护基”意指本领域已知用于保护羟基防止在合成步骤期间发生不希望的反应并可被选择性地移除的易除去的基团。羟基保护基的用途为本领域公知, 已知许多这种保护基, 例如参见 T.H. Greene and P.G.M. Wuts, “有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)”, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York(1991), 该文献引入本文供参考。羟基保护基的例子包括: 醚如甲基; 取代的甲基

醚如甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、二(2-氯乙氧基)甲基、四氢吡喃基(THP)、四氢噻喃基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等；取代的乙基醚如1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、2-(苯氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、苄基、邻硝苄基、三苄基甲基、 α -萘基二苄基甲基、对甲氧基苄基二苄基甲基、9-(9-苄基-10-氧)蒽基(三苯甲酮)等；甲硅烷基醚如三甲甲硅烷基(TMS)、异丙基二甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苄基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苄基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等；酯如甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯、苄氧基乙酸酯、异丁酸酯、新戊酸酯、金刚烷酸酯、苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯等；和碳酸酯如甲基、2,2,2-三氯乙基、烯丙基、对硝基苄基、苄基、对硝苄基、S-苄基硫代碳酸酯等。

“氨基酸”意指选自本文所定义的天然和非天然氨基酸的氨基酸。

“天然氨基酸”意指选自丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯基丙氨酸、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、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的 α -氨基酸。

“非天然氨基酸”意指没有核酸密码的氨基酸。非天然氨基酸的例子包括例如：如上所述天然 α -氨基酸的D-异构体；氨基丁酸(Aib)、3-氨基异丁酸(bAib)、戊氨酸(Nva)、 β -Ala、2-氨基己二酸(Aad)、3-氨基己二酸(bAad)、2-氨基丁酸(ABU)、 γ -氨基丁酸(GABA)、6-氨基己酸(ACP)、2,4-二氨基丁酸(ABU)、 α -氨基庚二酸、三甲基甲硅烷基-Ala(TMSA)、别-异亮氨酸(allo)、己氨酸(Nle)、t-Leu、瓜氨酸(Cit)、鸟氨酸(Orn)、2,2'-二氨基庚二酸(Dpm)、2,3-二氨基丙酸(DPR)、 α -或 β -Nal、环己基-Ala(Cha)、羟基脯氨酸、肌氨酸(Sar)等；环状氨基酸； N^{α} -烷基化氨基酸如 N^{α} -甲基甘氨酸(MeGly)、 N^{α} -乙基甘氨酸(EtGly)、和 N^{α} -乙基天冬酰胺(EtAsn)；和其中 α -碳有两个侧链取代基的氨基酸。

“等效氨基酸”意指可在本发明肽中取代另一种氨基酸而无任何明显

的功能损失的氨基酸。产生此改变中，基于侧链取代基的相似性例如关于本文所述尺寸、电荷、亲水性、水疗性 (hydropathicity) 和疏水性，进行相似氨基酸的取代。

“肽”和“多肽”意指通过酰胺键连接在一起的聚合物，其中所述单体是天然或非天然氨基酸残余。术语“肽主链”意指所述氨基酸残余通过其连接在一起的酰胺键系。术语“氨基酸残余”意指掺入所述肽或多肽中的单个氨基酸单元。

“脂族”意指由非芳族 C-H 键通过移去氢原子衍生的基团。所述脂族基可进一步被本文所定义的其它脂族或芳族基取代。代表性的脂族基包括烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、芳烯基、芳烷氧基烷基、芳烷氧羰基烷基、芳烷基、芳炔基、芳烷氧基烯基、杂芳烯基、杂芳烷基、杂芳烷氧基烯基、杂芳烷氧基烷基、杂芳炔基、稠合的芳基环烷基、稠合的杂芳基环烷基、稠合的芳基环烯基、稠合的杂芳基环烯基、稠合的芳基杂环基、稠合的杂芳基杂环基、稠合的芳基杂环烯基、稠合的杂芳基杂环烯基等。

“芳族”意指由芳族 C-H 键通过移去氢原子衍生的基团。芳族包括本文所定义的芳基和杂芳基环。所述芳基或杂芳基环可进一步被本文所定义的其它脂族或芳族基取代。代表性的芳族基团包括芳基、稠合的环烯基芳基、稠合的环烷基芳基、稠合的杂环基芳基、稠合的杂环烯基芳基、杂芳基、稠合的环烷基杂芳基、稠合的环烯基杂芳基、稠合的杂环烯基杂芳基、稠合的杂环基杂芳基等。

“酰基”意指 H-CO-或烷基-CO-基团，其中所述烷基如本文中所述。优选的酰基包含低级烷基。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”是酰基-NH-基，其中酰基如本文中所定义。

“链烯酰基”意指链烯基-CO-基团，其中链烯基如本文所定义。

“链烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的 2 至约 15 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选的链烯基有 2 至约 12 个碳原子；更优选的链烯基有 2 至约 4 个碳原子。所述链烯基可选地被一或多个本文所定义的烷基取

代基取代。代表性的链烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基丁烯基和癸烯基。

“亚烯基”代表由直链或支链烃衍生的含至少一个碳-碳双键的二价基。代表性的亚烯基包括 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 等。

“烯氧基”意指链烯基-O-基团，其中所述链烯基如本文所定义。代表性的烯氧基包括烯丙氧基或3-丁烯氧基。

“烷氧基”意指烷基-O-基团，其中所述烷基如本文所定义。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、庚氧基等。

“烷氧基亚烷基”意指烷基-O-亚烷基-基团，其中烷基和亚烷基如本文所定义。代表性的烷氧基亚烷基包括甲氧基乙基、乙氧基甲基、正丁氧基甲基、和环戊基甲氧基乙基。

“烷氧基烷氧基”意指烷基-O-亚烷基-O-基团。代表性的烷氧基烷氧基包括甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基等。

“烷氧羰基”意指酯基；即烷基-O-CO-基团，其中烷基如本文所定义。代表性的烷氧羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等。

“烷氧羰基烷基”意指烷基-O-CO-亚烷基-，其中烷基和亚烷基如本文所定义。代表性的烷氧羰基烷基包括甲氧羰基甲基、和乙氧羰基甲基、甲氧羰基乙基等。

“烷基”意指链中有1至约20个碳原子的直链或支化的脂族烃基。优选的烷基在所述链中有1至约12个碳原子。支化意指一或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基连接在线型烷基链上。“低级烷基”意指链中有约1至约4个碳原子，可以是直链或支化的。所述烷基可被一或多个“烷基取代基”取代，所述烷基取代基可以相同或不同，包括卤素、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、氨基甲酰基、酰氨基、芳酰氨基、羧基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、或杂芳烷氧羰基。代表性的烷基包括甲基、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、甲氧基乙基、羧甲基、甲氧羰基乙基、苄氧羰基甲基、和吡啶基甲氧羰基甲基。

“亚烷基”意指 1 至约 20 个碳原子的直链或支链二价烃链。亚烷基可被一或多个本文所定义的烷基取代基取代。优选的亚烷基是有 1 至约 4 个碳原子的低级亚烷基。代表性的亚烷基包括亚甲基、亚乙基等。

“烷基亚磺酰基”意指烷基-SO-基团，其中所述烷基如前面所定义。优选的烷基亚磺酰基是其中所述烷基为低级烷基的那些。

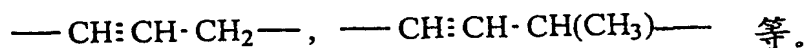
“烷基磺酰基”意指烷基-SO₂-基团，其中所述烷基如本文所定义。优选的烷基磺酰基是其中所述烷基为低级烷基的那些。

“烷基磺酰氨基甲酰基”意指烷基-SO₂-NH-CO-基团，其中烷基如本文所定义。优选的烷基磺酰氨基甲酰基是其中所述烷基为低级烷基的那些。

“烷硫基”意指烷基-S-基团，其中烷基如本文所定义。优选的烷硫基是其中所述烷基为低级烷基的那些。代表性的烷硫基包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基、庚硫基等。

“炔基”意指含有至少一个碳-碳三键的 2 至约 15 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选的炔基有 2 至约 12 个碳原子。更优选的炔基含有 2 至约 4 个碳原子。“低级炔基”意指 2 至约 4 个碳原子的炔基。所述炔基可被一或多个本文所定义的烷基取代基取代。代表性的炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、庚炔基、辛炔基、癸炔基等。

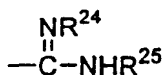
“亚炔基”意指由含有碳-碳三键的直链或支链非环状烃基通过移去两个氢原子衍生的二价基。代表性的亚炔基包括 $\text{—CH}\equiv\text{CH—}$ ，



“炔氧基”意指炔基-O-基团，其中所述炔基如本文所定义。代表性的炔氧基包括丙炔氧基、3-丁炔氧基等。

“炔氧基烷基”意指炔基-O-亚烷基-基团，其中炔基和亚烷基如本文所定义。

“脒基”或“脒”意指下式的基团：



其中 R²⁴ 为氢；R²⁶O₂C-，其中 R²⁶ 为氢、烷基、芳烷基或杂芳烷基；R²⁶O-；

$R^{26}C(O)-$; 氰基; 烷基; 硝基; 或氨基, 和 R^{25} 选自氢; 烷基; 芳烷基; 和杂芳烷基。

“氨基”意指下式的基团: Y^1Y^2N- , 其中 Y^1 和 Y^2 独立地为氢; 酰基; 或烷基, 或者 Y^1 和 Y^2 通过 N 原子相连使 Y^1 和 Y^2 与 N 原子一起形成 4 至 7 元氮杂环基。代表性的氨基包括氨基 (H_2N-)、甲氨基、二甲氨基、二乙氨基等。

“氮烷基”意指氨基-亚烷基, 其中氨基和亚烷基如本文所定义。代表性的氮烷基包括氮甲基、氮乙基、二甲氮甲基等。

“芳烯基”意指芳基-亚烯基-基团, 其中芳基和亚烯基如本文中所定义。优选的芳烯基含低级亚烯基部分。代表性的芳烯基为 2-苯乙烯基。

“芳烷氧基”意指芳烷基-O-基团, 其中芳烷基如本文所定义。代表性的芳烷氧基包括苄氧基、萘-1-基甲氧基、萘-2-基甲氧基等。

“芳烷氧基烷基”意指芳烷基-O-亚烷基-基团, 其中芳烷基和亚烷基如本文所定义。代表性的芳烷氧基烷基是苄氧基乙基。

“芳烷氧羰基”意指芳烷基-O-CO-基团, 其中芳烷基如本文所定义。代表性的芳烷氧羰基是苄氧羰基。

“芳烷氧羰基烷基”意指芳烷氧羰基-亚烷基-基团, 其中芳烷氧羰基和亚烷基如本文所定义。代表性的芳烷氧羰基烷基包括苄氧羰基甲基、苄氧羰基乙基。

“芳烷基”意指芳基-亚烷基-基团, 其中芳基和亚烷基如本文所定义。优选的芳烷基含有低级亚烷基。代表性的芳烷基包括苄基、2-苄乙基、萘甲基等。

“芳烷氧基烯基”意指芳烷基-O-亚烯基-基团, 其中芳烷基和亚烯基如本文所定义。代表性的芳烷氧基烯基是 3-苄氧基烯丙基。

“芳烷磺酰基”意指芳烷基-SO₂-基团, 其中芳烷基如本文所定义。

“芳烷亚磺酰基”意指芳烷基-SO-基团, 其中芳烷基如本文所定义。

“芳烷基”意指芳烷基-S-基团, 其中芳烷基如本文所定义。代表性的芳烷基是苄硫基。

“芳酰基”意指芳基-CO-基团, 其中芳基如本文所定义。代表性的芳

酰基包括苯甲酰基、萘甲-1-酰基和萘甲-2-酰基。

“芳基”意指6至约14个碳原子、优选约6至约10个碳原子的芳族单环或多环的环系。所述芳基可选地被一或多个相同或不同的本文所定义的“环系取代基”取代。代表性的芳基包括苯基和萘基。

“芳炔基”意指芳基-亚炔基-基团，其中芳基和亚炔基如本文所定义。代表性的芳炔基包括苯乙炔基和3-苯基丁-2-炔基。

“芳基重氮基”意指芳基-N=N-基团，其中芳基如本文所定义。代表性的芳基重氮基包括苯基重氮基和萘基重氮基。

“芳氨基甲酰基”意指芳基-NHCO-基团，其中芳基如本文所定义。

“氨基甲酰基”意指下式的基团： Y^1Y^2NCO- ，其中 Y^1 和 Y^2 如本文所定义。代表性的氨基甲酰基包括甲氨酰基(H_2NCO-)、二甲氨基甲酰基(Me_2NCO-)等。

“稠合的芳基环烯基”意指由本文所定义的稠合芳基和环烯基通过从所述环烯基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合的芳基环烯基是其中芳基为苯基和所述环烯基由约5至约6个环原子组成的那些。所述稠合的芳基环烯基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。代表性的稠合的芳基环烯基包括1,2-二氢萘、茚等，其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的环烯基芳基”意指由本文所定义的稠合的芳基环烯基通过从所述芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合环烯基芳基如本文中关于稠合的芳基环烯基所述，但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的芳基环烷基”意指由本文所定义的稠合芳基和环烷基通过从所述环烷基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合芳基环烷基是其中芳基为苯基和所述环烷基由约5至约6个环原子组成的那些。所述稠合的芳基环烷基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。代表性的稠合的芳基环烷基包括1,2,3,4-四氢萘基等，其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的环烷基芳基”意指由本文所定义的稠合的芳基环烷基通过从

所述芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合环烷基芳基如本文中关于稠合的芳基环烷基所述，但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的芳基杂环烯基”意指由本文所定义的稠合的芳基和杂环烯基通过从所述杂环烯基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合芳基杂环烯基是其中芳基为苯基和所述杂环烯基由约5至约6个环原子组成的那些。所述稠合的芳基杂环烯基的杂环烯基部分前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。所述稠合的芳基杂环烯基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的芳基杂环烯基的杂环烯基部分的氮或硫原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S，S-二氧化物。代表性的稠合芳基杂环烯基包括 3H-二氢吲哚基、1H-2-羧(oxo)喹啉基、2H-1-羧异喹啉基、1，2-二氢喹啉基、3，4-二氢喹啉基、1，2-二氢异喹啉基、3，4-二氢异喹啉基等，其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂环烯基芳基”意指由本文所定义的稠合的芳基杂环烯基通过从所述芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合杂环烯基芳基如本文中关于稠合的芳基杂环烯基所述，但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的芳基杂环基”意指由本文所定义的稠合的芳基和杂环基通过从所述杂环基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合芳基杂环基是其中芳基为苯基和所述杂环基由约5至约6个环原子组成的那些。杂环基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。所述稠合的芳基杂环基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的芳基杂环基的杂环基部分的氮或硫原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S，S-二氧化物。代表性的优选稠合芳基杂环基环系包括二氢吲哚基、1，2，3，4-四氢异喹啉基、1，2，3，4-四氢喹啉基、1H-2，3-二氢异吲哚基、2，3-二氢苯并[f]异吲哚基、1，2，3，4-四氢苯并[g]异喹啉基等，其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂环基芳基”意指由本文所定义的稠合的芳基杂环基通过从所述杂环部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的优选稠合杂环基芳基环系如本文中关于稠合的芳基杂环基所述,但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“羧基”意指 $\text{HO}(\text{O})\text{C}$ -基团(即羧酸)。

“羧烷基”意指 $\text{HO}(\text{O})\text{C}$ -亚烷基-基团,其中亚烷基如本文所定义。代表性的羧烷基包括羧甲基和羧乙基。

“环烷氧基”意指环烷基-O-基团,其中环烷基如本文所定义。代表性的环烷氧基包括环戊氧基、环己氧基等。

“环烷基”意指约3至约10个碳原子、优选约5至约10个碳原子的非芳族单-或多环的环系。优选的环烷基环包含约5至约6个环原子。所述环烷基可选地被一或多个相同或不同的本文所定义的“环系取代基”取代。代表性的单环环烷基包括环戊基、环己基、环庚基等。代表性的多环环烷基包括1-萘烷基、降冰片基、金刚烷基等。

“环烯基”意指含有至少一个碳-碳双键的约3至约10个碳原子、优选约5至约10个碳原子的非芳族单-或多环的环系。优选的环烯基环包含约5至约6个环原子。所述环烯基可选地被一或多个相同或不同的本文所定义的“环系取代基”取代。代表性的单环环烯基包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。代表性的多环环烯基包括降冰片烯基。

“亚环烷基”意指有约4至约8个碳原子的二价饱和碳环基团。优选的亚环烷基包括1, 2-, 1, 3-, 或1, 4-顺或反-亚环己基。

“重氮基”意指二价-N=N-基团。

“亚乙烯基”意指-CH=CH-基团。

“卤基”或“卤素”意指氟、氯、溴、或碘。

“杂芳烯基”意指杂芳基-亚烯基-基团,其中杂芳基和亚烯基如本文所定义。优选的杂芳烯基包含低级亚烯基部分。代表性的杂芳烯基包括4-吡啶基乙烯基、噻吩基乙烯基、吡啶基乙烯基、咪唑基乙烯基、吡嗪基乙烯基等。

“杂芳烷基”意指杂芳基-亚烷基-基团,其中杂芳基和亚烷基如本文

所定义。优选的杂芳烷基包含低级亚烷基。代表性的杂芳烷基包括噻吩基甲基、吡啶基甲基、咪唑基甲基、吡嗪基甲基等。

“杂芳烷氧基”意指杂芳烷基-O-基团，其中杂芳烷基如本文所定义。代表性的杂芳烷氧基是4-吡啶基甲氧基。

“杂芳烷氧基烯基”意指杂芳烷基-O-亚烯基-基团，其中杂芳烷基和亚烯基如本文所定义。代表性的杂芳烷氧基烯基是4-吡啶基甲氧基烯丙基。

“杂芳烷氧基烷基”意指杂芳烷基-O-亚烷基-基团，其中杂芳烷基和亚烷基如本文所定义。代表性的杂芳烷氧基烷基是4-吡啶基甲氧基乙基。

“杂芳炔基”意指杂芳基-亚炔基-基团，其中杂芳基和亚炔基如本文所定义。优选的杂芳炔基包含低级亚炔基部分。代表性的杂芳炔基包括吡啶-3-基乙炔基、喹啉-3-基乙炔基、4-吡啶基乙炔基等。

“杂芳酰基”意指杂芳基-CO-基团，其中杂芳基如本文所定义。代表性的杂芳酰基包括噻吩酰、烟酰、吡咯-2-基甲酰、吡啶酰等。

“杂芳基”意指约5至约14个环原子、优选约5至约10个环原子的芳族单环或多环的环系，其中所述环系中的一或多个原子是非碳元素，例如氮、氧或硫。优选的杂芳基含约5至约6个环原子。所述“杂芳基”还可被一或多个相同或不同的本文所定义的“环系取代基”取代。杂芳基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。杂芳基的氮原子可被氧化成相应的N-氧化物。代表性的杂芳基包括吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异恶唑基、异噻唑基、恶唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1, 2, 4-噻二唑基、哒嗪基、喹喔啉基、2, 3-二氮杂萘基、咪唑并[1, 2-a]吡啶、咪唑并[2, 1-b]噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、吡啶并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并吡啶基、1, 2, 4-三嗪基。

“杂芳重氮基”意指杂芳基-N=N-基团，其中杂芳基如本文所定义。

“稠合的杂芳基环烯基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基和环烯基

通过从所述环烯基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合杂芳基环烯基是其中所述杂芳基和环烯基均含约 5 至约 6 个环原子的那些。杂芳基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫分别以环原子形式存在。所述稠合的杂芳基环烯基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的杂芳基环烯基的杂芳基部分的氮原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物。代表性的稠合的杂芳基环烯基包括 5, 6-二氢喹啉基、5, 6-二氢异喹啉基、5, 6-二氢喹喔啉基、5, 6-二氢喹唑啉基、4, 5-二氢-1H-苯并咪唑基、4, 5-二氢苯并恶唑基等，其中通过非芳族碳原子与母体部分键合。

“稠合的环烯基杂芳基”意指由本文所述稠合杂芳基环烯基通过从所述杂芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合环烯基杂芳基如本文中关于稠合的杂芳基环烯基所述，但通过芳族碳原子与母体部分键合。

“稠合的杂芳基环烷基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基和环烷基通过从所述环烷基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合杂芳基环烷基是其中所述杂芳基和环烷基均含约 5 至约 6 个环原子的那些。杂芳基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫分别以环原子形式存在。所述稠合的杂芳基环烷基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的杂芳基环烷基的杂芳基部分的氮原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物。代表性的稠合的杂芳基环烷基包括 5, 6, 7, 8-四氢喹啉基、5, 6, 7, 8-四氢异喹啉基、5, 6, 7, 8-四氢喹喔啉基、5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉基、4, 5, 6, 7-四氢-1H-苯并咪唑基、4, 5, 6, 7-四氢苯并恶唑基、1H-4-氧杂-1, 5-二氮杂萘烷-2-酮基、1, 3-二羟咪唑-[4, 5]-吡啶-2-酮基等，其中通过非芳族碳原子与母体部分键合。

“稠合的环烷基杂芳基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基环烷基通过从所述杂芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合环烷基杂芳基如本文中关于稠合杂芳基环烷基所述，但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂芳基杂环烯基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基和杂环烯基通过从所述杂环烯基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合杂芳基杂环烯基是其中所述杂芳基和杂环烯基均由约5至约6个环原子组成的那些。杂芳基或杂环烯基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫分别以环原子形式存在。所述稠合的杂芳基杂环烯基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的杂芳基杂环烯基的杂芳基部分的氮原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物。所述稠合的杂芳基杂环烯基的杂环烯基部分的氮或硫原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。代表性的稠合的杂芳基杂环烯基包括 7, 8-二氢[1, 7]二氮杂萘基、1, 2-二氢[2, 7]二氮杂萘基、6, 7-二氢-3H-咪唑并[4, 5-c]吡啶基、1, 2-二氢-1, 5-二氮杂萘基、1, 2-二氢-1, 6-二氮杂萘基、1, 2-二氢-1, 7-二氮杂萘基、1, 2-二氢-1, 8-二氮杂萘基、1, 2-二氢-2, 6-二氮杂萘基等，其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂环烯基杂芳基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基杂环烯基通过从所述杂芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合杂环烯基杂芳基如本文中关于稠合的杂芳基杂环烯基所述，但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂芳基杂环基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基和杂环基通过从所述杂环基部分移去一个氢原子衍生的基团。优选的稠合杂芳基杂环基是其中所述杂芳基和杂环基均由约5至约6个环原子组成的那些。所述稠合的杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。所述稠合的杂芳基杂环基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”如本文所定义。所述稠合的杂芳基杂环基的杂芳基部分的氮原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物。所述稠合的杂芳基杂环基的杂环基部分的氮或硫原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。代表性的稠合的杂芳基杂环基包括 2, 3-二氢-1H-吡咯并[3, 4-b]喹啉-2-基、1, 2, 3, 4-四氢苯并[b][1, 7]二氮杂萘-2-基、1, 2, 3, 4-四氢苯并[b][1, 6]

二氮杂萘-2-基、1, 2, 3, 4-四氢-9H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基、1, 2, 3, 4-四氢-9H-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-基、2, 3-二氢-1H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-2-基、1H-2, 3, 4, 5-四氢吡啶并[3, 4-b]吡啶-2-基、1H-2, 3, 4, 5-四氢吡啶并[4, 3-b]吡啶-3-基、1H-2, 3, 4, 5-四氢吡啶并[4, 5-b]吡啶-2-基、5, 6, 7, 8-四氢[1, 7]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[2, 7]二氮杂萘基、2, 3-二氢[1, 4]二羟基喹啉并[2, 3-b]吡啶基、2, 3-二氢[1, 4]二羟基喹啉并[2, 3-b]吡啶基、3, 4-二氢-2H-1-氧杂[4, 6]二氮杂萘基、4, 5, 6, 7-四氢-3H-咪唑并[4, 5-c]吡啶基、6, 7-二氢[5, 8]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[1, 5]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[1, 6]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[1, 7]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[1, 8]二氮杂萘基、1, 2, 3, 4-四氢[2, 6]二氮杂萘基等, 其中通过非芳族碳原子与所述母体部分键合。

“稠合的杂环基杂芳基”意指由本文所定义的稠合的杂芳基杂环基通过从所述杂芳基部分移去一个氢原子衍生的基团。代表性的稠合的杂环基杂芳基如本文中关于稠合的杂芳基杂环基所述, 但通过芳族碳原子与所述母体部分键合。

“杂芳磺酰氨基甲酰基”意指杂芳基-SO₂-NH-CO-基团, 其中杂芳基如本文所定义。

“杂环烯基”意指约3至约10个环原子、优选约5至约10个环原子的非芳族单环或多环环系, 其中所述环系中的一或多个原子为非碳元素, 例如氮、氧或硫原子, 且含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。优选的杂环烯基环含有约5至约6个环原子。杂环烯基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。所述杂环烯基可选地被一或多个环系取代基取代, 其中“环系取代基”如本文所定义。所述杂环烯基的氮或硫原子可选地被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物、或S, S-二氧化物。代表性的单环氮杂环烯基包括1, 2, 3, 4-四氢吡啶、1, 2-二氢吡啶基、1, 4-二氢吡啶基、1, 2, 3, 6-四氢吡啶、1, 4, 5, 6-四氢嘧啶、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基等。代表性的氧杂杂环烯基包括3, 4-二氢-2H-吡喃、二氢呋喃基、一氟二氢

呋喃基等。代表性的多环氧杂杂环烯基为 7-氧杂二环[2.2.1]庚烯基。代表性的单环硫杂杂环烯基环包括二氢苯硫基、二氢噻喃基等。

“杂环基”意指约 3 至约 10 个环原子、优选约 5 至约 10 个环原子的非芳族饱和单环或多环环系，其中所述环系中的一或多个原子为非碳元素，例如氮、氧或硫原子。优选的杂环含有约 5 至约 6 个环原子。杂环基前面的词头氮杂、氧杂或硫杂意指至少一个氮、氧或硫原子分别以环原子形式存在。所述杂环基可选地被一或多个环系取代基取代，其中“环系取代基”可相同或不同，如本文所定义。所述杂环基的氮或硫原子可选地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物、或 S，S-二氧化物。代表性的单环杂环基环包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、1, 3-二氧戊环基、1, 4-二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

“杂环烷基”意指杂环基-亚烷基-基团，其中杂环基和亚烷基如本文所定义。优选的杂环烷基含有低级亚烷基部分。代表性的杂芳烷基为四氢吡喃基甲基。

“杂环烷氧基烷基”意指杂环烷基-O-亚烷基-基团，其中杂环烷基和亚烷基如本文所定义。代表性的杂环烷氧基烷基为四氢吡喃甲氧基甲基。

“杂环氧基”意指杂环基-O-基团，其中杂环基如本文所定义。代表性的杂环氧基包括奎宁环氧基、亚戊基硫氧基、四氢吡喃氧基、四氢噻吩氧基、吡咯烷氧基、四氢呋喃氧基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷氧基、羟基四氢吡喃氧基、羟基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷氧基等。

“羟烷基”意指被一或多个羟基取代的本文所定义的烷基。优选的羟烷基含有低级烷基。代表性的羟烷基包括羟甲基和 2-羟乙基。

“N-氧化物”意指 $\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{=N}^+- \end{array}$ 基。

“苯氧基”意指苯基-O-基团，其中所述苯环可选地被一或多个本文所定义的环系取代基取代。

“亚苯基”意指-苯基-，其中所述苯环可选地被一或多个本文所定义的环系取代基取代。

“苯硫基”意指苯基-S-基团，其中所述苯环可选地被一或多个本文所

定义的环系取代基取代。

“吡啶氧基”意指吡啶基-O-基团，其中所述吡啶环可选地被一或多个本文所定义的环系取代基取代。

“环系取代基”意指可选地替代氢连接在芳族或非芳族环系上的取代基。环系取代基选自芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷磺酰基、芳磺酰基、杂芳磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷基硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、芳基重氮基、杂芳基重氮基、咪基、氨基、氨烷基、氨基甲酰基和氨磺酰基。环系被饱和或部分饱和时，所述“环系取代基”还包括亚甲基 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$)、氧代 ($\text{O}=\text{}$) 和硫代 ($\text{S}=\text{}$)。

“氨磺酰基”意指下式的基团： $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2-$ ，其中 Y^1 和 Y^2 如本文所定义。代表性的氨磺酰基是氨基磺酰基 (H_2NSO_2-) 和二甲氨基磺酰基 (Me_2NSO_2-)。

优选实施方案

在本发明的优选方面，所述 ^{19}F NMR 波谱是用幻角自旋获得。

为计算用于后续反应和使后续化学最优化的试剂用量，必须确定所述含氟固相反应产物的载荷。

含氟固相反应产物的载荷/g (α) 用下式 1 计算：

$$\alpha = \frac{x I_r}{y I_s} \cdot \frac{Q_s}{M_r} \quad (\text{式 1})$$

其中

I_r =对应于所述含氟固相反应产物共振的积分；

x = 标准化合物中等效 F 原子的数量；

y = 参考化合物中等效 F 原子的数量；

I_s = 标准共振的积分；

O_s = 所述标准的摩尔量

M_r = 所述树脂的质量 (g)。

在本发明的另一优选方面中, 用外标定量表示所述固相反应。

为确定使用外标的树脂载荷, 将已知量的含氟标准化合物作为外标加入用量准确测量过的所述含氟固相反应产物中, 随后使之在适合的溶剂中溶胀。适用的含氟标准化合物包括任何不反应的可溶性氟化物质。优选的含氟标准化合物是 3-氟苯酰胺 (3FB)。

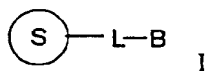
该体系的 ^{19}F 波谱由很好分辨的对应于所述含氟标准化合物和所述含氟固相反应组分的共振组成。用所述含氟标准化合物和所述含氟固相反应组分的 ^{19}F 信号的积分值、及含氟标准化合物和试样中存在的所述含氟固相反应组分的已知量按式 I 简单计算得到树脂的载荷值。

用外标通过 ^{19}F NMR 确定的含氟固相反应组分的载荷/ g (α) 已通过利用其它技术如元素分析测量的 α 对比得到验证。

在本发明另一优选方面, 用包含本文所述含氟固相反应组分的内标定量表示所述固相反应。

如上所述通过对比所述含氟固相反应组分的 ^{19}F 共振与所述含氟固相反应产物的 ^{19}F 共振的积分用内标确定树脂的载荷。

优选用于本发明方法的内标是式 I 的含氟固相反应组分:



其中



为可选地含有一或多个氟原子的固态载体;

L 不存在或为可选地含有一或多个氟原子的连接基, 条件是所述固态载体和所述连接基至少之一含有至少一个氟原子; 和

B 为适用于与反应物反应形成含氟固相反应产物的官能基团。

通过本文所定义的固相反应组分与含氟子单元反应制备包含固态载体和含氟连接基的式 I 的含氟固相反应组分。

所述含氟子单元是含有至少一个氟原子并含有适用于与所述固相反应组分形成共价键的官能团和至少一个适用于与反应物反应形成所述含氟固相反应产物的其它官能基的化合物。所述其它官能基可用适合的保护基保护以避免干扰与所述固相反应组分的所述键的形成。

适用于与含氟子单元反应形成所述含氟固相反应组分的固相反应组分的例子包括聚苯乙烯、氟甲基聚苯乙烯、Merrifield 树脂（氟甲基化的聚苯乙烯）、羟甲基树脂、Rink 酸树脂（4-苄氧基-2', 4'-二甲氧基二苯基甲醇树脂）、Wang 树脂（对苄氧基苄醇树脂）、MBHA 树脂（对甲基二苯甲胺树脂）、BHA 树脂（二苯甲胺树脂）、Rink 树脂（4-（2', 4'-二甲氧基苄基-Fmoc-氟甲基）-苄氧树脂等。

其中固态载体含有一或多个氟原子的含氟固相反应组分由式 II 表示：



$\textcircled{\text{FP}}$ 为含有一或多个氟原子的固态载体；

LG 不存在或为可选地被一或多个氟原子取代的连接基；和

B 为适用于与反应物反应形成含氟固相反应产物的官能基团。

式 II 的含氟固相反应组分通过用本领域已知方法聚合将一或多个含氟单体掺入所述固态载体中制备。代表性的含氟单体包括 4-氟苯乙烯、4-三氟甲基苯乙烯等。

优选的式 II 的含氟固相反应组分通过聚合 4-氟苯乙烯、1, 4-二乙烯基苯和 4-乙烯基苄氯的混合物制备。

另一种优选用于本发明方法的内标是通过一定量的固相反应组分与一定量的含氟反应物反应制备的含氟固相反应组分，以使已知量的氟掺入所述含氟固相反应组分中。

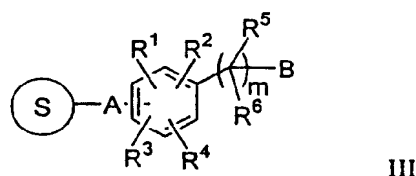
优选通过所述固相反应组分与约 0.05 至约 0.4 摩尔当量的所述含氟反应物反应制备所述含氟固相反应组分。

适用于与所述固相反应组分反应形成所述含氟固相反应组分的含氟反应物的例子包括二（2, 2, 2-三氟乙基）胺、3, 5-二（三氟甲基）苯甲酰氯、4-氟苯甲酰氯、4-氟苄基胺、4-氟苯磺酰氯、4-氟苯甲醛、氯甲酸 4-氟苯酯、3-氟苯异氰酸酯、4-氟苯异硫氰酸酯、三氟乙酸酐、三氟甲磺酸酐、4-（三氟甲基）苄胺、4-（三氟甲基）苄基溴、4-（三氟甲基）苯肼、4-（三氟甲基）苄基异氰酸酯、4-（三氟甲基）苯硫酚、1H, 1H, 2H, 2H-全氟癸基二甲基氯硅烷、2, 2, 2-三氟乙磺酰氯、2, 2,

2-三氟乙醇、4-氟苯酚、4-氟苯甲酸、1, 2-环氧-3-氟丙烷、4-氟-4-羟基二苯甲酮、2-氟-4-羟基苯甲酸、2-氟-4-羟基苄醇、2-氟-4-羟基苄基氯等。优选的含氟反应物是4-氟苯酚。

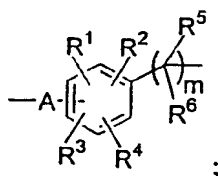
适用于与所述含氟反应物反应形成所述含氟固相反应组分的固相反应组分的例子包括聚苯乙烯、氯甲基聚苯乙烯、Merrifield 树脂（氯甲基化的聚苯乙烯）、羟甲基树脂、Rink 酸树脂（4-苄氧基-2', 4'-二甲氧基二苯基甲醇树脂）、Wang 树脂（对苄氧基苄醇树脂）、MBHA 树脂（对甲基二苯基胺树脂）、BHA 树脂（二苯基胺树脂）、Rink 树脂（4-（2', 4'-二甲氧基苄基-Fmoc-氯甲基）-苄氧树脂等。优选的固相反应组分是 Merrifield 树脂。

根据本发明方法更优选用作内标的含氟固相反应组分有式 III:

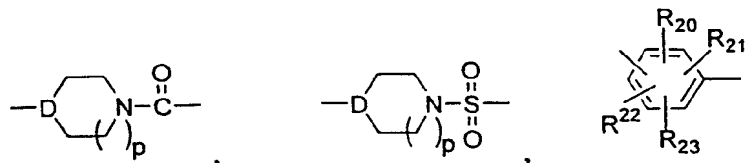


其中

(S) 为固态载体;
L 为下式的基团



A 不存在或选自



-C(O)-、-YC(O)-、-SO₂-、-NR⁷SO₂-、-CHR⁷-、-CHR⁷Y- 和 -CHR⁷YC(O)(CH₂)_n-;

B 为卤素、NHP、OW 或 SO₂Z;

D 为 CH 或 N;

P 为 H 或胺保护基;

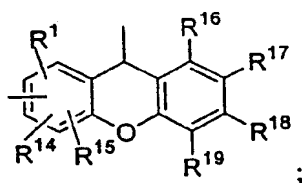
W 为 H、NHP、 NPR^9 、 NC(O)Cl 、 C(O)R^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C(O)OR^9 、 SO_2R^9 或 C(O)-咪唑-1-基 ;

Y 为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^8-$;

Z 为 Cl 、 OH 、 OR_a 或 NR^9R^{12} ;

R^1 为 F, 或当 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 之一为 F 时, R^1 为 H、烷基、烷氧基、卤素、CN 或 NO_2 ;

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为 H、烷基、烷氧基、卤素、CN 或 NO_2 , 或者 R^1 、 R^2 和 R^4 之一与 R^5 和 R^6 之一和与之相连的碳原子一起定义下式的基团:



R^5 和 R^6 独立地为 $-\text{H}$ 、烷基、苯基或被一或多个选自烷基、烷氧基、卤素、腈和 $-\text{NO}_2$ 的取代基取代的苯基;

R^7 和 R^8 独立地为 H 或低级烷基;

R^9 和 R^{13} 独立地为脂族或芳族的;

R^{10} 和 R^{11} 独立地为 H、脂族或芳族的;

R^{12} 为 $-\text{CH}_2\text{R}^{13}$;

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 独立地选自 H、烷基、烷氧基、卤素、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$;

m 为 0 或 1;

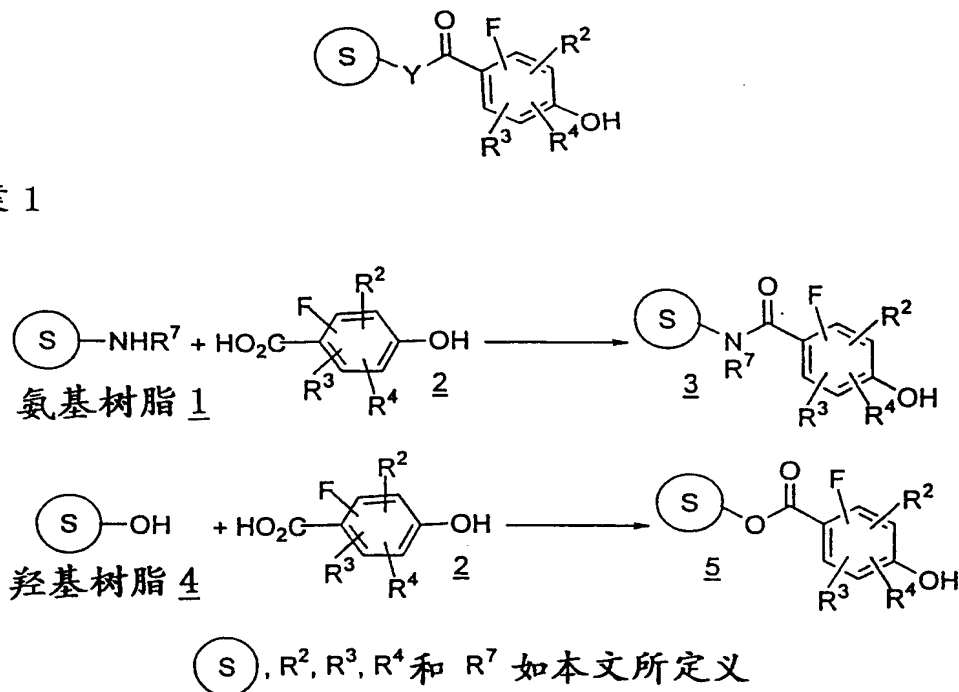
n 为 1-6; 和

p 为 0、1 或 2。

下面的方案 1-10 描述根据本发明方法使用的式 III 的含氟固相反应组分的制备。PCT/US97/23920 中描述了其中 B 为 ONHP 或 ONPR^9 的式 III 的含氟固相反应组分的制备及其在制备醛、酮、肟、胺、和异羟肟酸化合物中的应用, 该文献引入本文供参考。1998 年 6 月 24 日申请的 USSN60/090558 中描述了其中 B 为 OW 或 SO_2Z (其中 W 为 H、 NC(O)Cl 、 C(O)R^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 C(O)OR^9 、 SO_2R^9 或 C(O)-咪唑-1-基) 的式 III 的

含氟固相反应组分的制备及其在制备酰胺、肽、异羟肟酸、胺、尿烷、碳酸酯、氨基甲酸酯、氯磺酰和 α -取代的羰基化合物中的应用，该文献引入本文供参考。

方案 1 中示出下式的固相反应组分的制备：



按以上方案 1，氨基树脂 1 或羟基树脂 4 在适合的有机溶剂如二氯甲烷、DMF、DMSO 或 THF 中与 4-羟基氟代苯甲酸衍生物 2 偶合形成 4-羟基含氟固相反应组分 3 或 4-羟基氟代苯甲酰氧基树脂化合物 5。偶合时间在约 2 至约 24 小时的范围内，取决于可被偶合的氨基树脂和 4-羟基氟代苯甲酸衍生物、活化剂、溶剂和温度。所述偶合在约 -10 至约 50℃、优选在约环境温度下进行。所述羧酸部分用适合的活化剂活化，例如在 N-甲基哌啶存在下用氯甲酸异丙酯活化、在 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 存在下用二异丙基碳化二亚胺 (DIC) 活化、在 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 存在下用二异丙基碳化二亚胺 (DIC) 活化、在三乙胺存在下用二(2-氧-3-恶唑烷基) 磷酰氯 (BOP-Cl) 活化、在二异丙基乙胺存在下用四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基uronium (TBTU) 活化、

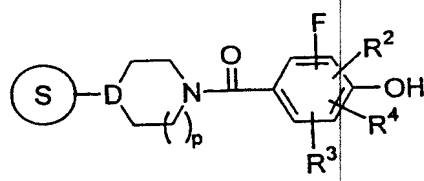
在 N, N'-二环己基碳化二亚胺 (DCC) 存在下用 N-羟基琥珀酰亚胺活化等。

优选用于制备本发明 4-羟基氟代苯甲酰氨基树脂的氨基树脂 1 为氨基聚苯乙烯。取决于颗粒的大小 (75-250 目), 氨基聚苯乙烯的载荷分别在约 0.5 至约 1.2mmol/g 和约 0.1 至约 0.5mmol/g 的范围内。优选粒度为 75 目的氨基聚苯乙烯。

优选的羟基树脂 4 为羟甲基树脂。

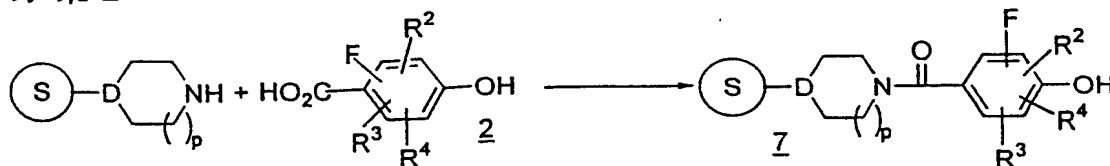
在 4-羟基氟代苯甲酰氨基树脂 3 的优选制备方法中, 将 4-羟基氟代苯甲酸衍生物 2、氨基聚苯乙烯、二异丙基碳化二亚胺 (DIC) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 在无水 DMF 中的混合物在约环境温度下搅拌约 18 小时。然后滤出所述 4-羟基氟代苯甲酰氨基树脂 3, 用一或多种溶剂洗涤, 干燥。

方案 2 中示出下式的固相反应组分的制备:



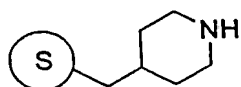
其中 D、p、R²、R³ 和 R⁴ 如本文中所定义。

方案 2



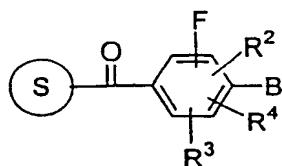
氮杂环烷基树脂 6

如上面方案 2 中所示, 所述氮杂环烷基树脂化合物 6 与 4-羟基氟代苯甲酸化合物 2 偶合提供 4-羟基氟代苯甲酰基-氮杂环烷基树脂化合物 7。所述偶合用上面方案 1 中所述试剂和条件进行。优选的氮杂环烷基树脂化合物是 (哌啶子基甲基) 聚苯乙烯, 本文中示为:



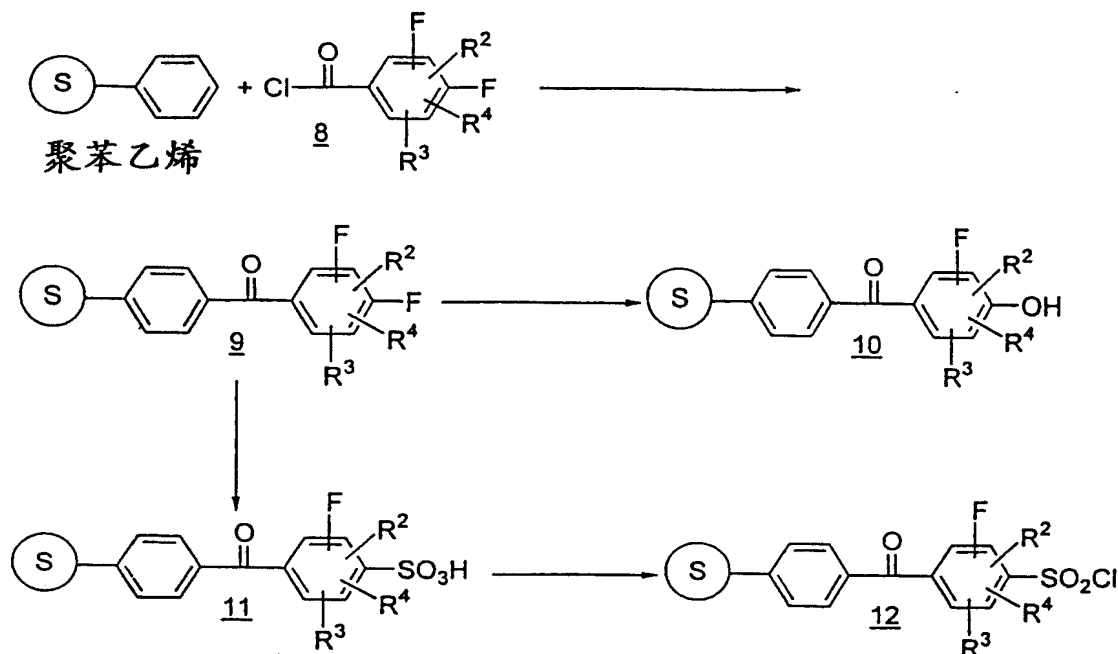
(哌啶子基甲基) 聚苯乙烯

方案3中示出下式的固相反应组分的制备:



其中 A 为 $-C(O)-$, B 为 F、OH、 SO_3H 或 SO_2Cl 。

方案3



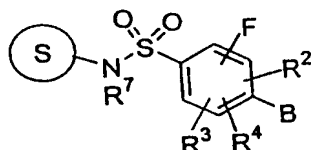
如方案3中所示, 在路易斯酸如 $FeCl_3$ 、 $SnCl_4$ 或 $AlCl_3$ 存在下, 在适合的有机溶剂中, 聚苯乙烯与 4-氟氟代苯甲酰氯衍生物 8 的 Friedel-Crafts 酰化作用提供 4-氟氟代苯甲酰树脂化合物 9。 9 与氢氧化物反应提供 4-羟基氟代苯甲酰树脂化合物 10。

在一优选方面, 在 $AlCl_3$ 存在下在硝基苯中用 4-氟氟代苯甲酰氯衍生物 8 使聚苯乙烯酰化, 提供 4-氟氟代苯甲酰树脂化合物 9。按 Feldman et al., “有机化学杂志 (J. Org. Chem.)”, 56(26), 7350-7354(1991) 的方法, 用氢氧化钠和硫酸氢四丁铵处理 9 在水/环己烷中的混合物, 提供 4-羟基氟代苯甲酰树脂化合物 10。

在碱存在下, 在适合的有机溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷或氯仿中, 4-羟基氟代苯甲酰树脂化合物 10 与 SO_3^- 等价物如焦亚硫酸氢钾反应, 提供

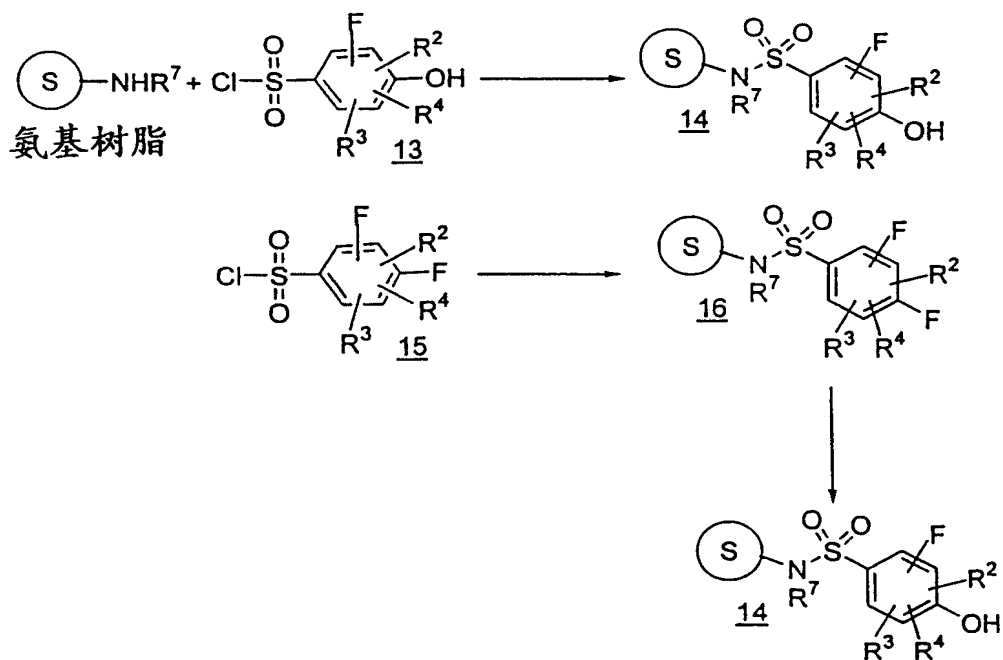
所述氟代苯甲酰-4-磺酸树脂化合物 11。代表性的碱包括二异丙基乙胺、吡啶、三乙胺、N-甲基哌啶等。所述氟代苯甲酰-4-磺酸树脂化合物 11 与酰基氯如氯磺酸、亚硫酸氯、草酰氯等在惰性有机溶剂中反应，提供 5,6-三氟苯甲酰-4-磺酰氯树脂化合物 12。

方案 4 中示出下式的固相反应组分的制备：



其中 B 为 F 或 OH。

方案 4

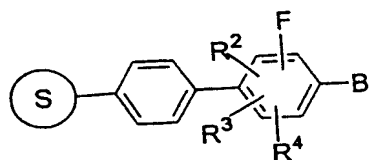


如方案 4 中所示，在碱如 N-甲基吗啉、吡啶、可力丁、三乙胺或二异丙基乙胺存在下，在适合的有机溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、二恶烷、THF 或 DMF 中，氨基树脂 1 与 4-羟基氟代苯磺酰氯化合物 13 反应，提供 4-羟基氟代苯磺酰胺树脂化合物 14。该反应优选在可力丁存在下在二氯甲烷中进行。

或者氨基树脂 1 与如上所述 4-氟氟代苯磺酰氯化合物 15 反应，得到

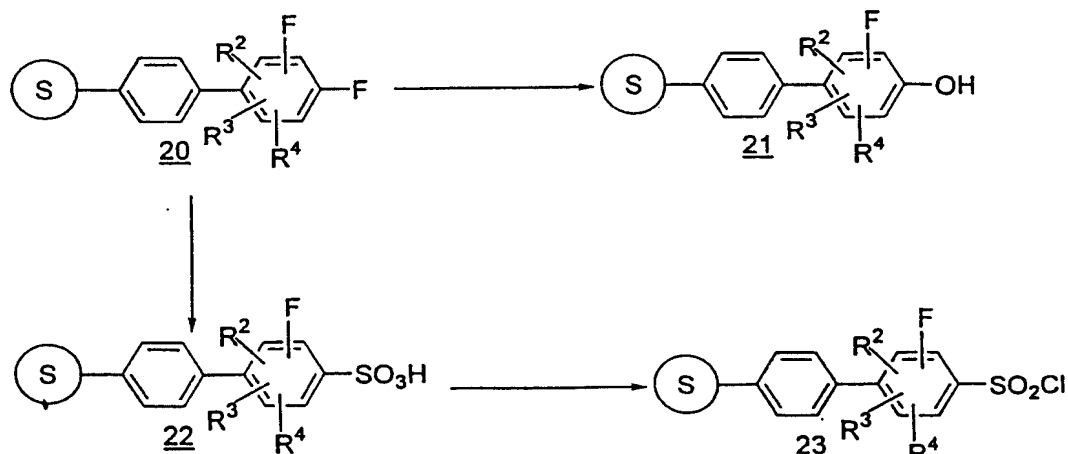
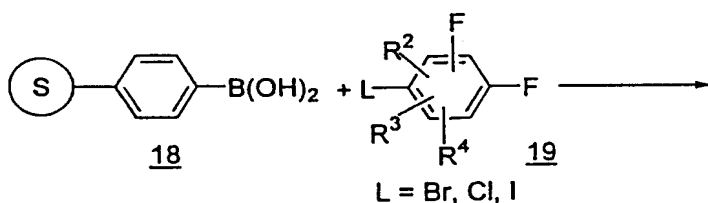
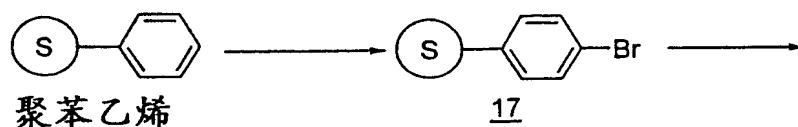
4-氟氟代苯磺酰胺树脂化合物 16，再如上面方案 3 中所述使之转化成所要的 4-羟基氟代苯磺酰胺树脂化合物 14。

方案 5 中示出下式的固相反应组分的制备：



其中 B 为 F、OH、SO₃H 或 SO₂Cl。

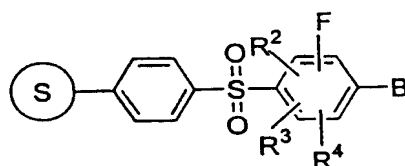
方案 5



如方案 5 中所示，在 FeCl₃、Tl(OAc)₃ 或 BF₃ 存在下用例如 Br₂ 使聚苯乙烯溴化，得到溴化聚苯乙烯树脂化合物 17。在苯或 TMEDA 中用例如烷基锂试剂（如正丁基锂）进行金属卤素交换；加入三甲基硼酸盐；和酸性处理得到聚苯乙烯硼酸树脂化合物 18。用 Suzuki 条件（起催化作用的 Pd(0)，碱性条件；参见 Frenette et al., “四方体通讯 (Tetrahedron Lett.)”，1994, 35, 9177 和 Brown et al., “美国化学会志 (J.

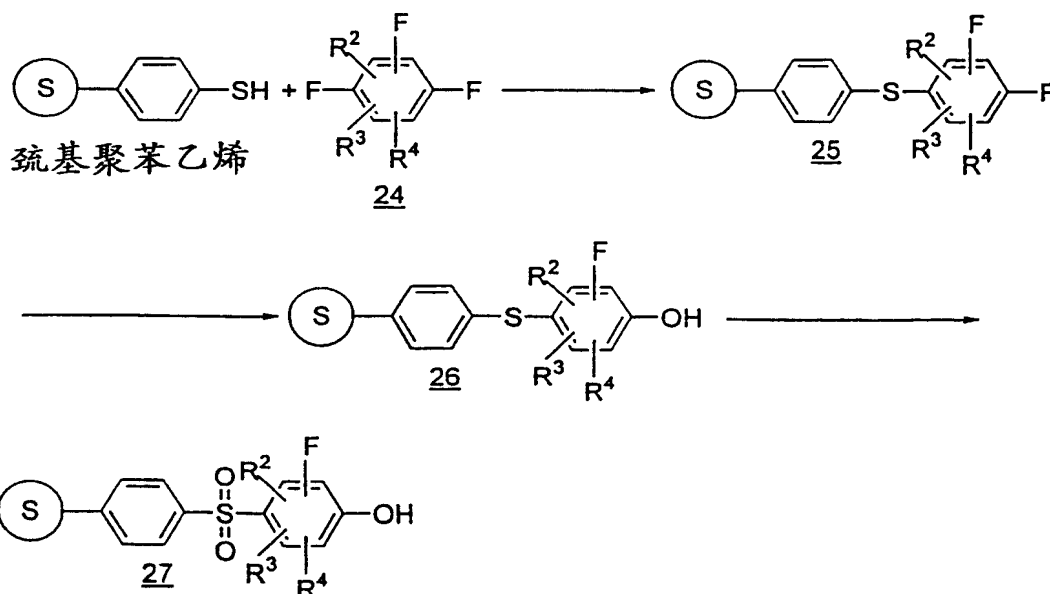
Amer. Chem. Soc.) ”, 1996, 118, 6331) 使 18 与氟代苯基卤化合物 19 偶合, 得到 4-氟氟代苯基聚苯乙烯树脂化合物 20。如上面方案 3 中所述使 20 转化成 4-羟基氟代苯基聚苯乙烯树脂化合物 21、氟代苯基-4-磺酸聚苯乙烯树脂化合物 22 或氟代苯基-4-磺酰氯聚苯乙烯树脂化合物 23。

方案 6 中示出下式的固相反应组分的制备:



其中 B 为 F 或 OH。

方案 6



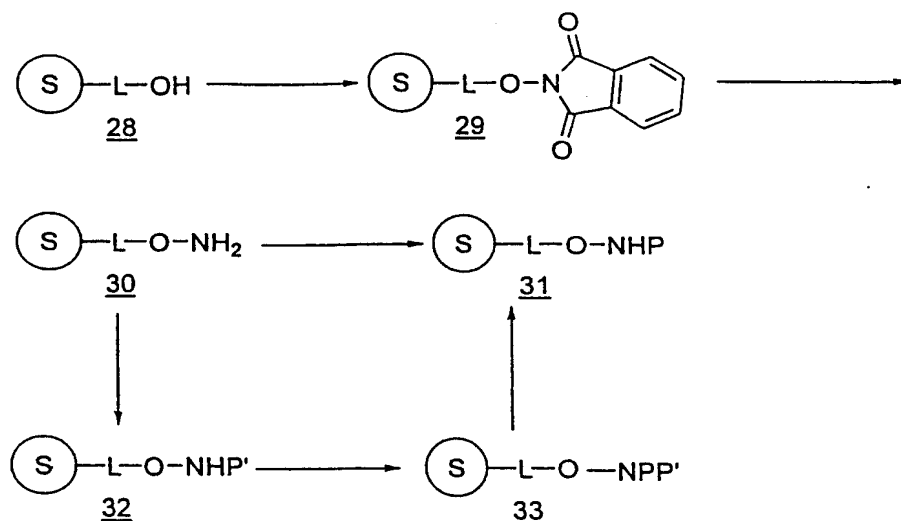
如上面方案 6 中所示, 巯基聚苯乙烯与三氟苯基苯化合物 24 反应形成二氟苯巯基聚苯乙烯树脂化合物 25。该反应优选在适合的溶剂如甲苯、二恶烷、DMF 或 DMSO 中、在碱 (优选起催化作用的吡啶或 N-甲基吗啉) 存在下进行。如上面方案 3 中所述使 25 转化成 4-羟基氟代苯巯基聚苯乙烯树脂化合物 26。用例如间氯过苯甲酸 (MCPBA) 使 26 氧化, 得到 4-

羟基氟代苯磺酰聚苯乙烯树脂 27.

方案 7 中示出下式的固相反应组分的制备:



方案 7



根据以上方案 7, 在 Mitsunobu 条件 (Mitsunobu, O., “合成 (Synthesis)” 1981, 1) 使聚合的羟基树脂化合物 28 与 N-羟基邻苯二甲酰亚胺偶合; 使所述羟基转化成离去基团如 mesylate, 然后用 N-羟基邻苯二甲酰亚胺亲核取代; 或者使所述聚合的羟基树脂化合物与 N-羟基邻苯二甲酰亚胺在酸如苯磺酸存在下反应, 使之转化成聚合的 N-羟基邻苯二甲酰亚氨基树脂化合物 29。用本领域公知技术如用肼或优选用甲胺处理 29, 移去所述邻苯二甲酰亚氨基, 提供其中 P 为 H 的含氟固相反应组分 30。

例如, 在偶氮二甲酸二异丙酯和三苯膦存在下在 DMF 中进行 28 与 N-羟基邻苯二甲酰亚胺的偶合。然后在 THF 中在约 40℃ 下通过甲氨基分解移去所述邻苯二甲酰亚氨基保护。

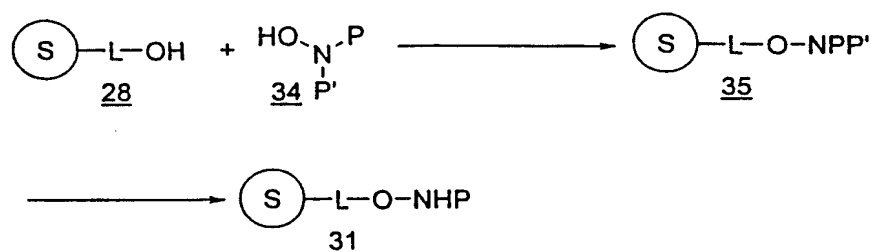
用本领域公知的试剂和反应条件引入胺保护基如苄基, 得到其中 P 为胺保护基的含氟固相反应组分 31。

在某些情况下, 试图给所述含氟固相反应组分 30 引入一定的胺保护基

导致所述 N 原子双保护。优选通过用保护基 P' 使 30 选择性地单保护避免双保护, 形成单-N-保护的含氟固相反应组分 32, 然后引入保护基 P 形成 N, N-双保护的含氟固相反应组分 33, 选择性地移去 P'。优选的保护基 P' 是烯丙氧羰基, 在其它胺保护基存在下选择性地被 Pd(0) 裂解。

方案 8 中示出所述固相反应组分 31 的另一合成途径。

方案 8

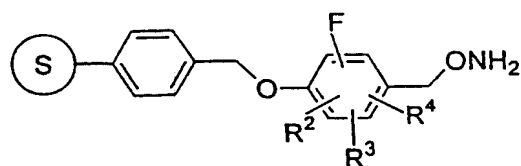


根据以上方案 8, 使固相反应组分 30 与 N, N-双保护的羟胺化合物 34 (其中 P 和 P' 为胺保护基) 偶合, 形成 N, N-双保护的含氟固相反应组分 35。然后选择性地移去胺保护基 P', 形成 N-保护的含氟固相反应组分 31。

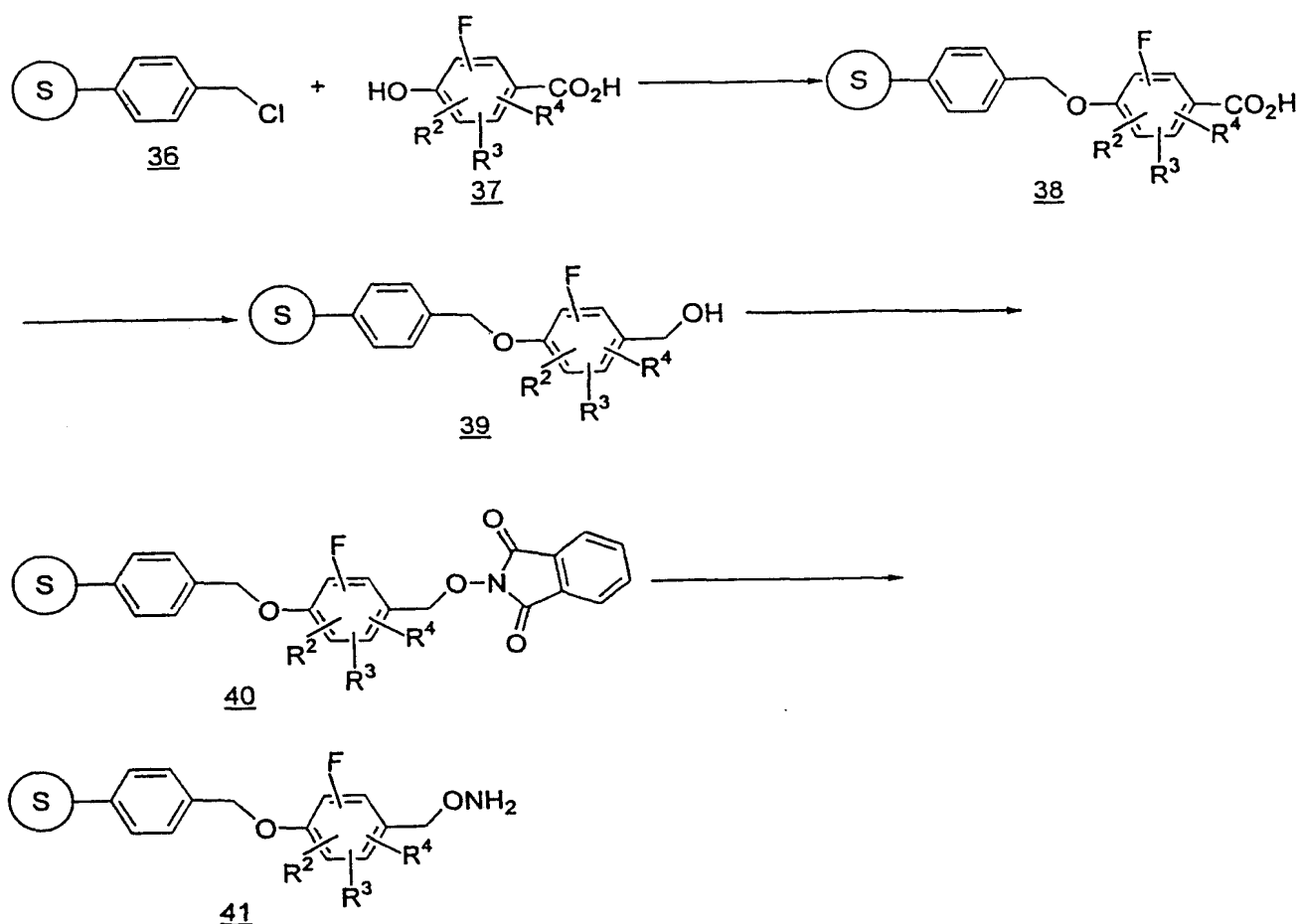
在方案 8 所述合成的优选实施方案中, P 为苄基, P' 为烯丙氧羰基。通过用四(三苯膦)合钯(0)处理选择性地移去所述烯丙氧羰基保护基。

在式 H_2NOP^2 (其中 P^2 为羟基保护基) 的 O-保护的羟胺化合物中相继引入保护基 P 和 P', 制备所述 N, N-双保护的羟胺化合物 34。优选的羟基保护基是烷基。然后用有机合成领域公知的试剂和反应条件引入胺保护基 P 和 P'。例如 O-叔丁基羟胺与烯丙氧基氯甲酸酯反应形成 N-烯丙氧羰基-O-叔丁基羟胺, 再与苄基溴反应形成 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 9 中示出下式的固相反应组分的制备:

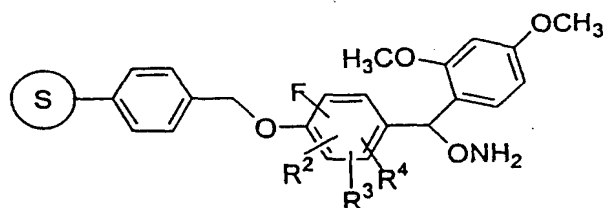


方案 9

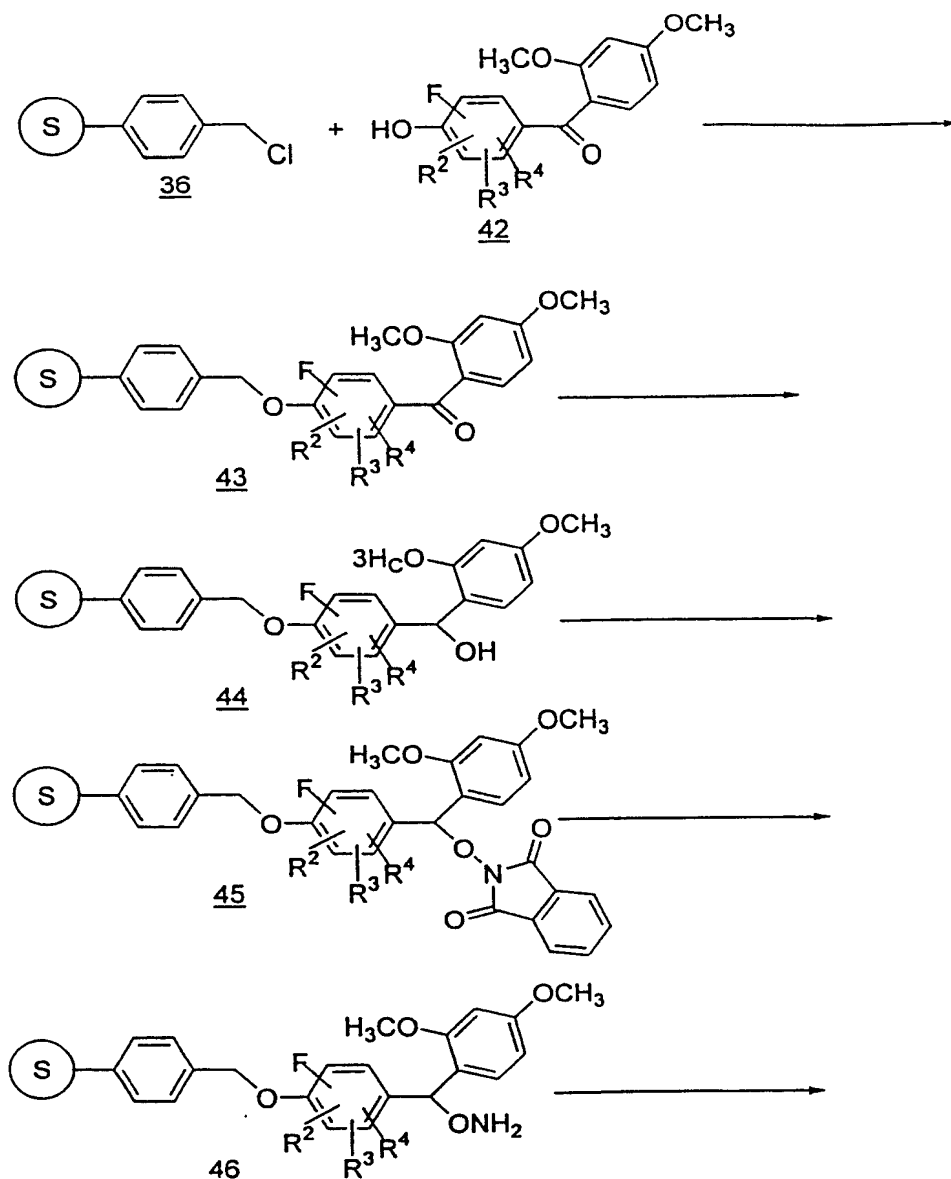


根据以上方案 9，聚合的氯甲基树脂化合物如氯甲基聚苯乙烯（**36**，Merrifield 树脂）与 4-羟基氟代苯甲酸化合物 **37** 在碱存在下反应，形成 4-羧基氟代苯氧基甲基树脂化合物 **38**。例如用 LiAlH₄、氢化二异丁基铝、或 BH₃-THF，使所述羧酸基还原，得到 4-羟甲基氟代苯氧基甲基树脂化合物 **39**。使 **39** 转化成羟基邻苯二甲酰亚氨基树脂化合物 **40**，然后如方案 7 中所述移去邻苯二甲酰亚氨基，得到含氟固相反应组分 **41**。

方案 10 中示出下式的固相反应化合物的制备：



方案 10



根据以上方案 10, 聚合的氯甲基树脂化合物 36 与酮 42 如方案 9 所述在碱存在下反应, 形成 4-(2', 4'-二甲氧基苯羰基)-氟代苯氧基甲基-树脂化合物 43。使所述羰基还原, 例如用 LiBH₄, 得到 4-(羟甲基-2', 4'-二甲氧基苯基)-氟代苯氧基甲基树脂化合物 44。使 44 转化成羟基邻苯二甲酰亚氨基树脂化合物 45, 然后如方案 7 中所述移去邻苯二甲酰亚氨基, 得到所述固相反应组分 46。

还更优选用于本发明方法的固相反应组分有式 II, 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 为 F; R⁵ 和 R⁶ 之一为 H, R⁵ 和 R⁶ 之另一为 H 或 2, 4-二甲氧基苯基。

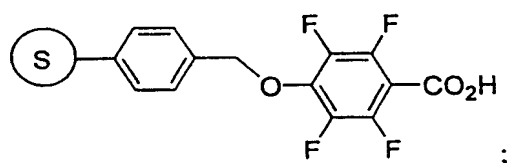
还更优选用于本发明方法的固相反应组分有式 II, 其中 R¹、R²、R³ 和

R^1 为 F; R^5 和 R^6 之一为 H, R^5 和 R^6 之另一为 H 或 2, 4-二甲氧基苯基; 和 B 为 F、OW 或 SO_2Z 。

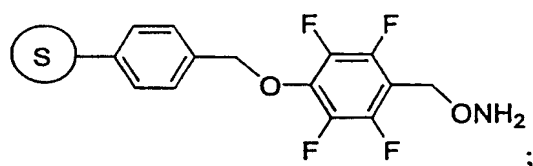
还更优选用于本发明方法的固相反应组分有式 II, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 F; R^5 和 R^6 之一为 H, R^5 和 R^6 之另一为 H 或 2, 4-二甲氧基苯基; B 为 F、OW 或 SO_2Z ; 和 A 为亚苯基、 $-C(O)-$ 、 $-YC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 或 $-CHR^7O-$ 。

还更优选的固相反应组分的例子包括但不限于:

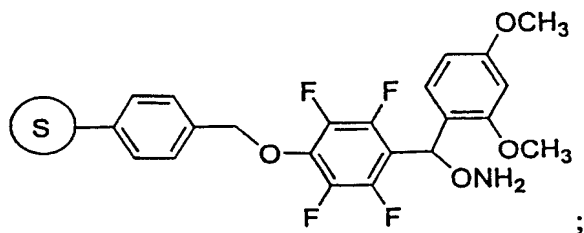
4-羧基-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 本文中表示为



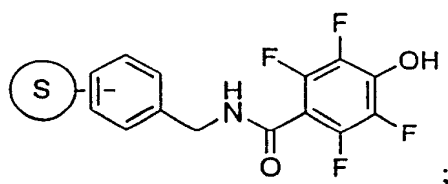
4-(0-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 本文中表示为



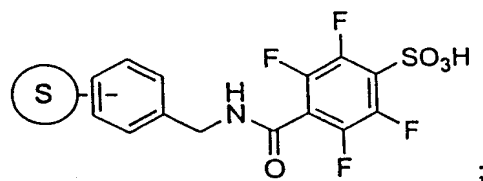
4-(2', 4'-二甲氧基苯基-0-甲基羟胺)-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%二乙烯苯)树脂, 本文中表示为



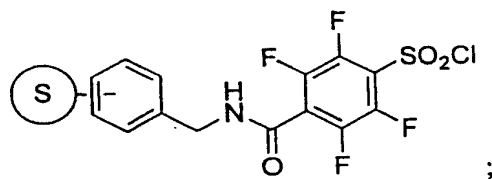
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨甲基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



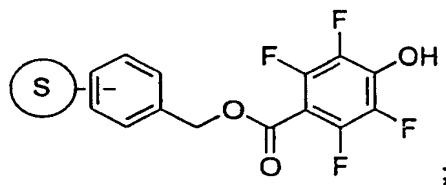
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧基甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂, 本文中表
示为



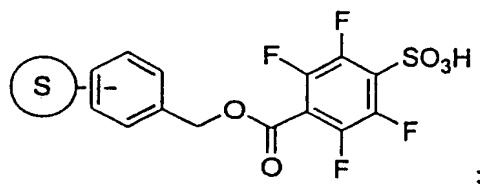
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧基甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂, 本文中表
示为



4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧基甲基-聚苯乙烯树脂, 本文中表
示为

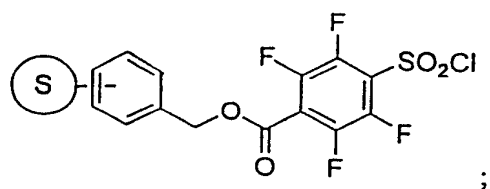


2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧基甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂, 本文中表
示为

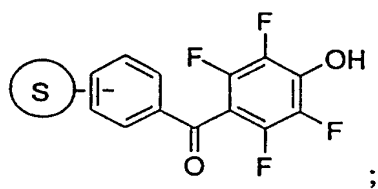


2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧基甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂, 本文中

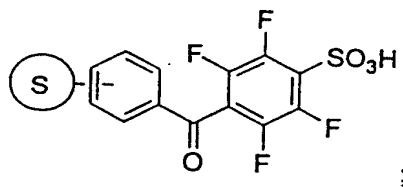
表示为



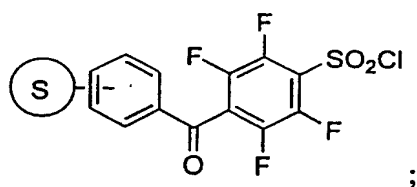
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



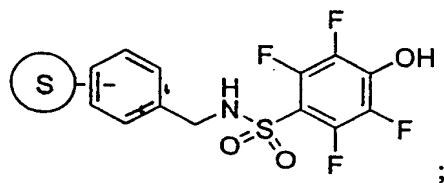
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



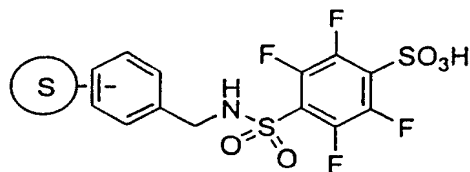
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



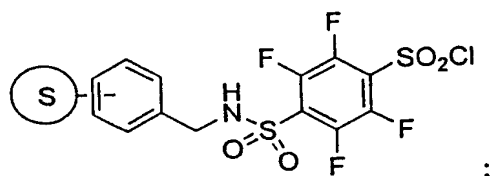
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



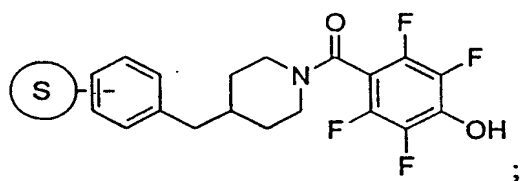
2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



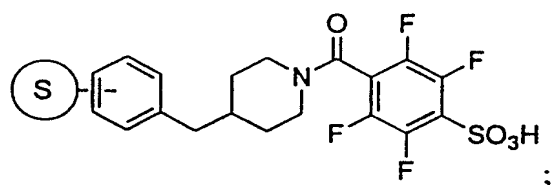
2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂, 本文中表
示为



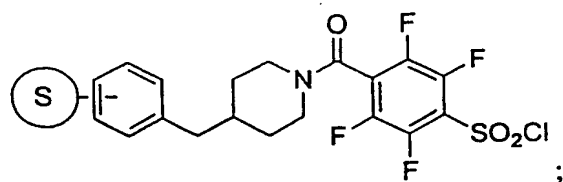
N-(4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰基)-哌啶子基甲基-聚苯乙烯树
脂, 本文中表表示为



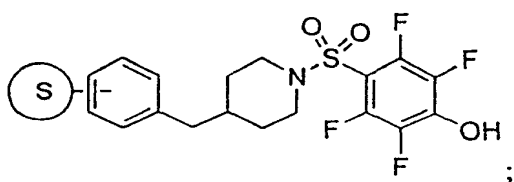
N-(2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸)-哌啶子基甲基-聚苯乙烯树脂,
本文中表表示为



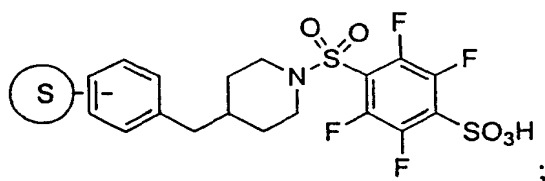
N-(2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯)-哌啶子基甲基-4-聚苯乙
烯树脂, 本文中表表示为



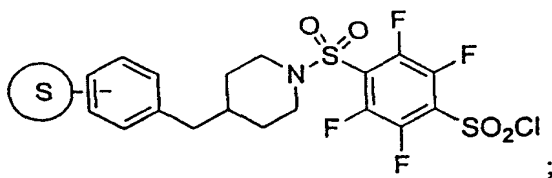
N-(4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰基)-哌啶子基甲基-聚苯乙烯树
脂, 本文中表表示为



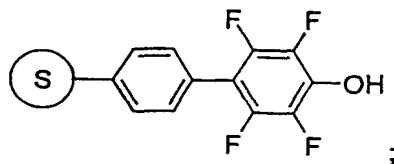
N-((2, 3, 5, 6-四氟苯基-4-磺酰基)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



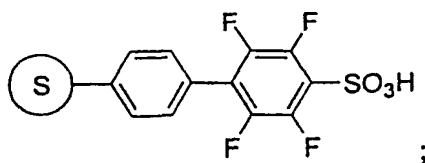
N-((2, 3, 5, 6-四氟苯基-4-磺酰基)-吡啶子基甲基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



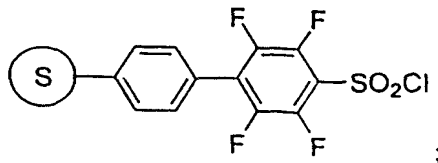
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



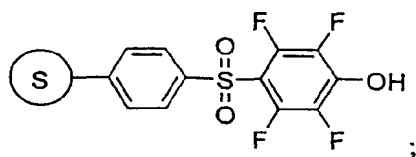
2, 3, 5, 6-四氟苯基-4-磺基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



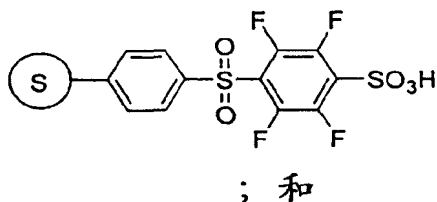
2, 3, 5, 6-四氟苯基-4-磺基-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



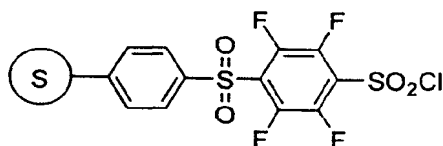
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂, 本文中表示为



还更优选用于本发明方法的固相反应组分有式 I, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为 F; R^5 和 R^6 之一为 H, R^5 和 R^6 之另一为 2, 4-二甲氧基苯基; 和 A 为亚苯基、 $-C(O)-$ 、 $-YC(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 或 $-CHR^7O-$ 。

更优选的固相反应组分的例子包括:

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、

4-(0-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-0-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、

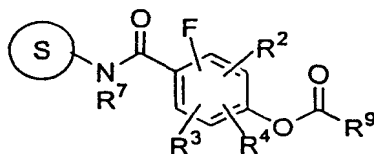
4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-聚苯乙烯树脂、

2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氧甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、

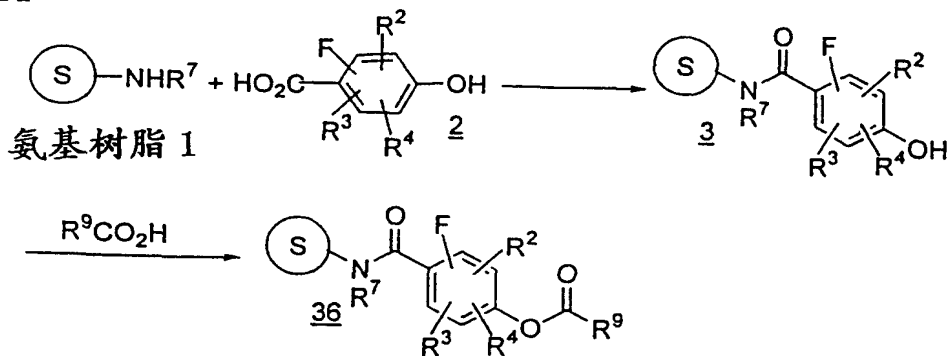
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、
 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-聚苯乙烯树脂、
 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、
 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂、
 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-聚苯乙烯树脂、
 2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-4-磺酸-聚苯乙烯树脂、和
 2, 3, 5, 6-四氟苯磺酰氨基甲基-4-磺酰氯-聚苯乙烯树脂。

特别优选的固相反应组分是 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-聚苯乙烯树脂。

方案 11 中示出用 ^{19}F NMR 定量表示和监视下式的含氟活化酯固相反应产物的制备:



方案 11



如以上方案 11 中所示, 制备所述含氟活化酯固相反应组分的第一步包括如上面方案 1 所述使氨基树脂 1 载有 4-羟基氟代苯甲酸衍生物 2。如上所述测定氨基树脂 1 的树脂载荷水平。

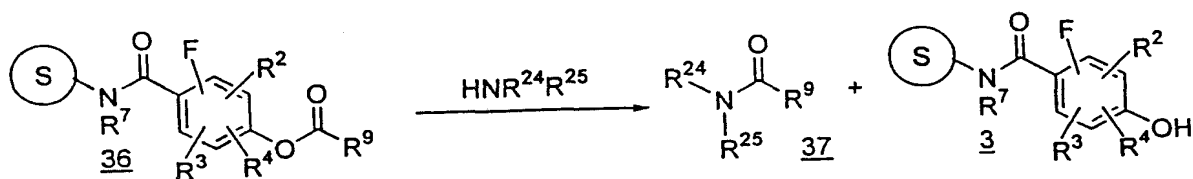
制备所述含氟活化酯固相反应组分 36 的第二步是使所述 4-羟基含氟固相反应组分 3 与式 $\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$ 的羧酸化合物偶合。偶合时间在约 2 至约 24 小时的范围内, 取决于所述 4-羟基含氟固相反应组分 3 的性质、羧酸化合物 $\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$ 、溶剂、反应温度和活化剂。优选在起催化作用的 4-二甲氨基

基吡啶 (DMAP) 存在下在适合的溶剂如苯、二氯甲烷、二氯乙烷、二恶烷、THF 或 DMF 中在约环境温度下用二异丙基碳化二亚胺 (DIC) 进行偶合约 18 小时。优选的溶剂是无水 DMF。然后用适合的有机溶剂洗涤所述含氟活化酯固相反应组分 36 以除去过量的试剂。

上述偶合反应导致所述含氟活化酯固相反应组分 36 的 ^{19}F 共振相对于所述 4-羟基含氟活化酯固相反应组分 3 向下磁场移动。因此, 可通过比较对应于所述活化酯和苯酚部分的 ^{19}F 共振的相对积分值确定羧酸化合物 $\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$ 的载荷。这些测量结果与树脂的量和试样总体积无关。

以相似方式, 可用上述技术定量表示在所述含氟活化酯固相反应组分 36 上进行的后续反应。例如可用式 $\text{HNR}^{24}\text{R}^{25}$ (其中 R^{24} 和 R^{25} 为 H、脂族或芳族基) 的胺使所述含氟活化酯固相反应组分 36 分裂, 形成式 37 的酰胺, 如方案 12 中所示伴随着所述 4-羟基含氟活化酯固相反应组分 3 的再生。

方案 12



通过比较对应于含氟活化酯固相反应组分 36 和 4-羟基含氟固相反应组分 3 的 ^{19}F 共振的相对积分值, 定量表示以上方案 12 中所述反应。

同样, 可通过定期获得反应混合物的 ^{19}F NMR 并监视对应于所述含氟固相反应组分的 ^{19}F 共振的消失, 监视固相反应随时间的进展。

固相合成技术广泛用于肽的制备中。在固态载体上合成肽一般涉及由羧基或 C-末端建立肽, 其中使 α -氨基键连被保护的所述 C-末端氨基酸连接在固相聚合物上。然后去掉 N-保护基, 通过与如上所述连接在所述固态载体上的氨基酸的 α -氨基链接的肽键, 偶合另一氨基酸 (也被 N-保护的)。重复前一氨基酸的脱保护和偶合另一氨基酸的循环, 直至完成所述肽。所述氨基酸的任何反应侧链均被可经受所述偶合和 N^α -脱保护步骤但可在

合成结束时除去的化学基团保护。

以前通过从树脂上分裂肽试样、使该肽纯化和计算产率确定上述肽合成中所用任何偶合反应的产率。用本文所述 ^{19}F NMR 方法，简单地通过比较每一合成步骤的起始和产品树脂键合的肽的 ^{19}F 共振确定产率。

应理解本发明包括本文所述特殊和优选组的所有适当组合。

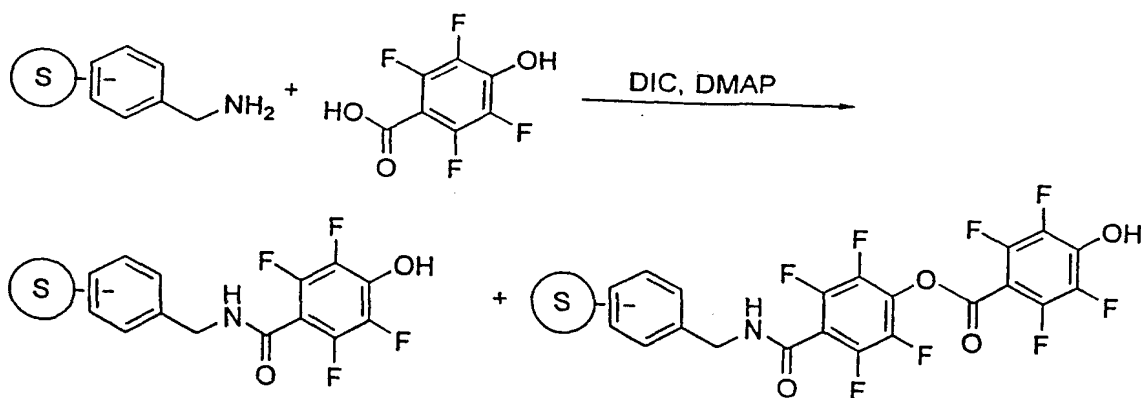
结合以下实施例将更好地理解本发明，但这些实施例仅是说明性的而不限制本发明的范围。

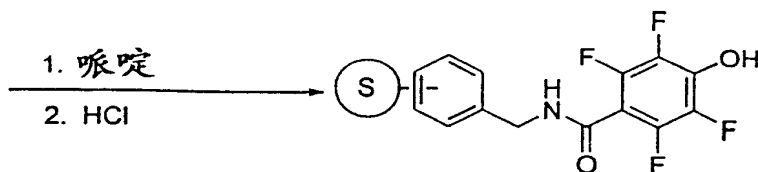
氟 NMR

除非另有说明， ^{19}F NMR 试验在以 470.228MHz 的 ^{19}F 频率操作的 Varian Unityplus 波谱仪上进行。将 ^1H 纳探针调至 ^{19}F 频率。典型地，用重复 nt 瞬时的“延迟-加-获取”序列获取波谱。典型的波谱宽度为 100 000Hz，化学位移以用所述发射频率的 CFCl_3 为基准。用纳探针获取波谱，其中试样相对于所述磁场以幻角 (54.7°) 取向，所述试样以 1000-1500Hz 的速度自旋。用约 40 μL 氟化二甲基甲酰胺 (DMF) 使精确称量的 2-3mg 含氟固相反应产物试样溶胀制得试样。用外标分析时，典型地先将之加入在试管中的所述干燥的含氟固相反应产物中。所述外标优选为 3-氟苯甲酰胺，在此情况下，将 20 μL 0.125M 3-氟苯甲酰胺的氟化 DMF 溶液加入在所述试管中的干树脂中。

实施例 1

4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备





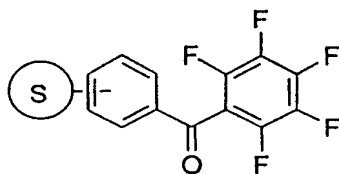
向搅拌的氨甲基聚苯乙烯 (0.82mmol/g, 800g, 656mmol) 的 DMF (8L) 浆液中加入 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸 (234g, 984mmol) 的 DMF (1L) 溶液、1-羟基苯并三唑 (133g, 984mmol) 的 DMF (250mL) 溶液和二异丙基碳化二亚胺 (124g, 984mmol), 将混合物在环境温度下搅拌过夜。然后过滤该反应混合物, 用 DMF (1×1L; 5×2L)、THF (3×2L; 2×3L) 和 CH₂Cl₂ (3×3L) 洗涤该树脂。然后将树脂在盘中风干 2 天。

再将该树脂 (995g) 加入吡啶 (125mL) 和 DMF (6L) 的混合物中。加入 DMF (2L) 以便于搅拌, 将混合物搅拌 1 小时。然后过滤该混合物, 将树脂用 DMF (10×500mL) 洗涤, 真空干燥。

再将该树脂悬浮于 DMF (4L) 中, 加入 2MHCl (750mL) 的 DMF (2L) 溶液, 将混合物搅拌 0.5 小时。然后将树脂过滤, 用 DMF (10L) 和 THF (10L) 洗涤, 在环境温度下真空干燥过夜。

实施例 2

2, 3, 4, 5, 6-五氟苯甲酰-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂的制备

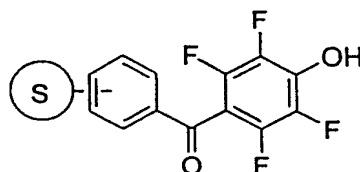


向共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂 (100-200 目, 10g) 和五氟苯甲酰氯 (25g) 在硝基苯 (250mL) 的混合物中加入 AlCl₃ (1.0M 硝基苯溶液, 38mL), 将反应混合物在 60℃ 下搅拌 18 小时。然后将反应混合物倒入 DMF (30mL)、浓 HCl (20mL) 和冰 (80g) 的混合物中。将混合物搅拌 30 分钟, 过滤, 用 3: 1 的 DMF-H₂O 洗涤该树脂至洗液无色。然后再用温 DMF 和 2: 1 的二氯甲烷-甲醇 (6×) 洗涤该树脂, 真空干燥。¹⁹F NMR

δ -146.5 (2F), -157 (1F), -165.5 (2F).

实施例 3

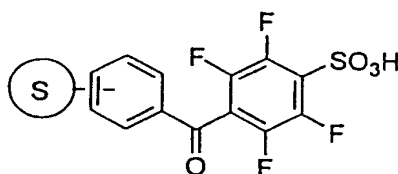
4-羟基-2, 3, 5, 6-五氟苯甲酰-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备



如 Feldman et al., “有机化学杂志 (J. Org. Chem.)”, 56 (26), 7350-7354 (1991) 所述, 用氢氧化钠和硫酸氢四丁铵处理 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯甲酰-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂在水/环己烷中的混合物, 制备标题的树脂。

实施例 4

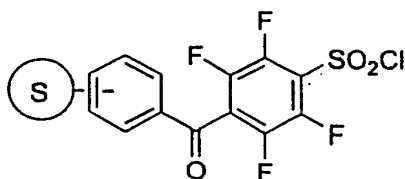
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备



将 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯甲酰-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂(325mg) (如实施例 2 中制备的)、二氯甲烷(3ml)、H₂O(1ml)、三乙胺(1.2ml)和焦亚硫酸氢钾(560mg)的混合物搅拌 3 天。然后用二氯甲烷(6×)洗涤该树脂, 在 40℃ 下真空干燥。¹⁹F NMR δ -142 (2F), -147 (2F)。

实施例 5

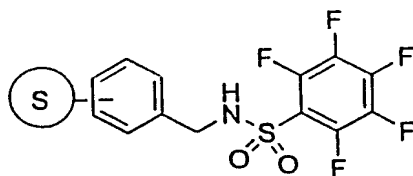
2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酰氯-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备



使实施例 4 中制备的 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰-4-磺酸-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂(300mg)在四氯化碳(3ml)中溶胀, 加入氯磺酸(1ml)。将反应混合物搅拌 24 小时, 然后用乙酸骤冷。将树脂过滤, 用二氯甲烷(6×)和乙醚(4×)洗涤, 在 40℃下真空干燥。 ^{19}F NMR δ -142(2F), -146.5(2F)。

实施例 6

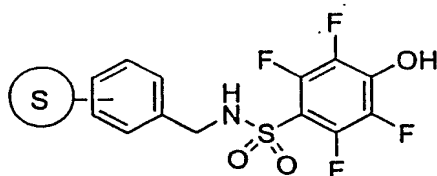
2, 3, 4, 5, 6-五氟苯磺酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备



用二氯甲烷使氨基甲基聚苯乙烯(1g, 1.2mmol)溶胀, 加入 2, 4, 6-可力丁(0.475ml, 3.6mmol)和 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯磺酰氯(1.44mmol)。将反应混合物搅拌 5 小时, 将树脂过滤, 用二氯甲烷洗涤(6×), 在 40℃下真空干燥。

实施例 7

4-羟基-2, 3, 5, 6-五氟苯磺酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的制备

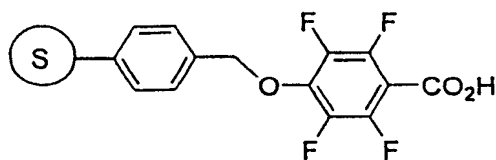


按实施例 3 的方法制备标题的树脂, 但用实施例 17 中制备的 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯磺酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂代替 2, 3, 4, 5, 6-五氟苯甲酰-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂。

实施例 8

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

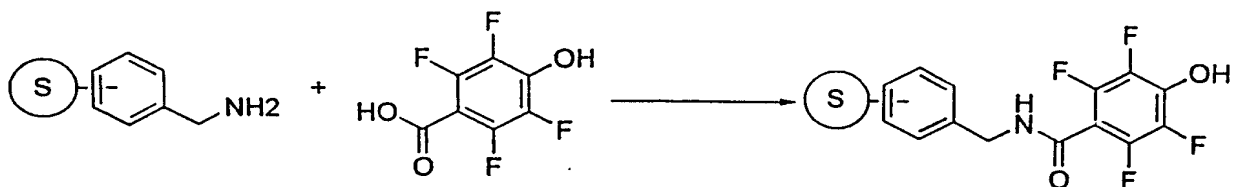


使 Merrifield 树脂(2mmol/g, 600mg, 1.2mmol)在无水 DMF(20ml)中溶胀。加入 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸水合物(2.28g, 10mmol)和碳酸铯(3.26g, 10mmol), 在温和的搅拌下将反应混合物在 85℃下加热 12 小时。过滤该反应混合物, 将所述 4-羧基-2, 3, 5, 6-四氟苯氧基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂用 DMF(5×)、20%DMF 水溶液(5×)、THF(5×)和二氯甲烷洗涤, 真空干燥过夜。IR(显微镜, cm^{-1}): 1640 (C=O); ^{19}F NMR(纳探针) -144.4ppm, -160.2ppm.

实施例 9

用 ^{19}F NMR 确定氨基树脂的 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸 (TFP)

载荷



如下确定 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的载荷: 获得由 3-氟苯甲酰胺和 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的混合物组成的试样的 ^{19}F NMR 波谱。测量对应于 3-氟苯甲酰胺和 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)树脂的 ^{19}F NMR 共振的积分, 然后用式 1 计算树脂的载荷。

在环境温度下以 470.23MHz 操作的 Varian Unityplus 波谱仪上获取 ^{19}F NMR 波谱。该波谱仪配有调至 ^{19}F 的单线圈质子纳探针。在试管中精确地称量 2-4mg 树脂制备试样。向所述称量过的树脂中加入 20 μl 0.125M 3-氟苯甲酰胺的 d7-二甲基甲酰胺 (Cambridge Isotopes) 溶液, 然后

用足够的 d7-二甲基甲酰胺充满该试管（总溶剂体积分约 40 μ l）。

通过 ^{19}F NMR 和燃烧分析确定用以下概括的偶合条件制备的 4 种 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚（苯乙烯-1%-二乙烯苯）树脂的载荷，示于表 1 中。如表 1 中所示，通过 ^{19}F NMR 测定的树脂载荷与通过燃烧分析测定的树脂载荷非常一致。

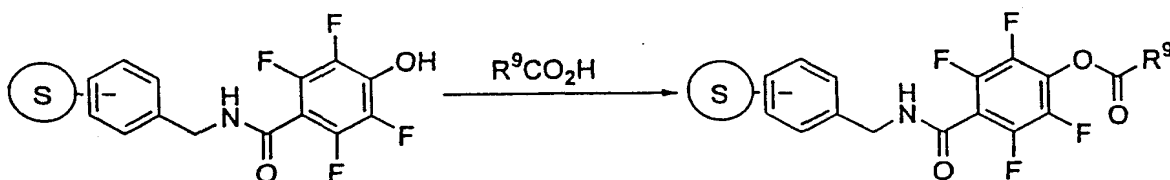
表 1

用 ^{19}F NMR 确定氨基树脂的 2, 3, 5, 6-四氟-4-羟基苯甲酸（TFP）载
荷

试样	偶合条件	树脂载荷（mmolTFP/g 树脂）	
		^{19}F NMR	燃烧分析
1	初始氨基树脂载荷 0.82mmol/g	0.83	0.87
2	如实施例 1；初始氨基树脂载荷 0.39mmol/g	0.27	0.28
3	如实施例 1；初始氨基树脂载荷 0.47mmol/g	0.35	0.35
4	如实施例 1，但用 2N HCl/DMF 代替 20%HCl 的 DMF 溶液；初始氨基树脂载荷 0.47mmol/g	0.35	0.38

实施例 10

制备 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚（苯乙烯-1%-二乙烯苯）
活化酯树脂化合物的一般方法

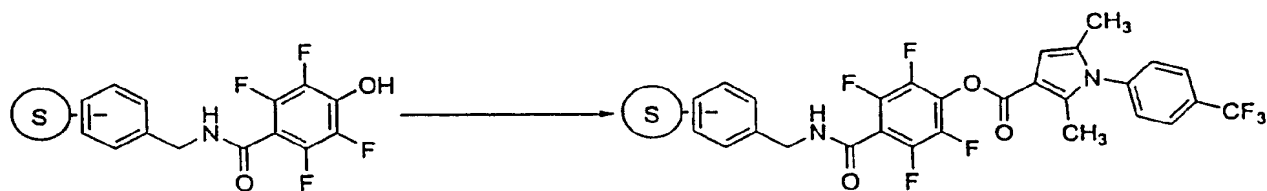


称取 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚（苯乙烯-1%-二乙烯苯）树脂(0.47mmol/g, 0.5g)加入排列在试管架中的各 40 20ml Jones 管中，向每个管中加入 DMF(4ml)、二异丙基碳化二亚胺(DIC; 0.186ml,

5 当量) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP; 43mg, 1.5 当量 (将 1720mg DMAP 溶于 40ml DMF 中制备 1ml 料液))。加入要偶合的羧酸 (5 当量), 将该试管架在环境温度下震动过夜。从摇动器上取下试管架, 过滤树脂试样两批, 各 20。将树脂试样用 DMF (5×5ml)、THF (5×5ml) 和 CH₂Cl₂ (5×5ml) 洗涤, 在 35℃ 下干燥过夜。

实施例 11

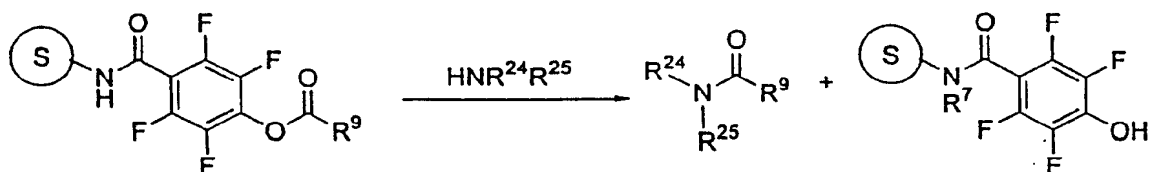
用 ¹⁹F NMR 监视 4-[1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-二甲基吡咯-4-酰]氧基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 的形成



在选定的时间周期取出反应的等分试样, 获得该等分试样的 ¹⁹F NMR 波谱, 用 ¹⁹F NMR 监视 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂与 1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-吡咯-4-羧酸的偶合 (用实施例 10 的方法)。随着反应的进行, 对应于起始的 4-羟基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂的 ¹⁹F 共振被对应于产品 4-[1-(4-三氟甲基苯基)-2, 5-二甲基吡咯-4-酰]氧基-2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 树脂的 ¹⁹F 共振代替。图 7 中复制了在 5、50 和 100 分钟时获得的 ¹⁹F NMR 波谱。如图 7 中所示, 在 5 分钟时反应混合物完全由起始树脂组成; 在 50 分钟时由大致相同量的起始树脂和活化酯树脂产品组成; 在 100 分钟时几乎完全由活化酯树脂产品组成。通过所述起始树脂和产品活化酯树脂 ¹⁹F 共振的积分获得在给定时间周期时反应进行情况的精确定量表示。

实施例 12

用胺使 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚 (苯乙烯-1%-二乙烯苯) 活化酯树脂化合物裂解的一般方法



将需要量的 2, 3, 5, 6-四氟苯甲酰氨基甲基-共聚(苯乙烯-1%-二乙烯苯)活化酯树脂化合物放在要求的容器(即 96 孔板; 反应烧瓶; 试管等)中。

在要求的容器中制备所要胺的 DMF 储液。通过任何适合的手段(即通过移液管或机器人仪器), 将一定量的所述胺储液移至所述树脂反应容器中。要转移的胺量通常为树脂的 0.8 当量(以 mmol 计)。然后将反应容器搅拌约 3 天。再通过移液管或机器人仪器取出反应容器中的混合物, 通过任何适合的装置(如 Jones 过滤管或 Polyfilitronics 过滤板)过滤。这些步骤可使所述游离树脂留在过滤装置中, 而允许反应液体通入收集容器(如试管或 96 孔板)。然后用任何适合的装置如 Turbovac、Savant 或 Genevac 蒸发器使滤液浓缩至干。该方法将产生所要化合物如适用于生物测定形式的酰胺。存在被 N-保护(如 Boc 等)或有叔丁酯基的酰胺时, 可在痕量水存在下用三氟乙酸和二氯甲烷的混合物处理所述被保护的酰胺产品除去这些保护基。

实施例 13

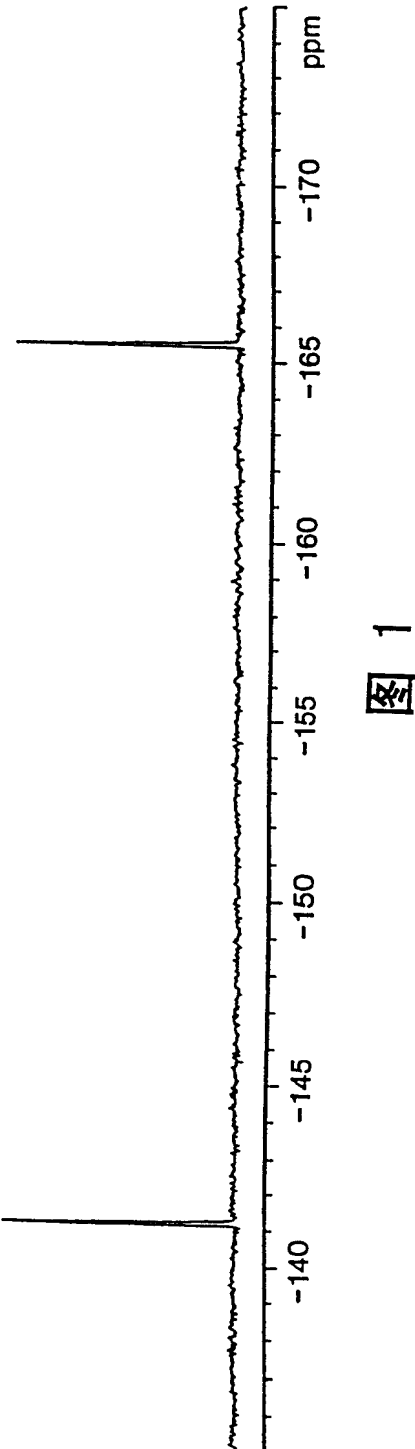
含氟固态载体的制备

将 450ml 去离子水、4.5g 聚乙烯基吡咯烷酮和 0.5g 偶氮异丁腈装入 1L 圆筒形反应容器中。将烧瓶用氮气充分吹扫。将混合物用 Teflon 搅拌器以 200rpm 搅拌 30 分钟, 然后加入苯乙烯(24ml)、4-氟苯乙烯(11.4ml)、1, 4-二乙烯苯(0.6ml)和 4-乙烯基苄基氯(13.8ml)。将混合物在室温下以 305rpm 再搅拌 1 小时, 然后加热至 80℃ 18 小时完成聚合反应。冷却后, 将树脂用水(1.5L)、甲醇(1.0L)和二甲基甲酰胺(2×500ml)洗涤, 真空干燥。该聚合物树脂的元素分析得到 7.41%Cl 和 3.22%F。该树脂的 IR 光谱显示: 1266cm⁻¹(-CH₂Cl 摇摆)和 1223cm⁻¹(C-F 伸展)。

实施例 14

通过预成型树脂的改性制备含氟固态载体

使 Merrifield 树脂 (2mmol/g, 1.0g, 2.0mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (25ml) 中溶胀。加入 4-氟苯酚 (0.7mmol, 78mg) 和氢氧化钠 (0.75mmol, 0.75ml 1.0N 水溶液) 的二甲亚砷 (3ml) 溶液, 将反应混合物在温和的搅拌下在 80℃ 加热 30 小时。冷却后, 将树脂相继用二甲基甲酰胺 (2×25ml)、2% 含水 HCl 的二甲基甲酰胺溶液 (1ml 在 9ml 二甲基甲酰胺中; 25ml)、二甲基甲酰胺 (2×25ml)、和最后 CH₂Cl₂ (2×25ml) 洗涤。将产品真空干燥, 然后储存在 -5℃ 下直至使用。



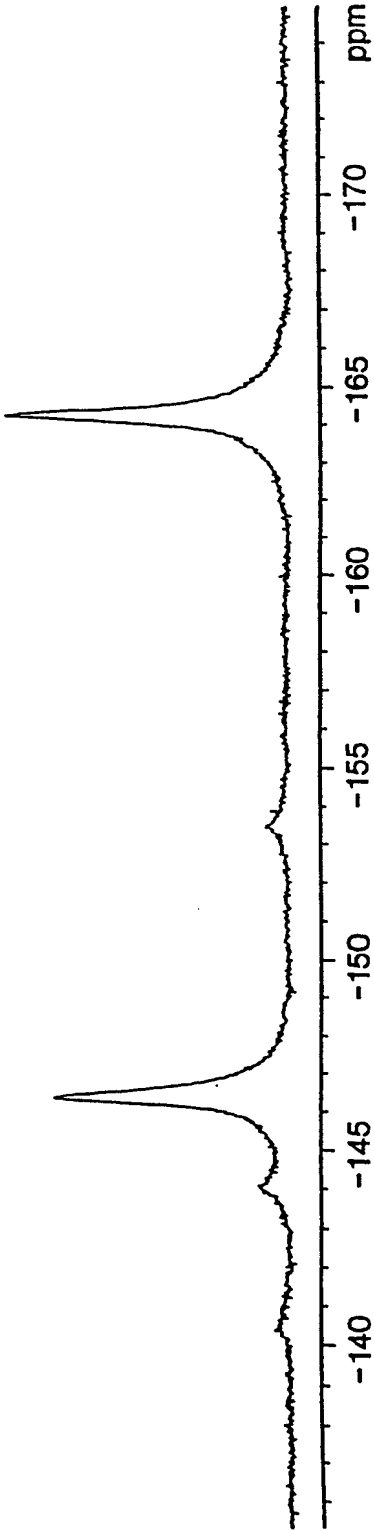


图 2

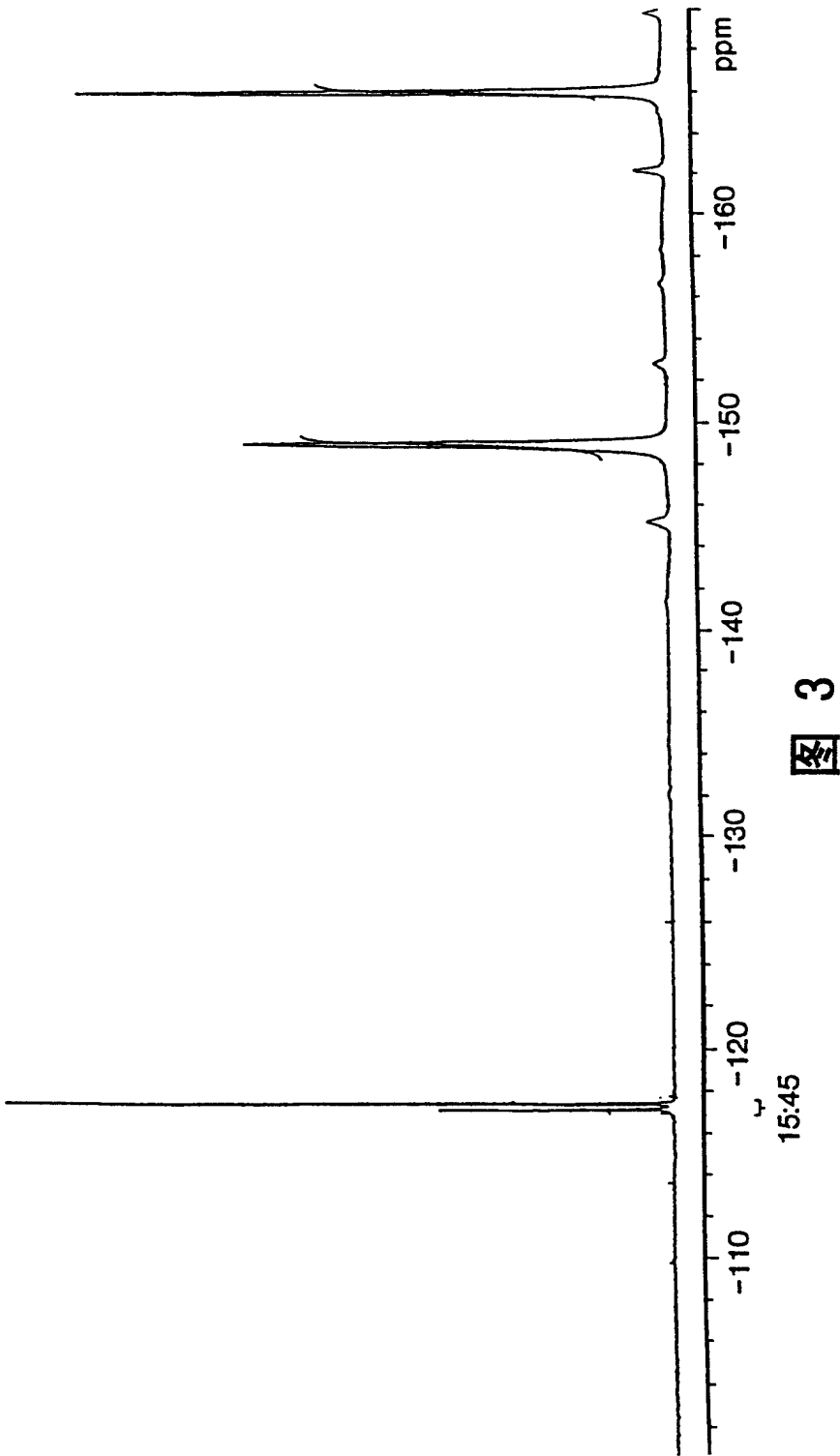


图 3

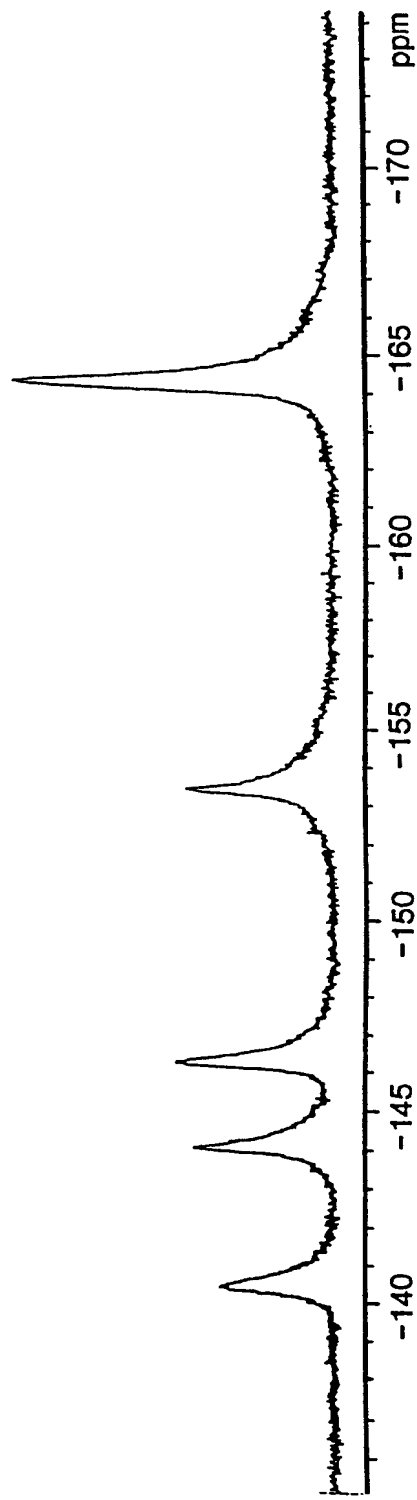


图 4

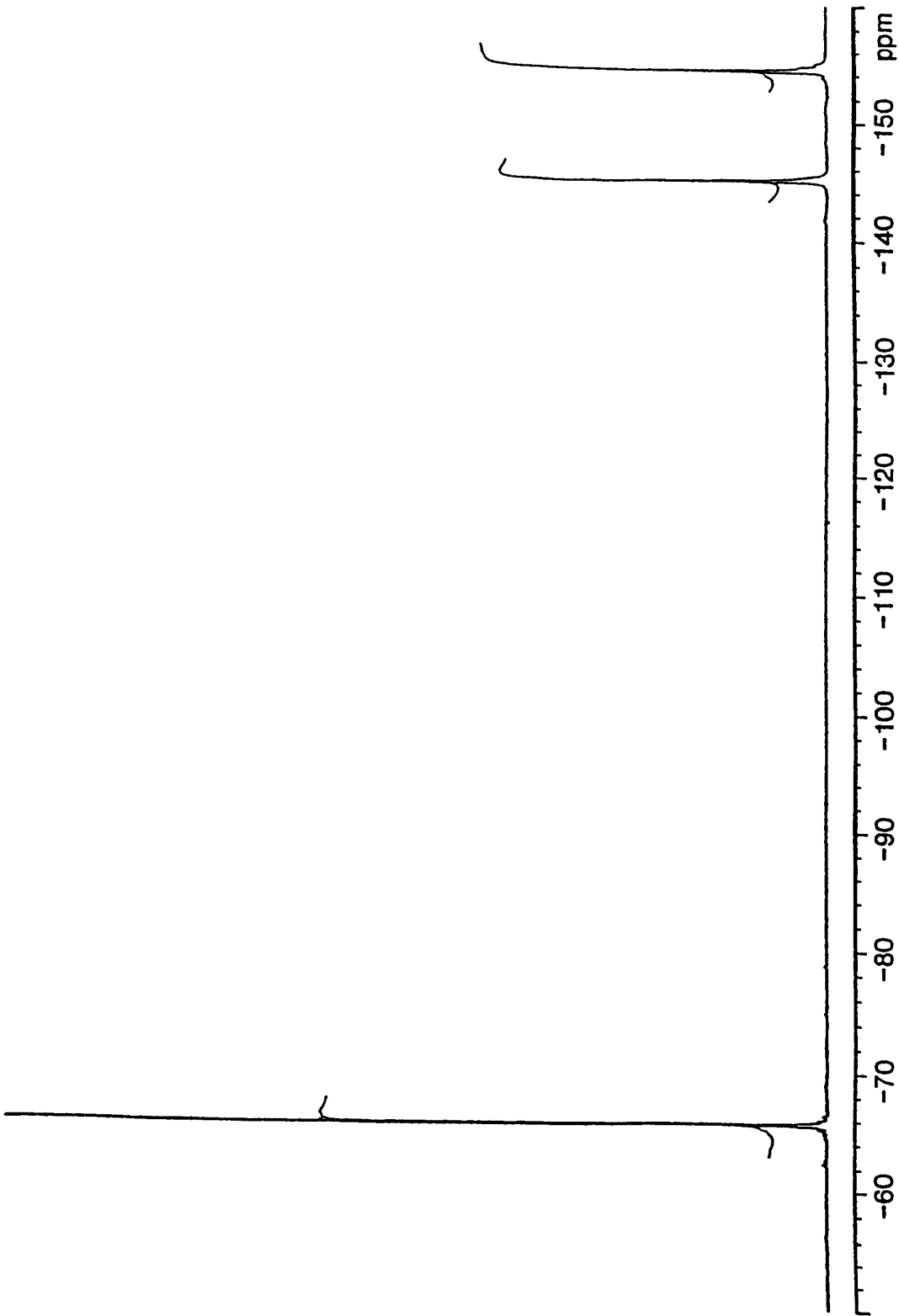


图 5

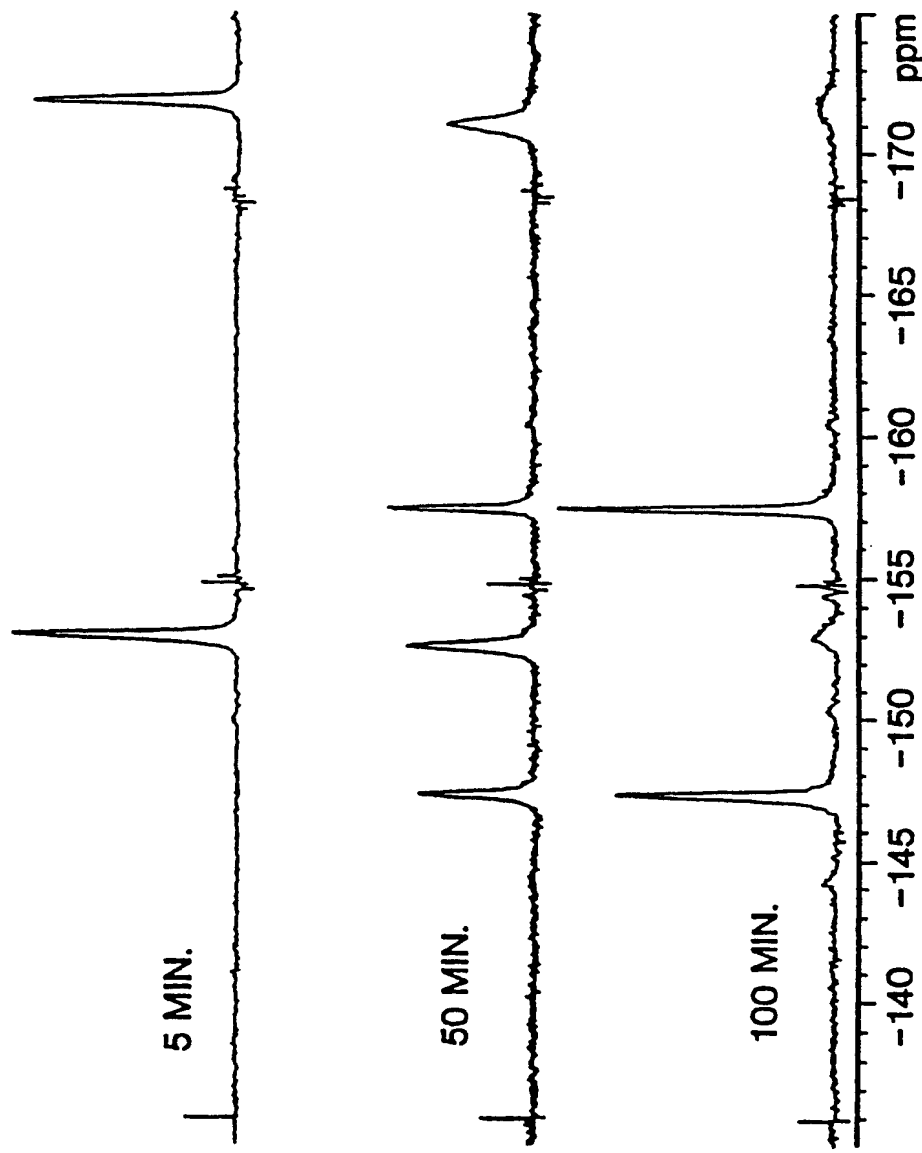


图 6