

王德心 主编

固相有机合成

——原理及应用指南

Solid-Phase Organic Synthesis:
Principle and Application Guide



Chemical Industry Press



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

固相有机合成: 原理及应用指南/王德心主编. —北京:
化学工业出版社, 2004. 7
ISBN 7-5025-5838-1

I. 固… II. 王… III. 固相合成: 有机合成
IV. O621. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 074119 号

固相有机合成

——原理及应用指南

Solid-Phase Organic Synthesis: Principle and Application Guide

王德心 主编

责任编辑: 郎红旗

文字编辑: 麻雪丽

责任校对: 李 林

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 43½ 字数 900 千字

2004 年 9 月第 1 版 2004 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5838-1/TQ·2033

定 价: 95.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前

言

固相有机合成问世于 20 世纪 60 年代,是有机合成化学的一门新兴分支学科。半个世纪以来,固相有机合成已经从最初的肽合成扩展到各类有机小分子及复杂的天然产物合成。尤其是固相有机反应的特殊优势带动了组合化学技术及仪器自动化合成技术的兴起,导致了世人对该门学科的空前关注。迄今为止,国内尚无一本从基本原理入手全面介绍有关固相有机合成设计、应用及发展的专门论著。作者根据最近十几年在中国协和医科大学研究生院讲授《固相有机合成》的教材积累及各地同行的要求撰写了此书,希望对同行人士能起到抛砖引玉的作用。

本书共分为 11 章。重点叙述固相有机合成的原理、基本概念、应用范围及相应的合成实例,以如下形式及顺序展开:

(1) 首先以图文结合方式从宏观上阐述了固相有机合成的基本原理、特点(第一章)。

(2) 载体上 Linker 结构的应用是固相有机合成不同于传统液相合成的最大区别之处,也是影响固相方式制备预期产物成败与否的关键。因此第二章系统地介绍了 Linker 化学中的分类、化学选择性、上载 (loading) 及各种裂解方式。这些内容是设计与实施固相合成的基础,因此紧随概论之后介绍给读者。

(3) 固相合成中对反应的监测比液相合成要困难许多,有其特殊性。因此第三章对目前可行的监测固相反应方法进行了简要的综述。

(4) 固相肽合成是固相有机合成创立及组合化学问世的开山之作,而且至今仍占重要地位。由于

此类合成涉及的保护策略、缩合试剂、困难反应对策、裂解方式等与其他类型固相合成反应有不同程度的共同性，所以在第四章详细地叙述了上述诸内容，以求有助于其他章节类似内容的简化。

(5) 各类有机小分子、杂环分子、天然产物样分子的合成及相关的多种反应类型在当前已经成为固相有机合成的主体。本书按产物结构类型及反应类型的特点在第五章至第九章分别予以介绍，并在每部分以丰富的合成实例表示。

(6) 由各种功能的固相辅助剂参与的液相合成又称为非经典固相有机合成。非经典固相有机合成兼顾了固相及液相合成双方各自的优点，既扩大了经典固相反应的范围，又提高了传统液相合成的产物收率及纯度。此部分内容以图文并茂的方式出现在第十章。

(7) 除了各章引用的文献外，尚有许多介绍固相有机合成的综述及论文也应该使读者进一步了解。为此本书专设第十一章，以十项主题分类方式列出了它们的关键词，以便读者按关键词的字母及年代顺序从本章第二部分约含 850 条文献的文献题库中检索出相应的文献来源。

需要说明的是，由于本学科的特点，书中参考和引用的文献主要源于国外资料。在撰稿过程中，为了便于文献的参引，采用了以下标引方法：在正文中引用文献处由作者姓氏中前三个字母及发表年份组成关键词，以【】形式标注，如【Alb 1970】。若该关键词的字母及年份均相同，则以年份后加 a、b、c……予以区分。各章文献集中列于章末，按前述文献关键字的字母和年代顺序排列。

由于作者的水平有限，加之固相有机合成发展很快，其内容的深度及广度日新月异，所以本书不可能涵盖此学科的全部内容。书中可能有一些不妥及差错，敬请广大读者提出宝贵的意见。

本人曾是梁晓天院士的研究生（1978～1981）。在恩师的多年教诲下，本人受益颇丰。在编写此书时正值梁先生八十华诞之际，谨以此书表达对恩师的崇高敬意。

王德心

2004 年元月于中国医学科学院
中国协和医科大学药物研究所

内 容 提 要

本书是国内第一部系统介绍固相有机合成基本原理、应用实例及主题文献指引的教材及工具书。书中对固相载体特有的假稀释效应、Linker 化学策略、固相载体助剂与液相反应的联用、支架组装合成及天然产物固相合成等新技术分别进行了详尽介绍。全书包括 300 多项合成示例及 2000 余篇参考文献。

本书可用作各高校化学、药学、生物学等专业的本科生、研究生及教师的教学参考书，也可作为医药、化工等行业的研究、开发、生产及管理人员的工具书使用。

目 录

第一章 概论	1
第一节 固相有机合成发展史	1
第二节 固相有机合成基本原理及特点	2
第三节 固相载体	4
一、基本特性	4
二、常见的载体材料	5
三、载体的功能化	5
四、固相载体的溶胀性	6
第四节 操作方式	7
参考文献	8
第二章 Linker 化学	10
第一节 Linker 的性能与分类	10
一、载体功能化与 Linker 的关系	10
二、Linker 的性能	11
三、Linker 的分类	12
第二节 Linker 与构件的键合	21
第三节 Linker 的裂解	25
一、苄酯型 Linker 的裂解	26
二、Trt (三苯甲基) 型 Linker 的裂解	30
三、芳醛型 Linker 的裂解	31
四、分子内环化裂解	32
五、多重梯次裂解	35
六、酶解型 Linker 的裂解	38
第四节 无痕迹 Linker	40
一、芳环键连型 Linker	41
二、烯丙基型 Linker	43
三、磺酸酯型 Linker	44
四、活泼亚甲基型 Linker	44
五、三氮烯型 Linker	45
六、其他类型无痕迹 Linker	46
第五节 保险型 Linker	48
第六节 其他衍生型裂解	50
第七节 功能树脂的实用性比较	54

第八节 Linker 裂解条件的选择	54
第九节 选用 Linker 的原则	58
一、与反应条件相适应	58
二、与产物结构的形成相匹配	59
三、酯键型 Linker 优先原则	60
四、固相脱除全部保护基原则	60
五、经济原则	61
参考文献	63
第三章 监测与分析	67
第一节 元素分析	67
第二节 红外光谱分析	70
一、常规 IR 谱	70
二、FT 显微谱	71
三、ATR 法	72
四、FT-Raman 谱	74
五、其他方法	75
第三节 核磁共振检测	75
一、凝胶相 NMR	75
二、魔角自旋 NMR	76
三、富含 ¹³ C 标记的 NMR	77
四、 ¹⁹ F 及 ³¹ P-NMR	78
第四节 质谱检测	79
一、电喷雾质谱	80
二、基质辅助的激光解吸附质谱	80
三、时间飞跃二级离子质谱	80
四、色质联用法	81
第五节 其他检测方法	83
一、双 Linker 和分析型构件法	83
二、显色试验	86
参考文献	87
第四章 固相肽合成	91
第一节 基本原理	92
第二节 C 端氨基酸与载体的键合	93
一、与氨基树脂键合	93
二、与羟基树脂键合	94
三、与氯甲基树脂键合	94
四、与溴乙酰树脂键合	95

五、与三苯甲基树脂键合	95
六、载体上第一个氨基酸的含量测定	95
第三节 缩合试剂	96
一、碳二亚胺型	98
二、苯并三唑鎓盐型 (BOP 族)	98
三、吡啶并三唑鎓盐型 (AOP 族)	100
四、磷酸酯型	100
五、其他类型	101
第四节 保护基	102
一、氨基保护基	102
二、羧基保护基	106
三、羟基保护基	107
四、胍基保护基	109
五、咪唑保护基	110
六、巯基保护基	111
七、吲哚 (NH) 保护基	112
八、酰胺保护基	113
第五节 肽链的组装	113
一、氨基酸保护方式的选择	113
二、肽链组装方式	114
三、肽缩合反应中的问题	116
第六节 肽产物的释放	123
一、酸解方式	123
二、低-高酸解法	125
三、Fmoc 策略肽树脂的裂解	127
四、Boc 策略肽树脂的裂解	128
五、清除剂的合理使用	129
六、亲核式裂解	130
第七节 环肽合成	131
一、二硫键型环肽	132
二、内酰胺型环肽	135
三、非经典环肽	137
第八节 N $\rightarrow$ C 肽合成	144
一、羧基保护基	144
二、N $\rightarrow$ C 肽链组装	145
三、缩合反应的监测	146
第九节 非经典肽合成	146
一、NSG 型类肽	148
二、UNP	149

三、PNA	150
四、伪肽	151
五、寡脲	152
六、肽-RNA 缀合物	154
七、磷肽	155
八、糖肽	156
九、NOP	162
十、 β -turn 模拟肽	163
第十节 全新设计合成	166
一、两亲肽的结构	166
二、 β -折叠片	166
三、离子通道蛋白拟肽	167
四、TASP 合成	167
第十一节 固相肽库合成	169
一、平行合成	170
二、分混合成	174
三、集组合成	177
参考文献	179

第五章 有机小分子固相合成概论	183
第一节 组装方式	183
一、线型组装	184
二、双向组装	185
三、模板组装	186
第二节 多组分缩合	190
一、Grieco 三组分缩合	190
二、Mannich 反应	191
三、Petasis 反应	194
四、Passerini 反应	196
五、Ugi 反应	196
六、固相 MCC 其他合成例	202
第三节 假稀释合成	204
一、多元功能基构件的分步反应	204
二、分子内环合反应	206
第四节 交联迁移型合成	211
第五节 固相载体的空间因素	214
一、区域选择性	214
二、立体选择性	215
三、固相手性助剂	216

四、载体印模合成	218
第六节 保险合成	220
一、Kenner 方式	220
二、借助 DKP 合环方式	221
三、邻位位阻方式	222
四、环脲方式	222
五、脱水方式	223
六、缩酮转化方式	223
七、肼氧化方式	224
八、亚砷还原方式	226
九、周环消除方式	226
十、UDC 方式	228
十一、炔-钴络合方式	228
第七节 无痕迹合成	228
一、富电 Ar—Si 裂解型	228
二、贫电 Ar—Si 裂解型	230
三、芳硅乙醇酯型	230
四、烯胺 C—N 裂解型	231
五、光敏裂解型	232
六、Bt 离去型	232
七、三氮烯型	233
八、季铵盐降解型	233
九、重氮盐型	234
十、环加成型	235
十一、其他型	236
十二、无痕迹裂解后新生键的类型	243
第八节 人名反应	250
一、aza-Wittig 反应	250
二、Hofmann 重排	252
三、Mitsunobu 反应	252
参考文献	257
 第六章 固相环加成	 263
第一节 [2+2] 环加成	263
第二节 Pauson-Khand 反应	265
第三节 [3+2] 环加成	267
第四节 甲亚胺 Ylide 环加成	276
第五节 [4+2] 环加成	282
参考文献	294

第七章 C—C 键生成的固相反应	297
第一节 金属催化偶联反应	298
一、Stille 反应	298
二、Heck 反应	303
三、Suzuki 反应	310
四、Sonogashira 反应	316
五、Cadiot-Chodkiewicz 缩合	320
第二节 缩合型反应	321
一、Aldol 缩合	321
二、Knoevenagel 反应	324
三、Claisen-Schmidt 反应	328
四、Baylis-Hillman (B-H) 反应	330
五、Bischler-Napieralski (B-N) 反应	331
六、Pictet-Spengler 反应	332
七、其他缩合型 C—C 键生成反应	337
第三节 Michael 加成及 C-烷基化反应	344
一、Michael 加成	344
二、C-烷基化反应	349
第四节 烯形成反应	351
一、Wittig 反应	351
二、Horner-Wadsworth-Emmons 反应	354
第五节 有机金属及其他反应	358
一、Grignard 反应	358
二、烯迁移反应	361
三、其他有机金属反应	363
四、自由基反应	364
五、Friedel-Crafts (F-C) 反应	366
参考文献	368
 第八章 杂环化合物的合成	 372
第一节 单杂原子杂环化合物	372
一、内酯、内酰胺化合物	372
二、二氢吡喃及吡啶酸类	377
三、呋喃、四氢呋喃及噻吩类	378
四、四氢吡咯类	382
五、吡啶类	383
六、二氢吡啶类	388
七、四氢喹啉、喹啉类	391
第二节 双杂原子杂环化合物	394

一、四氢喹啉类	394
二、喹啉及喹啉类	396
三、嘧啶类	399
四、吡啶及咪唑类	401
五、噁唑、异噁唑类	404
六、苯并咪唑、噻唑类	406
七、环脲、乙内酰胺类	407
八、哌嗪酮类	408
第三节 多杂原子杂环	411
第四节 二杂萜杂环	414
一、二氮萜类	414
二、苯并二氮萜 (BDZ) 类	416
三、三稠环氮杂萜类	422
参考文献	424

第九章 天然产物合成 427

第一节 天然产物肽 428

一、Peptidocinnamin E	428
二、Oscillamide Y 及其类似物	431
三、Valinomycin 类似物	433
四、PF1022A 类似物	434
五 Apicidin A 类似物	436
六、Mureidomycin (MurM) 衍生物	437

第二节 生物碱类化合物 440

一、喹啉类生物碱	440
二、萝芙藤碱衍生物	441
三、雪花胺类似物	442
四、Saframycin A 衍生物	444
五、肽生物碱 Efrapeptin C	447
六、Fumitremorgin C	449
七、Indolactam V (InV) 产物库	450

第三节 激素类化合物 453

一、 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 类似物	453
二、Calcitriol (维生素 D_3) 衍生物	454
三、前列腺素 (PG) 类似物	457
四、羟基甾体激素衍生物	461

第四节 多并稠环化合物 465

一、四环模板 (TCT) 及衍生合成	465
二、苯并-2,2-二甲基吡喃型天然产物	468

三、其他多并稠环化合物	477
第五节 大环化合物	483
一、(S)-Zearalenone	483
二、Epothilone A (ETA)	485
三、麝香酮及类似物	488
四、Hapalosin 类似物	490
五、十九元环烯内酯	492
六、联苯环胺醚	493
七、大环二苯醚	495
八、Isodityrosine 类环苯醚	497
九、十二元环内酯内酰胺	499
十、红霉素类似物	500
第六节 多羟基(醚)化合物	503
一、紫杉醇类衍生库	503
二、Sarcodictyin 衍生物	505
三、万古霉素及类似物	509
四、Lavendustin A 类似物	516
第七节 其他天然产物	519
一、蜘蛛毒素 III	519
二、Saphenamycin 类似物	520
三、Dysidiolide 类似物	522
四、Olomoucine 及类似物	525
五、Plicamine	528
参考文献	529
 第十章 非经典固相合成	 532
第一节 固相清除型合成	533
第二节 固相试剂参与的合成	540
一、氧化试剂	541
二、还原试剂	549
三、卤化剂	551
四、C—C 键缩合试剂	553
五、亲核取代反应试剂	554
六、用于 Heck 反应的两亲性试剂	555
七、脱质子试剂	556
八、催化加成试剂	557
九、过渡金属催化试剂	558
十、其他类型载体试剂	559
十一、载体试剂在多步液相合成中的应用	562

第三节 固相捕获型合成	564
一、一次性捕获	564
二、多次性捕获剂	567
第四节 载体试剂、清除剂的联合应用	571
第五节 可溶性载体的液-固相合成	579
一、可溶性多聚载体的性质	580
二、载体从反应混合物中的分离	581
三、液-固相合成中的分析方法	581
四、常见的可溶性载体类型	581
五、可溶性载体上的肽合成	583
六、可溶性多聚载体上寡核苷酸的合成	591
七、可溶性多聚载体上的多糖合成	593
参考文献	596
 第十一章 主题文献指引	 601
第一部分 专项-主题-关键词	601
专项一 综述	601
专项二 载体及 Linker	601
专项三 固相试剂	602
专项四 产物类型	602
专项五 反应类型	613
专项六 人名反应	618
专项七 不对称反应	620
专项八 酶催化反应	620
专项九 过渡金属参与的反应	620
专项十 固相无机合成	621
第二部分 文献题库	623
 附录 英文缩写/全称对照	 672

第一章 概 论

● 第一节 固相有机合成发展史

● 第二节 固相有机合成基本原理及特点

基本原理，假稀释效应。

● 第三节 固相载体

基本特性，常见的载体材料，载体的功能化，载体的溶胀性。

● 第四节 操作方式

第一节 固相有机合成发展史

因历史局限性，古希腊哲学家亚里士多德认为没有溶液就不会发生化学反应。也许后人受到了这一思想的影响，在均相溶液中进行的化学反应占据了 200 多年近代化学史的绝对主导地位。随着对客观世界的深入研究，人们发现存在于自然界中的许多重要化学现象，如金属的氧化、化石燃料的形成、食物的吸收及消化、精子与卵子的结合、细胞的分裂等，全是在非溶液或非均相介质中发生的。

1963 年美国化学家 Merrifield 教授发表了第一例用固相树脂为载体的四肽化合物 (Leu-Ala-Gly-Val) 合成的文章【Mer 1963】，标志着当代固相有机合成化学时代的开始。由于固相方式合成肽具有独特的优越性，大量具有重要生物活性的多肽、激素及一些蛋白质在短短几年之间被一一合成，大大促进了生命科学研究的深入发展。为此 Merrifield 教授于 1984 年荣获诺贝尔化学奖。

从化学发展史看，目前的固相有机合成是在传统的有机化学及高分子化学相结合的基础上发展而成的 (图 1.1)。

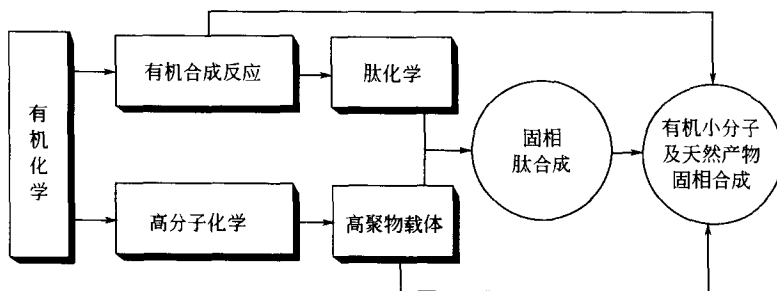


图 1.1 固相有机合成的发展过程

早期的固相有机合成仅限于以肽分子为目标的制备，涉及的反应以形成酰胺键为

主，载体类型及 Linker 结构也很单一。随着固相有机合成化学的发展，非寡聚型的有机小分子合成逐渐成为固相合成领域的主要内容，后者又进一步推动了固相合成反应类型、固相试剂及载体 Linker 多样性的极大发展。

从 20 世纪 50 年代至今，固相有机合成的发展过程可以按下列的年代进程排列：

1950s——离子交换树脂的应用；

1960s——固相肽合成问世并兴起；

1970s——固相过渡金属催化剂的应用；

1980s——各种寡聚型化合物的固相合成，固相多重合成，固相自动合成仪的应用，分-混法合成 OBOP 型肽库；

1990s——组合化学全面发展，非寡聚型有机小分子的固相合成，固相有机试剂及固相清除剂的应用，天然产物的固相合成，新型固相载体及 Linker 多样性的发展，多通道固相自动合成仪的应用。

目前固相有机合成化学仍处在快速发展阶段。与传统的有机合成相比，固相有机合成远未成熟，仍有极大的发展空间。统计表明，当今世界上与有机化学相关的排名前 15 位的期刊几乎每期均有与固相有机合成相关的论文。即使如此，人们仍认为固相有机合成这座大金山目前仅仅露出了一个小小的尖顶，巨大的宝藏正待人类开采。

第二节 固相有机合成基本原理及特点

固相有机合成的进行并非固态反应（如熔融反应、核裂变反应等）那样没有任何溶剂为介质。反应时键连在固相载体上的底物结构处于适当的溶剂中，与外加构件分子及试剂分子在固液两相交界处进行有关的化学反应，反应后只需滤除溶在溶剂中的过量构件、试剂及副产物，便可得到键连在不溶于溶剂的载体上的产物，最后经适当反应切断 Linker 键，便将目标产物从载体上释放出来（图 1.2），这就是固相有机合成的基本原理。

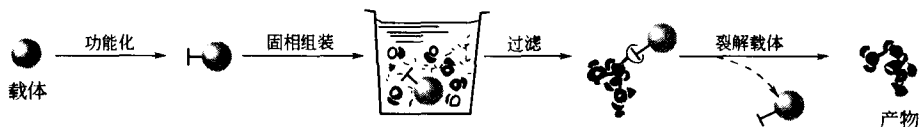


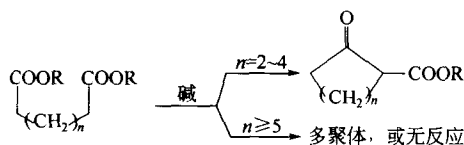
图 1.2 固相有机合成基本原理

由于简单地过滤-淋洗-再过滤就可以除去全部可溶性杂质，获得连在载体上的产物，因此固相合成反应后对中间产物完全免除了传统液相合成中的重结晶、蒸馏、柱层析或板层析等烦杂的纯化操作，这是固相有机合成的主要特点之一。

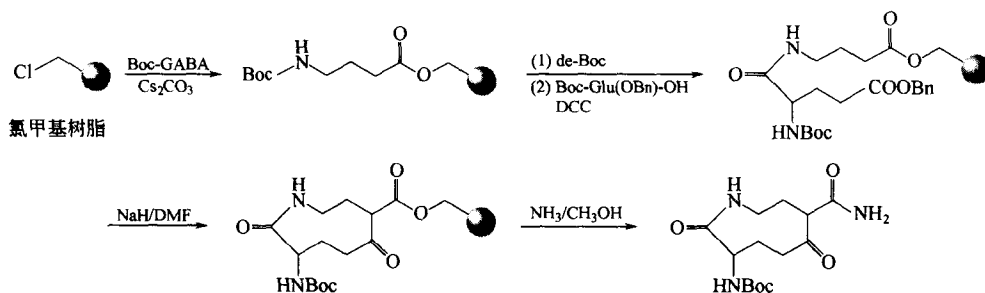
同样，由于过滤可以分开产物与其他全部可溶性杂质，可以在反应中使用比底物大大过量的可溶性构件及试剂，以促使反应转化率接近 100%，成为固相有机合成的又一特点。

假稀释效应（pseudo-dilution effect）是固相有机合成的第三个特点。在经典的液相合成中，为了确保分子内生成大于七元环的产物，往往使反应底物被溶剂充分稀

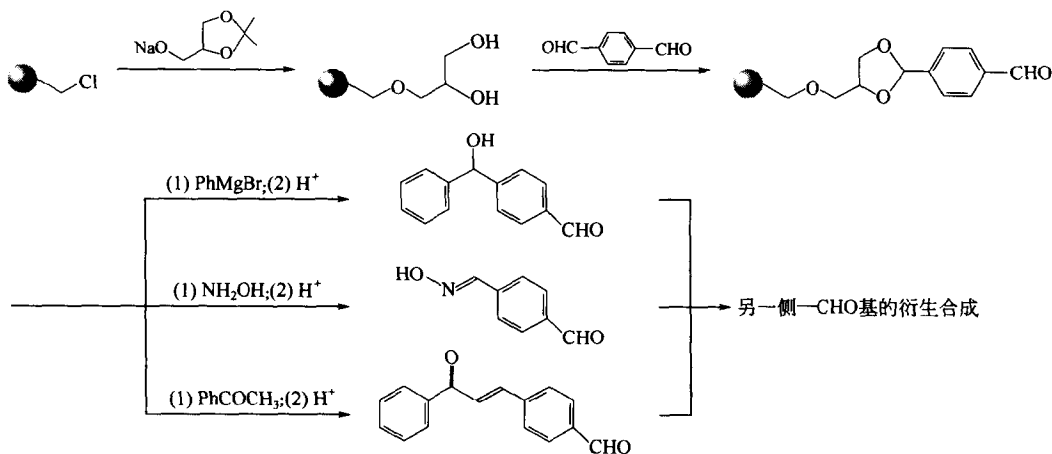
释，才有可能避免分子之间的成键。例如 Dieckmann 反应：



当产物为五、六元环时，多能达到较好的产率。而当 $n > 5$ 时，往往发生分子之间的反应，生成二聚、三聚以致多聚体副产物。相比之下，用固相合成法经历 Dieckmann 反应可以获得总收率在 80% 以上的大环酮基产物：



假稀释效应的另一种功用是确保含多元功能基的分子只发生单一功能基反应（区域选择性）。例如，在对苯二甲醛为底物的衍生合成中，若想获得双侧结构不同的产物，用经典的液相法是很困难的，因为两个 -CHO 基的化学活性相同。若用固相方式进行反应，假稀释效应就能只与一侧的 -CHO 基发生反应，另一侧的 -CHO 基可发生不同的化学反应：



固相载体之所以具有假稀释效应的特性，就是因为参加化学反应的底物分子通过 Linker 键被固定在载体的各个位点上，这些分子不能像液相反应那样自由运动，它们之间没有互相接近、互相碰撞的机会，因此不存在同种分子间键合的可能，就像它们在被无限稀释的溶液中一样（图 1.3）。