

## 聚合物固载试剂在手性药物合成中应用的研究进展

张伟光<sup>1,2</sup>, 蔡志强<sup>1\*</sup>, 徐为人<sup>1\*</sup>, 汤立达<sup>1</sup>, 刘洪强<sup>1,2</sup>

1. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

**摘要:** 当前手性药物合成的研究已成为国际药学研究领域的热点之一, 近几年发展起来的在聚合物固载试剂条件下进行的不对称合成由于其各种优点, 引起了药学界广泛的关注。无论从经济角度还是从“绿色化学”角度考虑, 聚合物固载试剂的巨大潜力势必会推动手性药物合成技术的迅速发展。从抗肿瘤类、抗生素类、天然产物类和生物化学类活性物质对近几年来聚合物固载试剂在手性药物合成方面的应用进行简述, 并对其前景进行展望。

**关键词:** 手性药物; 聚合物固载; 生物活性; 天然产物; 绿色化学

**中图分类号:** R91

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1674 - 5515(2012)04 - 0338 - 09

## Advances in studies on application of polymer-supported reagents in synthesis of chiral drugs

ZHANG Wei-guang<sup>1,2</sup>, CAI Zhi-qiang<sup>1</sup>, XU Wei-ren<sup>1</sup>, TANG Li-da<sup>1</sup>, LIU Hong-qiang<sup>1,2</sup>

1. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Currently, the synthesis of chiral drugs has become one of the pharmaceutical hot researches in the world. Using polymer-supported reagents to develop asymmetric synthesis of chiral drugs with various advantages has aroused widespread concern in the field of pharmacy. The great potential of polymer-supported reagents will certainly promote the synthesis technology of chiral drugs to rapid development both from the view of economic and the consideration of “green chemistry”. In the paper, application of polymer-supported reagents in synthesis of chiral drugs from antitumor agents, antibiotics, natural products, and biochemical substances aspects is reviewed and the prospects are looked forward.

**Key words:** chiral drug; polymer-supported; biological activity; natural products; green chemistry

手性药物(chiral drugs)是具有药理活性的手性化合物组成的药物, 它们的药理作用多是通过与生物体内大分子之间的严格手性匹配和分子识别来实现的, 否则可引起手性药物对映体的药效学差异, 即药效学立体选择性<sup>[1]</sup>。一个著名的例子是 20 世纪 50 年代, 欧洲和日本的孕妇服用外消旋的“反应停”而引起成千上万个婴儿畸形, 造成这一悲剧的罪魁祸首正是“反应停”中的 *S*-异构体, 而 *R*-异构体具有良好的镇静作用<sup>[2-3]</sup>。据报道, 当今世界常用的化学药物约 1 850 种。其中 523 种是天然及半合成药物, 除 6 种非手性药物外, 其余(517 种)为手性药物; 另外 1 327 种为全合成药物, 其中 799 种

(60%) 为非手性药物, 有 528 种(40%) 为手性药物, 但以单一对映体药物批准上市的为数较少, 约为 61 种, 而大多数(467 种)是以外消旋体形式投放市场, 因此将外消旋体化合物发展为手性药物尚存较大的空间<sup>[4]</sup>。由此可见, 人们对手性药物日益增长的需求促进了光学纯手性药物的迅速发展, 使得手性药物在市场上极具竞争力。

对手性药物的深入研究, 必须将其所有异构体在相同条件下同时对照进行生物学评价试验, 在此基础上再确定是以外消旋体还是以某一光学活性体作为上市新药。要完成这样的研究, 首先要获得纯对映体。制备纯对映体的方法主要有诱导结晶拆分

收稿日期: 2012-02-20

基金项目: 国家重大新药创制专项(2011ZX09401-009)

\*通讯作者 蔡志强(1980—), 男, 博士, 主要从事心血管药物设计与研究。Tel:(022)23006023 E-mail: caizq@tjipr.com

徐为人, 男, 研究员, 研究方向为药物设计与发现、新药药理学。E-mail: xuwr@tjipr.com

法、化学拆分法<sup>[5]</sup>、定向合成<sup>[6-10]</sup>、生物合成<sup>[11]</sup>等。手性药物不仅具有技术含量高、疗效好、不良反应小的优点,而且与创制新药相比,开发手性药物相对风险小、周期短、耗资少、成果大,不仅具有重大的科学价值,同时也蕴藏着巨大的经济效益。目前,如何发展具有自主知识产权的手性药物及合成方法已成为化学、生物学、医学和药学等学科亟待攻克的重点问题。

聚合物作为固载催化剂载体的研究在过去的 30 多年中已经得到了很大的重视,并取得了长足的进展<sup>[12]</sup>。而近几年发展起来的在聚合物固载试剂条件下进行的不对称合成由于其各种优点,引起了药学界广泛的关注。

聚合物固载 (polymer-supported, PS) 试剂是指试剂通过共价键或离子键方式固载于 Merrifield 树脂<sup>[13]</sup>、王氏树脂或聚苯乙烯类化合物等高分子聚合物上形成的一种交联型、线型或树型的试剂。其在液相里不对称合成手性药物中主要有 4 种常见方式:(1) 固载催化剂和过量的固载试剂(加入过量的试剂促使反应完全)可通过滤过除去,而使反应产物留在溶剂中;(2) 聚合物固载清除剂通常为酸、碱、亲电或亲核试剂,有选择性地与杂质反应后被滤过除去,留下纯物质的溶液;(3) 底物被选择性地“捕获”到聚合物固载试剂上,在反应最后阶段,聚合物固载产物被滤过出来,再用适当的溶剂如 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、三氟乙酸 (TFA) 等冲洗后“释放”出产物,这种滤过洗涤方式具有操作简单、方便易行的特点,适合于平行合成反应;(4) 当反应产物中的杂质活性较小以至不能与聚合物固载清除剂反应时,采用活性较大、双功能化的可溶性清除剂 (SER) 后再被清除剂“捕获”,从而纯化产物。

聚合物固载试剂具有高分子骨架,大多数不溶于溶剂,但能“溶胀”以及存在的静电场、立体位阻、微环境效应等结构特点使其功能基化后形成的功能高分子而具有高的反应选择性。近年来,一些可溶性聚合物固载试剂也已被报道,它们在不同的溶剂和温度下具有不同的溶解度,利用此性质可使可溶性聚合物固载体发生反应后,用沉淀或重结晶法与过量试剂和杂质分离<sup>[14-17]</sup>。由于反应中聚合物固载试剂是处于相对孤立的位置上,经过反应体系中溶剂(通常为甲苯、二氯甲烷和 *N,N*-二甲基甲酰胺)的“溶胀”作用后,在某种程度上,限制了试剂彼此之间相互作用,而只能与分散在溶剂中的底

物相互作用,有时往往会产生新的或更高的选择性,但其具体的反应机制仍未得到证实。聚合物固载试剂通常是比较稳定安全的,具有较小的毒性,在反应中可随时采用传统的分析方法进行跟踪,反应结束后能通过简单的滤过方法使之与反应体系分开,并可重复利用,且可用于分支反应类型中,为进一步工业化生产奠定基础。

1963 年, Merrifield<sup>[18]</sup>和 Letstinger 等<sup>[19]</sup>首次报道了 PS 试剂的应用,1999 年,张政朴等<sup>[20]</sup>首次将此方法用于天然产物合成,然而对于其手性药物合成应用方面的报道却极为罕见。本文主要从抗肿瘤类、抗生素类、天然产物类和生物化学类活性物质等角度对近几年来聚合物固载试剂在手性药物合成方面的应用进行简述。

### 1 PS 试剂在抗肿瘤类手性药物合成方面的应用

埃坡霉素 (epothilone) 是一类新型的抗肿瘤药物,与紫杉醇具有相似的作用机制,可以促进鸟嘌呤-5'-三磷酸 (GTP) 依赖性微管蛋白聚合成微管,并且对微管具有稳定作用。它是通过稳定微管组装过程抑制其解聚和有丝分裂的方式来抑制肿瘤细胞的生长,甚至诱导其死亡。采用 PS 试剂方式进行埃坡霉素 A 的全合成是一个突破,经过 17 步线形合成得到埃坡霉素 A,与传统的方法相比缩短了 12 步。首先从起始物出发,采用 PS 试剂,通过上述几种方式分支合成了片段 1、2 和 3,然后缩合得到化合物 4,再用 PS-SO<sub>3</sub>H、PS-N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup>O<sub>2</sub> 和 PS-PPh<sub>2</sub> 分别进行氧化、环合和脱保护基,高收率地合成了埃坡霉素 A,每步的产率至少在 73% 以上(图 1)<sup>[21]</sup>。传统的合成方法生成的三苯基膦氧化物很难从反应体系中除去,采用 PS 试剂方式生成的副产物三苯基膦氧化物很容易用滤过的方法分离除去。整个反应中的过量试剂只需简单的滤过即可去除,且可回收再利用,对环境污染较小。

蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 对染色质分布和基因调节起着重要的作用,也是治疗癌症和其他疾病的新靶点,羟肟酸类抑制剂是目前研究最多的组蛋白去乙酰化酶抑制剂。在合成羟肟酸 (6) 过程中,以化合物 1 为起始原料,传统的伯胺磺酰化过程中常常伴随着双磺化副产物,给提纯带来了困难,而把芳基磺酰氯固载在聚合物固载的二烷基氨基吡啶上,只得到了单磺化的中间体 2,大大地提高了反应的选择性,未反应的对碘苯胺可以通过磺酸离子交换树脂 Amberlyst H-15 除去。化合物 3 与

PS-HOBT 发生酯化反应,  $N,N'$ -二异丙基碳化二亚胺 (DIC), 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 作为催化剂, 得到中间体 **5**, 接着与 0.5 mol/L TBDMSONH<sub>2</sub> 反应, 通过过滤、减压浓缩溶剂得到唯一产品 **6**, 最后用三氟乙酸脱去硅醚保护基得到产品。其中 PS-HOBT 树脂具有较高的反应活性, 只需要亚化学计量的

TBDMSONH (0.5 mol/L), 且反应结束后, 用异丙基胺处理 PS-HOBT 树脂, 再用溶剂浸泡, 可以回收再利用 (图 2) [22]。此外, 抗肿瘤活性物质 demethoxyfumitremorgin C、anacine、tonantzitlolone 以及 phorboxazole B 的重要中间体和视黄酸 (维生素 A 酸) 等的合成也可以用 PS 试剂的方法合成。

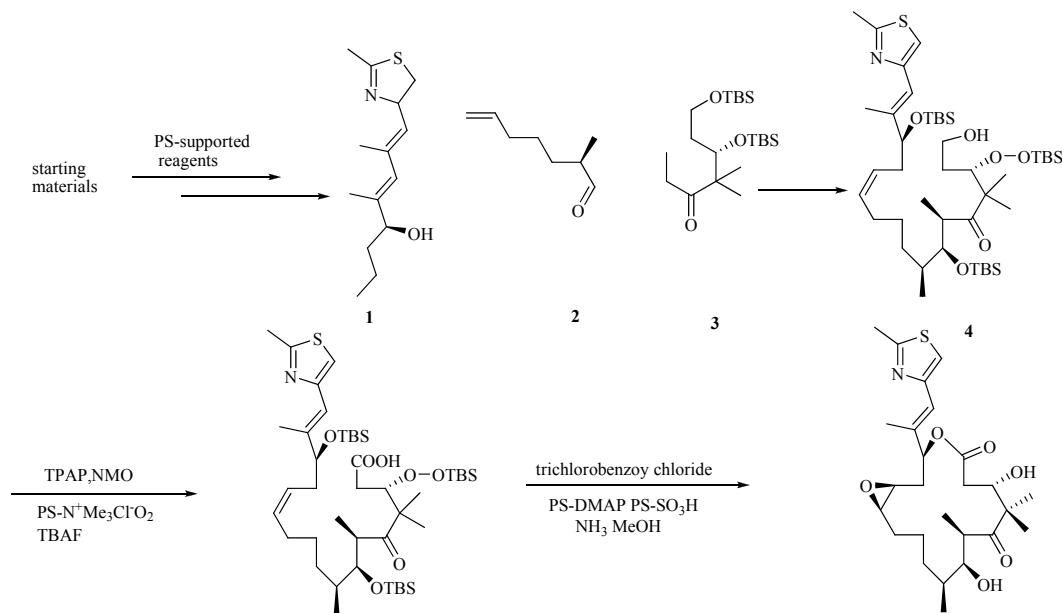


图 1 PS 试剂在埃坡霉素 A 合成中的应用

Fig. 1 Application of polymer-supported reagents in synthesis of epothilone A

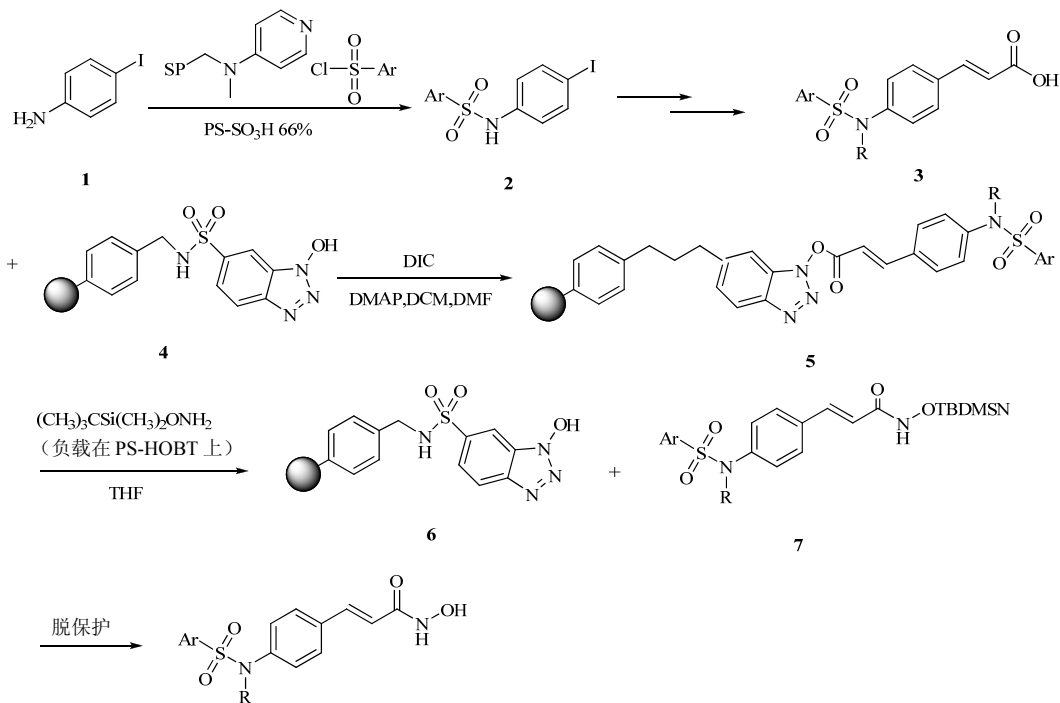


图 2 PS 试剂在抗肿瘤类药物合成中的应用

Fig. 2 Application of polymer-supported reagents in synthesis of antitumor drugs

## 2 PS 试剂在抗生素手性药物合成方面的应用

furanodictine 是一种新型的蛋白酪氨酸磷酸酶 PTP1b 和蛋白酪氨酸磷酸酶 Shp-2 的抑制剂。该抑制剂在微摩尔分子范围内, 对 Shp-2 酶显示很高的选择性。在合成 furanodictine 脱去保护基的最后阶段, 采用聚合物固载 OsO<sub>4</sub> 作为试剂, 用 Wilkinson 催化剂的 90% 乙醇水溶液处理, 经过两

步反应脱去丙烯基取代基得到 furanodictine, 操作条件温和, 产率 57%, 也避免了 OsO<sub>4</sub> 的高毒性, 有利于工业化生产 (图 3) [23]。采用传统的试剂未能选择性的脱去丙烯基取代基, 可能是聚合物固载试剂中的聚合物表面上复杂的结构提供了反应体系微环境, 从而提高了反应的立体选择性。

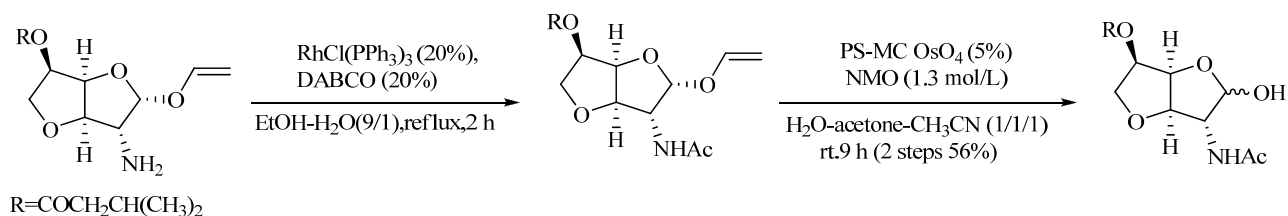


图 3 PS 试剂在 furanodictine 合成中的应用

Fig. 3 Application of polymer-supported reagents in synthesis of furanodictine

(±)-prosophylline 是最近被发现具有重要的生理活性的生物碱, 具有消炎、麻醉等作用。文献报道的其全合成总产率在 9.2%~12%, 采用聚合物固载 Merrifield 树脂偶合氧化环合再“捕获”化合物 1 后得到化合物 2, 在反应的最后阶段, 用 DDQ 把目

标产物从树脂上“释放”出来, 并且除去乙酰基保护基, 得到(±)-prosophylline, 总产率 12.8% (图 4) [24]。近几年发展起来的 PS 试剂的方法也可用于 β-内酰胺类抗生素、安曲霉素、万古霉素、偏支衣霉素和丙霉素等抗生素类药物的全合成。

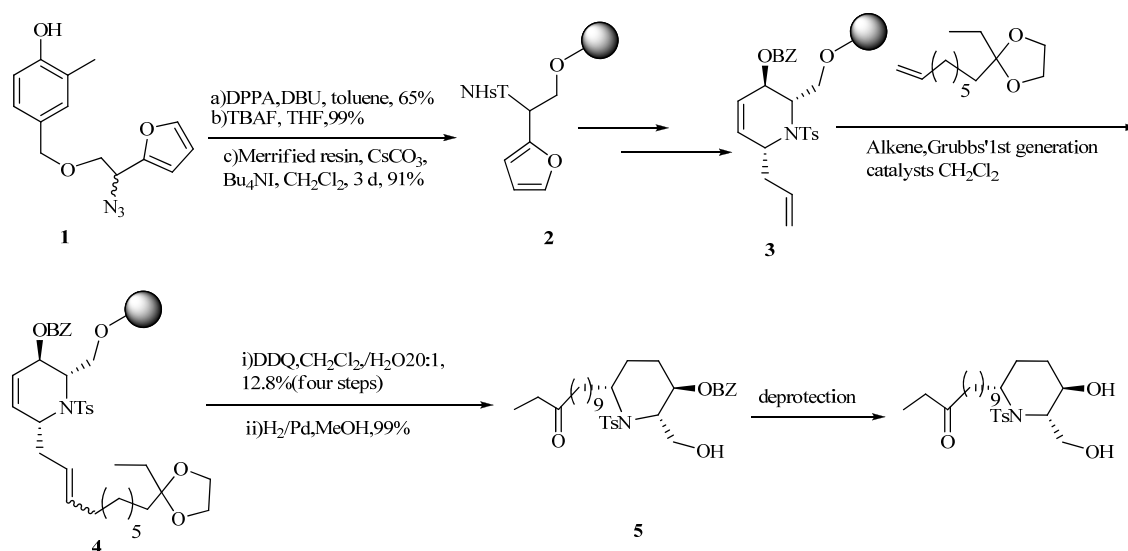


图 4 PS 试剂在(±)-prosophylline 合成中的应用

Fig. 4 Application of polymer-supported reagents in synthesis of (±)-prosophylline

LpxC 是一种细胞质锌金属酶, 催化革兰阴性菌的类脂质 A 的第 2 步生物合成。针对 LpxC 设计的最早的抑制剂是苯唑啉基羟肟酸 (phenyloxazoline-based hydroxamates) 类抑制剂。该抑制剂中的异羟肟酸与催化性的锌离子结合, 以

取代锌离子所结合的水分子而起到抑制作用。化合物 4 的合成是采用聚合物固载对甲苯磺酰氯与化合物 1 键合, 只需反复洗脱不必纯化, 接着用碱环合并“释放”聚合物, 最后脱保护基得到目标产物 (图 5) [25]。

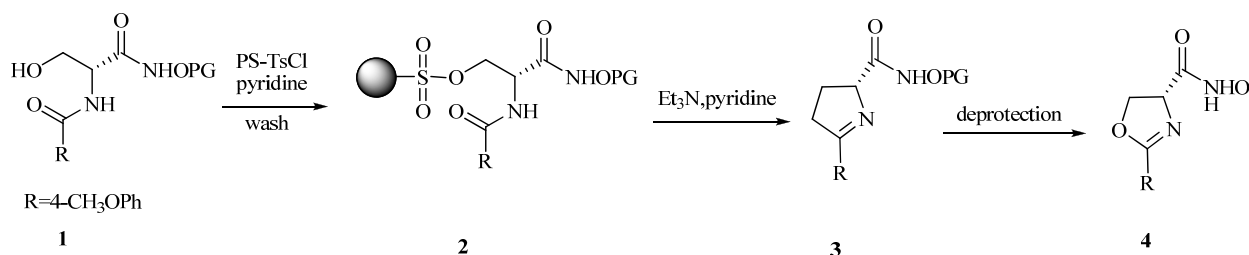


图 5 PS 试剂在 LpxC 合成中的应用

Fig. 5 Application of polymer-supported reagents in synthesis of LpxC

新木脂素族中的 polysphorin 体外测试发现其具有治疗疟疾的作用,该族成员多数具有抗菌活性。Fréchet 将化合物 **1** 进行 Sharpless 不对称二羟基化,接着采用聚合物固载硼酸纯化己二醇。将硼酸和己二醇加热回流,当所有的二醇体被“捕获”到聚合物上时,滤过除去含有杂质的溶液,用甲苯洗涤聚合物,再用丙酮-水(10:1)冲洗并“释放”二醇体,这种通过聚合物方式的“捕获”后再“释放”技术无疑加快了提纯速度和降低反应成本。如果将化合物 **2** 中 C-7 仲羟基醚化进行选择性保护,再与化合物 **6** 偶合得到化合物 **7**,未能成功,因为传统的反应试剂无法区分两个相邻的仲羟基。而采用

DDQ 却可以得到了  $\alpha$ -羟基酮,产率 89%~94%,且没有消旋化。用 PS 抗坏血酸盐“捕获”反应中过量的 DDQ,使其变成 DDQH,故采用聚合物固载碳酸盐“释放”DDQH 得到了化合物 **4**。接着用甲基磺酰氯、吡啶进行磺酰化,再用硅胶滤过得到化合物 **5**,产率 94%。在该步反应中,试剂的高浓度是决定反应成败的关键。所以采用聚合物固载 DMAP 进行磺酰化失败了,因为聚合物固载试剂需要较大量的溶剂进行“溶胀”后才能发挥其效力。以聚合物固载 BEMP 为催化剂,化合物 **5**、**6** 发生 S<sub>N</sub>2 偶合得到化合物 **7**,最后用聚合物固载硼氢化物立体选择性地还原得到手性的 polysphorin (图 6) [26]。

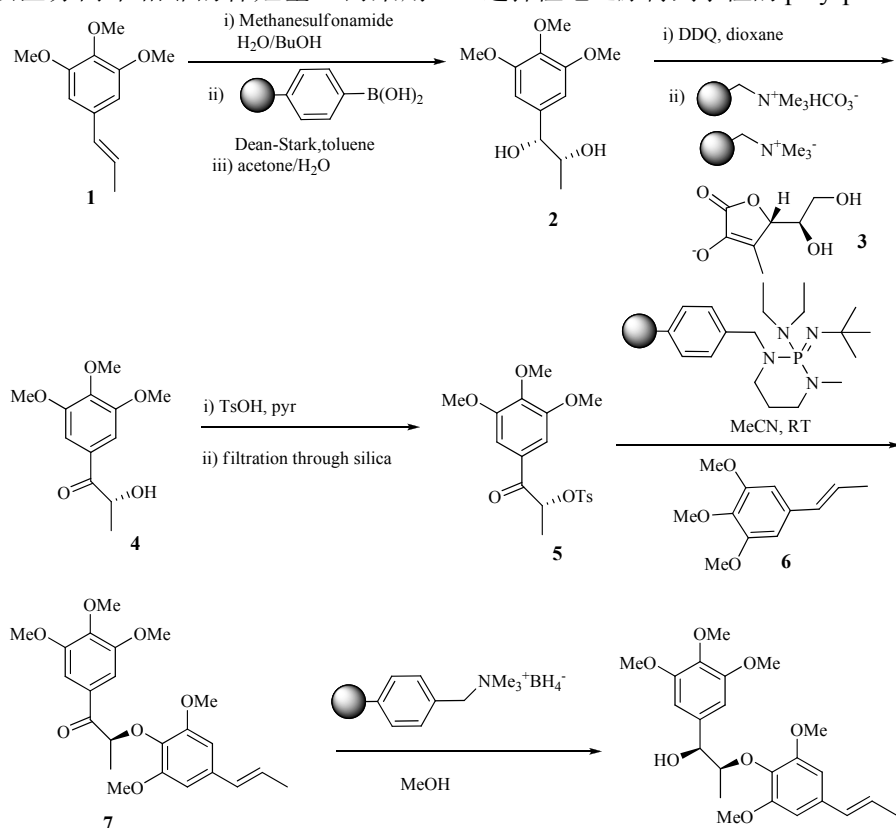


图 6 PS 试剂在 polysphorin 合成中的应用

Fig. 6 Application of polymer-supported reagents in synthesis of polysphorin

### 3 PS 试剂在天然产物手性药物合成方面的应用

(+)-plicane 是天然产物石蒜科生物碱的新型亚单元代表,最近发现其可用于治疗早老性痴呆。以化合物 **1** 为起始原料,采用 PS 试剂把 3 位上的醇羟基经过立体构型转换成构型相反的甲基醚结构,接着立体控制性地用甲氧基进行亲核取代反应,高产率地得到化合物 **2**,最后在 PS-N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>O<sup>-</sup>H,

微波照射和 PS-[Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]存在的条件下,分别以 100%、96% 高产率得到了目标产物 (+)-plicane (图 7) [27]。在整个反应过程中,过量的 PS 试剂和催化剂可通过滤过的方法从反应体系中被除去。此法也同样适用于(±)-epimaritidine,烟碱乙酰胆碱受体类的烟碱、去甲烟碱、地棘蛙素的合成。

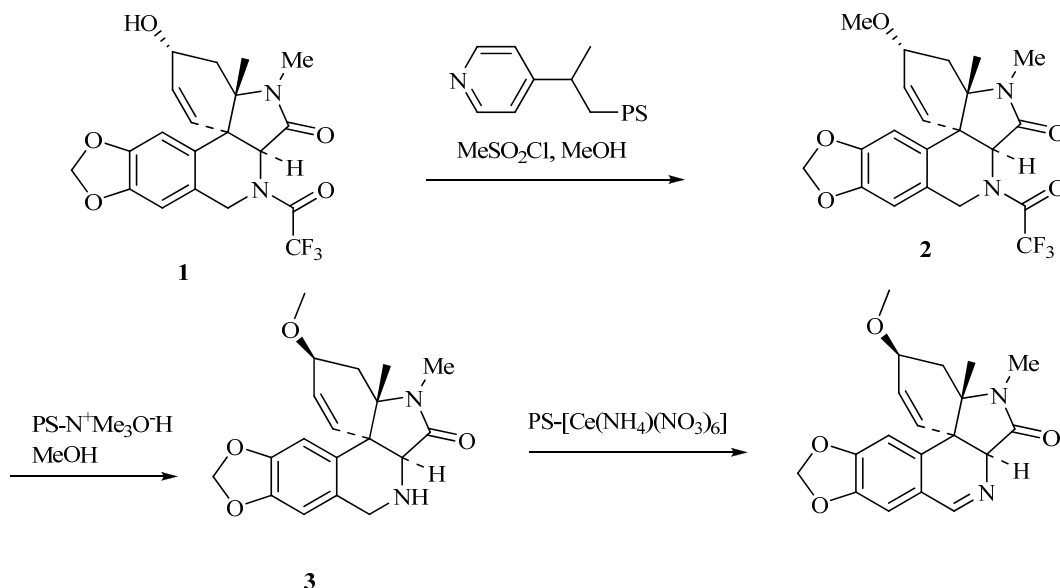


图 7 PS 试剂在(+)-plicane 合成中的应用

Fig. 7 Application of polymer-supported reagents in synthesis of (+)-plicane

DC-81 是从链霉菌属提取出来的一种低相对分子质量的天然产物,它通过共价键的缩醛胺方式选择性地作用于 DNA 二级结构。为了评价其对 DNA 的亲合力和抗肿瘤活性,最近 Thurston 等合成了一系列建立在 DC-81 结构基础上的新型衍生物。以化合物 **1** 为起始原料,采用聚合物固载环己碳二亚胺进行偶合,得到中间体 **2**,过量的酸可以采用滤过

的方法从反应体系中除去,不必柱色谱纯化,接着采用聚合物固载硫化物进行氧化得到化合物 **3**,聚合物连接的磷氧化物能被简单地滤过除去,且避免了使用带有刺激性气味的二甲基硫醚试剂。接着采用 PS-PPh<sub>2</sub> 进行分子内环合得到目标产物 DC-81 (图 8) [28-29]。整个反应中的 PS 试剂只需简单的滤过便可以除去并循环使用。

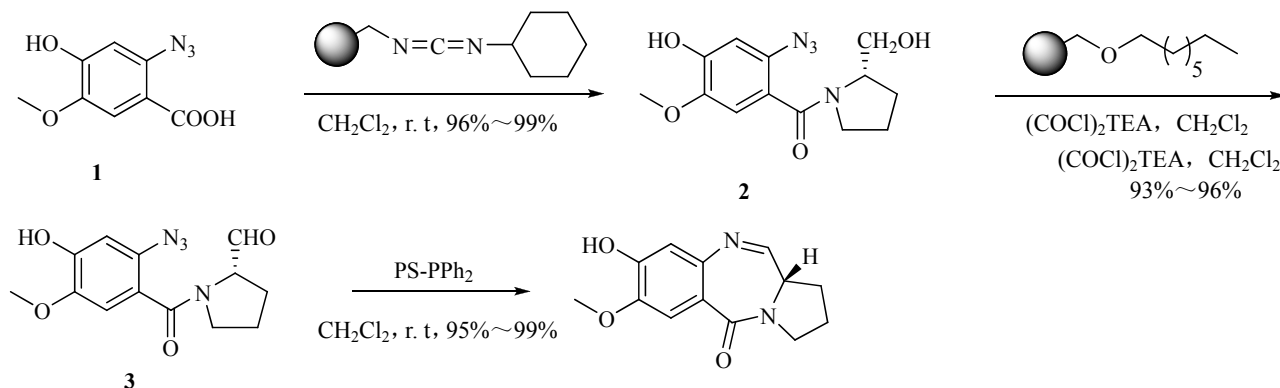


图 8 PS 试剂在 DC-81 合成中的应用

Fig. 8 Application of polymer-supported reagents in synthesis of DC-81

具有活性的天然产物(*R*)-5-heptyldihydrofuran-2(3*H*)-one 的全合成,以聚合物固载化合物 **1** 为起始原料,经两步反应得到化合物 **3**,然后内酯化化合物 **3** 从聚合物中“释放”出来,接着采用钨/碳还原后得到目标产物,总产率 55% (图 9) [30-32]。

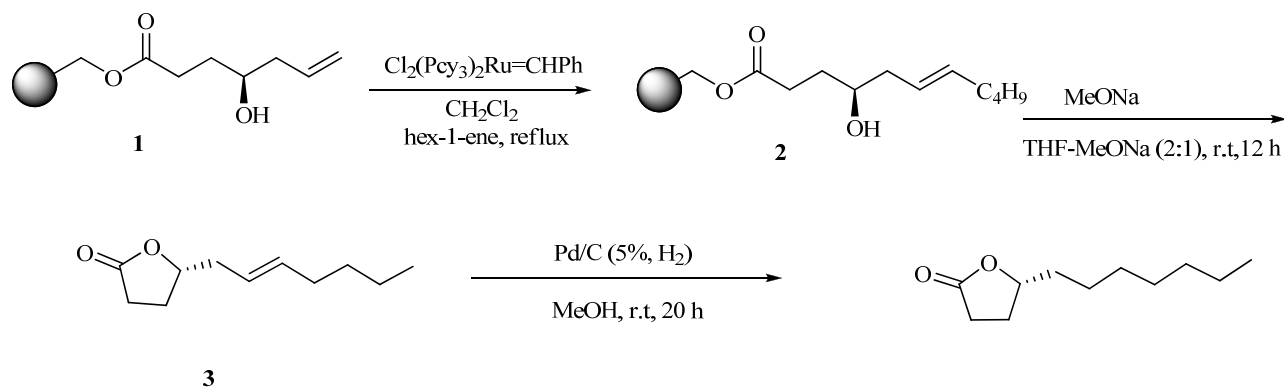


图 9 PS 试剂在(*R*)-5-heptyldihydrofuran-2(3*H*)-one 合成中的应用

Fig. 9 Application of polymer-supported reagents in synthesis of (*R*)-5-heptyldihydrofuran-2(3*H*)-one

#### 4 PS 试剂在生物化学类活性物质等手性药物合成方面的应用

PS 试剂也可用于手性氨基酸类的合成,该试剂的应用大大加速了生物类手性药物发展的速度。*R*-( $\alpha$ )-氨基酸类衍生物是一种蛋白质水解的氨基酸,具有重要的生理活性。在反应的最初阶段,曾经用长较链即  $n=1$  的 PS 试剂合成 *R*-( $\alpha$ )-氨基酸类衍生物,但观察到比较低的产率和对应选择性,而采用短较链即  $n=0$  的 PS 催化剂进行上述手性氨基酸的合成,反应的产率和对应选择性得到了明显提高,原因是  $n=1$  中的苯甲氧基官能团具有供电性,降低了底物的  $\alpha$  位质子酸性的反应活性。

另外溶剂的选择也对 PS 试剂反应体系具有较大的影响,因为在反应体系中,大部分聚合物需要先“溶胀”。假设“溶胀”因子影响反应活性,研究溶剂的优化是在底物 **1** 的苯甲基化反应中进行的,其中  $R=PhBr$ ,见表 1。在表中的 1~6 条,从对应选择性角度看,可以推断出甲苯是最好的溶剂;7~11 条可以看出,向甲苯里逐渐滴加氯仿,反应产率大幅度提高,对应选择性只有很小的影响(图 10) [33]。

为了合成寡肽,采用聚合物固载氟化铵作为无水的氟离子源,被保护的酰胺阴离子是被“捕获”到  $PS-N^+R_3F^-$  上,即化合物 **1**,所有来自 Fmoc 保护基的副产物通过过滤洗涤方式而除去。接着偶合

近几年来,采用 PS 试剂方法不对称合成具有生物活性的天然产物 carpanone、daleformis、(-)-去甲亚美罂粟碱、( $\pm$ )-epibatidine、(+)-glyantrypine、 $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D3 和莽草酸在国外已经被陆续报道。

表 1 溶剂对聚合物固载试剂反应体系的影响

Table 1 Influence of solvent on reaction system of polymer-supported reagents

编号	溶剂系统	收率 /%	R/S 比例
1	甲苯 - 水 (10 : 1)	40	97.5 : 2.5
2	三甲苯 - 水 (10 : 1)	11	94.0 : 6.0
3	四氢呋喃 - 水 (10 : 1)	75	94.5 : 5.5
4	1,4-二氧六环 - 水 (10 : 1)	57	96.0 : 4.0
5	$CH_2Cl_2$ - 水 (10 : 1)	12	72.0 : 28.0
6	$CHCl_3$ - 水 (10 : 1)	40	94.5 : 5.5
7	甲苯 - $CHCl_3$ - 水 (7 : 3 : 1)	77	95.5 : 4.5
9	甲苯 - $CHCl_3$ - 水 (8 : 2 : 1)	67	96.5 : 3.5
10	甲苯 - $CHCl_3$ - 水 (9 : 1 : 1)	63	97.5 : 2.5
11	甲苯 - $CHCl_3$ - 水 (9 : 1 : 0.25)	73	95.0 : 5.0
12	甲苯 - $CHCl_3$ - 水 (9 : 1 : 0.5)	70	97.5 : 2.5

并“释放”出  $PS-N^+R_3F^-$ ,不必柱色谱纯化,且聚合物固载氟化铵经过处理后可再生循环利用。此外,用聚合物固载试剂也可以进行全合成三类、 $\gamma$ -氨基丁酸类和 *D*-核糖类等生物活性物质(图 11) [34-36]。

除上述应用外,PS 试剂也被逐渐地用于具有生物活性的天然产物类似物、组合化学和高通量筛选等方面。

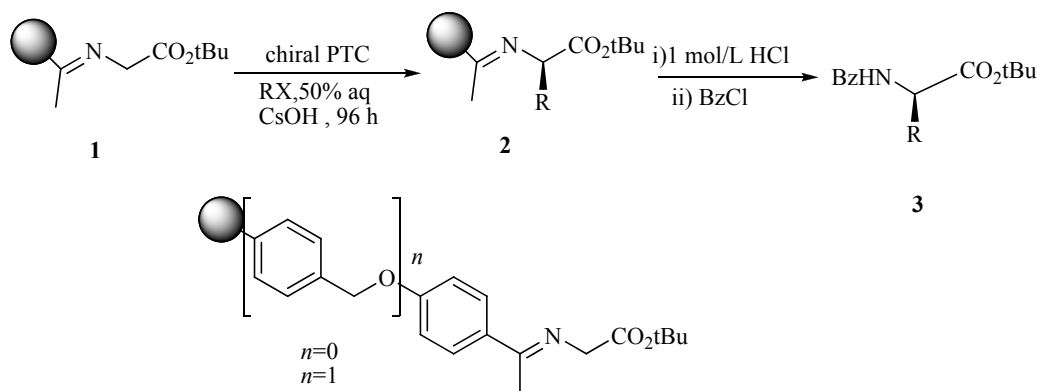


图 10 PS 试剂在手性氨基酸类合成中的应用

Fig. 10 Application of polymer-supported reagents in synthesis of chiral amino acids

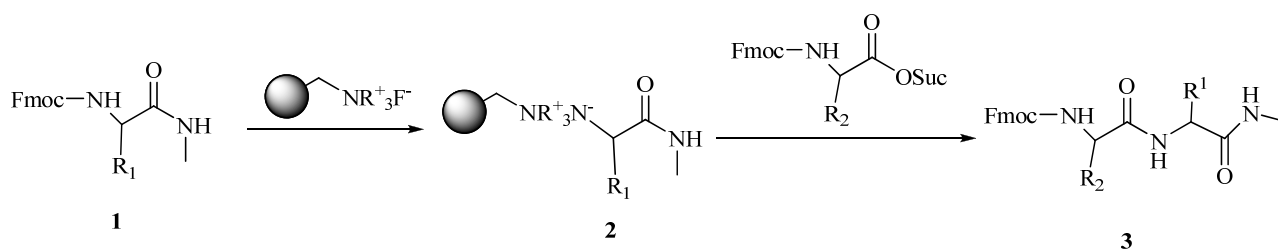


图 11 PS 试剂在寡肽合成中的应用

Fig. 11 Application of polymer-supported reagents in synthesis of few peptide

### 3 结语

PS 试剂在手性药物合成中的应用越来越广泛, 备受药学工作者的关注。虽然 PS 试剂有时会使反应在活性方面降低和需要较长的反应时间等, 但可以通过改进聚合物表面的结构, 微波加热、超声和新型的离子液体试剂等方式克服上述缺点。无论从经济角度还是从“绿色化学”角度考虑, PS 试剂的巨大潜力势必会推动手性药物合成技术的迅速发展, 为大规模的工业化生产提供坚实基础, 从而促进绿色化学工业的健康发展。

### 参考文献

- [1] 尤启冬, 林国强. 手性药物——研究与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 149.
- [2] 嵇汝运. 立体结构对药物作用的影响 [J]. 天津药学, 1993, 5(2): 1-9.
- [3] 孙铁民, 王宏亮, 谢集照, 等. 绿色化学在药物合成中的应用 [J]. 精细化工中间体, 2008, 38(4): 1-6.
- [4] 刘秋英, 陈丽, 陈素娟. 二元手性选择体系毛细管电泳/电化学分离检测手性药物酚苄明对映体 [J]. 分析化学, 2007, 35(8): 1191-1194.
- [5] 徐寿昌. 有机化学 [M]. 第 2 版. 北京: 高等教育出版社, 1993.

社, 1993.

- [6] 张生勇. 旋光性物质的生理活性与不对称合成 [J]. 化学教育, 1989(6): 7-9.
- [7] 罗云飞, 邹晓川, 傅相错, 等. 手性 salen (Mn) 催化烯烃不对称环氧化反应的研究进展 [J]. 中国科学: 化学, 2011, 41(3): 433-450.
- [8] 尤思路. 手性药物及其不对称催化合成的研究进展 [J]. 西南医学, 2010, 12(1): 109-111.
- [9] Nagori B P, Deora M S, Saraswat P. Chiral drug analysis and their application [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011, 6(2): 106-113.
- [10] Shimazawa R, Nagai N, Toyoshima S, *et al.* Present state of new chiral drug development and review in Japan [J]. *J Health Sci*, 2008, 54(1): 23-29.
- [11] 王善善. 加速手性技术的开发迎接世界制药工业的手性挑战 (二) [J]. 中国新药杂志, 1998, 7(6): 415-420.
- [12] Benaglia M, Puglisi A, Cozzi F. Polymer-supported organic polymer-supported organic catalysts [J]. *Chem Rev*, 2003, 103(9): 3401-3430.
- [13] 孙孟展, 裴文. Merrifield 树脂在固相有机合成中的应用研究进展 [J]. 有机化学, 2007, 27(9): 1069-1077.
- [14] 侯卫华, 李文娟. 负载金属卟啉用于催化氧化反应的进展 [J]. 化学世界, 2011(8): 504-507.



- [15] 王雯雯, 张秋禹, 郭飞鸽, 等. 原子转移自由基聚合催化剂固载化的研究进展 [J]. 材料导报, 2011, 25(4): 52-55.
- [16] 刘文涛, 申向宇, 赵 东. PET 纤维固载  $\beta$ -环糊精聚合物的合成与吸附性能研究 [J]. 中国材料科技与设备, 2011(3): 39-41.
- [17] 胡小艳, 傅相锴, 刘志坚, 等. 新型晶态层状载体聚(苯乙烯-苯乙烯基膦酸)-磷酸锌轴向固载手性 Salen Mn(III) 的合成及催化烯烃的环氧化性能 [J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(11): 2605-2612.
- [18] Merrifield R B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide [J]. *J Am Chem Soc*, 1963, 85(14): 2149-2154.
- [19] Letstinger R L, Kornet M J. Popcorn polymer as a support in multistep syntheses [J]. *J Am Chem Soc*, 1963, 85(19): 3045-3046.
- [20] Zhang Z P, Wang Y M, Wang Z, *et al.* Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids using polymer-supported chiral phase transfer catalysts [J]. *React Funct Polym*, 1999, 41(1/3): 37-43.
- [21] Liu Z Y, Chen Z C, Yu C Z, *et al.* Total synthesis of epothilone A through stereospecific epoxidation of the *p*-methoxybenzyl ether of epothilone C [J]. *Chem Eur J*, 2002, 8(16): 3747-3756.
- [22] Watkins C J, Romero-Martin M R, Moore K G, *et al.* Carbamic acid compounds comprising a sulfonamide linkage as hdac inhibitors [P]. US: 7183298B2, 2007-02-27.
- [23] Yoda H, Suzuki Y, Takabe K. Novel and stereoselective asymmetric synthesis of an amino sugar analogue, furanodictine A [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(8): 1599-1602.
- [24] Koulocheri S D, Haroutounian S A. Asymmetric total synthesis of (-)-prosophylline [J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(37): 6869-6870.
- [25] Pirrung M C, Tumey L N, McClerren A L, *et al.* High-throughput catch-and-release synthesis of oxazoline hydroxamates. structure-activity relationships in novel inhibitors of *Escherichia coli* LpxC: *In vitro* enzyme inhibition and antibacterial properties [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(6): 1575-1586.
- [26] Lee A L, Ley S V. The synthesis of the anti-malarial natural product polysphorin and analogues using polymer-supported reagents and scavengers [J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 3957-3966.
- [27] Baxendale I R, Ley S V, Nessi M, *et al.* Total synthesis of the amaryllidaceae alkaloid (+)-plicamine using solid-supported reagents [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(32): 6285-6304.
- [28] Molina P, Diaz I, Tarraga A. Synthesis of pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepines via an intramolecular Aza-Wittig reaction. synthesis of the antibiotic DC-81 [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(19): 5617-5630.
- [29] Kamal A, Reddy K L, Devaiah V, *et al.* Synthesis of DNA-interactive pyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazepines by employing polymer-supported reagents: preparation of DC-81 [J]. *Synlett*, 2004, 14: 2533-2536.
- [30] Kobayashi S, Miyamura H, Akiyama R, *et al.* Highly active, immobilized ruthenium catalysts for oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. Preparation and use in both batch and flow systems [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(25): 9251-9254.
- [31] Mamane V, Garcia A B, Umarye J D, *et al.* Stereoselective allylation of aldehydes on solid support and its application in biology-oriented synthesis [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(26): 5754-5767.
- [32] Ito M, Osaku A, Shiibashi A, *et al.* An efficient oxidative lactonization of 1,4-diols catalyzed by Cp\*Ru(PN) complexes [J]. *Org Lett*, 2007, 9(9): 1821-1824.
- [33] Viswanathan R, Mutnick D, Johnston J N. The first azacyclopentenyl carbinyl radical isomerizations (ACCRI): Independent use of steric and electronic (polarization) effects as gating elements [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(24): 7266-7271.
- [34] Boger D L, Ledebauer M W, Kume M. Total synthesis of luzopeptins A-C [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(5): 1098-1099.
- [35] Boojamra C G, Lemoine R C, Blais J, *et al.* Synthetic dihydropacidamycin antibiotics: A modified spectrum of activity for the pacidamycin class [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(19): 3305-3309.
- [36] Zhao J, Pattaropong V, Jiang Y Y, *et al.* Facile synthesis and cleavage of imidazolidines in a novel protection strategy for the preparation of peptides containing a reduced amide bioisostere [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(2/6): 229-232.