

• 研究论文 •

N-烷基-*N*-酰基磺酰胺聚苯乙烯基微球作为固相酰化剂的研究

李树锋 杨新林 黄文强*

(南开大学吸附分离功能高分子材料重点实验室 高分子化学研究所 天津 300071)

摘要 一种可循环使用的固相试剂: *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺聚苯乙烯基微球(**5**), 通过对聚苯乙烯磺酰氯微球树脂进行两步功能基化的修饰反应来制备. 制备过程如下: 聚苯乙烯磺酰氯树脂(**1**)与伯胺(**2**)反应得到聚苯乙烯基 *N*-烷基磺酰胺树脂(**3**), 树脂 **3** 用酰氯(**4**)或酸酐酰化得到 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺聚苯乙烯基树脂(**5**). 酰化的树脂 **5** 作为酰基转移试剂与亲核试剂胺反应得到二级酰胺. 根据 **5** 上取代基对酰胺生成的程度的影响结果表明, 烷基 R^1 和酰基(R^2CO)对酰基转移反应活性的大小依次分别为: 苄基>苄基>甲基>正丁基>>H 和对硝基苯甲酰基>苯甲酰基>乙酰基. 胺的亲核能力对酰胺的收率也有一定的影响. *N*-苄基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂重复使用 3 次没有发现活性降低.

关键词 聚苯乙烯基 *N*-烷基磺酰胺; 聚苯乙烯基 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺; 酰基转移; 酰胺合成

Polystyrene Supported *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide Resin Beads: an Effective Acyl Transfer Reagent

LI, Shu-Feng YANG, Xin-Lin HUANG, Wen-Qiang*

(Key Laboratory of Functional Polymer Materials for Adsorption and Separation, Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Polystyrene supported *N*-alkyl-*N*-acyl sulfonamide resins (**5**) were prepared through a two-step modification reaction on polymer beads and developed as an effective type of recyclable solid-phase reagents. Polystyrene sulfonyl chloride (**1**) reacted with primary amines (**2**) to afford supported *N*-alkyl sulfonamide resins (**3**), and the resin **3** was acylated using either acyl chloride **4** or acidic anhydride in pyridine to afford the resins **5**. Reaction of the acylated sulfonamide resins **5** as acyl transfer reagents with nucleophilic amines yielded the secondary amides. It was found that the substituents of *N*-alkyl(R^1)-*N*-acyl(R^2CO) sulfonamide resins had significant influences on the acyl transfer reaction. According to the acyl transfer reactivity of *N*-alkyl-*N*-acyl sulfonamide resins (**5**), alkyl group R^1 was ordered as follows: phenyl>benzyl>methyl>*n*-butyl>>H, and R^2CO : *p*-nitrobenzoyl>benzoyl>acetyl. The nucleophilic ability of the amines had effect on the yields of the amides as well. The *N*-phenyl-*N*-benzoyl sulfonamide resin (**5hb**) was found to be regenerated three times without loss of their activity.

Keywords polystyryl *N*-alkyl sulfonamide resin; polystyrene-supported *N*-alkyl-*N*-acyl sulfonamide resin; polymeric acyl transfer reagent; synthesis of secondary amide

由于液相组合合成技术的发展, 含有固定在聚合物骨架上的反应性功能基团的高分子试剂近年来受到合成化学家越来越广泛的注意^[1]. 高分子试剂具有在其上

固载的反应性功能基团的化学性质和聚合物骨架的物理性能. 合适的聚合物骨架提供反应部位特定的微环境, 可以大大改善反应的动力学、选择性和反应转化的

* E-mail: hwq60@nankai.edu.cn

Received September 17, 2004; revised December 2, 2004; accepted January 14, 2005.

国家自然科学基金(Nos. 20074017, 20274018)资助项目.

程度^[2]. 功能基团结合到聚合物链上以后可以形成一种具有不同结构、反应活性和选择性的新试剂^[3]. 这类试剂与其低分子的对应物相比的主要优点是, 可以采用过量的试剂使反应达到完全, 反应后采用简单的过滤方法就可以将用过的和未反应的聚合物试剂从反应混合物体系中分离出来, 用过的试剂经过简单的处理可以再生重复使用. 自从固相肽合成方法出现以来, 已经开发了许多种类的高分子试剂, 其中高分子酰化试剂已在制备酰胺和肽合成得到许多应用^[4]. 文献报道的高分子酰化试剂有聚合物支载的 2-硝基苯酚酯^[5]、2, 3, 5, 6-四氯对苯二酚酯^[6]、对苯甲砒基苯酚酯^[7]、酰化的 1-羟基苯并三唑(HOBT)^[8]、*O*-酰基-*N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS)^[9]、酸酐^[10]、二硫代氨基甲酸酐^[11]、酐酯^[12]、羟酐酯^[13]等. 这些高分子试剂有的用于醇和胺的酰化, 有的可选择性地对胺进行酰化.

1971 年 Kenner^[14]利用酰基磺酰胺的稳定性进行固相有机合成, 所得到的聚合物支载的酰基磺酰胺产物在用亲核试剂进行解脱前, 用重氮甲烷对 N 原子进行烷基化得到 *N*-甲基-*N*-酰基磺酰胺树脂, 最后用亲核试剂处理将产物从载体上解脱下来. 我们从另外一个角度, 即先用聚苯乙烯磺酰氯树脂直接与伯胺反应制备 *N*-甲基磺酰胺树脂, 然后用酰氯酰化制备了 *N*-酰基-*N*-甲基聚苯乙烯磺酰胺作为酰基转移试剂合成了 *N*-取代的酰胺, 并发现这种酰基转移剂对含有羟基和胺基的化合物分子可以选择性地只对氨基进行酰化^[15]. 该方法的反应简单, 先形成 *N*-烷基磺酰胺树脂, 然后酰化得到活化的 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂, 避免了使用重氮甲烷对 N 原子进行烷基化而活化的步骤. 为了考察 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂在酰基转移过程中的反应活性, 在本文中我们采用磺酰氯树脂与伯胺反应制备了 *N*-烷基磺酰胺树脂, 然后与酰氯或酸酐进行酰化反应制得了一系列的新型的 *N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂微球, 研究了不同取代基结构对 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂作为酰基转移试剂合成二级酰胺化合物的影响. 同时, 对亲核试剂胺的结构对酰胺的合成影响也进行了考察. 实验中发现, 这种酰基转移剂能够重复使用而不降低其性能.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bio-Rad FTS 135 傅立叶红外光谱仪; 漫反射光谱采用入射光直接照射研细的珠体粉末, 检测反射光谱; Foss Heraeus 元素分析仪; Mercury-300BB 核磁共振仪; 日本芝山制作所 MP-500 精密熔点仪(温度计未校准); HP-G 1800A 气相色谱-质谱联用仪. 所有试剂在使用前

都经过提纯和干燥. 聚苯乙烯磺酰氯树脂(2.50 mmol SO₂Cl/g, 1%DVB 交联)由天津南开和成公司提供.

1.2 聚苯乙烯基 *N*-烷基磺酰胺树脂 3 的制备

1.2.1 聚苯乙烯基 *N*-甲基磺酰胺树脂(3b)的制备

在 250 mL 圆底烧瓶中, 加入 10 g (25.0 mmol) 磺酰氯树脂 **1**, 100 mL 25% (800 mmol) 的甲胺水溶液(31 倍过量), 5 mL (61 mmol) 吡啶, 于 60 °C 反应 24 h 后, 滤出树脂, 依次用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚分别洗涤三次. 真空干燥后, 用元素分析氮含量法测得树脂 **3b** 的功能基含量为 2.39 mmol/g.

1.2.2 聚苯乙烯基 *N*-苄基磺酰胺树脂(3h)的制备

在 250 mL 圆底烧瓶中, 加入 6 g (15.0 mmol) 磺酰氯树脂 **1**, 13.5 mL (148 mmol) 苄胺溶液, 100 mL 吡啶, 于室温下反应 24 h 后, 滤出树脂, 依次用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚分别洗涤三次. 真空干燥后, 用元素分析氮含量法测得树脂 **3h** 的功能基含量为 2.16 mmol/g.

用同样的方法用相应的伯胺与聚苯乙烯磺酰氯树脂反应制备 *N*-正丁基磺酰胺树脂(**3c**), *N*-苄基磺酰胺树脂(**3d**), *N*-邻氯苄基磺酰胺树脂(**3e**), *N*-对甲苄基磺酰胺树脂(**3f**), *N*-对甲氧苄基磺酰胺树脂(**3g**), *N*-邻氯苄基磺酰胺树脂(**3i**), *N*-对氯苄基磺酰胺树脂(**3j**), *N*-邻甲苄基磺酰胺树脂(**3k**), *N*-邻甲氧苄基磺酰胺树脂(**3l**). 用元素分析氮含量法对所制得的磺酰胺树脂的功能基含量进行了测试.

1.3 聚苯乙烯基 *N*-甲基-*N*-酰基磺酰胺树脂(5)的制备

1.3.1 聚苯乙烯基 *N*-甲基-*N*-乙酰基磺酰胺树脂(5ba)的制备

在 10 mL 烧瓶中, 加入 0.1 g (0.24 mmol) *N*-甲基磺酰胺树脂(**3b**), 3 mL 吡啶, 0.31 mL (2.4 mmol) 乙酸酐, 于 60 °C 反应 24 h 后, 滤出树脂, 依次用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚分别洗涤三次. 真空干燥后, 用元素分析氮含量法测得树脂 **5ba** 的酰基含量为 2.26 mmol/g.

1.3.2 聚苯乙烯基 *N*-甲基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5bb)的制备

在 250 mL 三口瓶中, 加入 10 g (24.0 mmol) *N*-甲基磺酰胺树脂(**3b**), 80 mL 吡啶, 30 mL (240 mmol) 苯甲酰氯, 室温下反应 24 h 后, 滤出树脂, 依次用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚分别洗涤三次. 真空干燥后, 用元素分析氮含量法测得树脂 **5bb** 的酰基含量为 2.06 mmol/g.

1.3.3 聚苯乙烯基 *N*-甲基-*N*-对硝基苯甲酰基磺酰胺树脂(5cb)的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 2.3 g (5.5 mmol) *N*-甲

基磺酰胺树脂(**3b**), 10.2 g (55 mmol)对硝基苯甲酰氯, 60 mL 吡啶, 升温至 60 °C 反应 24 h 后, 滤出树脂, 依次用二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚分别洗涤三次. 真空干燥后, 用元素分析氮含量法测得树脂 **5cb** 的酰基含量为 1.70 mmol/g.

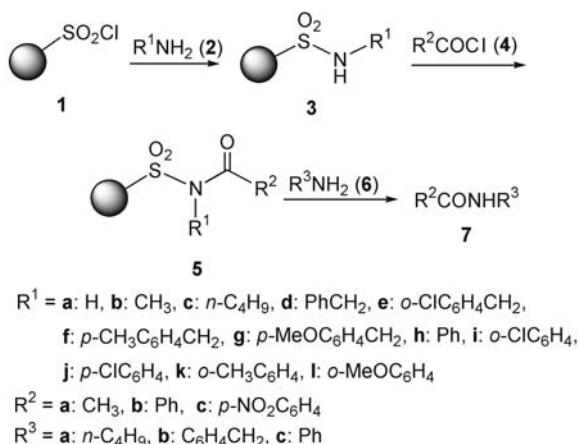
用同样的方法制备了其它含有不同取代基的磺酰胺树脂 **5**, 用元素分析氮含量法测得相应树脂的酰基含量总结在表 1 中.

1.4 聚苯乙烯基 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的胺解(酰基转移反应)

典型的反应过程: 在二氯甲烷中加入聚苯乙烯基 *N*-苄基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(**5hb**) 1.0 g (1.7 mmol), 正丁胺(**6a**) 0.061 g (0.87 mmol), 在 40 °C 反应 24 h. 反应结束后, 向体系中加入磺酸型大孔吸附树脂除去未反应的胺. 过滤, 收集滤液, 用二氯甲烷洗涤树脂, 合并滤液, 旋蒸除去溶剂, 得到粗产物酰胺. 再经硅胶柱色谱(洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚=1/1, V/V)分离后, 得到纯的酰胺.

2 结果与讨论

酰基转移剂聚苯乙烯基-*N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的制备及酰基转移过程如 Scheme 1 所示. 1% 二乙烯基苯(DVB)交联的聚苯乙烯磺酰氯树脂(**1**)与烷基伯胺(**2**)反应得到 *N*-烷基磺酰胺树脂(**3**), 接着在吡啶中用酰氯(**4**)进行酰化反应得到 *N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**). 树脂 **5** 作为酰基转移试剂与胺 **6** 进行酰化反应得到酰胺.



Scheme 1

2.1 聚苯乙烯基 *N*-烷基磺酰胺树脂(**3**)的制备

聚苯乙烯-*N*-烷基磺酰胺树脂(**3**)由伯胺(**2**)与磺酰氯树脂(**1**)反应制得. 以聚苯乙烯基-*N*-苄基磺酰胺树脂(**3d**)的制备为例, 用红外光谱跟踪反应的进行, 分别选取吡啶、二氯甲烷为溶剂, 对反应条件进行优化. 结果

发现, 用二氯甲烷作溶剂、吡啶为缚酸剂时, 反应 24 h 后树脂的红外光谱图中, 1375 cm^{-1} 处磺酰氯的特征吸收峰仍然存在. 当采用吡啶作溶剂室温反应 24 h 后, 树脂的红外光谱图在 1375 cm^{-1} 处磺酰氯的特征吸收峰消失, 在 1330, 3286 cm^{-1} 处出现了磺酰胺的特征吸收峰, 说明磺酰氯树脂已经完全转化为 *N*-苄基磺酰胺树脂(**3c**). 因此, 磺酰氯树脂与胺的反应选取吡啶作溶剂. 结果表明, 磺酰氯树脂与过量的伯胺在吡啶中反应, 功能基团的转化率达到 96%~100%, 得到的数据总结在表 1 中.

2.2 聚苯乙烯基-*N*-烷基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的制备

以聚苯乙烯基-*N*-甲基磺酰胺树脂(**3b**)为例, 分别进行树脂的乙酰化、苯甲酰化和对硝基苯甲酰化反应制备 *N*-甲基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**).

当树脂 **3b** 与乙酰氯在吡啶中酰化时, 反应较为剧烈, 反应后树脂的颜色很深, 其红外光谱图在 3293 cm^{-1} 处 N—H 吸收仍很明显存在, 说明乙酰化反应不完全. 选用乙酸酐代替乙酰氯, 乙酸酐与磺酰胺树脂的摩尔比为 10 : 1, 在吡啶中 60 °C 下反应 24 h 后树脂的红外光谱图在 1700 cm^{-1} 处出现了明显的羰基吸收峰, 3293 cm^{-1} 处 N—H 特征吸收峰消失, 说明树脂的乙酰化反应已进行完全, 乙酰基的负载量为 2.26 mmol/g.

N-甲基磺酰胺树脂(**3b**)与苯甲酰氯在吡啶中室温下反应 24 h 后, 树脂的红外光谱在 3293 cm^{-1} 处 N—H 特征吸收峰消失, 1685 cm^{-1} 处出现了强的羰基吸收峰, 说明苯甲酰化反应进行较完全. 树脂上苯甲酰基的负载量达到 2.06 mmol/g.

用红外光谱跟踪树脂 **3b** 与对硝基苯甲酰氯的反应, 优化后的最佳反应条件为: 吡啶作溶剂, 对硝基苯甲酰氯与磺酰胺树脂的摩尔比为 10 : 1, 在 60 °C 反应 24 h. 反应后树脂 **3bc** 的红外光谱图在 1687 cm^{-1} 处出现羰基的特征吸收, 1526 cm^{-1} 处出现硝基的特征吸收峰, 3293 cm^{-1} 处 N—H 吸收峰消失. 树脂上对硝基苯甲酰基负载量为 1.70 mmol/g.

用类似的方法制得的 *N*-烷基(芳基)磺酰胺树脂(**3**)和 *N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的 N 含量(%)及相应的功能基负载量见表 1.

2.3 聚苯乙烯-*N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的胺解(酰胺的合成)

聚苯乙烯 *N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**) (1.70 mmol) 与胺 **6** (0.87 mmol) 在 40 °C 于二氯甲烷中进行酰基转移反应生成酰胺 **7**. 改变取代基 R^1 , R^2 的结构, 考察树脂 **5** 上的取代基对酰基转移反应的影响.

2.3.1 R^2 固定考察 R^1 的影响

在本文中首先将 R^2 固定为苯基或对硝基苯基, 即

表 1 *N*-取代的聚苯乙烯磺酰胺树脂的结构及功能基含量Table 1 The structures of *N*-substituted polystyrene sulfonamide resins and the loading of the functional groups on the resins

Resin 3	R ¹	N/%	Loading/(mmol•g ⁻¹)	Resin 5	R ¹	R ²	N/%	Acyl loading/ (mmol•g ⁻¹)
3a	H	3.40	2.43	5ab	H	Ph	2.90	2.07
3b	CH ₃	3.35	2.39	5ba	CH ₃	CH ₃	3.17	2.26
				5bb	CH ₃	Ph	2.88	2.06
				5bc	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4.74	1.70
3c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	3.27	2.31	5cb	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Ph	2.81	2.00
3d	PhCH ₂	3.09	2.21	5da	PhCH ₂	CH ₃	2.97	2.10
				5db	PhCH ₂	Ph	2.36	1.67
				5dc	PhCH ₂	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4.06	1.45
3e	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	2.74	1.95	5ea	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	2.66	1.90
				5eb	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	2.26	1.61
3f	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	3.25	2.30	5fb	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	2.55	1.82
3g	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	3.00	2.01	5gb	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	2.55	1.82
3h	Ph	3.06	2.16	5ha	Ph	CH ₃	2.67	1.91
				5hb	Ph	Ph	2.28	1.70
				5hc	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3.97	1.42
3i	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	3.16	2.25	5ib	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	2.37	1.69
				5ic	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3.63	1.30
3j	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	3.28	2.34	5jb	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	2.18	1.53
				5jc	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3.76	1.34
3k	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2.83	2.02	5kb	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	2.56	1.83
3l	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	2.86	2.04	5lb	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	2.75	1.96
				5lc	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4.25	1.52

酰基为苯甲酰基或对硝基苯甲酰基的条件下, 研究 R¹ 的结构对酰基转移活性的影响, 数据结果列于表 2. 磺酰胺树脂 5ab 是未活化的苯甲酰化磺酰胺树脂, 用正丁胺处理得到 *N*-正丁基苯甲酰胺的收率只有 14%. 这一结果证明了酰化的 Kenner 树脂必须经过 *N*-甲基化后才能被亲核试剂顺利解脱的原因, 这也说明 Kenner 树脂在固相有机合成中的稳定性^[14]. 而这个性质正是我们用来制备新型酰基转移剂的根据. *N*-甲基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5bb) (Entry 2)的酰基转移活性很明显, 在正丁胺的亲核作用下, 得到的酰胺收率为 64%. 这一结果表明, 在酰化磺酰胺树脂的 N 原子端引入甲基后, 可明显提高酰基磺酰胺树脂的酰基转移反应活性. 从表 2 的数据通过比较 *N*-甲基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5bb) (Entry 2), *N*-正丁基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5cb) (Entry 3), *N*-苄基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5db) (Entry 4), 与 *N*-苯基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(5hb) (Entry 5)分别与正丁胺的酰化反应得到的酰胺收率分别为 53%, 64%, 64%, 88%. 可见, 树脂 5hb 的酰基转移反应活性最高, 其次为树脂 5db, 5cb, 树脂 5bb 的活性最弱. 当 R² 固定为对

表 2 R¹ 的结构对树脂 5 酰基转移反应的影响Table 2 Effect of the structure of R¹ of the resin 5 on the acyl transfer reaction

Entry	Resin 5	R ¹	R ²	R ³	Yield ^a /%
1	5ab	H	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	14
2	5bb	CH ₃	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	64
3	5cb	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	53
4	5db	C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	64
5	5hb	Ph	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	82
6	5bc	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	PhCH ₂	71
7	5dc	C ₆ H ₄ CH ₂	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	PhCH ₂	80
8	5hc	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	PhCH ₂	91

^a Isolated yield by silica column-chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (1/1, V/V) as eluant.

硝基苯基时, 与苄胺的酰化反应得到的酰胺收率趋向有类似的规律(Entries 6~8). 因此, 在 *N*-取代基-*N*-酰基磺酰胺树脂(5)进行酰基转移反应的过程中, R¹ 取代基的酰基转移反应活性大小依次为苯基 > 苄基 > 甲基 > 正丁基 >> H.

当 R^1 为含有取代基的苯环时, 苯环上的取代基对于酰基转移反应活性也有相当程度的影响, 实验结果如表 3 所示. 当 R^1 为苄基时, 树脂 **5db** 酰化苄胺得到的酰胺收率为 53% (Entry 1). 改变苯环上取代基的种类, 发现引入取代基(弱吸电子基 Cl 或给电子基 CH_3 或 CH_3O , Entries 2~4)会降低最终产物酰胺的收率. 当苯环邻位取代基为弱吸电子基团氯时树脂 **5eb** 酰化苄胺得到酰胺的收率为 49% (Entry 2). 而当取代基为强给电子的甲氧基时, 树脂 **5gb** 酰化苄胺得到相应酰胺的收率降为 26% (Entry 5). 这一结果说明, R^1 为苄基时苯环上邻位的弱吸电子取代基 Cl 对酰基转移活性的影响较低, 强给电子取代基 CH_3O 会显著降低酰基转移的活性.

表 3 R^1 上的苯环取代基对于树脂 **5** 酰基转移反应的影响

Table 3 Effect of the substituent of the benzene ring of R^1 of resin **5** on the acyl transfer reaction

Entry	Resin 5	R^1	R^2	R^3	Yield ^a /%
1	5db	PhCH ₂	Ph	PhCH ₂	53
2	5eb	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	PhCH ₂	49
3	5fb	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	PhCH ₂	32
4	5gb	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	Ph	PhCH ₂	26
5	5hb	Ph	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	82
6	5ib	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	60
7	5jb	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	62
8	5lb	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	64

^a Isolated yield by silica column-chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (1/1, V/V) as eluant.

当 R^1 为苄基时, 改变苯环上取代基的种类, 仍有相似的规律(Entries 5~8). 当苯环上的氢被其他基团取代时会使酰基转移反应的收率降低. 吸电子卤素在苯环的邻位或对位, 对最终酰胺的收率影响不大(Entries 6, 7), 但是, 取代基的给电子性或吸电子性对于酰基转移活性的影响似乎没有明显区别. 这一结果说明, R^1 为苄基时得到的酰基磺酰胺树脂具有最好的酰基转移活性.

2.3.2 R^1 固定考察 R^2 的结构对酰基转移活性的影响

R^2 的结构(酰基的种类)对于 *N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)进行酰基转移反应影响的结果列于表 4. 选取 *N*-烷基(芳基)-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)上不同的酰基: 乙酰基、苯甲酰基和对硝基苯甲酰基对苄胺进行酰化反应, 得到的 *N*-苄基酰胺, 结果发现含对硝基苯甲酰基的树脂 **5bc**, **5dc** 和 **5hc** 酰基转移得到的酰胺收率最高(Entries 3, 6, 9), 这说明对硝基苯甲酰基的活性最高. 这可能与硝基的强拉电子效应有关, 使得对硝基苯甲酰基成为一个很好的离去基团. 含未取代的苯甲酰基的树脂酰化苄胺的活性次之(Entries 2, 4, 7). 含乙酰基的树脂的酰基转移活性相对较低(Entries 1, 3, 5), 虽然相应酰胺产物的收率较高, 但纯度不高. 这说明在酰基转移过

程中, 对硝基苯甲酰基是一种好的离去基团, 其次为苯甲酰基, 乙酰基活性相对较弱. 但是, 当 R^1 为苄基时, 无论树脂上是乙酰基(**5ha**)、苯甲酰基(**5hb**)还是对硝基苯甲酰基(**5hc**), 对苄胺的酰基转移活性没有明显的差别. 这一结果说明, 在酰化树脂中酰基转移活性的决定性因素是 R^1 基团的结构. 这进一步证明了前一小节得到的结论: *N*-苄基-*N*-酰基树脂是活性最高的酰基转移剂.

表 4 酰基的结构对树脂 **5** 酰基转移反应的影响

Table 4 Effect of structure of R^2 on the acyl groups of resin **5** on the acyl transfer reaction

Entry	Resin 5	R^1	R^2	R^3	Yield/%	Purity ^b /%
1	5ba	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₂	81 ^b	26
2	5bb	CH ₃	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	43 ^a	
3	5bc	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ CH ₂	71 ^a	
4	5da	PhCH ₂	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₂	81 ^b	63
5	5db	PhCH ₂	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	53 ^a	
6	5dc	PhCH ₂	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ CH ₂	80 ^a	
7	5ha	Ph	CH ₃	C ₆ H ₄ CH ₂	89 ^b	95
8	5hb	Ph	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	88 ^a	
9	5hc	Ph	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₄ CH ₂	91 ^a	

^a Isolated yield by silica column-chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (1/1, V/V) as eluant. ^b The yield and purity was determined by the GC-MS analysis.

2.3.3 亲核试剂胺的影响

高分子的酰化试剂的酰基转移活性主要决定于磺酰胺基团上的烷基(芳基)和酰基的结构, 但是亲核试剂胺的结构对于酰胺的收率也有一定的影响, 数据结果列于表 5. *N*-甲基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(**5bb**)分别酰化正丁胺(Entry 1)、苄胺(Entry 2)、苯胺(Entry 3)得到的酰胺收率依次为 64%, 43%, 8%. 由树脂 *N*-苄基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(**5db**) (Entries 3~6)和 *N*-苄基-*N*-苯甲酰基磺酰胺树脂(**5hb**) (Entries 7~9)对不同的胺进行酰化也可得出相似的结果. 这些结果说明, 亲核试剂正丁胺活性较高, 苄胺的活性居中, 苯胺的活性较低. 这可能与不同胺的亲核能力有关: 脂肪胺中的烷基 C 原子是 sp^3 杂化, 为一个推电子基团; 苄胺中 N 原子的孤对电子与芳香环相隔一个亚甲基, 但苯环上的 C 原子为 sp^2 杂化, 具有一定的拉电子效应; 而芳胺中 N 原子与苯环存在 $p-\pi$ 共轭效应, 苯环具有较强的拉电子效应. 因此亲核性大小顺序为: 脂肪胺 > 苄基胺 > 芳胺. 胺的亲核性越强, 越有利于与酰化的树脂微球发生酰基转移反应, 相应得到的酰胺的收率也越高.

2.4 聚苯乙烯 *N*-取代基-*N*-酰基磺酰胺树脂(**5**)的重复使用性能

从前面的讨论可以看出, 聚苯乙烯-*N*-苄基-*N*-酰

表5 亲核试剂胺对于酰基转移反应的影响

Table 5 The effect of amines (R^3NH_2) on the acyl transfer reaction

Entry	Resin 5	R^1	R^2	R^3	Yield ^a /%
1	5bb	CH ₃	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	64
2	5bb	CH ₃	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	43
3	5bb	CH ₃	Ph	Ph	8
4	5db	C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	64
5	5db	C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	53
6	5db	C ₆ H ₄ CH ₂	Ph	Ph	10
7	5hb	Ph	Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	82
8	5hb	Ph	Ph	C ₆ H ₄ CH ₂	88
9	5hb	Ph	Ph	Ph	14

^a Isolated yield by silica column-chromatography with ethyl acetate/petroleum ether (1/1, V/V) as eluant.

基磺酰胺树脂是酰基转移活性最好的高分子酰基转移剂。为了研究这种试剂的应用可能性,以聚苯乙烯基-*N*-苯基-*N*-苯甲磺酰胺树脂(**5hb**)为酰化试剂来考察树脂**5**的重复使用性能。树脂**5hb**酰化正丁胺,合成*N*-正丁基-苯甲磺酰胺(Entry 7, 表5)。重复使用树脂**5hb**三次,产物磺胺的收率分别为82%, 80%, 80%。在重复制备树脂**5hb**的过程中,树脂的红外谱图均在1696 cm⁻¹处出现羰基的特征吸收峰。这说明,树脂**5hb**在重复使用的过程中,其结构没有发生明显改变,反应活性没有降低。因此,聚苯乙烯基-*N*-苯基-*N*-磺基磺酰胺树脂是具有很好应用前景的高分子酰基转移剂。

3 结论

应用两步法制备了一系列聚苯乙烯基-*N*-烷基(芳基)-*N*磺基磺酰胺树脂(**5**),树脂**5**作为新型的固相酰基试剂,在亲核试剂胺**6**的作用下发生酰基转移生成二级磺胺。对树脂**5**中的 R^1 结构对酰基转移活性的影响研究发现,对胺的酰化过程中其活性大小依次为苯基>苄基>甲基>正丁基>>H。当 R^1 苯基上有取代基存在时,不论是弱吸电子基团还是给电子基团,都会使最终的磺胺收率降低。吸电子基团位置对酰基转移的影响不大,给电子基在对位的活性大于其在邻位的活性。当在磺基的 R^2 的苯环上引入含强拉电子的硝基后,磺胺的收率明显提高。另外,胺的亲核性对于酰基转移的反应也有一定的影响,胺的亲核性越强,越有利于与酰化的树脂微球发生酰基转移反应,相应得到的磺胺的收率也越高。该酰基转移试剂可重复使用。综上实验研究结果表明,聚苯乙烯基-*N*-苯基-*N*-磺基磺酰胺树脂是很有应用前景的高分子酰化试剂,相关的合成应用研究正在进行中。

References

- (a) Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 650.
(b) Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964.
- (a) Morawetz, H. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **1978**, *62*, 271.
(b) Morawetz, H. *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **1988**, *72*, 9.
- (a) George, B. K.; Pillai, V. N. R. *Polymer* **1989**, *30*, 179.
(b) Devaky, K. S.; Pillai, V. N. R. *Proc. Indiana Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1990**, *102*, 521.
- (a) Sherrington, D. C.; Hodge, P. *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, London, **1980**.
(b) Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Syntheses and Separations Using Functional Polymers*, Wiley, New York, **1989**.
- (a) Fridkin, M.; Patchornik, A.; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3164.
(b) Fridkin, M.; Patchornik, A.; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2953.
(c) Lee, J. W.; Louie, Y. Q.; Walsh, D. P.; Chang, Y.-T. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 330.
- (a) Narang, C. K.; Kachhawaha, V.; Mathur, N. K. *React. Polym.* **1988**, *8*, 189.
(b) Tripp, J. A.; Svec, F.; Frechet, J. M. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 604.
(c) Lee, J. W.; Louie, Y. Q.; Walsh, D. P.; Chang, Y.-T. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 330.
- (a) Dressman, B. A.; Singh, U.; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3631.
(b) Marshall, D. L.; Liener, I. E. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 867.
- Pop, I. E.; Deprez, B. P.; Tartar, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2594.
- Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4487.
- Shambhu, M. B.; Digenis, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *18*, 1627.
- Haridasan, V. K.; Ajayaghosh, A.; Rajasekharan, P. V. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2662.
- Hamuro, Y.; Scialdone, M. A.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1636.
- (a) Sophiamma, P. N.; Sreekumar, K. *Eur. Polym. J.* **1997**, *33*, 863.
(b) Sophiamma, P. N.; Sreekumar, K. *React. Funct. Polym.* **1997**, *35*, 169.
- Kenner, G. W.; Mcdermott, J. R.; Sheppard, R. C. *Chem. Commun.* **1971**, 636.
- Li, S.-F.; Luo, J.-T.; Yang, X.-L.; Huang, W.-Q. *Lizi Jiaohuan yu Xifu* **2004**, *20*, 400 (in Chinese).
(李树锋, 罗君涛, 杨新林, 黄文强, 离子交换与吸附, **2002**, *20*, 400.)

(A0409179 LI, L. T.; LING, J.)