



PEG化的聚合物载体树脂研究进展

王征^①, 杨汝磊^①, 朱俊东^①, 朱晓夏^{②*}

① 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

② Département de chimie, Université de Montréal, Montréal, QC H3C 3J7, Canada

*通讯作者, E-mail: julian.zhu@umontreal.ca

收稿日期: 2010-04-14; 接受日期: 2010-05-04

摘要 组合化学已成为发现和优化新药、亲和配体和催化过程中的重要组成部分。高分子载体树脂在组合化学中起着关键的作用, 各种类型的聚合物树脂在有机合成中已被广泛开发为载体、反应物和催化剂。与传统的 Merrifield 树脂相比较, 聚乙二醇 (PEG) 化的聚合物树脂具有与极性溶剂更好的相容性、更高的溶剂吸收和溶胀性能。本文主要综述与 PEG 相关联的聚合物树脂在有机合成载体领域中的最新成果。

关键词

组合化学
聚合物载体树脂
聚乙二醇 (PEG) 化
有机合成

1 引言

随着组合化学的快速发展, 聚合物载体已越来越广泛地在有机合成中得到应用^[1]。Merrifield 等人^[2-7]早在 1960 年代就报道了固相多肽合成的概念, 将苯乙烯交联成为不同种类的氯甲基化聚苯乙烯^[8-13]来作为多肽固相合成的载体树脂 (Merrifield 树脂, 图 1(a))。此后, 聚合物固相载体在合成和纯化产品方面得到越来越普遍的应用。不同种类的 Merrifield 树脂不仅被用作固相合成的载体快速进行产物纯化分离, 还可以作为反应物和催化剂的载体, 通过加入过量的反应剂来加速反应的完成。例如, Breinbauer 等人^[14]用市场上低廉的聚苯乙烯磺酰氯树脂连接上功能基团作为载体, 来合成具有氨基基团的特殊结构的化合物, 如吡啶类和喹诺酮类等含氮的杂环化合物。这些化合物可以通过电子转移的方式从载体上解离出来。

尽管交联的聚苯乙烯载体树脂有许多已知的优点, 但是在固相合成多肽时, 聚合物与传统合成多肽时使用的极性溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)^[15-17]的相容性差, 溶剂的吸收和溶胀性能也不好。此外, 在非均相合成中, 难溶性的聚合物使传统的液相合成变

为固相合成, 反应变得更加复杂化, 反应动力学是非线性的, 这样就难以评价反应的完成以及在载体上合成产物的纯度。

为了克服 Merrifield 树脂的缺陷, 人们在疏水的聚苯乙烯核上接枝聚乙二醇 (PEG, 图 1(b)), 例如 TentaGel (图 2(a))和 ArgoGel (图 2(b))等树脂, 这些树脂在非极性和极性溶剂中都具有良好的溶胀性^[18-22]。目前, 经修饰的聚苯乙烯树脂在研发和商业化方面已经取得很大的发展。此外, Bayer 小组研究了可溶性的聚乙二醇(PEG, 图 1(b))作为反应载体, 并将此反应称为“液相合成”^[23, 24], 让聚合物载体具有更好的溶液相容性。在反应中, 由于类似液相合成的均相体系的建立, 使得聚合物试剂的反应活性增强, 反应速率以及产率也有显著提高。在类似溶液的环境中, 不须分离中间体和产物, 就可用传统的分析仪器直接检测反应, 这对于多步反应尤为重要。

通过这些年的研究和开发, 相继出现了不少聚合物树脂可作为反应的载体。Bergbreiter 及其同事的工作^[25-29]极大地促进了聚合物载体的发展, 在组合化学和有机合成中开辟了一系列更广泛先进的方法。Bergbreiter^[30-34]和 Janda 等人^[35-37]报道了一系列水溶

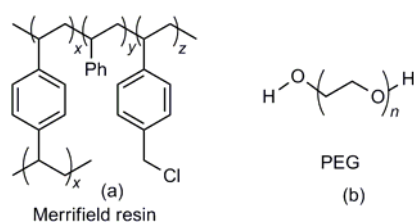


图1 Merrifield 树脂以及聚乙二醇 (PEG) 的结构

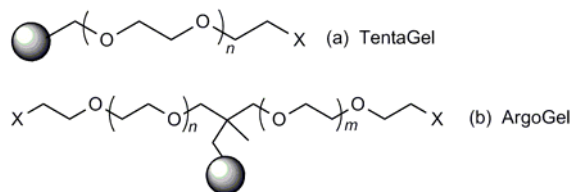


图2 TentaGel 树脂和 ArgoGel 树脂的结构. 其中球形树脂部分为交联聚苯乙烯, X 代表功能基团

性聚合物载体, 其中包括聚乙二醇、非交联的聚苯乙烯、聚乙烯和聚丙烯酸衍生物等. 聚乙二醇在聚合物载体树脂方面发挥着其独特的优势并能克服 Merrifield 树脂的一些缺点. 不过迄今仍缺乏聚乙二醇化的聚合物载体树脂的综述报道. 本文主要介绍与 PEG 相关联的聚合物载体树脂在有机合成载体领域中的最新进展.

2 PEG化的树脂

近几年 PEG 化的树脂已被用作反应物和催化剂的固定化载体. 商业的 PEG 是以单甲醚乙二醇 (MPEG) 和乙二醇 (PEG) 的形式存在, 具有较宽的分子量范围, 可显示良好的机械性能和化学稳定性. PEG 的一端或两端羟基可用以连接有机功能基团. 更重要的是, PEG 具有很好的增溶作用以增加难溶性基团的溶解度, 用其发展起来的合成方法无需依赖目标化合物的理化性质. 此外, PEG 的增溶作用不仅让同一反应在不同的反应条件下进行, 而且无须将产物从聚合物载体上分离, 就可以监测每一个反应步骤. 因此, PEG 化的树脂具有广阔的应用前景.

2.1 PEG化交联聚苯乙烯树脂及其衍生物

弱交联聚苯乙烯 (PS) 树脂多年来主要用于自动合成和许多种固相有机化学合成中. 然而, 常用的 PS 功能基团的负载量较低 (通常低于 1.5 mmol/g),

而且在极性溶剂中溶胀性能较差, 从而限制了它的应用. 由于 PS 的疏水性, 极性试剂很难进入其基质中^[38]. 为了克服此缺点, 通常在疏水性的聚苯乙烯核上接枝 PEG, 使其在非极性和极性溶剂中都具有溶胀性^[18~22]. 在 PEG 接枝的聚苯乙烯载体中, TentaGel (图 2(a)) 已被较多地用于固相有机合成, 这种树脂球的机械性能稳定, 在不同极性溶剂 (如从甲苯到水) 中具有相对较好的溶胀性能. 此外, 以 PEG 通过支化的二元醇载体连接制备而成的 ArgoGel 树脂 (图 2(b)) 具有高负载的功能基团 (是 TentaGel 的 2 倍)、良好的耐酸性以及较低的线性 PEG 杂质含量. ArgoGel 与 TentaGel 具有相似的特性, 但由于其 PEG 含量更高, 其溶胀性能更好^[39], 灵活的 PEG 接枝物为分子结合提供了类似溶液的环境^[40, 41].

另一种 PEG 接枝的树脂是以其功能基团著名的 Wang 树脂, 此树脂被广泛地应用于固相有机合成 (SPOC), 尤其是多肽合成中. 它能负载大量的氨基酸, 并可有序地增长肽链. 通过三氟乙酸裂解, 及用醚沉淀和离心处理可以轻易地将多肽从 Wang 树脂上分离出来. Yang 及其同事^[42]基于 Wang 树脂和氢化尿嘧啶在光系统 II D1 蛋白中的结合模式, 开发了一种固相组合合成氢化尿嘧啶库的通用方法. 许多 Wang 树脂的衍生物, 如 Wang 三氯乙腈树脂 (图 3)^[43], 相对于对甲氧苄基或苄基三氯乙腈树脂在溶液贮存时稳定性更好. 在敞开的容器中贮存两个月, 其红外光谱及反应活性均不会发生变化.

其他类型 PS-PEG 树脂也被开发并且已经商业化. 例如, Hudson 和同事^[44]分别用线形 PEG 和支化的 PEG 链接枝 PS 制备的具有良好溶胀性能的 Champion I 和 II 树脂 (NovaGel) (图 4). 将 Rink 连接桥^[45]接入 NovalGels 树脂中, 可使树脂具有大量氨基基团, 这样在合成反应过程中可以改善 PEG 接枝链的不稳定性. 这两种树脂在合成多肽时呈现出较高的合成效率. 而用 PEG 接枝的 PS-PEG 聚合物树脂相对于未修饰的 1% 交联的聚苯乙烯树脂作为载体, 更加有利于寡聚多肽的合成, 因为在一定范围的溶

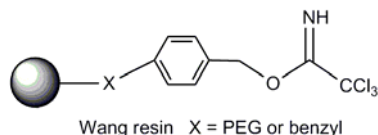


图3 Wang 三氯乙腈树脂结构

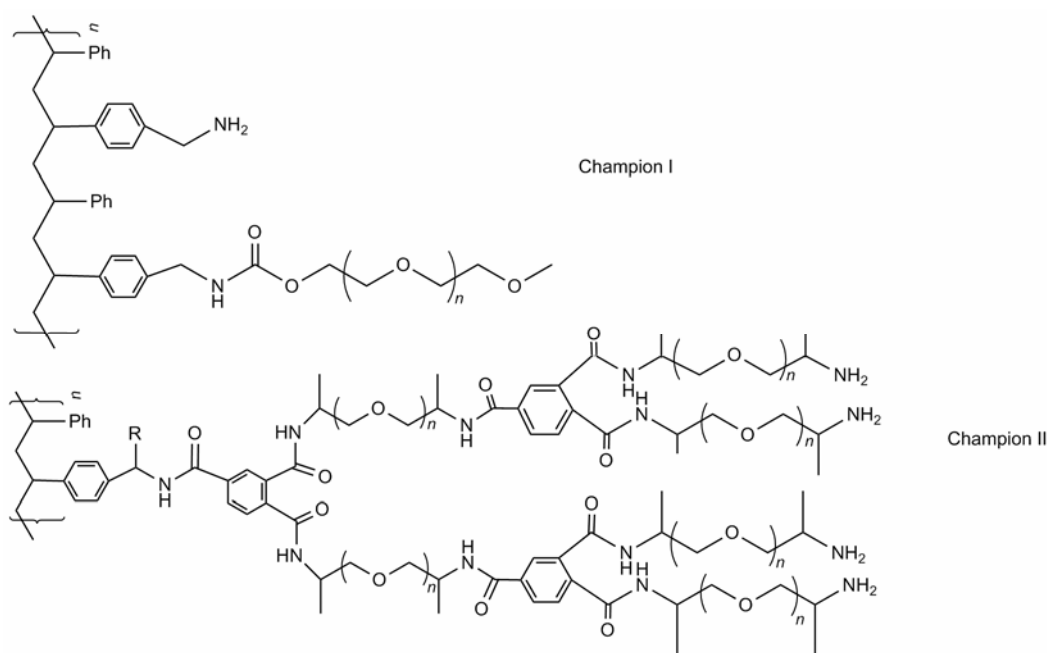


图4 Champion I and II 树脂结构

剂中, PS-PEG 树脂反应更加迅速^[44].

研究表明, 把聚苯乙烯交联剂从相对较小和刚硬的二乙烯苯转变成体积更大、更灵活的化合物, 将会使树脂的机械性能更加稳定, 且能够吸收更多的溶剂^[46]. 此外, 当用寡聚乙二醇作为交联剂时, 与 Merrifield 树脂相比, 具有与极性溶剂更好的相容性, 在固相合成多肽中能够更好地发挥载体的作用^[46, 47].

用 PEG 衍生物交联的聚苯乙烯树脂由于在溶剂中具有更好的溶胀性, 在固相合成多肽中表现出更好的作用. 例如, Bradley 等人^[48]将短链的聚乙二醇加入到二乙烯苯交联的聚苯乙烯骨架中, 使得树脂球在极性溶剂中具有很好的相容性. 另外一个独特的例子是把单体 **1** 加入到以对氯甲基苯乙烯、苯乙烯、二乙烯基苯共聚交联的树脂 **2** 的制备中(图 5). 这种方法与 Bayer 设计的 PEG 接枝的 TentaGel 树脂最关键的不同是: 这种树脂仅仅是用 PEG 来调整树脂的物理性能, 而在 TentaGel 树脂中 PEG 作为手臂用来隔离聚苯乙烯骨架和反应活性位点. 这两种不同的树脂都可以有效地用于固相多肽合成, 比如三肽化合物 Ala-Val-Phe-NH₂^[49]的合成.

2.2 PEG骨架化的交联共聚物树脂

早期的研究主要集中在用高极性寡聚乙二醇来

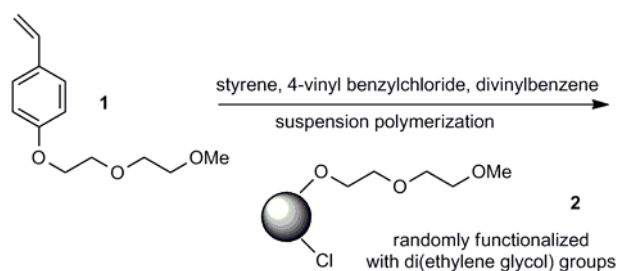


图5 用于固相多肽合成的异质聚苯乙烯的寡乙二醇功能化的合成

交联聚苯乙烯, 制备成多肽合成的载体. 然而后续研究表明, 用聚乙二醇作为树脂主要组成部分的载体—聚乙二醇-聚丙烯酰胺 (PEGA) 树脂, 其在水溶液中的相容性会更好^[50]. 其方法是大分子单体首先通过将两端氨基的 PEG 部分或双丙烯酰化合成出来. 高分子量的两端为氨基的 PEG4000, 6000, 8000 是将两端羟基 PEG 通过 3 步反应合成而得 (图 6), 两端和一端的丙烯酰化的 PEG 通过丙烯酰胺的反相悬浮共聚反应聚合成轻度交联的树脂 (图 7, Type I, 化合物 3-6). 根据 PEG 的链长、单体组成和交联度的大小 PEGA 载体在很宽的溶剂范围内显示了很高的溶胀性, 包括二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、甲苯, 但在乙醚中没有观察到溶胀现象. 通过调整聚

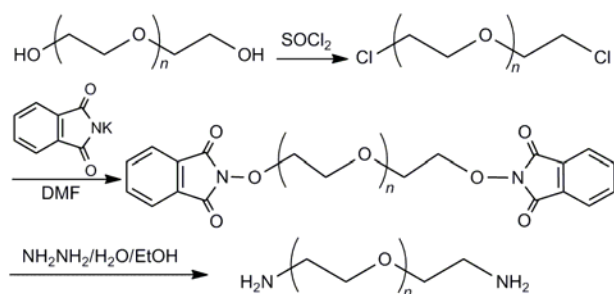


图6 两端氨基 PEG4000, 6000 和 8000 的合成

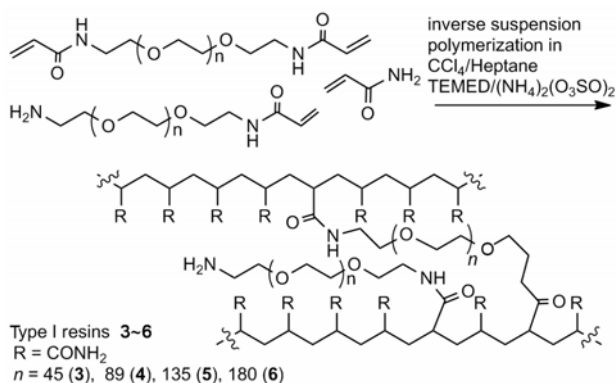


图7 长链低交联 PEGA 聚合物载体的合成

合物中单体的组成比例,可以得到含有氨基负载量为 0.07~1.0 mmol/g 的功能性 PEGA 树脂(图 7, Type I)^[51].

许多有机反应与有酰胺功能基团的 PEGA 树脂并不相容,因此,一些新型的含有醚键的 PEG 树脂(POEPOP^[52], SPOCC^[53], 和 POEPS-3^[54])被开发出来.超渗透的有机组合化学树脂(super permeable organic combinatorial chemistry, SPOCC)^[53]在各种反应条件下都具有很高的活性. Meldal 等^[55]开发了 SPOCC194 用于一般的固相有机化学合成中.这种树脂是由一个结构明确的三缩四乙二醇(TEG194)单体 7 通过悬浮聚合的方法制备而成,其中,三缩四乙二醇以前是用作 PS-DVB^[56]的手臂.此方法将末端接枝环氧化合物的 TEG 大分子单体 8 在硅油中搅拌,通过悬浮聚合可以形成一个匀相的由季碳连接的四乙二醇大分子单体骨架,其末端带有伯醇官能基团 9 (图 8). SPOCC194 树脂具有较高的羟基负载量(0.9~1.2 mmol/g)用于固相有机合成反应,并在有机和水溶液中能有效地溶胀(约 2~4 mL/g)^[55]. 这些性质使 SPOCC194 树脂成为非常有前途的新型载体树脂,

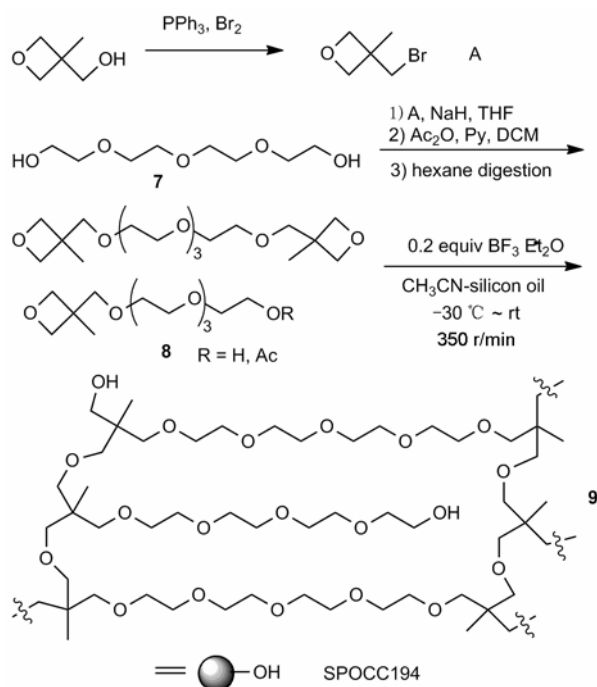


图8 SPOCC194 树脂的合成

它既可以通过平行和组合方法来合成有机小分子,亦可以清除液相合成反应中的反应物和副产物.此后, Meldal 的课题组更加深入地研究和开发了 SPOCC 类树脂,包括 SPOCC-1500 和 SPOCC-400 树脂^[53](此处的数字如 400 和 1500 是指 PEG 分子链的相对分子量).

更多亲水性 PEG 交联的树脂取得了一定的发展,包括 Meldal 小组^[57, 58]合成的含有少量聚苯乙烯和聚酰胺的树脂, Barany 课题组^[59~61]研制的具有可聚合烯烃基团的丙烯酸酯类树脂.此外, Meldal^[52]和 Côté 等人^[62]分别对 PEG 交联的树脂进行了更加深入的研究.

2.3 新型极性相容PEG化交联聚合物树脂

PEG 也可用来连接其他高分子聚合物,以使树脂具有多相性.例如, Fréchet 等人^[56]用悬浮聚合方法把低聚物 PEG 的甲基丙烯酸酯(MA) 10 与化合物 11 交联合成具有羟基官能团的树脂球 12 (图 9). 这种树脂具有相对较高的负载量(1.2~1.8 mmol/g),能在广泛的极性溶剂中具有良好的溶胀性能.树脂 12 在乙内酰脲系列的合成中作为固相合成载体具有很高的效率.但是, PMA-PEG (聚甲基丙烯酸酯-聚乙二醇)

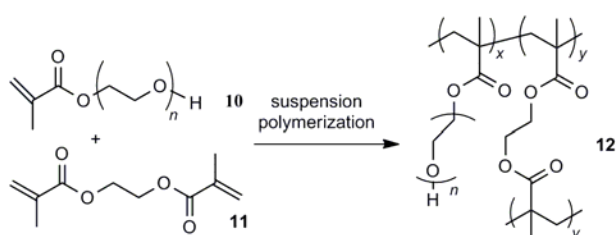


图9 聚乙二醇丙烯酸酯聚合物树脂微球的合成

树脂中含有对酸性和碱性溶液敏感的脂键, 与许多试剂不兼容, 导致其应用具有很大的局限性. 同时, 因为 HEMA (聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯) 的溶解度高, 单体悬浮在水相中时, 这些树脂化学稳定性相对较差^[63].

新型 PEG 接枝的聚乙烯醇 (PVA) 树脂是另一种独特类型的 PEG 接枝的树脂. 与 PEG 接枝的聚苯乙烯树脂相比, 这种类型树脂是用 PVA 作为骨架材料, 最初应用于固相合成中, 作为在两相介质中合成二肽的基质和用于醇氧化的 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl, TEMPO) 催化剂的载体^[64, 65]. PEG 接枝的 PVA 树脂球可适用于直接进行 MAS-NMR 分析, 而且 PVA-PEG 树脂上的羟基可被氧化成醛基、羧基, 这样就可以制备成具有潜力的清除剂树脂. 研究表明, 这种新型高负载量的树脂在水溶性溶媒和有机介质中都呈现出优良的溶胀性能. Zhu 课题组^[66, 67]研究了由两步合成的多孔交联 PVA 树脂球, 其中一步是预交联反应, 即以环氧氯丙烷为交联剂的反向悬浮交联聚合反应 (图 10). 交联的 PVA 树脂球通过连接醛基而使其功能化, 可以在仲胺的存在下选择性地清除伯胺 (图 11)^[68]. 以交联 PVA 为原料球, 通过阴离子聚合接枝上 PEG 链, 可以制备出比典型的 PEG 接枝 TentaGel 树脂具有更高负载量的树脂^[69]. 其方法是将具有羟基基团的

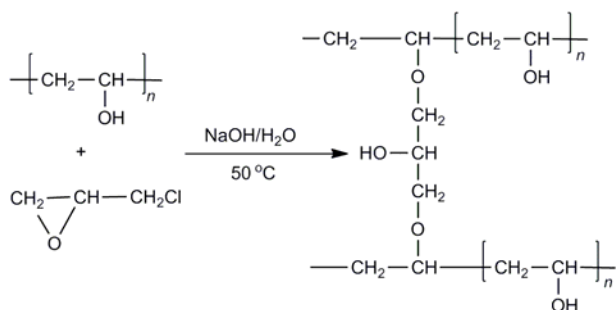


图10 交联 PVA 树脂球的制备

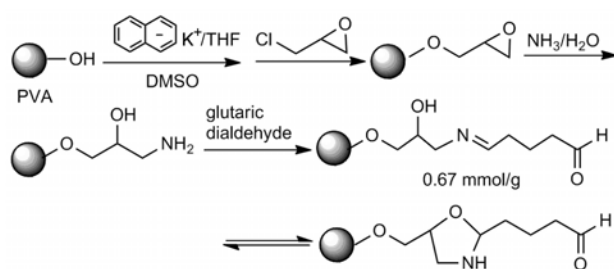


图11 交联 PVA 树脂球的功能化

PVA 在二甲基亚砜 (DMSO) 中用相应量钾盐处理后羟基形成醇盐阴离子, 醇盐阴离子与环氧乙烷反应生成具有负载量约为 2.0 mmol/g 的 PEG 接枝 PVA 树脂 13 (图 12). 同样, PVA-PEG 树脂球的末端羟基可以转变成醛基、羧基及异氰酸盐, 这些功能基团可以让树脂成为有效的清除剂树脂, 也可以让树脂在 Wang 连接桥下通过苯甲醇而得到延伸扩展. PVP-PEG 树脂用于固相多肽合成中可作为 TEMPO 催化剂的载体, 合成高产量的肽甲酯、酰胺类和羧酸类产品, 产物的纯度用 LC-MS 检测仪就可以直接测得^[64, 69]. 相比于树脂 12, PEG 接枝的 PVA 树脂没有容易裂解的化学键, 在广泛的溶剂中显示了更稳定的化学性能.

2.4 线形PEG树脂和其他可溶性树脂

线形 PEG 和非交联聚苯乙烯在近几年里常在固定试剂/催化剂和合成中用作载体. 它们的优点包括分离简单、循环操作和较高的立体选择性. 现在已经有关于非交联的聚苯乙烯用于有机合成的综述报道^[70], 由 Toy 撰写的基于聚合物骨架结构和合成所用的不同类型单体的综述已于 2009 年出版^[49]. 我们重点介绍线形 PEG 树脂和其他可溶性的载体树脂.

线性 PEG 树脂可用于小分子的平行和组合化学库的合成, 固定在树脂上的试剂和催化剂很容易被

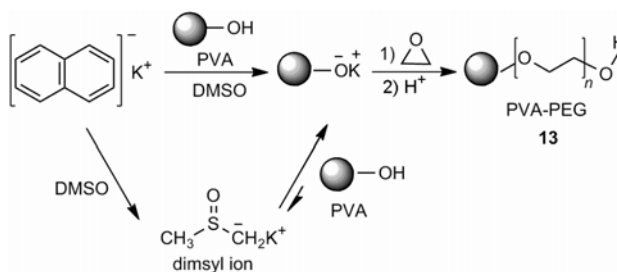


图12 PEG 接枝的 PVA 树脂球的合成

回收和再循环使用. 在一些反应中, PEG 不仅起到了相转移催化剂 (phase transfer catalyst, PTC) 的作用, 可作为反应的溶剂, 使得反应速度大大提高. Lamaty 及其同事的研究报道, 在碳酸钾存在下, PEG3400 固载的苯甲酮甘氨酸席夫碱可受到一系列亲电试剂的攻击, 如卤代烃, 继而生成烷基产物 (图 13). 在此反应中, 首次报道了 PEG 不仅可作为一种可溶性的载体, 也可以作为相转移催化剂 (PTC), 使得以 PEG 为载体的反应可以在没有任何外部 PTC 的情况下进行^[71]. 有关此方面的研究引起了更多研究者的广泛关注. Yang 等人^[72]报道了用一种新的方法来合成新型 PEG 修饰的聚脲衍生物, 这种衍生物在均相溶液中可作为可溶的聚合物载体. 在每一步的反应中, PEG 连接的中间体可以通过简单的过滤和沉淀而得到纯化. 最近 Guo 等人^[73]报道了一种新型三相催化剂, 即聚乙二醇、甘氨酸甲基丙烯酸甲酯(GMA)/甲基丙烯酸甲酯(MMA) (PEG-GMA/MMA)微球. PEG 通过环氧基的开环反应连接到 GMA/MMA 的微球表面上. 这种 PEG-GMA/MMA 微球已被证实是一种可以在液态-固态-液态的相转移催化反应中发挥高效、稳定作用的催化剂.

商业上的 PEG 具有很宽的分子量范围, 能高达 20000 (在 2000~20000 范围呈晶状), 其负载能力在 0.1~1.0 mmol/g 之间. 由于高分子量的 PEG 负载率明显降低, 导致在反应中需要加入大量的原料^[72, 74]; 而低分子量 PEG 虽然具有很高的负载率, 但是在反应完成后存在难分离的问题.

树枝状大分子作为另外一种可溶性载体有着其独特的优势, 亦即因为有成倍的功能部位而具有很高的负载量. 关于树枝状大分子作为可回收催化剂和其他试剂载体的研究报道已由 Reek 等人^[75]作了详细的综述. 例如, Wells 等人^[76, 77]用 PEG 手臂和一个 2 代聚酰胺-胺(PAMAM)树枝状大分子修饰 PS, 所得到的树脂拥有高达 30 nmol/球的负载量. 树枝状大分子是通过酸敏感的 Wang 连接桥与 PEG 相连, 将 HMPB (4-(4-hydroxymethyl-3-methoxyphenoxy)-butyric

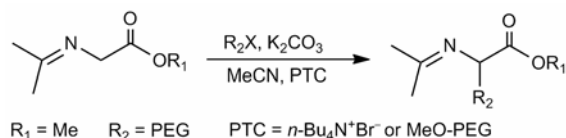


图 13 PEG 固载苯甲酮甘氨酸席夫碱的反应

acid) 连接桥偶联到树枝状化的树脂上, 随后用于多肽 Fmoc-Val-Phe-Ala-OH 的合成, 可以获得所需要的多肽产物. Basso 等人^[78]用 3 代 PAMAM 树枝状树脂来合成一系列芳基醚小分子化合物库 (图 14), 树枝状大分子修饰的树脂可用 HMPB 连接桥、甘氨酸手臂和羟苯基羧酸等来修饰. 在树脂上进行 Mitsunobu 醚化反应, 其转换率 (93%) 要明显高于正常的 TentaGel 树脂 (45%). 然而, 在衡量聚合物负载量上还有另一个重要的标准, 就是在这些高功能固载物中, 其分子内部的交叉反应的程度^[79]. 一般来说, 因为空间效应, 相对于线形聚合物树脂, 树枝状以及含有高度分枝的表面功能基团的树脂具有位点隔离效应^[80]. 含有表面功能基团的活性位点会显示出不同的反应活性, 因此, 这些树脂在均一化反应中难以得到广泛的应用.

3 结束语与展望

聚合物在有机化学中被广泛用作载体, 以促进产物从反应物或催化剂中分离出来. 在具体的应用中选择何种聚合物时需要考虑聚合物与溶剂的相容性、负载量, 这需要进行许多研究工作才能解决这些问题. 一般来说, 较高的负荷量是首选, 这可减少所需的聚合物和溶剂的用量. 如今已有各种类型的聚

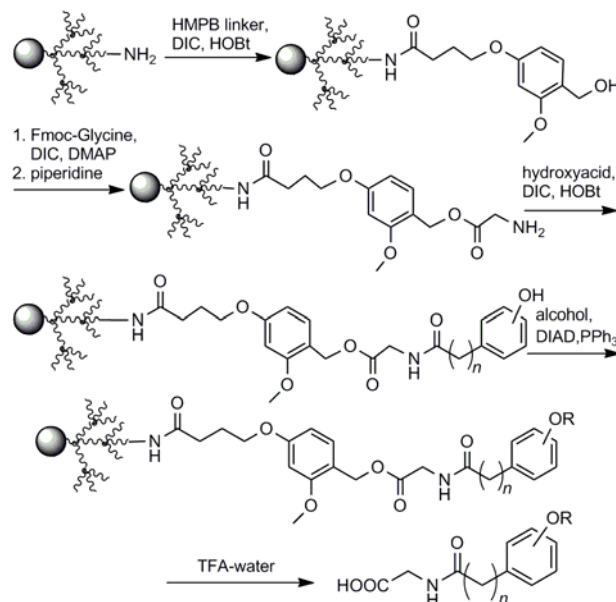


图 14 由 3 代 PAMAM 树枝状树脂固载合成一系列芳基醚小分子

合物可供选择, 负载量从低于 1 mmol/g 到高于 20 mmol/g 不等, 并拥有与各种溶剂的相容性以满足需求. 通常所要求的树脂应当在分子水平上保持化学纯度, 更重要的是, 树脂固载的反应物能够发生均相化学反应.

通常情况下, PEG 化的聚合物在有机合成中拥有较高的负载量以及在有机溶剂和水溶液中能够保持良好的溶胀性能. 这种树脂能有效地形成球状从而

提供具有均匀尺寸和形状的树脂.

未来发展的趋势无疑将充分利用高分子合成技术的最新发展, 例如反相悬浮聚合将会扩大单体的范围用于制备各种不同类型的树脂, 而原子转移自由基聚合反应可使合成的聚合物具有窄分子量分布和精确的嵌段共聚物结构. 毫无疑问, 新材料的设计, 应该在有机合成中具有良好的溶剂相容性以满足期望的要求.

致谢 本文得到国家自然科学基金(20674055)和加拿大首席研究基金的资助, 特此一并致谢.

参考文献

- 1 Thompson LA, Ellman JA. Synthesis and applications of small molecule libraries. *Chem Rev*, 1996, 96: 555—600
- 2 Merrifield RB. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J Am Chem Soc*, 1963, 85: 2149—2154
- 3 Merrifield RB. Solid phase peptide synthesis. II. The synthesis of bradykinin. *J Am Chem Soc*, 1964, 86: 304—305
- 4 Merrifield RB. The synthesis of bovine insulin by the solid phase method. *J Am Chem Soc*, 1966, 88: 51—5052
- 5 Berg RH, Almdal K, Pedersen WB, Holm A, Tam JP, Merrifield RB. Long-chain polystyrene-grafted polyethylene film matrix: A new support for solid-phase peptide synthesis. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 8024—8026
- 6 Kaiser E, Picart F, Kubiak T, Tam JP, Merrifield RB. Selective deprotection of the *N*-alpha-*tert*-butyloxycarbonyl group in solid phase peptide synthesis with chlorotrimethylsilane in phenol. *J Org Chem*, 1993, 58: 5167—5175
- 7 Wang J, Zhu DX. Synthesis and expression of a gene from kringle-2 domain of tissue plasminogen activator in *E. coli*. *Sci China Ser B-Chem*, 1994, 37: 667—676
- 8 Wu M, Yang G, Chen Z. Polymer supported peroxodisulfate: A mild and clean oxidation of organic compounds under nonaqueous and aprotic conditions. *React Funct Polym*, 2000, 44: 97—100
- 9 Miller MW, Vile SF, McCombie SW. Mild *N*-dealkylation of tertiary, benzylic amines with acid chlorides: Application to solid-phase chemistry. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 3429—3432
- 10 Hari A, Miller BL. Exploiting differences in solution vs solid-supported reactivity for the synthesis of sulfonic acid derivatives. *Org Lett*, 1999, 1: 2109—2111
- 11 Zhang C, Combs AP. A general method for the solid-phase synthesis of unsymmetrical tri- and tetrasubstituted ureas. *J Comb Chem*, 2002, 4: 38—43
- 12 Wei CL, Lai PH. Synthesis and characterization of polystyrene with DBS networks. *Macromol Chem Phys*, 2010, 211: 685—691
- 13 Gao Y, Zhou YF, Yan DY. Preparation of polystyrene-grafted titanate nanotubes by *in situ* atom transfer radical polymerization. *Sci China Ser B-Chem*, 2009, 52: 344—350
- 14 Breinbauer R, Mentel M. Polystyrene sulfonyl chloride: A highly orthogonal linker resin for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5841—5844
- 15 Santini R, Griffith MC, Qi M. A measure of solvent effects on swelling of resins for solid phase organic synthesis. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 8951—8954
- 16 Vaino AR, Goodin DB, Janda KD. Investigating resins for solid phase organic synthesis: The relationship between swelling and microenvironment as probed by EPR and fluorescence spectroscopy. *J Comb Chem*, 2000, 2: 330—336
- 17 Walsh D P, Pang C, Parikh PB, Kim YS, Chang YT. Comparative resin kinetics using *in situ* fluorescence measurements. *J Comb Chem*, 2002, 4: 204—208
- 18 Becker H, Lucas HW, Maul J, Pillai VNR, Anzinger H, Mutter M. PEG-PS resins have been described as supports for solid-phase peptide synthesis. *Macromol Chem Rapid Commun*. 1982, 3: 217—223
- 19 Bayer E, Rapp W, In: Harries M, Ed. *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*. New York: Plenum Press, 1992 325—345
- 20 Rapp W. In: Jung G, Ed. *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*. Weinheim: VCH, 1996. 425—464

- 21 Rapp W, Zhang L, Harbush R, Bayer E. In Peptides 1988. In: Jung G, Bayer E, Eds. *Proceeding of the 20th European Peptide Symposium*. Berlin: Walter de Gruyter, 1989. 199—201
- 22 Wan LS, Ke BB, Li XK. Honeycomb-patterned films of polystyrene/poly(ethylene glycol): Preparation, surface aggregation and protein adsorption. *Sci China Ser B-Chem*, 2009, 52: 969—974
- 23 Mutter M, Hagenmaier H, Bayer E. Introduction to electronic absorption spectroscopy in organic chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 1971, 20: 811
- 24 Bayer E, Mutter M. Liquid phase synthesis of peptides. *Nature*, 1972, 237: 512—513
- 25 Bergbreiter DE, Liu YS. Water-soluble polymer-bound, recoverable palladium (0)-phosphine catalysts. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 7843—7846
- 26 Bergbreiter DE. The use of soluble polymers to effect homogeneous catalyst separation and reuse. *Catal Today*, 1998, 42: 389—397
- 27 Bergbreiter DE, Case BL, Liu YS, Caraway JW. Poly(*N*-isopropylacrylamide) soluble polymer supports in catalysis and synthesis. *Macromolecules*, 1998, 31: 6053—6062
- 28 Bergbreiter DE, Franchina JG, Kabza K. Hyperbranched grafting on oxidized polyethylene surfaces. *Macromolecules*, 1999, 32: 4993—4998
- 29 Bergbreiter DE, Frels J, Henze K. New methods for recovery of soluble polymer-bound reagents. *React Funct Polym*, 2001, 49: 249—254
- 30 Bergbreiter DE. The use of soluble polymers to effect homogeneous catalyst separation and reuse. *Catal Today*, 1998, 42: 389—397
- 31 Bergbreiter DE. Alternative polymer supports for organic chemistry. *Med Res Rev*, 1999, 19: 439—450
- 32 Bergbreiter DE. Using polymers to control substrate, ligand, or catalyst solubility. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2001, 39: 2351—2363
- 33 Bergbreiter DE. Using soluble polymers to recover catalysts and ligands. *Chem Rev*, 2002, 102: 3345—3384
- 34 Bergbreiter DE, Sung SD. Liquid/liquid biphasic recovery/reuse of soluble polymer-supported catalysts. *Adv Synth Catal*, 2006, 348: 1352—1366
- 35 Gravert KD, Janda KD. Organic synthesis on soluble polymer supports: Liquid-phase methodologies. *Chem Rev*, 1997, 97: 489—510
- 36 Toy PH, Janda KD. Soluble polymer-supported organic synthesis. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 546—554
- 37 Dickerson TJ, Reed NN, Janda KD. Soluble polymers as scaffolds for recoverable catalysts and reagents. *Chem Rev*, 2002, 102: 3325—3344
- 38 Vagner J, Krchnak V, Sepetov NF, Strop P, Lam KS, Barany G, Lebl M. In: Epton R, Ed. *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis*; Kingswinford: Mayflower Worldwide Limited, 1994. 347—352
- 39 Gooding OW, Baudart S, Deegen TL, Heisler K, Labadie JW, Newcomeb WS, Porco A Jr, van Eikeren P. On the development of new poly(styrene-oxyethylene) graft copolymer resin supports for solid-phase organic synthesis. *J Comb Chem*, 1999, 1: 113—122
- 40 Keifer PA. The influence of resin structure, tether length, and solvent upon the high-resolution ¹H NMR spectra of solid-phase-synthesis resins. *J Org Chem*, 1996, 61: 1558—1559
- 41 Bayer E, Albert K, Willisch H, Rapp W, Hemmasi B. Carbon-¹³NMR relaxation times of a tripeptide methyl ester and its polymer-bound analogs. *Macromolecules*, 1990, 23: 1937—1940
- 42 Yang HZ, MA Y. Structure based library approach to photosynthesis inhibitors: Combinatorial synthesis of hydouracil library. *Sci China Ser B-Chem*, 1998, 41: 455—459
- 43 Hanessian S, Xie F. Polymer-bound *p*-alkoxybenzyl trichloroacetimidates: Reagents for the protection of alcohols as benzyl ethers on solid phase. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 733—736
- 44 Adams JH, Cook RM, Hudson D, Jammalamadaka V, Lyttle MH, Songster MFA. Cleavage and analysis of material from single resin beads. *J Org Chem*, 1998, 63: 3706—3716
- 45 Zhu XX, William D. Lubell. To rink or not to rink amide link, that is the question to address for more economical and environmentally sound solid-phase peptide synthesis. *Int J Pept Res Ther*. 2009, 15: 211—218
- 46 Toy PH, Reger TS, Janda KD. Tailoring polystyrene solid-phase synthesis resins: Incorporation of flexible cross-linkers. *Aldrichimica Acta*, 2000, 33: 87—93
- 47 Wang Y, Zhang G, Yan H, Fan Y, Shi Z, Lu Y, Sun Q, Jiang W, Zheng Y, Li S, Liu Z. Polystyrene resins cross-linked with di- or tri(ethylene glycol) dimethacrylates as supports for solid-phase peptide synthesis. *Tetrahedron Lett*, 2006, 62: 4948—4953
- 48 Alesso SM, Yu Z, Pears D, Worthington PA, Luke RW, Bradley M. Improving resins for solid phase synthesis: Incorporation of 1-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]-4-vinyl-benzene. *Tetrahedron Lett*, 2003, 59: 7163—7166
- 49 Lu J, Toy PH. Organic polymer supports for synthesis and for reagent and catalyst immobilization. *Chem Rev*, 2009, 109: 815—838
- 50 Auzanneau FI, Meldal M, Bock K. Synthesis, characterization and biocompatibility of PEGA resins. *J Pept Sci*, 1995, 1: 31—44
- 51 Renil M, Ferreras M, Delaisse JM, Foged NT, Meldal M. PEGA supports for combinatorial peptide synthesis and solid-phase enzymatic library assays. *J Pept Sci*, 1998, 4: 195—210
- 52 Renil M, Meldal M. POEPOP and POEPS: Inert polyethylene glycol crosslinked polymeric supports for solid synthesis. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 6185—6188

- 53 Meldal M, Bock K. SPOCC: A resin for solid-phase organic chemistry and enzymatic reactions on solid phase. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 5459—5466
- 54 Buchardt J, Meldal M. A chemically inert hydrophilic resin for solid phase organic synthesis. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 8695—8698
- 55 Miranda LP, Lubell WD, Halkes KM, Groth T, Grötli M, Gotfredsen CH, Meldal M. A new high functional group density PEG-based resin for solid-phase organic synthesis. *J Comb Chem*, 2002, 4: 523—529
- 56 Kita R, Svec F, Fréchet JMJ. Hydrophilic polymer supports for solid-phase synthesis: Preparation of poly(ethylene glycol) methacrylate polymer beads using “classical” suspension polymerization in aqueous medium and their application in the solid-phase synthesis of hydantoins. *J Comb Chem*, 2001, 3: 564—571
- 57 Meldal M. In: Fields GB, Ed. *Methods in Enzymology, Solid-Phase Peptide Synthesis*. Orlando: Academic Press, 1997. Vol. 289, 83—104
- 58 Meldal M. Pega: A flow stable polyethylene glycol dimethyl acrylamide copolymer for solid phase synthesis. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33: 3077—3080
- 59 Kempe M, Barany G. CLEAR: A novel family of highly cross-linked polymeric supports for solid-phase peptide synthesis. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 7083—7093
- 60 Darlak K, Wiegandt LD, Czerwinski A, Darlak M, Valenzuela F, Spatola AF, Barany G. Facile preparation of disulfide-bridged peptides using the polymer-supported oxidant CLEAR-OXTM. *J Pept Res*, 2004, 63: 303—312
- 61 Tulla-Puche J, Barany G. On-resin native chemical ligation for cyclic peptide synthesis. *J Org Chem*, 2004, 69: 4101—4107
- 62 Côté S. New polyether based monomers and highly cross-linked amphiphile resins. WO 2005012277. 2005-10-02
- 63 Bukowska A, Bukowski W, Noworól J. New 2-hydroxyethyl methacrylate resins with good swelling characteristics. *J Appl Polym Sci*, 2006, 101: 1487—1493
- 64 Luo JT, Pardin C, Lubell WD, Zhu XX. Poly(vinyl alcohol)-graft-poly(ethylene glycol) resins and their use in solid-phase synthesis and supported TEMPO catalysis. *Chem Commun*, 2007, 21: 2136—2138
- 65 Gheorghe A, Matsuno A, Reiser O. Expedient immobilization of TEMPO by copper-catalyzed azide-alkyne. *Adv Synth Catal*, 2006, 348: 1016—1020
- 66 Wan Y, Huang W, Wang Z, Zhu XX. Preparation and characterization of high loading porous crosslinked poly(vinyl alcohol) resins. *Polymer*, 2004, 45: 71—77
- 67 Gauthier MA, Luo J, Calvet D, Ni C, Zhu XX, Garon M, Buschmann MD. Degree of crosslinking and mechanical properties of crosslinked poly(vinyl alcohol) beads for use in solid-phase organic synthesis. *Polymer*, 2004, 45: 8201—8210
- 68 Wang Z, Luo J, Zhu XX, Jin S, Tomaszewski MJ. Functionalized cross-linked poly(vinyl alcohol) resins as reaction scavengers and as supports for solid-phase organic synthesis. *J Comb Chem*, 2004, 6: 961—966
- 69 Luo J, Pardin C, Zhu XX, Lubell WD. Preparation, characterization, and application of poly(vinyl alcohol)-graft-poly(ethylene glycol) resins: novel polymer matrices for solid-phase synthesis. *J Comb Chem*, 2007, 9: 582—591
- 70 Chen J, Yang G, Zhang H, Chen Z. A review: Non-cross-linked polystyrene bound reagents, catalysts and syntheses. *React Funct Polym*, 2006, 66: 1434—1451
- 71 Sauvagnat B, Kulig K, Lamaty F. Soluble polymer supported synthesis of α -amino acid derivatives. *J Comb Chem*, 2000, 2: 134—142
- 72 Yang GC, Chen ZX, Zhang ZJ. Combinatorial synthesis of novel thiourea derivatives on a modified poly(ethylene glycol). *React Funct Polym*, 2002, 51: 1—6
- 73 Guo JF, Gao BJ, Zhuang RB. Preparation of polymer-supported polyethylene glycol and phase-transfer catalytic activity in benzoate synthesis. *AIChE J*, 2010, 56: 729—736
- 74 Benaglia M, Cinquini M, Cozzi F. Improved procedure for the purification of PEG bound molecules by the use of trioctylamine. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 2019—2020
- 75 Heerbeek R, Kamer PCJ, Leeuwen PWN, Reek JNH. Dendrimers as support for recoverable catalysts and reagents. *Chem Rev*, 2002, 102: 3717—3756
- 76 Wells NJ, Davies M, Bradley M. Cleavage and analysis of material from single resin beads. *J Org Chem*, 1998, 63: 6430—6431
- 77 Wells NJ, Basso A, Bradley M. Solid-phase dendrimer synthesis. *Biopolymers (Pept Sci)*, 1998, 47: 381—396
- 78 Basso A, Evans B, Pegg N, Bradley M. Solid-phase synthesis of aryl ethers on high loading dendrimer resin. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 3763—3767
- 79 Hodge P. Polymer-supported organic reactions: What takes place in the beads? *Chem Soc Rev*, 1997, 26: 417—424
- 80 Haag R. Dendrimers and hyperbranched polymers as high-loading supports for organic synthesis. *Chem Eur J*, 2001, 7: 327—335

PEG-related polymer resins as synthetic supports

WANG Zheng¹, YANG RuLei¹, ZHU JunDong¹ & ZHU XiaoXia²

¹ School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

² Département de chimie, Université de Montréal, Montréal, QC H3C 3J7, Canada

Abstract: Combinatorial chemistry has become a significant part of the discovery and optimization process for novel drugs, affinity ligands, and catalysts. The polymeric supports play a key role in combinatorial chemistry. Therefore, various kinds of functional polymer resins have been exploited as supports, reagents, and catalysts in organic synthesis. In comparison to the conventional Merrifield resins, the poly(ethylene glycol) (PEG)-related polymer resins have advantages including good compatibilities with polar solvents, good solvent absorbency and swelling properties. This review focuses primarily on the more recent work in the field of developing PEG-related polymer resins as supports for organic synthesis.

Keywords: combinatorial chemistry, polymer resins, poly(ethylene glycol), organic synthesis