

**Polymerization**  
Quarterly, 2013  
Volume 3, Number 2  
Pages 47-58  
ISSN: 2252-0449

# Applications of Polymeric Reagents in Chemical Library Generation

Seyed Hamid Salimi\*, Fezeh Aryanasab, and Ali Reza Banazadeh  
Department of Polymer and Petrochemicals, Standard Research Institute,  
P.O. Box: 31745-139, Karaj, Iran

Received: 1 May 2013, Accepted: 9 July 2013

## Abstract

Considering the ever increasing activities in research laboratories of pharmaceutical and agricultural industries to synthesize new compounds, the necessity of designing new processes with greater time efficiency, which may lead to more structural variation seems highly plausible. As part of the dramatic changes associated with the need for preparing compound libraries in pharmaceutical and agrochemical research laboratories, industries search for new technologies allow for the automation of synthetic processes. In practical terms, in addition to designing new equipment, the synthesis must also be designed so that the reactions can be carried out with the equipment. In this context, using polymeric reagents is quite useful. Extraction and chromatographic purification can be avoided by using these reagents, and so robots can carry out all the manipulations required. This review is aimed to highlight some of the most important applications of these promising materials in chemical library generation and synthesis of natural products.

## Key Words

synthesis,  
polymeric reagent,  
solid-supported reagent,  
polymeric catalyst,  
natural product synthesis

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: hamidsalimi@gmail.com

## کاربرد واکنشگرهای پلیمری در سنتزهای کتابخانه‌ای

سید حمید سلیمی\*، فضا آریانسب، علیرضا بنزاده

کرج، پژوهشگاه استاندارد، گروه پژوهشی پتروشیمی، صندوق پستی ۳۱۷۴۵-۱۳۹

دریافت: ۱۳۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۱۸

حجم زیاد فعالیت‌های پژوهشی در شرکت‌های بزرگ داروسازی و تولید مواد شیمیایی کشاورزی، صنایع را بر آن داشته است تا به دنبال خودکارسازی در آزمایشگاه‌های پژوهشی خود باشند. در این زمینه افزون بر طراحی دستگاه‌های مناسب، سنتزها نیز باید طوری طراحی شوند که با این دستگاه‌ها قابل انجام باشند. در این میان، کاربرد واکنشگرهای پلیمری می‌تواند بسیار مفید باشد. در این روش‌ها، می‌توان از استخراج و خالص‌سازی با ستون کروماتوگرافی اجتناب کرد. بنابراین، روبات‌ها می‌توانند همه عملیات را در زمانی کوتاه انجام دهند. در این مقاله به بررسی انواع مختلف واکنشگرهای پلیمری و کاربرد آنها در سنتز هدفمند و هم‌زمان مجموعه‌ای از مشتقات یک ترکیب آلی که به تولید کتابخانه‌ای معروف شده است و همچنین کاربرد آنها در سنتز کامل ترکیبات طبیعی پرداخته می‌شود.

### چکیده



سیدحمید سلیمی



فضه آریانسب



علیرضا بنزاده

### واژگان کلیدی

سنتز،  
واکنشگر پلیمری،  
واکنشگرهای تثبیت شده بر  
سطح جامد،  
کاتالیزور پلیمری،  
سنتز کتابخانه‌ای

مقدمه

دگرگون ساخت. تقریباً ۳۰ سال بعد، این روش اساس شیمی ترکیبی را فراهم ساخت. نیاز به سنتز سریع و همزمان مجموعه‌ای از ترکیبات در تحقیقات دارویی، نیروی محرک چنین پژوهش‌هایی بوده است. کاربرد بسترهای جامد، به‌ویژه پلیمرها، امکان استفاده از سامانه‌های رباتی و تمام خودکار را برای سنتز مجموعه‌ای از ترکیبات آلی در زمانی اندک فراهم می‌آورد. از این رو، این شیوه در کانون توجه آزمایشگاه‌های تحقیقاتی شرکت‌های بزرگ داروسازی قرار گرفته است [۷-۵].

بسترهای پلیمری [۵،۶] را می‌توان به حالت‌های مختلف به کار گرفت (شکل ۱)، که به اختصار عبارت‌اند از:  
الف- سنتزهای فاز جامد، سنتزهای نوع مریفیلد (Merrifield-type synthesis)

ب- واکنشگرها و کاتالیزورهای بر پایه پلیمر،

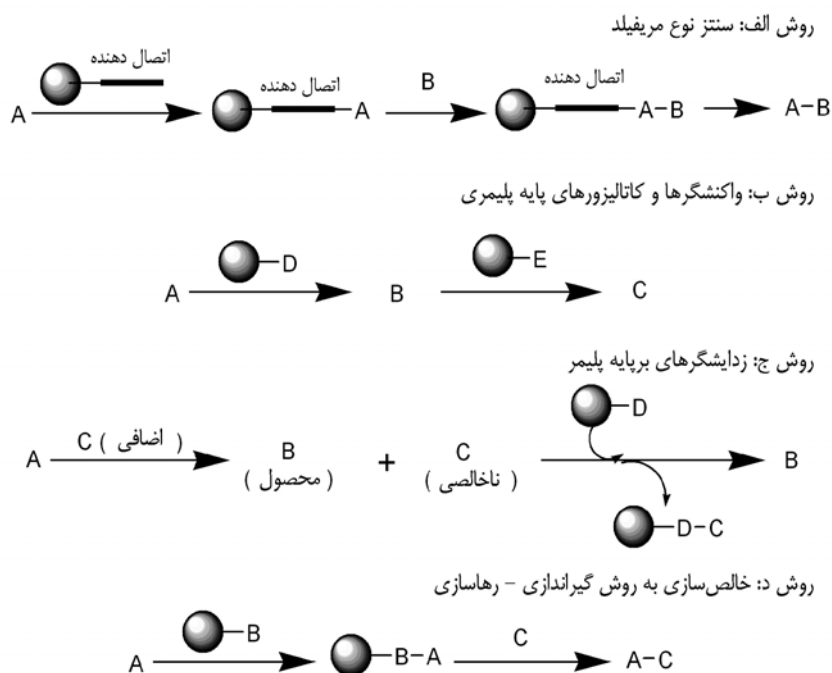
ج- زدایشگرهای برپایه پلیمر (polymer supported scavengers) و  
د- خالص‌سازی به‌روش گیراندازی-رهاسازی (catch-and-release purification)

سنتزهای فاز جامد (سنتزهای نوع مریفیلد)

در این روش، این سوبستراست که به بستر متصل شده و در آخرین مرحله از بستر جدا می‌شود. گرچه تاکنون سنتزهایی از نوع مریفیلد موفقیت‌های بی‌شماری را کسب کرده‌اند، اما محدودیت‌های چنین

در آغاز هزاره سوم، بشر با چالش‌های بی‌شماری دست به گریبان است. در حالی که کشف داروهای جدید برای درمان بیماری‌های نوظهوری همچون ایدز، نیازمند پژوهش‌های گسترده‌ای است، گزارش‌های دل‌سردکننده‌ای از مقاومت برخی باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های متداول به گوش می‌رسد. در حوزه کشاورزی نیز وضعیت چندان بهتر نیست و موارد بسیاری از مقاومت آفات به سموم وجود دارد. این موضوعات، حجم زیاد فعالیت‌های پژوهشی را در آزمایشگاه‌های شرکت‌های عظیم داروسازی و تولیدکنندگان سموم دفع آفات نباتی برای تولید مواد جدید و اثربخش به دنبال داشته است که خود نیازمند طراحی روش‌های کارآمدتر سنتزی است. هنر سنتزهای آلی به مرحله مهمی در توسعه خود دست یافته است. گرچه روش‌های بسیار عالی برای سنتز مولکول‌های هدف بسیار پیچیده وجود دارد، با این حال هنوز نیاز به فرایندهای جدیدی که تمیزتر و کارآمدتر باشند و در زمانی کوتاه‌تر انجام گیرند، احساس می‌شود. در این راستا، صنایع به دنبال فناوری‌های جدیدی‌اند که خودکارسازی فرایندهای سنتزی را در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی امکان‌پذیر سازد [۱].

از زمان کارهای پیشگامانه مریفیلد [۲-۴]، بسترهای پلیمری به عنوان ماتریس‌های نامحلول در سنتزهای آلی، مورد توجه فزاینده‌ای بوده‌اند. روش فاز جامد، سنتز پلی‌پپتیدها و پلی‌نوکلئوتیدها را



شکل ۱- کاربردهای مختلف بسترهای پلیمری در سنتزهای آلی [۶].

روشی در مقایسه با سنتزهای انجام گرفته در فاز محلول قابل تامل است [۵،۶]:

- تعقیب پیش‌رفت واکنش، با وجود روش‌های پیش‌رفته توسعه یافته در سال‌های اخیر برای سنتزهای فاز جامد، چندان ساده نیست.

- به دو مرحله سنتز اضافی یعنی اتصال ماده اولیه به رزین و جداسازی محصول از آن نیاز است.

- گاهی به دلیل بارگذاری یا تورم کم رزین، لازم است حلالی به کار گرفته شود که برای واکنش مورد نظر بهینه نیست.

- بهینه‌سازی مجدد شیمی فاز محلول روی بستر جامد مورد نیاز است.

- شرکت هر موضع عامل دار در واکنش لازم است.

- این نوع سنتزها در مقایسه با سنتزهای فاز محلول کندتراند.

برای غلبه بر دست‌کم بخشی از این مشکلات و ترکیب جنبه‌های مفید روش‌های فاز جامد و محلول، روش‌های نوید بخشی در دهه‌های اخیر توسعه یافته‌اند (ب و ج) [۵،۶].

### واکنش‌گرها و کاتالیزورهای بر پایه پلیمر (واکنش‌های پلیمری)

در این روش، واکنشگر یا کاتالیزور بر پایه پلیمر موجب تبدیل شیمیایی ترکیب سوبسترای می‌شود که در محلول وجود دارد. تاکید بر این نکته ضروری است که در این روش، در تمایز آشکار با شیوه قبلی، سوبسترا به بستر متصل نیست.

### زادیشگرهای بر پایه پلیمر

در این روش، واکنش‌ها کاملاً در محلول انجام می‌گیرند. در انتهای واکنش از طریق بستری که به‌طور گزینشی با ناخالصی‌ها و محصولات جانبی واکنش می‌دهد (زادیشگر)، محصول مورد نظر خالص‌سازی می‌شود.

### خالص‌سازی به روش گیراندازی - رهاسازی

در این روش، برعکس روش پیشین، محصول نهایی به‌طور گزینشی با واکنشگر پلیمری واکنش داده یا جذب آن می‌شود. پس از جداسازی ناخالصی‌ها از راه شست‌وشوی بستر با حلال و صاف کردن، محصول خالص با تبدیلی دیگر از پلیمر به درون محلول آزاد می‌شود.

بهره‌گیری از واکنش‌گرهای پلیمری اثر شگرفی بر شیمی دارویی داشته است. در بیشتر موارد، جداسازی بستر از مخلوط واکنش آسان است و بنابراین می‌توان تمام عملیات لازم را با روبات‌ها انجام داد. از این رو، شیوه مزبور برای سنتزهای موازی و تولید

هم‌زمان مجموعه‌ای از مشتقات یک ترکیب آلی (تولید کتابخانه‌ای، library generation) و سنتزهای چندمرحله‌ای ترکیبات طبیعی مناسب است. مزایای این روش به‌طور خلاصه به شرح زیر است [۵،۶]:

- استحصال (work-up) واکنش بسیار آسان است و به راحتی و تنها با صاف کردن می‌توان واکنشگرهای بر پایه پلیمر را از مخلوط واکنش جدا کرد.

- امکان استفاده از واکنشگرهای اضافی برای هدایت واکنش در جهت تکمیل وجود دارد، بدون آنکه در استحصال نهایی مشکل خاصی ایجاد شود.

- واکنشگرها و کاتالیزورهای بر پایه پلیمر ایمن‌تر و پایدارتر و دارای سمیت کمتری هستند. به علاوه کار با آنها نیز آسان‌تر است.

- قابلیت استفاده مجدد از واکنشگر مصرف شده پس از بازیابی و احیا وجود دارد.

- گزینش‌پذیری‌های جدید یا بهتر وجود دارد.

- به مقیاس‌رسانی و بهینه‌سازی واکنش آسان است.

- تعقیب پیش‌رفت واکنش با استفاده از روش‌های متداول همچون کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) امکان‌پذیر است.

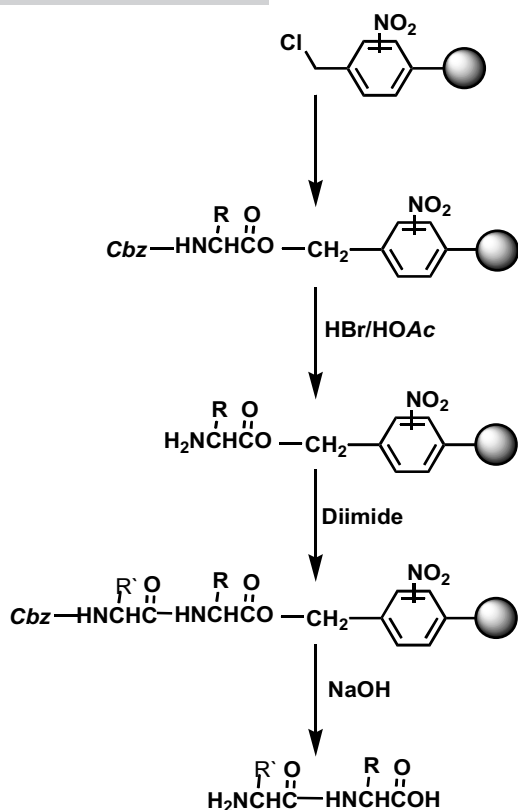
- واکنشگرهای پلیمری را می‌توان در سامانه‌های جریان‌ی به کار گرفت.

- از واکنشگرهای پلیمری می‌توان برای خالص‌سازی مخلوط واکنش از ناخالصی‌ها و محصولات جانبی بهره جست.

در این مقاله، پس از نگاهی گذرا به پیشینه تاریخی کاربرد بسترهای پلیمری در سنتزهای آلی، به بررسی دلایل کاربرد سامانه‌های خودکار در آزمایشگاه‌های پژوهشی پرداخته می‌شود. در ادامه، به‌طور اجمالی به برخی از کاربردهای واکنشگرهای پلیمری در سنتزهای آلی اشاره می‌شود.

### پیشینه تاریخی

نقطه عطف سنتزهای فاز جامد به دهه ۱۹۶۰ میلادی و سنتز فاز جامد پیپتید [۲] و اندکی پس از آن ارائه دستگاهی برای انجام این واکنش توسط بروس مریفیلد (R. Bruce Merrifield) برمی‌گردد [۳]. مریفیلد (شکل ۲) در مقاله‌ای که در سال ۱۹۶۵ در مجله Science به چاپ رساند [۴]، عنوان می‌کند: تنها کار لازم برای سنتز یک زنجیر پلی‌پپتیدی شامل پمپ کردن حلال‌ها یا واکنشگرهای مناسب به داخل یا خارج ظرف در توالی مناسب یا زمان مناسب



شکل ۴- اولین روش کار سنتز فاز جامد چاپ شده در سال ۱۹۶۳ [۸].

صرفه‌جویی در زمان و کار و از آن مهم‌تر بهره و خلوص بیشتر پتیدهای هدف می‌شد. گرچه یکی از اولین داوران مقاله مریفیلد معتقد بود [۸] که باید از این روش اجتناب کرد، چون اصول اساسی شیمی آلی را نقض می‌کند. ولی، آسانی سنتز چه از نظر زمان و چه از نظر کار در مقایسه با سنتزهای متداول فاز محلول به حدی بود که علاقه شدید دانشمندان را برانگیزد.

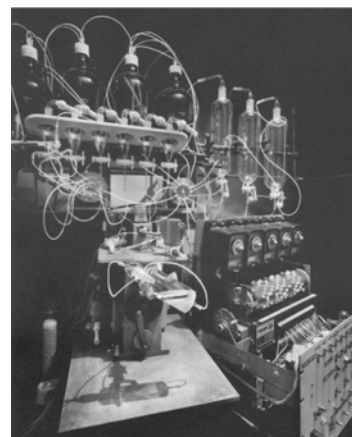
بروس مریفیلد سرانجام به خاطر تلاش‌هایش در این زمینه، جایزه نوبل ۱۹۸۴ را از آن خود ساخت. یکی از دانشجویان وی در دهه ۶۰ میلادی به نام گارلند مارشال (Garland R. Marshall) در این باره می‌گوید [۸]: روزی یکی از شیمی‌دانان برجسته آن دوره یعنی سر رابرت رابینسون (Sir Robert Robinson)، برنده جایزه نوبل، به دیدار بروس آمد. مریفیلد از دیدار چنین شخصیتی در آزمایشگاهش بسیار هیجان‌زده بود. به هنگام ترک آزمایشگاه، رابینسون مرا به گوشه‌ای کشید و گفت: تو افتخار همکاری با مرد بزرگی را داری. او سپس ادامه داد که مصمم است، بروس را برای دریافت جایزه نوبل نامزد کند. مارشال می‌افزاید: من برای ۲۰ سال منتظر این موضوع بودم، تا سرانجام در ۱۷ اکتبر ۱۹۸۴، خبر اعطای نوبل به مریفیلد از استهکلم اعلام شد و شب زنده‌داری‌های هر ساله من در ماه اکتبر برای شنیدن این خبر به بار نشست.



شکل ۲- بروس مریفیلد به همراه دفترچه یادداشتش در دانشگاه راکفلر در اوایل دهه ۶۰ میلادی [۸].

است. وی برای این سنتز دستگاهی طراحی کرد که به‌طور استثنایی مشابه دستگاه‌های سنتز پتید امروزی است. این دستگاه (شکل ۳) هم‌اکنون در موزه‌ای در شهر واشنگتن نگهداری می‌شود [۸].

مریفیلد، از پلی‌استیرن شبکه‌ای شده با دی‌وینیل بنزن که عامل دار و نیتروژن دار شده بود، برای سنتز یک تتراپتید بهره جست (شکل ۴) [۲]. این پلیمر عامل دار شده با آمینواسیدی که گروه آمینوی آن با گروه کربوبنزوکسی محافظت شده بود، واکنش داده شد. برای محافظت‌زدایی از گروه آمینوی محصول، مریفیلد از مخلوط HBr/HOAc استفاده کرد. برای گسترش زنجیر، محصول با آمینواسید محافظت شده با گروه کربوبنزوکسی دیگری واکنش داده شد. در پایان، اتصال پلیمری از راه صابونی شدن شکسته شد. تنها کار لازم برای سنتز زنجیر پلی‌پتیدی، پمپ کردن حلال‌ها یا واکنشگرهای مناسب به داخل یا خارج ظرف حاوی پلیمر در زمان و توالی مناسب بود. برای مریفیلد روشن بود که سادگی مراحل درگیر در این فرایند، امکان خودکارسازی آن را فراهم می‌آورد. بنابراین، او دستگاهی ساخت که همه این مراحل را به‌طور خودکار انجام می‌داد [۳،۴]. این دستگاه منجر به



شکل ۳- یکی از نمونه‌های اولیه سنتزگرهای خودکار [۸].

مناسب است. کارهایی که برای اکثر افراد کسل‌کننده است، ولی به توجه زیادی نیاز دارند. به علاوه، این سامانه‌ها را می‌توان طوری برنامه‌ریزی کرد که در طول مدت شب یا تعطیلات آخر هفته بدون نیاز به مراقب کار کنند. امکان نظارت از راه دور با web-cam، ایمیل یا تلفن همراه امکان‌پذیر است. می‌توانید در سواحل کارائیب بشینید و واکنش را کنترل کنید!

در نهایت، این دستگاه‌ها از ایمنی زیادی برخوردارند و تماس شیمی‌دان با مواد شیمیایی را کاهش می‌دهند [۱].

## کاربرد واکنشگرهای پلیمری در سنتزهای آلی

انجام واکنش‌ها به‌طور موازی و به‌کارگیری مواد پلیمری به عنوان واکنشگر در واکنش‌ها یا به عنوان زادیشگر برای زدایش واکنشگرهای اضافی و ناخالصی‌ها از محیط واکنش راهکارهایی هستند که اثر شگرفی را بر شیمی دارویی داشته‌اند. استفاده از واکنشگرهای برپایه رزین و زادیشگرها به سرعت در حال رشد است. این مسئله به دلیل مزایای آنها در کمک به استحصال و خالص‌سازی و مناسب بودن آنها برای فرایندهای خودکار است [۷-۵]. در این بخش به‌طور خلاصه به معرفی برخی از کاربردهای واکنشگرهای پلیمری در سنتز مواد پرداخته می‌شود.

### خالص‌سازی

جداسازی مقادیر اضافی از یک واکنشگر، ماده اولیه واکنش نداده یا محصول در انتهای واکنش، مرحله‌ای بحرانی در هر سنتز آلی است. با بهره‌گیری از واکنشگرهای پلیمری می‌توان از استخراج و خالص‌سازی با کروماتوگرافی اجتناب کرد که به‌طور معمول در سنتزهای مرسوم استفاده می‌شود. در ادامه، برخی از مهم‌ترین روش‌های خالص‌سازی با کمک پلیمرها توضیح داده می‌شود [۷-۵].

### زدایشگرهای پلیمری

زدایشگرها رزین‌هایی عامل‌دارند که با ناخالصی‌های موجود در مخلوط واکنش، به‌طور گزینشی واکنش می‌دهند. پس از اتمام واکنش، ناخالصی‌های واکنش داده با رزین را می‌توان به راحتی تنها با صاف کردن جدا کرد و محصولات خالص را به‌دست آورد. زدایشگرها را می‌توان به دو دسته زدایشگرهای یونی (واکنشگرهای اسیدی یا بازی) و زدایشگرهای کووالانسی (واکنشگرهای الکترون‌دوست یا هسته‌دوست) تقسیم‌بندی کرد (شکل ۵).

پیش‌رفت‌های بعدی که در دهه‌های ۶۰ و ۷۰ میلادی رخ داد، به اصلاح سامانه‌های کنترل کامپیوتری و کاربرد این روش‌شناسی برای سایر اولیگومرها، به‌ویژه اولیگونوکلئوتیدها، برمی‌گردد. سامانه‌های واکنشی در دسترس تجاری در اواسط دهه ۸۰ در مقیاس وسیع، در اصل برای سنتز پپتیدها و سایر اولیگومرها به بازار عرضه شدند [۱]. پس از آنکه المان (Ellman) در سال ۱۹۹۲ در مقاله‌ای در مجله JACS ارزش شیمی فاز جامد را برای سنتز مواد غیر اولیگومری به اثبات رساند [۹]، مشخص شد، برای امکان‌پذیر ساختن ایجاد گستره وسیع‌تری از شرایط واکنش در مقایسه با شرایط مورد نیاز برای سنتز پپتید، دستگاه‌های سنتز مربوط باید اصلاح شوند. از اواسط دهه ۹۰ به‌تدریج تجهیزات جدیدی به بازار عرضه شدند. این دستگاه‌ها گرمایش و سرمایش ظرف‌های واکنش را میسر ساختند و پلایه‌دار سامانه‌های کاملاً خودکار امروزی شدند [۱].

پیش‌رفت‌های اخیر در این زمینه واقعا تحسین‌برانگیز است. سامانه‌های امروزی قابلیت انجام گستره وسیعی از فعالیت‌ها را در شرایط مختلف دارند. در برخی از این دستگاه‌ها همه فعالیت‌هایی که یک شیمی‌دان در طول واکنش انجام می‌دهد، از قبیل ریختن قطره قطره واکنشگرها، افزایش جامدات (به شکل دوغاب)، بازروانی و غیره به‌طور خودکار انجام می‌گیرد. برخی از این دستگاه‌ها قابلیت انجام تا ۱۹۲ واکنش را به‌طور همزمان، بدون مراقب و به‌شکل مداوم به‌وسیله کنترل کامپیوتری دارند [۱].

## چرا به خودکارسازی نیاز است؟

ادعای عجیبی در باره خودکارسازی در آزمایشگاه‌های شیمی دارویی عنوان می‌شود که روبات‌ها ۲۴ ساعت در روز و ۷ روز هفته کار می‌کنند و هرگز دچار اشتباه نمی‌شوند. این رویاها دست‌کم در صنایع دارویی به حقیقت نپیوسته است. این دستگاه‌ها نیاز به تعمیر و سرویس دارند. افزون بر آن، به دلیل اشتباهات نرم‌افزاری، سخت‌افزاری یا خطای کاربر، گه‌گاه مشکلاتی به وقوع می‌پیوندد. ماهیت روش‌های خودکار به گونه‌ای است که وقتی اشتباهی رخ می‌دهد، این اشتباه به‌طور موازی پیش می‌رود، یعنی منجر به خرابی مثلا ۹۶ محصول می‌شود.

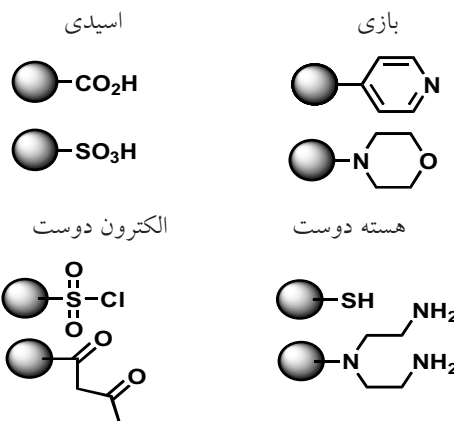
با این حال روش‌های اخیر مزایایی را دربردارند. با یک روبات می‌توان به عنوان مثال در زمانی به مدت ۵ سال یک واکنش را با یک دستورکار خاص بدون نیاز به مطالعه کتاب‌های قدیمی یا یک شیمی‌دان تکرار کرد. خودکارسازی برای کارهای تکراری

صاف کردن جدا می‌شوند. در نهایت با جداسازی حلال، محصول خالص (اوره یا آمین) به دست می‌آید.

### واکنشگرهای جداکننده

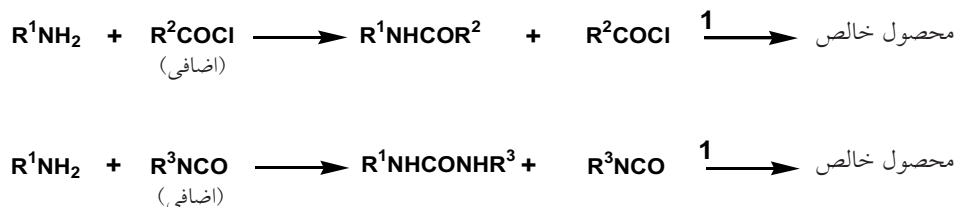
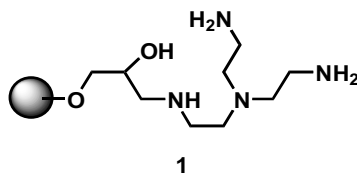
گاهی محصولات جانبی به اندازه لازم واکنش‌پذیر نیستند تا با زدایشگرهای پلیمری عامل‌دار به دام افتند. به این دلیل از ترکیبات دو عاملی محلول بسیار واکنش‌پذیر استفاده می‌شود که به واکنشگرهای (sequestration enabling reagents) SERs موسومند. این واکنشگرها مولکول‌های با واکنش‌پذیری کم را به حد واسطه‌های فعالی تبدیل می‌کنند که به راحتی با زدایشگرها به دام می‌افتند (شکل ۷).

مثلا اگر در پایان واکنشی، آمین به مقدار اضافی در مخلوط واکنش وجود داشته باشد، می‌توان از تترافلوئوروفتالیک انیدرید به عنوان SER برای جداسازی آن استفاده کرد. SER به‌طور گزینشی با آمین وارد واکنش می‌شود. در نتیجه، می‌توان به سادگی با افزایش یک پلیمر عامل‌دار مناسب ترکیب حاصل از این واکنش را از

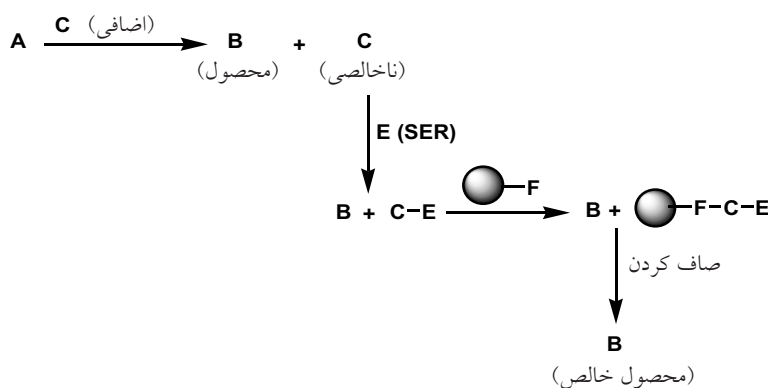


شکل ۵- انواع مختلف زدایشگرها.

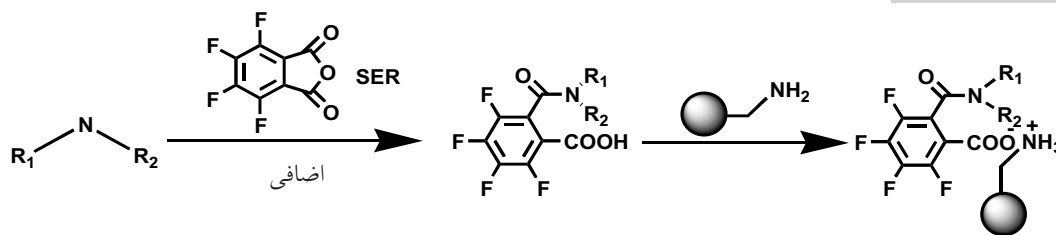
مثالی در این زمینه در شکل ۶ نشان داده شده است. در هر دو واکنش نشان داده شده، آمین با مقدار اضافی از یک واکنشگر (اسید کلرید یا ایزوسیانات) وارد واکنش می‌شود. پس از مصرف تمام آمین، واکنشگرهای اضافی باقی‌مانده به راحتی از راه افزایش رزین ۱، که در واقع سلولوز عامل‌دار شده است، جذب شده و با



شکل ۶- جداسازی کلریداسید یا ایزوسیانات باقی‌مانده در واکنش از راه افزایش رزین زدایشگر [۷].



شکل ۷- کاربرد SER در خالص‌سازی [۷].



شکل ۸- مثالی از کاربرد SER در سنتز [۶].

### فناوری کیسه چای

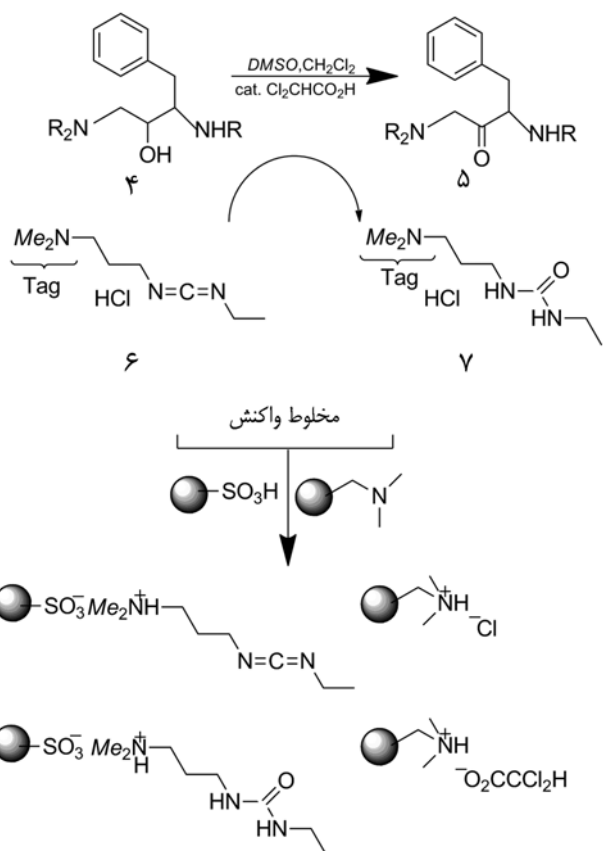
در واکنش‌هایی که از واکنش‌گرهای پلیمری استفاده می‌شود، می‌توان همچنین فناوری کیسه چای (tea bags technology) را به خدمت گرفت. در این روش که توسط زیباخ (Seebach) [۱۱] توسعه یافته است، واکنشگر پلیمری در داخل کیسه‌ای از جنس الیاف نایلونی ریخته می‌شود. کیسه میان دو پنجره مشبک شیشه‌های ساندویچ شده و در مخلوط واکنش همچون یک کیسه چای آویزان می‌شود (شکل ۱۱). زیباخ از این روش برای اتیل‌دار کردن آلدئیدها استفاده کرده است. با این روش ۲۰ آلدئید مختلف بدون تعویض کیسه اتیل‌دار شدند (شکل ۱۲).

مخلوط واکنش جدا کرد (شکل ۸).

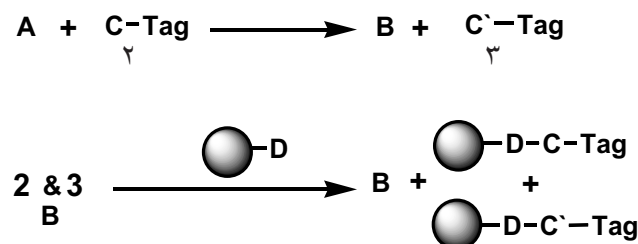
### واکنش‌های برچسب‌دار

به کارگیری واکنش‌گرهای برچسب‌دار (tagging reagents)، رهیافت دیگری برای خالص‌سازی ترکیبات دلخواه است. واکنش‌گرهای برچسب‌دار، ترکیباتی محلول با گروه عاملی خاصی (برچسب) هستند که بر واکنش‌پذیری آنها موثر نیست. پس از پایان واکنش، زدایشگری به مخلوط واکنش افزوده می‌شود که با این گروه عاملی واکنشگر برچسب‌دار، که در طول واکنش دست نخورده باقی‌مانده است، وارد واکنش می‌شود (شکل ۹). بدین ترتیب، با جداسازی واکنشگر برچسب‌دار، محصول نهایی خالص‌سازی می‌شود.

برای مثال، ترکیب ۶ برای اکسایش الکل‌ها به کار گرفته شده است (شکل ۱۰). این ترکیب دارای یک گروه عاملی آمین است که نقشی در واکنش اکسایش ندارد و در طول واکنش دست نخورده باقی می‌ماند. پس از اتمام واکنش، با اضافه کردن مخلوطی از رزین‌های اسیدی و بازی می‌توان واکنشگر مصرف شده ۷ و نیز شرکت نکرده در واکنش ۶ را از راه همان گروه عاملی آمین (برچسب) جدا کرد. رزین بازی، HCl را خنثی کرده و همچنین دی‌کلرواستیک اسید را از مخلوط واکنش می‌زداید. رزین سولفونیک اسید، ترکیبات ۶ و ۷ را از مخلوط واکنش جدا می‌کند. از آنجا که دو رزین اسیدی و بازی در کار یکدیگر تداخل ایجاد نمی‌کنند، می‌توان هر دو رزین را در یک مرحله اضافه کرد.

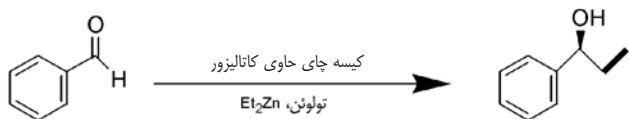


شکل ۱۰- استفاده از واکنشگر برچسب‌دار ۶ در اکسایش الکل‌ها و خالص‌سازی محصول با رزین [۷].



شکل ۹- کاربرد واکنش‌گرهای برچسب‌دار در خالص‌سازی [۷].





شکل ۱۲- افزایش Et<sub>2</sub>Zn به آلدهید با "کیسه چای" حاوی پلیمر. هر کیسه ۲۰ بار استفاده شده است [۱۱].

### سامانه‌های جریانی

ماهیت ذره‌ای واکنشگرها و کاتالیزورهای پلیمری این امکان را فراهم می‌آورد تا واکنش از راه جریان پیوسته واکنش‌دهنده‌ها از میان یک بستر جامد انجام گیرد [۱۵-۱۳]. در این روش، محلولی از مواد اولیه به داخل ستون حاوی بستر وارد می‌شود و از میان آن جریان می‌یابد. در نهایت، محلول در یک مخزن جمع‌آوری می‌شود.

برخی از مزایای این روش به شرح زیر است [۱۴]:

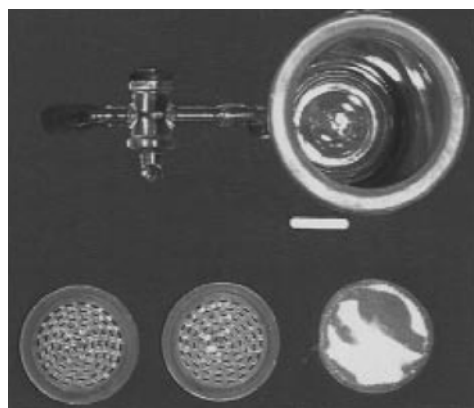
- به استحصال و خالص‌سازی در پایان واکنش نیازی نیست یا حداقل آن مورد نیاز است.

- بستر به هنگام استفاده دچار آسیب فیزیکی نمی‌شود، برای مثال، نسبت به هنگامی که از همزن مغناطیسی استفاده می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود، عمر مفید آنها بیشتر باشد.

- خودکارسازی نسبتاً آسان است.

- تولید پیوسته حتی در مقیاس زیاد امکان‌پذیر است.

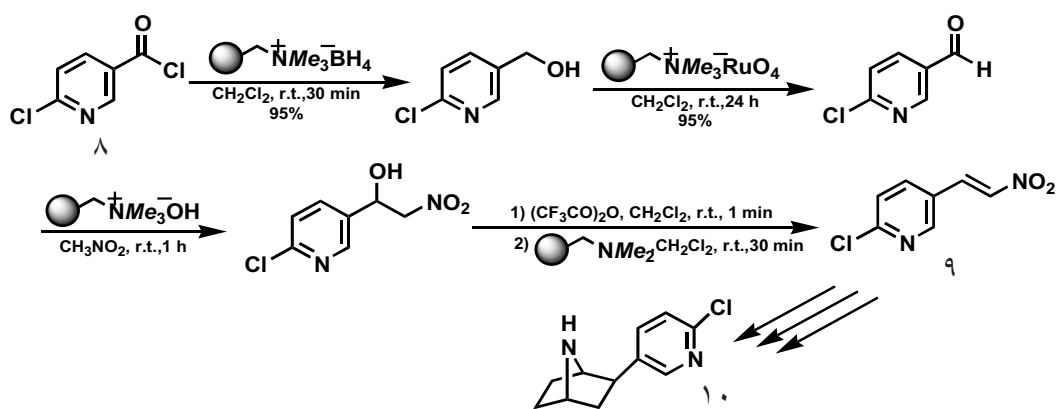
شکل ۱۴ مثالی را در این زمینه نشان می‌دهد [۱۶] که در واقع، اولین سنتز چندمرحله‌ای از یک ترکیب طبیعی است که در آن از سامانه‌های جریانی بهره‌گیری شده است. در این سنتز، نیازی به جداسازی هیچ یک از حدواسطها نیست. افزون بر این، هیچ‌گونه



شکل ۱۱- برخی از وسایل استفاده شده در روش کیسه چای. "کیسه چای" (راست) میان دو پنجره مشبک شیشه‌ای (چپ) ساندویچ می‌شود [۱۱].

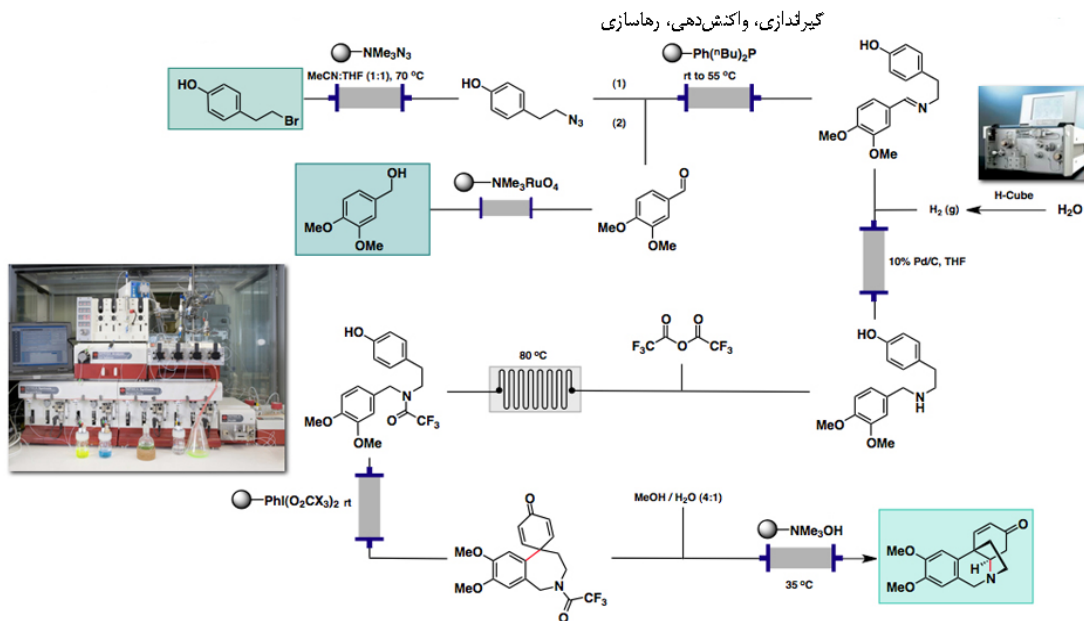
این روش در سنتز اپیباتیدین ۱۰ (Epibatidine 10) به کار گرفته شده است (شکل ۱۳) [۱۲]. این ترکیب یک تسکین‌دهنده درد و بیهوش‌کننده قوی است که از بدن گونه‌ای از وزغ در اکوادور جدا شده است.

نکته حائز اهمیت در این سنتز چندمرحله‌ای آن است که در هیچ مرحله‌ای از کروماتوگرافی برای خالص‌سازی استفاده نشده و خلوص محصول نهایی بسیار زیاد است. در ۵ مرحله ابتدایی از این سنتز، یعنی از کلریداسید ۸ تا نیتروآلکن ۹، از کیسه‌های پر شده از پلیمرهای عامل‌دار مختلف استفاده شده است. در این ۵ مرحله، واکنش در یک ظرف انجام می‌شود. وقتی واکنشی کامل شد، کیسه بیرون آورده شده و پس از شست و شو با کیسه بعدی جایگزین می‌شود. همان‌طور که از دو مثال اخیر هویداست، مزیت این روش در حذف مرحله خالص‌سازی است.



مخلوط آگرو و اندو به نسبت ۳:۱

شکل ۱۳- کاربرد فناوری کیسه چای در سنتز کامل اپی‌باتیدین [۱۲].



شکل ۱۴- کاربرد سامانه‌های جریان‌ی در سنتزهای چند مرحله‌ای [۱۶].

سنتز بود. سامانه‌های خودکار در واقع برای سنتزهای سریع مجموعه‌ای از ترکیبات توسعه یافته‌اند. هرچند باید توجه داشت، سنتز باید طوری طراحی شود که با این دستگاه‌ها قابل انجام باشد. بی‌شک از روش‌هایی که موجب کاهش یا عدم نیاز به مراحل وقت‌گیر استحصال پایانی و خالص‌سازی در یک سنتز می‌شود، کاربرد واکنشگرهای پلیمری است. در این روش‌ها، می‌توان از استخراج و خالص‌سازی با ستون کروماتوگرافی اجتناب کرد، بنابراین روبات‌ها می‌توانند همه عملیات را در زمانی کوتاه انجام دهند [۷-۵، ۱]. برای مثال، اخیراً سنتز مجموعه‌ای از برخی مشتقات اکسادیازول‌ها و تیادیازول‌ها گزارش شده است (شکل ۱۵) [۱۸]. این ترکیبات در کشاورزی و داروسازی دارای ارزش هستند. برای تولید سریع این مجموعه ترکیبات، همزمان از دو روش واکنشگرهای جامد و ماکروویو استفاده شده است. با این شیوه، ۱۵۰۰ ترکیب با بازده خلوص زیاد سنتز شده‌اند.

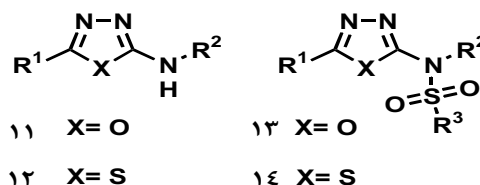
#### کاربرد واکنشگرهای پلیمری در سنتز کامل ترکیبات طبیعی

سنتز ترکیب طبیعی و ضدتومور اپوتیلون C (Epothilone C) توسط استیون لی (S. Ley)، نمایشی بی‌نظیر از قابلیت‌های اینگونه روش‌هاست (شکل ۱۶) [۱۹]. در این روش سنتزی، از انواع واکنشگرهای پلیمری به منظور اجتناب از خالص‌سازی با ستون و استحصال با آب بهره‌گیری شده است. افزون بر آن، واکنش‌های به

تقطیر، تبلور یا خالص‌سازی با ستون در کل سنتز انجام نمی‌شود. زمان صرفه‌جویی شده در این روش، در مقایسه با روش‌های معمول قابل توجه است. مثال‌های بیشتری در این زمینه در مرجع ۱۷ آورده شده است.

#### کاربرد واکنشگرهای پلیمری در فرایندهای خودکار

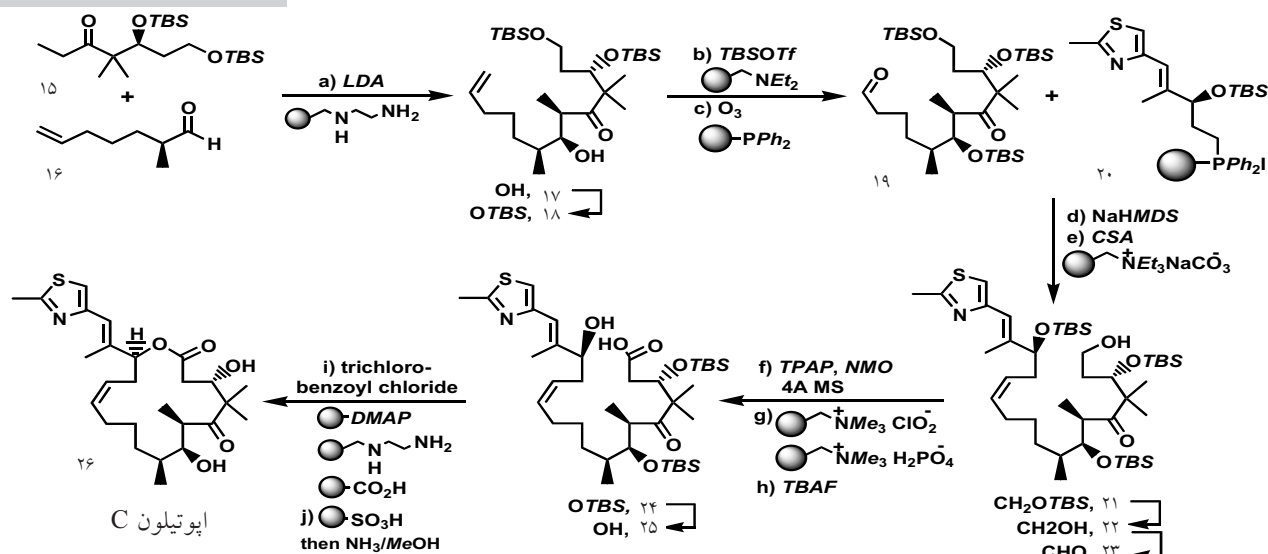
ترکیبی از بدن یک جاندار در جنگل‌های آمازون یا گونه‌ای آبی در اعماق دریا جدا می‌شود. بررسی‌های اولیه حاکی از مثلاً خواص دارویی این ترکیب است. شرکت‌های دارویی وارد میدان می‌شوند. آنها می‌خواهند همه مشتقات، شاید چیزی حدود ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ مشتق از این ترکیب را سنتز و بررسی کنند. این بررسی‌ها ممکن است ۵ سال به طول بیانجامد و بارها و بارها لازم باشد، مثلاً همه این ۵۰۰ ترکیب به شکل خالص در مقادیری مثلاً حدود ۲۰ mg سنتز شوند. بنابراین لازم است، به فکر شیوه‌های جدیدی برای



شکل ۱۵-۵(۱۱)- استخلاف شده-۲- آمینو-۴،۳،۱- اکسادیازول‌ها،  
 شکل ۱۵(۱۲)- استخلاف شده-۲- آمینو-۴،۳،۱- تیودیازول‌ها ۱۲، ۱۳)  
 ۵،۲- دی‌استخلاف شده-۲- آمینو-۴،۳،۱- اکسادیازول‌ها و (۱۴)  
 ۵،۲- دی‌استخلاف شده-۲- آمینو-۴،۳،۱- تیودیازول‌ها [۱۸].

فصلنامه علمی-ترویجی، سال سوم، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۲





شکل ۱۶- سنتز ترکیب طبیعی اپوتیلون C، نمایشی بی‌نظیر از قابلیت‌های واکنشگرهای پلیمری [۱۹].

استفاده می‌شوند. بهره‌گیری از این بسترهای پلیمری در سال‌های اخیر به روشی چند منظوره برای تولید و خالص‌سازی سریع مجموعه‌ای از ترکیبات در صنایع دارویی و کشاورزی تبدیل شده است. کاربرد واکنشگرهای پلیمری به رویاهای ما برای کاهش یا حتی حذف خالص‌سازی با ستون و استخراج واقعیت بخشیده‌اند. زیرا، به راحتی می‌توان آنها را با صاف کردن از مخلوط واکنش زدود. هرچند، کاربردهای بیشتر در آینده در صنعت منوط به توسعه بسترهای جدید ارزان قیمت، قابل بازیافت با مقدار بارگذاری زیاد است. بنابراین، باید بسترهای جدید ساخته شوند و مورد ارزیابی قرار گیرند.

کار گرفته شده فضاگزين هستند. مثال‌های متعددی از این دست در وبگاه گروه پژوهشی پروفیسور استیون لی در فوریه ۲۰۱۳ به نشانی <http://www.leygroup.ch.cam.ac.uk> موجود است.

## نتیجه‌گیری

سنتزهایی که با کمک واکنشگرهای پلیمری در فاز محلول انجام می‌گیرند، هم‌اینک به‌طور گسترده در صنایع و محیط‌های علمی

## مراجع

1. Reader J.C., Automation in Medicinal Chemistry, *Curr. Top. Med. Chem.*, **4**, 671-686, 2004.
2. Merrifield R.B., Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 14, 2149-2154, 1963.
3. Merrifield R.B. and Stewart J. M., Automated Peptide Synthesis, *Nature*, **207**, 4996, 522-523, 1965.
4. Merrifield R.B., Automated Synthesis of Peptides, *Science*, **150**, 3693, 178-185, 1965.
5. Ley S.V., Baxendale I.R., Bream R.N., Jackson P.S., Leach A.G., Longbottom D.A., Nesi M., Scott J.S., Storer R.I., and Taylor S.J., Multi-Step Organic Synthesis Using Solid-Supported Reagents and Scavengers: a New Paradigm in Chemical Library Generation, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 3815-4195, 2000.
6. Kirschning A., Monenschein H., and Wittenberg R., Functionalized Polymers-Emerging Versatile Tools for Solution-Phase Chemistry and Automated Parallel Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 650-679, 2001.
7. Salimi H., Rahimi A., Pourjavadi A., Applications of Polymeric Reagents in Organic Synthesis, *Monatshefte fur Chemie*, **138**, 363-379, 2007.

8. Marshall G.R., Solid-Phase Synthesis: A Paradigm Shift, *J. Peptide Sci.*, **9**, 534-544, 2003.
9. Bunin B.A. and Ellman J.A., A General and Expedient Method for the Solid-Phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 27, 10997-10998, 1992.
10. Tzschucke C.C., Markert C., Bannwarth W., Roller S., Hebel A., and Haag R., Modern Separation Techniques for the Efficient Workup in Organic Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 3964-4000, 2002.
11. Comina P.J., Beck A.K., and Seebach D., A Simple Batch Reactor for the Efficient Multiple Use of Polymer-Bound  $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -Tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol Titanates in the Nucleophilic Addition of Dialkylzinc Reagents to Aldehydes, *Org. Process. Res. Dev.*, **2**, 18-26, 1998.
12. Habermann J., Ley S.V., and Scott J.S., Synthesis of the Potent Analgesic Compound ( $\pm$ )-Epibatidine Using an Orchestrated Multi-Step Sequence of Polymer Supported Reagents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 1253-1255, 1999.
13. Hodge P., Organic Synthesis Using Polymer-Supported Reagents, Catalysts and Scavengers in Simple Laboratory Flow Systems, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **7**, 362-373, 2003.
14. Hodge P., Synthesis of Organic Compounds Using Polymer-Supported Reagents, Catalysts, and/or Scavengers in Benchtop Flow Systems, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **44**, 8542-8553, 2005.
15. Jas G., and Kirschning A., Continuous Flow Techniques in Organic Synthesis, *Chem. Eur. J.*, **9**, 5708-5723, 2003.
16. Baxendale I.R., Deeley J., Griffiths-Jones C.M., Ley S.V., Saaby S., and Tranmer G., A Flow Process for the Multi-Step Synthesis of the Alkaloid Natural Product Oxomaritidine: a New Paradigm for Molecular Assembly, *Chem. Commun.*, 2566-2568, 2006.
17. [http://www.leygroup.ch.cam.ac.uk/?page\\_id=961](http://www.leygroup.ch.cam.ac.uk/?page_id=961)
18. Baxendale I.R., Ley S.V., and Martinelli M., The Rapid Preparation of 2-Aminosulfonamide-1,3,4-oxadiazoles Using Polymer-Supported Reagents and Microwave Heating, *Tetrahedron*, **61**, 5323-5349, 2005.
19. Storer R.I., Takemoto T., Jackson P.S., Brown D.S., Baxendale I.R., and Ley S.V., Multi-Step Application of Immobilized Reagents and Scavengers: A Total Synthesis of Epothilone C, *Chem. Eur. J.*, **10**, 2529-2547, 2004.