

۱ - معرف ها و کاتالیزورهای پلیمری

استفاده از معرف ها و کاتالیزورهای متصل به پلیمر در سنتز، جداسازی و صنایع مختلف به طور مستمر رو به رشد است. امروزه شیمیدانان در داروسازی به طور معمول از اجزاء تثبیت شده بر پلیمر به منظور تهیه گروه هایی از مولکول های آلی استفاده می کنند. کاربرد اینگونه ترکیبات به منظور انجام سنتزهای موازی به دلیل سادگی، تمیز بودن واکنش، راندمان بالا و مراحل جداسازی کوتاه و آسان بسیار مورد توجه قرار گرفته است. مزایای دیگر از ایجاد ریزمحیط^۱ مناسب درون تکیه گاه پلیمر^۲ برای واکنشگرها بدست می آیند که بهبود پایداری کاتالیزور با ماتریس پلیمر، افزایش انتخابگری در واکنش های درون مولکولی و افزایش مکان گزینی به دلیل ممانعت فضایی از موارد گزارش شده هستند [۱]. تکیه گاه های پلیمری کاربردهای مختلفی در سنتزهای آلی دارند که در ادامه به شرح آنها پرداخته می شود [۲].

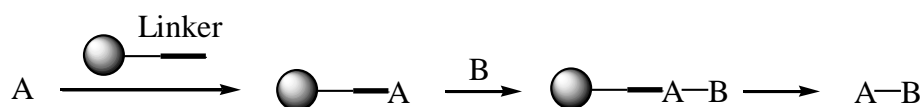
۱-۱-۱- کاربردهای مختلف تکیه گاه های پلیمری در سنتزهای آلی

۱-۱-۱-۱- روش سنتزی فاز جامد

در سنتز فاز جامد (الگوی سنتزی مریفیلد^۳) سوبسترا جزئی است که به تکیه گاه پلیمر متصل و در مرحله نهایی از آن جدا می شود (شکل ۱-۱). این روش، سنتز پلی نوکلئوتید و پلی پپتیدی را تغییر

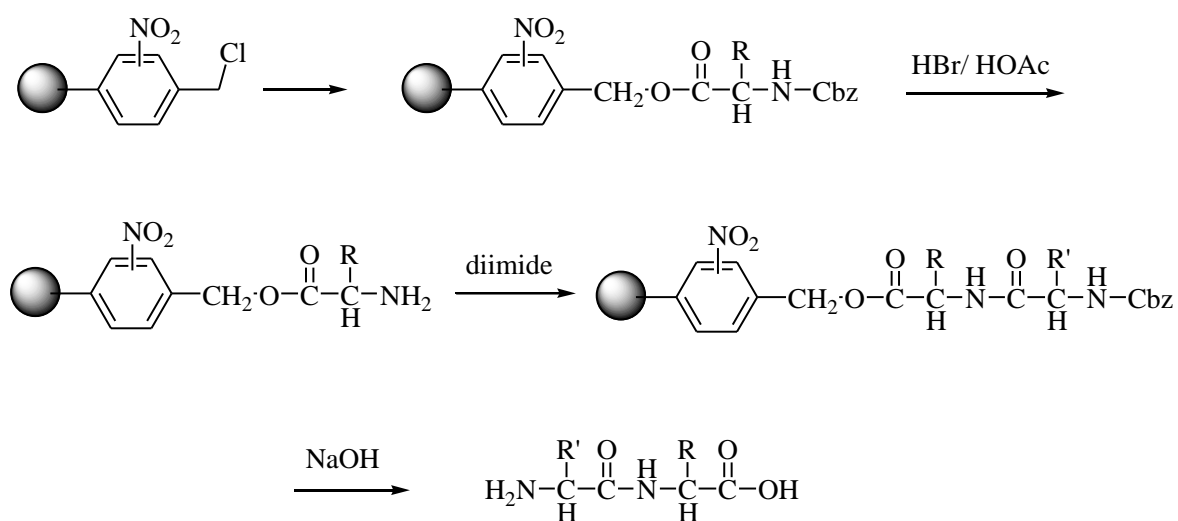
1- Microenvironment
2- Polymer support
3-Merrifield

اساسی داده است.



شکل ۱-۱- سنتز فاز جامد

در سال ۱۹۶۲ مریفیلد از کوپلیمر^۱ عامل دار شده استایرن-دی وینیل بنزن برای سنتز یک تترا پپتید^۲ استفاده کرد و از آن زمان تکیه گاه پلیمری به عنوان موضوعی قابل توجه در سنتزهای آلی تبدیل شده است (شکل ۲-۱).

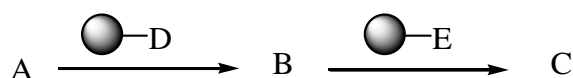


Cbz= Carbobenzoxy group

شکل ۲-۱- سنتز تتراپپتید با استفاده از کوپلیمرهای استایرن-دی وینیل بنزن

۱-۱-۲- روش کاتالیزورها و معرف های متصل به پلیمر

در این روش کاتالیزور و یا معرف تثبیت شده بر پلیمر^۱ (پلیمرهای عاملی) باعث تبدیل شیمیایی سوبسترا در فاز محلول به محصول موردنظر می شود. نکته قابل توجه اینست که برخلاف روش سنتزی فاز جامد، در این فرآیند سوبسترا به تکیه گاه پلیمری متصل نمی شود (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳- کاتالیزورها و معرف های متصل به پلیمر

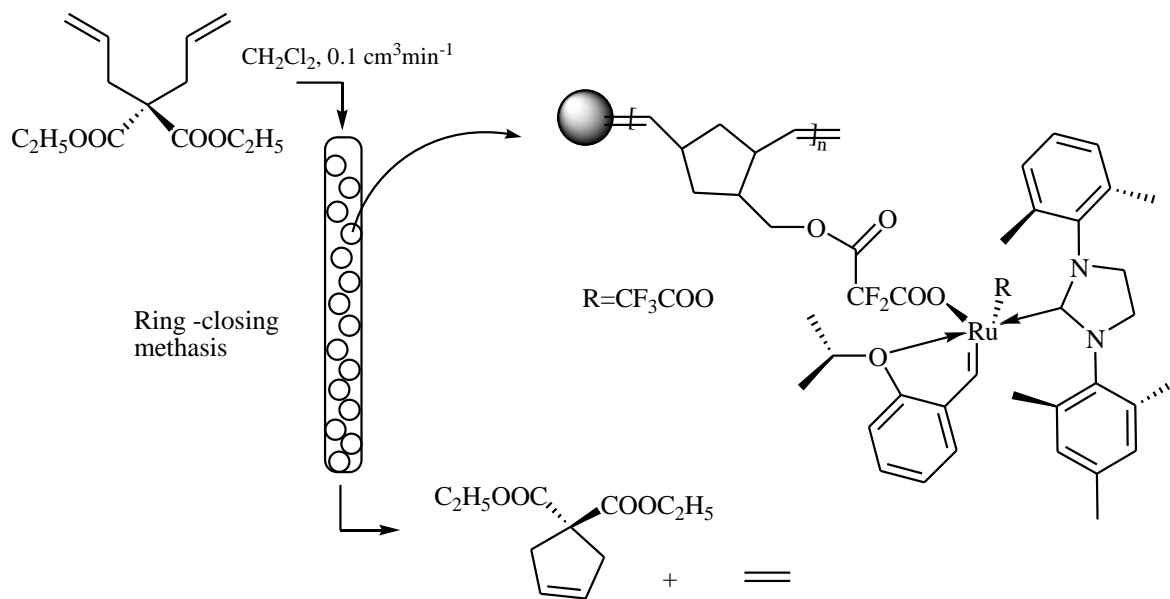
این روش نسبت به فاز محلول دارای مزایای متعددی است که از آن جمله می توان به موارد زیر اشاره کرد :

- ۱- سهولت جداسازی تکیه گاه پلیمری از مخلوط واکنش توسط صاف کردن و شستن^۲ - امکان استفاده از معرف بیش از مقدار استوکیومتری به منظور کامل شدن واکنش بدون ایجاد مشکلاتی در مراحل جداسازی^۳ - توانایی استفاده مجدد از کاتالیزور و یا واکنشگر پلیمری پس از بازیابی^۴ -
- سهولت انطباق با فرآیندهای جریان مستمر^۳ و در نتیجه بکارگیری در سنتزهای خودکار^۴ - کاهش سمیت اجزاء تثبیت شده در مقایسه با نمونه های با وزن مولکولی کم تثبیت نشده^۶ - تفاوت های شیمیایی در فعالیت و یا انتخابگری کاتالیست های تثبیت شده در مقایسه با همرده های محلول بکارگیری این روش در سنتز فاز محلول بسیار آسان است، چون معرف های تثبیت شده تنها در یک

1- Polymer- supported reagent and catalyst
 2- Regeneration
 3- Continuous-flow
 4-Automated synthesis

واکنش استفاده می شوند. با این حال ظرفیت^۱ بالا برای معرف هایی که به صورت استوکیومتری استفاده می شوند مورد نیاز است. در مورد کاتالیزورهای متصل به پلیمر نیازی به واکنش تمام سایت ها نیست و ظرفیت پایین کاتالیست نیز پذیرفتنی است.

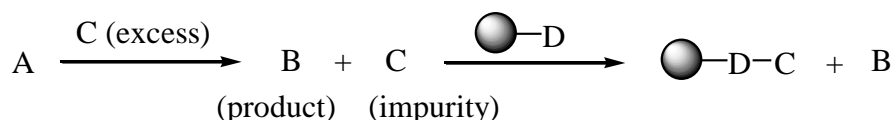
ماهیت ذره ای معرف ها و کاتالیزورهای تثبیت شده بر پلیمر امکان آن را فراهم می سازد که جریان واکنش دهنده ها از میان بستری به طور مداوم عبور نماید. در این تکنیک مواد اولیه به صورت محلول وارد ستونی از رزین های عامل دار شده و پس از انجام برهمکنش های مورد نظر در طول ستون، محصولات از انتها جمع آوری می شوند. جداسازی مختصر و یا حذف کامل آن، عدم تخریب تکیه گاه پلیمری، و امکان توسعه این روش در سنتز ترکیبات با مقادیر بالا از مزیت های سیستم های جریان می باشد. کراس^۲ و همکارانش اخیراً از این سیستم به منظور انجام واکنش حلقه زایی استفاده نمودند (شکل ۴-۱) [۳].



شکل ۴-۱

۱-۱-۱-۳- روش معرف های جاروب متصل شده به پلیمر^۱

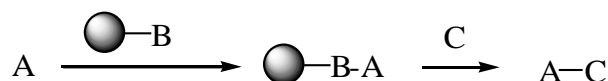
در این روش کلیه واکنش ها در محلول کامل شده و در مرحله نهایی محصول مورد نظر از طریق معرف پلیمری که به طور انتخابی با محصولات جانبی و یا واکنشگرهای اضافی واکنش می دهد، خالص می شود (شکل ۵-۱).



شکل ۵-۱- معرف های جاروب متصل به پلیمر

۱-۱-۱-۴- روش ربایش-رها سازی^۲

در این روش محصولات توسط تکیه گاه پلیمری جذب و یا با آن واکنش داده و به این ترتیب از ناخالصی ها جدا می شوند (شکل ۶-۱). مجموعه ای از پلیمرهای عامل دار وجود دارند که به عنوان حالت واسط پلیمری فعال، توانایی ربایش مولکول های کوچکی را دارند. این واسطه ها پس از جدا کردن فرآورده ها و ناخالصی های جانبی محلول، در معرض واکنش ثانوی قرار گرفته و محصول مورد نظر به فاز محلول رها سازی می شود [۴].



شکل ۶-۱- روش ربایش-رها سازی

به طور کلی پتانسیل حقیقی پلیمرهای عامل دار شده زمانی نمایان می شود که در سنتزهای چند

1- Polymer- bound scavenging reagents

2- Capture- release method

مرحله ای استفاده شوند. در این حالت می توان ترکیبی از کاتالیزورها و معرف های تثبیت شده بر پلیمر را به همراه رزین های جاروب و رباینده-رها کننده به منظور ایجاد مولکول های بزرگ به کار برد. در این گونه سنتزهای ایده ال، به منظور خالص سازی تنها فیلتر کردن و شستن رزین مورد نیاز است.

۱-۱-۲- تکیه گاه های پلیمری

اتصال عامل شیمیایی به تکیه گاه پلیمری بوسیله جذب فیزیکی و یا پیوند شیمیایی صورت می گیرد [۵]. در حالت نخست به دلیل سهولت تفکیک عامل شیمیایی از تکیه گاه پلیمری جهت کاربرد در راکتورها و فرآیندهای جریان مستمر مناسب نمی باشد. اتصال شیمیایی از طریق بر همکنش های یونی و یا کئوردیناسیون (در بسیاری از حالت ها توسط اتصال کووالانسی) صورت می گیرد. پیوند یونی در رزین های تعویض یونی یافت شده و بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این گونه واکنشگرها بسیار آسان از طریق واکنش با معرف یونی بازیابی می شوند. برای تهیه پلیمرهای عامل دار شده دو روش وجود دارد:

۱- پلیمریزاسیون و یا کوپلیمریزاسیون منومرهایی که حاوی عامل مورد نظر هستند ۲- تغییر و یا اصلاح پلیمرهای تشکیل شده

روش اخیر عمدتاً مورد استفاده قرار می گیرد. در این راستا رزین های مشبک پلی استایرن-دی وینیل بنزن بدلیل پایداری، ظرفیت نسبتاً بالا ($> 1 \text{ mmg}^{-1}$)، توانایی متورم شدن^۱ و سازگاری با دسته متنوعی از حلال های غیر پروتیک به طور گسترده به عنوان پلیمرهای عامل دار استفاده می شوند. همچنین بسیاری از همرده های عامل دار به خصوص بر پایه رزین های تعویض یونی به صورت

تجاری در دسترس می باشند.

بررسی خواص و نقش تکیه گاه پلیمری به منظور بکارگیری معرف ها و کاتالیزورهای تثبیت شده بر پلیمر در واکنش های سنتزی بسیار مهم است. در برخی از حالت ها انجام واکنش ها در شرایط هموژن از نظر کارایی و انتخابگری همانند بکارگیری اجزاء تثبیت شده بر پلیمر می باشد. نکته قابل توجه اینست که بیش از ۹۹٪ گروه های عاملی در سیستم تثبیت شده پلیمری درون رزین هایی با قطر تقریبی $100 \mu\text{m}$ قرار دارند و در نتیجه بسیاری از واکنشگرهای موجود در فاز محلول بایستی به درون آنها وارد شده و در فاز ژله ای واکنش دهند. متورم کردن پلیمرها توسط حلال های آلی روشی است برای افزایش دسترسی به سایت های واکنش دهنده قبل از کاربرد می باشد. متورم شدن به مقدار قابل ملاحظه ای با افزایش مشبک شدن پلیمر کاهش می یابد. بنابراین انتخاب حلال در فرآیندهایی که با استفاده از اجزاء تثبیت شده انجام می شوند حائز اهمیت بوده و مناسبترین حلال ممکن است حلالی نباشد که در واکنش های همرده بکار می رود. نفوذ حلال به درون رزین های پلیمر عامل محدود کننده سرعت است و در نتیجه در برخی موارد انتخابگری قابل ملاحظه ای در معرف های تثبیت شده پلیمری مشاهده می شود. زیرا مولکول های حجیم تر آهسته تر به درون سایت های فعال رزین نفوذ می کنند.

عامل اثرگذار دیگری که نیاز به توجه و بررسی دارد، زمانی رخ می دهد که قطبیت ریز محیط درون رزین ها به نحو قابل توجهی متفاوت از حلال بیرونی باشد. این تفاوت موجب تسریع و یا جلوگیری از تماس واکنشگر به سایت های فعال می شود. برای مثال الگوی واکنش پذیری متفاوتی از N -برمو سوکسینیمید تثبیت شده نسبت به واکنش فاز محلول با NBS گزارش و این امر به دلیل قطبیت بالاتر درون رزین (اطراف سایت های فعال) در نظر گرفته شده است.

اعتقاد بر این است که اتصال اجزاء فعال به تکیه گاه پلیمری منجر به ایزوله شدن سایت ها می شود.

اما در واقع نمونه های بسیاری ذکر شده که گروه های عاملی درون رزین با یکدیگر بر همکنش نشان می دهند. نکته قابل ذکر اینست که مولکول سوبسترا متصل شده به پلیمر می تواند به عنوان گروه انعطاف پذیر واکنش های جانبی حاصل از بر همکنش های سایت-سایت را تسهیل کند. راه حل محدود کردن سهولت بر همکنش سایت-سایت، افزایش درصد مشبک سازی است که انتظار می رود تحرک زنجیره ها را کاهش دهد.

۱-۱-۳- رزین های درشت منفذ و رزین های نوع ژلی

رزین های کوپلیمر استایرن-دی وینیل بنزن که در گذشته استفاده می شدند از نوع ژلی بوده و در حالت خشک متخلخل نیستند [۶]. لذا به منظور وارد کردن گروه های عاملی به درون آنها برای انجام واکنش شیمیایی و یا تعویض یون نیاز است که اینگونه اجزاء ژلی در محیط مورد استفاده متورم شوند، این امر محدودیتی بالقوه در استفاده از آنها ایجاد می نماید. قابلیت وصول به سایتهای فعال را می توان توسط بکارگیری پلیمرهای درشت منفذ^۱ افزایش داد. پلیمرها توسط پلیمریزاسیون سوسپانسیونی در حضور یک پروژن^۲ به منظور ایجاد رزین های پلی استایرن مشبک ۴۰-۲۰٪ تهیه می شوند. اینگونه رزین ها دارای ساختار حفره ای پایدار بوده و در بسیاری از حلال های آلی متورم نمی شوند. برخی از تکیه گاه های پلیمری درشت منفذ، اغلب از نوع رزین های تعویض یونی و قابل دسترس به صورت تجاری، برای ایجاد آنیون در واکنش های غیر آبی مناسبند. پایداری ابعادی^۳ در رزین های درشت منفذ مزیتی است که کاربرد آنها را به صورت ستونی امکان پذیر می سازد. در این حالت سرعت جریان حلال نسبت به نوع ژلی بهتر صورت می گیرد.

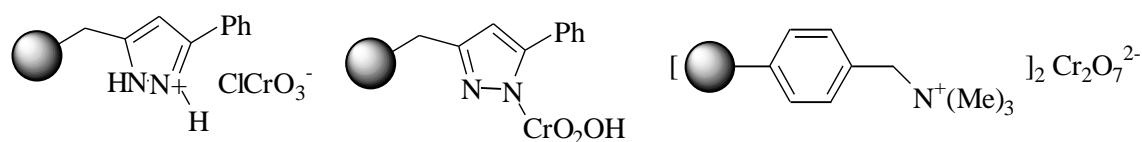
1- Macroporous
2- Porogen
3- Dimensional stability

۱-۴-۱-۱- دسته بندی کاتالیزورها و معرف های تثبیت شده بر پلیمر

کاتالیزورها و معرف های متصل به پلیمر از سال ۱۹۶۰ مورد استفاده قرار گرفته اند و امروزه افزایش چشمگیری در بکارگیری آنها در سنتز فاز محلول مشاهده شده که زیربنای این تکنیک در واقع مربوط به دهه های گذشته است. متأسفانه تقسیم بندی مشخصی، به دلیل عملکرد متفاوت، برای این ترکیبات نمی توان در نظر گرفت. در ادامه معرف ها و کاتالیزورهای تثبیت شده به پلیمر که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته اند بر اساس نوع واکنش تقسیم بندی و مورد بررسی قرار داده شده اند [۷].

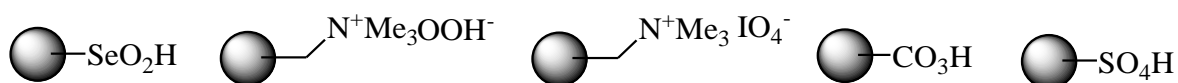
۱-۴-۱-۱-۱- واکنش های اکسیداسیون

بیش از ۳۰ سال است که مشخص شده اکسیداسیون می تواند توسط معرف های متصل به پلیمر انجام شود. بیشتر این اکسیدکننده ها برای تبدیل الکل ها به ترکیبات کربونیل توسعه یافته اند. تعداد پلیمرهای عامل دار شده با یون هایی همانند ClCrO_3^- , HCrO_4^- , ClO^- , RuO_4^- رو به افزایش بوده و عموماً به N -هتروسیکل های مختلف و یا کاتیون های آمونیوم چهارتایی همانند آمبرلایت^۱ به بدنه پلیمر متصل می شوند (شکل ۷-۱).



شکل ۷-۱- معرف های اکسیدکننده پلیمری

از معرف های تثبیت شده بر پلیمر به منظور اکسیداسیون گروه های عاملی دیگر نیز استفاده شده است، برای مثال سنتز ترانس ۲،۱ دیول ها از الکن ها و استر از کتون در یک سیستم سه فازی متشکل از هیدروژن پر اکسید، دی کلرو متان و فنیل سلنیک اسید متصل به پلیمر و یا اپوکسیداسیون الکن ها توسط هیدروپروکسید متصل به پلیمر صورت گرفته است (شکل ۸-۱).

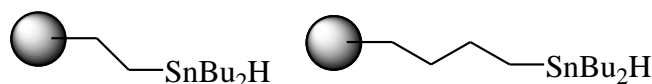


شکل ۸-۱- معرف های اکسید کننده پلیمری

۱-۴-۲- واکنش های احیاء

تکیه گاه های پلیمری علاوه بر اکسیدکننده ها، برای تثبیت معرف های احیاء کننده نیز بسیار موثر هستند. اصلاح رزین های آمونیوم چهارتایی همانند آمبرلیت توسط NaBH₄ و NaCNBH₃ منجر به ایجاد معرف هایی با انتخابگری موثر شده است. اینگونه رزین ها در احیاء آلدهیدها و کتون ها، α ، β - ترکیبات غیر اشباع، آلکیل هالیدها و اسید کلریدهای الیفاتیک بکار رفته اند. اصلاح قابل ملاحظه ای در رزین های تعویض یونی بوروهیدرید^۱ (BER) توسط ترکیب با نمک های فلزات واسطه مشاهده شده است. روی بوروهیدرید تثبیت شده بر پلی (۴- وینیل پیریدین) در احیاء آلدهیدها با راندمان بالا بکار رفته است. زمانی که از Zr(BH₄)₄ استفاده می شود پلیمری با واکنش پذیری بالا بدست می آید که توانایی احیاء کتون ها را نیز داشته، در حالیکه پیوند دو گانه دست نخورده باقی می ماند. رزین های عاملی آلی- فلزی قلع دسته دیگری از اینگونه معرف ها هستند. توسعه این پلیمرها به دلیل

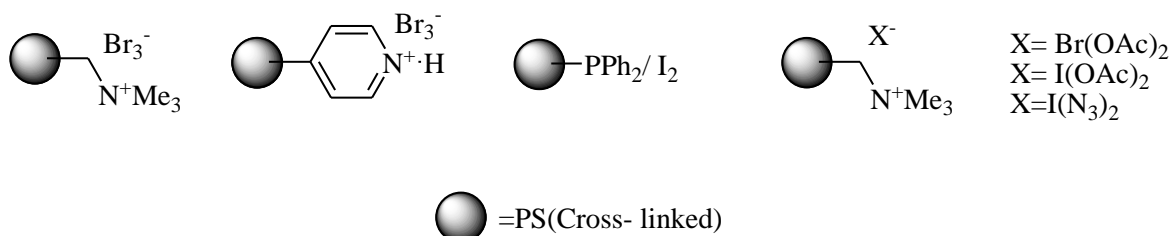
کاربردهای دارویی و بهبود روش های جداسازی و جلوگیری از آلودگی ترکیبات سنتتزی به محصولات فرعی قلع می باشد. بنابراین دسته وسیعی از اینگونه رزین ها برای احیاء سولفونیک استرها و آلکیل هالیدها بکار رفته اند (شکل ۹-۱).



شکل ۹-۱- معرف های احیاء کننده پلیمری

۱-۱-۳- واکنش های هالوژن دار کردن

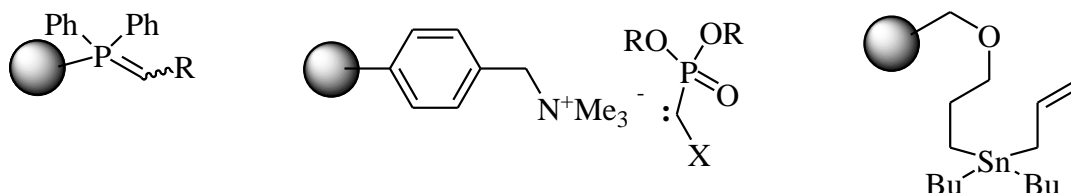
هالوژن دار کردن ترکیبات آلی مرحله اساسی در تهیه واسطه های سنتتزی و یا محصولات مختلف می باشد. بنابراین معرف های هالوژن دار کردن متصل به پلیمر متعددی تا کنون گزارش شده است. بسیاری از این معرف ها، رزین های تعویض یونی هستند که اغلب با پربرماید برای انجام واکنش های برماسیون ظرفیت سازی شده اند. اغلب این معرف ها فعال، پایدار و قابل نگهداری بدون ازدست دادن کارایی هستند. اخیراً کاربرد کمپلکس های هالوژنه که می توانند به رزین های تعویض یونی متصل شوند در واکنش های افزایشی مارکونیکوف گزارش شده است (شکل ۱۰-۱).



شکل ۱۰-۱- معرف های هالوژن کننده پلیمری

۱-۴-۴-۱-۱ واکنش های اتصال کربن-کربن^۱

واکنش ویتینگ از مهمترین واکنش های ایجاد پیوند کربن-کربن است که بوسیله پلیمرهای عامل دار بررسی شده است. اغلب، پلیمر ایلید فسفر بکار رفته و راندمان و انتخابگری همانند حالت همزده محلول است. بکارگیری پلی استایرن درشت منفذ در این واکنش به عنوان تکیه گاه پلیمری بسیار موثر می باشد. واکنشگرهای آلی-قلع نیز برای واکنش های اتصال کربن-کربن مناسب هستند (شکل ۱-۱۱).

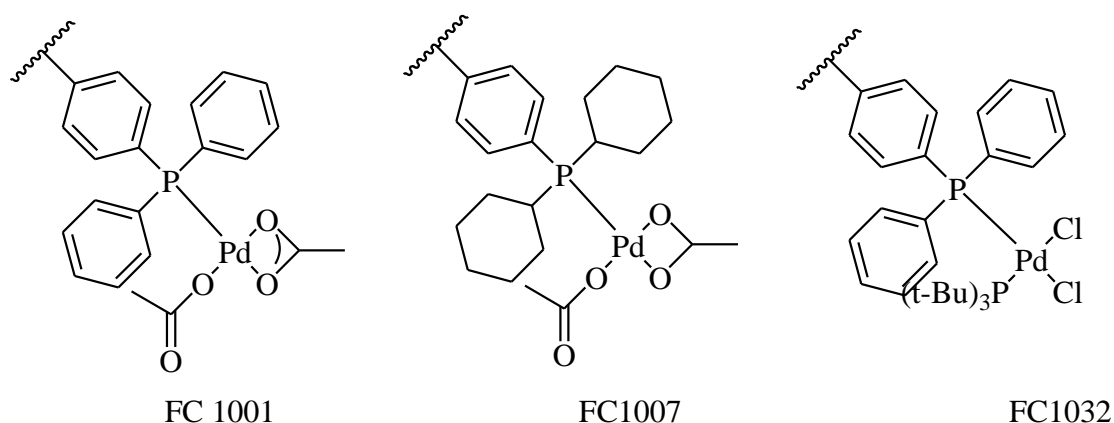


شکل ۱-۱۱-۱- معرف های مورد استفاده در واکنش های اتصال کربن-کربن

استفاده از کاتالیزور های Pd تثبیت شده بر پلی اتیلن که به صورت تجارتي قابل دسترس هستند (شکل ۱-۱۲) تحت تابش میکروویو در واکنش جفت شدن سوزوکی^۲ به عنوان روشی موثر و آسان، بدون اثرات زیست محیطی، گزارش شده است. کار کردن با اینگونه کاتالیزورهای پالادیوم آسان است و به دلیل سهولت جداسازی و پایدار بودن در معرض هوا بسیار مورد توجه قرار گرفته اند [۸].

1- C-C coupling reaction

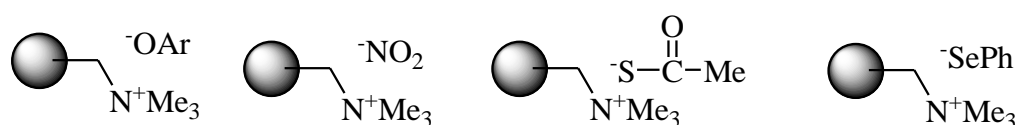
2- Suzuki



شکل ۱-۱۲- کاتالیزورهای پالادیم پلیمری Fiber Cat

۱-۴-۵- واکنش های جایگزینی نوکلئوفیلی

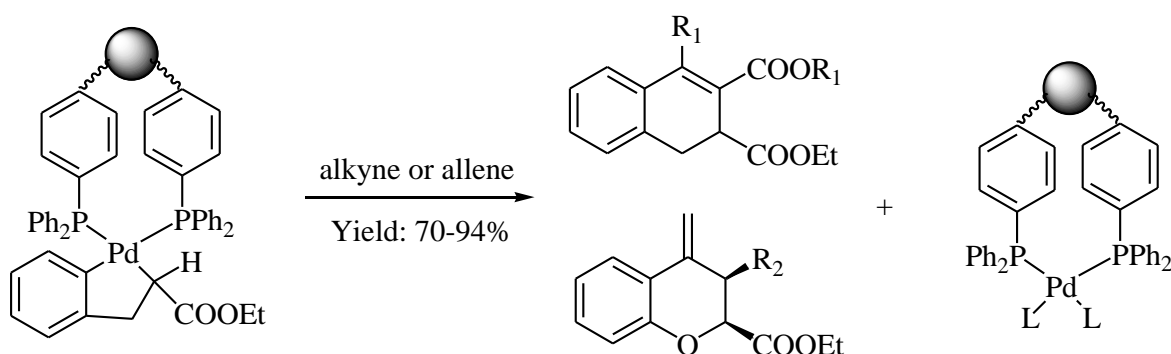
رزین های تعویض یونی (آمبرلیت ها) که با آنیون های آلی و معدنی ظرفیت گذاری شده اند، برای انجام واکنش جایگزینی با هالیدها و سولفونیک استرها مناسب هستند. فنولات ها و تیوفنولات های تثبیت شده به علاوه کربوکسیلات ها واکنش پذیری فوق العاده ای را نشان داده اند، به نحوی که می توان اینگونه رزین ها را در تکنیک ربایش- رهاسازی بکار برد (شکل ۱-۱۳).



شکل ۱-۱۳- معرف های پلیمری مورد استفاده در واکنش های جایگزینی نوکلئوفیلی

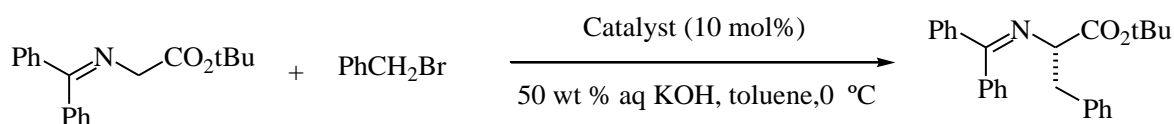
به طور کلی معرف های تثبیت شده بر پلیمر در واکنش های مختلفی بکار برده شده اند. به منظور پروتون زدایی سوبسترا ها در واکنش های آلکیلاسیون و آسیلاسیون، واکنش های تراکم کلایزن درون مولکولی، تبدیل و ایجاد گروه های عاملی و سنتز ترکیبات هتروسیکل به طور وسیعی استفاده

می شوند. برای مثال سنتز بنزوپیران ها توسط رزین های عامل دار شده ای از پالادیم با راندمان بالاتر از همرده های محلول انجام شده است. در این روش جداسازی و خالص سازی محصول به آسانی صورت گرفته و امکان بازیابی فلز Pd بیش از ۷۰٪ گزارش شده است (شکل ۱-۱۴) [۹].

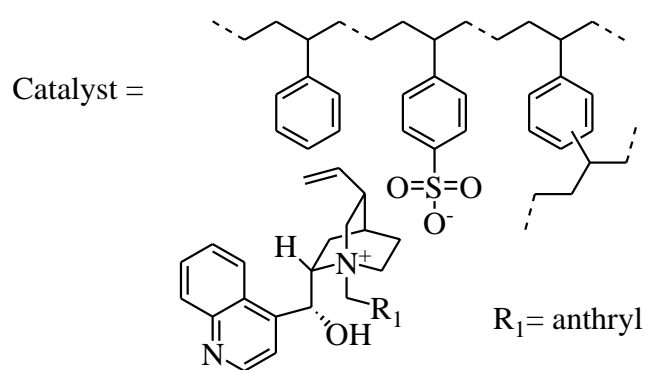


شکل ۱-۱۴

کارایی کاتالیزورها و معرف های کایرال متصل به پلیمر در واکنش های نامتقارن^۱ بسیار موثر است، به خصوص توانایی اینگونه ترکیبات به منظور انجام واکنش در محیط آبی حائز اهمیت می باشد. ایتسنو^۲ و همکاران از ارگانوکاتالیست های^۳ کایرال، نمک آمونیوم چهارتایی، متصل به پلیمر در آلکیلاسیون نامتقارن استفاده کردند (شکل ۱-۱۵) [۱۰].



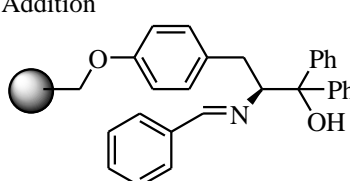
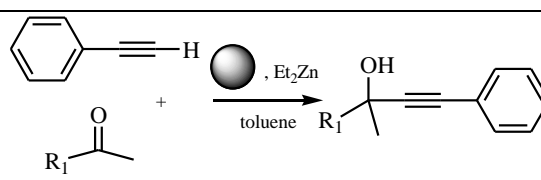
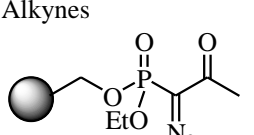
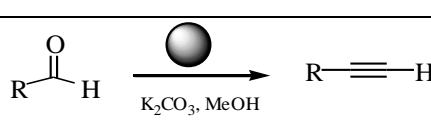
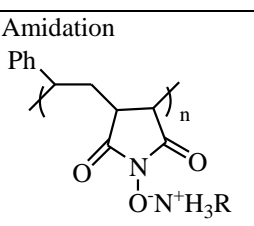
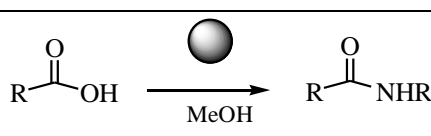
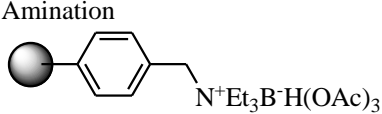
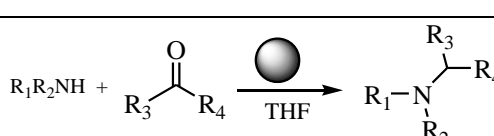
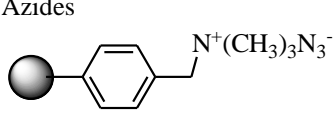
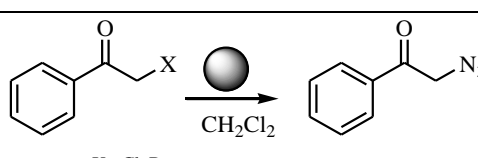
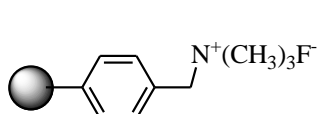
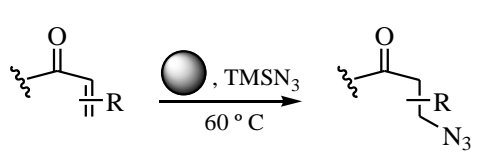
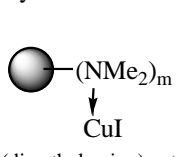
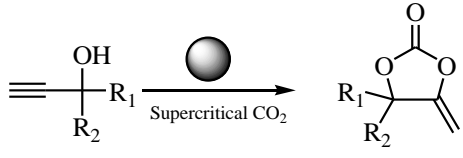
- 1- Asymmetric reaction
- 2- Itsuno
- 3- Organocatalyst

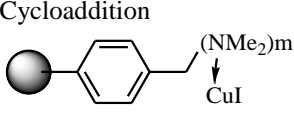
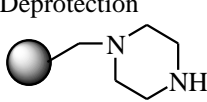
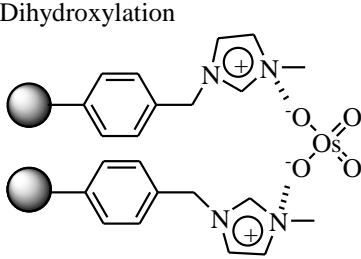
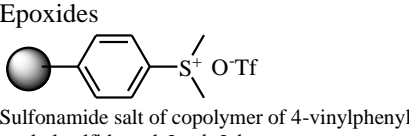
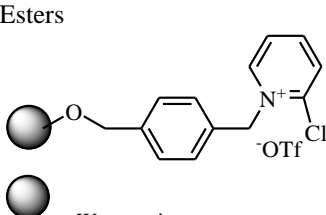
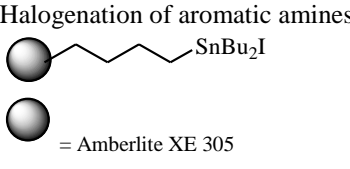
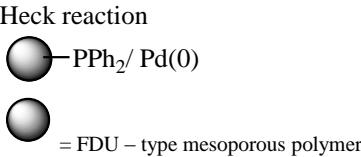
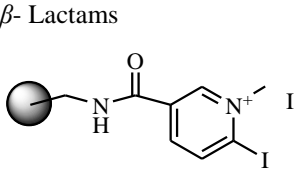




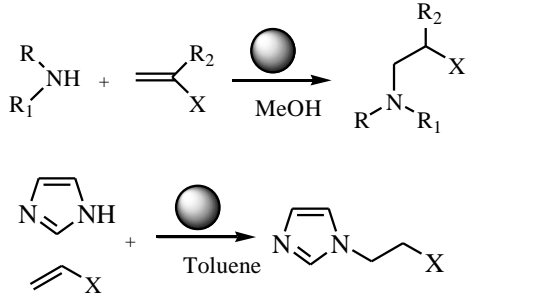


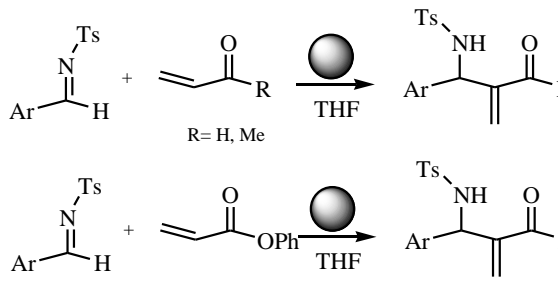

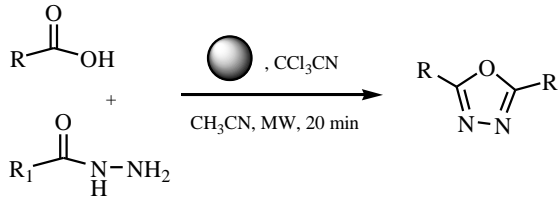
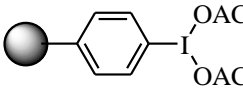

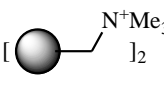
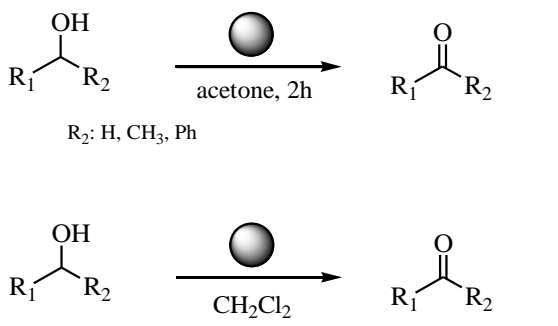
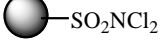
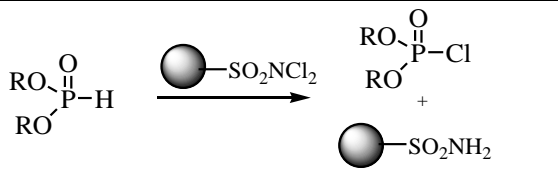
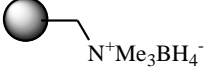
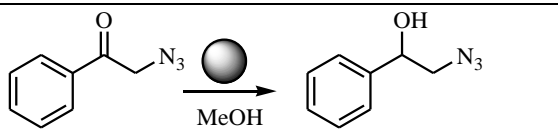
شکل ۱-۱۵

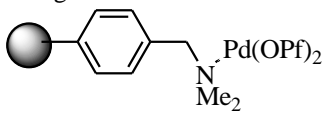
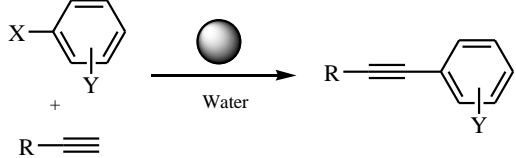
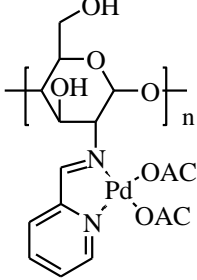
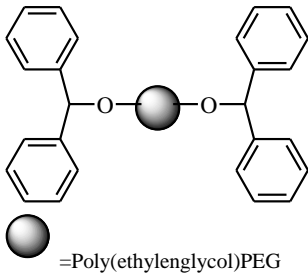
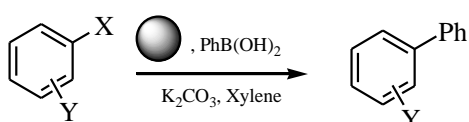
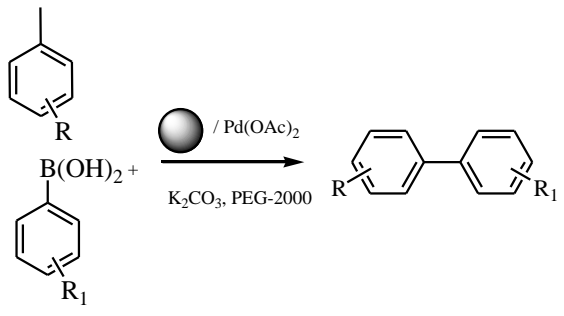
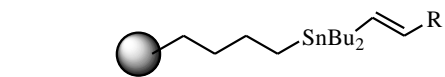
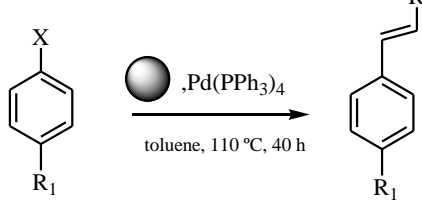
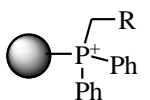
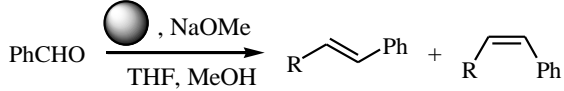
جدول ۱-۱ نمایانگر برخی از واکنش‌هایی است که اخیراً توسط معرف‌ها و کاتالیزورهای تثبیت شده بر پلیمر گزارش شده‌اند.

جدول ۱-۱- کاربرد کاتالیزورها و معرف های تثبیت شده در سنتزهای آلی

معرف و یا کاتالیزور پلیمری	تبدیل شیمیایی	منبع
<p>Addition</p>  <p>Merrifield Resin</p>	 <p>[۱۱]</p>	
<p>Alkynes</p>  <p>ROMP gel-supported ethyl 1-diazo-2-oxo-propyl phosphonate</p>	 <p>[۱۲]</p>	
<p>Amidation</p>  <p>R = H, Me, Et</p>	 <p>[۱۳]</p>	
<p>Amination</p> 	 <p>[۱۴]</p>	
<p>Azides</p>  <p>Amberlite IRA 900 azide form</p>	 <p>X = Cl, Br</p> <p>[۱۵]</p>	
	 <p>[۱۶]</p>	
<p>Cyclization</p>  <p>(dimethylamino)methyl-PS copper(I)</p>	 <p>[۱۷]</p>	

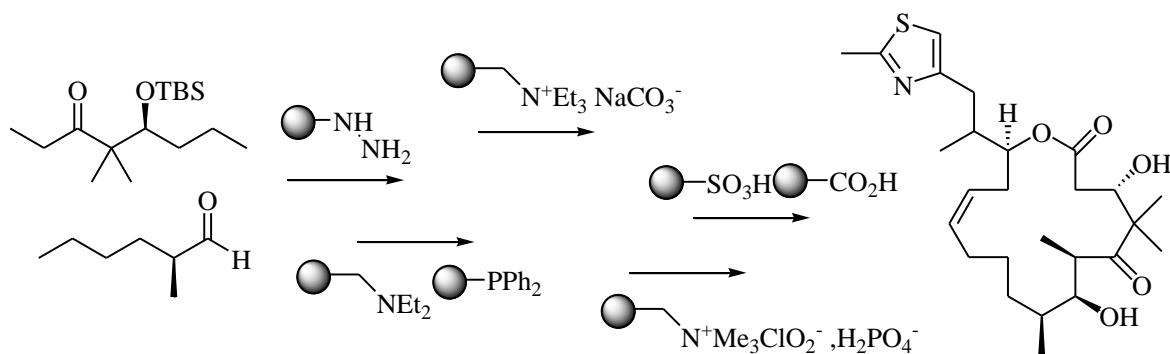
<p>Cycloaddition</p>  <p>Amberlyst A-21.CuI</p>	$\begin{array}{c} \equiv\text{C}-\text{R} \\ + \\ \text{R}_1-\text{N}_3 \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}]{\text{Resin}} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_1 \end{array}$	[۱۸]
<p>Deprotection</p>  <p>Piperazino methyl polystyrene</p>	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2-\text{P}-\text{BH}_3 \\ \\ \text{R}_3 \end{array} \xrightarrow[\text{toluene}]{\text{Resin}} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{R}_2-\text{P} \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	[۱۹]
<p>Dihydroxylation</p>  <p>PS Resin</p>	$\text{Styrene} \xrightarrow[\text{Acetone/H}_2\text{O}]{\text{Resin}} \text{1-phenylethane-1,2-diol}$	[۲۰]
<p>Epoxydes</p>  <p>Sulfonamide salt of copolymer of 4-vinylphenyl methyl sulfide and JandaJel</p>	$\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2 \xrightarrow[\text{DMSO, THF}]{\text{Resin, NaH}} \text{Epoxide}$	[۲۱]
<p>Esters</p>  <p>= Wang resin</p>	$\text{R}_1-\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{Base, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{Resin}} \text{R}_1-\text{COOR}_2$	[۲۲]
<p>Halogenation of aromatic amines</p>  <p>= Amberlite XE 305</p>	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{Br}_2, \text{Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C}]{\text{Resin, n-BuLi, Et}_2\text{O}, -78^\circ\text{C}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)-\text{X}$ <p>X=Br, I</p>	[۲۳]
<p>Heck reaction</p>  <p>= FDU – type mesoporous polymer</p>	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}_1 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, DMF}]{\text{Resin, PPh}_2/\text{Pd}(0)} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_1$	[۲۴]
<p>β- Lactams</p>  <p>Merrifield Resin</p>	$\text{R}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}_3 + \text{R}_1\text{CH}_2\text{COOH} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{Resin}} \text{β-lactam}$	[۲۵]

<p>Michael addition</p> <p>-Cu (0)</p> <p> = Cellulose</p>		[۲۶]
<p>Morita-Baylis-Hillman reaction</p> <p>-PPh₂</p> <p> =Copolymer of 4- methoxystyrene, styryldiphenylphosphine and JandaJel</p>		[۲۷]
<p>Oxadiazoles</p> <p>-PPh₃</p> <p>Triphenylphosphinopolystyrene</p>		[۲۸]
<p>Oxidation</p> <p></p> <p> =Macroporous PS</p> <p> [W₂O₃(O₂)₄]²⁻</p> <p>Amberlyst A-26 peroxotungstate form</p>		[۲۹] [۳۰]
<p>Organophosphorus</p> <p>-SO₂NCl₂</p> <p>N,N-Dichloro PS- DVB sulfonamide</p>		[۳۱]
<p>Reduction</p> <p> N⁺Me₃BH₄⁻</p> <p>Amberlite IRA 900 borohydride form</p>		[۱۵]

<p>Sonogashira reaction</p>  <p>Amberlyst A-21-Pd(OPf)₂</p>	 <p>[۳۲]</p>
<p>Suzuki Reaction</p>   <p>=Poly(ethylenglycol)PEG</p>	 <p>[۳۳]</p>  <p>[۳۴]</p>
<p>Stille cross- coupling reaction</p>  <p>= Amberlite XE 305</p>	 <p>[۳۵]</p>
<p>Wittig Reaction</p>  <p>R= Ph, CO₂Et</p> <p>= Copolymer of styrene and divinylbenzene</p>	 <p>[۳۶]</p>

۱-۱-۵- سنتز ترکیبات طبیعی با استفاده از پلیمرهای عامل دار شده

امروزه استفاده از رزین های عامل دار شده در سنتز ترکیبات طبیعی در فاز محلول توسعه چشمگیری یافته و دسته ای از مراحل متوالی^۱ به این منظور طراحی شده است. گروه تحقیقاتی لی^۲ در این زمینه تاثیر بسزایی داشته اند [۳۷]. برای مثال سنتز ترکیب طبیعی اپوتیلون^۳ با خاصیت ضدتومری به وضوح پتانسیل بالای بکارگیری این ترکیبات را نشان می دهد (شکل ۱-۱۶) [۳۸].



شکل ۱-۱۶- سنتز ترکیب طبیعی اپوتیلون

استفاده از Amberlyst A-26 Br₃⁻، Amberlyst A-26 NaCO₃⁻ و Amberlyst-15 به ترتیب به منظور منوبرماسیون، تشکیل پیروول در محیط بازی و ایجاد لاکتون در سنتز چند مرحله ای لاملارین ها^۴ که از جمله ترکیبات طبیعی ضد سلول های سرطانی هستند، گزارش شده است (شکل ۱-۱۷) [۳۹].

1- Multistep sequences
2- Ley
3- Epothilone
4- Lamellarins