(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 759 978**

(51) Int. Cl.:

C08F 212/08 (2006.01)
C08F 212/34 (2006.01)
C08F 212/14 (2006.01)
C08F 12/22 (2006.01)
B01J 31/06 (2006.01)
C07D 477/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014 PCT/CN2014/086240**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078218**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014 E 14865893 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3075751**

(54) Título: **Polímero que contiene un grupo carboxílico y uso del mismo**

(30) Prioridad:

29.11.2013 CN 201310625973

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2020

(73) Titular/es:

ASYMCHEM LABORATORIES (TIANJIN) CO., LTD (20.0%)
No. 6 Dongting 3rd Street, TEDA
Tianjin 300457, CN;
ASYMCHEM LIFE SCIENCE (TIANJIN) CO., LTD (20.0%);
TIANJIN ASYMCHEM PHARMACEUTICAL CO., LTD (20.0%);
ASYMCHEM LABORATORIES (FUXIN) CO., LTD (20.0%) y
JILIN ASYMCHEM LABORATORIES CO., LTD (20.0%)

(72) Inventor/es:

HONG, HAO;
LI, JIUYUAN;
DONG, CHANGMING;
ZHANG, XIN y
JAMES, GAGE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 759 978 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Polímero que contiene un grupo carboxílico y uso del mismo

Campo técnico

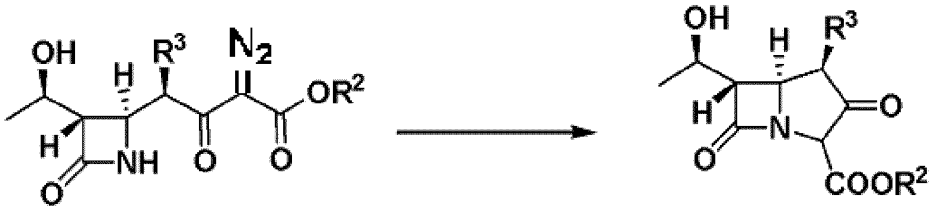
La presente descripción se refiere al campo técnico de la síntesis química, particularmente a un polímero funcionalizado que contiene un grupo carboxilo, un método de preparación del mismo y una aplicación del mismo en la preparación de un catalizador de metal soportado, un catalizador de metal soportado y un método de preparación de un intermedio de antibiótico penem mediante una reacción de inserción de carbeno catalizada por un catalizador de metal soportado.

Antecedentes

Desde que el concepto de aplicar una resina de poliestireno clorometilado reticulada con divinilbenceno ligero en la síntesis de péptidos en fase sólida informada por primera vez por Merrifield hace casi medio siglo, se ha vuelto cada vez más común aplicar polímeros en la síntesis y purificación de los compuestos utilizando diferentes métodos. Recientemente, se han desarrollado diversos materiales macromoleculares, tales como JandaJel y Tentageld. Estos materiales no solo se han aplicado como vehículos de síntesis en fase sólida, sino que también se utilizan para reactivos soportados, catalizadores, etc. Una ventaja de estos materiales sobre la resina de Merrifield es: un centro de reacción está en un extremo de una cadena de poliéter, que está alejada de un armazón de poliestireno no polar en una resina. Por tanto, se han reducido en cierto modo las exigencias para el hinchado de polímeros.

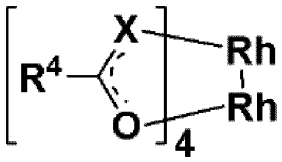
En general, un ligando quiral o aquiral (tal como un ligando de fósforo y un ligando de amino) está conectado en un polímero por medio de un enlace covalente o un enlace no covalente, que está destinado a soportar un catalizador de metal pesado. El polímero se usa como vehículo para soportar el catalizador de metal pesado mediante coordinación del catalizador de metal pesado y el ligando en el vehículo. Se ha informado ampliamente sobre este aspecto (Chem. Rev. 2009, 109, 815), y un catalizador soportado formado es capaz de catatalizar una reacción específica, que se ilustrará con un ejemplo de la siguiente manera:

Un compuesto de éster de cetona mostrado en la siguiente fórmula (VI) se prepara mediante un compuesto diazo mostrado en la fórmula (V) bajo la catálisis de un catalizador 1 (un catalizador de rodio).



V VI

La fórmula estructural del catalizador 1 es como se indica a continuación:



en la que R^2 es un grupo protector de carboxilo, R^3 es hidrógeno o metilo, X es un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno sustituido con un grupo alquilo, y R^4 es un radical alquilo adecuadamente sustituido.

Específicamente, el compuesto de éster de dicetona mostrado en la fórmula (VI) anterior se prepara mediante el compuesto diazo mostrado en la fórmula (V) a través de una reacción de inserción de N-H. La reacción aplica un compuesto catalizador de rodio mostrado anteriormente como catalizador. El compuesto catalizador de rodio es capaz de formar un rodio carbeno con el compuesto mostrado en la fórmula (V), que puede liberar al mismo tiempo un radial diazo para formar con el tiempo un producto (VI). El producto es un intermedio de antibiótico penem importante.

El documento US2008/0182934 A1 desvela una composición de emulsión acuosa. La composición incluía una fase acuosa y una fase hidrófoba dispersa en la fase acuosa, que incluía una pluralidad de monómeros hidrófobos. Los monómeros estaban funcionalizados con ácido y eran hidrófobos, con menos de un 10 % de solubilidad en agua. En

una realización, se ha preparado un polímero polimerizando estireno, carboxifeniloximetilestireno y divinilbenceno.

FRIEDRICH WOLF ET AL: "Synthese und Prufung neuartiger Carboxyllonenaustauscherharze auf Polymerisationsbasis", ZEITSCHRIFT FUER CHEMIE, develaron un tercpolímero preparado polimerizando estireno, ácido vinilbencilcarboxílico y divinil benceno.

Sin embargo, un catalizador de metal soportado preparado utilizando el polímero que tiene el ligando de fósforo y el ligando de amino, etc., como vehículo de catalizador tiene las siguientes desventajas: (1) malas propiedades químicas que dan como resultado una pérdida fácil del catalizador y una alta tasa de pérdida de un caro metal pesado soportado sobre el mismo; (2) bajo rendimiento de la preparación del catalizador; (3) generalmente baja actividad catalítica del catalizador. La actividad catalítica, las propiedades mecánicas y demás del catalizador tienen un impacto directo sobre el coste de producción industrial especialmente cuando se trata de los caros metales pesados soportados en el catalizador que comprende rodio, etc.

Sumario

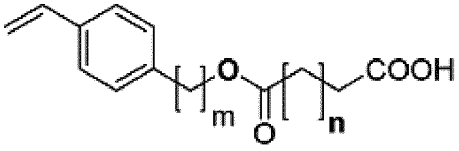
En una primera realización, la presente invención proporciona un polímero que contiene un grupo carboxilo, en el que el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 50 %~99 % de un monómero A;
(2) 0,5 %~25 % de un monómero B;
(3) 0,5 %~25 % de un monómero C;

en el que el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

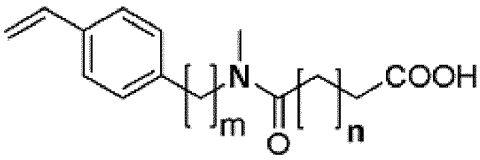
I

en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1~C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (II-2), (II-3) y de (II-5) a (II-8):



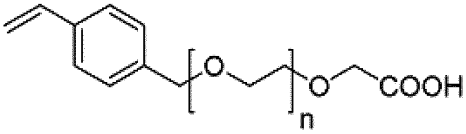
m=0~12; n=1~15

II-2



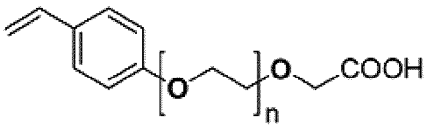
m=0~12; n=1~15

II-3



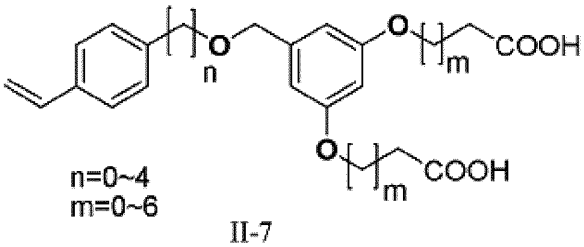
n=1~6

II-5



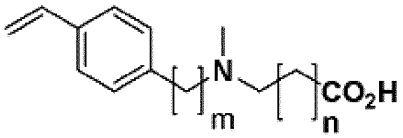
n=1~6

II-6



n=0~4
m=0~6

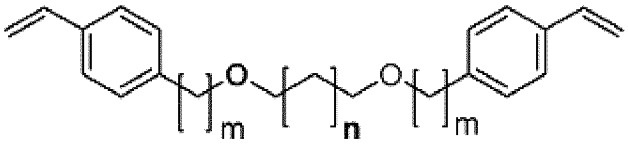
II-7



m=0~12; n=1~15

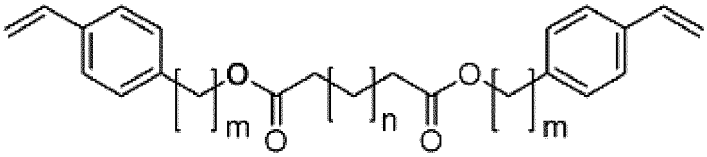
II-8

el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (III-1) a (III-7):



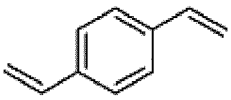
m=0~12; n=0~15

III-1

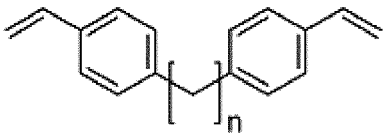


m=0~12; n= 0~15

III-2

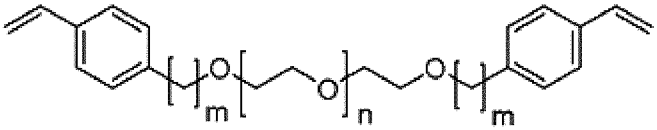


III-3



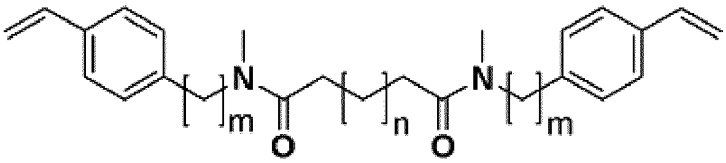
n=1~12

III-4



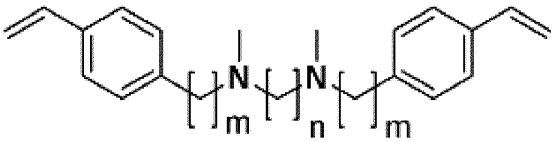
m = 0~12, n=1~10

III-5



m=0~12; n=0~15

III-6



m=0~12; n=1~15

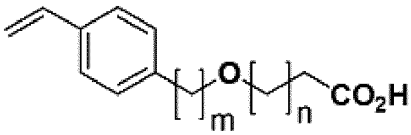
III-7

En una segunda realización, la presente invención se refiere al uso de un polímero que contiene un grupo carboxilo, en el que el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 50 %~99 % de un monómero A;
(2) 0,5 %~25 % de un monómero B;
(3) 0,5 %~25 % de un monómero C; en el que el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

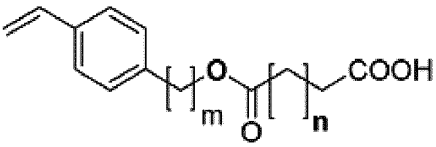
I

en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1-C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (11-1) a (II-8):



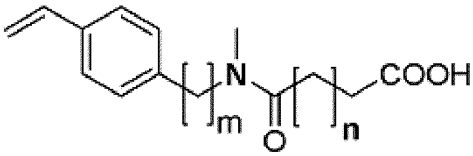
m=0~12; n=1~15

II-1



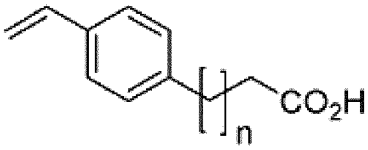
m=0~12; n=1~15

II-2



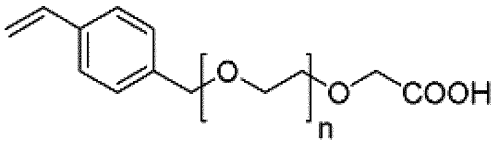
m=0~12; n=1~15

II-3



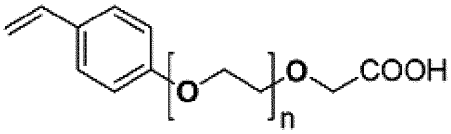
n=0~12

II-4



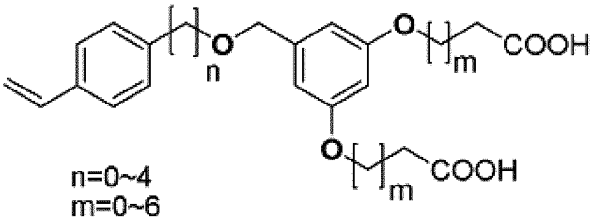
n=1~6

II-5



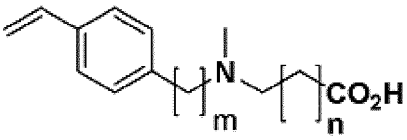
n=1~6

II-6



n=0~4
m=0~6

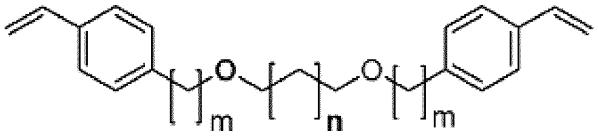
II-7



m=0~12; n=1~15

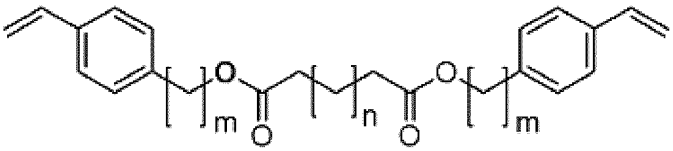
II-8

el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (III-1) a (III-7):



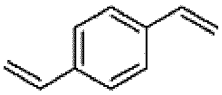
m=0~12; n=0~15

III-1

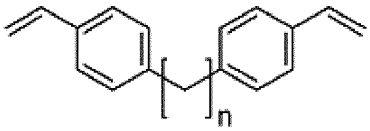


m=0~12; n= 0~15

III-2

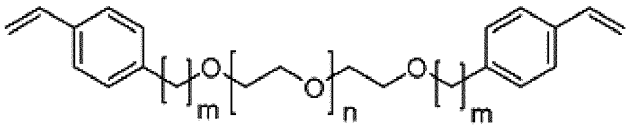


III-3



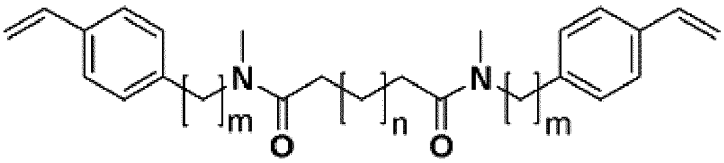
n=1~12

III-4



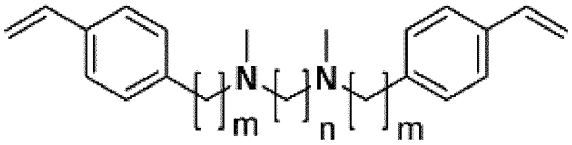
m = 0~12, n=1~10

III-5



m=0~12; n=0~15

III-6



m=0~12; n=1~15

III-7

como vehículo de un catalizador de metal soportado.

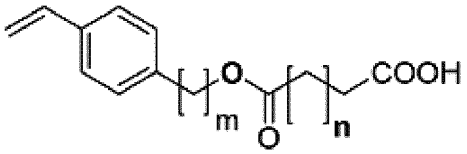
Descripción detallada de las realizaciones

Debe indicarse que las realizaciones en la solicitud y las características en las realizaciones pueden combinarse entre unas con otras si no existe conflicto. La presente divulgación se expondrá en lo sucesivo en el presente documento con referencia a las realizaciones.

Como se ha introducido en los antecedentes, un catalizador de metal soportado existente tiene problemas que incluyen una pérdida de un metal pesado y altos costes de producción provocados por unas malas propiedades mecánicas. Para resolver los problemas, se proporciona un polímero que contiene un grupo carboxilo por la primera realización de la presente invención. El polímero de acuerdo con la primera realización de la presente invención se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares: (1) 50 %~99 % de un monómero A; (2) 0,5 %~25 % de un monómero B; (3) 0,5 %~25 % de un monómero C, en el que el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

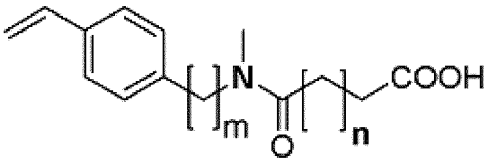
I

en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1-C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (II-2), (II-3) y de (II-5) a (II-8):



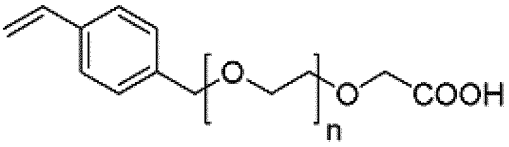
m=0~12; n=1~15

II-2



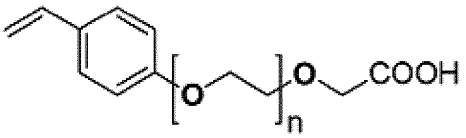
m=0~12: n=1~15

II-3



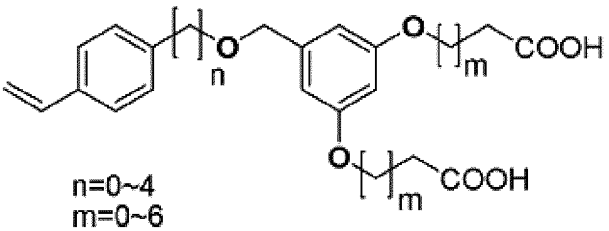
n=1~6

II-5



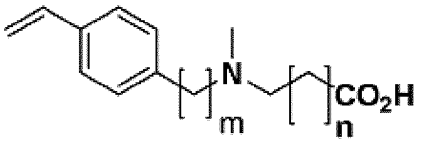
n=1~6

II-6



n=0~4
m=0~6

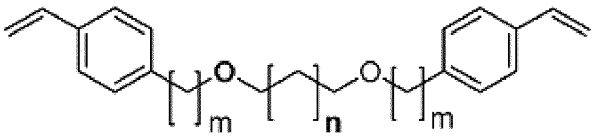
II-7



m=0~12; n=1~15

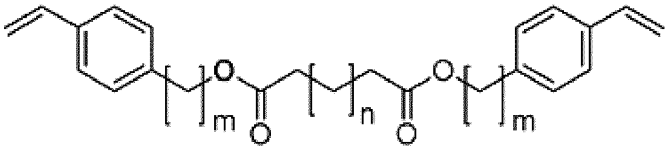
II-8

el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (III-1) a (III-7):



m=0~12; n=0~15

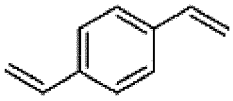
III-1



m=0~12; n= 0~15

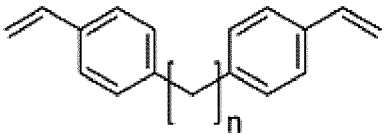
III-2

,



III-3

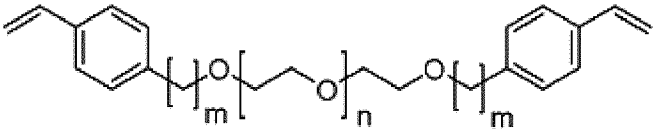
,



n=1~12

III-4

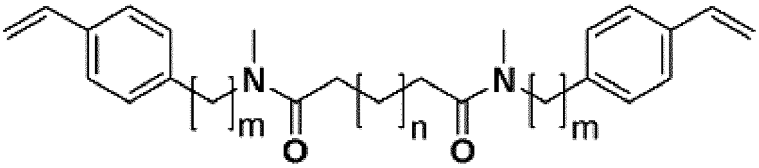
,



m = 0~12, n=1~10

III-5

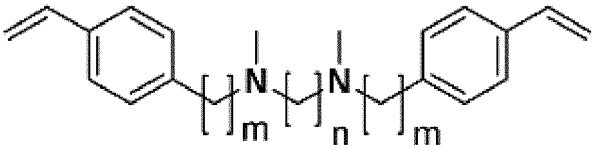
,



m=0~12; n=0~15

III-6

,



m=0~12; n=1~15

III-7

.

El polímero anterior proporcionado por la presente invención es un polímero reticulado, una cadena polimérica del cual contiene una gran cantidad de anillos de benceno, lo que mejora la rigidez y dureza del polímero, mejorando de este modo eficazmente las propiedades mecánicas del polímero. Al mismo tiempo, en el polímero, el grupo carboxilo se usa como un grupo funcional principal. Un catalizador de metal soportado, que utiliza, por ejemplo, el polímero de antes como vehículo y que debe prepararse por medio de una reacción de coordinación entre el grupo carboxilo y un metal pesado, tiene una mejor estabilidad de conexión los átomos de metal y el polímero. Los dos factores anteriores pueden mejorar la estabilidad del catalizador de metal soportado, de este modo el catalizador puede reciclarse sin perder la actividad catalítica. Al mismo tiempo, pueden reducirse la pérdida de un principio activo de metal pesado y el coste de producción. Además, la actividad catalítica del catalizador formado soportando el metal sobre el polímero es alta, lo que es más beneficioso para mejorar el rendimiento de reacción.

R' en el monómero A de la primera realización de la presente invención puede seleccionarse de acuerdo con la proporción anterior. En una realización preferida, el R' es alquilo C1-C5, preferiblemente el R' es metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo. La introducción del R' permite la entrada a algunas cadenas laterales saturadas en una cadena molecular de polímero rígido. De este modo pueden ajustarse la flexibilidad de la cadena molecular y la distancia entre cadenas, y ajustarse adicionalmente las propiedades mecánicas del catalizador final. Cuando se introduce el R' en la proporción anterior, pueden mejorarse las propiedades mecánicas del catalizador final. Mientras tanto, una determinada distancia entre cadenas también puede promover una entrada de átomos metálicos, lo que conduce a una carga de metal relativamente alta del catalizador final.

En el polímero proporcionado por la primera realización de la presente invención, pueden mejorarse hasta cierto punto las propiedades mecánicas del polímero siempre y cuando la cadena molecular incluya los tres monómeros anteriores. En una realización preferida, el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares: (1) 80 %~99 % del monómero A; (2) 0,5 %~10 % del monómero B; (3) 0,5 %~10 % del monómero C. La proporción de los anillos de benceno y el contenido del grupo carboxilo en la cadena principal del polímero pueden ajustarse mediante el ajuste de las cantidades de los tres monómeros, ajustando también de este modo las propiedades mecánicas del polímero y la cantidad del metal que puede soportarse por el polímero. Al controlar las proporciones de los monómeros dentro de los intervalos anteriores, deben tomarse en consideración las propiedades mecánicas y la cantidad del metal soportado del catalizador final. Más preferiblemente, el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares: (1) 90 %~99 % del monómero A; (2) 0,5 %~8 % del monómero B; (3) 0,5 %~5 % del monómero C.

De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método de preparación del polímero de antes que contiene un grupo carboxilo. El polímero se prepara mediante polimerización en suspensión del monómero A, el monómero B y el monómero C. Cuando se aplica una polimerización en suspensión, como medio de reacción se utiliza un disolvente, lo que puede mejorar la estabilidad de la reacción y la tasa de conversión. Mientras tanto, la polimerización en suspensión puede proporcionar un sistema homogéneo para la reacción, y un producto polimérico formado tiene una distribución reducida del peso molecular y una alta calidad.

En un aspecto preferido de la presente divulgación, el polímero de antes se prepara mediante polimerización en suspensión del monómero A, el monómero B y el monómero C en medio acuoso con la presencia de un iniciador, un estabilizador y un agente espumante de poros. El agente espumante de poros puede promover un hueco en un sustrato polimérico preparado, por lo que el sustrato polimérico tiene un área superficial específica relativamente alta, mejorando de este modo la cantidad de metal soportada por un catalizador soportado final y mejorando la actividad catalítica del catalizador.

El iniciador, el estabilizador y el agente formador de poros pueden aplicarse a reactivos utilizados comúnmente por los expertos en la materia en la síntesis orgánica. En una realización preferida, el iniciador es, pero sin limitación, azodiisobutironitrilo o peróxido de benzoílo (BPO), y una cantidad molar del iniciador representa el 0,05 %~10 % de una cantidad molar total del monómero A, y el monómero B y el monómero C. El estabilizador es, pero sin limitación, una mezcla compuesta de un polímero soluble en agua y una sal inorgánica. Preferiblemente, una proporción en masa del polímero soluble en agua con respecto a la sal inorgánica es 0,2~5:1; el polímero soluble en agua es alcohol de polivinilo o goma arábiga; la sal inorgánica es cloruro sódico; una concentración en masa del polímero soluble en agua en el medio acuoso es un 0,1 %~10 %, y una concentración en masa de la sal inorgánica en el medio acuoso es 0,2 %~20 %. El agente espumante de poros es, pero sin limitación, uno o más seleccionados entre tolueno, xileno, clorobenceno y tetrahidrofurano (THF); y una proporción en masa del agente espumante de poros con respecto a la cantidad total del monómero A, y el monómero B y el monómero C es 0,1 ~3:1.

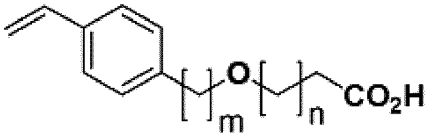
De acuerdo con la segunda realización de la presente invención, el uso de un polímero que contiene un grupo carboxilo, en el que el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 50 %~99 % de un monómero A;
(2) 0,5 %~25 % de un monómero B;
(3) 0,5 %~25 % de un monómero C;

en el que el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

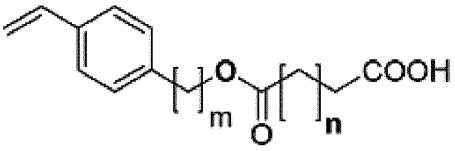
I

en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1-C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (II-1) a (II-8):



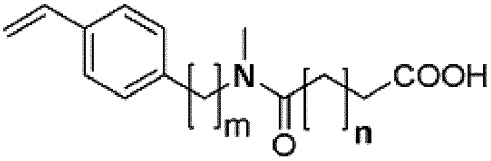
m=0~12; n=1~15

II-1



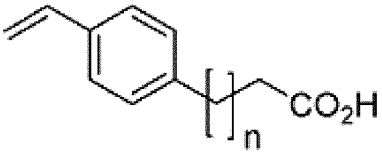
m=0~12; n=1~15

II-2



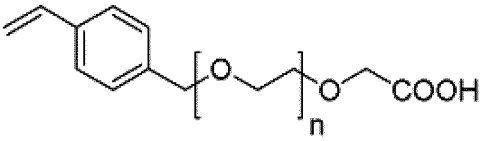
m=0~12; n=1~15

II-3



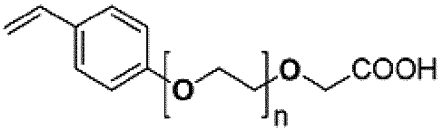
n=0~12

II-4



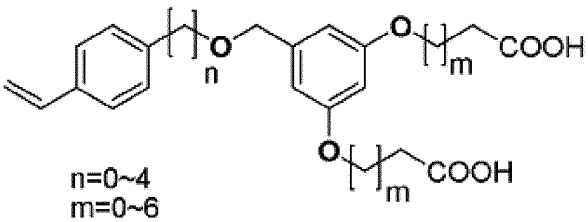
n=1~6

II-5



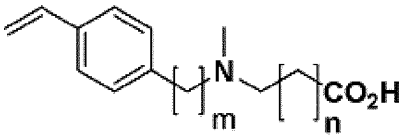
n=1~6

II-6



n=0~4
m=0~6

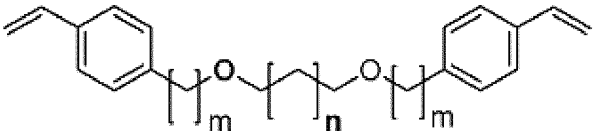
II-7



m=0~12; n=1~15

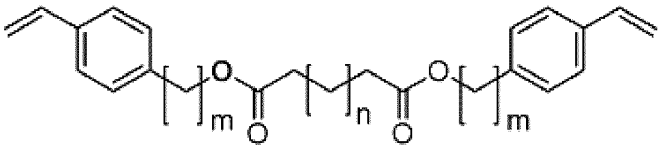
II-8

el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (III-1) a (III-7):



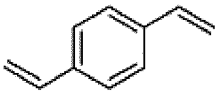
m=0~12; n=0~15

III-1

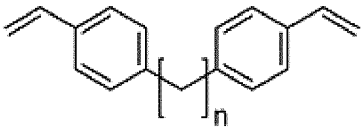


m=0~12; n= 0~15

III-2

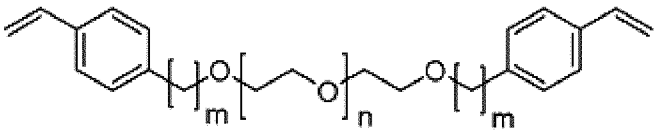


III-3



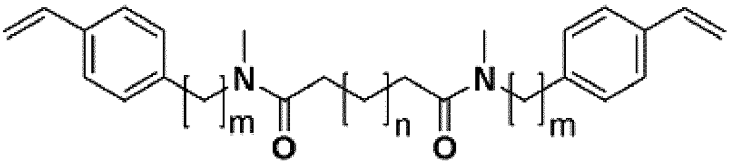
n=1~12

III-4



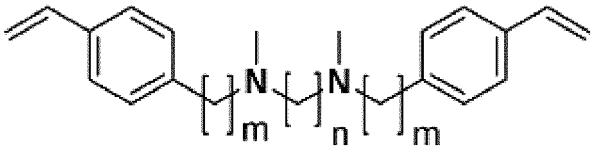
m = 0~12, n=1~10

III-5



m=0~12; n=0~15

III-6



m=0~12; n=1~15

III-7

se proporciona como vehículo de un catalizador de metal soportado. Usando el polímero como se ha descrito anteriormente junto con la segunda realización de la presente invención como vehículo, el catalizador de metal soportado preparado tiene unas propiedades mecánicas relativamente altas. Mientras tanto, un metal se soporta en un sustrato polimérico por medio de una reacción de coordinación entre el grupo carboxilo y el metal, mejorando de este modo la estabilidad de soporta del metal, y el catalizador puede mantener una actividad catalítica relativamente alta mucho tiempo durante un proceso de reciclado.

En una realización preferida de la segunda realización anterior de la invención
el R' es alquilo C1-C5,
o el R' es metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo,
o el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 80 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~10 % del monómero B;
(3) 0,5 %~10 % del monómero C,

o el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 90 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~8 % del monómero B;
(3) 0,5 %~5 % del monómero C.

En el catalizador de metal soportado, el metal soportado puede ser un metal bien conocido por los expertos en la materia. En una realización preferida, el catalizador de metal soportado es un catalizador de rodio soportado, un catalizador de paladio soportado, un catalizador de platino soportado, un catalizador de rutenio soportado o un catalizador de iridio soportado.

De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona un catalizador de metal soportado, en el que el polímero es el identificado en la primera realización de la presente invención o el polímero es el identificado junto con la segunda realización de la presente invención. De acuerdo con la segunda realización de la presente invención, el polímero mencionado anteriormente se usa como vehículo del catalizador de metal soportado.

Preferiblemente, el catalizador de metal soportado es un catalizador de rodio soportado, un catalizador de paladio soportado, un catalizador de platino soportado, un catalizador de rutenio soportado o un catalizador de iridio soportado.

Los catalizadores de metal soportado de los tipos anteriores tienen unas propiedades mecánicas y actividad catalítica relativamente altas. En una realización preferida de la segunda realización anterior de la invención, el catalizador de metal soportado proporcionado por el uso de acuerdo con dicha segunda realización es un catalizador de rodio soportado que tiene una estructura que se muestra a continuación en la fórmula (IV):

$$(P-COO)_xRh_2(OOCR^1)_{4-x}$$

IV

en la que R^1 es alquilo C1~C10, preferiblemente R^1 es metilo, etilo, *terc*-butilo, n-hexilo o n-heptilo; P-COO- es un residuo del polímero con el hidrógeno retirado, y x es cualquier número de 0,1~4,0. Se usa rodio metálico como principio activo del catalizador, que es beneficioso para conseguir un alto rendimiento cuando se combina con el polímero. Mientras tanto, la estabilidad de soporte entre los átomos de rodio y el polímero puede ser mejor.

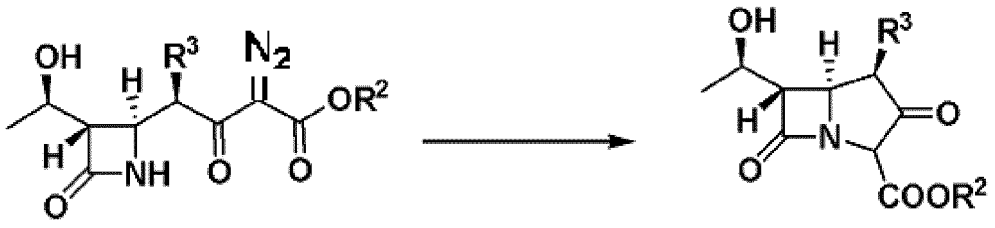
De acuerdo con una realización preferida de la segunda realización de la invención, se proporciona un método de preparación del catalizador de metal soportado. El catalizador de metal soportado se prepara mediante una reacción entre el polímero (tanto de acuerdo con la primera como con la segunda realización) anterior y una sal de ácido orgánico de rodio. En la reacción, los átomos de hidrógeno en el grupo funcional de carboxilo transportado en el polímero se reemplazan por átomos de metal en la sal de ácido orgánico, de manera que soporten los átomos de metal sobre el vehículo polimérico. Una ecuación de la reacción es como se indica a continuación:

$$x\,P-COOH + Rh_2(OOCR^1)_4 \longrightarrow (P-COO)_xRh_2(OOCR^1)_{4-x} + x\,R^1COOH$$

en la que P-COOH es el polímero reivindicado anterior, x es cualquier número de 0,1~4,0, R^1 es alquilo C1~C10, preferiblemente R^1 es metilo, etilo, *terc*-butilo, n-hexilo o n-heptilo. Un catalizador de rodio soportado formado mediante la reacción anterior tiene una actividad catalítica relativamente alta. Mientras tanto, el metal de rodio se soporta sobre el vehículo polimérico con una fuerza de unión relativamente fuerte por el grupo carboxilo, por lo que el catalizador puede reciclarse con una escasa pérdida y alta actividad catalítica.

De acuerdo con las enseñanzas anteriores de la presente invención, un expertos en la materia puede seleccionar un proceso específico para preparar un catalizador. En una realización preferida, la reacción se realiza en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se selecciona entre tetrahidrofurano, tolueno, xileno, clorobenceno o dimetil éter de dietilenglicol.

De acuerdo con otra realización preferida más de la segunda realización de acuerdo con la presente invención, el catalizador de rodio soportado se usa para preparar un intermedio de antibiótico penem a través de una reacción de inserción de carbeno. Bajo la catalización del catalizador de rodio soportado anterior, el intermedio de antibiótico penem mostrado en la fórmula (VI) se prepara mediante una reacción de un compuesto mostrado en la fórmula (V), y una ecuación es como se muestra a continuación:



V VI

en la que R^2 es p-nitrobencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, bencilo, p-clorobencilo, p-metilbencilo, alilo, metilo o etilo, y R3 es hidrógeno o metilo.

Usando el polímero proporcionado por la primera o la segunda realización de la presente invención como vehículo, el catalizador de rodio soportado preparado tiene propiedades mecánicas y actividad catalítica relativamente altas. El rendimiento de reacción es alto cuando el intermedio de antibiótico penem (fórmula VI) se prepara mediante la reacción catalizada por el catalizador de rodio soportado. Mientras tanto, debido a las altas propiedades mecánicas, el catalizador puede reciclarse sin pérdida de actividad ni del caro principio activo de metal. Por tanto, el catalizador de rodio soportado es más aplicable a diversas reacciones, como reacciones por lotes, una reacción de fase móvil continua, etc. En una palabra, el coste de reacción puede reducirse de un modo evidente, la eficacia de producción puede mejorarse y la contaminación ambiental puede reducirse en comparación con un método de preparación existente.

Las condiciones técnicas utilizadas comúnmente por el experto en la materia pueden aplicarse en el método para preparar el intermedio de antibiótico penem. En una realización preferida de la segunda realización de la presente invención, la reacción para preparar el antibiótico penem se realiza en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se selecciona entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, éter, diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Preferiblemente, una proporción molar del catalizador de metal soportado con respecto al compuesto mostrado en la fórmula (V) es 1:50-2000.

Preferiblemente, una temperatura de la reacción es de 20 grados Celsius a 50 grados Celsius.

De acuerdo con las enseñanzas anteriores de la presente divulgación, un experto en la materia tiene la habilidad para seleccionar un proceso de operación específico para preparar el intermedio de antibiótico penem (fórmula IV). El método es aplicable a reacciones por lotes y a la reacción de fase móvil continua.

Específicamente, un flujo de las reacciones por lotes es como se indica a continuación: el catalizador de rodio soportado se mezcla con el disolvente orgánico y se agita durante 0-2 horas; posteriormente se añade un sustrato de reacción (el compuesto mostrado en la fórmula (V)), la temperatura de reacción se controla a 10 grados Celsius-120 grados Celsius y el tiempo de reacción es de 0,5-24 horas (dependiendo de las condiciones de reacción); después, se realizan la filtración y la separación para obtener el catalizador de rodio soportado; el catalizador de rodio soportado se lava con un disolvente adecuado, se seca y se utiliza directamente en una reacción del siguiente ciclo, y un filtrado se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

En el que la proporción molar del sustrato de reacción con respecto al catalizador (calculada por Rh) es 50-2000:1; y la cantidad de uso del disolvente de reacción es 5-30 ml/g relativa al sustrato de reacción.

Un flujo de reacción continua es como se indica a continuación: el catalizador de rodio soportado se mezcla con el disolvente orgánico y se agita durante 0-2 horas; se añade un determinado volumen de una carga inerte, se agita uniformemente con el catalizador y se carga en un reactor tubular con una camisa mediante un método húmedo; se introduce agua caliente como medio conductor del calor en la camisa del reactor, la temperatura se controla a 10 grados Celsius-120 grados Celsius; el sustrato de reacción se mezcla con el disolvente orgánico y se agita hasta que se obtiene una fase homogénea, y la fase homogénea se bombea continuamente en el reactor tubular mediante una bomba de carga, y se recibe continuamente mediante un receptor en un extremo de recepción, y un líquido recibido puede usarse directamente en una reacción de la siguiente etapa.

En el que la velocidad espacial de una solución del sustrato de reacción es 0,01-0,1 ml/(min·mg Rh). La velocidad espacial a la que se hace aquí referencia se refiere a la cantidad de la solución procesada por una unidad de masa del catalizador en una unidad de tiempo. La cantidad de uso del disolvente de reacción es 5-30 ml/g relativa al sustrato de reacción. La proporción en volumen de la carga inerte con respecto al catalizador es 0,5-5:1.

En una palabra, el polímero proporcionado por las dos realizaciones de la presente invención es un polímero reticulado que se prepara con un método simple y conveniente. El polímero tiene un alto contenido de carboxilo y puede soportar eficazmente una sal de metal para preparar un catalizador soportado, según se prevé en la segunda realización de la presente invención. El catalizador obtenido tiene una buena actividad y es fácil de reciclar.

Un catalizador de metal soportado proporcionado por el uso de acuerdo con la segunda realización de la presente invención se prepara con un método simple y conveniente. Este tiene un alto contenido de metal soportado y una alta eficacia de unión y puede reciclarse sin perder la actividad catalítica y es conveniente para su reciclado. Reduciendo de este modo la cantidad de uso del catalizador, ahorrando eficazmente en los costes de reacción y reduciendo la contaminación ambiental.

El método abarcado por la segunda realización de la presente invención para preparar el intermedio de antibiótico penem a través de la reacción de inserción de carbeno aplica el catalizador de metal soportado, que tiene una alta actividad catalítica y es conveniente para su reciclado y reutilización. El método es aplicable a diversas reacciones, como reacciones por lotes, una reacción de fase móvil continua, etc. El coste de reacción puede reducirse de un modo evidente, la eficacia de producción puede mejorarse y la contaminación ambiental puede reducirse en comparación con un método de preparación existente.

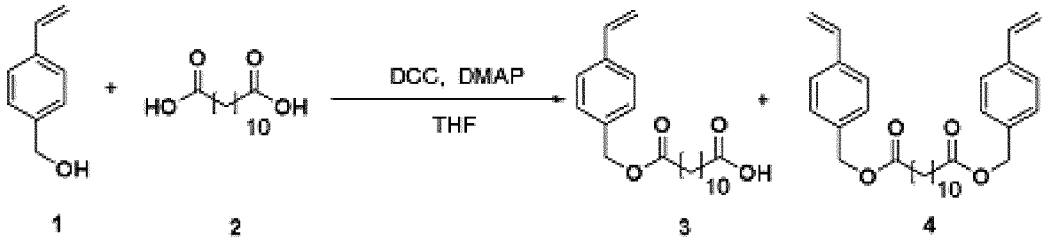
La presente invención se expondrá adicionalmente más adelante junto con realizaciones específicas y estas realizaciones no deben entenderse como una limitación al ámbito de protección reivindicado por la presente patente.

A menos que se especifique otra cosa, todas las sustancias experimentales se comercializan.

En las Realizaciones 1 a 11 se preparan diferentes polímeros que contienen un grupo carboxilo.

Realización 1

Síntesis de monómero

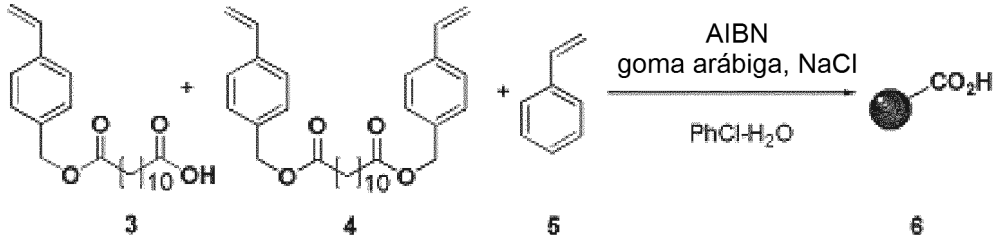


A temperatura ambiente, se añade en lotes diciclohexil carbodiimida (32,1 g, 156 mmol) a una solución en THF (300 ml) de alcohol de 4-vinilbencilo (1, 20 g, 149 mmol), ácido dodecanodioico (2, 30 g, 149 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,82 g, 14,9 mmol); se realiza agitación de manera continua a temperatura ambiente durante 6 horas y se realiza una filtración para retirar cualquier sustancia insoluble; un filtrado se concentra y un resto se disuelve con acetato de etilo (300 ml), se lava con ácido clorhídrico (100 ml x 2) con una concentración de 1 N, se seca con sulfato sódico anhidro y después se despresuriza y se concentra; un resto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 3 (22,4 g, rendimiento 43 %) y un compuesto 4 (15,6 g, rendimiento 45 %).

Compuesto 3: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,24-1,36 (m, 12H), 1,57-1,68 (m, 4H), 2,31-2,38 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 5,26 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Compuesto 4: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,25-1,35 (m, 12H), 1,59-1,69 (m, 4H), 2,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 5,10 (s, 4H), 5,26 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 5,76 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H).

Copolimerización



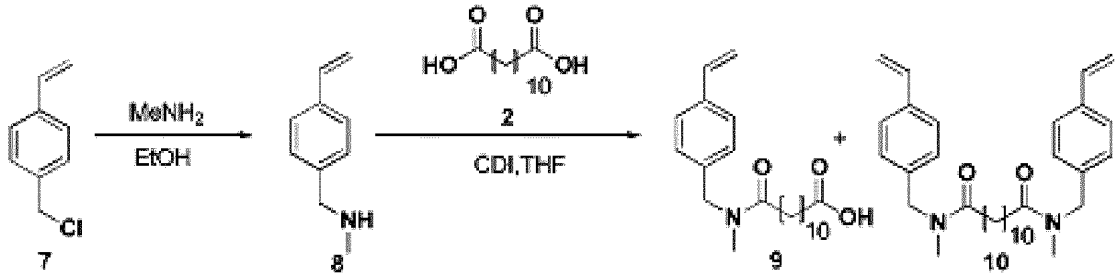
A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (8,84 g), cloruro sódico (44,2 g) y agua (880 ml) en un matraz de cuatro bocas y 2 l montado con un agitador mecánico, y se sopla nitrógeno durante 3 horas; después una solución en clorobenceno (147,4 g) de estireno (5, 57,5 g, 552 mmol), un monómero (3, 9,15 g, 26,4 mmol), un monómero (4, 7,03 g, 15,2 mmol) y 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN) (586 mg, 3,57 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces con una bomba de aceite, y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas para obtener un sólido de color blanco; el sólido de color blanco se filtra, se lava con agua (1000 ml x 2) y alcohol metílico (1000 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (1000 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 6 (51,2 g, rendimiento 69 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,358 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 100-900 µm.

El contenido de carboxilo real puede medirse indirectamente: usando trietilborohidruro de litio para reducir un monómero en ácido 12-hidroxildodecil carboxílico, como se indica a continuación: 1,0 g del polímero 6 se suspende en 25 ml de THF, se mantiene durante 30-40 minutos y después se enfría a 0 grados Celsius; se gotean en condiciones de agitación 10 ml de una solución en THF de trietilborohidruro de litio con una concentración de 1 N, la temperatura se eleva a temperatura ambiente y se realiza agitación durante una noche; se añade una solución mixta de 5 ml de ácido acético y 5 ml de agua al sistema para interrumpir la reacción; se realiza filtración para retirar un sólido y se realiza concentración para retirar THF; se añaden 30 ml de una solución de hidróxido sódico que tiene una concentración de 1 N al sistema, se realiza un lavado con MTBE; una fase acuosa se regula a pH ≤ 4 usando ácido clorhídrico con una concentración de 2 N, después se extrae con diclorometano y se concentra para obtener 81 mg de un sólido de color blanco; se mide por Resonancia magnética nuclear de ^{1}H (RMN) que el contenido de ácido 12-hidroxildodecil carboxílico obtenido es del 84 %, y de este modo se calcula que el contenido de carboxilo en el polímero es 0,314 mmol/g (un método de cálculo: 81 x 0,84/216,17/1,0).

Polímero 6, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3416, 3083, 3060, 2920, 2851, 1636, 1601, 1130, 757, 696. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 2

Síntesis de monómero



A 40 grados Celsius~45 grados Celsius, una solución en etanol de cloruro de 4-vinilbencilo (7, 5,0 g, 31,92 mmol) se añade lentamente a una solución en etanol (33,3 %, 150 ml, 1,6 mol) de monometilamina; después de hacerse reaccionar por completo, una mezcla de reacción se enfría, se añade carbonato potásico (6,62 g, 47,9 mmol) y se agita secuencialmente durante 1 hora; se realiza filtración para retirar un sólido y un filtrado se concentra para obtener un producto en bruto (rendimiento de RMN ^{1}H: 52 %) de un compuesto oleoso de color rojo 8, que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

Compuesto 8: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2,45 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 5,22 (d, *J* = 10,9 Hz,1H), 5,73 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H).

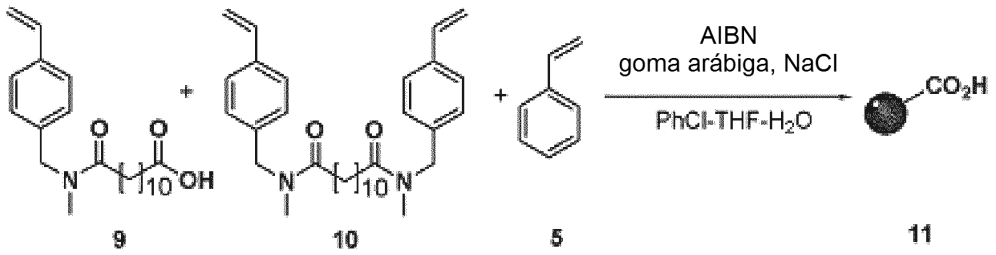
A temperatura ambiente, se disuelve ácido dodecanodioico (2, 20,6 g, 89,5 mmol) en THF (350 ml), también se

añade en lotes dicarbonilimidazol (29,0 g, 179 mmol) y se realiza agitación secuencialmente durante 1 hora; a continuación se añade el compuesto 8 (12,5 g, contenido de RMN ^{1}H, 84,9 mmol); se realiza una reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se realiza concentración y un producto en bruto se disuelve con acetato de etilo (200 ml) y después se lava con ácido clorhídrico (50 ml x 2) con una concentración de 3 N y salmuera saturada (100 ml), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra para retirar el agente de secado y se concentra; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto sólido de color blanco 9 (14,7 g, rendimiento 48 %) y un compuesto 10 (9,84 g, rendimiento 45 %).

Compuesto 9: RMN ^{1}H (d_6-DMSO, 400 MHz): δ 1,20-1,30 (m, 12H), 1,42-1,55 (m, 4H), 2,16-2,20 (m, 4H), 2,80 (s, 1,1H), 2,88 (s, 1,9H), 4,47 (s, 1,3H), 4,54 (s, 0,7H), 5,21-5,25 (m, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H), 6,67-6,75 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 11,98 (s, 1H).

Compuesto 10: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,19-1,40 (m, 12H), 1,59-1,71 (m, 4H), 2,30-2,38 (m, 4H), 2,89 (s, 3,5H), 2,92 (s, 2,5H), 4,50 (s, 1,6H), 4,56 (s, 2,4H), 5,19-5,25 (m, 2H), 5,69-5,76 (m, 2H), 6,64-6,71 (m, 2H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 4H).

Copolimerización



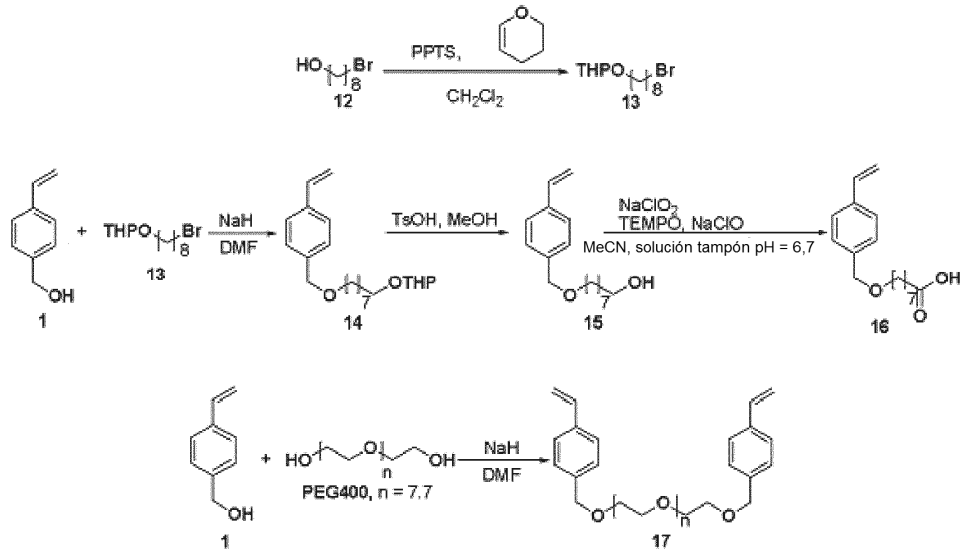
A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (12 g), cloruro sódico (60 g) y agua (1200 ml) en un matraz de cuatro bocas y 3 l montado con un agitador mecánico, se sopla nitrógeno durante 3 horas; una solución en clorobenceno (179,5 g) y en THF (29,2 g) de estireno (5, 82,4 g, 791,7 mmol), un monómero (9, 13,7 g, 38,1 mmol), un monómero (10, 8,70 g, 17,8 mmol) y AIBN (835 mg, 5,08 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces mediante una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas para obtener un sólido de color blanco; el sólido de color blanco se filtra, se lava con agua (1200 ml x 2) y metanol (1200 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (1200 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 11 (75,1 g, rendimiento 72 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,365 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 200~800 μm.

Se mide mediante análisis elemental que C: 88,75 %, H: 7,935 % y N: 0,99 %, por lo tanto el contenido de O es 2,325 % y de este modo se calcula que el contenido de carboxilo real es 0,373 mmol/g.

Polímero 11, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3082, 3025, 2920, 2850, 1648, 1601, 1452, 757, 694. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 3

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 13

A temperatura ambiente, una solución en diclorometano (110 ml) de 8-bromo-1-octanol (12, 11,0 g, 52,6 mmol), dihidropirano (22,1 g, 263 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (528,7 mg, 2,1 mmol) se añade uno por uno a un matraz de reacción, se agita a temperatura ambiente hasta que se hace reaccionar por completo; una solución de reacción se concentra hasta que no hay fracción y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto oleoso de color amarillo 13 (14,1 g, rendimiento 89 %).

Compuesto 13: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,28-1,46 (m, 8H), 1,48-1,62 (m, 6H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 3H), 3,34-3,41 (m, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 16

En un baño de hielo-agua, una solución en dimetil formamida (DMF) (2 ml) de alcohol de 4-vinilbencilo (1,4,0 g, 29,8 mmol) se añade a una suspensión en DMF (36 ml) de NaH (contenido 60 %, 1,30 g, 32,4 mmol) y después se agita en el baño de hielo-agua durante 15 minutos; el compuesto 13 (7,92 g, 27,0 mmol) se disuelve en DMF (2 ml) y se añade a una solución de reacción y la solución de reacción se calienta a temperatura ambiente, se agita secuencialmente durante 4 horas y después se enfría con un baño de hielo-agua; la reacción se interrumpe con cloruro de amonio saturado; se realiza extracción usando EtOAc (3 x 40 ml); las fase orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran para retirar el agente de secado, un filtrado se concentra y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para retirar una sustancia de gran polaridad, obteniendo de este modo un compuesto oleoso incoloro 14 (8,0 g, rendimiento en bruto 85 %).

Un producto en bruto (8,0 g, 23,0 mmol) del compuesto 14 se disuelve en metanol (80 ml), se añade ácido p-toluenosulfónico (158 mg, 0,92 mmol), se realiza agitación a temperatura ambiente hasta que se realiza por completo una reacción, una solución de reacción se concentra y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto sólido de color blanco 15 (4,34 g, rendimiento 72 %).

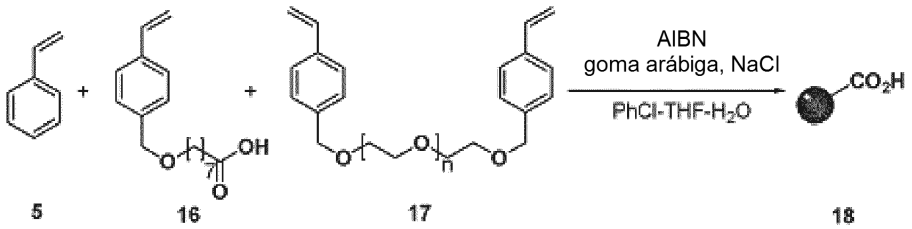
El compuesto 15 (4,34 g, 16,5 mmol) y un radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO) (181 mg, 1,16 mmol) se suspenden en acetonitrilo (80 ml) y una sal tampón (60 ml, 0,67 N, pH = 6,7) de hidrogenofosfato sódico y dihidrogenofosfato sódico, y se calientan a 35 grados Celsius; se añaden lentamente una solución acuosa (13 ml) de clorito sódico (3,32 g, 33,1 mmol) y una solución diluida de hipoclorito sódico (0,13 ml de hipoclorito sódico con una concentración de 9 % se diluyen a 4,1 ml, 2,0 %mol) en el sistema de reacción al mismo tiempo en 0,5 horas, se agitan a 35 grados Celsius hasta que se realiza por completo una reacción; después el sistema de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (30 ml) y el valor de pH del sistema se regula a 8,0 usando una solución de hidróxido sódico con una concentración de 2 N; un sólido de color blanco obtenido se filtra y se lava con MTBE (20 ml x 3); se recoge un sólido y se suspende en MTBE (40 ml) y agua (30 ml); el valor de pH de una fase se regula 3~4 usando ácido clorhídrico con una concentración de 2 N; se realiza un reposado para separar las fases orgánicas y las fases acuosas se extraen con MTBE (20 ml); las fases orgánicas se combinan, se secan

con sulfato sódico anhidro y se filtran para retirar el agente de secado; un filtrado se concentra para obtener un compuesto sólido de color blanco 16 (3,64 g, rendimiento 80 %).

Compuesto 16: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,30-1,42 (m, 6H), 1,58-1,68 (m, 4H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

El Compuesto 17 se prepara con polietilenglicol 400 con referencia a una literatura (J. Org. Chem. 1996, 61, 8321-8324), que has un n = 7,7 promedio y un peso molecular promedio de 634,34.

Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (0,58 g), cloruro sódico (2,9 g) y agua (58 ml) en un matraz de cuatro bocas y 250 ml montado con un agitador mecánico, se sopla nitrógeno durante 3 horas; una solución en clorobenceno (4,15 g) de estireno ((5, 3,5 g, 33,6 mmol), un monómero (16, 497 mg, 1,8 mmol), un monómero (17, 155 mg, 0,24 mmol) y AIBN (35,6 mg, 0,22 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces mediante una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas para obtener un sólido de color blanco; el sólido de color blanco se filtra, se lava con agua (80 ml x 2) y metanol (80 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (80 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 18 (2,5 g, rendimiento 60 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,433 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 100~750 µm.

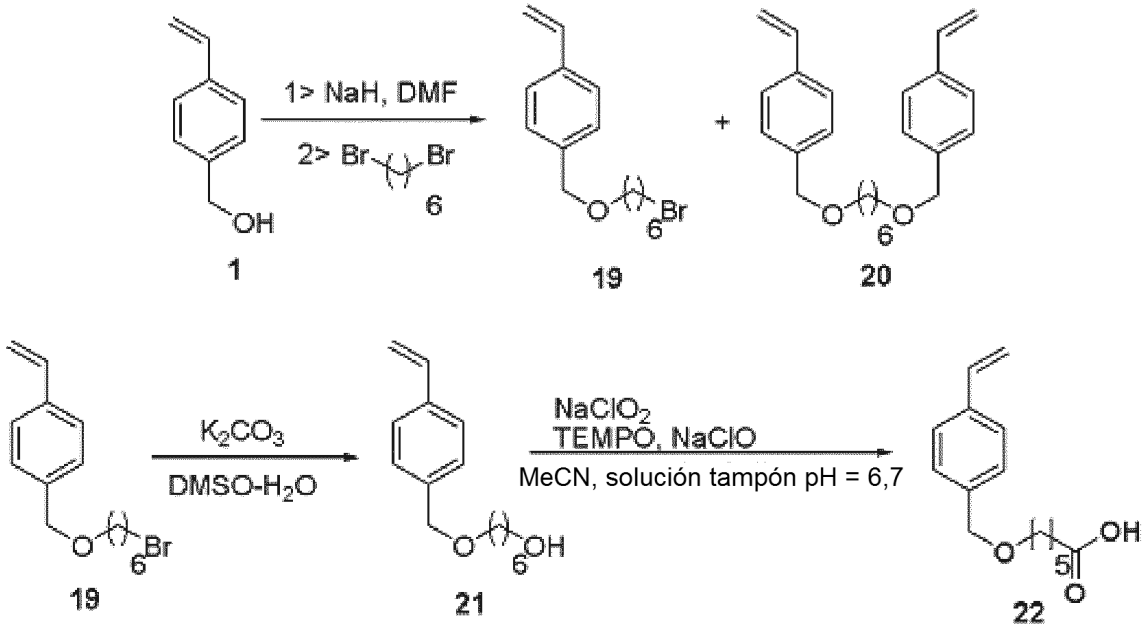
El contenido real de carboxilo mide por el siguiente método:
A temperatura ambiente, se suspende 1,0 g del compuesto 18 en 40 ml de diclorometano y se deja reposar durante 30-40 minutos; después se añaden 2,0 g de bencilamina, 220 mg de 4-dimetilaminopiridina y 1,87 g de trietilamina en condiciones de agitación, por último se añaden en lotes 3,56 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCl) y se realiza agitación durante una noche; el sistema se somete a filtración por succión y se lava con diclorometano, THF, metanol, agua y metanol uno por uno; un polímero obtenido se hace reaccionar adicionalmente dos veces en las mismas condiciones y un polímero obtenido finalmente se despresuriza y se seca durante una noche a 40 grados Celsius-50 grados Celsius.

Se mide por análisis elemental que el contenido de cada elemento es como se indica a continuación: C: 89,30 %, H: 7,836 % y N: 0,56 %. El contenido de O calculado es 2,308 %. Se calcula que el contenido molar de átomos de N es 0,400 mmol/g (un proceso de cálculo: 0,56/14/1), y se corrige que el contenido de carboxilo real es 0,386 mmol/g.

Polímero 18, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3413, 3060, 3001, 2923, 2852, 1704, 1654, 1617, 1495, 756. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 4

Síntesis de monómero



Síntesis de compuestos 19 y 20

A temperatura ambiente, se añaden hidruro sódico (contenido 60 %, 7,15 g, 178,7 mmol) y DMF (80 ml) en un matraz de reacción y se enfrían 0 grados Celsius; se gotea una solución en DMF (20 ml) de alcohol de p-vinilbencilo (1, 20 g, 149,0 mmol); después del goteo, se realiza agitación secuencialmente durante 30 minutos y después se gotea una solución en DMF (20 ml) de 1,6-dibromohexano (36,3 g, 149,0 mmol); después del goteo, la reacción se calienta a temperatura ambiente y se realiza agitación secuencialmente durante 5 horas; se añade cloruro de amonio saturado para interrumpir la reacción, se realiza extracción con MTBE; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 19 (15,9 g, rendimiento 36 %) y un compuesto 20 (3,91 g, rendimiento 15 %).

La RMN del Compuesto 19 y el Compuesto 20 es consistente con la indicada en la literatura (Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 6979-6983).

Síntesis del compuesto 22

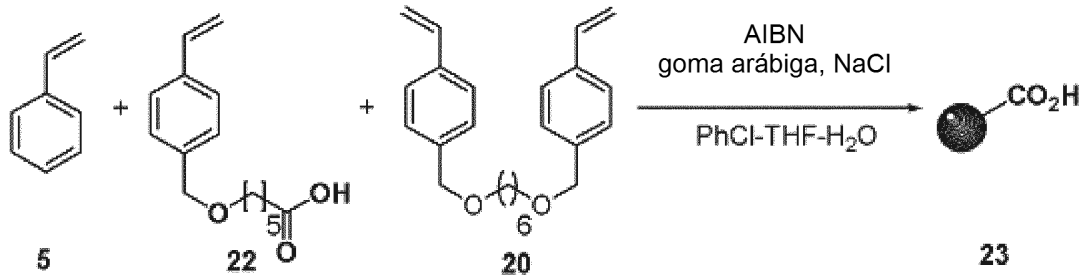
A temperatura ambiente, el compuesto 19 (12 g, 40,0 mmol) y dimetilsulfóxido (36 ml) se añaden en un matraz de reacción, después se añade una solución acuosa (12 ml) de carbonato potásico (11,1 g), se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas; la temperatura se reduce a temperatura ambiente y se añade agua para realizar la disolución, y después se realiza extracción con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinan, se lavan con cloruro de amonio saturado, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 21 (7,1 g, rendimiento 75 %).

El compuesto 21 (6,8 g, 29 mmol) y TEMPO (318 mg, 2 mmol) se suspenden en acetonitrilo (120 ml) y una sal tampón (90 ml, 0,67 N, pH = 6,7) de hidrogenofosfato sódico y dihidrogenofosfato sódico, y se calientan a 35 grados Celsius; una solución acuosa (22 ml) de clorito sódico (5,25 g, 58 mmol) y una solución diluida de hipoclorito sódico (0,23 ml de hipoclorito sódico con una concentración de 9 % se diluye a 7,2 ml, 2,0 %mol) se añaden lentamente en el sistema de reacción al mismo tiempo en 0,5 horas, se agitan a 35 grados Celsius hasta que se realiza por completo la reacción y se enfría a temperatura ambiente; se añade agua (30 ml) y el valor de pH se regula a 8,0 con una solución de hidróxido sódico con una concentración de 2 N; un sólido de color blanco obtenido se filtra y se lava con MTBE (30 ml x 3); se recoge un sólido y se suspende en MTBE (60 ml) y agua (40 ml); el valor de pH de una fase acuosa se regula a 3~4 con ácido clorhídrico con una concentración de 2 N; se realiza reposo para separar las fases orgánicas; la fase acuosa se extrae con MTBE (30 ml); las fases orgánicas se combinan, se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran para retirar el agente de secado; un filtrado se concentra para obtener un compuesto

sólido de color blanco 22 (3,64 g, rendimiento 77 %).

Compuesto 22: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,28-1,35 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 5H), 2,33-2,36 (m, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,18 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H).

Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (1,5 g), cloruro sódico (3,0 g) y agua (150 ml) en un matraz de cuatro bocas y 500 ml montado con un agitador mecánico, se sopla nitrógeno durante 5 horas; una solución en clorobenceno (9,0 g) y en THF (1,0 g) de estireno (5, 5 g, 48 mmol), un monómero (22, 640 mg, 2,58 mmol), un monómero (20, 350 mg, 1,03 mmol) y AIBN (250,8 mg, 0,3 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces mediante una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (100 ml x 2) y metanol (100 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (100 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 23 (4,40 g, rendimiento 75 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,433 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 100~750 μm.

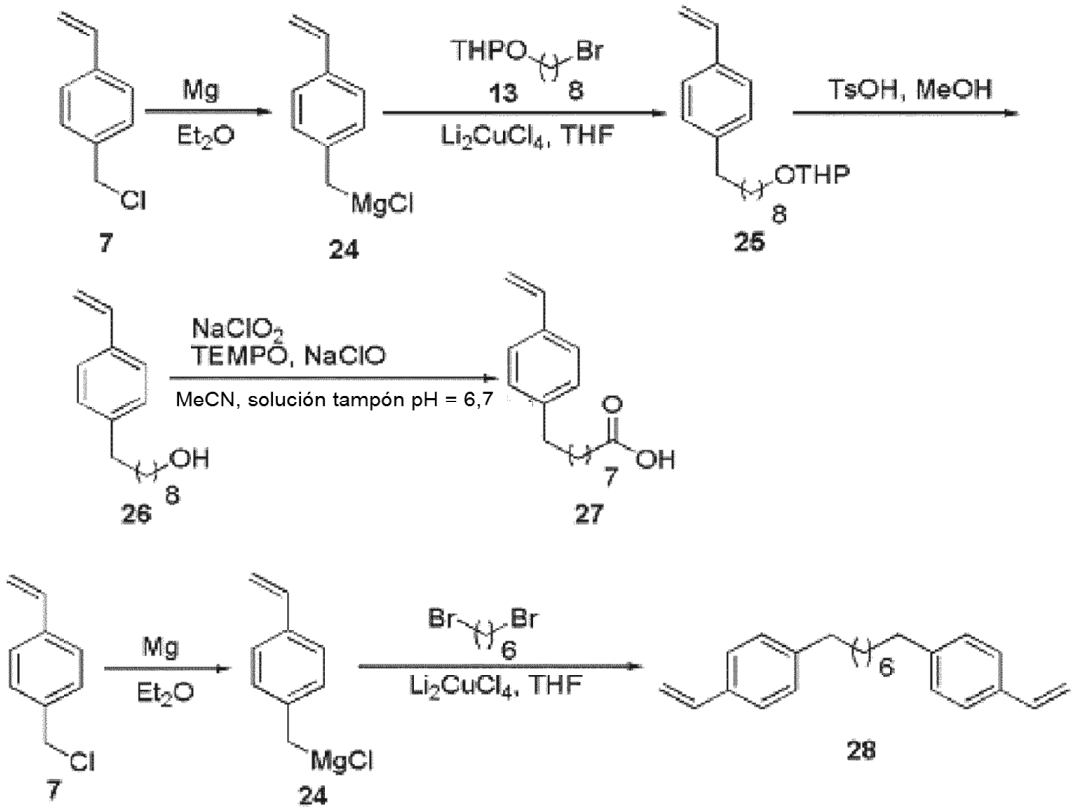
El contenido de carboxilo se mide de acuerdo con el siguiente método:
A temperatura ambiente, se suspende 1,0 g del compuesto 23 en 40 ml de diclorometano y se deja reposar durante 30-40 minutos; después se añaden 2,0 g de bencilamina, 220 mg de 4-dimetilaminopiridina y 1,87 g de trietilamina en condiciones de agitación y finalmente se añaden por lotes 3,56 g de EDCI; se realiza agitación durante una noche; el sistema se somete a filtración por succión y se lava con diclorometano, THF, metanol, agua y metanol uno por uno; un polímero obtenido se hace reaccionar adicionalmente dos veces en las mismas condiciones y un polímero obtenido finalmente se despresuriza y se seca durante una noche a 40 grados Celsius-50 grados Celsius.

Se mide por análisis elemental que el contenido de cada elemento es como se indica a continuación: C: 89,89 %, H: 7,735 % y N: 0,54 %. El contenido de O calculado es 1,835 %. Se calcula que el contenido molar de átomos de N es 1,835 mmol/g (un proceso de cálculo: 0,54/14/1), y se corrige que el contenido de carboxilo real es 0,378 mmol/g.

Polímero 23, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3413, 3025, 2922, 2851, 1653, 1601, 1493, 1452, 695. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 5

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 27

A temperatura ambiente, se añaden trozos de magnesio (7,07 g, 295 mmol) y éter (12 ml) a un matraz de reacción, después se disuelve cloruro de p-vinilbencilo (7,15 g, 98,3 mmol) en 100 ml de éter, se añade aproximadamente un 6 % de la solución y se calienta ligeramente para provocar una reacción, después la solución restante se gotea lentamente en el sistema de reacción mientras el sistema de reacción se mantiene ligeramente en ebullición; después del goteo, el sistema de reacción se agita durante 0,5 horas a 38 grados Celsius~40 grados Celsius, después se enfría a temperatura ambiente y se conserva para su uso posterior.

El compuesto 13 (19,2 g, 65,5 mmol) y THF (40 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade una solución en THF (2,6 ml, 2,6 mmol) de tetraclorocuprato de litio y se enfría a 0 grados Celsius; se gotea una solución en éter del compuesto 24 recién preparado anterior, después del goteo, la temperatura se eleva a temperatura ambiente de manera natural para realizar una reacción durante 24 horas; la reacción se interrumpe con cloruro de amonio saturado con un volumen de 15 veces, y se realiza filtrado a través de una capa de diatomita para retirar un sólido generado, y después se realiza extracción con MTBE; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción para obtener un producto en bruto (17,4 g) de un compuesto 25 que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

El producto en bruto (17,4 g) del compuesto 25 se disuelve en metanol (160 ml), se añade ácido p-toluenosulfónico (564 mg, 3,27 mmol), se realiza agitación a temperatura ambiente hasta que se realiza por completo una reacción; una solución de reacción se concentra y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 26 (11,0 g, rendimiento 68 %).

El compuesto 26 (10 g, 40,6 mmol) y TEMPO (445 mg, 2,85 mmol) se suspenden en acetonitrilo (180 ml) y una sal tampón (135 ml, 0,67 N, pH = 6,7) de hidrogenofosfato sódico y dihidrogenofosfato sódico, y se calientan a 35 grados Celsius; una solución acuosa (32 ml) de clorito sódico (8,16 g, 81,5 mmol) y una solución diluida de hipoclorito sódico (0,32 ml de una solución de hipoclorito sódico con una concentración de 9 % se diluye a 10 ml, 2,0 %mol) se añaden lentamente en el sistema de reacción al mismo tiempo en 0,5 horas, se agitan a 35 grados Celsius hasta que se realiza por completo la reacción y se enfría a temperatura ambiente; se añade agua (80 ml) y el valor de pH se regula a 8,0 con una solución de hidróxido sódico con una concentración de 2 N; un sólido de color

blanco obtenido se filtra y se lava con MTBE (50 ml x 3); se recoge un sólido y se suspende en MTBE (100 ml) y agua (80 ml); el valor de pH de una fase acuosa se regula a 3~4 con ácido clorhídrico con una concentración de 2 N; se realiza reposo para separar las fases orgánicas; la fase acuosa se extrae con MTBE (40 ml); las fases orgánicas se combinan, se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran para retirar el agente de secado; un filtrado se concentra para obtener un compuesto 27 (8,98 g, rendimiento 85 %).

Compuesto 27: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,25-1,34 (m, 8H), 1,56-1,66 (m, 4H), 2,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,18 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

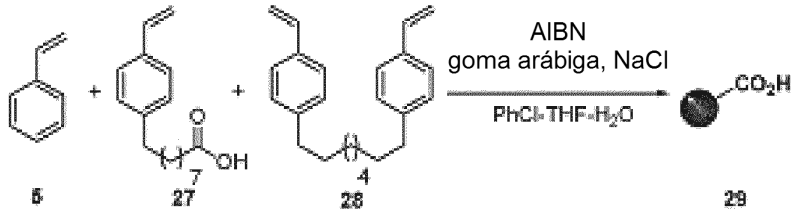
Síntesis del compuesto 28

Se añaden trozos de magnesio (7,07 g, 295 mmol) y éter (12 ml) a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se disuelve cloruro de p-vinilbencilo (7, 15 g, 98,3 mmol) en 100 ml de éter, se añade aproximadamente un 6 % de la solución y se calienta ligeramente para provocar una reacción, después la solución restante se gotea lentamente en el sistema de reacción mientras el sistema de reacción se mantiene ligeramente en ebullición; después del goteo, el sistema de reacción se agita durante 0,5 horas a 38 grados Celsius~40 grados Celsius, se enfría a temperatura ambiente y se conserva para su uso posterior.

Se añaden 1,6-dibromohexano (6,0 g, 24,6 mmol) y THF (20 ml) a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade una solución en THF (2 ml, 2 mmol) de tetraclorocuprato de litio y se enfría a 0 grados Celsius; se gotea una solución en éter del compuesto 24 recién preparado anterior; después del goteo, la temperatura se eleva a temperatura ambiente de manera natural para realizar una reacción durante 24 horas; la reacción se interrumpe con cloruro de amonio saturado con un volumen de 15 veces, y se realiza filtrado a través de una capa de diatomita para retirar un sólido generado, y después se realiza extracción con MTBE; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 28 (5,95 g, rendimiento 76 %).

Compuesto 28: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,24-1,36 (m, 8H), 1,57-1,65 (m, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 5,20 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 5,71 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 6,71 (dd, *J* = 17,5, 10,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H).

<u>Copolimerización</u>



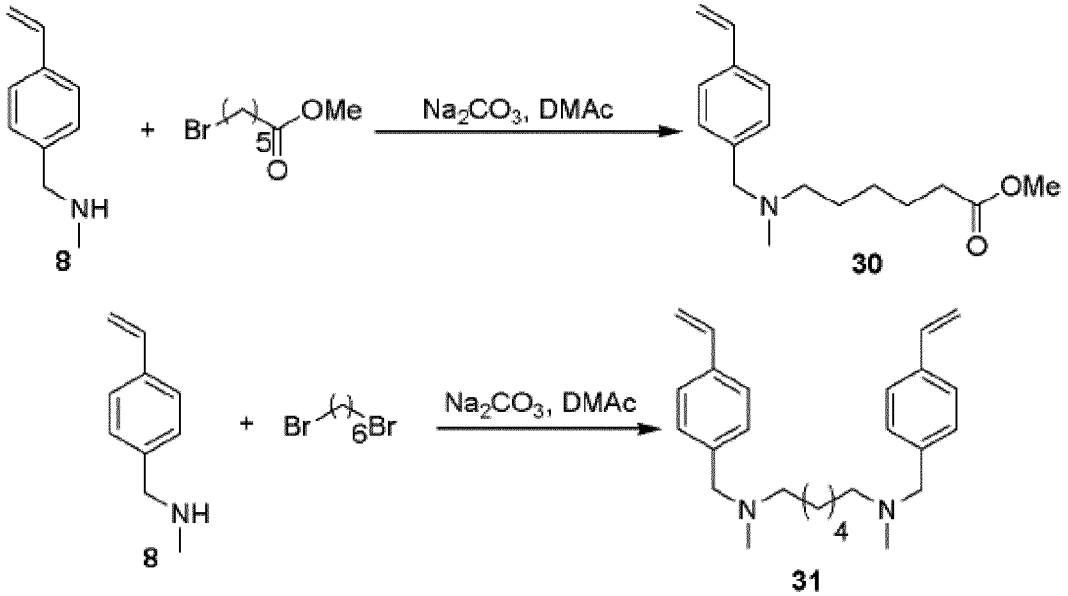
A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (1,3 g), cloruro sódico (2,6 g) y agua (130 ml) en un matraz de cuatro bocas y 500 ml montado con un agitador mecánico, se sopla nitrógeno durante 5 horas; una solución en clorobenceno (6,2 g) y en THF (1,2 g) de estireno (5, 5 g, 48 mmol), un monómero (27, 747 mg, 2,87 mmol), un monómero (28, 414 mg, 1,30 mmol) y AIBN (50,8 mg, 0,3 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces mediante una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 20 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (100 ml x 2) y metanol (100 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (100 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 29 (4,31 g, rendimiento 70 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,465 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 150~750 μm.

Valores medidos de análisis elemental: C: 90,07 %, H: 8,259 %, y el contenido de O obtenido es 1,671 %. Por lo tanto, el contenido de carboxilo real es aproximadamente 0,522 mmol/g.

Polímero 29, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 3026, 2922, 2851, 1705, 1493, 1452, 697. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 6

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 30

La síntesis del compuesto 8 es la misma que la de la Realización 2.

El producto en bruto del compuesto 8 (9,57 g, 65 mmol, obtenido de acuerdo con el rendimiento teórico de la última etapa), carbonato sódico (14,4 g, 135,8 mmol), 6-bromohexanoato de metilo (16,3 g, 78 mmol) y N,N-dimetilacetamida (50 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente; una solución de reacción se calienta a 75 grados Celsius para que reaccione durante 16 horas, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 30 (9,84 g, rendimiento 55 %).

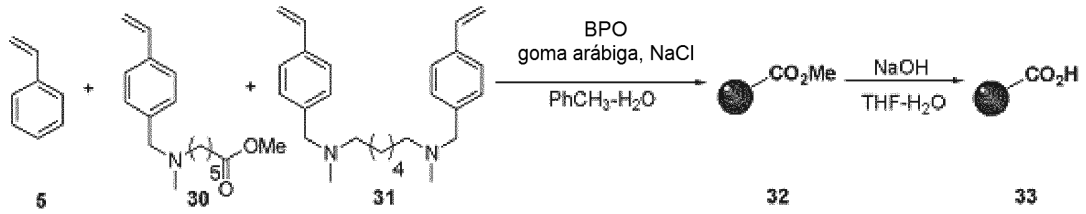
Compuesto 30: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,27-1,37 (m, 2H), 1,51 (dd, *J* = 14,8, 7,5 Hz, 2H), 1,62 (dd, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,32 (dt, *J* = 15,2, 7,4 Hz, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 17,7, 10,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1Hz, 2H).

Síntesis del compuesto 31

El producto en bruto del compuesto 8 (9,27 g, 63 mmol, obtenido de acuerdo con el rendimiento teórico de la última etapa), carbonato sódico (14,6 g, 138 mmol), 1,6-dibromohexano (5,12 g, 21 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente; una solución de reacción se calienta a 75 grados Celsius para que reaccione durante 16 horas, después se diluye con agua y se extra con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción; un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 31 (3,88 g, rendimiento 49 %).

Compuesto 31: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,27-1,34 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,32-2,35 (m, 4H), 3,46 (s, 4H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 5,73 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, *J* = 17,6; 10,9 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H).

Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (2,0 g), cloruro sódico (5 g) y agua (240 ml) en un matraz de cuatro bocas y 1000 ml montado con un agitador mecánico, se sopla nitrógeno durante 5 horas; una solución en tolueno (11,4 g) de estireno (5, 10 g, 96 mmol), un monómero (30, 1,11 g, 4,04 mmol), un monómero (31, 376 mg, 1,0 mmol) y BOP (145 mg, 0,6 mmol) se despresuriza y se desgasifica tres veces con una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 90 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (120 ml x 2) y metanol (120 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (120 ml) durante 10 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 32 (7,7 g, rendimiento 67 %), que tiene un contenido de grupo éster de 0,352 mmol/g que se calcula de acuerdo con las proporciones de los monómeros usados.

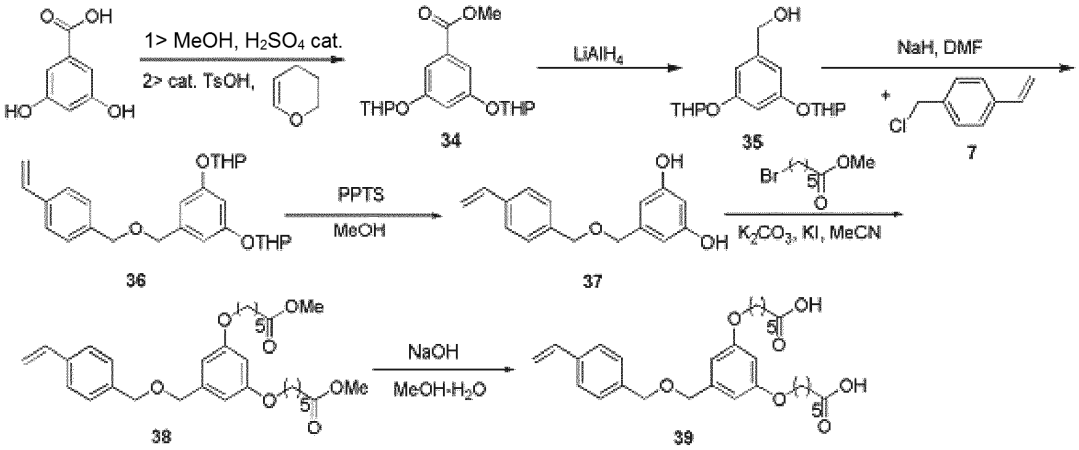
A temperatura ambiente, el polímero 32 (7,7 g, aproximadamente 2,71 mmol) se suspende en THF (77 ml) y se deja reposar durante 0,5 horas; después se añade una solución acuosa (36 ml) de hidróxido sódico (2,17 g, 54 mmol), la temperatura se eleva a 50 grados Celsius y se realiza agitación durante 3 días; se realiza filtración y se realiza lavado con agua, ácido clorhídrico con una concentración de 1 mol/l, agua, bicarbonato sódico saturado, agua y metanol uno por uno, y se realiza secado para obtener un polímero 33 (7,1 g), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,352 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 150~750 µm.

Valores medidos de análisis elemental: C: 90,10 %, H: 7,930 %, N: 0,82 %, y el contenido de O calculado es 1,150 %. Por lo tanto, el contenido de carboxilo real es aproximadamente 0,359 mmol/g.

Polímero 33, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3443, 3025, 2921, 2852, 1601, 1493, 1452, 755, 696. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 7

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 37

se añaden ácido 3,5-dihidroxibenzoico (50 g, 324,4 mmol) y metanol (500 ml) a un matraz de reacción a temperatura ambiente y después se añade ácido sulfúrico concentrado (5 g); una solución mixta se calienta hasta que se realiza una reacción a reflujo durante 10 horas; una solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, se despresuriza y se concentra hasta que no hay fracción, se disuelve con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y un salmuera saturada, respectivamente, después se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra

para retirar el agente de secado, se despresuriza y se concentra hasta que no hay fracción; un producto en bruto se añade con diclorometano (750 ml) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (3,08 g, 16 mmol) y se enfría a 0 grados Celsius; se gotea dihidropirano (81,8 g, 974 mmol); después del goteo, la temperatura se recupera a temperatura ambiente de manera natural y se realiza una reacción; después de realizar completamente la reacción, el sistema se inactiva con $NaHCO_3$ con un volumen de 10 veces; las fases orgánicas se separan, se lava con un salmuera saturada con un volumen de 5 veces, y después se seca con sulfato sódico anhidro; se realiza filtración para retirar el agente de secado y se realizan despresurización y concentración hasta que no hay fracción para obtener un producto en bruto de un compuesto 34 (98,2 g, rendimiento de aproximadamente 90 %), que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

Se añaden hidruro de litio y aluminio (12,2 g, 321 mmol) y THF (200 ml) a un matraz de reacción a temperatura ambiente y después se enfrían a 0 grados Celsius; se gotea una solución en THF (800 ml) del compuesto 34 (98 g, 292 mmol); después del goteo, se realiza secuencialmente agitación durante 30 minutos y después se realiza inactivación con agua (12,2 g), hidróxido sódico (24,4 g) con una concentración de 10 % y agua (36,6 g); se realiza filtrado y una torta de filtro se lava con THF y se realiza concentración para obtener un compuesto 35 (88,2 g, rendimiento 98 %), que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

Se añaden NaH (contenido 60 %, 7,05 g, 176 mmol) y DMF (180 ml) a un matraz de reacción a temperatura ambiente y se enfría a 0 grados Celsius; se gotea una solución en DMF (45 ml) del compuesto 35 (50 g, 162 mmol); después del goteo, se realiza secuencialmente agitación durante 0,5 horas y después se gotea cloruro de p-vinilbencilo (7, 26,8 g, 176 mmol); la temperatura de una solución mixta se aumenta a temperatura ambiente de manera natural y se agita durante 4 horas; la reacción se interrumpe con cloruro de amonio saturado y se realiza extracción con MTBE; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran para retirar el agente de secado, se despresurizan y se concentran hasta que no hay fracción para obtener un producto en bruto de un compuesto 36, que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

El producto en bruto del compuesto 36 y metanol (400 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade p-toluenosulfonato de piridinio (4,07 g, 16,2 mmol) y se realiza agitación a temperatura ambiente durante 18 horas; el sistema de reacción se concentra hasta que no hay fracción, y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 37 (35,2 g, rendimiento de dos etapas 85 %).

Compuesto 37: RMN ^{1}H (d_6-DMSO, 400 MHz): δ 4,35 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,25 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,73 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 9,22 (s, 2H).

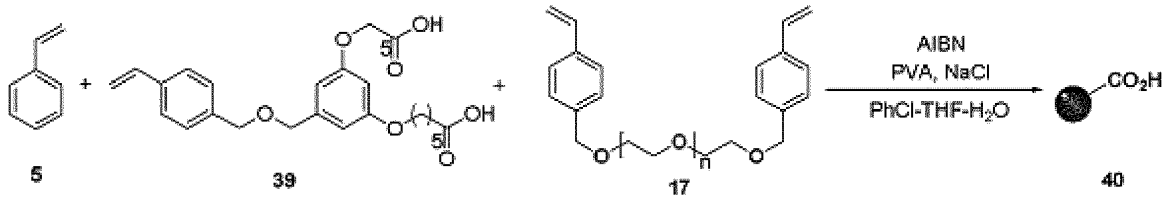
Síntesis del compuesto 39

El compuesto 37 (6,0 g, 23,4 mmol), 6-bromohexanoato de metilo (10,76 g, 51,5 mmol), carbonato potásico (7,12 g, 51,5 mmol), yoduro potásico (777 mg, 4,7 mmol) y acetonitrilo (120 ml) se añaden en un matraz de reacción a temperatura ambiente; una solución de reacción se calienta hasta que se realiza una reacción a reflujo durante 20 horas; se realizan despresurización y filtración para retirar un sólido, un filtrado se despresuriza y se concentra hasta que no hay fracción, y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 38 (8,42 g, rendimiento 92 %).

El compuesto 38 (9,72 g, 18,9 mmol) y metanol (50 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade una solución acuosa (20 ml) de NaOH (2,27 g, 56,8 mmol); se realiza agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se realizan despresurización y concentración para retirar la mayoría del metanol, el resto se diluye con agua y después se lava con MTBE; una fase acuosa se regula a pH≤2 con ácido clorhídrico con una concentración de 3 N y después se extrae con EtOAc; las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato sódico anhidro; se realiza filtración para retirar el agente de secado y se realizan despresurización y concentración para obtener un compuesto 39 (8,42 g, rendimiento 92 %).

Compuesto 39: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,48-1,56 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,75-1,81 (m, 4H), 2,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H), 3,94 (t, *J* = 6,3 Hz, 4H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 6,37 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden alcohol de polivinilo (2,0 g), cloruro sódico (2,0 g) y agua (200 ml) en un matraz de cuatro bocas y 1000 ml con un agitador mecánico, se calientan hasta que se disuelven por completo y se enfrían a temperatura ambiente; se sopla nitrógeno durante 5 horas, una solución en clorobenceno (10,3 g) y THF (3,4 g) de estireno (5, 8 g, 76,8 mmol), un monómero (39, 0,98 g, 2,02 mmol), un monómero (17, preparado en la Realización 3, 1,28 g, 2,02 mmol) y AIBN (131,4 mg, 0,8 mmol) se despresuriza y se desgasifica tres veces con una bomba de aceite, y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (120 ml x 2) y metanol (120 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (120 ml) durante 16 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 40 (7,39 g, rendimiento 72 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,393 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 100~900 μm.

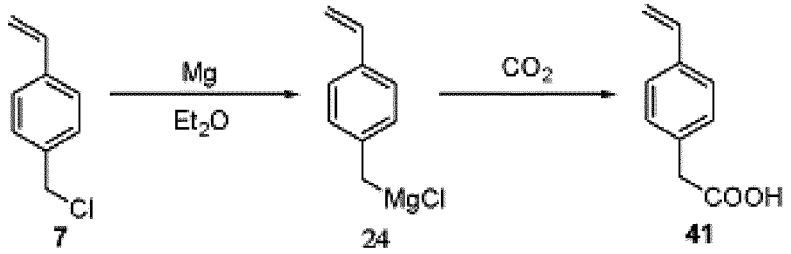
El contenido de carboxilo se mide de acuerdo con el siguiente método: A temperatura ambiente, se suspende 1,0 g del compuesto 40 en 40 ml de diclorometano y se deja reposar durante 30-40 minutos; después se añaden 2,0 g de bencilamina, 220 mg de 4-dimetilaminopiridina y 1,87 g de trietilamina en condiciones de agitación, por último se añaden en lotes 3,56 g de EDCI y se realiza agitación durante una noche; el sistema se somete a filtración por succión y se lava con diclorometano, THF, metanol, agua y metanol uno por uno; un polímero obtenido se hace reaccionar adicionalmente dos veces en las mismas condiciones y un polímero obtenido finalmente se despresuriza y se seca durante una noche a 40 grados Celsius~ 50 grados Celsius.

Se mide por análisis elemental que el contenido de cada elemento es como se indica a continuación: C: 87,23 %, H: 7,799 % y N: 0,57 %; el contenido de O calculado es 4,41 %, se calcula que el contenido molar de átomos de N es 0,407 mmol/g, y se corrige que el contenido de carboxilo real es 0,393 mmol/g.

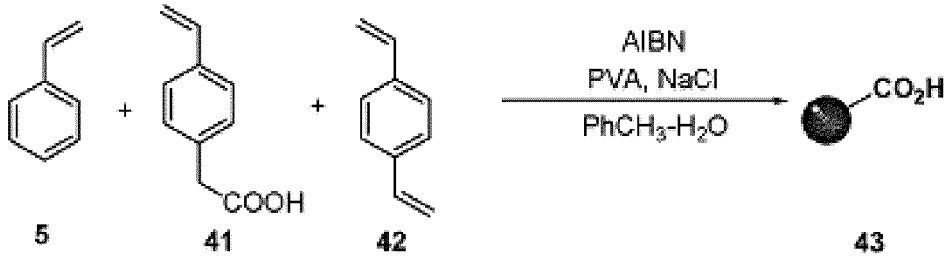
Polímero 40, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3025, 3001, 2921, 1737, 1601, 1493, 1452, 756, 695, 536. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 8

Síntesis de monómero



El monómero 41 se prepara con referencia a una literatura (Macromolecules, 2004, 37: 377-384). Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden alcohol de polivinilo (0,6 g), cloruro sódico (1,2 g) y agua (120 ml) en un matraz de cuatro bocas y 500 ml con un agitador mecánico, se calientan hasta que se disuelven por completo y se enfrían a

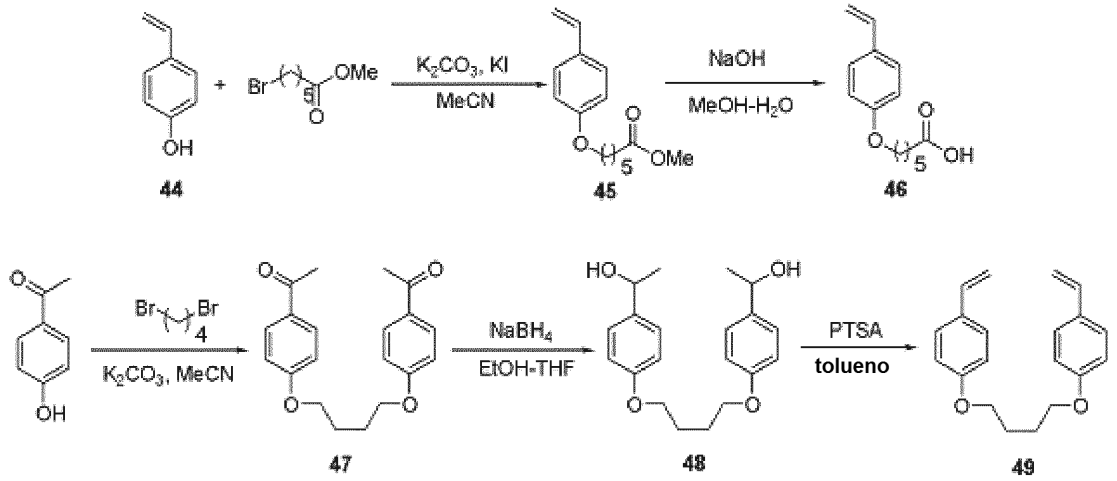
temperatura ambiente; se sopla nitrógeno durante 5 horas, una solución en tolueno (4,8 g) de estireno (5, 8 g, 76,8 mmol), un monómero (41, 1,23 g, 6,98 mmol), un monómero (42, contenido 55 %, una mezcla de p-divinil benceno y o-divinil benceno, 0,83 g, 3,49 mmol) y AIBN (115 mg, 0,7 mmol) se despresuriza y se desgasifica tres veces con una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (120 ml x 2) y metanol (120 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (120 ml) durante 16 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 43 (7,36 g, rendimiento 76 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,721 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 200-900 µm.

Valores medidos de análisis elemental: C: 89,59 %, H: 7,577 %, y el contenido de O calculado es 2,833 %. Por lo tanto, el contenido de carboxilo real es aproximadamente 0,885 mmol/g.

Polímero 43, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3025, 2921, 2851, 1601, 1493, 1452, 756, 696. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 9

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 46

A temperatura ambiente, se añaden p-hidroxiestireno (44, 5,0 g, 41 mmol), 6-bromohexanoato de metilo (10,76 g, 51,5 mmol), carbonato potásico (7,12 g, 51,5 mmol), yoduro potásico (690 mg, 0,41 mmol) y acetonitrilo (75 ml) en un matraz de reacción; una solución de reacción se calienta hasta que se realiza una reacción a reflujo durante 20 horas; se realizan despresurización y filtración para retirar un sólido, un filtrado se despresuriza y se concentra hasta que no hay fracción, y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 45 (8,96 g, rendimiento 88 %).

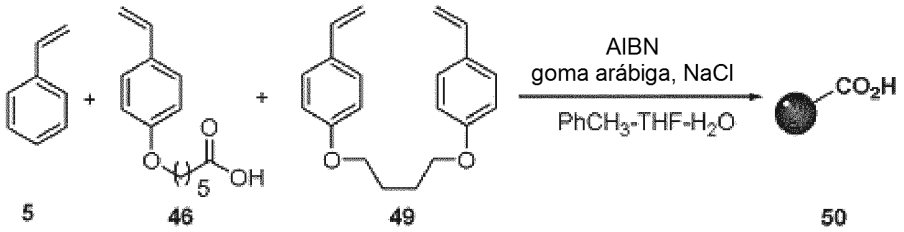
El compuesto 45 (8,8 g, 35,4 mmol) y metanol (45 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade una solución acuosa (20 ml) de NaOH (2,12 g, 53,1 mmol), se realiza agitación a temperatura ambiente durante 1 hora; se realizan despresurización y concentración para retirar la mayoría del metanol, el resto se diluye con agua y después se lava con MTBE; una fase acuosa se regula a pH ≤2 con ácido clorhídrico con una concentración de 3 mol/l y después se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se combinan y se secan con sulfato sódico anhidro; se realiza filtración para retirar el agente de secado y se realizan despresurización y concentración para obtener un compuesto 46 (7,88 g, rendimiento 95 %).

Compuesto 46: RMN ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,29-1,36 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

Síntesis del compuesto 49

El compuesto 49 se sintetiza con referencia a una literatura (Chemical reagents: 2006, 28: *1-2).*

Copolimerización



A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (1,5 g), cloruro sódico (1,2 g) y agua (150 ml) en un matraz de cuatro bocas y 500 ml montado con un agitador mecánico; se sopla nitrógeno durante 5 horas, una solución en tolueno (10 g) y THF (3,6 g) de estireno (5, 12 g, 115,2 mmol), un monómero (46, 1,14 g, 4,88 mmol l), un monómero (49, 538,7 mg, 1,83 mmol) y AIBN (98 mg, 0,6 mmol) se despresuriza y se desgasifica tres veces con una bomba de aceite y después se añade a una fase violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (150 ml x 2) y metanol (150 ml), respectivamente, después se extrae y se lava con THF (150 ml) durante 16 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 50 (10,8 g, rendimiento 79 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,359 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 200~800 μm.

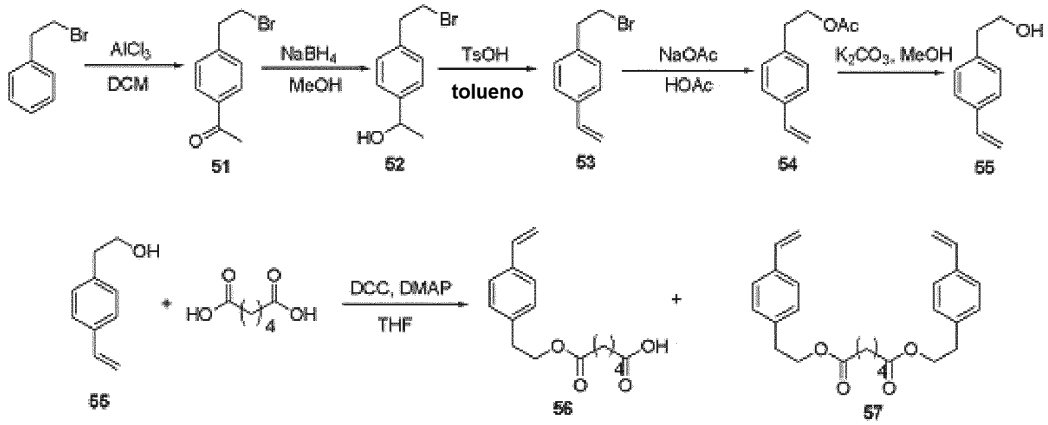
El contenido de carboxilo se mide de acuerdo con el siguiente método:
A temperatura ambiente, se suspende 1,0 g del polímero 50 en 40 ml de diclorometano y se deja reposar durante 30~40 minutos; después se añaden 2,0 g de bencilamina, 220 mg de 4-dimetilaminopiridina y 1,87 g de trietilamina en condiciones de agitación; por último se añaden en lotes 3,56 g de EDCI y se realiza agitación durante una noche; el sistema se somete a filtración por succión y se lava con diclorometano, THF, metanol, agua y metanol uno por uno; un polímero obtenido se hace reaccionar adicionalmente dos veces en las mismas condiciones y un polímero obtenido finalmente se despresuriza y se seca durante una noche a 40 grados Celsius-50 grados Celsius.

Se mide por análisis elemental que el contenido de cada elemento es como se indica a continuación: C: 90,38 %, H: 7,740 %, y N: 0,45 %; el contenido de O calculado es 1,430 %, se calcula que el contenido molar de átomos de N es 0,321 mmol/g, y se corrige que el contenido de carboxilo real es 0,312 mmol/g.

Polímero 50, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3413, 3060, 3025, 2921, 2852, 1601, 1493, 1452, 1250, 1028, 756, 696. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 10

Síntesis de monómero



Síntesis del compuesto 53

A temperatura ambiente, se añaden cloruro de aluminio anhidro (400 g, 3 mol) y diclorometano (1,5 l) en un matraz de reacción y se enfrían a 0 grados Celsius; se gotea una solución en diclorometano (500 ml) de cloruro de acetilo (234,7 g, 3 mol) y después se gotea una solución en diclorometano (500 ml) de β-bromoetilbenceno (500 g, 2,72 mmol); el sistema de reacción se agita secuencialmente a 0 grados Celsius durante 3 horas y se vierte en agua enfriada con hielo para realizar la inactivación; las soluciones se separan y las fases orgánicas se extraen con

diclorometano; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se despresurizan y se concentran para obtener un producto en bruto (567 g, rendimiento 92 %) de un compuesto 51, que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa. Se muestra mediante una fase líquida que la proporción de isómeros para con respecto a isómeros orto es 8,2:1.

El producto en bruto (550 g, 2,42 mol) del compuesto 51 y metanol (2,8 ml) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente y se enfrían a 0 grados Celsius; se añade por lotes borohidruro sódico (36,7 g, 0,97 mol); el sistema de reacción se agita secuencialmente a 0 grados Celsius durante 5 horas, se vierte en cloruro de amonio saturado para interrumpir la reacción; y después se extrae con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada, se despresurizan y se concentran para obtener un producto en bruto (555 g, rendimiento 100 %) de un compuesto 52, que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

El producto en bruto (550 g, 2,42 mol) del compuesto 52 y metanol (8,2 l) se añaden a un matraz de reacción a temperatura ambiente, se añade monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (11,4 g, 6,0 mmol); se realiza calentamiento hasta que sucede el reflujo, el agua generada por el sistema se separa mediante un separador de agua; después de realizarse completamente la reacción, la temperatura se reduce a temperatura ambiente, se realiza lavado con bicarbonato sódico saturado y salmuera saturada, se realiza filtrado mediante una capa de gel de sílice y después se realiza concentración hasta que no hay fracción; un producto en bruto se somete a destilación a presión reducida para obtener un compuesto 53 (460 g, rendimiento 90 %) y se muestra por RMN que la proporción de isómeros para con respecto a isómeros orto es 7,7:1.

Compuesto 53: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0Hz, 1H).

Síntesis del compuesto 55

A temperatura ambiente, el compuesto 53 (80 g, 379 mmol) y ácido acético (240 ml) se añaden a un matraz de reacción, después se añade acetato sódico anhidro (74,4 g, 758 mmol), se realizan calentamiento y reflujo durante 24 horas; la temperatura se reduce a temperatura ambiente, el sistema se gotea lentamente en a una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con un baño de hielo-agua, y después se extrae con acetato de etilo; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada y después se concentran hasta que no hay fracción para obtener un producto en bruto (72,4 g) de un compuesto 54, que se usa directamente en una reacción de la siguiente etapa.

El producto en bruto del compuesto 54 (72,4 g) obtenido en la última etapa y metanol (500 ml) se añaden en un matraz de reacción a temperatura ambiente, después se añade carbonato potásico (105 g, 757 mmol), se realiza agitación durante 2 horas; el sistema de reacción se concentra hasta que no hay fracción, se añaden MTBE y agua para realizar la separación de la solución, una fase acuosa se extrae adicionalmente con MTBE; las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera saturada y después se concentran hasta que no hay fracción, y un producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 55 (46,5 g, rendimiento 83 %).

Compuesto 55: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,96 (s a, 1H), 2,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

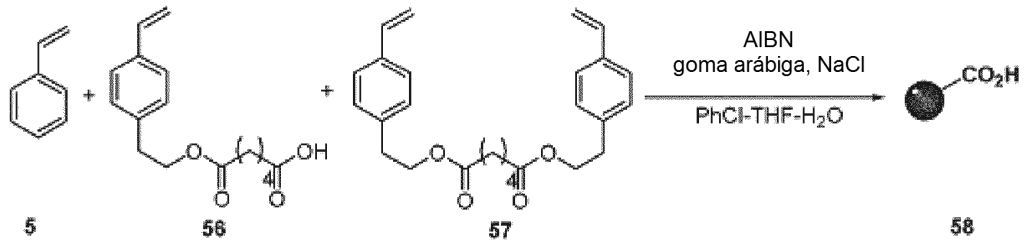
Síntesis de compuestos 56 y 57

A temperatura ambiente, se añade por lotes diciclohexilcarbodiimida (30,4 g, 148 mmol) en una solución en THF (300 ml) del compuesto 55 (20 g, 135 mmol), ácido adípico (18,1 g, 135 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,65 g, 13,5 mmol); se realiza agitación secuencialmente durante 4 horas a temperatura ambiente, se realiza filtración para retirar una sustancia insoluble; el resto se disuelve con acetato de etilo (300 ml), se lava con ácido clorhídrico (100 ml x 2) con una concentración de 1 N, se seca con sulfato sódico anhidro y después se concentra hasta que no hay fracción y los restos se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un compuesto 56 (14,9 g, rendimiento 40 %) y un compuesto 57 (11,2 g, rendimiento 41 %).

Compuesto 56: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,66-1,70 (m, 4H), 2,35-2,41 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,26 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Compuesto 57: RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,65-1,70 (m, 4H), 2,34-2,39 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 4,42 (t, *J* = 6,5 Hz, 4H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 5,74 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 6,72 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H).

Copolimerización



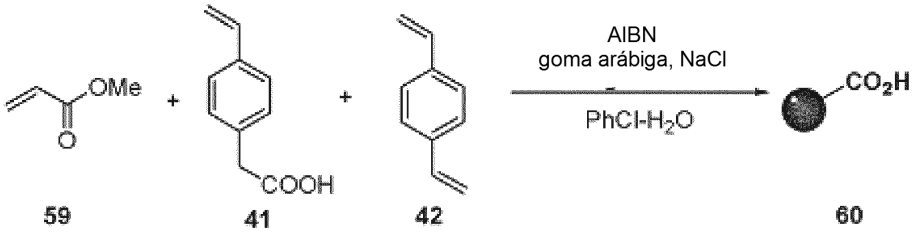
A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (4 g), cloruro sódico (8 g) y agua (300 ml) en un matraz de cuatro bocas y 1000 ml montado con un agitador mecánico; se sopla nitrógeno durante 5 horas, una solución en clorobenceno (63 g) y en THF (14 g) de estireno (5, 30 g, 288 mmol), un monómero (56, 3,83 g, 13,86 mmol), un monómero (57, 2,5 g, 6,16 mmol) y AIBN (303 mg, 1,85 mmol) se despresuriza y desgasifica tres veces mediante una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco se filtra, se lava con agua (400 ml x 2) y metanol (400 ml) respectivamente, después se extrae y se lava con THF (400 ml) durante 16 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 58 (29,8 g, rendimiento 82 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,381 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 200~900 μm.

El contenido de carboxilo se mide de acuerdo con el mismo método que en la Realización 1 y el contenido de carboxilo es aproximadamente 0,331 mmol/g.

Polímero 58, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3025, 2921, 2852, 1704, 1601, 1493, 1452, 757, 694. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Realización 11

Copolimerización



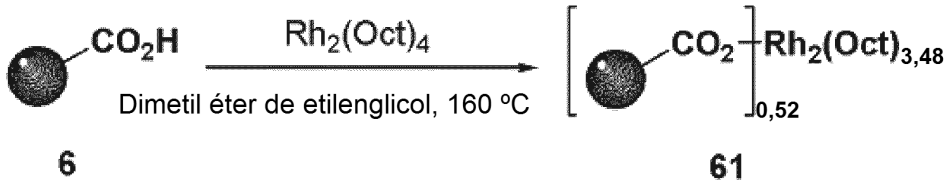
A temperatura ambiente, se añaden goma arábiga (0,9 g), cloruro sódico (1,8 g) y agua (90 ml) en un matraz de cuatro bocas y 500 ml montado con un agitador mecánico; se sopla nitrógeno durante 5 horas; una solución en clorobenceno (18 g) de metacrilato (5,15 g, 174 mmol), un monómero (41, preparada en la Realización 8, 1,88 g, 13,86 mmol), un monómero (42, contenido 55 %, una mezcla de o-divinilbenceno y p-divinilbenceno, 2,28 g, 11,6 mmol) y AIBN (196 mg, 1,2 mmol) se despresuriza y se desgasifica tres veces con una bomba de aceite y después se añade a una fase acuosa violentamente agitada; una solución de reacción se calienta a 80 grados Celsius y se agita durante 24 horas; un sólido de color blanco obtenido se filtra, se lava con agua (250 ml x 2) y metanol (250 ml) respectivamente, después se extrae y se lava con THF (250 ml) durante 16 horas en un extractor Soxhlet y se seca al vacío para obtener un polímero 60 (14,5 g, rendimiento 80 %), que tiene un contenido de carboxilo teórico de 0,764 mmol/g. El tamaño de partícula principal del polímero en un estado seco está en el intervalo de 200~900 μm.

Polímero 60, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3414, 3025, 2921, 2852, 1737, 1715, 1601, 1493, 1452, 757, 696, 534. No hay pico de absorción a aproximadamente 1800 cm^{-1}, lo que indica que los dobles enlaces se han polimerizado por completo.

Se preparan catalizadores de metal soportado en las Realizaciones 12 a 18 usando los polímeros anteriores vehículos, y se preparan intermedios de antibiótico mediante los catalizadores de metal soportado a través de reacciones de carbeno.

Realización 12

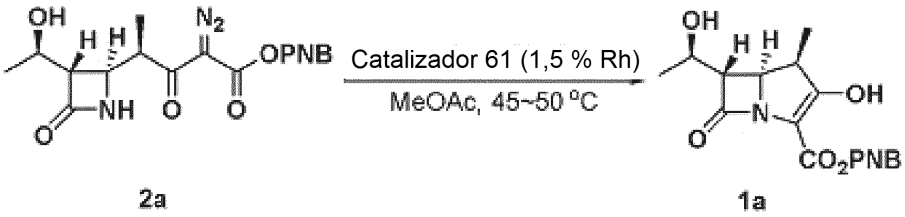
Reacción de intercambio de rodio



El polímero 6 (1,0 g, 0,358 mmol-CO_2H/g, preparado en la Realización 1), octanoato de rodio (557 mg, 0,716 mmol) y dimetil éter de dietilenglicol (20 ml) se añaden a un matraz de reacción y se calientan a 160 grados Celsius; 1 hora después, una mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade THF (20 ml) y se realiza agitación durante 10 minutos; se realiza filtración y un polímero se lava con THF hasta que el filtrado es incoloro; el filtrado se recoge para recuperar octanoato de rodio sin reaccionar; un polímero obtenido se lava con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) secuencialmente, y después se despresuriza y se seca para obtener un catalizador de rodio de color verde oscuro 61. Se mide mediante un instrumento de espectro de plasma acoplado inductivamente (ICP) que el contenido de rodio es 38190 ppm (0,37 mmol/g).

Catalizador 61, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3060, 3025, 2922, 2850, 1735, 1601, 1578, 1492, 1452, 1413, 1153, 754, 695.

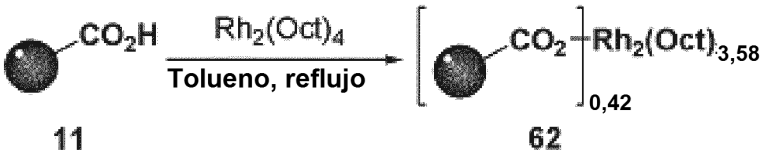
Reacción de inserción de carbeno



El catalizador 61 (324 mg, 0,12 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2a (3,0 g, 7,7 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 61 y se lava con acetato de metilo (3 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1a se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) es 99,6 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 0,6 %.

Realización 13

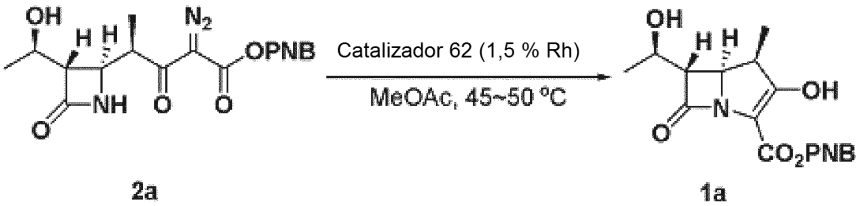
Reacción de intercambio de rodio



El polímero 11 (1,0 g, 0,365 mmol-CO_2H/g, preparado en la Realización 2), octanoato de rodio (568 mg, 0,716 mmol) y tolueno (20 ml) se añaden en un matraz de reacción y se calientan a reflujo; Después de 12 horas, una mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade THF (20 ml) y se realiza agitación durante 10 minutos; se realiza filtración y un polímero se lava con THF hasta que el filtrado es incoloro; el filtrado se recoge para recuperar octanoato de rodio sin reaccionar; un polímero obtenido se lava con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) secuencialmente, y después se despresuriza y se seca para obtener un catalizador de rodio de color verde oscuro 62. Se mide por ICP que el contenido de rodio es 32390 ppm (0,31 mmol/g).

Catalizador 62, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 3025, 2923, 2850, 1735, 1618, 1523, 1492, 1130, 695.

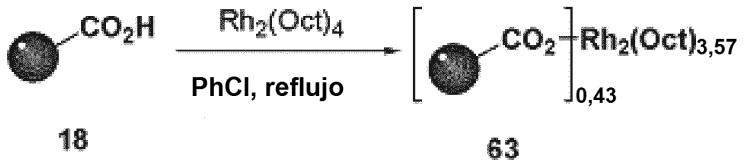
Reacción de inserción de carbeno



El catalizador 62 (448 mg, 0,12 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2a (3,0 g, 7,7 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 62 y se lava con acetato de metilo (3 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1a se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es 98,2 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 1,0 %.

Realización 14

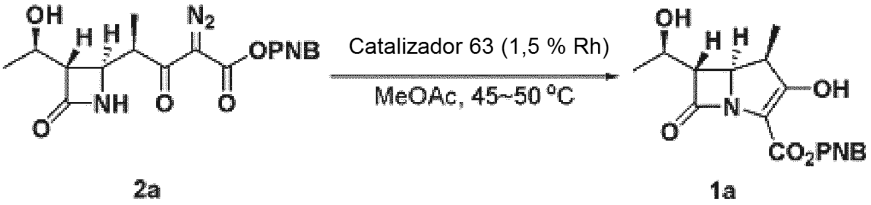
Reacción de intercambio de rodio



El polímero 18 (1,0 g, 0,433 mmol-CO_2H/g, preparado en la Realización 3), octanoato de rodio (628 mg, 0,808 mmol) y clorobenceno (20 ml) se añaden en un matraz de reacción y se calientan a reflujo; Después de 2 horas, una mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade THF (20 ml) y se realiza agitación durante 10 minutos; se realiza filtración y un polímero se lava con THF hasta que el filtrado es incoloro; el filtrado se recoge para recuperar octanoato de rodio sin reaccionar; un polímero obtenido se lava con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) secuencialmente, y después se despresuriza y se seca para obtener un catalizador de rodio de color verde oscuro 63. Se mide por ICP que el contenido de rodio es 37730 ppm (0,37 mmol/g).

Catalizador 63, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 3025, 2920, 2851, 1601, 1608, 1493, 1452, 1102, 756, 695.

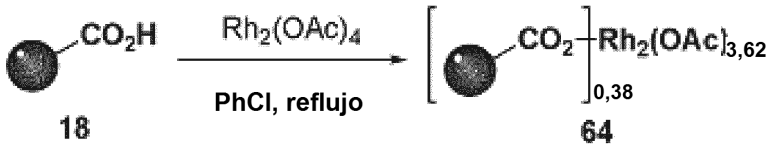
Reacción de inserción de carbeno



El catalizador 63 (327 mg, 0,12 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2a (3,0 g, 7,7 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 63 y se lava con acetato de metilo (3 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1a se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es 100,2 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 0,6 %.

Realización 15

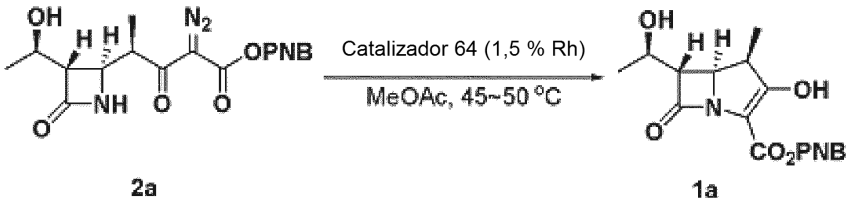
Reacción de intercambio de rodio



El polímero 18 (1,0 g, 0,433 mmol-CO_2H/g, preparado en la Realización 3), acetato de rodio (182 mg, 0,650 mmol) y clorobenceno (20 ml) se añaden en un matraz de reacción y se calientan a reflujo; Después de 2 horas, una mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade THF (20 ml) y se realiza agitación durante 10 minutos; se realiza filtración y un polímero se lava con THF hasta que el filtrado es incoloro; el filtrado se recoge para recuperar acetato de rodio sin reaccionar; un polímero obtenido se lava con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) secuencialmente, y después se despresuriza y se seca para obtener un catalizador de rodio de color verde oscuro 64. Se mide por ICP que el contenido de rodio es 34240 ppm (0,33 mmol/g).

Catalizador 64, FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3419, 3024, 2921, 2851, 1601, 1493, 1451, 1130, 754, 695.

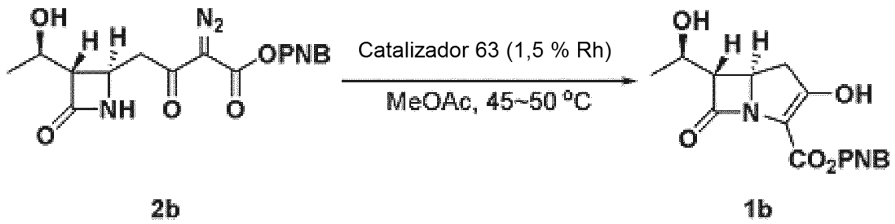
Reacción de inserción de carbeno



El catalizador 64 (353 mg, 0,12 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2a (3,0 g, 7,7 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 64 y se lava con acetato de metilo (3 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1a se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es 95,2 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 1,0 %.

Realización 16

Reacción de inserción de carbeno

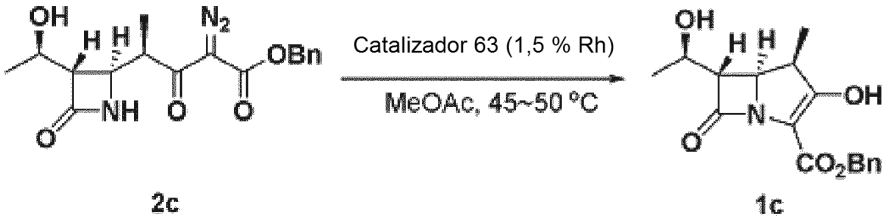


El catalizador 63 (540 mg, 0,2 mmol Rh) y acetato de metilo (40 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2b (5,0 g, 13,3 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 63 y se lava con acetato de metilo (5 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1b se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es

96,4 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 0,8 %.

Realización 17

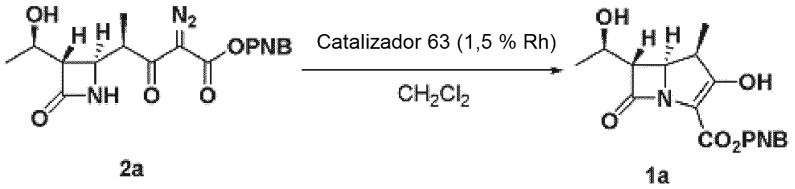
Reacción de inserción de carbeno



El catalizador 63 (540 mg, 0,2 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2c (5,0 g, 14,5 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 63 y se lava con acetato de metilo (5 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1c se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es 96,4 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 0,8 %.

Realización 18

Reacción de inserción de carbeno

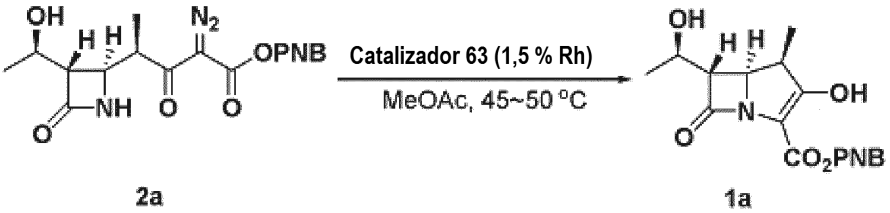


El catalizador 63 (540 mg, 0,2 mmol Rh) y diclorometano (40 ml) se añaden en un matraz de reacción y se realiza hinchamiento durante 0,5 horas a temperatura ambiente; se añade de una vez un compuesto 2a (5,0 g, 14,5 mmol) y después una mezcla de reacción se calienta para tener una reacción a reflujo; después de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra para retirar el catalizador 63 y se lava con diclorometano (5 ml x 2); las fases orgánicas combinadas que contienen un compuesto 1a se usan directamente en una esterificación de fosfato de la siguiente etapa. El rendimiento externo estándar de HPLC es 97,4 % (el uso de una reacción con octanoato de rodio tiene un catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es inferior al 0,5 %.

Las Realizaciones 19 a 21 son pruebas de reacciones por lotes o reacciones en fase móvil continua.

Realización 19

Recuperación y reciclado de catalizador de rodio en reacciones por lotes



El catalizador 63 (327 mg, 0,12 mmol Rh) y acetato de metilo (24 ml) se añaden en un matraz de reacción, se realiza hinchado a temperatura ambiente durante 0,5 horas; se añade de una vez un compuesto 2a (3,0 g, 7,7 mmol), después la mezcla de reacción se calienta a 45 grados Celsius~50 grados Celsius para que reaccione, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente después de completarse la reacción, se realiza filtración para recuperar el

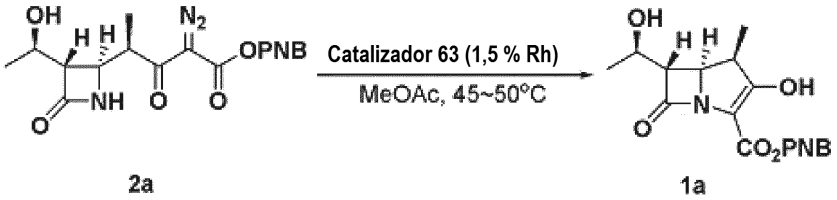
catalizador 63 y después el catalizador 63 se lava con acetato de metilo (5 ml x 2) y se utiliza directamente en el siguiente ciclo. El catalizador soportado 63 puede utilizarse más de 20 veces reducción evidente en el rendimiento de reacción. Un resultado es como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempos de retención	1	6	11	20
Tiempo de reacción/h	1,0	1,5	2,0	5,0
% de rendimiento estándar externo de HPLC (usando una reacción con octanoato de rodio como catalizador de referencia)	100,2	99,6	100,0	98,9

Realización 20

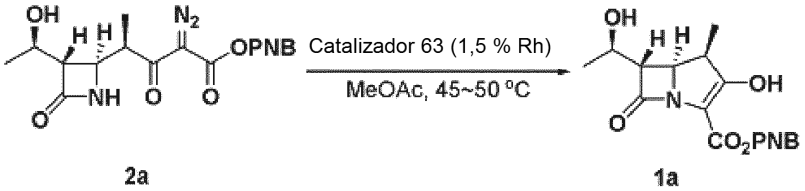
Reacción de fase móvil continua catalizada por un catalizador de rodio soportado



El catalizador 63 (1,1 g, 0,42 mmol Rh, aproximadamente 5 ml) y acetato de metilo (50 ml) se añaden a un matraz de reacción, se realiza hinchado a temperatura ambiente durante 1 horas; se añaden 20 ml de una carga de fibra de vidrio en espiral en el sistema y se agita uniformemente; después el sistema se carga en un reactor tubular por un método húmedo y la temperatura de la chaqueta se controla a 55 grados Celsius; se disuelven 15,0 g de 2a (38,4 mmol) en 120 ml de acetato de metilo, se realiza agitación a temperatura ambiente hasta que se obtiene una fase homogénea y la fase homogénea se bombea en el reactor tubular a un caudal de 2,0 ml/min mediante una bomba de émbolo; se monta un frasco de recepción detrás del tubo de reacción para recibir el sistema después de la reacción; el líquido recibido se somete representación después de realizar el apisonamiento del material, y un resultado muestra que el rendimiento externo de HPLC es 99,0 % (usando una reacción con octanoato de rodio como catalizador de referencia), y la pérdida de rodio es menor del 0,6 %.

Realización 21

Reacción de fase móvil continua catalizada por un catalizador de rodio soportado



El catalizador 63 (1,1 g, 0,42 mmol Rh, aproximadamente 5 ml) y acetato de metilo (50 ml) se añaden a un matraz de reacción, se realiza hinchado a temperatura ambiente durante 1 horas; se añaden 20 ml de una carga de fibra de vidrio en espiral en el sistema y se agita uniformemente; el sistema se carga en un reactor tubular por un método húmedo, la temperatura de la chaqueta se controla a 45 grados Celsius; se disuelven 215 g de 2a (550,8 mmol) en 1,7 l de acetato de metilo, se realiza agitación a temperatura ambiente hasta que se obtiene una fase homogénea y la fase homogénea se bombea en el reactor tubular a un caudal de 0,8 ml/min mediante una bomba de émbolo; se monta un frasco de recepción detrás del tubo de reacción para recibir el sistema después de la reacción; las muestras se analizan de en un momento diferente después de realizar el apisonamiento del material, y un resultado es como se muestra en la Tabla 2. No hay una reducción evidente en el rendimiento de la reacción después haber procesado 215 g de materiales de partida continuamente en la reacción.

Tabla 2

Tiempo de reacción/h	0,5	15,0	35,0
% de rendimiento estándar externo de HPLC (usando una reacción con octanoato de rodio como catalizador de referencia)	98,9	99,5	100,0

Los polímeros que contienen un grupo carboxilo se preparan en las Realizaciones 22 a 27 mediante tres monómeros

de los mismos tipos pero diferente contenido molar, y se preparan catalizadores de metal soportado e intermedios de antibiótico penem (los métodos para sintetizar los monómeros en las Realizaciones 22 a 28 son los mismos que los de la Realización 1).

Realización 22

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 24,7 g, 237,4 mmol), un monómero (3, 62 g, 178,8 mmol) y un monómero (4, 82,7 g, 178,8 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque una sal de ácido orgánico de rodio es 2-dodecil decanoato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12.

Realización 23

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 29,6 g, 284,9 mmol), un monómero (3, 51,7 g, 149 mmol) y un monómero (4, 68,9 g, 149 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado, y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque la sal de ácido orgánico de rodio aplicada es pivalato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12 excepto por la cantidad de uso del catalizador. Basada en Rh, la cantidad de uso del catalizador de rodio soportado es 0,19 mmol.

Realización 24

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 61 g, 587,6 mmol), un monómero (3, 1 g, 3 mmol) y un monómero (4, 1,4 g, 3 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado, y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque la sal de ácido orgánico de rodio aplicada es acetato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12 excepto por la cantidad de uso del catalizador. Basada en Rh, la cantidad de uso del catalizador de rodio soportado es 0,0048 mmol.

Realización 25

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 49,4 g, 474,8 mmol), un monómero (3, 21 g, 59,6 mmol) y un monómero (4, 27,6 g, 59,6 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado, y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque la sal de ácido orgánico de rodio aplicada es acetato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12 excepto por la cantidad de uso del catalizador. Basada en Rh, la cantidad de uso del catalizador de rodio soportado es 0,2 mmol.

Realización 26

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 55,6 g, 534,2 mmol), un monómero (3, 16,5 g, 47,7 mmol) y un monómero (4, 5,5 g, 12 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado, y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque la sal de ácido orgánico de rodio aplicada es propionato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12 excepto por la cantidad de uso del catalizador. Basada en Rh, la cantidad de uso del catalizador de rodio soportado es 0,2 mmol.

Realización 27

Copolimerización: un método de operación y las condiciones técnicas de copolimerización son las mismas que las de la Realización 1, y lo que es diferentes es la cantidad de uso de cada monómero, las cantidades específicas de uso de los monómeros son como se indican a continuación: estireno (5, 55,6 g, 534,2 mmol), un monómero (3, 10,3 g, 30 mmol) y un monómero (4, 14 g, 30 mmol).

Reacción de intercambio de rodio: se usa un polímero obtenido en la copolimerización como vehículo para preparar un catalizador de rodio soportado, y un proceso de preparación específico es el mismo que el de la Realización 12 excepto porque la sal de ácido orgánico de rodio aplicada es acetato de rodio.

Reacción de inserción de carbeno: el catalizador de rodio soportado preparado en la reacción de intercambio de rodio se usa como catalizador para preparar un intermedio de antibiótico penem y los materiales de partida y procesos específicos son los mismos que los de la Realización 12 excepto por la cantidad de uso del catalizador. Basada en Rh, la cantidad de uso del catalizador de rodio soportado es 0,2 mmol.

Se midieron respectivamente los rendimientos estándar externos de HPCL (usando una reacción con octanoato de rodio como catalizador de referencia) y la pérdida de rodio de las reacciones de inserción de carbeno en las Realizaciones 22 a 27.

Un método para medir los rendimientos estándar externos de HPLC de las reacciones de inserción de carbeno es como se indica a continuación: en las mismas condiciones cromatográficas, una fase orgánica obtenida mediante una reacción usando octanoato de rodio como catalizador se usa como sustancia patrón, y las fases orgánicas obtenidas mediante las reacciones de inserción de carbeno se usan como muestras para analizar; los rendimientos estándar externos de las reacciones de inserción de carbeno se calculan de acuerdo con el siguiente hecho: la proporción del área de la sustancia patrón con respecto al área de las muestras para analizar es igual a la proporción de concentración de las dos. Un método para medir la pérdida de rodio es como se indica a continuación: el contenido de rodio se mide por un método de ICP tradicional, para calcular la pérdida de rodio. Los resultados de medición son como se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Elemento analizado	Realización 22	Realización 23	Realización 24	Realización 25	Realización 26	Realización 27
rendimiento estándar externo de HPLC	78,5 %	90,6 %	99,4 %	94,7 %	99,8 %	100,1 %
Pérdida de rodio	2 %	0,8 %	0,2 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %

Los datos anteriores demuestran que las realizaciones anteriores de la presente divulgación han implementado el siguiente efecto técnico: un polímero que contiene un grupo carboxilo proporcionado por la presente divulgación se usa como vehículo de un catalizador de metal soportado, de modo que las propiedades mecánicas del catalizador y la estabilidad de unión entre un principio activo de metal y el vehículo pueden mejorarse eficazmente. Por tanto, el catalizador de metal soportado puede reciclarse sin pérdida de la actividad, y la tasa de pérdida del metal caro en el catalizador es baja. Además, también puede mejorarse el rendimiento de reacción de un intermedio de antibiótico penem.

Lo anterior son únicamente realizaciones preferidas de la presente invención, pero no deben usarse para limitar su alcance.

REIVINDICACIONES

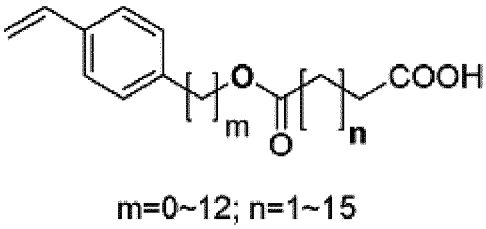
1. Un polímero que contiene un grupo carboxilo, en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 50 %~99 % de un monómero A;
(2) 0,5 %~25 % de un monómero B;
(3) 0,5 %~25 % de un monómero C;

en donde el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

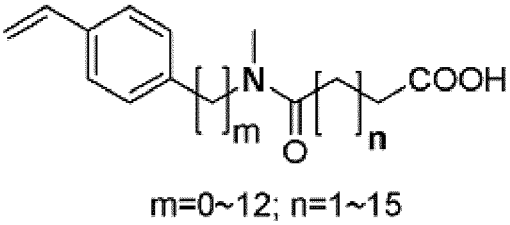
I

en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1-C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en las fórmulas (II-2), (II-3) y de (II-5) a (II-8):



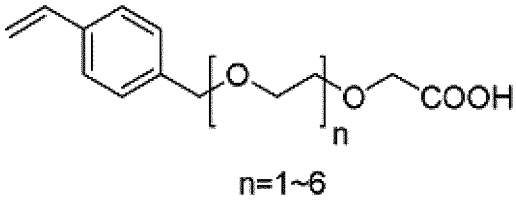
II-2

,



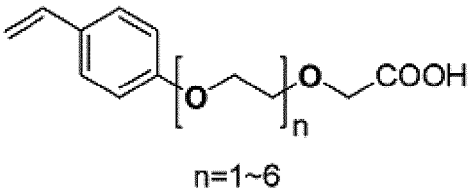
II-3

,



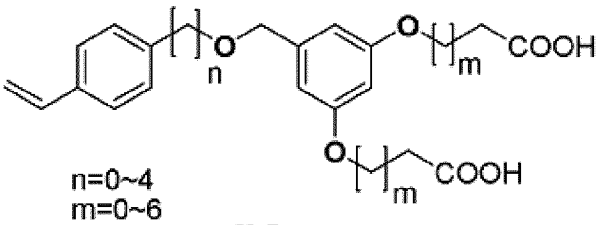
II-5

,



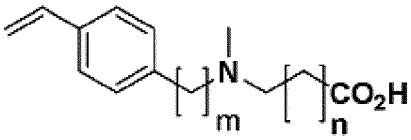
II-6

,



II-7

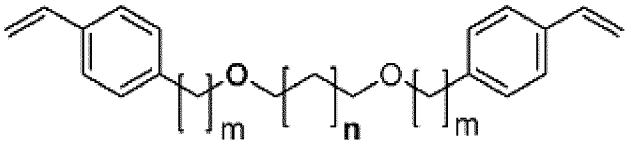
,



II-8

;

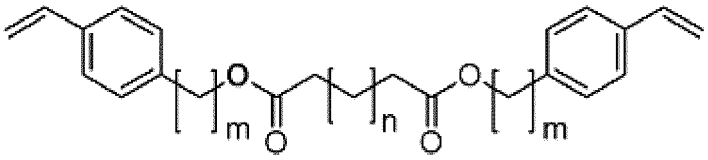
el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en las fórmulas (III-1) a (III-7):



m=0~12; n=0~15

III-1

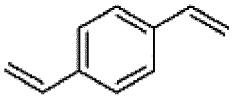
,



m=0~12; n= 0~15

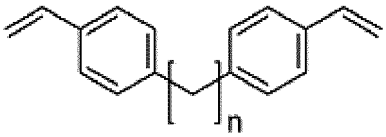
III-2

,



III-3

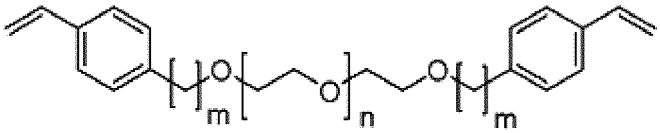
,



n=1~12

III-4

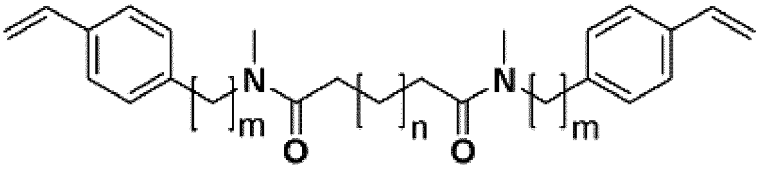
,



m = 0~12, n=1~10

III-5

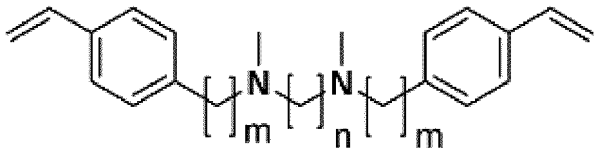
,



m=0~12; n=0~15

III-6

,



m=0~12; n=1~15

III-7

.

2. El polímero de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el R' es alquilo C1-C5, preferiblemente el R' es metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo.

3. El polímero de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 80 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~10 % del monómero B;
(3) 0,5 %~10 % del monómero C.

4. El polímero de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 90 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~8 % del monómero B;
(3) 0,5 %~5 % del monómero C.

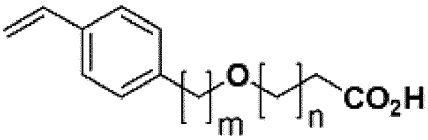
5. Un uso de un polímero que contiene un grupo carboxilo, en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 50 %~99 % de un monómero A;
(2) 0,5 %~25 % de un monómero B;
(3) 0,5 %~25 % de un monómero C;

en donde el monómero A tiene una estructura mostrada en la fórmula (I):

I

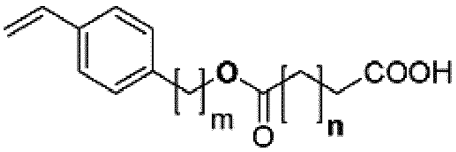
en el monómero A, R es fenilo o COOR', y R' es alquilo C1-C10;
el monómero B tiene una de las estructuras mostradas en las fórmulas (II-1) a (II-8):



m=0~12; n=1~15

II-1

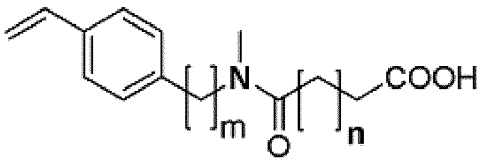
,



m=0~12; n=1~15

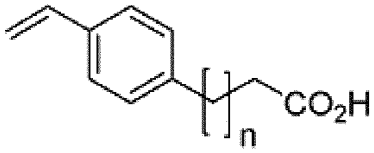
II-2

,



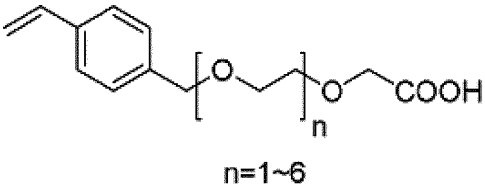
II-3

,



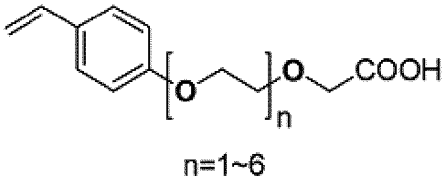
II-4

,



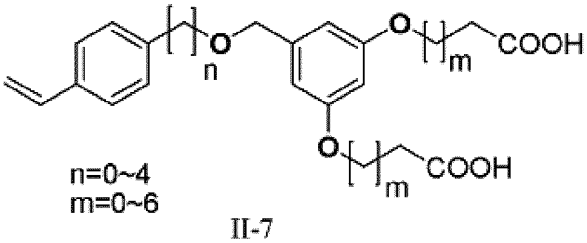
II-5

,



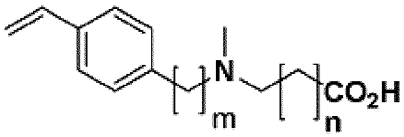
II-6

,



II-7

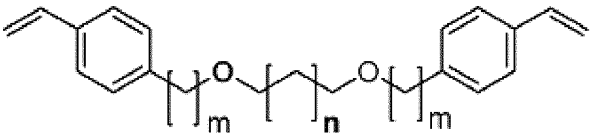
,



II-8

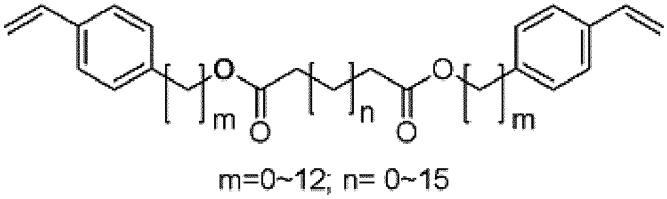
;

el monómero C tiene una de las estructuras mostradas en la fórmula (III-1) a (III-7):



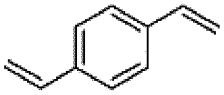
III-1

,



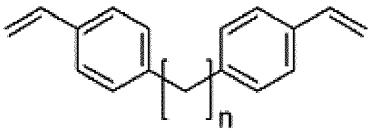
III-2

,



III-3

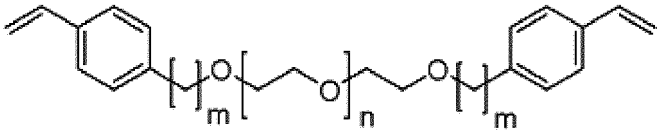
,



n=1~12

III-4

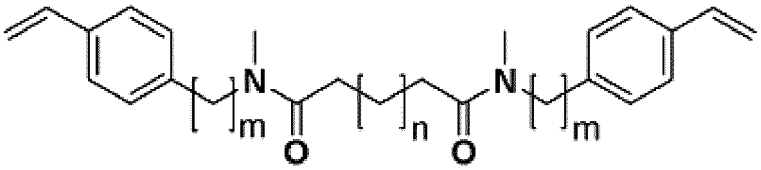
,



m = 0~12, n=1~10

III-5

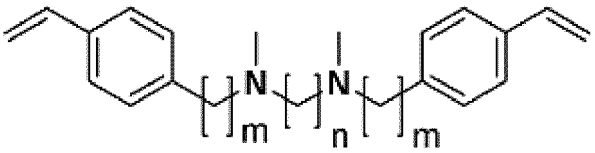
,



m=0~12; n=0~15

III-6

,



m=0~12; n=1~15

III-7

como vehículo de un catalizador de metal soportado.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el R' es alquilo C1-C5,
o el R' es metilo, etilo, isopropilo o *terc*-butilo,
o en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 80 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~10 % del monómero B;
(3) 0,5 %~10 % del monómero C,

o en donde el polímero se prepara polimerizando los siguientes monómeros con los porcentajes molares:

(1) 90 %~99 % del monómero A;
(2) 0,5 %~8 % del monómero B;
(3) 0,5 %~5 % del monómero C.

7. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que el catalizador de metal soportado es un catalizador de rodio soportado, un catalizador de paladio soportado, un catalizador de platino soportado, un catalizador de rutenio soportado o un catalizador de iridio soportado.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el catalizador de metal soportado es un catalizador de rodio

soportado que tiene una estructura mostrada en la siguiente fórmula (IV):

$$(P-COO)_xRh_2(OOCR^1)_{4-x}$$

IV

en la que R^1 es alquilo C1-C10, preferiblemente es metilo, etilo, *terc*-butilo, n-hexilo o n-heptilo; P-COO- es un residuo del polímero con el hidrógeno retirado, y x es cualquier número de 0,1-4,0.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de metal soportado se prepara mediante una reacción entre el polímero y una sal de ácido orgánico de rodio, siendo una ecuación de la reacción como se indica a continuación:

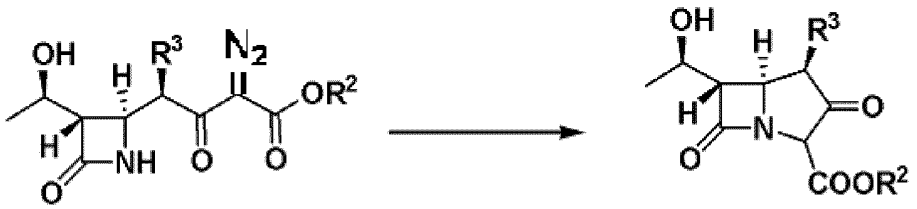
$$x\,P-COOH + Rh_2(OOCR^1)_4 \longrightarrow (P-COO)_xRh_2(OOCR^1)_{4-x} + x\,R^1COOH$$

en la que P-COOH es el polímero, x es cualquier número de 0,1-4,0, R^1 es alquilo C1-C10.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^1 es metilo, etilo, *terc*-butilo, n-hexilo o n-heptilo.

11. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que la reacción se realiza en un disolvente orgánico y el disolvente orgánico se selecciona entre tetrahidrofurano, tolueno, xileno, clorobenceno o dimetil éter de dietilenglicol.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de rodio soportado se usa para preparar un intermedio de antibiótico penem a través de una reacción de inserción de carbeno: bajo la catalización del catalizador de rodio soportado, el intermedio de antibiótico penem mostrado en la fórmula (VI) se prepara mediante un compuesto mostrado en la fórmula (V), y una ecuación de la reacción es de la siguiente manera:



V VI

en la que R^2 es p-nitrobencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, bencilo, p-clorobencilo, p-metilbencilo, alilo, metilo o etilo, y R^3 es hidrógeno o metilo.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la reacción se realiza en un disolvente orgánico, y el disolvente orgánico se selecciona entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, éter, diclorometano o 1,2-dicloroetano.

14. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en el que la proporción molar del catalizador de metal soportado con respecto al compuesto mostrado en la fórmula (V) es 1:50-2000.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la temperatura de reacción es 20 grados Celsius-50 grados Celsius.