

化学

环(L-丙-L-脯)二肽的合成

郭 帅 黄龙江 滕大为*

(青岛科技大学化工学院, 青岛 266042)

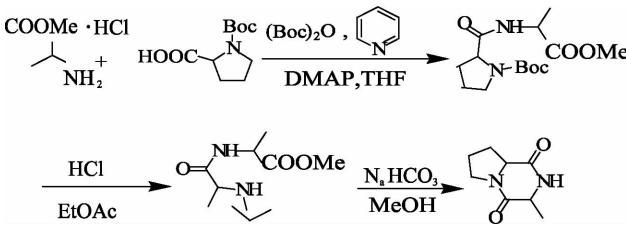
摘要 以 L-(+)-丙氨酸和 N-叔丁氧羰基-L-(+)-脯氨酸为原料, 分别经中和、缩合、脱保护、环化反应后, 以 65.3% 的总产率合成得到了新型催化剂环(L-丙-L-脯)二肽, 结构经 IR、¹H NMR、¹³C NMR、元素分析等表征。

关键词 环(L-丙-L-脯)二肽 L-(+)-丙氨酸 N-叔丁氧羰基-L-(+)-脯氨酸 合成

中图法分类号 O625.636; **文献标志码** A

环二肽属于 2,5-哌嗪二酮的衍生物, 具有生物活性和催化活性的多样性^[1]。20世纪 80 年代, 由于 Merrifield 固相合成方法的成功, 使肽的合成技术越来越成熟^[2]。在半自动、全自动的多肽合成中, 环肽作为一种重要的副产物, 促进了环肽的合成和应用研究^[3]。近年来手性环状二肽在不对称氰醇化反应中的催化活性受到关注^[4]。此外, 在生物模拟、药物合成、纳米分子器件以及生物传感器等方面也得到了广泛应用^[5,6]。

现以 L-(+)-丙氨酸和 N-叔丁氧羰基-L-(+)-脯氨酸为原料, 经中和、缩合、脱保护、环化等步骤合成环二肽。合成路线如下。



1 实验

1.1 仪器与试剂

所用的熔点仪为 MP-21 型, 温度计熔点未校正; 红外光谱仪为 Nicolet MX - 1, 固体样品用溴化钾压片法; 核磁共振使用 Brucker - 300 型仪器, 除了特别说明以外均 TMS 为内标, 除注明外所有均用氘代氯仿为溶剂; 元素分析用 CHNS/O Analyzer-2400 型仪器; 比旋光度用 Atago AP-300 型自动旋光仪; 所用的原料均为分析纯, 薄层 GF-254 和柱层析 (200~300 目) 所用硅胶均为青岛海洋化工厂生产。

1.2 实验步骤

1.2.1 丙氨酸甲酯盐酸盐的制备

在 100 mL 的圆底烧瓶中, 加入甲醇 50 mL, 在冰水浴冷却和搅拌下滴加二氯亚砜 1.45 mL (20 mmol), 混合液在冰水浴冷却下搅拌 0.5 h 后, 再加入 L-丙氨酸 1 g, 在室温下继续搅拌 24 h。TLC 跟踪反应完成, 减压旋干溶剂, 得到白色固体 1.38 g, 收率 99%。

1.2.2 N-叔丁氧羰基-脯氨酸酰丙氨酸甲酯的制备

在 100 mL 的圆底烧瓶中, 加入无水四氢呋喃 10 mL, 再加入丙氨酸甲酯盐酸盐 1.38 g (9.8 mmol), Boc-Pro-OH 1.94 g (9.0 mmol), 吡啶 2 mL (24.7 mmol), DMAP (催化量), 全部混合后, 在氩气

2009年7月20日收到 青岛科技大学引进人才启动基金资助
第一作者简介: 郭 帅, 男, 硕士研究生。研究方向: 药物化学。E-mail: guoshine23@hotmail.com。

*通信作者简介: 滕大为, 教授, 研究方向: 不对称合成方法及生物活性物质的合成与构效关系。

保护下加入溶于无水四氢呋喃的(Boc)₂O,室温下搅拌0.5 h,再加入丙氨酸甲酯盐酸盐,室温下搅拌12 h。TLC跟踪反应完成,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1),旋干溶剂得到黄色固体2.67 g,收率:88%。mp:(258.5~259.4)℃, [α]_D²⁵=-106.1°,(C=1 CH₃OH)。¹H NMR(CDCl₃,300 MHz):1.39(d,3H),1.48(s,9H),1.60(m,2H),1.88(q,2H),3.47(t,2H),3.75(s,3H),4.31(t,1H),4.59(s,1H);¹³C NMR(CDCl₃,300MHz):171.28,157.19,79.86,62.73,51.98,48.14,46.95,29.41,28.50,22.16,17.19;IR(KBr, cm⁻¹):3288.4,2961.5,2859.8,1712.8,1655.3。元素分析,C₁₄H₂₄O₅N₂,实测值(计算值),%:C56.01(55.98),H8.01(8.05),N9.40(9.33),O26.57(26.63)。

1.2.3 脯氨酰丙氨酸甲酯的制备

在100 mL的圆底烧瓶中装入N-叔丁氧羰基-脯氨酰丙氨酸甲酯(0.5 g, 1.85 mmol),加入乙酸乙酯25 mL,再加入3 mol/L的HCl的乙酸乙酯液(HCl/EtOAc)20 mL,冰水浴下搅拌1 h,在冰水浴中减压蒸掉溶剂,以甲醇-乙醚重结晶得白色固体270 mg,收率:90%。mp:(242.9~243.8)℃。元素分析,C₉H₁₆O₂N₃,实测值(计算值),%:C 54.09(53.98),H7.91(8.05),N13.85(13.99),O24.14(23.97)。

1.2.4 环(L-丙-L-脯)二肽的制备

在50 mL的圆底烧瓶中装入脯氨酰丙氨酸甲酯270 mg(1.58 mmol)和10 mL甲醇,用NaHCO₃调节为pH7—8,加热回流20 h,过滤,柱层析纯化(乙酸乙酯:甲醇=2:1),最后得到白色固体186 mg,收率:83%。mp:144.9~145.5℃, [α]_D²⁵=-121.6°,(C=0.3 CH₃OH)。¹H NMR(CDCl₃,300 MHz):1.48(d,3H),2.05(m,4H),3.59(m,2H),4.14(t,1H),5.81(s,1H);IR(KBr, cm⁻¹):3430.2,3012.7,2881.9,1679.2,1457.5。元素分析C₈H₁₂N₂O₂,实测值(计算值),%:C57.20(57.13)H7.12(7.19)N16.71(16.66)O18.96(19.03)。

2 结果与讨论

2.1 缩合反应催化剂的选择

DMAP在碱性条件下与(Boc)₂O反应生成的中间体利于缩合反应的进行。实验发现,与合成环二肽常用的DCC缩合法相比,选择(Boc)₂O作为耦合试剂,DMAP作为催化剂,不但缩短了反应时间,而且避免了产物的消旋。

2.2 脱保护试剂的选择

氨基脱保护常用的试剂是三氟乙酸(TFA)。考虑到三氟乙酸的成本较高且毒性较大,在工业化生产中是不可取的,所以在第三步反应中选择采用价廉且沸点较低的HCl的乙酸乙酯液代替TFA脱Boc保护。

3 结论

从L-(+)-丙氨酸和N-叔丁氧羰基-L-(+)-脯氨酸出发,经四步反应合成了目标产物,并采用红外光谱、核磁共振氢谱、核磁共振碳谱以及元素分析确定了其结构为环(L-丙-L-脯)二肽,从原料出发,四步总产率为65.3%,产率适中。因此,该路线对于研究新型催化剂环(L-丙-L-脯)二肽的合成是可行的。

参 考 文 献

- 苏镜娱,吕杨.海洋多氯二酮哌嗪的分子结构研究.化学学报,1995;53:90—93
- Ueda T,Saito M,Kato T. Facile synthesis of cyclic dipeptides detection of racemization. Bull Chem Soc Jpn,1983;56(2):568—572
- 陈心,罗素兰,张本,等.多肽固相合成的研究进展.生物技术,2006;16(1):81—83
- 童跃进,丁孟贤.以Cyclo-(L-Phe-His)催化的芳香氰醇的不对称合成.应用化学,1990;7(1):23—27
- Nitecki D E, Halpern B, Wesdey J W. A simple route to sterically pure diketopiperazines. J Org Chem,1968;33:864—866
- 周维善,庄治平.不对称合成.北京:科学出版社,1991

The Application of FAO/UNEP-Land Cover Classification System

LU Peng, CHEN Sheng-bo, ZHOU Yun-xuan¹, HUANG Xin

(College of GeoExploration Sciences and Technology, Jilin University, Changchun 130026, P. R. China;

ECNU School of Resources and Environment Science, Shanghai 200062, P. R. China)

[Abstract] FAO/UNEP Land Cover Classification System (LCCS) is compared with USGS, IGBP, CORINE and UMD classification system. Its advantages and characteristic are concluded. Take Shitoukoimen land cover classification as example, based on LCCS, a Shidoukoumen classification graph by the method supervise classification is made of. The area be divided into six categories. Coordinates its mapping software GeoVis., calculate the accuracy of each category, is less than 0.1. The result indicates LCCS is comprehensive, standardized *a priori* classification system. This method enhances the standardization process, and reduces the problem.

[Key words] FAO LCCS land cover classification

(上接第 6497 页)

5 任凤鸣,范学明.天兴洲长江大桥箱形带肋钢压杆稳定性.建筑科学,2008;(03):12—14,26

A New Finite Element Solution for Internal Force and Frequencies Analysis of the Compressed Bar

GONG Ling-ling, WANG Rong-hui

(College of Civil Engineering and Communications South China University of Technology, Guangzhou 510640, P. R. China)

[Abstract] Use the cubic function to be the displacement function, then base on the energy variation principle, the natural vibration equation is derived, which considers the pressure force and the boundary conditions of the compressed bar. This method can take the influence of arbitrary boundary and variable cross-section into account. As the corresponding relation between the pressure and frequencies is obtained, the critical force can get by $\omega = 0$. Also, the influence of the sectional characteristic and boundary condition to this method is analysed.

[Key words] frequency equation stability of pressed bar critical force finite element method

(上接第 6502 页)

Synthesis of Cyclo(L-Ala-L-Pro) Dipeptide

GUO Shuai, HUANG Long-jiang, TENG Da-wei *

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, P. R. China)

[Abstract] The Cyclo(L-Ala-L-Pro) dipeptide was first synthesized through neutralization, condensation, deprotection and cyclization in overall yield of 65.3% from N-Boc-L-(+)-Proline and L-(+)-Alanine. The structure is identified by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and Elemental analysis.

[Key words] Cyclo(L-Ala-L-Pro) dipeptide N-Boc-L-(+)-Proline L-(+)-Alanine synthesis