

(9-叔丁氧羰基氧甲基)苄-2-乙酰二苯甲胺树脂 的制备及其在固相合成保护肽段中的应用

刘寅曾* 陈金泰

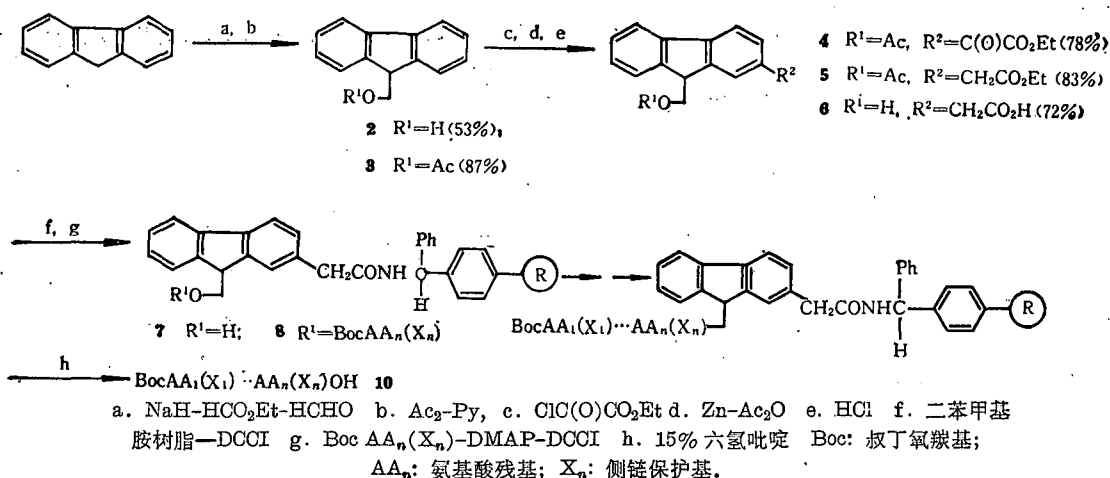
(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

褚季瑜 丁少华 严秉淳

(华东化工学院, 上海)

用 Merrifield 方法合成大肽(含有 30 个以上氨基酸残基)时, 由于缺陷肽的积累, 使最终产物的分离纯化十分困难, 固相片段缩合往往可以减少这些麻烦。后一方法的主要问题是能否快速有效地合成保护肽段。固相合成保护肽的关键在于设计一个有特定结构的载体, 以使合成的肽从树脂上断裂下来时, 不影响各类保护基和不产生(或少产生)其他反应。关于这方面的研究有很多报道^[1-8], 但尚未能得到满意的结果。

我们以苄(1)为原料, 经羟甲基化得 2, 后者乙酰化得 3。3 经付氏反应及改良的 Clemmensen 还原分别得 4 和 5, 然后以盐酸水解, 合成了一个新的双功能团化合物 6, 总得率为 21.5%。除 2 外, 3—6 均为未知物, 它们的元素分析, 谱学数据均与所指定的结构相符。6 与二苯甲基胺树脂在 DCCI 存在下, 缩合得 7。7 再与叔丁氧羰基氨基酸反应, 即得标题化合物 8。按 Merrifield 方法将所要的氨基酸依次接上 8 得 9, 9 经 15% 六氢吡啶处理, 在苄的 9-位发生 β -消去^[9], 而释放出保护肽段 10。



我们也试了 8 中氨基酸的游离氨基对 β -消去的影响。将 8 用 50% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液处理后, 用二异丙基乙胺中和以释出游离氨基, 并分别在二氯甲烷及二甲基甲酰胺中室温搅拌三小时, 过滤, 树脂用 15% 正丁醇水溶液洗涤, 滤液用茚三酮鉴定。8 中当 AA 为 Gly, Val, Arg(Tos), Phe, Ser(OBzl) 时, 在二氯甲烷中都是稳定的, 滤液对茚三酮反应为负。在二甲基甲酰胺中, 当 AA 为 Gly, Phe, 及 Ser(OBzl) 时, 茚三酮反应为正。但当加入等当量

的羟基苯并三氮唑(HOBT)后,显负性反应。

用上述方法,我们试合成了大鼠转化生长因子- α (γ -TGF- α)中的1至7的保护七肽片段, Bocval·Val·Ser(OBzl)·His(Tos)·Phe·Asn·Lys(Z)OH, 粗产品用乙醇处理,得白色粉末,用硅胶薄层层析鉴定(展开剂为0.5:2.5:1.5的醋酸-甲醇-氯仿)为纯品,总收率为50%, $C_{65}H_{85}N_{11}O_{16}S \cdot 2H_2O$ (计算值: C, 58.07; H, 6.67; N, 11.46; S, 2.38. 实测值: C, 58.03; H, 6.35; N, 11.45; S, 2.11). 氨基酸分析: Val(2)1.59; Ser(1)0.8; His(1)1.09; Phe(1)1.14; Asp(1)1.19; Lys(1)1.07.

用六氢吡啶处理进行 β -消去的条件比较温和,因此得到的保护肽纯度较高;而且在合成保护段的过程中,可以完全沿用现成的一整套叔丁氧羰基保护的氨基酸和 Merrifield 方法所积累的经验,因此上述方法可能成为固相合成保护肽段的通用方法。进一步合成其他保护肽段的工作正在进行中。

参 考 文 献

- [1] (a) Whitney, B. D.; Tam, J. P.; Merrifield, R. B., *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4237;
(b) Tam, J. P.; Tjoeng, F. S.; Merrifield, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6117.
- [2] Tjoeng, F. S.; Tong, E. K.; Hodges, R. B., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4191.
- [3] (a) Tam, J. P.; Cunningham-Rundless, W. F.; Erickson, B. W.; Merrifield, R. B., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4001;
(b) Wang, S. S., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3258.
- [4] (a) Giralt, E.; Albericio, F.; Pedroso, E.; Granier, C.; Rietschoten, J. V., *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1193;
(b) Rich, D. H.; Gurwara, S. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1575;
(c) Pedroso, E.; Grandas, A.; Saralegui, M. A.; Giralt, E.; Granier, C.; Rietschoten, J. V., *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1183.
- [5] Nakagawa, S. H.; Kaiser, E. T., *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 678.
- [6] (a) Giralt, E.; Eritja, R.; Pedroso, E., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 691;
(b) Grandas, A.; Pedroso, E.; Giralt, E.; Granier, C.; Rietschoten, J. V., *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6703.
- [7] Mutter, M.; Bellof, D., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 2009.
- [8] Tjoeng, F. S.; Zupec, M. E.; Eubanks, S. R.; Adams, S. P., "Proceedings of American Peptide Symposium 9th," ed by Deber, C. M., Academic Press, New York, **1985**.
- [9] Carpino, L. A.; Han, G. Y., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3404.

The Preparation of (9-*tert*-Butoxycarbonylaminoacyloxymethyl) fluorene-2-acetamidobenzhydryl Resin and its Application to Solid-Phase Protected Peptide Synthesis

Liu Ying-Zeng* Chen Jin-Tai

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai)

Chu Ji-Yu Ding Shao-Hua Yan Bing-Cheng

(East China Institute of Chemistry and Technology, Shanghai)

Abstract

The tittle support (8) for the synthesis of protected peptide fragments on solid-phase was prepared. Protected heptapeptide, Boc·Val·Val·Ser·(OBzl)His(Tos)·Phe·Asn·Lys(Z)·OH, corresponding to the sequence 1—7 of rat-transforming growth factor- α was synthesized by this new support with a total yield of 50%.