

基于光诱导单电子转移反应的三环异吲哚酮并环肽的合成

董超 谭广慧 金英学*

(哈尔滨师范大学化学化工学院化学系 哈尔滨 150025)

摘要 研究了以邻苯二甲酰亚胺为电子受体,以肽链为电子给体的新型分子内给受电子体系化合物 **1a~1h** 在甲醇溶液中的光反应,发展了合成三环异吲哚酮并环肽类化合物的方法. 化合物 **1a, 1b, 1d~1h** 在甲醇溶液中经连续的光诱导单电子转移(SET)历程生成了三环异吲哚酮并环肽化合物 **2a, 2b, 2d~2h**. 所有新化合物的结构均经核磁共振谱、高分辨质谱所确定.

关键词 光反应; 单电子转移(SET); 环肽; 邻苯二甲酰亚胺; 三环异吲哚酮并环肽

Synthesis of Tricyclic Isoindole Cyclic Peptide Based on Photoinduced Single Electron Transfer Reaction

Dong, Chao Tan, Guanghui Jin, Yingxue*

(College of Chemistry & Chemical Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)

Abstract Exploratory photochemical studies on phthalimido-polypeptides **1a~1h** in which phthalimides worked as light absorbance acceptors and polypeptide served as electron donor centers have been conducted, leading to the development of synthetic methodology to construct tricyclic isoindole cyclopeptide mimetics. It was found that irradiation on **1a, 1b, 1d~1h** in methanol led to efficient generation of tricyclic isoindole cyclic peptides **2a, 2b, 2d~2h**, which may be through sequential single electron transfer (SET) pathway. The structures of new compounds were determined by NMR and HRMS spectroscopy.

Keywords photoreaction; single electron transfer (SET); cyclic peptide; phthalimide; tricyclic isoindole cyclic peptide

三环异吲哚酮是许多具有重要的药物活性和生物活性化合物的基本骨架结构,例如人体免疫病毒(HIV)抑制剂^[1]、治疗阿兹海默症药物^[2]、具有抗肿瘤活性的热休克蛋白(Hsp 90)抑制剂^[3]等. 合成具有药物活性和生物活性的三环异吲哚酮衍生物引起人们的广泛重视. 肽具有很多重要的药理活性和生理活性,而且副作用小^[4]. 直链肽在许多情况下虽然在体外活性高、稳定性好,但是在体内由于氨肽酶及羧肽酶的降解作用而降低生物利用度,而且直链肽的分子柔曲性造成构象易变,使之与受体结合强度和选择性降低. 而环肽化合物由于两端受到保护,增强了抗酶降解能力,环肽的限定构象能使之更好地与受体选择性结合,从而增强生物活性. 本研究利用光反应设计合成了具有环肽结构的新型三环异吲哚酮并环肽化合物,目的是为合成开发新型异吲哚酮类和环肽类药物提供新的途径.

许多利用光诱导单电子转移(Single Electron Transfer, SET)机理合成环化物的反应具有产率高、区域选择性好的优点^[5],而且不需要高度稀释和金属模板条件. 电子受体和电子给体通过链状结构(烷基链、醚链)构建的分子内给受电子体,在适当的溶剂(乙腈、醇、水等或混合溶剂)中进行光反应,光致激发态的电子给体或受体与基态电子受体或给体间发生SET反应,生成分子内双端位自由基中间体,该中间体迅速发生自由基偶联生成环,如 Scheme 1 所示.

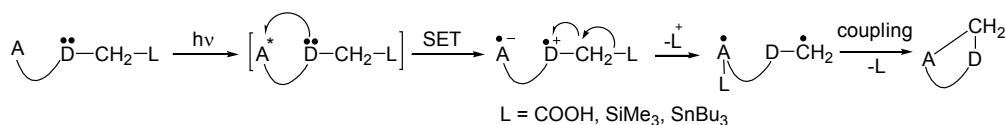
本文以氨基酸和邻苯二甲酰甘氨酸为起始物质,经过酰氯化和氨基酸缩合反应得到分子内给受电子体系 **1a~1h**. **1a, 1b, 1d~1h** 在甲醇中发生光诱导单电子转移反应得到新型的三环异吲哚酮并环肽化合物 **2a, 2b, 2d~2g, 1c** 不反应. 反应路线如 Scheme 2 所示.

* E-mail: yenghak@hrbnu.edu.cn; tgh.123@163.com

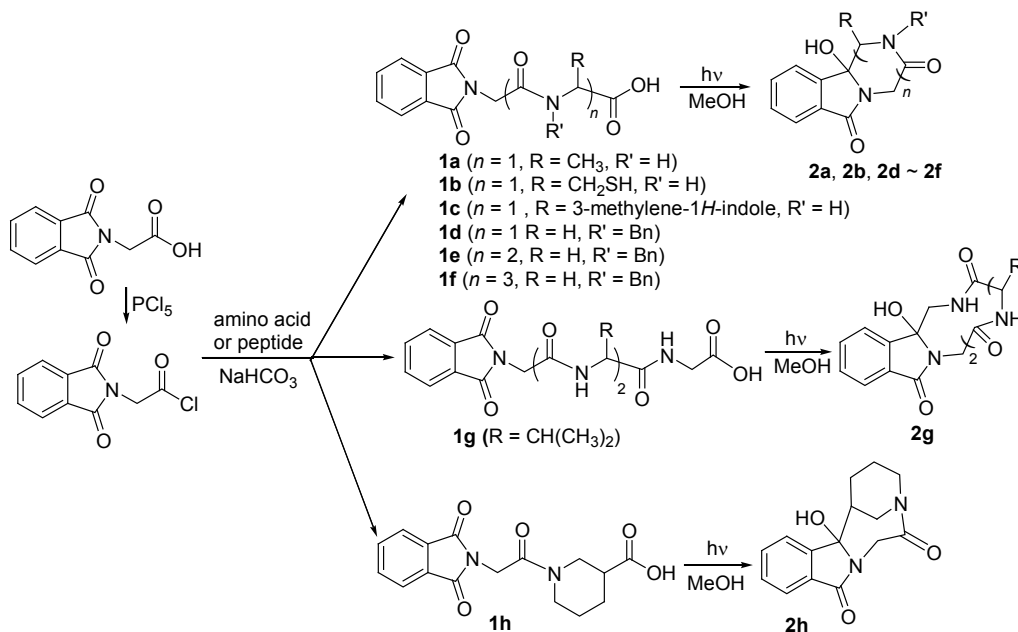
Received September 16, 2013; revised October 11, 2013; published online November 5, 2013.

Project supported by the National Natural Sciences Foundation of China (Nos. 20972036, 21272048), the Natural Sciences Foundation of Heilongjiang Province (No. B20913) and the Program for Scientific Technological Innovation Team Construction in Universities of Heilongjiang Province (No. 211TD010).

国家自然科学基金(Nos. 20972036, 21272048)、黑龙江省自然科学基金(No. B20913)、黑龙江省高效科技创新团队建设计划(No. 2011TD010)资助项目.



Scheme 1



Scheme 2

1 结果与讨论

1.1 *N*-邻苯二甲酰肼(1)的合成

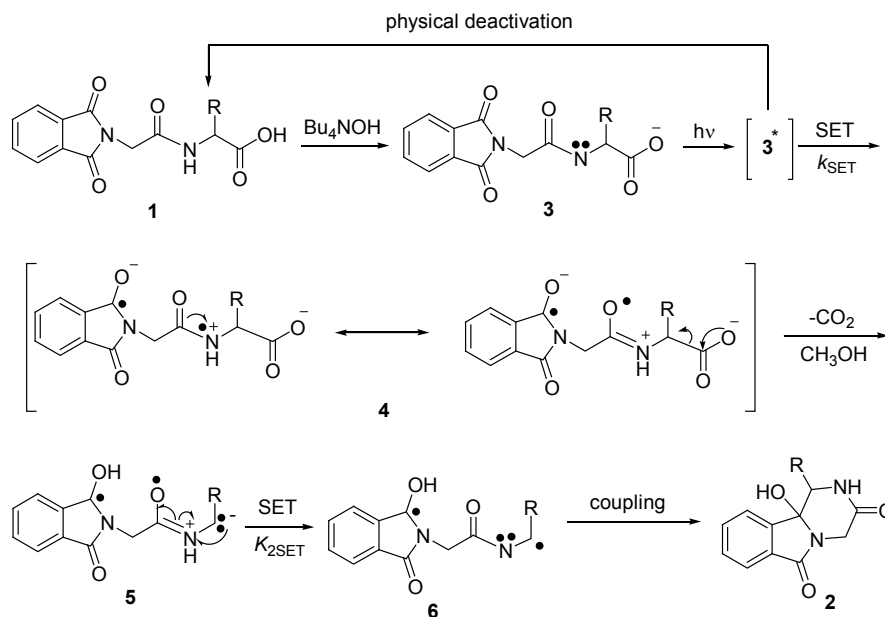
邻苯二甲酰甘氨酸溶于干燥的苯中, 常温下加入 1.5 倍量的五氯化磷, 升温至 60 °C, 搅拌 5 h 后反应结束, 冷却至室温. 用旋转蒸发器除去溶剂苯得到白色固体即为邻苯二甲酰甘氨酸酰氯, 粗产率达到 97%, 无需纯化. 将氨基酸和 2 倍量碳酸氢钠的水溶液置于冰水浴中, 然后将稍过量的邻苯二甲酰甘氨酸酰氯的干燥苯溶液滴入上述水溶液中, 滴毕室温搅拌 2 h 结束反应, 用适量的 2 equiv. HCl 酸化, 产生大量固体, 抽滤, 用水反复淋洗滤饼后将滤饼干燥即得邻苯二甲酰二肽(1).

1.2 *N*-邻苯二甲酰肼(1)的光反应

化合物 1 溶于含等物质的量的四丁基氢氧化铵的甲醇溶液中, 光照 10 h, 化合物 1 完全转化, 浓缩反应液, 残余物用硅胶柱层析分离得到三环异吡啶酮并环肽 2. 反应过程如 Scheme 2 所示. 在四丁基氢氧化铵的甲醇溶液中化合物 1 的羧基被中和成羧酸盐 3. 光照, 光致激发态 3* 的氮原子上一个电子与激发态发色团羰基之间发生单电子转移(SET)反应, 生成分子内双离子自由基 4, 4 失去一分子 CO₂ 生成自由基中间体 5, 5 迅速发生邻位电子转移生成端位自由基 6, 6 发生分子内偶合反

应生成三环异吡啶酮并环肽 2. 2d, 2e, 2f 为已知化合物^[6]. 1a, 1b, 1d~1g 的光反应过程如 Scheme 3 所示. 特别指出, 化合物 1h 的氨基酸残基哌啶-3-甲酸是 β 氨基酸, 1h 光反应也得到了成环的 2h. 我们推测 Scheme 3 所描述反应历程也适用于 1h 的光反应. 根据文献[5~8]可知, 光致激发态羰基发色团与邻近的给电子原子间发生单电子转移生成离子自由基后, 正电荷沿着化学键向离去基团(SiMe₃, COOH)方向移动, 脱去离去基团导致很快形成双端位自由基, 自由基分子内迅速偶合成环. 该成环产物的 ¹³C NMR 谱图在 δ 80~90 间有一个特征信号峰, 该峰为酰亚胺发色团羰基光反应后变成 C—OH 的 C 信号峰. 化合物 1h 光反应生成物 2h 的 ¹³C NMR 在 δ 89.8 出现一个信号峰, 可以判定化合物 2h 是邻苯二甲酰亚胺衍生的环状化合物, 表明 1h 在光诱导下发生 SET 反应生成类似 4 的离子自由基中间体后, 脱去羧基生成了类似 5 中间体, 末端 C 负离子跨越一个碳原子向 β 位的 N 原子转移一个电子(SET), 生成类似 6 的双端自由基, 即环化物 2h 的前体.

化合物 1a, 1b, 1d~1h 发生光反应以一般的产率得到相应的环化物 2a, 2b, 2d~2h, 相对的反应时间较长, 大约 10 h 才能完全转化, 而文献报道^[7~13], 末端为三甲基硅烷基或三丁基锡的给电子链与酰亚胺构建的分子内给受电子体系在发生光诱导单电子转移成环反应时,



Scheme 3

一般在 1~2 h 左右, 甚至有的反应在 30 min 内完全转化, 并以很高的区域选择性和很高的产率得到环化物, 如冠醚、氮杂冠醚、硫杂冠醚等. 当形成六元环、九元环时产率可以达到 98% 以上, 形成十八元环时可以达到 88%, 形成二十一元环时可以达到 72%. 这种反应差异可能与给电子链的酰胺键和离去基团的离去能力有关. 由于给电子的 N 原子上孤对电子与羰基双键形成类似共轭的结构, 因而提高了电离能, 束缚了氮原子的给电子能力, 使单电子转移速率(K_{1SET})降低, 不利于激发态的化学失活与物理失活的竞争, 使 SET 的量子效率降低, 导致反应相对较长. 同样的原因, 电荷在给电子链上的传递受到阻碍, 使两性自由基 4 的脱羧基失活速率(K_{2SET})降低, 不利于与其它失活过程(分子间偶合、脱氢反应等)的竞争, 使自由基 4 脱羧生成环化物 1 的前体双端位自由基 6 的量子效率降低. 这两方面原因最终导致化合物 1 光反应生成环化物 2 的区域选择性和产率均有所降低. 文献[6]报道, 离去基团为三甲基硅烷基的肽链光反应时间大约 1 h, 环化物 2d~2f 的产率大约在 45%~72%, 反应时间远远小于离去基团为羧基的 1d~1f 的光反应时间(10 h), 对应的产率也有所提高, 表明离去基团的离去能力影响反应时间和环化物的产率. 另外, 从 2a 的产率看出, 随着肽链的增长, 产率并未呈现线性降低, 而一般醚链给电子体随着链的增长环化物产率线性降低幅度较大. 这可能与肽链的刚性有关. 肽键虽然是单键, 但具有部分双键的特性, 难以自由旋转而呈一定的刚性, 使邻苯二甲酰胺肽链具有特定的空间构象, 这种空间结构是某种特定的弯曲结构, 使得给电子基团和发色基团的空间距离不随肽链的增长而规律性

地递减, 而是呈不规则的变化.

2 结论

用简便的方法合成了邻苯二甲酰肽链化合物, 使之在甲醇溶剂中进行光反应, 以适中的产率得到了三环异吡啶酮并环肽类化合物. 此结果与末端三甲基硅或三丁基锡的醚链邻苯二甲酰亚胺衍生物的光反应相比, 环化物的产率和反应区域选择性有所降低, 但仍然不失为一种简便的合成稠并环肽类化合物的方法. 可以预见, 用此方法可以合成具有较大环和特殊功能基的三环异吡啶酮并环肽类化合物, 为合成具有生物活性和其他特殊功能的三环异吡啶酮类化合物提供了新的途径.

3 实验部分

3.1 仪器与药品

Bruker 400 MHz 核磁共振仪(TMS 为内标); 70 eV Hitachi VG-7070 质谱仪; Hanvia 450 W 中压汞灯为光源. 邻苯二甲酰亚胺钾盐、2-乙氧基-1-乙氧甲基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、苄基甘氨酸、色氨酸、3-吡啶甲酸、缬氨酸等购自 Aldrich 公司. 所有反应溶剂均经纯化.

3.2 邻苯二甲酰二肽 1a~1h 的合成

将氨基酸(0.01 mol)、碳酸氢钠(1.68 g, 0.02 mol)溶于 75 mL 水中, 冷却到 0 °C, 在搅拌下滴入邻苯二甲酰甘氨酸氯(2.24 g, 0.01 mol 溶于 10 mL 干燥的 1,4-二氧六环), 滴毕在室温下搅拌 1 h 后用 2 mol/L HCl 酸化至 pH=2, 过滤, 滤饼用冷水反复淋洗后干燥, 既得邻苯二甲酰肽 1a~1h.

N-(乙酰甘-丙)邻苯二甲酰亚胺(1a): m.p. 157.3~

158.2 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.27 (d, $J=7.2$ Hz, CH_3), 4.20~4.23 (m, 3H, CH_2 and CH), 7.85~7.92 (m, 4H, ArH), 8.55 (d, $J=7.2$ Hz, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 18.3, 30.6, 47.7, 123.2, 131.7, 134.5, 165.7, 167.4, 173.7; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 277.0824, found 277.0823.

N-(乙酰甘-半胱)邻苯二甲酰亚胺(**1b**): m.p. 208.1~210.7 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.97~3.11 (m, 2H, HSCH_2), 4.39~4.91 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CONHCHCO}$), 6.58~6.75 (1H, NH), 7.72~7.79 (m, 2H, ArH), 7.87~7.92 (m, 2H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 38.9, 40.1, 51.6, 123.2, 131.7, 134.5, 166.2, 167.4, 171.5; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 309.0545, found 309.0549.

N-(乙酰甘-色)邻苯二甲酰亚胺(**1c**): m.p. 185~187.3 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.01~3.07 (m, 1H, CH_2), 3.17~3.21 (m, 1H, CH_2), 4.24 (s, 2H, CH_2), 4.57~4.51 (m, 1H, CHCOOH), 6.97 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.067 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.86~7.92 (m, 4H, ArH), 8.56 (d, $J=8.0$ Hz, NH), 10.87 (s, 1H, NH), 12.71 (b, 1H, COOH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 27.0, 53.2, 66.3, 109.5, 111.3, 118.1, 118.3, 120.1, 123.1, 123.3, 123.5, 127.2, 131.7, 134.5, 134.8, 136.0, 165.9, 167.4, 172.8; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 391.1168, found 391.1173.

N-(乙酰甘-苜甘)邻苯二甲酰亚胺(**1d**): m.p. 214~216.6 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.88 (s, 2H, CH_2), 4.5 (s, 2H, CH_2), 4.53 (s, 2H, CH_2), 7.19~7.39 (m, 5H, ArH), 7.84~7.89 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : 38.2, 46.9, 48.9, 122.3, 125.9, 126.8, 127.4, 130.6, 133.7, 135.5, 165.4, 166.5, 169.2; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ 352.1059, found 352.1052.

N-(乙酰苜甘-苜甘)邻苯二甲酰亚胺(**1e**): m.p. 139.3~142.9 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.99 (m, 2H, CH_2COOH), 4.43 (m, 2H, CH_2), 4.51 (m, 2H, CH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2), 4.72 (m, 2H, CH_2), 7.08~7.86 (m, 14H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 46.4, 47.2, 50.9, 51.4, 61.5, 123.5, 127.0, 127.7, 128.1, 128.6, 128.9, 129.1, 132.3, 133.9, 134.1, 135.3, 166.7, 167.8, 168.8, 170.0; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 500.1822, found 500.1830.

N-(乙酰苜甘-苜甘-苜甘)邻苯二甲酰亚胺(**1f**): m.p. 120.6~123.8 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.98~4.71 (m, 14H, all CH_2), 7.08~7.39 (m, 15H, ArH), 7.88~7.95 (ds, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 46.1, 47.3, 48.4,

49.5, 50.2, 60.2, 60.7, 123.3, 126.7, 126.7, 127.0, 127.2, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 131.7, 134.7, 136.3, 136.8, 137.1, 137.2, 166.5, 167.1, 168.3, 170.1, 171.2; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_7$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 647.2506, found 647.2511.

N-(乙酰甘-缬-缬-甘)邻苯二甲酰亚胺(**1g**): m.p. 241.2~244.1 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.84~0.89 (m, 12H, CH_3), 1.92~2.08 (m, 2H, 2CH), 3.66~3.81 (m, 4H, 2CH, CH_2), 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.84~7.92 (m, 4H, ArH), 8.18 (s, 1H, NH), 8.33 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 17.9, 18.0, 19.1, 19.2, 30.5, 30.7, 40.2, 40.7, 57.4, 57.8, 123.2, 131.5, 134.6, 165.8, 167.3, 170.6, 171.0, 171.1; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7$ [$\text{M}^+ + \text{H}$] 461.2036, found 461.2040.

N-(乙酰哌啶-3-甲酸)邻苯二甲酰亚胺(**1h**): m.p. 198.4~201.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.59~1.75 (m, 2H, CH_2), 1.91~2.18 (m, 2H, CH_2), 2.58~2.73 (m, 1H, CH_2), 2.98~3.24 (m, 1H, CH_2), 3.45~3.74 (m, 3H, CH_2CH), 4.51~4.76 (m, 2H, CH_2), 7.73~7.87 (ds, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 23.43, 26.5, 40.1, 40.2, 40.8, 43.7, 45.9, 123.1, 131.6, 134.3, 163.9, 167.5, 174.6; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ 316.1059, found 316.1052.

3.3 邻苯二甲酰亚胺 1a~1h 的光反应

将 0.02 mmol 的邻苯二甲酰亚胺(**1**)和 0.02 mmol 的氢氧化四丁基铵溶于 100 mL CH_3CN -35% H_2O 混合溶剂中, 倒入光反应器中, 持续通入氮气 30 min 后, 在保持氮气流下光照, 薄层析跟踪反应. 反应结束后浓缩反应液, 残余物用硅胶柱层析分离纯化生成物. 反应条件和产物见表 1.

表 1 化合物 1 的光反应
Table 1 Photoreaction of compound 1

Compound	Solvent	Time/h	Product (yield)
1a	CH_3CN -35% H_2O	10	2a (35%)
1b	CH_3CN -35% H_2O	10	2b (41%)
1c	CH_3CN -35% H_2O	15	No reaction
1d	CH_3CN -35% H_2O	10	2d (61%)
1e	CH_3CN -35% H_2O	10	2e (44%)
1f	CH_3CN -35% H_2O	10	2f (56%)
1g	CH_3CN -35% H_2O	10	2g (53%)
1h	CH_3CN -35% H_2O	10	2h (51%)

三环异吡啶酮并环甘-丙二肽(**2a**): m.p. 110.5~113.4 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.45~2.47 (m, 3H, CH_3), 3.41~3.46 (m, 1H, CH), 3.75 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.32 (d, $J=17.8$ Hz, 1H, CH_2), 7.56~7.73 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 33.5, 39.9, 55.1, 81.7, 121.3, 121.8, 128.9, 129.9, 131.4, 144.8, 162.3, 162.6;

HRMS (FAB) calcd for $C_{12}H_{13}N_2O_3$ [$M^+ + H$] 233.0926, found 233.0931.

三环异吡啶酮并环甘-半胱二肽(**2b**): m.p. 173.5~174.6 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.29 (s, 2H, $HSCCH_2$), 4.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, CH), 4.72 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, CH), 6.72~6.82 (m, 1H, NH), 7.89~7.93 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 22.3, 29.1, 40.0, 96.0, 123.2, 123.4, 128.8, 131.6, 134.6, 134.7, 164.3, 167.4; HRMS (FAB) calcd for $C_{12}H_{21}N_2O_3S$ 264.0569, found 264.0576.

三环异吡啶酮并环甘-甘二肽(**2d**): m.p. 92.2~93.4 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.11~3.36 (m, 2H, CH_2), 3.71~3.88 (m, 2H, CH_2), 4.41~4.73 (m, 2H, CH_2), 6.87 (s, 1H, OH), 7.19~7.38 (m, 5H, ArH), 7.41~7.80 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 40.1, 48.6, 53.4, 81.8, 121.5, 121.9, 126.1, 126.5, 127.4, 128.9, 130.0, 131.5, 135.6, 144.7, 162.6, 162.7(与文献[6]相符).

三环异吡啶酮并环甘-甘-甘三肽(**2e**): m.p. 143~145 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.53 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, CH), 3.20 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, CH_2), (d, $J=6.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.82 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, CH_2), 4.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH_2), 4.41 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH_2), 4.76 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, CH_2), 4.80 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, CH_2), 5.15 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH_2), 6.95~7.81 (m, 14H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 40.6, 47.6, 50.0, 52.7, 89.5, 121.2, 122.3, 122.7, 125.3, 126.5, 126.6, 127.4, 128.4, 130.2, 130.3, 133.1, 135.2, 137.6, 147.8, 168.3, 169.1, 170.2(与文献[6]相符).

三环异吡啶酮并环甘-甘-甘-甘四肽(**2f**): m.p. 155.7~158 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.07 (dd, $J=17$, 17 Hz, 2H, CH_2), 3.41 (dd, $J=14.6$, 14.6 Hz, 2H, CH_2), 3.64 (d, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2), 4.00 (dd, $J=10.1$, 10.1 Hz, 2H, CH_2), 4.52 (dd, $J=17.6$, 17.6 Hz, 2H, CH_2), 5.10 (s, 2H, CH_2), 5.15 (d, $J=14.4$ Hz, 1H, CH_2), 5.5 (d, $J=14.6$ Hz, 1H, CH_2), 5.58 (d, $J=14.4$ Hz, 1H, CH_2), 6.39~6.42 (m, 2H, ArH), 6.92~7.63 (m, 17H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 38.6, 46.3, 47.8, 48.7, 49.8, 50.6, 90.1, 122.1, 123.6, 125.9, 126.6, 127.7, 128.6, 128.8, 129.1, 129.3, 129.4, 133.1, 133.4, 133.5, 136.0, 147.2, 147.3, 166.0, 169.0, 169.1, 169.2(与文献[6]相符).

三环异吡啶酮并环甘-缬-缬-甘四肽(**2g**): m.p. 256.6~259.1 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.66 (dd, $J=6.4$, 6.1 Hz, $(CH_3)_2CHCH$), 0.87 (dd, $J=6.6$, 6.2 Hz, $(CH_3)_2CHCH$), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CHCH$), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CHCH$), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, $(CH_3)_2CHCH$), 3.01 (d, $J=5.7$ Hz, 1H,

$(CH_3)_2CHCH$), 3.21 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, $(CH_3)_2CHCH$), 3.54 (b, 3H, NH), 3.69 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.73 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, CH_2), 4.32 (d, $J=17.6$ Hz, CH_2), 4.43 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, CH_2), 7.49~7.73 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 19.7, 19.8, 20.0, 28.8, 41.8, 49.0, 61.8, 63.8, 88.35, 122.9, 123.6, 130.0, 130.7, 133.0, 147.5, 167.5, 170.4, 172.3, 173.4; HRMS (FAB) calcd for $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416.2060, found 416.2066.

三环异吡啶酮并环甘-哌啶甲酸二肽(**2h**): m.p. 229.3~230.8 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.16~1.24 (m, 1H, CH_2), 1.31~1.37 (m, 1H, CH_2), 1.45~1.57 (m, 1H, CH), 2.54~2.59 (m, 1H, CH_2), 2.89~2.99 (m, 1H, CH_2), 3.17~3.20 (m, 2H, CH_2), 3.76~3.84 (m, 1H, CH_2), 4.00~4.09 (m, 1H, CH_2), 44.18 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, CH_2), 6.63 (s, 1H, OH), 7.50~7.65 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 18.8, 19.5, 38.3, 41.2, 42.0, 43.3, 89.8, 122.0, 122.5, 129.3, 130.6, 132.5, 146.1, 165.5, 171.7; HRMS (FAB) calcd for $C_{15}H_{16}N_2O_3$ 272.2991, found 272.2986.

References

- [1] Mathieu, M. F.; Kasthuraiah, M.; Barry C.; Johnson, S. H.; Steven, J. S.; Zhao, X. Z.; Christophe, M.; Terrence, R.; Burke, J.; Stephen, H. H.; Peter, C.; Yves, P. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2877.
- [2] Breland, S.; Federico, M.; Vijay, G.; Travis, D.; Christopher, H. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 857.
- [3] François, V.; Chantal, C.; Fabienne, P.; Alain, D.; Annick, P.; Luc, B.; Fabienne, T.; Paul, F.; Florence, F.; Annabelle, L.; Anne, T.; Rosalia A.; Stéphane, G.; Alexandre, R.; Victor, C.; Ruxer, J. M.; Cécile, D.; Alain, J.; Jacques D.; Claudine, G.; Cécile, C.; Hélène, G.; Norbert, D.; Vincent, M.; Patrick, M.; Hervé, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7206.
- [4] Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 75.
- [5] Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 523.
- [6] Yoon, U. C.; Jin, Y.-X.; Oh, S. W.; Park, C. H.; Park, J. H.; Campana, C. F.; Cai, X. L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10664.
- [7] Griesbeck, A. G.; Hinrich, T.; Oelgemoller, M.; Les, J.; Molis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *123*, 10972.
- [8] Cho, D. W.; Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *99*, 204.
- [9] Jin, Y.-X.; Tan, G.-H.; Zhao, J.-M.; Zhang, P.; Wang, B.-N.; Zheng, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 860 (in Chinese). (金英学, 谭广慧, 赵俊明, 郑鹏, 王丙南, 张鹏, 有机化学, **2010**, *30*, 860.)
- [10] Liu, Y.; Tan, G.-H.; Wei, S.-Q.; Qu, F.-Y.; Wang, J.-J.; Yue, Q.-F.; Jin, Y.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 480 (in Chinese). (刘岩, 谭广慧, 魏树权, 曲凤玉, 王进军, 岳群峰, 金英学, 有机化学, **2011**, *31*, 480.)
- [11] Jin, Y.-X.; Yuan, W.; Qu, F.-Y.; Yoon, U. C.; Wei, S.-Q.; Yue, Q.-F.; Tan, G.-H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2407 (in Chinese). (金英学, 苑望, 曲凤玉, 谭广慧, 岳群峰, 化学学报, **2011**, *69*, 2407.)
- [12] Jin, Y.-X.; Wang, X.; Qu, F.-Y.; Tan, G.-H.; Yue, Q.-F. *Chin. J.*

Org. Chem. **2012**, *32*, 2363 (in Chinese).

(金英学, 王欣, 曲凤玉, 谭广慧, 岳群峰, 有机化学, **2012**, *32*, 2363.)

[13] Jin, Y.-X.; Wang, J.-C.; Yue, Q.-F.; Qu, F.-Y.; Wei, S.-Q.; Tan,

G.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1290 (in Chinese).

(金英学, 王家昌, 岳群峰, 曲凤玉, 魏树权, 谭广慧, 有机化学, **2012**, *32*, 1290.)

(Lu, Y.)