

# 聚氨基酸在不对称合成反应中的应用

叶润辉

(温州市工业设计院 温州 325000)

**摘 要** 20 世纪 80 年代发现聚氨基酸(由 10~30 个相同的氨基酸聚合而成)可以用作有机不对称合成反应的催化剂, 由于其潜在的理论研究价值和在工业合成中的应用前景, 科研工作者正努力揭示其催化机理以及试图大规模应用于工业合成。本文结合本实验室的研究工作, 讨论聚氨基酸在不对称合成反应中的应用。

**关键词** 氨基酸 催化剂 不对称合成 聚合物

## Application of Polyamino Acids in Asymmetric Synthesis

Ye Runhui

(Wenzhou Industry Design Institute, Wenzhou 325003)

**Abstract** It was found that amino acid polymers could be used as catalyst in asymmetric synthesis in the 1980's. Considering its theory interesting and application potential in industry synthesis, much work is being done to study its mechanism of reaction and practical application. Mini-review about some of its applications achieved by our laboratory together with other laboratories has been made in this paper.

**Key words** Amino acids, Catalysts, Asymmetric synthesis, Polymers

酶是由 20 种氨基酸组成的大分子蛋白质。酶作为一种生物催化剂, 可以催化众多的反应, 如酯和酰胺的水解、醇的酯化以及酮的还原等这些在有机合成中非常广泛存在的生物转化反应。在这些反应中, 酶具有高度的底物专一性和立体化学选择性, 在工业有机合成反应中有重要作用。工业上常常需要大量的工具酶, 不得不进行人工合成或重组表达。人工合成有活性的酶非常困难, 而且成本也较高。重组表达是一种获得大量工业用酶的良好选择, 但是由于蛋白质分子结构的复杂性, 使得重组表达活性稳定的酶蛋白也会遇到很大的困难。

1980 年, Juliá 用丙氨酸合成了一段多肽, 这段多肽仅由丙氨酸聚合而成, 它可以催化查耳酮(1)的环氧化反应, 而且该氧化反应具有高度的对映选择性, 这反应也是合成多肽作为不对称有机合成反应催化剂的第一个例子<sup>[1]</sup>。自此以后, 越来越多的合成多肽作为催化剂用于不对称有机合成反应中, 这些氨基酸聚合物被称为合成酶(synthetic enzyme)或合酶(synzyme)。相对于天然存在的由不同氨基酸组成的酶而言, 聚氨基酸作为不对称有机合成的催化剂具有以下一些优点: 容易大量得到、价廉、易从反应混合物中分离纯化、活性稳定、产物光化学纯度高、易于有效的回收和再利用等<sup>[2]</sup>。

---

叶润辉 男, 46 岁, 高级工程师, 主要从事有机合成工艺研究及设计。 E-mail: yerhwzgtl@sina.com

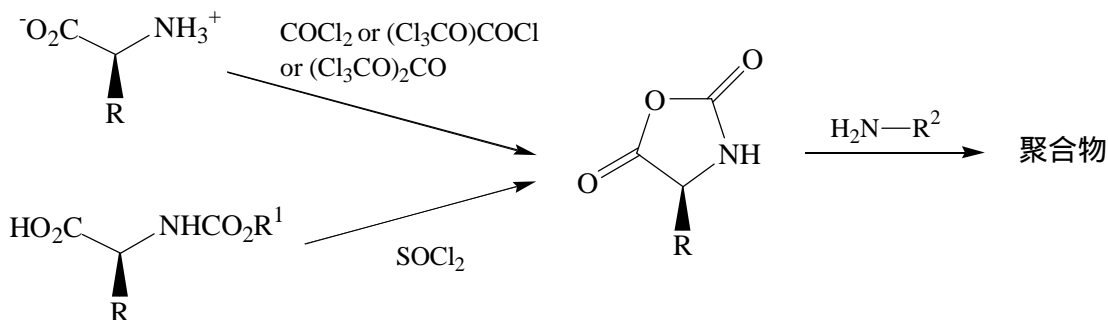
温州市出国进修基金资助项目。

2002-08-30 收稿, 2002-12-23 修回

# 1 聚氨基酸的制备方法

## 1.1 氨基酸的激活和聚合

氨基酸在用于聚合反应发生之前, 需要将游离氨基和羧基加以保护和激活。如将游离氨基酸转化成为 *N*-羧酐(NCA), 这通过使用光气, 或等浓度的双光气、三光气完成此反应。此外, 也可将烷氧碳酰基保护的氨基用亚硫酰氯环化合成 *N*-羧酐(NCA)<sup>[2]</sup>。NCA 的脱羧聚合反应可以采用两种方式进行, 一种是采用湿润箱试验法, 另一种是使用合适的氨基引发剂<sup>[3]</sup>。有很多氨基类化合物已被用作聚合引发剂, 包括脂肪胺、聚合物支撑的氨基以及树脂结合的氨基等。通过氨基作为引发剂, 最后得到的氨基酸聚合物可以被沉淀下来, 并通过过滤分离得产物。下式表示了聚氨基酸的合成过程。



尽管也可采用湿润箱试验法进行聚合反应。但相比之下, 氨基引发的聚合反应得到的聚合产物普遍来说有更好的质量。湿润箱试验法需要高质量的结晶 NCA, 而且可能导致聚合不完全, 出现较多的低分子量聚合物, 导致催化活性的下降。

## 1.2 聚氨基酸的再生

当固定于反应基质上的聚氨基酸被多次使用之后, 它的催化活性就会逐渐降低, 反应时间也会逐渐延长, 立体选择性也会逐渐减弱, 需要对聚合物进行纯化和再生。一种再生方法是将回收的聚氨基酸悬浮于甲苯中进行剧烈振荡。用 4mol/L 的氢氧化钠振荡 16h 后就可以达到再生目的<sup>[2]</sup>。该方法可使聚合物的催化活性和立体选择性得到很大程度的恢复; 另一个再生的方法与上述方法类似, 不同的是, 除了加入氢氧化钠溶液之外, 还需加入少量的过氧化氢溶液。两种方法的基本原理都是通过溶剂溶解去除已经降解了的小分子聚合物。

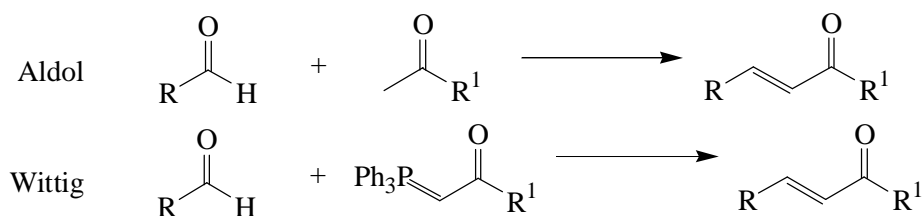
# 2 聚氨基酸催化的反应

## 2.1 环氧化反应

到目前为止, 用得最广、研究的最多的仍然是聚氨基酸催化的环氧化反应。

2.1.1 反应底物的制备<sup>[4]</sup> 很多在聚氨基酸催化的环氧化反应中用到的烯酮底物都可以通过简单的羟醛缩合直接得到。如果不能从上述方法得到环氧化反应所需要的烯酮底物, 则需要通过标准的(Wittig)化学合成的途径得到所需的烯酮底物, R、R<sup>1</sup>可以是多种有机基团(如苯基、环丙基、叔丁基等基团), 如下式所示。

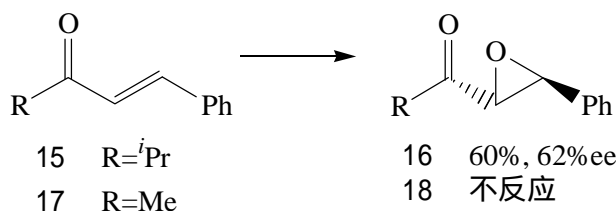
如果需要更复杂的底物, 则需要采取多步合成的方法得到。



2.1.2 反应条件及其产物 最初的由氨基酸聚合物催化的环氧化都是在“三相”反应条件下进行的。这“三相”分别是过氧化物溶液、有机溶剂和氨基酸聚合物。在加入底物之前，氨基酸聚合物在氧化剂和有机溶剂混合物中溶胀至少 6h。查耳酮在该反应条件下可以很好地被氧化，带有芳香环取代基的查耳酮在该条件下也可以被氧化，此外，在该反应条件下，氧化反应工艺可以进行很多改进，采用的有机溶剂可以是多种多样，如四氯化碳、甲苯和二氯甲烷等都已成功地用于该反应体系。该反应体系最常使用的氧化剂是过氧化氢，但是其它氧化剂如四丁基过氧化氢、高硼酸钠也被使用，只是不同氧化剂导致氧化反应的时间不同，表 1 是“三相”反应条件下环氧化的一些例子<sup>[5-8]</sup>。

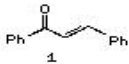
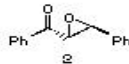
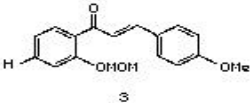
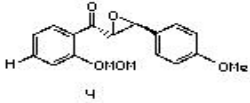
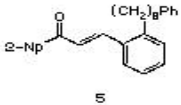
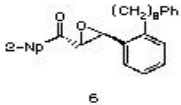
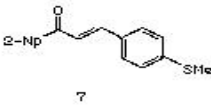
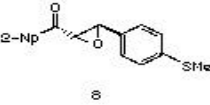
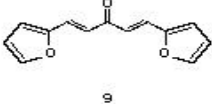
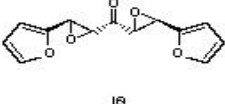
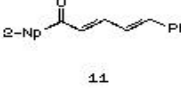
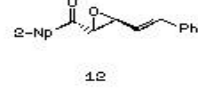
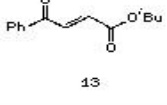
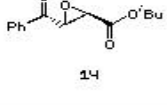
试剂和条件: a  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液, 甲苯, 聚(L)-丙氨酸; b  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液,  $\text{CCl}_4$ , 聚(L)-丙氨酸; c NaOH 溶液, *n*-己烷, EDTA, 聚(L)-亮氨酸; d  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液, DCM, 聚(D)-亮氨酸; e  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液, DCM, 聚(L)-亮氨酸; f  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液, *n*-己烷, 聚(L)-亮氨酸; g  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液, NaOH 溶液, 甲苯, CLAMPS-聚(L)-亮氨酸

尽管“三相”反应体系有较大的优势，但是一个明显的缺点是需要太长的反应时间，例如查耳酮 1 的环氧化需要 24h 才能完成，另外一些重要的底物不能反应或反应很慢，例如，二烯烃 11 转化为 12 在“三相”反应条件下，得率 78%，其光学纯度 >96% 对映体过量(Enantiomeric Excess 简称 ee)，但需要 72h 反应时间，特别是可烯醇化的底物，例如，异丙基 15 和甲基 17 酮在  $\text{H}_2\text{O}_2$  溶液、NaOH 溶液、DCM 和聚-L-亮氨酸存在下的反应非常慢(168h)或几乎不反应。



正因为如此，人们开始寻找更省时的反应条件，导致了双相反应体系的产生。使用脲过氧化氢(UHP)复合物作为氧化剂，二氮杂双环十一碳烯(DBU)作为非亲核有机碱，用四氢呋喃(THF)作为溶剂<sup>[9]</sup>。该方法的一个显著特点是大大地缩短了反应时间。例如查耳酮(1)的环氧化反应 30min 可以完成，二烯烃 11 转变为 12，3h 可以完成，得率 78%，>95% ee。同样，双相反应体系也可使很多的底物发生氧化反应，但是与“三相”反应体系不同的是，双相反应体系还可以进行氢氧化物超敏系统的反应，使原来不反应的一些底物能够进行环氧化反应，例如，甲基酮 17 反应 4h 后转变为 18，得率 70%，80% ee。表 2 是双相反应条件下环氧化的一些例子<sup>[10-14]</sup>。

表 1 “三相”反应条件下一些底物的环氧化  
Tab.1 Substrates epoxidised under triphasic reaction conditions

底物	产物	方法	收率	ee%	参考文献
		a	85	93	[1]
		b	64	66	[6]
		c	82	95	[3]
		d	82	>96	[8]
		e	60	90	[7]
		f	78	>96	[5]
		g	66	>95	[15]

2.1.3 立体化学测定 当用聚(L)-氨基酸作为催化剂时, 查耳酮氧化反应的主要的光学异构体产物是左旋的; 与之相反, 当用聚(D)-氨基酸聚合物作为催化剂时, 主要的光学异构体产物是右旋的。圆二色性测定被用于测定反应产物的绝对构型<sup>[15]</sup>。

## 2.2 其它类型的 Michael 反应

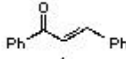
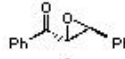
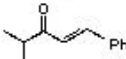
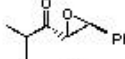
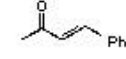
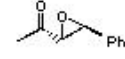
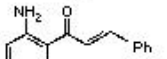
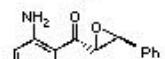

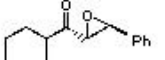
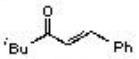
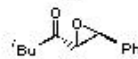
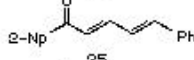
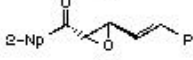
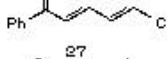
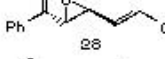
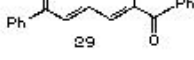
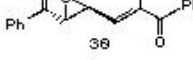
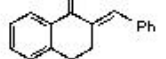
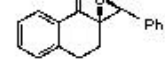
用氨基酸聚合物作为催化剂在基他类型的 Michael 反应中也有成功的例子。尤其值得注意的是苯硫酚与查耳酮类的偶合。采用聚(L)-亮氨酸作为催化剂, 可以得**b**-苯硫醚, 其光化学纯度可以达到 45%对映体过量(ee), 研究表明如果慢慢地加入苯硫酚到反应混合物中, 可以得到较好的反应效果<sup>[5]</sup>。

## 2.3 硫醚氧化成亚砷

聚亮氨酸也可以使硫醚氧化成为亚砷, 当聚亮氨酸镀膜于铂电极上时, 它可以催化硫醚氧

化成为亚砷, 其光化学纯度可以达到 77% ee, 其得率为 56%<sup>[16]</sup>。

表 2 双相反应条件下一些底物的环氧化  
Tab.2 Substrates epoxidised under biphasic reaction conditions

底物	产物	方法	收率	ee%	参考文献
		a	85	>95	[10]
		a	100	97	[12]
		a	70	80	[9]
		a	81	>9	[13]
		a	91	89	[9]
		a	76	94	[9]
		b	80	90	[11]
		a	57	86	[11]
		a	70	92	[11]
		c	60	86	[14]

试剂和条件:a.UHP,DBU,CLAMPS-聚(L)-亮氨酸,THF;b. UHP,DBU,CLAMPS-聚(D)-亮氨酸,THF;c.UHP,DBU,CLAMPS-聚(L)-亮氨酸,EtOAc.

### 3 聚氨基酸链长对催化反应的影响

聚氨基酸催化的氧化反应机理到目前为止仍然是一个难以回答的问题。Julia 等最初合成了一系列的氨基酸聚合物, 包括聚(L)-丙氨酸、聚 5-苄基-(L)-谷氨酸以及聚 5-丁基-(L)-谷氨酸。用这些聚合物进行不对称催化反应时, 仅聚丙氨酸具有很高的催化活力和很强的对映选择性活性<sup>[17]</sup>。他们的研究还发现, 聚氨基酸的催化收率和对映选择性对于芳香环的替代非常敏感, 例如烷氧基替换查耳酮的环氧化反应。最后得到的环氧化物收率就很低, 而反式 $\alpha,\beta$ -不饱和酮的环氧化反应就根本没有对映选择性<sup>[18]</sup>。

另外还发现, 环氧化反应的催化活力和对映选择性也依赖于分子量的大小。由 10~30 个氨基酸聚合而成的聚合物, 其催化效率和对映选择性活性随着聚合物分子量的增加而增加<sup>[19]</sup>, 用聚(D)-丙氨酸作为催化剂得到的终产物环氧查耳酮(epoxychalcone)与用聚(L)-丙氨酸做催化剂得

到的终产物有同样的对映选择性, 但是有相反的构型。但是如果用聚(*D,L*)-丙氨酸作催化剂时, 催化活性很低, 而且基本上没有对映选择性<sup>[20]</sup>, 因此, 组成多肽聚合物的氨基酸的手性不仅与其催化活力密切相关, 而且对于对映选择性也是至关重要的。

常规的聚氨基酸催化的氧化反应都是在多肽-水-甲苯“三相”体系中进行, 当查耳酮的环氧化反应在甲醇中进行时, 看不到对映选择性。查耳酮的碳酰与氧化剂  $\text{HOO}^\cdot$  可与多肽相互作用形成氢键, 而甲醇可以破坏这些氢键。这表明氢键结合对多肽催化的不对称环氧化反应也是至关重要的。这些相互作用在不对称氧化反应时可能起很重要的作用。为进一步证明这些设想, 合成了聚(*L*)-脯氨酸, 该多肽由于没有氨基氢原子, 所以不能形成氢键。结果发现, 它对环氧化反应没有催化活性<sup>[21]</sup>。

合成多肽的构象对环氧化反应的对映选择性也有很重要的影响。研究表明, 随着多肽中 $\alpha$ -螺旋成份的增加, 它们的对映选择性就增强。而合成多肽中 $\beta$ -折叠成分将导致对映选择性活性的明显降低。不能形成 $\alpha$ -螺旋结构的短肽就几乎没有对映选择性活性<sup>[19]</sup>。这也进一步说明了为什么 10 个氨基酸以上长度的聚氨基酸对于它们的催化活性和对映选择性是必须的, 因为 10 个以下的氨基酸聚合物很难形成 $\alpha$ -螺旋结构。通常情况下, 多肽的 *N*-和 *C*-端基团对于环氧化反应基本没有影响。关于聚氨基酸怎样实现其催化活力, 怎样实现其对映选择性导致不对称合成, 现在还不清楚。

## 4 展望

在有机合成工业中, 尤其是在合成制药工业中, 聚氨基酸催化剂的应用正受到越来越多的重视。在制药工业中, 对药物的光化学纯度尤其关心, 因为一种异构体可用于治疗疾病, 而其镜像异构体可能恰恰是对健康不利的。由聚氨基酸催化合成的白三烯抗剂 SK&F104353 已用于治疗支气管哮喘病<sup>[22]</sup>, 英国利物浦大学的 Roberts 教授和英国手性药物公司 Chiroscience 也已经将聚亮氨酸用于药物合成工业。他们正试图用聚亮氨酸作为催化剂合成 Diltiazem(一种强效降高血压药物)<sup>[23]</sup>。此外, 氨基酸聚合物催化的查耳酮类的环氧化也被用于制备天然产物如类黄酮(Flavonoids)<sup>[24]</sup>。

尽管目前对聚氨基酸催化的氧化反应机理还不清楚, 但是随着研究的深入, 其催化机理也将会越来越清楚。一旦知道这类简单的多肽分子在有机溶剂存在的条件下是怎样折叠的, 怎样形成一个可以激活过氧化物或/和烯酮的圆满完成不对称氧化反应的手性腔或手性表面, 那么在改变反应条件的情况下, 由聚氨基酸催化的反应将延伸至其它底物, 如 $\alpha,\beta$ -不饱和酯、硝基烯烃, 或许还包括富含电子的烯烃。

致谢 该论文课题得到温州市人民政府资助, 论文完成于英国利物浦大学化学系 Roberts 实验室, 感谢英国利物浦大学化学系 Roberts 教授、William 博士、Paula 博士、Corina 博士在论文撰写过程中的大力帮助!

## 参考文献

- [1] S Juliá, J Masana, J C Vega. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1980, 19: 929~931.
- [2] J V Allen, S M Roberts, N M Williamson. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 1998, 63: 126~144.
- [3] J R Flisak, K J Gombatz, M M Holmes et al. *J. Org. Chem.*, 1993, 58: 6247~6254.

- [4] M J Porter, S M Roberts, J Skidmore. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1999, 7: 2145~2156.
- [5] M E Lasterra-Sánchez, U Felfer, P Mayon et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1996: 343~348.
- [6] J A N Augustyn, B C B Bezuidenhoudt, D Ferreira. *Tetrahedron*, 1990, 46: 2651~2660.
- [7] W Kroutil, P Mayon, M E Lasterra-Sánchez et al. *Chem. Commun.*, 1996: 845~846.
- [8] M E Lasterra-Sánchez, S M Roberts. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1995: 1467~1468.
- [9] B M Adger, S Bergeron, M W Cappi et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1997: 3501~3507.
- [10] P A Bentley, S Bergeron, M W Cappi et al. *Chem. Commun.*, 1997: 739~740.
- [11] J V Allen, M W Cappi, P D Kary et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1997: 3297~3298.
- [12] J F Bickley, A T Gillmore, S M Roberts et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 2001: 1109~1115.
- [13] W P Chen, A L Egar, M B Hursthouse et al. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39: 8495~8498.
- [14] P A Bentley, J F Bickley, S M Roberts et al. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 3741~3742.
- [15] W Kroutil, M E Lasterra-Sánchez, S J Maddrell et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1996: 2837~2844.
- [16] M E Lasterra-Sánchez, S M Roberts, *Current Org. Chem.*, 1997: 187~196.
- [17] S Juliá, J Guixer, J Masana et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans1.*, 1982: 1317~1324.
- [18] S Colonna, H Molinan, S Banfi et al. *Tetrahedron*, 1983, 39: 1635~1641.
- [19] S Banfi, S Colonna, H Molinan et al. *Tetrahedron*, 1984, 40: 5207~5211.
- [20] S Itsuno, M Sakakura, K Ito. *J. Org. Chem.*, 1990, 55: 6047~6049.
- [21] P Lin. *Tetrahedron*, 1998, 9: 1457~1477.
- [22] J R Flisak, K J Gombatz, M M Holmes et al. *J. Org. Chem.*, 1993, 58: 6247~6254.
- [23] C Lauret. *Tetrahedron*, 2001, 12: 2359~2383.
- [24] J A N Augustyn, B C B Bezuidenhoudt, A Swanepoel et al. *Tetrahedron*, 1990, 46: 4429~4442.