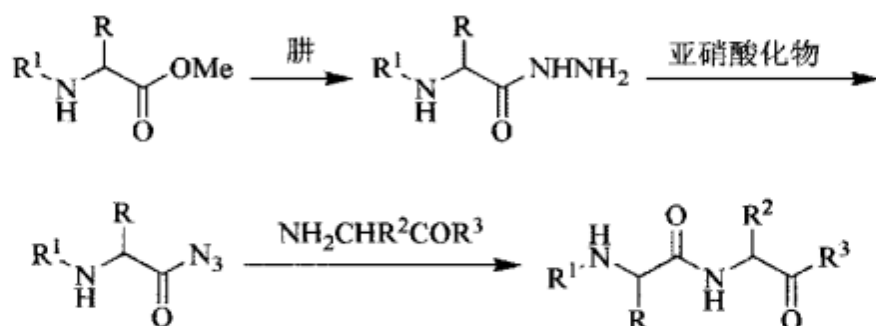


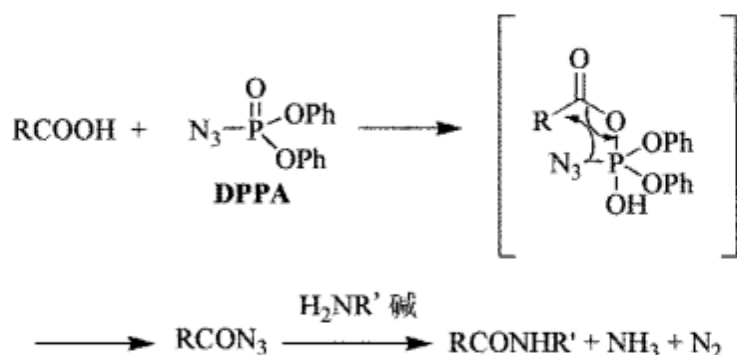
## 肽键的生成方法

### 1、酰基叠氮物法

早在 1902 年，就有人将酰基叠氮物法引入到肽化学中，因此，该方法是最古老的缩合方法之一，在肽缩合反应过程中，叠氮物法对氨基酸很少发生消旋作用，因此，该方法一直被肽合成工作者广泛使用。最近我国学者李勤耕等利用此种方法成功合成出一系列谷氨酰胺类抗肿瘤化合物。叠氮法接肽分为三步，首先，羧基部分被甲酯、乙酯、苄酯等保护的肽在室温下进行肼解生成酰肼，然后酰肼在低温(-15℃以下)和酸性条件下与亚硝酸化物反应生成叠氮物，最后用有机碱调节 pH 8-9，加入氨基组分完成接肽反应。机理如下图。



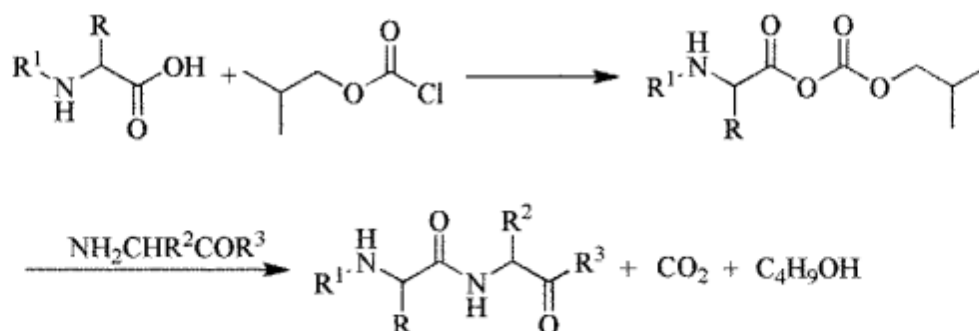
除此以外，人们还发现了一种磷酸酯型缩合试剂 DPPA，其可以不经肼解，直接由羧基变成叠氮盐。与传统叠氮物法相比，由于其不需要酰肼中间体，简化了反应步骤，而且反应条件更加温和，因此受到人们的欢迎。机理如下图。



### 2、混合酸酐法

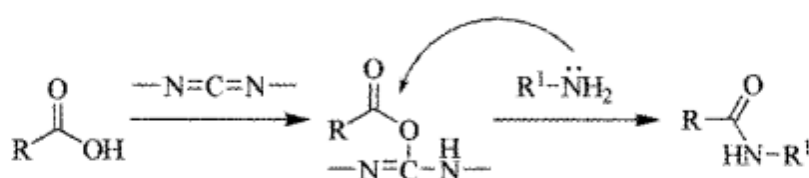
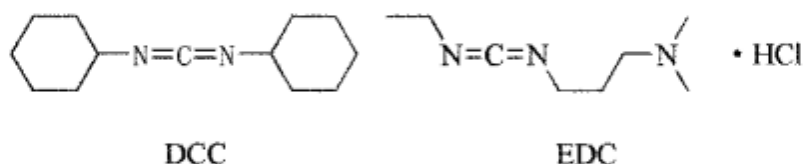
该方法是指先将保护的氨基酸的羧基制成高活性的混合酸酐，之后与氨基缩合生成肽的方法。混合酸酐法是上世纪 50 年代初期开始发展起来的，开始使用的制备混合酸酐的试剂主要是二苯基磷酸，然后是苯甲酸，现在应用最广的是氯甲酸烷基酯类，主要有氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯和氯甲酸异丙酯。混合酸酐法具有反应速度快、产物纯度高、产率高、经济性好等优点，因此备受当今药学工作者的厚爱。南京农业大学宓鹏程等人于 2007 年成功利用此法合成出了胸腺五肽(TP5) 中间体 Fmoc-Tyr(t-Bu)-WangResin。反应过程中，羧基组分首

先与氯甲酸异丁酯在低温下(-15℃左右)反应生成混合酸酐,然后在叔胺存在的碱性条件下与氨基组分反应生成肽。机理如下图。



### 3、碳二亚胺法

在碳二亚胺法类方法发展过程中,二环己基碳二亚胺(DCC)首先用于肽合成,并且得到广泛应用,DCC相对便宜,而且可溶于肽合成常用试剂,但是用DCC作缩合剂会有二环己基脲(DCU)生成,DCU在水中或有机溶剂中均有一定的溶解度,致使在产物纯化过程中很难将其除尽。为此人们开发了水溶性的碳二亚胺EDC来代替DCC,反应完后只需要用酸或水洗涤即可除去反应生成的脲,有效的解决了这个问题。刘国都等在合成活性三肽法氏囊素中也用到此方法。碳二亚胺类的缩合试剂机理如下图。缩合试剂先与羧基组分生成活性中间体,然后再与胺基组分在碱性条件下完成肽链增长反应。



### 4、酰卤法

该法类似于有机化学方法,用酰氯活化羧基,然后在室温或低温条件下形成酰胺,是一种常用的方法。然而,此种方法在试剂应用中只用于Fmoc保护的氨基酸,原因在于Fmoc在酸性条件下非常稳定,而其他保护基保护的氨基酸很少用该法进行合成,因为多数学者认为酰氯法“过度活泼”且易发生消旋等多种副反应。

### 5、苯并三唑型(BOP族)

以BOP为第一代苯并三唑型的缩合试剂可以说是缩合试剂里的一场革命,因为

其接肽的效率要远远高于 DCC，引起消旋的风险也明显减小。之后，人们又发现了同类型的缩合试剂 HBTU、ByBOP、TBTU 等。其共同点就是缩合试剂在有机碱的参与下先与羧基组分反应，生成羧酸的苯并三唑酯活性中间体，然后再与氨基组分反应生成目标多肽，如下图所示。

