

对氯化三甲铵基苯甲氧酰氯的合成及其用作水溶性氨基保护基团

张雅文 王学勤 李良助 张滂

(北京大学化学系)

摘要

由对二甲氨基苯甲醛(1)合成了对氯化三甲铵基苯甲氧酰氯(5a),并从而制备了苯胺、对溴苯胺、对乙酰胺基苯胺、甘氨酸、甘氨酸甲酯、甘氨酸乙酯、甘氨酸苯甲酯和L-亮氨酸甲酯的酰胺衍生物。考察了这个保护基的氢解特性。使用这个保护基在含水介质中合成了甘氨酸甘氨酸和甘氨酸-L-亮氨酸两个二肽。

由于较大的肽在有机溶剂中有时不能溶解,因此,在水介质中接肽一直受到人们的注意^[1]。通常的做法是在原保护基团上引入一个水溶性取代基团使得整个分子成为亲水性。曾经使用过磺酸基^[2]、镨盐基如镨盐^[3,4]、铵盐和铈盐基^[5]以及多聚醚链^[6]。极性的甲磺酰乙氧酰基也被用作增进在极性溶剂包括水在内的溶解度^[7]。

我们合成了高极性的对氯化三甲胺基苯甲氧酰氯, $Z(\text{Me}_3\text{NCl})$ (5a) 和硫酸单甲酯盐, $Z(\text{Me}_3\text{NMeSO}_4)$ (5b). 如图 1 所示, 对二甲胺基苯甲醛(1)以硼氢化钾还原成相应的醇(2). 接着与碘甲烷或与硫酸二甲酯反应生成四级铵盐 (3a 和 3b). 它们都可以转变成氯化物(4), 最

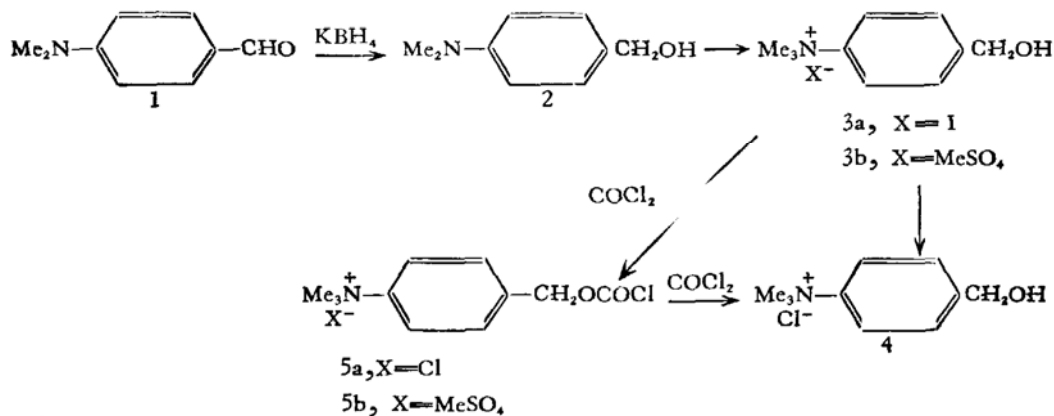
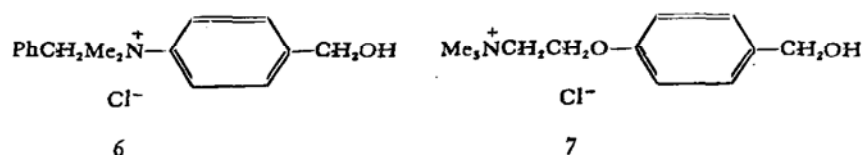


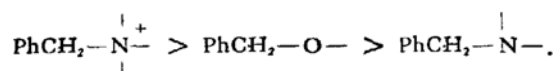
图 1

后与光气作用即得到相应的酰氯(5a和5b)。为了比较,还合成了对氯化二甲基苯甲基铵基苯甲醇(6)和对-(氯化-2-三甲铵基乙氧基)苯甲醇(7),



5a 和 5b 在水-醇介质中进行 Schotten-Baumann 酰化反应得到的一些芳香胺, 氨基酸和氨基酸酯的酰胺列在表 1 中. 还进行了一些其它氨基酸和氨基酸酯的酰化反应, 但只得到油状物. 它们表现某些四级铵盐的性质, 即高吸湿性, 很难结晶, 收率未进行最优化.

进行了比较试验, 以确定四级铵盐基对于苯甲基氢解的影响. 已经知道^[8]氢解难易的次序为:



实验表明, 7 和苯甲醇的氢解的容易程度相差不大, 而 4 和 6 较难氢解, 尤其是 6. 此外, 6 中的两个苯甲基的反应性没有差别, 同时遭受氢解. 因此, 在苯甲醇的对位引入一个季铵盐基将降低 C—O 键的氢解. 在 10 的催化氢化中首先被氢解的是溴.

对氯化三甲铵基苯甲氧酰基作为保护基有相当高的稳定性. 8 溶于 50% 溴化氢-醋酸溶液中, 室温 20min 之后, 经减压浓缩, 仍回收为溴化物.

应用对氯化三甲铵基苯甲氧酰甘氨酸甲酯(13)合成了两个二肽, 如图 2 所示. 13 在水-

表 1 $p\text{-Me}_3\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OCONHR Cl}^-$ (MeSO_4^- in 9)*

R	重结晶溶剂	m. p. °C (分解)	收率 %	IR(KBr) (cm ⁻¹) C=O, OH	计算值/实验值		
					C %	H %	N %
-Ph(8)	EtOH	204°	60—78	1710	64.1/63.9	6.7/6.3	8.8/8.8
-Ph(9)	MeOH-AcOEt	150—151°	23	1730	54.1/54.5	6.0/6.1	7.0/7.1
-C ₆ H ₄ Br- <i>p</i> (10)	EtOH	214°	60	1750	51.4/51.1	5.1/5.0	7.4/7.0
-C ₆ H ₄ NHAc- <i>p</i> ·2H ₂ O(11)	H ₂ O	204—205°	82	1685, 1700 3360, 3600	55.1/54.9	6.8/6.7	10.2/10.1
-GlyOH·H ₂ O(12)	MeOH-Et ₂ O	188—190°	36	1670, 1750 3315	48.7/48.7	6.6/6.5	8.7/8.7
-GlyOMe· $\frac{1}{2}$ H ₂ O(13)	EtOH-AcOEt	172—173°	80	1700, 1735 3220	51.6/51.3	6.8/6.7	8.6/8.8
-GlyOEt·H ₂ O(14)	EtOH-AcOEt	155—157°	71	1700, 1730 3220	51.6/51.4	7.2/7.1	8.0/8.3
-GlyOBzl(15)	吸湿	(88—89°)	62	—	—	—	—
picrate·H ₂ O	EtOH-H ₂ O	195—197°	—	1710, 1730 3330	46.2/45.9	3.9/4.1	13.4/13.5
-L-LeuOMe(16)	吸湿	(187—189°)	—	—	—	—	—

* (8),(9)和(12)的 ¹HNMR (D₂O) 见实验.

醇中胼解生成带有保护基的甘氨酰胼(20). 在同样的介质中转化成相应的酰叠氮后, 与甘氨酸, 或与 L-亮氨酸反应, 生成吸湿性的保护的甘氨酸甘氨酸(21a)和甘氨酰-L-亮氨酸(21b)二肽, 收率分别为 25% 和 33%. 催化氢解分别生成已知的甘氨酰甘氨酸(22a)和甘氨酰-L-亮氨酸(22b)二肽.

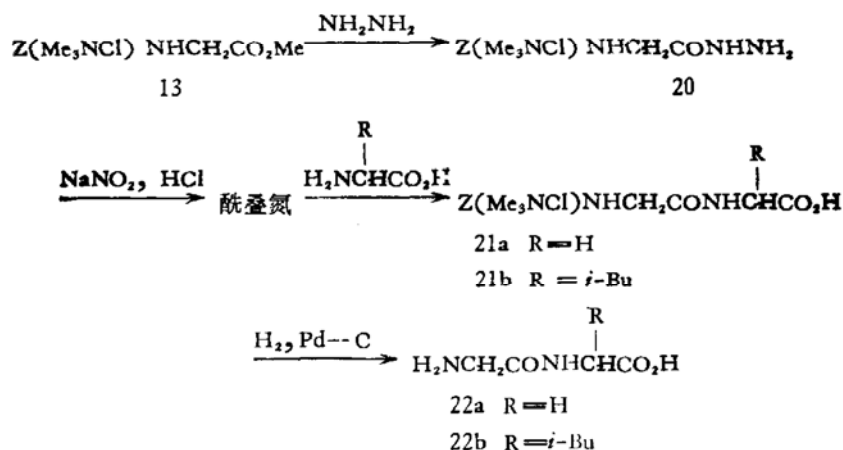


图 2

因此,对氯化三甲铵基苯甲氧酰基经证实是一个可用的、高水溶性和可以被氢解的氨基保护基,它与母体苯甲氧酰基的不同还在于对溴化氢-醋酸试剂有较高的稳定性。美中不足的是它的一些简单衍生物的吸湿性很强。由于四级铵盐基团的结构和它的联接位置如 6 和 7 所示,可以有多种变动,此后还可以作进一步的研究。

实 验

熔点、沸点未经校正。紫外光谱用 Shanghai-751 光谱仪测定。红外光谱用 Carl (Zeiss Jena) 的 Specord-75 IR 测定。核磁共振谱用 Varian FT-80 测定,化学位移以 ppm 为单位,四甲基硅为内标(s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四重峰)。所有的蒸发使用迴旋蒸发器,温度在 45℃ 以下。

1. 对碘化三甲铵基苯甲醇 (3a)

粉末状的硼氢化钾 (1g) 悬浮在甲醇 (100ml) 中,在室温搅拌下和在 15—20min 内,加入对二甲胺基苯甲醛^[9] (7.5g) 的甲醇 (40ml) 溶液。加毕,继续搅拌 1h。用盐酸中和,除去甲醇,加入水 (30ml)。用 80ml 乙醚提取三次。合并提取液,水洗一次,用碳酸钾干燥。滤去干燥剂,加入碘甲烷 (7.5g),在室温放置 5 天。滤得结晶 3a (11g, 75%)。用甲醇重结晶两次, m. p. 235℃ (文献[10] 261℃, 四级化产率, 60%)。红外光谱 (KBr), cm^{-1} : 3350(OH)。

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{INO}$ 计算值: C, 41.0; H, 5.5; N, 4.8%; 实验值: C, 41.0; H, 5.3; N, 4.6%。

2. 对三甲铵硫酸单甲酯盐基苯甲醇 (3b)

用硫酸二甲酯将 2 甲基化,生成 3b,含有一分子结晶水。用无水乙醇重结晶,得无色棒状结晶 (11—12.5g, 70—80%)。 m. p. 72—73℃。在干燥器保存失去结晶水, m. p. 111—112℃。

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 44.4; H, 7.3; N, 4.9%; 实验值: C, 44.7; H, 7.1; N, 4.9%。

3. 对氯化三甲铵基苯甲醇 (4)

方法 A: 3a (6g, 0.02mol) 溶于水 (100ml) 中,加入氧化银^[11] (4.4g, 0.026 mol)。振荡

几分钟, 滤出碘化银, 用水洗涤. 合并滤液和洗涤液, 用盐酸酸化. 蒸发至干, 用无水乙醇重结晶, 得 4 (3g, 70%). *m. p.* 219°C (分解).

方法 B: 将粉末状的 3a (44g, 0.15mol) 悬浮在水 (100ml) 中. 在搅拌下缓慢地滴加碘酸 (5.3g, 0.03mol) 的水 (20ml) 溶液. 然后滴加浓盐酸至 pH 3, 放置半小时. 滤出析出的碘, 滤液蒸发至干. 用少量丙酮洗涤后用无水乙醇 (70ml) 重结晶. 在滤出结晶后的母液中加入丙酮和在冰箱中放置又可得一部分结晶的 4, 共 17—22g (56—72%). *m. p.* 218—219°C (分解). 如果先加入盐酸, 析出的碘是胶状的, 造成过滤困难.

方法 C: 3b (9.9g, 0.036mol) 和 $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.8g, 0.036mol) 溶于水 (100ml) 中, 加几滴盐酸, 加热回流 17h. 滤出硫酸钡, 滤液进行如方法 A 相同的处理.

4 的红外光谱 (KBr), cm^{-1} : 3285 (OH).

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ 计算值: C, 59.6; H, 8.3; N, 7.3%; 实验值: C, 59.5; H, 8.0; N, 7.0%.

4. 对氯化二甲基苯甲基铵基苯甲醇(6)

2 (7.5g, 0.05mol) 和苯氯甲烷 (75g, 0.6mol) 与无水乙醇混合. 加热回流 4h. 放置 2 天. 过滤, 用丙酮洗涤, 得 6 (9.55g, 70%). 无水乙醇重结晶. *m. p.* 202—204°C. 红外光谱 (KBr), cm^{-1} : 3225 (OH).

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ 计算值: C, 69.2; H, 7.3; N, 5.0%; 实验值: C, 68.6; H, 7.3; N, 5.3%.

5. 对-(2-氯化三甲铵基乙氧基)苯甲醇(7)

将金属钠 (4.2g, 0.18mol) 溶于无水乙醇 (80ml) 中, 依次加入对羟基苯甲醇 (19g, 0.15mol) 的无水乙醇 (50ml) 溶液和 1,2-二氯乙烷 (50ml, 0.63ml). 加热回流 60h. 蒸发除去乙醇. 存留液依次用 2N 氢氧化钠 (100ml) 和水 ($2 \times 100\text{ml}$) 洗涤, 无水硫酸镁干燥后减压分馏, 得到对-(2-氯乙氧基)苯甲醇 (15g, 51%). *m. p.* 71—72°C. 红外光谱 (石蜡油), cm^{-1} : 3310, 3380 (OH).

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ 计算值: C, 57.9; H, 5.9%; 实验值: C, 57.6; H, 5.8%.

将上述制得的醇 (17.7g, 0.1mol) 加入到三甲胺 (17.7g, 0.3mol) 的二甲基甲酰胺 (250ml) 的溶液中. 使用高效冷凝器, 在 60°C 加热 36 h. 加入一些乙酸乙酯. 滤出 7, 干燥 (16g, 65%). *m. p.* 145—146°C (分解). 用无水乙醇重结晶, 熔点不变. 红外光谱 (KBr), cm^{-1} : 3120 (OH).

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClO}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 56.6; H, 8.3; N, 5.5%; 实验值: C, 56.8; H, 8.2; N, 5.3%.

6. 对氯化三甲铵基苯甲氧酰氯 (5a)

在圆底烧瓶中加入无水甲苯 (10ml) 和粉末状的 4 (6g, 0.03mol), 在防湿和冰盐浴冷却下缓缓地通入光气, 直到瓶中的溶液体积增加约一倍, 需 5h 左右. 在冰盐浴中放置过夜. 反应混合物起先变硬, 随后变为分散的针状结晶. 温热至 30°C 除去光气. 倾倒入上层甲苯, 用水泵减压抽气除去残存的光气和甲苯. 5a 呈现无色结晶状颗粒. 仔细防湿保存. 由于强烈吸湿, 未进行熔点测定和元素分析.

7. 对三甲胺硫酸单甲酯盐基苯甲氧酰氯 (5b)

5b 按 5a 的制法从 3b 合成, 也是一个强吸湿性的固体。胺和氨基酸的 Schotten-Baumann 酰基化反应用两个例子来说明。

8. N-对氯化三甲胺基苯甲氧酰基苯胺(8)

苯胺 (4g, 0.043mol) 溶于无水乙醇 (10ml)。在冰浴冷却和搅拌下, 在 15—20min 内加入 5a (5.2g, 0.02mol) 的无水乙醇 (15ml) 溶液。加毕, 继续搅拌 1h。蒸发除去乙醇。加入水 (10ml), 用 20% 的氢氧化钠中和至 pH8—9。用乙醚 (2 × 20ml) 提取剩余的苯胺两次。水溶液用稀盐酸酸化至中性, 然后蒸发至干。用温热的无水乙醇提取产物, 滤除氯化钠。加入足够量的乙醚, 冷冻, 析出 8 (3.8—5.0g, 60—80%)。无水乙醇重结晶。m. p. 204℃ (分解)。

9. 对氯化三甲胺基苯甲氧酰基甘氨酸甲酯(13)

甘氨酸甲酯盐酸盐 (1g, 8mmol) 溶于适量的甲醇中, 用 4N 氢氧化钠中和至 pH8—9。在冰浴冷却和搅拌下加入 5a (2.5g, 9mmol) 在甲醇 (10ml) 中的溶液。随时补加氢氧化钠以使反应混合物维持 pH8—9。加毕, 继续搅拌 2—3h 后, 用盐酸调节至 pH 7。滤出氯化钠, 滤液蒸发至干。加入无水乙醇, 过滤、蒸发重复两次, 以除净氯化钠。滤液再浓缩。加入一些乙酸乙酯, 得无色结晶的 13, 从无水乙醇-乙酸乙酯重结晶得 2g (80%)。m. p. 172—173℃ (分解)。

九个对氯化三甲胺基苯甲氧酰基和一个对三甲胺硫酸单甲酯盐基苯甲氧酰基芳香胺和氨基酸的有关数据列于表 1。8, 9 和 12 有下列 ¹H NMR, 以 D₂O 为溶剂。8, δ (ppm): 3.27 (s, 9H), 4.50 (s, H₂O), 4.86 (s, 2H), 6.75—7.06 (d, 5H), 7.23—7.52 (q, 4H); 9, δ (ppm): 3.24 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 4.50 (s, H₂O), 4.83 (s, 2H), 6.76—7.00 (d, 5H), 7.21—7.47 (q, 4H); 12, δ (ppm): 3.41 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 4.50 (s, H₂O), 4.91 (s, 2H), 7.35—7.59 (q, 4H)。

使用相同的方法进行了 L-酪氨酸、L-缬氨酸甲酯、L-谷氨酸及其 γ -甲酯和二甲酯的酰基化反应, 得到油状产物, 未能结晶。

10. 氢化

10% 钨碳催化剂^[12]经过 5% 硝酸浸泡 24h, 过滤, 水洗, 干燥后活性有显著提高。氢解反应使用 1mmol 底物, 0.2g 催化剂, 在 95% 乙醇 (40ml) 中, 常压和室温下, 或用红外灯加热 (约 50℃) 下进行。反应的结果如下 (底物、时间、温度、产物和产率):

7 < 3h, 室温, *p*-MeC₆H₄OCH₂CH₂N⁺Me₃Cl⁻ (17) 90% (苯甲醇具有相同的氢解速率)

6 3.5h, 室温; 或 1.5h, 50℃, *p*-MeC₆H₄NMe₂ (18) 90%

5a 2.5h, 50℃, *p*-MeC₆H₄N⁺Me₃Cl⁻ (19) 90%

氢解产物对二甲胺基甲苯 (18)^[13]和对氯化三甲胺基甲苯 (19)^[14]通过红外光谱, 苦味酸盐和元素分析加以鉴定。氯化三甲基 (2-对甲苯氧乙基) 铵 (17) 有吸湿性, m. p. 135—138℃ (分解)。因此, 分析的是它的苦味酸盐, m. p. 134—135℃ (分解)。

元素分析 C₁₈H₂₂N₄O₈ 计算值: C, 51.2; H, 5.3; N, 13.3%; 实验值: C, 51.3; H, 5.4; N, 13.0%。

11. 10 的氢解

10 (2g) 在甲醇中进行氢解, 其它同上。产物对溴化三甲胺基苯甲氧酰基苯胺用甲醇重结

晶, m.p. 183—185°C (分解). 红外光谱与 8 的氯化物相同.

元素分析 $C_{17}H_{21}BrN_2O_3$ 计算值: C, 55.9; H, 5.8; N, 7.7%; 实验值: C, 56.4; H, 5.8; N, 7.8%.

12. 对氯化三甲铵基苯甲氧酰甘氨酸(20)

13 (0.8g, 2.5mmol) 和过量的 50% 水合肼溶解在无水乙醇 (5ml) 中, 在室温放置 5—7 天. 过滤得酰肼 (20, 0.7g, 87%). 无水乙醇重结晶得无色针状结晶, m. p. 190—191°C (分解). 红外光谱 (KBr), cm^{-1} : 3285, 3160, 3035, 1708, 1660, 1620, 1540, 1430.

元素分析 $C_{13}H_{21}ClN_4O_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 计算值: C, 47.9; H, 6.8; N, 17.2%; 实验值: C, 48.1; H, 6.8; N, 17.2%.

13. 甘氨酸甘氨酸 (22a)

20 (1.63g, 5mmol) 溶于 3N 盐酸 (4ml), 加入亚硝酸钠 (0.38g, 5.5mmol) 的水 (2ml) 溶液, 搅拌 15min.

将甘氨酸 (0.38g, 5mmol) 溶于适量的乙醇中, 加入 4N 氢氧化钠至 pH9. 在冷却 (0—5°C) 和搅拌下将上述酰肼水溶液分批加入, 随时加入氢氧化钠, 以维持 pH8—9. 加毕, 在室温搅拌 2h 和滴入盐酸至 pH3. 蒸发, 加入无水乙醇, 再蒸发, 如此重复两次. 滤出氯化钠, 滤液蒸发至干, 用乙酸乙酯结晶, 得到高吸湿性的对氯化三甲铵基苯甲氧酰甘氨酸甘氨酸 (21a) 晶体 (0.4—0.5g, 22—28%).

21a (1g, 2.8mmol) 溶于乙醇 (20ml), 加入 10% 钨碳^[12] (0.1g) 在室温、常压下氢化. 滤出催化剂后加入乙醚, 在冰箱中放置. 过滤得结晶甘氨酸甘氨酸 (0.1g). 滤液蒸发至干, 溶于少量水中, 加入苦味酸-乙醇溶液. 滤出对甲苯基三甲铵苦味酸盐^[14] (0.95g, 90%), 用乙醇重结晶, m. p. 197—198°C. 滤液浓缩又可得到一部分甘氨酸甘氨酸 (0.17g). 合并, 用水-乙醇重结晶, 得 22a (0.21g, 58%), m. p. 209—214°C (分解)[文献[15]215°C (分解)]. 进一步酰化为苯甲氧酰甘氨酸甘氨酸, m. p. 177—178°C (文献[16]178°C) 加以鉴定.

22a 的甲酯可以由 20 和甘氨酸甲酯盐酸盐制备. 除了在偶联时调节 pH~7 之外, 与 22a 的制法相同, 收率 48—64%. 是一个高吸湿性的固体, 熔融点高于 98°C.

14. 甘氨酸-L-亮氨酸 (22b)

按照 21a 的制备方法制备对氯化三甲铵基苯甲氧酰甘氨酸-L-亮氨酸 (21b). 高吸湿性无色固体, 收率 28—33%.

按 22a 进行 21b (约 1g, 2.5mmol) 的氢解, 得甘氨酸-L-亮氨酸 (22b, 0.18g, 38%). m. p. 231—233°C (分解). α_D^{20} -34.5°(水)[文献[17] m. p. 234—237°C (分解), α_D^{25} -36.0°(水)].

本工作由教育部科学基金提供经费, 并由本室的同志进行仪器分析和微量分析, 一并致谢.

参 考 文 献

- [1] Wunsch, E., *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, 10(1971), 786; Lubke, K., Schroder, E., Kloss, G., *Chemie. und Biochemie der Aminosäuren, Peptide und Proteine*, G. Thieme, Stuttgart, 1975, 169.

- [2] Hubbach, A., Danho, W., Zahn, H., in *Proceedings of the Fifth American Peptide Symposium* (Eds. Goodman, M. and Meienhofer, J.), Wiley, New York, 1977, 540.
- [3] (a) Kunz, H., *Chem. Ber.*, **109**(1976), 2760; (b) Kunz, H., Kauth, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**(1981), 895.
- [4] Kunz, H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1976, 1674; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**(1978), 67.
- [5] (a) Kunz, H., *Ger. Offen.*, 2550058 (1977); (b) Aimoto, S., Ikemura, H., Okamoto, M., Shimonishi, Y. in *Peptide Chemistry, 1978, Proceedings of the 16th Symposium on Peptide Chemistry, Protein Research Foundation* (Ed. Izumiga, N.), Osaka, 1979, 29.
- [6] (a) Azinger, H., Muther, M., Bayer, E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**(1979), 686; (b) Muther, M., Bayer, E., *ibid.*, **13**(1974), 88.
- [7] Tesser, R. I., Balvert-Geers, I. C., *Int. J. Pept. Protein Res.*, **7**(1975), 295.
- [8] House, H. O., *Modern Synthetic Reactions*, 2nd. Ed., W. A. Benjamin Inc., California, 1972, 12.
- [9] Adams, R., Coleman, G. H., *Org. Syn. Coll.*, **1**(1956), 215.
- [10] Lars-Erik Tammelin, *Acta Chem. Scand.*, **10**(1956), 1276.
- [11] Winberg, H. E., Fawcett, F. S., *Org. Syn., Coll.*, **5**(1973), 885.
- [12] Mozingo, R., *Org. Syn. Coll.*, **3**(1955), 685.
- [13] Hartung, W. H., *Org. React.*, **7**(1953), 282.
- [14] Greenwood, P., Robinson, R., *J. Chem. Soc.*, 1934, 1692.
- [15] Zerva, L., Theodoropoulos, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**(1956), 1359.
- [16] Schramm, G., Wissmann, H., *Chem. Ber.*, **91**(1958), 1073.
- [17] Carpenter, F. H., Gish, D. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**(1952), 3818.