

基于固相方法的环肽合成研究进展

陈敏东¹ 姜玲¹ 万方¹ 袁静¹

摘要

环肽是一类肽链一端(N端)游离的 α 氨基与另一端(C端)游离的 α 羧基发生缩合脱水反应而形成的化合物,具有多方面的生物活性,在许多领域具有广阔的应用前景.固相合成是将反应物连接在固相载体上在一个反应容器中进行所有反应的合成方法,该法便于自动化操作,产率高,产物易分离.介绍了基于固相合成方法的环肽合成进展,包括环肽的合成原理、一般合成步骤以及影响成环的因素等.

关键词

环肽;固相合成;影响成环因素

中图分类号 062

文献标志码 A

收稿日期 2011-04-10

资助项目 江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目;江苏省高校产业化推进项目(JH10-17);江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人培养项目

作者简介

陈敏东,男,教授,主要研究方向为大气化学、生态毒理. chenmdnj@nuist.com.cn

0 引言

环肽类化合物在自然界中普遍存在,其结构和冠醚、环糊精、环芳烃等大环超分子相似,容易形成氢键网络,存在内在构象约束,因此在超分子化学及分子、离子识别方面是很好的主体分子,也因其主链的构象限定性,可以使其有明显高于直链肽的与受体亚型的亲和力和对酶降解的良好稳定性,尤其是具有生理活性的环肽如胰岛素、催产素、抗体、真菌毒素等,科研人员不但对结构进行了深入的研究,有些还被成功应用于临床.随着环肽化学的发展,环肽还被用来制备纳米管等新材料,因其具有的生物相容性及降解等特性,在生物化学、材料、医学和环保等领域具有广阔的应用前景^[1].本文主要基于固相方法对环肽的合成研究进行了综述.

1 固相环肽合成的基本原理

固相合成(Solid-Phase Peptide Synthesis, SPPS)因其反应流程易于控制,操作重复性强,具有很大的优越性,被作为肽的经典合成方法沿用至今.

肽的固相合成反应在固相载体的外挂基团上进行,用洗涤、过滤等分离技术来纯化反应中间体和最终产物.近年来,固相方法在多肽合成上的应用更是发展迅速,使用这一方法几乎可以较高收率制备所有多肽^[2].

肽的固相合成常见方式为C \rightarrow N的组装顺序,一般可分为3大步.首先,将氨基酸的羧基端连到载体上(loading),其中载体的选择至关重要,它往往决定了固相合成的效率^[3].第2步是按一定顺序进行缩合循环(coupling cycle),每一个缩合循环包括缩合以及脱保护两部分.活泼酯法和对称酸酐法被公认为是固相合成中2种最主要的缩合方法,目前最常用的脱保护方法是使用三氟乙酸(TFA)、HF^[4]、有机磺酸(TFMSA、MSA)和含硅试剂(TMSBr、TM-SOTf),其中,三氟乙酸法温和,操作简单,副反应也比较少,已广泛用于脱除如Boc、t-Bu、Trt等一些不耐酸的保护基^[5].合成的最后一步,即在目标肽主链的氨基酸序列组装完成后除去链保护基,切除载体(cleavage).固相肽合成中的linker裂解方式比较简单,一般常用酸解、氨解、肼解、皂化和酯交换,此外,还有光解和还原等方法,得到所需的直链肽后就可以进行目标环肽的合成.由于环化反应属于分子内反应,相对而言环肽

¹ 南京信息工程大学 环境科学与工程学院, 南京,210044

的合成要困难得多. 活化酯法、叠氮法和混合酸酐法是早期合成环肽的方法, 现在使用较多的是直接法、液相法和固相法.

固相环肽合成中常用树脂有 MBHA、Oxime 和 PAM 等(图 1).

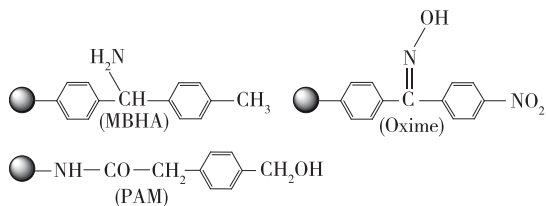


图 1 固相环肽合成常用树脂

Fig. 1 Resins commonly used in solid-phase synthesis of cyclic peptide

根据其骨架结构特征, 环肽大致可以分为均环肽 (Homodetic Cyclopeptides) 和杂环肽 (Heterodetic Cyclopeptides). 均环肽主链环均由酰胺键连接, 桥联结构单一; 杂环肽结构中除酰胺键外还有酯键、醚键、硫酯键和二硫键等其他桥联结构^[6].

2 均环肽和杂环肽的合成

2.1 均环肽

均环肽的合成实质上就是形成分子内肽键的过程, 影响因素中最重要的就是成环的大小. 一般含 7 个或以上氨基酸残基的多肽成环较能顺利, 7 个以下越小越困难. 树脂上直接环化的固相合成有 2 种方法: 使用缩合剂的直接缩合以及无缩合剂的分子内氨解. 后者较为常见.

使用直接法, 就是在线型肽中加入有效的缩合试剂成环. 常用的碳二亚胺型 (DCC、EDCI、DIC) 缩合试剂效果一般, 副反应较多. 目前使用较多的是苯并三唑及吡啶并三唑类衍生物的鎓盐型 (Py BOP、HBTU、TBTU、HATU、DPPA、DEPBT) 缩合剂. 在不同的反应中缩合试剂缩合效果差异较大, 一般认为位阻较大的线型肽需使用缩合效率高的缩合试剂才有利于环化的进行.

Hu 等^[7]先使用 Fmoc/tBu/OAl 的策略合成线性四肽, 再利用头-尾相联的固相合成策略 (其假稀释效应可以减少链间的相互作用), 使用缩合剂 TBTU 成功合成了一种苯甲酰胺环四肽 (图 2), 产物的收率一般在 6% 左右.

直接法中有一种侧链连接, 常将氨基酸侧链—COOH 与固相载体形成酯键连接, 先脱除 Fmoc, 使

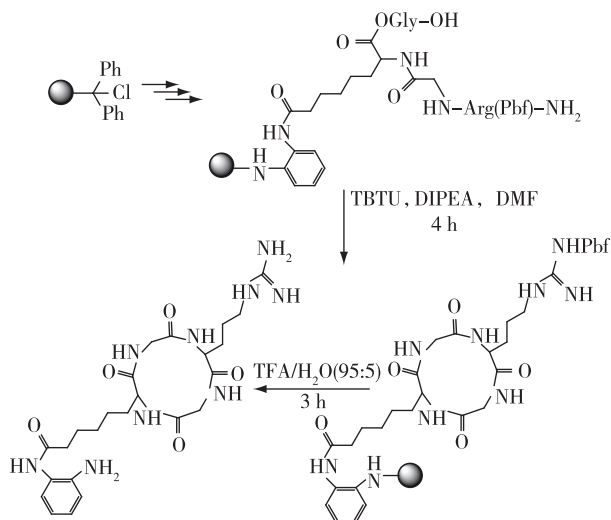


图 2 使用缩合剂 TBTU 合成苯甲酰胺环四肽

Fig. 2 Synthesis of cyclic benzamide-tetrapeptide with TBTU

α -氨基游离, 待全部缩合完成后, 用钨试剂脱除, 使羧基游离, 再脱除 N 端的 Fmoc, 使肽链 N 端氨基游离, 最后使用缩合剂 HBTU, 使 N 端及 C 端缩合形成内酰胺键^[8]. 这一方法应用普遍, 但有时在使用钨试剂时, 会使 α -羧基部分脱保护^[9], 且使用乙酸脱保护时会影响成环过程. 为了弥补这 2 点不足, Thomas 等^[10]改进了此法, 使用 Damb (图 3) 作为羧基保护, 采用头-尾相接策略成功合成了环肽 (图 4). Damb 脱保护时不需要任何金属催化剂, 可以避免副反应的发生.

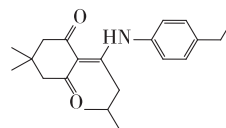


图 3 Damb 的结构式

Fig. 3 Damb structure

内氨解法通常以脞为 linker, 其固相载体因羧酸脞酯键对亲核试剂有高度的敏感, 常用以制备头-尾键合的内酰胺环肽, 且在环合时不用缩合剂就可以同时完成分子内氨解和脱除固相载体^[11]. Tamaki 等^[12]用脞树脂合成出 GS 的前体 H-DPhe-Pro-Val-Orn-Leu-oxime, 再在不同溶液中使其环化, 同时从树脂脱离 (图 5). 实验结果显示在 CCl₄ 和苯溶液中 GS 的比例高达 100%, 在 1,4-二氧化杂环己烷溶液中总产率最高仅为 49%.

硫酯法通过调节缓冲溶液的 pH 值, 使反应不必在低浓度下进行, 且没有聚合物生成. 环化时, 加入

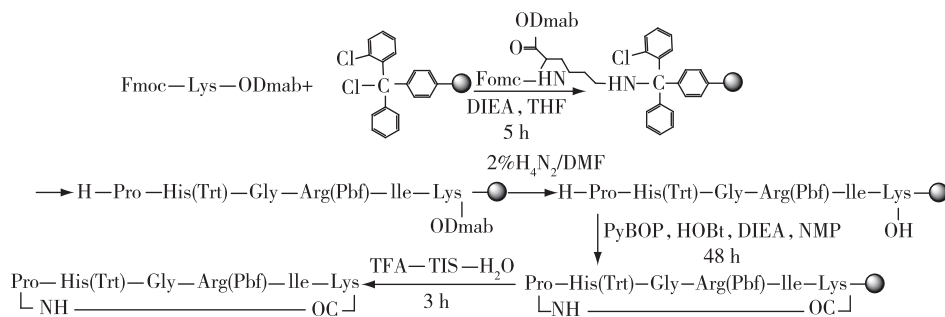


图4 使用 Damb 作为羧基保护合成环肽

Fig. 4 Synthesis of cyclic peptide with Damb as the carboxyl protected group

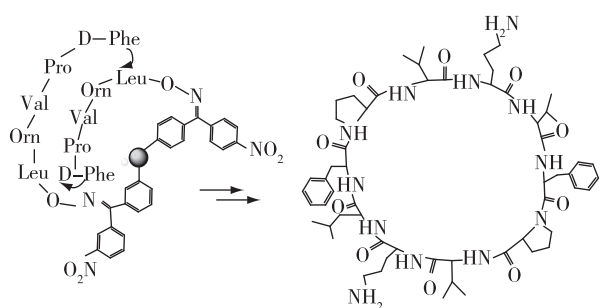


图5 用肟树脂合成 GS 前体

Fig. 5 Synthesis of GS precursor with oxime resin

有一定络合能力的金属离子 (Ag^+ 、 Cu^{2+} 、 Hg^{2+}) 与 S 络合并从 C 端脱下使得 N 端与 C 端成环. 分子内硫酯交换也是固相合成均环肽的方法之一. 合成中先使侧链 COOH 与树脂键合为苄酯型 linker, 脱除 Fmoc, 由 N 端组装肽链. 此后在 N 端引入 Trt-Cys (Xan), 再脱除 C 端 Asp-Oallyl 上的 Allyl 和 N 端 Cys 上的 2 个保护基, 在 pH 7.5 条件下进行分子内硫酯交换及氨解反应. 形成环肽后, 切除 Asp 侧链上的固相载体^[13] (图 6).

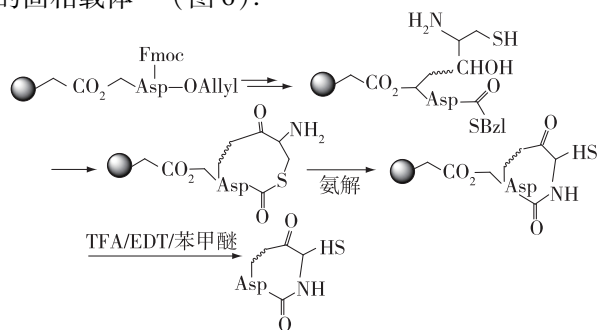


图6 分子内硫酯交换法合成环肽

Fig. 6 Synthesis of cyclic peptide based on the intramolecular thioester ligation strategy

另有一种称作保险连接 (safety-catch linker) 的固相法, 在合成中非常稳定是其最大的优点, 一般不易发生裂解反应. de Visser 等^[14] 采用这一策略合成得到环肽 Polymyxin B1 及其类似物, 其纯度达到 37% ~ 67%. Qin 等^[15] 也用此方法合成了环十肽抗菌素 Streptocidins. 具体的是先将 Fmoc-Leu-OH 在 Py-BOP、DIPEA、 $CHCl_3$ 作用下连接到磺酰胺树脂上, 再用 Fmoc 固相合成将环肽前体连接上, 在 DIPEA 作用下用 ICH_2CN 活化氨基, 使用 $CF_3COOH/Phenol/i-Pr_3SiH/H_2O$ 脱掉保护基, 最后在 THF 溶液中环化并从树脂上脱离 (图 7).

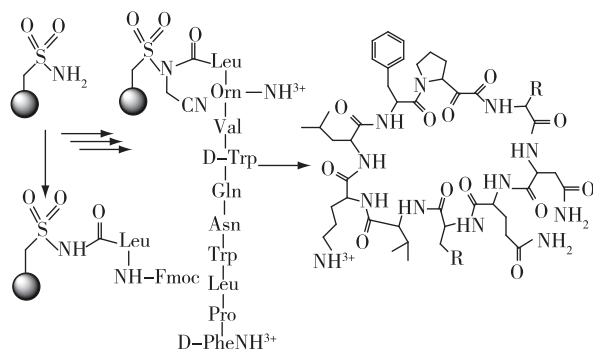


图7 环十肽抗菌素 Streptocidins 的合成

Fig. 7 Synthesis of antibiotic Streptocidins

2.2 杂环肽

2.2.1 含二硫键环肽

二硫键被认为在稳定有生物活性的构象方面起了重要的作用. 早在 20 世纪, 研究就发现含有二硫键的环肽在超分子识别以及离子通道方面具有很好的应用前景. 此种环肽合成的方法也较为成熟. 合成通常先组装肽链, 然后脱除半胱氨酸及侧链保护基, 氧化成二硫键后成环, 或直接将带保护基的 Cys 氧化成为二硫键. 二硫键的形成可以说就是一种氧化

反应,所以氧化剂的选择很重要. 常用氧化剂有空气、 H_2O_2 、 Hg^{2+} 盐、 Fe^{3+} 盐、DMSO 等. 也有直接氧化不需脱保护的氧化剂,如 I_2 (只适用于 AcM、Trt)、 $Tl(TFA)_3$ 、氯硅烷-枫类氧化剂等^[16-17]. 固相合成时往往会发挥的假稀释效应(pseudo-dilution effect)可

以基本保证分子内的氧化环合.

迟玉石等^[18]在此方法基础上使用微波技术,促进在固相载体二硫键的形成. 结果表明,与在一般条件下相比,微波使得环合效率大大提高,环合反应时间甚至可以缩短至 10 min(图 8).

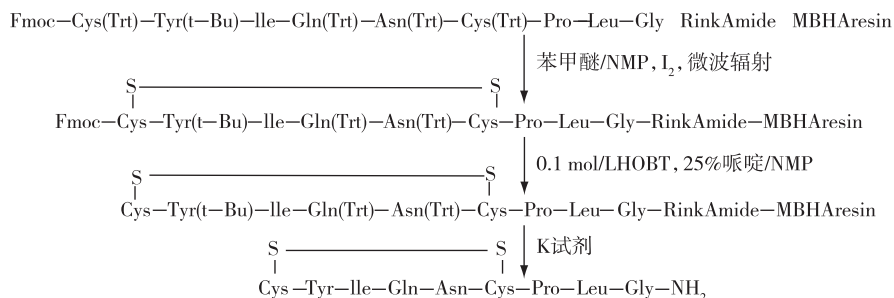


图 8 微波合成环肽

Fig. 8 Microwave synthesis of cyclic peptide

除此以外,还可利用一种特殊的固相载体——Ekathiox 树脂来使肽链上的巯基环合. 在较温和的反应条件,加入一定 pH 值的乙腈-甲醇缓冲溶液,就可以得到纯度较高的环肽,且树脂还可以重复利用(图 9).

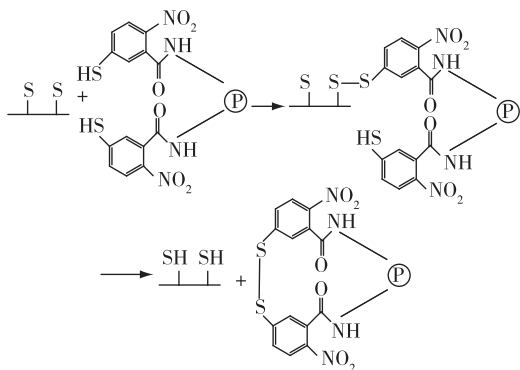


图 9 使用 Ekathiox 树脂合成环肽

Fig. 9 Synthesis of cyclic peptide with Ekathiox resin

2.2.2 酯环肽

一般酯环肽的固相合成与含酰胺键环肽的方法类似,可以用噁唑酮酯交换法、Ugi 反应衍生法、混合酸酐法等,还可以先形成酯键再成环^[19]得到,关键在于侧链保护方式的选择. 羧基常见构件有一Asp(OtBu)—、—Glu(OtBu)—、—Asp(OFm)—和—Glu(OFm)—4 种,前 3 种使用 Fmoc 保护,后 2 种则使用 Boc 保护. 羟基构件可以选择羟基酸或是含酚羟基的羧酸等非氨基酸,但一般适于 N 末端. 另外更常使用的是氨基酸 Ser、Thr 和 Tyr,它们可以放在肽链

的任何位置,但是此种酯环肽的合成范围比较有限,它们的侧链保护基往往没有足够的正交保护和脱除方式.

Szardening 等^[20]在 20 世纪就合成出了分子量较小的简单环酯肽(图 10).

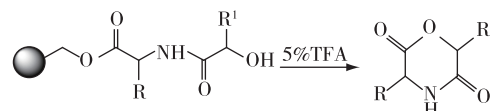


图 10 Szardening 合成简单环酯肽

Fig. 10 Synthesis of simple cyclic esters peptide by Szardening

文献[21]采用先成酯键再合环的策略,使用 DIC/DMAP 试剂在链状肽上形成酯键,再加入缩合剂 PyBOP 即可直接得到酯环肽(图 11). 实验测试还表明,使用 PEG 和 PS 基的树脂可以使酯化反应得到最高产量.

2.2.3 单硫醚型环肽

单硫醚型环肽是醚环肽的一种,合成途径一般有 2 种:1) 制备肽链主体结构,再生成醚键实现合环;2) 先制备醚结构,再生成酰胺键(或其他键)实现合环.

单硫醚型环肽因其在生物体内代谢较慢,具有非免疫原性,它的合成越来越受重视. 其固相合成方法主要有以下 3 种:

1) 取代法. 此法是制备单硫醚环肽最常用的方法. 它将侧链—OH 转变为—Br,再与肽链上的—SH 基发生分子内亲核取代可以得到单硫醚环肽. 这其中

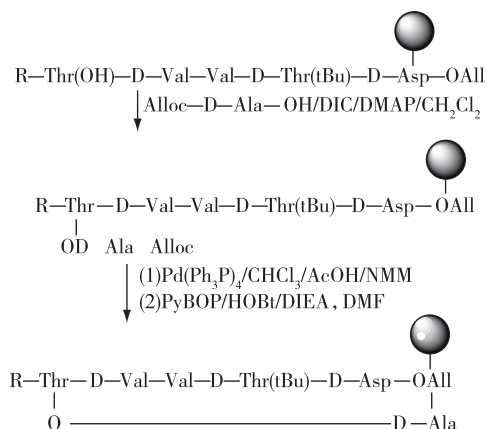


图 11 先成酯键再合环策略合成环肽

Fig. 11 Synthesis of cyclic peptide based on esterification first and then cyclization

碱催化是必要的反应条件,一般使用叔胺[三乙胺、N-甲基吗啉或 DBU]以保证亲核反应的进行(图 12).

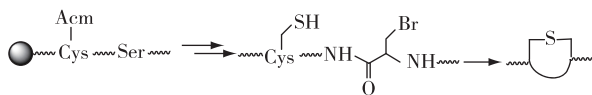


图 12 取代法合成环肽

Fig. 12 Synthesis of cyclic peptide by displacement method

Derbel 等^[22]在合成直链肽时直接加入含有 Br—键的酸与主链肽的氨基部分缩合,再进行亲核取代,省去了有关残基的结构转换,更加简便(图 13).

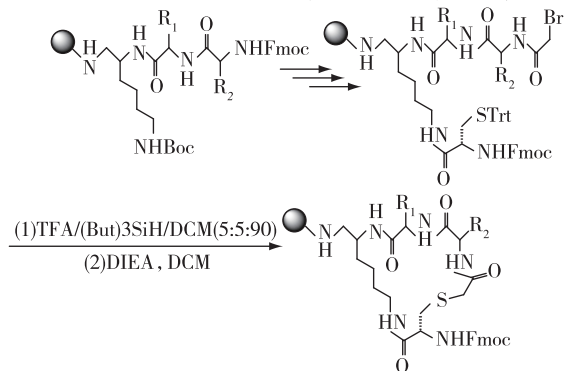


图 13 直接引入 Br—键的环肽合成

Fig. 13 Synthesis of cyclic peptide by forming C—Br bond directly

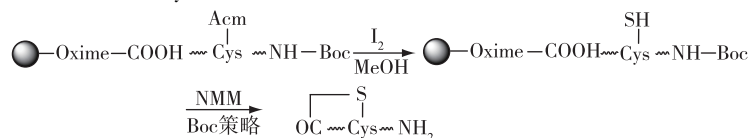


图 15 PCOR 法环肽合成

Fig. 15 Synthesis of cyclic peptide based on PCOR reaction

2) Michael 加成法. 在树脂上引入巯基,再使巯基游离,催化下发生 Michael 加成,再脱除侧链保护,切除载体即可得到单硫醚环肽. Sharma 等^[23]就用 Wang 树脂为载体,加入 TFA 和 TES/DCM 试剂引入巯基,使用 DIEM/NMP 催化成环,得到了目标环肽(图 14).

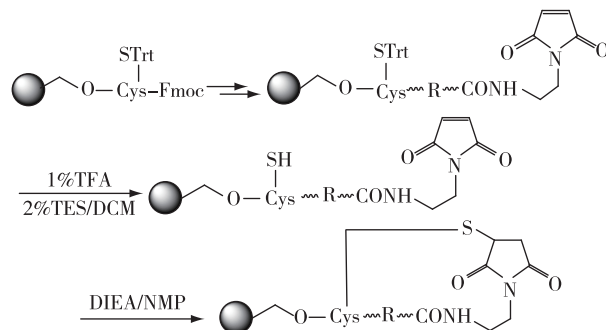


图 14 Michael 加成法合成环肽

Fig. 14 Synthesis of cyclic peptide based on additional reaction

3) PCOR 法. 先在肽链中引入 Cys,脱除保护,此后游离的—SH 进攻 linker 形成目标环肽,同时 linker 裂解,除去载体^[24]. 合成过程中,必须保护 N 端 α -氨基,否则脲 linker 会发生胺解(图 15).

2. 2. 4 不饱和环肽

直接法合成在组装肽链时也会选择含有不饱和键的肽,这样可以进一步得到某些活性更强的环肽类似物. Bang 等^[25]利用固相 Horner-Emmons 反应先在直链肽上引入不饱和基团,再加入环合试剂直接合成了环上含有烯烃的环肽(图 16). 研究表明,所有使用的环合试剂中(例如 DPPA、PyBroP、HATU),EDC/HOAt 可以最有效地抑制二聚体的形成,环化效果最佳.

如果直链肽上含有不饱和烃和碘代苯,也可以用钯试剂进行 Heck 反应生成不饱和的环肽. Akaji 等^[26]经由这一途径成功合成了五环肽(图 17). 反应利用钯试剂的乙烯化作用,不需要在无水或惰性气体条件下进行,在室温下就能顺利完成.

Turner 等^[27]还利用 Click 化学在常温下合成了

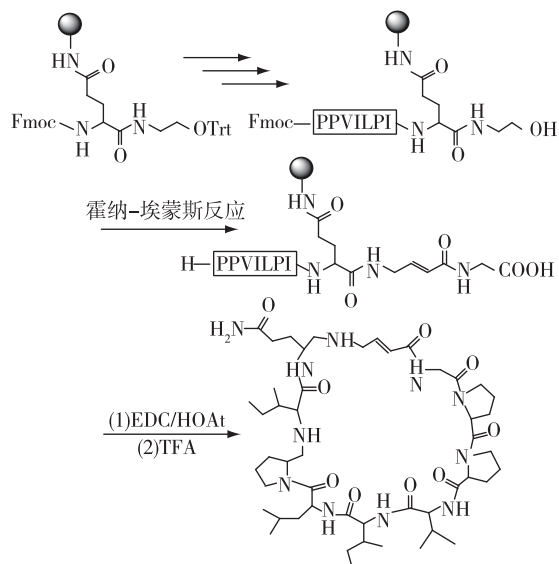


图 16 含有烯烃的环肽合成

Fig. 16 Synthesis of cyclic peptide containing olefine

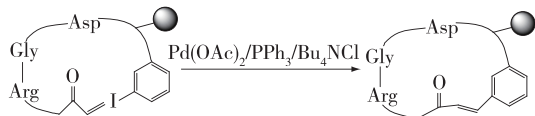


图 17 利用 Heck 反应合成五环肽

Fig. 17 Synthesis of pentacyclic peptide by Heck reaction

一系列小分子环肽(图 18). 环化反应在 6 h 内即可完成,且产品较纯,由单体产生的副产品的量较少.

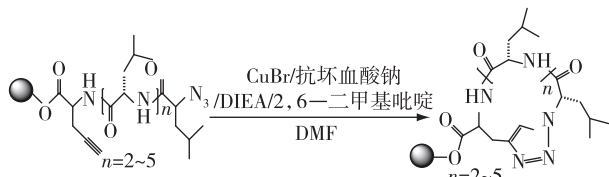


图 18 Click 化学合成小分子环肽

Fig. 18 Synthesis of small cyclic peptide based on Click chemistry

2.2.5 氮桥联环肽

此类环肽的固相合成不多,一般先将肽链 N 端引入卤代乙酰基,再与 Lys 的侧链发生亲核取代^[28],得到环肽(图 19). 此法合成需要注意同肽链上具有活性的侧链基位点不能超过 2 个.

2.2.6 Mannich 碱环肽

如果肽链上存在 Tyr 基,其 N 端氨基可以看作胺组分,加入醛基即可发生 Mannich 缩合反应,从而得到 Mannich 碱环肽^[29](图 20).

刘洪强等^[30]以三肽酯为底物,分别以多聚甲

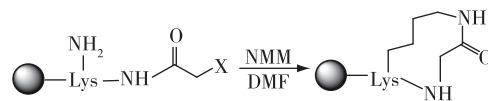


图 19 氮桥联环肽合成

Fig. 19 Synthesis of cyclic N-bridged peptide

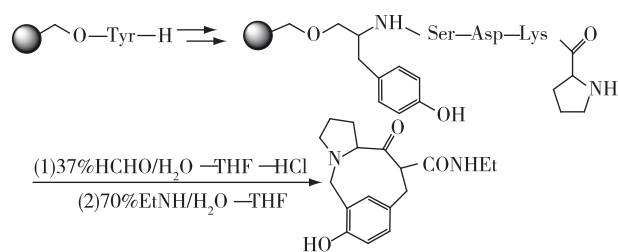


图 20 Mannich 碱环肽合成

Fig. 20 Synthesis of Mannich-type cyclopeptide

醛、三聚甲醛及 37% 甲醛水溶液 3 种 Mannich 缩合条件进行 Mannich 碱环肽的环化,结果发现第 3 种条件的产物在 TLC 分析上纯度最好,转化也较快.

3 影响环肽合成的因素

3.1 线型肽前体的选择

无论使用什么策略关环,不同的线型肽前体对产率的影响都较大. 如果链状前体化合物的空间位阻较大,N-端与 C-端之间存在有较大的排斥作用,那么该化合物进行分子内环合反应的难度就比较大,而且需要活性较高的偶联试剂对其官能团进行活化.

3.2 温度和溶剂的影响

一般来说,温度越高,越有利于线型肽克服扭转张力提高环化的效率,但温度过高,也会使副反应增加. 所以,在开始时降低温度,待加入缩合试剂后再升至室温,可以在一定程度上提高环肽的产率.

固相合成中,由于树脂在不同溶剂中会出现不同的溶胀性,选择极性大、溶胀性好的溶剂对于环肽的合成相当重要.

3.3 关环位置对环合反应的影响

环肽的合成策略上,关环位点的确定往往决定着合成的成败. 在通常情况下,应避免在空间位阻大的 N-烷基、 α, α -二取代或 β -取代等氨基酸之间关环,应尽量选择在不同构型的氨基酸之间关环. 另外,分子内氢键的位置也在一定程度上决定了关环的位置.

4 小结

已报道的环肽化合物具有多方面的生物活性,包括抗肿瘤、抗 HIV、抗菌、抑制血小板聚集、降压、免疫抑制等生物活性。作为有机化学和生物学的交叉研究领域,近年来环肽合成得到极大关注。从理论上讲,大多数形成肽键的方法都适用于环肽关环,现已发展的许多环肽的固相合成途径与策略,各种方法均有其特点。影响环肽合成的因素也较为复杂,涉及到每一个具体的合成步骤如各种官能基团保护基的接入和脱落等各个方面,要注意的事项也是各有不同。因此,根据目标环肽的序列寻找对应的环肽固相合成法必须通过认真的探索和艰辛的努力。

参考文献

References

- [1] 唐敏,樊建芬,刘健,等. 环肽纳米管的应用研究[J]. 化学进展,2010,22(4):648-653
TANG Min, FAN Jianfen, LIU Jian, et al. Applications of cyclic peptide nanotubes [J]. Progress in Chemistry, 2010, 22(4): 648-653
- [2] Carreño C, Méndez M E, Kim Y D, et al. Nsc and Fmoc N^α-amino protection for solid-phase peptide synthesis: A parallel study[J]. Journal of Peptide Research, 2000, 56(2):63-69
- [3] Miyoshi K, Otaka A, Kaneko M, et al. A new practical strategy for the synthesis of long-chain phosphopeptide [J]. Chem Pharm Bull, 2000, 48(8): 1230-1233
- [4] Török B, Bucsí I, Prakash G K S, et al. Deprotection and cleavage of peptides bound to Merrifield resin by stable di-methyl ether-poly (hydrogen fluoride) (DMEPHF) complex: A new and convenient reagent for peptide chemistry[J]. Chem Commun, 2002(23):2882-2883
- [5] Jubilit G N, Cilli E M, Tominaga M, et al. Evaluation of the trifluoromethanesulfonic acid/trifluoroacetic acid/thioanisole cleavage procedure for application in solid-phase peptide synthesis[J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(9): 1089-1092
- [6] Msagati T A, Siame B A, Shushu D D, et al. Evaluation of m-methods for the isolation, detection and quantification of cyanobacterial hepatotoxins [J]. Aquat Toxicol, 2006, 78(4):382-397
- [7] Hu F, Chou C J, Gottesfeld J M, et al. Design and synthesis of novel hybrid benzamide: Peptide histone deacetylase inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(14): 3928-3931
- [8] Ösapay G, Profit A, Taylor J W. Synthesis of tyrocidine: Use of oxime resin for peptide chain assembly and cyclization [J]. Tetrahedron Letters, 1990, 31(43): 6121-6124
- [9] Valero M L, Giralt E, Andreu D. A comparative study of cyclization strategies applied to the synthesis of head-to-tail cyclic analogs of a viral epitope [J]. J Pept Res, 1999, 53(1):56-67
- [10] Berthelot T, Gonçalves M, Lain G, et al. New strategy towards the efficient solid phase synthesis of cyclopeptides [J]. Tetrahedron, 2006, 62(6): 1124-1130
- [11] Bourne G T, Golding S W, McGeary R P, et al. The development and application of a novel safety-catch linker for BOC-based assembly of libraries of cyclic peptides [J]. J Org Chem, 2001, 66(23): 7706-7713
- [12] Tamaki M, Honda K, Kikuchi S, et al. Biomimetic formation of gramicidin S by dimerization-cyclization of pentapeptide precursor on solid support [J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47(48): 8475-8478
- [13] Blackburn C, Kates S A. Solid-phase synthesis of cyclic homodetic peptides [J]. Methods in Enzymology, 1997, 289:175-198
- [14] de Visser P C, Kriek N M, van Hooft P A, et al. Solid-phase synthesis of polymyxin B1 and analogues via a safety-catch approach [J]. J Pept Res, 2003, 61(6): 298-306
- [15] Qin C G, Zhong X F, Ng N L, et al. Facile solid-phase synthesis of cyclic decapeptide antibiotic streptocidins A-D [J]. Tetrahedron Letters, 2004, 45(1): 217-220
- [16] Akaji K, Nishiuehi H, Kiso Y. Synthesis of human endothelin-1 by regioselective disulfide formation using the silyl chloride-sulfoxide system [J]. Tetrahedron Letters, 1995, 36(11): 1875-1878
- [17] 王良友,潘和平,陈正英. 多肽合成中几种形成二硫键方法的介绍[J]. 有机化学, 1998, 18(6): 576-580
WANG Liangyou, PAN Heping, CHEN Zhengying. Methods of disulfide formation in peptide synthesis [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 1998, 18(6): 576-580
- [18] 迟玉石,张慧斌,倪帅健,等. 微波促进催产素和赖氨酸加压素环肽的固相合成[J]. 有机化学, 2008, 28(3): 416-421
CHI Yushi, ZHANG Huibin, NI Shuaijian, et al. Solid phase synthesis of Cyclopeptides of Oxytocin and Lysipressin under microwave irradiation. [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry 2008, 28(3): 416-421
- [19] 倪京满,王锐,贾正平,等. 抗癌药物放线菌素 D 类似物的全合成及生物活性研究[J]. 高等学校化学学报, 1998, 19(2): 243-245
NI Jingman, WANG Rui, JIA Zhengping, et al. Studies on the synthesis and bioactivity of 5,5 Val 2 AMD and 2,2 Phe 2 AMD [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 1998, 19(2): 243-245
- [20] Szardenings A K, Burkoth T A, Lu H H, et al. A simple procedure for the solid phase synthesis of diketopiperazine and diketomorpholine derivatives [J]. Tetrahedron, 1997, 53(19): 6573-6593
- [21] Stawikowski, Cudic P. A novel strategy for the solid-phase synthesis of cyclic lipopeptides [J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47(48): 8587-8590
- [22] Derbel S, Ghedira K, Nefzi A, et al. Parallel synthesis of 19-membered ring macro-heterocycles via intramolecular thioether formation [J]. Tetrahedron Letters, 2010, 51(28): 3607-3609
- [23] Sharma S K, Wu A D, Chandramouli N. Maleimide-assisted on-resin macrocyclization [J]. Tetrahedron Letters,

- 1996,37(32):5665-5668
- [24] Fotouhi N, Joshi P, Tilley J W, et al. Cyclic thioether peptide mimetics as VCAM-VLA-4 antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2000,10(11):1167-1169
- [25] Bang J K, Hasegawa K, Kawakami T, et al. Synthesis of an olefin-contain-g cyclic peptide using the solid-phase Horner-Emmons reaction [J]. *Tetrahedron Letters*,2004,45(1):99-102
- [26] Akaji K, Kiso Y. Macrocyclization on solid support using Heck reaction [J]. *Tetrahedron Letters*,1997,38(29):5185-5188
- [27] Turner R A, Oliver A G, Lokey R S. Click chemistry as a macrocyclization tool in the solid-phase synthesis of small cyclic peptides [J]. *Organic Letters*,2007,9(24):5011-5014
- [28] Wood S J, Wetzel R. Novel cyclization chemistry especially suited for biologically derived,unprotected peptides [J]. *Int J Pept Prot Res*,1992,39(6):533-539
- [29] Wang D X, Liu H Q, Lin H, et al. Solid-phase synthesis of Mannich-base hybridized cyclopeptides [J]. *Tetrahedron Letters*,2003,44(25):4793-4795
- [30] 刘洪强,林浩,田桂杰,等. Mannich 型环肽的液相及固相合成比较 [J]. *有机化学*,2003,23(8):804-808
LIU Hongqiang, LIN Hao, TIAN Guijie, et al. Comparative synthesis of Mannich-type Cyclopeptides between solution-phase and solid-phase protocols [J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry* 2003,23(8):804-808

Advances in research on solid-synthesis of cyclic peptides

CHEN Mindong¹ JIANG Ling¹ WAN Fang¹ YUAN Jing¹

¹ School of Environmental Science & Engineering, Nanjing University of Information Science & Technology, Nanjing 210044

Abstract Cyclic peptide is obtained by the dehydration and condensation of one free N-terminus α -amino group and another free C-terminal α -carboxy group of the peptide, with a lot of biological activities such as anti-tumor, anti-HIV, antibacterial, antimalarial and so on. So, we believe the cyclic peptide will have a wide application prospect in many fields including biochemistry, materials, environmental protection and especially the medicine. In a whole chemical reaction, the reactant is connected to the solid phase and participates in a reaction vessel, which we call a solid-phase synthesis. The synthesis method is convenient for automatic operation, high in yield and easy to separate the product. In this paper, the principle, steps of the solid-phase synthesis and factors influencing the cyclization of cyclic peptide were reviewed.

Key words cyclic peptide; solid-phase synthesis; factors influencing the cyclization