

- [5] Dharmasiri N, Estelle M. Auxin signaling and regulated protein degradation [J]. Trends In Plant Science, 2004, 9 (6): 302.
- [6] Fujinaga M, Cherney MM, Oyama H, *et al.* The molecular structure and catalytic mechanism of a novel carboxyl peptidase from *Scytalidium lignicolum* [J]. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 2004, 101 (10): 3364.
- [7] Schaller A. A cut above the rest: the regulatory function of plant proteases [J]. Planta, 2004, 220 (2): 183.
- [8] 荆谷,冯静,孔健,等.微生物金属蛋白酶的研究进展[J].生物工程进展,2002,22(1):61.
- [9] 侯振江,张宗英.基质金属蛋白酶在肝癌研究中的进展[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(8):517.
- [10] 陆振华,张朝霞,李喆.人基质金属蛋白酶[J].新疆医学,2000,30(1):39.
- [11] Puente XS, Lopez-Otin C. A genomic analysis of rat proteases and protease inhibitors [J]. Genome Research, 2004, 14 (4): 609.
- [12] Rawlings ND, Tolle DP, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidase inhibitors [J]. Biochemical Journal, 2004, 378: 705.
- [13] Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling [J]. Trends in Genetics, 1990, 6: 121.
- [14] Gomis-Ruth FX. Structural aspects of the metzincin clan of metalloendopeptidases [J]. Molecular Biotechnology, 2003, 24 (2): 157.
- [15] 王曼玲,胡中立,周明全,等.植物多酚氧化酶的研究进展[J].植物学通报,2005,22(2):215.
- [16] Golldack D, Popova OV, Dietz KJ. Mutation of the matrix metalloproteinase At2-MMP inhibits growth and causes late flowering and early senescence in *Arabidopsis* [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (7): 5541.
- [17] Bartling D, Weiler EW. Leucine aminopeptidase from *Arabidopsis thaliana*-molecular evidence for a phylogenetically conserved enzyme of protein-turnover in higher-plants [J]. European Journal of Biochemistry, 1992, 205 (1): 425.
- [18] Gu YQ, Walling LL. Specificity of the wound-induced leucine aminopeptidase (LAP-A) of tomato-Activity on dipeptide and tripeptide substrates [J]. European Journal of Biochemistry, 2000, 267 (4): 1178.
- [19] Varshavsky A. The N-end rule: Functions, mysteries, uses [J]. Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America, 1996, 93 (22): 12142.
- [20] Gu YQ, Holzer FM, Walling LL. Overexpression, purification and biochemical characterization of the wound-induced leucine aminopeptidase of tomato [J]. European Journal of Biochemistry, 1999, 263 (3): 726.
- [21] Herbers K, Prat S, Willmitzer L. Functional-analysis of a leucine aminopeptidase from *Solanum tuberosum* L [J]. Planta, 1994, 194 (2): 230.
- [22] Richter S, Lamppa GK. Determinants for removal and degradation of transit peptides of chloroplast precursor proteins [J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (46): 43888.
- [23] Vandervere PS, Bennett TM, Oblong JE, *et al.* A chloroplast processing enzyme involved in precursor maturation shares a zinc-binding motif with a recently recognized family of metalloendopeptidases [J]. Proceedings of the National Academy of sciences of The United States of America, 1995, 92 (16): 7177.
- [24] Zhong R, Wan JX, Jin RG, *et al.* A pea antisense gene for the chloroplast stromal processing peptidase yields seedling lethals in *Arabidopsis*: survivors show defective GFP import in vivo [J]. Plant Journal, 2003, 34 (6): 802.
- [25] Thygesen PW, Dry IB, Robinson SP. Polyphenol oxidase in potato [J]. Plant Physiology, 1995, 109: 525.
- [26] Partington JC, Smith C, Paul BG. Changes in the location of polyphenol oxidase in potato tuber during cell death in response to impact injury: comparison with wound tissue [J]. Planta, 1999, 207: 449.

收稿日期:2005-11-30

L-脯氨酸作为手性催化剂在不对称 aldol 反应中的应用进展

赵庆杰,胡宏岗,宋 琰,吴秋业(第二军医大学药学院有机化学教研室,上海 200433)

摘要 L-脯氨酸是一种结构简单的有机小分子,近年来,L-脯氨酸用于催化不对称 aldol 反应的报道层出不穷,已成为合成界的一大研究热点,本文综述了近年来 L-脯氨酸用于催化不对称 aldol 反应的研究进展。

关键词 L-脯氨酸;aldol 反应;催化;机理

中图分类号:O643.3

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)01-0009-05

1 前言

一直以来,简单小分子能否作为不对称有机合成反应中发挥重要作用的手性催化剂是化学家们十

分关注和致力探索的论题,其原因是多方面决定的,首先,有机小分子经济易得,一旦此类反应得探索取得成功,并且获得应用,这对有机合成界和医药化工界的影响将是不可估量的。其次,由于催化剂的存在,使得此类反应的产率较高,反应的条件相对温和,其应用前景十分光明^[1]。

作者简介:赵庆杰,硕士研究生,从事药物合成研究。

通讯作者:吴秋业,E-mail: Qywu@smmu.edu.cn.

众所周知,在传统的对映体选择性合成中,催化剂式的手性辅助剂往往需要通过很多步反应来制备,使得其价格异常昂贵。并且较难再次回收循环利用(稳定性不好)^[2]。因此,寻找能够高效直接的进行手性诱导并且能较好地预测结构的有机小分子手性催化剂的意义非常重大。

L-脯氨酸是一种结构简单的有机手性小分子,其结构见图1,该对映体容易获得,已有工业生产。综观国内外近年来使用L-脯氨酸作为手性合成催化剂的反应,我们可以得到一些共同点,其反应通常在室温或冰浴的条件下进行,反应不需要对底物进行预修饰,此外,脯氨酸作为人体所需的氨基酸,无毒、无害、水溶性很好,通过简单的水萃取即可很容易除去,反应的后处理十分方便^[3]。本文综述近年来L-脯氨酸作为手性催化剂在不对称aldol反应中的应用。

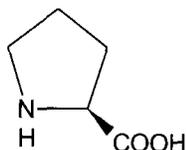


图1 L-脯氨酸结构

2 L-脯氨酸在催化不对称aldol反应中的应用进展

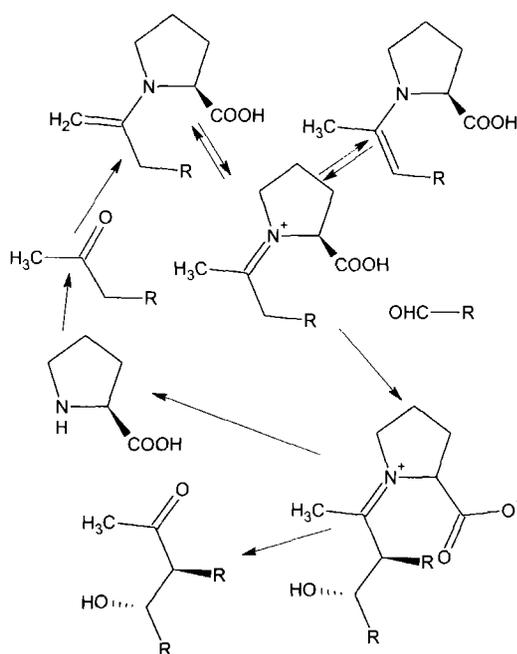


图2 L-脯氨酸催化aldol反应机理

2.1 脯氨酸作为手性催化剂的机理讨论 目前,有机合成界对该类反应的机理的研究较为透彻,普遍

认为脯氨酸上的活性NE原子首先与aldol反应中的酮羰基进行缩合,并在三种形式之间相互转换,然后其 α 碳原子与参与反应的醛基在存在手性位阻的条件下进行手性缩合,生成了具有手性选择性的产物,脯氨酸最后通过水解除去^[4],如上图2。

List B于2000年用一个很形象的词语描述了这种假设-L-脯氨酸的手性催化循环^[4]。

Yujiro H于2003年通过对环己酮与亚硝基苯在L-脯氨酸催化下进行aldol反应机理的研究发现,其静态模型与List B的假设相一致^[5]。如图3。

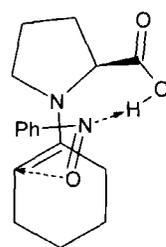


图3 静态转换模型

在该类反应的机理研究中,我国科学家彭义远也进行了探讨,其原理更具有合理性^[6]。如图4。

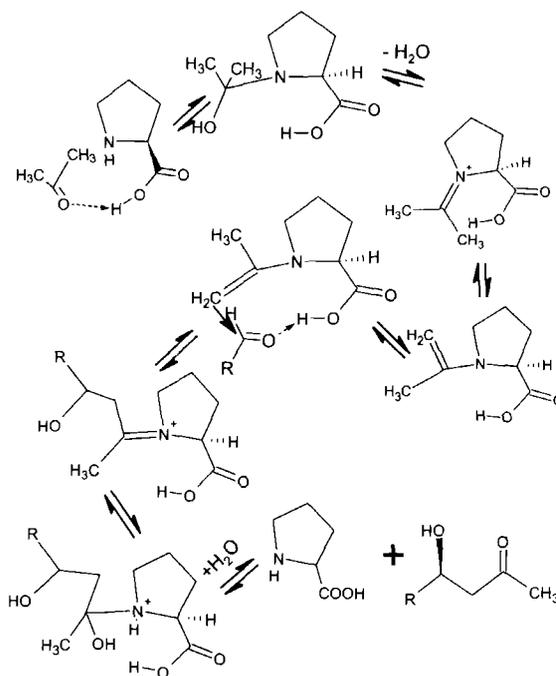


图4 L-脯氨酸直接催化aldol反应机理

2.2 L-脯氨酸催化不对称aldol反应的应用进展

2.2.1 丙酮与醛类的不对称aldol反应 此类反应是迄今研究最多最热的反应。早在20世纪70年代脯氨酸就已被用作不对称反应的催化剂,这就是著名的Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert分子内aldol

反应^[7,8]。该反应是 Hajos 和 Parrish 研究小组于 1971 年发现,并得到了很高的 Ee 值(93%)。

List 研究小组^[9]于 2000 年采用 DMSO 作为反应介质,研究了脯氨酸催化下丙酮与取代芳香醛及常见醛类的 aldol 反应,图 5,得到具有光学活性的反应产物,受到了合成界的广泛关注。其产率普遍在 54% - 94%,Ee 值在 70% 左右。当以异丁醛为底物时,Ee 值高达 96%。

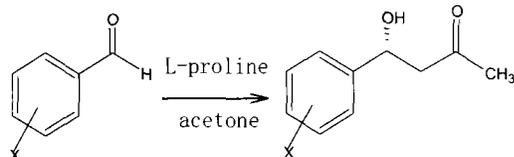


图 5 L-脯氨酸催化丙酮与芳香醛反应

Teck 研究小组随后采用不同的离子液体作为替代 DMSO 的反应介质研究该反应,包括, hmim BF₄, omim Cl, omim BF₄, bmim PF₆。产率从 30% ~ 65%,Ee 值从 58% ~ 78%。令人高兴的是, bmim PF₆ 反应体系在四次重复利用后仍然保持了相当的产率和 Ee 值^[10]。见表 1。

表 1 L-Proline 直接催化 aldol 反应循环研究

循环次数	分离产率(%)	Ee 值(%) ^b
1	58	71
2	56	71
3	53	69
4	52	67

更令人兴奋的是 Chandrasekhar S 研究小组于 2004 年报道了采用高分子材料聚乙二醇(PEG)作为反应介质研究脯氨酸催化丙酮与多种醛类的 aldol 反应^[11],该反应体系在经过 10 次循环使用后仍然保持了较高的产率和相当的 Ee 值。反应时间也大大缩短。见表 2。

表 2 在 PEG 介质中 aldol 反应循环研究

循环次数	反应时间(min)	分离产率(%)	Ee 值(%) ^b
1	30	94	67
2	30	93	68
3	30	90	71
4	30	89	67
5	30	90	66
6	30	88	64
7	30	87	67
8	30	88	65
9	30	86	67
10	30	84	66

Hayashi 研究小组^[12]于 2004 年首次使用了

200Mpa 的压力和 -20℃ 的低温研究了丙酮在 L-脯氨酸催化下与多种醛类的 aldol 反应,发现在该条件下 aldol 反应的产率及 Ee 值普遍高于 0.1MPa 的压力和室温条件下的产率及 Ee 值。此外,他们还发现将消旋的产物置于含 30mol% 的脯氨酸的 DM-SO 溶液中,R 型异构体能逐渐向 S 型异构体转变。见图 6。

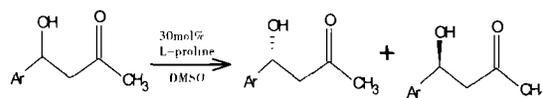


图 6 L-脯氨酸催化下的手性转换

最近,Gruttadauria 研究小组在总结前人经验的基础上,比较全面的研究了丙酮与取代硝基苯甲酯的不对称 aldol 反应。同时研究了该反应在九种介质中的反应情况,发现该反应在 DMSO 和 bmimPF₆ 的介质中都能得到较好的产率和 Ee 值^[13],且比较类似。见表 3。

表 3 不同反应介质中 aldol 反应研究

手性催化剂	分离产率(%)	Ee 值(%) ^a
1 4/BmimBF ₄ proline	51	64
2 4/proline	40	64
3 SiO ₂ / BmimBF ₄ proline	38	12
4 5/BmimBF ₆ proline	15	52
5 6/ proline	59	44
6 proline/DMSO	62	60
7 proline/ BmimBF ₆	58	71
8 proline/ BmimBF ₆	55	76
9 PEG - proline/DMF	45	59

2.2.2 α-取代醛酮与醛在 L-脯氨酸催化下的 aldol 反应

目前,合成含多个手性中心的化合物已经成为化学家致力探索的难题。采用 α-取代醛酮与醛在 L-脯氨酸催化下发生 aldol 反应能够提供具有单一的两个手性中心的化合物。其应用前景十分光明。

Ntoz 等人于 2000 年使用 α-羟基丙酮作为底物与多种醛类反应,以 DMSO 作为溶剂,L-脯氨酸的浓度为 20 ~ 30mol%,反应产率为 95%,Ee 值达到 99% 以上^[14]。该发现的意义非常重大。见图 7。

Kitazume 研究小组研究了多种单侧取代丙酮与芳香醛的 aldol 反应,当取代基为 Cl 时反应产物较单一,主要为 1。而为甲基时 2 的比例增大。但光学选择性并没有降低,Ee 值普遍在 80% 以上^[15]。见图 8。

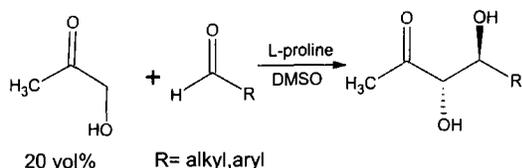


图7 L-脯氨酸催化的两手性中心的 aldol 反应

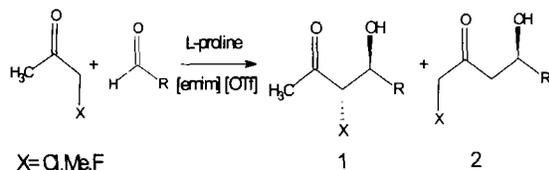


图8 单侧取代丙酮不对称 aldol 反应的两异构体

我国的南开大学化学系于 2002 年采用了药剂学中常用的烷基磺酸钠的水溶液作为反应体系,研究了多种 α 取代丙酮与取代硝基苯甲醛的 aldol 反应,取得了较好的产率和 Ee 值^[6]。见图 9。

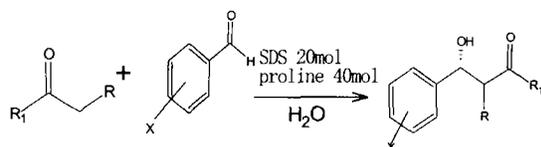
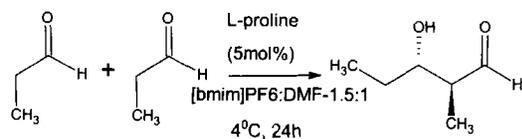


图9 酮与苯甲醛在 SDS 中的 aldol 反应

2003 年 Armando 等人^[16]采用 [bmim]PF₆:DMF-1.5:1 作为溶剂系统,研究了烷基取代醛与乙醛、戊醛的在 L-脯氨酸催化下的 aldol 反应。L-脯氨酸的用量仅为 5mol%。反应体系在经过 4 次循环后,仍然保持了很高的活性和选择性。Ee 值都大于 99%,产率也大多保持在 70% 左右。见表 4。

表4 手性催化剂循环利用研究



循环次数	分离产率 (%)	Ee 值 (%) ^a
	74	99
1	76	99
2	71	99
3	77	99
4	73	99

Storer R I 于 2004 年研究了丙醛和取代乙醛以 DMF 作为溶剂系统,在不同投料比下的反映情况。

当比例为 1:2 和 1:4 时,副产物的比例几乎为零。Ee 值都在 99% 以上^[17]。

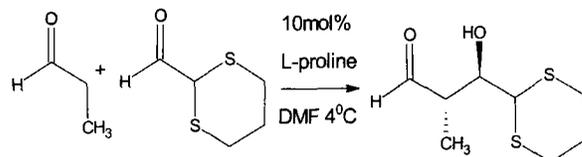


图10 取代乙醛与丙醛在 L-脯氨酸催化下的反应

3 总结与展望

综上所述,具有光学活性的有机小分子脯氨酸催化不对称 aldol 反应已成为合成界研究的一大热点。新的反应体系和新的反应底物层出不穷。该反应也已应用到一些植物有效成分的合成中^[18,19]。然而到目前为止,还没有获得能够用于生产的反应条件,成功还仅局限于实验室水平。此外,脯氨酸在有机溶剂中溶解度欠佳也限制了其应用范围。为了解决水溶性差的缺点,最近,合成界已有合成脯氨酸衍生物用于不对称 aldol 反应的报道^[20-22]。可以预测,在不久的将来,在化学家们的不懈努力下,有光学活性的脯氨酸或脯氨酸衍生物催化不对称 aldol 反应的研究一定能够取得重大突破。

参考文献:

- [1] Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* [M]. Wiley, 1994. :234.
- [2] Yin YQ, Jiang YZ. *Progress in Asymmetric Catalysis Science* [M]. Press Beijing, 2000:156.
- [3] List B, Pojarliev P, Castello C. New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction [J]. *Org Lett*, 2001, 3 (4): 573.
- [4] Duthaler RO, Proline-catalyzed asymmetric alpha-amination of aldehydes and ketones-an astonishingly simple access to optically active alpha-hydrazino carbonyl compounds[J]. *Angew Chem Int ed*, 2003, 42(18):975.
- [5] Hayashi Y, Yamaguchi J, Hibino K, et al. Direct proline catalyzed asymmetric α -aminoxylation of aldehydes [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(45): 8293.
- [6] Yi YP, Qiu PD, Zu C, et al. Proline catalyzed aldol reactions in aqueous micelles: an environmentally friendly reaction system [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(19):3871.
- [7] Hajios ZG, Parrish DR. Total synthesis of optically active (-) 17beta-hydroxy-delta9(10)-desA-androsten-5-one [J]. *Tetrahedron*, 1968, 24(4):2039.
- [8] Hajios ZG, Parrish DR. The stereocontrolled synthesis of trans-hydrindan steroidal intermediates [J]. *J Org Chem*, 1973, 38 (19):3239.
- [9] Barbas CF 3rd, Rader C, Segal DJ, et al. From catalytic asym-

- metric synthesis to the transcriptional regulation of genes: in vivo and in vitro evolution of proteins [J]. *Adv Protein Chem*, 2000, 55(8):317.
- [10] Teck PL, Li CF, Hai YY. -Proline in an ionic liquid as an efficient and reusable catalyst for direct asymmetric aldol reactions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(15): 8741.
- [11] Chandrasekhar S, Narsihmulu CH, Reddy NR, *et al.* Pd/CaCO₃ in liquid poly(ethylene glycol) (PEG): an easy and efficient recycle system for partial reduction of alkynes to cis-olefins under a hydrogen atmosphere [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(19): 4436.
- [12] Hayashi Y, Tsubo IW, Shoji M, *et al.* Application of high pressure, induced by water freezing, to the direct asymmetric aldol reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(10): 4353.
- [13] Gruttadauria M, Riehl SR, Meo PL, *et al.* Supported ionic liquid asymmetric catalysis. A new method for chiral catalysts recycling. The case of proline-catalyzed aldol reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(20):6113.
- [14] Notz W, List B. Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(6): 7386.
- [15] Kitazume T, Jiang ZJ, *et al.* Characterization of alpha 1,6-sialyltransferase cleavage by Alzheimer's beta-secretase (BACE1) [J]. *J Fluorine Chem*, 2003, 25(278):17.
- [16] Armando C, Direct catalytic asymmetric cross-aldol reactions in ionic liquid media [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45(8):3949.
- [17] Storer RI, Macmillan C. An easy three step synthesis of perfluoroalkylated amphetamines [J]. *Tetrahedron*, 2004, 45(41): 7705.
- [18] Zheng YS, Mitchell AA. Asymmetric aldol reactions using catalytic (+) - proline: a new, economic and practical approach to a commonly employed C1-C6 keto-acid synthon of the epothilones [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(9):2091.
- [19] Pihko PM, Erkkila A. Glycosylation with 2'-thio-S-acetyl participation [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(41): 7601.
- [20] Szollosi G, Balaspiri L, Somlai, C, *et al.* Enantioselective direct aldol addition of acetone to aliphatic aldehydes [J]. *Chirality*, 2003, 15(90):6.
- [21] Darbre T, Machuqueiro M. Zinc-proline catalyzed pathway for the formation of sugars [J]. *Chem Commun*, 2003, 7(9):1090.
- [22] Tang Z, Yang ZH, Cun LF, *et al.* Small peptides catalyze highly enantioselective direct aldol reactions of aldehydes with hydroxyacetone; unprecedented regiocontrol in aqueous media [J]. *Org Lett*, 2004, 13(6): 2285.

收稿日期:2005-10-10

大孔树脂技术在中药研究中的应用概况

董珂(浙江医药高等专科学校,浙江宁波 315100)

摘要 查阅近年来文献,对大孔树脂的吸附原理,极性,优点及在中药提取工艺,含量测定中的应用概况进行评述,为大孔树脂在中药研究中的应用提供参考。

关键词 大孔吸附树脂;中药提取工艺;中药含量测定

中图分类号:R28

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)01-0013-04

大孔吸附树脂技术是近年来国内外新发展的处理技术,在医药领域特别是天然药物精制中广为应用,是提取分离中草药有效成分的一种有效方法。该工艺操作简便,成本较低,树脂可反复使用,适合工业生产。因此,它具有很强的推广应用价值,将对中药提取技术的跳跃式进步起到促进作用。

1 大孔树脂技术概述

1.1 吸附原理 大孔吸附树脂是一种具有多孔立体结构人工合成的聚合物吸附剂,是在离子交换剂和其它吸附剂应用基础上发展起来的一类新型树脂,为用于固体萃取而设计。树脂一般为小球状,直

径为 0.2~0.8mm 之间,是依靠它和被吸附的分子(吸附质)之间的范德华引力,通过它巨大的比表面物理吸附而进行的。合成吸附剂有大的比表面积和类似活性炭颗粒的内细孔结构,这些多孔特性使之从水溶液中有效的吸附有机化合物。与其它溶剂萃取技术相比用合成吸附萃取剂能减少溶剂的使用量和增加操作的安全性。

1.2 大孔树脂的极性 根据树脂的表面性质,大孔吸附树脂按其极性强弱,分为非极性、中极性和极性 3 类。

非极性吸附树脂是由偶极距很小的单体聚合制得的不带任何功能基,孔表疏水性较强,如由苯乙烯和二乙烯苯缩合而成,故又称芳香族吸附树脂,因具有比较大的孔,适用于大分子物质的吸附,且洗脱性