文章编号:1008-1542(2016)05-0471-06　　doi:10.7535/hbkd.2016yx05007

含有甘氨酸和 *L*-脯氨酸多肽的转角结构研究

张　勇[1,2],孙艳美[1],原现瑞[3],杨毅华[1,2]

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄　050018;2.河北省药用分子化学重点实验室,河北石家庄　050018;3.河北科技大学河北省分析测试研究中心,河北石家庄　050018)

摘　要:肽链转角结构的形成与其结构中分子内氢键的存在有着直接关系,可通过检测肽链中分子内氢键的存在情况对肽链转角结构进行研究。为了深入研究具有转角结构的肽类化合物,以甘氨酸、*L*-脯氨酸为原料,叔丁氧羰基和苯胺为封端基团,在 HBTU,HATU 缩合剂的作用下制备了 2 种三肽和 3 种四肽。通过 ^{1}H NMR,IR 及 MS 对合成产物进行结构表征,用核磁共振等梯度变温氢谱实验对合成的多肽分子内氢键进行检测,用 ^{1}H-^{1}H NOE 对形成的分子内氢键的羰基位置进行推测。实验表明:在合成的 5 种多肽中,有 3 种多肽形成了分子内氢键,2 种未形成。在形成分子内氢键的多肽中都有-Gly-*L*-Pro-Gly-片段,而只有-*L*-Pro-Gly-或-Gly-*L*-Pro-片段的多肽未形成分子内氢键;形成分子内氢键的羰基位置为与苯胺氮氢相连的羰基,形成分子内氢键的氮氢位置为与叔丁氧羰基相连的氮氢。

关键词:生物有机化学;转角结构;分子内氢键;核磁共振光谱;-Gly-*L*-Pro-Gly-片段;多肽

中图分类号:R979.9　　**文献标志码:**A

Study on the turn structure of polypeptides containing glycine and *L*-proline

ZHANG Yong[1,2], SUN Yanmei[1], YUAN Xianrui[3], YANG Yihua[1,2]

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2. Hebei Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 3. Analysis and Testing Center, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: The formation of turn structure in peptide chains has direct relations with intramolecular hydrogen bonds, therefore the existence of this bond can be tested to research the turn structure. Herein, two tripeptides and three tetrapeptides are synthesized by using glycine and *L*-proline as raw materials, *t*-butoxycarbonyl and aniline as capping groups, and HBTU and HATU as condensation reagents. ^{1}H NMR, IR and MS are adopted to characterize the structure of the products. Constant-gradient and variable-temperature ^{1}H NMR spectra test is used to detect the intramolecular hydrogen bond of the synthesized polypeptides, and ^{1}H-^{1}H NOE is used for the speculation of the carbonyl group location of intramolecular hydrogen bond. The test illustrates that intramolecular hydrogen bond is found in three out of the five synthesized polypeptides, and it is not found in the other two. The polypeptides with intramolecular hydrogen bond formed all have the "-Gly-*L*-Pro-Gly-" segment, while the pol-

收稿日期:2016-04-25;修回日期:2016-05-24;责任编辑:张士莹
基金项目:河北省引进留学人员资助项目(C2013003018)
作者简介:张　勇(1972—),男,河北沧州人,副教授,博士,主要从事药物化学方面的研究。
E-mail:zhangyong@hebust.edu.cn

张　勇,孙艳美,原现瑞,等.含有甘氨酸和 *L*-脯氨酸多肽的转角结构研究[J].河北科技大学学报,2016,37(5):471-476.
ZHANG Yong, SUN Yanmei, YUAN Xianrui, et al. Study on the turn structure of polypeptides containing glycine and *L*-proline[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2016, 37(5): 471-476.

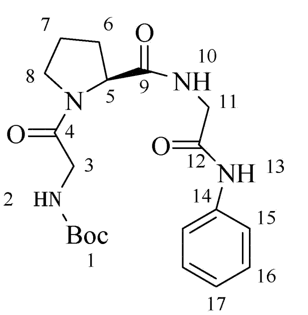
ypeptides with only "-*L*-Pro-Gly-" segment or "-Gly-*L*-Pro-" segment do not have intramolecular hydrogen bond formed. The carbonyl group forming of intramolecular hydrogen bond is attached to the amino group of the capping aniline, and amino group involved in hydrogen bond formation is linked to *t*-butoxycarbonyl.

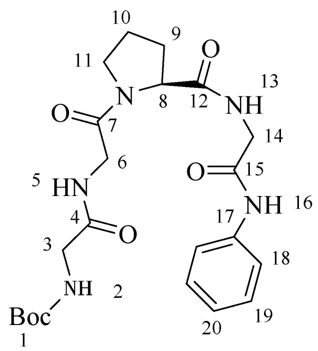
Keywords: bioorganic chemistry; turn structure; intramolecular hydrogen bond; nuclear magnetic resonance spectroscopy; -Gly-*L*-Pro-Gly- segment; polypeptide

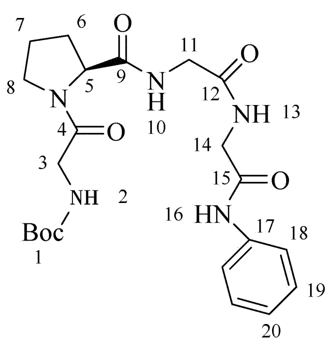
肽链的转角结构是蛋白质的一种二级结构[1-3]，是通过自身骨架结构中的羰基和酰胺基团之间的分子内氢键形成的，氢键是肽链转角结构稳定的主要作用力[1]。蛋白质的转角结构可分为γ，β，α和π-转角结构，分别由3，4，5和6个氨基酸通过分子内的氢键而形成[4]。其中，β-转角结构肽链中出现一种180°的转折，是最常见的、数量最大的转角结构[2]。在转角结构中，甘氨酸和*L*-脯氨酸出现的概率很大，*L*-脯氨酸为转角结构提供所必需的顺势构象。

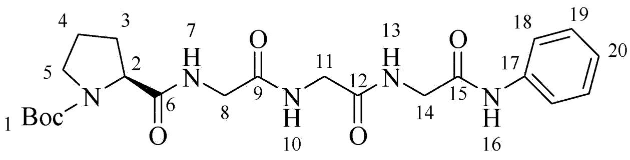
具有转角结构的肽类化合物正逐渐成为开发新型药物先导化合物的一个新来源。直链肽分子的结构在体内易受到各种蛋白酶的作用而分解失活[5-9]。肽类激素与G蛋白偶联受体(GPCRs)间相互作用的构效关系研究表明，受体能够识别并结合具有β-转角结构的内源性肽，以及经过修饰的β-转角结构肽链片段[10-11]。内源性肽构象柔软，可以结合在G蛋白偶联受体的不同位点，同时又受蛋白酶水解的影响较大，而β-转角构象模拟物构象刚性大，相对于内源性肽有很大优势。因此基于具有“回转”结构的药效基团的药物化学研究成为一个很受关注的领域[12-18]。

笔者设计了含有甘氨酸和*L*-脯氨酸的5种多肽链，分别为*N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺三肽(化合物1)，*N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺四肽(化合物2)，*N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽(化合物3)，*N*-叔丁氧羰基-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽(化合物4)，*N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-苯胺三肽(化合物5)，多肽分子的结构如图1所示。采用核磁共振光谱和质谱对其进行了结构表征，通过核磁共振等梯度变温氢谱实验对其进行了分子内氢键检测，从中筛选出3种含有转角构象的化合物，对具有转角结构的多肽进行了构效关系研究，为相关研究提供新思路和新方法。


化合物1


化合物2


化合物3


化合物4

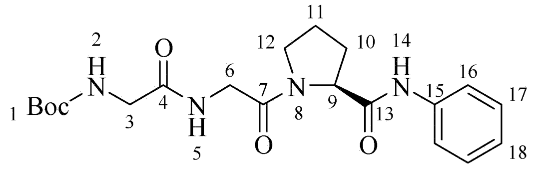

化合物5

图1　多肽分子结构

Fig.1　Structures of peptides

1　实验部分

1.1　主要仪器和试剂

SGWX-4显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司提供)；Bruker AVANCE Ⅱ 500 MHz 核磁共振仪

（瑞士 Bruker Boispin 公司提供）；LC-MS2010EV 液相色谱质谱联用仪（日本岛津公司提供）；ZF-2 型三用紫外仪（上海市安亭电子仪器厂提供）。

HBTU（Shanghai Medpep Co.，Ltd 提供）；HATU（Shanghai Medpep Co.，Ltd 提供）；*N*，*N*-二异丙基乙胺（Shanghai Medpep Co.，Ltd 提供）；$CDCl_3$（Cambridge Isotope Laboratories. Inc 提供）；二氯甲烷（国药集团化学试剂有限公司提供）；*N*，*N*-二甲基甲酰胺（国药集团化学试剂有限公司提供）等。

1.2　多肽链的合成

合成多肽片段的方法采用碳端到氮端的液相逐一合成法[19-21]，5 种多肽链的合成方法类似，以合成化合物 1 阐述多肽链的合成过程。

在装有滴液漏斗、温度计和回流冷凝管并附带氯化钙干燥管的 250 mL 四口烧瓶中，加入 1 mol/mL 氢氧化钠水溶液 110 mL，加入天然氨基酸 0.1 mol；将 22.3 g (0.1 mol) 二碳酸二叔丁酯溶解到 75 mL 叔丁醇中，使其在 1 h 内滴加完毕，室温下将反应液搅拌过夜。后处理方法为用正己烷(30 mL)萃取，保留水相；再置于 0～5 ℃的冰水浴中，向水相中滴加饱和硫酸氢钾水溶液，搅拌，调节 pH 值为 1～1.5，用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取。用薄层色谱检测有机相，展开剂石油醚与乙酸乙酯体积比为 2∶1(加入 1 滴冰乙酸)。将有机相用无水硫酸镁干燥 5 h，抽滤，将滤液浓缩，得到油状透明液体，再加入适量正己烷，搅拌，冷却，析出晶体，抽滤后得到白色产物 *N*-叔丁氧羰基甘氨酸。

向 500 mL 单口烧瓶中加入 *N*-叔丁氧羰基甘氨酸 1.75 g (10 mmol)，二氯甲烷 250 mL，*N*，*N*-二甲基甲酰胺 25 mL，苯胺 1 mL (11 mmol)，HBTU 4.3 g (11 mmol)，加入适量 *N*，*N*-二异丙基乙胺，调节 pH 值为 8～9，室温下搅拌反应 12 h。将反应液浓缩，趁热加入 100 mL 水，有沉淀生成。用乙酸乙酯(100 mL×4)萃取，合并有机相，依次用 5%(质量分数，下同)碳酸钾、2%(体积分数)盐酸、水、饱和食盐水溶液(100 mL×3)进行洗涤，得到有机相。加入适量的无水硫酸镁干燥过夜，过滤浓缩后得到固体产品 *N*-叔丁氧羰基甘氨酸-苯胺。

向 250 mL 单口烧瓶中加入 *N*-叔丁氧羰基甘氨酸-苯胺 2.5 g (10 mmol)、二氯甲烷 15 mL、三氟乙酸 10 mL，进行脱保护反应，搅拌 2 h，将反应液浓缩得到油状液体。然后进行酰胺键的缩合反应，合成路线如图 2 所示，将目标产物用柱层析或重结晶的方法进行纯化。对合成的多肽化合物进行核磁共振、红外光谱和高分辨质谱实验，对其结构进行确定。

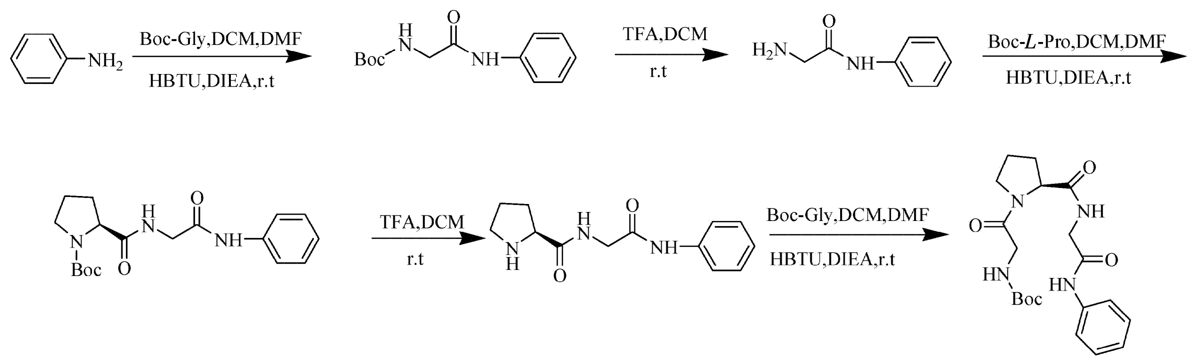


图 2　多肽化合物 1 的合成路线

Fig. 2　Synthetic route of peptide 1

1.3　分子内氢键的检测

在稀溶液 (1～2 mmol/L) 中，分子间的氢键可以忽略，形成分子内氢键的酰胺质子具有较稳定的结构，受温度的影响较小，有较低的温度系数；而未形成分子内氢键的酰胺质子受温度的影响较大，有较高的温度系数[22]。因此本实验采用核磁共振等梯度变温氢谱实验检测多肽中分子内氢键的形成。用 $CDCl_3$ 作溶剂，将目标多肽片段配成 2 mmol/L 的稀溶液，进行^{1}H NMR 实验。温度变化范围为 24～48 ℃，温度差为 4 ℃。^{1}H NMR实验采用 zg30 脉冲序列测定，谱宽为 16×10^{-6}，数据点 65 KB，弛豫延迟 0 s，扫描次数 64 次，指数窗函数傅里叶变换，线宽因子 0.3 Hz，TMS 为内标校正化学位移。

1.4　核磁共振^{1}H-^{1}H NOE 实验

对形成分子内氢键的多肽进行核磁共振^{1}H-^{1}H NOE 实验，根据 NOE 谱图中的相关峰推测出形成分子

内氢键的羰基的位置，从而确定转角结构。用 $CDCl_3$ 作溶剂，将目标多肽片段配成 200 mmol/L 的溶液，做核磁共振 ^1H-^1H NOE 实验，实验温度为 25 ℃，NOE 谱采用 NOESYGPPH 脉冲序列测定，F_1 和 F_2 维谱宽都是 11×10^{-6}，数据点 $F_1\times F_2=4\ 096\times256$，扫描次数为 96 次，弛豫延迟 4 s。

2 结果与讨论

2.1 多肽链的结构表征

2.1.1 *N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺三肽

N-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺三肽为白色固体，收率为 36%，熔点为 182～183 ℃。IR (KBr 压片)，v/cm^{-1}：3 370.6，3 305.2 (N—H)，1 674.7，1 653.7，1 638.6，1 598.2 (C═O)，3 079.8，1 550.8，1 452.7 (Ph—H)。^1H NMR (500 MHz，$CDCl_3$)：$\delta(\times10^{-6})$ 8.89 (s，1H)，7.73 (d，J=8.0 Hz，2H)，7.53～7.51 (m，1H)，7.30～7.27 (m，2H)，7.09～7.06 (m，1H)，5.51～5.49 (m，1H)，4.34～4.32 (m，1H)，4.07～4.03 (m，1H)，3.99～3.81 (m，3H)，3.60～3.56 (m，1H)，3.41～3.36 (m，1H)，2.06～2.04 (m，3H)，1.90～1.86 (m，1H)，1.39 (s，9H)。MS (ESI)：m/z(%)=427.2 [M+Na]$^+$。HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{28}N_4O_5$ 404.109 9，found 404.110 3。

2.1.2 *N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺四肽

N-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-苯胺四肽为黏稠黄色油状液体，收率 17%。IR(KBr 压片)，v/cm^{-1}：3 370.3，3 314.3 (N—H)，1 674.0，1 599.4 (C═O)，3 078.0，1 547.0，1 442.3(Ph—H)。^1H NMR (500 MHz，$CDCl_3$)：$\delta(\times10^{-6})$ 8.97 (s，1H)，7.89 (s，1H)，7.64 (d，J=7.5 Hz，2H)，7.39 (s，1H)，7.29～7.26 (m，2H)，7.08～7.05 (m，1H)，5.45 (s，1H)，4.37 (s，1H)，3.99～3.90 (m，4H)，3.74 (s，2H)，3.59～3.58 (d，J=5.5 Hz，1H)，3.36～3.35 (d，J=5.0 Hz，1H)，2.10～2.03 (m，3H)，1.88～1.85 (m，1H)，1.36 (s，9H)。MS (ESI)：m/z(%) = 484.3[M+Na]$^+$。HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{31}N_5O_6$ 461.216 7，found 461.220 5。

2.1.3 *N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽

N-叔丁氧羰基-甘氨酸-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽为白色固体，收率 11%，熔点 185～186 ℃。IR(KBr 压片)，v/cm^{-1}：3 311.4 (N—H)，1 722.1，1 664.5 (C═O)，3 094.6，1 500.7，1 446.6(Ph—H)。^1H NMR (500 MHz，$CDCl_3$)：$\delta(\times10^{-6})$ 8.67 (s，1H)，7.98 (s，1H)，7.86 (s，1H)，7.64 (d，J=7.5 Hz，2H)，7.25～7.22 (m，2H)，7.06～7.03 (m，1H)，5.43 (s，1H)，4.35～4.32 (m，1H)，4.19～4.15 (m，1H)，3.99～3.79 (m，4H)，3.45 (d，J=14.0 Hz，2H)，3.35 (d，J=5.5 Hz，1H)，2.10～2.03 (m，3H)，1.90～1.87 (m，1H)，1.37 (s，9H)。MS (ESI)：m/z(%)=484.3[M+Na]$^+$。HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{31}N_5O_6$ 461.278 9，found 461.289 1。

2.1.4 *N*-叔丁氧羰基-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽

N-叔丁氧羰基-*L*-脯氨酸-甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸-苯胺四肽为白色固体，收率 35%，熔点 168～169 ℃。IR(KBr 压片)，v/cm^{-1}：3 302.9 (N—H)，1 669.4 (C═O)，3 067.5，1 499.7，1 444.5(Ph—H)。^1H NMR (500 MHz，DMSO)：$\delta(\times10^{-6})$ 9.77 (d，J=8.5 Hz，1H)，8.26 (s，1H)，8.20 (d，J=8.5 Hz，1H)，8.10 (s，1H)，7.60 (d，J=8 Hz，2H)，7.32～7.29 (m，2H)，7.06～7.03 (m，1H)，4.11～4.07 (m，1H)，3.89～3.82 (m，2H)，3.81～3.69 (m，4H)，3.35(s，1H)，3.30～3.27(m，1H)，2.08～2.04 (m，1H)，1.84～1.69 (m，3H)，1.38(s，4H)，1.32(s，5H)。MS (ESI)：m/z(%) = 484.2[M+Na]$^+$。HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{31}N_5O_6$ 461.164 5，found 461.189 3。

2.1.5 *N*-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-苯胺三肽

N-叔丁氧羰基-甘氨酸-甘氨酸-*L*-脯氨酸-苯胺三肽为白色固体，收率 45%，熔点 166～167 ℃。IR(KBr 压片)，v/cm^{-1}：3 437.3，3 265.5 (N—H)，1 703.0，1 688.0，1 664.3，1 643.3 (C═O)，3 097.4，1 511.7，1 444.9(Ph—H)。^1H NMR (500 MHz，DMSO)：$\delta(\times10^{-6})$ 9.90 (s，1H)，7.82～7.80 (m，1H)，7.60～7.57 (m，2H)，7.32～7.27 (m，2H)，7.05～7.02 (m，2H)，4.44 (d，J=3.5 Hz，1H)，4.01 (d，J=5.0 Hz，1H)，3.90 (d，J=4.5 Hz，1H)，3.63～3.45 (m，4H)，2.16～2.10 (m，1H)，2.02～1.96 (m，1H)，1.94～1.83 (m，2H)，1.36 (s，9H)。MS (ESI)：m/z(%) = 427.2[M+Na]$^+$。

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{28}N_4O_5$ 404.157 1，found 404.167 5。

2.2　分子内氢键的检测结果

等梯度变温^{1}H NMR 的实验结果表明：多肽化合物 1 中的 2 号 N—H、化合物 2 中的 2 号 N—H、化合物 3 中的 2 号 N—H 的化学位移温度系数小于 $2.6\times10^{-9}/T$，即形成了分子内氢键；多肽化合物 4、化合物 5 中的 N—H 的化学位移温度系数均大于 $2.6\times10^{-9}/T$，即未形成分子内氢键。多肽分子内氢键检测的实验数据如表 1 所示，化合物 1 的^{1}H NMR 变温实验图谱如图 3 所示。

表 1　多肽链分子内氢键检测实验数据

Tab.1　Data of intramolecular hydrogen bonding tests in peptide chains

N—H	化合物 1			化合物 2				化合物 3				化合物 4				化合物 5		
	2	10	13	2	5	13	16	2	10	13	16	7	10	13	16	2	5	14
δ ($\times10^{-6}$)	5.2	7.0	8.6	4.7	6.9	7.2	8.5	5.1	7.05	7.7	8.2	7.95	6.47	7.34	8.46	5.16	7.00	9.09
$\Delta\delta/\Delta T$	1.4	3.3	4.6	1.0	4.2	6.4	5.1	0.733	3.5	4.7	2.9	7.15	3.23	4.58	4.53	3.71	4.60	3.36

2.3　核磁共振^{1}H-^{1}H NOE 实验结果

核磁共振^{1}H-^{1}H NOE 实验结果显示，化合物 1 的叔丁氧基上的 1H 和苯环上 15H，16H 和 17H 有相关峰，与叔丁氧基相连的氨基上的 2H 与 11H 有相关峰，证明上述氢原子在立体空间里相接近，可推测 2 位氢原子和 13 位羰基的氧原子形成分子内氢键，其 NOE 局部放大图如图 4 所示。

同理，根据化合物 2 和化合物 3 的 NOE 实验结果，可推测 2 位氢原子和 15 位羰基的氧原子形成了分子内氢键。

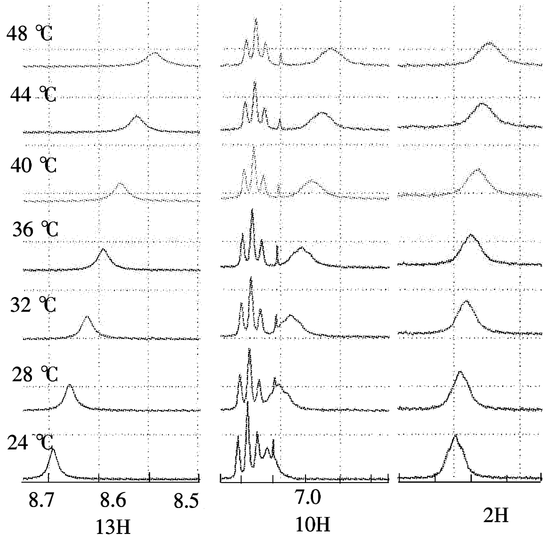
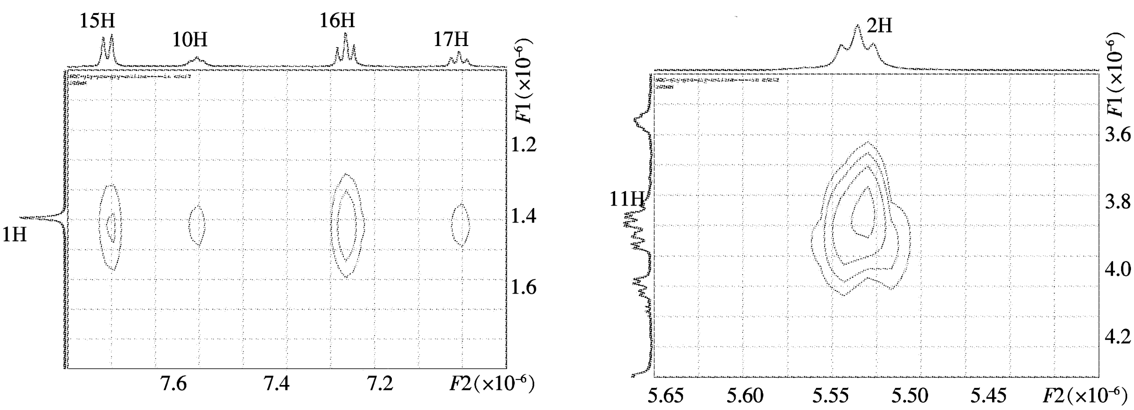


图 3　化合物 1 的^{1}H NMR 变温实验局部放大图谱

Fig.3　Part variable-temperature ^{1}H NMR spectra of compound 1

3　结　论

1）以甘氨酸、*L*-脯氨酸为原料，叔丁羰基和苯胺为封端基团，在 HBTU 和 HATU 缩合剂的作用下制备了 2 种三肽和 3 种四肽，通过^{1}H NMR，IR 及 HRMS 对合成产物进行了结构表征。



a) 化合物 1 的 1H/10H，15H，16H，17H 的 NOE 信号　　b) 化合物 1 的 11H/2H 的 NOE 信号

图 4　多肽化合物 1 的局部放大 NOE 图谱

Fig.4　Part NOE NMR spectra of peptide 1

2)采用核磁共振等梯度变温氢谱实验,对合成的 5 种多肽进行了分子内氢键的检测,表明在合成的 5 种多肽中,有 3 种多肽形成了分子内氢键,2 种未形成。在形成分子内氢键的多肽中都有-Gly-*L*-Pro-Gly-片段,而只有-*L*-Pro-Gly-或-Gly-*L*-Pro-片段的多肽未形成分子内氢键。

3)对形成分子内氢键的多肽结构表征证明,形成分子内氢键的氮氢位置为与叔丁氧羰基相连的氮氢,NOE 实验结果可推测羰基的位置为与苯胺氮氢相连的羰基。

4)由研究结果可知,*L*-脯氨酸可以提供转角结构形成的顺势构象,-Gly-*L*-Pro-Gly-多肽链片段可形成转角结构。

参考文献/References:

[1] 陈智慧. 无溶剂微波合成的大豆分离蛋白-糖接枝物性质的研究[D].南昌:南昌大学,2014.
CHEN Zhihui. The Study on Properties of Soybean Protein Isolate-saccharide Grafts Synthesized by Microwave Under Solvent-free Condition[D]. Nanchang: Nanchang University,2014.

[2] 史晓波,胡秀珍. 蛋白质中不同类型 β-转角的预测[J]. 内蒙古工业大学学报,2012,31(4):7-14.
SHI Xiaobo, HU Xiuzhen. The prediction of different types of β-turn in protein[J]. Journal of Inner Mongolia University of Technology, 2012, 31(4): 7-14.

[3] MADAN B, THANGAPPAN J, LEE S G. Engineering a β-turn in green fluorescent protein to a foreign loop[J]. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2016, 33: 330-335.

[4] THORAT V H, LNGOLE T S, VIJAYADAS K N, et al. The ant-pro reverse- turn motif structural features and conformational characteristics[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2013, 2013(17): 3529-3542.

[5] DIAZ H, TSANG K Y, CHOO D, et al. Design, synthesis, and partial characterization of water-soluble and sheets stabilized by a dibenzofuran-based amino acid[J]. Journal of the American Chemical Society, 2002, 115(9): 3790-3791.

[6] YE C, MARASHALL G R. Privileged scaffolds targeting reverse-turn and helix recognition[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2008, 12(1): 101-114.

[7] KALE S S, GOWRI P, KOTMALE S A. Orthanilic acid-promoted reverse turn formation in peptides[J]. Chemical Communications, 2013, 49(22): 2222-2224.

[8] 高峰,沙印林,邱阳. β-转角肽的溶液构象[J]. 物理化学学报,2001,17(7):619-621.
GAO Feng, SHA Yinlin, QIU Yang. Solution conformations of β-turn peptide[J]. Acta Physico-Chimica Sinica, 2001, 17(7): 619-621.

[9] 王德心,林浩,杨潇骁,等. 肽结构改造——药物开发的理想途径[J]. 中国新药杂志,2007,16(20):1646-1650.
WANG Dexin, LIN Hao, YANG Xiaoxiao, et al. Peptide structure transformation: The ideal way to drug development[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(20): 1646-1650.

[10] MARHALL G R. Peptide interactions with G-protein coupled receptors[J]. Biopolymers, 2001, 60(3): 246-277.

[11] RUIZ-GOMEZ G, TYNDALL J, PFEIFFER B, et al. Over one hundred peptide-activated G protein-coupled receptors recognize ligands with turn structure[J]. Chemical Reviews, 2005, 105(3): 793-826.

[12] SOUERS A J, ELLMAN J A. β-turn mimetic library synthesis: Scaffolds and applications[J]. Tetrahedron, 2001, 57(35): 7431-7448.

[13] JEANNOTTE G, LUBEL W D. Large structural modification with conserved conformation: Analysis of 3-fused aryl prolines in model β-turns[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, 126: 14334-14335.

[14] KO E, BURGESS K. Pyrrole-based scaffolds for turn mimics[J]. Organic Letters, 2011, 13(5): 980-983.

[15] WHIBY L R, ANDO Y, SETOLA V, et al. Design, synthesis, and validation of a β-turn mimetic library targeting protein - protein and peptide-receptor interactions[J]. Journal of the American Chemical Society, 1994, 33(25): 5954-5958.

[16] CHATTERJEE J, GILON C, HOFFMAN A, et al. *N*-methylation of peptides: A new perspective in medicinal chemistry[J]. Accounts of Chemical Research, 2008, 41(10): 1331-1342.

[17] SMAGGHE G, MAHDIAN K, ZUBRZAK P, et al. Antifeedant activity and high mortality in the pea aphid Acyrthosiphon pisum (Hemiptera: Aphidae) induced by biostable insect kinin analogs[J]. Peptides, 2009, 31(31): 498-505.

[18] NACHMAN R J, KACZMAREK K, ZABROCKI J, et al. Active diuretic peptidomimetic insect kinin analogs that contain β-turn mimetic motif 4-aminopyroglutamate and lack native peptide bonds[J]. Peptides, 2012, 34(1): 262-265.

[19] 甄小丽,雷光华,韩金鑫,等. *N*-乙酰基-*L*-脯氨酸-*N*-糖基修饰的丝氨酸二肽酯的合成与结构解析[J]. 河北科技大学学报,2011,32(2):162-164.
ZHEN Xiaoli, LEI Guanghua, HAN Jinxin, et al. Synthesis and structural characterization of *N*-acetyl-*L*-pro-*N*-glucopyranoside-*L*-ser dipeptide ester[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2011, 32(2): 162-164.

[20] 黄净,张晓芳,张虎波,等. α-羟基酸立体选择性制备方法研究[J]. 河北科技大学学报,2013,34(6):526-529.
HUANG Jing, ZHANG Xiaofang, ZHANG Hubo, et al. Enantioselective synthesis of α-hydroxyl acid[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2013, 34(6): 526-529.

[21] 李航,于奕峰. 头孢唑肟钠合成工艺研究[J]. 河北工业科技,2011,28(4):257-259.
LI Hang, YU Yifeng. Studies on synthesis process of ceftizome sodium[J]. Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2011, 28(4): 257-259.

[22] BALDUCCI D, BOTTONI A, CALVARESI M, et al. Conformational analysis of hexapseudopeptides mimicking reverse turn structures induced by a modified (S)-proline: A combined spectroscopic and molecular dynamics investigation [J]. Molecular Physics, 2009, 107(7): 653-663.