

含非对称茚二酰亚胺侧链多肽的合成

甄小丽, 李晓浩, 张 阳

(河北科技大学理学院, 河北石家庄 050018)

摘 要: 茚二酰亚胺及其衍生物因具有独特的光物理和电化学性质而备受关注。为了获得具有新颖光物理性质的茚二酰亚胺材料, 对其结构进行了修饰。以 3,4,9,10-茚四羧酸二酐为起始原料, 分步与环己胺和 L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally 四肽进行氨解反应, 用于合成不对称的茚二酰亚胺侧链多肽。考察了物料比、溶剂、催化剂等因素对反应的影响, 确定了较优的反应条件。结果表明: 当物料比 $n(\text{茚酐}) : n(\text{环己胺}) = 1 : 6$ 、乙醇/水为溶剂 ($V(\text{乙醇}) : V(\text{水}) = 4 : 1$)、于 70 °C 反应 6 h, 可得到中间产物 N-环己基-3,4,9,10-茚四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺; 后者再与 L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally 链状四肽在咪唑中混合, 以 4-二甲氨基吡啶 (以下简称 DMAP) 为催化剂, 于 120 °C 反应 4 h, 可得到目标化合物 N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茚四羧酸二酰亚胺, 总收率为 32.6%; 得到的产物通过 ESI-MS 和 $^1\text{H-NMR}$ 进行了结构表征。该合成方法反应条件温和, 操作简便, 为制备非对称结构的茚二酰亚胺类化合物提供了一条便捷途径。

关键词: 有机合成化学; 茚酐; 茚二酰亚胺; 非对称; 链状四肽; 合成

中图分类号: O62 **文献标志码:** A

Synthesis of polypeptides with asymmetric perylene diimide side chains

ZHEN Xiaoli, LI Xiaohao, ZHANG Yang

(School of Science, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: Perylenetetracarboxylic diimides (PDI) and their derivatives have been paid more attention due to their special photophysical and electrochemical properties. The modification on molecular structure of PDI aimed at changing the photophysical properties is one of an important means to obtain functional materials of PDI. An asymmetric PDI containing polypeptide chain at one imide nitrogen is synthesized by stepwise aminolysis reaction of 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic dianhydride. The influence of reactions on yield is then inquired. The optimal reaction condition are determined as follows: molar ratio of PDI to cyclohexylamine, 1 : 6; the solvent volume ratio of ethanol to water, 4 : 1; reaction temperature and time, 70 °C and 6 h, the intermediate N-cyclohexyl-3,4,9,10-perylenetetracarboxylic-3,4-anhydride-9,10-imide. In the presence of the catalyst DMAP, this intermediate undergoing aminolysis reaction with L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally affords polypeptides with asymmetric PDI in imidazole for 4 h at 120 °C, and the total yield is above 32.6%. The product structure is characterized by ESI-MS

收稿日期: 2018-01-18; 修回日期: 2018-03-19; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 国家自然科学基金 (21472034)

第一作者简介: 甄小丽 (1962—), 女, 河北保定人, 教授, 博士, 主要从事有机合成及药物中间体合成方面的研究。

E-mail: zhenxl@hebust.edu.cn

甄小丽, 李晓浩, 张阳. 含非对称茚二酰亚胺侧链多肽的合成[J]. 河北科技大学学报, 2018, 39(2): 149-153.

ZHEN Xiaoli, LI Xiaohao, ZHANG Yang. Synthesis of polypeptides with asymmetric perylene diimide side chains[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2018, 39(2): 149-153.

and $^1\text{H-NMR}$. The process is simple and mild conditions, which provides a convenient synthetic route for the preparation of asymmetric PDI compounds.

Keywords: organic synthesis chemistry; perylene anhydride; perylene diimide; asymmetric; chain tetrapeptide; synthesis

茈二酰亚胺类衍生物作为一类含有特殊稠环结构的化合物,其大的刚性平面使分子之间容易产生较大的 π - π 相互作用,具有较高的电荷传输能力和优异的光、热及化学稳定性,在可见光区到红外光区有很强的吸收和发射能力,是具有独特的光物理和光化学性质的有机光电材料。此外,茈类衍生物荧光量子产率非常高,也是一种很好的荧光物质。近年来,对茈类衍生物发光性质和光物理性质的研究愈来愈受到关注,并逐渐成为研究热点^[1-2]。目前对该类化合物的研究已涉及电致发光^[3-8]、生物荧光探针、电子照相、太阳能电池、有机场效应晶体管^[9-10]、液晶(liquid crystal)^[11-12]及分子光电材料等领域。

茈二酰亚胺结构中具有较大的平面共轭体系,这种良好的分子平面性使分子间 π - π 相互作用增强,可通过该类化合物构筑超分子聚集体(如结晶、液晶、凝胶等)。通过茈二酰亚胺 π - π 相互作用形成的超分子化合物,是超分子体系中重要的一类,呈现出众多独特的结构,相关方面的研究已有报道^[13]。

近年来,对于多肽与茈酰亚胺的合成研究越来越多。河北大学某课题组设计了一种树枝状多肽修饰的茈酰亚胺类化合物^[14],带有羧基的茈酰亚胺型荧光染料既有亲脂性又有亲水性。将非对称结构的茈二酰亚胺与多肽通过共价键相连形成含功能侧臂多肽的合成,以及自组装的研究未见报道。本文设计合成了含非对称结构的茈二酰亚胺侧链的链状四肽,考察物料比、溶剂、催化剂等对反应的影响,确定了较优的反应条件,合成方法反应条件温和,操作简便。该研究不仅为合成非对称结构的茈二酰亚胺类化合物提供了一种便捷方法,而且对研究含非对称结构的茈二酰亚胺侧链的多肽及环肽类化合物的合成及自组装,进一步研究组装体的光电性能,及开发光诱导的电子转移和能量传递开关具有重要意义。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

500 MHz 共振波谱仪,瑞士 Bruker 公司提供;500-MS 液相色谱-质谱联用仪,美国 Varian 公司提供。

无水乙醇、无水甲醇,均为分析纯;DMAP、咪唑、3,4,9,10-茈四羧酸二酐,均为安耐吉公司生产;L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally 链状四肽,按文献^[15]制备。

1.2 实验过程

N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茈四羧酸二酰亚胺的合成路线如图 1 所示。

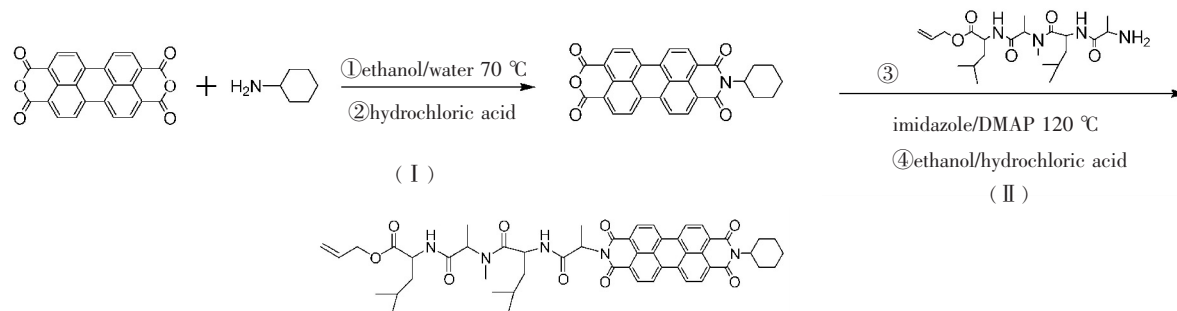


图 1 N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茈四羧酸二酰亚胺的合成路线

Fig.1 Synthesis route of N-cyclohexyl-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-perylene tetracarboxylic diacyl amine

1.2.1 N-环己基-3,4,9,10-茈四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺的合成

取 3,4,9,10-茈四羧酸二酐 1 g(2.5 mmol)和环己胺 2.5 mL(20 mmol),置于 500 mL 单口瓶中,加入 20 mL 蒸馏水及 80 mL 无水乙醇,于 70 °C 反应 6 h。将反应液冷却至室温,加入 250 mL 稀盐酸(2 mol/L),于室温下搅拌过夜。将混合物用 0.045 μm 的微孔滤膜过滤,滤饼依次用甲醇洗涤(30 mL \times 2)、蒸馏水洗(30

mL×2)至中性,经真空干燥得 N-环己基-3,4,9,10-茈四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺粗品,无需提纯直接用于下一步反应。

1.2.2 N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茈四羧酸二酰亚胺的合成

将上步所得 N-环己基-3,4,9,10-茈四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺与 L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally 链状四肽 2.7 g(5 mmol)加入到 500 mL 双口瓶中,加入咪唑 12 g(176 mmol)及 DMAP 0.000 5 g(0.004 mmol),油浴加热至 120 °C 反应 5 h。将反应液冷却至室温,加入 50 mL 无水乙醇、125 mL 稀盐酸(2 mol/L),于室温搅拌过夜。将混合物用 0.045 μm 微孔滤膜过滤,滤饼依次用甲醇洗涤(30 mL×2)、蒸馏水洗(30 mL×2)至中性,真空干燥。将所得粗品用柱层析纯化(V(二氯甲烷):V(甲醇)=70:1),得到 N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茈四羧酸二酰亚胺纯品,总收率为 32.6%。

目标化合物通过 ESI-MS 及 ¹H-NMR 进行了表征。ESI-MS (m/z):918.4[M+Na]⁺; ¹H-NMR(500 MHz,CDCl₃-d),δ:8.91(d,4H),8.74(d,4H),5.78(m,1H),5.24(m,2H),4.59(m,4H),4.12(s,2H),3.66(m,1H),2.98(s,3H),1.72~1.79(m,6H),1.25~1.42(m,16H),0.95(s,12H)。

2 结果与讨论

3,4,9,10-茈四羧酸二酐结构具有高度对称性,氨解反应的选择性较差,易生成对称结构的茈二酰亚胺衍生物。文献报道的非对称结构的茈二酰亚胺类化合物的合成方法有如下几种:1)先合成对称的茈酰亚胺,然后将其在强碱体系中部分水解后得到茈单酐单酰胺,再进行氨解^[16-17];2)茈二酸酐在氢氧化钾/异丙醇溶液中部分水解得到茈单酐单羧酸盐,后者再与胺类反应^[12];3)一锅法直接合成^[18]。这些方法普遍存在选择性差、副产物多、分离困难等弊端。

本文采用新的合成方法,将 3,4,9,10-茈四羧酸二酐与环己胺及链状四肽分步进行氨解反应,合成了非对称结构的茈二酰亚胺类化合物。该方法的第一步反应是决定反应选择性和收率的关键,优化第一步反应的条件,保证环己基茈单酐亚胺的最佳产率,才可实现不对称茈二酰亚胺的较高收率。由于茈环的 π-π 堆积作用,使得第一步反应产物茈单酐亚胺的溶解度较差,难以实现分离纯化。本文是在完成两步反应后,得到茈二酰亚胺衍生物的混合物,以 V(甲醇):V(二氯甲烷)=1:100 为洗脱剂,经过柱层析得到纯品,收率为两步反应的产率。通过实验,考察不同物料比、溶剂、温度、催化剂等对反应收率的影响。

2.1 溶剂的影响

从表 1 可以看出溶剂的影响。在不同的反应体系中,只有用 V(乙醇):V(水)=4:1 作溶剂才生成了 N-环己基-3,4,9,10-茈四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺,而在其他溶剂中得不到预期的产物。由于用其他弱极性烷烃类试剂也没有得到理想结果,故只列出了几项,没有全部列出。其中乙醇/水混合溶剂的比例是经过试验得到的结果,在此不作详细叙述。原因是在乙醇/水混合溶剂中,中间产物 N-环己基-3,4,9,10-茈四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺以固体形式析出,使得原来的均相反应成为非均相反应,降低了反应活性,减少了对称结构的茈二酰亚胺的生成,而容易生成非对称结构的茈二酰亚胺类化合物。

2.2 物质的量比的影响

由表 2 可知物质的量比的影响,适当增大茈酐与环己胺物质的量比,主产物收率明显提高,当 n(茈酐):n(环己胺)=1:6 时收率最高,为 32.6%;但物质的量比再增大时主产物收率反而降低。其原因是提高环己胺的比例,增加了茈酐与环己

表 1 溶剂的影响

Tab.1 Effect of solvents

编号	溶剂	收率/%
1	叔丁醇	0
2	异丙醇	0
3	V(乙醇):V(水)=4:1	32.6
4	甲苯	0

注:n(茈酐):n(环己胺)=1:6;反应(I)温度为 70 °C,反应(II)温度为 120 °C;催化剂为 DMAP。

表 2 物质的量比的影响

Tab.2 Effect of different ratio of reactants

编号	n(茈酐):n(环己胺)	收率/%
1	1:10	27.7
2	1:6	32.6
3	1:1	13.3

注:溶剂为 V(乙醇):V(水)=4:1;反应(I)温度为 70 °C,反应(II)温度为 120 °C;催化剂为 DMAP。

胺的有效碰撞,使反应收率提高;但是环己胺比例过高,又会使茚酐反应的选择性降低,容易生成对称结构的茚二酰亚胺而导致主产物收率降低。

2.3 催化剂的影响

通过阅读文献,再结合先前合成多肽的经验,选择加入 DMAP 作为催化剂,结果见表 3。由表 3 可知,反应体系中加入 DMAP,收率显著提高。主要原因是,DMAP 结构上供电子的二甲氨基与吡啶环的共振,能强烈增加吡啶环上氮原子的电子云密度,使其亲核性显著增强^[19-22],易与酰化试剂形成高浓度的 N-酰基-4-二甲氨基吡啶盐而使酰基活化,因此可作为胺类酰化反应的高效催化剂。

2.4 反应温度的影响

反应温度对产物收率的影响见表 4。

表 3 催化剂的影响

Tab.3 Effect of catalyst

编号	DMAP 的量/mmol	收率/%
1	0	5.3
2	0.002	26.7
3	0.004	32.6
4	0.010	32.6

注:底物 5 mmol; n (茚酐): n (环己胺)=1:6;溶剂为 V(乙醇):V(水)=4:1;反应(I)温度为 70 °C,反应(II)温度为 120 °C。

表 4 反应温度的影响

Tab.4 Effect of reaction temperature

编号	温度/°C		收率/%
	反应(I)	反应(II)	
1	70	110	25.8
2	70	120	32.6
3	70	130	23.6
4	60	120	19.3
5	80	120	27.9

注: n (茚酐): n (环己胺)=1:6;溶剂为 V(乙醇):V(水)=4:1;催化剂为 DMAP。

由编号为 1,2,3 的实验可知,当反应(I)温度不变、反应(II)温度升高时,收率也随之升高,但是温度超过 120 °C 后收率反而下降。其原因是反应温度升高,提高了分子间的有效碰撞;但温度过高,导致副反应增多,主产物收率降低。由编号为 2,4,5 的实验可知,当反应(II)温度不变、反应(I)温度升高时,收率也随之上升,当温度超过 70 °C 后,收率反而下降。其原因是温度过高,虽然使茚酐的反应活性提高,但反应的选择性降低,容易生成对称结构的茚二酰亚胺,而使主产物收率降低。

3 结 语

以 3,4,9,10-茚四羧酸二酐为起始原料,首先与环己胺在乙醇/水溶剂中(V(乙醇):V(水)=4:1)于 70 °C 反应 6 h,反应混合物经酸化、分离得到中间产物 N-环己基-3,4,9,10-茚四羧酸-3,4-酸酐-9,10-酰亚胺;后者直接与 L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally 四肽在咪唑中混合,以 DMAP 为催化剂、于 120 °C 氨解反应 4 h,经酸化、分离、提纯,得到目标化合物 N-环己基-N'-(L-Ala-D-Leu-(N-Me)-Ala-D-Leu-Ally)-3,4,9,10-茚四羧酸二酰亚胺,总收率为 32.6%。

该方法反应条件温和,操作简便,且中间产物无需提纯,是合成含非对称结构茚二酰亚胺侧链多肽的一种简便方法。本文仅讨论了 DMAP 作为催化剂的影响,下一步的工作将扩大催化剂的种类,进一步考察其他催化剂对反应收率的影响。

参考文献/References:

- [1] GUAN Y, YU S H, ANTONIETTI M, et al. Synthesis of supramolecular polymers by ionic self-assembly of oppositely charged dyes[J]. European Journal of Chemistry, 2005, 11(4): 1305-1311.
- [2] LI X Y, SINKS L E, RYBTCHINSKI B, et al. Ultrafast aggregate-to-aggregate energy transfer within self-assembled light-harvesting

- columns of zinc phthalocyanine tetrakis(perylene-diimide)[J]. *Journal of America Chemistry Society*, 2004, 126(35): 10810-10811.
- [3] LU W, GAO J P, WANG Z Y. Electrochemical characterization, electrochromism, and voltage-dependent fluorescence of novel perylene-containing polyimides[J]. *Macromolecules*, 1999, 32(32): 8880-8885.
- [4] 冯奕钰. 光响应性有机共轭体和碳纳米管的制备和表征[D]. 天津: 天津大学, 2007.
FENG Yiyu. Preparation and Characterization of Photo-responsive Organic Conjugates and Carbon Nanotubes [D]. Tianjin: Tianjin University, 2007.
- [5] WURTHNER F, SAHAMOLLER C R, FIMMEL B, et al. Perylene bisimide dye assemblies as archetype functional supramolecular materials[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116(3): 962-1002.
- [6] KUMAR J, NAKASHIMA T, TSUMATORI H, et al. Circularly polarized luminescence in supramolecular assemblies of chiral bichromophoric perylene bisimides[J]. *European Journal of Chemistry*, 2013, 19(14): 14090-14097.
- [7] KUMAR J, NAKASHIMA T, KAWAI T, et al. Circularly polarized luminescence in chiral molecules and supramolecular assemblies[J]. *Journal Letters*, 2015, 6(17): 3445-3452.
- [8] KUMAR J, TSYMATORI H, YUASA J, et al. Self-discriminating termination of chiral supramolecular polymerization: Tuning the length of nanofibers[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(20): 5943-5947.
- [9] 徐业伟, 朱方华, 张海连, 等. 含茚聚合物功能材料的研究进展[J]. *材料导报*, 2012, 26(17): 92-102.
XU Yewei, ZHU Fanghua, ZHANG Hailian, et al. Progress in functional materials containing perylene[J]. *Materies Review*, 2012, 26(17): 92-102.
- [10] ZHAN X W, TAN Z A, DOMERCQ B, et al. A high-mobility electron-transport polymer with broad absorption and its use in field-effect transistors and all-polymer solar cells[J]. *Journal of America Chemistry Society*, 2007, 129(33): 7246-7247.
- [11] YAO D J, WANG Z Y, SUNDARARAJAN P R. Time dependent crystal-smectic transformation in perylene-containing polyimides[J]. *Polymer*, 2005, 46(12): 4390-4396.
- [12] STRUIJK C W, SIEVAL A B, DAKHORST J E J, et al. Liquid crystalline perylene diimides: Architecture and charge carrier mobilities [J]. *Journal of America Chemistry Society*, 2000, 122(45): 11057-11066.
- [13] KOLHE N B, ASHA S K, SENANAYAK S P, et al. N-type field effect transistors based on rigid rod and liquid crystalline alternating copoly (benzobisoxazole) imides containing perylene and/or naphthalene [J]. *Journal of Physical Chemistry B*, 2010, 114(50): 16694-16704.
- [14] 张丽翠. 含有支化结构的水溶性化合物的合成与性质[D]. 保定: 河北大学, 2011.
ZHANG Licui. Synthesis and Properties of Water-Soluble Compounds Containing Branched Structures [D]. Baoding: Hebei University, 2011.
- [15] ZHEN Xiaoli, MA Zhenjie, TIAN Xia. Synthesis and structure analysis of a tripeptide containing *n*-methyl group amino acid[J]. *Chinese Journal of Structural Chemistry*, 2016, 35(5): 718-724.
- [16] 孙先胜, 陈孔常. 茚酰胺单酐和非对称取代茚四羧酰二亚胺的合成[J]. *染料工业*, 1999, 41(6): 24-25.
SUN Xiansheng, CHEN Kongchang. Synthesis of perylene amide monoanhydride and asymmetrically substituted perylene tetracarboxylic diimide[J]. *Journal of Dye Industry*, 1999, 41(6): 24-25.
- [17] WURTHNER F. Plastic transistors reach maturity for mass applications in microelectronics[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, 40(6): 1037-1039.
- [18] LOCKLIN J, LI D, BAO Z, et al. Organic thin film transistors: Based on cyclohexyl-substituted organic semiconductors[J]. *Chem Mater*, 2005, 17(13): 3366-3374.
- [19] SPIVEY A C, ARSENIYADIS S. Nucleophilic catalysis by 4-(dialkylamino) pyridines revisited: The search for optimal reactivity and selectivity[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, 43(41): 5436-5441.
- [20] MATHIAS L J, VAIDIA R A. Synthesis, cyclopolymerization, and cyclocopolymerization of 4-(diallylamino)pyridine: A new monomer [J]. *Journal of Polymer Science Polymer Letters Edition*, 1985, 23(6): 289-297.
- [21] 曲荣君, 孙昌梅, 王春华, 等. 相转移催化在有机化合物合成中的应用[J]. *催化学报*, 2003, 24(9): 716-724.
QU Rongjun, SUN Changmei, WANG Chunhua, et al. Application of phase transfer catalysis in the synthesis of polymeric compounds [J]. *Chinese Journal of Catalysis*, 2003, 24(9): 716-724.
- [22] 边阳阳, 申淑锋. 相变吸收剂捕集二氧化碳的研究进展[J]. *河北科技大学学报*, 2017, 38(5): 460-468.
BIAN Yangyang, SHEN Shufeng. Advance in the capture of carbon dioxide by phase change absorbents[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2017, 38(5): 460-468.