

新型葡萄糖型-寡聚糖氨基酸的合成

王兆亚, 王晓丽, 田光宗, 尹健*

(江南大学 生物工程学院, 江苏 无锡, 214122)

摘 要 糖氨基酸(sugar amino acids, SAAs)是一类广泛存在于自然界中的同时具有羧基和氨基的多功能骨架分子,其末端功能性基团的多样性为研究者提供了构建结构多样性天然类似物的可能。该文以一种简单、高效的方法合成了新型葡萄糖型-寡聚糖氨基酸。首先从葡萄糖型糖氨基酸 1 为起始原料,通过选择性正交保护氨基和羧基,合成了 2 种糖氨基酸砌块 2 和 3。然后,利用液相肽偶联方法合成了以酰胺键连接的新型葡萄糖型-二聚糖氨基酸 OSAA-1(产率 67%)、三聚糖氨基酸 OSAA-2(产率 59%)和四聚糖氨基酸 OSAA-3(产率 46%)。所有合成的新化合物均经过 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 的表征。化学方法合成的寡聚糖氨基酸,是一种短肽模拟物,可用于制备纯度较高、稳定性较好的短链保健型肽制品。此外,经过调整合成策略可以合成抗氧化类的短肽,可作为功能性食品添加剂的潜在模拟物。

关键词 葡萄糖;寡聚糖氨基酸;肽偶联法;保健肽制品;食品添加剂

糖氨基酸(sugar amino acids, SAAs)是一类同时含有氨基和羧基官能团的糖类衍生物^[1],具有糖和氨基酸的结构特征和化学反应特性,常作为多功能合成砌块用于组合化学的研究、糖模拟物和多肽模拟物的构建等^[2]。

自然界中存在多种类型的 SAAs 及其衍生物,如唾液酸、氨基糖苷类抗生素等^[3]。然而获得大量且比较纯的天然 SAAs 是相当困难的,因此,需要通过化学合成的方法合成一些天然类似物用于科学研究。对于 SAAs 的合成研究,最初是根据天然存在的 SAAs 分子结构信息,利用化学或生物方法合成相应的分子,然后根据其功能进行相应的应用。第一个合成 SAA 是 2-氨基-2-脱氧-葡萄糖醛酸,由 HEYNS 和 PAULSEN 在 1955 年合成的,主要用于多肽的构建与合成^[4]。随后,许多研究人员投入到非天然 SAAs 的合成研究中,并用它们来创建结构新颖的寡糖模拟物和多肽模拟物^[5-6]。例如, FUCHS 和 LEHMANN 报道了第 1 个合成的寡聚糖氨基酸,即以吡喃型糖氨基酸为砌块,采用液相肽偶联方法以酰胺键替换糖苷键获得的寡糖模拟物,并将其应用于抑制糖和蛋白质的相互作用,如糖基转移酶、糖苷酶和凝集素的抑制剂^[7]。糖氨基酸类化合物同时含有氨基、羧基和羟

基,而且糖环的种类和大小也具有多样性,因此,可以作为一类多功能基团的结构分子寡糖库,用于设计和修饰生物活性分子。如保护或脱保护糖环上的羟基可以改变天然活性肽类化合物的亲水性和疏水性的特性;通过糖环多羟基的修饰可以增加其亲脂性,使此类化合物更容易透过细胞膜。

寡糖作为一类重要的聚合物分子,其独特的生物学性能一直是科学家追求的方向,虽然化学合成法和酶法对寡糖的合成取得了一些进展^[8-10],但寡糖合成中对糖苷键的控制仍然是一件非常困难的事情。而 SAAs 作为一类独特的构建砌块,相互之间以酰胺键聚合,所以我们可以利用液相合成的方法来制备预先设计的结构分子。由于 SAAs 寡聚物同时具有寡糖和多肽的某些特性,所以这类分子可能具有与寡糖相当或优于寡糖的特性,例如由于多肽骨架的改变,它们对糖苷酶比较敏感;由于与糖相似,因此可以抵抗一些蛋白酶的水解作用。鉴于此,目前国内外许多课题组正在利用 SAAs 作为合成单体来构建寡聚物分子库。

课题组前期设计合成了一种新型葡萄糖型-糖氨基酸化合物 1(图 1),因此,本文作者以 1 为合成基础,通过一种简单、高效的合成方法,设计合成了一类经酰胺键连接而成的寡糖模拟物分子。由于其不仅具有糖的相关性质而且具有多肽的某些特性,我们预测这类分子可能具有某些重要的生物学性能。

第一作者:硕士研究生(尹健教授为通讯作者, E-mail: jianyin@jiangnan.edu.cn)。

基金项目:国家自然科学基金(21502071);江苏省自然科学基金青年基金(BK20140154)

收稿日期:2016-02-15, 改回日期:2016-03-29

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试验材料

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 AVANCE III 400 型核磁共振仪在 400 MHz 和 101 MHz 测定, TMS 为内标, 高分辨质谱由 MALDI SYNAPT MS 型质谱仪测定。红外谱图由 NICOLET NEXUS 470 型红外光谱仪, KBr 压片法测定。薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200 ~ 300 目的柱层析硅胶。实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化。

1.2 寡聚糖氨基酸的合成方法

寡聚糖氨基酸的合成方法如图 1 所示, 首先以 1 为起始原料, 通过选择性正交保护氨基和羧基, 合成了 2 种糖氨基酸砌块 2 和 3。然后, 采用“1 + 1”的策略, 利用液相肽偶联方法合成以酰胺键连接的新型葡萄糖型-二聚糖氨基酸 OSAA-1, 然后对其反应条件进行优化以得到最优实验条件。最后, 在最优反应条件下, 采用“1 + 2”和“2 + 2”策略, 获得三聚糖氨基酸 OSAA-2 和四聚糖氨基酸 OSAA-3。

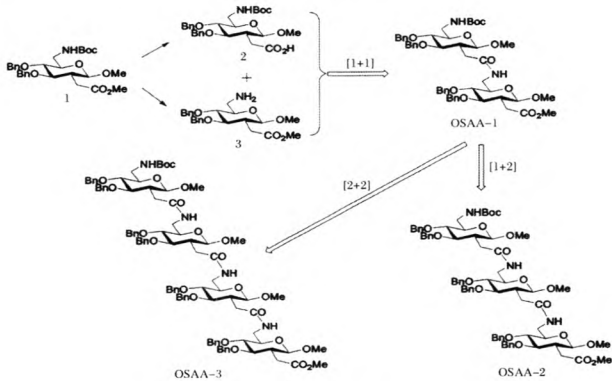


图 1 新型寡聚糖氨基酸的设计思想

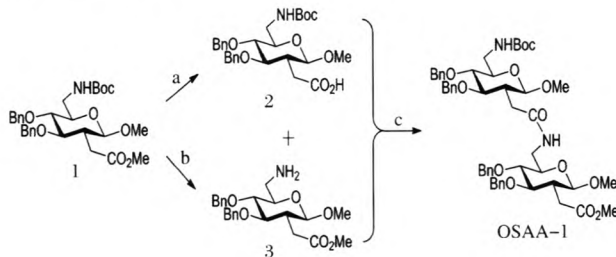
Fig. 1 Design idea of novel glucose-type oligo-SAAs

2 新型葡萄糖型-寡聚糖氨基酸的合成

2.1 二聚糖氨基酸的合成及优化

新型葡萄糖型-二聚糖氨基酸的合成路线如图 2 所示。首先以先前得到的葡萄糖型糖氨基酸 1 为合成原料, 取一部分 1 在一水合氢氧化锂 ($\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) 碱性条件下脱除羧基保护基, 得到未经纯化的粗品化合物 2; 取另一部分 1 在 (三氟乙酸) (TFA) 酸性条件下脱除氨基上的保护基叔丁氧羰基 (Boc) 得到未经纯化的粗品化合物 3; 然后, 2 和 3 在 c1 反应条件^[11]: 焦碳酸二乙酯 (DEPC), 三乙胺 (Et_3N), N,N-二甲基甲

酰胺 (DMF) 下反应, 得到二聚糖氨基酸 OSAA-1, 产率较低, 仅为 35%。接下来, 为了提高反应产率, 我们经过文献调研, 采用 c2 反应条件^[12], 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI), Et_3N , DMF, 结果经 TLC 监测, 没有产物生成。最后利用另外一种偶联试剂叠氮磷酸二苯酯 (DPPA), 在 c3 反应条件 (DPPA, Et_3N , DMF) 下, 以较高的产率 (67%) 得到二聚糖氨基酸 OSAA-1 (表 1)。



反应试剂和条件: (a) TFA/ CH_2Cl_2 (体积比 3:7), 0 °C -RT;

(b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (体积比 4:1), reflux;

(c) DPPA, Et_3N , DMF, 0 °C -RT

图 2 二聚糖氨基酸的合成路线

Fig. 2 Synthesis routes of dimer-SAA

表 1 反应条件 c 的优化

Table 1 Optimization of reaction condition

编号	反应条件	实验结果 (产率)
c1	DEPC, Et_3N , DMF, 12 h	35%
c2	EDCI, Et_3N , DMF, 12 h	不反应
c3	DPPA, Et_3N , DMF, 12 h	67%

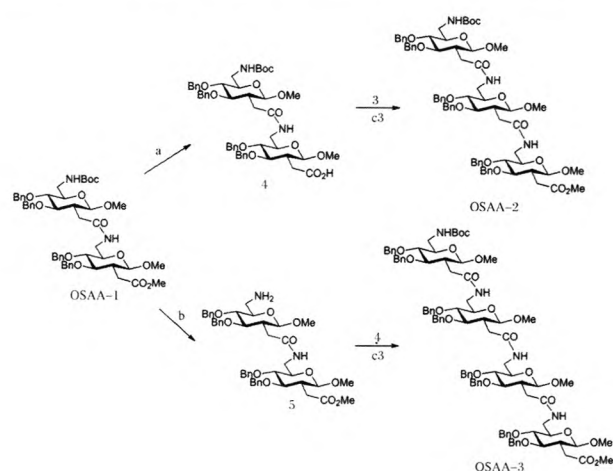
2.2 三聚、四聚糖氨基酸的合成

三聚、四聚糖氨基酸的合成路线如图 3 所示。在最优化反应条件 c3 下, 采用“1 + 2”和“2 + 2”策略, 获得三聚糖氨基酸 OSAA-2 和四聚糖氨基酸 OSAA-3。以 OSAA-1 为合成原料, 采用相同的反应条件 a 和 b, 得到脱除羧基保护基的化合物 4 和脱除氨基上的保护基的化合物 5。最后, 以 3 和 4 为合成砌块, 通过“1 + 2”策略, 获得三聚糖氨基酸 OSAA-2 (产率 59%); 以 4 和 5 为合成砌块, 通过“2 + 2”策略, 获得四聚糖氨基酸 OSAA-3 (产率 46%)。

3 实验部分

3.1 葡萄糖型-二聚糖氨基酸 (OSAA-1) 的合成

将化合物 1 (588 mg, 1.1 mmol) 溶于 MeOH 和 H_2O 的混合溶液 (MeOH 8 mL: H_2O 2 mL) 中, 加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (465 mg, 11.1 mmol), 回流搅拌反应 2



反应试剂和条件:(a) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 体积比 4:1, 0°C -RT;

(b) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 体积比 3:7, 0°C -RT;

(c) DPPA , Et_3N , DMF , 0°C -RT

图3 葡萄糖型-三聚、四聚糖氨基酸的合成

Fig. 3 Synthesis of glucose-type oligo-SAAs

h. TLC 监测原料反应完全后,加 H_2O (10 mL) 稀释,用 1 mol/L HCl 溶液调节混合液 pH 至 2,二氯甲烷(CH_2Cl_2) (3×50 mL) 萃取,合并有机相, H_2O 洗 1 遍,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,滤液旋干后,高真空干燥,所得化合物 2 不需经过分离纯化,直接进行下一步反应。

将化合物 1 (530 mg, 1.0 mmol) 溶于无水的 CH_2Cl_2 (10 mL) 中,反应温度降至 0°C ,然后加入 TFA (3 mL),缓慢升至室温,搅拌反应 2 h。TLC 监测原料反应完全后,减压蒸馏,高真空干燥,所得化合物 3 不需经过分离纯化,直接进行下一步反应。

将上述脱除甲酯保护的 2 化合物溶于无水的 DMF (5 mL) 中,反应温度降至 0°C ,依次加入 Et_3N (0.42 mL, 3.0 mmol) 和 DPPA (0.32 mL, 1.5 mmol),搅拌反应 10 min 后,将上述脱除 Boc 保护的 3 化合物溶于无水的 DMF (5 mL) 中,滴加入反应体系中,室温下搅拌反应 12 h。TLC 监测原料反应完全后, CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释溶解,经 1 mol/L HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液、 H_2O 以及饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,滤液旋干后,所得粗品用硅胶柱层析纯化($V(\text{PE}):V(\text{EA}) = 5:1 \rightarrow 2:1$) 得到白色固体 OSAA-1 (620 mg, 0.67 mmol, 67%)。 $R_f = 0.31$ ($V(\text{PE}):V(\text{EA}) = 1:1$)。 ^1H NMR (600 MHz, CHloroform-d): δ 1.44 (s, 9H, Boc), 2.07 (ddq, $J = 12.6, 9.1, 7.2, 6.4$, 2H, 2-H, 2'-H), 2.41 (dd, $J = 20.4, 5.3$, 3H, 7-H, 7'-H, 7''-H), 2.52

(dd, $J = 15.5, 5.2$, 1H, 7'''-H), 3.3-3.44 (m, 4H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.56 (s, 3H, COOMe), 3.57-3.79 (m, 2H, 6-H, 6'-H), 4.27 (d, $J = 8.8$, 1H, 1-H), 4.33 (d, $J = 8.7$, 1H, 1'-H), 4.61 (d, $J = 11.0$, 1H, Ph- CH_2), 4.63-4.68 (m, 2H, Ph- CH_2), 4.74 (d, $J = 10.5$, 2H, Ph-CH), 4.77 (d, $J = 10.0$, 1H, Ph- CH_2), 4.96 (d, $J = 10.4$, 2H, Ph- CH_2), 5.93 (dd, $J = 7.3, 4.1$, 1H, -NH), 7.2-7.41 (m, 20H, arom. H); ^{13}C NMR (151 MHz, CHloroform-d): δ 28.4, 31.7, 33.1, 39.4, 40.9, 44.9, 49.3, 51.5, 56.9, 57.1, 73.4, 73.8, 74.7, 74.9, 74.9, 75.0, 75.3, 79.3, 80.2, 80.2, 81.5, 81.7, 101.9, 103.4, 127.6, 127.7, 127.7, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 128.5, 137.6, 137.8, 138.0, 138.2, 155.8, 171.1, 172.5; IR (KBr): $\nu = 3351, 2931, 1729, 1689, 1645, 1079, 740$ cm^{-1} ; HRMS ESI-TOF: $[M + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Na}$, 949.4457; found, 949.4447。

3.2 葡萄糖型-三聚糖氨基酸 (OSAA-2) 的合成

将化合物 OSAA-1 (210 mg, 0.27 mmol) 溶于 MeOH 和 H_2O 的混合溶液 (MeOH 2.1 mL : H_2O 0.7 mL) 中,加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (113 mg, 2.7 mmol),回流搅拌反应 4 h。TLC 监测原料反应完全后,加 H_2O (2 mL) 稀释,用 1 mol/L HCl 溶液调节混合液 pH 至 2, CH_2Cl_2 (3×10 mL) 萃取,合并有机相,水洗 1 遍,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,滤液旋干后,高真空干燥,所得化合物 4 不需经过分离纯化,直接进行下一步反应。

将脱除 Boc 保护的化合物 3 溶于无水的 DMF (1.5 mL) 中,反应温度降至 0°C ,依次加入 Et_3N (113 μL , 0.8 mmol) 和 DPPA (90 μL , 0.4 mmol),搅拌反应 10 min 后,将脱除甲酯保护的化合物 4 溶于无水的 DMF (1.5 mL) 中,滴加入反应体系中,室温下搅拌反应 15 h。TLC 监测原料反应完全后, DCM (10 mL) 稀释溶解,经 1 mol/L HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液、 H_2O 以及饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,滤液旋干后,所得粗品用硅胶柱层析纯化($V(\text{CH}_2\text{Cl}_2):V(\text{MeOH}) = 200:1 \rightarrow 50:1$) 得到白色固体 OSAA-2 (218 mg, 0.16 mmol, 59%)。 $R_f = 0.64$ ($V(\text{CH}_2\text{Cl}_2):V(\text{MeOH}) = 50:1$)。 ^1H NMR (400 MHz, CHloroform-d) δ 1.41 (s, 9H, Boc), 2.02 (dddt, $J = 14.9, 10.1, 8.1, 4.8$, 3H, 2-H, 2'-H, 2''-H), 2.50 (d, $J = 5.2$, 6H, 7-H, 7'-H, 7''-H)

H), 3.30-3.39 (m, 7H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 6H, OMe), 3.45-3.51 (m, 2H, 5-H, 6-H), 3.53 (s, 3H, COOMe), 3.57 (d, $J = 14.1$, 1H, 6-H), 3.63-3.79 (m, 4H, 6-H), 4.24 (d, $J = 8.8$, 1H, 1-H), 4.29 (d, $J = 9.7$, 1H, 1'-H), 4.31 (d, $J = 8.7$, 1H, 1''-H), 4.54-4.65 (m, 4H, Ph-CH₂), 4.67-4.72 (m, 4H, Ph-CH₂), 4.84-4.94 (m, 4H, Ph-CH₂), 5.86 (td, $J = 6.9$, 4.0, 2H, -NH), 7.26 (s, 30H, arom. H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 28.4, 31.7, 33.0, 39.5, 39.7, 41.1, 44.8, 44.9, 44.9, 51.5, 56.8, 57.0, 73.5, 73.9, 74.7, 74.7, 74.8, 75.0, 75.0, 77.2, 79.3, 80.3, 80.4, 81.5, 81.6, 81.8, 103.4, 103.5, 127.6, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 128.5, 137.7, 137.8, 138.0, 138.1, 138.3, 138.4, 171.0, 171.1, 172.4; IR (KBr): $\nu = 3453, 2932, 1649, 1076, 697 \text{ cm}^{-1}$; HRMS ESI-TOF: $[M + Na]^+$ calcd for C₇₅H₉₃N₃O₁₈Na, 1346.6352; found, 1346.6393.

3.3 葡萄糖型-四聚糖氨基酸 (OSAA-3) 的合成

将化合物 OSAA-1 (330 mg, 0.36 mmol) 溶于 MeOH 和 H₂O 的混合溶液 (MeOH 2.8 mL : H₂O 0.7 mL) 中, 加入 LiOH · H₂O (149 mg, 3.56 mmol), 回流搅拌反应 6 h。TLC 监测原料反应完全后, 加 H₂O (5 mL) 稀释, 用 1 M HCl 溶液调节混合液 pH 至 2, CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) 萃取, 合并有机相, H₂O 洗 1 遍, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液旋干后, 高真空干燥, 所得产物不需经过分离纯化, 直接进行下一步反应。

将脱除 Boc 保护的化合物 5 溶于无水的 DMF (2 mL) 中, 反应温度降至 0 °C, 依次加入 Et₃N (0.15 mL, 1.0 mmol) 和 DPPA (0.11 mL, 0.52 mmol), 搅拌反应 10 min 后, 将脱除甲酯保护的 4 化合物溶于无水的 DMF (2 mL) 中, 滴加入反应体系中, 室温下搅拌反应 18 h。TLC 监测原料反应完全后, DCM (30 mL) 稀释溶解, 经 1 mol/L HCl 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液、H₂O 以及饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤, 滤液旋干后, 所得的粗品用硅胶柱层析纯化 ($V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 300 : 1 \rightarrow 10 : 1$) 得到白色固体 OSAA-3 (279 mg, 0.16 mmol, 46%)。R_f = 0.36 ($V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 50 : 1$)。1H NMR (600 MHz, Chloroform-d): δ 1.44 (s, 9H, Boc), 1.86 (s, 1H, 2-H), 2.05 (ddtt, $J = 22.7, 13.3, 8.8, 4.8$, 3H, 2'-H, 2''-H, 2'''-H), 2.38 (pd, $J = 15.8, 5.4,$

7H, 7-H), 2.51 (dd, $J = 15.5, 5.2$, 1H, 7'-H), 3.25 (s, 4H, 3-H), 3.36 (d, $J = 3.6$, 4H, 4-H), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 9H, OMe, COOMe), 3.56 (s, 4H, 5-H), 3.65-3.80 (m, 6H, 6-H), 4.27 (d, $J = 8.6$, 1H, 1-H), 4.33 (td, $J = 8.7, 4.9$, 3H, 1'-H, 1''-H, 1'''-H), 4.61 (d, $J = 11.3$, 1H, Ph-CH₂), 4.65 (d, $J = 11.9$, 3H, Ph-CH₂), 4.69-4.80 (m, 5H, Ph-CH₂), 4.93 (td, $J = 8.8, 4.6$, 3H, Ph-CH₂), 5.80-5.98 (m, 3H, -NH-), 7.22-7.40 (m, 40H, arom. H); ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d): δ 28.4, 31.6, 31.9, 32.9, 32.9, 39.3, 39.5, 40.9, 43.0, 44.8, 44.9, 51.5, 56.9, 57.1, 73.4, 73.8, 74.7, 74.7, 74.9, 75.0, 79.3, 80.1, 80.2, 80.4, 81.4, 81.5, 81.7, 99.7, 103.4, 103.4, 103.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 137.6, 137.7, 137.8, 137.9, 138.0, 138.2, 138.2, 138.3, 155.8, 170.1, 171.1, 172.5, 172.9; IR (KBr): $\nu = 3280, 2971, 1645, 1079, 696 \text{ cm}^{-1}$; HRMS ESI-TOF: $[M + H]^+$ calcd for C₉₈H₁₂₀N₄O₂₃H, 1721.8422; found, 1721.8550.

4 结论和讨论

通过用不同的偶联试剂分别实验, 本文给出了一种简单、高效新型葡萄糖型-寡聚糖氨基酸的合成方法。后将获得的新型糖氨基酸通过正交保护的方法选择性保护其氨基和羧基, 运用液相肽偶联方法得到二聚、三聚和四聚线型寡聚糖氨基酸。为进一步进行寡糖和糖肽的研究奠定了基础。现代营养学家认为人体摄入的蛋白质进入体内, 经过消化道中的酶分解, 大部分是以寡肽的形式被机体吸收, 而最简单的氨基酸只占很少一部分, 而且蛋白质以多肽的形式被机体吸收, 也可以保证其生物学功能得到最大限度的体现, 对于消化功能受损的人群尤其重要。我们合成的新型寡聚糖氨基酸的肽链经过合成策略的优化, 可以制备纯度较高、稳定性较好的短链至中链的保健型肽制品, 具有很大的发展前景。此外, 经过调整合成策略可以合成抗氧化类的短肽, 是抗氧化多肽和功能性食品添加剂的潜在良好模拟物。

参 考 文 献

- [1] SOENGAS R G, FONTANELLA M, SANTOS J I, et al.

- Synthesis and conformational analysis of heterogeneous cyclic oligomers of 6-amino-6-deoxygalactonic acid and phenylalanine[J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012(29): 5 701 – 5 711.
- [2] DONDONI A, MARRA A. Methods for anomeric carbon-linked and fused sugar amino acid synthesis: the gateway to artificial glycopeptides [J]. *Chem Rev*, 2000, 100 (12): 4 395 – 4 422.
- [3] CHEN X, VARKI A. Advances in the biology and chemistry of sialic acids[J]. *ACS Chem Biol*, 2010, 5(2): 163 – 176.
- [4] HEYNS K, PAULSEN H. Synthese der D-glucosaminuronsäure (2-amino-2-desoxy-D-glucuronsäure) und einiger ihrer Derivate [J]. *Chem Ber*, 1955, 88(2): 188 – 195.
- [5] HER-VOELGER A, BORGES-GONZALEZ J, CARRILLO R, et al. Synthesis and conformational analysis of cyclic homooligomers from pyranoid α -sugar amino acids [J]. *Chem Eur J*, 2014, 20(14): 4 007 – 4 022.
- [6] GAJENDR S, UTTAM G, SUDIP P, et al. $\beta\gamma$ -fused turn structures in sugar amino acid (SAA) containing cyclic tetrapeptides with $\alpha\beta$ architecture [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(42): 7 681 – 7 685.
- [7] FUCHS E F, LEHMANN J. The synthesis of 5-amino-2, 6-anhydro-5-deoxy-D-glycero-D-gulo-heptonic acid and its polycondensation to oligomers [J]. *J Carbohydr Res*, 1976, 49: 267 – 273.
- [8] SONG Z, HE X P, CHEN G R, et al. 6-O-Amino-2-O-carboxymethyl glucopyranoside as novel glycoaminoxy acid building block for the construction of oligosaccharide mimetics[J]. *Synthesis*, 2011, 17: 2 761 – 2 766.
- [9] SIMONE M I, EDWARDS A A, TRANTER G E, et al. C-3 branched δ -3, 5-cis- and trans-THF sugar amino acids: synthesis of the first generation of branched homooligomers [J]. *Amino Acids*, 2011, 41(3): 643 – 661.
- [10] OVERKLEEF H S, VERHELST S H L, PIETERMAN E, et al. Design and synthesis of a protein: Farnesyl-transferase inhibitor based on sugar amino acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40(21): 4 103 – 4 106.
- [11] SUHARA Y, KURIHARA M, KITAKA A, et al. Efficient synthesis of carbopeptoid oligomers: insight into mimicry of β -peptide [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(34): 8 207 – 8 217.
- [12] SIRIWARDENA A, PULUKURI K K, KANDIYAL P S, et al. Sugar-modified foldamers as conformationally defined and biologically distinct glycopeptide mimics [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52(39): 10 221 – 10 226.

The synthesis of novel glucose-type oligo-(sugar amino acids)

WANG Zhao-ya, WANG Xiao-li, TIAN Guang-zong, YIN Jian *

(Jiangnan University, School of Biotechnology, Wuxi 214122, China)

ABSTRACT Sugar amino acids (SAAs) are carbohydrate derivatives with amino groups, carboxylic acids as well as hydroxyl groups. These three functional groups provide an excellent opportunity for researchers to create structural diversities. We developed a convenient method for the synthesis of novel oligo-SAAs. First, SAAs building blocks 2 and 3 were obtained by simple reaction through selective orthogonally protecting amino and carboxylic acid functional groups of SAA 1. Then, three oligo-SAAs dimer-SAA (OSAA-1), trimer-SAA (OSAA-2) and tetramer-SAA (OSAA-3) were synthesized in solution using peptide coupling methods with 67%, 59% and 46% yield, respectively. All the new compounds were characterized by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and HRMS data. The three oligo-SAAs are mimics of oligopeptides, which can produce high purity and good stability of short chain health peptides. Moreover, antioxidative oligopeptides could be prepared by changing the synthesis strategy, and they can be used as potential mimics of food additives.

Key words glucose; oligo-(sugar amino acids); peptide coupling method; health peptides; food additives.