ซัลโฟเนตเอสเทอร์เพื่อเป็นรีเอเจนต์คู่ควบสำหรับการสังเคราะห์เพปไทด์

นางสาวขนิษฐา พุดหอม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-333-027-5

SULFONATE ESTERS AS COUPLING REAGENTS FOR PEPTIDE SYNTHESIS

Miss Khanitha Pudhom

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Chemistry
Department of Chemistry
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic Year 1999

ISBN 974-333-027-5

Thesis Title	SULFONATE ESTERS AS COUPLING REAGENTS FOR PEPTIDE SYNTHESIS
By	Miss Khanitha Pudhom
Department	Chemistry
Thesis Advisor	Dr. Tirayut Vilaivan

.....

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Suchada Kiranandana, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Associate Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Tirayut Vilaivan, D.Phil)

..... Member

(Associate Professor Sophon Roengsumran, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Amorn Petsom, Ph.D.)

..... Member

(Mongkol Sukwattanasinitt, Ph.D.)

ขนิษฐา พุดหอม : ซัลโฟเนตเอสเทอร์เพื่อเป็นรีเอเจนต์คู่ควบสำหรับการสังเคราะห์เพปไทด์ : (SULFONATE ESTERS AS COUPLING REAGENTS FOR PEPTIDE SYNTHESIS) อาจารย์ที่ปรึกษา : ดร. ธีรยุทธ วิไลวัลย์ ; 196 หน้า. ISBN 974-333-027-5

สามารถสังเคราะห์ไดเพปไทด์ที่มีหมู่ปกป้องไนโตรเจนเป็นเทอร์เชียรีบิวทอกซีคาร์บอนิล (Boc) และ 9-ฟลูออรีนิลเมทอกซีคาร์บอนิล (Fmoc) โดยปฏิกิริยาคู่ควบโดยตรงของกรดอะมิโนที่มีหมู่ปกป้องไนโตรเจนและเอสเทอร์ของกรดอะมิโน โดยใช้เอริล 4-ไนโตรเบนซีนซัลโฟเนตเป็นรีเอเจนต์เมื่อมี 1-ไฮดรอกซีเบนโซไตรอะโซลเป็นคะตะลิสต์ ถ้าไม่มีเอสเทอร์ของกรดอะมิโนเป็นนิวคลีโอไฟล์ ผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ เอริลเอสเทอร์ของกรดอะมิโนที่มีหมู่ปกป้องไนโตรเจนโดยให้ปริมาณผลผลิตที่ดี จากการทดสอบการเกิดการราซีไมซ์ พบว่ารีเอเจนต์นี้ไม่ทำให้เกิดการราซีไมซ์ในปฏิกิริยาคู่ควบของกรดอะมิโนที่มีหมู่ปกป้องไนโตรเจนประเภทอัลคอกซีคาร์บอนิล แต่เกิดการราซีไมซ์ในกรดอะมิโนที่มีหมู่ปกป้องประเภทเอซิล เอริล 4-ไนโตรเบนซีนซัลโฟเนตนี้เป็นของแข็งที่เสถียร ทำปฏิกิริยาได้รวดเร็ว และการแยกผลิตภัณฑ์ทำได้ง่าย ดังนั้นจึงเป็นรีเอเจนต์ที่น่าจะมีประโยชน์สำหรับการสังเคราะห์เพปไทด์

ภาควิชา.....เคมี.....	ลายมือชื่อนิสิต.....ขนิษฐา พุดหอม.....
สาขาวิชา.....เคมี.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ธีรยุทธ วิไลวัลย์.....
ปีการศึกษา.....2542.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4172233023 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD:COUPLING REAGENT/ ACTIVE ESTER/ PEPTIDE SYNTHESIS

KHANITHA PUDHOM : SULFONATE ESTER AS COUPLING REAGENTS FOR PEPTIDE COUPLING. THESIS ADVISOR : TIRAYUT VILAIVAN, D.Phil 196 pp. ISBN 974-333-027-5

A number of *N-tert*-Butoxycarbonyl (Boc) and *N*-9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) dipeptide esters were prepared by the direct coupling of *N*-protected amino acids and amino acid esters using aryl 4-nitrobenzenesulfonates as coupling reagents in the presence of 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) as a catalyst. In the absence of the amino acid esters as external nucleophiles, aryl esters of *N*-protected amino acids were obtained in good yield. Model racemization tests suggested that these reagents provided racemization-free coupling reaction for *N*-alkoxycarbonyl amino acid but not for *N*-acyl amino acid. These reagents are stable crystalline solids, provide fast reaction, the procedure is easy to perform and isolation of the products is simple. Therefore aryl 4-nitrobenzenesulfonates should be generally useful for peptide synthesis.

ภาควิชา .....เคมี.....	ลายมือชื่อนิสิต .....ขนิษฐา พุทธอม.....
สาขาวิชา .....เคมี.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ธีรยุทธ วิไลวัลย์.....
ปีการศึกษา.....2542.....	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to sincerely thank and express my deepest gratitude to Dr. Tirayut Vilaivan for his kindness, guidance, suggestions and assistance throughout the course of this research. I am also grateful to thesis examiners : Associate Professor Dr. Udom Kokpol, Associate Professor Dr. Sophon Roengsumran, Associate Professor Dr. Amorn Petsom and Dr. Mongkol Sukwattanasinitt for their valuable comments and suggestions.

This thesis could not have been completed without the generous help from the Department of Chemistry, Chulalongkorn University for the use of equipment, glassware, and chemicals. Special thanks are due to Pharmaceutical Research Unit Institution, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for the use of the Polarimeter and to Research Equipment Centre, Chulalongkorn University for microanalysis service. Thanks go towards everyone who has contributed suggestions and support throughout this work. Finally, I owe deep gratitude to my family for their moral support and encouragement during my studies.

CONTENTS

page

page

LIST OF FIGURES

page

page

page

page

page

page

page

page

page

LIST OF TABLES

page

LIST OF SCHEMES

page

LIST OF ABBREVIATIONS

Ala	alanine
Anal. Calcd.	Analysis calculation
Boc	*tert*-butoxycarbonyl
Boc_2O	di-*t*-butyl dicarbonate
br	broad
Bz	benzoyl
cm^{-1}	unit of wavenumber
d	doublet
DCC	*N,N*-dicyclohexylcarbodiimide
DCU	dicyclohexylurea
DIEA	*N,N*-diisopropyl-*N*-ethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	*N,N*-dimetylformamide
Fmoc	*N*-9-fluorenylmethoxycarbonyl
Glu(O^tBu)	(*tert*-butyl ester)glutamic acid
Gly	glycine
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
Leu	leucine
Lys(Boc)	(*N*-ε-*tert*-butoxycarbonyl)lysine
m	multiplet
mg	milligram
MHz	megahertz
mL	milliliter
Phe	phenylalanine
ppm	part per million
s	singlet
Sar	sarcosine

Ser(O^{t}Bu)	(*O-t*-butyl)serine
t	triplet
TLC	Thin Layer Chromatography
Trp(Boc)	(N^{in}-*tert*-butoxycarbonyl)tryptophane
Val	valine
^oC	degree celcius
δ	chemical shift
ν_{max}	the wavelength at maximum absorption