5-氨基酮戊酸盐盐酸盐的合成新方法

迟鹏利 谢崔越 林吉茂*

(山东大学化学与化工学院 济南 250100)

摘要 研究了 5-氨基酮戊酸(5-ALA)盐酸盐的合成新方法, 以相对廉价易得的环氧氯丙烷为起始原料, 通过盖布瑞尔反应、开环、氧化、取代、水解等反应步骤得到目标产物 5-氨基酮戊酸盐盐酸盐。研究表明该方法具有原料便宜易得、总收率高、产物易分离纯化、后处理操作简单、总成本低等优点。

关键词 环氧氯丙烷; 5-氨基酮戊酸盐盐酸盐; 合成

A Novel Synthetic Method of 5-Aminolevulinic Acid Hydrochloride

Chi, Pengli Xie, Cuiyue Lin, Jimao*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

Abstract In this paper, a novel synthetic method of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) hydrochloride was described starting from cheap and easily available epichlorohydrin. The 5-aminolevulinic acid hydrochloride was obtained by Gabriel reaction, ring-opening, oxidation, substitution and hydrolysis. The results showed that the synthetic method has the advantages of materials being simply available, good overall yield, easily work-up and low cost.

Keywords epichlorohydrin; 5-aminolevulinic acid hydrochloride; synthesis

5-氨基酮戊酸盐盐酸盐不仅是动物血红素和植物叶绿素生物合成的前体物质, 而且是新一代光动力学治疗药物^[1]。5-氨基酮戊酸盐盐酸盐在临床上广泛应用光化性角化病的治疗。探索有效实用的 5-氨基酮戊酸盐盐酸盐合成方法一直是重要的课题。目前较成熟的合成路线是以乙酰丙酸为原料, 经溴化、叠氮化、氢解、酸化得到目标化合物^[2]。但在该合成路线中在乙酰丙酸在溴化过程中, 除 5-溴取代物外, 主要副产物 3-溴取代物比例也很高, 此同分异构的副产物很难通过控制反应条件来控制, 而主要通过纯化分离的方法, 现有技术主要通过柱层析或高真空精馏的方法分离, 而实现此类工艺操作成本均较高, 且溴代物对人体有较大的刺激性, 上述分离过程均会对操作人员造成不同程度的身体损害。其次在该路线中选中了叠氮化钠引入氨基, 叠氮化钠为易爆试剂, 不便实验操作, 更难以实现大规模工业化生产。因

此寻求一种相对经济、便捷、安全、环境友好的合成路线就显得非常必要。

1 结果与讨论

1.1 化合物的合成

为了改进文献报道中的不足, 本文提出了一条新的合成路线: 以碳酸钾为催化剂, 邻苯二甲酰亚胺与过量的环氧氯丙烷发生盖布瑞尔反应得到 *N*-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺(**3**); 化合物 **3** 在盐酸条件较容易开环得到 2-(3-氯-2-羟丙基)异吲哚啉-1,3-二酮, 不加分离, 直接与琼斯试剂发生氧化反应, 一锅法反应制得 2-(3-氯-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4**)^[3,4] (Scheme 1)。前两步反应与文献报道相比, 反应具有副反应少, 收率高, 后处理简单等优点。

Scheme 1

* E-mail: linjm@sdu.edu.cn

Received October 7, 2012; revised December 4, 2012; published online December 7, 2012.

本文采用带有大位阻基团的丙二酸环酯(**5**)在碱性条件下与 2-(3-氯-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4**)高效发生取代反应得到单一产物 2-{3-(2,4-二氧代-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-3-基)-2-氧代丙基}异吲哚啉-1,3-二酮(**6**)^[5,6], 化合物**6**在酸性条件下水解脱羧得到 5-氨基酮戊酸盐(**7**)^[7](Scheme 2).

Scheme 2

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

熔点用北京 XT-4 型熔点仪测定, 温度未校正. ¹H NMR 及 ¹³C NMR 用 Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪测定, TMS 为内标; 质谱用 TRACE MS 型质谱仪测定; IR 用 VERTEX-70 型 Bruker 红外光谱仪测定, KBr 压片. 层析用硅胶(200~300 目)为青岛海浪硅胶干燥剂厂产品. 本文所用其它试剂均为国产市售分析纯.

2.2 *N*-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺(**3**)的合成

称取 5.9 g (40 mmol)邻苯二甲酰亚胺、5.5 g (40 mmol)无水碳酸钾、25.9 g (280 mmol)环氧氯丙烷于 100 mL 圆底烧瓶中, 在 120 °C 油浴中搅拌加热 5 h, 冷却至室温, 过滤除去钾盐, 减压蒸干滤液, 得到黄白色固体, 粗产品在乙醇中重结晶得到白色纯品 7.2 g, 收率 88.7%. m.p. 82~83 °C (lit.^[8] m.p. 80~84 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.68 (dd, *J*=2.4, 4.8 Hz, 1H, CH₂), 2.81 (t, *J*=4.4 Hz, 1H, CH₂), 3.22~3.27 (m, 1H, CH), 3.81 (dd, *J*=4.8, 14.4 Hz, 1H, CH₂), 3.97 (dd, *J*=5.1, 14.4 Hz, 1H, CH₂), 7.75 (dd, *J*=3.0, 5.7 Hz, 2H, ArH), 7.88 (dd, *J*=3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH); IR (KBr) ν: 1770, 1715 (C=O) cm⁻¹.

2.3 2-(3-氯-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(**4**)的合成

称取上一步制得 *N*-(2,3-环氧丙基)邻苯二甲酰亚胺 6.1 g (30 mmol)溶解于 50 mL 丙酮中, 冰水浴下恒压滴加 3 mL 浓盐酸(37%), 剧烈搅拌下 10 min 滴加完毕. 薄层色谱跟踪反应, 当原料点消失, 向反应液中缓慢滴加

Jones 试剂(Cr₂O₃-H₂SO₄) 11 mL, 剧烈搅拌下 15 min 滴加完毕, 在此过程中温度不超过 20 °C. 然后保持 0 °C 反应 3 h 后, 向反应液中滴加 10 mL 异丙醇使过量 Jones 试剂完全反应. 先向混合液中加 40 mL 水使铬盐溶解, 并用二氯甲烷(30 mL×2)萃取, 向有机相中加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩有机相, 得到白色固体 6.8 g, 收率 95.4%. 产品无需纯化, 可以直接投入下一步反应. 更高纯度的产品可以用硅胶柱分离得到, 淋洗剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:3, 湿法装柱, 得到白色固体 6.5 g, 产率 91.6%. m.p. 121~122 °C (lit.^[4] m.p. 122~123 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.22 (s, 2H, CH₂), 4.77 (s, 2H, CH₂), 7.74 (dd, *J*=3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.90 (dd, *J*=3.0, 6.0 Hz, 2H, ArH); IR (KBr) ν: 1785, 1747, 1719 (C=O) cm⁻¹.

2.4 2-{3-(2,4-二氧代-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-3-基)-2-氧代丙基}异吲哚啉-1,3-二酮(**6**)的合成

称取 1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-2,4-二酮 3.7 g (20 mmol)溶解于 25 mL 氯仿中, 搅拌下加入三乙胺 2.0 g (20 mmol), 室温反应 20 min. 取上一步得到 2-(3-氯-2-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 4.8 g (0.02 mmol)溶解于 25 mL 氯仿中, 然后滴加到 1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-2,4-二酮与三乙胺的氯仿溶液中, 50 °C 下反应, TLC 检测原料反应完全后, 浓缩溶剂得到橘黄色固体 2-{3-(2,4-二氧代-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-3-基)-2-氧代丙基}异吲哚啉-1,3-二酮, 将粗产品溶解于 30 mL 丙酮中, 加水重结晶得到白色产品 7.3 g, 产率 94.2%. m.p. 174~176 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46~1.51 (m, 2H, CH₂), 1.64~1.72 (m, 2H, CH₂), 1.75~1.81 (m, 2H, CH₂), 1.96~2.05 (m, 4H, 2CH₂), 3.35 (d, *J*=4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.07 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, CH), 4.64 (s, 2H, CH₂), 7.74 (dd, *J*=3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.86 (dd, *J*=3.0, 5.4 Hz, 2H, ArH); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 21.75, 22.61, 24.04, 35.69, 36.63, 42.23, 46.18, 123.64, 132.00, 134.21, 164.66, 167.31, 199.06; MS (EI) *m/z*: 386 (M⁺+1); IR (KBr) ν: 1783, 1747, 1714 (C=O), 2974, 2939, 2901, 2862 (C—H) cm⁻¹.

2.5 5-氨基酮戊酸盐(**7**)的合成

在 50 mL 双口瓶中加入 3.9 g (10 mmol) 2-{3-(2,4-二氧代-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-3-基)-2-氧代丙基}异吲哚啉-1,3-二酮加入及 25 mL 6 mol·L⁻¹ 盐酸, 加热回流 10 h 后, 冷却, 过滤除去邻苯二甲酸, 用 10 mL 二氯甲烷反萃取. 向滤液中加入 0.1 g 活性炭, 加热回流 30 min 后热过滤, 浓缩溶剂, 得到的粗产品在乙醇中重结晶得到 5-氨基酮戊酸盐 1.2 g, 产率 70.6%. m.p. 147~

148 °C (lit.^[9] m.p. 143~144 °C); ¹HNMR (300 MHz, D₂O) δ: 2.59 (t, *J*=5.9 Hz, 2H, CH₂), 2.77 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (s, 2H, CH₂).

References

- [1] Shrestha-Dawadi, P. B.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 4654.
- [2] Ha, H.-J.; Lee, S.-K.; Ha, Y.-J.; Park, J.-W. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2557.
- [3] Zhang, Y.-X.; Long, Y.; Wang, Z.-Y.; Wang, Z.-C.; Liu, L.; Bai, Y.; Chen, Y.-Z.; Yi, D.-L. *J. Henan Med. Univ.* **2001**, 36, 599 (in Chinese).
(张运晓, 龙跃, 王震宇, 王志超, 刘玲, 白雨, 陈宇洲, 李朵露, 河南医科大学学报, **2001**, 36, 599.)
- [4] Pace, V.; Martínez, F.; Nova, C. I.; Fernández, M.; Sinisterra, J. V.; Alcántara, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3050.
- [5] Shi, Z.-J.; Zhao, Y.; Cao, W.-G.; Zhang, S.-L.; Li, M. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1494.
- [6] Chan, C.-C.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1982**, 6, 452.
- [7] Yousif, M. M.; Saeki, S.; Hamama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 1680.
- [8] Ahmed, K.; Tadiparth, K.; M. Naseer, A. K. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2007**, 47, 1.
- [9] Liu, H.-L.; Jiang, H.-F.; Wang, Y.-G.; Liu, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 1431 (in Chinese).
(刘海灵, 江换峰, 王玉刚, 刘鹏, 有机化学, **2005**, 25, 1431.)

(Cheng, F.)