

DL-6-氟色氨酸的合成

杨如圭 鞠彩娥

(中国科学院上海生物化学研究所东风生化试剂厂)

6-氟色氨酸是色氨酸的衍生物,可用于微生物发酵法制备 L-色氨酸的菌种选育的研究中。该产品现已由美国 Aldrich 厂生产。我们综合有关文献试制成功 6-氟色氨酸并投入生产,其质量与 Aldrich 产品相同。

6-氟色氨酸的合成首先是合成 6-氟吲哚,然后用 6-氟吲哚进一步合成 6-氟色氨酸。

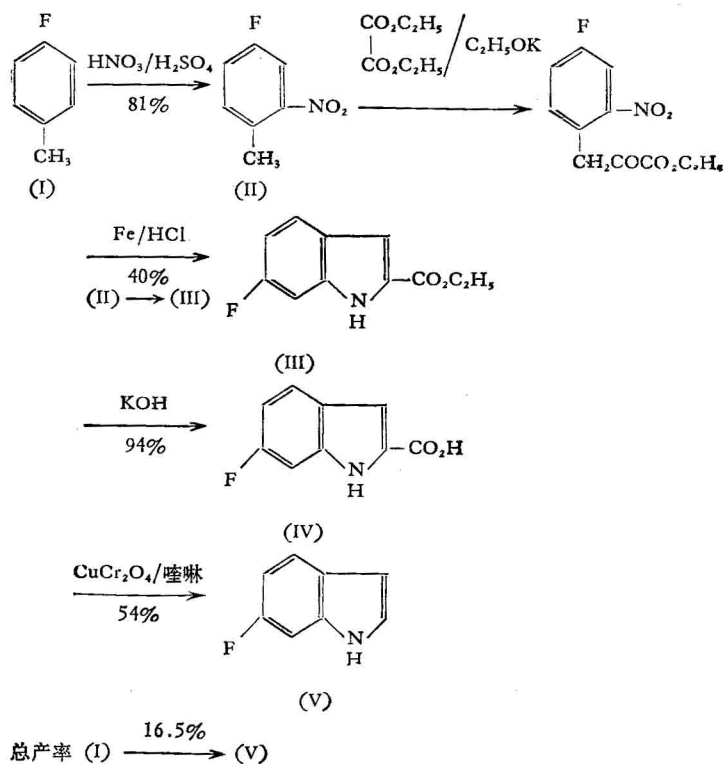
M. Bentov^[1] 和 R. Ikan^[2] 等合成 6-氟吲哚的方法都要使用高压催化氢化设备,而且在一些中间体的制备方面存在其他的困难。我们参照并改进了 Andre Allais 的方法^[3],用对氟甲苯 (I) 硝化制备 4-氟-2-硝基甲苯 (II),由于改进原料配方,强化硝化条件而使产率达到

81%(文献 [1]58%,粗制品产率为 43%^[3])。同时解决了原料来源问题,降低了成本。用对氟甲苯 (I) 合成 6-氟吲哚 (V) 的总产率达 16.5%(文献 [3] 为 10.8%)。

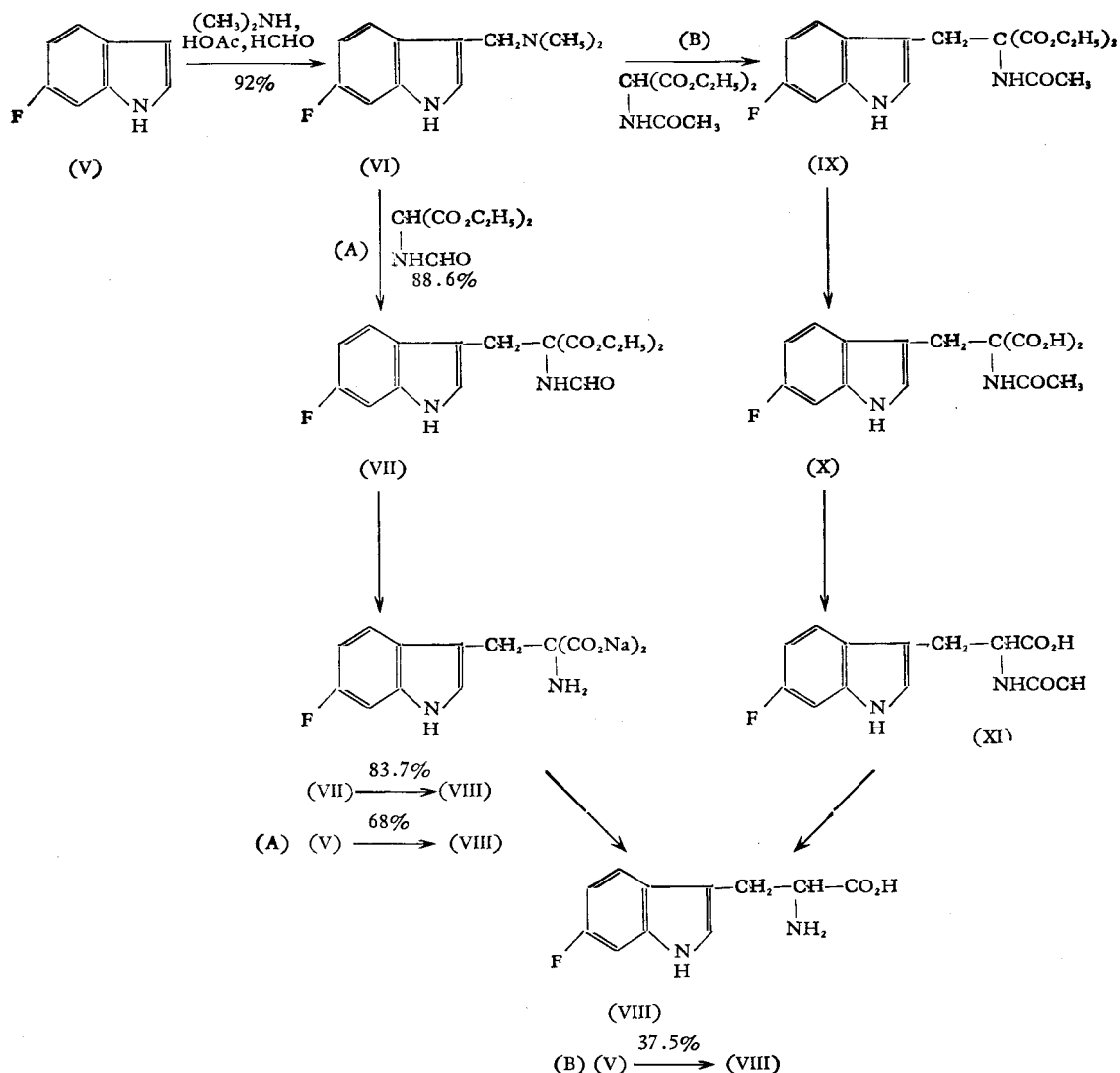
用 6-氟吲哚 (V) 制备 3-(N,N-二甲氨基)甲基-6-氟吲哚 (VI)^[3,4],然后通过 (A),(B) 二条途径合成 6-氟色氨酸 (VIII)、(A):(V)-(VIII) 总产率达 68%(文献 [4] 为 32.4%),(B):(V)-(VIII) 总产率为 37.5%,(文献 [4] 为 33.6%)。

合成路线

1. 6-氟吲哚合成



2. 6-氟色氨酸合成



实验步骤

1. 4-氟-2-硝基甲苯 (II)

由 50% SO_3 的发烟硫酸 88 克, 浓硫酸 160 毫升和 90% 发烟硝酸 140 克 (2 克分子) 配成的混合酸, 在激烈搅拌下, 滴加到对氟甲苯 200 克 (1.82 克分子) 的在浓硫酸 (800 毫升) 悬浮液中, 反应液维持在 0°C — 5°C 。滴加完毕后, 反应液在室温继续搅拌 1 小时。在激烈搅拌情况下将反应混合物倒入约 4 公斤的冰水中。待冰块全溶后, 混合物用乙醚萃取。萃取液依次用 6% NaCl 洗涤, 4% Na_2CO_3 处理至碱性, 再用 6%

NaCl 洗涤, 最后用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸去乙醚, 得橙色油状产物 251—258 克 (粗制品 II)。减压蒸馏, 收集 B. P. 75°C — $80^\circ\text{C}/1\text{—}5\text{mm Hg}$ 馏分, 得 228 克 (II) 产率 81%。(文献值 104°C — $105^\circ\text{C}/22\text{mmHg}$ ^[1], $77^\circ\text{C}/3\text{mmHg}$ ^[2])

2. 6-氟吲哚-2-羧酸乙酯 (III)

16 克 (0.41 克原子) 金属钾在 200 毫升干燥乙醚中与 35 毫升无水乙醇反应制成干燥乙醇钾, 水浴冷却, 搅拌, 分数次加入 60 毫升干燥的草酸二乙酯, 继续搅拌至残留钾全溶后为止, 用冰浴冷却至 5°C — 0°C , 滴加入 62 克 (0.4 克分子) 4-氟-2-硝基甲苯 (II)。反应物室温过夜,

过滤。结晶用无水乙醚洗涤,真空干燥,得(4-氟-2-硝基)苯基丙酮酸乙酯钾盐紫色结晶 88—94 克。熔点: 158°—162°C (分解)。

取上述 (4-氟-2-硝基) 苯基丙酮酸乙酯钾盐 44 克在 280 毫升乙醇和 28 毫升冰乙酸中加热溶解; 在激烈搅拌下将该溶液滴加到含有 100 克还原铁粉、400 毫升水和 14 毫升浓盐酸中加热到 90°C。同时蒸出乙醇。滴加约 30 分钟完成。再继续搅拌 1 小时。反应物冰浴冷却, 过滤。滤渣用水洗涤数次后用沸腾的乙醇抽提; 抽滤液减压浓缩至残留物为 60 克止。冰箱中放过夜, 过滤。结晶用冷乙醇洗、烘干。得结晶 16—17 克 (III); 产率根据 4-氟-2-硝基甲苯 (II) 计算为 38—40.7%。熔点: 140°—142°C (文献值: 140°C^[3])。

3. 6-氟吡啶-2-羧酸 (IV)

上述 6-氟吡啶-2-羧酸乙酯 (III) 100 克, 加入到氢氧化钾 50 克、乙醇 600 毫升、水 500 毫升混合溶液中。混合物回流 1 小时, 脱色过滤, 滤液中加水 750 毫升, 冰浴冷却, 用稀盐酸调 pH 至 1.5, 析出白色沉淀; 冰浴中, 过滤。产物水洗, 烘干, 得 81 克 (IV) 产率 94.2%。

熔点: 255°—258°C (文献值: 220°C 以上^[3])。

4. 6-氟吡啶 (V)

取 50 克 6-氟吡啶-2-羧酸 (IV), 加入到含 5 克亚铬酸铜 (Copper Chromite) 催化剂^[5]和 250 毫升喹啉的混合物中, 搅拌; 油浴加热至 210°—220°C, 并维持 75 分钟。冷却, 滤去催化剂。在滤液中加入 600 毫升水, 用乙醚抽提。乙醚抽提液在冰浴冷却下用浓盐酸酸化, 分离去水相。醚相用约 6% NaCl 洗涤, 用 2.5% 氨水处理至碱性, 再分离去水相; 醚相用 6% NaCl 水溶液洗至中性, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出乙醚, 残留物冰箱中放过夜, 加石油醚 (B. P. 30°—60°C) 搅拌过滤, 结晶用石油醚洗, 真空干燥, 得到粗制品 (V) 24 克。此粗制品用过热至 160°—180°C 的水蒸汽蒸馏纯化; 蒸馏约 1 小时完成。蒸出物冰浴冷却, 过滤; 白色针状结晶真空干燥, 得 20.3 克 (V), 产率 54%。熔点:

72°—74°C (文献值^[3]: 73°C)。

5. 3-(N, N-二甲氨基)甲基-6-氟吡啶 (VI)

18 毫升的冰乙酸一边搅拌一边滴加到 25.5 毫升 23.4% 二甲胺中。滴加过程中用冰盐浴冷却以维持反应液在 0°—5°C。然后加入 11 毫升 30% 甲醛水溶液。去冰浴, 加入 13.5 克 (0.10 克分子)-6-氟吡啶 (V)。反应液升温至 35°—40°C, 搅拌 1 小时。再在室温搅拌 1 小时。反应液倒入 300 毫升水中, 脱色过滤; 滤液冷却至 0°C, 用 175 毫升 2 N NaOH 溶液碱化, 析出白色沉淀产物。冰浴冷却, 过滤, 产物用冰水洗涤, 减压干燥, 得 17.6 克 (VI)。产率: 92%, 熔点: 136°—137°C。(文献值: 136.5°C^[2], 138°C^[4])

6. α -甲酰氨基-6-氟吡啶基甲基丙二酸二乙酯 (VII)

含 9.6 克 (0.05 克分子) 3-(N, N-二甲氨基)甲基-6-氟吡啶 (VII), 12.0 克 (0.06 克分子) 甲酰氨基丙二酸二乙酯^[6], 500 毫克氢氧化钠和 52 毫升干甲苯的混合物在 130°—135°C 油浴上加热, 通入干燥氮气。维持反应物在 100°C, 回流 1.5 小时, 反应结束。析出的结晶放冰箱中冷却后, 过滤, 从乙醇水溶液中重结晶, 得 15.5 克 (VII), 产率 88.6%。熔点: 176°C。(文献值: 159°C^[4])

7. 6-氟色氨酸 (VIII)

取 21 克 (0.06 克分子) (VII) 置于 128 毫升 10% NaOH 溶液中, 125°—130°C 油浴上加热, 回流 12 小时。冷至室温, 脱色过滤。滤液用 24 毫升冰乙酸酸化, 然后在 125°—130°C 油浴上加热回流至 CO₂ 释放为止。6-氟色氨酸析出。反应物置冰箱中过夜。过滤, 结晶用水洗三次, 真空干燥, 得粗制品 12.2 克 (VIII), 产率 92%。熔点: 270°C (分解)。(文献值: 255°C^[4])。

上述粗制品参照 Hansceipel 的方法^[7]进行重结晶, 得到 6-氟色氨酸 (VIII) 白色片状结晶, 回收率 91%。精制品产率 83.7%。含量: 97% 以上。熔点: 280° (分解):

Rf = 0.56 (溶剂系统: 正丁醇: 甲酸: 水 =

77:10:13)

元素分析: $C_{11}H_{11}FN_2O_2$ 理论值: C59.45%; H4.95%; F8.56%; N12.61%。实验值: C59.56%; H5.26%; F8.48%; N12.35%。

B 法: 参考文献^[4]用 3-(N, N-二甲氨基)甲基-6-氟吡啶(VI)制得 α -乙酰氨基-6-氟吡啶基甲基丙二酸二乙酯(IX), 产率 76.5%, 熔点: 203°—205°C(文献 201°C^[4]); 用(IX)制得 α -乙酰氨基-6-氟吡啶基甲基丙二酸(X), 熔点: 155°—158°C(分解)(文献值: 158°C 分解^[4]); 用(X)制得 N-乙酰-6-氟色氨酸(XI), 熔点: 179°—180°(文献值: 178°—179°C^[4]), (IX)→(XI) 产率 81%; 用(XI)制得 6-氟色氨酸(VIII), 粗制品并参照 Hans Ceipel 的方法^[7]进行纯化, 得纯品(VIII)。(XI)→(VIII) 产率 76%, (V)→(VIII) 总产率 37.5%。熔点: 278°—280°C(分解)(文献: 255°C 分解^[4])。

元素分析: $C_{11}H_{11}FN_2O_2$

理论值: C, 59.45%; H, 4.95%; F, 8.65%; N, 12.61%

实验值: C, 59.83%; H, 4.74%; F, 8.87%; N, 12.69%

Aldrich: 1979—1980 产品目录:

DL-6-Fluoro-tryptophan: 97%;

M. P. 285° (Dec.)

讨 论

1. 6-氟色氨酸合成中的主要困难是中间体 6-氟吡啶(V)的合成。本文合成(V)是经过改进的方法, 它不需要特殊的设备、条件, 同时产率也比较理想。但其中由 4-氟-2-硝基苯基丙酮酸乙酯还原, 环化合成 6-氟吡啶-2-羧酸乙酯(III)一步, 需要使用新鲜优质的还原铁粉(或铁屑), 而且实验条件需严格掌握, 才能达到比较好的产率。

2. 用 6-氟吡啶(V)合成(VI)的产率不仅与反应温度, 而且与原料配比密切相关。甲

醛与二甲胺的用量应与 6-氟吡啶接近于等克分子。实验证明, 甲醛用量的稍微增加都会对(VI)的产率产生不利的影响。因此对所用二甲胺与甲醛的浓度应准确配置, 不使偏高。

3. 本法从(VI)合成 6-氟色氨酸(VIII)的(A)、(B)两条途径的比较很明显, (A)的产率[(V)→(VIII), 68%]比(B)[(V)→(VIII), 37.5%]高, 而且(A)比(B)操作条件更简单。因为(A), (VI)与乙酰氨基丙二酸二乙酯的缩合产物(VII)的皂化, 水解反应可以同时一步完成, 且脱羧前也不必分离中间体。脱羧所得 6-氟色氨酸(VIII)粗制品含杂质较少, 易于纯化。而(B)(VI)与乙酰氨基丙二酸二乙酯的缩合物(IX)需经皂化、脱羧、水解(且水解时间长达 26 小时)三步才能得到纯度较低的 6-氟色氨酸粗制品。从以上比较可知, 在通常情况下我们选用(A)法进行扩大制备是合理的。当然(A)法也有其困难之处, 即制备中间体(VII)的实验条件不容易控制。此缩合反应进行的温度、通氮速度、反应物浓度的变化和反应时间等因素都直接影响着反应的进行和(VII)的产率。

本产品分析工作由本厂分析室郑励楠同志承担, 元素分析由有机化学研究所分析室完成, 一并致谢。

参 考 文 献

- [1] Bentov, M. et al.: *J. Chem. Soc.*, 2825, 1962; *CA*, 57, 8531C.
- [2] Ikan, R. et al.: *Israel. J. Chem.*, 2(2), 37, 1964; *CA*, 61, 5597, 6.
- [3] A. Andre, et al.: *U. S. P.* 3,042,685, 1962; *CA* 58 p. 5641C.
- [4] Ernst, D B. et al.: *J. Chem. Soc.*, 1962, 2827, *CA* 57, 8651, f.
- [5] Lazier A. 等:《有机合成》第二集: A. H. 勃拉特主编, 科学出版社出版, 1964 年第一版 p. 98—100.
- [6] Kenneth, N. F. et al.: *J. Org. Chem.*, 22, 1669, 1957.
- [7] Hans, C. et al.: *Ger.* 1,111,204, 1960; *CA*, 56, p. 6089b.

[本文于 1981 年 1 月 23 日收到]