

α -苯甲胺基- β -(3-吡啶基)-丙酸甲酯的合成^①

李延超 马养民^② 徐小娜 刘斌

(教育部轻化工助剂化学与技术重点实验室 陕西科技大学化学与化工学院 西安市未央区草滩路 710021)

摘要 以 *L*-色氨酸为原料经过 4 步得到 α -苯甲胺基- β -(3-吡啶基)-丙酸甲酯, 它是一种具有潜在的抗肿瘤活性的吡啶二酮哌嗪化合物的中间体, 首先通过“酰氯法”合成 *L*-色氨酸甲酯盐酸盐, 再脱去盐酸, 与苯甲醛发生缩合反应形成希夫碱, 最后选择性还原, 得目的产物, 得率 54.9%。

关键词 α -苯甲胺基- β -(3-吡啶基)-丙酸甲酯; 希夫碱; 合成

中图分类号: O657.61

文献标识码: B

文章编号: 1004-8138(2011)04-1885-03

1 引言

α -苯甲胺基- β -(3-吡啶基)-丙酸甲酯(**1**, 见图 1) 是一种含有吡啶结构的仲胺, 被广泛应用于合成具有生物活性的环二肽类化合物, 它也是合成潜在的抗菌及抗肿瘤药物吡啶二酮哌嗪化合物 Tryprostatin B^[1,2] 的重要中间体。

本研究以 *L*-色氨酸(**2**) 为原料, 经“酰氯法”^[3] 酯化得到 *L*-色氨酸甲酯盐酸盐(**3**), 加入饱和碳酸钠溶液脱去盐酸保护^[4] 得到 *L*-色氨酸甲酯(**4**), 再与苯甲醛发生缩合反应形成希夫碱^[5] (**5**)、在三乙酰氧基硼氢化钠的作用下选择性还原^[6] 得到 **1**, 目标化合物及中间体经过红外光谱、核磁共振谱、元素分析等方法进行确认。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Bruker 400M Hz 核磁共振波谱仪(德国布鲁克公司); Vector-22 傅里叶红外光谱仪(德国布鲁克公司); Vario EL III 有机元素分析仪(德国 Elementar 公司)。

L-色氨酸(生化试剂, 成都贝斯特试剂有限公司), 二氯亚砷(分析纯, 使用前重蒸, 西安国药集团化学试剂有限公司), 苯甲醛(分析纯, 使用前重蒸, 西安国药集团化学试剂有限公司)。其余试剂均为分析纯。实验室用水为去离子水。

2.2 合成路线

见图 1。

① 陕西省教育厅重点实验室项目(No. 2010J5056); 咸阳市科技计划项目(2010K10-06)

② 联系人, 电话: (029) 86172822; E-mail: mym63@sina.com

作者简介: 李延超(1983-), 男, 陕西省富县人, 硕士, 主要从事有机合成以及天然产物化学方面的研究工作。

收稿日期: 2010-09-19; 接受日期: 2010-10-26

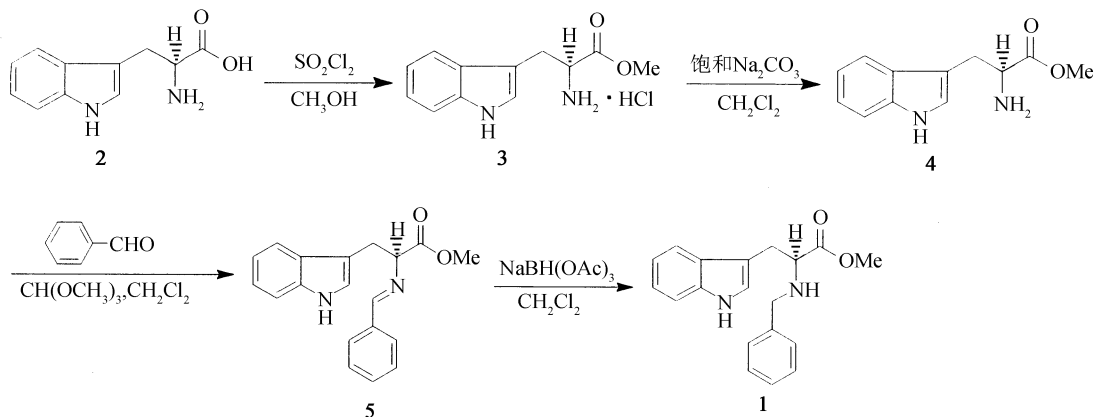


图 1 合成路线

2.3 实验方法

2.3.1 化合物 3 的制备与表征

在 100mL 的三口烧瓶中加入无水甲醇 50mL, 冰盐浴中冷却至 0°C 以下, 搅拌下缓慢滴加二氯亚砷 5mL, 然后室温搅拌 2h, 加入 L-色氨酸 (6.12g, 30mmol) 后升温回流 5h。减压蒸干后重结晶 (甲醇: 乙醚 = 5:1) 得到白色固体 **3** (7.07g, 92.8%), 熔点: $217\text{--}219^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.15 (br, 1H, 吲哚环-NH), 8.65—8.57 (br, 3H, NH_3^+), 7.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, 吲哚环-CH), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, 吲哚环-CH), 7.26 (s, 1H, 吲哚环-CH), 7.10 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, 吲哚环-CH), 7.01 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, 吲哚环-CH), 4.24 (m, 1H, NH_3^+ -CH), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHCOOMe}$); ^{13}C NMR (100M, CDCl_3) δ : 170.2, 136.7, 127.4, 125.5, 121.6, 119.1, 118.5, 112.0, 106.8, 53.1, 51.3, 26.5; IR (KBr), ν : 3250, 2961, 1745, 1238cm^{-1} ; 元素分析, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$, 实测值 (理论值), %: C 56.49 (56.58); H 5.88 (5.94); N 11.07 (11.00)。

2.3.2 化合物 4 的制备

化合物 **3** (5.10g, 20mmol) 加入三口瓶中, 加少量的水使其溶解后逐滴加入饱和碳酸钠溶液 12mL, 至溶液 pH 为 8 左右, 加入二氯甲烷 30mL 振荡萃取, 萃取 3 次, 有机相用饱和盐水 45mL 洗涤, 再用去离子水洗至中性, 无水硫酸钠干燥 5h 后减压除去溶剂, 得到淡黄色粘稠状液体 4.01g, 即为化合物 **4** (L-色氨酸甲酯), 得率 90.3%。

2.3.3 化合物 5 的制备

化合物 **4** (2.04g, 10mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷, 室温下滴加苯甲醛 1.2mL (12mmol), 搅拌 30min 后加入原甲酸三甲酯 2.2mL (20mmol), 再搅拌 20h, 将溶液减压蒸出溶剂并真空干燥得到黄色固体 2.94g, 即为化合物 **5** (L-色氨酸缩苯甲醛希夫碱) 粗品, 得率 96.0%。

2.3.4 化合物 1 的制备与表征

将上步得到的粗品 2.94g 溶于 15mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌 30min 后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 4.24g (20mmol), 维持室温下持续搅拌 40h 后加入饱和碳酸钠水溶液 15mL, 继续搅拌 30min, 分出有机相, 将其水洗至 pH 8—9, 无水硫酸钠干燥 5h 后蒸干, 得到淡黄色固体, 重结晶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 6:1$) 得到白色晶体 2.02g, 即为 α -苯甲胺基- β -(3-吲哚基)-丙酸甲酯, 得率为 68.3%。熔点: $106\text{--}108^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (br, 1H, 吲哚环-NH),

7. 61(d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 吲哚环-CH), 7. 37(d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 吲哚环-CH), 7. 33—7. 26(m, 5H, 苯环-H), 7. 22(m, 1H, 吲哚环-CH), 7. 15(m, 1H, 吲哚环-CH), 7. 01(d, $J = 4.0$ Hz, 1H, 吲哚环-CH), 3. 89(d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 色氨酸-CHN), 3. 74(t, $J = 4.0$ Hz, 2H, N-CH₂), 3. 68(s, 3H, OCH₃), 3. 27—3. 16(m, 2H, 色氨酸-CH₂), 1. 96(s, 1H, NH); ¹³C NMR(100M, CDCl₃) δ : 175. 7, 139. 5, 136. 2, 128. 4, 128. 2(d), 127. 5, 127. 1(d), 122. 9, 122. 1, 119. 4, 118. 8, 111. 3, 111. 1, 61. 2, 52. 2, 51. 7, 29. 1; IR(KBr) ν : 3460, 3150, 3288, 2858, 1745, 1611, 1501, 747, 699 cm⁻¹; 元素分析, C₁₉H₂₀N₂O₂, 实测值(理论值), %: C 73. 93(73. 99); H 6. 37(6. 55); N 9. 17(9. 09)。

3 结论

以廉价易得的 *L*-色氨酸为原料, 经过 4 步反应得到目标化合物, 反应总收率 54. 9%, 此合成路线设计简单, 反应条件温和, 产率较高。

参考文献

- [1] Santamaria A, Canezas N, Avendano C. Synthesis of Tryptophan-Dehydrobutyrine Diketopeperazines and Analogues[J]. *Tetrahedron*, 1999, **55**(4): 1173—1186.
- [2] Wang H, Usui T, Osada H *et al.* Synthesis and Evaluation of Tryprostatin B and Demethoxyfumitremorgin C Analogues[J]. *J. Med. Chem.*, 2000, **43**(8): 1577—1585.
- [3] Patel R P, Price S. Synthesis of Benzyl Esters of α -Amino Acids[J]. *Org. Chem.*, 1965, **30**(10): 3575—3576.
- [4] 刘国湘, 张新信, 胡德荣等. 氨基酸酯化方法的比较及其红外光谱研究[J]. *氨基酸和生物资源*, 1995, **17**(3): 36—38.
- [5] 刘晓岚, 刘永红, 石尧成等. 希夫碱在有机合成中的应用研究[J]. *有机化学*, 2002, **22**(7): 482—488.
- [6] 傅滨, 李楠, 梁晓梅等. 还原胺化反应的新进展[J]. *有机化学*, 2007, **27**(1): 1—7.

Synthesis of α -Benzyl Amino- β -(3-Indole)-Propionic Acid Methyl Ester

LI Yan-Chao MA Yang-Min XU Xiao-Na LIU Bin

(Key Laboratory of Auxiliary Chemistry & Technology for Chemical Industry, Ministry of Education, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, P. R. China)

Abstract α -Benzyl amino- β -(3-indole)-propionic acid methyl ester, a key intermediate of potential anti-tumor activity indolyl diketopiperazines, was synthesized by four-step reactions starting from *L*-tryptophan, with overall yield of 54. 9%. The four-step reactions included preparation of *L*-tryptophan methyl ester hydrochloride removed hydrochloride by “sulfuryl dichloride methods”, reacted with benzaldehyde to give the Schiff base, and then the compound was obtained through selective reduction.

Key words α -Benzyl Amino- β -(3-Indole)-Propionic Acid Methyl Ester; Schiff Base; Synthesis

欢迎有敬业精神的同志自荐为本刊编委

本刊编委产生的方式有三种: 自荐、推荐和聘请, 自荐是本刊提倡的方式。凡不计报酬、乐意献身于科技期刊出版事业、基本具有副高级以上技术职称、对本刊有所贡献的同志, 都可以自荐为本刊编委。

自荐者, 请将本人简历发至 甌谱实验室编辑部电子邮箱: gpsy_s@263.net

甌谱实验室编辑部