

L-2-(N-叔丁氧酰基)-3,4'-二甲氧基苯丙氨酸乙酯的合成

刘娜, 吕加国, 周有骏, 朱驹 (第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 改进 L-2-(N-叔丁氧酰基)-3,4'-二甲氧基苯丙氨酸乙酯的合成工艺。方法: 以左旋多巴为起始原料, 采用“半分离纯化”的制备方法进行合成, 并对处理工艺进行优化。结果: 通过此法制备步骤简单, 后处理容易, 可有效减少原料及中间体的氧化程度。总收率达到 45.4%。结论: 这是一种易于操作、适合规模化生产的制备工艺。

关键词 左旋多巴; L-2-(N-叔丁氧酰基)-3,4'-二甲氧基苯丙氨酸乙酯; 合成

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)06-0445-03

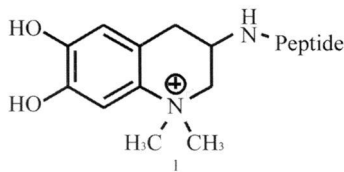
An efficient method for the synthesis of L-2-(N-Boc)-3,4'-dimethoxyphenylalanine ethyl ester

LIU Na, LÜ Jiaguó, ZHOU Youjun, ZHU Jū (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective To improve the synthetic process of L-2-(N-Boc)-3,4'-dimethoxyphenylalanine ethyl ester. **Methods** The target molecular was prepared from L-DOPA by using a “half purified” method. The disposition techniques were optimized. **Results** The synthetic process offers a simple, easy disposal procedure which can effectively reduce the oxidation of raw material and intermediate. The overall yield is 45.4%. **Conclusion** The optimized synthetic process is easy to operate and suitable for large-scale production.

KEY WORDS L-DOPA; L-2-(N-Boc)-3,4'-dimethoxyphenylalanine ethyl ester; synthesis

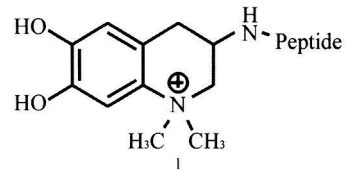
含有儿茶酚结构的 N,N-二甲基四氢喹啉 (1) 及二氢喹啉 (2) 是构成重要铁载体的基本结构^[1,2], 其特有的化学结构和生物学特性使其在医疗设施 (埋植剂、导管、支架等) 及农业方面都有着广阔的发展前景^[3-6]。在已有的文献报道中, 被适当保护的左旋多巴 (L-DOPA) 是制备该类化合物的关键中间体。



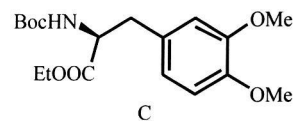
柱胞鱼腥藻素发色团
(anachelin chromophore)

目前关于 L-2-(N-叔丁氧酰基)-3,4'-二甲氧基苯丙氨酸乙酯 (C) 合成的报道比较少, 已有的合成

路线大都由 L-DOPA 经酯化、氨基保护、取代反应制得^[2], 每步中间产物均需分离纯化后, 用于下一步反应。但因结构中存在邻二酚羟基, 中间体极易氧化, 后处理困难。



假单胞菌素发色团
(pseudobactin chromophore)

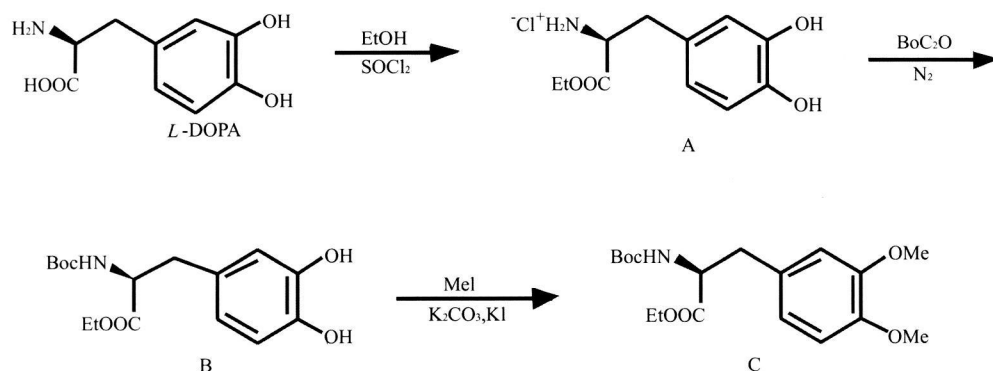


我们采用“半分离纯化”的制备方法, 尝试各步反应产物不经完全分离纯化, 仅对最后产物分离纯化的合成工艺, 使得操作步骤简化, 后处理简便, 收率达到 45.4%。

作者简介: 刘娜 (1984-), 女, 助理实验师. E-mail: liuna5566@ yahoo.cn.

通讯作者: 周有骏. E-mail: zhouyoujun2006@ yahoo.com.cn. 朱驹. E-mail: zhuju@ smmu.edu.cn.

1 反应路线



2 仪器和试剂

低温浴槽; 磁力搅拌器; 旋转蒸发仪; 循环水式多用真空泵; 集热式恒温磁力搅拌器; *L*-DOPA (分析纯, 杭州中香化学有限公司); 氯化亚砷、无水乙醇、碘、镁、碳酸氢钠、 Boc_2O 、四氢呋喃、乙酸乙酯、无水氯化钠、无水碳酸钾、碘化钾、碘甲烷 (分析纯, 上海市国药集团化学试剂有限公司)

3 实验方法

3.1 无水乙醇干燥处理 称取镁 1.0 g 碘 0.1 g 加入乙醇 100 mL, 溶液变黑色, 加热回流, 缓慢加入乙醇至溶液恢复无色, 再将剩余乙醇加入, 回流 1 h, 常压将乙醇蒸出。

3.2 *L*-3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (A) 的合成 $-33\text{ }^\circ\text{C}$, 无水乙醇 200 mL 中加入 *L*-DOPA 8.0 g (0.040 6 mol), 搅拌, 滴加氯化亚砷 3.5 mL (0.049 3 mol), 室温反应 2 d。

3.3 *L*-2-(*N*-叔丁氧酰基)-3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯 (B) 的合成 将 3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯盐酸盐反应液蒸干, 加入水 80 mL 溶解。加入碳酸氢钠 13.0 g 调节 pH 值为 7~8 将 Boc_2O 9.19 mL (0.040 0 mol) 溶于 64 mL 四氢呋喃中, 将该溶液加入 3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯盐酸盐水溶液, 反应中通入氮气。室温反应过夜。旋蒸除去四氢呋喃, 反应液用乙酸乙酯提取, 用水、饱和食盐水洗。

3.4 *L*-2-(*N*-叔丁氧酰基)-3,4-二甲氧基苯丙氨酸乙酯 (C) 的合成 蒸干乙酸乙酯, 加入无水乙醇 200 mL 溶解。加入无水碳酸钾 12.4 g (0.089 7 mol), 碘化钾 0.68 g (0.004 1 mol), 碘甲烷 12.2 g (0.085 9 mol)。加热回流 4 h 冷却后倒入 800 mL 水中, 剧烈搅拌得白色固体, 抽滤, 得 *L*-2-(*N*-

叔丁氧酰基)-3,4-二甲氧基苯丙氨酸乙酯 6.5 g 收率为 45.4%。

4 结果与讨论

4.1 在合成 *L*-3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯盐酸盐时, 由于反应原料 *L*-DOPA 结构中含有邻二酚羟基, 其水溶液在空气中极易氧化, 且氯化亚砷极易与水发生反应, 故在反应前, 先对溶剂乙醇进行除水处理。该步反应剧烈, 放出大量热, 故将反应投料控制在 $-33\text{ }^\circ\text{C}$ 的低温进行。

4.2 由于酸性条件不利于反应的进行, 为避免 Boc_2O 在水溶液中水解, 先将 Boc_2O 溶解于四氢呋喃中, 再加入至反应液。加入碳酸氢钠调节溶液 pH 值为 7~8 溶液碱性太强使苯环上邻二酚羟基更易氧化。为避免碱性条件下水溶液中邻二酚羟基的氧化, 反应中通入氮气保护。用乙酸乙酯提取 *L*-2-(*N*-叔丁氧酰基)-3,4-二甲氧基苯丙氨酸乙酯, 并用水、饱和食盐水洗, 以便除去反应液中杂质, 有利于下一步反应的进行及后处理。

5 结论

以左旋多巴为原料, 经酯化合成中间体 *L*-3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯盐酸盐, 不经分离与 Boc_2O 酰化, 合成中间体 *L*-2-(*N*-叔丁氧酰基)-3,4-二羟基苯丙氨酸乙酯, 经乙酸乙酯提取, 用水、饱和食盐水洗除杂质, 继续与碘甲烷反应, 合成 *L*-2-(*N*-叔丁氧酰基)-3,4-二甲氧基苯丙氨酸乙酯。本实验采用“半分离纯化”合成工艺, 操作简便, 后处理容易, 适合工业化生产的需求。

参考文献:

- [1] Behuel Y, Gademann K. Synthesis and evaluation of the bis-nor-anachelin chromophore as potential cyanobacterial ligand [J]. J Org Chem, 2005 70: 6258.

[2] K okasa T, Miller M J Synthesis of the chromophore of pseudobactin a fluorescent siderophore from pseudomonas[J]. J Org Chem, 1990 55 4246

[3] 谢小军. 铁载体-细菌营养竞争的有力武器 [J]. 微生物学通报. 2007 34(5): 1026

[4] 陈绍兴, 谢志雄. 铁离子对荧光假单胞菌生长及产铁载体的影响 [J]. 江苏农业科学. 2008 4 294

[5] Bethuel Y. Chemistry and biology of anachelin and derivatives [D]. Swiss Federal Institute of Technology, Zürich 2005.

[6] Zürcher S, Wackerlin D, Bethuel Y. Bimimetic surface modifications based on the cyanobacterial iron chelator anachelin [J]. J Am Chem Soc 2006 128(4): 1064

收稿日期: 2009-04-03

(上接第 406页)

[10] Pan GJ, Wang XL. Effect of Radix Salviae Miltiorrhizae (RAM) on myocardial hypertrophy in rat model of overloading pressure [J]. Molecular Cardiology of China 2007, 7(1): 34

[11] 姜开余, 顾振纶, 阮长耿. 丹参素对 CD11b P-selection ICAM-1 VCAM-1 E-selectin 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2000 16(6): 682

[12] Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. J Lab Clin Med 1987, 110(1): 13.

[13] W ems SW, Lucchesi BR. Myocardial ischemia and reperfusion: the role of oxygen radicals in tissue injury [J]. Cardiovasc Drugs Ther 1989, 2(6): 761

[14] 苏晓华, 梁殿权, 王孝铭. 丹参素 (DS-182) 对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1992 8 (2): 122

[15] Zhao GR, Zhang HM, Ye TX, *et al* Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salivranolic acid B [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008 46 73.

[16] 苏晓华, 王孝铭, 朱世军, 等. 大鼠心肌缺血再灌注线粒体跨膜电位及 ATPase 合成活性的变化 [J]. 中国病理生理杂志, 1996 12(2): 190

[17] 钱卫民, 邓春玉, 薛玉梅, 等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞 L-型钙通道的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2002, 8(4): 276

[18] 费丽萍. 丹参素对红细胞游离钙的作用 [J]. 长治医学院学报, 1997, 11(2): 106

[19] 朱甫祥, 刘国美, 杨志宏, 等. 氧反常心肌细胞内游离钙浓度的变化及丹参素和 SOD 的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1999 15(10): 877

[20] Tani M, Neely JR. Role of intracellular Na⁺ in Ca²⁺ overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts Possible involvement of H⁺-Na⁺ and Na⁺-Ca²⁺ exchange [J]. Circ Res 1989 65(4): 1045.

[21] 赵艳威, 谢文利, 孙文军, 等. 丹参素对豚鼠心室肌细胞钠电流的影响 [J]. 武警医学院学报, 2005 14(4): 256

[22] Nelson MT, Brayden JE. Regulation of arterial tone by calcium-dependent K⁺ channels and ATP-sensitive K⁺ channels [J]. Cardiovasc Drugs Ther 1993, 7(Supp B): 605

[23] 张洁, 曾晓荣, 杨艳, 等. 丹参素对猪冠状平滑肌细胞钙激活钾通道的作用 [J]. 基础医学与临床, 2005, 25(11): 1054

[24] Adrain C, Martin S J. The mitochondrial apoptosome a killer unleashed by the cytochrome seas [J]. Trends Biochem Sci 2001, 26(6): 290.

[25] 庞鹤, 朱陵群, 张文生, 等. 丹参素对缺氧缺糖损伤的神经细胞线粒体膜电位和凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(6): 329

[26] 朱世军, 王孝铭, 焦选茂, 等. 氧自由基产生体系及丹参素对大鼠心肌线粒体质子 ATP 酶水解与合成活性的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1995, 11(1): 42

[27] 苏晓华, 王孝铭, 焦选茂, 等. 大鼠心肌缺血再灌注线粒体内膜电子质子偶联和氧化磷酸化变化及丹参素的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(2): 186

[28] 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. 细胞生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2000 222

[29] Kapadia S, Dibbs Z, Kurreneyer K, *et al* The role of cytokines in the failing human heart [J]. Cardiol Clin, 1998, 16(4): 645

[30] Haddad JJ. Oxygen-sensitive proinflammatory cytokines apoptosis signaling and redox responsive transcription factors in development and pathophysiology [J]. Cytokines Cell Mol Ther 2002 7(1): 1

[31] Yang GD, Zhang H, Lin R, *et al* Down Regulation of CD40 Gene Expression and Inhibition of Apoptosis with Danshensu in Endothelial Cells [J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2009 104(2): 87.

[32] Chan K, Chui SH, Ha WY, *et al* Protective effects of Danshensu from the aqueous extract of Salvia miltiorrhiza (Danshen) against homocysteine-induced endothelial dysfunction [J]. Life Sciences 2004, 75 3157.

[33] Ding M, Ye TX, Zhao GR, *et al* Aqueous extract of Salvia miltiorrhiza attenuates increased endothelial permeability induced by tumor necrosis factor α [J]. Int Immunopharmacology, 2005 5 (11): 1641

[34] Kamann K, Hughes C, Schechner J *et al* CD40 on human endothelial cells inducibility by cytokines and functional regulation of adhesion molecule expression [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(10): 4342

[35] 王文俊, 吴咸中, 姚智, 等. 大黄素、丹参素对单核细胞分泌炎症细胞因子的调节 [J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11(6): 370.

[36] 王文俊, 吴咸中, 姚智, 等. 中药有效成分对 IL-2 及 IFN- γ 分泌的影响 [J]. 天津中医, 1995 12(2): 23.

收稿日期: 2009-04-14