

文章编号: 1008-1542(2008)04-0325-03

## L-脯氨酸酰胺的合成工艺改进

宋书琴<sup>1</sup>, 杨会龙<sup>2</sup>, 史兰香<sup>3</sup>

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018; 2. 河北科技大学后勤管理处, 河北石家庄 050018; 3. 石家庄学院化工学院, 河北石家庄 050035)

**摘要:**以 L-脯氨酸为原料合成了 L-脯氨酸酰胺, 改用将溶剂全部蒸除直接用于下步反应的方法, 解决了因 L-脯氨酸甲酯盐酸盐吸湿造成的结晶困难, 用 AR 级甲醇代替无水甲醇进行 L-脯氨酸甲酯盐酸盐的制备, 省去了甲醇的无水处理环节。优化的最佳工艺条件如下:  $n(\text{L-脯氨酸}) : n(\text{氯化亚砷}) = 1 : 1.1$ , 滴加氯化亚砷温度为  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  以下, 保温反应 0.5 h, 室温反应 9 h; 氯化反应在常压  $0\text{ }^\circ\text{C}$  进行, 时间为 24 h。L-脯氨酸酰胺总产率达 94.1%, 光学纯度达到 98.0%。

**关键词:** L-脯氨酸酰胺; L-脯氨酸甲酯盐酸盐; L-脯氨酸; 酯化; 氯化

中图分类号: TQ131.13 文献标识码: A

## Improved synthesis of L-prolinamide

SONG Shuqin<sup>1</sup>, YANG Huilong<sup>2</sup>, SHI Lanxiang<sup>3</sup>

(1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. Logistics Management Department, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 3. College of Chemical Engineering, Shijiazhuang University, Shijiazhuang Hebei 050035, China)

**Abstract:** We have synthesized L-prolinamide with the material of L-proline. After steaming out all the solvent, the L-proline methyl ester hydrochloride was direct for the next reaction. This method avoids the crystallization difficulty caused by moisture. The process of drying the methanol was reduced by using the AR methanol instead of the anhydrous methanol to synthesis L-proline methyl ester hydrochloride. The optimum conditions were found: reacting at less than  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.5 h, rt, 9 h with  $n(\text{L-proline}) : n(\text{SOCl}_2) = 1 : 1.1$ , for ammoniation at normal pressure and  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h. The total yield of L-prolinamide was 94.1%, and the optical purity was up to 98.0%.

**Key words:** L-prolinamide; L-proline methyl ester hydrochloride; L-proline; esterification; amidation

L-脯氨酸酰胺作为一种重要的光学活性吡咯衍生物, 可以直接催化不对称 Robinson 环化反应<sup>[1]</sup>、Aldol 反应<sup>[2]</sup>等, 还可以作为手性中间体合成某些手性药物。文献报道的 L-脯氨酸酰胺的合成主要有 3 种方法, 第 1 种是以脯氨酸为原料先制取脯氨酸酯<sup>[3]</sup>, 然后酯溶液在常温下长时间用氨水<sup>[4]</sup>或氨气<sup>[5-7]</sup>进行氨解。该方法耗时多, 产率低。第 2 种方法是以氯甲酸乙酯在三乙胺作用下先保护脯氨酸的氨基, 再与氨反应, Pd/C 与环己烯脱保护而得<sup>[8]</sup>。该方法步骤多, 成本高。第 3 种方法是以 2,3-二氢咪喃为原料, 与氰化钠、苄胺反应来制备脯氨酸酰胺<sup>[9]</sup>, 此方法步骤繁琐, 使用氰化钠剧毒品, 不利于工业化。

笔者以 L-脯氨酸为原料, 首先将甲醇在低温下与二氯亚砷反应生成一种活泼中间体, 该中间体与 L-脯氨酸反应生成脯氨酸甲酯盐酸盐, 然后在常压、低温下通入氨气进行氯化制备 L-脯氨酸酰胺, 产物收率达

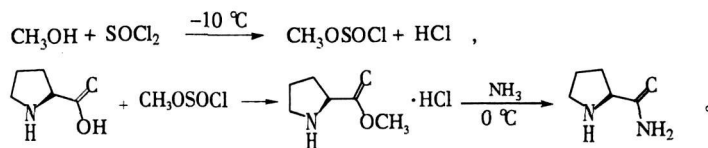
收稿日期: 2008-07-23; 修回日期: 2008-10-03; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划项目(07215603D)

作者简介: 宋书琴(1975), 女, 河北沧州人, 硕士研究生, 主要从事药物中间体合成方面的研究。

联系人: 史兰香教授

94.1%, 光学纯度达 98.0%。涉及到的反应式如下。



## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

XT5 显微熔点测定仪; Bio-Rad FTS135 傅里叶变换红外光谱仪; Perkin 2 Elmer 241M C 旋光仪等。所用试剂均为分析纯。

### 1.2 L-脯氨酸甲酯的制备

#### 1.2.1 L-脯氨酸甲酯盐酸盐的制备

在 250 mL 三口瓶中加入无水甲醇 100 mL, 开动机械搅拌, 于  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  以下缓慢滴加氯化亚砷 9.4 mL (0.132 mol), 滴毕, 分批加入 L-脯氨酸 11.8 g (0.120 mol), 保温反应 0.5 h, 自然升至室温反应 9 h, TLC(展开剂:  $V(\text{氯仿}) : V(\text{甲醇}) = 3 : 1$ ) 检测反应完全。将反应液减压旋干, 得到白色固体。

#### 1.2.2 L-脯氨酸甲酯的制备

将上述白色固体用 100 mL 异丙醇溶解, 于  $0\text{ }^\circ\text{C}$  通入氨气, 反应过夜。TLC 检测反应至结束, 反应约 24 h。过滤除去铵盐, 滤液旋蒸除去异丙醇, 得到白色固体。加入适量苯并在  $50\text{ }^\circ\text{C}$  时将其溶解, 加入 2 倍体积的正己烷, 冷却至室温后, 放冰箱析晶, 过滤, 晶体于  $50\text{ }^\circ\text{C}$  真空干燥  $4\text{ h}^{[4]}$ , 得产品 10.9 g, 两步总产率为 94.1%, 熔点为  $96\sim 98\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ , 与 Aldrich 报道数据一致, 结构正确。

## 2 结果与讨论

### 2.1 L-脯氨酸甲酯合成工艺条件的简化改进

文献报道的 L-脯氨酸甲酯盐酸盐的析晶方法通常是向反应液中加入乙醚使其析出结晶, 再过滤而得。由于产品吸湿性很强, 很快成为黏状物, 因此析晶较为困难。笔者改为把溶剂全部蒸除而得到固体, 直接用于下步反应, 免除了过滤环节, 使操作简单化。

在第 1 步反应中, 所用无水甲醇最初均要进行无水处理, 而直接使用 AR 级的甲醇, 结果并没有明显差别。因为少量水可先分解  $\text{SOCl}_2$ , 对反应影响不大, 这样省去了甲醇的无水处理环节。

### 2.2 L-脯氨酸甲酯合成工艺条件的改进

L-脯氨酸甲酯氯化制备 L-脯氨酸甲酯, 通常是采用 L-脯氨酸甲酯与氨水或氨气反应。用氨水为原料易导致反应体系混入水<sup>[4]</sup>, 给铵盐的除去带来麻烦。用氨气为原料, 目前有加压方法和氨饱和甲醇溶液室温反应法。加压法收率稍高, 为 96.1%, 但对设备要求高; 氨饱和甲醇溶液室温法反应时间长(3~4 d)。根据氨气低温下在甲醇中溶解度增大的原理, 笔者改为常压、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  下直接向反应液通入氨气的方法, 使反应时间缩短为 24 h, 酰胺两步收率为 94.1%。

### 2.3 L-脯氨酸甲酯盐酸盐合成工艺条件的优化

实验选取 L-脯氨酸与氯化亚砷的物质的量比、酯化反应时间为主要影响因素, 对酯化反应条件进行优化。

#### 2.3.1 原料比对产率的影响

由于氯化亚砷与甲醇在低温下可以形成活泼中间体, 此活泼中间体在  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  以上会分解, 所以反应温度控制在  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  以下。而 AR 级的甲醇中仍有微量水分可以分解氯化亚砷, 所以选用氯化亚砷过量。原料比对反应的影响见表 1。

由表 1 可以看出, 当 L-脯氨酸与氯化亚砷物质的量比为 1 : 1.1 时酯的产率最高, 再增大比值, 产率几乎无变化。

#### 2.3.2 反应时间对产率的影响

固定 L-脯氨酸与氯化亚砷的物质的量比为 1 : 1.1, 低温滴加氯化亚砷, 滴毕保温反应 0.5 h, 自然升至

室温反应,考察滴加氯化亚砷温度、室温反应时间对产率的影响,见表2。

表1 原料配比对产率的影响

Tab. 1 Effect of reactant composition on the yield

$n(L\text{-脯氨酸}) : n(\text{氯化亚砷})$	1 : 1.0	1 : 1.1	1 : 1.2	1 : 1.3
<i>L</i> -脯氨酸甲酯产率/%	95.1	98.1	98.1	98.0

注:反应温度小于-10℃下滴加氯化亚砷,保温反应0.5h后,自然升至室温反应9h。

表2 氯化亚砷滴加温度、室温反应时间对产率的影响

Tab. 2 Effect of adding temperature and reaction time on the yield

氯化亚砷滴加温度/℃	室温反应时间/h	<i>L</i> -脯氨酸甲酯产率/%
-10~-15	9	98.1
-8~-10	9	95.2
-5~-8	9	82.4

从表2可以看出,滴加氯化亚砷温度为-10℃以下,室温反应9h时,产率最高。

### 3 结 语

改用将溶剂全部蒸除直接用于下步反应的方法,解决了因*L*-脯氨酸甲酯盐酸盐易吸湿造成的结晶困难。用AR级甲醇代替无水甲醇制备*L*-脯氨酸甲酯盐酸盐,省去了甲醇的无水处理环节。优化的最佳工艺条件如下: $n(L\text{-脯氨酸}) : n(\text{氯化亚砷}) = 1 : 1.1$ ;滴加氯化亚砷温度为-10℃以下,室温反应9h;氯化反应在常压、0℃下进行。*L*-脯氨酸产率达94.1%,光学纯度达98.0%。该工艺操作简单,适合工业化生产。

### 参考文献:

- [1] 何 龙. *L*-脯氨酸催化的不对称 Robinson 环化反应[J]. 合成化学, 2007, 15(2): 231-232.
- [2] 郭川胜, 刘全忠, 王雪莲, 等. 双官能化的*L*-脯氨酸催化不对称直接 Aldol 反应[J]. 西北师范大学学报(自然科学版), 2007, 28(2): 172-176.
- [3] 刘超程, 洪庸裕, 易维银. *L*-脯氨酸的合成[J]. 化学试剂, 2005, 27(7): 441-442.
- [4] NATELSON S. Derivatives of the lactam of  $\alpha$  guanidinoglutamic acid (*N*-amidinopyroglutamic acid, ApGlu) for peptide formation[J]. Microchem J, 1988, 37(1): 132-140.
- [5] CHAMBERS R W, CARPENTER F H. On the preparation and properties of some amino acid amides [J]. J Am Chem Soc, 1955, 77(6): 1522-1526.
- [6] PRICE V E, LEVINTOW L, GREENSTEIN J P, et al. Hydrolysis of amino acid amides[J]. Arch Biochem, 1950, 26(1): 92-94.
- [7] FLOURET G G, MORGAN R, GENDRICH R, et al. Synthesis of the thyrotropin releasing hormone enantiomer and some diastereoisomers and in vitro studies of their biological activity[J]. J Med Chem, 1973, 16(10): 1137-1140.
- [8] HAE Y R, YOON Y A, PARK H J, et al. Use of amino amides derived from proline as chiral ligands in the ruthenium(II)-catalyzed transfer hydrogenation reaction of ketones[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42: 5045-5048.
- [9] ANTOINE F, NABIL L. An efficient synthesis of enantiomerically pure (*R*)-pipecolic acid, (*S*)-proline, and their *N*-alkylated derivatives [J]. Journal of Organic Chemistry, 2007, 72(5): 1780-1784.

## 向本期载文的审稿专家致谢

本期载文21篇,审稿专家名单如下(按姓名的汉语拼音顺序排列):

安天庆 曹政才 陈爱祖 陈元琰 范松川 贺进田 康 宁  
孔令江 梁艳春 刘宝友 刘 林 刘建军 刘振法 王海明  
王黎钦 闫 彪 杨秋青 张春生 张 萍 张 峥 周丽萍

(本刊编辑部)