

2-噻唑丙氨酸的合成

孔铁民 靳爱华 翁 宾

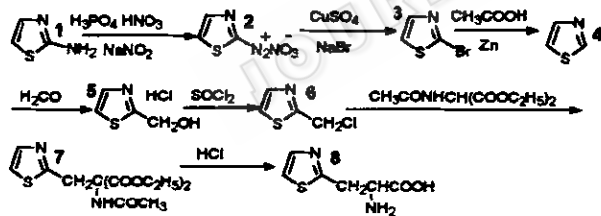
(沈阳药科大学药学系药物化学教研室 沈阳 110015)

关键词: 诱变拮抗剂, 2-噻唑丙氨酸

中图分类号: O621.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2654(2000)05-0366-02

2-噻唑丙氨酸是1950年由Reuben G以组氨酸结构类似物首次合成^[1],其用途为抗菌剂。近年来将其作为诱变拮抗剂,在生产氨基酸领域有较广的应用^[2~5]。

为使国内研究机构开展此项工作,我们合成了2-噻唑丙氨酸并对其合成方法进行改进。2-噻唑丙氨酸的合成路线^[6,7]如下:



文献报道的合成方法为由2-氨基甲基噻唑制备2-氯甲基噻唑,但2-氨基甲基噻唑较难制备。因此,我们设计以2-氨基噻唑为原料,经亚硝化、重氮化合成噻唑。再与甲醛反应制得2-羟甲基噻唑,氯化后得2-氯

收稿日期: 1999-08-12, 修回日期: 1999-09-21

© 中国科学院微生物研究所期刊联合编辑部 <http://journals.im.ac.cn>

甲基噻唑。按文献方法合成 2-噻唑丙氨酸。对重要中间 2-羟甲基噻唑的制备进行工艺考察,通过改变反应条件,使其收率由 27% 提高到 80%。

1 材料与方法

1.1 2-羟甲基噻唑盐酸盐的制备

取噻唑 22.5g 置于封管中,加入 36% 的甲醛 75mL,在 120~140℃ 温度中加热 6h,待冷却后,加 2.5N HCl 300mL,用乙醚 200mL 提取 4 次,弃取,水层用碳酸钾中和后,用乙醚 200mL 提取 4 次,合并醚,以无水硫酸钠干燥,蒸去醚,加入 6N 的浓盐 320mL,蒸去 295mL,加入少量的无水乙醇析出结晶,得产品 31.75g,收率 80%。熔点:128~134℃。

1.2 2-氯甲基噻唑的合成

取 2-羟甲基噻唑盐酸盐 8.4g,加入无水氯仿 96mL,用滴液漏斗滴加氯化亚砷氯仿液(CHCl_3 60mL + SOCl_2 22g),室温反应 1h,加热回流 1.75h。减压回收氯仿和氯化亚砷。得到微红色固体,用碳酸钾水溶液碱化,析出油状物,用乙醚 200mL 提取 3 次,合并乙醚,以无水硫酸钠干燥,蒸去醚,得 2-氯甲基噻唑重 7.7g,收率 77%。

1.3 2-噻唑丙氨酸的合成

取 2-氯甲基噻唑 2g 溶于无水乙醇 20mL 中。另外在 150mL 的圆底烧瓶中,加入无水乙醇 25mL 及金属钠 0.5g,待钠完全溶解后,加入 2-氯甲基噻唑乙醇溶液,再加入乙酰氨基丙二酸二乙酯 5.7g,室温反应 2h,加热回

流 1h,减压除去大部分乙醇,用 6N 冷盐酸 28mL 酸化,并用乙酸乙酯 100mL 提取 4 次,水层再用乙酸乙酯 100mL 提取 4 次,后者以无水硫酸钠干燥,减压蒸去乙酸乙酯,得残物 9g,加入浓盐酸 45mL,沸水浴加热 4h,减压除去 HCl。水溶液加入蒸馏水 150mL,用 Ag_2CO_3 除去无机离子,过滤,得黄色反应液,减压除去水,残余物加入无水乙醇析出结晶,干燥后用 95% 乙醇重结晶,得产品 0.83g,收率 39.5%,熔点 188~190℃

2 结果与讨论

以本方法合成了诱变拮抗剂——2-噻唑丙氨酸,经红外、紫外、 ^1H -核磁共振和 C^{13} 谱与文献对照,结果一致^[1]。在制备 2-羟甲基噻唑盐酸盐中,我们发现通过提高反应压力,对其收率有明显的提高。而在 2-噻唑丙氨酸的合成,其关键为除去金属离子。否则难以得到产品。

参 考 文 献

- [1] Reuben G, Edmund C. J. Am Chem Soc, 1950, 72: 4526~9.
- [2] Tsuchida T, Yoshinaga F. Agric. Biol. Chem. 1975, 39: 1319~2.
- [3] Shrinikova I, Rankovskaya V. Biotechnologiya 1994, 4: 10~16.
- [4] Jong O, Seong J. FR 2, 1990, 645, 172.
- [5] Akashi K, Nakamura Y. FR 2, 1982, 490, 674.
- [6] John M, Muir G. J. Chem. Soc. 1942, 383.
- [7] Kenneth N, Shaw F. Chric N. J. Org. Chem. 1957, 22: 1668~1670.