

新型光动力化合物 5-氨基乙酰丙酸的 化学合成与应用

刘海灵¹ 江焕峰^{1,2} 王玉刚¹ 刘 鹏¹

(1. 中国科学院广州化学研究所, 广东 广州 510650; 2. 华南理工大学应用化学系, 广东 广州 510640)

摘要:综述了 20 世纪 90 年代以来以杂环物质衍生物、 β 酮酯类化合物及其他化合物为原料合成 5-氨基乙酰丙酸(ALA) 的研究进展。评述了以糠胺、四氢糠胺、5-羟甲基-2-糠醛、乙酰丙酸、丁二酸单乙酯酰氯、单甲酯丁二酸和甘氨酸为原料的合成方法以及部分合成方法的优缺点及工业应用前景。介绍了 ALA 在农业领域作为无公害绿色除草剂、杀虫剂、落叶剂、植物生长调节剂等的用途, 及其在医学领域和有机合成中的应用。

关键词: 5-氨基乙酰丙酸; 化学合成; 应用

中图分类号: TQ225

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2004)S1-0018-03

Chemical synthesis and application of 5-aminolevulinic acid, a new type of light-dynamic chemicals

LIU Hai-ling¹, JIANG Huan-feng^{1,2}, WANG Yu-gang¹, LIU Peng¹

(1. Guangzhou Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China;

2. Department of Applied Chemistry, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Different procedures for the synthesis of 5-aminolevulinic acid(ALA) since nineties, 20th century are reviewed, which were divided into three aspects containing heterocyclic compounds, β -keto esters and other reactants. Furfurylamine, tetrahydrofurfurylamine, 5-hydroxymethyl furfural, levulinic acid, ethyl succinyl chloride, monomethyl malonic acid and glycine are mainly described, among which advantages, disadvantages and possibilities of industrialization are summarized. ALA is known to have prospective applications in herbicides, insecticides, defoliants and growth regulators. Also the applications of ALA in agriculture, medicine and organic synthesis are introduced.

Key words: 5-aminolevulinic acid; chemical synthesis; application

5-氨基乙酰丙酸(ALA)作为生物合成四氢吡咯的重要前体,是生物体合成叶绿素、血红素、细胞色素、维生素 B₁₂ 必不可少的物质^[1]。近年来,5-ALA 作为一种新型光动力化合物日益受到关注,并已在农业、医学等领域开始发挥重要作用。5-ALA 是生物体的内源性物质,在农业领域应用的主要优势是:高效、低毒、高选择性、易降解、无残留等。5-ALA 在医学领域主要用于光动力治疗。它是近年来刚刚开发的第二代光动力药物,相比其他光动力药物具有的主要优势是:副作用小,渗透性好,适用范围广,价格较低。同时,它还是重要的有机合成中间体。5-ALA 的合成方法主要有化学合成法和生物合成法。生物合成 5-ALA 具有原料价廉易得,工艺简单,生物相容性好等优点,但也存在生化反应条件难以控制,产率低等缺点。目前,工业化生产 5-ALA

采用化学法最为可行。文献上关于 5-ALA 化学合成方法的报道最早出自 1954 年,进入 20 世纪 90 年代,有关化学合成的研究最为活跃。笔者综述了 20 世纪 90 年代以来有关 5-ALA 的化学合成方法的研究进展,并对部分合成方法的优缺点及工业应用前景加以评述。

1 化学合成方法

1.1 以杂环物质的衍生物为原料

杂环物质的衍生物主要有糠胺、四氢糠胺、5-羟甲基-2-糠醛等。日本 Cosmo Research Institute 和 Cosmo Oil Company Ltd.^[2]开发了以糠胺为原料的合成方法,氧化反应需要进行 2 步,耗费大量氧化剂,使生产成本大增;KMnO₄ 不能回收利用,废液处理困难。随后,他们对氧化过程进行了改进,用氧气在光

收稿日期:2004-02-18;修回日期:2004-04-26

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20332030,20172053)

作者简介:刘海灵(1978-),女,硕士生;江焕峰(1961-),男,博士,教授,博士生导师,主要从事天然有机化学和有机合成化学的应用基础研究
与开发工作,通讯联系人,020-85231073, jhf@mail.gic.ac.cn。

敏剂存在的条件下作氧化剂,大大降低了生产成本及环境污染^[3]。

近年来又出现了以四氢糠胺为原料合成5-ALA的方法^[4-5],进一步优化了反应路线。反应过程包括3步:将氨基保护,环醚氧化得到酮酸,最后去保护得到5-ALA。路线简单,但3步反应的总产率低(35.8%)。

由可再生的生物质资源作为反应原料是合成化学的研究重点。糠醛可由半纤维素水解制得,是一种价廉易得的工业原料,德国Sudzucker公司开发了以5-羟甲基-2-糠醛为原料的合成工艺^[6]。该反应的特别之处在于,活化Zn在超声波作用下,可高效选择性还原 α, β -不饱和二羰基化合物。通常选择性还原 α, β -不饱和二羰基化合物需要昂贵的还原剂,且产率低。采用这种方法降低了成本,产率也有所提高。

1.2 以 β 酮酯类化合物为原料

由 β 酮酯类化合物合成5-ALA也是目前研究的热点。乙酰丙酸可由生物质资源——纤维素水解获得,已在国内实现工业化生产,原料来源丰富。另外,由于它与5-ALA在结构上的类似性,在5-ALA的合成中备受青睐。合成工艺基本都是首先合成5-卤代乙酰丙酸酯,再合成最终产物。

主要方法有通过Gabriel法^[7]合成5-ALA,产率为33%;将5-氯代乙酰丙酸酯中引入膦基,再还原,酸解得到5-ALA,产率为60%^[8];还有采用叠氮化钠法^[9],将5位引入叠氮,再还原得到产物,产率可达到75%。这些方法中由于所用试剂的毒性和危险性,限制了这些方法的应用。

美国Midwest Research Institute^[10]用二甲酰亚胺碱金属盐作为氨基化试剂,与5-溴乙酰丙酸酯反应得到N,N-二甲酰亚胺乙酰丙酸甲酯,酸解得到5-ALA的盐酸盐。这种方法已在 α -氨基酮类的制备中有良好的应用^[11]。此合成方法与Gabriel合成法类似,它在氨基化步骤中避免使用邻苯二甲酰亚胺,降低了反应毒性及成本,提高了原子经济性。但酸解过程产生了无机废液,后处理困难。

后来,Midwest Research Institute又提出了一种更简便可行的方法。以乙酰丙酸为原料,六亚甲基四胺(乌洛托品)作为氨基化试剂,与溴代乙酰丙酸酯反应形成定量铵盐,再酸解形成5-ALA的盐酸盐^[12]。六亚甲基四胺作为氨基化试剂,水解后不产生无机废液;反应路线简单,不需要氧化和胺基保护,降低了成本和毒性。采用此条合成路线具有工

业化生产价值。

以乙酰丙酸为原料优点很多,但它也存在一个很大的缺点:3位和5位在溴代中选择性接近,致使5位分离产率较低。研究高选择性的脂肪族端基卤代方法,将更有利于开展以乙酰丙酸为原料的合成方法的研究。

丁二酸单乙酯酰氯是生产红霉素琥珀酸乙酯的必要原料,市场上很容易购买到且制备也较容易。Nudelman等开发了一条由丁二酸单乙酯酰氯为原料的路径^[13]。将它转化为 α -硝基酮酯类化合物,再还原得到5-ALA。这条路线没有用到毒性大或昂贵的试剂,反应条件温和,酸解得到5-ALA,一步产率可达94%,有望实现工业化生产。同时,他还报道了以单甲酯丁二酸为原料,通过氧化、腓化、还原、酸解得到产物的路线^[13]。每步的产率都较高,且容易纯化。

另外,有文献报道了以4-邻苯二甲酰亚胺乙酰丙酸乙酯与溴代乙酸乙酯反应得到5-ALA的反应,产率为89%^[14]。

1.3 其他方法

1997年Wang和Scott报道了以甘氨酸为原料的合成方法^[15]。此反应经氨基保护,酰化后,在三苯基磷氯化钨催化下,二丙酸乙酯锌作亲核试剂与酰氯反应,再酸解得到产物,总产率达到90%。有机锌试剂制备比较困难,昂贵的三苯基磷氯化钨阻碍了其在工业上的用途。

2 5-氨基乙酰丙酸的应用

2.1 在农业中的应用

过量的5-ALA在生物体内可引起四氢吡咯的蓄积,大量蓄积的四氢吡咯见光后敏化产生单重态氧,单重态氧是极强的氧化剂,利用它非常活泼的化学性质,开发了一类新型光活化农药,在农业中有广泛的应用。5-ALA首先是1982年美国Illinois大学的Rebeiz等作为无公害绿色除草剂而被开发的^[16]。与传统方法不同,它是根据植物体内已知的生物反应途径来设计。1986年他们将这类除草剂称为激光除草剂^[17],可以选择性地除去双子叶植物类的杂草,而对多属于单子叶植物类的农作物无害。1989年研究又发现5-ALA具有杀虫剂的效用^[18]。控制植物生长的2个重要方面是落叶和果实的下落。由5-ALA制成的落叶剂^[19]避免了通过人为振摇对作物带来的损害,又提高了工作效率。Hotta等^[20]还系统地研究了低浓度5-ALA对作物生长及产量的

影响,发现可促进多种作物生长并增加产量。5-ALA还用于作物抗逆性,如抗冷性、抗盐性等方面。随着认识的深入,还有新的生理调节功能被开发。综上,5-ALA在农业中的应用前景可见一斑。由于受价格的限制(市场售价 80 美元/g),5-ALA在农业中的应用还很有限。开发可工业化的合成方法,为5-ALA在农业生产中的直接应用提供可能。

2.2 在医学领域的应用

5-ALA是生物体内产生原卟啉IX(PpIX)的初始化合物。如果人为地往体系中加入5-ALA,在酶的作用下就生成过多PpIX,本来在亚铁螯合酶作用下和铁结合可以形成血红素,但此时没有过多亚铁螯合酶,PpIX发生积累。在血红素合成系统中另一种活跃的酶是胆色素原脱氨基酶,它可催化胆色素原生成尿卟啉原,这种酶的活性在一些肿瘤内比亚铁螯合酶还活跃,这就造成PpIX在肿瘤内的选择性积聚。由于PpIX是一个很好的光敏剂,在一定波长光照下,敏化产生单重态氧引起细胞膜,线粒体和核酸的损伤,使肿瘤细胞和其他增生活跃的细胞坏死,凋亡。1990年Kennedy和Dittier首先进行了以5-ALA为基础的激光光动力疗法(PDT)实验,至今5-ALA已成功地用于肿瘤和非肿瘤疾病的治疗^[21]。

2.3 在有机合成中的应用

5-ALA的结构中含有活泼的氨基和羧基,是重要的有机合成中间体。它可与环状的或链状的 β -二酮类化合物反应得到四氢吡咯衍生物^[22-23]。

总之,5-ALA是一个有着良好应用前景的光动力化合物。国外已经在5-ALA的合成及其应用上开始了较深入研究,我国在这些方面基本上仍属空白,有很多未知领域值得广大科学工作者去关注。

参考文献

- [1] Appleton D, Duguid A B, Lee S-K, *et al.* [J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1998, (1): 89 - 101.
- [2] Cosmo Research Institute, Cosmo Oil Company Ltd. Process for preparing 5-aminolevulinic acid [P]. EP 607952A1, 1994 - 07 - 27.
- [3] Cosmo Research Institute, Cosmo Oil Company Ltd. Process for preparing 5-aminolevulinic acid [P]. US 5380935, 1995 - 01 - 10.
- [4] Japan Tobacco Inc. Method of preparing an acid additional salt of delta-aminolevulinic acid [P]. US 5284973, 1994 - 02 - 08.
- [5] Kawakami H, Ebata T, Matsushita H. [J]. Agric Biol Chem, 1991, 55 (6): 1687 - 1688.
- [6] Sudzucker AG Mannheim/Ochensfurt. Process for the preparation of N-acyl derivatives 5-aminolevulinic acid as well as the hydrochloride of the free acid [P]. US 5344974, 1994 - 09 - 06.
- [7] Benedict E, Kkoest H P. [J]. Anorg Chem, Org Chem, 1986, 41B(12): 1593 - 1594.
- [8] Pfaltz A, Anwar S. [J]. Tetrahedron Letters, 1984, 25 (28): 2977 - 2980.
- [9] Ha H J, Lee S K, Ha Y J, *et al.* [J]. Synth Commu, 1994, 24 (18): 2557 - 2562.
- [10] Midwest Research Institute. Synthesis of an acid addition salt of delta-aminolevulinic acid from 5-bromolevulinic acid esters [P]. US 5907058, 1999 - 05 - 25.
- [11] Han Yinglin, Hu Hongwen. [J]. Synthesis, 1990, (7): 615 - 618.
- [12] Midwest Research Institute. Synthesis of an acid addition salt of delta-aminolevulinic acid from 5-bromolevulinic acid esters [P]. US 6583317B1, 2003 - 06 - 24.
- [13] Nudelman Ayelet, Nudelman Abraham. [J]. Synthesis, 1999, (4): 568 - 570.
- [14] Vishwakarma R A, Balachandran S, Alanine A I D, *et al.* [J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1993, (23): 2893 - 2899.
- [15] Wang J, Scott A I. [J]. Tetrahedron Letters, 1997, 38(5): 739 - 740.
- [16] Rebeiz C A, Montazer-Zouhoor J M, Mayasich B C, *et al.* Photodynamic herbicides and chlorophyll biosynthesis modulators [A]. In: Heitz J R, Downum K R. Light-Activated Pesticides [C]. ACS Symposium Series 339. Washington D C: American Chemical Society, 1987. 295 - 328.
- [17] The Board of Trustees of the University of Illinois. Photodynamic herbicides [P]. US 5127938, 1992 - 07 - 07.
- [18] The Board of Trustees of the University of Illinois. Photodynamic insecticides [P]. US 5200427, 1993 - 04 - 06.
- [19] The Board of Trustees of the University of Illinois. Photodynamic plant defoliant [P]. US 5321001, 1994 - 06 - 14.
- [20] Hotta Y, Tanaka T, Biingshan L, *et al.* [J]. J Pest Sci, 1998, 23(1): 29 - 33.
- [21] 马金石. [J]. 感光科学与光化学, 2002, 20(2): 131 - 148.
- [22] Butler A R, George S D. [J]. Tetrahedron, 1993, 49(32): 7017 - 7026.
- [23] Brown E H, Butler A R. [J]. J Chem Research (S), 1998, (8): 458 - 459. ■

你想知道粉体加工技术及相关行业信息吗?

请浏览 中国粉体工业信息网 www.chinapowder.cn

粉碎 分级 纳米颗粒制备 混合 分散 改性 造粒 干燥 烧结 散料输送 贮存 粉体检测 粉尘爆炸控制等

010 - 62772725 62772135(Fax)

清华大学材料系逸夫技术科学楼 2713 室