

[研究简报]

合成昆布氨酸的简单方法

李群, 彭衍磊, 李顺心

(青岛大学化学化工与环境学院应用化学系, 青岛 266071)

关键词 *L*-赖氨酸; 昆布氨酸; 仿生合成法; 绿色化学

中图分类号 O629.71

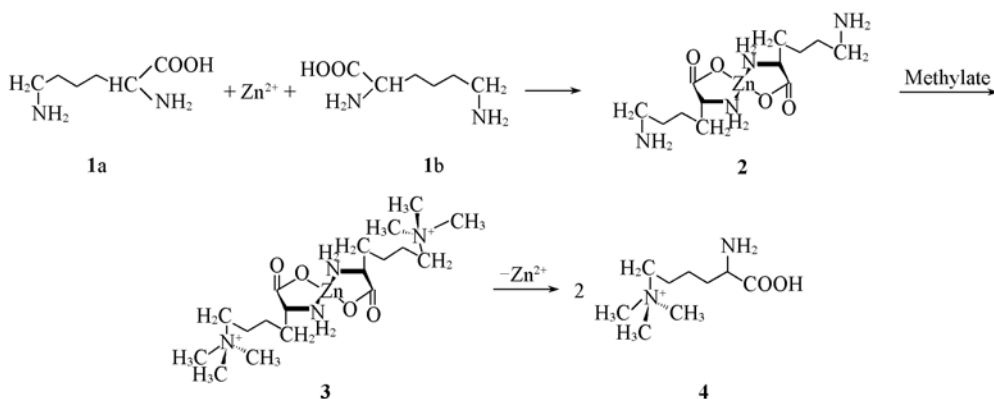
文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2007)08-1516-03

昆布为褐藻门翅藻科的海藻类蔬菜, 多见于我国浙闽沿海地区. 由于昆布中含有一种非蛋白质氨基酸-昆布氨酸(**4**), 可以降低胆固醇和血脂、抗血小板凝聚、防止血管粥样硬化、能有效地预防高血压和脑溢血的发生^[1].

化合物**4**在昆布中的含量极少, 大都采用仿生合成的方法制备. Takemoto等^[2-4]从昆布中提取了化合物**4**, 并以赖氨酸(**1**)及其衍生物为原料, 制备了化合物**4**的氯化物和醋酸盐; 孙世锡等^[5-9]曾对昆布的合成做过相关研究, 但其方法采用了具有毒性的原料硫酸二甲酯, 合成过程中亦会产生硫化氢剧毒气体, 且制备的化合物**4**为黄色有异味的油脂状固体. 同时复杂的沉淀-过滤分离提纯操作使得其产率只有21.4%, 纯度也仅为60.7%.

本文结合当今绿色化学的要求, 采取清洁化的原料与工艺, 利用氨基酸能与氢氧化锌反应生成螯合物的性质, 使 Zn^{2+} 离子与化合物**1**的 α -氨基、羧基中的氧形成稳定的螯合物, 从而达到保护 α -氨基及游离 ϵ -氨基的目的, 再与甲基化试剂作用, 使 ϵ -氨基完全烃基化, 生成三甲基季铵离子, 最后再除去 Zn^{2+} 离子, 即可制备产率和纯度都较高的白色针状晶体**4**(Scheme 1).



Scheme 1 Synthetic routes of compound 4

1 实验部分

1.1 仪器与试剂 WRS-1B 数字熔点仪; AVATAR 360 FTIR 红外光谱仪(KBr 压片); JNM-ECP600 核磁共振仪; 电喷雾-四极杆飞行时间串联质谱仪(ESI-Q-TOF); 高效液相色谱采用 LC-10AT HPLC 谱仪, RF-10A 荧光检测器, OPA 柱前衍生法测定.

薄层层析用硅胶 GF₂₅₄ 为青岛海洋化工厂生产, 采用碘熏的方法显色; *L*-赖氨酸盐酸盐, 晋州冀荣氨基酸有限公司, 分析纯; 无水氯化锌, 上海埃彼化学试剂有限公司, 分析纯; 碳酸二甲酯, 山东石大胜华化工股份有限公司, 分析纯; 其它试剂皆为国产分析纯.

收稿日期: 2006-11-20.

联系人简介: 李群(1958 年出生), 男, 博士, 教授, 主要从事海洋药物的绿色仿生合成研究.

E-mail: liqun501503@yahoo.com.cn

1.2 昆布氨酸(**4**)的清洁化仿生合成 将化合物**1**(36.5 g, 0.1 mol)溶解在20 mL去离子水中,调节pH值在9~10之间,搅拌,用水浴加热至50℃,边搅拌边滴加ZnCl₂(20.4 g, 0.15 mol, 溶于30 mL浓盐酸,稀释至50 mL)溶液,充分反应1 h;然后升高pH值至10~11,交替滴加(CH₃O)₂CO(27 g, 0.3 mol)与20 mL NaOH(质量分数20%)溶液,搅拌0.5 h;最后加入氨羧络合剂EDTA(60 g, 0.15 mol),以去除Zn²⁺离子.适当调节产物的pH值,慢慢通过732[#]强酸性阳离子树脂进行交换,用去离子水洗涤,再用NH₃·H₂O(3 mol/L)洗脱.于35℃下减压蒸馏,残渣用乙醇(15 mL×2)重结晶,可得到白色针状晶体**4**(13.73 g, 收率37.6%).

HPLC 纯度: 97.2%; m. p. 170.2~172.1℃; ¹H NMR(600 MHz, D₂O), δ: 3.73(t, J=5.5 Hz, 1H), 3.63(s, 9H), 3.12(t, J=6.7 Hz, 2H), 1.86(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.51(m, 2H); ¹³C NMR(600 MHz, D₂O), δ: 171.1, 54.8, 51.7, 40.1, 30.1, 28.6, 21.7; IR(KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2945, 2863, 1567, 1552, 1480, 1408, 1352; MS(ESI), m/z : 207.1([M+H]⁺), 229.1([M+Na]⁺); 元素分析实测值(%), C₉H₂₂N₂O₂ 计算值): C 52.59(52.43), H 10.65(10.68), N 13.55(13.59).

1.3 显色反应 (1) 水合茚三酮显色: 配制质量分数为1%的水合茚三酮的乙醇溶液,向质量分数为10%的化合物**4**溶液中滴加3~4滴,置于90℃的水浴中加热,10 min后显色.(2) Dragendoff 试剂: 配制质量分数为1%的Dragendoff试剂溶液,滴加2~3滴到10%的化合物**4**溶液中.

2 结果与讨论

2.1 不同方法、反应配比等对反应的影响 本文合成化合物**4**的纯度为97.2%,比文献[6]制备的化合物**4**的纯度60.7%高出36%,产率也由文献[6]的21.4%提高到37.6%,原因在于文献[6]中的沉淀-过滤操作只是单纯地除去金属离子,而未反应的原料、副产物甲基赖氨酸、二甲基赖氨酸和一些无机盐则不能除去,操作复杂,易损失.但离子交换树脂吸附法选择性强、分离效率高,可以选择吸附化合物**4**,达到提纯目的.

由表1的结果可见,化合物**1**, ZnCl₂, (CH₃O)₂CO和EDTA的摩尔比为2:1.25:3.25:1.25,即ZnCl₂和(CH₃O)₂CO过量,既可保证化合物**1**中的α-氨基得到较完全地保护,又能使其ε-氨基完全甲基化.将反应温度保持在50℃且反应环境的pH值维持在8左右也可有效地提高化合物**4**的产率和纯度.

Table 1 Experiment results under different conditions

	pH				Temperature/°C			
	6	7	8	9	50	60	70	80
Yield(%)	32.3	34.9	37.6	32.1	37.6	37.5	36.4	36.0
Purity(%)	90.1	93.2	97.2	96.5	97.2	97.0	96.5	96.0
	$n(L\text{-lysine}):n(\text{ZnCl}_2):n((\text{CH}_3)_2\text{CO}):n(\text{EDTA})$							
	2:0.75:3:0.75	2:1:3:1	2:1.25:3:1.25	2:1.5:3:1.5	2:2:3:2	2:1.25:2.75:1.25	2:1.25:3.25:1.25	2:1.25:3.5:1.25
Yield(%)	30.5	37.6	37.9	34.3	32.1	36.0	38.4	38.0
Purity(%)	94.0	97.2	97.4	96.2	96.0	96.1	97.6	97.3

2.2 昆布氨酸(**4**)的显色反应 化合物**4**与水合茚三酮反应,生成紫红色的缩合物,而且随着化合物**4**的浓度由低到高而发生变化,颜色由浅紫色变化至紫红色.化合物**4**与Dragendoff试剂呈阳性反应,而化合物**1**则无反应发生,这是由于化合物**4**中ε-氨基上的氢原子全部被甲基取代所致.

2.3 表征 化合物**1**的 $\delta_{\text{N-H}}$ 强吸收峰1598 cm⁻¹, $\nu_{\text{asN-H}}$ 吸收峰3400 cm⁻¹和 $\nu_{\text{sN-H}}$ 吸收峰3180 cm⁻¹在化合物**4**的红外光谱中明显减弱,在1480 cm⁻¹处出现 $\delta_{\text{C-H}}$ 强吸收峰,2945和2863 cm⁻¹分别为 $\nu_{\text{asC-H}}$, $\nu_{\text{sC-H}}$ 特征峰,这说明化合物**4**的氨基上发生了甲基化反应.

本研究中α-氨基被保护,所以是ε-氨基的N上引入了甲基,形成了季铵盐侧链.质谱分析可得化合物的分子量为206 g/mol,再结合¹H NMR和¹³C NMR的化学位移和偶合裂分情况以及元素分析的结果,可以认为所制备的化合物**4**与其结构式是相符的.

2.4 废液的回收与利用 微量元素氨基酸螯合物作为饲料及营养添加剂,具有化学稳定性适中、生物效价高、吸收方式和代谢途径特殊等优点,同时具有双重营养及治疗作用.本研究采用离子交换树

脂法对分离提纯化合物 **4** 后的废液进行了研究,发现其中含有未反应的原料 **1**、一甲基化赖氨酸、二甲基化赖氨酸及其它们与 Zn^{2+} 形成的络合物,因此回收的废液中所含的固体或液体制剂可以作为有特殊用途、市场前景广泛的饲料及营养添加剂使用;同时,废液中还含有大量的无机铵盐,可以直接作为肥料用于农作物的增产增收.

参 考 文 献

- [1] FAN Xiao(范晓), GU Ke-Nan(顾柯楠). Marine Medicines(海洋药物)[J], 1986, (2): 39—45
- [2] Takemoto T., Daigo K., Takagi N.. Yakugaku Zasshi[J], 1964, **84**(12): 1176—1179
- [3] Takemoto T., Daigo K., Takagi N.. Yakugaku Zasshi[J], 1964, **84**(12): 1180—1182
- [4] Takemoto T., Daigo K., Takagi N.. Yakugaku Zasshi[J], 1965, **85**: 37—40
- [5] SUN Shi-Xi(孙世锡). The Method to Synthesize a New Marine Drug-Laminine, CN 97 123 269[P], 1999
- [6] SUN Shi-Xi(孙世锡), YAO Li(姚丽), LIU Hui-Xia(刘惠霞), *et al.*. Shandong Medical Industry(山东医药工业)[J], 1995, **14**(2): 7—8
- [7] AN Jian-Qiang(安建强), SUN Shi-Xi(孙世锡). Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis(青岛大学医学院学报)[J], 1991, **27**(2): 124—126
- [8] AN Jian-Qiang(安建强), SUN Shi-Xi(孙世锡). Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis(青岛大学医学院学报)[J], 1995, **31**(4): 296—298
- [9] AN Jian-Qiang(安建强), SUN Shi-Xi(孙世锡). Acta Academiae Medicinae Qingdao Universitatis(青岛大学医学院学报)[J], 2000, **36**(4): 256—258

Simple Method for Synthesizing Laminine

LI Qun*, PENG Yan-Lei, LI Shun-Xin

(Department of Applied Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering and Environment,
Qingdao University of China, Qingdao 266071, China)

Abstract Laminine(**4**) is a kind of non-protein amino acids in the kelp, which can prevent and cure hypertension. Because of its trace amount in the nature, it was always prepared by using bio-mimetic synthesis methods. And none or few of the synthetic methods of compound **4** were reported so far. In this article, with lysine(**1**) as the starting material, compound **4** was prepared with bio-mimetic synthesis method, with a yield of 37.6% and a purity of 97.2%. The structure of compound **4** was determined *via* HPLC, IR, MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR and element analysis, and some of its physical and chemical properties were also studied. The results show that compound **4** is white crystalloid and has no smell, the quasi-molecular ion peak of compound **4** is m/z 207.1, and chemical shift δ 3.63(s, 9H), the features at 2945, 2863 and 1480 cm^{-1} in IR spectrum all show that ε -amino group of compound **4** is fully alkylated. This method could get pure laminine with simple operations, and it could be considered as a green technology with great industrial profits and notable ecological values.

Keywords *L*-Lysine; Laminine; Bio-mimetic synthesis method; Green chemistry

(Ed.: H, J, Z)