

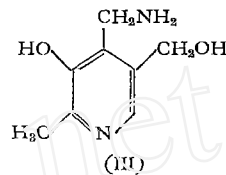
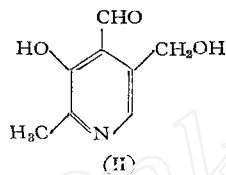
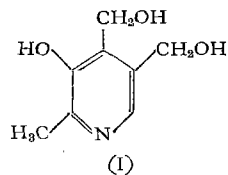
綜 述

維生素 B₆ 合成方法近十年来的进展

夏 莘 強

(湖南制藥厂, 長沙)

維生素 B₆ 类包括三个化合物: 吡哆醇 (pyridoxine, I)、吡哆醛 (pyridoxal, II) 及吡哆胺 (pyridoxamine, III)。通常所称的維生素 B₆ 仅系指吡哆醇。



吡哆醇在体内为蛋白质正常代谢所必需, 它的重要性可与維生素 B₁ 对碳水化合物代谢的关系相比。吡哆醇在体内的生理效用是通过它的醛及胺的化合物发挥的, 吡哆醛在体内组成脱羧辅酶, 促使氨基酸在体内的脱羧作用。吡哆胺则组成氨基转换辅酶, 起着氨基酸与 α -酮酸之间氨基的转换作用。

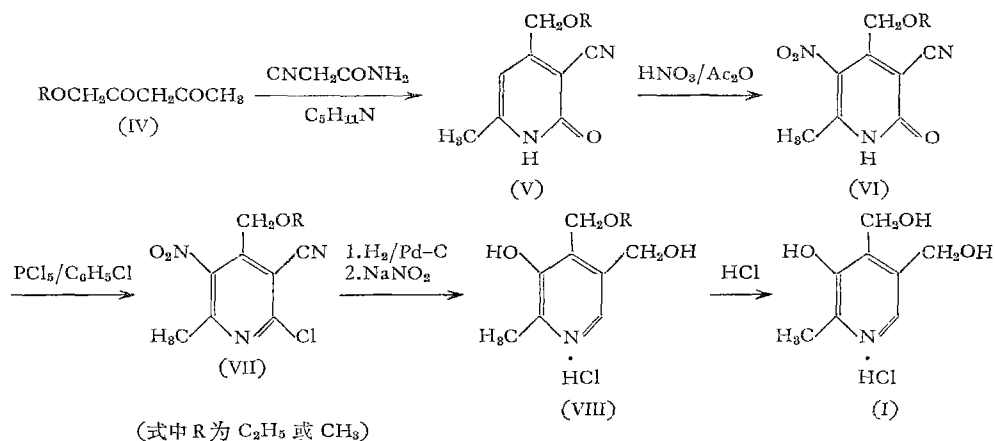
吡哆醇在治疗上用于各种因缺乏維生素 B₆ 而引起的病症: 如癩皮病及其它营养不良的并发症。亦可用于神经错乱、皮肤病、皮肤剥落及消化不良等症的治疗。近年来, 对吡哆醇的生理效用有了更多的了解, 如缺乏该素能引起肝硬化、糖尿病、心肌硬变、以及水分代谢受影响而引起的病症。吡哆醇在放射病治疗的研究上亦已取得了有兴趣的结果。吡哆醇不仅对人体有生理效用, 而且对某些植物(如蕃茄、棉花等)亦有刺激生长作用。

維生素 B₆ 在 1939 年就为 Harris 合成成功^[1], 他系从乙氧基乙酰丙酮和氰乙酰胺环合成 2-甲基-4-乙氧甲基-5-氰基-6-吡啶酮(V), 随后经硝化、氯化、氯化重氮化等反应成(VIII), 后者以酸于加压下水解脱去乙氧基而成吡哆醇。此法以后为各国工业合成制造維生素 B₆ 所采用。此后, 不断地有合成方法的改进及新的合成法研究的报导。早年的有关維生素 B₆ 化学合成方法的进展已有评论^[2]。本文系就近十年来有关合成方法的研究成就, 作一简括的论述。

(一)

經烟酸的氰衍生物合成吡哆醇的方法是最早就研究成功的^[1], 近几年中, 还一直为人们研究改进的基础:

本文于 1963 年 4 月 29 日收到。

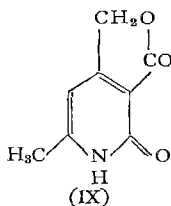


最初(V)的合成是先分别制得氰乙酰胺及乙氧基乙酰丙酮,然后再缩合成(V)的。而现在已经改进简化为将氰乙酰胺、烷氧乙酰丙酮及 2-甲基-4-烷氧甲基-5-氰基-6-吡啶酮(V)的制造合并为一个步骤:将烷氧乙酸甲酯和丙酮在醇钠作用下缩合成烷氧乙酰丙酮的钠盐,不经分离,就加氰乙酸乙酯及氨水,此时生成的氰乙酰胺,在加硫酸时就和烷氧乙酰丙酮钠盐环合成(V),收率以甲氧乙酸甲酯计为 39--55%^[3],我们进行了试验,所得的结果还要高些^[4]。

化合物(V)经用硝酸及酞酐硝化成(VI),收率一般为 65%。(VI)的氯化成(VII)的反应近年来有较多改进:主要是用价廉的氯化剂来代替早年所采用的五氯化磷。据报导^[5]:氯化亚砷或氧氯化磷亦可用作氯化剂,但必需以吡啶作为催化剂,氯化的收率可提高至 80%。如若不用催化剂,收率仅为 60%^[6]。苏联学者重复了上述实验后,指出:用氧氯化磷及吡啶来氯化时,于最好的温度(130—132℃)条件下,仅能获得 65% 的氯化率^[7]。又有试验报告谓^[8],用氧氯化磷氯化时,通过将回收未氯化的产物,再进行氯化,可使氯化率提高至 85% 以上。

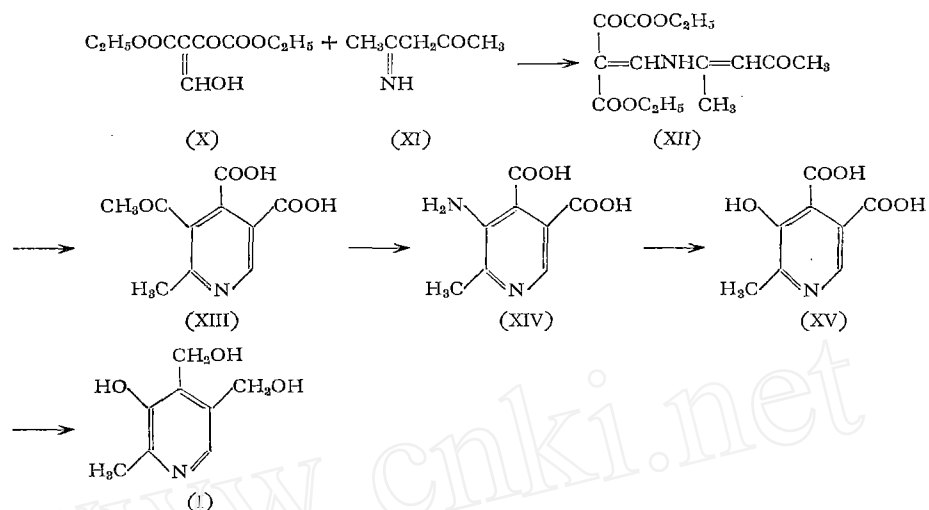
2-甲基-3-羟基-4-甲氧甲基-5-羟甲基吡啶(VIII)系由化合物(VII)经用钨为催化剂加氢还原氰基及硝基,同时脱氯,随即重氯化反应而成的。这三个操作是连续而不分离任何中间体进行的,收率最高可达 73%^[9]。用镍来代钨为催化剂,于常压下进行加氢还原及脱氯的方法已研究成功,收率为 80—90%^[10]。另一方面的改进是:将化合物(VII)先经一般还原法使硝基还原,然后在甲醇的水液中,有碳酸钠下,以 Raney 镍为催化剂,则亦同时可以使氰基还原和脱氯,二步总收率为 90%^[11]。

最后一步,脱甲氧基的反应,仍系密闭加热操作,但收率可略高些,为 70—75%^[6]。虽有将化合物(V)的氰基先水解而制成 4,5-内酯化合物(IX),再来硝化及氯化,提高了这二步的收率,但总的合成收率仍低于原来的方法。

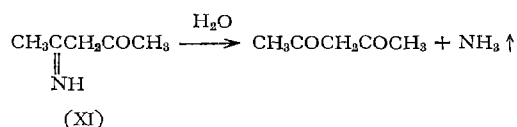


(二)

經吡啶二酸衍生物合成吡哆醇的方法^[12]是以 α -羥次甲基草酰乙酸乙酯(X)与亚氨基乙酰丙酮(XI)縮合成(XII), 然后經环合、迭氮物作用、重氮脲化等反应制成 2-甲基-3-羥基-4, 5-吡啶二酸(XV), 后者用氯化鋰鋁还原就成吡哆醇(I)。



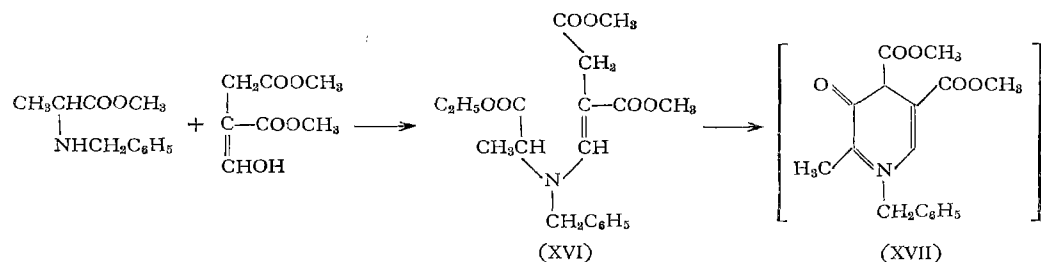
(X)和(XI)生成(XII)化合物的收率是不高的, 仅有 40—60%, 这是因为两者反应时生成的水, 又将(XI)水解成乙酰丙酮及氨的緣故。

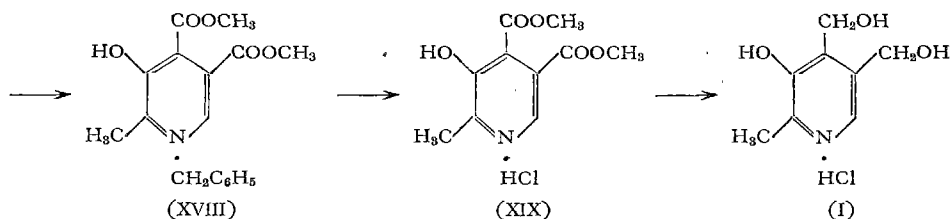


化合物(XII)系在浓硫酸中环合成(XIII)的, 收率为 80%。所得的环合物(XIII)經 Schmidt 反应就成(XIV), 收率为 70%。化合物(XIV)亦可直接由(XII)制得, 但收率略低, 为 50%。

該法总的合成率为 29.4% [对(X)計]。

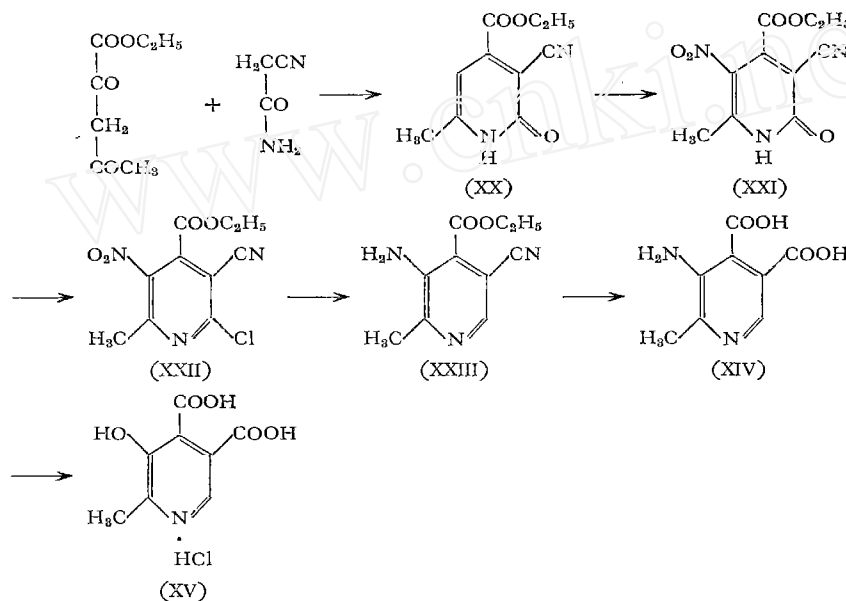
与上法相类似的另一个方法是根据吡哆醇的分子結構可以分析为丙氨酸、甲醛及四碳化合物而提出的。它系由丁二酸的 α -羥次甲基物和 N-苄基丙氨酸甲酯經 Dieckmann 反应成(XVI), 然后經氯化、氫化而成(I)^[13]。





N-苄基丙氨酸甲酯和丁二酸甲酯的羧基甲基物结合成(XVI)的收率为 89.5%,(XVI)在醇钠作用下,就环合成(XVII),以氯化亚砷处理(XVII),就得(XVIII),收率为 63%(对XVI计)。(XVIII)化合物上的苄基是在有钯催化剂下氢化而脱去的,(XIX)的收率有 90%,后者以氯化锂铝还原酯基,就成吡哆醇(I),用氯化锂铝的还原收率为 77%。如用钠硼氢和三氯化铝为还原剂,二甲氧乙基醚为溶剂,则还原率仅为 44%,而有 33%的未还原物回收^[14]。如用二烷锂氢作还原剂,于乙醚中来还原(XIX)的乙酯物,收率可提高为 85%,若(XIX)的 3-位羟基经乙酰或苯甲酰化后再还原,收率还可以高些^[15]。

再应该提到的是属于此类的第三个方法:系用乙酰丙酮酸乙酯与氰乙酰胺经吡啶-4,5-二酸衍生物制成吡哆醇^[14,16]。



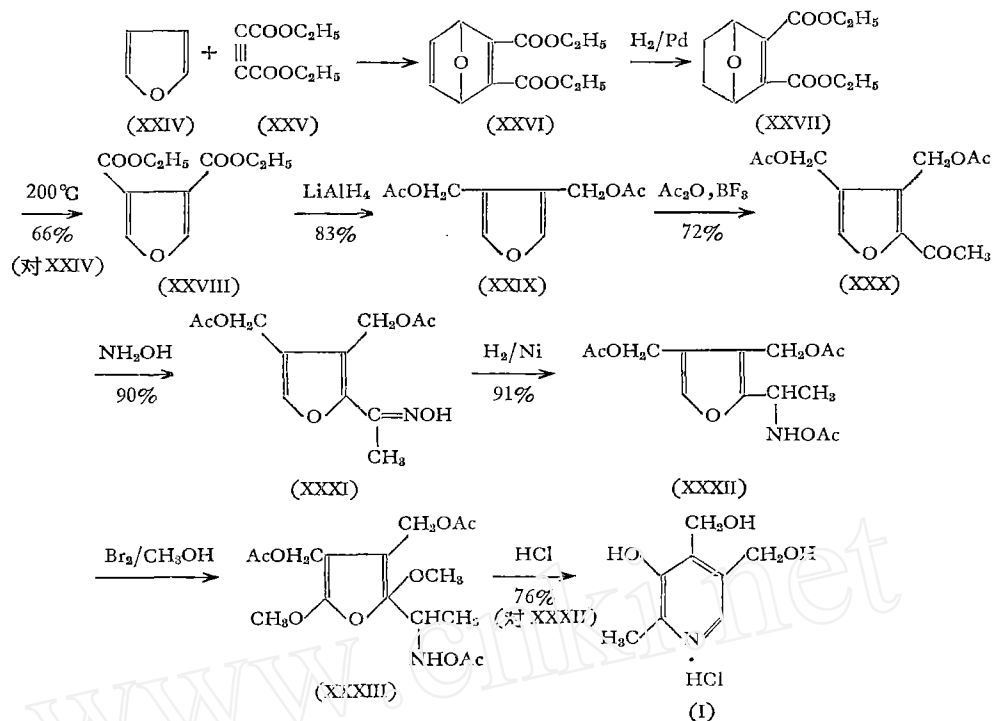
(XX)的收率有 83%,硝化及氯化的收率分别为 67%, 85%。氨基的还原及脱氯反应不用贵金属钯,而先采用铁粉和醋酸使硝基还原成氨基,然后用 Raney 镍为催化剂加氢脱氯而成(XXIII),二步收率可为 88%。而若先将氰基水解后再脱氯,收率可提高为 93%。重氮化的收率有 87%。此法合成(XV)的总收率为 27%。

此类合成法无论就所用原料及操作上,与前节所述的通过烟酸衍生物合成吡哆醇的方法是很类似的,但它们的总收率较高,而都要用高级还原剂。

(三)

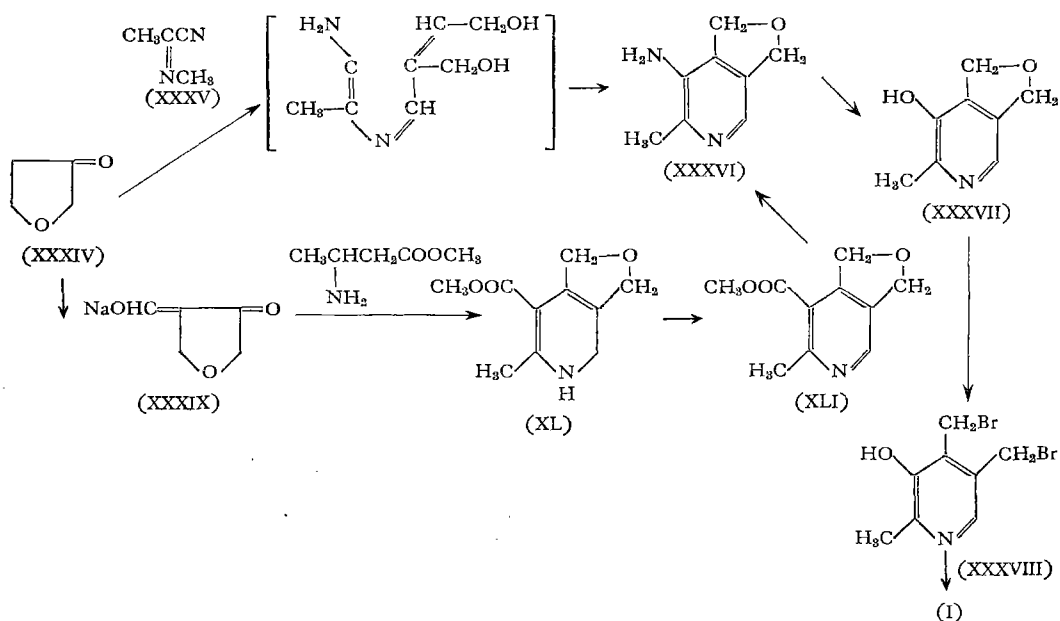
从杂环化合物来合成吡哆醇是新的一类方法,在这方面首先应提到的是用咪喃及丁

炔二酸乙酯为原料的合成方法^[17], 它的合成过程, 如以下方程式所示:



所列过程虽很长, 由于各步收率均较高, 全程收率亦可达 24%, 还是相当高的。所用的试剂在目前看来是难得而昂贵些, 实用意义不大。然而这一方法对以后的通过呋喃衍生物扩环合成吡哆醇的研究的发展, 却有很大作用。

专利记载了二个以 3-四氢呋喃酮为原料的合成方法^[18]:



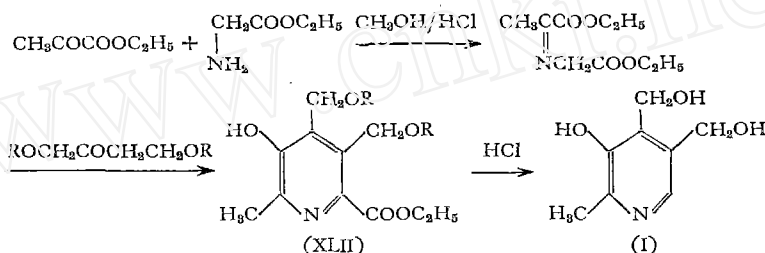
将甲胺通入乙酰脲就可获得 N-甲基亚胺丙脲 (XXXV), 此物和 3-四氢呋喃酮在有六氢吡啶或 N-锂乙基苯胺催化下就缩合成 (XXXVI), 后者经重氮化而成为 (XXXVII), 然后以溴氢酸处理, 使环醚裂环成 4, 5-二溴甲基化合物 (XXXVIII), 再经水解就成吡哆醇 (I). 丁炔二醇或丁酮二醇的醚化合物均可代替 3-四氢呋喃酮用于合成吡哆醇.

另一个由 3-四氢呋喃酮合成吡哆醇的方法是: 3-四氢呋喃酮和甲酸乙酯在有醇钠下作用成 (XXXIX), 然后和 β -氨基丁酸甲酯缩合成 (XL), 再经用双氧水氧化脱氢成 (XLI), 后者经 Schmidt 反应就成 (XXXVI), 复经上述同样反应而制得吡哆醇 (I).

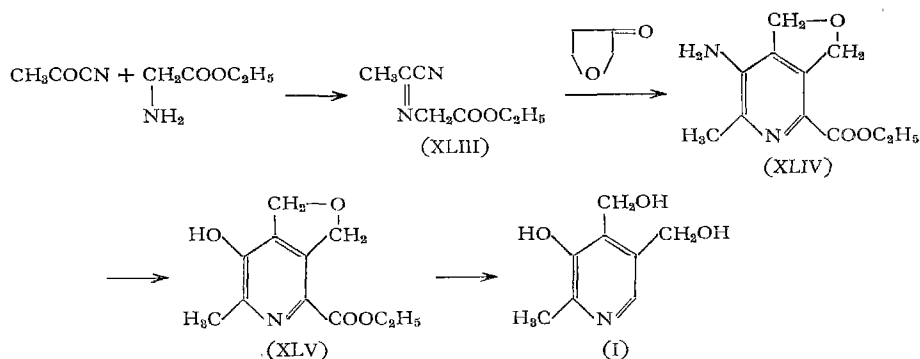
3-四氢呋喃酮系由 3-羟基四氢呋喃经氧化而制得^[19]. 虽有专利谓, 丁炔二醇于醇中经水化反应亦可得 3-四氢呋喃酮, 但经证实, 所得物是 1-羟基-4-乙氧-丁酮-2, 而非四氢呋喃物^[19].

四氢呋喃酮 (XXXIV) 和化合物 (XXXV) 经 (XXXVI)、(XXXVII) 等成吡哆醇的方法最为简单, 但从目前来看, 还很不成熟, 其可靠性尚应进一步加以证实.

更新的合成吡哆醇的方法是^[20], 丙酮酸乙酯和氨基乙酸乙酯加成后, 再与 1, 4-烷氧-丁酮-2 于碱性的甲醇液中缩合闭环成 2-甲基-3-羟基-4, 5-双烷氧基-6-乙氧羰基吡啶 (XLII), 然后于密闭器中, 以盐酸进行水解脱去酯基及烷氧基而成吡哆醇. 其反应过程如下:



乙酰脲同样可以和氨基乙酸乙酯经下列反应而合成吡哆醇^[20].

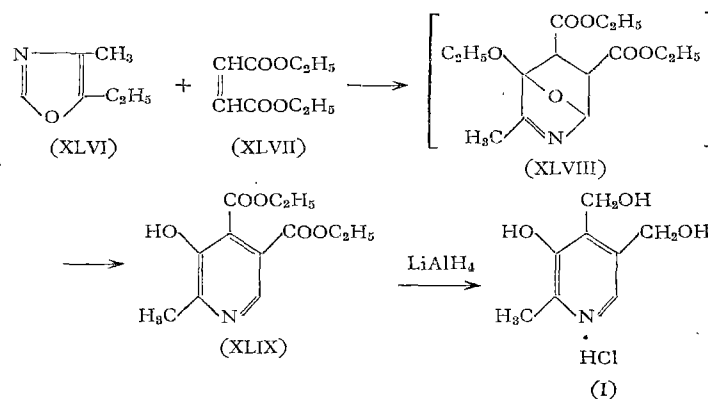


(XLIII) 是由乙酰脲在吡啶中和氨基乙酸乙酯于室温下反应 4 小时后, 蒸去溶剂而制成的. 将 (XLIII) 溶于醚中, 加 3-四氢呋喃酮, 以三甲基苯胺的季胺碱为催化剂, 经 40 小时的回流反应就获得 (XLIV), 复经重氮化羟化后, 得化合物 (XLV), 然后经简单的浓缩操作就可得吡哆醇 (I).

虽然还没有详细的有关合成条件及收率的报导, 但从反应的过程来看, 是前述的

(XXXIV) 和 (XXXV) 成吡哆醇的方法进一步的发展, 而且是较为可靠些。

最近, 又有一个利用杂环化合物制吡哆醇的方法被研究成功了^[2]。



4-甲基-5-乙氧基-1,3-氧氮杂茂 (XLVI) 和 2 个克分子的丁烯二酸乙酯 (XLVII) 于 100°C 共热 2 小时就成 (XLVIII), 后者用酸性醇处理就得吡啶二酸酯衍生物 (XLIX), 它的收率对 (XLVI) 计为 85%。然后按用氢化锂铝还原酯基成醇基的方法, 使 (XLIX) 成吡哆醇。

4-甲基-5-乙氧基-1,3-氧氮杂茂 (XLVI) 可由混旋的氨基丙酸乙酯和甲酸-酞酐反应成 N-甲酰氨基丙酸乙酯, 然后于氯化苄中用五氧化磷脱水而制得, 收率为 46.8% (对氨基丙酸乙酯计)。

此法的合成收率是相当高的, 按文献报导的最高的酯基还原率来计算, 则总的合成收率以 (XLVI) 计可达 68%。唯 (XLVI) 本身的制造收率尚不够理想。

(四)

综合以上所述, 近年来, 维生素 B₆ 合成化学的进展是很大的, 除改进了旧法以外, 还研究成了一些新的方法。

经烟酸氧衍生物合成吡哆醇的方法, 在氯化收率的提高及还原催化剂代用上, 有了显著的改进, 如按文献报导收率计算, 该法的总合成率已超过了 20%, 在眼前来说, 就更有实用价值了。

经吡啶二酸衍生物合成吡哆醇的方法, 收率较高, 操作简便, 但在原料制备上尚应进一步研究, 以便易于制取它们, 并若能解决高级还原剂的来源问题, 则此类方法是很有前途的。

关于利用杂环物为原料的合成方法, 应引起我们巨大的注意, 因为它们提供了极为简便的合成方法, 当前虽然还处于萌芽的阶段, 但若研究加以改进, 很可能成为根本性的革新维生素 B₆ 的化学合成方法, 这应当是合成维生素 B₆ 研究的重要方向之一。

致谢 本文承北京医药工业研究院郭丰文副总工程师指导, 特致谢意。

参 考 文 献

- [1] Harris, S. A.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1245.
 [2] Березовский, В. М.: *Усп. хим.*, 1952, **21**, 40.

- [3] Преображенский, М.: *Труды ВНИВИ*, 1955.
- [4] 郭丰文、夏幸强等: 未发表资料.
- [5] Testa, E., Vecchi, A.: *Gazz. Chim. Ital.*, 1957, **87**, 467.
- [6] Cuiban, F.: *Rev. Chem.*, 1959, **10**, 72; *C. A.*, 1962, **57**, 965.
- [7] Балякина, М. В.: *ЖПХ*, 1962, **35**, 1864.
- [8] 李洪钧、馮大为: 未发表资料.
- [9] Преображенский, Н. А. и др.: *Ж. общ. хим.*, 1961, **31**, 542.
- [10] 日本专利 1958, 5975; *C. A.*, 1959, **53**, 18968.
- [11] 日本专利 1957, 2218; *C. A.*, 1958, **52**, 5483.
- [12] Jones, R. G.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 5244.
- [13] Cohen, A., Hughes, E. G.: *J. Chem. Soc.*, 1952, 4384.
- [14] Blackwood, R. K., Hess, G. B.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6244.
- [15] В. Р. 804236, *C. A.*, 1960, **54**, 7743.
- [16] Wuest, H. M.: *Rec. Trav. Chim.*, 1959, **78** (3), 229.
- [17] Paul, R.: *Bull. Soc. Chim. France*, 1956, **5**, 838.
- [18] U. S. 2734063; *C. A.*, 1956, **50**, 13099; U. S. P. 2,680,743; *C. A.*, 1955, **49**, 6315.
- [19] Юрьев, Ю. К.: *ДАН СССР*, 1952, **1**, 152.
- [20] U. S. P. 2,904,551; *C. A.*, 1961, **55**, 572.
- [21] Harris, S. A.: *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 2705.

www.cnki.net