

铝盐促进的谷氨酸转氨化合成  $\alpha$ -酮戊二酸的研究

吴江 黄少胥\*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

**摘要** 报道了以铝盐为促进剂、通过对谷氨酸向乙醛酸水合物转氨化合成  $\alpha$ -酮戊二酸的简便方法。通过对反应条件的系统优化,发现在少量简单铝盐  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  存在下,在  $\text{pH}=5$  的水溶液中,  $80\text{ }^\circ\text{C}$  下反应 4 h,能够方便地实现谷氨酸向乙醛酸的高效转氨化,  $\alpha$ -酮戊二酸收率最高可达到 87%。该方法原料价廉易得、操作简便、产率优良、提供了一种  $\alpha$ -酮戊二酸的高效、实用合成方法。

**关键词** 谷氨酸;  $\alpha$ -酮戊二酸; 转氨化

Aluminum(III) Salts Promoted Transamination of Glutamic Acid for the Synthesis of  $\alpha$ -Ketoglutaric Acid

Wu, Jiang Huang, Shao-Xu\*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** This paper reports an efficient approach for the synthesis of  $\alpha$ -ketoglutaric acid via Al(III) salt promoted transamination of glyoxylic acid monohydrate with glutamic acid. Under optimized conditions ( $80\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH}=5$ ), the transamination proceeded efficiently in an aqueous solution of glyoxylic acid and glutamic acid in the presence of a catalytic amount of  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , affording  $\alpha$ -ketoglutaric acid in up to 87% yield. This method features inexpensive chemical feedstocks, easy operation and high productivity, thus providing an efficient and practical approach to  $\alpha$ -ketoglutaric acid.

**Keywords** glutamic acid;  $\alpha$ -ketoglutaric acid; transamination

$\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -ketoglutaric acid,  $\alpha$ -KG)是广泛应用于有机合成领域的碳五分子,由于其分子结构中含有两个羧基和一个羰基,使其成为重要的合成片段<sup>[1,2]</sup>;  $\alpha$ -酮戊二酸在医药保健领域可应用于缓解肾病患者的肾脏负担、减少并发症和促进患者手术后的快速恢复等<sup>[3]</sup>;另外,其与鸟氨酸或精氨酸等共同作为运动营养饮料的成分,能够用于快速补充人体能量,临床上还是有效的营养剂。 $\alpha$ -酮戊二酸的多种用途,使其需求量不断增加。

目前  $\alpha$ -酮戊二酸的合成主要包括生物酶法和化学合成方法。前者是通过酶发酵将谷氨酸中的氨基转换为羰基,该类方法已经获得广泛应用,效率虽然高,但所使用的高活性的酶容易失活,对环境也有一定的影响<sup>[4,5]</sup>。后者非酶的化学合成方法种类较多,可以通过各种底物转化得到,例如可以通过草酸二乙酯与乙二酸二乙酯的克莱森缩合生成草酰丁二酸三乙酯,之后再水解、脱羧获得  $\alpha$ -酮戊二酸<sup>[6]</sup>。但总的来说,常规的化学

合成方法路线长、收率低、反应条件剧烈、副产物较多,且合成过程对环境影响较大,这些不利的因素制约了  $\alpha$ -酮戊二酸的化学合成在工业上的应用。

由于谷氨酸的结构与  $\alpha$ -酮戊二酸相似,且价格便宜,天然易得,因此从谷氨酸制备  $\alpha$ -酮戊二酸具有一定的应用价值<sup>[7-9]</sup>。2011 年史一安课题组<sup>[10]</sup>报道羰基转换氨基的反应是可逆的,在各类催化剂的促进下可以进行氨基和羰基的相互转换。另外,在制备  $\alpha$ -酮戊二酸的过程中,铝盐可以用来促进谷氨酸和乙醛酸反应转化为  $\alpha$ -酮戊二酸<sup>[11]</sup>,其机理可能铝离子促进了含金属离子的席夫碱中间体的生成,随后异构化水解得到  $\alpha$ -酮戊二酸。现有的方法虽然能够获得  $\alpha$ -酮戊二酸,但收率不高,且对于各种类型的铝盐并没有经过详尽的研究,反应条件有待进一步优化。本文通过对铝盐种类、反应时间、温度以及  $\text{pH}$  值的考察,实现了谷氨酸到  $\alpha$ -酮戊二酸的高效、简洁转化;同时,反应所生成的副产物甘氨酸也

\* E-mail: hsx@sioc.ac.cn

Received April 27, 2015; revised May 11, 2015; published online May 15, 2015.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shanghai City (No. 13ZR1464900).

上海市自然科学基金(No. 13ZR1464900)资助项目。

可以回收利用, 剩余的无机残渣可以和铝盐一起沉降分离, 使得该方法具有一定的绿色化学的特征。

## 1 结果与讨论

### 1.1 铝盐种类

我们首先以水为溶剂, 使用 0.1 equiv. 的铝盐, 考察不同的铝盐对谷氨酸和乙醛酸水合物反应合成  $\alpha$ -酮戊二酸收率的影响(表 1, Entries 1~5)。该反应在 pH=5 和 100 °C 下进行 30 min, 由表 1 可见, 使用  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{AlPO}_4$  和  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  虽都能够获得所需的产物, 但不同的铝盐表现出较明显的差异。其中, 使用  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  时收率可达 86% (表 1, Entry 5)。而使用硫酸铝获得的产率最低, 仅为 25% (Entry 3)。其它几种铝盐获得的收率在 33%~48% 之间。因此所考察的铝盐中, 十二水合硫酸铝钾的效果最佳。

### 1.2 反应时间及温度

使用 0.1 equiv. 的十二水合硫酸铝钾为催化剂, 进一步考察了谷氨酸和乙醛酸的转氨反应中, 反应时间及反应温度对产率的影响(表 1, Entries 5~12)。在与上述表 1 中 Entry 5 相同的反应条件下, 缩短反应时间为 10 或 15 min, 产物的收率均出现一定程度的下降(表 1, Entries 5 vs 6 and 7)。实验中发现, 在 100 °C 下反应时间延长至 1 h, 反应体系颜色变深, 产物杂质种类明显增多, 导致目标产物收率下降(表 1, Entry 8)。因此在 100 °C 下进行该反应, 时间不宜超过 30 min。随后尝试将反应温度降为 80 °C, 同时反应时间延长至 1 h, 收率为 75% (Entry 9); 进一步延长反应时间为 4 h, 收率上升至 87% (Entry 10)。维持 4 h 的反应时间, 分别降低反应温度至 50 °C 和 25 °C, 产物的收率随之下降(Entries 11, 12)。因此, 在此反应体系中, 优化的反应时间和反应温度分别为 80 °C 和 4 h (Entry 10)。

### 1.3 体系 pH 值的考察

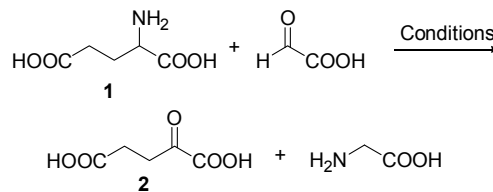
在上述优化的反应条件下, 还考察了反应体系的酸度变化(pH 值)对  $\alpha$ -酮戊二酸 2 收率的影响(表 1, Entries 13~15)。使用 0.1 equiv. 的十二水合硫酸铝钾, 80 °C 下谷氨酸与乙醛酸在水溶液中反应 4 h, 当降低 pH 值为 4 时, 溶液无法变为澄清, 反应收率为 77%; 而将 pH 值从 5 升高至 6 或 7 时, 收率随着 pH 值的升高而下降, 因此该反应体系 pH 值优化为 5。

## 2 结论

本文报道了以铝盐作催化剂, 对谷氨酸和乙醛酸水合物转氨化合成  $\alpha$ -酮戊二酸反应条件的优化, 通过对铝

表 1 铝盐催化合成  $\alpha$ -酮戊二酸 2 的反应条件优化<sup>a</sup>

Table 1 Optimization of reaction conditions for the Al(III)-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -ketoglutaric acid 2



Entry	[Al]	pH	Temp./°C	Time/h	Yield <sup>b</sup> /%
1	$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.5	45
2	$\text{NH}_4\text{Al}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.5	48
3	$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.5	25
4	$\text{AlPO}_4$	5	100	0.5	32
5	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.5	86
6	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.25	81
7	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	0.17	69
8	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	1	81
9	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	80	1	75
10	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	80	4	87
11	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	50	4	73
12	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	25	4	62
13	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	4	80	4	77
14	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	6	80	4	81
15	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	7	80	4	63
16	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	100	1	81
17	$\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	5	80	1	75

<sup>a</sup> (反应条件: 依次加入谷氨酸(8 g, 54.4 mmol), 乙醛酸一水合物(6 g, 65.2 mmol), 铝盐(0.1 molar equiv., 相对于谷氨酸)和水(150 mL), 加入氢氧化钠固体调节体系 pH 至指定值); <sup>b</sup>  $\alpha$ -酮戊二酸 2 的分离收率。

盐种类、反应时间、温度以及 pH 值的考察, 实现了谷氨酸到  $\alpha$ -酮戊二酸高效简洁转化。该方法操作简便, 产率优良。

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪(温度计未经校正); Agilent 400 MHz 型核磁共振仪( $\text{D}_2\text{O}$  为溶剂)。所用试剂均为化学纯, 购自国药, 未经进一步纯化直接用于反应。

### 3.2 实验方法

在 500 毫升圆底瓶中依次加入谷氨酸(8.00 g, 54.4 mmol), 乙醛酸一水合物(6.00 g, 65.2 mmol), 硫酸铝钾十二水合物(2.60 g, 5.5 mmol)和水(150 mL), 加入 NaOH 固体调节溶液 pH 值至 5.0。在 80 °C 下反应 4 h。将反应液冷却至室温, 滴加浓硫酸, 调至 pH=1, 搅拌 1 h 后, 蒸去三分之二的水, 混合物用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥, 旋蒸除去溶剂, 得白色固体产物  $\alpha$ -酮戊二酸(6.9 g), 产率 87%。m.p. 108~109 °C(文献值<sup>[5]</sup>: 109~110 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3.03 (br s, 1H), 2.693 (s, 1H), 2.455 (t, J=

7.6 Hz, 1H), 2.13 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H).

**辅助材料(Supporting Information)**  $\alpha$ -酮戊二酸的核磁共振氢谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

## References

- [1] Stottmeister, U.; Aurich, A.; Wilde, H.; Andersch, J.; Schmidt, S.; Sicker, D. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *32*, 651.
- [2] Barrett, D. G.; Yousaf, M. N. *Macromolecules* **2008**, *41*, 6347.
- [3] Matzi, V.; Lindenmann, J.; Muench, A.; Greilberger, J.; Juan, H.; Wintersteiger, R.; Maier, A.; Smolle-Juettner, F. M. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* **2007**, *32*, 776.
- [4] Liu, W.; Zhang, S.; Wang, P. *J. Biotechnol.* **2009**, *139*, 102.
- [5] Quezada, H.; Marín-Hernández, A.; Arreguín-Espinosa R.; Rumjanek, F. D.; Moreno-Sánchez, R.; Saavedra, E. *FEBS J.* **2013**, *280*, 5737.
- [6] Bottorff, E. M. and Moore, L. L. *Org. Synth.* **1964**, *44*, 67.
- [7] Naidja, A; Siffert, B. *Clay Miner.* **1989**, *24*, 649.
- [8] Garcia-Raso, A.; Deya, P. M.; Saa, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4285.
- [9] Ohgami, N.; Upadhyay, S.; Kabata, A.; Morimoto K.; Kusakabe, H.; Suzuki, H. *Biosens. Bioelectron.* **2007**, *22*, 1330.
- [10] Xiao, X.; Xie, Y.; Su, C.; Liu, M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12914.
- [11] Metzler, D. E.; Olivard, J.; Snell, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 644.

(Cheng, F.)