医药与日化原料

2-叠氮肉桂酸苄酯催化加氢制备 α-氨基酸

范娜娜，李 锐*，马丹丹，李学强
（宁夏大学 化学化工学院，宁夏 银川 750021）

摘要：以叠氮乙酸乙酯与芳香醛为原料，通过醛酯缩合反应、皂化反应及苄酯化反应，合成了 10 个 2-叠氮肉桂酸苄酯类化合物。对 2-叠氮肉桂酸苄酯加氢反应的条件进行了考察，筛选出最优反应条件为：Pd/C（Pd 质量分数 10%）用量为底物质量的 30%、甲醇为溶剂、加氢压力为 3 MPa。通过上述反应条件，可以一步实现底物中 3 个位点（叠氮基团、碳碳双键以及苄基酯）的加氢反应，以 76%~89%的收率合成了一系列 α-氨基酸。核磁监控体系表明：该转化的反应历程虽较为复杂，但最终产物单一。反应后处理简单，只需过滤去除 Pd/C，即可得到纯净的 α-氨基酸产物。

关键词：氨基酸；苯丙氨酸；催化加氢反应；多位点反应；叠氮化合物；医药与日化原料
中图分类号：O629.71 **文献标识码：**A **文章编号：**1003-5214 (2018) 12-2072-06

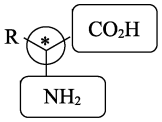
Catalytic Hydrogenation of Benzyl α-Azidocinnamates to α-Amino Acids

FAN Na-na, LI Rui*, MA Dan-dan, LI Xue-qiang
（*College of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan* 750021, *Ningxia, China*）

Abstract: A new method for the preparation of α-amino acids was designed and realized by using a hydrogenation reaction. Ten benzyl α-azidocinnamates were prepared from ethyl 2-azidoacetate with aromatic aldehydes through the following combined processes of condensation of aldehyde and ester, saponification of methyl α-azidocinnamates and esterification of α-azidocinnamic acids with benzyl alcohol. Then, the hydrogenation of benzyl α-azidocinnamates was investigated. The optimized conditions were obtained as follows: Pd/C (mass fraction of Pd is 10%) dosage 30% of the substrate mass, using methanol as solvent, hydrogen gas pressure 3 MPa. Under these conditions, the three-site conversion was featured with the combination of the reduction of azido group, the hydrogenation of C═C bond and the hydrogenolysis of benzyl ester, efficiently affording the corresponding α-amino acids in 76%~89% yields. The NMR analysis of the reaction mixture indicated that although the hydrogenation process complicated, the ultimate product was clearly delivered. The pure α-amino acids were obtained by a very simple filtration to remove the Pd/C catalyst.

Key words: α-amino acid; phenylalanine; catalytic hydrogenation; multisite conversion; azides; drug and cosmetic materials
Foundation items: National Nature Science Foundation of China (21762035, 21662026); Science and Technology Innovation Leading Talent Training Program of Ningxia Province (KJT2015002)

α-氨基酸（结构如下所示）中含有 3 个要素，即：氨基、羧基以及氨基碳的立体化学中心。α-氨基酸不仅在生命活动中有重要作用，且被广泛应用于食品、饲料、药物及生物降解塑料的生产中。在合成化学领域，此类化合物也有特别广泛的应用，是重要的合成砌块[1]，可用作手性小分子来催化不对称 Aldol 反应[2]，Michael 加成[3]等转化。



1

R = H, alkyl, Ar

收稿日期：2018-06-08; **定用日期：**2018-11-23; **DOI:** 10.13550/j.jxhg.20180424
基金项目：国家自然科学基金（21762035、21662026）；宁夏回族自治区“科技创新领军人才培养计划”（KJT2015002）
作者简介：范娜娜（1991—），女，硕士生。**联系人：**李 锐（1980—），女，副教授，博士，电话：0951-2062274，E-mail：ruili@nxu.edu.cn。

α-氨基酸经典的化学合成法是 Strecker 合成[4-5]。Strecker 策略是醛或酮与氰化钠（羧基前体）、氯化铵（氨基前体）反应，生成α-氨基腈（立体化学中心产生步骤），经水解生成消旋体α-氨基酸。如果再对α-氨基酸进行拆分，最终将得到手性α-氨基酸。近年来，使用手性助剂及手性催化剂进行 Strecker 法合成α-氨基酸衍生物获得长足发展[5-6]，但其产物仍需要通过额外的步骤来脱除手性助剂以及氨基羧基上的保护基团，才可得到氨基酸本身。此外，α-烯胺酯的不对称加氢反应也是制备α-氨基酸衍生物的重要手段[7]，用于治疗帕金森症的左旋多巴就是通过该策略来实现的[8]。但是上述研究方法依然需要通过多步转化依次来引入氨基、羧基以及立体化学中心这 3 个要素，要想得到α-氨基酸还需要通过额外的化学转化来进行氨基保护基以及羧基保护基的脱除。

基于本课题组一直开展杂原子取代烯烃的加氢反应研究[9-10]，本文设计合成了以 2-叠氮肉桂酸苄酯为反应物，以催化氢化为关键步骤实现叠氮基团的还原、碳碳双键的加氢以及苄基酯的氢解脱除。最终，通过对 2-叠氮肉桂酸苄酯进行一次催化加氢操作，完成α-氨基酸消旋体的高效制备。上述策略为α-氨基酸的快速合成提供了新的方法，且可以将该转化的后处理变得简单。

1　实验部分

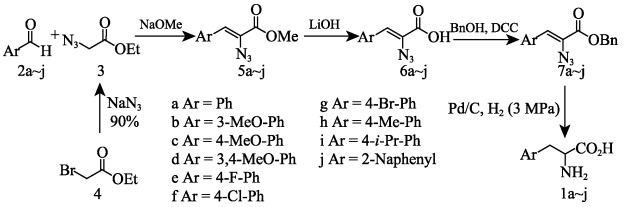
1.1　试剂与仪器

溴乙酸乙酯（质量分数 97%）、甲醇钠（质量分数 99%）、苯甲醛（质量分数 98%）、3-甲氧基苯甲醛（质量分数 98%）、4-甲氧基苯甲醛（质量分数 99%），百灵威科技有限公司；3,4-二甲氧基苯甲醛（质量分数 98%）、4-氟苯甲醛（质量分数 98%）、4-氯苯甲醛（质量分数 98%）、4-溴苯甲醛（质量分数 98%）、4-甲基苯甲醛（质量分数 98%）、4-异丙基苯甲醛（质量分数 98%）、2-萘甲醛（质量分数 98%），北京伊诺凯科技有限公司；苄醇（BnOH）（质量分数 98%）、叠氮钠（质量分数 98%）、Pd/C（Pd 质量分数 10%）、二环己基碳二亚胺（DCC，质量分数 99%）、4-二甲氨基吡啶（DMAP，质量分数 99%），美国 Acros Organics 公司；有机滤膜（25 mm PTFF 水系过滤膜），天津津腾实验设备有限公司；四氢呋喃、甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯（EtOAc）、石油醚（PE），均为 AR，用前进行了常规除水。

PerkinElmer Spectrum Two 红外光谱仪，美国 Perkin 公司；SGW X-4B 显微熔点仪，上海精密科学仪器有限公司物理光学仪器厂；400 MHz 超导傅里叶核磁共振波谱仪，瑞士 Bruker 公司；LTQ Orbitrap XL 高分辨质谱仪，美国 Thermo Fisher 公司。

1.2　步骤

氨基酸 1 的合成路线如下所示。



反应底物 7 参考相关文献[10-13]方法合成，通过常规的化学转化来制备。以氨基酸 1a 的合成为例，阐述其合成步骤。其他氨基酸的合成过程与之类似。

1.2.1　化合物 3 的合成[9]

在氮气保护下，将溴乙酸乙酯 4（13.36 g，80 mmol）溶解于甲醇（24 mL）与水（20 mL）的混合溶剂中，随后在磁力搅拌下加入 NaN_3（6.5 g，100 mmol）。将反应体系加热至 70 ℃，反应 8 h，随后冷却至室温。向反应体系中加入水（40 mL），以二氯甲烷（50 mL×3 次）萃取反应液，合并有机相，依次经过水（50 mL）与饱和食盐水（50 mL）洗涤、无水硫酸钠干燥后浓缩，快速柱层析〔*V*(EtOAc)∶*V*(PE) = 1∶30〕，得到淡黄色油状液体 3（9.84 g，收率 90%）。R_f（比移值）：0.64〔*V*(EtOAc)∶*V*(PE) = 1∶10〕；^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，*δ*: 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H)；^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，*δ*: 14.3, 50.5, 62.0, 168.4。

1.2.2　化合物 5a 的合成[10,13]

氮气保护下，将甲醇钠（1.94 g，36 mmol）溶解于无水甲醇（100 mL）中，然后将体系降温至 –15 ℃，向其中缓慢滴加叠氮乙酸乙酯 3（9.03 g，70 mmol）和苯甲醛（2.55 g，24 mmol）的甲醇（20 mL）溶液。滴加完成后，在 0 ℃下继续搅拌反应 24 h，随后加入水（30 mL）淬灭反应。乙酸乙酯（40 mL×3 次）萃取，合并有机相，依次通过水（20 mL）与饱和食盐水（10 mL×2 次）洗涤、无水硫酸钠干燥后浓缩、快速柱层析〔*V*(EtOAc)∶*V*(PE) = 1∶25〕，最终得到产物黄色固体 5a(1.85 g，收率 38%)。R_f：0.55〔*V*(EtOAc)∶*V*(PE) = 1∶10〕；^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，*δ*: 3.92 (s, 3 H), 6.92 (s, 1 H), 7.34~7.42 (m, 3 H), 7.81~7.83 (m, 2 H)；^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，*δ*: 53.1, 125.5, 125.8, 128.6 (2，指该化学位移处有两个碳原子，下同), 129.6, 130.7 (2), 133.3, 164.2。

1.2.3　化合物 6a 的合成[13]

将 2-叠氮肉桂酸甲酯 5a（1.60 g，2 mmol）溶

解到四氢呋喃（16 mL）中，随后加入氢氧化锂（3.36 g，80 mmol）与水（16 mL）。在室温下反应 20 h，加入盐酸（2 mol/L，15 mL）淬灭反应，调节反应体系 PH 至 3 左右。用乙酸乙酯（30 mL×3 次）萃取反应体系，合并有机相，依次通过水（20 mL）和饱和食盐水（20 mL×2 次）洗涤、无水硫酸钠干燥后浓缩、快速柱层析〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：2〕，得到黄色片状固体 6a（1.47 g，收率 99%）。6a, R_f: 0.64〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：1〕; ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz)，δ: 6.92 (s, 1 H), 7.33~7.43 (m, 3 H), 7.84~7.86 (m, 2 H); ^{13}CNMR (DMSO-d_6, 100 MHz)，δ: 124.0, 126.1, 128.6 (2), 129.3, 130.3 (2), 133.1, 164.7。

1.2.4　化合物 7a 的合成

氮气保护下，将 2-叠氮肉桂酸 6a（379 mg，2.0 mmol）溶解于干燥的二氯甲烷（10 mL）中，0 ℃下向体系中依次加入苄醇（478 mg，4.0 mmol）、DCC（455.0 mg，2.2 mmol）与 DMAP（13.4 mg，0.1 mmol）。反应体系自然恢复至室温并继续反应 20 h，随后经过滤、浓缩滤液并柱层析〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：20〕，得到黄色固体 7a（528 mg，收率 94%）。7a, m.p. 38~39 ℃; R_f: 0.52 〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 5.35 (s, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.32~7.47 (m, 8 H), 7.80~7.81 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 68.0, 125.4, 125.9, 128.6 (2), 128.7 (2), 128.8, 128.8 (2), 129.6, 130.8 (2), 133.2, 135.3, 163.5; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1712，2121。

1.2.5　氨基酸 1a 的合成

室温下，将 2-叠氮肉桂酸苄酯 7a（109.7 mg, 0.39 mmol）的甲醇（1.6 mL）溶液加入到高压反应釜套管中，并加入 Pd/C（32.9 mg），用氮气置换反应釜中的空气 3 次，随后接入氢气置换反应釜中的氮气 3 次，最后充入氢气，加压至 3 MPa。常温下，继续搅拌 3 h，随后在通风橱中接入氮气将高压反应釜中的氢气置换，打开高压反应釜，用有机滤膜减压过滤反应液，并以甲醇（30 mL）、二氯甲烷（10 mL）分多次浸洗滤膜上不溶固体。收集滤液后减压蒸除溶剂，即可得到白色固体粉末 1a（54.1 mg，收率 84%）。1a，白色固体，已知化合物[14]; 收率 84%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 3.08 (dd, *J* = 7.6、14.4 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J* = 5.2、14.4 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 5.2 、7.6 Hz, 1 H), 7.27~7.45 (m, 5 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 36.3, 56.0, 127.6, 129.0 (2), 129.3 (2), 135.0, 173.9；HRMS (ESI-TOF)，*m*/*Z*: $[M + H]^+$ for $C_9H_{12}NO_2$ 理论值：166.0863, 实测值：166.0866。

1.2.6　底物 7 的波谱学数据

2-叠氮肉桂酸苄酯 7b、7c、7d、7e、7f、7g、7h、7i 以及 7j 的合成过程同 7a，其波谱学数据如下：

7b，棕色固体；收率 97%；m.p. 75~76 ℃；R_f: 0.41〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 3.77 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 6.82~6.86 (m, 2 H), 7.19~7.40 (m, 8 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 55.4, 68.0, 115.5, 115.6, 123.6, 125.6, 125.7, 128.7 (2), 128.78, 128.83 (2), 129.5, 134.4, 135.2, 159.5, 163.5; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1711, 2118。

7c，黄色固体；收率 66%；m.p. 72~73 ℃；R_f: 0.41〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 3.84 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.91~6.94 (m, 3 H), 7.37~7.48 (m, 5 H), 7.80~7.82 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 55.4, 67.7, 114.0 (2), 123.0, 125.9, 126.0, 128.6 (2), 128.7, 128.8 (2), 132.6 (2), 135.4, 160.6, 163.7; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1708, 2117 cm^{-1}。

7d，棕色固体；收率 67%；m.p. 108~109 ℃；R_f: 0.21 〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：5〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 3.915 (s, 3 H), 3.918 (s, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.34~7.50 (m, 6 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 56.0 (2), 67.9, 110.7, 113.0, 123.2, 125.1, 126.1, 126.2, 128.7 (3), 128.8 (2), 135.4, 148.6, 150.3, 163.7; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1706, 2118。

7e，黄色固体；收率 85%；m.p. 46~47 ℃；R_f: 0.47〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 5.37 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.06~7.12 (m, 2 H), 7.40~7.51 (m, 5 H), 7.81~7.86 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 67.9, 115.6 ($J_{F\text{-}C\text{-}C}$ = 22 Hz, 2 C), 124.4, 124.9 ($J_{F\text{-}C\text{-}C\text{-}C\text{-}C}$ = 2 Hz, 1 C), 128.6 (3), 128.70, 128.74 (2), 129.4 ($J_{F\text{-}C\text{-}C\text{-}C\text{-}C}$ = 3 Hz, 1 C), 132.7 ($J_{F\text{-}C\text{-}C\text{-}C}$ = 9 Hz, 2 C), 135.1, 163.0 ($J_{F\text{-}C}$ = 250 Hz, 1 C), 163.3; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1713，2121。

7f，棕色固体；收率 81%；m.p. 61~62 ℃；R_f: 0.57〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 5.35 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.33~7.48 (m, 7 H), 7.74~7.77 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 68.1, 124.2, 125.8, 128.7(2), 128.8 (2), 128.8, 128.8 (2), 131.7, 131.9 (2), 135.1, 135.3, 163.2; IR (film)，ν/cm^{-1}：1714，2123。

7g，棕色固体；收率 72%；m.p. 74~75 ℃；R_f: 0.54〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 5.36 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.36~7.51 (m, 7 H), 7.67~7.69 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 68.1, 123.8, 124.3, 126.0, 128.8 (2), 128.9 (3), 131.8 (2), 132.1, 132.1 (2), 135.1, 163.3; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1713，2122。

7h，淡黄色固体；收率 74%；m.p. 45~46 ℃；R_f: 0.54〔*V*(EtOAc)：*V*(PE) = 1：10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 2.38 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.37~7.47 (m, 5 H),

7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 21.7, 67.9, 124.4, 126.1, 128.7 (2), 128.7, 128.8 (2), 129.4 (2), 130.5, 130.8 (2), 135.3, 140.1, 163.7; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1712，2121。

7i，黄色固体；收率 79%；m.p. 38~39 ℃；R_f: 0.56〔V(EtOAc)∶V(PE) = 1∶10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.88~2.92 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35~7.44 (m, 5 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 23.9 (2), 34.2, 67.9, 124.5, 126.1, 126.7 (2), 128.6 (2), 128.7, 128.8 (2), 130.8, 130.9 (2), 135.3, 150.9, 163.6; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1709，2120。

7j，黄色固体；收率 78%；m.p. 58~59 ℃；R_f: 0.51〔V(EtOAc)∶V(PE) = 1∶10〕; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz)，δ: 5.44 (s, 2 H), 7.41~7.59 (m, 8 H), 5.76 (s, 1 H), 7.87~7.90 (m, 2 H), 8.03~8.15 (m, 2 H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 100 MHz)，δ: 68.1, 122.8, 123.5, 125.3, 126.1, 126.8, 127.3, 128.4, 128.6 (2), 128.8, 128.9 (2), 128.9, 129.5, 129.9, 131.7, 133.6, 135.3, 163.3; IR (film)，ν/cm^{-1}: 1713, 2122。

1.2.7　氨基酸 1 的波谱学数据

α-氨基酸 1b、1c、1d、1e、1h、1i 以及 1j 的合成过程同 1a，且均为已知化合物，其波谱学数据如下：

1b，已知化合物[15-16]，加氢反应时间为 4 h，黄色固体; 收率 83%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 3.04 (dd, J = 8.0、14.4 Hz, 1 H), 3.22 (dd, J = 5.2、14.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 5.2、8.0 Hz, 1 H), 6.86~6.92 (m, 3 H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 36.2, 55.2, 55.8, 113.2, 114.8, 122.0, 130.3, 136.7, 159.1, 173.8；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{10}H_{14}NO_3$ 理论值：196.0968, 实测值：196.0969。

1c，已知化合物[14,16]，加氢反应时间为 4 h，黄色固体; 收率 78%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 2.97 (dd, J = 7.6、14.8 Hz, 1 H), 3.12 (dd, J = 5.2、14.8 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.85 (dd, J = 5.2、7.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 35.3, 55.1, 55.9, 114.3 (2), 127.3, 130.5 (2), 158.1, 173.9；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{10}H_{14}NO_3$ 理论值：196.0968, 实测值：196.0969。

1d，已知化合物[16-17]，加氢反应时间为 4 h，黄色固体; 收率 76%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 2.87 (dd, J = 8.0、14.4 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 4.8、14.4 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.77 (dd, J = 4.8、8.0 Hz, 1 H), 6.65~6.86 (m, 3 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 35.8, 55.4 (2), 55.8, 111.8, 112.4, 122.0, 127.8, 147.3, 148.1, 173.8；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{11}H_{16}NO_4$ 理论值：226.1074, 实测值：226.1074。

1e，已知化合物[14,18]，加氢反应时间为 8 h，白色固体; 收率 83%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 3.08 (dd, J = 7.6、14.4 Hz, 1 H), 3.21 (dd, J = 5.6、14.4 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 5.6、7.6 Hz, 1 H), 7.06~7.12 (m, 2 H), 7.24~7.28 (m, 2 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 35.5, 55.9, 115.6 ($J_{F\text{-}C-C}$ = 22 Hz, 2 C), 130.7 ($J_{F\text{-}C-C-C-C}$ = 3 Hz, 1 C), 131.0 ($J_{F\text{-}C-C-C}$ = 8 Hz, 2 C), 162.0 ($J_{F\text{-}C}$ = 242 Hz, 1 C), 173.7；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_9H_{11}FNO_2$ 理论值：184.0768, 实测值：184.0767。

1h，已知化合物[19]，加氢反应时间为 3 h，白色固体; 收率 84%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 2.23 (s, 3 H), 2.98 (dd, J = 8.0、14.8 Hz, 1 H), 3.14 (dd, J = 5.2、14.8 Hz, 1 H), 3.86 (dd, J = 5.2、8.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 4 H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 4 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 20.0, 35.8, 55.9, 129.2 (2), 129.5 (2), 131.7, 137.7, 173.9；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{10}H_{14}NO_2$ 理论值：180.1019, 实测值：180.1019。

1i，已知化合物[20]，加氢反应时间为 3 h，白色固体; 收率 82%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 2.86~2.95 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 8.0、14.4 Hz, 1 H), 3.22 (dd, J = 5.2、14.4 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 5.2、8.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 23.2 (2), 33.2, 36.0, 56.1, 127.1 (2), 129.5 (2), 132.6, 148.9, 174.2；HRMS (ESI- TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{12}H_{18}NO_2$ 理论值：208.1332, 实测值：208.1331。

1j，已知化合物[14,21-22]，加氢反应时间为 3 h，白色固体; 收率 89%; ^{1}HNMR (D_2O, 400 MHz)，δ: 3.37 (dd, J = 9.6、14.4 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 5.2、14.4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 5.2、9.6 Hz, 1 H), 7.44~7.51 (m, 2 H), 7.57~7.67 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); ^{13}CNMR (D_2O, 100 MHz)，δ: 33.9, 55.3, 123.1, 125.7, 126.3, 126.8, 128.1, 128.4, 129.0, 131.2, 131.3, 133.7, 174.0；HRMS (ESI-TOF)，m/Z: $[M + H]^+$ for $C_{13}H_{14}NO_2$ 理论值：216.1019, 实测值：216.1019。

2　结果与讨论

2.1　底物制备过程

参考相关文献[10-13]，以芳香醛 2 与叠氮乙酸乙酯 3 为起始原料来合成反应底物 7，底物制备过程中的各步反应收率如表 1 所示。

表 1　2-叠氮肉桂酸苄酯的制备

Table 1　Preparation of benzyl α-azidocinnamates

序号	芳香醛	反应条件 [a]	5 收率/%[a]	反应条件 [b]	6 收率/%[b]	反应条件 [c]	7 收率/%[c]
1	2a (Ar = Ph)	4（用量 290%，以 2 的物质的量为基准），NaOMe（用量 150%，以 2 的物质的量为基准），无水 MeOH，0 ℃，24 h	38	LiOH, THF/H_2O, rt, 10~48 h	99	BnOH（用量 200%，以 6 的物质的量为基准），DCC（用量 110%，以 6 的物质的量为基准），DMAP（用量 5%，以 6 的物质的量为基准），CH_2Cl_2，rt，20 h	94
2	2b (Ar = 3-MeO-Ph)		55		99		97
3	2c (Ar = 4-MeO-Ph)		56		99		66
4	2d (Ar = 3,4-MeO-Ph)		42		91		67
5	2e (Ar = 4-F-Ph)		53		95		85
6	2f (Ar = 4-Cl-Ph)		49		95		81
7	2g (Ar = 4-Br-Ph)		41		99		72
8	2h (Ar = 4-Me-Ph)		52		93		74
9	2i (Ar = 4-*i*-Pr-Ph)		58		95		79
10	2j (Ar = 2-Naphenyl)		61		94		78

a：关于化合物 5 的代表性合成过程，参见前文 5a 的制备；b：关于化合物 6 的代表性合成过程，参见前文 6a 的制备；c：关于化合物 7 的代表性合成过程，参见前文 7a 的制备。

叠氮乙酸乙酯 3 是通过常规的溴乙酸乙酯 4 叠氮化反应获得，随后通过芳香醛与叠氮乙酸乙酯的缩合反应，制备 2-叠氮肉桂酸甲酯 5。需要指出的是，在醛酯的缩合反应中，由于使用甲醇作为溶剂，其用量远高于反应底物，缩合后的产物发生了酯交换反应。反应初期，生成了 2-叠氮肉桂酸甲酯和乙酯混合物。但随着时间延长至 24 h 后，2-叠氮肉桂酸甲酯成为主要产物。所有的醛酯缩合产物 5a~5j 的核磁氢谱均在 δ 3.9 附近出现了单峰，核磁碳谱均在 δ 53 附近出现了甲氧基特征峰，这些核磁信号表明所生成的产物为甲基酯。可能由于叠氮酯 4 本身在碱性条件下会发生 Claisen 酯缩合反应，使得醛酯缩合反应的收率在 38%~61%。随后，对甲酯 5 进行皂化，使用的是经典的 LiOH 皂化条件，通过 TLC〔V(EtOAc)：V(PE) = 1：1〕监控，反应在 10~48h 内完成，均可以高收率获得 2-叠氮肉桂酸 6。所有皂化反应产物的核磁图谱中甲氧基（氢谱 δ 3.9 附近，碳谱 δ 53 附近）信号均已消失，表明产物为羧酸结构。最后，对化合物 6 进行苄酯化反应，使用 DCC/DMAP 反应条件，制备底物 2-叠氮肉桂酸苄酯 7。对于绝大部分酯化反应而言，产物收率均较高。叠氮羧酸 6c 与 6d 在进行苄酯化反应时，收率略有降低。原因在于芳环对位存在甲氧基取代。由于芳环对位甲氧基显著的供电子效应，影响了羧基的电子云分布，降低了 6c 与 6d 进行酯化反应的活性，最终导致生成苄基酯 7c 与 7d 的收率略有降低。苄酯化反应产物的核磁图谱中均出现苄氧基的特征信号（氢谱 δ 5.3 附近单峰，碳谱 δ 68 附近），且芳环区氢数与碳数增加，表明其结构为苄基酯。

2.2　加氢反应过程

对 2-叠氮肉桂酸苄酯的 3 个位点进行加氢还原反应是以 Pd/C 为催化剂，氢气为氢源展开的。具体考察了催化剂用量、溶剂种类及加氢压力对 2-叠氮肉桂酸苄酯 7a 加氢反应的影响，结果如表 2 所示。结果表明，以甲醇为溶剂、Pd/C 用量为 7a 质量的 10%、加氢压力为 2 MPa 时，通过核磁监控，发现反应体系复杂，生成了多种产物；提高催化剂用量时，反应效率可以提升，转化得以实现；提高加氢反应的压力，可以有效缩短反应时间；此外，从加氢效率以及速度来看，甲醇作为溶剂，其效果比乙醇以及四氢呋喃更好。

表 2　2-叠氮肉桂酸苄酯 7a 的加氢反应条件筛选

Table 2　Optimization of the hydrogenation conditions for compound 7a

序号	Pd/C 用量/%	溶剂	加氢压力/MPa	反应时间/h	反应结果
1	10	MeOH	2	24	体系混乱
2	20	MeOH	2	24	反应未完全，1a 收率 56%
3	30	MeOH	2	24	1a 收率 75%
4	30	MeOH	3	3	1a 收率 84%
5	30	EtOH	3	10	1a 收率 80%
6	30	THF	3	24	体系混乱

通过对上述反应条件的优化，最终选择 Pd/C 用量为 30%（以 7a 的质量为基准，下同）、甲醇为溶剂、加氢压力为 3 MPa 作为优选条件进行底物拓展，实现消旋体氨基酸 **1** 的合成，结果见表 3。

由 3 表可知，所有叠氮肉桂酸苄酯均可被多位点加氢，以较高收率生成相应的氨基酸产物。在加氢反应过程中，芳环上连有吸电子基团时，往往需要更长的反应时间。加氢反应所得产物均为已知化合物，其核磁数据与已有文献相符，且高分辨质谱测得值与理论值的相对误差在百万分之五以下，证明产物的结构无误。

表 3　2-叠氮肉桂酸苄酯的催化加氢反应

Table 3　Catalytic hydrogenation of the benzyl α-azidocinnamates

序号	反应底物	产物	反应时间/h	产率/%
1	7a (Ar = Ph)	1a	3	84
2	7b (Ar = 3-MeO-Ph)	1b	4	83
3	7c (Ar = 4-MeO-Ph)	1c	4	78
4	7d (Ar = 3,4-MeO-Ph)	1d	4	76
5	7e (Ar = 4-F-Ph)	1e	8	83
6	7f (Ar = 4-Cl-Ph)	1a	8	80
7	7g (Ar = 4-Br-Ph)	1a	8	79
8	7h (Ar = 4-Me-Ph)	1h	3	84
9	7i (Ar = 4-*i*-Pr-Ph)	1i	3	82
10	7j (Ar = 2-Naphenyl)	1j	3	89

2-叠氮肉桂酸苄酯在进行加氢反应时，会涉及到叠氮基团的还原、碳碳双键的加氢以及苄基酯的脱除，三个位点的反应活性存有差异。在多个底物加氢实验过程中，曾选择不同反应时间点，使用核磁来监控反应体系。结果显示，反应体系从一开始就十分复杂，无法识别具体是哪一个位点会优先加氢。但幸运的是，随着时间推移，反应体系会越来越干净，最后得到非常单一的 α-氨基酸产物。分析该转化反应历程复杂的可能原因如下：(1)在底物的加氢反应中，由于 3 个反应位点都会参与，则可能会生成单位点、双位点以及三位点加氢的产物；(2)在 Pd/C 加氢条件下，3 个反应位点的活性差异可能无法有效区分，因此单位点反应产物以及双位点反应产物并不单一，导致体系比较复杂；(3)如果叠氮基团优先于碳碳双键的还原，初级产物烯胺酯或烯胺羧酸可能异构为亚胺酯或亚胺羧酸，甚至可能被水解为酮酯或酮酸，这更增加了反应体系的混乱度。

2.3　底物适用范围考察

为了考察芳环上电子效应对加氢反应的影响，在底物结构中引入一系列富电子与缺电子因素，所有底物的加氢反应都可以有效发生。但是，在对底物 7f 与 7g 进行加氢反应时，观察到了芳环上卤素的脱除，这涉及到第 4 个反应位点的加氢。对于所有底物，只要反应时间足够，最终都会得到核磁谱图显示单一的 α-氨基酸产物，整个转化的收率为 76%~89%。反应后处理非常简单，只涉及到简单的过滤洗涤。作者认为，通过多次充分洗涤 Pd/C，该转化的收率有望进一步提高。在对底物 7f 以及 7g 进行加氢反应时，不仅发生了叠氮还原、双键加氢以及苄基脱除反应，还发生了芳环上脱氯脱溴的反应，其加氢产物为 1a。其中，底物 7f 加氢生成 1a 的反应时间为 8 h，收率为 80%；底物 7g 加氢生成 1a 的反应时间为 8 h，收率为 79%。因此，该策略在用于制备芳环上连有氯以及溴取代基的氨基酸时存在一定的局限性。

3　结论

本文以叠氮乙酸乙酯与芳香醛为原料，依次通过醛酯缩合反应、皂化反应以及苄酯化反应，合成了 10 个 2-叠氮肉桂酸苄酯类化合物。随后对其进行 Pd/C 催化加氢，以 76%~89%的收率合成了一系列 α-氨基酸。该转化的优势在于反应后处理简单，反应高效，为 α-氨基酸的合成提供了一种新的有效策略。

参考文献：

[1] Blaser H U. The chiral pool as a source of enantloselective catalysts and auxiliaries[J]. Chemical Reviews, 1992, 92(5): 935-952.

[2] Tang Z, Yang Z H, Chen X H, *et al*. A highly efficient organocatalyst for direct aldol reactions of ketones with aldedydes[J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(25): 9285-9289.

[3] Zheng Z L, Peikins B L, Ni B K. Diarylprolinol silyl ether salts as new, efficient, water-soluble, and recyclable organocatalysts for the asymmetric michael addition on water[J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(1): 50-51.

[4] Wang J, Liu X, Feng X. Asymmetric strecker reactions[J]. Chemical Reviews, 2011, 111(11): 6947-6983.

[5] Shibasaki M, Kanai M, Mita T. The catalytic asymmetric strecker reaction[J]. Organic Reactions, 2008, 70(1): 1019-1024.

[6] Groger H. Catalytic enantioselective strecker reactions and analogous syntheses[J]. Chemical Reviews, 2003, 103(8): 2795-2828.

[7] Tang W J, Zhang X M. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation[J]. Chemical Reviews, 2003, 103(8): 3029-3070.

[8] Knowles W S. Asymmetric hydrogenation[J]. Accounts of Chemical Research, 1983, 16(3): 106-112.

[9] Ma D D, Gu P M, Li R. Asymmetric hydrogenation of 1-silyl-1-substituted alkenes for preparation of optically active silanes[J]. Tetrahedron Letters, 2016, 57(50): 5666-5668.

[10] Ji Y, Xue P, Ma D D, *et al*. Asymmetric transfer hydrogenation of α-azido acrylates[J]. Tetrahedron Letters, 2015, 56(1): 192-194.

[11] Stokes B J, Dong H J, Leslie B E, *et al*. Intramolecular C—H amination reactions: exploitation of the Rh_2(Ⅱ)-catalyzed decomposition of azidoacrylates[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(24): 7500-7501.

[12] O'Brien A G, Levesque F, Seeberger P H. Continuous flow thermolysis of azidoacrylates for the synthesis of heterocycles and pharmaceutical intermediates[J]. Chemical Communications, 2011, 47(9): 2688-2690.

[13] Wang L, Xie Y B, Huang N Y, *et al*. Catalytic aza-wittig reaction of acid anhydride for the synthesis of 4*H*-benzo[*d*][1, 3]oxazin-4-ones and 4-benzylidene-2-aryloxazol-5(4*H*)-ones[J]. ACS Catalysis, 2016, 6(6): 4010-4016.

[14] Liu S X, Yang Y H, Zhen X L, *et al*. Enhanced reduction of C–N multiple bonds using sodium borohydride and an amorphous nickel catalyst[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10(3): 663- 670.

[15] Pirrung M C, Krishnamurthy N. Preparation of (*R*)-phenylalanine analogues by enantbeelective destruction using l-amino acid oxidase[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1993, 58(4): 957-958.

[16] Arava V R, Amasa S R, Bhatthula B K G, *et al*. Asymmetric synthesis of unnatural amino acids and tamsulosin chiral intermediate[J]. Synthetic Communications, 2013, 43(21): 2892-2897.

[17] Torrado A, Imperiali B. New synthetic amino acids for the design and synthesis of peptide-based metal ion sensors[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1996, 61(25): 8940-8948.

[18] Parmeggiani F, Ahmed S T, Thompson M P, *et al*. Single-biocatalyst synthesis of enantiopure *d*-arylalanines exploiting an engineered α-amino acid dehydrogenase[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2016, 358(20): 3298-3306.

[19] Mita T, Sugawara M, Sato Y. One-pot synthesis of α-amino acids through carboxylation of ammonium ylides with CO_2 followed by alkyl migration[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2016, 81(12): 5236-5243.

[20] Szymanski W, Wu B, Weiner B, *et al*. Phenylalanine aminomutase-catalyzed addition of ammonia to substituted cinnamic acids: a route to enantiopure γ- and β-amino acids[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(23): 9152-9157.

[21] Caligiuri A, D'Arrigo P, Rosini E, *et al*. Enzymatic conversion of unnatural amino acids by yeast *d*-amino acid oxidase [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2006, 348(15): 2183-2190.

[22] Boaz N W, Large S E, Ponasik J A, *et al*. The preparation of single enantiomer 2-naphthylalanine derivatives using rhodium-methyl boPhoz-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. Organic Process Research & Development, 2005, 9(4): 472-478.