

## 固-液相转移催化合成

V. 醛亚胺的 Michael 加成和羰基加成反应合成  $\alpha$ -氨基酸

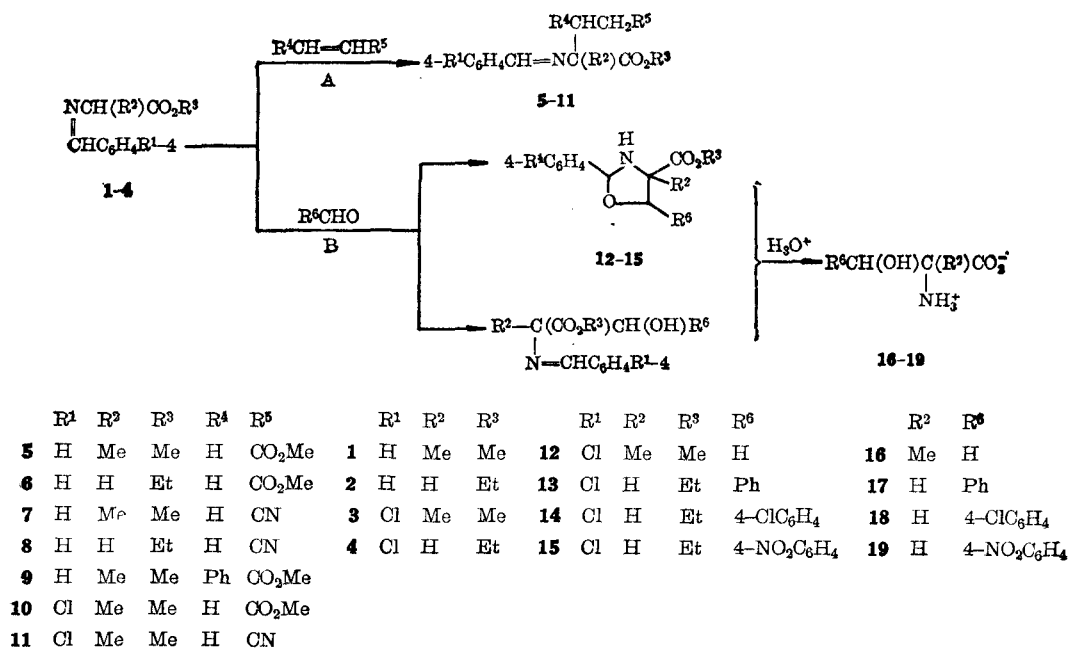
郭胜德 周昌友 刘桂兰 邓润华 蒋耀忠\*

(中国科学院成都有机化学研究所, 成都)

本文报道在以  $K_2CO_3$  为固体碱的固-液相转移催化条件下, 用醛亚胺与亲电的烯烃和醛类化合物进行 Michael 加成、羰基加成反应, 合成了一系列醛亚胺亲核加成产物. 并通过水解羰基加成产物制备了一系列丝氨酸衍生物. 该法简便、温和、反应时间短、产率高, 是合成具有取代基的甘氨酸、丙氨酸和丝氨酸及其酯的一种有用方法.

前文<sup>[1-4]</sup>已报道, 在以固体  $K_2CO_3$  作为碱的固-液相转移催化条件下, 醛亚胺的  $\alpha$ -位能形成碳负离子, 并能顺利地进行烷基化反应, 水解后生成氨基酸. 但用醛亚胺作为亲核底物, 与亲电的烯烃和醛类进行加成, 合成氨基酸尚未见报道. 在前文基础上, 我们进一步研究了醛亚胺(1-4)与亲电的烯烃和醛类进行 Michael 加成和羰基加成反应, 合成了 11 种不同的亲核加成产物, 并通过水解得到几种丝氨酸衍生物. 实验表明: 与烷基化反应类似, 该反应具有条件温和、方法简便、选择性好及产率高(90% 以上)等优点, 而且较烷基化反应时间短. 因此, 对合成某些酸性  $\alpha$ -氨基酸和丝氨酸衍生物非常有用. 同时, 对研究在固液相转移催化下, 醛亚

## 醛亚胺的 Michael 加成和羰基加成反应



胺与其他偶极试剂的加成反应也有益处。

**1—4** 与亲电性的烯烃在固体  $K_2CO_3$  和相转移催化剂三乙苄基氯化铵 (TEBA) 存在下反应 **1—3 h**, 可以得到一系列 Michael 加成产物 (**5—11**) [见反应路线 (A)]. 产物单一, 产率高于 90%.

在同样条件下, **1—4** 与醛类进行羰基加成反应得到噁唑烷 (**12—15**), 后者经水解得到丝氨酸衍生物 (**16—19**) [见反应路线 (B)]. 用苯甲醛进行反应, 较难分离出中间产物, 但粗产物经水解、重结晶仍可得到纯品苄基丝氨酸. 这可能是羰基的活性对反应有一定影响的缘故.

与 Michael 加成反应不同, 羰基加成反应得到的产物不是单一的, 除噁唑烷外, 还有很少量的开链产物醛亚胺 (醛亚胺的 IR 在  $1640\text{ cm}^{-1}$  处有特征吸收).

## 实 验

熔点未经校正. 所用试剂均为分析纯. IR 用 Beckman 620 型仪测定.  $^1\text{H}$  NMR 用 Varian FT-80A 型仪测定, 以 TMS 为内标. 质谱用 ZhD-01S 型仪测定. 元素分析用 Carlo Erba-1106 型自动分析仪测定.

**$\alpha$ -甲基- $\omega$ -甲酯乙基苄亚甲氨基乙酸甲酯 (5)** 在 10 mL 无水乙腈中加入 2.80 g (20 mmol)  $K_2CO_3$  和 0.23 g (1 mmol) TEBA, 搅拌并加入 1.91 g (10 mmol) **1** 和 0.86 g (10 mmol) 丙烯酸甲酯与 10 mL 无水乙腈配成的溶液, 室温反应 2 h. 滤出固体碱, 蒸去乙腈, 剩余物用 80 mL 乙醚分四次萃取, 以饱和氯化钠溶液洗涤乙醚层, 然后用无水  $MgSO_4$  干燥过夜. 蒸除乙醚, 用 50 g  $Al_2O_3$  (pH=9) 为吸附剂, 苯或二氯甲烷为淋洗剂进行柱层析, 洗脱液浓缩后得到 2.55 g 浅棕色油状物 **5**, 产率 92%.  $C_{15}H_{19}NO_4$  (计算值: C, 64.98; H, 6.86; N, 5.05. 实测值: C, 65.25; H, 7.04; N, 5.06).  $\nu_{\max}$  (液膜):  $1680(\text{C}=\text{O})$ ,  $1640(\text{C}=\text{N})$ ,  $1200(\text{OCH}_3)$ ,  $750$ ,  $690(\text{C}_6\text{H}_5)\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.20—2.50 [4 H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.60 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.40—7.70 (5 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (1 H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

**6—11** 均按此法制备.

**$\omega$ -甲酯乙基苄亚甲氨基乙酸乙酯 (6)** 产率 93%.  $C_{15}H_{19}NO_4$  (计算值: C, 64.98; H, 6.86; N, 5.05. 实测值: C, 64.62; H, 6.97; N, 5.06).  $\nu_{\max}$  (液膜):  $1680(\text{C}=\text{O})$ ,  $1645(\text{C}=\text{N})$ ,  $1200(\text{OC}_2\text{H}_5)$ ,  $750$ ,  $690(\text{C}_6\text{H}_5)\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (3 H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 [4 H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.60 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.20 (2 H, q,  $\text{OCH}_2$ ), 4.35 (1 H, m,  $\text{CHCO}_2$ ), 7.30—7.70 (5 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (1 H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

**$\alpha$ -甲基- $\omega$ -氰乙基苄亚甲氨基乙酸甲酯 (7)** 产率 90%.  $C_{14}H_{16}N_2O_2$  (计算值: C, 68.85; H, 6.56; N, 11.48. 实测值: C, 68.77; H, 6.45; N, 10.93).  $\nu_{\max}$  (液膜):  $2210(\text{C}\equiv\text{N})$ ,  $1680(\text{C}=\text{O})$ ,  $1640(\text{C}=\text{N})$ ,  $1230(\text{OCH}_3)$ ,  $690$ ,  $750(\text{C}_6\text{H}_5)\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.35—2.60 [4 H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.70 (3 H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.35—7.70 (5 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (1 H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

**$\omega$ -氰乙基苄亚甲氨基乙酸乙酯 (8)** 产率 92%.  $C_{14}H_{16}N_2O_2$  (计算值: C, 68.85; H, 6.56; N, 11.48. 实测值: C, 68.61; H, 6.77; N, 11.16).  $\nu_{\max}$  (液膜):  $2210(\text{C}\equiv\text{N})$ ,  $1680(\text{C}=\text{O})$ ,  $1645(\text{C}=\text{N})$ ,  $1200(\text{OC}_2\text{H}_5)$ ,  $745$ ,  $690(\text{C}_6\text{H}_5)\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (3 H, t,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 [4 H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 4.20 (2 H, q,  $\text{OCH}_2$ ), 4.35 (1 H, m,  $\text{CHCO}_2$ ), 7.30—7.70 (5 H, m,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (1 H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

$\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30(1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

**$\alpha$ -甲基- $\beta$ -苯基- $\omega$ -甲酯乙基苯亚甲氨基乙酸甲酯(9)** 产率 94%.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (计算值: C, 71.39; H, 6.52; N, 3.97. 实测值: C, 70.38; H, 6.16; N, 3.55).  $\nu_{\max}$  (液膜): 1680, 1660 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1160 ( $\text{OCH}_3$ ), 750, 690 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.90 (1H, m, CH), 3.30 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.30—7.70 (10H, m,  $2 \times \text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.30 (1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.

**$\alpha$ -甲基- $\omega$ -甲酯乙基对氯苯亚甲氨基乙酸甲酯(10)** 产率 95%.  $\nu_{\max}$  (液膜): 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1200 ( $\text{OCH}_3$ ), 820 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ , 对位二取代)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.10—2.50 [4H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.60 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.30—7.70 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ppm.  $m/z$ : 311 ( $\text{M}^+$ ), 296, 280, 252 (基峰), 192, 165, 138.

**$\alpha$ -甲基- $\omega$ -氰乙基对氯苯亚甲氨基乙酸甲酯(11)** 产率 92%.  $\nu_{\max}$  (液膜): 2210 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1640 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1200 ( $\text{OCH}_3$ ), 820 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ , 对位二取代)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.20—2.50 [4H, m,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.40—7.60 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.30 (1H, s,  $\text{N}=\text{CH}$ ) ppm.  $m/z$ : 278 ( $\text{M}^+$ ), 243, 219, 165, 139 (基峰), 111, 77.

**2-对氯苯基-4-甲基-4-甲酸甲酯噁唑(12)** 在 20 mL 无水乙腈中加入 0.14 g (1 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 0.23 g (1 mmol) TEBA 和 2.26 g (10 mmol) **4**, 搅拌并加入 0.31 g (10 mmol) 固体多聚甲醛及 5 mL 无水乙腈, 室温反应到原料消失 (用薄层检查, 硅胶 GF 制板). 后处理与 **5** 相似, 得到 2.20 g 棕色油状物, 产率 85%.  $\nu_{\max}$  (液膜): 3300 (NH), 1730 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1210 ( $\text{OCH}_3$ ), 825 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.80 (1H, s, NH), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (2H, t,  $\text{OCH}_2$ ), 5.30 (1H, s,  $\text{CHAr}$ ), 7.15—7.75 (4H, m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ppm.  $m/z$ : 256 ( $\text{M}^+$ ).

**$\alpha$ -甲基丝氨酸(16)** 1.28 g (5 mmol) **12** 溶于 20 mL 乙醚和 20 mL 1 mol·dm<sup>-3</sup> HCl 中, 室温搅拌 12 h. 分出醚层, 水溶液在减压下浓缩至干. 再加 20 mL 6 mol·dm<sup>-3</sup> HCl 水溶液, 回流 4 h. 蒸去 HCl 溶液, 得到的产物用  $\text{P}_2\text{O}_5$  真空干燥 2 天, 然后溶于 20 mL 无水乙醇. 回流下加入 15 mL 环氧丙烷, 15 min 后, 置冰箱中冷冻 3 h, 抽滤, 得白色固体, 在 1:2:1 的  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH-Et<sub>2</sub>O 中重结晶, 得 0.32 g 无色晶体, 产率 54%, m. p. 253°C (文献值<sup>[5]</sup>: 259°C).  $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_3$  (计算值: C, 40.33; H, 7.56; N, 11.76. 实测值: C, 39.83; H, 7.84; N, 11.45).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400 (OH), 3100—2400 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1610 ( $\text{CO}_2^-$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1.45 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**13—15、17—19** 均按此法制备.

**2-对氯苯基-4-甲酸乙酯-5-苯基噁唑(13)** 产率 80%.  $\nu_{\max}$  (液膜): 3300 (NH), 1730 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 825 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 750, 690 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**$\beta$ -苯基丝氨酸(17)** 由于未获得纯品 **13**, 故将其粗产物直接按 **16** 方法水解, 并在 1:3:1 的  $\text{H}_2\text{O}$ -EtOH-Et<sub>2</sub>O 中重结晶三次, 产率 20%, m. p. 190—192°C.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (计算值: C, 59.67; H, 6.08; N, 7.73. 实测值: C, 59.50; H, 6.31; N, 7.68).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400 (OH), 3100 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1610 ( $\text{CO}_2^-$ ), 700 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.00 (1H, d, CH), 5.25 (1H, s,  $\text{CHAr}$ ), 7.90 (5H, s,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) ppm.

**2-对氯苯基-4-甲酸乙酯-5-对氯苯基噁唑(14)** 0.14 g (1 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 2.26 (10 mmol) **4**, 0.23 g (1 mmol) TEBA, 1.43 g (10 mmol) 对氯苯甲醛和 15 mL 乙腈反应 1 h, 混合物固化. 冰箱中静置 8 h 后, 加水稀释, 过滤, 水洗, 所得固体在 60°C 下真空干燥, 得 3.51 g **14**, 产

率 95%, m.p. 100—103°C.  $C_{18}H_{17}Cl_2NO_3$  (计算值: C, 59.02; H, 4.64; N, 3.83. 实测值: C, 59.48; H, 4.41; N, 3.77).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3300 (NH), 1738 (C=O), 825 ( $C_6H_4$ )  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ): 1.25 (3H, t,  $CH_3$ ), 2.80 (1H, s, NH), 3.80 (1H, q, CH), 4.20 (2H, q,  $OCH_2$ ), 4.90 (1H, d, CH), 5.15 (1H, d, CH), 7.15—7.60 (8H, m,  $2 \times C_6H_4$ ) ppm.

**$\beta$ -对氯苯基丝氨酸(18)** 产率 45%, m.p. 153—155°C.  $C_9H_{10}ClNO_3$  (计算值: C, 50.12; H, 4.64; N, 6.50. 实测值: C, 47.87; H, 4.86; N, 5.95).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3400 (OH), 3100—2500 ( $NH_3^+$ ), 1630 ( $CO_2^-$ ), 830 ( $C_6H_4$ )  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  ( $D_2O$ ): 4.10 (1H, d,  $CHCO_2^-$ ), 5.35 (1H, t, CHAr), 7.50 (4H, s,  $C_6H_4$ ) ppm.

**14** 用 HCl(g) 饱和过的 5°C 甲醇溶液处理, 生成氨基酸酯的盐酸盐,  $C_{11}H_{15}Cl_2NO_3$  (计算值: C, 47.14; H, 5.36; N, 5.00. 实测值: C, 46.88; H, 5.28; N, 4.76).

**2-对氯苯基-4-甲酸乙酯-5-对硝基咪唑(15)** 产率 96%, m.p. 127—128°C.  $C_{18}H_{17}ClN_2O_5$  (计算值: C, 57.37; H, 4.52; N, 7.44. 实测值: C, 56.84; H, 4.44; N, 7.38).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3200 (NH), 1730 (C=O), 838 ( $C_6H_4$ )  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  ( $ODCl_3$ ): 1.25 (3H, t,  $CH_3$ ), 2.84 (1H, s, NH), 4.20—4.60 (3H, m,  $CHCO_2CH_2$ ), 5.25 (1H, d,  $CHC_6H_4NO_2$ ), 5.50 (1H, s,  $CHC_6H_4Cl$ ), 7.35—8.50 (8H, m,  $2 \times C_6H_4$ ) ppm.

**$\beta$ -对硝基苯基丝氨酸(19)** 产率 67%, m.p. 180—183°C (分解).  $C_9H_{10}N_2O_5$  (计算值: C, 47.79; H, 4.42; N, 12.39. 实测值: C, 47.67; H, 4.35; N, 12.06).  $\nu_{\max}$  (KBr): 3570 (OH), 3200—2400 ( $NH_3^+$ ), 824 ( $C_6H_4$ )  $cm^{-1}$ .  $\delta_H$  ( $CF_3CO_2D$ ): 3.55 (1H, d, CH), 4.55 (1H, d, CH), 6.80—7.20 (4H, q,  $C_6H_4$ ) ppm.

本工作得到彭琼秀、齐淑金、赵元慧及本所核磁组同志的支持, 在此谨表谢意.

本课题为中国科学院科学基金资助的课题.

### 参 考 文 献

- [1] 蒋耀忠, 陈代谟, 李广年, 化学学报, 1985, 43, 275.
- [2] Jiang, Y. -Z.; Ma, Y. -A.; Li, G. -N.; *Book of Abstracts. 188th National American Chemical Society Meeting, Philadelphia, 1984, OBGN217.*
- [3] 郭胜德, 刘桂兰, 陈代谟, 蒋耀忠, “全国首届有机合成学术讨论会论文摘要集”, 昆明, 1985, No. 71.
- [4] 蒋耀忠, 马有安, 陈振婉, 李广年, 应用化学, 1987, 4, 44.
- [5] Calcagni, A.; Rossi, D.; Lucante, G., *Synthesis*, 1981, p. 445.

## Solid-Liquid Phase Transfer Catalytic Synthesis

### V. Michael Addition, Carbonyl Addition Reactions of Aldimines for the Synthesis of $\alpha$ -Amino Acids

Wu Sheng-De Zhou Chang-You Liu Gui-Lan

Den Run-Hua Jiang Yao-Zhong\*

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Chengdu)

#### Abstract

This paper reported the Michael addition, carbonyl addition reactions of aldimines with active methylene compounds and aldehydes under the solid-liquid PTC conditions using solid  $K_2CO_3$  as a base. A series of nucleophilic adducts and a series of serine derivatives were obtained by using this method after hydrolyzing the carbonyl adducts. This method may be considered to be a general convenient and efficient method with high yield for the synthesis of substituted glycine, alanine and serine or their esters.