

手性氨基酸衍生物的合成: 硅胶促进的取代氮丙啶的开环反应

李小娜 周宏勇 张鹏亮 王家喜*

(河北工业大学绿色化工与高效节能重点实验室 天津 300130)

摘要 通过硅胶促进的 *L*-氨基酸酯与取代氮丙啶的开环反应合成了一系列手性氨基酸衍生的二胺和三胺化合物, 上述开环反应可被超声波加速. 所得化合物的结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, 元素分析等手段表征. *S*-2-(二-(4-甲基苯磺酰胺乙基)胺基)-3-甲基丁酸甲酯(**4c**)的结构经 X 射线单晶衍射进一步确定. *L*-脯氨酸甲酯(**1d**)与 2-异丙基-*N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**5**)发生 1-3 开环反应选择性形成化合物 **6b**.

关键词 氨基酸; 取代氮丙啶; 开环反应; 固相合成; X 射线衍射

Synthesis of Chiral Amino-acids Derivatives: Silica-gel Promoted Ring Opening of Substituted Aziridines

Li, Xiaona Zhou, Hongyong Zhang, Pengliang Wang, Jiayi*

(Hebei Univ Technol, Key Lab Green Chem Technol & High Efficient Energy, TianJin 300130)

Abstract Chiral amine is a kind of important chemicals. Several *L*-amino acid based chiral diamines and triamines were prepared by ring-opening of substituted aziridines with *L*-amino acid esters in the matrix of silica without solvent. The ring-opening reactions were promoted by silica and accelerated by ultrasound radiation. The *L*-amino acid esters reacted with substituted aziridine **2** to give diamine **3** at first, then diamine **3** reacted with aziridine **2** again to form triamine **4**. Compared with *L*-amino acid esters **1**, compound **3** had a higher activity. (*S*)-Methyl pyrrolidine-2-carboxylate (**1d**) reacted with (*R*)-2-isopropyl-1-tosylaziridine (**5**) selectively yielding (*S*)-methyl 1-[(*R*)-3-methyl-2-(4-methylphenyl sulfonamide)butyl]pyrrolidine-2-carboxylate (**6b**) through the ring opening at 1,3-position of aziridine. All obtained compounds were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and elemental analysis. **4c** was analyzed by X-ray diffraction as well.

Keywords amino acids; substituted aziridine; ring opening; solid phase synthesis; X-ray diffraction

手性二胺和三胺是一类重要的药用化合物^[1], 同时也是过渡金属催化不对称反应中重要的配体^[2]. 不对称催化反应是获得手性化合物的一种非常有效的方法^[3]. 手性二胺和三胺化合物通常通过有机胺亲核试剂与取代氮丙啶的开环反应制备, 开环反应通常在 Lewis 酸如 LiClO_4 ^[4], $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 或 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ^[5], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[6] 催化下进行. Singh 等^[4a]报道了在 LiClO_4 的催化作用下脂肪族胺与取代氮丙啶的开环反应合成反式 1,2-二胺衍生物, 但该反应需要使用大量催化剂(1 equiv.). Thierry 等^[4b]报道在无机载体如氧化铝或硅胶作用下, 苄胺能在室温及无溶剂条件下与取代氮丙啶发生开环反应, 但反应需要较长的时间(5~10 d), 微波可以加速该反应. Tan 等^[7]研究了无催化剂时的苄胺与取代氮丙啶的开环反应, 在回流

的甲醇中反应非常缓慢(3 d).

α -氨基酸是自然界中易得的手性物质^[8], 它们已经广泛用于合成光学纯的化合物. 但是利用氨基酸与取代氮丙啶衍生物的开环反应合成手性氨基酸衍生的二胺和三胺化合物还鲜见报道. 本文研究了在超声波及硅胶促进下的 *L*-氨基酸酯与取代氮丙啶的开环反应, 制备出新型的手性氨基酸衍生的二胺和三胺化合物.

1 结果与讨论

1.1 手性氨基酸衍生物的合成

我们首先尝试以 LiClO_4 为催化剂, *L*-苯丙氨酸甲酯(**1a**)在回流的乙腈中与 *N*-对甲基苯磺酰氮丙啶(**2**)的开环反应, 经 TLC 监测, 20 h 后仍没有发生反应(Eq. 1).

* E-mail: jwang252004@126.com

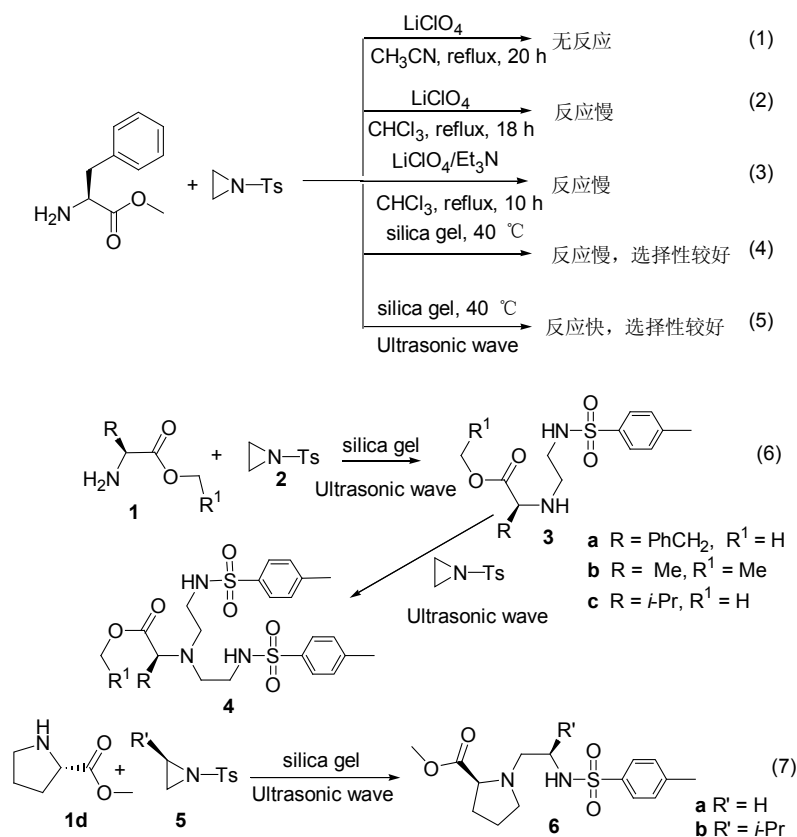
Received July 5, 2013; revised August 10, 2013; published online August 16, 2013.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. 2011202087).

河北省自然科学基金(No. 2011202087)资助项目.

随后, 改变反应溶剂为氯仿, TLC 检测有很少反应发生 (Eq. 2), 在上述反应体系中加入 5 equiv. 的三乙胺, 继续反应 10 h, TLC 检测有一定量的产物形成, 但转化率很低 (Eq. 3). 在文献[4b]的启发下, 尝试在无溶剂条件下以硅胶为反应介质实现 *L*-苯丙氨酸甲酯(**1a**)和 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)的反应, 10 h 后取样经 TLC 检测, 反应进行的较慢 (Eq. 4), 这可能是使用传统的磁力搅拌混合的效果不均所致. 为了加快反应, 将反应混合物的烧瓶置于超声波装置中, 在 40 °C 水浴中超声 (功率 150 W) 5 h, 取样经 TLC 分析, 原料的转化率大大提高, 且副反应较少 (Eq. 5). 为了优化反应条件, 我们考察硅胶的颗粒大小对反应的影响, 结果发现硅胶的目数 (100~200, 200~300) 对 *L*-苯丙氨酸甲酯(**1a**), *L*-丙氨酸乙酯(**1b**), *L*-脯氨酸甲酯(**1d**)和 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)反应速率, 以及 *L*-脯氨酸甲酯(**1d**)和 2-异丙基-*N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**5**)反应速率均没有影响. 随后我们考察了硅胶质量对 *L*-苯丙氨酸甲酯(**1a**)与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)的开环反应的影响, 当硅胶质量与所加原料等质量时, 反应缓慢, 增加硅胶质量至原料质量 2 倍时, 反应速率增加, 进一步增加硅胶质量至原料质量 3 倍时, 反应速率变化不大, 所以后续研究主要用约原料质量 2 倍的硅胶作反应的介质.

在优化的反应条件下, *N*-对甲苯磺酰氮丙啶和不同的 *L*-氨基酸酯的反应见 Scheme 1. *L*-氨基酸酯 **1a**~**1d** 与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶 **2** 或 **5** 的反应结果列于表 1 中. 从表 1 中可以看出, **1a** 和 1 equiv. *N*-对甲苯磺酰氮丙啶 (**2**) 反应 9 h 后, 得到了 45.7% **3a** 和少量的 **4a** ($\leq 5\%$, 表 1, Entry 1), 当 **1a** 和 2 equiv. **2** 反应 16.5 h 后得到 83.5% 的 **4a** (表 1, Entry 6). 当 *L*-丙氨酸乙酯 **1b** 与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)等物质的量时, 4 h 后反应完全, 生成了 **3b** 和 **4b**, 分离产率分别为 23.5%, 39.5% (表 1, Entry 2). **4b** 是 **3b** 与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)进一步反应的产物, **4b** 收率高于 **3b**, 表明作为亲核试剂与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)发生开环反应, **3b** 比 **1b** 有更好的反应活性. 当 **1b** 和 2 equiv. *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)反应时主要得到 **4b**, 分离产率为 86.6%. 随着氨基酸上取代基 R 的立体位阻的增加, **1c** 与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)的开环反应需要更长的反应时间. 当 **1c** 和 **2** 反应时, 因反应产物 **3c** 和 **4c** 的极性非常接近, 分离非常困难, 通过柱层析只得到了 23.8% 的 **3c** (表 1, Entry 3). 同样, 当 **1c** 和 2 equiv. *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**)反应 30 h 后, 通过重结晶得到 66.0% 的 **4c** (表 1, Entry 8). *L*-脯氨酸甲酯(**1d**)和 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2** 或 **5**)反应得到了 **6a** 或 **6b** (表 1, Entries 4, 5).



Scheme 1

表1 *L*-氨基酸酯与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶的开环反应结果Table 1 Results of ring-opening reaction of *L*-amino acid esters with *N*-tosyl aziridine

Entry	I	II	I/II molar ratio	t/h	Product	Yield/%
1	2	1a	1 : 1	9.0	3a	45.7
2	2	1b	1 : 1	4.0	3b 4b	23.5 39.5
3	2	1c	1 : 1	9.0	3c	23.8
4	2	1d	1 : 1	5.5	6a	86.7
5	5	1d	1 : 1	9.0	6b	82.5
6	2	1a	2 : 1	16.5	4a	83.5
7	2	1b	2 : 1	4.0	4b	86.6
8	2	1c	2 : 1	30.0	4c	66.0

1.2 手性氨基酸衍生物的结构表征

手性氨基酸衍生的二胺和三胺化合物的结构经核磁共振氢谱、碳谱及红外光谱鉴定。化合物 **3** 的 ^1H NMR 上出现各取代基的特征信号, 各峰的积分比例符合氨基酸酯与 *N*-氮丙啶按物质的量比 1 : 1 反应, 而化合物 **4** 的 ^1H NMR 上出现各取代基的特征信号, 各峰的积分比例符合氨基酸酯与 *N*-氮丙啶按物质的量比 1 : 2 反应。 *L*-脯氨酸甲酯(**1d**)和 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**), 2-异丙基-*N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**5**)反应, 形成化合物 **6a** 及 **6b**, 通过化合物 **6a** 及 **6b** 的 ^1H NMR(图 1, 图 2)对比, **6a** 在 δ 2.91~2.97 处出现归属于结构式上的标记为 d 的 CH_2 的信号, 在 δ 2.80~2.85, 2.62~2.67 出现标志为 e 的 CH_2 的信号, 比例为 2 : 1 : 1, 而在化合物 **6b** 中, 在 δ 3.03, 2.88~2.90 及 2.56~2.58 处分别出现积分强度为 1 : 1 : 1 的信号, 说明, 氨基酸上的胺基与取代氮丙啶在 1, 3 位开环, 选择性形成了化合物 **6b**。

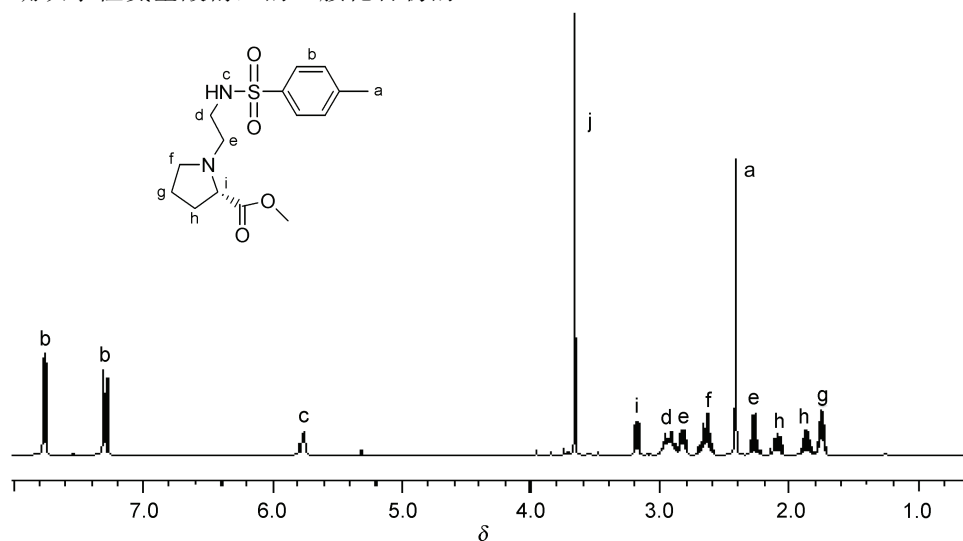
1.3 4c 的晶体结构

为了进一步确认手性氨基酸衍生的三胺化合物的

结构, 用 X-ray 单晶衍射方法对 **4c** 的结构进行了分析。**4c** 的晶体结构如图 3 所示, 分子中的部分键长键角列于表 2 中。 *N*-对甲苯磺酰胺部分的 S—O, S—N, S—C 键的平均键长分别为 1.438(4), 1.630(4), 1.766(5) Å。 O—S—O 的键角为 119.6(2)°, C(1)—S(1)—O 和 N(1)—S(1)—O 的键角与 Urbanczyk-Lipkowska 等^[9]报道的类似化合物稍有不同, 其它键长和键角与文献报道的相关键长和键角一致。 *L*-缬氨酸甲酯部分的 C(10)—C(13), C(13)—C(14), C(13)—C(15) 键长分别为 1.525(5), 1.542(6), 1.534(6) Å, 比 Yagi 等^[10]报道值略短, C(10)—C(13)—C(15) 和 C(13)—C(14)—C(15) 键角分别为 108.5(4)°, 110.4(3)°。 **4c** 晶胞中存在 N—H···O 的相互作用, 数据列于表 3 中。

2 结论

在无溶剂条件下, 通过 *L*-氨基酸酯与 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶环发生开环反应合成了 5 个手性氨基酸衍生的二胺化合物和 3 个手性氨基酸衍生的三胺化合物。 *L*-脯

图1 **6a** 的核磁共振氢谱图Figure 1 ^1H NMR spectrum of **6a**

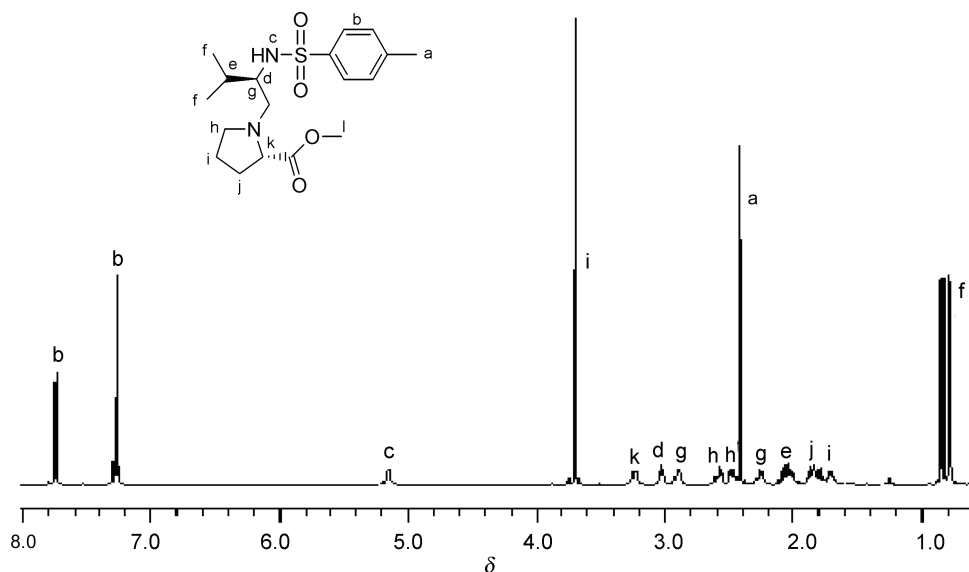


图2 6b的核磁共振氢谱图
Figure 2 ^1H NMR spectrum of 6b

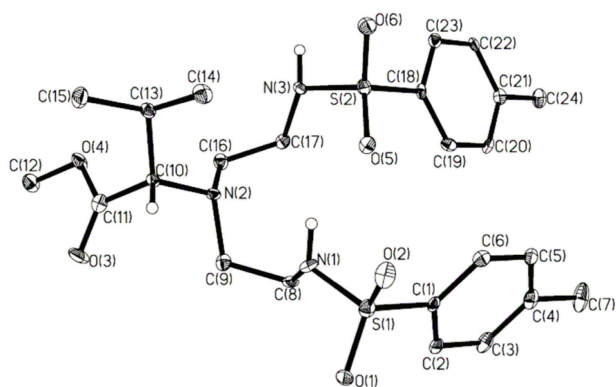


图3 4c的晶体结构
Figure 3 Crystal structure of 4c

表2 4c的部分键长和键角
Table 2 Selected bond lengths and angles for 4c

Bond length/Å			
C(12)—O(4)	1.466(5)	C(10)—C(13)	1.525(5)
N(2)—C(10)	1.480(5)	C(14)—C(13)	1.542(6)
N(2)—C(9)	1.489(6)	C(15)—C(13)	1.534(6)
N(2)—C(16)	1.491(5)		
Bond angle/(°)			
O(1)—S(1)—C(1)	107.5(2)	C(9)—N(2)—C(16)	113.5(4)
O(2)—S(1)—C(1)	108.1(2)	C(10)—C(13)—C(15)	109.6(3)
O(1)—S(1)—N(1)	106.4(2)	C(10)—C(13)—C(14)	110.4(3)
O(2)—S(1)—N(1)	106.3(2)	C(15)—C(13)—C(14)	108.5(4)
C(10)—N(2)—C(9)	110.9(4)	C(11)—O(4)—C(12)	114.5(4)
C(10)—N(2)—C(16)	114(3)		

表3 4c分子中氢键的相互作用

Table 3 Hydrogen-bonding geometry for 4c

D—H···A/(°)	D—H/Å	H···A/Å	D···A/Å	D—H···A/°
N(1)—H(1)···O(5)	0.895(10)	2.24(3)	2.892(6)	130(3)
N(3)—H(3)···O(1)	0.891(10)	2.37(3)	3.062(6)	135(3)

氨酸甲酯(1d)与 2-异丙基-*N*-对甲苯磺酰氮丙啶(5)发生 1~3 开环反应选择性形成化合物 6b。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点仪: 北京科仪电光仪器厂 XT4-100A; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR: 瑞士布鲁克公司 AVANCE400 型核磁共振谱仪(TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂); 旋光仪: 上海精密科学仪器有限公司的申光 WZZ-1; 元素分析仪: Elementar Vario E1; 红外仪: Bruker Tensor-27; 单晶衍射仪: Rigaku MM-007/Saturn 70。

所用试剂均为分析纯, 化合物 2 和 5 按照参考文献[11]制备。

3.2 实验方法

3.2.1 手性氨基酸衍生的二胺化合物 3a~3c, 6a~6b 的合成方法

取 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(2 或 5) (5.60 mmol)溶解在 7 mL 的二氯甲烷中, 同时加入 2 g 的硅胶及 *L*-氨基酸酯 1a~1d (5.60 mmol), 搅拌均匀后减压蒸出溶剂, 在 40 °C 水浴中超声(功率 150 W)一定时间, TLC 监测反应, 反应完成后用 CH_2Cl_2 洗涤硅胶固体, 二氯甲烷相脱除溶剂后, 经柱层析分离得到 3a~3c, 6a~6b。

(*S*)-2-[2-(4-甲基苯磺酰胺)乙胺基]-3-苯基丙酸甲酯(**3a**): 无色粘稠液体, 产率 45.7%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -2.73 (*c* 4.7, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.63 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.25~7.32 (m, 5H, C_6H_5), 7.13 (t, $J=1.6$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.02 (brs, 1H, NHS), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (q, $J=2.0$ Hz, 1H, PhCH_2CH), 2.75~2.94 (m, 4H, 2CH_2), 2.71~2.72 (m, 1H, PhCHH), 2.43~2.45 (m, 1H, PhCHH), 2.42 (s, 3H, CH_3Ph), 1.47 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.5, 39.6, 42.4, 46.3, 51.8, 62.2, 126.9, 127.1, 128.5, 129.1, 129.6, 136.9~137.2, 143.3, 174.7; IR (ATR) ν : 3289, 3062, 3029, 2951, 2929, 2860, 1733, 1599, 1495, 1454, 1435, 1326, 1157, 1092 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 60.62, H 6.43, N 7.44; found C 60.58, H 6.47, N 7.39.

(*S*)-2-[2-(4-甲基苯磺酰胺)乙胺基]丙酸乙酯(**3b**): 无色粘稠液体, 产率 23.5%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21.05 (*c* 3.5, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.42 (brs, 1H, NHS), 4.14 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 3.18 [q, $J=6.8$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{O})$], 2.99~3.05 (m, 1H, CHHNHS), 2.88~2.96 (m, 1H, CHHNHS), 2.71~2.77 (m, 1H, CHHNHC), 2.52~2.58 (m, 1H, CHHNHC), 2.42 (s, 3H, CH_3Ph), 1.59 (brs, 1H, NHC), 1.21~1.27 (m, 6H, 2CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.2, 19.1, 21.5, 42.7, 46.3, 56.1, 60.8, 127.2, 129.7, 136.9, 143.2, 175.4; IR (ATR) ν : 3287, 3065, 2980, 2935, 2872, 1729, 1494, 1447, 1376, 1325, 1155, 1092 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 53.48, H 7.0, N 8.91; found C 53.29, H 7.10, N 8.95.

(*S*)-2-[2-(4-甲基苯磺酰胺)乙胺基]-3-甲基丁酸甲酯(**3c**): 无色粘稠液体, 产率 23.8%. $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$ -13.84 (*c* 0.6, *i*-PrOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.35 (brs, 1H, NHS), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.98~3.01 (m, 1H, CHHNHS), 2.90~2.91 (m, 1H, CHHNHS), 2.83 [d, $J=5.6$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{O})$], 2.72~2.77 (m, 1H, CHHNHC), 2.45~2.48 (m, 1H, CHHNHC), 2.42 (s, 3H, PhCH_3), 1.82~1.87 (m, 1H, CH), 1.53 (s, 1H, NH), 0.88 (d, $J=3.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.86 (d, $J=3.6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 18.4, 19.3, 21.5, 31.5, 42.6, 46.8, 51.6, 66.6, 127.1, 129.7, 136.8, 143.3, 175.3; IR (ATR) ν : 3286, 3029, 2955, 2925, 2871, 2855, 1731, 1598, 1460, 1390, 1326, 1156, 1092 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 54.86, H 7.37, N 8.53; found C 54.90, H 7.41, N 8.49.

(*S*)-1-[2-(4-甲基苯磺酰胺)乙基]-四氢吡咯-2-甲酸

甲酯(**6a**): 无色粘稠液体, 产率 86.7%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -63.90 (*c* 3.6, CH_2Cl_2); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.77 (brs, 1H, NH), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.18 (q, $J=3.6$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{O})$), 2.91~2.97 (m, 2H, CH_2NH), 2.80~2.85 (m, 1H, CHHN), 2.62~2.67 (m, 2H, CH_2N), 2.42 (s, 3H, PhCH_3), 2.24~2.29 (m, 1H, CHHN), 2.07~2.12 (m, 1H, CHH), 1.85~1.89 (m, 1H, CHH), 1.73~1.77 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.5, 23.7, 29.7, 41.6, 52.0, 53.0, 53.1, 65.2, 127.3, 129.5, 136.9, 143.1, 175.0; IR (ATR) ν : 3276, 3028, 2952, 2879, 2829, 1731, 1598, 1495, 1436, 1402, 1327, 1156, 1092 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 55.19, H 6.79, N 8.58; found C 55.10, H 6.75, N 8.52.

(*S*)-1-(*R*)-3-甲基-[2-(4-甲基苯磺酰胺)丁基]-四氢吡咯-2-甲酸甲酯(**6b**): 无色粘稠液体, 产率 82.5%. $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$ -41.96 (*c* 1.1, *i*-PrOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.15 (br, 1H, NH), 3.70 (s, OCH_3), 3.23 [t, $J=4.0$ Hz, 1H, $\text{CHC}(\text{O})$], 3.03 (m, 1H, CH), 2.88~2.90 (m, 1H, CHHN), 2.56~2.58 (m, 1H, CHHN), 2.46~2.50 (m, 1H, CHHN), 2.42 (s, 3H, PhCH_3), 2.25~2.27 (m, 1H, CHHN), 2.00~2.09 (m, 2H, CH, CHH), 1.79~1.88 (m, 2H, CHH , CHH), 1.72~1.70 (m, 1H, CHH), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 17.5, 18.4, 21.5, 23.7, 28.8, 29.2, 51.8, 53.1, 54.9, 58.1, 66.4, 127.2, 129.4, 138.1, 143.0, 174.7; IR (ATR) ν : 3285, 3027, 2958, 2874, 1733, 1599, 1495, 1436, 1391, 1370, 1328, 1160, 1093 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 58.67, H 7.66, N 7.60; found C 58.59, H 7.6, N 7.67.

3.2.2 手性氨基酸衍生的三胺化合物 **4a~4c** 的合成方法

取 *N*-对甲苯磺酰氮丙啶(**2**) (6.32 mmol)溶解在 10 mL 的二氯甲烷中, 同时加入 3 g 的硅胶及 *L*-氨基酸酯(**1a~1c**) (3.16 mmol), 均匀后减压蒸出溶剂, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中超声(功率 150 W)一定时间, TLC 监测反应, 反应完成后用 CH_2Cl_2 洗涤硅胶固体, 二氯甲烷相脱除溶剂后, 经柱层析分离得到 **4a~4c**.

(*S*)-2-[二(2-(4-甲基苯磺酰胺)乙基)胺基]-3-苯基丙酸甲酯(**4a**): 无色粘稠液体, 产率 83.5%. $[\alpha]_{\text{D}}^{30}$ -25.34 (*c* 3.0, *i*-PrOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.27~7.30 (m, 5H, C_6H_5), 7.18~7.26 (m, 4H, $2\text{C}_6\text{H}_4$), 4.74 (t, $J=4.0$ Hz, 2H, 2NH), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (q, $J=2.8$ Hz, 1H, PhCH_2CH), 2.97~

3.01 (m, 1H, CH₂), 2.82~2.85 (m, 3H, 2CH₂), 2.72~2.79 (m, 4H, 2CH₂), 2.59~2.63 (m, 2H, CH₂), 2.41 (s, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.5, 35.5, 40.9, 50.6, 51.6, 64.6, 126.8, 127.1, 128.8, 129.2, 129.7, 136.9, 138.2, 143.4, 172.4; IR (ATR) ν : 3281, 3063, 3029, 2952, 2925, 2857, 1730, 1598, 1495, 1453, 1435, 1401, 1323, 1153, 1092 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₈H₃₅N₃O₆S₂: C 58.62, H 6.15, N 7.32; found C 58.70, H 6.16, N 7.29.

(S)-2-[二(2-(4-甲基苯磺酰胺)乙基)胺基]丙酸乙酯(4b): 无色粘稠液体, 产率 86.6%. [α]_D²⁰ -17.60 (*c* 2.6, *i*-PrOH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, 2C₆H₄), 7.28 (d, *J*=8.0 Hz, 4H, 2C₆H₄), 5.60 (t, *J*=5.6 Hz, 2H, 2NHS), 4.09 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.29 [q, *J*=7.2 Hz, 1H, CHC(O)], 2.85~2.89 (m, 4H, 2CH₂NHS), 2.59~2.70 (m, 4H, 2CH₂N), 2.41 (s, 6H, 2CH₃Ph), 1.19~1.28 (m, 6H, 2CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.2, 14.8, 21.5, 41.3, 50.6, 57.8, 60.6, 127.1, 129.7, 136.8, 143.3, 173.6; IR (ATR) ν : 3284, 3064, 3030, 2980, 2926, 2870, 1726, 1595, 1495, 1449, 1400, 1324, 1155, 1093 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₃H₃₃N₃O₆S₂: C 53.99, H 6.50, N 8.21; found C 53.90, H 6.56, N 8.29.

(S)-2-[二(2-(4-甲基苯磺酰胺)乙基)胺基]-3-甲基丁酸甲酯(4c): 白色晶体, 产率 66.0%. m.p. 85~88 °C; [α]_D²⁰ -50.78 (*c* 0.6, *i*-PrOH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.76~7.78 (m, 4H, 2C₆H₄), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 4H, 2C₆H₄), 4.97 (t, *J*=5.2 Hz, 2H, 2NH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.94~2.95 (m, 4H, 2CH₂NH), 2.79~2.86 (m, 2H, 2CHHN), 2.66 [d, *J*=10.8 Hz, 1H, CHC(O)], 2.49~2.54 (m, 2H, 2CHHN), 2.43 (s, 6H, 2CH₃), 1.92~1.95 (m, 1H, CH), 0.92 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.79 (d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 19.8, 20.0, 21.5, 27.5, 41.3, 50.6, 51.2, 70.0, 127.1, 129.8, 136.8, 143.5, 172.5; IR (ATR) ν : 3286, 3063, 3030, 2959, 2872, 1729, 1595, 1495, 1449, 1432, 1401, 1324, 1153, 1092 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₄H₃₅N₃O₆S₂: C 54.83, H 6.71, N 7.99; found C 54.90, H 6.66, N 8.05.

3.2.3 4c 晶体结构的确定

将 4c 溶于乙酸乙酯, 滴加正己烷, 采用自然挥发法得到无色棱柱形晶体. 选取大小为 0.08 mm×0.10 mm×0.12 mm 的晶体在配有旋转阳极的 Rigaku Saturn CCD area detector 单晶衍射仪上收集数据. 在 113(2) K

温度下, 在 Mo K α (λ =0.71073 Å) 辐射下, 以 ω - θ 扫描方式在 2.19°~27.86° 范围内收集 13560 个衍射点, 其中独立衍射点数 9437 个 (R_{int} =0.0443). 晶体结构解析和精修使用 SHELXL-97 程序完成^[12], 最终偏离因子 R_1 =0.0509, wR_2 =0.0740, Goof=1.022. 4c 的分子式为 C₂₄H₃₅N₃O₆S₂, M_w =525.67, 晶体属于三斜晶系, 空间群 *P*1, 晶胞参数: a =8.2313(19) Å, b =9.754(2) Å, c =16.764(4) Å, α =106.017(7)°, β =93.101(12)°, γ =96.206(9)°, V =1281.1(5) Å³, D_c =1.363 g/cm³, Z =2, $F(000)$ =560, μ =0.252 mm⁻¹. 晶体数据已经存于英国剑桥数据中心(CCDC: 836939).

References

- [1] Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Shameem Sultana, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7361 and references cited therein.
- [2] (a) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1300.
(b) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045.
(c) Zhang, B.; Wang, H.; Lin, G. Q.; Xu, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4205.
(d) Jiang, Y. T.; Jiang, Q. Z.; Zhang, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3817.
(e) Geoghegan, P.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 867.
- [3] Scheuermann, J. E. W.; Ilyashenko, G.; Griffiths, D. V.; Watkinson, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 269.
- [4] (a) Bisai, A.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7935.
(b) Thierry, J.; ServaJean, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 821.
(c) Parrodi, C. A.; Vázquez, V.; Quintero, L.; Juaristi, E. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3295.
(d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Jyothirmai, B.; Murty, M. S. R. *Synlett* **2002**, 53.
- [5] Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2537.
- [6] Rinaudo, G.; Narizuka, S.; Askari, N.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2065.
- [7] Ye, W.; Leow, D.; Goh, S. L. M.; Tan, C. T.; Chian, C. H.; Tan, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1007.
- [8] (a) Mori, A.; Abet, H.; Inoue, S. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 189.
(b) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 4288.
- [9] Urbanczyk-Lipkowska, B. Z.; Krajewski, J. W.; Gluzinski, P. *Acta Crystallogr.* **1982**, B38, 971.
- [10] Yagi, Y.; Tanaka, I.; Yamane, T.; Ashida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1242.
- [11] Martin, A. E.; Ford, T. M.; Bulkowski, J. E. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 412.
- [12] Sheldrick, G. M. *SHELXS-97*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.

(Qin, X.)