

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00324

## L-正缬氨酸不对称合成研究

张俊, 胡宏岗, 孙青婁, 赵庆杰, 俞世冲, 徐建明, 吴秋业\*

第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的:**合成光学纯的 L-正缬氨酸。**方法:**以正丁醛、氰化钾为起始原料, (S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄胺作为手性辅助剂通过选择性 Strecker 反应制备光学纯度的氨基腈, 再通过水解及脱苄制得光学纯的 L-正缬氨酸。**结果:**通过对不同溶剂系统的选择获得了最佳反应溶剂系统, 并采用两次重结晶操作得到了光学纯度较高的 L-正缬氨酸。**结论:**该方法步骤短、选择性强、收率高(47.4%)。

**[关键词]** L-正缬氨酸; 合成; 不对称

**[中图分类号]** R 916.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0324-02

### Asymmetric synthesis of L-Norvaline

ZHANG Jun, HU Hong-gang, SUN Qing-yan, ZHAO Qing-jie, YU Shi-chong, XU Jian-ming, WU Qiu-ye\*

Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To synthesize optic pure L-norvaline. **Methods:** L-Norvaline was synthesized using n-butylaldehyde and potassium cyanide as starting material and (S)-(-)- $\alpha$ -methylbenzylamine as a chiral auxiliary agent by a selective Strecker reaction. Nearly optical pure  $\alpha$ -amino nitrile was obtained by recrystallization; L-Norvaline was then obtained by hydrolysis and catalyzed debenzoylation of  $\alpha$ -amino nitrile. **Results:** The optimized reaction solvent system was chosen and high optical pure L-Norvaline was obtained by twice recrystallization procedure. **Conclusion:** Our method has less steps and is more selective than conventional methods and has a higher yield (47.4%).

**[KEY WORDS]** L-norvaline; synthesis; asymmetry

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(3):324-325]

近年来通过不对称合成方法制备光学纯度的非天然  $\alpha$ -氨基酸已成为合成领域的热点<sup>[1-4]</sup>。非天然  $\alpha$ -氨基酸用途广泛, 是药物合成工艺、天然产物全合成、天然多肽和环肽合成的关键中间体, 也可作为手性合成中的催化剂<sup>[5-6]</sup>。L-正缬氨酸作为一种用途广泛的非天然  $\alpha$ -氨基酸, 如何选择性设计合成显得尤为重要, 文献合成光学纯 L-正缬氨酸主要是采用先合成消旋体, 再通过拆分剂进行拆分得到光学纯的 L-正缬氨酸<sup>[7-10]</sup>, 这些方法由于使用拆分剂而在费用上比较昂贵、步骤也很烦琐。本文采用经典的 Strecker 反应, 以 (S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄胺(3)与正丁醛(2)制备光学纯度的氨基腈[(4)和(5)], 氨基腈通过水解反应可得到氨基酸(6), 最后脱苄得到 L-正缬氨酸(1)。反应步骤见图 1, 三步收率为 47.4%, 国内尚无用该法制备 L-正缬氨酸的报道。该方法步骤短、选择性强、三步收率较高, 为合成 L-正缬氨酸提供了一条很好的思路和

方法。

### 1 仪器和试剂

MP-21 型熔点测定仪(温度未经校正), 日本 Yamato 公司。Varian Inova-400 型核磁共振仪, 以 DMSO- $d_6$ 、 $CDCl_3$  为溶剂, TMS 为内标。WZZ-2S 数字式自动旋光仪。(S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄胺购自常州科润达化工科技有限公司。其他所有试剂均购自上海国药化学试剂有限公司。

### 2 方法和结果

2.1 L-(-)-N-( $\alpha$ -甲基苄基)-2-胺基戊腈(4)的合成  
于反应瓶中加入 KCN(2.60 g, 0.04 mol), (S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄胺(3)(4.85 g, 0.04 mol), 甲醇-水(1:1)100 ml, 缓慢滴加正丁醛(2)(2.90 g, 0.04 mol), 室温搅拌 18 h。停止反应, 加入水, 有油层析出, 二氯甲

**[收稿日期]** 2007-11-13 **[接受日期]** 2008-01-07

**[基金项目]** 上海市科委基金(054319909)。Supported by Science and Technology Committee of Shanghai Manicipal Government(054319909)。

**[作者简介]** 张俊, 助教。E-mail: bonnyzj@126.com

\* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-25070381。E-mail: wuqysmmu@126.com

烷提取,无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,浓缩,将其溶于乙醚中,加入甲醇氯化氢溶液,至 pH 为 1,析出大量固体,过滤,固体用乙酸乙酯和乙醚(1:1)重结晶 2 次,得白色针状晶体(4) 5.9 g, 收率 63%, m. p. 145~147°C,  $[\alpha]_D^{20} = -97.5^\circ$ .  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.63~7.61 (m, 2H), 7.47~7.40 (m, 3H), 4.42~4.40 (d, 1H), 3.85~3.82 (d, 1H), 3.39~3.35 (d, 1H), 1.99~1.93 (m, 2H), 1.65~1.63 (d, 3H), 1.45~1.37 (m, 2H), 1.10~1.06 (d, 1H), 0.88~0.83 (m, 3H).

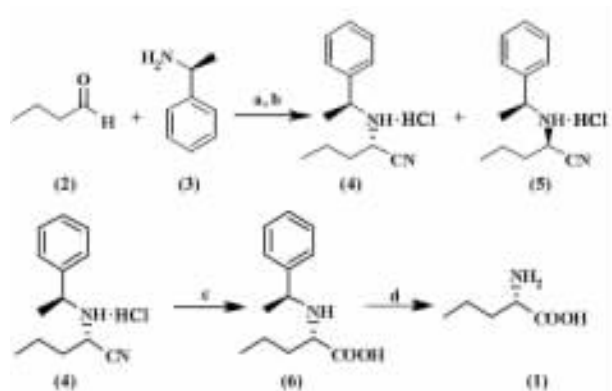


图 1 L-正缬氨酸合成步骤

Fig 1 Synthesis of L-norvaline

(a) KCN,  $\text{CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ ; (b) HCl- $\text{CH}_3\text{OH}$ ; (c) 6 mol/L HCl aqueous solution, 2 mol/L NaOH aqueous solution; (d) 10% Pd-C,  $\text{H}_2$

2.2 L-(−)-N-( $\alpha$ -甲基苄基)-2-氨基戊酸(6)的合成 将化合物(4)(4.8 g, 0.02 mol)、6 mol/L 的 HCl 100 ml 加入反应瓶中,回流反应 4 h。冷却,甲苯(100 ml $\times$ 2)萃取除去有色杂质,水层加 2 mol/L 的 NaOH 水溶液调节 pH 值至近中性,析出大量固体,过滤,乙醇重结晶得化合物(6) 3.6 g。收率 81%, m. p.  $>220^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -19.5^\circ$ .  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.37~7.23 (m, 5H), 3.91~3.80 (m, 3H), 2.78~2.74 (d, 1H), 1.54~1.43 (m, 2H), 1.36~1.27 (m, 5H), 0.77~0.73 (m, 3H)。

2.3 L-(+)-正缬氨酸(1)的合成<sup>[11]</sup> 将化合物(6)(2.2 g, 0.01 mol), 无水乙醇 100 ml, 浓盐酸(8.5 ml, 0.01 mol), 10% Pd-C 0.5 g 依次加入至 500 ml 氢化釜中, 加压至 68 atm (1 atm =  $1 \times 10^5$  Pa), 40°C 反应 6 h。反应液经过滤抽干后缓慢滴加 2 mol/L NaOH 水溶液调节 pH 值至近中性, 有白色固体析出, 过滤后固体用无水乙醇重结晶得化合物(1) 1.1 g。收率 93%, m. p.  $>300^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = +23.5^\circ$ , 文献<sup>[12]</sup> 值为  $[\alpha]_D^{20} = +23.0^\circ$ .  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.70 (br, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.50~2.48 (d, 1H), 1.78~1.76 (m, 2H), 1.45~1.33 (m, 2H), 0.89~

0.85 (m, 3H)。

### 3 讨论

本文采用了(S)-(-)- $\alpha$ -甲基苄胺(3)为手性辅助剂与正丁醛(2)和氰化钾进行选择性的 Strecker 反应。在实验过程中,采用不同比例的甲醇-水溶剂系统(100%甲醇、2:1、1:1、1:2、100%水)考察反应的选择性,然后将反应所得油状物氨基脒用 HCl 甲醇溶液制成氨基脒盐酸盐晶体,并用旋光仪测定化合物(4)和(5)的比旋光度来确定非对映体的比例。结果当甲醇-水比例为 1:1 时,产率达 96%,因此作为最佳反应溶剂体系。

### [参考文献]

- [1] Ma J A. Recent developments in the catalytic asymmetric synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4290-4299.
- [2] Chakraborty T K, Ghosh A. Synthesis of chiral  $\alpha$ -amino acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 9691-9693.
- [3] Spangenberg T, Schoenfelder A, Breit B, Mann A. A new method for the synthesis of chiral beta-branched alpha-amino acids[J]. *Org Lett*, 2007, 27: 3881-3884.
- [4] Katritzky A R, Tao H, Jiang R, Suzuki K, Kirichenko K. Novel syntheses of chiral beta- and gamma-amino acid derivatives utilizing N-protected (aminoacyl) benzotriazoles from aspartic and glutamic acids[J]. *J Org Chem*, 2007, 72: 407-414.
- [5] Córdova A, Zou W, Dziedzic P, Ibrahim I, Reyes E, Xu Y. Direct asymmetric intermolecular aldol reactions catalyzed by amino acids and small peptides[J]. *Chem Eur J*, 2006, 12: 5383-5397.
- [6] Córdova A, Zou W, Ibrahim I, Reyes E, Engqvist M, Liao WW. A cyclic amino acid-catalyzed direct asymmetric aldol reactions: alanine, the simplest stereoselective organocatalyst[J]. *Chem Commun*, 2005: 3586-3588.
- [7] 王旭. 一种 L-正缬氨酸的合成方法; 中国, 200410084417. P[P]. 2005-08-10.
- [8] Benedict H C A. Note on the use of aniline in the preparation of amino acids[J]. *J Am Chem Soc*, 1929, 51: 2277.
- [9] Hamlin K E Jr, Hartung W H. The synthesis of  $\alpha$ -amino acids from substituted acetoacetic esters[J]. *J Biol Chem*, 1942, 145: 349-357.
- [10] Su G, Yu L. Double asymmetric induction: synthesis of optically active  $\alpha$ -amino acids by using chiral phase transfer catalysts[J]. *Syn Commun*, 1993, 23: 1229-1234.
- [11] Badorrey R, Cativiela C, Diaz-de-Villegas M D, Díez R, Gálvez J A. Stereodivergent addition of allylmetal reagents to imines derived from (R)-2,3-di-O-benzylglyceraldehyde by appropriate selection of metal and double stereodifferentiation[J]. *Eur J Org Chem*, 2002: 3763-3767.
- [12] Davis F A, Reddy R E, Portonovo P S. Asymmetric strecker synthesis using enantiopure sulfinimines: a convenient synthesis of  $\alpha$ -amino acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 9351-9354.