

· 论 文 ·

2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯的不对称氢化反应

陈海涛,路小非,韩福娇,王文新,傅经国,陈 辉*

(河南省科学院化学研究所有限公司,郑州 450002)

摘要 以单齿磷配体(*S*)-MonoPHOS 和 [Rh(COD)₂]BF₄ 作为催化剂,研究 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物中的氨基保护基对其不对称催化氢化反应的影响。最终经水解等操作,2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物的不对称氢化反应以 63%~92% 的收率得到相应的 D-苯丙氨酸及其衍生物。

关键词 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯;不对称催化氢化;保护基;D-苯丙氨酸

中图分类号 O622.5;R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2018)05-0553-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20180506

引用本文 陈海涛,路小非,韩福娇,等. 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯的不对称氢化反应[J]. 中国药科大学学报,2018,49(5):553-557.
Cite this article as: CHEN Haitao, LU Xiaofei, HAN Fujiao, et al. Asymmetric hydrogenation of methyl-2-acylamino-3-arylacrylate [J]. J China Pharm Univ, 2018, 49(5): 553-557.

Asymmetric hydrogenation of methyl-2-acylamino-3-arylacrylate

CHEN Haitao, LU Xiaofei, HAN Fujiao, WANG Wenxin, FU Jingguo, CHEN Hui *

Institution of Chemistry Co., Ltd., Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002, China

Abstract By using (*S*)-MonoPHOS and [Rh(COD)₂]BF₄ as catalyst, the asymmetric hydrogenation reactions of methyl-2-acylamino-3-arylacrylate and the effect of different amino protective groups on hydrogenation efficacy were studied. The products resulting from asymmetric hydrogenation were hydrolyzed by hydrochloric acid, and the corresponding amino acids were obtained at yields of 63%–92%.

Key words methyl-2-acylamino-3-arylacrylate; asymmetric hydrogenation; protective group; D-phenylalanine

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502045) and the Science and Technology Open Cooperation Project of Henan Province (No. 182106000015)

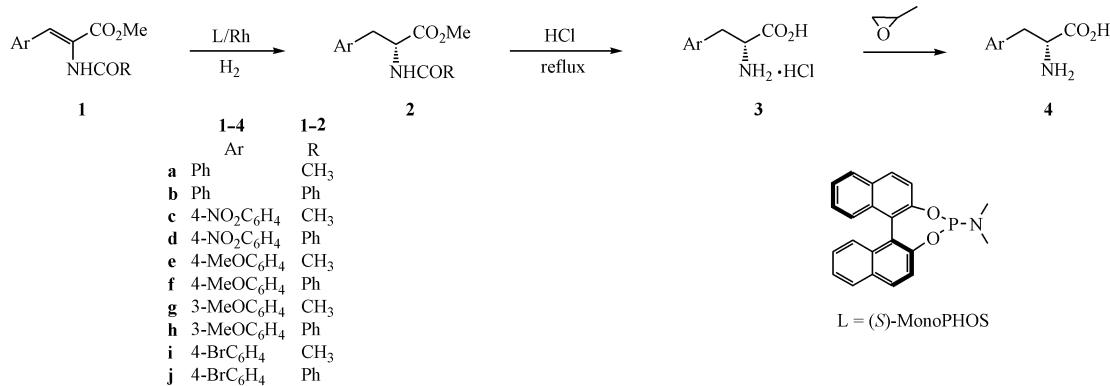
D-苯丙氨酸及其衍生物属于非天然氨基酸,主要应用在有机合成、新药研制、多肽类化合物的合成等方面^[1-2]。伴随着此类化合物需求的不断增长,D-苯丙氨酸及其衍生物合成方法研究也成为研究热点。目前,D-苯丙氨酸及其衍生物的合成主要通过拆分^[3]、酶催化还原氨化^[4]等方式制备,但是这些方法存在效率低或者条件苛刻等不足。利用过渡金属进行不对称催化氢化 α,β -不饱和氨基酸酯类化合物来合成手性氨基酸是近些年来新的研究方向,该类反应具有高效、原子经济性、

环境友好等优点^[5-7]。然而,关于 α,β -不饱和氨基酸酯类化合物氨基的保护基对不对称氢化的影响鲜有报道,如何通过设计 α,β -不饱和氨基酸酯类化合物合成高光学纯度的 D-苯丙氨酸及其衍生物成为研究人员需要解决的问题。

本文分别以 2-苯甲酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯和 2-乙酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯作为不对称催化氢化底物,以单齿磷配体(*S*)-MonoPHOS(路线 1)和 [Rh(COD)₂]BF₄ 作为催化剂,利用不对称催化氢化的方法研究了 α,β -不饱和氨基酸酯类化合物

氨基保护基对氢化结果的影响。产物经盐酸水解

等操作得到 D-苯丙氨酸及其衍生物(路线 1)。



Scheme 1 Synthetic route of D-phenylalanine and its derivatives

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

P680 液相色谱仪(美国戴安公司); GC-2014 气相色谱仪(日本岛津公司); 400 MHz 核磁共振波谱仪(美国安捷伦公司)。

化合物 1 按照文献方法^[8-9]制备、[Rh(COD)₂]BF₄(百灵威)、(S)-MonoPHOS 及外消旋 MonoPHOS 按照文献方法制备^[10], 二氯甲烷为 CaH₂ 处理新蒸馏的, 其他均为市售试剂。

1.2 不对称催化氢化合成化合物 2

在氩气保护条件下, 对 Schlenk 瓶进行无水无氧处理, 加入 [Rh(COD)₂]BF₄ 40 mg(0.1 mmol), 磷配体 (S)-MonoPHOS 79 mg(0.22 mmol), 氩气置换 3~5 次, 然后加入氢化钙处理并重蒸的二氯甲烷 5 mL 溶解, 搅拌 10 min 后待用。玻璃反应瓶同样无水无氧处理后加入 10 mmol 底物 1(a~j) 和转子, 再置换氩气 3 次, 然后加入二氯甲烷 25 mL 溶解, 用一次性医用注射器将上步溶解络合的催化剂取出并在氩气保护条件下注入反应瓶。高压反应釜则提前通入高纯氩气排除绝大部分空气, 然后将反应瓶移入密封, 高纯氢气连续置换 5 次, 最后使氢气压力达到 20 bar(1 bar = 0.1 MPa), 搅拌开始计时反应 20 h 后释放过量氢气停止反应。将反应液减压除去溶剂后柱色谱分离[硅胶, 石油醚-乙酸乙酯, 1:1]得到化合物 2(a~j)。

化合物 2a 收率 92%, $[\alpha]_D^{20} = -100.8^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃), 文献^[11] $[\alpha]_D^{20} = -99.3^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.79(3H, s), 2.84~3.03(2H, m), 3.59(3H, s), 4.42~4.47

(1H, m), 7.20~7.30(5H, m), 8.35(1H, d, *J* = 7.6 Hz)。

化合物 2b 收率 99%, $[\alpha]_D^{20} = -60.1^\circ$ (*c* 0.50, CH₂Cl₂), 文献^[12] S 构型 $[\alpha]_D^{19} = 70.5^\circ$ (*c* 0.57, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.21~3.33(2H, m), 3.77(3H, s), 5.08~5.12(1H, m), 6.57(1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.12~7.15(2H, m), 7.24~7.32(3H, m), 7.41~7.45(2H, m), 7.49~7.53(1H, m), 7.72~7.74(2H, m); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 166.8, 135.8, 133.9, 131.8, 129.3, 128.6, 127.2, 127.0, 53.5, 52.4, 37.9。

化合物 2c 收率 98.5%, $[\alpha]_D^{25} = -13.3^\circ$ (*c* 1.0, EtOH), 文献^[13] S 构型 $[\alpha]_D^{25} = +15.1^\circ$ (*c* 2.10, EtOH)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 2.02(3H, s), 3.16~3.33(2H, m), 3.76(3H, s), 4.91~4.96(1H, m), 6.01(1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.28~7.31(2H, m), 8.15~8.18(2H, m); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 171.5, 169.6, 147.1, 143.8, 130.1, 123.7, 52.8, 52.7, 37.8, 23.1。

化合物 2d 收率 96.3%, $[\alpha]_D^{25} = -69.9^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 3.30~3.49(2H, m), 3.80(3H, s), 5.11~5.16(1H, m), 6.67(1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.30~7.34(2H, m), 7.44~7.48(2H, m), 7.52~7.56(1H, m), 7.73~7.75(2H, m), 8.14~8.17(2H, m); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 171.5, 166.8, 147.2, 143.8, 133.4, 132.1, 130.3, 128.8, 126.9, 123.7, 53.3, 52.8, 37.8。

化合物 2e 收率 98.8%, $[\alpha]_D^{25} = -24.2^\circ$ (*c* 1.0, EtOH), 文献^[14] S 构型 $[\alpha]_D^{25} = +23.3^\circ$ (*c* 1.0,

EtOH)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98(3H, s), 3.00~3.11(2H, m), 3.73(3H, s), 4.82~4.86(1H, m), 6.09(1H, d, J =7.2 Hz), 6.80~6.84(2H, m), 6.99~7.28(2H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 169.6, 158.6, 130.1, 127.7, 113.9, 55.1, 53.2, 52.2, 36.9, 23.0。

化合物 **2f** 收率 99.3%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -105.2^\circ$ (c 1.0, EtOH)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 3.15~3.26(2H, m), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 5.03~5.08(1H, m), 6.59(1H, d, J =7.6 Hz), 6.81~6.85(2H, m), 7.03~7.06(2H, m), 7.41~7.53(3H, m), 7.72~7.74(2H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 166.7, 158.7, 133.9, 131.8, 130.3, 128.6, 127.7, 127.0, 114.0, 55.2, 53.6, 52.4, 37.0。

化合物 **2g** 收率 94.5%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3), 文献^[15] *S* 构型 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +88.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99(3H, s), 3.03~3.14(2H, m), 3.74(3H, s), 4.86~4.90(1H, m), 6.05(1H, d, J =7.6 Hz), 6.64~6.69(2H, m), 6.77~6.80(1H, m), 7.20(1H, t, J =7.8 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 169.6, 159.6, 137.3, 129.5, 121.4, 114.9, 112.3, 55.1, 53.0, 52.3, 37.7, 23.1。

化合物 **2h** 收率 99.3%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60.5^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 3.18~3.30(2H, m), 3.73(3H, s), 3.77(3H, s), 5.06~5.11(1H, m), 6.64(1H, d, J =7.6 Hz), 6.67~6.81(3H, m), 7.20(1H, t, J =7.8 Hz), 7.40~7.43(2H, m), 7.48~7.52(1H, m), 7.72~7.74(2H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 166.8, 159.7, 137.3, 133.8, 131.7, 129.6, 128.6, 127.0, 121.6, 114.8, 112.7, 55.0, 53.4, 52.4, 37.8。

化合物 **2i** 收率 96%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -93.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3), 文献^[15] *S* 构型 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +79^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99(3H, s), 3.02~3.15(2H, m), 3.73(3H, s), 4.85~4.89(1H, m), 6.00(1H, d, J =6.8 Hz), 6.97(2H, d, J =8.4 Hz), 7.41(2H, d, J =8.4 Hz); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 169.6, 134.8, 131.6, 130.9, 121.1, 52.9, 52.4, 37.2, 23.1。

化合物 **2j** 收率 97.2%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -71.5^\circ$ (c

1.0, CH_2Cl_2)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 3.15~3.29(2H, m), 3.77(3H, s), 5.05~5.10(1H, m), 6.66(1H, d, J =6.8 Hz), 7.00(2H, d, J =8.4 Hz), 7.40~7.54(5H, m), 7.72~7.74(2H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 166.8, 134.9, 133.6, 131.9, 131.6, 131.0, 128.6, 126.9, 121.2, 53.3, 52.5, 37.2。

1.3 D-苯丙氨酸及其衍生物的制备

将化合物 **2a** 1.10 g(5 mmol)入50 mL的单口圆底烧瓶中,加入浓盐酸20 mL,加热回流反应6 h,之后加热除去多余的盐酸和水分得到白色固体,待固体稍冷却后加入无水乙醇10 mL和1,2-环氧丙烷15 mL 60 ℃搅拌反应得到白色粉末状固体,冷却至常温后过滤,无水乙醇洗涤,干燥,得到白色固体 **4a** 0.74 g, 收率 89.6%, mp 274.2~276.4 ℃。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.6^\circ$ (c 1.0, H_2O), 实验室测 99.9% ee, L-苯丙氨酸 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35^\circ$ (c 1.0, H_2O); ^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ : 3.12(dd, J =8.0 Hz, 14.2 Hz, 1H), 3.29(dd, J =4.8 Hz, 14.8 Hz, 1H), 3.98~4.01(m, 1H), 7.32~7.36(m, 2H), 7.38~7.45(m, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, D_2O) δ : 176.8, 137.9, 132.2, 132.0, 130.6, 58.9, 39.2。

用同样的方法得到化合物 **4d**、**4e**、**4g** 和 **4j**。

化合物 **4d** 白色固体,收率 63.3%, mp 236.5~238.4 ℃, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.1^\circ$ (c 2.0, 1 mol/L HCl), 文献^[16] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.9^\circ$ (c 2.15, 1 mol/L HCl)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$) δ : 3.37(1H, dd, J =7.6 Hz, 14.4 Hz), 3.48(1H, dd, J =5.6 Hz, 14.4 Hz), 4.42(1H, t, J =6.6 Hz), 7.55(2H, d, J =8.8 Hz), 8.24(2H, d, J =8.8 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$) δ : 171.0, 147.1, 142.1, 130.4, 124.1, 53.6, 35.3。

化合物 **4e** 白色固体,收率 74.3%, mp 259.2~261.4 ℃, **3e** 测 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +26.4^\circ$ (c 0.51, H_2O), 文献^[17] 97% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +27.5^\circ$ (c 0.51, H_2O)。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$) δ : 3.17(1H, dd, J =7.6 Hz, 14.8 Hz), 3.29(1H, dd, J =5.6 Hz, 14.8 Hz), 3.83(3H, s), 4.29(1H, t, J =6.6 Hz), 7.01(2H, d, J =8.8 Hz), 7.27(2H, d, J =8.8 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{HCl}$) δ : 171.5,

158.3, 130.6, 126.3, 114.5, 55.2, 54.2, 34.7。

化合物 **4g** 白色固体, 收率 92.7%, mp 155.2 ~ 157.4 °C, **3g** 测 $[\alpha]_D^{20} = +5.1^\circ$ (*c* 0.50, H₂O), 文献^[18] 97% ee, $[\alpha]_D = +5.05^\circ$. ¹H NMR (400 MHz, D₂O + HCl) δ : 3.19 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz, 14.4 Hz), 3.33 (1H, dd, *J* = 5.6 Hz, 14.4 Hz), 3.83 (3H, s), 4.30 ~ 4.33 (1H, m), 6.91 ~ 6.99 (3H, m), 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O + HCl) δ : 171.5, 159.1, 135.6, 130.4, 122.0, 114.8, 113.3, 55.2, 54.1, 35.5。

化合物 **4j** 白色固体, 收率 71.6%, mp 262.6 ~ 264.4 °C, $[\alpha]_D^{20} = +1.45^\circ$ (*c* 0.98, 1 mol/L HCl), 文献^[19] $[\alpha]_D = +1.4^\circ$. ¹H NMR (400 MHz, D₂O + HCl) δ : 3.18 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz, 14.6 Hz), 3.31 (1H, dd, *J* = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 4.27 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ : 171.6, 133.2, 131.9, 131.1, 121.2, 54.1, 35.0。

2 结果与讨论

2.1 α,β -不饱和氨基酸酯的不对称氢化

底物 **1** 的氢化 ee 值结果见表 1。由表 1 可知, 化合物 **1a** ~ **1j** 被应用于不对称催化氢化均能完全转化为产物, 并以 92% ~ 99.3% 的收率获得相应的产物。

Table 1 Asymmetric hydrogenation of substrate **1**

No.	Substrate	Product	Conversion % ^a	ee/% ^b
1	1a	2a	100	95.5
2	1b	2b	100	87.3
3	1c	2c	100	86.3
4	1d	2d	100	100 ^c
5	1e	2e	100	92.7
6	1f	2f	100	92.3
7	1g	2g	100	97.4
8	1h	2h	100	93.7
9	1i	2i	100	95.1
10	1j	2j	100	96.6

^a; Conversion was detected by GC or HPLC; ^b; HPLC, Daicel AD-H, Hexane-Isopropanol (90:10), 1.0 mL/min, λ = 230 nm; ^c; Chiralcel OD

由表 1 通过比较可以发现, 氨基的保护基为苯甲酰基的底物 **1b**、**1f** 和 **1h** 时, 经不对称催化氢化所得产物的 ee 值比氨基的保护基为乙酰基的底物 **1a**、**1e** 和 **1h** 略低, 而化合物 **1d** 和 **1j** 经不对称催化氢化所得产物的 ee 值相比化合物 **1c** 和 **1i** 要高, 其

中化合物 **2d** 的 ee 值高达 100%, 明显高于化合物 **2c** 的 ee 值。以上说明底物 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物氨基的保护基不同, 对氢化的结果具有明显的影响。当芳香环有给电子基时(如化合物 **1e**、**1f**、**1g**、**1h**), 氨基的保护基为乙酰基的 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物, 氢化结果略高于氨基保护基为苯甲酰基的底物。当芳香环有吸电子基时(如化合物 **1c**、**1d**、**1i** 和 **1j**), 氨基的保护基为乙酰基的底物, 氢化结果略低于氨基的保护基为苯甲酰基底物。

2.2 D-苯丙氨酸及其衍生物的合成

2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物 **1** 经不对称氢化得到化合物 **2** 后, 将其中 ee 值相对较高的化合物 **2a**、**2d**、**2e**、**2g** 和 **2j** 作为合成前体在浓盐酸中进行水解, 然后经 1,2-环氧丙烷除去盐酸盐, 以 63% ~ 92% 收率得到相应的 D-苯丙氨酸及其衍生物, 并对其结构经过核磁氢谱和碳谱进行了表征。所得到的 D-苯丙氨酸及其衍生物其光学数据与现有文献对比基本吻合。

3 总结

本研究以不同氨基保护基的 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物作为底物, 经不对称催化氢化发现, 2-酰氨基-3-芳基丙烯酸甲酯类化合物氨基的保护基的不同对不对称氢化影响明显。氢化产物经水解等操作, 以 63% ~ 92% 的收率得到 D-苯丙氨酸及其衍生物。本研究为以后如何设计合成高光学纯度的 D-苯丙氨酸及其衍生物提供了基本思路和参考。

参 考 文 献

- [1] Zhang JL, Jin W, Wang XQ, et al. A novel octreotide modified lipid vesicle improved the anticancer efficacy of doxorubicin in somatostatin receptor 2 positive tumor models [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7(4): 1159 ~ 1168.
- [2] Daisuke T, Seiichi N, Satoji T. Process for producing nateglinide crystals; WO, 2002032854 [P]. 2002-04-25 [2018-09-10].
- [3] Chen X, Rao JA, Wang J, et al. A facile enantioseparation for amino acids enantiomers using β -cyclodextrins functionalized Fe₃O₄ nanospheres [J]. *Chem Commun*, 2011, 47(37): 10317 ~ 10319.
- [4] Bae H, Lee S, Hong S, et al. Production of aromatic d-amino acids from α -keto acids and ammonia by coupling of four enzyme reactions [J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 1999, 6(3): 241 ~ 247.

- [5] Genet J. Asymmetric catalytic hydrogenation design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications [J]. *Acc Chem Res*, 2003, **36**(12): 908–918.
- [6] Etayo P, Vidal-Ferran A. Rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation as a valuable synthetic tool for the preparation of chiral drugs [J]. *Chem Soc Rev*, 2013, **42**(2): 728–754.
- [7] Van den Berg M, Minnaard AJ, Haak RM, et al. Monodentate phosphoramidites: a breakthrough in rhodium-catalysed asymmetric hydrogenation of olefins [J]. *Adv Synth Catal*, 2003, **345**(1/2): 308–323.
- [8] Jursic BS, Sagiraju S, Ancalade DK, et al. Practical preparation of Z- α -(N-Acetyl amino)-and Z- α -(N-Benzoyl amino)- α,β -unsaturated acids [J]. *Synth Commun*, 2007, **37**(10): 1709–1714.
- [9] Cleary T, Brice J, Kennedy N, et al. One-pot process to Z- α -benzoyl amino-acrylic acid methyl esters via potassium phosphate-catalyzed Erlenmeyer reaction [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, **51**(4): 625–628.
- [10] Hulst R, de Vries NK, Feringa BL. α -Phenylethylamine based chiral phospholidines; new agents for the determination of the enantiomeric excess of chiral alcohols, amines and thiols by means of 31 P NMR [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**(4): 699–708.
- [11] Yu LT, Wang Z, Wu J, et al. Directed orthogonal self-assembly of homochiral coordination polymers for heterogeneous enantioselective hydrogenation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, **49**(21): 3627–3630.
- [12] Tomita K, Oishi S, Ohno H, et al. Structure-activity relationship study and NMR analysis of fluorobenzoyl pentapeptide GPR54 agonists [J]. *Biopolymers*, 2008, **90**(4): 503–511.
- [13] Murray G, Debra M, Pedro RR, et al. Beta-adrenergic antagonist compounds and derivatives of beta-adrenergic antagonists: EP, 117089 A1 [P]. 1984-08-29 [2018-09-10].
- [14] Evans DA, Michael FE, Tedrow JS, et al. Application of chiral mixed phosphorus/sulfur ligands to enantioselective rhodium-catalyzed dehydroamino acid hydrogenation and ketone hydrosilylation processes [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(12): 3534–3543.
- [15] Navarre L, Martinez R, Genet J, et al. Access to enantioenriched α -amino esters via rhodium-catalyzed 1,4-addition/enantioselective protonation [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(19): 6159–6169.
- [16] Rao PN, Peterson DM, Acosta CK, et al. Synthesis of cis and trans-4-aminocyclohexyl-D-alanine derivatives and determination of their stereochemistry [J]. *Org Prep Proced Int*, 1991, **23**(1): 103–110.
- [17] Lander PA, Hegedus LS. Asymmetric synthesis of α -amino acids by copper-catalyzed conjugate addition of grignard reagents to optically active carbamatoacrylates [J]. *J Am Chem Soc*, 1994, **116**(18): 8126–8132.
- [18] Purrung MC, Krishnamurthy N. Preparation of (*R*)-phenylalanine analogs by enantioselective destruction using L-amino acid oxidase [J]. *J Org Chem*, 1993, **58**(4): 957–958.
- [19] Fitzi R, Seebach D. Resolution and use in α -amino acid synthesis of imidazolidinone glycine derivatives [J]. *Tetrahedron*, 1988, **44**(17): 5277–5292.