

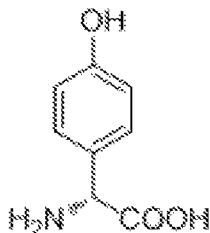
一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法

技术领域

5 本发明涉及化学合成领域，特别涉及一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法。

背景技术

左旋对羟基苯甘氨酸，简称 D-HPG，化学名为 D- α -氨基对羟基苯乙酸，其结构式如式 I 所示。



式 I

10 左旋对羟基苯甘氨酸是一种重要的医药中间体，主要用于半合成 β -内酰胺类抗生素。左旋对羟基苯甘氨酸没有天然产物，必须通过人工合成方法得到，其合成方法大致分两类：一类是生物酶催化法，选择性合成 D-HPG，该法选择性高，路线短，但因生物菌培养问题，以及原料对羟基苯海因生产过程会产生大量高浓度含酚废水，使其大规模工业化生产推广遇到困难；另一类是化学
20 合成法，如：WO2009/127446、EP0530879A1、EP0450684A1、CN200810054625.0、CN92102863.6、CN2006100251 97.X 公开了 DL-HPG 的合成和拆分方法。化学合成法具有生产工艺简单、成本低等优点，是目前中国工业化生产 D-HPG 普遍采用的方法，该方法先制备 DL-HPG，再对其进行拆
25 分得到 D-HPG。但 L-HPG 目前并没有太大的应用价值，经消旋化处理后，部分又转化 D-HPG，存在工艺路线长、操作繁琐等缺点。

发明内容

30 有鉴于此，本发明提供一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法。该方法省去了拆分、消旋化处理等后续工序，简化了操作步骤，终产物的 ee（对映体过量）值较高。

-2-

为了实现上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

本发明提供了一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法，包括如下步骤：

5 步骤 1：在第一溶剂中，式 II 所示化合物与式 III 所示化合物发生亲核加成反应，生成式 IV 所示化合物；所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂；

作为优选，所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂、腈类溶剂。

作为优选，所述醚类溶剂选自乙醚、二丙醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃。

10 作为优选，所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁酯和甲酸乙酯。

作为优选，所述卤代烷烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。

作为优选，所述 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂选苯、甲苯和二甲苯。

作为优选，所述腈类溶剂选自乙腈或丙腈。

15 作为优选，所述酮类溶剂为丙酮。

优选地，第一溶剂优选为甲苯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、丙酮中的一种或两种以上的混合物；

20 步骤 2：在第二溶剂中，以酸为催化剂，式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物发生类似傅-克反应，生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物，结构如式 VI 所示；所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂；所述酸为手性酸或非手性酸，所述手性酸选自 D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸，所述非手性酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸；

作为优选，所述卤代烷烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。

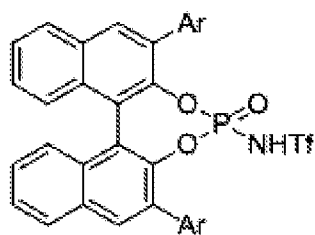
25 作为优选，所述 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂选苯、甲苯和二甲苯。

作为优选，所述腈类溶剂选自乙腈或丙腈。

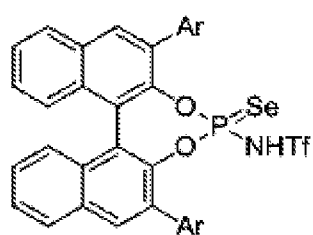
如果用手性酸催化，将生成具有光学活性的式 VI 所示化合物，如果用非手性酸做催化剂将生成外消旋体的式 VI 所示化合物。

30 所述手性磷酸选自式 VII 所示化合物、式 VIII 所示化合物、式 IX 所示化合物、式 X 所示化合物、式 XI 所示化合物。

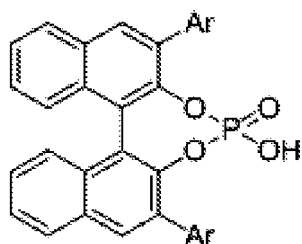
-3-



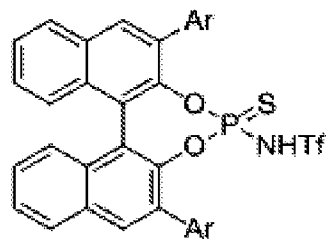
式 VII



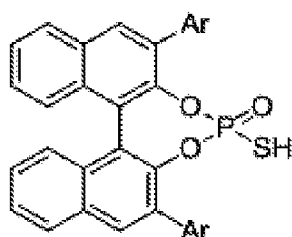
式 VIII



式 IX

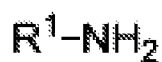


式 X

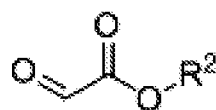


式 XI

其中, Ar 选自 H、Ph、2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂、3,5-(CF₃)₂C₆H₃、 β -Nap、SiPh₃、9-anthryl、4-biphenyl、4-NO₂-C₆H₄、9-phenanthryl、p-MeOC₆H₄、p-NO₂C₆H₄, 即 Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒽基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基。

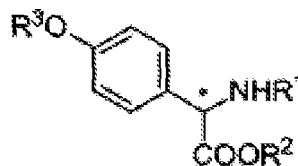
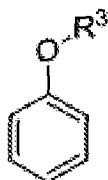
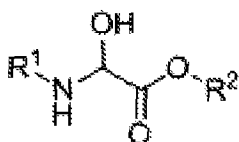


式 II



式 III

-4-



式IV

式V

式VI

其中, R^1 选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、新戊酰基; R^2 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基; R^3 选自氢、甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、三异丙基硅基。

10 作为优选, R^1 选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、新戊酰基。

作为优选, 步骤 1 中式 II 所示化合物选自乙酰胺、苯甲酰胺、氨基甲酸叔丁酯、氨基甲酸苄酯、尿素。

优选地, 步骤 1 中式 II 所示化合物选自乙酰胺、苯甲酰胺、氨基甲酸叔丁酯、氨基甲酸苄酯。

15 作为优选, 步骤 1 中式 II 所示化合物与式 III 所示化合物的摩尔比为 1:0.5 ~ 1:2.1。

优选地, 步骤 1 中式 II 所示化合物与式 III 所示化合物的摩尔比为 1:1.05。

作为优选, 步骤 1 中所述亲核加成反应的温度为 25 ~ 110.6°C, 所述亲核加成反应的时间为 0.5 ~ 144h。

20 优选地, 步骤 1 中所述亲核加成反应的温度为 28 ~ 110.6°C, 所述亲核加成反应的时间为 0.5 ~ 144h。

作为优选, 步骤 2 中式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物的摩尔比为 1:0.2 ~ 1:5。

25 作为优选, 步骤 2 中式 IV 所示化合物或式 V 所示化合物与所述催化剂的摩尔比为 1 ~ 200:1。

作为优选, 步骤 2 中所述类似傅-克反应的温度为 40 ~ 82°C, 所述类似傅-克反应的时间为 13.5 ~ 96h。

优选地, 步骤 2 中所述类似傅-克反应的温度为 40 ~ 80°C, 所述类似傅-克反应的时间为 23.5 ~ 69h。

30 本发明还提供了一种结构如式 I 所示左旋对羟基苯甘氨酸的合成方法, 包括如下步骤:

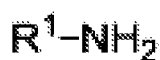
步骤 1: 在第一溶剂中, 式 II 所示化合物与式 III 所示化合物发生亲核加成

-5-

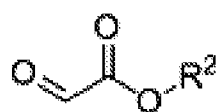
反应,生成式IV所示化合物;所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷
 烃类溶剂、C₅~C₁₀烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂;

步骤2:在第二溶剂中,以酸为催化剂,式IV所示化合物与式V所示化合
 物发生类似傅-克反应,生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物,结构如式VI
 5 所示;所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀烃类溶剂;所述
 酸为手性酸或非手性酸,所述手性酸选自D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、
 L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸,所述非手性酸选自甲磺酸、对
 甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸;

10

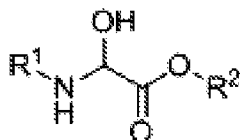


式II

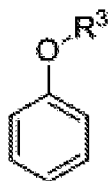


式III

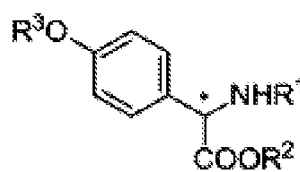
15



式IV



式V

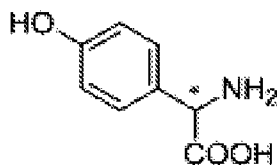


式VI

其中,R¹选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、
 20 新戊酰基;R²选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基;R³为氢;

步骤3:在醇类与水的混合溶液或水中,用酸调节pH值<2,式VI所示化
 合物发生水解反应,用碱中和至pH值为5.2~5.6即得;

25



式I。

作为优选,步骤3中所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇。

30

作为优选,步骤3中所述水解反应的温度为60~100℃。

优选地,步骤3中所述水解反应的温度为60~80℃。

作为优选,步骤3所述水解反应中,所述酸选自盐酸、硫酸、甲磺酸、三

氟甲磺酸。

在本发明的一些实施例中，步骤3中所述酸的浓度为1N~12N。

作为优选，步骤3中，所述碱选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、氨水。

5 在本发明的一些实施例中，步骤3中所述碱的浓度为2~12N。

ee（对映体过量）值，即光学纯度，化合物样品的对映体组成可用术语“对映体过量(enantiomeric excess)”或“e.e.%”来描述，它表示一个对映体对另一个对映体的过量；本发明提供的合成方法，省去了现有合成方法中拆分、消旋化处理等工序，制得的左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的光学纯度能够
10 达到88.1~98.0%。

本发明提供了一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法，省去了拆分、消旋化处理等后续工序，简化了操作步骤；在第二步反应中选用有机小分子酸作为催化剂，不仅有利于实现工业化生产，而且通过催化剂、反应溶剂、反应物质、反应温度和反应时间的确定，使得终产物的ee值为88.1~98.0%；
15 在第二步反应中使用了非水溶剂，避免了含酚废水的排放，减少了环境污染。

附图说明

图1示实施例1中制得的D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯单晶图。

20 具体实施方式

本发明公开了一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能
25 在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

步骤1：在第一溶剂中，式II所示化合物与式III所示化合物发生亲核加成反应，生成式IV所示化合物；所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅~C₁₀烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂；

30 作为优选，所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅~C₁₀烃类溶剂、腈类溶剂。

作为优选，所述醚类溶剂选自乙醚、二丙醚、1,4-二氧六环、四氢呋喃。

-7-

作为优选,所述酯类溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸叔丁酯和甲酸乙酯。

作为优选,所述卤代烷烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。

作为优选,所述 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂选苯、甲苯和二甲苯。

5 作为优选,所述腈类溶剂选自乙腈或丙腈。

作为优选,所述酮类溶剂为丙酮。

优选地,第一溶剂优选为甲苯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、丙酮中的一种或两种以上的混合物;

10 步骤 2: 在第二溶剂中,以酸为催化剂,式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物发生类似傅-克反应,生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物,结构如式 VI 所示;所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂;所述酸为手性酸或非手性酸,所述手性酸选自 D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸,所述非手性酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸;

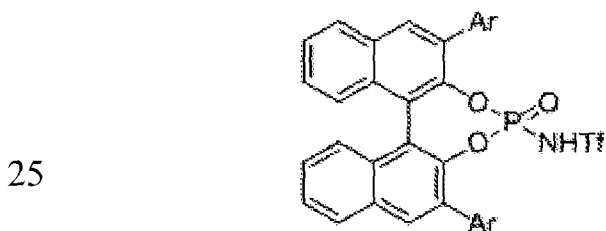
15 作为优选,所述卤代烷烃类溶剂选自二氯甲烷、三氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。

作为优选,所述 $C_5 \sim C_{10}$ 烃类溶剂选苯、甲苯和二甲苯。

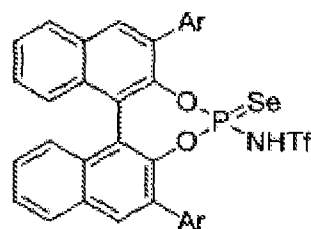
作为优选,所述腈类溶剂选自乙腈或丙腈。

如果用手性酸催化,将生成具有光学活性的式 VI 所示化合物,如果用非手性酸做催化剂将生成外消旋体的式 VI 所示化合物。

20 所述手性磷酸选自式 VII 所示化合物、式 VIII 所示化合物、式 IX 所示化合物、式 X 所示化合物、式 XI 所示化合物。

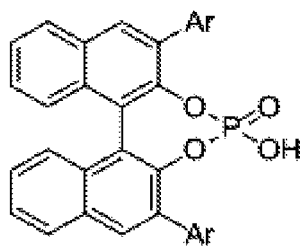


式 VII

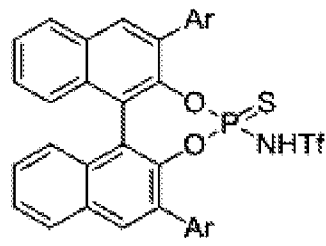


式 VIII

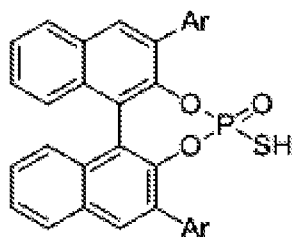
-8-



式 IX

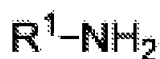


式 X

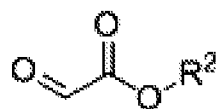


式 XI

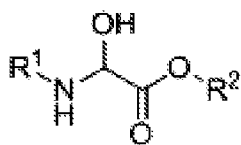
其中, Ar 选自 H、Ph、2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂、3,5-(CF₃)₂C₆H₃、 β -Nap、SiPh₃、9-anthryl、4-biphenyl、4-NO₂-C₆H₄、9-phenanthryl、p-MeOC₆H₄、p-NO₂C₆H₄, 即 Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒽基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基。



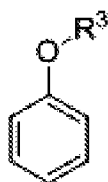
式 II



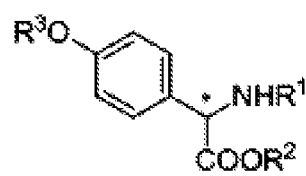
式 III



式 IV



式 V



式 VI

其中, R¹ 选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、新戊酰基; R² 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基; R³ 选自氢、甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、三异丙基硅基。

-9-

作为优选, R¹选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、新戊酰基。

作为优选, 步骤1中式II所示化合物选自乙酰胺、苯甲酰胺、氨基甲酸叔丁酯、氨基甲酸苄酯、尿素。

作为优选, 步骤1中式II所示化合物与式III所示化合物的摩尔比为1:0.5 ~ 1:2.1。

优选地, 步骤1中式II所示化合物与式III所示化合物的摩尔比为1:1.05。

作为优选, 步骤1中所述亲核加成反应的温度为25 ~ 110.6℃, 所述亲核加成反应的时间为0.5 ~ 144h。

优选地, 步骤1中所述亲核加成反应的温度为28 ~ 110.6℃, 所述亲核加成反应的时间为0.5 ~ 144h。

具体的, 步骤1中所述亲核加成反应可以为:

2-脲基-2-羟基乙酸乙酯的合成方法如下: 向250 mL茄型瓶中依次加入尿素 (3.01 g, 50 mmol), 乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液, 11.22g, 55 mmol), 丙酮 150 mL, 28℃反应74小时, 在0℃放置12小时, 析出白色沉淀, 过滤, 用10mL 丙酮洗滤饼2次, 抽真空1小时, 得白色固体3.1g, 滤液旋干, 用乙酸乙酯重结晶, 又得到白色固体1.63g, 两次总收率58.4%, 熔点: 103-104℃。¹H NMR [400 MHz, DMSO]: δ 6.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.34 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100MHz, DMSO]: δ 170.3, 157.2, 72.0, 60.6, 14.0。

具体的, 步骤1中所述亲核加成反应还可以为:

N,N-二(2-羟基乙酸乙酯)脲的合成方法如下: 向250mL圆底烧瓶中依次加入尿素 3.0g (50 mmol), 乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液, 21.42g, 105 mmol), 丙酮 150 mL, 28℃反应6天, 反应液析出大量白色沉淀, 停止反应。抽滤, 滤饼在30℃真空干燥12小时, 得白色固体9.18克, 收率69.5%。¹H NMR [400 MHz, DMSO]: δ 7.16-7.10 (m, 2H), 6.53-6.40 (m, 2H), 5.50-5.40 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 4H), 1.23-1.19 (m, 6H); ¹³C NMR [100MHz, DMSO]: δ 170.0, 155.2, 71.9, 60.7, 13.9。

作为优选, 步骤2中式IV所示化合物与式V所示化合物的摩尔比为1:0.2 ~ 1:5。

作为优选, 步骤2中式IV所示化合物或式V所示化合物与所述催化剂的摩尔比为1 ~ 200:1。

作为优选, 步骤2中所述类似傅-克反应的温度为40 ~ 82℃, 所述类似傅-

-10-

克反应的时间为 13.5 ~ 96h。

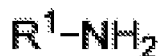
优选地，步骤 2 中所述类似傅-克反应的温度为 40 ~ 80℃，所述类似傅-克反应的时间为 23.5 ~ 69h。

5 本发明还提供了一种结构如式 I 所示左旋对羟基苯甘氨酸的合成方法，包括如下步骤：

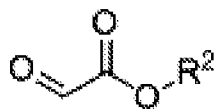
步骤 1：在第一溶剂中，式 II 所示化合物与式 III 所示化合物发生亲核加成反应，生成式 IV 所示化合物；所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷

10 烃类溶剂、C₅ ~ C₁₀ 烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂；
步骤 2：在第二溶剂中，以酸为催化剂，式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物发生类似傅-克反应，生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物，结构如式 VI 所示；所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀ 烃类溶剂；所述酸为手性酸或非手性酸，所述手性酸选自 D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸，所述非手性酸选自甲磺酸、对

15

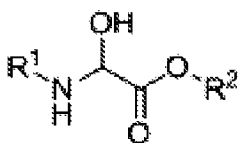


式 II

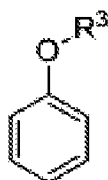


式 III

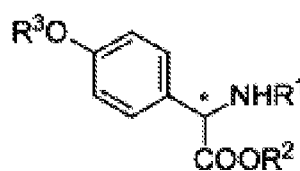
20



式 IV



式 V



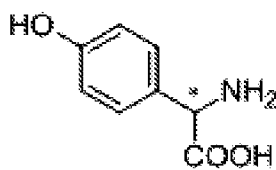
式 VI

25 其中，R¹ 选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、新戊酰基；R² 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基；R³ 为氢；

步骤 3：在醇类与水的混合溶液或水中，用酸调节 pH 值 < 2，式 VI 所示化合物发生水解反应，用碱中和至 pH 值为 5.2 ~ 5.6 即得；所述第三溶剂选自水、醇类溶剂；

30

- 11 -



式 I。

作为优选，步骤 3 中所述醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇。

作为优选，步骤 3 中所述水解反应的温度为 60 ~ 100℃。

优选地，步骤 3 中所述水解反应的温度为 60 ~ 80℃。

作为优选，步骤 3 所述水解反应中，所述酸选自盐酸、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。

在本发明的一些实施例中，步骤 3 中水解反应中所述酸的浓度为 1N ~ 12N。

作为优选，步骤 3 中，所述碱选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、氨水。

在本发明的一些实施例中，步骤 3 中所述碱的浓度为 2 ~ 12 N。

本发明提供了一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法，省去了拆分、消旋化处理等后续工序，简化了操作步骤；在第二步反应中选用有机小分子酸作为催化剂，不仅有利于实现工业化生产，而且通过催化剂、反应溶剂、反应物质、反应温度和反应时间的确定，使得终产物的 ee 值为 88.1 ~ 99.0%；

在第二步反应中使用了非水溶剂，避免了含酚废水的排放，减少了环境污染。

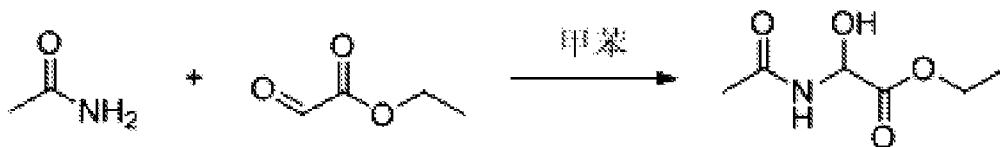
本发明提供的合成方法中所用试剂均可由市场购得。

下面结合实施例，进一步阐述本发明：

实施例 1

对比例：

2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成，合成路线如下所示：



具体操作步骤如下：

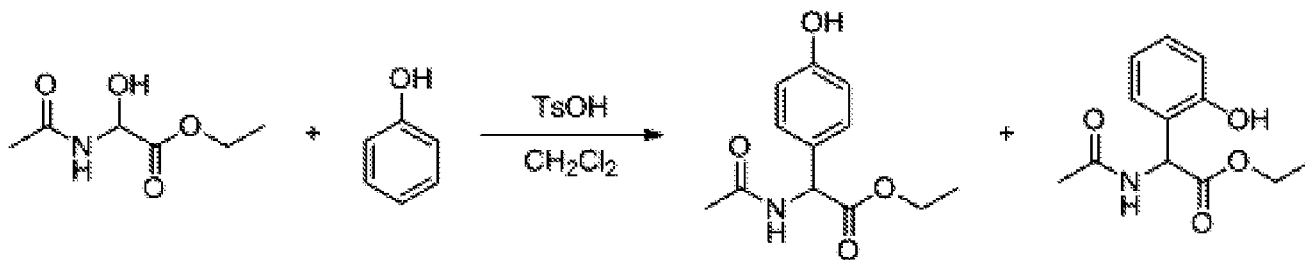
向 500 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺(11.81 g, 0.20 mol),乙醛酸乙酯(50%

-12-

甲苯溶液, 42.84 g, 0.21 mol), 甲苯 160 mL。在 80℃ 反应 35h, 再在 60℃ 反应 27h, 析出大量白色沉淀, 降至室温, 抽滤, 用甲苯洗滤饼两次, 40℃ 真空干燥 24h。得白色固体 28.0g, 摩尔收率 87%, 熔点: 88-89℃。

^1H NMR [400MHz, CDCl_3]: δ 6.86 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 171.3, 169.6, 72.4, 62.8, 23.3, 14.2。

DL-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



10 具体操作步骤如下:

向 25 mL 茄型瓶中依次加入 2-乙酰氨基-2-羟基乙酸乙酯 (0.48g, 3 mmol) 苯酚 (0.33g, 3.60 mmol) TsOH (0.05g, 0.30 mmol) 二氯甲烷 10 mL。室温反应 38h, 反应液为无色透明液体, 停止反应。

15 浓缩, 柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=1:1, 洗脱出邻位产物, 为白色固体, 59.8 mg, 收率 8.4%, 熔点: 39-40℃。

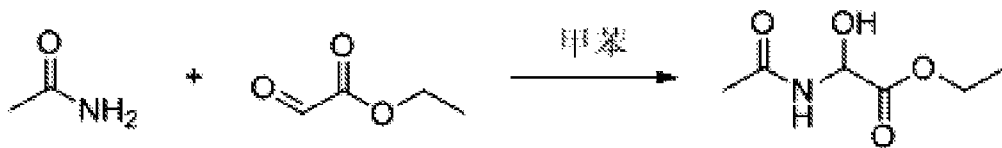
^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 9.05(s, 1H), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.31-4.16(m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 171.5, 171.2, 155.4, 130.4, 128.0, 124.0, 120.7, 118.6, 62.4, 52.5, 22.8, 14.1。

20 用石油醚/乙酸乙酯=1:2, 洗脱出对位产物, 为白色固体, 60 mg, 收率 8.4%, 熔点: 119-121℃。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29-4.06 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 171.5, 170.8, 157.2, 128.7, 127.4, 116.1, 62.1, 56.5, 23.0, 14.1。

本发明提供的合成方法:

2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成，合成路线如下所示：

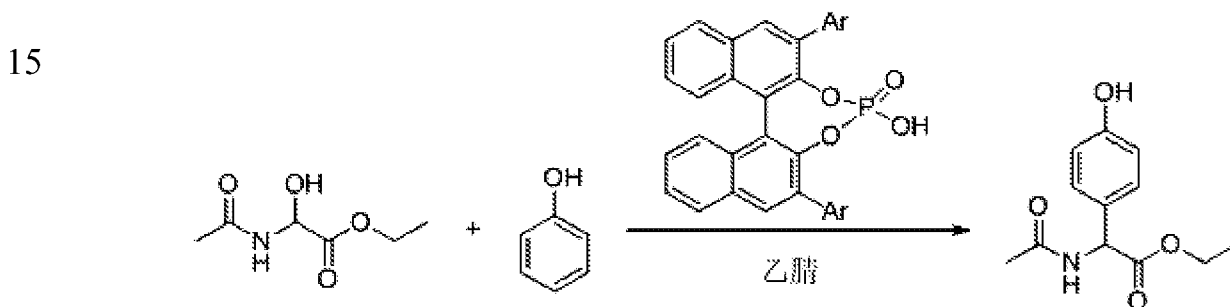


具体操作步骤如下:

5 向 500 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺(11.81 g, 0.20 mol), 乙醛酸乙酯(50% 甲苯溶液, 42.84 g, 0.21 mol), 甲苯 160 mL。在 80℃反应 35h, 再在 60℃反应 27, 析出大量白色沉淀, 降至室温, 抽滤, 用甲苯洗滤饼两次, 40℃真空干燥 24h。得白色固体 28.0g, 摩尔收率 87%, 熔点: 88-89℃。

¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ 6.86 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃]: δ 171.3, 169.6, 72.4, 62.8, 23.3, 14.2.

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



20 具体操作步骤如下:

在装有恒压滴液漏斗和温度计的 100mL 三口瓶中依次加入 2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (1.932g, 12 mmol), 催化剂手性磷酸 0.1 mmol (其中 Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 (0.94g, 10 mmol), 乙腈 50mL, 反应液在 81℃反应 34 小时, 停止反应。加入 23ml 水, 室温搅拌 4 小时, 过滤出催化剂, 回收率 88.2%。滤液旋干, 过硅胶柱, 二氯甲烷溶解样品上样, 石油醚: 乙酸乙酯: 冰乙酸=600:200:16 过出催化剂和苯酚, 石油醚: 乙酸乙酯=3250:3250 过出邻位和对位产品。对位产品 1.47g, 收率 62%, 熔点: 147- 148℃, ee =90%。(HPLC 条件: chiralPAK AD-H

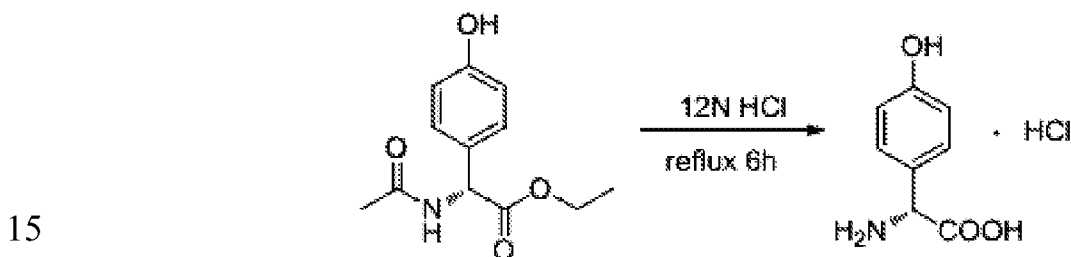
-14-

5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229nm)。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3]: δ 171.4, 170.0, 156.5, 128.7, 128.4, 116.1, 62.2, 56.3, 23.4, 14.2。

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯单晶图如图 1 所示。

10 将本发明提供的方法制得的 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯制备成左旋对羟基苯甘氨酸盐酸盐, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

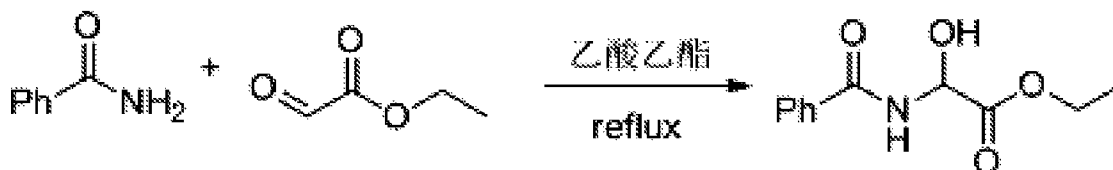
20 向 10 mL schlenk 管中依次加入 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 0.1g, 浓盐酸 (12N 盐酸) 2mL, 开启搅拌, 100 $^{\circ}\text{C}$ 回流 6.5h, 停止反应, 反应液旋干得浅黄色固体 81.1mg, 收率 95.1% [α] $_{\text{D}}^{20} = -90^{\circ}$ (c = 1.0, 水)。

^1H NMR [400 MHz, D_2O]: δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H); ^{13}C NMR [100MHz, D_2O]: δ 171.1, 157.0, 129.8, 123.2, 116.3, 56.1。

25 实施例 2

对比例:

2-苯甲酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



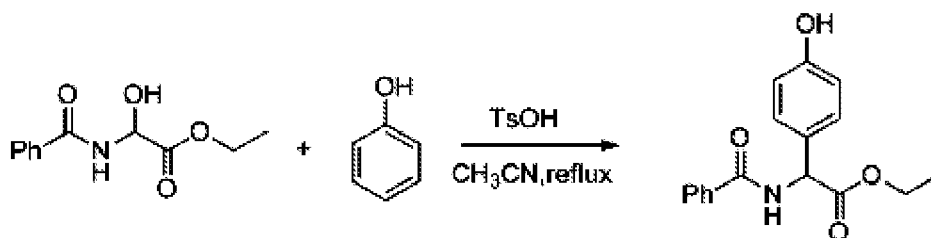
具体操作步骤如下:

-15-

向 250 mL 茄形瓶中依次加入苯甲酰胺 (7.21 g, 60 mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 10.32g, 50 mmol), 乙酸乙酯 55 mL, 开启搅拌, 开始加热, 当温度升至 53℃ 时, 反应液由悬浊液变为无色透明液体。继续加热, 77.06℃ 回流反应 13h, 停止加热, 室温搅拌一夜, 析出白色沉淀, 抽滤, 用 3×5 mL 乙酸乙酯泡洗滤饼, 在 40℃ 真空干燥, 得白色固体 7.08g, 收率 63.5%, 熔点: 114-115℃。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 169.7, 168.2, 133.1, 132.6, 128.9, 127.5, 72.9, 62.9, 14.3.

DL-2-苯甲酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

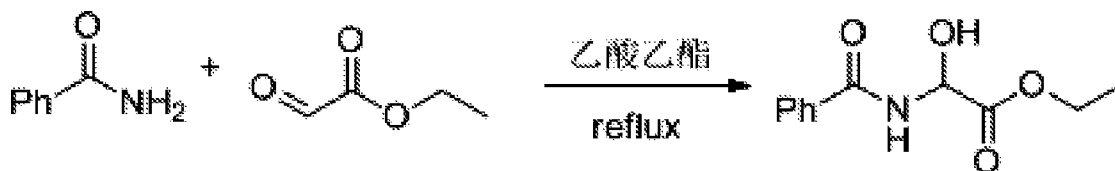
向 50 mL 茄形瓶中依次加入 2-苯甲酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (2.23 g, 10 mmol), TsOH (0.35g, 2 mmol), PhOH (1.14 g, 12 mmol), CH_3CN 10mL, 开启搅拌, 开始加热, 当温度升至 48℃ 时, 反应液由悬浊液变为无色透明液体。继续加热, 回流 13.5h 后停止反应。柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1, 洗脱出对位产物, 为白色固体, 0.66 g, 收率 22.2%, 熔点: 156-157℃。

^1H NMR [400 MHz, MeOD]: δ 8.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, MeOD]: δ 172.7, 170.2, 158.9, 135.1, 132.8, 130.4, 129.5, 128.6, 127.9, 116.6, 62.6, 58.7, 14.4.

-16-

本发明提供的合成方法:

2-苯甲酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

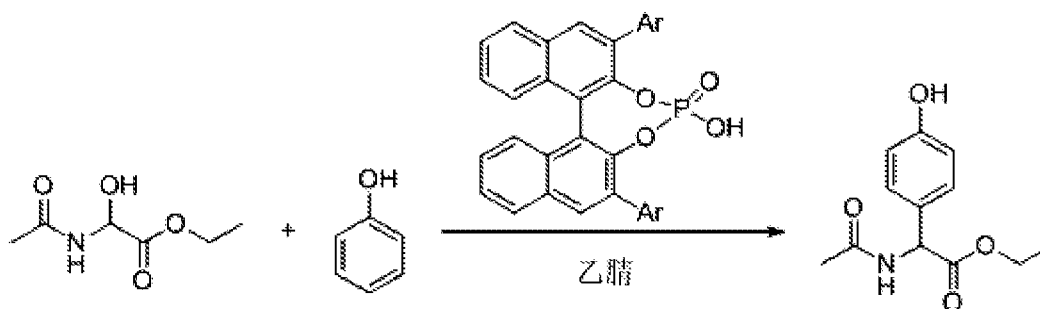
- 5 向 250 mL 茄形瓶中依次加入苯甲酰胺 (7.21 g, 60 mmol), 乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液, 10.32g, 50 mmol), 乙酸乙酯 55 mL, 开启搅拌, 开始加热, 当温度升至 53℃时, 反应液由悬浊液变为无色透明液体。继续加热, 77.06℃回流反应 13h, 停止加热, 室温搅拌一夜, 析出白色沉淀, 抽滤, 用 3×5 mL 乙酸乙酯泡洗滤饼, 在 40℃真空干燥, 得白色固体 7.08g, 收率 63.5%, 熔点:
- 10 114-115℃。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 169.7, 168.2, 133.1, 132.6, 128.9, 127.5, 72.9, 62.9, 14.3.

15

D-2-苯甲酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

20



具体操作步骤如下:

- 向 10 mL schlenk 管中依次加入 2-苯甲酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (0.223 g, 1 mmol), 手性磷酸 (0.1 mmol) (其中, Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、
- 25 3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), PhOH (0.112 g, 1.2 mmol), CH_3CN 2mL,

-17-

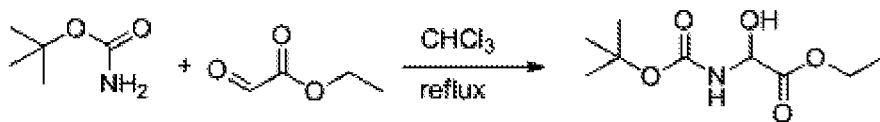
开启搅拌, 开始加热, 81.6℃回流 23.5h 后停止反应。加入 1.2mL 水, 析出催化剂, 过滤, 滤液旋干, 柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=5:1, 洗脱出苯酚和剩余的催化剂, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1, 洗脱出对位产品, 为白色固体, 40mg, 收率 13.4%。ee = 88.1% (HPLC 条件: ChiralCEL OD-H 5μm, 4.6×250 mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=90:10 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229 nm)。

¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.32-4.13 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100MHz, CDCl₃]: δ 171.5, 167.1, 156.7, 133.7, 132.2, 128.9, 128.7, 128.2, 127.4, 116.2, 62.3, 56.7, 14.2。

实施例 3

对比例:

2-叔丁氧酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



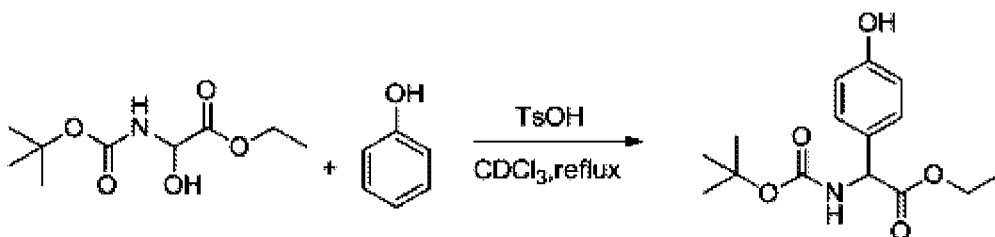
具体操作步骤如下:

向 50 mL 茄形瓶中依次加入 Boc-NH₂ (6.15 g, 52.5 mmol), 乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液, 10.29 g, 50 mmol), CHCl₃ 15 mL, 开启搅拌, 反应液为无色透体明液体, 61.70℃回流反应 60h, 停止反应。柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=8:1, 洗脱出目标产物, 为得白色固体, 8.02 g, 收率 73.2%, 熔点: 54-56℃。

¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ 5.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100MHz, CDCl₃]: δ 169.8, 155.1, 81.1, 73.6, 62.6, 28.4, 14.2。

DL-2-叔丁氧酰胺基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

-18-



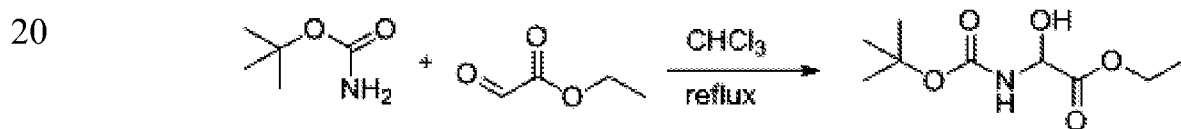
具体操作步骤如下:

向 25 mL 茄形瓶中依次加入 2-叔丁氧酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (423.3 mg, 1.93 mmol) TsOH (33.9 mg, 0.19 mmol), PhOH (218.0 mg, 2.32 mmol), CHCl₃ 2.5 mL, 回流反应 11h, 停止反应。柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=6:1 洗脱出对位产物, 为类白色固体, 85.4mg, 收率 15%。

¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR [100MHz, CDCl₃]: δ 171.7, 156.8, 155.3, 128.5, 128.1, 116.0, 80.7, 62.0, 57.4, 28.4, 14.1.

本发明提供的合成方法:

2-叔丁氧酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



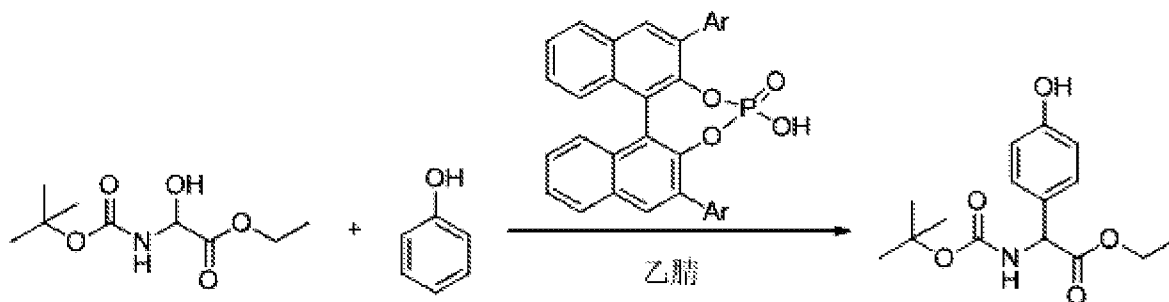
具体操作步骤如下:

向 50 mL 茄形瓶中依次加入 Boc-NH₂ (6.15 g, 52.5 mmol), 乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液, 10.29 g, 50 mmol), CHCl₃ 15 mL, 开启搅拌, 反应液为无色透体明液体, 61.70℃回流反应 60h, 停止反应。柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙酯=8:1, 洗脱出目标产物, 为得白色固体, 8.02 g, 收率 73.2%, 熔点: 54-56℃。

¹H NMR [400 MHz, CDCl₃]: δ 5.89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100MHz, CDCl₃]: δ 169.8, 155.1, 81.1, 73.6, 62.6, 28.4, 14.2.

-19-

D-2-叔丁氧酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



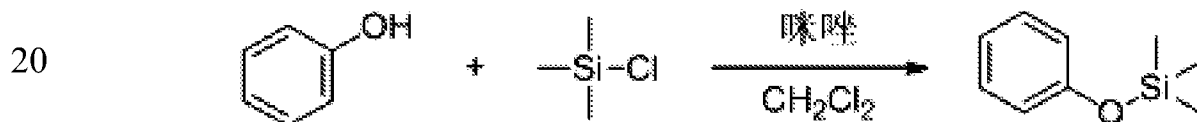
具体操作步骤如下:

向 25mL 两口瓶中依次加入 2-叔丁氧酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (0.44 g, 2
5 mmol), 手性磷酸 0.2 mmol (Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-
二氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-
菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 (0.23 g, 2.4 mmol), 乙腈 10 mL,
81.6°C 回流反应 12 小时零 15 分钟, 停止反应。柱色谱分离, 用石油醚/乙酸乙
酯/冰乙酸=70:10:5 洗脱出对位产物 0.10 g, 为类白色固体, 收率 16.9%。ee =
10 93.6% (HPLC 条件: ChiralCEL OD-H 5 μ m, 4.6 $\times$ 250 mm 色谱柱, 正己烷/异丙
醇=92.5:7.5 为流动相, 流速为 0.5 mL/min, 最大吸收波长为 229 nm)。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz,
2H), 5.62 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 1.43 (s,
9H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 171.8, 156.6, 155.4,
15 128.6, 128.3, 116.0, 80.7, 62.0, 57.4, 28.5, 14.2。

实施例 4

三甲基苯氧基硅的合成, 合成路线如下所示:



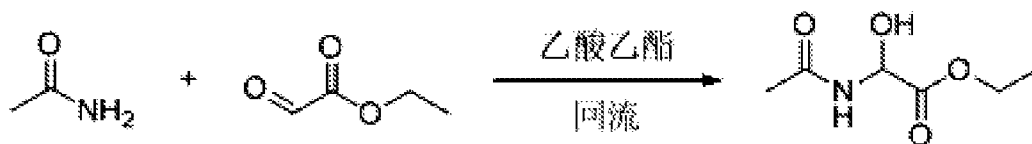
具体操作步骤如下:

向 100mL 茄形瓶中依次加入苯酚 1.88g (20mmol), 咪唑 1.63g(24mmol),
二氯甲烷 30mL, 三甲基氯硅烷 3.1 mL(24 mmol), 40°C 回流反应 46 小时, 停
25 止反应。把反应液旋干, 过硅胶柱, 用纯石油醚过出产品 0.56g, 为无色油状
液体, 收率 17%。

-20-

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.34 (s, 9H); ^{13}C NMR [100MHz, CDCl_3]: δ 155.4, 129.6, 121.6, 120.3, 0.4。

5 2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

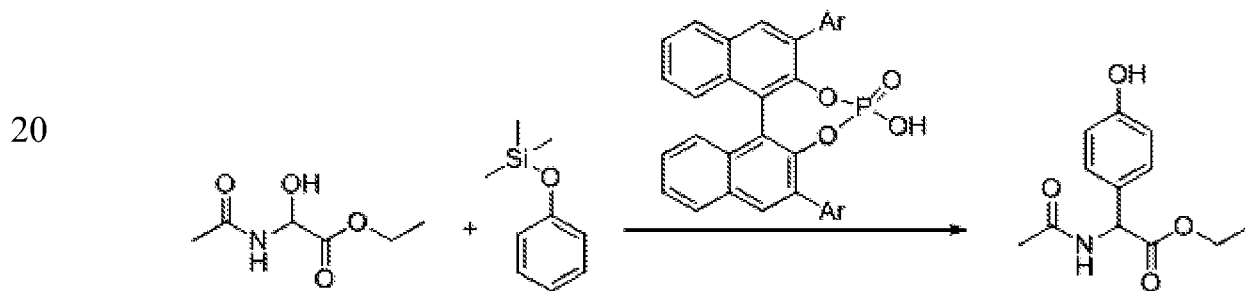


具体操作步骤如下:

10 向 50 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺 (1.47 g, 25mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 5.35 g, 26.25mmol), 乙酸乙酯 20 mL。77.06℃回流反应 45h 后, 降至温至 25℃, 析出大量白色沉淀, 抽滤, 45℃真空干燥 11h。得白色固体 2.48g, 摩尔收率 62%。

15 ^1H NMR [400MHz, CDCl_3]: δ 6.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.65-5.50 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

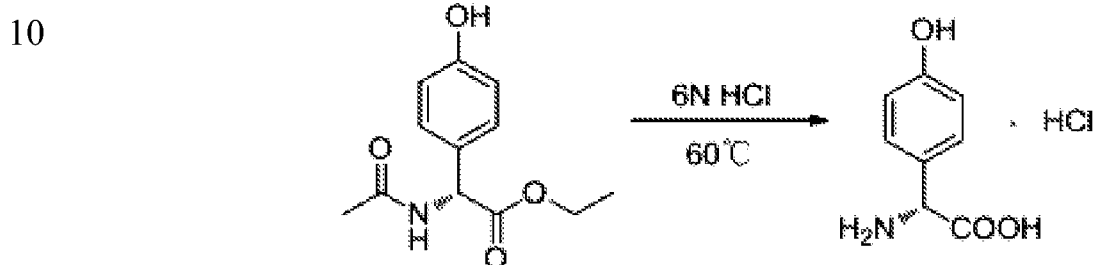
25 向 $\Phi=5\text{mm}$, $I=180\text{mm}$ 的核磁管中依次加入 2-乙酰胺基 2-羟基乙酸乙酯 16.1mg (0.1mmol), 催化剂手性磷酸 0.01mmol (Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒽基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 三甲基苯氧基硅 20mg (0.12mmol), CD_3CN 0.6mL, 在 60℃反应 29 小时, 再在 80℃反应 19 小时, 30 结束反应。反应液旋干, 硅胶柱分离, 用石油醚: 乙酸乙酯=4: 5 洗脱出产品

-21-

5mg, 收率 21.1%。ee=97.4%。(HPLC 条件: chiralPAK AD-H 5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229 nm)。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44(s,1H), 5.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32-4.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

左旋对羟基苯甘氨酸盐酸盐的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

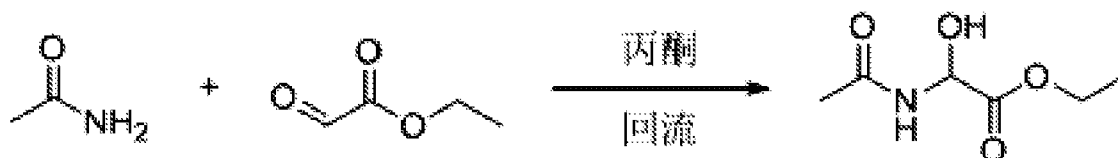
向 10 mL schlenk 管中依次加入 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 99.3 mg (0.42mmol), 6N 盐酸 2mL, 开启搅拌, 60 $^{\circ}\text{C}$ 反应 45h, 停止反应, 反应液旋干, 得白色固体 66.8 mg, 收率 95%。[α] $_{\text{D}}^{20}$ = -99.7 $^{\circ}$ (c = 1.0, 水)。

^1H NMR [400 MHz, D_2O]: δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H); ^{13}C NMR [100MHz, D_2O]: δ 171.3, 157.1, 129.8, 123.4, 116.3, 56.2。

20

实施例 5

2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

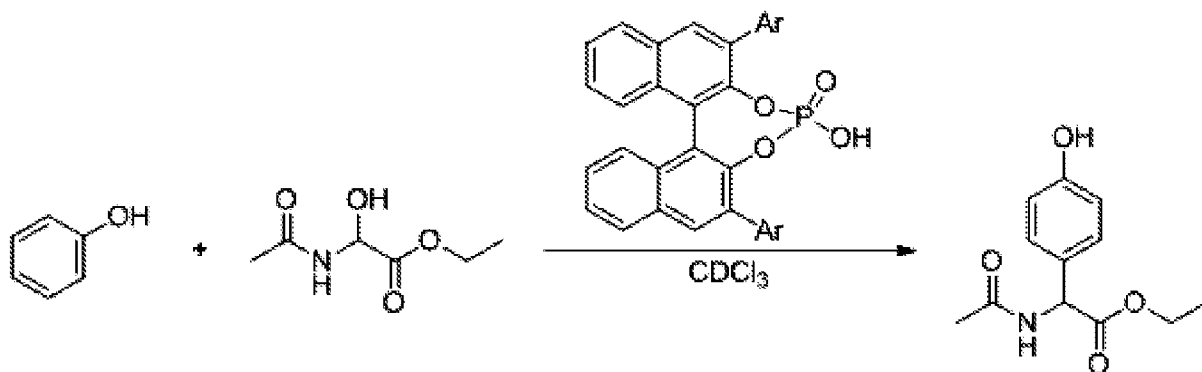
向 50 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺 (1.47 g, 25mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 5.35 g, 26.25mmol), 丙酮 20 mL。56.2 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 45h 后, 降至温至 25 $^{\circ}\text{C}$, 析出大量白色沉淀, 抽滤, 45 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 11h。得白色固体 1.76g,

-22-

摩尔收率 43.82%。

$^1\text{H NMR}$ [400MHz, CDCl_3]: δ 6.82 (s, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

5 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

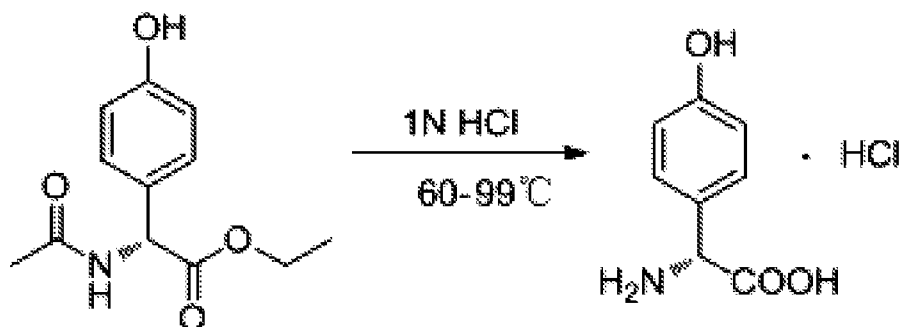


具体操作步骤如下:

向 25mL 茄型瓶中依次加入 2-乙酰胺基 2-羟基乙酸乙酯 161mg (1mmol), 催化剂手性磷酸 0.01mmol (Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 423mg (4.5mmol), CDCl_3 6mL, 在 50℃ 反应 42.5 小时, 再在 62℃ 反应 46.5 小时, 结束反应。反应液旋干, 过硅胶柱分离产品, 用石油醚: 乙酸乙酯: 甲醇=25:25:1 洗脱出对位产品 16 mg, 收率 7%。ee=93.1%。(HPLC 条件: chiralPAK AD-H 5 μm , 4.6 $\times$ 250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229 nm)。

15 $^1\text{H NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29-4.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

左旋对羟基苯甘氨酸盐酸盐的合成, 合成路线如下所示:



-23-

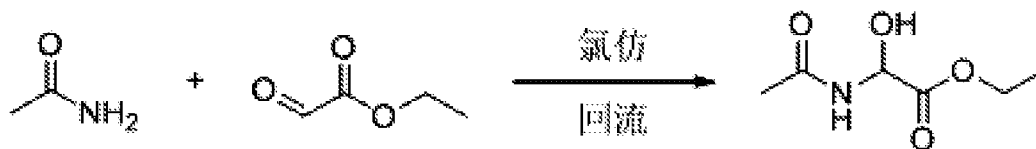
具体操作步骤如下:

向 10 mL schlenk 管中依次加入 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 99.6 mg (0.42mmol), 1N 盐酸 2mL, 开启搅拌, 60°C 反应 45h, 升温至 80°C 反应 13.5h, 再升温至 99°C 反应 11h, 停止反应, 反应液旋干, 得白色固体 70.0 mg, 收率 99%。[α]_D²⁰ = -85°(c = 1.0, 水)。

¹H NMR [400 MHz, D₂O]: δ 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H)。

实施例 6

10 2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

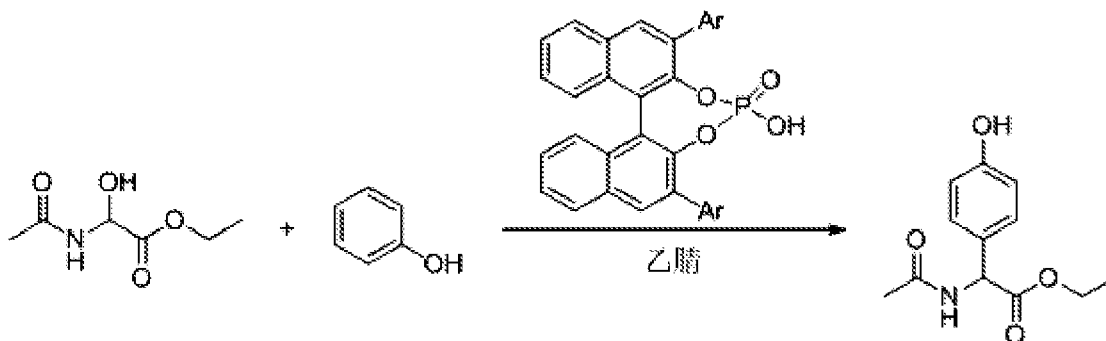


15 具体操作步骤如下:

向 50 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺 (1.47 g, 25mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 5.35 g, 26.25mmol), 氯仿 20 mL。61.7°C 回流反应 45h 后, 降至温至 25°C, 析出大量白色沉淀, 抽滤, 45°C 真空干燥 11h。得白色固体 2.00g, 摩尔收率 50%。

20 ¹H NMR [400MHz, CDCl₃]: δ 6.84 (s, 1H), 5.65-5.50 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



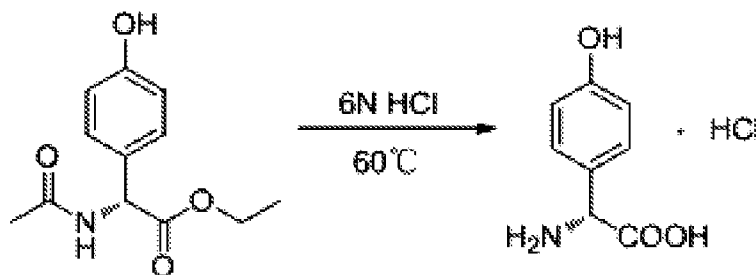
25 具体操作步骤如下:

-24-

在装有恒压滴液漏斗和温度计的 100mL 三口瓶中依次加入 2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (1.932g, 12 mmol), 催化剂手性磷酸 0.1 mmol (其中 Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 (0.94g, 10 mmol), 乙腈 50mL, 反应液在 81°C 反应 34 小时, 经过后处理纯化出对位产品 1.47g, 收率 62%, 熔点: 147- 148°C, ee =90%。(HPLC 条件: chiralPAK AD-H 5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229nm)。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3]: δ 171.4, 170.0, 156.5, 128.7, 128.4, 116.1, 62.2, 56.3, 23.4, 14.2。

左旋对羟基苯甘氨酸盐酸盐的合成, 合成路线如下所示:



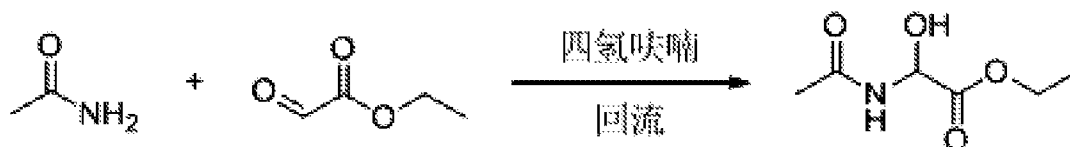
具体操作步骤如下:

向 10 mL schlenk 管中依次加入 D-2-乙酰胺基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 99.3 mg (0.42mmol), 6N 盐酸 2mL, 开启搅拌, 60°C 反应 45h, 停止反应, 反应液旋干, 得白色固体 66.8 mg, 收率 95%。[α]_D²⁰ = -99.7°(c = 1.0, 水)。

^1H NMR [400 MHz, D_2O]: δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H); ^{13}C NMR [100MHz, D_2O]: δ 171.3, 157.1, 129.8, 123.4, 116.3, 56.2。

实施例 7

2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

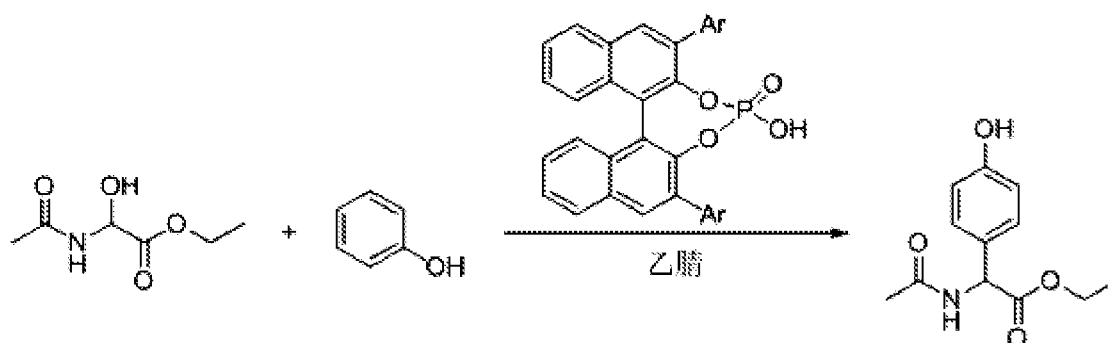


具体操作步骤如下:

向 50 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺 (1.47 g, 25mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 5.35 g, 26.25mmol), 四氢呋喃 20 mL。65℃回流反应 45h 后, 降至温至 25℃, 析出大量白色沉淀, 抽滤, 45℃真空干燥 11h。得白色固体 1.85g, 摩尔收率 47.13%。

$^1\text{H NMR}$ [400MHz, CDCl_3]: δ 6.83 (s, 1H), 5.65-5.50 (m, 1H), 4.45-4.21 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



10

具体操作步骤如下:

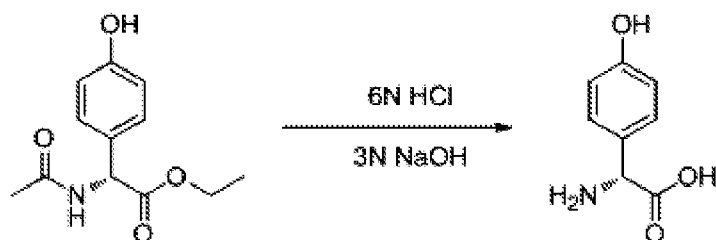
在装有恒压滴液漏斗和温度计的 100mL 三口瓶中依次加入 2-乙酰氨基-2-羟基乙酸乙酯 (1.932g, 12 mmol), 催化剂手性磷酸 0.1 mmol (其中 Ar 选自氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 (0.94g, 10 mmol), 乙腈 50mL, 反应液在 81℃反应 34 小时, 经过后处理纯化出对位产品 1.67g, 收率 62%, 熔点: 147- 148℃, ee =90%。(HPLC 条件: chiralPAK AD-H 5 μm , 4.6×250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229nm)。

$^1\text{H NMR}$ [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ [100 MHz, CDCl_3]: δ 171.4, 170.0, 156.5, 128.7, 128.4, 116.1, 62.2, 56.3, 23.4, 14.2。

25 左旋对羟基苯甘氨酸的合成, 合成路线如下所示:

-26-

5



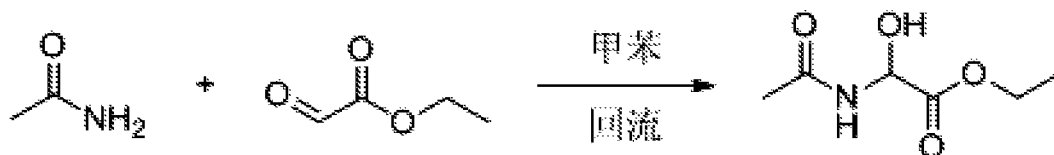
具体操作步骤如下:

10 向 25 mL 茄形瓶加入 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 0.807g (3.4mmol), 6N 盐酸 12mL, 开启搅拌, 60℃反应 14 小时 40 分钟, 停止反应, 反应液旋干, 用 3N 氢氧化钠调 pH 为 5.5, 得白色固体, 0.245g, 收率 43.2%。
 $[\alpha]_D^{20} = -156.6^\circ (c = 1.0, 1N \text{ 盐酸})$ 。¹H NMR [400 MHz, D₂O]: δ 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.00 (s, 1H)。

15 实施例 8

2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:

20



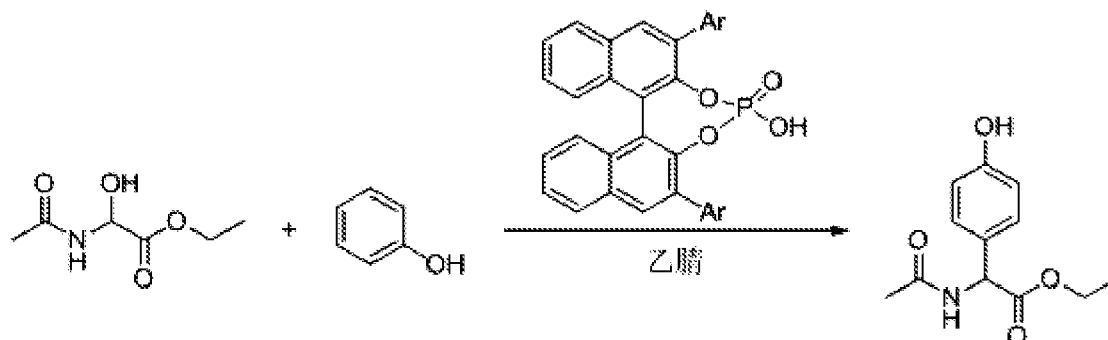
具体操作步骤如下:

25 向 50 mL 茄型瓶中依次加入乙酰胺 (1.47 g, 25mmol), 乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 2.55 g, 12.5mmol), 甲苯 20 mL。110.6℃回流反应 30 分钟, 降温至 20℃, 析出大量白色沉淀, 抽滤, 50℃真空干燥 6h。得白色固体 1.73g, 摩尔收率 85.76%。

¹H NMR [400MHz, CDCl₃]: δ 7.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.27-4.21 (q, $J = 7.2$ Hz 2H), 2.02 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

-27-

D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯的合成, 合成路线如下所示:



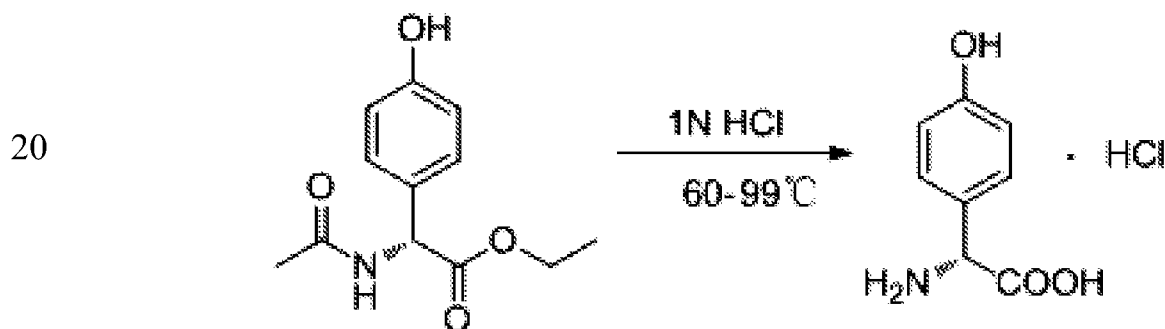
具体操作步骤如下:

在装有恒压滴液漏斗和温度计的 100mL 三口瓶中依次加入 2-乙酰胺基-2-羟基乙酸乙酯 (1.932g, 12 mmol), 催化剂手性磷酸 0.1 mmol (其中 Ar 选自
 5 氢、苯基、2,4,6-三异丙基苯基、3,5-二三氟甲基苯基、 β -萘基、三苯基硅基、9-蒎基、4-联苯基、4-硝基苯基、9-菲基、4-甲氧基苯基、4-硝基苯基), 苯酚 (0.94g, 10 mmol), 乙腈 50mL, 反应液在 81°C 反应 34 小时, 经过后处理纯化出对位产品 1.47g, 收率 62%, 熔点: 147- 148°C, ee =90%。(HPLC 条件:
 10 chiralPAK AD-H 5 μ m, 4.6 $\times$ 250mm 色谱柱, 正己烷/异丙醇=9:1 为流动相, 流速为 1.0 mL/min, 最大吸收波长为 229nm)。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3]: δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3]: δ 171.4, 170.0, 156.5, 128.7, 128.4, 116.1, 62.2, 56.3, 23.4, 14.2。

15

左旋对羟基苯甘氨酸盐酸盐的合成, 合成路线如下所示:



具体操作步骤如下:

25

-28-

向 10 mL schlenk 管中依次加入 D-2-乙酰氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸乙酯 99.6 mg (0.42mmol), 1N 盐酸 2mL, 开启搅拌, 60°C 反应 45h, 升温至 80°C 反应 13.5h, 再升温至 99°C 反应 11h, 停止反应, 反应液旋干, 得白色固体 70.0 mg, 收率 99%。 $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ (c = 1.0, \text{水})$ 。

5 $^1\text{H NMR}$ [400 MHz, D_2O]: δ 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.06 (s, 1H)。

以上对本发明所提供的一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法进行了详细介绍。本文应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述, 10 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

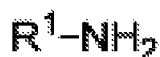
权 利 要 求

1、一种左旋对羟基苯甘氨酸类化合物的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：

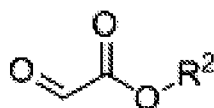
5 步骤 1：在第一溶剂中，式 II 所示化合物与式 III 所示化合物发生亲核加成反应，生成式 IV 所示化合物；所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅~C₁₀ 烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂；

步骤 2：在第二溶剂中，以酸为催化剂，式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物发生类似傅-克反应，生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物，结构如式 VI 所示；所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀ 烃类溶剂；所述
10 酸为手性酸或非手性酸，所述手性酸选自 D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸，所述非手性酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸；

15

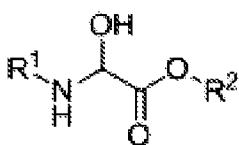


式 II

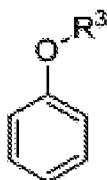


式 III

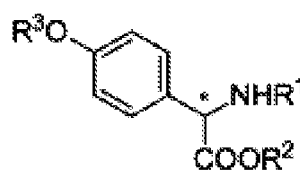
20



式 IV



式 V



式 VI

25

其中，R¹ 选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、新戊酰基；R² 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基；R³ 选自氢、甲基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、三异丙基硅基。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤 1 中式 II 所示化合物
30 与式 III 所示化合物的摩尔比为 1:0.5~1:2.1。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，步骤 1 中所述亲核加成反应的温度为 25~110.6℃，所述亲核加成反应的时间为 0.5~144h。

-30-

4、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤2中式IV所示化合物与式V所示化合物的摩尔比为1:0.2~1:5。

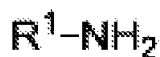
5、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤2中式IV所示化合物或式V所示化合物与所述催化剂的摩尔比为1~200:1。

6、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，步骤2中所述类似傅-克反应的温度为40~82℃，所述类似傅-克反应的时间为13.5~96h。

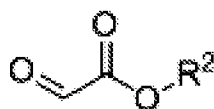
7、一种结构如式I所示左旋对羟基苯甘氨酸的合成方法，其特征在于，包括如下步骤：

步骤1：在第一溶剂中，式II所示化合物与式III所示化合物发生亲核加成反应，生成式IV所示化合物；所述第一溶剂选自醚类溶剂、酯类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅~C₁₀烃类溶剂、腈类溶剂、酮类溶剂；

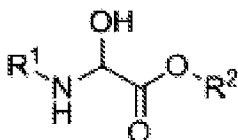
步骤2：在第二溶剂中，以酸为催化剂，式IV所示化合物与式V所示化合物发生类似傅-克反应，生成所述左旋对羟基苯甘氨酸类化合物，结构如式VI所示；所述第二溶剂选自腈类溶剂、卤代烷烃类溶剂、C₅-C₁₀烃类溶剂；所述酸为手性酸或非手性酸，所述手性酸选自D-酒石酸、L-酒石酸、D-樟脑磺酸、L-樟脑磺酸、L-脯氨酸、D-脯氨酸、手性磷酸，所述非手性酸选自甲磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸、盐酸；



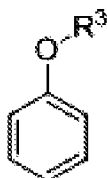
式II



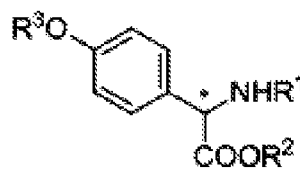
式III



式IV



式V



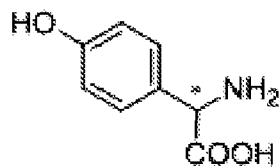
式VI

其中，R¹选自乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、甲酰胺基、新戊酰基；R²选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基；R³为氢；

步骤3：在醇类与水的混合溶液或水中，用酸调节pH值<2，式VI所示化

-31-

合物发生水解反应，用碱中和至 pH 值为 5.2 ~ 5.6 即得；



式 I。

8、根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于，步骤 3 中所述水解反应的温度为 60 ~ 100℃。

10 9、根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于，步骤 3 中所述酸选自盐酸、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸。

10、根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于，步骤 3 中所述碱选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、氨水。

15