



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104263798 B

(45)授权公告日 2018.07.17

(21)申请号 201410463618.1

(22)申请日 2014.09.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104263798 A

(43)申请公布日 2015.01.07

(73)专利权人 王际宽

地址 237364 安徽省六安市金寨县汤家汇  
镇中心校

(72)发明人 王际宽

(51) Int. Cl.

C12P 41/00(2006.01)

C12P 13/00(2006.01)

C07C 209/68(2006.01)

C07C 211/42(2006.01)

(56)对比文件

徐刚等.有机相中酶催化1-苯基乙胺的不对称酰胺化反应.《化工学报》.2007,第58卷(第7期),

Andrei N. Parvulescu et al.Heterogeneous Raney Nickel and Cobalt Catalysts for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Amines.《Adv. Synth. Catal.》.2007,第350卷113-121.

审查员 冯晓亮

权利要求书1页 说明书2页

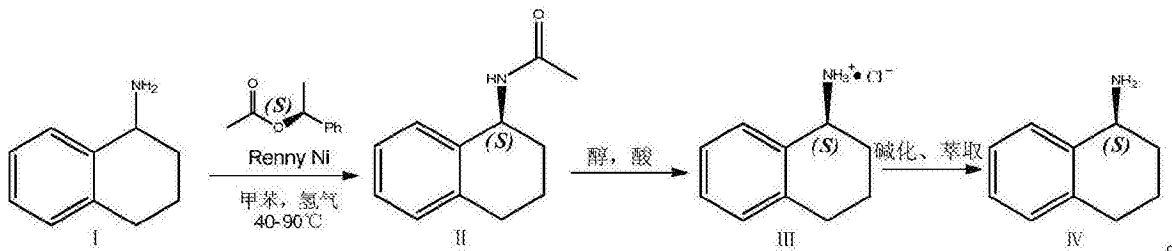
(54)发明名称

S-1-四氢萘胺的制备

(57)摘要

本发明涉及一种S-1-四氢萘胺的动态动力学拆分制备方法。以1-四氢萘胺(I)为原料,以Novozym 435为拆分催化剂,S-1-苯乙醇乙酸酯为酰基供体,雷尼镍为消旋催化剂,在高压釜中通入氢气对I进行拆分,I完全转化得化合物II(ee值99%);II纯化后进行酸解得化合物III,III再通过碱化、萃取、干燥、浓缩等操作得最终产品S-1-四氢萘胺(IV),各步骤产品收率可达90%以上,ee值均大于99%。本发明具备催化剂廉价易得、原料利用完全、产品收率好、光学纯度高等特点。在S-1-四氢萘胺的生产制备中,具有极大的指导和应用价值。

1. 光学纯S-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:1) 在高压反应釜中,以甲苯为溶剂,按摩尔比1:1.0-2.0的比例加入原料1-四氢萘胺和酰基供体S-1-苯乙醇乙酸酯,然后按1-四氢萘胺质量分数1%-10%的比例加入脂肪酶Novozym 435,按1-四氢萘胺质量分数1%-10%的比例加入雷尼镍,高压釜密封进行氮气置换后,通入氢气至压力0.1-1.0MPa并升温至40-90℃反应24小时,即可将1-四氢萘胺完全转化为化合物II,且产物ee值达99%;反应结束后,将溶液进行浓缩,柱层析,得化合物II纯品;2) 将步骤1)中制得的化合物II纯品溶解在10倍体积比的醇与酸液按体积比1:1配制的混合溶液中,然后加热回流反应15小时,化合物II完全水解得化合物III;3) 将步骤2)所得化合物III进行碱化处理,然后通过有机溶剂萃取、干燥、浓缩即可得到光学纯的S-1-四氢萘胺(IV),最终整个步骤产品收率可达90%以上,且产品光学纯度为99%;根据所述,其反应方程式如下:



2. 根据权利要求1所述光学纯S-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:步骤2)中的醇为甲醇或乙醇;酸为盐酸。

3. 根据权利要求1所述光学纯S-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:步骤3)中的碱化处理所用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾或氨水;萃取所用的有机溶剂为甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙醚。

## S-1-四氢萘胺的制备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种光学纯手性胺的制备方法,尤其涉及光学纯S-1-四氢萘胺的动态动力学拆分制备方法。

### 背景技术

[0002] S-1-四氢萘胺,作为重要的药物合成中间体,在新药合成领域有着广泛的应用。近年来,引起了药物研发人员极大的兴趣。

[0003] 目前,制备S-1-四氢萘胺一般采用先制备1-四氢萘胺外消旋体(USP2001003136.2001-07-07; Bio.Med.Chem.2004.12(15): 4189-4196)再拆分的方法,但是这种拆分方法存在原料利用率低的问题。也有采用不对称催化反应获得光学纯1-四氢萘胺的(J.Org. Chem.2006.71.6859-6862; Tetrahedron Asym. 1998.9, 4369-4379),但是这种方法制备S-1-四氢萘胺不仅存在产品收率低的问题,也存在产品光学纯度不高的问题。至于如何利用酶法拆分制备S-1-四氢萘胺则鲜见报道,即使有利用酶法拆分制备S-1-四氢萘胺的,也需要通过菌种筛选产生特异性酶才能实现。

### 发明内容

[0004] 本发明要解决的技术问题是利用常见的脂肪酶,及易得的消旋催化剂成功实现动态动力学拆分制备S-1-四氢萘胺。

[0005] 为了解决上述问题,本发明提供了一种光学纯S-1-四氢萘胺的制备方法:1)在高压反应釜中,以甲苯为溶剂,按摩尔比1:1.0-2.0的比例加入原料1-四氢萘胺和酰基供体S-1-苯乙醇乙酸酯,然后按1-四氢萘胺质量分数1%-10%的比例加入脂肪酶Novozym 435和雷尼镍,高压釜密封进行氮气置换后,通入氢气至压力0.1-1.0MPa并升温至40-90℃反应24小时,即可将1-四氢萘胺完全转化为化合物II,且产物ee值达99%;反应结束后,将溶液进行浓缩,柱层析,得化合物II纯品;2)将步骤1中制得的化合物II纯品溶解在10倍体积比的醇与酸液(v/v=1:1)的混合溶液中,然后加热回流反应15小时,化合物II完全水解得化合物III;3)将步骤2所得化合物III进行碱化处理,然后通过有机溶剂萃取、干燥、浓缩即可得到光学纯的S-1-四氢萘胺(IV),最终整个步骤产品收率可达90%以上,且产品光学纯度为99%。

[0006] 本发明在制备S-1-四氢萘胺过程中,使用Novozym 435作为拆分催化剂简单易得,使用雷尼镍作为消旋催化剂,廉价易得,催化效率高,而且整个拆分过程中,产品收率高,光学纯度高。具备以上优点,本发明在S-1-四氢萘胺的生产和制备过程中,具备极大的指导和应用价值。

[0007] 具体实施方法:

[0008] 1)拆分制备化合物II

[0009] 2000mL的高压釜中加入1000mL甲苯作为溶剂,依次加入117.6g1-四氢萘胺、144.3g S-1-苯乙醇乙酸酯,10g脂肪酶Novozym 435和12g雷尼镍,加入完毕后,密封高压釜后用氮气将釜内空气进行置换,然后往高压釜内通入氢气至压力1.0MP,开启搅拌,并升温

至75℃进行反应;30小时后,取样检测,1-四氢萘胺消失完全转化为化合物II,且产物II ee值99.8%;反应结束后,将溶液进行浓缩,然后用体积比为10:1的正己烷与乙醇混合溶剂进行柱层析,得纯化合物II 145.7G,收率为96.4%。

[0010] 2) 化合物III酸解获得化合物III

[0011] 将上步中制得的化合物II 94.6g加入到1000ml的乙醇和浓盐酸以体积比1:1混合的溶液中,加热回流,反应8小时后,点板检测化合物III完全水解得化合物III。

[0012] 3) 碱化获得S-1-四氢萘胺(IV)

[0013] 往步骤2所得反应完全的溶液加入500mL的二氯甲烷,然后缓慢滴加氢氧化钠溶液,快速搅拌,检测溶液PH值至13,停止滴加氢氧化钠溶液,分液,上层水液再次用200mL的二氯甲烷萃取3次,将几次萃取得到的二氯甲烷溶液用无水硫酸钠进行干燥、浓缩得S-1-四氢萘胺(V) 67.2g,收率为91.4%,HPLC检测最终产品的ee值为99.6%。