



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106381324 A

(43)申请公布日 2017.02.08

(21)申请号 201610802068.0

(22)申请日 2016.09.04

(71)申请人 王际菊

地址 246003 安徽省安庆市迎江区龙山路  
26栋101室

(72)发明人 王际菊

(51)Int.Cl.

*C12P 41/00*(2006.01)

*C12P 13/02*(2006.01)

*C07C 209/28*(2006.01)

*C07C 211/42*(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

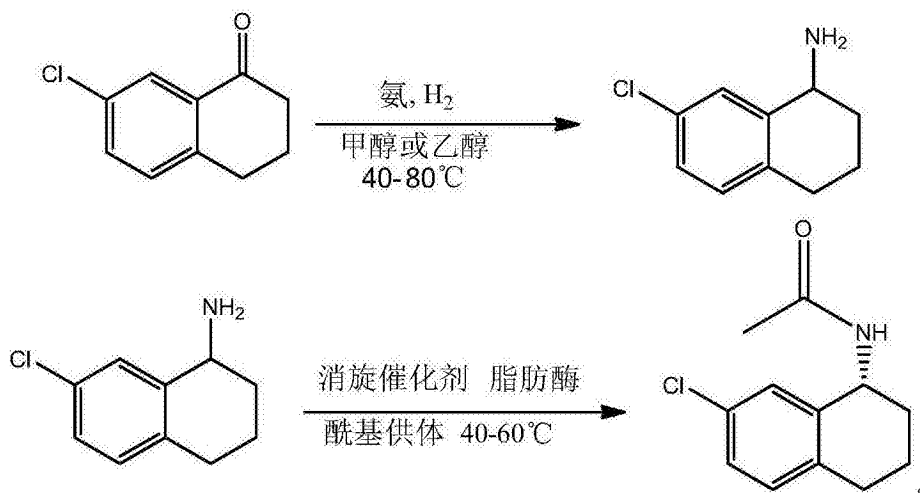
(54)发明名称

一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,本发明的具体方法是以7-氯-1-萘满酮为原料,经还原氨化反应得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺,7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺再由脂肪酶与消旋催化剂结合进行动态动力学拆分得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺。本发明具备操作简单、原料来源广、产品收率好、拆分产品光学纯度高等特点。

1. 一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,其特征在于:1) 在高压反应釜中,以甲醇或乙醇为溶液,加入原料7-氯-1-萘满酮,再按原料质量分数5%-20%的比例加入还原催化剂;密封高压釜,氮气置换后,以摩尔比1:5-10的比例通入液氨或氨气,最后通入氢气至压力2-4MPa,升温到70-90℃反应,观察不再吸氢后停止反应;结束反应后,经过滤、浓缩操作得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺粗品;粗品经酸、碱处理后可提纯得到纯度为99%的7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺;2) 步骤1) 所得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺溶于甲苯溶剂中,按7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺1.0-2.0当量的比例加入酰基供体,按原料7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺质量分数5%-10%的比例加入脂肪酶,按原料7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺质量分数5%-10%的比例加入消旋催化剂,升温至40-60℃反应6-8小时,即可将7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺完全转化为R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的酰胺化合物;停止反应,过滤、浓缩蒸出甲苯得拆分粗产品;3) 将步骤2) 所得粗产品用二甲苯重结晶,可得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺酰基化合物纯品,纯度>99.5%;酰基化合物再经酸解、碱处理等操作,可得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺;且产品ee值可达99%以上;综上所述,本发明的合成及拆分反应方程式如下:



2. 根据权利要求1所述一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,其特征在于权利要求1中所述的还原催化剂为:镍/氧化铝负载催化剂SN-6000P。

3. 根据权利要求1所述一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,其特征在于权利要求1中所述的酰基化合物可为(-)-新薄荷醇乙酸酯。

4. 根据权利要求1所述一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,其特征在于权利要求1中所述步骤2)中所用的脂肪酶为猪胰脂肪酶PPL。

5. 根据权利要求1所述一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法,其特征在于权利要求1中所述步骤2)中所用的消旋催化剂为镍/氧化铝负载催化剂SN-6000P。

## 一种R-7-氯-1-萘满胺的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种手性胺的合成与拆分方法,尤其涉及一种通过化学法合成7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺并进而通过酶催化的动态动力学进行拆分的方法。

### 背景技术

[0002] 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺作为一种手性中间体。在现有的相关研究中,关于如何制备7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺及拆分鲜有报道。通过研究文献可以发现,目前还未见关于如何利用动力学及动态动力学拆分制备R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺。

### 发明内容

[0003] 本发明旨在提供一种合成7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的方法,并对其进行动力学拆分得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺。为了实现该目标,具体操作如下:1)在高压反应釜中,以甲醇或乙醇为溶液,加入原料7-氯-1-萘满酮,再按原料质量分数5%-20%的比例加入还原催化剂;密封高压釜,氮气置换后,以摩尔比1:5-10的比例通入液氨或氨气,最后通入氢气至压力2-4MPa,升温到70-90℃反应,观察不再吸氢后停止反应;结束反应后,经过滤、浓缩操作得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺粗品;粗品经酸、碱处理后可提纯得到纯度为99%的7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺;2)步骤1)所得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺溶于甲苯溶剂中,按7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺1.0-2.0当量的比例加入酰基供体,按原料7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺质量分数5%-10%的比例加入脂肪酶,按原料7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺质量分数5%-15%的比例加入消旋催化剂,升温至40-60℃反应6-8小时,即可将7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺完全转化为R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的酰胺化合物;停止反应,过滤、浓缩蒸出甲苯得拆分粗产品;3)将步骤2)所得粗产品用二甲苯重结晶,可得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺酰基化合物纯品,纯度>99.5%;酰基化合物再经酸解、碱处理等操作,可得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺;且产品ee值可达99%以上。本发明中所用的还原催化剂为SN-600P;酰基化合物为:(-)-新薄荷醇乙酸酯,(-)-新薄荷醇丙酸酯,(-)-新薄荷醇正丁酸酯;脂肪酶为猪胰脂肪酶(PPL),消旋催化剂为镍/氧化铝负载催化剂,该催化剂是从迅凯催化工购入的工业催化剂。

[0004] 本发明所公布的方法成功制备了7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺,并进一步拆分制备得到R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺。同时本发明还具备操作简单、产品收率好、纯度高等特点。在7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的生产和拆分研究中,具有极大的指导和应用价值。

### 具体实施方式

#### [0005] 实施例1

##### 1)7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的制备

1000ml高压釜中,加入90g7-氯-1-萘满酮,600ml无水乙醇12g催化剂SN-600P,密封反应釜,用抽真空泵抽除釜内的空气,再充入氮气至0.5MPa,再用抽真空泵抽真空;负压条件

下充入80g氨气,充氨气完毕,高压釜内充入氢气至4MPa,并升温至90℃进行反应。反应9个小时后,发现氢气压力不再下降,则停止反应。待体系温度降至室温后,反应液过滤,浓缩得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺粗品。将粗品在搅拌的情况下,加入到稀盐酸溶液中,让其反应生成7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐,并溶解到水溶液中,并用乙酸乙酯萃取水溶液除去有机杂质,分液后,保留水相,水相再用乙酸乙酯萃取两次后,用氢氧化钠调节PH值至碱性,再用乙酸乙酯萃取3次,此时收集调节PH值后萃取的乙酸乙酯相,干燥后浓缩,得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺纯品81.6g,收率为90.2%,且HPLC检测其纯度为99.2%。

#### [0006] 2) 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的动态动力学拆分

高压釜中,加入步骤1)所得36.2g 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺纯品,40g(-)-新薄荷醇乙酸酯溶于400ml甲苯中,再加入4.5g催化剂SN-6000P,1.5g猪胰脂肪酶(PPL),密封反应釜,用抽真空泵抽除釜内的空气,再充入氮气至0.5MPa,再用抽真空泵抽真空;置换完毕,高压釜内充入氢气至1.0MPa,并升温至40℃进行反应;反应14个小时后,停止反应,检测7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺完全消失,转化为R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物。停止反应后,过滤、浓缩得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物与(-)-新薄荷醇、(-)-新薄荷醇乙酸酯混合物的粗品。

#### [0007] 3) R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的制备

将步骤2)所得粗品用二甲苯重结晶得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物纯品;将重结晶纯品溶解于盐酸与甲醇的混合溶液中,加热回流进行水解,TLC跟踪检测水解进度,等R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物完全水解成R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺后,降温,蒸除甲醇,调节PH值至碱性,用乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,干燥、浓缩后得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺33.2g,收率为92.1%,且HPLC检测其ee值为99.5%。

#### [0008] 实施例2

##### 1) 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的制备

1000ml高压釜中,加入90g 7-氯-1-萘满酮,600ml无水乙醇10g催化剂SN-600P,密封反应釜,用抽真空泵抽除釜内的空气,再充入氮气至0.5MPa,再用抽真空泵抽真空;负压条件下充入51g氨气,充氨气完毕,高压釜内充入氢气至4MPa,并升温至80℃进行反应。反应10个小时后,发现氢气压力不再下降,则停止反应。待体系温度降至室温后,反应液过滤,浓缩得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺粗品。将粗品在搅拌的情况下,加入到稀盐酸溶液中,让其反应生成7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺盐,并溶解到水溶液中,并用乙酸乙酯萃取水溶液除去有机杂质,分液后,保留水相,水相再用乙酸乙酯萃取两次后,用氢氧化钠调节PH值至碱性,再用乙酸乙酯萃取3次,此时收集调节PH值后萃取的乙酸乙酯相,干燥后浓缩,得7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺纯品79.5g,收率为87.8%,且HPLC检测其纯度为99.4%。

#### [0009] 2) 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的动态动力学拆分

高压釜中,加入步骤1)所得18.1g 7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺纯品,20g(-)-新薄荷醇乙酸酯溶于200ml甲苯中,再加入2.0g催化剂SN-6000P,0.9g猪胰脂肪酶(PPL),密封反应釜,用抽真空泵抽除釜内的空气,再充入氮气至0.5MPa,再用抽真空泵抽真空;置换完毕,高压釜内充入氢气至1.0MPa,并升温至45℃进行反应;反应12个小时后,停止反应,检测7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺完全消失,转化为R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物。停止反应后,过滤、浓缩得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物与(-)-新薄荷醇、(-)-新

薄荷醇乙酸酯混合物的粗品。

[0010] 3) R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺的制备

将步骤2)所得粗品用二甲苯重结晶得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物纯品;将重结晶纯品溶解于盐酸与甲醇的混合溶液中,加热回流进行水解,TLC跟踪检测水解进度,等R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺乙酰基化合物完全水解成R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺后,降温,蒸除甲醇,调节PH值至碱性,用乙酸乙酯粹取3次,合并有机相,干燥、浓缩后得R-7-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-胺16.7g,收率为92.4%,且HPLC检测其ee值为99.5%。