

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810028857.9

[51] Int. Cl.

C07C 217/74 (2006.01)

C07C 217/52 (2006.01)

C07C 213/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008年10月29日

[11] 公开号 CN 101293841A

[22] 申请日 2008.6.17

[21] 申请号 200810028857.9

[71] 申请人 广东省石油化工研究院

地址 510665 广东省广州市天河区车陂西路
318号

[72] 发明人 张小春 叶瑾亮 陈伟健 陈桧华

[74] 专利代理机构 广州粤高专利代理有限公司
代理人 陈卫 任重

权利要求书3页 说明书9页

[54] 发明名称

(1R,2R) - (-) - 2 - 苯甲氧基环己胺的合成
方法

[57] 摘要

本发明公开了一种(1R, 2R) - (-) - 2 - 苯甲氧基环己胺的合成方法, 包括(1R, 2R) - (-) - 2 - 氨基环己醇的合成、(1R, 2R) - (-) - 2 - 氨基环己醇的氨基保护、(1R, 2R) - (-) - 2 - 氨基环己醇环上羟基的苯甲氧化反应、苯甲氧化反应产物与碱反应脱掉保护基团等步骤。本发明采用独特的化学拆分技术获得了高纯度的(1R, 2R) - (-) - 2 - 氨基环己醇, 拆分试剂易得、可回收, 解决了(1R, 2R) - (-) - 2 - 苯甲氧基环己胺的全合成中的关键技术难题; 采用了苯甲氧化合成技术, 使得(1R, 2R) - (-) - 2 - 氨基环己醇环上的羟基与苯基能高效地结合, 整个合成过程中不需要高温、高压及深度低温, 操作简单, 污染小, 成本低, 适合工业化生产。

1、一种 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于包括以下步骤：

(1) 合成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇；

(2) 将 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基进行保护；

(3) 将已保护氨基的 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇与氯化苄在催化剂的作用下完成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇环上羟基的苯甲氧基化反应；产物重结晶处理；

(4) 步骤 (3) 产物与碱反应脱掉保护基团，溶剂萃取，合并有机相，干燥，减压蒸馏后获得 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺。

2、根据权利要求 1 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤 (1) 所述 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的合成包括以下步骤：

(a) 环氧环己烷与苄胺反应生成 2-苄基氨基环己醇，产物重结晶处理；

(b) 将 s-扁桃酸与 2-苄基氨基环己醇在溶剂中结合反应；产物重结晶得到 2-苄基氨基环己醇的扁桃酸盐；用碱将其还原成 (1R,2R)-

(-)-2-苄基氨基环己醇；溶剂萃取得到 (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇；

(c) (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇在有机溶剂中经 Pd/C 催化和氢气存在下脱苄反应生成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇。

3、根据权利要求 2 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合

成方法，其特征在于步骤（a）所述环氧环己烷与苄胺的摩尔比为 1：1~1：10；反应时间为 1~20 小时；反应温度为 30~300℃；重结晶所用溶剂为环己烷、正己烷、石油醚、苯或甲苯的一种或几种的混合物。

4、根据权利要求 2 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤（b）所述 s-扁桃酸与 2-苄基氨基环己醇的摩尔比为 1：1~10：1；反应所用溶剂为乙酸乙酯、乙醇或甲醇的一种或几种的混合物；冷冻温度为 0~-20℃，所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或乙酸钠的一种或几种的混合物。

5、根据权利要求 4 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于所述碱的用量为 2-苄基氨基环己醇的扁桃酸盐的 1~10 倍当量。

6、根据权利要求 2 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤（c）所述 Pd/C 用量为 1~1000g/摩尔底物；所述反应温度为 0~100℃；所用溶剂为甲醇、乙醇、甲苯、苯或乙酸乙酯的一种或几种的混合物。

7、根据权利要求 1 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤（2）所述 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基保护的方法是通过氨基的乙酰化实现。

8、根据权利要求 1 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤（3）中氯化苄的用量是底物的 1~10 倍；催化剂可采用氢氧化钡、四丁基溴化铵或四丁基碘化铵的一种或几种

的混合物，用量为底物的 1~10 倍；反应温度为 0~200℃；反应时间为 1~20 小时；重结晶所用溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、异丙醚的一种或几种的混合物。

9、根据权利要求 1 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于步骤 (4) 所述的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、三乙胺或苯胺的一种或几种的混合物；所述反应温度为 10~200℃，所述反应时间为 1~24 小时；所用萃取溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或异丙醚的一种或几种的混合物。

10、根据权利要求 1 或 9 所述 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，其特征在于所述减压蒸馏是在 0.08mmHg 下收集 79~80℃馏分。

(1R, 2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法

技术领域

本发明属于化学合成技术领域，具体涉及一种(1R, 2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法。

背景技术

β -氨基醇类有机骨架因具有生物活性而广泛存在各种药物中，是一种重要的药效官能团，而(1R, 2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺属于 β -氨基醇类化合物中重要的一种，是治疗心血管，肿瘤和神经系统等多种新型药物合成所需的关键中间体，是当今化工医药业研究与开发的热点。

通过最新文献检索，未发现(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法技术报道，现有的相关报道主要集中在关于氨基环己醇的合成。

(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的合成是整个目标产物合成的关键，国内相关技术报道较少，根据近年国外文献报道，(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的获得主要采用化学和酶拆分法以及不对称合成法获得。

现有的化学拆分法采用酒石酸拆分，可获得高纯度的(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇，但是酒石酸拆分效率低，而且不能回收，造成生产成本提高；酶拆分法得到的产物纯度高，但容易伴随微量的酶残留而且生产成本高；不对称合成法得到的目标产物光学纯度低，使用的催

化剂价格昂贵难以制备，同时必须经过叠氮化步骤，易爆炸，不适合工业化生产。

综上所述，现有的(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的合成是(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺合成的关键，但目前缺乏操作简单安全、成本较低的(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的合成方法，同时没有实现(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的全合成，尤其是适合工业化生产的(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的全合成方法。

发明内容

本发明的目的是克服现有技术的不足，提供一种(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法。

本发明的目的通过以下技术方案来予以实现：

提供一种(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成方法，包括以下步骤：

- (1) 合成(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇；
- (2) 将(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基保护；
- (3) 将已保护氨基的(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇与氯化苄在催化剂的作用下完成(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇环上羟基的苯甲氧基化反应；产物重结晶处理；
- (4) 步骤(3)产物与碱反应脱掉保护基团，溶剂萃取，溶剂层用水洗涤后合并有机相，干燥，抽干溶剂，减压蒸馏，在0.08mmHg下收集79~80℃馏分，得(1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺产物。

步骤(1)所述(1R,2R)-(-)-2-氨基环环己醇的合成包括以下

步骤:

(a) 环氧环己烷与苄胺反应生成 2-苄基氨基环己醇, 产物重结晶处理;

(b) 利用 *s*-扁桃酸与消旋 2-苄基氨基环己醇结合变成非对映异构体, 然后利用非对映异构体之间的物理性质差别, 将其分开, 再用碱将其还原成 (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇。具体是采用 *s*-扁桃酸与 2-苄基氨基环己醇在溶剂中结合反应; 产物重结晶得到 2-苄基氨基环己醇的扁桃酸盐; 用碱将其还原成 (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇; 溶剂萃取得到 (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇;

(c) (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇在反应溶剂中经 Pd/C 催化和氢气存在下脱苄反应生成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇。

步骤 (a) 所述环氧己烷与苄胺的摩尔比为 1: 1~1: 10; 反应时间为 1~20 小时; 反应温度为 30~300℃; 重结晶所用溶剂为环己烷、正己烷、石油醚、苯或甲苯的一种或几种的混合物。

步骤 (b) 所述 *s*-扁桃酸与消旋 2-苄基氨基环己醇的摩尔比为 1: 1~10: 1; 结合条件为在有机溶剂中加热回流; 所述非对映异构体的分开条件为用碱还原、萃取; 反应所用溶剂为乙酸乙酯、乙醇或甲醇的一种或几种的混合物; 冷冻温度为 0~-20℃, 所述还原碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或乙酸钠的一种或几种的混合物, 其用量为 2-苄基氨基环己醇的扁桃酸盐的 1~10 倍当量。

步骤 (c) 所述催化脱苄是将 (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇在有机溶剂中溶解后通氢气还原; 所述 Pd/C (10%) 用量为 1~1000g/

摩尔底物；所用溶剂为甲醇、乙醇、甲苯、苯或乙酸乙酯的一种或几种的混合物；所述反应温度为 0~100℃。

步骤（2）所述（1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基保护的方
法是通过氨基的乙酰化实现。

步骤（3）中氯化苄的用量是底物的 1~10 倍；催化剂可采用氢氧化钡、四丁基溴化铵或四丁基碘化铵的一种或几种的混合物；用量为底物的 1~10 倍；反应温度为 0~200℃；反应时间为 1~20 小时；重结晶所用溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、异丙醚中的一种或几种的混合物。

步骤（4）所述的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、三乙胺或苯胺的一种或几种的混合物；所述反应温度为 10~200℃，所述反应时间为 1~24 小时；所用萃取溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷或异丙醚的一种或几种的混合物。

本发明的有益效果是：

1、采用独特的化学拆分技术获得了高纯度的（1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇，拆分试剂易得而且 90%可回收，大大降低生产成本，操作简单安全，适合规模化的工业化生产，解决了（1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的全合成中的关键技术难题；

2、采用了特殊的苯甲氧化合成技术，使得（1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇环上的羟基与苄基能高效地结合，有效地实现（1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的高效合成；

3、本发明整个合成过程中不需要高温、高压及深度低温，操作简

单，污染小，成本低，适合工业化生产。

具体实施方式

下面结合具体实施例来进一步详细说明本发明。本发明实施例中采用的主要实验仪器有 DF-101B 集热式恒温加热磁力搅拌器，实验试剂主要有：扁桃酸 99~101%，上海瀚鸿化工科技有限公司出品；苜氯 98%，国药集团化学试剂有限公司出品；其他试剂，广州化学试剂厂出品。实施例中所列仪器和试剂为本领域实验室常规使用的仪器和试剂，所列试剂的用量、反应温度等数据没有在实施例中一一赘述，实施例为了进一步详细说明本发明的合成思想，但并不因为本实施例的例举限定本发明的范围。

实施例 1 (1R,2R)-(-)-2-苜甲氧基环己胺的合成

(1) 合成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇；

(a) 苜胺基环己醇 (I) 的制备

向反应器中加入 100g 环氧环己烷，218g 苜胺，100℃加热回流。反应 10 小时后，室温冷却，晶体析出。用石油醚重结晶两次，得产物 (I) 170.56g，mp: 69~72℃，收率 81.61%。

(b) (1R,2R)-(-)-2-苜基氨基环己醇 (II) 的制备

向反应器中加入 30.8g 化合物 (I) 和 22.86g s-扁桃酸，500ml 乙酸乙酯，加热回流，室温冷却，-5℃冷冻过夜。抽滤，烘干，经重结晶两次得到 2-苜基氨基环己醇的扁桃酸盐。然后加入 0.3mol/L 的氢氧化钠 200ml，搅拌 30min 后，用 500ml 的乙酸乙酯分两次萃取，合并乙酸乙酯层，干燥，过滤，抽干得化合物产物 (II) 9.53g，收

率 61.42%。

(c) (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇 (III) 的制备

向反应器中加入 Pd/C (10%) 50g, 加入无水乙醇 100ml, 化合物 (II) 30g, 搅拌, 常温, 通入氢气, 氢气流量与流速无特殊要求, 按照实验室常规即可, 待氢气消耗为 0.2~0.5ml/min 即停止反应。过滤, 抽干溶剂, 得化合物 (III) 15.05g, mp87.65~90.35°C, 收率 89.6%。

(2) 将(1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基保护, 制备得到(1R,2R)-(-)-2-乙酰胺基环己醇 (IV)

向反应器中加入 12g 化合物 (III), 100ml 无水乙醇。将 22g 醋酐慢慢滴加进去, 滴加完毕, 回流 30min, 减压抽干溶剂, 得化合物 (IV) 15.04g, mp155.7~156.7°C, 收率 92%。

(3) 将已保护氨基的 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇与氯化苄在催化剂的作用下完成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇环上羟基的苯甲氧基化反应; 产物重结晶处理得到 (1R,2R)-(-)-2-(N-乙酰基)苯甲氧基环己胺 (V);

向反应器中加入 2.3g 化合物 (IV), 溶于 50ml N,N-二甲基甲酰胺, 加入氧化钡 5g, 八水氢氧化钡 1.2g, 将 2.33g 的苄氯慢慢滴加进去, 室温搅拌反应 4h。冷却, 400ml 二氯甲烷稀释, 有机相分别用 60%乙酸水溶液、饱和碳酸钠水溶液、水洗涤, 无水氯化钙干燥, 过滤, 抽干, 重结晶得化合物 (V) 2.53g, 收率 70%。

(4) 步骤 (3) 产物与碱反应脱掉保护基团, 溶剂萃取, 合并有

机相，干燥，减压蒸馏获得 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺 (VI)。

向反应器中加入化合物(V)12.74g,氢氧化钠 19g,水 13.65ml。于 100°C 搅拌回流 10h 后,抽干溶剂,加水 30ml,二氯甲烷 150ml(分 3 次,每次 50ml),二氯甲烷层用水洗涤 3 次,合并有机相,采用无水硫酸钠干燥,抽干溶剂,减压蒸馏,0.08mmHg 下收集 79~80°C 馏分,得产物 (VI) 7.61g,收率 72%。

实施例 2 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺的合成

(1) 合成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇;

(a) 苄胺基环己醇 (I) 的制备

向反应器中加入 200g 环氧环己烷,327g 苄胺,200°C 加热回流。反应 5 小时后,室温冷却,晶体析出。用环己烷重结晶两次,得产物 (I) 347.28g, mp: 69~72°C, 收率 83%。

(b) (1R,2R)-(-)-2-苄基氨基环己醇 (II) 的制备

向反应器中加入 123.2g 化合物(I)和 45.72g s-扁桃酸,2000ml 乙酸乙酯,加热回流,室温冷却,-5°C 冷冻过夜。抽滤,烘干,经重结晶两次得到 2-苄基氨基环己醇的扁桃酸盐。然后加入 0.3mol/L 的氢氧化钾 800ml,搅拌 30min 后,用 1000ml 的乙酸乙酯分两次萃取,合并乙酸乙酯层,干燥,过滤,抽干得化合物产物 (II) 38.48g,收率 62%。

(c) (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇 (III) 的制备

向反应器中加入 Pd/C (10%) 25g,加入甲醇 100ml,化合物 (II) 30g,搅拌,加热到 30°C,通入氢气,待氢气消耗为 0.2~

0.5ml/min 即停止反应。过滤，抽干溶剂，得化合物 (III) 15.17g，mp87.65~90.35°C，收率 90.3%。

(2) 将 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇的氨基保护，制备得到 (1R,2R)-(-)-2-乙酰胺基环己醇 (IV)

向反应器中加入 20g 化合物 (III)，100ml 无水乙醇。将 50g 醋酐慢慢滴加进去，滴加完毕，回流 30min，常规方法操作减压抽干溶剂，得化合物 (IV) 24.53g，mp155.7~156.7°C，收率 90%。

(3) 将已保护氨基的 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇与氯化苄在催化剂的作用下完成 (1R,2R)-(-)-2-氨基环己醇环上羟基的苯甲氧基化反应；产物重结晶处理得到 (1R,2R)-(-)-2-(N-乙酰基)苯甲氧基环己胺 (V)；

向反应器中加入 4.6g 化合物 (IV)，溶于 100ml N,N-二甲基甲酰胺，加入四丁基溴化铵 8g 将 4.66g 的苄氯慢慢滴加进去，室温搅拌反应 4h。冷却，800ml 二氯甲烷稀释，有机相分别用 60%乙酸水溶液、饱和碳酸钠水溶液、水洗涤，无水氯化钙干燥，过滤，抽干，重结晶得化合物 (V) 4.92g，收率 68%。

(4) 步骤 (3) 产物与碱反应脱掉保护基团，溶剂萃取，合并有机相，干燥，减压蒸馏获得 (1R,2R)-(-)-2-苯甲氧基环己胺 (VI)。

向反应器中加入化合物 (V) 25.48g，氢氧化钠 57g，水 27.3ml。于 100°C 搅拌回流 15 小时后，抽干溶剂，加水 60ml，二氯甲烷 300ml (分 3 次，每次 100ml)，二氯甲烷层用水洗涤 3 次，合并有机相，采用无水硫酸钠干燥，抽干溶剂，减压蒸馏，在 0.08mmHg 下收集 79~

80°C 馏分，得产物 (VI) 14.80g，收率 70%。