

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C12P 41/00

C12P 13/02 C07C233/64



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195076.8

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1136318C

[22] 申请日 1997.5.20 [21] 申请号 97195076.8

[30] 优先权

[32] 1996.5.30 [33] DE [31] 19621686.9

[86] 国际申请 PCT/EP97/02547 1997.5.20

[87] 国际公布 WO97/46698 德 1997.12.11

[85] 进入国家阶段日期 1998.11.30

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 U·斯特泽尔

审查员 王佩兰

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 制备光学活性胺类的方法

[57] 摘要

本发明提供了一种可以通过下述反应生产式(I\*) (其中 R 和 R<sup>1</sup> 的定义见说明书所述) 光学活性胺的新方法: a) 第一步, 使式(I) 外消旋胺与其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 定义同说明书的式(II) 酯在水解酶存在下, 如果需要还在稀释剂存在下反应, b) 第二步, 将所得混合物分离为式(I-S) 的(S) 胺和式(III) 酰化的(R) 胺, 和 c) 任选地在第三步中, 通过用酸或碱任选地在稀释剂存在下处理式(III) 酰化的(R) 胺, 释出式(I-R) 的(R) 胺。 本发明还提供了其中 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, X 和 p 的定义同说明书的式(IIIa) 酰化(R) 胺。

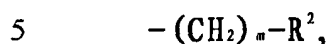
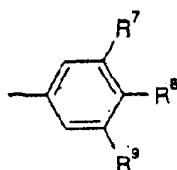
ISSN 1008-4274

## 1. 制备下式的光学活性的胺的方法，



其中

R 表示下式的基团

其中，R<sup>2</sup>表示下式的非强制性取代的苯基，

其中

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>和R<sup>9</sup>互相独立地表示氢、卤素、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、具有1至4个碳原子的烷硫基、具有1至4个碳原子和1至5个相同或不同的卤原子的卤代烷基、具有1至4个碳原子和1至5个相同或不同的卤原子的卤代烷氧基、氰基、在各个烷基中具有1至4个碳原子的二烷基氨基、硝基、苯基、苯氧基或苄基，和

m 表示0、1、2或3，

15 和

R<sup>1</sup> 表示氢，

其特征在于，

a) 在第一步，下式的外消旋胺



其中

20 R和R<sup>1</sup>各自如上定义，其中R和CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>各自代表不同的基团，与下式的酯



其中

$\text{R}^3$  表示氯代甲基, 或表示式 $-\text{CH}_2-\text{CN}$ 基团, 或

$\text{R}^3$  表示式 $-\text{CH}_2-\text{COOR}^6$ 的基团, 其中

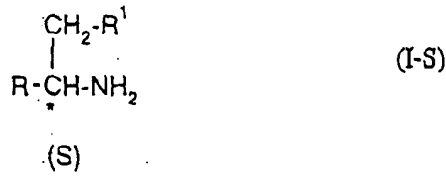
$\text{R}^6$  表示甲基、乙基、正丙基或正丁基,

5 和

$\text{R}^4$  表示甲基、乙基、正丙基或正丁基,

在得自 *Candida antarctica* 的脂酶存在下, 及在稀释剂存在下反应,

b) 在第二步, 分开产生的下式的(S)-胺

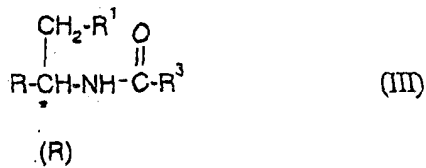


10

其中

$\text{R}$  和  $\text{R}^1$  各自如上定义,

与下式的酰化的(R)-胺的混合物,



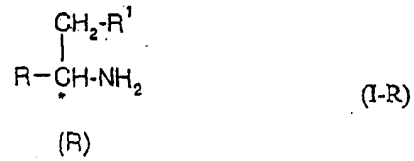
其中

15  $\text{R}$ 、 $\text{R}^1$  和  $\text{R}^3$  各自如上定义,

和

c) 如果需要, 在第三步, 通过用酸或碱, 必要时在稀释剂存在下处理, 使下式的(R)-胺

20

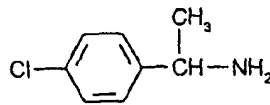


其中

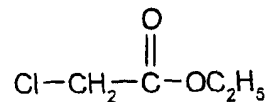
R 和 R' 各自如上定义，

从式 (III) 的酰化的 (R)-胺游离出来。

- 5      2. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于所用的式 (I) 的外消旋的胺是下式的 1-(4-氯苯基) 乙基胺。



3. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于所用的式 (II) 的酯是下式的氯代乙酸乙酯。



10

4. 根据权利要求 1 的方法，其特征在于第一步在 0℃ 至 80℃ 之间进行。

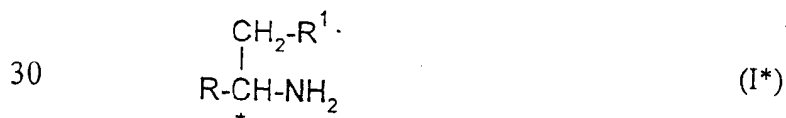
## 制备光学活性胺类的方法

5 本发明涉及制备已知的，可以用作制备药物和作物保护剂的中间体的光学活性胺类的新方法。而且，本发明还涉及新的光学活性的酰化的胺。

10 从 DE-A 4332738 已知，光学活性的伯和仲胺可以通过先在水解酶存在下，用在羰基碳原子的邻近酸部分具有富电子杂原子的酯，对映选择性地酰化外消旋的胺，然后分开产生的光学活性(S)-胺和光学活性酰化的(R)-胺(=酰胺)的混合物，给出(S)-胺而制备，如果需要，从酰化的(R)-胺通过酰胺裂解得到其它对映体。合适的水解酶是从假单胞菌，例如 Amano P，或从 *Pseudomonas spec.* DSM 8246 分离出的脂肪酶。所得的对映体的光学纯度非常高。然而，此方法的缺点是需要相当长的反应时间用于酶催化的酰化，和反应在高度稀释的溶液中进行。只有在相当长的反应时间之后才能以足够高的光学产率得到剩余的(S)-对映体。实质上，可以达到的时空产率因而是适当的。还有一个缺点是相对于底物，需要相对大量的酶。另外，由于酶具有很高的活性，因此，纯化，浓缩和后处理需要进行多种尝试。而且，  
20 需要相当昂贵的酰化组分。

而且，Chimica 48,570(1994)公开了外消旋的胺将在从 *Candida antarctica* 分离的脂肪酶存在下与乙酸乙酯对映选择性地反应，给出(S)-胺和酰化的(R)-胺(=酰胺)的混合物，进而可以分离出(S)-胺和酰化的(R)-胺，通过随后的酰胺裂解可以使酰化的(R)-胺游离出来。此  
25 方法的缺点是需要相对长的反应时间，并且产率并不总是令人满意。酶与底物的比率也是如此不利，以致于很难在经济上实用。

已经发现了下式的光学活性的胺



其中

R 表示具有 1 至 10 个碳原子的烷基, 具有 1 至 10 个碳原子和 1 至 5 个卤原子的卤代烷基, 在烷基部分具有 1 至 10 个碳原子并在烷氧基部分具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基烷基, 或具有 2 至 10 个碳原子的烯基,  
5 或表示下式的基团

$-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$ , 其中

$\text{R}^2$  表示被相同或不同取代基非强制性地一-至三取代的芳基或芳氧基, 但其中芳基上与连接点相邻的位置不带任何取代基, 或

$\text{R}^2$  表示非强制性苯并-稠合的杂芳基, 它被相同或不同取代基非强制性地一-至三取代, 但其中杂芳基上与连接点相邻的位置不带任何取代基,  
10 和

和

$m$  表示 0, 1, 2 或 3,

和

$\text{R}^1$  表示氢或烷基,  
15 通过如下方法得到

a) 在第一步, 下式的外消旋胺



其中

R 和  $\text{R}^1$  各自如上定义,

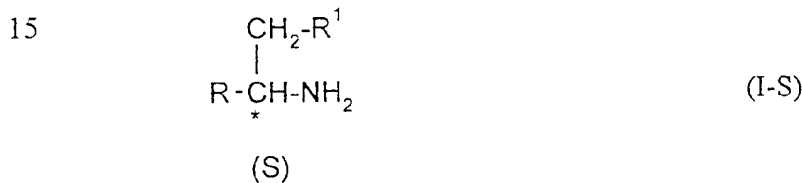
25 与下式的酯



其中

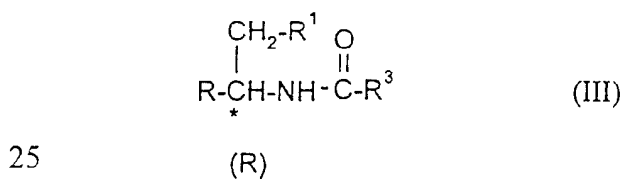
$\text{R}^3$  表示氢, 具有 1 至 12 个碳原子的烷基, 具有 2 至 12 个碳原子的烯

- 基,具有 2 至 12 个碳原子的炔基,具有 1 至 10 个碳原子和 1 至 5 个氟和/或氯原子的卤代烷基,或表示式  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$  或  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$  基团,其中  $\text{R}^5$  表示任选选自卤素,氨基,羟基,具有 1 至 4 个碳原子的烷基,具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基,苯基和苯氧基的相同或不同取代基单-至
- 5 三-取代的苯基,和
- $n$  表示 0, 1, 2 或 3,
- 或
- $\text{R}^3$  表示式  $-\text{CH}_2-\text{COOR}^6$  的基团,其中  $\text{R}^6$  表示具有 1 至 4 个碳原子的烷基,和
- 10  $\text{R}^4$  表示具有 1 至 10 个碳原子的烷基,或表示具有 1 至 6 个碳原子和 1 至 5 个卤原子的卤代烷基,但是,当  $\text{R}^4$  表示乙基时, $\text{R}^3$  不表示甲基,在水解酶存在下,如果需要,在稀释剂存在下反应,
- b) 在第二步,分开产生的下式的 (S)-胺



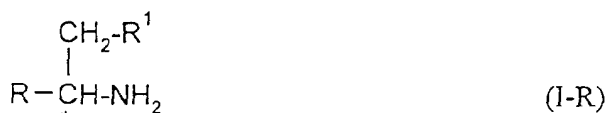
其中

- 20  $\text{R}$  和  $\text{R}^1$  各自如上定义,  
与下式酰化的 (R)-胺的混合物



其中

- $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^3$  各自如上定义,  
和
- 30 c) 如果需要,在第三步,通过用酸或碱在稀释剂存在下处理,使下式的 (R)-胺



5

(R)

其中

R 和 R<sup>1</sup>各自如上定义,

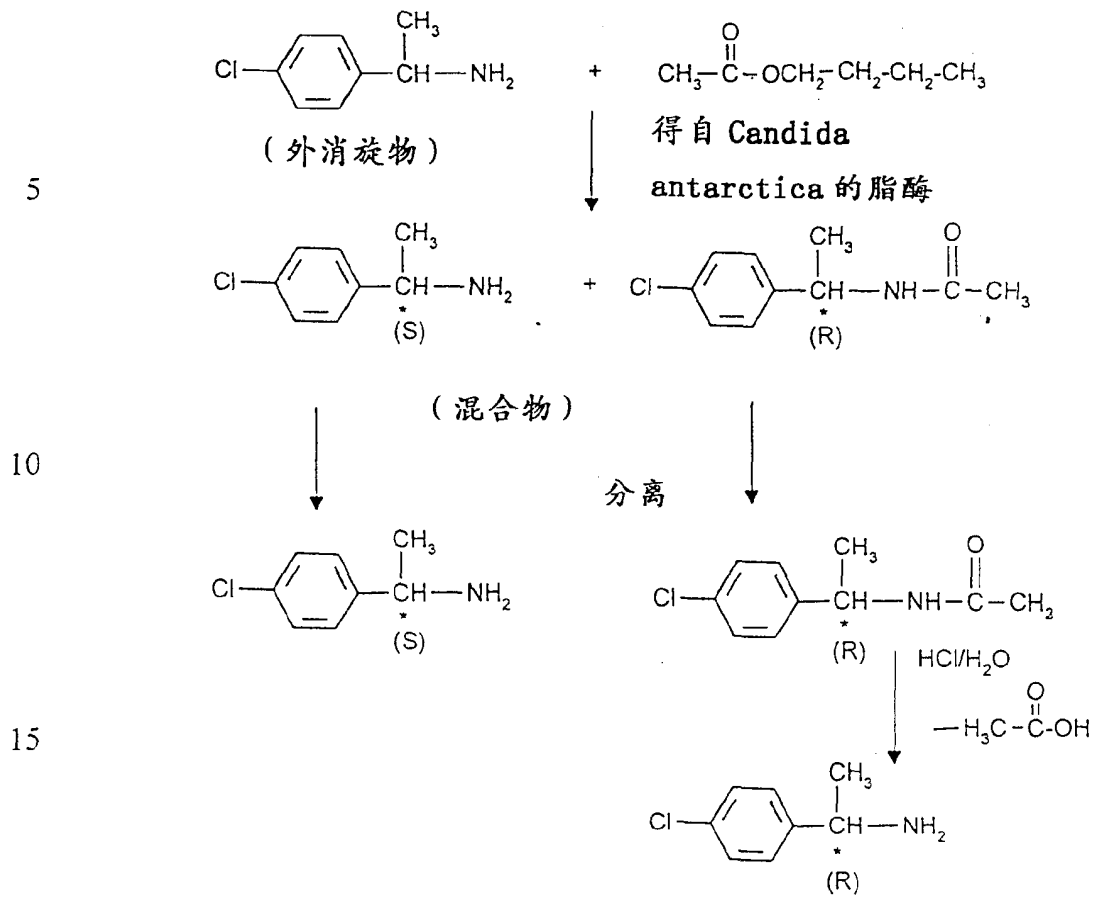
从式(III)的酰化的(R)-胺游离出来。

10 (R)-胺被理解为是指在不称取代的碳原子上为(R)构型的光学活性的式(I)化合物。相应地,(S)-胺被理解为是指在手性中心上为(S)构型的光学活性的式(I)化合物。在式中,不对称取代的碳原子在各种情况下由(\*)指示。

15 非常令人吃惊地是式(I\*)的光学活性的胺可以通过根据本发明的方法以高产率和非常好的光学纯度制备。从现有技术不可能预见,在采用在羰基碳原子的邻位酸部分不具有富电子杂原子的酯情况下,也能进行对映选择性胺合成。而且,不能预期通过根据本发明的方法比通过用乙酸乙酯作酰化组分的相应反应得到更好的结果。

20 根据本发明的方法具有许多优点。这样,使得大量光学活性的胺以高产率和卓越的光学纯度制备成为可能。也有利的是反应可以以相当高的底物浓度进行,反应时间也短。因此可能达到即使在实际中也满意的时空产率。进一步地,酰化组分的价格也比较适当,并且是容易获得的材料。另一个优点是,所需的生物催化剂可以大量获得,而且即使在升高的温度下也是稳定的。在酶相对于底物的量的方面,生物催化剂以相对低的量和低酶活性应用。最后,在进行反应和分离所需的物质,即  
25 要么是(S)-要么是(R)-胺时,没有困难。

如果外消旋的 1-(4-氯苯基)-乙基胺与乙酸正丁基酯在从 *Candida antarctica* 得到的脂酶存在下反应,产生的组分被分离,N-[1-(4-氯苯基)-乙基乙酰胺的(R)-对映体用盐酸处理,根据本发明方法的过程可以由下列方程说明。

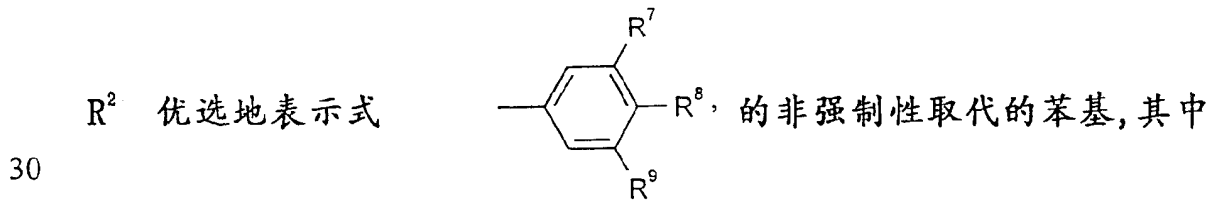


20 式(I)提供了作为进行本发明方法的原料所需的外消旋的胺的一般定义。

R 优选地表示具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基, 具有 1 至 5 个碳原子和 1 至 5 个氟和/或氯原子的卤代烷基, 在烷基部分具有 1 至 5 个碳原子且在烷氧基部分具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基烷基, 具有 2 至 8

25 个碳原子的烯基, 或表示下式的基团

$-(CH_2)_n-R^2$ , 其中

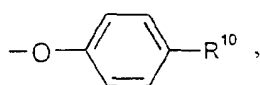


$R^7, R^8$  和  $R^9$  互相独立地表示氢, 卤素, 具有 1 至 4 个碳原子的烷基,

具有 1 至 4 个碳原子的烷基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷硫基, 具有 1 至 4 个碳原子和 1 至 5 个相同或不同的卤原子的卤代烷基, 具有 1 至 4 个碳原子和 1 至 5 个相同或不同的卤原子的卤代烷氧基, 氰基, 在各个烷基中具有 1 至 4 个碳原子的二烷基氨基, 硝基, 苯基, 苯氧基或苄基,  
5 或

$R^2$  表示被选自卤素, 具有 1 至 4 个碳原子的烷基, 具有 1 至 4 个碳原子和 1 至 5 个相同或不同的卤原子的卤代烷基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷硫基和具有 1 至 4 个碳原子和 1  
10 至 5 个相同或不同的卤原子的卤代烷氧基的相同或不同的取代基非强制性地一-至三-取代的萘基, 但其中萘基上用于连接的碳原子的相邻位置是未取代的,  
或

$R^2$  表示下式的非强制性取代的苯氧基  
15



其中

$R^{10}$  表示氢, 卤素, 具有 1 至 4 个碳原子的烷基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷硫基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷硫基, 具有 1 至 4 个碳原子和 1 至 5 个相同或不同的卤原子的卤代烷基, 氰基, 在各个烷基中具有 1 至 4 个碳原子的二烷基氨基, 硝基, 苯基, 苯氧基或苄基,  
25 或

$R^2$  表示杂环部分具有 5 或 6 个环原子数和 1 至 3 个杂原子, 如氮, 氧和/或硫的非强制性苯并稠合的杂芳基, 在杂环中, 其中这些基团可以被选自卤素, 具有 1 至 4 个碳原子的烷基, 具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基, 具有 1 至 4 个碳原子的卤代烷基的相同或不同的取代基一-至三-  
30 -取代, 但其中杂芳基上连接点相邻的位置是未取代的,  
和

$m$  也优选地表示 0, 1, 2 或 3。

$R^1$  优选地表示氢或具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。

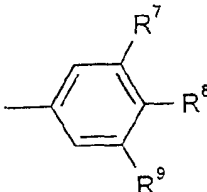
在式 (I) 的胺中,  $R$  和  $-\text{CH}_2-R^1$  在各种情况下表示不同的基团。

特别优选的是式 (I) 的胺, 其中

$R$  表示具有 1 至 7 个碳原子的直链或支链烷基, 具有 1 至 5 个碳原子  
5 和 1 至 3 个氟和/或氯原子的卤代烷基, 表示在烷基部分具有 1 至 3 个  
碳原子且在烷氧基部分具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基烷基, 具有 2 至 6  
个碳原子的烯基, 或表示下式的基团

$-(\text{CH}_2)_n-R^2$ , 其中

10

$R^2$  特别优选地表示式  的非强制性取代的苯基,

其中

15  $R^7, R^8$  和  $R^9$  互相独立地表示氢, 氟, 氯, 溴, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基, 三氟甲基, 三氟甲  
基, 二氟甲基, 三氟甲氧基, 二氟氯甲氧基, 二氟甲氧基, 氰基, 二甲基氨基, 二乙基氨基, 硝基, 苯基, 苯氧基或苄基,  
或

20  $R^2$  表示被选自氟, 氯, 溴, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基, 三氟甲基, 三氟甲  
基, 二氟甲基, 三氟甲氧基, 二氟氯甲氧基, 二氟甲氧基的相同或不同取代基非强制性地  
一一至三取代的苯基, 但其中与用于连接的碳原子的相邻位置是未取代  
的,

25 或

$R^2$  表示式 , 的非强制性取代的苯氧基, 其中

30  $R^{10}$  表示氢, 氟, 氯, 溴, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丁基, 仲丁基, 甲氧基, 乙氧基, 甲硫基, 三氟甲基, 三氟甲  
基, 二氟甲基, 三氟甲氧基, 二氟  
氯甲氧基, 二氟甲氧基, 氰基, 二甲基氨基, 二乙基氨基, 硝基, 苯基, 苄

氧基或苄基,

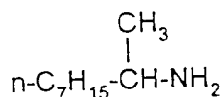
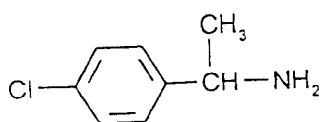
$R^2$  表示非强制性苯并稠合的咪唑基, 噻吩基, 吡啶基或嘧啶, 其中这些基团可以被选自氟, 氯, 溴, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 三氟甲基和三氟乙基的相同或不同取代基一至三取代, 但其中杂芳基上与连接点相邻的位置是未取代的,

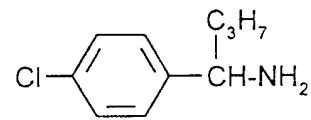
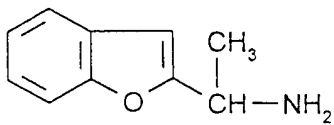
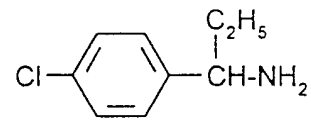
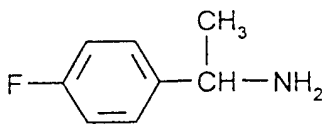
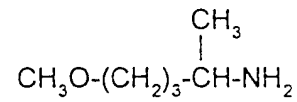
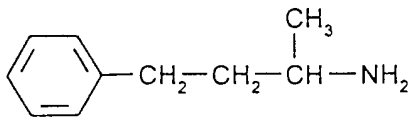
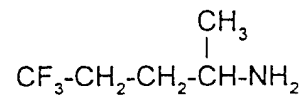
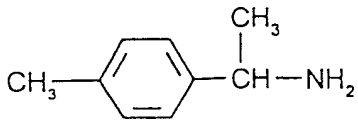
和

$m$  是数值 0, 1 或 2, 和

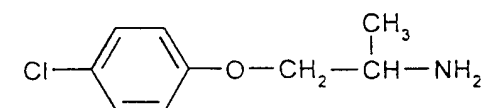
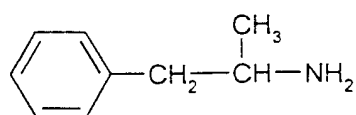
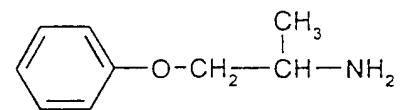
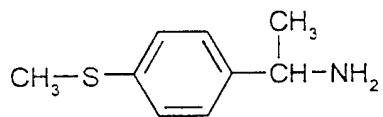
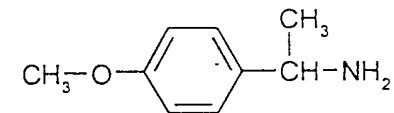
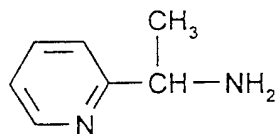
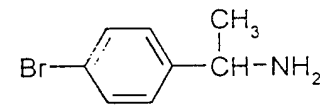
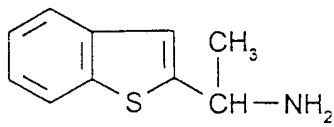
$R^1$  表示氢, 甲基, 乙基, 正丙基或异丙基。

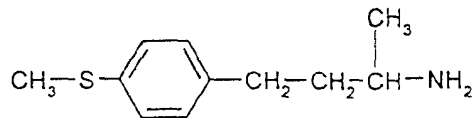
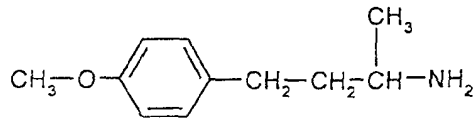
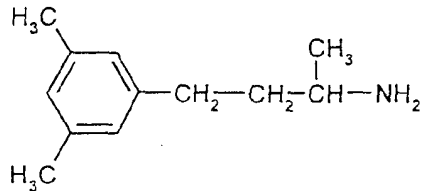
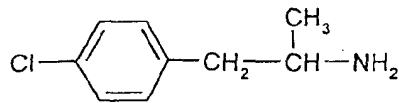
10 式(I)的外消旋胺的例子包括下式的化合物:





5





式(I)的外消旋胺是已知的或者可以通过已知方法制备。

式(II)提供了在进行本发明方法的第一步时,用作反应成分所需的酯的一般定义。

20  $R^3$  优选的表示氢,具有1至8个碳原子的直链烷基,具有2至8个碳原子的直链烯基,具有2至8个碳原子的直链炔基,具有1至4个碳原子和1至3个氟和/或氯原子的直链卤代烷基,或表示式 $-CH_2-C\equiv N$ 或 $(CH_2)_n-R^5$ 的基团,其中

25  $R^5$  表示被选自氟,氯,溴,氨基,羟基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,苯基和苯氧基的相同或不同取代基非强制性地一至三取代的苯基,且

$n$  表示数字0,1或2,或

$R^3$  优选地表示下式的基团

$-CH_2-COOR^6$ , 其中

$R^6$  优选地表示甲基,乙基,正丙基或正丁基。

30  $R^4$  优选地表示具有1至8个碳原子的直链烷基,或表示具有1至4个碳原子和1至3个氟和/或氯原子的直链卤代烷基。

特别优选的是式(II)的酯,其中

$R^3$  表示氢, 甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 乙烯基, 烯丙基, 炔丙基, 氯甲基, 氟甲基, 三氟甲基, 2-氯乙基, 或表示式  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$  或  $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ , 其中  $R^5$  表示任选被氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 苯基和/或苯氧基——或二-取代的苯基, 和

5  $n$  表示数字 0, 1 或 2,

或

$R^3$  表示式  $-\text{CH}_2-\text{COOR}^6$  基团, 其中

$R^6$  表示甲基, 乙基, 正丙基或正丁基,

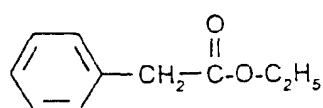
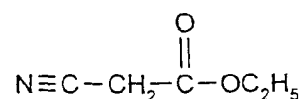
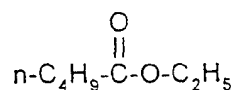
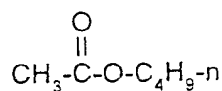
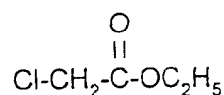
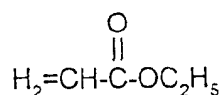
和

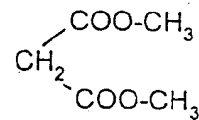
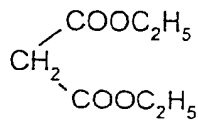
10  $R^4$  表示甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 氯甲基, 2-氯乙基, 2-氟乙基或 2, 2, 2-三氟乙基。

但是, 在式 (II) 中, 当  $R^4$  表示乙基时,  $R^3$  不表示甲基。

式 (II) 的酯的例子包括下式的化合物。

15





5

式(II)的酯是已知的或者可以通过已知方法制备。

用于进行本发明方法第一步的合适的水解酶是脂酶和蛋白酶。优选的是使用从 *Candida antarctica* 得到的脂酶,从假单胞菌得到的脂酶,例如 Amano P, 以及枯草蛋白酶。特别优选的是使用从 *Candida antarctica* 得到的脂酶(=Novozym 435<sup>®</sup>)。

上述物质是已知的。例如,从 *Candida antarctica* 得到的脂酶的制备在文献中已有描述(参见 Ind. J. Chem. 32B, 76-80(1993)和 EP-A 0287634)。从 *Candida antarctica* 得到的脂酶可以以商品名 Novozym 435<sup>®</sup> 购买到。

15 从假单胞菌得到的脂酶,例如品名为 Amano P(=脂酶 P)或 Amano PS(=脂酶 PS)的产物可以从葱头假单胞菌分离出来。它以 IUB-No. 3.1.1.3 登记并可以购买到。

枯草蛋白酶,也已知为枯草蛋白酶 A,可以从地衣形芽孢杆菌分离出来。它以 IUB-No. 3.4.21.62 登记并且也可以购买到。

20 水解酶既可以以天然的形式,也可以以修饰过的形式应用,例如微胶囊化或连接到无机或有机支载体上。在本文中合适的支载体是硅藻土, Lewait, 沸石, 多糖, 聚酰胺和聚苯乙烯树脂。

25 用于进行本发明方法的第一步的合适的稀释剂是所有常用于这类反应的有机溶剂。优选的是使用醚,如甲基叔丁基醚,二甲氧基乙烷或叔戊基甲基醚,还有脂族或芳香烃,如己烷,环己烷或甲苯,另外还有腈,如乙腈或丁腈,还有醇,如叔丁醇或 3-甲基-3-戊醇,最后还有用于酰化的酯。

当进行本发明方法的第一步时,温度可以在一定的范围内变化。一般地,反应在 0℃ 和 80℃, 优选地在 10 和 60℃ 之间进行。

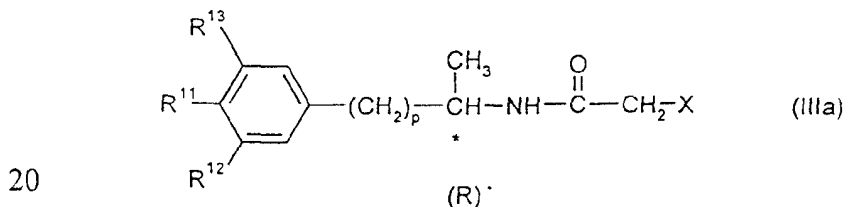
30 本发明方法的第一步一般在大气压,如果需要,在惰性气体如氮气或氩气中进行。

当进行本发明第一步时,一般每摩尔式(I)的外消旋胺使用 0.6 至

10mol, 优选地 1 至 3mol 式(II)的酯。水解酶的量可以在一定范围内变化。一般地, 按外消旋胺重量计, 使用 1 至 10%重量的固定水解酶, 相当于每摩尔外消旋胺 10000 至 112000 单位水解酶的活性。具体讲, 本发明方法的第一步以这样的方式进行: 以任何顺序加入各成分, 产生的  
5 混合物在特定的反应温度下搅拌, 直至实现所需的转化。为了终止反应, 一般通过过滤将生物催化剂除去。

在第二步, 将本发明第一步所得的混合物通过常规方法处理。一般地, 所需成分通过蒸馏, 分级结晶, 酸-碱溶剂萃取或其他手段分离。例如, 可以使反应混合物进行分馏。也可以浓缩反应混合物, 导出保留在  
10 与水基本上不混溶的有机溶剂中的残余物, 用水和无机酸处理产生的溶液并分开各相。浓缩有机相给出酰化的 (R)-胺。通过先用碱处理, 随后用与水基本上不混溶的有机溶剂萃取, 干燥并浓缩合并的有机相, 可以从水相分离出 (S)-胺。-如果需要, 分出的产物可以进一步纯化, 例如通过色谱或蒸馏。

15 下式酰化的 (R)-胺是新的



其中

$\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{12}$  各自表示甲基,

$\text{R}^{11}$  表示氢,

25  $p$  表示数值 2 和

$X$  表示氯或氰基,

或

$\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自表示氢,

$p$  表示数值 1 或 2,

30  $X$  表示氯或氰基

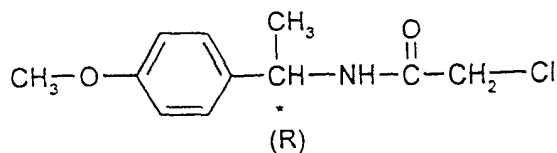
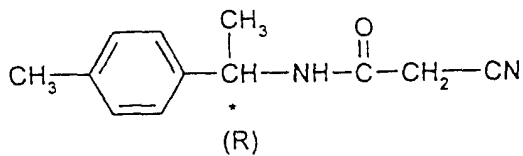
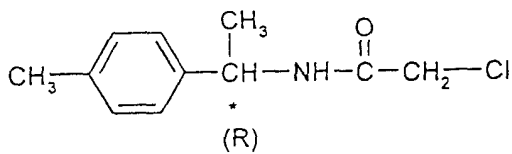
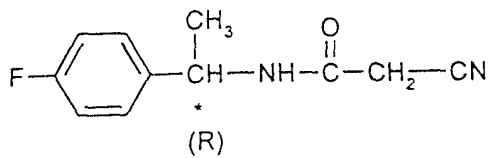
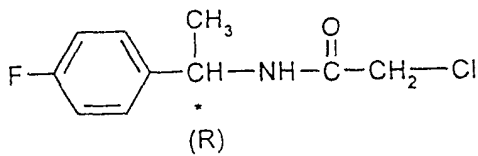
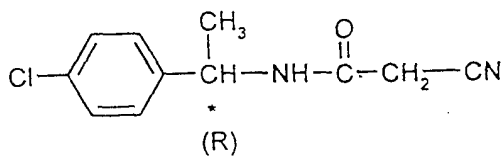
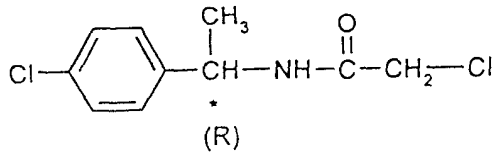
或

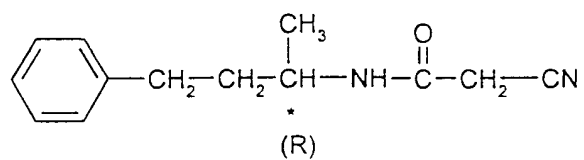
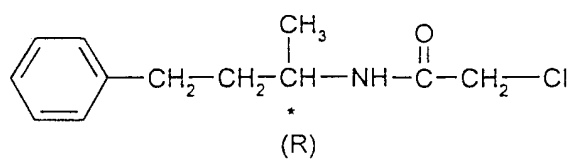
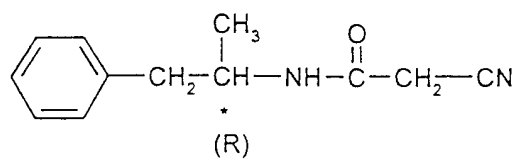
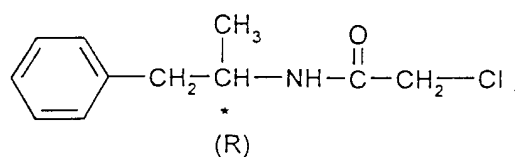
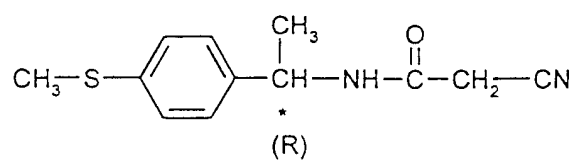
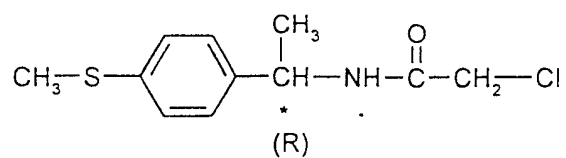
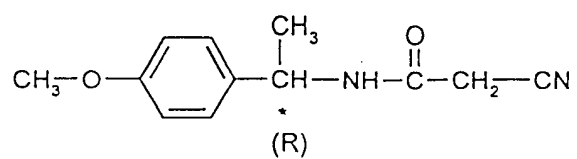
$\text{R}^{11}$  表示氟, 氯, 溴, 甲基, 甲氧基或甲硫基,

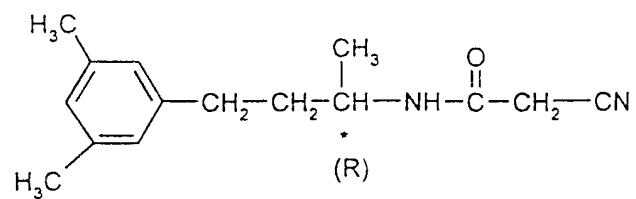
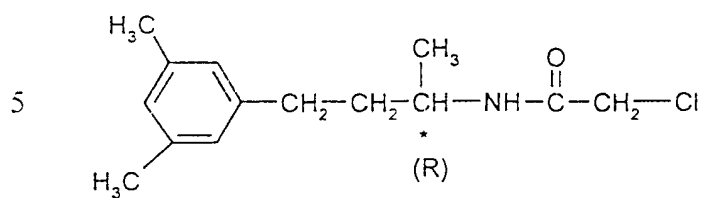
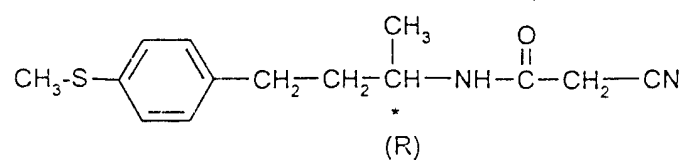
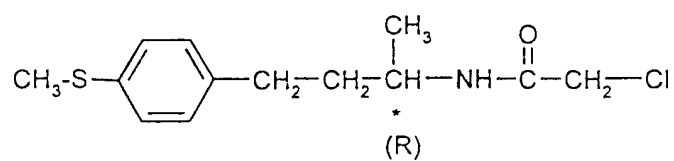
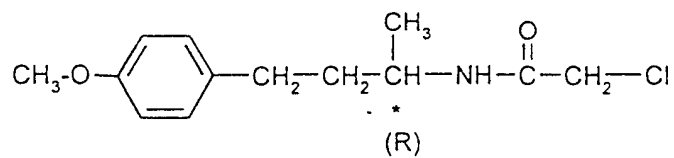
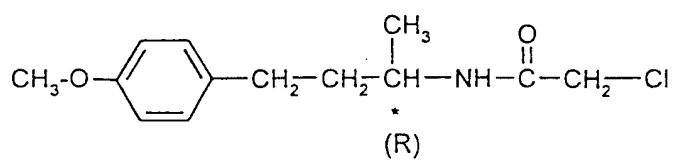
$R^{13}$  和  $R^{12}$  各自表示氢,  
 $p$  表示数值 0, 1 或 2, 和  
 $X$  表示氯或氰基。

式 (IIIa) (R)-胺的酰化的例子包括下式化合物:

5







用于进行本发明方法第三步的合适的酸是常规的强酸。优选使用的是无机酸,如硫酸或盐酸。

用于进行本发明方法第三步的合适的碱是所有常规的强碱。优选使用的是无机碱,如氢氧化钠或氢氧化钾。

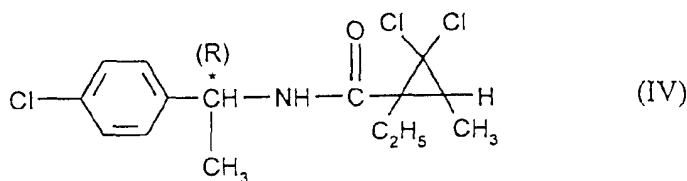
5 用于进行本发明方法第三步的合适的稀释剂是所有常用于这类反应的有机溶剂和水。优选使用的是水或水与有机溶剂的混合物,例子包括水和甲苯的混合物。

当进行本发明方法的第三步时,温度可以在相当宽的范围内变化。一般地,反应在 20 至 180°C,优选在 30 至 150°C 之间进行。

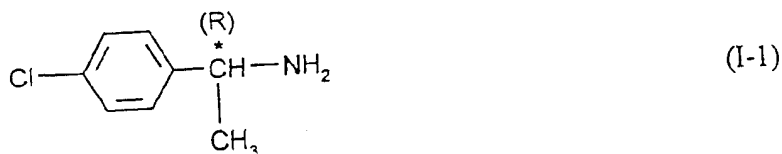
10 本发明方法的第三步一般在大气压下进行。但是,也可以在升高或降低的压力下进行。

当进行本发明方法的第三步时一般每摩尔式(III)的酰化的(R)-胺使用 1 至 5 当量或大大过量的酸或碱。通过常规方法进行后处理。一般地,裂解完成后和中和后,反应混合物用几乎不与水混溶的有机溶剂萃取,将合并的有机相干燥并浓缩。如果需要,产生的产物可以除去杂质,该杂质用常规方法仍然会存在。

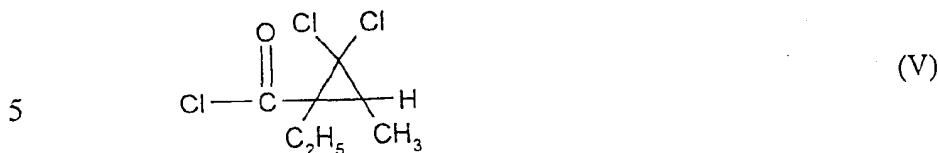
15 可以通过本发明方法制备的式(I\*)的胺是用于制备药物或具有杀虫,杀真菌或除草性质的活性化合物的有用的中间体(参见 EP-A 0519211, EP-A 0453137, EP-A 0283879, EP-A 0264217 和 EP-A  
20 0341475)。例如,下式的杀真菌活性化合物



通过下式的(R)-1-(4-氯苯基)乙基胺



与下式的 2,2-二氯-1-乙基-3-甲基-1-环丙烷碳酰氯



在酸结合剂存在下,并在惰性有机稀释剂存在下反应而得到。

下列实施例举例说明本发明方法的实施。

10 制备实施例

实施例 1



第一步

20 在室温下,将 4.67g(0.03mol)外消旋的 1-(4-氯苯基)乙基胺在 40ml 甲基叔丁基醚中的溶液在搅拌下连续与 5.5g(0.045mol)氯代乙酸乙酯和 0.4g Novozym 435<sup>®</sup>(=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶;7300U/g)混合。搅拌在室温下继续进行,反应进程通过气相色谱样品分析监测。1 小时后,达到 51%的转化。在此阶段,通过滤除酶终止反应。在剩余的滤液中, 1-(4-氯苯基)乙基胺的 (S)-对映体具有 89.1%的 ee 值,而所得的 N-[1-(4-氯苯基)乙基]氯代乙酰胺的 (R)-对映体具有 95.5%的 ee 值。

第二步

30 滤除酶之后残余的滤液被减压浓缩。所得的残余物与 40ml 5%的盐酸水溶液混合,并在室温下搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,然后减压浓缩。在此方法中,得到 3.08g 产物,根据气相色谱分析,由 95.7%的 N-[1-(4-氯苯基)乙基]氯代乙酰胺的 (R)-对映体组成。该 ee 值是 97.5%。

实施例 2



-5

第一步

在 35℃, 将 6.3g (0.04mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基) 乙基胺在 45ml 甲基叔丁基醚中的溶液在搅拌下连续与 4.9g (0.04mol) 氯代乙酸乙酯和 0.5g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 混合。搅拌在 35℃ 继续进行, 反应进程通过气相色谱样品分析监测。4 小时后, 达到 54% 的转化。在此阶段, 通过滤除酶终止反应。在残余的滤液中, 1-(4-氯苯基) 乙基胺的 (S)-对映体具有 96.2% 的 ee 值, 而所得的 N-[1-(4-氯苯基) 乙基] 氯代乙酰胺的 (R)-对映体具有 95.1% 的 ee 值。

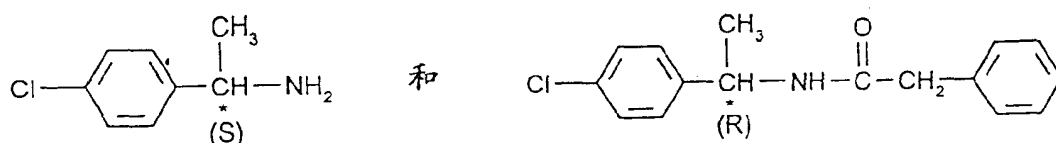
15 第二步

滤除酶之后残余的滤液被减压浓缩。所得的残余物与 40ml 5% 的盐酸水溶液混合, 并在室温下搅拌 0.5 小时。混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。残余物与 40ml 15% 的盐酸水溶液混合, 并在回流下加热 3 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用氢氧化钠水溶液使其成碱性, 并重复地用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。在此方法中, 得到 4.23g 产物, 根据气相色谱分析, 由 97% 的 1-(4-氯苯基) 乙基胺的 (R)-对映体组成。其 ee 值是 95.1%。

20 第三步

上述用 5% 盐酸水溶液处理后所得的水相通过加入氢氧化钠水溶液使其成为碱性, 并重复地用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。在此方法中, 得到 2.38g 产物, 根据气相色谱分析, 由 93% 的 1-(4-氯苯基) 乙基胺的 (S)-对映体组成。其 ee 值是 96.2%。

30 实施例 3



5

第一步

在 45℃, 将 4.67g (0.03mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基)乙基胺在 40ml 甲基叔丁基醚中的溶液在搅拌下连续与 7.38g (0.045mol) 苯基乙酸乙酯和 0.4g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 混合。混合物在 45℃ 再搅拌 8.5 小时, 反应进程通过气相色谱样品分析监测。8.5 小时后, 达到 40.5% 的转化。在此阶段, 通过滤除酶终止反应。

10

第二步

滤除酶之后残留的滤液被减压浓缩。所得的残余物与 40ml 5% 的盐酸水溶液混合, 并在室温下搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。残余物用石油醚/乙酸乙酯=2:1 作流动相进行硅胶层析。将洗脱液减压浓缩, 给出 2.85g 产物, 根据气相色谱分析, 由 99% 的 N-[1-(4-氯苯基)乙基]苯基乙酰胺的 (R)-对映体组成。其 ee 值是 98.7%。

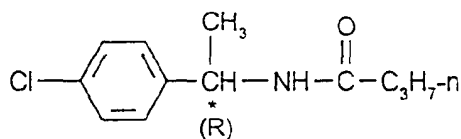
15

<sup>1</sup>H NMR 谱 (CDCl<sub>3</sub>/TMS):

δ = 1.35 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.06 (m, 1H, CH); 7.09 - 7.38 (m, 9H, 芳香质子) ppm.

20

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 112.2°; c = 1.06 in the CH<sub>3</sub>OH

实施例 4

25

第一步

在 45℃, 将 3.11g(0.02mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基) 乙基胺在 30ml 叔戊基甲基醚中的溶液在搅拌下连续与 11.6g(0.1mol) 丁酸乙酯和 0.3g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 混合。混合物在 45℃ 再搅拌 6 小时, 反应进程通过气相色谱样品分析监测。6 小时后, 达到 43% 的转化。在此阶段, 通过滤除酶终止反应。

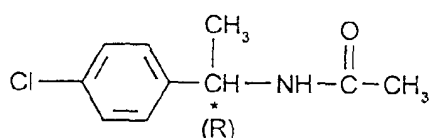
第二步

滤除酶之后残留的滤液被减压浓缩。所得的残余物与 40ml 5% 的盐酸水溶液混合, 并在室温下搅拌 2 小时。混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后减压浓缩。残余物用石油醚/乙酸乙酯=2:1 作流动相进行硅胶层析。将洗脱液减压浓缩, 给出产物, 根据气相色谱分析, 由 99% 的 N-[1-(4-氯苯基) 乙基] 丁酰胺的 (R)-对映体组成。其 ee 值是 99%。

15

<sup>1</sup>H NMR 谱 (CDCl<sub>3</sub>/TMS):

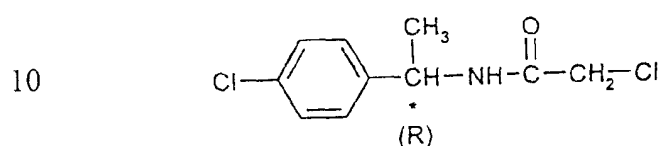
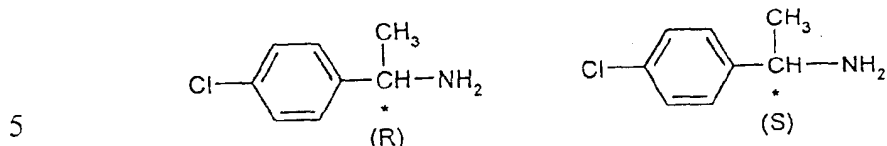
δ = 0.921 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.44 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.08 (五重峰, H, CH); 5.92 (d, H, NH); 7.21 - 7.30 (m, 4H, 芳香质子) ppm

20 实施例 5

25

在 45℃, 将 3.11g(0.02mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基) 乙基胺在 30ml 叔戊基甲基醚中的溶液在搅拌下连续与 11.6g(0.1mol) 丁酸乙酯和 0.3g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 混合。混合物在 45℃ 再搅拌, 反应进程通过气相色谱样品分析监测。4.5 小时后, 达到 40.9% 的转化。在此阶段, 通过滤除酶终止反应。在残留的滤液中, N-[1-(4-氯苯基) 乙基] 苯基丁酰胺的 (R)-对映体具有 ee 值 99%。

### 实施例 6



#### 第一步

15 在室温下，将 126.2g (0.8mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基)乙基胺在 400ml 二甲氧基乙烷中的溶液在搅拌下连续与 98g (0.8mol) 氯代乙酸乙酯和 6.2g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 混合。混合物在室温下搅拌 3 小时 15 分钟，然后通过滤除酶终止反应，并用 25ml 二甲氧基乙烷清洗。

#### 第二步

20 滤除酶之后残留的滤液与 250ml 冰水和 68.5ml (0.8mol) 浓盐酸水溶液混合，然后减压 (40-100mbar) 浓缩。将混合物冷却至 5℃，滤出沉淀的固体并用 150ml 冰水清洗。随后将无色的固体在粘土上干燥。在此方法中，得到 85.5g 产物，根据气相色谱分析，由 99.85% 的 N-[1-(4-氯苯基)乙基]氯代乙酰胺的 (R)-对映体组成。其 ee 值是 99.1%。计算的产量是理论值的 92.1%，

<sup>1</sup>H NMR 谱: (CDCl<sub>3</sub>/TMS)

δ = 1.52 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.05 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.10 (m, 1H, CH); 7.24-7.37 (m, 4H, 芳香质子) ppm

30

残留的水相每次用 100ml 二氯甲烷萃取两次，然后在冷却下与 100ml 浓氢氧化钠水溶液混合，用二氯甲烷再萃取。合并的有机相用硫

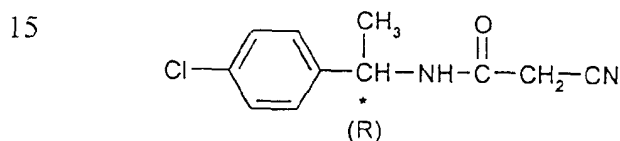
酸钠干燥,然后减压浓缩。在此方法中,得到 58.7g 产物,根据气相色谱分析,由 93.2%的 1-(4-氯苯基)乙基胺的(S)-对映体组成。其 ee 值是 97.2%。计算的产量是理论值的 88.1%。

### 第三步

- 5 85.3g N-[1-(4-氯苯基)乙基]氯代乙酰胺的(R)-对映体在 300ml 水中的悬浮液与 94.5ml 浓盐酸水溶液混合,加热回流 18 小时。然后通过加入氢氧化钠水溶液使其成为碱性,并重复地用二氯甲烷萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后减压浓缩。在此方法中,得到 54.35g 产物,根据气相色谱分析,由 99.7%的 1-(4-氯苯基)乙基胺的(R)-对映体组成。其 ee 值是 97.7%。计算的产量是理论值的 87.4%。

该生物催化剂被用于其它 6 个相同的实验中。观察到 10 至 15% 的活性损失。

### 实施例 7



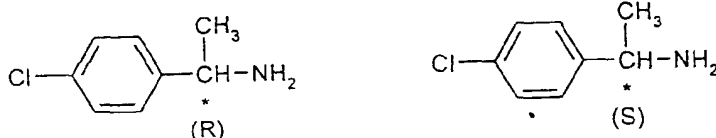
- 20 在室温下,将 6.5g (0.04mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基)乙基胺在 30ml 2-氰基乙酸乙酯中的溶液与 0.31g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶;7300U/g) 混合。混合物在 40℃ 搅拌 3 小时,通过抽滤滤除酶终止反应并用 150ml 二氯甲烷清洗。

- 25 滤出酶后残留的滤液与 50ml 稀盐酸混合。分出有机相,硫酸钠干燥,减压浓缩。在此方法中,得到 3.76g 产物,根据气相色谱分析,由 98.5%的 N-[1-(4-氯苯基)乙基]-2-氰基乙酰胺(R)-对映体组成。其 ee 值是 95.7%。计算的产量是理论值的 83.4%。

<sup>1</sup>H NMR 谱 (CDCl<sub>3</sub>/TMS)

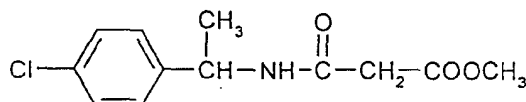
- 30 δ = 1.52 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.07 (m, 1H, CH); 6.3 (s, 1H, NH); 7.23-7.35 (m, 4H, 芳香质子) ppm

### 实施例 8



5

和



10

将 6.2g (0.04mol) 外消旋的 1-(4-氯苯基)乙基胺, 0.8g (0.06 摩尔) 丙二酸二甲基酯, 0.3g Novozym 435<sup>®</sup> (=固定化的从 *Candida antarctica* 得到的脂酶; 7300U/g) 和 65ml 二甲氧基乙烷的混合物在 30℃ 搅拌 5 小时。通过抽滤滤除酶终止反应。

滤出酶后残留的滤液与 50ml 10% 盐酸水溶液混合, 然后减压浓缩。所得的混合物每次用 50ml 二氯甲烷萃取 3 次, 然后用氢氧化钠水溶液使其成为碱性。水相重复地用二氯甲烷再萃取, 合并的有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。给出 2.9g 产物, 根据气相色谱分析, 由 95% 的 1-(4-氯苯基)乙基胺的 (S)-对映体组成。其 ee 值是 72%。产率: 理论值的 44.8%。

用氢氧化钠溶液处理之前所得的二氯甲烷溶液 (第一次萃取) 被减压浓缩。给出基本上由 N-[1-(4-氯苯基)乙基]甲基丙二酰胺的 (R)-对映体组成的产物。

25

<sup>1</sup>H NMR 谱 (CDCl<sub>3</sub>/TMS)

δ = 1.48 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.1 (m, 1H, CH); 7.26-7.29 (m, 4H, 芳香质子) ppm.

将前面由 N-[1-(4-氯苯基)乙基]甲基丙二酰胺的 (R)-对映体所得的产物与 20ml 半浓的盐酸水溶液混合, 加热回流 9 小时。然后通过加入氢氧化钠水溶液使混合物成为碱性, 重复地用二氯甲烷萃取。合并

的有机相用硫酸钠干燥,然后减压浓缩。在此方法中,得到 2.8g 产物,根据气相色谱分析,由 95%的 1-(4-氯苯基)乙基胺的(R)-对映体组成。其 ee 值是 93%。计算值是理论值的 42.8%。