

# 光活性胺的合成和拆分<sup>\*</sup>

刘汉标 汪波 季凤英 许遵乐

(中山大学化学系, 广州 510275)

**摘要** 利用 Leuckart 反应, 以 5% ~ 8% 的产率由酮与甲酸铵反应制得了 5 种外消旋胺; 并用 (+)-酒石酸为析解剂, 以甲醇和甲醇/乙酸乙酯作重结晶溶剂, 以好的产率分别把 (±)-4-苯基-2-丁胺和 (±)-1-苯基-2-甲基丙胺拆分得到它们的光学异构体.

**关键词** Leuckart 反应, (+)-酒石酸, 4-苯基-2-丁胺, 拆分, 1-苯基-2-甲基丙胺

**分类号** O 621. 3

轴不对称联芳香化合物-1, 1'-联-2-萘酚类化合物的不对称合成和立体化学等方面的应用<sup>[1, 2]</sup>已倍受重视; 用铜胺络合物作氧化剂进行 2-萘酚及其衍生物的氧化偶合反应的研究<sup>[3-5]</sup>也已有报导; 采用手性胺的铜胺络合物可立体选择地合成手性的 1, 1'-联-2-萘酚类的化合物<sup>[3-5]</sup>. 我们曾报导利用手性 1-苯基-2-丙胺的铜胺络合物可由 (±)-1, 1'-联-2-萘酚立体选择地制得产率达 76% 的手性 1, 1'-联-2-萘酚<sup>[6]</sup>.

考虑到手性胺的铜胺络合物在 1, 1'-联-2-萘酚类化合物的合成上具有立体选择作用, 是轴不对称联芳香化合物的合成新方法, 我们设想合成系列的外消旋胺, 并把它们拆分为光活性的胺, 供进一步进行上述研究之用. 在以甲酸铵为试剂的 Leuckart 反应由酮 **a**~**e** 合成胺 **a**~**e** 中, 采用摩尔数是酮的 5 倍的甲酸铵及在较高温度 (190~200°C) 下反应等的改进措施, 以较好的产率 (5%~8%) 制得外消旋胺, 比文献值<sup>[7, 8]</sup>提高 10%~24% (见表 1). 用 (+)-酒石酸 [(+)-**3**] 为析解剂, 以甲醇和甲醇/乙酸乙酯为重结晶溶剂, 成功地把 (±)-4-苯基-2-丁胺 [(±)-**2**] 和 (±)-1-苯基-2-甲基丙胺 [(±)-**1**] 拆分为 (+)-**2**, (-)-**2** 及 (+)-**1**, (-)-**1**, 且产率较高.

\* 国家自然科学基金和中山大学科研基金资助项目  
收稿日期: 1995-08-03 刘汉标, 男, 48 岁, 副教授

## 1 结果与讨论

### 1.1 (±)-胺(2a~e)的合成

利用 Leuckart 反应由酮(1a~e)合成外消旋胺(2a~e)时发现,把酮与甲酸铵的投料摩尔比由文献<sup>[7,8]</sup>的 1:3 提高为 1:5;在较高温度(190~200°C)下反应,在酸水解时加大盐酸用量,使生成的胺形成较稳定的盐;采用水蒸汽蒸馏反应物酸溶液除去未反应的酮等有机杂质的方法代替文献<sup>[7,8]</sup>用苯提取有机杂质的方法;在碱化后水蒸汽蒸馏蒸出粗胺时,适当补加碱液令 pH=14,可促使粗胺蒸出更完全.用苯乙酮(1a),丙酰苯(1b),异丁酰苯(1c),1-苯基-2-丙酮(1d),4-苯基-2-丁酮(1e)等 5 种不同的酮反应表明,胺 2a~e 的产率比文献<sup>[7,8]</sup>的提高 10%~24% (见表 1).

### 1.2 (±)-4-苯基-2-丁胺[(±)-2e]的拆分

表 1 化合物 2a~e 的制备

Tab. 1 The preparation of compounds 2a~e			
化合物	沸程(°C /kPa)	Y/(%)	文献 Y/(%)
2a	57~59/0.80	77	66 <sup>[7]</sup>
2b	82~84/1.50	66	
2c	82~84/1.33	85	
2d	74~76/1.06	60	41 <sup>[8]</sup>
2e	88~90/0.93	55	31 <sup>[8]</sup>

用(+)-酒石酸[(+)-3]作析解剂拆分(±)-2e 时,采用甲醇作溶剂与文献<sup>[8]</sup>用乙醇作溶剂相比有溶剂用量小,结晶性能好,周期短,且(+)-2e、(+)-3,(-)-2e、(+)-3 盐可分步结晶析出等优点,可较简便地以 58% 和 55% 的产率得到它的光学异构体(+)-2e 和(-)-2e.

### 1.3 (±)-1-苯基-2-甲基丙胺[(±)-2c]的拆分

用(+)-酒石酸作析解剂拆分(±)-2c 时,试用了多个单一溶剂(甲醇,乙醇,乙酸乙酯)进行重结晶,结果未获成功,后来采用甲醇/乙酸乙酯混合溶剂取得了好的效果,用甲醇/乙酸乙酯(1:3.25)得到产率为 66% 的(-)-2c,用甲醇/乙酸乙酯(1:6)得到产率为 64% 的(+)-2c.

## 2 实验部分

### 2.1 仪器及试剂

熔点用毛细管法测定,温度计未经校正,旋光度用 PERKIN ELMER-241 型旋光仪测定,<sup>1</sup>H NMR 用 JEO Z FX-90 Q 核磁共振仪测定,(+)-酒石酸为 >99% 光学纯,其他化学试剂均为 C P 或 A R 级实验试剂.

### 2.2 利用 Leuckart 反应由酮合成(±)-胺

2.2.1 α-苯乙胺(2a)的合成 在装有温度计,油水分离器及冷凝管,并有气体吸收装置的三颈瓶中,加入 100 g(1.6 mol)甲酸铵和 40 g(0.33 mol)苯乙酮,加热反应物至 140°C 后,有液体蒸出在油水分离器中自动分层并让油层返回反应瓶中,反应物温度不断上升至 190°C,在此温度下反应 4 h.让反应物冷至室温,加入 85 mL 浓盐酸,在 115°C 回流 2 h,水蒸汽蒸馏除去未反应的酮等有机杂质.然后加入 50% NaOH 溶液,保持 pH=14 下水蒸汽蒸馏蒸出粗胺,馏出液用乙醚提取 100 mL×3,提取液经用 NaOH 干燥,蒸去乙醚后减压蒸馏,收集 57~59°C/0.89 kPa 馏份,得(±)-2a 31 g,产率 77%.<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS)δ(ppm): 1.39(d, 3H, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.70(s, 2H, NH), 4.00~4.20(m, 1H, CH), 7.20~7.40(m, 5H, ArH).

2.2.2 1-苯基丙胺 (**2b**) 的合成 按 2.2.1 的装置和操作, 用 80 g (1.26 mol) 甲酸铵和 33.4 g (0.25 mol) 丙酰苯 (**1b**) 进行反应. 收集 82~ 84°C / 1.40 kPa 馏份. 得 (±)-**2b** 22.4 g, 产率 66%, <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub> / TMS)  $\delta$  (ppm): 0.85 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 2H, NH), 1.30~ 1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH-), 7.06~ 7.25 (m, 5H, ArH).

2.2.3 1-苯基-2-甲基丙胺 (**2c**) 的合成 按 2.2.1 的装置和操作, 用 100 g (1.6 mol) 甲酸铵和 47 g (0.32 mol) 异丁酰苯 (**1c**) 进行反应. 收集 82~ 84°C / 1.33 kPa 馏份, 得 (±)-**2c** 40 g, 产率 85%; <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub> / TMS)  $\delta$  (ppm): 0.74, 0.82 (2d, 6H, *J* = 6.4 Hz, 2CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 2H, NH), 1.50~ 2.00 (m, 1H, CH-), 3.44 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz, -CHN), 7.00~ 7.20 (m, 5H, ArH).

2.2.4 1-苯基-2-丙胺 (**2d**) 的合成 按 2.2.1 的装置和操作, 用 85 g (1.35 mol) 甲酸铵和 37 g (0.27 mol) 1-苯基-2-丙酮 (**1d**) 进行反应. 收集 74~ 76°C / 1.06 kPa 馏份, 得 (±)-**2d** 22.5 g, 产率 60%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  (ppm): 1.05 (d, 3H, *J* = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.50~ 3.20 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH, NH), 7.00~ 7.20 (m, 5H, ArH).

2.2.5 4-苯基-2-胺 (**2e**) 的合成 按 2.2.1 的装置和操作, 用 63 g (1.0 mol) 甲酸铵和 29.6 g (0.2 mol) 4-苯基-2-丁酮 (**1e**) 进行反应, 收集 88~ 90°C / 0.93 kPa 馏份, 得 (±)-**2e** 16.4 g, 产率 53%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> / TMS)  $\delta$  (ppm): 1.07 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.50~ 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH-), 1.71 (s, 2H, NH), 2.53~ 2.98 (m, 3H, ArCH<sub>2</sub>, CHN), 7.18~ 7.28 (m, 5H, ArH).

### 2.3 (±)-**2e** 和 (±)-**2c** 的拆分

2.3.1 (±)-4-苯基-2-胺 [(±)-**2e**] 的拆分 将 15 g (0.1 mol) (+)-酒石酸 [(+)-**3**] 溶于 180 mL 甲醇中, 在磁力搅拌下加入 15 g (0.1 mol) (±)-**2e**, 在室温下放置析出针状晶体, 滤出晶体用甲醇重结晶二次, 得 (+)-**2e**° (+)-**3** 盐针状晶体 9.5 g,  $\theta_{mp}$  143~ 144°C,  $[T]_{D}^{20} + 15.2^{\circ}$  (*c* = 1, MeOH), 产率 63%. 将此晶体溶于水后, 用 NaOH 碱化至 pH = 14, 用苯提取, 提取液蒸去苯后减压蒸馏, 收集 88~ 90°C / 0.93 kPa 馏份, 得 (+)-**2e** 4.5 g, 产率 60%,  $[T]_{D}^{20} + 2.1^{\circ}$  (*c* = 1.5, MeOH), 拆分母液浓缩后放置可得片状结晶, 滤出结晶用甲醇重结晶得 (-)-**2e**° (+)-**3** 盐 8.8 g,  $\theta_{mp}$  133~ 134°C,  $[T]_{D}^{20} + 19.9^{\circ}$  (*c* = 1, MeOH), 产率 58%, 此结晶经碱化等处理, 得 (-)-**2e** 4.1 g, 产率 53%,  $[T]_{D}^{20} - 2.3^{\circ}$  (*c* = 1.4, MeOH), 文献<sup>[8]</sup>值  $[T]_{D} - 4.47$  (in substancia).

2.3.2 (±)-1-苯基-2-甲基丙胺 [(±)-**2c**] 的拆分 将 15 g (0.1 mol) [(+)-**3**] 溶于 110 mL 甲醇中, 在磁力搅拌下加入 15 g (0.1 mol) (±)-**2c**, 0.4 h 后加入 356 mL 乙酸乙酯, 在室温下放置 24 h, 滤出结晶, 用甲醇-乙酸乙酯 (1: 3.25) 混合溶剂重结晶, 得 (-)-**2c**° (+)-**3** 盐结晶 12 g,  $\theta_{mp}$  121~ 123°C, 产率 80%,  $[T]_{D}^{33} + 11.3^{\circ}$  (*c* = 4.9, MeOH), 将此结晶溶于水后, 用 NaOH 液碱化至 pH = 14, 苯提取, 去苯后减压蒸馏, 收集 82~ 84°C / 1.33 kPa 馏份, 得 (-)-**2c** 5.0 g, 产率 66%,  $[T]_{D}^{25} - 7.99^{\circ}$  (*c* = 2.5, MeOH). 拆分母液浓缩所得结晶, 用甲醇 / 乙酸乙酯 (1: 6) 的混合溶剂重结晶二次, 得 (+)-**2c**° (+)-**3** 盐结晶 11 g,  $\theta_{mp}$  121~ 123°C,  $[T]_{D}^{33} - 12.1^{\circ}$  (*c* = 5.1, MeOH), 产率 73%, 此结晶经用碱等处理后, 得 (+)-**2c** 4.8 g, 产率 64%,  $[T]_{D}^{25} + 8.08$  (*c* = 2.5, MeOH).

## 参 考 文 献

- 1 Cram D J, Kyba E P, Gokel G W, et al. Host-guest complexation. 7. *J Org Chem*, 1977, 42(26): 4173
- 2 Salvadori P, Rosin C, Franzini L, et al. Synthesis and applications of binaphthyllic C<sub>2</sub>-symmetry derivatives as chiral auxiliaries in enantioselective reactions. *Synthesis*, 1992, 6: 503
- 3 Martin Hovorka, Radim Scigel, Jana Gunterova, et al. The oxidative cross-coupling of substituted 2-naphthols I. *Tetrahedron*, 1992, 48: 9503
- 4 Brussee J, Jansen A C A. A highly stereoselective synthesis of *s*(-)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 3261
- 5 Brussee J, Croenedijk J L G, Koppele J M, et al. On the mechanism of the formation of *s*(-)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol via copper(II) amine complexes. *Tetrahedron*, 1985, 41: 3313
- 6 许遵乐,石中平,黄文洪,等.合成光学活性 1,1'-联-2-萘酚的新方法. *合成化学*, 1993, 1: 31
- 7 Ingersoll A W.  $\alpha$ -Phenylethylamine. *Org Syntheses*, 1943, Coll. 2: 503
- 8 Cervinka O, Kroupova E, Belovsy. A symmetric reactions X X I X, Absolute configuration of *w*-phenyl-2-alkylamines and their N-methyl derivatives. *Collect Crech Chem Commun*, 1968, 33: 3551

## Synthesis and Enantiomeric Resolution of Racemic Amines

*Liu Hanbiao*<sup>\*</sup> *Wang Bo Ji Fengying Xu Zunle*

**Abstract** Five racemic amines was obtained in 55% ~ 85% yield from appropriate ketones and ammonium formate by the Leuckart reaction. Enantiomers of both 4-phenyl-2-butylamine and 1-phenyl-2-methyl propylamine were resolved in good yields with (+)-tartaric acid as resolving agent, in methanol or a mixed solvent of methanol/ethyl acetate.

**Keywords** Leuckart reaction, (+)-tartaric acid, 4-phenyl-2-butylamine, resolution, 1-phenyl-2-methyl propylamine

<sup>\*</sup> Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou, 510275