

手性 1-(1-萘基)乙胺的制备及其药物应用最新进展

卢定强^{1,2}, 夏芙洁¹, 王琦¹, 孙生柏¹, 凌岫泉¹

(1. 南京工业大学药学院, 江苏南京 210009; 2. 江苏省药物研究所, 江苏南京 210009)

摘要: 详细综述了手性 1-(1-萘基)乙胺的化学拆分、酶拆分和不对称合成的最新研究进展, 及其在药物合成方面的应用, 并展望了其制备工艺的发展趋势。

关键词: 手性 1-(1-萘基)乙胺; 制备; 药物

中图分类号: R978.1+9

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2014)05-0030-05

Preparation and drug application of chiral 1-(1-naphthyl) ethylamine

LU Ding-qiang^{1,2}, XIA Fu-jie¹, WANG Qi¹, SUN Sheng-bai¹, LING Xiu-quan¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China;

2. Jiangsu Institute of Material Medica, Nanjing 210009, China)

Abstract: The recent progress of chiral 1-(1-naphthyl) ethylamine in chemical and enzymatic resolution, asymmetrical synthesis and drug synthesis are introduced. The prospects of its preparation methods in the future are proposed as well.

Key words: chiral 1-(1-naphthyl) ethylamine; preparation; drug

1-(1-萘基)乙胺 [1-(1-naphthyl) ethylamine, 1] 是一种重要的手性芳香胺类化合物, 在医药、农药、化工、材料等领域应用非常广泛^[1]。近年来手性药物行业发展迅速, 单一对映体药物每年以 20% 以上的速度增长^[2], 手性 1-(1-萘基)乙胺作为不对称合成中的一种重要医药中间体, 同时又是其他手性对映体的常用拆分剂和手性助剂, 其地位更加突出。1-(1-萘基)乙胺有 (*R*)-1-(1-萘基)乙胺和 (*S*)-1-(1-萘基)乙胺 2 种构型, 目前人们已陆续研究了多种制备手性 1-(1-萘基)乙胺的方法, 主要包括化学拆分、生物拆分以及不对称合成法等。化学拆分使用手性催化剂, 工艺简单, 适合于放大规模生产; 生物拆分主要以酶催化拆分为主, 因产酶微生物种类资源丰富, 及其特有的催化高度专一性, 且反应条件温和、绿色环保, 具有很大的开发潜力。本文中综述了近年来手性萘乙胺的化学和生物法等多种制备方法, 及其在药物合成中的应用, 并展望了该领域的发展趋势。

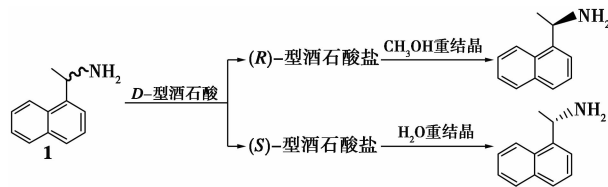
1 手性 1-(1-萘基)乙胺的制备

1.1 化学拆分法

1.1.1 经典成盐拆分法

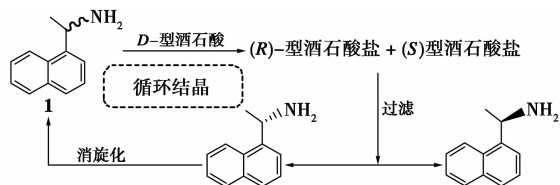
1-(1-萘基)乙胺上氨基呈弱碱性, 用特殊的手

性拆分剂与之中和成盐, 并利用它们对映异构体的溶解度的差异分开。Robert^[3] 最早在 1961 年发表专利, 将 *D*-酒石酸 (*D*-tartaric acid) 溶于无水甲醇中, 温度控制在 60℃ 以上, 溶于外消旋的 1-(1-萘基)乙胺, 两者行成对映异构体的酒石酸盐, 当溶液冷却至 55℃ 时, (*R*)-1 的酒石酸盐会首先以晶体形式析出, 将其从母液中分离, 重结晶直至光学纯度合格, 最后用碱中和分离出 (*R*)-1。(*S*) 型酒石酸盐同法重结晶中和分离。



但上述方法收率较低, 且在实际工业生产中往往只需要某种构型的产物, 非目标对映体往往废弃。胡键等^[4] 利用循环拆分法制备手性 1-(1-萘基)乙胺, 其原理是当外消旋体经过拆分得到某种构型的产物, 母液中剩下的另一种构型富集的混合物经过消旋化过程转化为外消旋体后, 再进行新一轮的拆分, 并循环重复这样的拆分-消旋过程, 最终以 100% 的理论收率得到单一对映体的过程^[5]。将第一次拆分得到的 (*R*) 型盐过滤后, 母液中加入 KOH

的 DMSO 溶液,在 110℃ 条件下消旋化,继而循环拆分 3 次,(*R*) 型对映体的收率可达到 56%,*e. e. %* (对映体过量值)达 98%。



Pierre Jacobs 课题组^[6]致力于对循环拆分手性胺时消旋化过程的催化剂研究,报道了一系列的 Pb 金属负载在 BaSO₄、CaCO₃、BaCO₃、SrCO₃ 等碱金属盐上催化消旋反应。结果表明,手性胺类消旋化过程更加彻底,产率提高明显,*e. e. %* 值 > 99%,且消旋产物与催化剂分离方便,但对其催化机理研究和实际的大规模生产值得进一步研究。

1.1.2 形成非对映体酯拆分法

形成非对映体酯拆分一般是指由酰基供体选择性地与一种构型的 1-(1-萘基)乙胺的氨基形成酰胺键继而拆分的催化反应,Chandra 等^[7]研究了一种形成阴离子对的亲核耦合和氢键双重催化作用的拆分反应,其原理为:在经典亲核催化剂 4-二甲胺基吡啶 (DMAP)^[8] 作用下,氢键催化剂 (HB-catalyst) 与其在室温条件下首先形成手性选择性的离子对,该离子对能够束缚酰基供体苯甲酸酐 (benzoic anhydride) 并与之形成苯甲酸酯的阴离子,三者构成

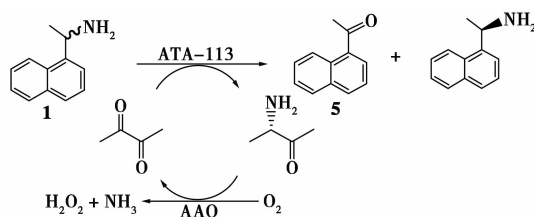
了一个高活性的中间体(2),在降温到 -78℃ 时,能选择性地与 (*S*) 型对映体的氨基发生酰化作用。2012 年, Nisha Mittal 小组^[9]进一步选取了 8 种 DMAP 型联吡啶衍生物 (图 1, 4a ~ 4h), 来代替其 DMAP, 其中 4a、4b、4c、4e 4 种催化剂表现出较好的催化效果, 4a 催化剂的催化效果最佳, 转化率为 47%。在亲核与氢键双重催化体系动力学拆分 1-(1-萘基)乙胺反应工艺中,存在着催化剂易失活、难分离、污染大等缺点,制约了其工业化生产,其应用价值需进行再深入研究。

1.2 生物选择性催化拆分

近年来,以微生物酶作为生物催化剂来制备手性 1-(1-萘基)乙胺成为研究的热点。酶由于其具有高度的立体选择性、催化效率高、反应条件温和、生产成本低及绿色环保等优点,是当前制备手性 1-(1-萘基)乙胺的主要方法之一。酶法催化拆分最新研究成果主要有如下几类。

1.2.1 转氨酶和氨基氧化酶共同作用

转氨酶在生物催化手性胺中正在发挥越来越重要的作用,主要表现在催化不对称合成以及动力学拆分外消旋胺的作用^[10]。Matthew 课题组^[11]最新的研究致力于对 (*S*) 型异构体选择性识别的转氨酶 ATA-113 以及对 (*R*) 型异构体选择性识别的 ATA-117 2 种转氨酶和 1 种氨基氧化酶 (AAO) 共同作用动力学循环拆分 1。将催化剂的丙酮酸、AAO 以及外消旋的 1 混合后,转氨酶催化作用下将丙酮酸与一种构型的胺结合转化为丙氨酸,释放出另一种构型的手性胺。丙氨酸接着被氨基氧化酶 (AAO) 重新变为丙酮酸循环反应。同时,由于酮酸会抑制酶活性,为了反应向有利方向移动,一段时间后通过移除丙酮酸浓度的方法,抑制酶失活,使反应的转化率提高,达到循环拆分的目的,*e. e. %* 值均 > 99%。



进一步研究表明,转氨酶与乳酸脱氢酶 (Lactate Dehydrogenase) 耦合的多酶偶联的反应体系能转化丙酮酸,从而使得反应向正方向进行^[12],有效提高了反应转化率和循环拆分的反应效率,有很高的研究价值和应用前景。

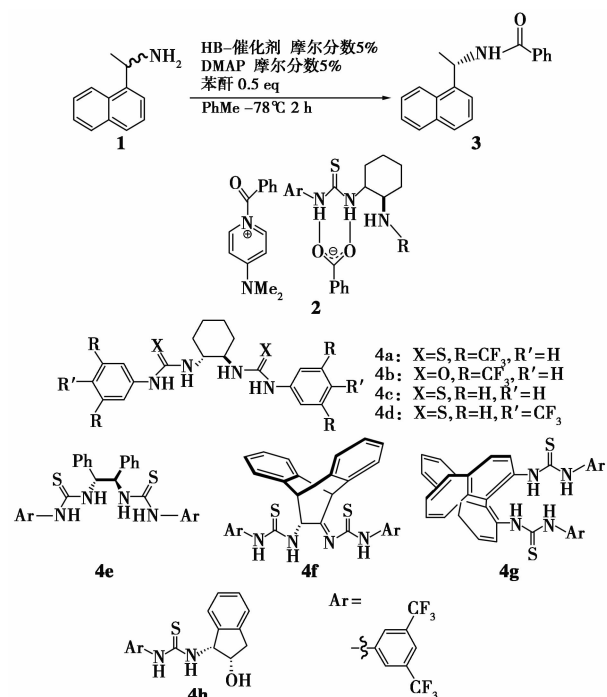


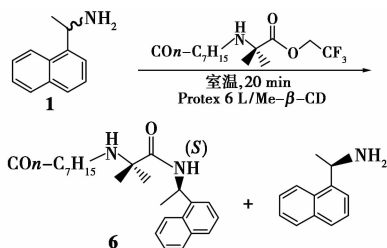
图 1 8 种 DMAP 型联吡啶衍生物

1.2.2 蛋白酶选择性酰胺化法制备

Malek 等^[13]最早筛选到一株 CAL-B 酶对 1 能选择性地酰胺化反应。以羧酸乙酯为酰基供体, 80℃ 条件下, 环己烷为溶剂, 表现出良好的对映体选择性。文献选择了一系列的长链的羧酸酯为酰基供体, 均表现出良好的对 (*R*) 型异构体的对映体选择性, 以对映体过量值和反应时间这 2 个指标综合考虑, 定义对映体选择性 *E* 值, 公式如下:

$$E = \ln[(1 - C)(1 - e.e.)] / \ln[(1 - C)(1 + e.e.)]$$

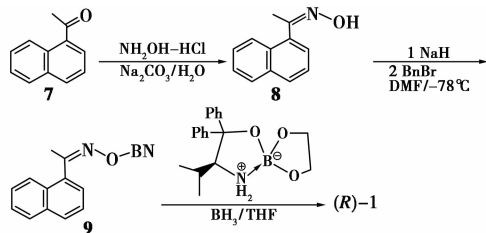
其中最优化反应的 *E* 值 > 100。2008 年该研究小组为了扩大反应的适用范围, 又致力于研究一种对 (*S*) 型异构体有特殊识别作用的酶^[14]。筛选到一株碱性的蛋白酶催化剂, 以 *N*-辛酰基为酰基供体, 反应时间可缩短至 20 min, *E* 值提高到 200。进一步研究发现, 反应速率快慢取决于酶是否能特异性识别酰基供体, 且为了达到最大的识别功能, 酰基是在酶通道的 S₁ 位置被识别^[15], 以此达到最大转化率。基于先前的对 (*S*) 型和 (*R*) 型的不同异构体的高效识别作用, Ge' rard Gil 课题组最新的研究成果在于可控制速率的拆分外消旋手性胺^[16]。在 Protex 6L 酶催化作用下, 其反应速率远大于其他蛋白酶, 但反应均在有机溶剂中进行, 蛋白酶的稳定性低于脂肪酶, 由此对酶进行有效修饰将有助于提高反应的速率和对映体选择性^[17]。几种修饰剂被用来实验, 证实 1:1 比例的甲基-β-环糊精: *N*-辛基修饰效果最佳。以辛酰基二甲基甘氨酸为酰基供体, 8:1:1 比例的 Protex 6L 酶/甲基-β-环糊精/*N*-F 辛基可以达到最大效能, *e.e.* % > 99.5%。最新的研究在反应条件的耐受性、反应速率可控性都有较大提高, 为大规模的工业化生产提供依据。



1.3 不对称合成法

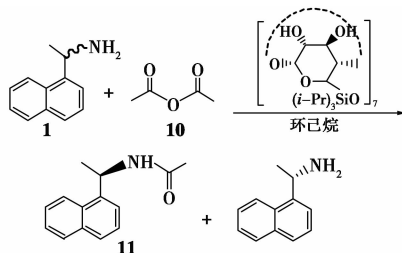
不对称合成法是不经过拆分直接合成手性产物的一种方法, 是一种最经济有效的合成手性药物方法, 理论最大得率能达到 100%。手性 1-(1-萘基)乙胺的不对称合成的文献报道较少, Wenhua 等^[18]报道了应用于拟钙剂药物合成的手性伯胺不对称合成的最新研究进展。以 α-萘乙酮 (7) 为起始原料, 在 65℃ 弱酸条件下, 盐酸羟胺与 Na₂CO₃ 的共同催

化下生成肟类 (8), 再结晶后仍然保持较高收率。接着在 NaH、BNBr 催化下, 以 DMF 为溶剂在 -78℃ 下反应 18 h 得到相应的萘基脒醚 (9)。最终在以 BH₃-THF 为溶剂, 螺硼酸酯催化下生成 (*R*)-1, 产率和光学纯度均较高, *e.e.* % 值达 92%。虽然合成路线不长, 但是反应条件相对比较苛刻且催化剂价格昂贵, 因此并不适合大规模工业生产。



1.4 超分子纳米囊手性分离法

超分子纳米囊手性分离技术近来在拆分化学中引起极大的注意, 因为其分子结构中含有特殊的空腔结构和手性环境, 且含有多个羟基, 因此具有较强的手性识别能力和手性分离能力^[19]。Toshiyuki 等^[20]首次报道了在非质子溶剂中利用超分子纳米级囊可以手性识别芳香胺类, 并进行动力学拆分外消旋对映体。文献使用一种环糊精衍生物 6-*O*-三异丙基硅-β-环糊精 (TIPS-β-CD), 在非质子溶剂中对 (*S*)-1 对映体有强烈亲和力。在环己烷溶剂中, 以 TIPS-β-CD 和外消旋体 2:1 比例, 25℃ 下反应, ¹H-NMR 谱图显示, 在加入 1 客体后, TIPS-β-CD 的空腔内质子氢的化学位移随着客体比例的变化而发生明显变化, 说明确实发生了包合作用。基于这个理论假说, TIPS-β-CD 和外消旋的 1 在环己烷中反应 1 h, 达到包合物的平衡, 10℃ 条件下加入 *N*-酰化剂乙酸酐搅拌 1 h, 结果表明, 转化率可达到 59%, *e.e.* % 值为 91%。目前, 超分子纳米囊新的衍生物不断被合成, 新的分离分析手段不断涌现, 应用范围也日渐广泛。虽然超分子纳米囊手性分离的机理还有待于进一步的研究, 但作为手性选择剂依然有巨大的发展空间。



2 手性 1-(1-萘基)乙胺最新药物应用

随着美国 FDA 对具有手性分子的药物提出了

光学活性药品的管理要求和相关政策,药物手性的研究越来越受到人们的重视。至此,手性药物成为了制药工业的新宠儿。而手性萘乙胺作为重要的手性医药中间体,其制备的一系列手性配体和高手性效率催化剂为许多不对称药物的合成提供了一条高选择性、高收率、低成本的途径。

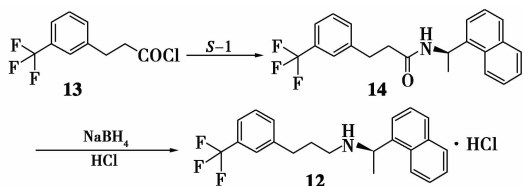
2.1 作为手性拆分试剂

手性萘乙胺由于其分子结构中的 $-NH_2$ 基团呈弱碱性,能作为对映异构体酸的拆分试剂。张宝华等^[21]以异丙醇-水为溶剂,使用光学纯的(*S*)-1拆分外消旋2-氯丙酸制备(*R*)-(+) -2-氯丙酸和(*S*)-(-) -2-氯丙酸,收率28%,*e. e.* %值97.2%,并使得(*S*)-1重复使用,降低了成本,拆分效率高,产品的光学纯度好,改进了Nohira^[22]对其中一种构型的2-氯丙酸的拆分。

Dudas等^[23]发现(*R*)-1可在拆分外消旋邻苯二甲酸单薄荷酯以制备*L*-薄荷醇方面效果显著。

2.2 用于拟钙剂的合成

盐酸西那卡塞(cinacalcet hydrochloride, 12)是被称为拟钙剂(Calcimimetics)的新一类化合物中第一个药物,临床应用非常广泛,如治疗因慢性肾脏疾病接受透析而引起继发性甲状旁腺功能亢进症及甲状旁腺肿瘤患者的高钙血症等^[24]。其合成路线众多,但是手性萘乙胺都作为其重要的合成中间体,最新的合成路线^[25]由3-(三氟甲基)苯丙酰氯(13)为原料,与(*R*)-1在三乙胺作催化剂作用下缩合成酰胺(14),最终经滴加硼氢化钠还原得产物西那卡塞最终成盐制得。

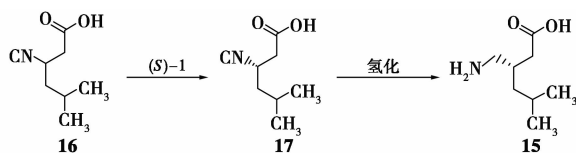


以手性1-(1-萘基)乙胺作为原料药还能用于合成许多有活性的单一构型的拟钙剂药物,例如合成 Ca^{+} 受体激活剂(Calindol)、 CaR 的负性变构调节剂(Calhex231)等。

2.3 用于普瑞巴林中间体拆分

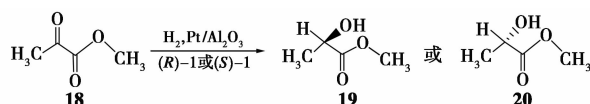
普瑞巴林(Pregabalin, 15),化学名称为(3*S*)-3-氨基甲基-5-甲基己酸,是由Pfizer公司开发的新型 γ -氨基丁酸(GABA)受体拮抗剂,目前临床应用广泛,美国年销售额已达10亿美元,是世界畅销药物^[26]。对外消旋化合物的拆分制备普瑞巴林是其主要的制备方法:以普瑞巴林腈(Pregabalin Nitrile,

16)为原料,经(*S*)-1拆分得*S*-普瑞巴林腈(Pregabalin Nitrile, 15),最终水解得到终产物,其光学纯度高,操作方便,已形成稳定的生产工艺。



2.4 非均相手性氢化催化剂

Stephenson等^[27]报道了在手性修饰的铂表面上进行的 α -羰基酯氢化还原反应。手性(*R*)-1或(*S*)-1吸附在铂表面上,制成高活性的手性催化剂, H_2 作用下催化 α -羰基酯还原成对映异构体。



2.5 其他

手性1-(1-萘基)乙胺作为一种重要的手性医药中间体,在药物研究其他方面应用也非常广泛。以(*S*)-1为母体制备顺、反式2种异构体制备手性固定相,可以用来色谱条件下手性识别和拆分对映异构体。除此,以(*R*)-1为母体不对称合成亚胺类光学活性钯配合物,这种新型金属有机配合物已用于拆分手性磷配体^[28]。

3 展望

手性1-(1-萘基)乙胺其外消旋体价格低廉,利用生物或化学拆分从中得到手性物具有很大的市场前景。化学催化剂拆分效率普遍较高,经典成盐拆分法在引入循环拆分技术后发展成为很有竞争力的方法,进一步的研究将致力于工业化的生产过程和装置的开发、设计、操作,以形成连续化、低成本的新型生产工艺。

在自然界中存在非常丰富的产酶微生物,酶法拆分手性1-(1-萘基)乙胺高效、专一且绿色环保,特别是近来多酶偶联的反应体系对拆分手性1-(1-萘基)乙胺取得了较大的进展,引起了人们对生物催化剂的极大期待;此外,对酶进行有效修饰将大大提高酶的耐受性,克服酶易失活的不足。生物拆分手性1-(1-萘基)乙胺是未来发展的必然趋势,还可以在以下方面展开研究:①在酶催化剂的选择上,通过产酶菌株的筛选、产酶工程菌的构建及定向生物技术改造具有高度立体选择性的优质酶;②构建高效的酶偶联反应体系,并从生物反应工程角度研究酶催化的动力学特征,为工程化方法提供基础数据。

参考文献

- [1] Blaser H U, Spindler F, Studer M. Enantioselective catalysis in fine chemical production [J]. *Applied Catalysis A*, 2001, 221 (1): 119 - 143.
- [2] 许良葵, 林华庆, 张蜀. 新手性药物左旋沙丁胺醇的研究进展 [J]. *中南药学*, 2008, 6(1): 85 - 88.
- [3] Robert R Bottoms. Optical resolution of 1-(1-naphthyl) ethylamine: US, 2996545 [P]. 1961 - 08 - 15.
- [4] 胡键, 董菁, 施小新. 用循环拆分法制备手性萘乙胺 [J]. *合成化学*, 2010, 18(1): 61 - 63.
- [5] Shi X X, Ni F, Shang H X, *et al.* Racemization of (*S*)-(+) -10, 11-dimethoxyaporphine and (*S*)-(+) -aporphine: Efficient preparations of (*R*)-(-)-aporphine and (*R*)-(-)-aporphine via a recycle process of resolution [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, 17 (15): 2210 - 2215.
- [6] Andrei Parvulescu, Dirk De Vos, Pierre Jacobs. Efficient dynamic kinetic resolution of secondary amines with Pd on alkaline earth salts and a lipase [J]. *The Royal Society of Chemistry*, 2005, 42: 5307 - 5309.
- [7] Chandra Kanta De, Eric G Klauber, Daniel Seidel. Merging nucleophilic and hydrogen bonding catalysis: An anion binding approach to the kinetic resolution of amines [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(47): 17060 - 17061.
- [8] 孙黎, 张振锋, 谢芳, 等. 新手性亲核催化剂 4-二甲氨基吡啶衍生物的研究进展 [J]. *有机化学*, 2008, 28(4): 574 - 587.
- [9] Nisha Mittal, Diana X Sun, Daniel Seidel. Kinetic resolution of amines via dual catalysis: Remarkable dependence of selectivity on the achiral cocatalyst [J]. *Organic Letters*, 2012, 14(12): 3084 - 3087.
- [10] Bo Wang, Henrik Land, Per Berglund. An efficient single-enzymatic cascade for asymmetric synthesis of chiral amines catalyzed by α -transaminase [J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(2): 161 - 163.
- [11] Matthew D Truppo, Nicholas J Turner, David J Rozzellb. Efficient kinetic resolution of racemic amines using a transaminase in combination with an amino acid oxidase [J]. *Chemical Communications*, 2009, 7(2): 2127 - 2129.
- [12] Hhne M, Kuhl S, Robins K, *et al.* Efficient asymmetric synthesis of chiral amines by combining transaminase and pyruvate decarboxylase [J]. *Chem Bio Chem*, 2008, 9(3): 363 - 365.
- [13] Malek Nechab, Nadia Azzi, Nicolas Vanthuyne, *et al.* Highly selective enzymatic kinetic resolution of primary amines at 80°C: A comparative study of carboxylic acids and their ethyl esters as acyl donors [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(18): 6918 - 6923.
- [14] Malek Nechab, Lahssen El Bliidi, Nicolas Vanthuyne, *et al.* *N*-Acyl glycines as acyl donors in serine protease-catalyzed kinetic resolution of amines. Improvement of selectivity and reaction rate [J]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, 6(21): 3917 - 3920.
- [15] Graham L D, Haggett K D, Jennings P A, *et al.* The substrate preference in subtilisin is dominated by the S1 and S4 sites [J]. *Biochemistry*, 1993, 32(24): 6250 - 6258.
- [16] Severine Queyroy, Nicolas Vanthuyne, Stéphane Gastaldi, *et al.* *N*-Octanoyldimethylglycine trifluoroethyl ester, an acyl donor leading to highly enantioselective protease-catalyzed kinetic resolution of amines [J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2012, 354(9): 1759 - 1764.
- [17] Madhuranthakam C, Pan Q, Rempel G. Numerical investigation and experimental validation of the performance of a tubular packed bed reactor for hydrogenation of diene-based polymers [J]. *Polymer Engineering and Science*, 2009, 49(10): 1979 - 1989.
- [18] Wenhua Ou, Sandraliz Espinosa, Héctor J Meléndez, *et al.* Asymmetric synthesis of nonracemic primary amines via spiroborate-catalyzed reduction of pure (*E*)- and (*Z*)-*O*-benzylloximes: Applications toward the synthesis of calcimimetic agents [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2013, 78(11): 5314 - 5327.
- [19] 李霞, 周智明, 孟子晖. β -环糊精衍生物的超分子体系识别机理及其在手性分离中的应用 [J]. *色谱*, 2010, 28(4): 413 - 421.
- [20] Toshiyuki Kida, Takuya Iwamoto, Haruyasu Asahara, *et al.* Chiral recognition and kinetic resolution of aromatic amines via supramolecular chiral nanocapsules in nonpolar solvents [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(9): 3371 - 3374.
- [21] 张宝华, 史兰香. 光学纯 2-氯丙酸的拆分研究 [J]. *河北师范大学学报*, 2010, 34(6): 712 - 714.
- [22] Nohira H. Resolution of 2-chloropropionic Acid: JP, 6013736 [P]. 1985 - 01 - 24.
- [23] Dudas J, Hanika J. Design, scale up and safe piloting of thymol hydrogenation and menthol racemisation [J]. *Chemical Engineering Research and Design*, 2009, 87(1): 83 - 90.
- [24] Nemeth E F, Heaton W H, Miller M, *et al.* Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compounds cinacalcet HCl [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, 308(2): 627 - 635.
- [25] Thiel O R, Bernard C, Tormos W, *et al.* Practical synthesis of the calcimimetic agent, cinacalcet [J]. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49(1): 13 - 15.
- [26] 陈永升, 李勋, 程若男, 等. 普瑞巴林的合成研究进展 [J]. *有机化学*, 2011, 31(10): 1582 - 1594.
- [27] Stephenson M J. Adsorption and stability of (*R*)-(+) -(*S*)-(-)-1-(1-naphthyl) ethylamine on a series of platinum single crystal surfaces: Implications for heterogeneous chiral hydrogenation [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2001, 105(51): 12832 - 12838.
- [28] Albert J, Cadena J, Granell J, *et al.* Optically active palladacycles containing imines derived from 1-(1-naphthyl) ethylamine: New resolving agents for P-chiral phosphines [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11(9): 1943 - 1955. ■