



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102675017 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 15

(21) 申请号 201210187954. 9

C07C 213/08(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 06. 08

C07C 217/58(2006. 01)

B01J 31/22(2006. 01)

(73) 专利权人 河北博伦特药业有限公司

地址 052260 河北省石家庄市晋州市马于工业园区

专利权人 石家庄万尚医药科技有限公司

(56) 对比文件

张三奇. 药物合成新方法. 《药物合成新方法》. 2009, 82-97.

(72) 发明人 李玮 张敬栓 焦招招 程喜伟 宋洁洁

审查员 刘长娥

(74) 专利代理机构 石家庄新世纪专利商标事务  
所有限公司 13100

代理人 董金国

(51) Int. Cl.

C07B 53/00(2006. 01)

C07C 209/68(2006. 01)

C07C 211/29(2006. 01)

C07C 211/27(2006. 01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

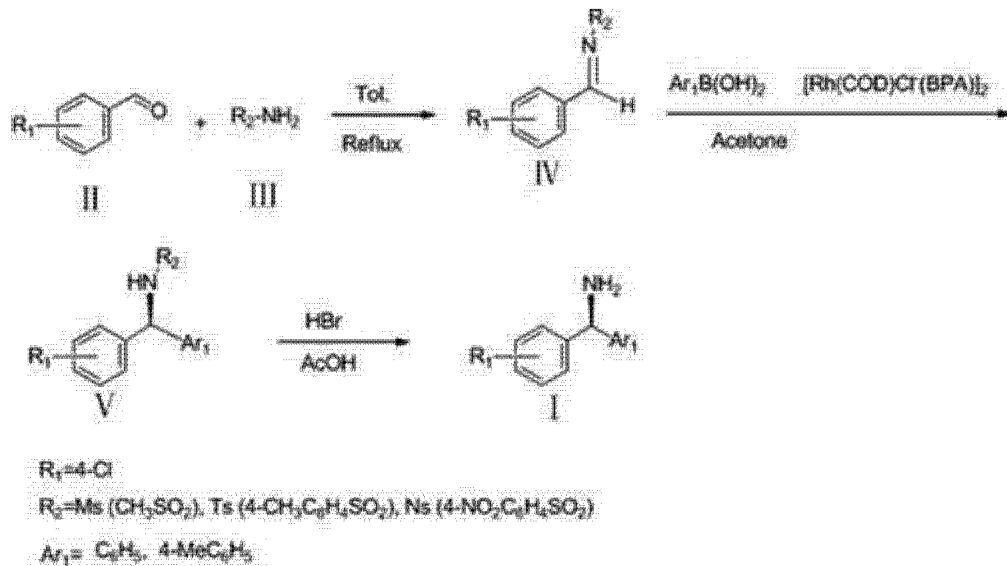
一种手性二芳基取代甲胺的制备方法

(57) 摘要

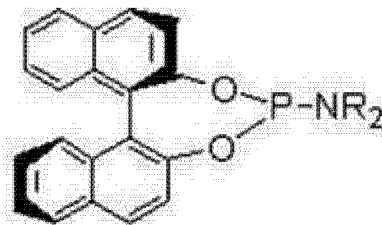
本发明的公开了一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其是以芳基甲醛为原料,和磺酰胺缩合,得到亚胺中间体,再在手性铈催化剂的作用下,用芳香基硼酸还原得到手性中间产物N-[二取代芳基-甲基]磺酰胺,再通过还原脱保护,得到手性二芳基取代甲胺;所述手性铈催化剂由(1,5-环辛二烯)氯化铈二聚体和(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺反应制备得到。本发明的独特性在于采用手性铈催化剂,实现高选择性催化还原,得到高收率的手性胺中间产物。该类化合物的应用之一是作为抗过敏药物——左西替利嗪的中间产物,通过进一步合成手性哌嗪,再进行取代、水解,可得到左西替利嗪。整个合成步骤的收率高,三废排放量小,工艺路线可行,具有工业化应用价值。

1. 一种式 I 所示的手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于:以芳基甲醛 II 为原料,和磺酰胺 III 缩合,得到亚胺中间体 IV,再在手性铑催化剂的作用下,用芳香基硼酸还原得到手性中间产物 N-[二取代芳基-甲基]磺酰胺 V,再通过还原脱保护,得到手性二芳基取代甲胺 I;

具体反应过程如下:



所述手性铑催化剂由 (1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体和 (R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺 VI 反应制备得到,具体步骤为:(1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体和 (R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺摩尔比为 1:1~1.2 在丙酮中于 45~55℃ 搅拌反应 1~5 小时,然后冷却至 5~10℃,结晶、过滤、重结晶,即得所述手性铑催化剂;



VI

式 VI 中, R 为乙基、丙基、异丙基或丁基;

所述芳基甲醛为 4-氯苯甲醛。

2. 根据权利要求 1 所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述芳基甲醛替换为 4-溴苯甲醛、苯甲醛、4-氟苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛或 4-甲基苯甲醛。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述芳香基硼酸为苯基硼酸或 4-甲基苯基硼酸;所述亚胺中间体和芳香基硼酸的摩尔比为 1:1.3~3.5,反应温度为 50~60℃,反应时间 8~20 小时。

4. 根据权利要求 1 所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述 (1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体由 1,5-环辛二烯和氯化铑配位制备得到,具体步骤为:在高纯氮气或氩气保护下,三氯化铑三水合物和 1,5-环辛二烯在无水醇类溶剂中,在碳酸钠或碳酸钾的存在下,加热反应 4~15 小时,通过过滤、重结晶,即得 (1,5-环辛二烯)氯化铑

二聚体。

5. 根据权利要求4所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述醇类溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇;三氯化铈三水合物和1,5-环辛二烯的摩尔比为1:1~1:5,反应温度为30~90℃。

6. 根据权利要求5所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述醇类溶剂为乙醇;三氯化铈三水合物和1,5-环辛二烯的摩尔比为1:1.4,反应温度为55℃。

7. 根据权利要求6所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺由(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯与仲胺反应得到,具体步骤为:摩尔比为1:1.2~2.0的(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯和仲胺在缚酸剂存在下在溶剂中-10~40℃下反应10~20小时,经过后处理,即得到(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺;所述仲胺选自二乙胺、二丙胺、二异丙胺和二丁胺,所述缚酸剂为三乙胺,所述溶剂为甲苯、乙腈或二氯甲烷。

8. 根据权利要求7所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯的制备方法为:将(R)-1,1'-联萘酚加入其摩尔量8~15倍的三氯化磷中,并加入催化量的叔胺,于60~100℃反应20分钟后,终止反应,冷却、减压脱除过量的三氯化磷和反应生成的氯化氢,得到泡沫状物,再加入甲苯溶解,继续减压脱溶至无三氯化磷残留,得到淡黄色固体,即为(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯;所述叔胺为三乙胺、DMAP或甲基吡咯烷酮。

9. 根据权利要求8所述的一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于所述(R)-1,1'-联萘酚和三氯化磷的摩尔比为1:10;反应温度为90℃。

## 一种手性二芳基取代甲胺的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,该手性二芳基取代甲胺之一可用于左西替利嗪和多种药物的中间体。

### 技术背景

[0002] 西替利嗪是第二代抗组胺药物中药物活性最强的,具有较好的抗炎、抗过敏作用还具有最高的生物利用度。虽然西替利嗪的中枢神经系统活性极轻,但仍有嗜睡等不良反应。研究表明,这主要是右旋体与脑内受体有一定亲和性所致。而它的单一光学异构体——左旋西替利嗪为选择性 H1 受体拮抗剂,是第三代抗组胺药物。由于无镇静、嗜睡等中枢神经系统副作用,其抗组胺活性又相当于西替利嗪而渐受推崇。左旋西替利嗪是西替利嗪的旋光体,适用于季节性过敏性鼻炎、长年性过敏性鼻炎和荨麻疹的治疗,在临床上比西替利嗪具有更高的药效、更好的安全性。

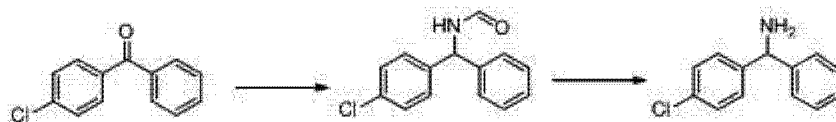
[0003] 人们已经对手性胺之一的左西替利嗪中间体 (R)-4-氯二苯基甲胺的合成进行了大量研究,包括直接手性催化合成和化学拆分法。

[0004] Corey 采用苯三羰基铬和手性硼配体为手性催化剂(Tetrahedron Lett 1996, 37, 4837~4840), Aggarwa 采用手性硫叶立德和三苯基硼催化一步合成手性胺(J. Chem. Soc. 2005, 127, 1642~1643), Han 通过采用高位阻的基团和格氏试剂进行不对称合成得到手性胺(Tetrahedron Lett, 2003, 44, 4795~4797)。由于手性配体和手性催化剂制备的成本高等原因,这些方法尚未应用于工业化生产。

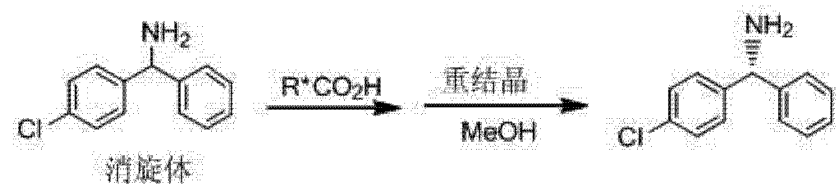
[0005] 对于化学合成得到的消旋体 4-氯二苯基甲胺,通常采用 L-酒石酸进行拆分(Cossment 等,GB2225321;王其远等,中国药物化学杂志 2008, 4 (18) 273~274),也有使用 L-扁桃酸进行拆分(刘庆斌,CN101100462)。以上方法均得到了高 e. e. 的 R-对映体,但是实际拆分收率均在 40% 以下。该方法已经在工业化生产中应用。

[0006] 目前合成 (R)-4-氯二苯基甲胺的工业化过程包括酰胺化、酰胺水解、消旋胺的拆分,反应过程描述如下:

[0007]



[0008]



[0009] 所使用的拆分剂通常是 (L)-酒石酸或 (L)-扁桃酸。一次拆分的收率在 40% 以下,得到的 e. e. 为 98% 以上。以 4-氯二苯甲酮计算的总收率低,由于生产成本低,三废排

量大,影响了终端药品的成本和售价。

[0010] 如何开发新工艺,提高各反应步骤的收率,减少三废排放量,降低产品成本,开发清洁生产工艺是本发明的关键。

### 发明内容

[0011] 本发明的目的在于解决目前手性胺合成工艺包括原研工艺和后来公开的各种改进方法中所存在的收率偏低和原辅料成本高的问题,提供一种高纯度、高收率、生产成本低、三废排放量少的手性二芳基取代甲胺的制备方法。

[0012] 本发明采用的技术方案:

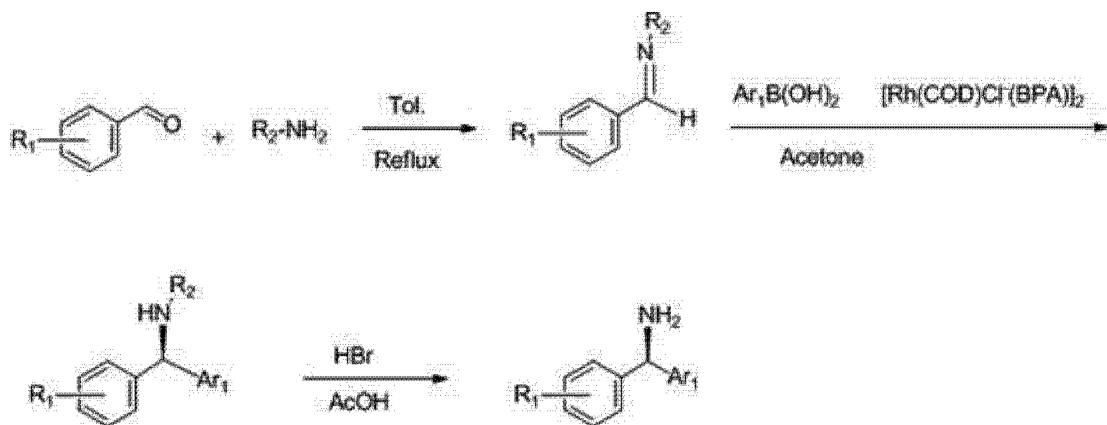
[0013] 一种手性二芳基取代甲胺的制备方法,其特征在于:以芳基甲醛为原料,和磺酰胺缩合,得到亚胺中间体,再在手性铑催化剂的作用下,用芳香基硼酸还原得到 N-[二取代芳基-甲基]磺酰胺的手性中间产物,再通过还原脱保护,得到手性二芳基取代甲胺。

[0014] 所述芳基甲醛为 4-氯苯甲醛、4-溴苯甲醛、苯甲醛、4-氟苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛或 4-甲基苯甲醛;所述芳香基硼酸为苯基硼酸或甲苯基硼酸。

[0015] 所述亚胺中间体和芳香基硼酸的摩尔比为 1:1.3~3.5,反应温度为 50~60℃ 反应时间 8~20 小时。

[0016] 反应过程如下:

[0017]



$R_1=4\text{-Cl}, 4\text{-F}, 4\text{-Br}, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-CF}_3, 2,4,6\text{-Me}, 3,4\text{-Naphthyl}$ .

$R_2=\text{Ms} (\text{CH}_3\text{SO}_2), \text{Ts} (4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2), \text{Ns} (4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2)$

$\text{Ar}_1=\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-MeC}_6\text{H}_5$

[0018] 其中,  $R_1$  取代基为 4-Cl,  $\text{Ar}_1$  为苯基时, 所得手性胺 (R)-4-氯二苯基甲胺为合成左西替利嗪的中间体, 再经过环合、水解、偶合等工艺, 最终合成了左西替利嗪。在整个反应步骤中, 手性中心的形成是关键。

[0019] 所述手性铑催化剂由 (1,5-环辛二烯)氯化铑和 (R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺反应制备得到, 具体步骤为: (1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体 ( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ) 和 (R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺 (BPA) 在丙酮中于 50℃ 搅拌反应 1~5 小时, 然后冷却至 5~10℃, 结晶、过滤、重结晶, 即得所述手性铑催化剂。本发明还可以将 (1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体 ( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ) 和 (R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺 (BPA) 反应制得的催化剂, 直接加入反应底物磺酰亚胺

中间体和芳香基硼酸,采用“一锅法”进行手性还原。

[0020] 反应过程为:

[0021]



[0022] 所述(1,5-环辛二烯)氯化铑二聚体由1,5-环辛二烯和氯化铑配位制备得到,具体步骤为:在高纯氮气或氩气保护下,三氯化铑三水合物和1,5-环辛二烯在无水醇类溶液中,在碳酸钠或碳酸钾的存在下,加热反应4~15小时,通过过滤、重结晶,即得(1,5-环辛二烯)氯化铑二聚物。

[0023] 反应过程为:

[0024]

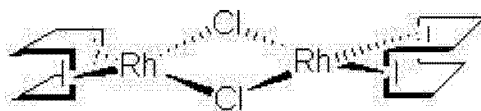


[0025] 其中: $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ :三氯化铑三水合物

[0026] COD:1,5-环辛二烯

[0027]  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 的结构:

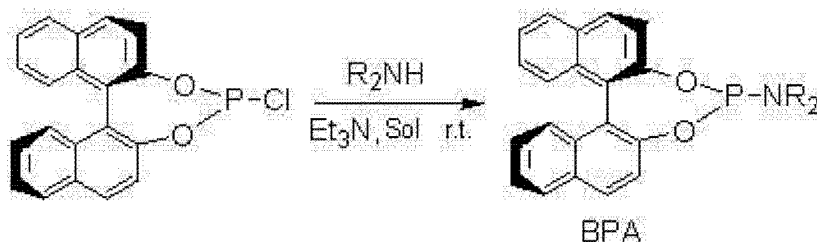
[0028]



[0029] 所述醇类溶剂包括甲醇、乙醇或异丙醇,优选乙醇;三氯化铑三水合物和1,5-环辛二烯的摩尔比为1:1~1:5,优选1:1.4,反应温度为30~90℃,优选55℃。

[0030] 所述(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺由(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯与仲胺反应得到,具体步骤为:摩尔比为1:1.2~2.0的(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯和仲胺在缚酸剂存在下在溶剂中-10~40℃下反应10~20小时,经过后处理,即得到(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺;(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯和仲胺的摩尔比为1:1.2~2.0;所述仲胺包括二乙胺、二丙胺、二异丙胺和二丁胺,所述缚酸剂为三乙胺,所述溶剂为甲苯、乙腈或二氯甲烷;反应过程为:

[0031]

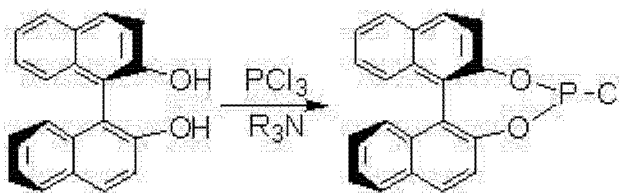


[0032] 所述(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯的制备方法为:摩尔比为1:8~15将(R)-1,1'-联萘酚加入其摩尔量8~15倍的三氯化磷中,并加入催化量的叔胺,于60~100℃反应20分钟后,终止反应,冷却、减压脱除过量的三氯化磷和反应生成的氯化氢,得到泡沫状物,再加入甲苯溶解固体,继续减压脱溶至无三氯化磷残留,得到淡黄色固体,即为(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯。所述叔胺为三乙胺、DMAP或甲基吡咯烷酮。

[0033] 所述(R)-1,1'-联萘酚和三氯化磷的摩尔比优选1:10;反应温度优选90℃;反应

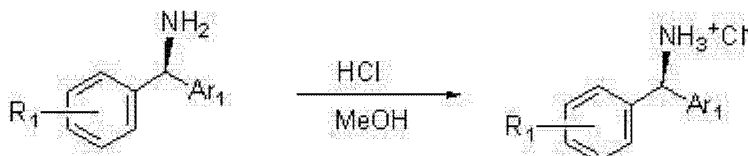
过程为：

[0034]



[0035] 游离的手性胺常温下是液体，不易分离和纯化，且长期存放稳定性较差，因此将所述手性二芳基取代甲胺进一步和氯化氢反应得到手性胺盐酸盐，其常温下为固体，便于提纯和储存。所说的和氯化氢反应是使用氯化氢的乙醇溶液。反应过程如下：

[0036]



[0037] 由于金属铈是贵金属，价格很高，铈的回收利用率对整个生产成本的影响较大。通过吸附-分离，回收铈催化剂，吸附剂主要由碳酸盐、碱土金属硅酸盐等组成。回收的催化剂再经过浸提、氧化、还原等步骤处理，制得三氯化铈。铈的循环利用，既降低了成本，也节约了资源。以金属铈的回收率计，可在 92% 以上。

[0038] 本发明采用手性催化剂直接合成手性胺，得到了高纯度和高收率的 (R)-对映异构体，降低了手性胺的生产成本。采用该手性合成工艺，减少了三废的排放量，为实现清洁生产提供了一条可行的工艺。

### 具体实施方式

[0039] 实施例 1：(1, 5-环辛二烯) 氯铈二聚体的制备

[0040] 在 250 ml 干燥的三口圆底烧瓶中，加入电磁搅拌子和 60 ml 无水乙醇，通入高纯氮气 20 分钟以脱出溶解在乙醇中的氧气，然后加入 10 g (0.038 mol) 三氯化铈三水合物、8 g (0.075 mol) 无水碳酸钠和 5.7 g (0.053 mol) 1, 5-环辛二烯，温度升至 55~60℃，保温反应 8 小时，转化完全。过滤除去无机盐，将有机相干燥、蒸干得黄色固体，在异丙醇中进行重结晶，得到桔黄色固体 10.6 g，即为产品 (1, 5-环辛二烯) 氯铈二聚体。以三氯化铈三水合物计的收率为 82.8%。

[0041] 实施例 2：(1, 5-环辛二烯) 氯铈二聚体的制备

[0042] 在 100 ml 干燥的三口圆底烧瓶中，加入电磁搅拌子和 30 ml 无水甲醇，通入氩气 20 分钟以脱出溶解在甲醇中的氧气，然后加入 5 g (0.019 mol) 三氯化铈三水合物、5.25 g (0.038 mol) 无水碳酸钾和 10.2 g (0.094 mol) 1, 5-环辛二烯，温度升至 65℃，回流反应 12 小时，转化完全。过滤除去无机盐，将有机相干燥、蒸干得黄色固体，在异丙醇中进行重结晶，得到桔黄色固体 5.4 g，即为产品 (1, 5-环辛二烯) 氯铈二聚体。以三氯化铈三水合物计的收率为 84.5%。

[0043] 实施例 3：(1, 5-环辛二烯) 氯铈二聚体的制备

[0044] 其他条件同实施例 2，不同之处在于 1, 5-环辛二烯的量为 2.04 g (0.019 mol)，

得到桔黄色固体 4.9 g 产品(1,5-环辛二烯)氯铑二聚体。以三氯化铑三水合物计的收率为 76.7%。

[0045] 实施例 4:(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯的合成

[0046] 在 250 ml 三口圆底烧瓶中加入搅拌子,并安装回流冷凝器和氮气保护装置。14 g (0.049 mol) (R)-1,1'-联萘酚、44 g (0.32 mol) 三氯化磷和 0.2 g (0.0002 mol) 甲基吡咯烷酮。反应混合物加热至 90~95℃,反应物澄清。大量 HCl 气体溢出,溶液变为深黄色。反应 40 分钟后,停止加热,反应液自然冷却至室温。减压脱除过量的三氯化磷,得到泡沫状物。加入甲苯溶解固体,继续减压脱溶,得到淡黄色固体。用甲苯重结晶,得到类白色固体粉末,即为 (R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯,12.9g,收率 75.4%。

[0047] 实施例 5:(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯的合成

[0048] 在 500 ml 三口圆底烧瓶中加入搅拌子,并安装回流冷凝器和氮气保护装置。17.2 g (0.06 mol) (R)-1,1'-联萘酚、82.4 g (0.60 mol) 三氯化磷和 0.2 g (0.002 mol) 三乙胺。反应混合物加热至 90℃,反应物澄清。大量 HCl 气体溢出,溶液变为深黄色。反应 40 分钟后,停止加热,反应液自然冷却至室温。减压脱除过量的三氯化磷,得到泡沫状物。加入甲苯溶解固体,继续减压脱溶,得到淡黄色固体。用甲苯重结晶,得到类白色固体粉末,即为 (R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯,17.1 g,收率 81.2%。

[0049] 实施例 6:(R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯的合成

[0050] 其他条件同实施例 5,不同之处在于三氯化磷的量为 187 g (0.9 mol),得到类白色固体粉末 (R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯 16.9 g,收率 80.2%。

[0051] 实施例 7:(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺合成

[0052] 将实施例 4 得到的 (R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯 12.4 g (0.035 mol) 加入三口圆底烧瓶中,再加入 70 ml 干燥的甲苯作溶剂。慢慢滴加入 3.1 g (0.042 mol) 二乙胺和 4.0 g (0.04 mol) 三乙胺在 10 ml 甲苯的混合溶液。滴加完毕,室温下搅拌 20 小时。反应完全,过滤除去沉淀,滤液减压浓缩,得到固体。重结晶得到白色固体 11.9g,收率 86.9%。

[0053] 实施例 8:(R)-1,1'-联萘酚磷酰亚胺合成

[0054] 将实施例 5 得到的 (R)-1,1'-联萘酚亚磷酰氯 17.1 g (0.049 mol) 加入三口圆底烧瓶中,再加入 100 ml 干燥的二氯甲烷作溶剂。慢慢滴加入 12.3 g (0.095 mol) 二丁胺和 5.6 g (0.055 mol) 三乙胺在 15 ml 二氯甲烷的混合溶液。滴加完毕,室温下搅拌 12 小时。反应完全,过滤除去沉淀,滤液减压浓缩,得到固体。重结晶得到白色固体 16.4 g,收率 86.3%。

[0055] 实施例 9:手性催化剂的合成

[0056] 13 g (0.039 mol) (1,5-环辛二烯)氯铑二聚体( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ )和 31.0 g (0.08 mol) (R)-1,1'-联萘酚-N,N-二乙基磷酰亚胺溶解在 120 ml 丙酮中 50℃下搅拌反应 1 小时。冷却至 5~10℃,结晶、过滤、重结晶,得到催化剂 52.5 g,收率 92.9%。

[0057] 实施例 10:磺酰亚胺的合成

[0058] 在反应瓶中装入搅拌子,安装分水器,分别加入 50 g (0.36 mol) 对氯苯甲醛和 37.1 g (0.39 mol) 甲基磺酰胺和 300 ml 甲苯,回流 15 小时,用甲苯带出生成的水。TLC/HPLC 监控反应,直至苯甲醛完全转化。反应完全后,减压蒸出反应液,残留固体物用异丙醇重结晶,得到白色固体产物 67.4 g,收率 86.0%。



[0059] 实施例 11 :磺酰亚胺的合成

[0060] 其他条件同实施例 10, 不同之处在于甲基磺酰胺改为对甲苯磺酰胺 66.8 g, 重结晶后得到白色固体 86.7 g, 收率 82.0%。

[0061] 实施例 12 :磺酰亚胺的手性还原

[0062] 500 ml 丙酮中加入 67.4 g (0.31 mol) 甲基磺酰亚胺和 52.4 g (0.43 mol) 苯硼酸, 室温下搅拌, 加入手性铑催化剂 5 g (3.5 mmol)。反应混合物在回流状态下搅拌 8 小时, 反应完成。减压浓缩, 结晶得到固体 62.4 g, 收率 92.4%, 母液保存以回收金属铑。

[0063] HPLC :98% (HPLC 面积归一法, 色谱柱 Si-C18 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); e. e. : 98% (色谱柱大赛璐 AY-H 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm))。

[0064] 实施例 13 :“一锅法”进行磺酰亚胺的手性还原

[0065] 1.3 g (0.0039 mol) (1,5-环辛二烯)氯铑二聚体( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ )和 3.1 g (0.008 mol) (R)-1,1'-联萘酚-N,N-二乙基磷酰亚胺溶解在 52 ml 丙酮中 50℃ 搅拌反应 1.5 小时, 降温至 20℃, 补加 450ml 丙酮同时加入实施例 11 所得磺酰亚胺 80.0 g (0.27 mol) 和 82.3 g (0.68 mol) 苯硼酸, 混合物保温 50℃ 搅拌 20 小时, 反应完成。减压浓缩, 结晶得到固体 54.0 g, 收率 91.8%, 母液保存以回收金属铑。

[0066] HPLC :98% (HPLC 面积归一法, 色谱柱 Si-C18 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)); e. e. : 98% (色谱柱大赛璐 AY-H 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm))。

[0067] 实施例 14 :手性胺的合成

[0068] 向实施例 12 固体中加入 200 ml 40% 的溴化氢醋酸溶液, 40~45℃ 下搅拌反应 20 小时, TLC/HPLC 中控, 反应完全。用 15% 氢氧化钠中和, 二氯甲烷萃取, 活性炭脱色, 干燥, 减压脱溶, 得到产物为无色至淡黄色油状物 64.1 g 收率 95%。

[0069] (R)-4-氯苯基苯基甲胺的  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.90 (br, 1H, N-H), 5.18 (s, 1H, C-H), 7.01~7.20 (m, 9H, Ph-H)。

[0070] HPLC :99% (HPLC 面积归一法, 色谱柱 Si-C18 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)); e. e. : 98% (色谱柱大赛璐 AY-H 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm))。

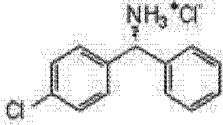
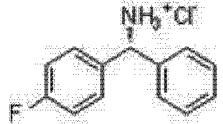
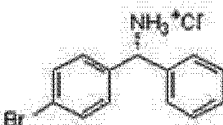
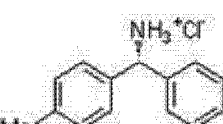
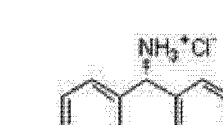
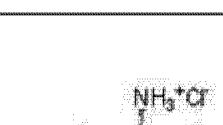

[0071] 实施例 15 : (R)-4-氯苯基苯基甲胺盐酸盐的制备

[0072] 将实施例 14 所得油状物用 20ml 乙醇室温下溶解, 降温至 5℃, 控温 10℃ 以下滴加 5ml 10% 的氯化氢乙醇溶液。滴加完毕, 保温搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼 50℃ 真空干燥 3h 得白色固体 10 g, 熔点 :221.6~223.5℃。  $^1\text{H}$  NMR 数据见表 1。

[0073] 根据以上实施例条件, 合成了一系列的手性胺盐酸盐化合物。

[0074] 表 1 部分取代基团的数据

[0075]

序号	R1	R2	结构式	收率 %	e.e. %	<sup>1</sup> H NMR 数据 (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
1	4-Cl	H		94	98	δ 7.48–7.41 (9H, m), 5.87 (1H, s), 4.89 (3H, bs).
2	4-F	H		83	97	δ 7.48–7.42 (7H, m), 7.22–7.18 (2H, m), 5.69 (1H, s), 4.89 (3H, bs).
3	4-Br	H		89	98	δ 7.63–7.61 (2H, m), 7.47–7.36 (7H, m), 5.68 (1H, s), 4.90 (3H, bs).
4	4-Me	H		91	97	δ 7.47–7.39 (5H, m), 7.31–7.25 (4H, m), 5.60 (1H, s), 4.88 (3H, bs), 2.35 (3H, s).
5	4-OMe	H		82	98	δ 7.47–7.40 (5H, m), 7.33 (2H, d, J=9.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.3 Hz), 5.60 (1H, s), 4.88 (3H, s), 3.80 (3H, bs).
6	4-CF <sub>3</sub>	H		74	98	δ 7.77 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.65 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.48–7.44 (5H, m), 5.81 (1H, s), 4.90 (3H, bs).
7	2,4,6-Me	H		88	97	δ 7.42–7.37 (3H, m), 7.20 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.00 (2H, s), 6.06 (1H, s), 4.89 (3H, bs).