

一种改进的卡巴拉汀制备工艺

吴家权¹,周平²,刘洋²,接传明²,曹焕岩²,彭涛³,李晓红⁴,张海军^{1,2*}

(¹科里生物医药中国(江阴)研究院,江阴 214437; ²无锡佰翱得生物科学有限公司,江阴 214437;

³亚宝药业集团股份有限公司北京药物研究院,北京 101111; ⁴山西省太原晋阳制药厂,太原 030031)

摘要 卡巴拉汀改进后的制备工艺如下:首先将间羟基苯乙酮(**4**)与甲乙氨基甲酰氯缩合得中间体(**3**),然后用科里-巴克什-柴田(CBS)手性还原得(*R*)-*N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酸-3-(1-羟乙基)苯酯(**2**),再经甲基磺酰氯甲磺酰化,并用二甲胺气体原位亲核取代得终产物卡巴拉汀(**1**)。整个工艺最关键的步骤为手性还原中间体(**3**)生成手性中间体(**2**),该过程通过正交试验来理解和优化。改进后的卡巴拉汀制备工艺操作和纯化方便,三步总收率达到88%。

关键词 卡巴拉汀;不对称合成;CBS还原;工艺改进

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)04-0421-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150406

An improved preparing process for rivastigmine

WU Jiaquan¹, ZHOU Ping², LIU Yang², JIE Chuanming², CAO Huanyan², PENG Tao³, LI Xiaohong⁴, ZHANG Haijun^{1,2*}

¹E. J. Corey Institute of Biomedical Research (CIBR), Jiangyin 214437; ²Wuxi Biortus Biosciences Co., Ltd., Jiangyin 214437; ³Beijing Institute of Pharmaceutical Research, Yabao Pharmaceutical Group, Beijing 101111; ⁴Shanxi Taiyuan Jinyang Pharmaceutical Factory, Taiyuan 030031, China

Abstract An improved manufacturing process for rivastigmine (**1**) was developed by performing the condensation reaction of m-hydroxyacetophenone (**4**) with *N*-ethyl-*N*-methyl carbamoyl chloride, then Corey-Bakshi-Shibata (CBS) chiral reduction to (*R*)-3-(1-hydroxyethyl) phenyl ethyl (methyl) carbamate (**2**) and then mesylation with methanesulfonyl chloride and nucleophilic substitution with dimethylamine, respectively. To be successful, a crucial reductive process in the conversion of ketone (**3**) to chiralalcohol (**2**) had to be correctly understood and optimized via orthogonal experiment. The whole improved process was convenient for operation and purification, with completion of the synthesis of rivastigmine and an overall yield of 88%.

Key words rivastigmine; asymmetric synthesis; CBS reduction; process improvement

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种严重威胁人类健康的痴呆症,全世界有超过3 000万的患者。卡巴拉汀,化学名为(*S*)-*N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酸-3-[(1-二甲氨基)乙基]苯酯(**1**),是美国FDA第1个批准用于治疗轻中度老年痴呆症和与帕金森病有关的轻中度痴呆^[1]的药物。2012年,其全球的使用病人数超过了600万,全球综合销售额高达11亿美金。卡巴拉汀是一种胆碱酯酶抑制剂,能通过增加大脑中的乙酰胆碱从而改善认知功能,也被报道称其有助于记忆、注意

力和学习能力的提高。

目前卡巴拉汀制备方法,大致可分为4类:

- ①常规手性拆分法,所用拆分试剂如D-(+)-对甲基二苯甲酰酒石酸^[2-3],(*S*)-(+) -樟脑-10-磺酸^[4-5]等;②不对称化学合成法,如铜催化的Me₂Zn与亚胺的加成^[6],*S*-叔丁基亚磺酰胺^[7]和(*R*)-(+) -1-苯基乙胺^[8-9]的胺化,钌催化不对称氢化^[10-12];③选择(*S*)-1-苯乙胺^[13]作为手性原料,经硝化、硝基还原、重氮化、水解、氯甲酰化、最后与*N*-甲基-*N*-乙基胺缩合,总产率约22%;④生

物酶法,如用 ω -转氨酶^[14],脂肪酶动力学拆分^[15-17]等制备关键手性基团。但上述制备方法都有自身缺点:如常规拆分产率低,不对称化学合成催化剂多为重金属,手性起始物料的价格较贵,酶法所用酶的批次质量稳定性难保障等。2013年, Yan 等^[18]报道了使用螺环螯合铱催化剂不对称氢化得到光学纯的醇中间体(2),ee 值为 98%,尽管采用自制的铱催化剂规避了其商业不可得和质量不可控,但还是存在成本和重金属残留的问题。所以,目前工业界依然缺乏一种十分有效和方便的不对称合成方法。

CBS 还原反应,也被称为科里-巴克什-柴田还原反应,很早被作为应用于酮类的不对称还原。值得一提的是,该反应使用的催化剂用量少,且与硼烷及底物螯合,不对称氢化后,甲醇淬灭使还原产物游离出来,操作方便,能有效规避上述不对称合成方法的弊端。所以,CBS 还原被广泛应用于许多天然化合物的合成和大规模的商业生产上。Corey 等使用噁唑硼烷(CBS 催化剂)制备高药学活性的

(R)-地诺帕明和(R)-异丙肾上腺素异构体,ee 值分别高达 97% 和 96%,目前上市的依折麦布、角鲨胺、阿瑞匹坦等也应用了 CBS 还原。

本研究提出了一种高效、经济和方便的适合大规模生产的工艺,通过应用稳定的手性 CBS 催化剂[(S)-(-)- α , α -二苯基脯氨醇]合成卡巴拉汀。

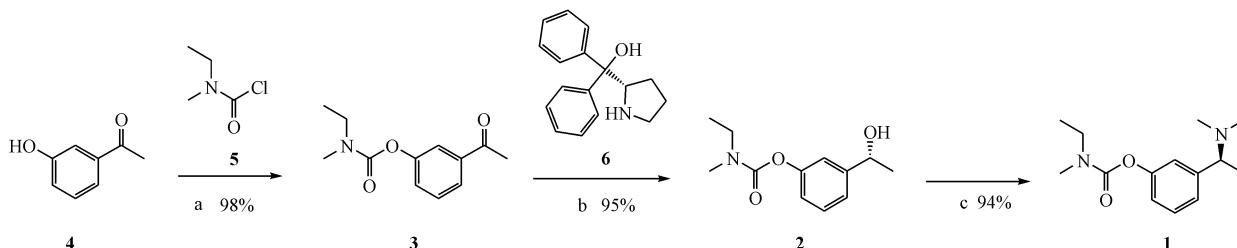
1 实验部分

1.1 仪器与试剂

间羟基苯乙酮(上海嘉辰化工有限公司);甲乙氨基甲酰氯(上海安耐吉化学有限公司);CBS 催化剂[(S)-(-)- α , α -二苯基脯氨醇,上海安耐吉化学有限公司],其他试剂均为市售分析纯。400 MHz 型核磁共振分析仪(德国布鲁克公司);1290 高效液相色谱仪、1260 液质联用色谱仪、ESI 检测器(美国安捷伦科技公司)。

1.2 合成工艺

本合成工艺路线如路线 1 所示。



Scheme 1 Synthetic route for rivastigmine starting from compound 4

Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , 20-25 °C, Acetone; (b) 1. $B(OMe)_3$, 20-25 °C, THF, 2. $BH_3 \cdot Me_2S$, 20-25 °C, 3. $MeOH$, 20-25 °C; (c) 1. $MsCl$, Et_3N , DMAP, 0-10 °C, THF, 2. $Me_2NH \cdot HCl$, 20-25 °C

N-乙基-N-甲基氨基甲酸-3-乙酰基苯酯(3)的合成

25 °C,氮气保护下,间羟基苯乙酮(4,500.0 g,3.67 mol,1.0 eq.)溶于丙酮(10 L)中,搅拌下加入无水碳酸钾(1.0 kg,7.34 mol,2.0 eq.)。加毕,将甲乙氨基甲酰氯(536.1 g,4.41 mol,1.2 eq.)缓慢滴加至反应液中,滴加时间为 20~30 min。滴加完毕后,油浴升温至内温 60 °C 反应 8 h, TLC 跟踪至原料点完全消失,停止反应。将反应液抽滤,除去无水碳酸钾固体,向滤液中加入水(13 L),乙酸乙酯萃取(9 L)3 次,有机相用无水硫酸镁干燥 2 h,40 °C 减压旋干(40 °C/15 mmHg),得黄色油状物(3,860.1 g,98%,纯度:98.2%)。¹ H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72~7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, s, Ar-H), 7.39~7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz, Ar-H), 7.29~7.26 (1H, m, Ar-H), 3.44~3.31 (2H, dq, J = 29.2 Hz, 7.2 Hz, CH_2 -CH₃), 3.01~2.92 (3H, d, J = 35.2 Hz, CH₃-N), 2.51 (3H, s, CH₃), 1.20~1.06 (3H, dt, J = 23.2 Hz, 7.2 Hz, CH₃-CH₂); ESI-MS m/z : 222.1 [M + H]⁺。

(R)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸-3-(1-羟乙基)苯酯(2)的合成

25 °C,氮气保护下,(S)-(-)- α , α -二苯基脯氨醇(99.1%,50 g,0.198 mol,0.05 eq.)溶于四氢呋喃(3.6 L)中,搅拌下滴加硼酸三甲酯(98%,28 g,0.278 mol,0.07 eq.),滴加时间 10~20 min,

滴加完毕后反应 1 h。滴加硼烷四氢呋喃络合物 (1 mol/L 四氢呋喃溶液, 794 mL, 794 mmol, 2.0 eq.), 滴加时间 30~40 min, 滴加完毕后反应液搅拌 10~20 min。再缓慢滴加溶于四氢呋喃 (8 L) 的 *N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酸-3-乙酰基苯酯 (3, 813 g, 3.67 mol, 1.0 eq.), 滴加时间为 65~75 min, 滴加完毕后反应 3 h。缓慢滴加无水甲醇 (3.6 L), 反应 14~16 h, 停止反应。将反应液水泵减压旋干, 得白色至淡黄色悬浊油状物。将浑浊油状物溶解于乙酸乙酯 (5 L), 加入 1 mol/L 盐酸 (5 L), 搅拌 30~40 min, 静置, 分液。有机相旋蒸至干, 得到淡黄色悬浊油状物。将油状物溶解于乙酸乙酯 (2.5 L), 慢慢加入正己烷 (6 L), 无水硫酸镁干燥 2 h。抽滤旋干, 得淡黄色油状物 (2, 840.2 g, 95%, 纯度: 95.5%, ee: 97.5%)。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.32~7.28 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 7.16~7.12 (2H, m, Ar-H), 7.00~6.98 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 4.83~4.78 (1H, q, *J* = 6.4 Hz, CH), 3.48~3.39 (2H, dq, *J* = 30.4 Hz, 6.8 Hz, CH₂-CH₃), 3.06~2.93 (3H, d, *J* = 36.0 Hz, CH₃-N), 1.45~1.36 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.28~1.19 (3H, dt, *J* = 25.2 Hz, 6.8 Hz, CH₃-CH₂); ESI-MS *m/z*: 224.2 [M + H]⁺。

(*S*)-*N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酸-3-[(1-二甲氨基)乙基]苯酯 (1) 的合成

25 °C, 氮气保护下, 中间体 (2, 830 g, 3.72 mol, 1.0 eq.) 溶解于四氢呋喃 (8.5 L), 加入三乙胺 (527 g, 5.21 mol, 1.4 eq.), 在 20~30 °C 搅拌 15 min。冰盐浴降温至 0~5 °C, 缓慢滴加甲基磺酰氯 (511 g, 4.46 mol, 1.2 eq.) 的四氢呋喃 (3.5 L) 溶液, 滴加时间为 60~80 min。滴加完毕后, 升温至 15~20 °C, 搅拌 1 h。控制温度为 10~20 °C, 通二甲胺气体至 TLC 无原料点, 约 4 h。反应完全后, 加入水淬灭 (5 L), 将四氢呋喃旋干除去。加入乙酸乙酯 (5 L), 搅拌, 分液, 舍弃水相。有机相降温至 0~10 °C, 加入 3 mol/L 盐酸 (3 L), 搅拌, 分液, 舍去乙酸乙酯相。水相用乙酸乙酯洗涤两次, 降温至 0~10 °C, 用 2 mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 12~13。用乙酸乙酯萃取 (1.5 L) 3 次。合并有机相, 干燥, 旋干, 得淡黄色油状物, 即 (*S*)-*N*-乙基-*N*-甲基氨基甲酸-3-[(1-二甲氨基)乙基]苯酯 (1, 880.1 g, 94%, 纯度: 95.0%, ee: 98.2%)。¹ H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.32~7.28 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.14~7.02 (3H, m, Ar-H), 3.51~3.41 (2H, dq, *J* = 24.0 Hz, 7.2 Hz, CH₂-CH₃), 3.29~3.24 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, CH), 3.07~3.00 (3H, d, *J* = 29.2 Hz, CH₃-N), 2.22 (6H, s, (CH₃)₂N), 1.38~1.37 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.27~1.18 (3H, dt, *J* = 20.4 Hz, 7.2 Hz, CH₃-CH₂); ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 154.4, 151.6, 145.7, 128.8, 124.1, 120.7, 120.2, 65.6, 44.0, 43.1, 34.1, 33.7, 20.0, 13.2, 12.4; ESI-MS *m/z*: 251.2 [M + H]⁺。

2 结果与讨论

选择间羟基苯乙酮 (4) 作为起始物料, 因其商业可得、价格便宜且已被用做卡巴拉汀的起始物料^[19], 而卡巴拉汀的关键中间体 (2) 的制备应用 CBS 还原不对称氢化来实现。

本工艺路线主要包括 3 步化学反应: 首先, 间羟基苯乙酮 (4) 和 1.0 eq. 的甲乙氨基甲酰氯在丙酮中缩合, K₂CO₃ 为束缚碱, 反应结束, 经简单水洗和萃取得到的中间体 (3); 紧接着, 中间体 (3) 被 CBS 不对称还原, 投料为 0.05 eq. 的 CBS 催化剂, 0.07 eq. 的硼酸三甲酯和 2.0 eq. 的硼烷-四氢呋喃, 反应条件为 25 °C, 18 h, 反应结束, 经初步蒸馏后用盐酸水溶液洗涤, 萃取浓缩得到中间体 (2) 产率为 90%, ee 大于 97%; 最后, 中间体 (2) 被甲基磺酰氯甲基磺酰化后随即用二甲胺气体原位亲核取代得到卡巴拉汀 (1), 粗产品经酸碱洗涤后萃取得到终产品。值得一提的是, 整个工艺的总产率高达 88%, 终产品 ee 为 98.2%, 从中间体 (2) 到终产物 ee 值没有下降。

在缩合工艺优化阶段, 研究了不同溶剂体系, 如乙酸乙酯、丙酮和乙腈。结果发现: 丙酮溶剂体系是最好的, 主要体现在高转化率和方便的后处理过程。反应温度和碱性强弱也发现是影响中间体 (3) 质量的关键参数, 高温 (如 80 °C) 和强碱 (如氢氧化钠) 往往导致反应颜色变深及杂质增大, 推测可能在较剧烈的条件下, 苯酚原料发生氧化等副反应所致。而在温和条件下 (如碳酸钾和室温), 该步骤的反应产率能达到 98%, 粗品纯度也在 98% 以上。

在 CBS 还原工艺优化阶段, 首先通过单因素实验初步确定 CBS 催化剂的最低有效用量范围,

然后通过正交实验进一步确定对影响还原选择性的物料滴加时间。CBS 最低有效用量范围,固定 0.1 eq. 的硼酸三甲酯和 2 eq. 硼烷四氢呋喃条件下,CBS 催化剂的用量分别选择 0.1、0.05、0.01 3 种条件。结果显示:0.1 和 0.05 eq. 都能够给出高对映选择性的中间体(2),ee 为 97%,而 0.01 eq. 几乎没有对映选择性,推测可能是没有足够的 CBS 及时地与底物和硼烷形成环状过渡态,所以底物被硼烷直接还原了。以 0.1 eq. 的 CBS 催化剂,描述平行实验的操作:室温氮气保护,CBS(1.23 g,0.1 eq.)溶于四氢呋喃 40 mL,搅拌下慢慢滴加硼酸三甲酯(0.34 g,0.07 eq.),滴加完毕后反应约 1 h。将硼烷四氢呋喃络合物(1 mol/L 四氢呋喃溶液 9.8 mL,2.0 eq.)慢慢加入上述溶液,最后缓慢滴加溶于四氢呋喃 100 mL 的 N-乙基-N-甲基-氨基甲酸-3-乙酰基苯酯(10 g,1 eq.),滴加时间为 60 min,滴加完毕后反应 3 h。用无水甲醇淬灭反应,旋干后乙酸乙酯溶解,并用稀盐酸酸洗去硼酸,

CBS 催化剂等,浓缩得到中间体(2)。

进一步研究发现,对映选择性的高低对底物和硼烷的加料时间比较敏感,于是通过 $L_9(3^4)$ 正交实验来优化,结果见表 1 和表 2。正交实验依然选择 10 g 的中间体(3),部分操作过程参见上述平行反应。

Table 1 Experimental results of orthogonal experiment one of three factors

Entry	Variable			ee/%	Yield ^a /%
	A	B	C		
1	0.03	5	10	63.1	96.7
2	0.03	20	40	86.8	95.4
3	0.03	35	70	88.9	96.6
4	0.04	5	40	96.0	96.3
5	0.04	20	70	95.7	96.7
6	0.04	35	10	95.3	94.2
7	0.05	5	70	96.2	96.9
8	0.05	20	10	96.6	97.9

A: CBS eq. (CBS; substrate 3); B: Feeding time of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$; C: Feeding time of substrate (3); ^aIsolated yield

Table 2 Experimental results of orthogonal experiment one of three factors dependent variable: ee value (%)

Source	Type III Sum of squares	df ^b	Mean square	F	P
Corrected model	833.100 ^a	6	138.850	2.159	0.350
Intercept	73 947.738	1	73 947.738	1 149.665	0.001
A	550.409	2	275.204	4.279	0.189
B	139.216	2	69.608	1.082	0.480
C	143.476	2	71.738	1.115	0.473
Error	128.642	2	64.321		
Total error	74909.480	9			
Corrected total error	961.742	8			

^aR Squared = 0.866 (Adjusted R Squared = 0.465); ^bDegree of freedom

根据上述正交实验的结果,可以得到如下结论:①分离收率仅仅反映转化率,且各实验条件下得到的结果没有多少差异;②3 个因素中,CBS 用量的影响力最大,其次是硼烷四氢呋喃,最后是底物的加料时间,另外由方差的结果可知,3 因素对 ee 值无显著性影响;③最优的实验条件为:0.05 eq. CBS、硼烷四氢呋喃的加料时间为 35 min,底物的加料时间是 70 min。

综上,经放大得到合适的工艺。与原研工艺^[2-3]相比,本工艺具有如下优势:步骤较短,本工艺 3 步,原研为 5 步;无拆分试剂及其处理后的废料;关键步骤产率和总产率高,本工艺 2 步手性转化产率 89%,总产率 88%,而原研拆分产率小于 50%,总产率小于 20%。

与铱催化剂^[18]相比,本工艺优势为:①总收率 88%,略高于铱催化的 84%;②CBS 催化剂商业可得、价格便宜、质量稳定,且已被广泛应用于制药行业,而铱催化剂需要自制,价格昂贵;③本工艺均在常温常压下进行,安全更可控,而铱催化过程需加压,有安全隐患;④铱催化容易导致终产品重金属超标,而本工艺没有。

3 结 论

本研究开发了一种有效且方便的卡巴拉汀制备工艺,通过应用 CBS 不对称氢化还原来实现关键手性的引入。整个工艺操作简单,纯化及后处理方便,3 步总产率高达 88%。所以该工艺特别适合卡巴拉汀的工业化生产。

参考文献

- [1] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease [J]. *N Eng J Med*, 2004, **351** (24): 2509–2518.
- [2] Marta WR, Michael C, Zeev T. Phenyl carbamates. *US*, 4948807 [P]. 1989-03-08 [1990-08-14].
- [3] Albert E. Phenyl carbamates. *US*, 5602176 [P]. 1995-06-06 [1997-02-11].
- [4] Stepankova H, Hajicek J, Simek SA. Method of production of (–)-(S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl] phenyl-N-ethyl-N-methylcarbamate. *WO*, 2004037771 [P]. 2003-10-21 [2004-05-06].
- [5] Zhang Y, Cai ZQ, Sun TM, et al. New synthetic route of rivastigmine [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2010, **20** (2): 102–105.
- [6] Boezio AA, Pytkowicz J, Côté A, et al. Asymmetric, catalytic synthesis of α -chiral amines using a novel bis (phosphine) monoxide chiral ligand [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125** (47): 14260–14261.
- [7] Veera RA, Laxminarasimhulu G, Pramod KD. A simple and highly efficient enantioselective synthesis of (S)-rivastigmine [J]. *Int J Org Chem*, 2011, **1** (2): 26–32.
- [8] Rao R, Shewalkar MP, Nandipati R, et al. General strategy for large-scale synthesis of (+)-rivastigmine and (+) NPS R-568 [J]. *Syn Commun*, 2012, **42** (4): 589–598.
- [9] Hu M, Zhang FL, Xie MH. Novel convenient synthesis of rivastigmine [J]. *Syn Commun*, 2009, **39** (9): 1527–1533.
- [10] Fieldhouse R. Process for the preparation of tertiary amines attached to a secondary carbon centre. *WO*, 2005058804 [P]. 2004-12-08 [2005-06-30].
- [11] Guijarro D, Pablo O, Yus M. Asymmetric synthesis of chiral primary amines by transfer hydrogenation of *N*-(tert-butanesulfinyl) ketimines [J]. *J Org Chem*, 2010, **75** (15): 5265–5270.
- [12] Mathes C, Foulkes M, Kesselgruber M. Process for the preparation of optically active compounds using transfer hydrogenation. *WO*, 2010072798 [P]. 2009-12-23 [2010-07-01].
- [13] Ma DW, Pan QB, Pan S. Process for preparing (S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenylcarbamate and tartrate thereof. *WO*, 2007025481 [P]. 2006-09-01 [2007-03-08].
- [14] Fuchs M, Koszelewski D, Tauber K, et al. Chemoenzymatic asymmetric total synthesis of (S)-rivastigmine using ω -transaminases [J]. *Chem Commun*, 2010, **46** (30): 5500–5502.
- [15] Mangas-Sánchez J, Rodríguez-Mata M, Bustos E, et al. Chemoenzymatic synthesis of rivastigmine based on lipase-catalyzed processes [J]. *J Org Chem*, 2009, **74** (15): 5304–5310.
- [16] Han K, Kim C, Park J, et al. Chemoenzymatic synthesis of rivastigmine via dynamic kinetic resolution as a key step [J]. *J Org Chem*, 2010, **75** (9): 3105–3108.
- [17] Arunkumar K, Reddy MA, Kumar TS, et al. Achiral bis-imine in combination with CoCl_2 : a remarkable effect on enantioselectivity of lipase-mediated acetylation of racemic secondary alcohol [J]. *J Org Chem*, 2010, **6**: 1174–1179.
- [18] Yan PC, Zhu GL, Xie JH. Industrial scale-up of enantioselective hydrogenation for the asymmetric synthesis of rivastigmine [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **17** (2): 307–312.
- [19] Chen WM, Feng J, Sun PH. An improvement for synthesis of rivastigmine [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2007, **16** (20): 1693–1694.