利斯的明消旋体的高效实用合成

张 恩 李 聪 张保寅 吕爱桥 方 园
冯思琦 刘宏民*

(郑州大学药学院 新药研究开发中心 郑州 450001)

摘要 利斯的明作为氨基甲酸酯类乙酰胆碱酯酶抑制剂在 60 多个国家被批准用于治疗老年痴呆症, 是临床最重要的治疗药物之一. 从 3-乙基苯酚出发, 以 3 步反应高效实用地合成了利斯的明消旋体. 关键步骤是以 NBS 为试剂的 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酸-3-乙基苯酯的苄位溴代反应. 目标分子能够以 71% 的总产率得到, 并且整个实验不需要传统的柱层析或者重结晶分离. 整个合成包括酯化、苄位溴代和取代 3 种反应.

关键词 利斯的明; 苄位溴代; 3-乙基苯酚; 合成; Wohl-Ziegler 反应

A Practical and Efficient Synthesis of (±)-Rivastigmine

Zhang, En Li, Cong Zhang, Baoyin Lü, Aiqiao Fang, Yuan
Feng, Siqi Liu, Hongmin*(New Drug Research & Development Center and School of Pharmaceutical Science,
Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

Abstract A practical and efficient synthesis of (±)-rivastigmine, which is an acetyl cholinesterase inhibitor of the carbamate family and has been approved for the treatment of Alzheimer's disease in more than 60 countries, was developed in three steps from cheap and commercially available 3-ethylphenol. The key step of the synthesis involved the NBS-promoted benzylic bromination of 3-ethylphenyl ethyl(methyl)carbamate. The target molecular was obtained in 71% overall yield without any traditional purification (column chromatography or crystallization). The reactions include esterification, benzylic bromination, substitution reaction.

Keywords rivastigmine; benzylic bromination; 3-ethylphenol; synthesis; Wohl-Ziegler reaction

阿尔茨海默症是一个以短时间失去记忆为特征的病症^[1]. 利斯的明、加兰他敏和多奈哌齐是临床应用最广的三种药物. 利斯的明(图 1)作为氨基甲酸酯类乙酰胆碱酯酶抑制剂, 在全球超过 60 个国家被批准用于治疗阿尔茨海默症.

自 Albert Enz 等^[2a]1987 年首次合成利斯的明以来, 众多化学合成工作者对其表现出了浓厚的兴趣^[2]. 除了不对称拆分策略以外, 在过去的三十年里, 已经发展出了好几种不对称合成策略; 这些策略包括: 化学酶催化的动态动力学拆分^[2b,2c], 应用 ω -转氨酶的化学酶法^[2d], 从手性 α -甲基苄胺出发的不对称还原胺化^[2e], 二乙基锌对亚胺的不对称加成^[2f], 铈催化芳酮的不对称还原^[2g]

图 1 三种治疗老年痴呆症药物的结构
Figure 1 Structures of three AD drugs

* E-mail: liuhm@zzu.edu.cn

Received November 17, 2012; revised January 10, 2013; published online January 21, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81172937, U1204206), the New Teachers' Fund for Doctor Stations, Ministry of Education (No. 20114101120013) and the China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 20100480857, 201104402).

国家自然科学基金(Nos. 81172937, U1204206)、教育部博士点新教师基金(No. 20114101120013)和博士后基金(Nos. 20100480857, 201104402)资助项目.

等. 虽然利斯的明的不对称合成方法报道了很多, 但是合成利斯的明消旋体再进行拆分仍然是最适合工业化生产的方法, 因此, 研究利斯的明消旋体的高效合成具有显著的实用价值.

Gaitonde Abhay 等^[3]2005 年报道了醇 **2** 通过溴代反应得到化合物 **1**, 再进行二甲胺取代反应合成利斯的明消旋体的路线(图 2). 该路线是合成利斯的明消旋体最有效的路线. 受到 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)参与的 Wohl-Ziegler 反应高效合成达泊西汀的启发^[4], 以及我们在 NBS 促进的反应及合成抗老年痴呆药物加兰他敏等分子的研究兴趣^[5], 我们决定尝试用 NBS 为试剂的溴代反应来合成利斯的明消旋体. 我们设想能否从廉价的 3-乙基苯酚出发, 经过中间体 **3**, 以 Wohl-Ziegler 反应^[6]为关键步骤来合成利斯的明消旋体(图 2). 这里我们报道高效实用合成利斯消旋体的实验结果.

图 2 中间体 **1** 的反合成分析

Figure 2 Retrosynthetic analysis of intermediate **1**

1 结果与讨论

1.1 化合物 **3** 的合成

合成首先从 3-乙基苯酚出发, 合成氨基甲酸酯化合物 **3**. 如图 3 所示, 3-乙基苯酚在碱性条件下用 *N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酸氯酯化, 能够以 95% 的产率顺利得到化合物 **3**, 该实验不需要柱层析分离, 产物可以直接用于下一步反应. 在得到化合物 **3** 以后, 我们开始尝试 Wohl-Ziegler 反应.

1.2 溴代反应条件的优化

如表 1 所示, 尝试了不同的反应条件以得到满意的实验结果. 首先尝试了以正己烷为溶剂, NBS/过氧化苯甲酰(BPO)的条件, 从粗产物的 NMR 图谱中, 观察到了预期的苯位取代产物 **1** 的信号. 但是, 由于溴代产物 **1** 的极性附近有未知的副产物, 通过柱层析分离较为困难, 所以尝试通过直接先用二甲胺取代, 将溴代产物转化为终产物后再分离以简化实验操作. 通过简单水相酸-碱调节和液-液萃取, 能够以 48% 的产率直接得到目标产物(Entry 1). 在 AIBN 为催化剂或者 CCl_4 为溶剂的

试

表 1 化合物 **3** 的溴代反应研究^a
Table 1 Studies on the key bromination of **3**

Entry	NBS/equiv.	Catalyst/equiv.	Solvent	Yield ^b /%
1	2.0	BPO (0.1)	Hexane	48
2	2.0	BPO (0.1)	CCl_4	33
3	2.0	AIBN (0.1)	CCl_4	51
4	2.0	AIBN (0.1)	Hexane	50
5	1.5	BPO (0.05)	Hexane	53
6	1.1	BPO (0.03)	Hexane	75
7	1.1	AIBN (0.03)	Hexane	52
8	1.1	No catalyst	Hexane	21

^a AIBN = azodiisobutyronitrile; ^b Total yield of **4** from **3**.

验中, 都可以得到相似的结果(Entries 2~4). 由于 CCl_4 存在较大的毒性, 选择正己烷进行后续的实验. 通过试剂比例的考察, 我们发现 NBS/BPO 的比例为 1.1/0.03 时能够以最高 75% 的产率得到目标产物(Entry 6). 如果没有催化剂, 也能够得到目标产物, 但是产率明显降低(Entry 8).

2 结论

至此, 我们发展了一条高效实用的合成利斯的明消旋体的方法, 从商业廉价易得的 3-乙基苯酚出发, 以 Wohl-Ziegler 反应为关键步骤, 通过 3 步反应以 71% 的总产率得到目标产物. 整个实验操作不需要柱层析或者重结晶纯化. 我们目前正在进行利斯的明的不对称合成以及用 NBS 参与的反应在其他分子合成中的应用(图 3).

图 3 利斯的明的合成路线

Figure 3 Total synthesis of (±)-rivastigmine **4**

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 Bruker-400 型核磁共振仪在 400 MHz 和 100 MHz 测定, TMS 为内标. 高分辨质谱以 BrukerApexII 型质谱仪测定, ESI 源. 红外谱图由 Bruker Vector-22 FTIR 型红外光谱仪, KBr 压片法测定. 薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200~300 目柱层析硅胶. 实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-甲基-*N*-乙基胺基甲酸-3-乙基苯酯(3)的合成

室温下, *N*-甲基-*N*-乙基-胺基甲酰氯(13.3 g, 110 mmol, 1.1 equiv.)滴加到 3-乙基苯酚(12.2 g, 100 mmol)和 K_2CO_3 (41.5 g, 0.3 mol, 3.0 equiv.)的丙酮(130 mL)混悬溶液中. 反应液在 60 °C 搅拌回流 7 h 后, 冷却至室温后过滤, 滤饼用 EtOAc (50 mL)洗涤. 滤液减压浓缩至干后加入水(20 mL)和 EtOAc (50 mL). 水相用 EtOAc (50 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, Na_2SO_4 干燥后减压浓缩得到油状物化合物 3 (19.7 g, 产率 95%). 该化合物直接用于下一步反应, 不需要进一步的纯化. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17~1.25 (m, 6H), 2.65 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.98, 3.06 (2 $\times$ s, 3H), 3.38 (2 $\times$ q, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.91~7.03 (m, 3H), 7.25 (apparent t, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.8, 15.2, 28.6, 33.9, 44.0, 118.9, 121.1, 124.6, 128.9, 145.6, 151.5, 154.6; IR ν : 3433, 2968, 2934, 1724, 1478, 1399, 1236, 1164 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}-\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.1157, found 230.1156.

3.2.2 *N*-甲基-*N*-乙基胺基甲酸-3-(1-溴乙基)苯酯(1)的合成

NBS (0.95 g, 5.31 mmol, 1.1 equiv.)加入到化合物 3 (1 g, 4.83 mmol)和 BPO (0.038 g, 0.16 mmol, 0.033 equiv.)的正己烷(30 mL)溶液中. 反应液在 85 °C 搅拌回流 3 h 后冷却至室温, 体系浓缩至干后加入 EtOAc (30 mL), 有机相依次用水(10 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤后用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干后得到油状物化合物 1 的粗品(1.40 g). 化合物 1 直接用于下一步反应, 少量的纯样品通过柱层析得到 [*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)]=10:1]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (2 $\times$ t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.00, 3.07 (2 $\times$ s, 3H), 3.44 (2 $\times$ q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.18 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.04~7.06 (m, 1H), 7.19~7.34 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.8, 26.7, 34.0, 44.1, 48.7, 120.2, 121.7,

123.5, 129.4, 144.4, 151.5, 154.2; IR ν : 3431, 2974, 2933, 1722, 1478, 1399, 1235, 1163 cm^{-1} ; HRMS (ES) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 308.0262, found 308.0263.

3.2.3 里斯的明消旋体 *N*-甲基-*N*-乙基胺基甲酸-3-(1-二甲胺基)乙基苯酯(4)的合成

二甲胺盐酸盐(0.21 g, 2.62 mmol, 2.5 equiv.)加到化合物 1 (0.3 g, 1.05 mmol)和 Na_2CO_3 (0.28 g, 2.62 mmol, 2.5 equiv.)的 DMF (8 mL)溶液中. 反应体系在 33 °C 搅拌 7 h 后, 加入水(8 mL)淬灭, 用 EtOAc (16 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用 1 mol/L 的 HCl 调 pH=1 后, 有机相用 1 mol/L HCl (10 mL $\times$ 2)萃取. 合并水相, 用 1 mol/L NaOH 调 pH=8 后用 EtOAc (20 mL $\times$ 3)萃取. 合并有机相依次用水(15 mL)、饱和食盐水(15 mL)洗, Na_2SO_4 干燥后减压浓缩后即得到油状物化合物 4 (0.19 g, 两步产率 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.17~1.25 (m, 3H), 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.99, 3.06 (2 $\times$ s, 3H), 3.25 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.44 (2 $\times$ q, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 7.00~7.13 (m, 3H), 7.29 (apparent t, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 12.8, 20.0, 34.0, 43.2, 44.0, 65.6, 120.3, 120.7, 124.2, 128.9, 145.6, 151.5, 154.6; IR ν : 3428, 2976, 2817, 2769, 1725, 1456, 1399, 1230, 1165 cm^{-1} . HRMS (ES) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.1760, found 251.1757.

References

- [1] Shukla, V. K.; Otten, N.; Coyle, D. *Tech. Rep.* **2000**, 11, 1.
- [2] For the synthesis of rivastigmine: (a) Albert, E. UK patent GB 2203040, **1987** [*Chem. Abstr.* **1989**, 111, 18762]. (b) Mangas-Sánchez, J.; Rodríguez-Mata, M.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5304.
- (c) Han, K.; Kim, C.; Park, J.; Kim, M.-J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3105.
- (d) Fuchs, M.; Koszelewski, D.; Tauber, K.; Kroutil, W.; Faber, K. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5500.
- (e) Hu, M.; Zhang, F.-L.; Xie, M.-H. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1527.
- (f) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14260.
- (g) Fieldhouse, R. *WO 2005058804*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 97092].
- [3] Abhay, G.; Mangesh, M.; Pawar, S. R. *WO 2005/061446*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 77963].
- [4] Robertson, D. W.; Thompson, D. C.; Wong, D. T. *EP 0288188*, **1988** [*Chem. Abstr.* **1989**, 110, 114467].
- [5] (a) Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q.; Song, Z.-L.; Zhang, E.; Shi, L.; Wang, M.; Wang, B.; Zhang, S.-Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4691.
- (b) Hu, X.-D.; Tu, Y.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C.-A.; Wang, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1823.
- (c) Liu, J.-D.; Wang, S.-H.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Zhang, Y.-Q. *Synlett* **2009**, 3040.
- [6] For seminal publications and review of Wohl-Ziegler reaction: (a) Wohl, A. *Ber.* **1919**, 52B, 51.
- (b) Ziegler, K.; Spath, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann,

E. *Ann.* **1942**, 551, 80.

(c) Djerassi, C. *Chem. Rev.* **1948**, 43, 271.

For highlights on Wohl-Ziegler reaction in total synthesis: (d) Gan, T.; Liu, R.; Yu, P.; Zhao, S.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62,

9298.

(e) Mu, F.; Lee, D. J.; Pryor, D. E.; Hamel, E.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4774.

(Zhao, X.)