



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101134738 B

(45) 授权公告日 2010.08.25

(21) 申请号 200710030658.7

1-14 页 .

(22) 申请日 2007.09.29

龙湘俊 等. 酒石酸卡巴拉汀的合成研究进展. 中南药学 4 5. 2006, 4(5), 369-371.

(73) 专利权人 暨南大学

审查员 黄克勤

地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大道
西 601 号

(72) 发明人 陈卫民 文富华

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 裴晖 陈燕娴

(51) Int. Cl.

C07C 271/44 (2006.01)

C07C 269/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1962624 A, 2007.05.16, 说明书第 1-5
页 .

WO 2004/037771 A1, 2004.05.06, 说明书第

权利要求书 3 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法, 该方法将间羟基苯甲醛进行酚羟基保护后与手性叔丁基亚磺酰胺反应生成 (R, E)-3- 甲氧基 - 苯亚甲基叔丁基磺酰胺, 再与甲基格氏试剂发生加成反应, 再依次经水解、 Eschweiler-Clarke 甲基化反应以及 BBr_3 脱甲基合成重要中间体 (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺, 再与甲乙氨基甲酰氯进行酯化, 得到 (S)- 卡巴拉汀。本发明反应步骤少, 每一步反应收率都较高, 基本上都在 90% 左右, 光学产率为 80.7% 。本发明整个合成路线收率达 21.85%, 远远高于外消旋拆分法合路线产率, 相对来说降低了成本, 减少了浪费。

1. 一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法,其特征在于包括如下步骤:以间羟基苯甲醛为起始原料,进行酚羟基保护后得到 3-甲氧基苯甲醛,与手性叔丁基亚磺酰胺反应生成 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺,再与甲基格氏试剂发生加成反应,生成具有光学活性的 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺,再依次经水解、Eschweiler-Clarke 甲基化反应以及 BBr_3 脱甲基合成重要中间体 (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺,再与甲乙氨基甲酰氯进行酯化,得到 (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯,即 (S)-卡巴拉汀。

2. 根据权利要求 1 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 3-甲氧基苯甲醛的合成

3-羟基苯甲醛在磁力搅拌下加热至 50~70℃,同时滴加硫酸二甲酯;加完后继续搅拌反应 10~30h,冷却至室温;萃取干燥,旋转蒸干,柱层析,得 3-甲氧基苯甲醛;所述 3-羟基苯甲醛与硫酸二甲酯的摩尔比为 1:1~1:2;

(2) (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺的合成

在氮气保护下,在叔丁基亚磺酰胺中加入无水硫酸铜,所述叔丁基亚磺酰胺与无水硫酸铜摩尔比为 1:2~1:4,最后加入 3-甲氧基苯甲醛,室温搅拌反应 10~30h;然后过滤,旋转蒸干,柱层析,得 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺;所述 3-甲氧基苯甲醛与叔丁基亚磺酰胺的摩尔比为 2:1~1:1;

(3) (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺的合成

将 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺在 -78~0℃ 搅拌下滴加到甲基碘化镁格氏试剂中,并继续搅拌反应 4~6h,然后使其自然升至室温,搅拌反应过夜;将反应液萃取,干燥,旋转蒸干,柱层析,得 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺;所述 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺与甲基碘化镁格氏试剂的摩尔比为 1:1~1:10;

(4) (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺的合成

将盐酸加到 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺中,所述 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺与盐酸的摩尔比为 1:1~1:5;室温搅拌反应 0.1~2h;减压浓缩,加盐酸,用二氯甲烷洗 2~3 次,合并有机相,用盐酸溶液萃取,合并水相,用氨水调 pH 至 8~11,萃取后合并有机相,干燥,旋转蒸干,得 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺;

(5) (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺的合成

在 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺中加入甲酸和甲醛,油浴 90℃ 搅拌反应 0.5~5h,然后再加入甲醛,继续反应 5~30h;停止反应,冷却至室温;加入盐酸溶液并搅拌,用二氯甲烷洗 2~3 次,合并有机相,有机相再用盐酸溶液萃取,合并水相;用氨水调 pH 至 8~11,萃取,合并有机相,干燥,旋转蒸干,得 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺;所述 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺:甲醛:甲酸的摩尔比为 1:2:10~1:100:500;

(6) (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺的合成

将 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺,氮气保护下冷却至 -78℃,搅拌下加入三溴化硼,继续保持该温度下搅拌 0.5~2h;然后升温至 -30~-10℃,搅拌反应 2~6h,

再升温至 -10℃, 加饱和碳酸氢钠淬灭反应; 然后萃取, 干燥, 柱层析, 得 (S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺; 所述 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺与三溴化硼的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 10;

(7) (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯即 (S)-卡巴拉汀的合成

(S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺中加入甲乙胺基甲酰氯, 所述甲乙胺基甲酰氯与 (S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 2, 室温搅拌反应 2 ~ 4h; 然后加乙醚提取, NaOH 溶液洗涤、水洗, 干燥; 旋转蒸干后, 得 (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯, 即 (S)-卡巴拉汀。

3. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (1) 的 3-甲氧基苯甲醛按下述方法合成: 将 50mmol 3-羟基苯甲醛和 15ml 甲醇溶液在磁力搅拌下加热至 65℃, 同时滴加 75mmol 硫酸二甲酯和 90mmol 氢氧化钾溶液, 加完后继续搅拌反应 24h, 停止反应, 冷却至室温, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸干, 柱层析, 得 3-甲氧基苯甲醛。

4. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (2) 的 (R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺按下述方法合成: 在氮气保护下, 将 20mmol 叔丁基亚磺酰胺加入 30ml 二氯甲烷, 磁力搅拌下加入 44mmol 无水硫酸铜, 最后加入溶于 10ml 二氯甲烷的 22mmol 3-甲氧基苯甲醛, 室温搅拌反应 24h, 停止搅拌, 砂心漏斗过滤, 旋转蒸干, 柱层析, 得 (R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺。

5. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (3) 的 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺按下述方法合成:

将 40.6mmol 镁片和催化量碘在氮气保护下加入 10ml 无水乙醚, 然后加入 0.5ml 碘甲烷乙醚溶液, 待反应引发, 碘的黄色退去后, 开动磁力搅拌, 并在 29 ~ 31℃ 下滴加 40mmol 碘甲烷与 20ml 乙醚的混合液, 滴加完后继续搅拌反应至镁完全消失, 得到甲基碘化镁格氏试剂;

将上述制得的甲基碘化镁格氏试剂冷却至 -48℃, 搅拌下缓慢滴加 6.69mmol (R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺的 33ml 二氯甲烷溶液, 加完后保持 -48℃ 下搅拌反应 4 ~ 6h, 然后使其自然升至室温, 搅拌反应过夜。将反应液倒入 200ml 饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸镁干燥, 旋转蒸干, 柱层析, 得 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺。

6. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (4) 的 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺按下述方法合成: 将 2.14ml 甲醇和盐酸 /1,4-二氧六环溶液 6.4mmol 加到 3.2mmol (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺中, 室温搅拌反应 0.5h, 减压浓缩, 加 10ml 盐酸, 用二氯甲烷洗 3 次, 合并有机相, 用 2mol/L 盐酸溶液萃取, 合并水相, 用氨水调 pH 至 9, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 旋转蒸干, 得 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺。

7. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)-卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (5) 的 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺按下述方法合成: 在 1.66mmol (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺中加入 191mmol 浓度为 88% 的甲酸和 50mmol 浓度

为 38% 甲醛, 油浴 90℃ 搅拌反应 1h, 然后再加入 48mmol 浓度为 38% 甲醛, 继续反应 26h, 停止反应, 冷却至室温, 加入 10ml 3mol/L 盐酸溶液, 并搅拌; 用二氯甲烷洗 3 次, 合并有机相, 有机相再用 2mol/L 盐酸溶液萃取, 合并水相; 用氨水调 pH 至 9, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 旋转蒸干, 得 (S)-1-(3- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基乙胺。

8. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (6) 的 (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺按下述方法合成: 将 0.6mmol (S)-1-(3- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基乙胺溶于 13ml 二氯甲烷中, 在氮气保护下冷却至 -78℃, 搅拌下加入 3.6mmol 三溴化硼, 继续保持该温度下搅拌 0.5h, 然后升温至 -20℃, 搅拌反应 4h, 再升温至 -12℃, 加 20ml 饱和碳酸氢钠淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 并用无水硫酸钠干燥; 柱层析, 得 (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺。

9. 根据权利要求 2 所述的一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法, 其特征在于, 所述步骤 (7) 的 (S)-N- 乙基 -3-[(1- 二甲氨基) 乙酰]-N- 甲基氨基甲酸苯酯即 (S)- 卡巴拉汀按下述方法合成: 在 0.12mmol (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺中加入 0.25ml THF, 然后加入 0.13mmol NaH, 充分混合后, 加入 0.13mmol 甲乙胺基甲酰氯, 室温搅拌反应 2h, 回收 THF 后, 加乙醚提取, 0.1mol/L NaOH 溶液洗涤、水洗, 无水硫酸镁干燥, 旋转蒸干后, 得 (-)-(S)-N- 乙基 -N- 甲基氨基甲酸 (3-[1-(二甲基氨基) 乙基] 苯基) 酯即 (S)- 卡巴拉汀。

一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于手性药物合成技术领域,特别涉及合成光学纯 (S)- 卡巴拉汀的方法,具体是指一种 (S)- 卡巴拉汀的不对称合成方法。

背景技术

[0002] 卡巴拉汀 (Rivastigmine) 是新型抗老年痴呆药物,由于卡巴拉汀是含有一个手性碳的化合物,具有 (R)- 和 (S)- 两种对映异构体。 (S)- 卡巴拉汀是其活性成分。其合成方法有两类 :1) 外消旋拆分 ;2) 不对称合成。现有的合成方法大多以外消旋拆分法来合成。代表文献有 :“Preparation and use of phenylcarbamate cholinergic agonists as central nervous agents(即苯基氨基甲酸酯类似胆碱激动剂作为中枢神经药物的制备和用途)” (Albert, E. DE 3805744, 1988) ;“酒石酸卡巴拉汀的合成研究” (蒋咏文, 华正茂, 谢立华, Princeisaac K. A. 杨利萍。华东师范大学学报, 2001, 1, 61-65) ;“Process for preparing (−)-(S)-3-[1-(dimethylamino) ethyl]phenyl N-ethyl-N-methylcarbamate (rivastigmine) (即 (−)-(S)-N- 乙基 -N- 甲基氨基甲酸 (3-[1-(二甲基氨基) 乙基] 苯基) 酯 (卡巴拉汀) 的制备工艺)” (Stepankova, H. ;Hajicek, J. ;Simek, S. CZ293014, 2004.) ;“Process for the preparation of aminoalkylphenyl carbamates in particular rivastigmine hydrogentartrate(即卡巴拉汀酒石酸盐以及氨基甲酸 (氨基烷基苯基) 酯的制备工艺)” (Gaitonde, A. ;Mangle, M. GB 2409453, 2005.)。上述这类外消旋拆分法工艺由于多次拆分而使得产率较低,生产成本较高。

[0003] 不对称合成法的文献有“Stereoselective process for the preparation of tertiary amines attached to a secondary carbon center using a chiral transitionmetal transfer hydrogenation catalyst(使用手性过渡金属转移氢化催化剂进攻仲碳中心立体选择性制备叔胺的工艺)” (Fieldhouse, R. WO 2005058804, 2005.) ;“Synthesis of Tritium, Deuterium, and Carbon-14 Labeled (S)-N-Ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]carbamic acid, phenyl ester, (L)-2,3-dihydroxybutanedioic acid salt (SDZ ENA 713 hta), an Investigational Drug for the Treatment of Alzheimer's Disease(即氚、氘、碳-14 标记的 (S)-N- 乙基 -N- 甲基氨基甲酸 (3-[1-(二甲基氨基) 乙基] 苯基) 酯 (L)-2,3- 二羟基丁二酸盐 (SDZ ENA 713 hta) 治疗 Alzheimer 痘的探针药物的合成)” (Ciszewska, G ;Pfefferkom, H. ;Tang, Y. S. ;Jones, L. ;Tarapata, R. ;Sunay, U. B. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1997, 39, 651-668.)。上述这类不对称合成工艺都存在着一些问题,如 :原料价格昂贵、不易得,条件苛刻,难以在工业化中实现等。

[0004] 手性叔丁基亚磺酰胺为 1997 年由 Ellman 教授发现的新的手性源,为手性胺的等价物,具有高不对称诱导性和反应后叔丁基亚磺酰基易于除去等优点,近年来在不对称合成中具有广泛的应用。但未见用于卡巴拉汀合成的文献报道。

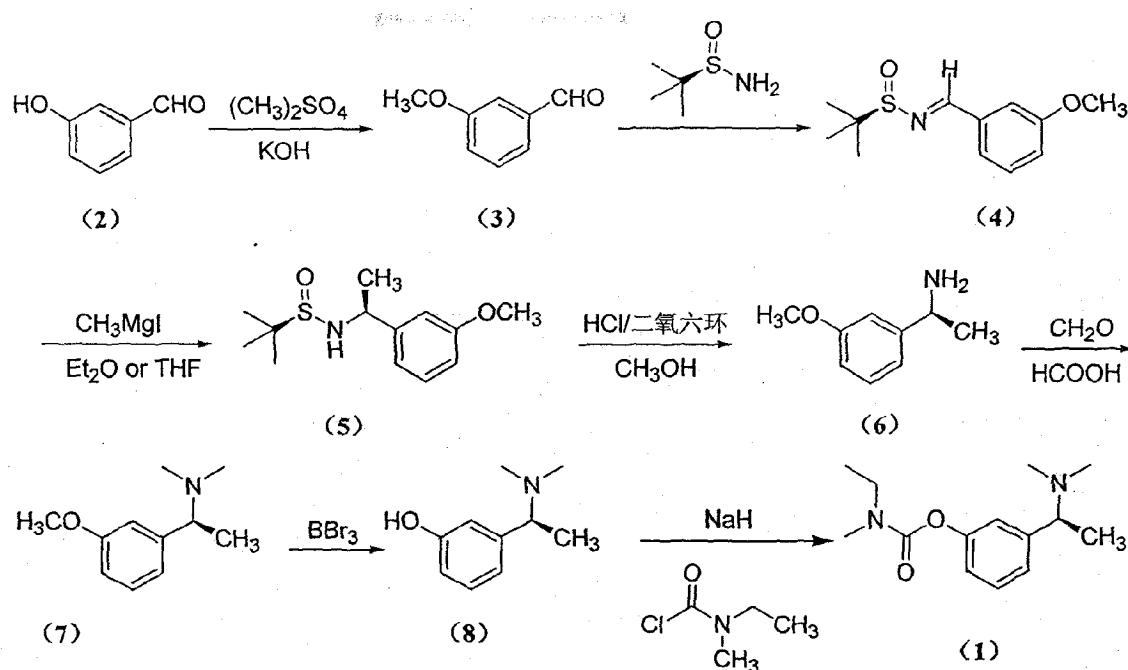
发明内容

[0005] 为了解决上述现有技术的不足之处,本发明的目的在于提供一种合成手性(S)-卡巴拉汀的不对称合成方法,本发明制备获得的手性(S)-卡巴拉汀达到光学纯,符合药品质量标准,而且成本大为下降。

[0006] 本发明以间羟基苯甲醛为起始原料,对酚羟基保护后,以手性叔丁基亚磺酰胺为导向试剂进行不对称合成,生成(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4),再与中间体甲乙胺基甲酰氯进行酯化,最终合成(S)-卡巴拉汀。

[0007] 本发明的目的通过下述技术方案实现:一种(S)-卡巴拉汀的不对称合成方法,包括如下步骤:以间羟基苯甲醛(2)为起始原料,进行酚羟基保护后得到3-甲氧基苯甲醛(3),与手性叔丁基亚磺酰胺反应生成(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4),再与甲基格氏试剂发生加成反应,生成具有光学活性的(R)-N-(S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5),再依次经水解、Eschweiler-Clarke甲基化反应以及BBr₃脱甲基合成重要中间体(S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺(8),再与甲乙氨基甲酰氯进行酯化,得到(-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯(即(S)-卡巴拉汀(1)),具体合成路线如下:

[0008]



[0009] 上述(S)-卡巴拉汀的不对称合成方法,包括如下步骤:

[0010] (1)3-甲氧基苯甲醛(3)的合成

[0011] 3-羟基苯甲醛(2)在磁力搅拌下加热至50~70℃,同时滴加硫酸二甲酯;加完后继续搅拌反应10~30h,冷却至室温;萃取干燥,旋转蒸干,柱层析,得3-甲氧基苯甲醛(3);所述3-羟基苯甲醛与硫酸二甲酯的摩尔比为1:1~1:2。

[0012] (2)(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4)的合成

[0013] 在氮气保护下,在叔丁基亚磺酰胺中加入无水硫酸铜,所述叔丁基亚磺酰胺与无水硫酸铜摩尔比为1:2~1:4,最后加入3-甲氧基苯甲醛(3),室温搅拌反应10~30h;然后过滤,旋转蒸干,柱层析,得(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4);所述3-甲

氧基苯甲醛与叔丁基亚磺酰胺的摩尔比为 2 : 1 ~ 1 : 1。

[0014] (3) (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5) 的合成

[0015] 将 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4) 在 -78 ~ 0℃ 搅拌下滴加到甲基碘化镁格氏试剂中，并继续搅拌反应 4 ~ 6h，然后使其自然升至室温，搅拌反应过夜；将反应液萃取，干燥，旋转蒸干，柱层析，得 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5)；所述 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4) 与甲基碘化镁格氏试剂的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 10。

[0016] (4) (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6) 的合成

[0017] 将盐酸加到 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5) 中，所述 (R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺与盐酸的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 5；室温搅拌反应 0.1 ~ 2h；减压浓缩，加盐酸，用二氯甲烷洗 2 ~ 3 次，合并有机相，用盐酸溶液萃取，合并水相，用氨水调 pH 至 8 ~ 11，萃取后合并有机相，干燥，旋转蒸干，得 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6)。

[0018] (5) (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺(7) 的合成

[0019] 在 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6) 中加入甲酸和甲醛，油浴 90℃ 左右搅拌反应 0.5 ~ 5h，然后再加入甲醛，继续反应 5 ~ 30h；停止反应，冷却至室温；加入盐酸溶液并搅拌，用二氯甲烷洗 2 ~ 3 次，合并有机相，有机相再用盐酸溶液萃取，合并水相；用氨水调 pH 至 8 ~ 11，萃取，合并有机相，干燥，旋转蒸干，得 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺(7)；所述 (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6)：甲醛：甲酸的摩尔比为 1 : 2 : 10 ~ 1 : 100 : 500。

[0020] (6) (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺(8) 的合成

[0021] 将 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺(7)，氮气保护下冷却至 -78℃，搅拌下加入三溴化硼，继续保持该温度下搅拌 0.5 ~ 2h；然后升温至 -30 ~ -10℃，搅拌反应 2 ~ 6h，再升温至 -10℃ 左右，加饱和碳酸氢钠淬灭反应；然后萃取，干燥，柱层析，得 (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺(8)；所述 (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N, N-二甲基乙胺(7) 与三溴化硼的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 10。

[0022] (7) (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯((S)-卡巴拉汀)的合成

[0023] (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺(8) 中加入甲乙胺基甲酰氯，所述甲乙胺基甲酰氯与 (S)-1-(3-羟基苯基)-N, N-二甲基乙胺的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 2，室温搅拌反应 2 ~ 4h；然后加乙醚提取，NaOH 溶液洗涤、水洗，干燥；旋转蒸干后，得 (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸(3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基)酯(即 (S)-卡巴拉汀(1))。

[0024] 为了更好地实现本发明，所述步骤(1)的 3-甲氧基苯甲醛(3) 优选按下述方法合成：将 50mmol 3-羟基苯甲醛和 15ml 甲醇溶液在磁力搅拌下加热至 65℃ 左右，同时滴加 75mmol 硫酸二甲酯和 90mmol 氢氧化钾溶液，加完后继续搅拌反应 24h，停止反应，冷却至室温，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，旋转蒸干，柱层析，得 3-甲氧基苯甲醛(3)。

[0025] 所述步骤(2)的 (R, E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4) 优选按下述方法合成：在氮气保护下，将 20mmol 叔丁基亚磺酰胺加入 30ml 二氯甲烷，磁力搅拌下加入 44mmol 无水硫酸铜，最后加入溶于 10ml 二氯甲烷的 22mmol 3-甲氧基苯甲醛，室温搅拌反应 24h，

停止搅拌，砂心漏斗过滤，旋转蒸干，柱层析，得 (R, E)-3- 甲氧基 - 苯亚甲基叔丁基磺酰胺 (4)。

[0026] 所述步骤 (3) 的 (R)-N-((S)-1-(3- 甲氧基苯基) 乙基)-2- 叔丁基磺酰胺 (5) 优选按下述方法合成：

[0027] 将 40.6mmol 镁片和催化量碘在氮气保护下加入 10ml 无水乙醚，然后加入几滴 (约 0.5ml) 碘甲烷乙醚溶液，待反应引发，碘的黄色退去后，开动磁力搅拌，并在 29 ~ 31℃ 下缓慢滴加 40mmol 碘甲烷与 20ml 乙醚的混合液，滴加完后继续搅拌反应至镁完全消失，得到甲基碘化镁格氏试剂；

[0028] 将上述制得的甲基碘化镁格氏试剂冷却至 -48℃，搅拌下缓慢滴加 6.69mmol (R, E)-3- 甲氧基 - 苯亚甲基叔丁基磺酰胺 (4) 的 33ml 二氯甲烷溶液，加完后保持 -48℃ 下搅拌反应 4 ~ 6h，然后使其自然升至室温，搅拌反应过夜。将反应液倒入 200ml 饱和氯化铵溶液中，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸镁干燥，旋转蒸干，柱层析，得 (R)-N-((S)-1-(3- 甲氧基苯基) 乙基)-2- 叔丁基磺酰胺 (5)。

[0029] 所述步骤 (4) 的 (S)-1-(3- 甲氧基) 苯基乙胺 (6) 优选按下述方法合成：将 2.14ml 甲醇和盐酸 /1,4- 二氧六环溶液 (2.14ml, 6.4mmol) 加到 3.2mmol (R)-N-((S)-1-(3- 甲氧基苯基) 乙基)-2- 叔丁基磺酰胺 (5) 中，室温搅拌反应 0.5h，减压浓缩，加 10ml 盐酸，用二氯甲烷洗 3 次，合并有机相，用 2mol/L 盐酸溶液萃取，合并水相，用氨水调 pH 至 9 左右，用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，旋转蒸干，得 (S)-1-(3- 甲氧基) 苯基乙胺 (6)。

[0030] 所述步骤 (5) 的 (S)-1-(3- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (7) 优选按下述方法合成：在 1.66mmol (S)-1-(3- 甲氧基) 苯基乙胺 (6) 中加入 191mmol 商品浓度为 88% 的甲酸和 50mmol 商品浓度为 38% 甲醛，油浴 90℃ 左右搅拌反应 1h，然后再加入 48mmol 体积浓度为 38% 甲醛，继续反应 26h，停止反应，冷却至室温，加入 10ml 13 mol/L 盐酸溶液，并搅拌；用二氯甲烷洗 3 次，合并有机相，有机相再用 2mol/L 盐酸溶液萃取，合并水相；用氨水调 pH 至 9 左右，用二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸镁干燥，旋转蒸干，得 (S)-1-(3- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (7)。

[0031] 所述步骤 (6) 的 (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (8) 优选按下述方法合成：将 0.6mmol (S)-1-(3- 甲氧基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (7) 溶于 13ml 二氯甲烷中，在氮气保护下冷却至 -78℃，搅拌下加入 3.6mmol 三溴化硼，继续保持该温度下搅拌 0.5h，然后升温至 -20℃，搅拌反应 4h，再升温至 -12℃，加 20ml 饱和碳酸氢钠淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，并用无水硫酸钠干燥；柱层析，得 (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (8)。

[0032] 所述步骤 (7) 的 (S)-N- 乙基-3-[(1- 二甲氨基) 乙酰]-N- 甲基氨基甲酸苯酯 ((S)-卡巴拉汀，(1)) 优选按下述方法合成：在 0.12mmol (S)-1-(3- 羟基苯基)-N, N- 二甲基乙胺 (8) 中加入 0.25ml THF，然后加入 0.13mmol NaH，充分混合后，加入 0.13mmol 甲乙氨基甲酰氯，室温搅拌反应 2h，回收 THF 后，加乙醚提取，0.1mol/L NaOH 溶液洗涤、水洗，无水硫酸镁干燥，旋转蒸干后，得 (-)-(S)-N- 乙基 -N- 甲基氨基甲酸 (3-[1-(二甲氨基) 乙基] 苯基) 酯 (即 (S)- 卡巴拉汀 (1))。

[0033] 本发明与现有技术相比，具有如下优点和有益效果：

[0034] 1、本发明采用不对称合成方法，反应步骤少，每一步反应收率都较高，基本上都在

90%左右,光学产率为80.7%。

[0035] 2、卡巴拉汀的整个合成路线收率达21.85%,远远高于外消旋拆分法合路线产率(6.23%),相对来说降低了成本,减少了浪费。

[0036] 3、本发明方法与现有的不对称合成法相比,还具有原料易得、价格便宜;反应条件较温和,操作简单等优点,均可在工业化生产中实现。

具体实施方式

[0037] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0038] 实施例1

[0039] (1)3-甲氧基苯甲醛(3)的合成

[0040] 在250ml三颈瓶中,加入3-羟基苯甲醛(6.10g,50mmol)和15ml甲醇溶液,磁力搅拌下加热至65℃左右,同时滴加硫酸二甲酯(7.41ml,75mmol)和氢氧化钾溶液(KOH(5.04g,90mmol),8ml水)。加完后继续搅拌反应24h,停止反应,冷却至室温。乙酸乙酯萃取(15ml×3),无水硫酸钠干燥,旋转蒸干,柱层析,得黄色油状物3-甲氧基苯甲醛(3)(5.76g,收率:84.1%)。

[0041] (2)(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4)的合成

[0042] 在氮气保护下,称取叔丁基亚磺酰胺(2.40g,20mmol)和无水硫酸铜(7.00g,44mmol),将叔丁基亚磺酰胺放入100ml三颈瓶中,加入30ml二氯甲烷,磁力搅拌下加入无水硫酸铜,最后将溶于10ml二氯甲烷的3-甲氧基苯甲醛(3.2g,22mmol)加入上述三颈瓶中,室温搅拌反应24h。停止搅拌,砂心漏斗过滤,旋转蒸干,柱层析,得黄色油状物(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4)(4.48g,收率:93.7%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.25(s,9H,CH₃),3.85(s,3H,OCH₃),7.06(dd,1H,ArH),7.39(m,3H,ArH),8.24(s,1H,CH);MS,m/z240.2(M+H⁺)。

[0043] (3)(R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5)的合成

[0044] 将打磨并剪碎的镁片(0.97g,40.6mmol)和催化量碘,放入250ml三颈瓶中,氮气保护下加入10ml无水乙醚,然后加入几滴(约0.5ml)碘甲烷乙醚溶液,待反应引发,碘的黄色退去后,开动磁力搅拌,并在29~31℃下缓慢滴加碘甲烷(5.74g,40mmol)与乙醚(20ml)的混合液,滴加完后继续搅拌反应至镁完全消失,得到甲基碘化镁格氏试剂。

[0045] 将上述制得的甲基碘化镁格氏试剂冷却至-48℃,搅拌下缓慢滴加(R,E)-3-甲氧基-苯亚甲基叔丁基磺酰胺(4)(1.60g,6.69mmol)的二氯甲烷(33ml)溶液,加完后保持-48℃下搅拌反应4~6h,然后使其自然升至室温,搅拌反应过夜。将反应液倒入200ml饱和氯化铵溶液中,用乙酸乙酯萃取(10ml×3),无水硫酸镁干燥,旋转蒸干,柱层析,得白色固体(R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5)(1.57g,收率:91.8%);¹H NMR(CDCl₃) δ 1.11(s,9H,CH₃),1.43(d,J=6.7Hz,3H,CH₃),3.44(d,J=3.4Hz,1H,NH),3.68(s,3H,OCH₃),4.37(q,J=6.6Hz,1H,CH),6.69(m,1H,ArH),6.72(s,1H,ArH),6.82(d,J=7.4Hz,1H,ArH),7.14(t,J=7.8Hz,1H,ArH);¹³C NMR(CDCl₃) δ 22.5,25.1,54.7,55.1,55.5,76.7,77.0,77.3,112.5,112.8,119.2,129.5,145.2,159.7;MS,m/z 256.4(M+H⁺);元素分析计算值:(C₁₃H₂₁O₂SN)C:61.14%;H:8.29%;N:5.48%;S:12.56%;测得值:C,61.88%;H,8.73%;N,5.46%;S,12.53%。

[0046] (4) (S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6)的合成

[0047] 将2.14ml甲醇和盐酸/1,4-二氧六环溶液(2.14ml,6.4mmol)加到盛有(R)-N-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-2-叔丁基磺酰胺(5)(0.82g,3.2mmol)的100ml单颈瓶中,室温搅拌反应0.5h。减压浓缩,加10ml盐酸(3mol/L),用二氯甲烷(10ml×3)洗3次,合并有机相,用盐酸溶液(2mol/L,10ml×3)萃取,合并水相,用氨水调pH至9左右,用二氯甲烷(10ml×5)萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥,旋转蒸干,得黄色油状物(S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺(6)(0.47g,收率:97.9%);¹H NMR(CDCl₃) δ 1.36(d,J=6.6Hz,3H,CH₃),1.57(s,2H,NH₂),3.79(s,3H,OCH₃),4.07(q,J=6.6Hz,1H,CH),6.76(m,1H,ArH),6.91(m,2H,ArH),7.24(m,1H,ArH);MS,m/z 152.2(M+H⁺)。

[0048] (5) (S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺(7)的合成

[0049] 在盛有(S)-1-(3-甲氧基)苯基乙胺6(0.25g,1.66mmol)的100ml三颈瓶中加入浓度为88%(体积百分数)的甲酸(10ml,191mmol)和浓度为38%(体积百分数)甲醛(4ml,50mmol),油浴90℃左右搅拌反应1h,然后再加入浓度为38%(体积百分数)甲醛(3.8ml,48mmol),继续反应26h。停止反应,冷却至室温。加入10ml盐酸溶液(3mol/L),并搅拌。用二氯甲烷(10ml×3)洗3次,合并有机相,有机相再用盐酸溶液(2mol/L,10ml×3)萃取,合并水相。用氨水调pH至9左右,用二氯甲烷(10ml×5)萃取,合并有机相,无水硫酸镁干燥,旋转蒸干,得黄色油状物(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺(7)(0.25g,收率:84.2%);¹H NMR(CDCl₃) δ 1.35(d,J=6.65Hz,3H,CH₃),2.21(s,6H,NCH₃),3.19(q,J=6.67Hz,1H,CH),3.80(s,3H,-OCH₃),6.77(m,1H,CH),6.85(s,1H,CH),6.87(d,1H,CH),7.23(m,1H,CH);MS,m/z 179.8(M+H⁺)。

[0050] (6) (S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺(8)的合成

[0051] 将(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺(7)(0.11g,0.6mmol)溶于13ml二氯甲烷中,并倒入100ml三颈瓶中。氮气保护下冷却至-78℃,搅拌下迅速加入三溴化硼(0.34ml,3.6mmol),继续保持该温度下搅拌0.5h。然后升温至-20℃,搅拌反应4h,再升温至-12℃,加20ml饱和碳酸氢钠淬灭反应。用乙酸乙酯(10ml×4)萃取,并用无水硫酸钠干燥。柱层析,得白色晶体(S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺(8)(0.08g,收率:80.8%),回收原料(S)-1-(3-甲氧基苯基)-N,N-二甲基乙胺(7)0.01g(回收产率:90.9%);¹H NMR(CDCl₃) δ 1.39(d,J=6.8Hz,3H,CH₃),2.23(s,6H,N(CH₃)₂),3.28(q,J=6.8Hz,1H,CH),6.74(m,2H,ArH),6.83(s,1H,ArH),7.15(t,1H,J=7.8Hz,ArH)。

[0052] (7) (-)-(S)-N-乙基-N-甲基氨基甲酸[3-[1-(二甲基氨基)乙基]苯基]酯(卡巴拉汀,(1))的合成

[0053] 将(S)-1-(3-羟基苯基)-N,N-二甲基乙胺(8)(0.02g,0.12mmol)倒入50ml圆底烧瓶中,加入0.25mlTHF,然后加入NaH(0.0051g,0.13mmol),充分混合后,加入甲乙胺基甲酰氯(0.0155g,0.13mmol),室温搅拌反应2h。回收THF后,加乙醚提取,0.1mol/L NaOH溶液洗涤、水洗,无水硫酸镁干燥。旋转蒸干后,得黄色油状物(S)-卡巴拉汀(1)(0.0272g,收率:89.8%);¹H NMR(CDCl₃) δ 1.21(m,3H,CH₃),1.36(d,J=6.8Hz,3H,CH₃),2.20(s,6H,N(CH₃)₂),3.02(s,s,3H,NCH₃),3.25(q,J=6.7,1H,1H),3.43(m,2H,CH₂),7.01(d,J=8.4Hz,1H,ArH),7.07(s,1H,ArH),7.11(d,J=7.6Hz,1H,ArH),7.28(m,1H,ArH);MS,m/z 251.3(M+H⁺)。

[0054] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。