

瑞舒地尔关键中间体的合成工艺改进和优化

陈 铖¹, 邱 康¹, 丁 浩¹, 吴伟锋², 王方道², 陆 群^{1*}

[1. 西南交通大学 生命科学与工程学院, 四川 成都 610031; 2. 彩途文(上海)生化科技有限公司, 上海 201202]

摘要: 以 L-2-氨基-1-丙醇为原料, 用邻硝基苯磺酰氯 (NsCl) 保护其氨基后, 再与 3-氨基-1-丙醇进行取代反应, 仲氮用叔丁氧甲酰基 (Boc) 保护后, 经分子内 Mitsunobu 环合反应, 用十二硫醇脱去邻硝基苯磺酰基保护基, 生成瑞舒地尔关键中间体(S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷 (I)。改进后的工艺路线更为简短, 易于操作, 总收率提高到 46.4%, 手性异构体杂质 HPLC 含量<0.1%, 已用于中试放大生产。

关键词: 瑞舒地尔; 手性高哌嗪; L-2-氨基丙醇; 工艺改进; 精细化工中间体

中图分类号: TQ463 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 10-2155-06

Synthesis and condition optimization of key intermediate for ripasudil

CHEN Cheng¹, QIU Kang¹, DING Hao¹, WU Weifeng², WANG Fangdao², LU Qun^{1*}

[1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Chemvon Biotechnology (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201202, China]

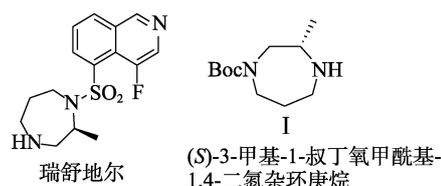
Abstract: Key intermediate (S)-3-methyl-1-*tert*-butylcarbonyl-1, 4-diaza cyclic heptane (I) for ripasudil was synthesized from intramolecular Mitsunobu cyclization reaction of intermediates, which was treated with *tert*-butoxyformyl (Boc) for secondary amine group protection and obtained from substitution reaction of 3-amino-1-propanol with L-2-amino-1-propanol, which was treated with *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride for amino group protection and *o*-nitrobenzenesulfonyl group protection was later removed by dodecanthiol in the last step. The improved process, with reducing manufacturing time and easier operation, led to total yield increased up to 46.4% and chiral isomer impurity HPLC content less than 0.1%. This improved process had been upscaled for pilot production.

Key words: ripasudil; chiral homopiperazine; L-2-aminopropanol; process improvement; fine chemical intermediates

瑞舒地尔^[1] (Ripasudil, 结构如下所示), 化学名为(S)-(-)-1-(4-氟异喹啉-5-磺酰基)-2-甲基-1,4-二氮杂环庚烷, 是一种异喹啉类 Rho 相关蛋白激酶抑制剂, 由日本兴和制药研发, 2014 年在日本首次上市, 是用于原发性开角型青光眼和眼高压的新型治疗药物^[2]。

瑞舒地尔由喹啉环与手性高哌嗪环(S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷通过磺酰胺键连接构成。目前, 文献报道的瑞舒地尔的合成方法有汇聚法^[3-7]和逐级串联法^[8]两种。汇聚法是先合成手性高哌嗪中间体 (I, 结构如下所示), 再与 4-氟

异喹啉-5-磺酰氯缩合得到产物。此方法路线短, 手性纯度高, 不需要手性拆分和柱层析, 易于工业化生产。逐级串联法是在 4-氟异喹啉-5-磺酰氯基础上逐级合成, 最后关环形成含高哌嗪环产物。此方法副产物多, 杂质多而复杂, 总收率低, 需要手性拆分和柱层析纯化, 不具工业化生产价值。

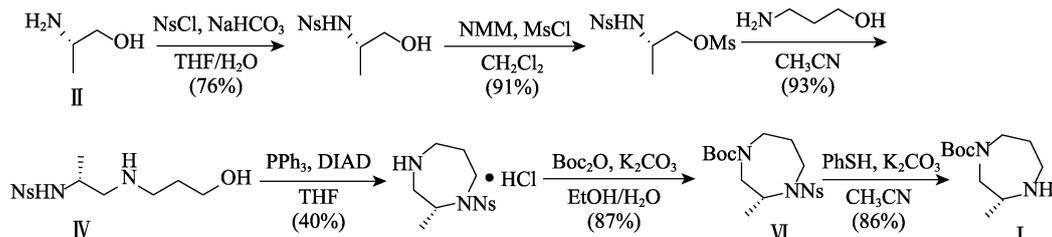


收稿日期: 2021-11-03; 定用日期: 2022-06-06; DOI: 10.13550/j.jxhg20211123

基金项目: 四川省科技支撑计划项目 (2015FZ0016)

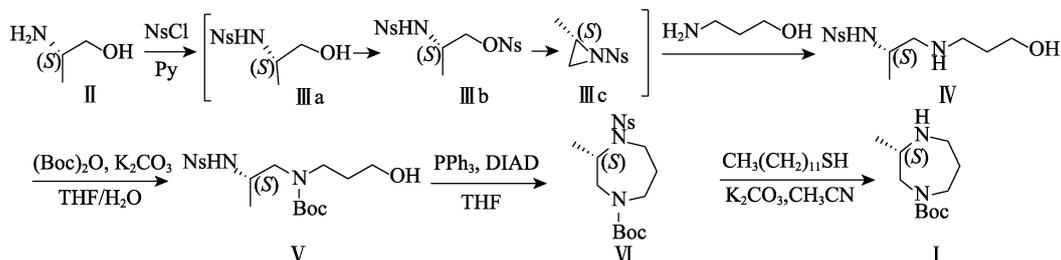
作者简介: 陈 铖 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: 15242990515@163.com。联系人: 陆 群 (1974—), 男, 副教授, E-mail: luqun1125@126.com。

目前,文献报道的合成中间体 I 的方法有两类。一类以 *N*-叔丁氧羰基乙二胺为原料^[4],经多步反应环合后,再进行手性拆分。此方法收率低,手性纯度不高,不具工业化价值;另一类采用(3*R*)-3-[(1*R*)-1-苄乙基]苯甲基氨基}丁酸甲酯^[6]、(3*R*)-3-氨基丁酸^[7]、L-2-氨基-1-丙醇^[9-10]等手性源分子作为起始原料,通过酯基酰胺化延长碳链,最终环合得到产物。其中,L-2-氨基-1-丙醇价廉易得,也是原研药公司日本兴和制药所报道路线的起始原料。该公司报道了两种



本文在日本兴和制药的合成路线基础上进行改进,采用 NsCl 保护 L-2-氨基-1-丙醇,不再进行羟基的二次保护,在关环阶段,改变原工艺顺序,先用叔丁氧羰基(Boc)对化合物IV的仲胺进行保护,再进行 Mitsunobu 环合,减少杂质生成,采用环保

基于不同保护基策略的路线:一种采用苄氧羰基(Cbz)保护氨基^[10],通过氢化钠经分子内 S_N2 反应成环,催化氢化脱除保护基;另一种以邻硝基苯磺酰氯(NsCl)^[11]作为保护基,采用温和的 Mitsunobu 氨基化反应环合成环,产物手性纯度高。但这两条反应路线均偏长,需要 6 步反应,L-2-氨基-1-丙醇需要进行两次保护,导致中间体 I 的总收率为 19%,收率偏低。原合成路线如下所示(NMM 为 *N*-甲基吗啉;MsCl 为甲磺酰氯;DIAD 为偶氮二甲酸二异丙酯):



的十二硫醇替代具有恶臭气味的原脱保护剂苯硫酚,进行邻硝基苯磺酰基的脱保护^[11]。本工艺不再对原工艺中 L-2-氨基-1-丙醇进行二次保护,缩短了合成路线,优化了工艺操作。以期提高收率的同时适于工业化生产。优化路线如下(Py 为吡啶):

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

L-2-氨基-1-丙醇、NsCl(质量分数 95.45%)、3-氨基-1-丙醇、三苯基膦(PPh₃)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、二碳酸二叔丁酯[(Boc)₂O]、十二硫醇,工业级,安耐吉化学试剂公司。其余试剂购自国药集团化学试剂有限公司,试剂均为化学纯。除下文特殊说明外,试剂使用前未经处理。

RY-1G 型熔点仪(天津天光光学仪器有限公司,未校正);ZNHW-II 型电子节能温控仪(上海予正仪器有限公司);SWG-1 旋光仪(上海精密科学仪器有限公司);岛津 HL20 高效液相色谱仪(日本岛津仪器公司);CHIRALPAK® AD-H 柱(日本 Daicel Chemical Industries 公司);Varian INOVA-400 MHz 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司);TSQ Quantiva 型质谱仪(美国 Thermo Scientific 公司)。

1.2 合成方法

1.2.1 (*S*)-*N*-[1-(3-羟丙基氨基)丙烷-2-基]-2-硝基苯磺酰胺(IV)的合成

将 L-2-氨基-1-丙醇(II)(30.0 g, 399.4 mmol)、

吡啶(66.4 g, 838.7 mmol)依次加入 2000 mL 三口瓶中,再加入二氯甲烷 500 mL,冰浴下将 NsCl 固体(194.8 g, 878.7 mmol)分 3 次加入,投料温度不超过 5 °C,反应投毕后先在冰浴下搅拌反应 10 min,35 °C 下继续反应 8 h,经 LCMS 检测无原料剩余,反应完毕,冰浴下降温至 -10 °C,加入 3-氨基-1-丙醇(61.1 g, 814.0 mmol),补充二氯甲烷 500 mL, N₂ 保护,再加入 K₂CO₃ 粉末(90.1 g, 652.2 mmol),保持在 -10 ~ -5 °C 下反应 4 h,反应结束后,抽滤,滤液用 200 mL 饱和 NaCl 溶液洗涤 2 次,无水 Na₂SO₄ 干燥,滤液减压浓缩,得到 101.4 g 棕黄色油状物 IV,收率 80.0%。¹HNMR 谱图与文献报道一致^[9]。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃), δ: 8.30~8.03(m, 1H), 7.94~7.61(m, 3H), 3.76(m, 3H), 2.97~2.71(m, 4H), 1.71~1.59(m, 2H), 1.10(d, J = 6.7 Hz, 3H)。

1.2.2 (*S*)-(3-羟丙基)-[2-(2-硝基苯磺酰胺基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(V)的合成

将化合物 IV(76.2 g, 240.1 mmol)、K₂CO₃ 粉末(39.8 g, 288.1 mmol)、150 mL 四氢呋喃、150 mL 水加入到 1000 mL 三口瓶中,反应温度 0~5 °C,滴

加 100 mL (Boc)₂O (55.0 g, 252.1 mmol) 的四氢呋喃溶液, 滴加完毕后, 室温继续反应 6 h, 反应结束, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 滤液减压浓缩, 得到 93.8 g 浅黄色油状物 V, 收率 93.6%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.52~3.48 (m, 1H), 3.27~2.13 (m, 4H), 1.69 (d, *J* = 19.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.20~0.94 (m, 3H)。

1.2.3 (S)-3-甲基-4-[(2-硝基苯基)磺酰基]-1-叔丁氧羰基-1,4-二氮杂环庚烷 (VI) 的合成

将化合物 V (90.0 g, 215.6 mmol)、DIAD (52.3 g, 258.7 mmol)、1400 mL 无水四氢呋喃加入 3000 mL 三口瓶中, N₂ 保护, 反应温度 0~5 °C, 分 3 次加入 PPh₃ (67.6 g, 258.7 mmol), 投料完毕后, 在冰浴下反应 4 h, 反应结束, 减压浓缩至干, 加入 150 mL 乙酸乙酯和 250 mL 石油醚进行结晶, 析出晶体为副产物三苯氧磷, 抽滤, 滤液浓缩得到黄色固体, 用水进行重结晶, 抽滤, 50 °C 烘箱干燥 4 h, 得到 67.3 g 黄色晶体物 VI, 收率 78.2%。m.p. 112~114 °C (文献值: 113~114 °C); 比旋光度 [α]_D²⁰ = +105.0° (质量浓度 1.0 g/L, CHCl₃); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.06~7.93 (m, 1H), 7.69~7.60 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.90~3.75 (m, 1H), 3.70~3.53 (m, 2H), 3.25~3.14 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.94~1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。¹HNMR 谱与文献报道一致^[9]。MS (ESI), *m/z*: C₁₇H₂₅N₃O₆SNa [M + Na]⁺, 理论值 422.1362, 实测值 422.1386。

1.2.4 (S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷 (I) 的合成

在 1000 mL 三口瓶中加入化合物 VI (78.6 g, 196.8 mmol)、400 mL 乙腈、干燥的 K₂CO₃ 粉末 (104.1 g, 787.1 mmol) 和十二硫醇 (152.4 g, 787.1 mmol), 升温到 80 °C 反应 16 h。反应结束后, 过滤, 弃去固体, 减压浓缩至干, 加入 400 mL 水, 用 2 mol/L HCl 调节 pH 至 3, 乙酸乙酯萃取 (200 mL×3), 弃去有机层, 水层加入饱和 K₂CO₃ 溶液调节 pH 至 9, 用乙酸乙酯萃取 (200 mL×3), 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得 36.09 g 无色油状液体即为产物 I, e.e. > 99.9% [HPLC: CHIRALPAK[®] AD-H 柱 (4.6 mm×150 mm×5 μm), 检测波长 280 nm, 流动相为 *V*(正己烷): *V*(含体积分数 2% 乙二胺的乙醇) = 7:3, 柱温 25 °C, 保留时间 *t*_R = 27.9 min], 收率 85.6%。比旋光度 [α]_D²⁰ = +8.7 (质量浓度 1.0 g/L, CHCl₃); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 3.70~3.59 (m, 2H), 3.26~2.91 (m, 2H), 2.74~2.50 (m, 2H), 2.46~2.38 (m, 1H), 1.80~1.68 (m, 1H),

1.58~1.51 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。¹HNMR 谱与文献报道一致^[9]。MS (ESI), *m/z*: C₁₁H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺, 理论值 215.1681, 实测值 215.1680。

1.3 工艺放大实验

将 L-2-氨基-1-丙醇 (II) (1.00 kg, 13.3 mol)、吡啶 (2.20 kg, 27.8 mol) 依次加入 50 L 玻璃反应釜中, 再加入 5 L 二氯甲烷, 冰浴下将 NsCl 固体 (6.48 kg, 29.2 mol) 分 3 次加入, 反应温度不超过 5 °C, 反应 8 h, 降温至 -10~0 °C, 加入 3-氨基-1-丙醇 (2.51 kg, 33.3 mol), 补充 15 L 二氯甲烷, 再加入 K₂CO₃ 粉末 (2.97 kg, 21.7 mmol), 保持在 -10~5 °C 下反应 6 h, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到 3.37 kg 棕黄色油状物 IV, 收率 79.8%。

将化合物 IV (3.37 kg, 10.6 mol)、K₂CO₃ 粉末 (1.75 kg, 12.7 mol)、5 L 四氢呋喃、5 L 水加入 20 L 玻璃反应釜中, 反应温度在 0~5 °C, 滴加 5 L 含 (Boc)₂O (2.41 kg, 11.1 mol) 的四氢呋喃溶液, 室温反应 6 h, 静置分层, 水层用乙酸乙酯 (50 L) 萃取 3 次, 合并有机相, 减压浓缩, 得到 4.12 kg 浅黄色油状物 V, 收率 93.1%。

将化合物 V (2.06 kg, 5.0 mol)、DIAD (1.20 kg, 6.0 mol)、30 L 无水四氢呋喃加入到 50 L 玻璃反应釜中, N₂ 保护, 反应温度 0~5 °C, 分 3 次加入 PPh₃ (1.80 kg, 6.0 mmol), 反应 4 h 后, 反应完毕, 反应液减压浓缩至干, 加入 8 L 乙酸乙酯和石油醚混合溶剂 [*V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚) = 1:2], 结晶除去副产物, 滤液浓缩至干, 用水进行重结晶, 得到 1.53 kg 黄色晶体 VI, 收率 78.1%。

在 20 L 玻璃反应釜中加入化合物 VI (1.53 kg, 3.83 mol)、15 L 乙腈、干燥的 K₂CO₃ 粉末 (1.58 kg, 11.4 mol) 和十二硫醇 (2.32 kg, 11.4 mol), 升温到 80 °C 反应 12 h, 反应液过滤, 滤液减压浓缩至干, 用 pH=3 稀 HCl 稀释, 乙酸乙酯萃取, 弃去有机层, 水层用质量分数 10% 的 NaHCO₃ 溶液调节 pH 至 9, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得 696 g 无色油状液体即为产物 I, 收率 80.0%。总收率 46.4%。

2 结果与讨论

2.1 多重因素对化合物 IV 收率的影响

用 NsCl 保护 L-2-氨基-1-丙醇时, 日本兴和制药所报道的工艺在弱碱 NaHCO₃ 条件下进行单取代保护, 本文发现, 在该条件下反应进行得非常缓慢, 收率极低, 与其报道收率相差较远。本文发现, 使用吡啶作为缚酸剂时反应迅速, 同时还发现, 当 *n*(NsCl): *n*(吡啶): *n*(L-2-氨基-1-丙醇) = 2.1:2.1:1

时, 单取代物 (III a) 会消失, 质谱分析和理论推测生成了一种活性中间体 *N*-邻硝基苯磺酰氮丙啶 (III c) (使用 LC-MS 检测反应液发现, m/z : 243.05 $[M+H]^+$), 也与文献报道一致^[11-15]。该氮丙啶反应中间体不作分离, 理论上可继续与 3-氨基-1-丙醇发生亲核加成反应直接得到化合物 IV。氮丙啶环上 2-(*S*)-甲基位阻的存在可以控制 3-氨基-1-丙醇主要在未取代

氮丙啶碳上发生 S_N2 亲核攻击, 保持原有的手性构型, 开环反应制得化合物 IV, 反应机理如图 1 所示。

因此, 本工艺不再对原工艺中 L-2-氨基-1-丙醇的羟基进行保护, 将 L-2-氨基-1-丙醇的氨基保护反应和 3-氨基-1-丙醇的亲核反应进行“一锅法”反应, 可顺利制得化合物 IV, 但也会产生过度胺化的副产物 IV a。化合物 IV 的亲核反应及副产物如图 2 所示。

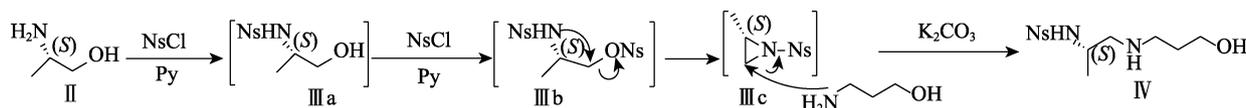


图 1 生成氮丙啶中间体的化合物 IV 的反应机理

Fig. 1 Reaction mechanism of synthesis of IV from *N*-nosylaziridine

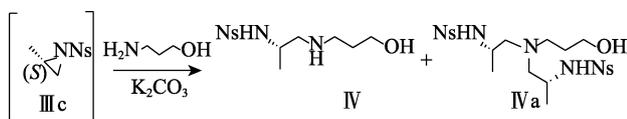


图 2 合成化合物 IV 及副产物 IV a

Fig. 2 Synthesis of compounds IV and by-product IV a

本文以原料 L-2-氨基-1-丙醇完全消失和产物 IV 生成为依据, 考察了反应温度、时间、投料比和溶剂用量对反应收率的影响。

2.1.1 反应温度及反应时间对 IV 收率的影响

反应温度对 IV 收率的影响见表 1。从表 1 可以看出, 反应温度对中间体 IV 收率和杂质的产生有较大影响。温度越低, 副产物 IV a 含量越低, 当温度超过 0 °C 时, 副产物 IV a 显著增多。因此, 优选 -15 ~ -5 °C 为适宜反应温度。

表 1 反应温度对化合物 IV 收率的影响

Table 1 Effect of reaction temperature on yield of compound IV

温度/°C	HPLC ^① 含量/%		收率 ^② /%
	IV	副产物 IV a	
-15	96.5	2.4	89.7
-10	95.4	2.5	89.0
-5	94.7	3.1	87.1
0	90.1	3.1	83.2
5	85.3	9.6	79.4

注: 反应条件为 L-2-氨基-1-丙醇 (1.0 g, 13.3 mmol), 吡啶 (2.3 g, 27.9 mmol), NsCl (6.4 g, 27.2 mmol), 二氯甲烷 (20 mL), 3-氨基-1-丙醇 (2.0 g, 27.1 mmol), K₂CO₃ (3.0 g, 21.5 mmol), 反应时间 8 h; ①HPLC 分析条件为色谱柱 C₁₈ (4.6 mm×250 mm×5 μm), 流动相 V[0.05 mol/L 磷酸氢钠缓冲液(磷酸调 pH=7.5)]: V(乙腈) = 10:90, 流速 1.0 mL/min, 检测波长为 220 nm; ②分离收率, 下同。

反应时间对化合物 IV 收率的影响见表 2。从表 2 可以看出, 反应时间对中间体 IV 收率影响不大, 反应 4 h 后收率稳定在 86% 以上, 继续增加反应时间,

收率提高不明显。综合考虑, 选择 4 h 为最佳反应时间。

表 2 反应时间对化合物 IV 收率的影响

Table 2 Effect of reaction time on yield of compound IV

时间/h	收率/%
24.0	89.7
8.5	89.0
6.0	87.1
4.0	86.8
2.5	79.4

注: 反应温度采用 -10 ~ -5 °C, 其他反应条件同表 1。

2.1.2 3-氨基-1-丙醇用量及溶剂二氯甲烷的用量对 IV 收率的影响

3-氨基-1-丙醇用量对化合物 IV 收率的影响见表 3。从表 3 可以看出, 随着 3-氨基-1-丙醇用量增加, 化合物 IV 收率也不断提升。当 $n(3\text{-氨基-1-丙醇}): n(\text{L-2-氨基-1-丙醇})$ 超过 2.5:1 时, 化合物 IV 收率增加速率放缓。因此, 选择 $n(3\text{-氨基-1-丙醇}): n(\text{L-2-氨基-1-丙醇})=2.5:1$ 。

表 3 3-氨基-1-丙醇用量对化合物 IV 收率的影响

Table 3 Effect of dosage of 3-amino-1-propanol on yield of compound IV

$n(3\text{-氨基-1-丙醇}): n(\text{L-2-氨基-1-丙醇})$	收率/%
1.5:1	77.2
2.0:1	81.6
2.5:1	84.9
3.0:1	85.5

注: 除 3-氨基-1-丙醇和 L-2-氨基-1-丙醇投料比不同外, 其他反应条件同表 1。

二氯甲烷用量对化合物 IV 收率的影响见表 4。从表 4 可以看出, 随着溶剂用量的增加, 化合物 IV 收率有所增加。在液料比-A 为 20:1 (mL:g, 液

指二氯甲烷, 料指 3-氨基-1-丙醇) 的基础上, 再增加溶剂的用量, 化合物 IV 收率提升较小。综合考虑成本和收率, 优选液料比为 20 : 1 进行反应。

表 4 二氯甲烷用量对化合物 IV 收率的影响

Table 4 Effect dosage of dichloromethane on yield of compound IV

液料比-A/(mL : g)	收率/%
15 : 1	75.4
20 : 1	81.1
25 : 1	81.9
30 : 1	82.1

注: 除二氯甲烷溶剂量不同外, 其他反应条件同表 1。

2.2 仲胺基保护先后顺序及反应条件对化合物 VI 收率的影响

原工艺先将 IV 进行 Mitsunobu 环合反应, 再对仲胺进行 Boc 保护, 且 Mitsunobu 环合反应所得产物(S)-2-甲基-1-(2-硝基苯磺酰基)-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐收率只有 40%^[9], 收率较低。根据 Mitsunobu 胺化反应机理, 除了得到产物 VI 以外, 产生的杂质主要为未被保护的仲胺进行的环合副产物 (IVb), 以及与 DIAD 的加成副产物 (IVc), 如图 3 所示。所以本文改变仲胺保护顺序, 先对仲胺进行(Boc)₂O 保护, 再进行 Mitsunobu 环合反应, 减少副产物生成, 提升了该步的收率, 且产物 VI 为固体, 易于通过重结晶进行纯化, 利于工业生产。

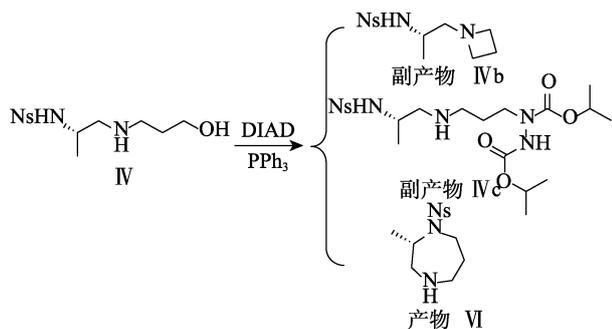


图 3 Mitsunobu 产物及可能的副产物

Fig. 3 Mitsunobu product and its by-products

Mitsunobu 反应条件较为温和, 但反应复杂, 副反应较多, 降低反应温度和适度的体系物料浓度, 有利于减少副产物。因此, 考察了 Mitsunobu 反应温度和溶剂用量 (液料比-B, mL : g。其中, 液指四氢呋喃, 料指化合物 V) 对 VI 收率的影响, 结果见表 5。

从表 5 可以看出, 随着反应温度的升高, 产物 VI 的收率总体呈降低趋势。这是由于温度增加导致 Mitsunobu 环合反应中分子间缩合的副反应增多, 杂

质增加。反应温度过低, 反应速度过慢, 收率与 0 °C 相比类似。因此, 采用最优的反应温度为 0 °C。

表 5 反应温度及溶剂四氢呋喃用量对 VI 收率的影响

Table 5 Effect of reaction temperature and solvent dosage on yield of compound VI

温度/°C	液料比-B/(mL : g)	收率/%
-5	10.0 : 1	64.2
0	10.0 : 1	65.8
5	10.0 : 1	60.4
10	10.0 : 1	50.6
15	10.0 : 1	41.9
0	5.0 : 1	55.5
0	15.0 : 1	70.3
0	20.0 : 1	72.1
0	25.0 : 1	72.8

注: 反应条件为 V (1.0 g, 2.4 mmol), DIAD (0.58 g, 2.9 mmol), PPh₃ (0.75 g, 2.9 mmol), 2 h。

从表 5 还可以看出, 随着溶剂四氢呋喃用量增加, 化合物 VI 收率变化较为明显, 但在液料比-B 为 15 : 1 时, 继续增大溶剂用量, 化合物 VI 收率增加不再明显。综合成本等因素考虑, 选择液料比-B 为 15 : 1 作为较优条件。

2.3 脱保护剂的筛选

原工艺^[9-10]使用苯硫酚对邻硝基苯磺酰基进行脱除, 但苯硫酚有强烈刺激性气味, 对人体危害较大, 且污染环境。因此, 在不影响收率的情况下, 对苯硫酚进行了替换。脱保护剂种类对 I 收率的影响见表 6。

从表 6 可以看出, 各脱保护剂对 I 收率的影响均不大。考虑到绿色环保和成本, 选用十二硫醇作为脱保护试剂, 且未反应完全的十二硫醇容易回收再利用。

表 6 脱保护剂对化合物 I 收率的影响

Table 6 Effect of deprotecting agent on yield of compound I

脱保护剂	时间/h	刺激性气味	收率/%
甲硫醇	6.0	有	69.1
苄硫醇	2.0	有	80.7
苯硫酚	1.0	有	79.6
十二硫醇	4.0	无	82.3

注: 化合物 VI (1 g, 2.5 mmol), 脱保护剂 (1.3 g, 4.0 mmol), K₂CO₃ (1.9 g, 4.0 mmol), 乙腈 (10.0 mL), 70 °C。

2.4 工艺验证

采用以上优化反应条件, n(L-2-氨基-1-丙醇) : n(邻硝基苯磺酰氯) : n(吡啶) : n(3-氨基-1-丙醇) = 2.1 : 2.1 : 1 : 2, 仲胺进行(Boc)₂O 保护, 再进行

Mitsunobu 环合反应,使用十二硫醇作为脱邻硝基苯磺酰基保护试剂,进行了千克级中试实验,3次实验终产物(S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷(I)的总收率分别为49.3%、47.4%、47.8%,HPLC纯度分别为99.95%、99.93%、99.91%,最大HPLC单杂含量分别为0.03%、0.04%、0.06%。产品质量符合销售标准(根据国家药品监督管理局药品审评中心《手性药物质量控制研究技术指导原则》,制定了手性中间体的纯度质量标准,HPLC纯度99.9%,单杂不超过0.1%)。

3 结论

本文改进和优化了瑞舒地尔关键中间体(S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷的合成工艺,采用L-2-氨基-1-丙醇的氨基保护反应和3-氨基-1-丙醇亲核反应进行“一锅法”反应顺利制得IV,缩短了反应路线。通过改变保护基工艺顺序,先用Boc对IV的仲胺进行保护,再进行Mitsunobu环合,通过优化反应温度和溶剂用量等反应条件,减少了杂质生成,采用环保的十二硫醇替代具有恶臭气味的原脱保护剂苯硫酚,将(S)-3-甲基-1-叔丁氧甲酰基-1,4-二氮杂环庚烷的总平均收率从原工艺的19%提升到46.4%,手性纯度较高。改进后的工艺条件温和、环保,已用于中试工业化生产,为瑞舒地尔的合成奠定了基础,也为高哌嗪类药物中间体提供了一条有价值的工业合成工艺。

参考文献:

- [1] GARNOCK-JONES K P. Ripasudil: First global approval[J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2211-2215.
- [2] TANIHARA H, INOUE T, YAMAMOTO T, *et al.* Additive intraocular pressure-lowering effects of the Rho-kinase inhibitor ripasudil (K-115) combined with timolol or latanoprost: A report of 2 randomized clinical trials[J]. *Jama Ophthalmology*, 2015, 133(7): 755-761.
- [3] SHIBUYA K, GOMI N, OHGIYA T, *et al.* A practical synthesis of novel Rho-kinase inhibitor, (S)-4-fluoro-5-(2-methyl-1,4-diazepan-1-ylsulfonyl) isoquinoline[J]. *Heterocycles*, 2011, 83(8): 1771-1781.
- [4] COX C D, BRESLIN M J, WHITMAN D B, *et al.* Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl] [5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl) phenyl] methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(14): 5320-5332.
- [5] LIU K X, MA H M, LI K. Preparation method of chiral high piperazine ring compound: CN105367506A[P]. 2016-03-02.
- [6] MINEHIRA D, TAKAHATA S, ADACHI I, *et al.* Laboratory and practical synthesis of suvorexant, a selective dual orexin receptor antagonist[J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(42): 5778-5780.
- [7] CHEN Y, ZHOU Y, LI J H, *et al.* Facile synthesis of suvorexant, an orexin receptor antagonist, via a chiral diazepane intermediate[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2015, 26(1): 103-107.
- [8] WANG X H (王小华), LI Z J (李志杰), LI Z (李志), *et al.* A new synthetic process of ripasudil[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志)*, 2016, 47(6): 679-681.
- [9] GOMI N, KOUKETSU A, OHGIYA T, *et al.* A practical synthesis of (S)-tert-butyl 3-methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate, the key intermediate of Rho-kinase inhibitor K-115[J]. *Synthesis*, 2012, 44(20): 3171-3178.
- [10] GOMI N, OHGIYA T, SHIBUYA K. Novel production method for isoquinoline derivatives and salts thereof: CN103068818A[P]. 2013-04-24.
- [11] MALIGRES P E, SEE M M, ASKIN D, *et al.* Nosylaziridines: Activated aziridine electrophiles[J]. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38(30): 5253-5256.
- [12] LU P F. Recent developments in regioselective ring opening of aziridines[J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(14): 2549-2560.
- [13] TANNER D. Chiral aziridines—Their synthesis and use in stereoselective transformations[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1994, 33(6): 599-619.
- [14] CRESTEY F, WITT M, JAROSZEWSKI J W, *et al.* Expedite protocol for construction of chiral regioselectively N-protected monosubstituted piperazine, 1,4-diazepane, and 1,4-diazocane building blocks[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74(15): 5652-5655.
- [15] CRESTEY F, WITT M, FRYDENVANG K, *et al.* Microwave-assisted ring-opening of activated aziridines with resin-bound amines[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(9): 3566-3569.
- [42] GUO Y (郭玉), KOU J (寇珏), SUN T C (孙体昌), *et al.* Adsorption mechanism of sodium dodecyl sulfate and lauric acid on quartz by QCM-D[J]. *Mining and Metallurgical Engineering (矿冶工程)*, 2015, 35(2): 50-54.
- [43] RUDRAKE A, KARAN K, HORTON J H. A combined QCM and XPS investigation of asphaltene adsorption on metal surfaces[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, 332(1): 22-31.
- [44] HOU B F (侯宝峰), WANG Y F (王业飞), CAO X L (曹绪龙), *et al.* Study on the mechanism of CTAB changing the wettability of oil wet sandstone[J]. *Journal of Xi'an Shiyou University(Natural Science Edition) (西安石油大学学报: 自然科学版)*, 2015, 30(5): 95-100.
- [45] SALEHI M, JOHNSON S J, LIANG J T. Enhanced wettability alteration by surfactants with multiple hydrophilic moieties[J]. *Journal of Surfactants and Detergents*, 2010, 13(3): 243-246.
- [46] SIDDIQUI M A Q, CHEN X, IGLAUER S, *et al.* A multiscale study on shale wettability: Spontaneous imbibition versus contact angle[J]. *Water Resources Research*, 2019, 55(6): 5012-5032.
- [47] YOU L J, CHENG Q Y, KANG Y L, *et al.* Imbibition of oxidative fluid into organic-rich shale: Implication for oxidizing stimulation[J]. *Energy & Fuels*, 2018, 32(10): 10457-10468.
- [48] HOU B F, WANG Y F, HUANG Y. Mechanistic study of wettability alteration of oil-wet sandstone surface using different surfactants[J]. *Applied Surface Science*, 2015, 330: 56-64.
- [49] WANG Y F (王业飞), BAI Y (白羽), HOU B F (侯宝峰), *et al.* Mechanistic study on wettability alteration of oil-wet sandstone surface using mixed cationic-nonionic surfactants[J]. *Journal of China University of Petroleum (Edition of Natural Science) (中国石油大学学报: 自然科学版)*, 2018, 42(2): 165-171.
- [50] HIORTH A, CATHLES L, MADLAND M. The impact of pore water chemistry on carbonate surface charge and oil wettability[J]. *Transport in porous media*, 2010, 85(1): 1-21.
- [51] KUMAR S, PANIGRAHI P, SAW R K, *et al.* Interfacial interaction of cationic surfactants and its effect on wettability alteration of oil-wet carbonate rock[J]. *Energy & Fuels*, 2016, 30(4): 2846-2857.
- [52] MENG Q, CAI J, WANG J. Scaling of countercurrent imbibition in 2D matrix blocks with different boundary conditions[J]. *SPE Journal*, 2019, 24(3): 1179-1191.
- [53] WANG Z Y (王振宇), WANG L (王磊), WANG J (汪杰), *et al.* Experimental study on imbibition huff-puff of Chang 8 fractured tight oil reservoir in Jinghe[J]. *Journal of Xi'an Shiyou University (Natural Science edition) (西安石油大学学报: 自然科学版)*, 2021, 36(6): 50-55.
- [54] KUMAR S, MANDAL A. Studies on interfacial behavior and wettability change phenomena by ionic and nonionic surfactants in presence of alkalis and salt for enhanced oil recovery[J]. *Applied Surface Science*, 2016, 372: 42-51.

(上接第 2148 页)