阿加曲班关键中间体（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯的合成新工艺

鲍广龙，张乃华，张　立，朱安国，张贵民*
（山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：该文报道了新型凝血酶抑制剂阿加曲班关键中间体（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**1**）的合成新工艺。以 4- 甲基环己酮（**2**）为起始原料，与盐酸羟胺反应制得 4- 甲基环己酮肟（**3**），**3** 在对甲苯磺酸 / 二氯化锌作用下经 Beckmann 重排生成 5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（**4**），**4** 经溴化铜溴代得到 3- 溴 -5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（**5**），**5** 经 Favorski 重排制得 4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**6**），**6** 经减压分馏获得反 -4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**7**），最后 **7** 经 *L*-(+)- 酒石酸拆分，得目标产品 **1**，纯度 99.58%，光学纯度 99.13%，总收率约 9%（以 **2** 计）。改进后的新工艺操作简便，生产过程更安全，适合工业化生产。

关键词：阿加曲班；凝血酶抑制剂；（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯；中间体；合成工艺
中图分类号：TQ465.5；R973^{+}.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0477-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.007

A Novel Synthetic Process of the Key Intermediate of Argatroban, Ethyl (2*R*,4*R*)-4-Methylpiperidine-2-carboxylate

BAO Guanglong, ZHANG Naihua, ZHANG Li, ZHU Anguo, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: A novel synthetic process of ethyl (2*R*,4*R*)-4-methylpiperidine-2-carboxylate (**1**), the key intermediate of thrombin inhibitor argatroban, was reported in this paper. 4-Methylcyclohexan-1-one (**2**) was reacted with hydroxylamine hydrochloride to obtain 4-methylcyclohexan-1-one oxime (**3**). Compound **3** transformed into 5-methylazepan-2-one (**4**) through Beckmann rearrangement under *p*-toluenesulfonamide (*p*-TSA)/$ZnCl_2$ condition. Compound **4** was treated with cupric bromide to prepare 3-bromo-5-methylazepan-2-one (**5**). Ethyl 4-methylpiperidine-2-carboxylate (**6**) was available from **5** via Favorski rearrangement on exposure to sodium ethoxide. Fractionation of **6** under reduced pressure to separate ethyl *trans*-4-methylpiperidine-2-carboxylate (**7**). Finally, the target compound **1** was obtained from **7** through resolution by *L*-(+)-tartaric acid with a purity of 99.58%, a chiral purity of 99.13% and an overall yield of about 9% (based on **2**). The new route was easy to operate, safe in production process, which was suitable for industrial production.

Key Words: argatroban; thrombin inhibitor; ethyl (2*R*,4*R*)-4-methylpiperidine-2-carboxylate; intermediate; synthetic process

阿加曲班（argatroban，图 1），化学名为（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -1-[N^2-(*R*,*S*)-3- 甲基 -1,2,3,4- 四氢 -8- 喹啉酰基 -*L*- 精氨酰基]-2- 哌啶甲酸，是由日本三菱（Mitsubishi）化学研究所研制的一种新型凝血酶抑制剂，能可逆性地与凝血酶活性位点结合产生抗凝作用，于 1990 年 2 月在日本首次上市，临床用于治疗缺血性脑梗死。

（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**1**）是合成阿加曲班的关键中间体，用于构建哌啶甲酸片段[1—6]。**1** 价格昂贵，合成路线已有较多文献报道[7—9]，经典路线为：以 4- 甲基哌啶为起始物料，经次氯酸

收稿日期：2022-01-21
作者简介：鲍广龙(1990—)，男，硕士，工程师，从事仿制药物研究。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

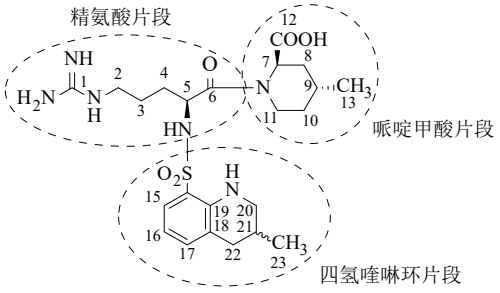


图 1　阿加曲班的化学结构式

Fig.1　Chemical Structure of Argatroban

钠氯代后，在碱性条件下进行消除反应，然后与氰化物在酸性条件下亲核加成得 2- 氰基 -4- 甲基哌啶，之后在酸性条件下水解得 4- 甲基 -2- 哌啶甲酸盐酸盐[10]；随后继续经 $SOCl_2$/EtOH 酯化得到 4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**6**），**6** 分馏得到反 -4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（**7**）[11]，最后 **7** 经 *L*-(+)- 酒石酸（LTA）拆分后游离精制得 **1**[12—13]，路线如图 2 实线箭头所示。但该工艺需要用到毒性较大的氰化物，操作安全性较低，总收率仅 1.13%（以 4- 甲基哌啶计）[13]。

为克服现有技术中的缺陷，本研究参考文献[14—18]，以 4- 甲基环己酮（**2**）为起始原料，与盐酸羟胺反应制得 4- 甲基环己酮肟（**3**），**3** 经 Beckmann 重排生成 5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（**4**），**4** 经溴化铜溴代得到 3- 溴 -5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（**5**），**5** 经 Favorski 重排制备 **6**（图 2 虚线箭头所示路线）。**6** 通过减压分馏得到反式异构体 **7**，最后 **7** 经 *L*-(+)- 酒石酸拆分后游离得目标产品 **1**。其中由 **2** 制备 **6** 的方法未见文献报道。

本工艺具有以下优势：①用 Beckmann 重排反应扩环制得 **4**[16]，Favorski 重排反应缩环制得关键中间体 **6**[18]，无需使用剧毒品氰化物和腐蚀性、刺激性较大的氯化亚砜，反应路线缩短，操作减化。②由 **7** 制备 **1** 时，将拆分后的 *L*-(+)- 酒石酸 ·**1** 湿品不经干燥直接游离，简化了单元操作；拆分剂 *L*-(+)- 酒石酸溶液以滴加的方式加至反应液中，不仅减少了拆分剂的用量，还可将两步拆分、游离收率由文献中的 13.3% 提高至 42%[13]。通过该新工艺合成的 **1** 纯度 99.58%，光学纯度 99.13%，对映异构体（*SS*）- 型含量 0.41%、非对映异构体（*RS*/*SR*）- 型含量 0.47%，总收率 9.19%（以 **2** 计）。改进后的工艺操作简便，生产过程更安全，适合工业化生产。

实验部分

4- 甲基环己酮肟（3）

室温条件下将盐酸羟胺（929.1 g，13.37 mol）和乙酸钠（1 099.3 g，13.40 mol）加至纯化水（2.5 L）中，搅拌至溶解，加入 **2**（1 000.0 g，8.91 mol）的乙醇（2.0 L）溶液，控温于 55 ～ 60 ℃反应 16 h。反

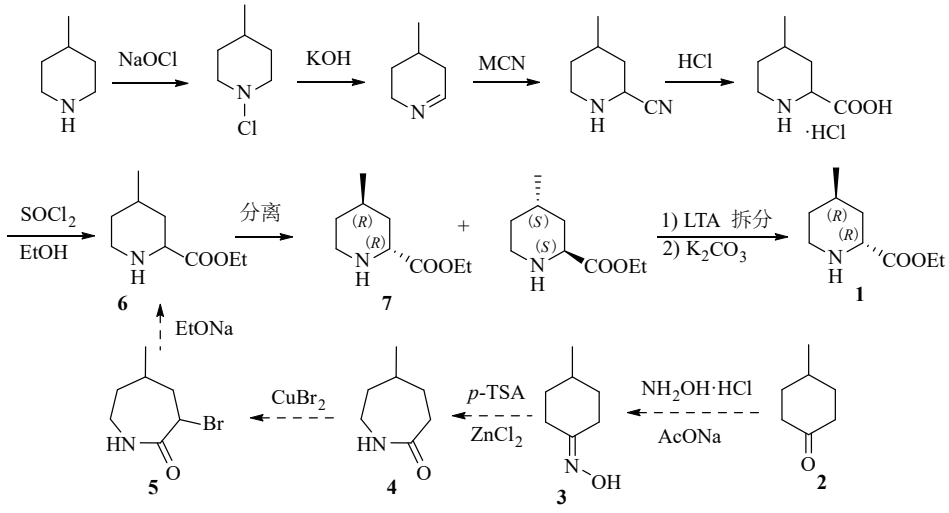


图 2　1 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of **1**

应液冷却至室温，加入纯化水（5.0 L），用二氯甲烷（3.0 L×3）萃取，有机相合并，依次用饱和碳酸氢钠溶液（3.0 L×2）和饱和氯化钠溶液（3.0 L）洗涤，于 45 ～ 50 ℃、－0.09 MPa 条件下减压浓缩至无馏分馏出，剩余油状物中加入乙醚（2.5 L），控温 0 ～ 5 ℃固化并打浆，抽滤，滤饼于室温减压干燥，得白色固体 **3**（1 019.9 g，90%），mp 36.2 ～ 37.4 ℃（文献[14]：36 ～ 37 ℃）。ESI-MS（*m*/*z*）：128.1［M+H］$^+$。

5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（4）

室温条件下将 **3**（1 017.5 g，8.00 mol）和对甲苯磺酸（*p*-TSA，137.8 g，0.80 mol）加至无水乙腈（6.0 L）中，控温 10 ℃以下加入二氯化锌（130.8 g，0.96 mol），加热至 80 ～ 85 ℃反应 5 h，10 ℃以下加入纯化水（8.0 L），用二氯甲烷（3.0 L×3）提取，有机相合并，依次用饱和碳酸氢钠溶液（3.0 L×2）、纯化水（3.0 L）和饱和氯化钠溶液（3.0 L）洗涤，减压浓缩，得白色固体 **4**（956.4 g，94%），mp 90.2 ～ 91.4 ℃（文献[19]：89 ～ 90 ℃）。ESI-MS（*m*/*z*）：128.1［M+H］$^+$。

3- 溴 -5- 甲基氮杂环庚 -2- 酮（5）

氮气保护下，将 **4**（953.9 g，7.50 mol）、溴化铜（3 350.3 g，15.00 mol）加至乙酸乙酯（8.0 L）中，加热至 75 ～ 80 ℃反应 2 h，反应液降至室温后过滤。滤饼用乙酸乙酯（1.0 L）洗涤，有机相合并，依次经饱和碳酸氢钠溶液（3.0 L）、纯化水（3.0 L）和饱和氯化钠溶液（3.0 L）洗涤，减压浓缩，得淡黄色油状物 **5**（1 360.1 g，88%）。ESI-MS（*m*/*z*）：206.1、208.1［M+H］$^+$。

4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（6）

于 10 ℃以下将乙醇钠（1 769.3 g，26.00 mol）加至乙醇（7.0 L）中，搅拌均匀后，加入 **5**（1 340.0 g，6.50 mol），于 20 ～ 25 ℃反应 4 h，反应液冷却至 0 ～ 5 ℃，加冰乙酸调至中性，过滤，滤饼用乙醇（1.0 L×2）淋洗，合并淋洗液与滤液，减压浓缩至干，剩余物用二氯甲烷（3.0 L）溶解，依次用纯化水（1.0 L×2）和饱和氯化钠溶液（1.0 L）洗涤，减压浓缩，得淡黄色油状物 **6**（935.1 g，84%）。ESI-MS（*m*/*z*）：172.1［M+H］$^+$。

反 -4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（7）

将 **6**（935.1 g，5.46 mol）加至减压分馏装置（TJU-PEIYANGBY-5A 型科研型玻璃间歇精馏塔，填充料为拉西金属环，电伴热精馏柱长 1 000 mm，直径 40 mm，天津中科助研科技有限公司）中，缓慢升温并收集 80 ～ 81 ℃ / －0.095 ～ －0.100 MPa 馏分，得无色液体 **7**（327.3 g，35%）。ESI-MS（*m*/*z*）：172.1［M+H］$^+$。

（2*R*,4*R*）-4- 甲基 -2- 哌啶甲酸乙酯（1）

室温条件下将 **7**（308.2 g，1.80 mol）加至二甲基亚砜（900 ml）中，于 25 ～ 30 ℃滴加 *L*-（+）- 酒石酸（94.6 g，0.63 mol）的二甲基亚砜（700 ml）溶液，滴加完毕，于 20 ～ 25 ℃搅拌析晶 4 ～ 5 h，抽滤，滤饼直接加入纯化水（4 000 ml）中，搅拌溶解后加入碳酸钾（995.1 g，7.20 mol）的纯化水（1 500 ml）溶液，同温搅拌反应 2 h，用二氯甲烷（1 500 ml×4）萃取，有机相合并，经饱和氯化钠溶液（1 500 ml×2）洗涤，减压浓缩，得无色油状物 **1**（129.4 g，42%），纯度 99.58%［有关物质及非对映异构体（*RS*/*SR*）检测采用 GC 法：色谱柱 5%苯基 - 甲基聚硅氧烷柱（0.53 mm×30 m×5.0 μm）；柱温 150 ℃；氢火焰离子化检测器温度 250 ℃；进样口温度 200 ℃；进样量 0.3 μl。**1** 保留时间 17.50 min，非对映异构体（*RS*/*SR*）相对保留时间 1.1，含量 0.19%］。光学纯度 99.13%［对映异构体（*SS*）检测采用衍生化手性 HPLC 归一化法：色谱柱 大赛璐 AD-H 柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；衍生化方法 取本品约 50 mg（2 滴），加二氯甲烷 2 ml 使之溶解，加入苯磺酰氯（2 滴）和三乙胺（2 滴），密闭，振摇 10 min，作为供试品贮备液，取对映异构体同法试验；流动相 己烷：无水乙醇：三氟乙酸（96 ∶ 4 ∶ 0.1），等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 235 nm；流速 0.8 ml/min；进样量 20 μl。**1** 保留时间 17.98 min；对映异构体（*SS*）保留时间 15.18 min，含量 0.41%；非对映异构体（*RS*/*SR*）保留时间 13.52 min，含量 0.47%］；［α］$^{28}_{D}$ －23.394 °（*c* 5, EtOH）［文献[20]：［α］$^{28}_{D}$ －22 °（*c* 5, EtOH）］；^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 4.19（q, *J*=7.08 Hz, 2H）, 3.64（t, *J*=4.50 Hz, 1H）, 2.81 ～ 2.88（m, 2H）, 2.18（s, 1H）, 2.04 ～ 2.08

(m, 1H), 1.52 ～ 1.62(m, 2H), 1.43 ～ 1.48(m, 1H), 1.28(t, *J*=7.08 Hz, 3H), 1.16 ～ 1.22(m, 1H), 0.95(d, *J*=6.54 Hz, 3H)；^{13}C NMR(150 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.38, 60.65, 55.58, 42.29, 34.99, 33.75, 27.64, 21.58, 14.33；ESI-HRMS(*m*/*z*): 172.133 7[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 朱善良, 郭安军, 江金凤, 等. 阿加曲班合成工艺研究[J]. 广东化工, 2017, **44**(9): 104-106.

[2] THIBAUDEAU K, BLANCHARD D, BRIDON D P, *et al*. Antibodies to argatroban derivatives and their use in therapeutic and diagnostic treatments: US, 6440417B1[P]. 2002-08-27.

[3] 刘克垒, 康彦龙, 李　菁, 等. 阿加曲班的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(11): 1161-1164.

[4] 施　猛, 刘恩桂, 夏春森, 等. 阿加曲班的合成方法研究[J]. 中国医药科学, 2014, **4**(12): 41-43.

[5] 宋洪海. 阿加曲班中间体的制备方法: 中国, 100465161C[P]. 2009-03-04.

[6] KIKUMOTO R. Method for preparing N^2-arylsulfonyl-l-argininamides: EP, 823430A1[P]. 1998-11-02.

[7] 谢智乾, 王哲烽, 时惠麟, 等. 阿加曲班一水合物合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2011, **42**(11): 868-872.

[8] 胡　磊, 吴克婕, 黄小明, 等. 阿加曲班中间体的制备方法: 中国, 108658844A[P]. 2018-10-16.

[9] 沈洪春. 4-甲基哌啶-2-羧酸乙酯盐酸盐的制备方法: 中国, 102887854A[P]. 2013-01-23.

[10] OKAMOTO S, HIJIKATA A, KIKUMOTO R, *et al*. N^2-Alkoxynaphthylsulfonyl-*L*-argininamides and the pharmaceutically acceptable salts thereof: US, 4072757[P]. 1978-02-07.

[11] OKAMOTO S, HIJIKATA A, KIKUMOTO R, *et al*. N^2-Arylsulfonyl-*L*-argininamides and the pharmaceutically acceptable salts thereof: US, 4258192[P]. 1981-03-24.

[12] 周学福, 魏文涛, 孙继铨, 等. 阿加曲班及其制备方法: 中国, 101348481A[P]. 2009-01-21.

[13] 周　鼎. 抗凝药阿加曲班的合成方法研究[D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2013: 16-18.

[14] THOMAS P J, GEORGE S M, PAMELA S O, *et al*. Synthesis of potential anticancer agents. 38. *N*-nitrosoureas. 4. Further synthesis and evaluation of haloethyl derivatives[J]. *J Med Chem*, 1971, **14**(7): 600-614.

[15] 胡　春. 有机化学实验[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 120-121.

[16] XIAO L F, XIA C G, CHEN J. *p*-Toluenesulfonic acid mediated zinc chloride: highly effective catalyst for the Beckmann rearrangement[J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**(40): 7218-7221.

[17] DENNIS P B, ROGER S M. Iodide catalysis of oxidations with dimethyl sulfoxide. A convenient two-step synthesis of α diketones from α-methylene ketones[J]. *J Org Chem*, 1975, **40**(13): 1990-1992.

[18] PHILIP J C, JOSEPH C K. The Favorskii rearrangement of 2-bromobicyclo[3.2.1]octan-3-one. The question of bishomoantiaromaticity[J]. *J Org Chem*, 1976, **41**(23): 3730-3734.

[19] HOSSEIN E, ASADOLLAH H, ELAHEH M. Silica sulfuric acid as a reusable catalyst for the conversion of ketones into amides by a Schmidt reaction under solvent-free conditions[J]. *J Chem Res*, 2006, **37**(38): 218-219.

[20] PATRIZIA F, MARIA D M, PARIDE G, *et al*. Diastereoselective synthesis of an argatroban intermediate, ethyl (2*R*,4*R*)-4-methylpipecolate, by means of a Mandyphos/rhodium complex-catalyzed hydrogenation[J]. *Tetrahedron*: *Asymmetry*, 2011, **22**(16/17): 1626-1631.