

奈非西坦的合成

旷春桃, 胡艾希*, 王春雷, 唐飞 (湖南大学化学化工学院, 湖南 长沙 410082)

摘要:目的 合成奈非西坦。方法 以 2,6-二甲基苯胺为起始原料,经氯乙酰氯 N 酰化反应和 2-吡咯烷酮的 N 烷基化反应合成了奈非西坦。结果 总收率 89.9%。对奈非西坦进行了 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 确证。结论 该合成工艺可行,具有工业生产价值。

关键词:奈非西坦;合成;结构表征

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)06-0489-02

Synthesis of nefiracetam

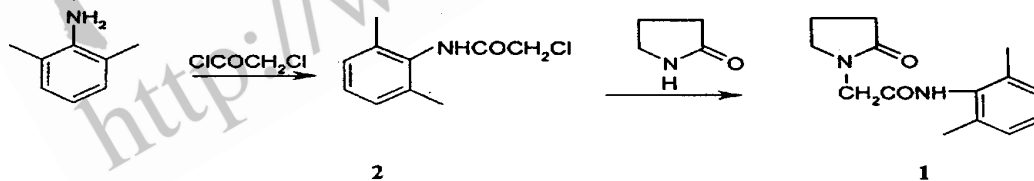
KUANG Chun-tao, HU Ai-xi*, WANG Chun-lei, TANG Fei (College of Chemistry & Chemical Engineering, Hunan University Changsha 410082, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize nefiracetam. **METHOD** Nefiracetam was synthesized by N-acylation of 2,6-dimethylbenzenamine with chloroacetylchloride and N-alkylation of 2-pyrrolidone. **RESULTS** The overall yield was 89.9%. The structure of nefiracetam was confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS. **CONCLUSION** This synthetic method is feasible and suitable for industry.

KEY WORDS: nefiracetam; synthesis; characterization

奈非西坦(nefiracetam 1),化学名: N-(2,6-二甲基苯基)-2-(2-氧-吡咯烷基)乙酰胺, 一是日本第一制药公司正在研制的吡咯烷酮类益智药, 吡咯烷酮是主要的药效基团。奈非西坦可通过对大脑皮层的作用增强认知能力和防止学习、记忆的损伤, 它不具有毒蕈碱受体激动剂和拮抗剂的特性, 也不抑制乙酰胆碱酶的活性, 因此它的抗遗忘和增强记忆的作用是通过提高大脑皮层乙酰胆碱释放而发生的^[1]。目前文献

报道的合成方法主要有两种: 一是吡咯烷酮乙酸在 N, N'-二环己基碳二亚胺(DCC)存在下与 2,6-二甲基苯胺缩合制得^[2]; 二是以 2-吡咯烷酮为起始原料, 在强碱存在下与 2-氯-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺(2)反应合成, 2 可由氯乙酰氯和 2,6-二甲基苯胺反应制得^[3,4]。本实验以 2,6-二甲基苯胺为起始原料, 经氯乙酰氯 N 酰化反应和 2-吡咯烷酮的 N 烷基化反应合成了 1。



N 酰化反应, 在醋酸和 5% 的醋酸钠体系中进行, 发现反应条件难以控制, 产品的纯度和收率都不高。而在甲苯和 10% 的碳酸钠体系中进行, 反应平稳, 产品的晶型好, 纯度和收率高(95.3%)。

N 烷基化反应, 文献^[4]报道以氨基钠为缚酸剂, 但实验重现性不好。根据前期探索实验, 影响生成化合物 1 的主要因素有: 缚酸剂(A)、溶剂(B)、反应时间(C)和相转移剂(D)等。本实验选择 L₉(3⁴) 进行四因素三水平正交试验, 考察对合成化合物 1 收率的影响, 结果见表 1。

表 1 正交试验结果

Tab 1 Orthogonal experiment results

Entry	A base	B Solvent	C t/h	D PTC	Yield of 1 / %
1	NaH	C ₆ H ₅ CH ₃	2	-	91.3
2	NaH	C ₆ H ₆	3	TEAB	86.3
3	NaH	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	4	TEBA	94.3

作者简介: 旷春桃(1973-), 男, 湖南大学硕士研究生, 助理研究员, 主要从事药物合成; *胡艾希(1957-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事药物合成研究和教学工作。Tel: (0731) 8823734, 13974825738 E-mail: axhu@hnu.cn

Entry	A base	B Solvent	C t/h	D PTC	Yield of 1 / %
4	Na NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₃	3	TEBA	78.3
5	Na NH ₂	C ₆ H ₆	4	-	64.2
6	Na NH ₂	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	2	TEAB	60.2
7	CH ₃ ONa	C ₆ H ₅ CH ₃	4	TEAB	53.5
8	CH ₃ ONa	C ₆ H ₆	2	TEBA	52.2
9	CH ₃ ONa	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂	3	-	42.2
K ₁	271.9	223.1	203.7	197.7	
K ₂	202.7	202.7	206.8	200.0	≥622.5
K ₃	147.9	196.7	212.0	224.8	
R × 3	124.0	26.4	8.0	27.1	

注: TEAB: 四乙基溴化铵; TEBA: 三乙基苯基氯化铵

从表1的极差(R × 3)可看出,各因素对化合物1收率的影响: 缚酸剂(A) > 相转移剂(D) > 溶剂(B) > 反应时间(C), 反应时间对产物收率的影响很小。因为与2反应, 2-吡咯烷酮必须先转化为吡咯烷酮金属盐, 而2-吡咯烷酮是丁内酰胺, 酰胺氢的酸性很弱, 需要使用强碱才能脱去酰胺氢^[5]。氨基钠和甲醇钠的脱质子的能力不如氯化钠, 在高温下才能较快地与2-吡咯烷酮反应生成吡咯烷酮钠盐, 但高温时容易发生副反应, 收率低。探索实验还发现: 在非极性溶剂中合成1的收率高, 后处理简单, 产品纯度高, 而在非质子极性溶剂THF中反应, 收率低。加入相转移剂能提高反应的收率, 而且以加入TEBA的效果最好。根据极差可知最优反应条件是A₁B₁C₃D₃, 考虑反应时间对收率影响不大, 因此, 反应的最佳条件为: 氯化钠作缚酸剂, 在加入TEBA的甲苯中反应2 h。在该条件下重复试验, 收率94.3%。该条件下实验重现性好, 操作易控制, 节省能源, 收率较文献^[3,4]提高了4.3%。

实验部分

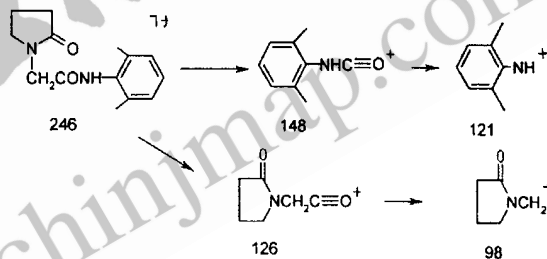
熔点用X-4数字显示显微熔点测定仪测定, 温度未经校正; ¹H NMR用UNITY-400核磁共振仪测定, ¹H的核磁共振频率为400.0768 MHz, TMS为内标, ¹³C的核磁共振频率为100.599 MHz, TMS为内标; IR用AVATAR360 FT红外光谱仪测定, KBr压片法; MS用SHIMADZU GC-17-QP-5000色-质联用仪测定, 70eV。薄层色谱采用薄层色谱硅胶板(烟台市芝罘黄务硅胶开发试剂厂), I₂蒸气显色。

1 2-氯-N(2,6-二甲基苯基)乙酰胺(2)的合成

在装有恒压漏斗、搅拌器的三口烧瓶中加入甲苯(45 mL), 2,6-二甲基苯胺(7.2 g, 0.0595 mol), 10%碳酸钠溶液(60 mL), 于20~35℃下滴加氯乙酰氯(5.7 mL, 0.0715 mol), 保温搅拌反应1.5 h。反应完成后, 冷却、过滤、干燥得白色晶体2.112 g, 收率为95.3%, mp 147~149℃(文献^[3]: 收率95%, mp 148~148.5℃)。IR(KBr压片, ν cm⁻¹): 3448, 3216(NH), 3033(Ar-H), 2971, 2923, 2851(CH₃), 1646(C=O), 1534, 1471, 1434(Ar)。

2 奈非西坦(1)的合成

在装有恒压漏斗、搅拌器、回流冷凝管的四口烧瓶中加入甲苯(60 mL), 在氮气保护下加入氯化钠(50% 2.2 g, 0.0458 mol), 滴加2-吡咯烷酮(4.3 g, 0.0506 mol), 于室温下搅拌反应2 h。然后加入2(4.0 g, 0.0203 mol)和TEBA(0.4 g), 于60~70℃下搅拌反应, 用薄层色谱法监测反应进程[展开剂: V(AcOEt): V(CH₂Cl₂) = 4:1]。反应完成后, 加入15 mL热水, 搅拌冷却、过滤、洗涤、干燥得到白色固体1 4.7 g, 收率为94.3%, mp 151~153℃(文献^[3,4]: 收率90%, mp 152~152.5℃)。IR(KBr压片) ν cm⁻¹: 3262(N-H), 3037(苯环C-H), 2921(CH₃), 1669(C=O), 1593, 1533, 1469(Ar)。¹H NMR(CDCl₃) δ : 2.09~2.32(2H, m, 吡咯环4-CH₂), 2.19(6H, s, 2-CH₃), 2.44(2H, t, 吡咯环3-CH₂), 3.59(2H, t, 吡咯环5-CH₂), 4.09(2H, s, NCH₂CON), 7.04(3H, s, 苯环C₆H₃), 7.84(1H, s, br, NH)。¹³C NMR(CDCl₃) δ : 17.0(1C, 吡咯环4-C), 18.2(1C, CH₃), 18.4(1C, CH₃), 30.4(1C, 吡咯环3-C), 47.7(1C, 吡咯环5-C), 48.7(1C, NCH₂), 127.40(2C, 苯环2-C, 6-C), 128.0(2C, 苯环3-C, 5-C), 128.0(1C, 苯环4-C), 135.4(1C, 苯环1-C), 166.8(1C, C=O), 176.5(1C, C=O)。MS(m/z): 246(M⁺), 126, 121, 98(基峰), 70, 41。奈非西坦的MS的裂解碎片:



参考文献

- [1] 金永寿. 奈非西坦改善脑功能障碍的作用[J]. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册 1996; 17(2): 98.
- [2] Hans B, Kerpen H, Jurgen B, et al. Pyrrolidinyllalkylcarboxylic acid amide derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing the m[P]. US 4341790, 1983-07-27 (CA 1982; 94: 209051e).
- [3] Kamihara S, Kaneuchi T, Uchiyama K, et al. Process for preparing pyrrolidinyllactamide derivatives[P]. US 5461157, 1993-06-18 (CA 1996; 124: 145891e).
- [4] 陈宝泉, 赵煜松, 马宁等. 奈非西坦的合成[J]. 中国医药工业杂志. 2002, 33(7): 317.
- [5] 徐云根, 杨春, 华维一. 吡拉西坦的一步合成新方法[J]. 中国医药工业杂志. 1996, 27(2): 54.

收稿日期: 2002-11-22