

文章编号:1674-2869(2009)03-0023-03

瑞巴匹特羧乙酯的合成

张立娟,张珩*,杨艺虹,周刚,郑雅婧,张秀兰

(武汉工程大学绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,湖北 武汉 430074)

摘要:以N-乙酰乙酰苯胺为原料,经溴化、环合制得4-溴甲基喹啉-2-酮(Ⅲ);由盐酸氨基丙二酸二乙酯经酰化制得4-氯苯甲酰胺基丙二酸二乙酯(Ⅳ);最后用4-溴甲基喹啉-2-酮(Ⅲ)和4-氯苯甲酰胺基丙二酸二乙酯(Ⅳ)经缩合反应合成瑞巴匹特羧乙酯(Ⅰ)。结果表明:在 $n(\text{Ⅳ}):n(\text{Ⅲ}):n(\text{乙醇钠})=1:1:1.2$,回流反应2 h时,合成总收率63.81%(以N-乙酰乙酰苯胺计)。

关键词:瑞巴匹特;中间体;瑞巴匹特羧乙酯;合成

中图分类号:O626.414 **文献标识码:**A

0 引言

2-(4-氯苯甲酰胺基)-2-(1,2-二氢-2-氧代-4-喹啉甲基)丙二酸二乙酯(瑞巴匹特羧乙酯)(Ⅰ)是抗感染和抗溃疡药物瑞巴匹特的重要中间体^[1]。瑞巴匹特(Rebamipide),化学名为2-(4-氯苯甲酰胺基)-3-(1,2-二氢-2-氧代-4-喹啉基)丙酸,是一种新型的抗感染和抗溃疡药物,1990年9月以Mucosta为商品名在日本上市,随后在我国注册并申请行政保护。它可以刺激前列腺素的产生,在不增加抗生素的情况下提高幽门螺杆菌(Hp)的根除率,促进溃疡愈合,降低溃疡复发率^[2-3]。

文献^[4-5]报道合成瑞巴匹特的方法:以4-溴甲基喹啉酮与乙酰氨基丙二酸二乙酯为原料,先在乙醇钠催化下缩合得2-(乙酰胺基)-2-(1,2-二氢-2-氧代-4-喹啉甲基)丙二酸二乙酯,然后经盐酸催化加热水解、脱羧得2-氨基-3-(1,2-二氢-2-氧代-4-喹啉基)丙酸,最后用对氯苯甲酰氯在碳酸钠催化下酰化后得瑞巴匹特,总收率在28%左右。该方法操作复杂,原料成本高。本研究对文献合成路线进行改进,使得原料易得,操作简单,反应条件温和,对设备没有特殊要求。

本研究报道的瑞巴匹特羧乙酯(Ⅰ)的合成路线如图1:由N-乙酰乙酰苯胺经溴化、环合制得4-溴甲基喹啉-2-酮(Ⅲ);以盐酸氨基丙二酸二乙酯和对氯苯甲酰氯为原料,在三乙胺催化下制得4-氯苯甲酰胺基丙二酸二乙酯(Ⅳ);然后4-氯苯甲

酰胺基丙二酸二乙酯(Ⅳ)和4-溴甲基喹啉-2-酮(Ⅲ)缩合制得瑞巴匹特羧乙酯(Ⅰ)。反应总收率为63.81%(以N-乙酰乙酰苯胺计)。

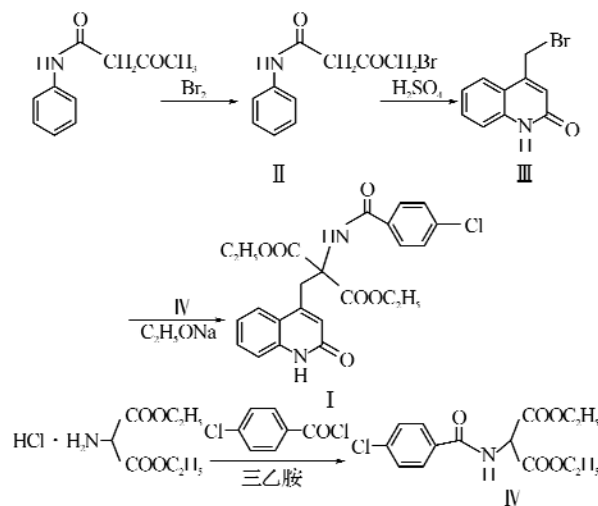


图1 瑞巴匹特羧乙酯的合成

Fig. 1 The synthesis road of 2-(4-chlorobenzoylamino)-2-(1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolyl)malonate

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

对氯苯甲酰氯、N-乙酰乙酰苯胺、盐酸氨基丙二酸二乙酯为工业品;浓硫酸、碳酸氢钠、无水乙醇、丙酮、三乙胺、溴素、氯仿、金属钠均为化学纯。RY-1熔点仪;FTIR M1730傅立叶变换红外光谱仪。

1.2 实验步骤

1.2.1 N-溴乙酰乙酰苯胺(Ⅱ)的制备 向

收稿日期:2008-09-01

基金项目:湖北省科技厅项目(2004AA301C0)资助

作者简介:张立娟(1983-),女,山东泰安人,硕士研究生,研究方向:药物合成。

指导老师:张珩,教授,硕士研究生导师,研究方向:制药工程。*通讯联系人

250 mL 的三口烧瓶中,加入 N-乙酰乙酰苯胺 25 g (0.141 mol),氯仿 37 mL,加热搅拌,在 50~55 °C 下缓慢滴加溴素 22.5 g (0.141 mol) 溶于氯仿 23 mL 的溶液.滴加毕,继续回流反应 3 h.反应完毕后于冰浴下静置 1 h.抽滤,滤饼先分别用氯仿、无水乙醇洗涤,再用水洗至中性.干燥后得类白色粉末状固体 II, 31.5 g, 收率 86.4%, m. p. 130~133 °C (文献^[6] m. p. 132~133 °C, 收率 68%). IR (KBr, cm^{-1}): 579 (C—Br), 1 655 (C=O), 2 934 (CH_2), 3 295 (N—H).

1.2.2 4-溴甲基喹啉-2-酮(III)的制备 向 250 mL 的三口烧瓶中,加入 II 20 g (0.078 mol) 和浓硫酸 100 mL (1.873 mol),在 80~85 °C 下加热搅拌 2 h.冷却后,在充分搅拌条件下将反应液倒入碎冰中.过滤,水洗滤饼至中性,干燥后得 III, 17.2 g, 收率 93.5%, m. p. 268~270 °C (文献^[7] m. p. 255~258 °C, 收率 92%). IR (KBr, cm^{-1}): 3 306 (N—H), 1 375 (C—H), 1 644 [C=O (环内酰胺)].

1.2.3 4-氯苯甲酰胺基丙二酸二乙酯(IV)的制备 向 250 mL 的三口烧瓶中,加入盐酸氨基丙二酸二乙酯 20 g (0.095 mol),三乙胺 27 mL (19.7 g, 0.195 mol),氯仿 150 mL.在室温下搅拌 0.5 h,控制温度在 10 °C 下,滴加对氯苯甲酰氯 12 mL (0.069 mol),约 1 h 滴完.然后,缓慢地升温至 45 °C,搅拌反应 2 h.反应完毕后冷却至室温.依次用水、5% 的碳酸氢钠水溶液洗涤反应液,合并有机层,常压回收氯仿,剩余物冷却固化,干燥后得白色固体 IV, 28 g, 收率 94.6%, m. p. 87~89 °C (文献^[8] m. p. 89.5~90.3 °C, 收率 90.4%). IR (KBr, cm^{-1}): 3 465 (N—H), 2 980 (CH), 1 752.83, 1 738 (C=O).

1.2.4 瑞巴匹特羧乙酯(T)的制备 向 250 mL 的干燥三口烧瓶中,加入无水乙醇 200 mL 和金属钠 1.2 g (0.052 mol),搅拌至金属钠全溶.再加入 IV 13.5 g (0.043 mol),于室温搅拌 1 h.然后加入 III 10.2 g (0.043 mol),升温回流反应 2 h.反应完毕后常压回收乙醇,向剩余物中加入少量的丙酮洗涤,抽滤,用蒸馏水洗涤滤饼,干燥后得白色粉末状固体 I, 16.9 g, 收率 83.5%, m. p. 212~214 °C (文献^[8] m. p. 213.3~214.5 °C, 收率 81.1%). IR (KBr, cm^{-1}): 3 400, 3 487 (—NH—), 740 (C—Cl).

2 结果与讨论

2.1 溴素滴加速度对 II 收率的影响

在制备 II 的溴代反应中,N-乙酰乙酰苯胺的 α -C 和 γ -C 上都有可能被溴取代,而生成异构体和多

溴化副产物.由于 γ -C 溴代较 α -C 溴代易于发生,为避免多溴代产物生成,因此选择 n (N-乙酰乙酰苯胺): n (溴素)=1:1. N-乙酰乙酰苯胺的溴化反应如图 2 所示.

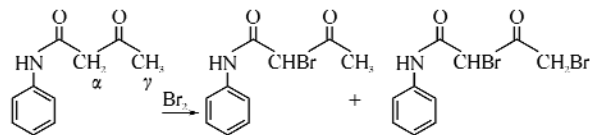


图 2 N-乙酰乙酰苯胺的溴化反应

Fig. 2 The bromination of N-Acetoacetylbenzamide

实验发现,乙酰乙酰苯胺在热氯仿中有很大的溶解度,而 γ -溴乙酰乙酰苯胺在热氯仿中几乎不溶.因此,选择氯仿做反应溶剂,使生成的 γ -溴乙酰乙酰苯胺从反应体系中析出,而避免了多溴物的生成.

本反应为强放热反应,因此,通过溴素滴加速度来达到对溴浓度和反应温度的控制,在很大程度上能够增加 II 的收率.在其他条件与实验部分相同的情况下,考察溴素滴加时间对 II 收率的影响.实验结果如图 3 所示.

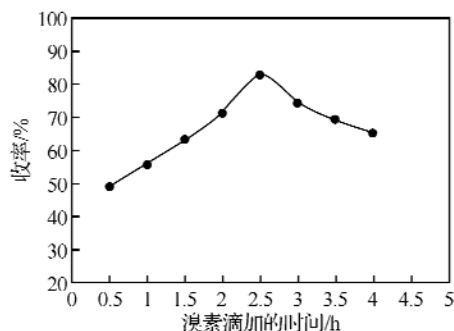


图 3 溴素滴加时间对 II 收率的影响

Fig. 3 The influence of feed time of bromine on yield of II

图 3 表明,使滴加的时间延长为 2.5 h,其收率提高到 86.4% 以上,这表明反应液中溴素的浓度较低时,有利于主反应的进行.当溴用量较多,反应温度较高,反应溶剂对溴化物有较大的溶解性时,都会有副产物生成.

2.2 反应温度对 IV 收率的影响

在制备 IV 的酰化反应中,研究了反应温度对 IV 收率的影响,其结果如图 4 所示.

图 4 表明,室温时反应收率很低,随着温度的升高,收率有明显的提高,但温度超过 45 °C 时,反应收率随温度的升高而降低,且溶液的颜色加深,可能是部分物质分解所致,故酰化的温度应控制在 45 °C 左右.

2.3 乙醇钠与 IV 的摩尔比对 I 收率的影响

中间体 IV 的叔碳上的氢在乙醇钠的催化下表现出很高的活性,因此,乙醇钠的用量直接影响到该反应的收率,其结果如图 5 所示.

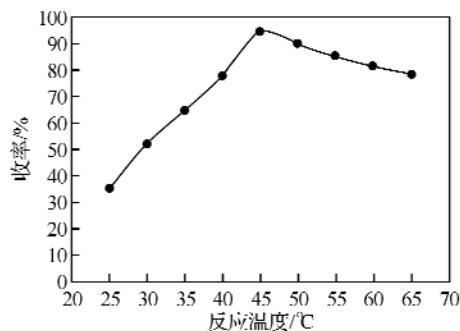


图4 反应温度对IV收率的影响

Fig. 4 The influence of reaction temperature on yield of IV

图5表明,当 $n(\text{乙醇钠}):n(\text{IV})=1:1$ 时,反应不充分,产品质量差,收率低;当 $n(\text{乙醇钠}):n(\text{IV})=1.2:1$ 时,IV中叔C上的H在乙醇钠的作用下活性较高,收率提高至83.5%,当 $n(\text{乙醇钠}):n(\text{IV})>1:1$ 时,对反应影响不大,因此当 $n(\text{乙醇钠}):n(\text{IV})=1.2:1$ 时适宜,收率达到83.5%。

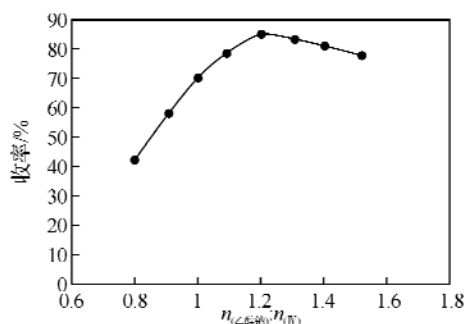


图5 乙醇钠与IV的摩尔比对I收率的影响

Fig. 5 The influence of molar ratio of sodium alcoholate to IV on yield of I

3 结 语

通过对实验结果的分析 and 比较,合成瑞巴匹特羧乙酯的较佳工艺条件为:

a. 合成Ⅲ的较佳工艺条件为 $n(\text{Ⅱ}):n(\text{溴素}):n(\text{氯仿})=1:1:5.3$,反应温度 $50\sim 55\text{ }^{\circ}\text{C}$,回流时间3 h,收率86.4%。

b. 合成Ⅳ的较佳工艺条件为 $n(\text{Ⅲ}):n(\text{浓硫酸})=1:24$,反应温度 $80\sim 85\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应时间2 h,收率93.5%。

c. 合成Ⅵ的较佳工艺条件为 $n(\text{盐酸氨基丙二酸二乙酯}):n(\text{三乙胺}):n(\text{对氯苯甲酰氯})=1:1.5:0.6$,反应温度 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$,反应时间2 h,收率94.6%。

d. 合成Ⅰ的较佳工艺条件为 $n(\text{Ⅳ}):n(\text{Ⅲ}):n(\text{乙醇钠})=1:1:1.2$,回流反应2 h,收率83.5%。

该合成工艺条件温和,操作方便,原料易得,收率较高,具有很好的工业化前景。

参考文献:

- [1] 徐克勤. 精细有机化工原料及中间体手册[M]. 北京: 科学出版社, 1998: 2-5.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 1157-1159.
- [3] 山崎胜也, 神道敏实. Rebamipide(OPC-12759)のラット胃アルカリ分泌に対する作用[J]. 叶理と治療, 1990, 18(1): 17-18.
- [4] Nishitani S, Fukuda N. Process for Preparing Rebamipide: US, 2007/0249835A1[P]. 2007-10-25.
- [5] Nishitani Shinji, Fukuda N. Improved Process for Preparing Rebamipide: WO, 2006/059781A1[P]. 2006-06-08.
- [6] 单世明, 安鲁凡, 余书勤, 等. 抗溃疡药瑞巴匹特的合成[J]. 药物化学, 2000, 7(4): 296-297.
- [7] 杨艺虹, 张珩, 李培成. 4-溴甲基-2(Ⅱ)-喹啉酮的合成研究[J]. 精细化工中间体, 2003, 33(6): 29-30.
- [8] Lee B, Chun M. Process for preparing 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl]propionic acid: WO, 2002/066436A1[P]. 2002-08-29.

Synthesis of diethyl ribamipide carboxylate

ZHANG Li-juan, ZHANG Heng, YANG Yi-hong, ZHOU Gang, ZHENG Ya-jing, ZHANG Xiu-lan

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: The diethyl-2-(4-chlorobenzoylamino)-2-(1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolyl) malonate, an intermediate of ribamipide was synthesized from N-Acetoacetanilide as material. Firstly, 4-(bromomethyl) quinolin-2(1H)-one was obtained by the bromination and cyclization. Then, diethyl 2-(4-chlorobenzamido)malonate was obtained by the acylation of diethyl aminomalonate hydrochloride. Finally, diethyl 2-(4-chlorobenzoylamino)-2-(1,2-dihydro-2-oxo-4-quinolyl)malonate was prepared by alkylation of 4-(bromomethyl)-quinolin-2(1H)-one with diethyl-2-(4-chlorobenzamido)malonate, under the conditions which were as follows: the molar ratio of IV to III to sodium alcoholate was 1:1:1.2, the refluxed time was 2 h. The total yield was 63.81% (with N-Acetoacetanilide as the material).

Key words: ribamipide; intermediate; 2-(4-chlorobenzoylamino)-2-(1,2-dihydro-2-oxo-4-quinol-yl) malonate; synthesis

本文编辑: 张 瑞