文章编号:1000-5404(2009)23-2361-02

论著

R-莫达非尼的合成及条件优化

卢来春[1],卢　华[2],王朝安[3],胡小刚[1],赵艳艳[1],孟德胜[1]　([1]第三军医大学大坪医院药剂科,重庆 400042;[2]山东即墨市中医院妇产科,山东 即墨 266000;[3] 解放军报社门诊部,北京 100832)

摘　要:目的　合成 R-莫达非尼,并对合成条件进行优化。**方法**　以二苯甲醇为原料,与 2-巯基乙酸反应合成 2-二苯甲基硫代乙酸,再经成酯保护、H_2O_2 氧化、脱保护、拆分,最后氨化合成 R-莫达非尼。**结果**　合成了目标化合物,结构经旋光仪、^{13}C NMR、^1H NMR、IR 分析确证,总收率为 10.1%。**结论**　合成思路和路线切实可行。

关键词: R-莫达非尼;合成
中图法分类号: R916.4; R971.7　　**文献标识码**: A

Synthesis and craftsmanship optimization of R-modafinil

LU Lai-chun[1], LU Hua[2], WANG Chao-an[3], HU Xiao-gang[1], ZHAO Yan-yan[1], MENG De-sheng[1] ([1]Department of Pharmacy, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042; [2] Department of Gynecology and Obstetrics, Jimo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jimo 266000, Shandong Province; [3]The Clinic department of PLA Daily, Beijing 100832, China)

Abstract: Objective　To synthesize R-modafinil and optimize the synthetic route. Methods　Target molecule R-modafinil was synthesized from diphenylmethanol and mercapto-acetic acid by a six-step reaction, including condensation, esterification, oxidation, deprotection, split, and ammonification. Results　The target molecule was synthesized and identified by spectropolarimeter, ^{13}C NMR, ^1H NMR, and IR. The total yield was 10.1%. Conclusion　Our synthesis of R-modafinil is accomplished with a feasible synthetic route.

Key words: R-modafinil; synthesis

莫达非尼(modafinil),化学名称 2-(二苯基甲基亚硫酰基)乙酰胺,1994 年由法国 Lafon 公司开发上市,1998 年 12 月获准在美国上市,主要用于治疗发作性睡眠症及自发性睡眠过度,是第一个用于治疗嗜睡症的药物。现在临床用的莫达非尼为它的消旋体。研究表明,与消旋体相比,其左旋体 R-莫达非尼构型的 $T_{1/2}$ 更长、血浆结合率更高、作用时间较长[1-3],而且国内尚少见文献报道左旋体 R-莫达非尼合成及相关研究。我们参照国内外文献[4-6],采用二苯甲醇为原料,与 2-巯基乙酸反应合成 2-二苯甲基硫代乙酸,再经成酯保护、H_2O_2 氧化、脱保护、拆分,最后氨化分别合成了 R-莫达非尼,并对合成路线进行了优化和探讨。

1　材料与方法

1.1　试剂和仪器

二苯甲醇、巯基乙酸、三氟乙酸、二氯甲烷、乙醚、30% 双氧水、S-苯乙胺、氨水、碘甲烷均为分析纯。Mercury Plus2 400 核磁共振谱仪(美国 Varian 公司),WZZ-1S 型数字式自动旋光仪(上海物理光学仪器厂),WRR 熔点仪(上海精密科学仪器有限公司,熔点未校正),FT-IR 分光光度计(美国 Perkin Elmer 公司)。

1.2　合成

合成路线见图 1。

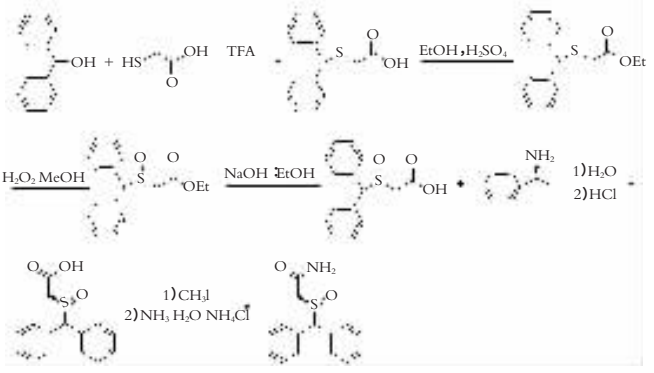


图 1　R-莫达非尼合成路线

1.2.1　二苯甲基硫代乙酸(Z1)合成　250 ml 三颈瓶中加入二苯甲醇 20.0 g,巯基乙酸 10.0 g 以及三氟乙酸 120 ml,室温搅拌,TLC 监控反应过程,直到原料二苯甲醇反应完成。减压蒸除三氟乙酸至断流(水温 30 ℃,真空度 -0.090 MPa),加入 120 ml 水搅拌 20 min,过滤,滤饼用正己烷洗涤、干燥,得白色固体二苯甲基硫代乙酸(Z1),测得其熔点为(122~124 ℃),质量 27.0 g,收率 96.27%。

1.2.2　二苯甲基硫代乙酸乙酯(Z2)合成　500 ml 三颈瓶中加入 Z1 26.0 g,无水乙醇 225 ml 以及浓硫酸 4 ml,搅拌升温到

作者简介:卢来春,男,山东省莱芜市人,博士,副主任药师,主要从事新型给药系统和创新药物方面的研究。电话:(023)68757098,E-mail:lulaicq@163.com
通信作者:孟德胜,电话:(023)68757091
收稿日期:2009-05-05;修回日期:2009-08-31

回流(t=90 ℃)反应,监控反应过程,直到原料Z1反应完;减压蒸除乙醇至断流,加入200 ml乙醚搅拌20 min,依次用水、5%的碳酸氢钠、10%的盐水洗涤、分液,得到的有机相加入无水硫酸钠,搅拌干燥0.5 h,过滤,无水乙醚洗涤滤饼,滤液减压浓缩,得中间体二苯甲基硫代乙酸乙酯(Z2),为淡黄绿色的油状液体,质量27.1 g,收率93.7%。

1.2.3 二苯基甲基硫酰基乙酸乙酯(Z3)合成 100 ml的单口瓶中加入25.0 g异丙醇,1.0 g浓硫酸,混合均匀,减压浓缩至15.0 g(温度45 ℃,-0.090 MPa),至此催化剂制备完成,备用。1 000 ml三颈瓶中加入Z2 24.0 g,无水甲醇200 ml以及上述催化剂溶液,搅拌下滴加30 ml 30%的过氧化氢(滴加温度应控制在25 ℃以下),滴加完毕后室温搅拌,反应完毕,加入60.0 g氯化钠,搅拌35 min,用二氯甲烷提取、40 ml饱和盐水洗涤、无水硫酸钠搅拌干燥、过滤,滤饼用少量二氯甲烷洗涤,滤液减压浓缩,得中间体Z3,为白色固体,直接用于下一步反应。

1.2.4 莫达非尼酸(Z4)合成 将所得中间体Z3加入到500 ml三颈瓶中,加入氢氧化钠10.0 g,无水乙醇250 ml,以及水30 ml,室温搅拌反应完全,减压浓缩至断流。加入水溶解残余物、乙醚洗去杂质、浓盐酸调水相pH至1,析出白色固体过滤,滤饼用少量水洗涤,得中间体莫达非尼酸(Z4),熔点146~148 ℃,质量18.5 g,收率80.5%。

1.2.5 拆分得到R构型莫达非尼酸(Z5) 250 ml三颈瓶中加入Z4 17.0 g,S-苯乙胺8.0 g以及水180 ml,搅拌升温到回流,趁热过滤,滤液搅拌下缓慢降温,析出白色固体。降到室温过滤。将所得固体加入到适量水中重结晶,得针状晶体,熔点155~157 ℃,质量4.8 g,收率28.2%。旋光度为$[\alpha]_D^{23}=-70.3$(c=1.0512 g/100 ml)。在250 ml三颈瓶中,将所得晶体,加水溶解,用浓盐酸酸化pH值至1,过滤,滤饼用少量水洗涤,过滤得中间体Z5,为白色固体R构型莫达非尼酸(Z5),熔点165~167 ℃,质量3.1 g,收率93.1%,旋光度为$[\alpha]_D^{23}=-42.1$(c=1.0600 g/100 ml)。

1.2.6 R-莫达非尼(Z6)合成 250 ml三颈瓶中加入Z5 2.2 g,碘甲烷1.3 g,碳酸钾1.3 g以及丙酮125 ml,搅拌升温到回流,TLC监控反应过程,直至原料Z5反应完,减压蒸除丙酮至断流(水温25 ℃,真空度-0.09 MPa),加水搅拌20 min,二氯甲烷提取,合并有机相,饱和盐水洗涤。无水硫酸钠搅拌干燥、过滤,二氯甲烷洗涤滤饼,滤液减压浓缩,残余物用适量异丙醚重结晶,过滤得白色固体,质量1.6 g,收率70.6%。

将所得固体加入到100 ml的单口瓶中,加入甲醇10 ml,溶解后加入氨水35 ml,氯化铵0.6 g,室温搅拌反应,TLC监控,直至原料反应完。过滤,用异丙醚重结晶、过滤,异丙醚洗涤滤饼,得终产物白色固体R-莫达非尼(Z6),质量1.2 g,收率74.7%,熔点157~158 ℃,$R_f=0.30$(甲醇:二氯甲烷=1:20),$[\alpha]_D^{23}=-78.2$(c=1.063 0 g/100 ml),^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.33-7.50(m,10H,Ar-H),7.26,5.73(s,2H,-CO-NH_2),5.21(s,1H,CH-),3.50,3.13(d,J=14.3Hz,2H,-CH_2);^{13}C-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:166.1(C),134.4(C),134.1(C),129.4(2CH),129.5(2CH),128.9(2CH),128.8(3CH),128.6(CH),71.6(CH),51.5(CH_2);IR(KBr)cm^{-1}:3185/3313(NH_2),2974(CH_2),1688(N-CO),1495/1405(Ar)1034(S-O),703(C-S)。

2 结果

2.1 莫达非尼左旋体R-莫达非尼合成路线的选择

在文献[3]合成莫达非尼消旋体方法的基础上,采用文献[2]中经典拆分方法,对合成路线进行设计,用二苯甲醇为原料,与2-巯基乙酸反应合成2-二苯甲基硫代乙酸,再经成酯保护,H_2O_2氧化,脱保护,拆分,最后氨化合成了R-莫达非尼。

2.2 温度对酯化反应的影响

温度对酯化反应有较大的影响,反应低于90 ℃时,升高温度能明显提高反应收率,当温度高于90%时,升高温度对二苯甲基硫代乙酸乙酯反应收率没有明显影响,所以90 ℃为最佳反应温度。

2.3 二苯甲硫乙酸酯对氨解反应的影响

氨解反应中,不同取代基团的二苯甲硫酰酸酯由于空间位阻,醇的脂链越大,对反应越不利,对最终产物收率有较大影响,所以,我们选用碘甲烷作为反应试剂,生成二苯甲硫酰乙酸甲酯,能够尽量提高反应收率。

3 讨论

实验所得白色固体,其熔点、旋光度以及IR、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR波谱数据均与文献[5]中数据一致,通过对数据的综合解析,确定了合成终产物即为左旋体R-莫达非尼。

本实验合成了左旋体R-莫达非尼,并优化了其合成条件,合成路线简单可行。由于本目标化合物是通过手性试剂对中间体进行拆分后制备,同时,最后一步合成中用的反应物量不多,所以在总收率上受到了比较大的影响,为10.1%;本研究在合成路线的考察中也只是对成酯和氨解反应的条件进行了考察,其它需要优化和考察的项目,需要以后继续研究。

参考文献:

[1] Fiocchi E M, Lin Y G, Aimone L, *et al*. Armodafinil promotes wakefulness and activates Fos in rat brain[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2009,92(3): 549-557.

[2] Wong Y N, Simcoe D, Hartman L N, *et al*. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers[J]. J Clin Pharmacol,1999,39(1): 30-40.

[3] Roth T, White D, Schmidt-Nowara W, *et al*. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults[J]. Clin Ther, 2006, 28(5): 689-706.

[4] 窦清玉,伍新燕,吴范宏.莫达非尼的合成[J].中国医药工业杂志,2002,33(3):110-111.

[5] Osorio-Lozada A, Prisinzano T, Olivo H F. Synthesis and determination of the absolute stereochemistry of the enantiomers of adrafinil and modafinil[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2004,15(23):3811-3815.

[6] 顾正兵,张兴辉,杨根金.新型中枢兴奋药物莫达非尼合成工艺改进[J].中国药学杂志,2002,37(3):236-237.

(编辑 张 维)