



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103980169 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 13

(21) 申请号 201410231775. X

(22) 申请日 2014. 05. 28

(71) 申请人 河北康泰药业有限公司

地址 061000 河北省沧州市黄河西路冀春大厦 10 楼

(72) 发明人 付炳儒 李金岭 姜申德

(51) Int. Cl.

C07C 317/44 (2006. 01)

C07C 315/02 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种莫达非尼的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及有机化学合成领域, 尤其涉及一种莫达非尼的合成方法, 所述方法包括以下步骤: 二苯甲酮与硼氢化钾经还原反应得到二苯甲醇; 在三氟乙酸作催化剂的条件下, 所述二苯甲醇与巯基乙酸经取代反应得到二苯甲基硫代乙酸; 所述二苯甲基硫代乙酸与氯化亚砷经酰氯化反应得到二苯甲基硫代乙酰氯; 所述二苯甲基硫代乙酰氯与氨水经酰胺化反应得到二苯甲基硫代乙酰胺; 所述二苯甲基硫代乙酰胺在氧化体系下经氧化反应得到莫达非尼。本发明有益效果: 本发明方法的取代反应中使用常用有机溶剂中加入酸作为催化剂, 提高了酸的利用度; 氧化反应中采用无机盐作为氧化剂或者催化剂, 反应在室温下就很容易进行, 操作十分简便, 反应时间短并且收率高。

1. 一种莫达非尼的合成方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 二苯甲酮与硼氢化钾经还原反应得到二苯甲醇;

(2) 在三氟乙酸作催化剂的条件下,所述二苯甲醇与巯基乙酸经取代反应得到二苯甲基硫代乙酸;

(3) 所述二苯甲基硫代乙酸与氯化亚砷经酰氯化反应得到二苯甲基硫代乙酰氯;

(4) 所述二苯甲基硫代乙酰氯与氨水经酰胺化反应得到二苯甲基硫代乙酰胺;

(5) 所述二苯甲基硫代乙酰胺在氧化体系下经氧化反应得到莫达非尼。

2. 根据权利要求1中所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述步骤(1)中的二苯甲酮与硼氢化钾的摩尔比为1:0.5,所述还原反应中所用溶剂为甲醇,反应温度为20-25度,反应时间为1-1.5小时。

3. 根据权利要求1所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述步骤(2)中二苯甲醇与催化剂三氟乙酸的摩尔比为1:0.7,所述取代反应中所用溶剂为甲苯,反应温度为20-25度,反应时间为1-12小时。

4. 根据权利要求1所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述步骤(3)中的酰氯化反应中所用溶剂为甲苯,所述酰氯化反应的反应温度为加热至回流,反应时间为40-60分钟。

5. 根据权利要求1所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述步骤(4)的酰胺化反应中所用溶剂为乙酸乙酯和浓氨水的水溶液两相溶剂,所述酰胺化反应的反应温度为20-25度,反应时间为20-60分钟。

6. 根据权利要求1所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述步骤(5)中的氧化体系为下列氧化体系中的一种:

氧化体系一:在钨酸钠作催化剂的条件下,二苯甲基硫代乙酰胺和双氧水经氧化反应得到莫达非尼;

氧化体系二:二苯甲基硫代乙酰胺和过硼酸钠经氧化反应得到莫达非尼;

氧化体系三:二苯甲基硫代乙酰胺和过一硫酸氢钾复合盐经氧化反应得到莫达非尼。

7. 根据权利要求6所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述氧化体系一中的二苯甲基硫代乙酰胺与钨酸钠的摩尔比为1:0.23,所述氧化体系一中所用的溶剂为甲醇,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为1-1.5小时。

8. 根据权利要求6所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述氧化体系二中所用的溶剂为冰醋酸,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为23小时。

9. 根据权利要求6所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述氧化体系三中所用的溶剂为有机溶剂和水两相溶剂,所述有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、乙腈或四氢呋喃,所述两相溶剂中还包括相转移催化剂四丁基溴化铵,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为40分钟。

10. 根据权利要求9所述的莫达非尼的合成方法,其特征在于:所述氧化体系三中二苯甲基硫代乙酰胺与催化剂四丁基溴化铵的摩尔比为1:0.04。

一种莫达非尼的合成方法

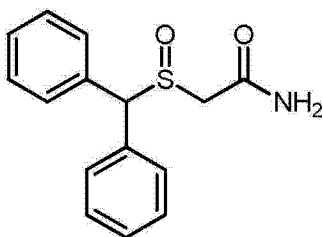
技术领域

[0001] 本发明涉及有机化学合成领域,尤其涉及一种莫达非尼的合成方法。

背景技术

[0002] 莫达非尼,英文名 modafinil,商品名 Provigil,是一种非苯丙胺类的新型中枢神经兴奋药物。它的化学名为 2-[(二苯甲基)亚硫酸基]乙酰胺,分子式为 $C_{15}H_{15}NO_2S$,相对分子质量为 273.4,其化学结构式如下:

[0003]



[0004] 莫达非尼(modafinil)

[0005] 莫达非尼主要用于治疗发作性嗜睡症和原发性嗜睡症,也常被用于军事作业中以保持清醒状态。莫达非尼具有类似于拟交感神经类药物的促醒作用,但是它在体内并不和睡眠清醒调节受体相结合,也不会抑制单胺氧化酶或者磷酸二酯酶的活性。该药不会产生镇静激动和欣快感,不会影响正常睡眠,长期用药不会造成药物依赖倾向,即使突然停止用药也不会产生依赖,无成瘾现象。该药相此于当前临床应用较广的兴奋药物来看其副作用较少。

[0006] 莫达非尼是由法国 Lafon 公司实验室开发合成的。1979 年,法国 Lafon 公司在美国专利 US4177290A 中率先报道了关于莫达非尼的合成路线,该路线以二苯甲醇为起始原料,先与硫脲反应生成硫醇,再与氯乙酸反应生成二苯甲基硫代乙酸,之后与二氯亚砷反应得到二苯甲基硫代乙酰氯,接着与氨水反应生成二苯甲基硫代乙酰胺,最后经过双氧水氧化得到莫达非尼。

[0007] 除了上述方法外,该专利中还提到了另一种合成路线,前两步同上,得到二苯甲基硫代乙酸,之后利用双氧水进行氧化,得到二苯甲基亚硫酸基乙酸,然后在碱性条件下,与硫酸二甲酯反应,生成二苯甲基亚硫酸基乙酸甲酯,最后与氨气反应,生成莫达非尼,这种方法的缺点是使用了有剧毒的硫酸二甲酯。

[0008] 1999 年,穆报春等人(中国药物化学杂志,1999 年第 9 卷第 2 期,132-139 页),以二苯氯甲烷为起始原料,与巯基乙酸乙酯反应,生成二苯甲基硫代乙酸乙酯,再通入氨气生成二苯甲基硫代乙酰胺,最后经过双氧水氧化生成莫达非尼,这种方法操作较为简便,步骤相对前几种方法少。

[0009] 2001 年,姚斌、刘超美(第二军医大学学报,2001 年第 22 卷第 3 期,293-294 页)报道了一种以二苯甲醇为起始原料,最终合成莫达非尼的方法。这种合成路线与 1979 年 Lafon 公司提供的第一种方法很类似,但是在合成二苯基甲基硫代乙酸的方法有所区别:

本法采用二苯甲醇与巯基乙酸一步反应即生成二苯基甲基硫代乙酸,而 Lafon 公司采用二苯甲醇与硫脲,氯乙酸两步反应生成该化合物。再有,在由二苯基甲基硫代乙酸生成二苯基甲基硫代乙酰氯,进而与氨水反应生成二苯基甲基硫代乙酰胺的两个步骤中,中间未经分离直接获得二苯基甲基硫代乙酰胺,简化了工艺和步骤,且改用浓度较低的 H_2O_2 (20%) 进行氧化。

[0010] 2003 年,方玉春,褚世栋(青岛海洋大学学报,2003 年第 33 卷第 4 期,537-539 页)改进了合成工艺,在和成二苯基甲基硫代乙酸的过程中,采用 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 这种 Lewis 酸进行催化,使起始原料二苯甲醇的羟基活化,从而与巯基乙酸反应生成二苯基甲基硫代乙酸,再有,在最后氧化的过程中,该法用丙酮做溶剂。经笔者实验,该法无法获得最终产物。因此,这种方法有待商榷。

[0011] 2003 年,在美国专利 US6649796B2 中,给出了一种合成二苯基甲基硫代乙酰胺的方法,它是采用二苯甲醇与硫脲,在氢卤酸(以氢溴酸为例)中进行反应,生成一种脲的溴酸盐,之后与卤代乙酰胺反应直接生成二苯基甲基硫代乙酰胺,最后通过用双氧水进行氧化得到莫达非尼。这种方法将脲的溴酸盐直接转变成酰胺,避免使用了腐蚀性的二氯亚砷和氨水。

[0012] 2005 年,在美国专利 US6849120B2 中,介绍了一种将二苯基甲基硫代乙酰胺氧化为莫达非尼的方法。这种方法是有机溶剂(可以是异丙醇,叔丁醇等)为介质,双氧水为氧化剂,以无机酸和醇(或相转移催化剂)的混合溶液为催化剂进行氧化的。这种氧化方法可以有效减少氧化过程中由于过度氧化导致的砷的产生。

[0013] 以上所述方法最后一步-氧化二苯基甲基硫代乙酰胺制备莫达非尼的反应中,都采用了有机化学合成中使用较为广泛的双氧水作为氧化剂,反应条件基本都是在 40°C 下过夜反应,反应收率为 73% 左右,且反应时间过长。本申请发明人上述方法中二苯基甲基硫代乙酰胺很容易被过度氧化成砷,产生杂质,影响反应收率。

发明内容

[0014] 本发明的目的在于提供一种原料廉价易得,成本低,操作简单的莫达非尼的合成方法。

[0015] 本发明的技术方案为提供一种莫达非尼的合成方法,包括以下步骤:

[0016] (1) 二苯甲酮与硼氢化钾经还原反应得到二苯甲醇;

[0017] (2) 在三氟乙酸作催化剂的条件下,所述二苯甲醇与巯基乙酸经取代反应得到二苯基甲基硫代乙酸;

[0018] (3) 所述二苯基甲基硫代乙酸与氯化亚砷经酰氯化反应得到二苯基甲基硫代乙酰氯;

[0019] (4) 所述二苯基甲基硫代乙酰氯与氨水经酰胺化反应得到二苯基甲基硫代乙酰胺;

[0020] (5) 所述二苯基甲基硫代乙酰胺在氧化体系下经氧化反应得到莫达非尼。

[0021] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述步骤(1)中的二苯甲酮与硼氢化钾的摩尔比为 1 : 0.5,所述还原反应中所用溶剂为甲醇,反应温度为 $20-25^\circ\text{C}$,反应时间为 1-1.5 小时。

[0022] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述步骤(2)中二苯甲醇与催化剂三氟乙酸的摩尔比为 1 : 0.7,所述取代反应中所用溶剂为甲苯,反应温度为 $20-25^\circ\text{C}$,反应时间为 1-12 小时。

[0023] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述步骤(3)中的酰氯化反应中所用溶剂为甲苯,所述酰氯化反应的反应温度为加热至回流,反应时间为40-60分钟。

[0024] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述步骤(4)中的酰胺化反应中所用溶剂为乙酸乙酯和浓氨水的水溶液两相溶剂,所述酰胺化反应的反应温度为20-25度,反应时间为20-60分钟。

[0025] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述步骤(5)中的氧化体系为下列氧化体系中的一种:

[0026] 氧化体系一:在钨酸钠作催化剂的条件下,二苯甲基硫代乙酰胺和双氧水经氧化反应得到莫达非尼;

[0027] 氧化体系二:二苯甲基硫代乙酰胺和过硼酸钠经氧化反应得到莫达非尼;

[0028] 氧化体系三:二苯甲基硫代乙酰胺和过一硫酸氢钾复合盐经氧化反应得到莫达非尼。

[0029] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述氧化体系一中的二苯甲基硫代乙酰胺与钨酸钠的摩尔比为1:0.23,所述氧化体系一中所用的溶剂为甲醇,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为1-1.5小时。

[0030] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述氧化体系二中所用的溶剂为冰醋酸,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为23小时。

[0031] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述氧化体系三中所用的溶剂为有机溶剂和水两相溶剂,所述有机溶剂为乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇、乙腈或四氢呋喃,所述两相溶剂中还包括相转移催化剂四丁基溴化铵,氧化反应温度为20-25度,氧化反应时间为40分钟。

[0032] 优选的,上述的莫达非尼的合成方法中,所述氧化体系三中二苯甲基硫代乙酰胺与催化剂四丁基溴化铵的摩尔比为1:0.04。

[0033] 本发明有益效果:本发明莫达非尼的合成方法中的取代反应步骤改变了现有技术中用酸作为溶剂进行反应的方法,而是在常用有机溶剂中加入酸作为催化剂,从而大大提高了酸的利用率。本发明方法中的氧化反应采用无机盐作为氧化剂或者催化剂氧化合成莫达非尼,与现有方法相比,反应在室温下就很容易进行,操作十分简便、反应时间短并且收率高。

具体实施方式

[0034] 为详细说明本发明的技术内容、构造特征、所实现目的及效果,以下结合实施方式详予说明。

[0035] 实施例1

[0036] (1) 二苯甲醇的合成:

[0037] 在50mL圆底烧瓶中加入二苯甲酮(6.0g, 33.0mmol)和25mL甲醇,搅拌使之溶解,然后在冰浴条件下缓慢加入硼氢化钾(0.9g, 16.5mmol),加完后撤掉冰浴,室温下搅拌反应,1小时后TLC监测反应完毕,停止反应。蒸掉体系中大部分甲醇,向其中加入40mL蒸馏水,有大量白色固体析出,抽滤后干燥,得到6.0g白色晶体(二苯甲醇),收率98%。

[0038] (2) 二苯甲基硫代乙酸的合成:

[0039] 在 50mL 圆底烧瓶中加入上述所得二苯甲醇 (5.0g, 27.1mmol) 和 25mL 甲苯, 搅拌使之溶解, 然后加入巯基乙酸 (1.9mL, 27.1mmol), 并加入三氟乙酸 (1.4mL, 20.0mmol), 室温下搅拌反应, 2 小时后 TLC 监测反应完毕, 停止反应。蒸掉体系中大部分甲苯, 向其中加入 40mL 蒸馏水, 有大量白色固体析出, 抽滤后干燥, 乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 6.3g 白色晶体 (二苯甲基硫代乙酸), 收率 90%。

[0040] (3) 二苯甲基硫代乙酰氯的合成:

[0041] 在 100mL 圆底烧瓶中加入上述二苯甲基硫代乙酸 (5.0g, 19.4mmol) 和 50mL 甲苯, 搅拌下, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加氯化亚砷 (5.7mL, 77.6mmol), 滴加完毕后加热回流反应, 1 小时后 TLC 检测反应完毕, 停止反应。浓缩得到金黄色油状液体 4.8g (二苯甲基硫代乙酰氯), 直接投入下一步反应。

[0042] (4) 二苯甲基硫代乙酰胺的合成:

[0043] 100mL 圆底烧瓶中加入 13mL 浓氨水和 13mL 蒸馏水, 将上一步得到的 4.8g 金黄色油状液体 (二苯甲基硫代乙酰氯) 溶于 30mL 乙酸乙酯, 搅拌下, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加入该圆底烧瓶, 滴加完毕后室温反应 30 分钟 TLC 检测反应完毕, 停止反应。分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏后用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到淡黄色晶体 3.6g (二苯甲基硫代乙酰胺), 两步收率 72%。

[0044] (5) 莫达非尼的合成:

[0045] 在 50mL 圆底烧瓶中, 将二苯甲基硫代乙酰胺 (0.50g, 1.94mmol) 溶于 15mL 甲醇, 加入 30% 双氧水 (0.20g, 1.94mmol) 和催化量的钨酸钠 (0.15g, 0.45mmol), 室温下搅拌反应, 1.5 小时后 TLC 监测反应完毕, 停止反应。加入少量硫代硫酸钠饱和水溶液洗涤, 然后加入 10mL 蒸馏水, 随后用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得到白色固体, 乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 0.39g 白色晶体 (莫达非尼), 收率 74%。

[0046] 实施例 2

[0047] (1) 二苯甲醇的合成:

[0048] 在 100mL 圆底烧瓶中加入二苯甲酮 (10.0g, 54.9mmol) 和 50mL 甲醇, 搅拌使之溶解, 然后在冰浴条件下缓慢加入硼氢化钾 (1.5g, 27.4mmol), 加完后撤掉冰浴, 室温下搅拌反应, 1.5 小时后 TLC 监测反应完毕, 停止反应。蒸掉体系中大部分甲醇, 向其中加入 65mL 蒸馏水, 有大量白色固体析出, 抽滤后干燥, 得到 10.0g 白色晶体 (二苯甲醇), 收率 99%。

[0049] (2) 二苯甲基硫代乙酸的合成:

[0050] 在 100mL 圆底烧瓶中加入步骤 (1) 所得二苯甲醇 (8.0g, 43.4mmol) 和 50mL 甲苯, 搅拌使之溶解, 然后加入巯基乙酸 (3.0mL, 43.4mmol), 并加入三氟乙酸 (2.1mL, 30.4mmol), 室温下搅拌反应, 3 小时后 TLC 监测反应完毕, 停止反应。蒸掉体系中大部分甲苯, 向其中加入 70mL 蒸馏水, 有大量白色固体析出, 抽滤后干燥, 乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 9.9g 白色晶体 (二苯甲基硫代乙酸), 收率 88%。

[0051] (3) 二苯甲基硫代乙酰氯的合成:

[0052] 在 250mL 圆底烧瓶中加入步骤 (2) 所得二苯甲基硫代乙酸 (9.2g, 35.6mmol) 和 80mL 甲苯, 搅拌下, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加氯化亚砷 (10.5mL, 142.4mmol), 滴加完毕后加热回流反应, 1 小时后 TLC 检测反应完毕, 停止反应。浓缩得到金黄色油状液体 8.7g, 直接投入下一步反应。

[0053] (4) 二苯甲基硫代乙酰胺的合成：

[0054] 500mL 圆底烧瓶中加入 50mL 浓氨水和 50mL 蒸馏水，将上一步得到的 8.7g 金黄色油状液体溶于 100mL 乙酸乙酯，搅拌下，用恒压滴液漏斗缓慢滴加入该圆底烧瓶，滴加完毕后室温反应 50 分钟 TLC 检测反应完毕，停止反应。分出有机相，水相用乙酸乙酯 (70mL×3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂后用乙酸乙酯-石油醚重结晶，得到淡黄色晶体 6.5g (二苯甲基硫代乙酰胺)，两步收率 71%。

[0055] (5) 莫达非尼的合成：

[0056] 25mL 圆底烧瓶中加入步骤 (4 所得) 二苯甲基硫代乙酰胺 (0.10g, 0.4mmol) 和 8mL 冰醋酸，搅拌使之溶解，加入过硼酸钠 (0.06g, 0.4mmol)，室温下搅拌反应，23 小时后 TLC 监测反应完毕，停止反应。加入 8mL 蒸馏水，用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂后用乙酸乙酯-石油醚重结晶，得到白色晶体 0.08g (莫达非尼)，收率 75%。

[0057] 实施例 3

[0058] (1) 二苯甲醇的合成：

[0059] 在 500mL 圆底烧瓶中加入二苯甲酮 (47.1g, 260mmol) 和 200mL 甲醇，搅拌使之溶解，然后在冰浴条件下缓慢加入硼氢化钾 (7.0g, 130mmol)，加完后撤掉冰浴，室温下搅拌反应，80 分钟后 TLC 监测反应完毕，停止反应。蒸掉体系中大部分甲醇，向其中加入 200mL 蒸馏水，有大量白色固体析出，抽滤后干燥，得到 47.2g 白色晶体，收率 99%。

[0060] (2) 二苯甲基硫代乙酸的合成：

[0061] 在 500mL 圆底烧瓶中加入二苯甲醇 (34.2g, 190mmol) 和 200mL 甲苯，搅拌使之溶解，然后加入巯基乙酸 (12.9mL, 190mmol)，并加入三氟乙酸 (9.2mL, 130mmol)，室温下搅拌反应，12 小时后 (过夜) TLC 监测反应完毕，停止反应。蒸干溶剂，有大量白色固体析出，乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 42.2g 白色晶体，收率 88%。

[0062] (3) 二苯甲基硫代乙酰氯的合成：

[0063] 在 500mL 圆底烧瓶中加入二苯甲基硫代乙酸 (20.2g, 78.3mmol) 和 250mL 甲苯，搅拌下，用恒压滴液漏斗缓慢滴加氯化亚砷 (22.9mL, 313.2mmol)，滴加完毕后加热回流反应，50 分钟后 TLC 检测反应完毕，停止反应。浓缩得到金黄色油状液体 19.4g，直接投入下一步反应。

[0064] (4) 二苯甲基硫代乙酰胺的合成：

[0065] 500mL 圆底烧瓶中加入 80mL 浓氨水和 80mL 蒸馏水，将上一步得到的 19.4g 金黄色油状液体溶于 150mL 乙酸乙酯，搅拌下，用恒压滴液漏斗缓慢滴加入该圆底烧瓶，滴加完毕后室温反应 40 分钟 TLC 检测反应完毕，停止反应。分出有机相，水相用乙酸乙酯 (120mL×3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，减压蒸馏后用乙酸乙酯-石油醚重结晶，得到淡黄色晶体 13.67g，两步收率 68%。

[0066] (5) 莫达非尼的合成：

[0067] 在 250mL 圆底烧瓶中，将二苯甲基硫代乙酰胺 (5.0g, 19.4mmol) 溶于 60mL 乙酸乙酯，另将过一硫酸氢钾复合盐 (13.1g, 21.4mmol) 溶于 60mL 蒸馏水后加入圆底烧瓶，然后加入催化量的四丁基溴化铵 (0.3g, 0.9mmol)，室温下搅拌反应，30 分钟后 TLC 监测反应完毕 (一部分过渡氧化)，停止反应。分出有机相，水相用乙酸乙酯 (40mL×3) 萃取，合并有机

相,用无水硫酸钠干燥,减压蒸干得到白色固体,乙酸乙酯-石油醚重结晶得到 3.74g 白色晶体,收率 71%。

[0068] 以上所述仅为本发明的实施例,并非因此限制本发明的专利范围,凡是利用本发明说明书内容所作的等效结构或等效流程变换,或直接或间接运用在其他相关的技术领域,均同理包括在本发明的专利保护范围内。