

莫达非尼的合成新方法

New Synthesis Way of Modafinil

DOI: , , , 下载: 3,272 浏览: 10,174

作者: , , , : 大连大学环境与化学工程学院, 大连

关键词: ; ; ; ; ; ; ;

摘要: 莫达非尼是一种新型的中枢神经精神兴奋药物, 毒副作用小。本文提出了中枢神经兴奋药物莫达非尼合成的新方法, 改进了莫达非尼合成路线, 优化了合成工艺条件, 大大地缩短了反应时间, 反应条件温和, 合成操作简便。用 IR、MS、¹H-NMR 表征了主要产物结构。

Abstract: Modafinil is a novel central stimulant drug and relatively small in side effects. The new synthetic route of Modafinil was designed in this paper. Improved synthetic route of modafinil and optimized synthetic conditions were investigated. The reaction time was greatly shortened, the reactions condition was mild and the operation of synthesis was simple. Key products were characterized by IR, MS and ¹H NMR.

文章引用: 史云争, 张晓辉, 周毅, 李德鹏. 莫达非尼的合成新方法[J]. 合成化学研究, 2014, 2(3): 51-55.

1. 引言

莫达非尼是由 Lafon 公司于 1979 合成[] 该药物最初用于治疗自发性嗜睡症和发作性睡眠症[][]。同传统的中枢兴奋药物咖啡因、苯丙胺类等相比, 莫达非尼无明显毒副性及成瘾性, 对抑郁症、多发性硬化症、性能力等[][], 都有很好的改善且具有耐受性。我们前期对莫达非尼的合成工作进行了报道[], 文献[][] 对 Lafon 合成路线进行改进, 把酰氯化、氨解合二为一, 相对地缩短了工艺过程和减少了后处理的麻烦。但我们设计的路线更为简便, 二苯甲醇、硫脲、氢溴酸、氢氧化钠、氯乙酸一步得到二苯甲基硫代乙酸(2), 产率高达 99.1%; 而后酰氯化和氨化合为一步, 最后用双氧水氧化得莫达非尼(1), 总产率也提高到 84.6%。具体合成路线见 。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), 傅立叶变换红外光谱仪 Nicolet 550 (Nicolet company USA), 核磁共振仪 Bruker A V400 (内标 TMS)(BRUKER 公司), 气质联用仪 HP 6890/5973 GC-MS (美国 Hewlett-Packard 公司), 试剂为分析纯或化学纯, 使用前未进一步纯化。

2.2. 二苯甲基硫代乙酸(2)的合成

将 1.84 g (10.00 mmol)二苯甲醇、0.92 g (12.00 mmol)硫脲和 5 mL 水加入三口瓶, 再加入 3 mL (22.00 mmol)浓氢溴酸后, 70°C反应 0.5 h; 滴加 4 mL 45% NaOH, 再加入 1.7 g (18.00mmol)氯乙酸反应 2.0 h, 倒入冷水中, pH = 1~2, 有大量的白色固体生成, 过滤、洗涤、干燥, 得到二苯甲基硫代乙酸 2.56 g, 收率 99.1%, mp 120°C~122°C, (文献[] : mp 122°C~124°C)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.16~7.39 (m, 10H, Ar), 5.36 (s, H, CH), 3.04 (s, 2H, CH₂); IR (KBr) ν: 2952 (CH₂), 1689 (C=O), 1488 (-Ph), 695 (C-S); MS (m/z) (%): 167, 152。

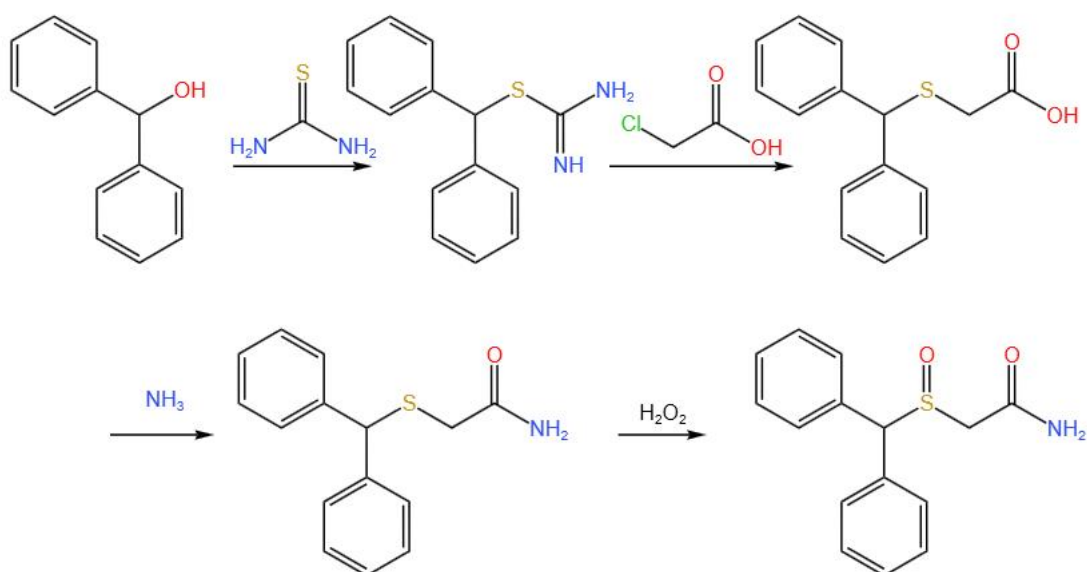


Figure 1. The synthetic route of modafinil

图 1. Modafinil 的合成路线

2.3. 二苯甲基硫代乙酰胺(3)的合成

将 2.58 g (10.00 mmol) 二苯甲基硫代乙酸溶于 10 mL 的二氯甲烷中、滴加 1.3 mL (18.00 mmol) 氯化亚砷, 40°C 反应 2 h, 蒸出过量的氯化亚砷, 得到棕色的液体, 再加入 10 mL 的二氯甲烷溶剂, 滴加 7 mL (50.00 mmol) 的浓氨水, 然后 40°C 反应 3 h (TLC 监测), 倒入冷水中, 析出棕色固体, 过滤、柱分离(V 石油醚:V 乙酸乙酯 = 2:1) 干燥, 得到二苯甲基硫代乙酰胺 2.30 g, 收率 89.4%, 熔点 108°C~109°C。(文献值[] : mp 110°C) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.2~7.4 (m, 10H, Ar-H), 6.49 (s, 1H, NH_2), 5.71 (s, 1H, NH_2), 5.14 (s, 1H, CH), 3.06 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 171.4, 140.4, 129.0, 128.4, 127.8, 55.0, 35.7; IR (KBr) ν : 3375 cm^{-1} (NH_2), 2952 (CH_2), 1629 (C=O), 1598, 1494, 1452 (-Ph), 1373 (C-N), 694 (C-S); MS (m/z) (%): 257(M⁺), 199, 167, 152, 139, 121, 77。

2.4. 莫达非尼(1)的合成

将 2.57 g (10.00 mmol) 二苯甲基硫代乙酰胺(5)溶于 10 mL 二氯甲烷, 搅拌升温到 40°C, 加入 1.5 mL (15.00 mmol) 过氧化氢, 以 TLC 监测, 反应结束后蒸出二氯甲烷后倒入冰水中, 有白色固体析出, 过滤, 柱分离(V 石油醚:V 乙酸乙酯 = 1:1), 干燥, 得到莫达非尼固体 2.61 g, 收率 95.5%, mp 164°C~165°C(文献值[] : mp 164°C~166°C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.40~7.51 (m, 10H, Ar-H), 7.07 (s, 1H, NH_2), 5.66 (s, 1H, NH_2), 5.22 (s, 1H, CH), 3.52 (d, J = 14.6, 1H, CH_2), 3.14 (d, J = 14.6, 1H, CH_2); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 166.2, 134.5, 134.3, 129.7, 129.6, 129.1, 129.1, 129.0, 129.0, 72.0, 51.4; IR (KBr) ν : 3378 (NH_2), 2987 (CH_2), 1675 (C=O), 1501, 1452 (-Ph), 1030 (S=O), 701 (C-S); MS (m/z): 167, 152。

3. 结果与讨论

3.1. 氢溴酸对二苯甲基硫代乙酸产率的影响

由 可以看出, 在其它物质量不变情况下, 只改变氢溴酸的用量考察反应产率, 二苯甲醇和氢溴酸摩尔比为 1.0:2.2 时, 二苯甲基硫代乙酸的产率达 99.1%。

3.2. 氢氧化钠对二苯甲基硫代乙酸产率的影响

合成二苯甲基硫代乙酸时，碱的量一般要稍大于总酸的量，二苯甲巯基甲脒氢溴酸盐要消耗 NaOH，氯乙酸也要转变为氯乙酸钠；但是 NaOH 也不能过量太多，碱过多会使氯乙酸钠发生水解反应而导致产率降低，所以合成时选用摩尔比为 1.0:1.2:2.0:3.5:1.7()。

3.3. 温度对二苯甲基硫代乙酰胺产率的影响

二苯甲基硫代乙酸:氯化亚砷:氨水为 1.0:1.8:6 保持恒定，改变反应温度考察其对产率的影响。从 可以看出，最适宜的温度是在 40℃，产率最高。反应温度过低时产率低，而反应温度过高，也会使水解副反应增加而导致产率降低。

3.4. 氯化亚砷用量对二苯甲基硫代乙酰胺产率的影响

从 可以看出，氯化亚砷在进行酰氯化反应时，一般需要氯化亚砷过量。在二苯甲基硫代乙酸:氯化亚砷为 1.0:1.8 时产率最好，氯化亚砷过量太多，对产率增加影响不大，造成氯化亚砷的浪费。

3.5. 氨水的量对二苯甲基硫代乙酰胺产率的影响

二苯甲基硫代乙酰氯用氨水氨解时，由于氨上的氮原子亲核性强于水中的氧原子，故氨解反应的同时还伴随着水解，为保障有足够的氨参与亲核取代，氨水需要大大过量。在其它量不变的情况下，二苯

Table 1. Effect of different quantum of hydrobromic acid on reaction
表 1. 氢溴酸用量的影响

Table 2. Effect of different quantum of sodium hydroxide on reaction
表 2. NaOH 用量的影响

Table 3. Effect of different temperature on reaction

表 3. 反应温度的影响

Table 4. Effect of different quantum of thionyl chloride on reaction

表 4. 氯化亚砷用量的影响

甲基硫代乙酸:氯化亚砷:氨水为 1:1.8:4.0 得到好的产率()。

3.6. 过氧化氢对氧化反应的影响

硫代化合物氧化时，可氧化生成砷，一般选择氧化能力较弱的有机过氧酸或过氧化氢[] []，应控制过氧化氢的量，防止过度氧化，当摩尔比为 1:1.5 时产率最佳()。

4. 结论

文中设计了合理的莫达非尼合成路线，由反应得到氢溴酸盐不经分离在碱中直接与氯乙酸反应，一步合成二苯甲基硫代乙酸，减少了分离提纯操作。再经酰氯化、氨化，最后双氧水氧化高产率的得到了

Table 5. Effect of different quantum of ammonium hydroxide on reaction

表 5. 氨水用量的影响

Table 6. Effect of different quantum of Hydrogen peroxide on reaction

表 6. 过氧化氢用量的影响

莫达非尼，具有反应条件温和、操作简便、总产率高等优点。

NOTES

*通讯作者。

参考文献

[]

[]

[]

[]

[]

[]

[]

[]

[] Leonard, N. and Johnson, C.R. (1962) Periodate oxidation of sulfides to sulfoxides. Scope of the reaction. Journal of Organic Chemistry, 27, 282-284.

[]