

· 药物化学 ·

吡乙酰胺合成工艺改进

王礼琛 芦金荣 张德伟¹ 黄嘉梓

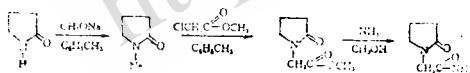
(中国药科大学有机化学教研室 南京 210009)

摘要 以 α -吡咯烷酮和氯乙酸甲酯为原料,经缩合、氨解反应合成吡乙酰胺。并应用正交设计和均匀设计试验优化反应条件,总收率达66%。

关键词 吡乙酰胺 正交设计 均匀设计

吡乙酰胺(Pyracetam)的化学名为 α -氧代-1-吡咯烷乙酰胺(1-Pyrridilineacetone-2-oxo)。具有促进大脑半球的信息传递作用,加速ATP和蛋白质的合成,提高ATP的滞留,降低脑阻抗,间接增加脑血流量,促进磷脂的吸收,从而保护和恢复神经细胞功能。因此有促进和增强脑记忆的功能和作用^[1]。临床用于治疗脑动脉硬化症及脑血管意外所致的记忆和思维减退。本品具有疗效高、毒副作用小的特点。

文献报导的合成路线1按其所用原料可归纳为七条^[2]。周仁兴等^[3]曾报导了用甲醇钠代替氢化钠作缩合剂,以 α -吡咯烷酮为起始原料与氯乙酸乙酯缩合、氨解的方法。二步反应总收率为46.7~56.2%(以下简称原法)。我们仍采用甲醇钠作缩合剂,但用氯乙酸甲酯代替氯乙酸乙酯与 α -吡咯烷酮缩合,再进行氨解反应制得吡乙酰胺。二步反应总收率达66%,比原法提高10~20%。



在合成工作中,我们对第一步缩合反应进行了优化设计试验,得出优化条件,使该步收率可稳定在82%。而原法该步收率为63~76%。

我们用该优化条件制得的 α -吡咯烷酮乙酸甲酯进行氨解反应,收率为82%,原法该步反应收率为74%。

此外,缩合反应改用氯乙酸甲酯代替氯乙酸乙酯后,该步反应回收的溶剂为单一的甲醇。并且该步反应回收的甲醇还可用作下步氨解反应的溶剂这样可降低生产的成本。

实验部分

熔点用 BuCHI 520 熔点仪测定,¹HNMR 谱用 FX-90Q 核磁共振仪测定,CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内标;MS 谱用 VG-ZABHS 质谱仪测定;温度和压力均未校正。

1 α -吡咯烷酮乙酸甲酯的制备:

在装有搅拌、分馏柱及温度计的反应瓶中投入 α -吡咯烷酮17.0 g (0.2 mol)(进口分装)、27%的甲醇钠40.0 g (0.2 mol)(工业品)及无水甲苯,加热分尽甲醇后加入氯乙酸甲酯 24.0 g (0.22 mol)(化学纯),加热反应,TLC 检查反应终点。反应毕,待反应液冷却后过滤,滤液回收甲苯后减压蒸馏,收集沸点为118°C/3mmHg 的馏份,为淡黄色透明液体,收率82%。

2 吡乙酰胺的制备:

将上步反应制得的 α -吡咯烷酮乙酸甲酯10.0 g (0.064 mol)和甲醇40 ml 投入反应釜中,通氨,于40~45°C反应1.5 h,放冷,回收甲醇,残液固化后用异丙醇重结晶,mp 152.2~153.4°C,收率82%。¹HNMR δ 2.05(2H, m), δ 2.40(2H, m),

δ 3.50(2H, m), δ 3.90(2H, S), δ 7.23(2H, S);
MS(m/z)142[M⁺]; 元素分析 C₆H₁₀N₂O₂, 计算
值% C51.08, H7.30, N18.92; 实测值% C50.96,
H7.15, N18.96。

参 考 文 献

1 乔荣华. 老年性脑神经功能减退的临床 表现与治

疗. 河北医药, 1995, 17, 6, 362

2 邓艳良. 吡乙酰胺合成路线图解. 中国 医药工业
杂志, 1991, 22(4), 186

3 周仁兴, 邵立人. 吡咯烷酮乙酰胺的 合成. 医药
工业杂志, 1981, (2), 3

收稿日期: 1996—06—12

Improved Process of Synthesis on Pyracetam

Wang Li-chen et al

(Dept. of Organic Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract 2-pyrrolidone and methyl chlotoacetate were used as starting materials via two steps: condensation and ammonolysis to yield pyracetam. The total yield of pyracetam is 66%. Orthogonal design and Uniform design were used in the synthesis.

Key words Pyracetam, Orthogonal design, Uniform design

(on page 29)