

两步法合成(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-脞基吡咯烷的工艺研究

朱莹¹, 李玲^{2*}, 赵世明², 罗振福², 孙波¹

1. 天津理工大学 化学化工学院, 天津 300384

2. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘要: 目的 研究(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-脞基吡咯烷的合成工艺。方法 L-脯氨酸与氯乙酰氯通过N-乙酰化得到(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酸, 然后加入脲素和氨基磺酸实行分段保温反应得到产物(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-脞基吡咯烷。结果 此路线所得产品收率为75.5%。结论 此工艺路线条件温和、操作简便、原料价廉易得。

关键词: (S)-1-(2-氯乙酰基)-2-脞基吡咯烷; 维格列汀; 分段保温

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)04-0491-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.006

Technology of two-step synthesis for (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile

ZHU Ying¹, LI Ling², ZHAO Shi-ming², LUO Zhen-fu², SUN Bo¹

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

2. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To study the synthesis of (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile. **Methods** L-Proline was N-acylated with chloroacetyl chloride to prepare (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid, then urea and sulfamic acid were added, and (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile was given by using segmented insulation. **Results** The yield of (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile was 75.5%. **Conclusion** The reaction conditions of this route are mild, operation is easy, and the materials are common and inexpensive.

Key words: (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile; vildagliptin; segmented insulation

(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-脞基吡咯烷为合成维格列汀的重要中间体之一。维格列汀(vildagliptin, Galvus)是诺华公司研发的一种治疗2型糖尿病的新型口服药, 是一种高选择性的二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂, 通过增强胰高血糖素样肽(GLP-1)和肠抑胃肽(GIP)的活性而发挥降血糖的作用。维格列汀可单用或与其他降糖药联合应用, 控制血糖疗效好、不良反应低、安全且耐受性好^[1]。目前维格列汀已在欧盟、挪威、爱尔兰上市且其制剂在我国已进口, 因此, 对其中间体的合成工艺进行研究有巨大的市场价值和经济效益。

文献报道的主要合成方法有以下3种: (1)以L-脯氨酸为起始原料, 以碳酸钾为缚酸剂, 与氯乙酰氯反应生成(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酸, 后加入碳酸氢铵, 在N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)

下酰胺化成(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酰胺, 再加入三氟乙酸酐(TFAA)脱水得到^[2]。(2)以L-脯氨酸为原料经氯乙酰氯得到(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酰胺, 再加入TFAA脱水得到^[3]。(3)以L-脯氨酸为原料通过二碳酸二叔丁酯形成氨基保护, 以1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)为缩合剂, 与氨气发生羰基氨基化反应, 后通过盐酸脱保护得到L-脯氨酸酰胺, 余下的路线同方法(2)^[4]。

以上路线部分原料较贵且操作繁琐, 本实验提供了一种合成此中间体的新方法, 原料廉价易得且后处理简单。以L-脯氨酸为原料经氯乙酰氯化得(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酸, 后加入脲素和氨基磺酸实行分段保温反应, 再滤过浓缩重结晶即可得到产品^[5-7]。合成路线见图1。

收稿日期: 2013-05-21

作者简介: 朱莹(1987—), 女, 硕士研究生, 药物化学专业。E-mail: 409157730@qq.com

*通信作者 李玲 Tel: (022)23006904 E-mail: lil@tjipr.com

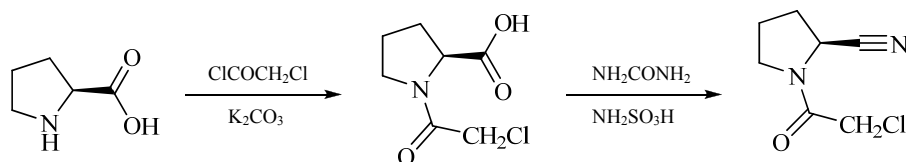


图 1 (S)-1-(2-氯乙酰基)-2-腈基吡咯烷的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile

1 仪器与试剂

低温恒温反应浴(巩义市华仪器有限责任公司); YRT—3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂); Nicolet is5 型红外光谱仪(美国 Thermo Electron Corporation 公司); Bruker AV—400 超导核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司)。

氯乙酰氯(上海金山亭新化工试剂厂, 质量分数为 98%), 氨基磺酸(上海金锦乐实业有限公司, 质量分数 99.5%), 其他试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 (S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酸的合成

将 L-脯氨酸(23 g, 0.20 mol)、碳酸钾(50 g, 0.36 mol) 悬浮于 300 mL 二氯甲烷中, 机械搅拌, 于 0~3 °C 下缓慢滴加氯乙酰氯(41 g, 0.36 mol), 约滴加 0.5 h。滴毕, 加热回流 4 h。TLC 监测(70%CH₂Cl₂ - CH₃OH 为展开剂)反应完成。滤过, 少许二氯甲烷洗滤饼, 合并滤洗液, 减压浓缩, 残液加入 50 mL 醋酸乙酯摇匀析晶, 得白色固体 33.9 g, 收率 88.5%。mp 107~109 °C(108~110.9 °C^[8]), ESI-MS *m/z*: 190.62 [M-H]⁻, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 428、2 962、2 838、1 752、1 647、1 439、1 397; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.95~2.35 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.54~3.76 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂),

4.02~4.18 (s, 2H, CH₂Cl), 4.58~4.63 (m, 1H, CHCOOH), 12.35~12.48 (s, 1H, CHCOOH)。

2.2 (S)-1-(2-氯乙酰基)-2-腈基吡咯烷的合成

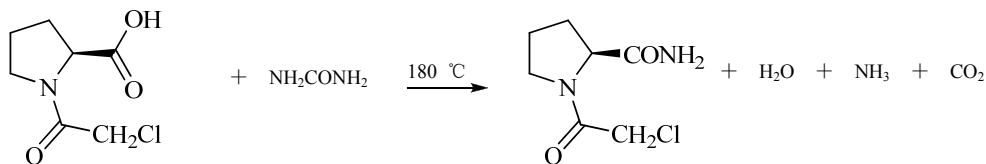
将(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-吡咯烷甲酸(20 g, 0.10 mol)、脲素(9 g, 0.15 mol)、氨基磺酸(19 g, 0.20 mol)溶于 100 mL 二苯醚中, 机械搅拌下缓慢升温至 180 °C, 保温反应 40 min, 再升温至 230 °C, 并补加 3 g 脲素, 保温反应 1 h。TLC 监测(95%CH₃Cl - CH₃OH 为展开剂)反应完成。趁热滤过, 少许热二苯醚洗涤滤饼, 合并滤洗液, 减压浓缩, 残液用 25 mL 醋酸乙酯和 100 mL 异丙醚重结晶, 得白色固体 14.7 g, 收率 85.3%。mp 54~57 °C(53~57 °C^[9]), ESI-MS *m/z*: 173.48 [M+H]⁺, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 303、2 993、2 953、2 884、2 245、1 657、1 421; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.12~2.45 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 3.55~3.63 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 3.70~3.78 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂), 4.04~4.25 (s, 2H, CH₂Cl), 4.72~4.83 (m, 1H, CHCN)。

此路线产品总收率为 75.5%, 文献报道收率为 62.8%^[10]。

3 讨论

本课题组对(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-腈基吡咯烷的合成做了大量研究, 先成酰胺再脱水成腈(图 2)。

(a)



(b)

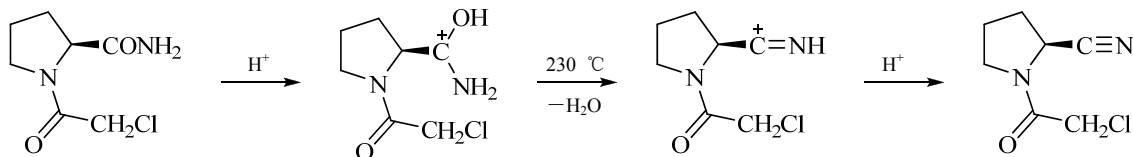


图 2 合成(S)-1-(2-氯乙酰基)-2-腈基吡咯烷的反应机制

Fig. 2 Reaction mechanism of (S)-1-(2-chloroacetyl) pyrrolidine-2-carbonitrile

(1) 反应过程 a 和 b, 涉及到 C-O, N-H 键的断裂和碳正离子的生成, 需要较高的活化能, 但反应 b 比反应 a 需要更高的温度; 反应 a 温度太低酰胺不易生成, 太高则脲素易快速分解为大量氨气逃逸至空气中产率降低, 较适宜温度为 180 °C; 反应 b 较适宜温度为 230 °C, 太低不易成脘, 太高易碳化。故在实验中采用分段保温的方法, 与直接升温比可大大提高产率。(2) 采用氨基磺酸作为催化剂, 一方面氨基有利于酰胺的生成, 另一方面其 H⁺可促使酰胺脱水; 前半段保温完毕补加适量脲素能有效提高产率, 推测脲素在高温下分解产物中的异氰酸同成脘时脱下的水生成氨和二氧化氮, 有利于脘的生成。(3) 实验中采用沸点 257 °C 的惰性溶剂二苯醚, 使脘基在足够高的温度下生成。

参考文献

- [1] 韩 英. 治疗 2 型糖尿病的新药——维格列汀 [J]. 天津药学, 2012, 24(4), 59-61.
- [2] Singh S K, Manne N, Pal M. Synthesis of (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile: a key intermediate for dipeptidyl peptidase IV inhibitors [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2008, 20(4): 1-5.
- [3] Villhauer E B, Brinkman J A, Naderi G B, *et al.* 1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(13): 2774-2789.
- [4] Fukushima H, Hiratate A, Takahashi M, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of potent 3- or 4-substituted-2-cyanopyrrolidine dipeptidyl peptidase IV inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(23): 6053-6061.
- [5] 陈水平, 周日新, 袁国淦. 一步法合成辛脘的改进 [J]. 精细化工, 1997(4): 55-57.
- [6] 易 兵, 汤正平, 林原斌, 等. 溶剂法合成对甲苯甲脘 [J]. 化学研究与应用, 2001, 13(2), 213-215.
- [7] 廖道华, 唐 军, 徐秋梅. 对羟基苯甲脘的合成研究 [J]. 化学世界, 1997(3): 141-143.
- [8] Singh S K, Manne N, Pal M. Synthesis of (S)-1-(2-chloroacetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile: a key intermediate for dipeptidyl peptidase IV inhibitors [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2008, 4(20). Doi: 10.3762/bjoc.4.20.
- [9] Villhauer E B, Brinkman J A, Naderi G B. 1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(13): 2774-2789.
- [10] Ales H M, Bozena K K, Tomas C J. A method of preparation of highly pure vildagliptin [P]. WO: 2010022690, 2010-03-04.