

## • 实验研究 •

## 3-异丁基戊二酰亚胺的合成工艺研究

赵 倩<sup>1</sup>, 孙 悦<sup>2</sup>, 孙铁民<sup>2</sup>

1. 天津市鼓楼社区卫生服务中心西北角医院, 天津 300102

2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

**摘 要:** 目的 对 3-异丁基戊二酰亚胺的合成工艺进行研究。方法 以异戊醛为原料, 经 Knoevenagel 缩合、Michael 加成、水解脱羧、环合得到目标产物。结果 合成了目标化合物, 并利用 IR、MS 和 <sup>1</sup>H-NMR 确证了结构; 收率为 78.0%, 质量分数为 98.5%。结论 采用“一勺烩”合成了 3-异丁基戊二酰亚胺, 操作简便, 设计合理, 收率较高。

**关键词:** 3-异丁基戊二酰亚胺; 普瑞巴林; 中间体; “一勺烩”

中图分类号: R914.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)08-0840-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.08.002

## Synthesis of 3-isobutyl glutarimide

ZHAO Qian<sup>1</sup>, SUN Yue<sup>2</sup>, SUN Tie-min<sup>2</sup>

1. Tianjin Northwest Coner Hospital, Health Service Center of Gulou Community, Tianjin 300102, China

2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

**Abstract: Objective** To study the synthetic technology of 3-isobutyl glutarimide. **Methods** 3-Methyl butanal was used as starting material to synthesize the target compound by Knoevenagel condensation, Michael addition, hydrolysis decarboxylation and cyclization. **Results** The target compound was synthesized and characterized by IR, MS and <sup>1</sup>H-NMR. The yield was 78.0% and the purity was 98.5%. **Conclusion** 3-Isobutyl glutarimide is synthesized using the method of “one-pot” which has the advantages of simple operation and reasonable design with high yield.

**Key words:** 3-isobutyl glutarimide; pregabalin; intermediate; “one-pot”

普瑞巴林是抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的结构类似物, 由 Warner-Lambert 公司开发, 2004 年 12 月在美国 FDA 批准上市, 随后 2004 年 7 月在欧盟批准上市, 用于治疗成年患者的部分癫痫发作<sup>[1]</sup>。2006 年 3 月增加适应症, 治疗广泛性焦虑障碍和社交性焦虑障碍, 2009 年又获准治疗脊髓损伤、外伤、多发性硬化症、糖尿病性神经疼痛和带状疱疹神经痛<sup>[2-4]</sup>。3-异丁基戊二酰亚胺为常用的化工中间体, 是普瑞巴林的主要起始原料, 文献报道的合成方法是以 3-异丁基戊二酸为原料在 IV 价的硝酸铈铵存在下, 与甲醇酯化<sup>[5]</sup>、在氢氧化钠水溶液中水解<sup>[6]</sup>、酰胺化<sup>[6]</sup>、甲苯做溶剂, 哌啶

碱催化环合<sup>[7]</sup>得到目标产物。本实验采用“一勺烩”的方法设计了简便的合成工艺, 以异戊醛为原料, 经 Knoevenagel 缩合、Michael 加成、水解脱羧、环合得到 3-异丁基戊二酰亚胺, 经过 <sup>1</sup>H-NMR、MS 等方法确证了结构。

## 1 仪器与试剂

YRT—3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); Waters Quattro Premier XE 质谱仪(美国 Waters 公司); Bruker ARX—400 MHz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Thermo Scientific Nicolet iS5 型傅里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司); PLSB 型低温冷却液循环泵、低温恒温反应浴(巩义市予华仪器有

收稿日期: 2014-05-20

基金项目: 天津市科技计划项目(13ZCZDSY00100)

作者简介: 赵 倩(1978—), 女, 天津人, 硕士, 主管药师。Tel: 18602288193 E-mail: zqbaby@eyou.com

限责任公司); RE52AA 旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); ZF-20D 暗箱式紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂); Agilent 1260 高效液相色谱仪、G1314B VL 泵(美国安捷伦公司); SHZ-D(III)循环水式多用真空泵。

所用试剂均为市售分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 合成路线

将异戊醛(7.31 g, 85 mmol)、氰醋酸乙酯(8.74 g, 77.3 mmol)、甲苯 100 mL 加入 250 mL 三口瓶中, 搅拌下, 缓慢加入正二丙胺 0.08 g, 滴毕, 升温至回流, 分水回流分水, 当无水产生时, 停止反应, 浓缩甲苯, 减压蒸干, 得黄色液体 **1**。

向黄色液体 **1** 中加入丙二酸二乙酯(14.80 g, 92.5 mmol), 冰浴冷却下, 缓慢加入正二丙胺(0.8 g, 7.8 mmol), 控温 0 °C 以下, 加完后, 室温搅拌 2 h。加入 1 mol/L 盐酸 42 mL, 回流 1 h。然后加入甲苯 50 mL, 分出有机层, 水层用甲苯(50 mL×2)萃取。合并有机层, 浓缩甲苯得到棕黄色油状物 **2**。将上述棕黄色油状物 **2**(7.8 g, 13.08 mmol) 和脲(0.8 g, 13.08 mmol) 加入 100 mL 三口瓶中, 油浴加热至 90~110 °C, 搅拌反应 2 h, 冷却至室温, 加入 50%乙醇水溶液, 回流 30 min, 冷却, 滤过, 50 °C 真空干燥, 得到类白色片状结晶 3-异丁基戊二酰亚胺(10.2 g, 78.0%)。

3-异丁基戊二酰亚胺的合成路线见图 1。

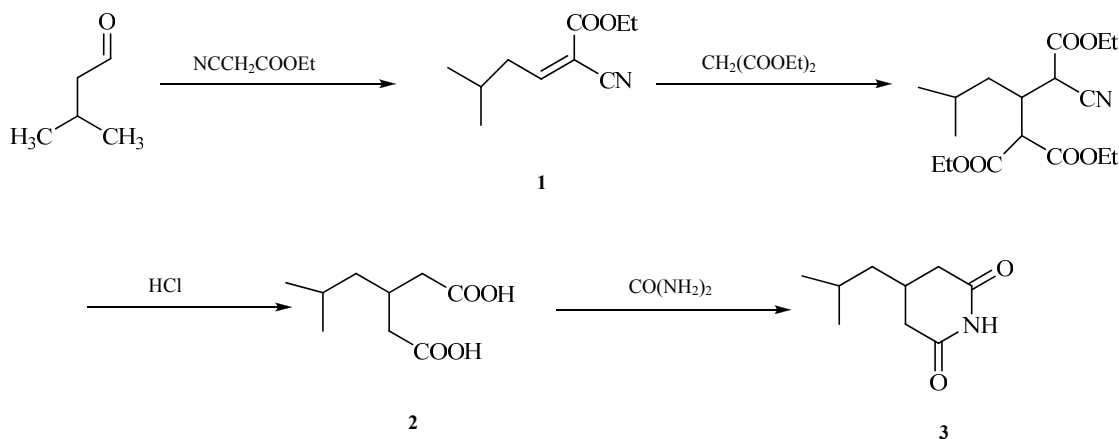


图 1 3-异丁基戊二酰亚胺的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 3-isobutyl glutarimide

### 2.2 结构鉴定

色谱条件: Agilent Eclipse XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μL); 流动相为 0.01 mol/L 磷酸溶液-乙腈(60:40); 体积流量为 1 mL/min; 检测波长为 214 nm; 柱温为 30 °C; 进样量为 10 μL。

在上述色谱条件下, 采用面积归一化法测得目标化合物的质量分数为 98.5%。mp 137~138 °C。ESI-MS *m/z*: 126.0, 128.0。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.07 (1H, br, CONHCO), 2.65~2.73 (4H, m, CH<sub>2</sub>-3, 5), 1.63~1.70 (1H, m, CH-3'), 1.24~1.27 (2H, m, CH<sub>2</sub>-2'), 0.91 (6H, d, CH<sub>3</sub>-4')。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3 192, 3 186, 3 092, 3 085, 2 959, 2 954, 1 805, 1 798, 1 686, 1 682, 1 423, 1 384, 1 366, 1 290, 1 268。与文献报道<sup>[8]</sup>数据基本一致,

鉴定目标化合物为 3-异丁基戊二酰亚胺。

### 3 讨论

参考相关文献, 选择脲与异丁基戊二酸进行环合反应, 避免了原文献氢氧化钠水解羧酸甲酯易产生双水解副反应<sup>[6]</sup>, 可以有效提高合成收率, 同时提高产品的质量。

本研究所采用“一勺烩”的方法, 与文献报道的其他合成路线相比, 合成中间体无需进行后处理可直接用于下步反应, 大大缩短了反应时间, 简化了操作步骤, 从而降低成本。

本研究的合成方法所用的试剂都价廉易得, 且毒性较小, 实验条件也易于控制, 操作简便, 适用于工业化大生产。

### 参考文献

[1] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety,

- and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7): 1448.
- [2] Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain [J]. *Expert Opin Pharmaco*, 2007, 8(17): 3035-3041.
- [3] Ryvlin P, Perucca E, Rheims S. Pregabalin for the management of partial epilepsy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(6): 1211-1224.
- [4] 陈永升, 李 勋, 程若男, 等. 普瑞巴林的合成研究进展 [J]. *有机化学*, 2011, 31(10): 1582-1594.
- [5] Jung J H, Yoon D H, Kang P, *et al*. CAL-B catalyzed desymmetrization of 3-alkylglutarate: "olefin effect" and asymmetric synthesis of pregabalin [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, 11(22): 3635-3641.
- [6] Sterimbaum G, Hedvati L, Raizi Y, *et al*. Stereoselective enzymatic synthesis of (*S*) or (*R*)-isobutyl-glutaric ester [P]. WO: 2009158343, 2009-12-30.
- [7] Bhatt N, Trivedi A Y, Gandhi D, *et al*. Novel process for racemization of an optically active (*S*)-3-carbamoyl- methyl-5-methyl-hexanoic acid to corresponding 3- carbamoylmethyl-5-methyl-hexanoic acid racemate [P]. WO: 2013076630, 2013-05-30.
- [8] Anil B C, Golak C M, Mukund K G. An efficient process of racemization of 3-(carbamoylmethyl)-5-methylhexanoic acid: a pregabalin intermediate [J]. *Org Process Res Dev*, 2009, 13(4): 812-814.