

1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮的合成

沈磊, 杨文革, 姚金烽, 赵晓磊, 陆修涛, 胡永红

(南京工业大学制药与生命科学学院, 江苏南京 210009)

摘要:邻氨基苯腈经重氮化、还原、酸析制得邻氰基苯腈盐酸盐。邻氰基苯腈盐酸盐经碱液中和, 在乙醇溶液中与乙酰乙酸甲酯的醇溶液经亲核取代闭环成目标产物 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮。对邻氰基苯腈盐酸盐和 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮的合成工艺进行了改进, 总收率约为 79.4%

关键词: 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮; 神经保护剂; 合成

中图分类号: TQ460.31

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)08-0056-02

Synthesis of 1-(2-cyan)-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone

SHEN Lei, YANG Wen-ge, YAO Jin-feng, ZHAO Xiao-lei, LU Xiu-tao, HU Yong-hong

(College of Life Science and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

Abstract: 1-(2-Cyan)-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone is synthesized from 2-aminobenzonitrile by diazotization, reduction with stannous chloride in the presence of hydrochloric acid to give 2-cyanophenylhydrazine hydrochloride, which is subjected to neutralization with sodium methoxide and nucleophilic reaction with methyl acetoacetate. The method has been improved in the process of synthesis of 2-cyanophenylhydrazine hydrochloride and 1-(2-cyan)-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone and the total yield can be increased to 79.4%.

Key words: 1-(2-cyan)-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone; nerve protection injection; synthesis

1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮是依达拉奉(Edaravone)系列衍生物的重要中间体^[1], 依达拉奉由日本三菱(Mitsubishi)制药株式会社开发, 临床上主要用于急性脑梗死的治疗^[2]。该化合物合成并无文献报道, 笔者根据相关类似文献^[3-9], 以邻氨基苯腈 **5** 为原料, 原料物经亚硝酸钠溶液重氮化为重氮盐溶液 **4**, 氯化亚锡酸液还原酸析为邻氰基苯腈盐酸盐 **3**。然后将制得的邻氰基苯腈盐酸盐 **3** 用碱液中和成邻氰基苯腈 **2**, 邻氰基苯腈 **2** 在乙醇溶液中与乙酰乙酸甲酯的醇溶液经亲核取代缩合环合成目标化合物 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮。

1 实验部分

1.1 合成路线

该方法改进了以下工艺(见图 1): 在还原重氮盐溶液的过程中, 因为原料物是邻位的取代, 通过参考相关文献^[10], 在还原剂方面用氯化亚锡代替亚硫酸钠, 提高了产率(由原来的 72.4% 到 88.4%)。在亲核取代缩合环合的过程中, 依据相关文献^{[8-}

9], 将原来传统的一锅法改为反滴法, 从而提高了产率(由原来的 65.3% 提高到 89.8%)。以 **5** 记总收率 79.4%。

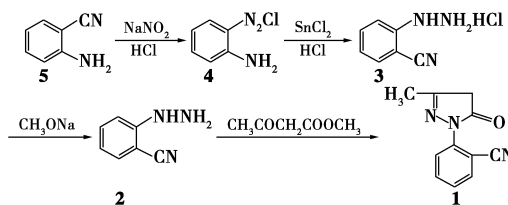


图 1 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮的合成路线

1.2 合成步骤

1.2.1 邻氰基苯腈盐酸盐 **3** 的合成

配制 40 mL 浓 H₂SO₄ 与 100 mL H₂O 的酸液待用, 在反应瓶中加入 21 g 邻氨基苯腈, 将上述配制好的酸液加入到反应瓶中, 搅拌至完全溶解。冰盐浴至 -3℃, 滴加 NaNO₂ 溶液 (NaNO₂ 21 g + 30 mL H₂O)。滴加结束后, 搅拌 10 min, 得橙黄色澄清重氮盐溶液, 溶液待用。

于另外一个反应瓶中配置 SnCl₂ 溶液 (SnCl₂ 162 g + 120 mL 浓盐酸), 搅拌至完全溶解。0℃ 下将

收稿日期: 2009-05-05

基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金资助(08KJA530002); 国家“863”计划项目(2007AA02Z211)

作者简介: 沈磊(1983-), 男, 硕士生; 杨文革(1968-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事药物合成研究, 通讯联系人, chemywg@126.com。

上述重氮盐溶液滴加至 SnCl_2 溶液中。滴加结束后继续搅拌 2 h。抽滤,滤饼用大量 NaCl 饱和溶液冲洗。乙醇重结晶,常压红外干燥,得 26.7 g 白色固体 **3**。收率 88.4%,熔点 $> 250^\circ\text{C}$ (分解)。

1.2.2 1-(2-氰基)-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮(**1**)的合成

向反应瓶中加入邻氰基苯肼盐酸盐 17 g,无水乙醇 80 mL,搅拌 10 min。配制甲醇钠溶液(甲醇钠 8.5 g + 甲醇 40 mL), 30°C 下滴加甲醇钠溶液于上述的反应瓶中,滴毕温度升高到 45°C 并将体系 pH 调至 8。过滤体系中的溶液,滤液继续放入上述回流装置中。 45°C 下滴加乙酰乙酸甲酯溶液(乙酰乙酸甲酯 15 g 及无水乙醇 50 mL)于上述的澄清滤液中,滴毕,搅拌 2 h。然后热过滤 2 次体系中的溶液,得到的澄清滤液待用。向反应瓶中加入 100 mL 无水乙醇。 79°C 下回流,反滴上述的澄清滤液,滴加完毕后继续搅拌回流同时薄层色谱(TLC)点板跟踪监测。反应结束,将回流完毕的溶液加入足量的冰水,产生沉淀。抽滤,常压红外干燥,得 31.8 g 白色晶体 **1**,收率 89.8%。熔点 $120 \sim 123^\circ\text{C}$ 。以 **5** 记总收率 79.4%。质谱(m/z):199.7 [M^+]。核磁共振氢谱($^1\text{H-NMR}$)符合结构特征。

核磁共振氢谱用瑞士 Bruker 公司 Avance AV-500 型核磁共振仪(溶剂氘代二甲亚砜,内标 TMP)测定。以上实验所用试剂均为市售分析纯,溶剂水为自制双蒸水。

2 讨论部分

2.1 重氮化过程中的温度和酸量的影响

重氮化反应需在规定的低温下进行,而且重氮盐在低温下也不稳定,很快就出现起沫、变色(分解所致)等现象。故实验所用重氮盐均随时严格按前述方法制取并立即使用。

在重氮化反应中无机酸的作用是,首先使芳胺溶解,其次与亚硝酸生成亚硝酸,最后生成重氮盐。重氮盐一般是容易分解的,只有在过量的酸液中才比较稳定,所以重氮化时实际上用酸量过量很多,常达 3 mol,反应时若酸用量不足,生成的重氮盐和未反应的芳胺偶合,生成重氮氨基化合物: $\text{Ar-N}_2\text{Cl} + \text{ArNH}_2 \longrightarrow \text{Ar-N}=\text{N}-\text{NHAr} + \text{HCl}$,这是不可逆的自偶合反应,一旦重氮氨基物生成,即使补加酸液也无法使重氮氨基物转变为重氮盐。实验过程中

分别采用盐酸、乙酸、硫酸做为溶剂,结果发现反应物在前 2 者中的溶解性较差,而用硫酸作为溶剂则可以很好地解决这个问题,且可以减少反应液体积。

2.2 亲核缩合环合过程中的影响因素

影响环合目标产物的主要因素是温度,因为环合是分 2 个阶段完成的。先是邻氰基苯肼在乙酰乙酸甲酯的作用下进行缩合,然后再环合成产物,过程如图 2 所示。可知该过程的第一阶段是形成缩合物,该阶段缩合产物的活化能最低,而第二阶段闭环成目标物过程则需要较高的能量,所以实验在进行环合的过程中要分段升温,先低温再高温,严格控制温度。而将缩合产物的溶液反滴到乙醇溶液中回流,易使充分反应,提高了产率。

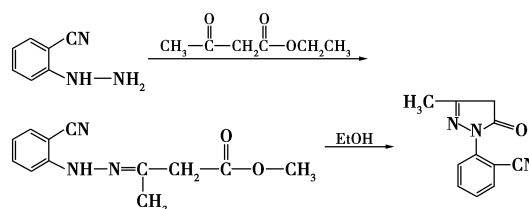


图 2 目标产物的缩合环合过程

参考文献

- [1] Mitsubishi Chemical Industries. Prophylactic and therapeutic composition for circulatory disorders and method of treatment: US, 4857542 [P]. 1989-08-15.
- [2] 莫宗琪,徐光奇,孔凡贞,等.依达拉奉的药理作用及药效学[J].中华临床医药,2004,5(17):77-78.
- [3] Watanabe K, Morinaka Y, Iseki K, et al. Structure-activity relationship of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone) [J]. Redox Report, 2003, 8(3): 151-155.
- [4] Aron M A, Elvidge J A. Identification of *O*-cyanophenylhydrazine as 3-aminoindazole[J]. Chemistry & Industry, 1958, 38: 1234-1235.
- [5] 潘富友,杨建国,梁华定,等.邻乙基苯肼盐酸盐的合成[J].中国医药工业杂志,1998,29(2):89.
- [6] 江程,尤启冬,阮秀琴,等.对氟苯肼盐酸盐的简便合成[J].中国医药工业杂志,2005,36(3):137.
- [7] 刘燕华,万泱,许军,等.正交设计法选择依达拉奉的合成条件[J].中国药业,2006,15(21):43-44.
- [8] 许同桃,金义翠.显影剂 4-甲基-1-苯基-3-吡唑啉酮的合成[J].精细与专用化学品,2003,439(17):21-22.
- [9] Kimata A, Nakagawa H, Ohyama R, et al. New series of antiprion compounds: Pyrazolone derivatives have the potent activity of inhibiting protease-resistant prion protein accumulation[J]. J Med Chem, 2007, 50: 5053-5056.
- [10] Milon W, Bullock, Hand J J. Synthesis of some substituted indole-3-butyric acids[J]. J Am Chem soc, 1956, 78: 5854-5857. ■