

# Synthesis of 4-Hydroxy-2-oxo-1-Pyrrolidineaceticacid

Yi Zhang, Rui Chen, Ping Zheng, Lei Tang\*

School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou  
Email: zhangyi19800611@163.com, \*tlei1974@hotmail.com

Received: Aug. 30<sup>th</sup>, 2017; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2017; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2017

---

## Abstract

Taking ethyl 4-chloroacetoacetate as starting material, 4-Hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidine acetic acid was synthesized via three steps of reduction, cyclization and hydrolysis. The improved process has the advantages of cheaper raw materials, easier operation, higher yield and purity.

## Keywords

4-Hydroxy-2-oxo-1-Pyrrolidineaceticacid, Oxiracetam, 732# Resin, Synthesis

---

# 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸的合成

张毅, 陈瑞, 郑萍, 汤磊\*

贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳  
Email: zhangyi19800611@163.com, \*tlei1974@hotmail.com

收稿日期: 2017年8月30日; 录用日期: 2017年9月14日; 发布日期: 2017年9月21日

---

## 摘要

本文以4-氯乙酰乙酸乙酯为起始原料, 经还原、环合、水解三步反应合成了4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸; 该方法具有原料易得, 制备过程简单、产率及产物纯度高等优点。

## 关键词

4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸, 奥拉西坦, 732#树脂, 合成

---

\*通讯作者。

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

奥拉西坦是一种用于增强记忆力, 对老年痴呆, 阿尔茨海默氏症等病有一定的疗效[1]; 其市场需求大, 为了降低患者的医疗成本, 降低其原料药的生产成本迫在眉睫。

奥拉西坦作为一种仿制药, 质量研究非常关键, 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸是该仿制药药典规定的一个重要杂质, 在做研究及其生产过程中都需要。目前国内这个有关物质的销售价格很昂贵, 并且不易购买, 因此 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸的合成非常重要。有文献报道(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸的合成可以采用(S)-4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸乙酯[2]来水解制备, 然而经实验验证该合成方法不宜得到好的产物。

鉴于以上原因, 我们以 4-氯乙酰乙酸乙酯为起始原料经还原、环合、水解三步反应来合成目标化合物 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸。合成路线如图 1 所示。

## 2. 实验部分

### 2.1. 主要仪器与试剂

Varian Mercury-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); Vario EL 元素分析仪(德国 Elementar 元素分析系统公司); Magna FT-IR-750 光谱仪(美国 Nicolet 公司); 1100 型高效液相色谱仪(配有二极管阵列(DAD)检测器, 美国 Agilent 公司); 所用试剂均为分析纯。

### 2.2. 合成

#### 2.2.1. 4-氯代-3-羟基丁酸乙酯(2)的合成

于 250 mL 三口烧瓶中加入 20 g (121.2 mmol) 4-氯乙酰乙酸乙酯, 加入 100 mL 无水乙醇, 冰盐浴条件下搅拌降温至  $-5^{\circ}\text{C}$  并控制内温在  $-5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 缓慢加入 2.3 g (27.6 mmol)  $\text{NaBH}_4$ , 加完保持  $-5^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  左右搅拌反应 0.5 小时, 控制内温在  $10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  滴加 6 mL 2 mol/L 盐酸水溶液, 加完室温搅拌 5 min,  $40^{\circ}\text{C}$  减压蒸除乙醇, 加入 75 mL 乙酸乙酯搅拌 10 min, 分出有机层并用  $2 \times 75$  mL 水洗, 无水硫酸钠干

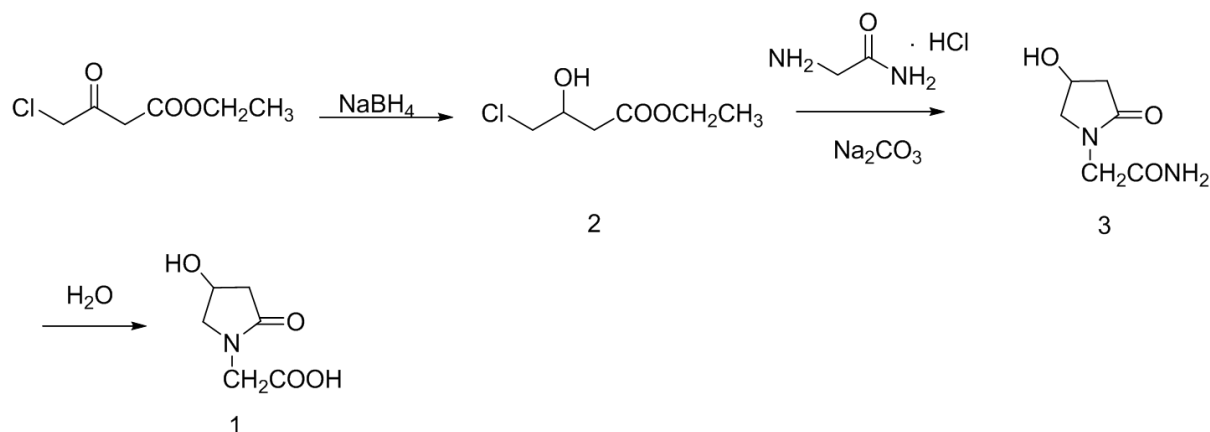


Figure 1. The synthetic route of the title compound

图 1. 目标化合物的合成路线

燥, 过滤, 滤液 40℃减压回收乙酸乙酯至无液体流出, 得浅黄色油状物[3] [4] [5] 17 g, 收率 84.5%。IR(KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3481, 2984, 2631, 1731, 1376, 1305, 1262, 1190, 1031。 $^1\text{HNMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 1.27 (t, 3 H,  $J = 5.0$  Hz); 2.51~2.68 (m, 2 H); 3.15 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz); 3.52~3.63 (m, 2 H); 4.10 (q, 2 H,  $J = 7.4$  Hz); 4.16~4.18 (m, 1 H)。

#### 2.2.2. 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺(3)的合成

于 100 mL 两口瓶中加入甘氨酸盐酸盐 5.5 g (0.065 mol), 2.92 g (0.027 mol) 无水  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 无水乙醇 60 mL, 加完 80℃搅拌回流 2 小时, 滴加 4-氯代-3-羟基丁酸乙酯 2.28 g (0.013 mol), 加完搅拌回流反应 22 小时。TLC 检测反应完全, 热抽滤, 滤饼用无水乙醇 50 mL  $\times$  2 回流后热抽滤, 合并滤液, 45℃减压蒸干得红棕色油状物, 加入 25 mL 水, 搅拌溶解后加入 60 mL 处理好的 001  $\times$  7 (732)型强酸性阳离子交换树脂[6], 室温搅拌 12 小时, TLC 检测其交换完全, 过滤树脂并用水 25 mL  $\times$  4 搅拌树脂后抽滤, 合并滤液 50℃减压蒸干得到浅黄色油状物, 加入 201  $\times$  7 (717 型)强碱性阴离子交换树脂[7] 30 mL 搅拌 5 小时, TLC 检测交换完全后, 过滤, 树脂用水 25 mL  $\times$  3 搅拌后抽滤, 合并滤液 50℃减压蒸干得类白色固体, 加入无水乙醇 20 mL 室温搅拌过夜, 抽滤得 3.8 g 白色粉末状固体化合物 3, 收率: 48%, mp.166℃~168℃, 文献[8] [9]值 166℃~169℃)。IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3310, 2928, 1650, 1536, 1250, 1000, 734, 698, 577, 521, 466。 $^1\text{HNMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz),  $\delta$ : 2.10 (d, 1 H,  $J = 16.9$  Hz); 2.57 (dd, 1 H,  $J = 9.6, 5.5$  Hz); 3.51~3.57 (m, 1 H); 3.69 (d, 1 H,  $J = 16.6$  Hz); 3.75~3.79 (m, 1 H); 3.88 (d, 1 H,  $J = 16.6$  Hz); 4.31 (s, 2 H); 7.33 (s, 2 H)。

#### 2.2.3. 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸(1)的合成

取 2.4 g (15.19 mmol) 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 3 于 150 mL 圆底瓶中, 加入 732 型处理好的强酸树脂[10] 36 g, 水 96 mL, 搅拌回流反应 12 小时, TLC 检测反应完全, 抽滤, 滤液 50℃减压蒸干, 得纯品 2.39 g 白色固体化合物 1, 收率: 99.1%; mp.117℃~120℃, 文献[11]值 118℃~119℃; IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3368, 2936, 1734, 1669, 1490, 1404, 1304, 1224, 1082, 1035, 945, 892, 745, 697, 652, 579。 $^1\text{HNMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz),  $\delta$ : 2.29 (dd, 2 H,  $J = 17.2, J = 2.0$  Hz), 2.72 (dd, 1 H,  $J = 17.2, J = 6.4$  Hz), 3.29~3.35 (m, 1 H), 3.78~3.94 (m, 1 H); 3.92 (d, 2 H,  $J = 17.6$  Hz), 4.17 (d, 2 H,  $J = 17.6$  Hz), 4.43~4.46 (m, 1 H)。 $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_4$ , 实测值(计算值), %: C 45.33 (45.28); H 5.66 (5.70); N 8.77 (8.80); O 40.20 (40.21)。

### 3. 结果和讨论

我们以 4-氯乙酰乙酸乙酯为原料经过三步反应, 得到高纯度的目标化合物 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸; 其中产物纯度达 99.5%, 总收率达到 40.19%。为奥拉西坦仿制研究有关物质 4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸合成提供了一条优异的合成路线, 并且该合成路线经检索未见文献报道, 其合成路线短, 使用的试剂易购, 便宜; 收率高, 无副产物的生成。该合成路线主要在于把酰胺基团转化成羧基, 本研究采用处理好的 001  $\times$  7 (732)型强酸性阳离子交换树脂与水作用直接制备出目标化合物 1, 操作简单, 关键是降低了奥拉西坦有关物质的合成难度。

所建立的合成路线反应步骤少, 产物纯度高; 为仿制药奥拉西坦项目有关物质的研究提供了一个简便的合成方法。

### 基金项目

贵州省高等学校创新能力提升计划(黔教合协同创新字[2013]04); 贵州省普通高等学校药物化学工程

研究中心(黔教合 KY 字[2014]219 号)。

### 参考文献 (References)

- [1] 陈雪, 雷英杰, 毕野, 等. (R)4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷基乙酰胺的合成[J]. 精细化工, 2011, 28(6): 21-23.
- [2] 常瑜, 智翠梅, 王秀兰.  $\alpha$ -吡咯烷酮乙酸乙酯的合成[J]. 太原理工化学学报, 2005, 33(2): 186-189.
- [3] 金晓峰, 江天驰, 孙亮, 等. 奥拉西坦的合成工艺改进[J]. 化学工程与装备, 2010(12): 71-72.
- [4] 姜虹, 王丽君. 氯乙酸乙酯的合成研究[J]. 北华大学学报, 2009, 10(5): 429-431.
- [5] 唐功. 外消旋体 4-氯-3-羟基丁酸乙酯的化学合成[J]. 化学与生物工程, 2010, 27(12): 18-20.
- [6] 陈小敏, 王中来, 周伟章, 等. 芳香族氨基酸在 732 树脂上的三组分吸附平衡[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(3): 34-38.
- [7] 徐宗崑. 732、717 混合树脂除盐在细胞色素 C 生产中的应用[J]. 中国生化药物杂志, 1982(1): 27-29.
- [8] 冯广卫, 张毅, 汤磊. 奥拉西坦的合成新方法[J]. 化学试剂, 2016, 38(1): 91-92.
- [9] 制备 4-羟基吡咯烷酮-2-乙酰胺的方法[P]. CN1268611C, 2006-08-09.
- [10] 杨光, 江铁男, 赵冬云. 732 型强酸性阳离子交换树脂催化合成乙酸苄酯[J]. 高师理科学刊, 2000(4): 39-41.
- [11] Banfi, S., Fonio, W., Allievi, E., *et al.* (1984) Cyclic GABA-GABOB analogues. IV. Activity on Learning and Memory. *Farmaco Edizione Scientifica*, **39**, 16-22.

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8844, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [hjcet@hanspub.org](mailto:hjcet@hanspub.org)