

文章编号 :1009 - 038X( 2000 )05 - 0500 - 03

## S-萘普生的不对称合成

刘湘<sup>1</sup>, 乔善宝<sup>2</sup>, 鲍明伟<sup>3</sup>, 朱同胜<sup>1</sup>

( 1. 无锡轻工大学化学与材料工程学院,江苏无锡 214036 ; 2. 盐城师范学院,江苏盐城 224002 ;  
3. 无锡教育学院,江苏无锡 214063 )

**摘要** :研究了以 6-甲氧基-2-丙酰基萘和( 2R, 3R )-酒石酸二甲酯为原料,用分子筛代替甲磺酸作催化剂合成了缩酮 2-乙基-2-( 6-甲氧基-2-萘基 )-1, 3-二氧杂环戊烷( 4R, 5R )-二羧酸二甲酯,此缩酮经过不对称溴化、水解、重排、脱溴反应后,得到了 S-( + )-萘普生,总产率达 42.5%。本合成路线具有反应条件温和,操作方便,三废少等优点。

**关键词** :S-萘普生;酒石酸二甲酯;缩酮;不对称合成;重排反应;水解反应

中图分类号 :O621.34

文献标识码 :A

## Asymmetric Synthesis of S-( + )-Naproxen

LIU Xiang<sup>1</sup>, QIAO Shan-bao<sup>2</sup>, BAO Ming-wei<sup>3</sup>, ZHU Tong-sheng<sup>1</sup>,

( 1. School of Chemical and Material Engineering, Wuxi University of Light Industry, Wuxi 214036 ; 2. Yancheng Normal College, Yancheng 224002 ; 3. Wuxi Education College, Wuxi 214063 )

**Abstract** : Ketal, 2-ethyl-2-( 6-methoxy-2-naphthyl )-1, 3-dioxolane-( 4R, 5R )-dicarboxylic acid dimethyl ester, was synthesized using 6-methoxy-2-propionyl-naphthalene and dimethyl tartrate as raw material while molecular sieve was used as catalyst instead of methylsulfonic acid. Then S-( + )-naproxen was obtained from ketal after asymmetric brominating, hydrolysis, rearrangement and de-bromination reaction. Total yield of 42.5% was reached in our synthetic path. This synthetic path combines advantage of mild reaction condition, convenient operation and slight pollution.

**Key words** : S-( + )-naproxen ; dimethyl tartrate ; ketal ; asymmetric synthesis ; hydrolysis reaction ; rearrangement reaction

S-萘普生[ ( S )-( + )-2-( 6-甲氧基-2-萘基 )丙酸 ] ( I )是一种新型非甾体消炎镇痛药物,临床应用十分广泛。萘普生的 S-异构体其疗效是 R-异构体的 28 倍,因此光学纯 S-萘普生的合成具有十分重要的意义。

有关 S-萘普生的合成已有许多报道,目前主要有两种方法:一种方法是先合成消旋的( ± )-萘普

生,再通过化学拆分法拆分获得<sup>[1]</sup>,此法要消耗大量溶剂和手性试剂,拆分过程冗长,且还须考虑 R-异构体的出路。另一种方法是不对称合成法,即用手性试剂参与反应过程,不经拆分可直接得到光学纯的 S-萘普生,此法是工业生产发展的方向。RajanBabu 等<sup>[2]</sup>采用不对称氰化水解法,Ohta 等<sup>[3]</sup>采用不对称催化加氢法,Sakai 等<sup>[4]</sup>用不对称羰基化

收稿日期 :1999 - 12 - 04 修订日期 :2000 - 06 - 28.

作者简介:刘湘( 1964 - )男,江苏无锡人,理学硕士,副教授。

万方数据

反应都得到了 S-萘普生,但这些方法中部分手性试剂或手性催化剂的价格较高,且光学纯度不够.作者借鉴 Castaldi<sup>[5]</sup>的方法,对合成路线及反应条件进行改进,从价格较低的 6-甲氧基-2-丙酰基萘及手性试剂(2R,3R)-酒石酸二甲酯出发,用分子筛代替甲磺酸作催化剂合成了缩酮 2-乙基-2-(6-甲氧基-2-

萘基)-1,3-二氧杂环戊烷(4R,5R)-二羧酸二甲酯,然后利用分子内不对称诱导溴化反应,再经水解、重排、脱溴反应,最后得到了 S-(+)-萘普生,如图 1 所示.该方法反应条件温和,操作方便,三废污染轻,总产率达 42.5%.

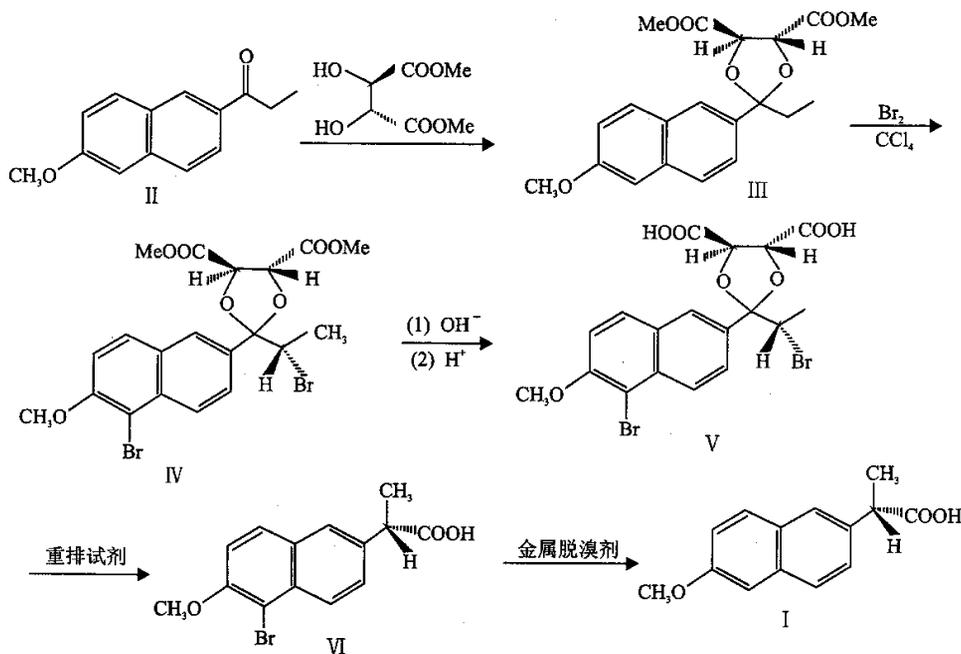


图 1 S-萘普生的不对称合成方案

Fig.1 Scheme for asymmetric synthesis of S-(+)-naproxen

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

元素分析由 Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪测定,红外光谱由 NICOLET 5DX-FT 红外光谱仪测定,<sup>1</sup>H-核磁共振由 XL-200 型核磁共振仪测定,高压液相色谱由 LC5060 型液相色谱仪测定,旋光度由 ATAGO 公司的 POLAX 型旋光仪测定.

6-甲氧基-2-丙酰基萘和(2R,3R)-酒石酸二甲酯自制,其它试剂和溶剂均为化学纯.

### 1.2 2-乙基-2-(6-甲氧基-2-萘基)-1,3-二氧杂环戊烷(4R,5R)-二羧酸二甲酯(III)的合成

在干燥的三颈瓶上,装上分水器和回流冷凝管、温度计,加入 6-甲氧基-2-丙酰基萘(10.7 g,0.05 mol)(2R,3R)-酒石酸二甲酯(12.5 g,0.07 mol)、甲苯(40 mL)和 Y 型分子筛(1.0 g).回流至分水器中无水珠生成,过滤除去分子筛,蒸去甲苯,冷至室温,加入饱和碳酸钠溶液(80 mL),用甲苯(15 mL×2)萃取,合并有机层,水洗至中性,无水硫酸钠干燥,减压蒸出溶剂和未反应的酒石酸二甲酯,得残

留物,残留物用无水甲醇重结晶,得白色结晶 III(15.7 g,84%),mp 73~74 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +34°(c = 0.01,CHCl<sub>3</sub>),熔点及比旋光度与 Castaldi 等<sup>[6]</sup>的结果相同.其元素分析结果与 <sup>1</sup>H-NMR 解析符合结构特征.

### 1.3 2-(1S-溴乙基)-2-(5-溴-6-甲氧基-2-萘基)-1,3-二氧杂环戊烷(4R,5R)-二羧酸二甲酯(IV)的合成

在干燥的三颈瓶上,装上带有干燥管的有害气体吸收装置、恒压滴液漏斗,加入 III(11.2 g,0.03 mol)和四氯化碳(60 mL),于 10~15 °C 用磁力搅拌器搅拌溶解,在恒压漏斗中加入溴(3.2 mL,0.063 mol)和四氯化碳(10 mL)的混合液.然后一边搅拌反应液,一边滴加溴液,控制溴滴加速度,约 1 h 滴完.继续搅拌 20 min,停止反应,将反应液倒入搅拌的 10%碳酸钠溶液(30 mL)中.分出有机层,用四氯化碳(10 mL×2)萃取水层,合并有机层,分别用饱和碳酸钠水溶液和水洗涤,无水硫酸钠干燥.减压蒸出有机溶剂,得残留液,用硅胶柱层析纯化,V<sub>乙醚</sub>:V<sub>己烷</sub> = 3:7 作洗脱剂,得 IV(14.7 g,92%),

mp 123 ~ 125 °C. 其元素分析结果与  $^1\text{H-NMR}$  解析符合结构特征.

#### 1.4 S-(+)-2-(5-溴-6-甲氧基-2-萘基)丙酸(VI)的合成

将IV(10.7 g, 0.02 mol)溶于甲苯(30 mL)后装入反应瓶中,磁力搅拌下滴加含有少量缓冲剂的5% NaOH水溶液(70 mL),1 h滴加完毕.室温继续搅拌30 h后静置,分出甲苯层,甲苯层经处理后,可留作下次套用.将上述水层用  $\text{H}_3\text{PO}_4$  酸化至 pH 5 ~ 6,放入装有电动搅拌装置、回流冷凝管和温度计的三颈瓶中,用电热套控温加热至 105 °C,持续搅拌48 h.反应结束后冷却至室温,析出固体酒石酸氢钾过滤除去.以盐酸调溶液 pH 至 1,析出浅黄色固体,过滤,干燥后得VI(5.0 g, 81%), mp 166 ~ 168 °C [ $\alpha_D^{20} = +42^\circ$  ( $c = 0.5, \text{CHCl}_3$ )], 熔点及比旋光度与 Murib 等<sup>[7]</sup>的结果相同.其元素分析结果与  $^1\text{H-NMR}$  解析符合结构特征.

#### 1.5 S-(+)-萘普生(I)的合成:

按文献<sup>[8]</sup>方法,使VI脱溴后经乙醇-水重结晶,得白色粉末I. mp 154 ~ 156 °C [ $\alpha_D^{20} = +65^\circ$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ )], 熔点及比旋光度与 Harrison 等<sup>[9]</sup>的结果相同.其元素分析结果、IR、 $^1\text{H-NMR}$  解析符合结构特征.

## 2 结果与讨论

### 2.1 缩酮化反应

在缩酮 2-乙基-2-(6-甲氧基-2-萘基)-1,3-二氧杂环戊烷-(4R,5R)-二羧酸二甲酯(III)的合成中, Castaldi 等<sup>[5]</sup>以 6-甲氧基-2-丙酰萘-(2R,3R)-酒石酸二甲酯为原料,原甲酸三甲酯为带水剂,甲苯磺酸为催化剂一步合成了III,收率较低(81%);胡艾希等<sup>[10]</sup>认为III的合成应包括两个阶段,即6-甲氧基-2-丙酰萘先与原甲酸三乙酯生成一种缩酮,此缩酮再与(2R,3R)-酒石酸二甲酯反应生成III.本文研究以分子筛代替甲苯磺酸作催化剂,以甲苯作共沸剂带出水分,一步合成得到III.这类催化剂具有不怕水、耐高温、制作方便、三废污染较低、分离程序简单等优点,而且避免使用大量的原甲酸三甲酯.几种分子筛的效果如表1所示,其中分子筛BY的效果最好,收率达到了84%.

为检验分子筛重复使用的性能,作者把使用过的分子筛活化后重新用于催化,结果见表2.由表2可见,此类分子筛虽经多次使用,但性能基本保持不变.

万方数据

表1 不同分子筛对反应结果的影响

Tab.1 Effect of different molecular sieve on reaction

试验	分子筛*类型	分子筛用量	中间体IV的收率/%
1	AY	1.0	75
2	BY	1.0	84
3	CY	1.0	79
4	DY	1.0	50
5	EY	1.0	38

注:\*为改性的Y型分子筛.

表2 分子筛重复使用对缩酮(III)收率的影响

Tab.2 Effect of repeating use of molecular sieve on yield of Ketal

重复次数	1	2	3	4	5
缩酮收率/%	84.0	81.7	81.0	80.4	79.2

### 2.2 不对称溴化反应

缩酮羧酸酯(III)中有2个手性碳原子的酒石酸酯基,可以诱导溴化反应,生成溴代缩酮羧酸酯(IV).在实验过程中,发现溴过量10%后,IV的熔点明显下降,经高压液相色谱分析含有副产物,后作者改变缩酮羧酸酯(III)与溴的投料比,发现它们的比例影响产物的组成和收率,溴量少,使产率降低;溴过量,不但使产率降低,而且有副产物(IV')生成,具体如表3所示.经试验,溴与III最合适的摩尔比为2.1:1.

表3 溴的投料量对溴化反应的影响

Tab.3 Effect of content of bromine on bromize reaction

试验	投料比*	中间体IV的收率/%	副产物IV'的含量**/%
1	1.8:1	86	无
2	1.9:1	91	无
3	2.0:1	93	无
4	2.1:1	94	无
5	2.2:1	90	3
6	2.3:1	86	6

注:投料比为溴与缩酮羧酸酯(III)的量之比;IV'的结构还未确定.

据胡艾希等<sup>[10]</sup>研究,溶剂的极性对溴化反应也有影响,作者除用非极性溶剂四氯化碳外,也用极性溶剂甲苯试验过,发现产率确有所降低,从94%降为90%,但没有发现副产物.估计副产物是由于反应体系中含有水份后,使溴代缩酮羧酸酯(IV)水解而产生的物质.因此,溴化反应时应尽量保持无水条件.

致谢:感谢南京大学李纪国教授的指导与帮助.

(下转第521页)

## 参考文献

- [1] 贾春荣, 乐家康. 萘普生拆分法概述[J]. 中国医药工业杂志, 1990, 21(3):137~140.
- [2] RAJANBABU T V, CASALNUOVO A L. Electronic effects in asymmetric catalysis: enantioselective carbon-carbon bond forming processes[J]. *Pure & Appl Chem*, 1994, 66:1535~1542.
- [3] OHTA T, TAKAYA M, KITAMURA M. Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acids catalyzed by BINAP-ruthenium(II) complexes[J]. *J Org Chem*, 1987, 52:3174~3176.
- [4] SAKAI N, MANO S, TAKAYA H. Highly enantioselective hydroformylation of olefins catalyzed by new phosphinephosphite-Rh(I) complexes[J]. *J Am Chem Soc*, 1993, 115:7033~7034.
- [5] CASTALDI G, CAVICCHIOLI S, GIORDANO C. Tartaric acid, an efficient chiral auxiliary: new asymmetric synthesis of 2-alkyl-2-arylacetic acid[J]. *J Org Chem*, 1987, 52:3018~3027.
- [6] CASTALDI G, CAVICCHIOLI S, UGGERI F. Asymmetric bromination of enantiomerically pure acetal of alkyl aryl ketones[J]. *Angew Chem*, 1986, 98(3):273~278.
- [7] MURIB J H, KAHN J H. Production of pimelic acid by carbonylation of  $\epsilon$ -caprolactone using excess water[P]. 美国专利:US 4888443, 1989.
- [8] 陈芬儿, 董恩连, 邵兰英. DL-萘普生重排合成的工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 1992, 23(9):388~390.
- [9] HARRISON I T, LEWIS B, NELSON P. Nonsteroidal antiinflammatory agents. I. 6-substituted 2-naphthylacetic acid[J]. *J Med Chem*, 1970, 13:203~208.
- [10] 胡艾希, 范国枝, 赵海涛等. (1'S, 4R, 5R)-2-(1'-溴乙基)-2-(5-溴-6-甲氧基-2-萘基)-1,3-二氧戊环-4,5-二羧酸的不对称合成[J]. 应用化学, 1999, 16(1):110~112.