

一锅重排法合成萘普生

胡艾希^{1*}, 董先明², 曹声春¹, 程雅平¹, 陈 龙¹

(1. 湖南大学化学化工学院, 湖南 长沙 410082; 2. 湖北宜昌教育学院, 湖北 宜昌 443300)

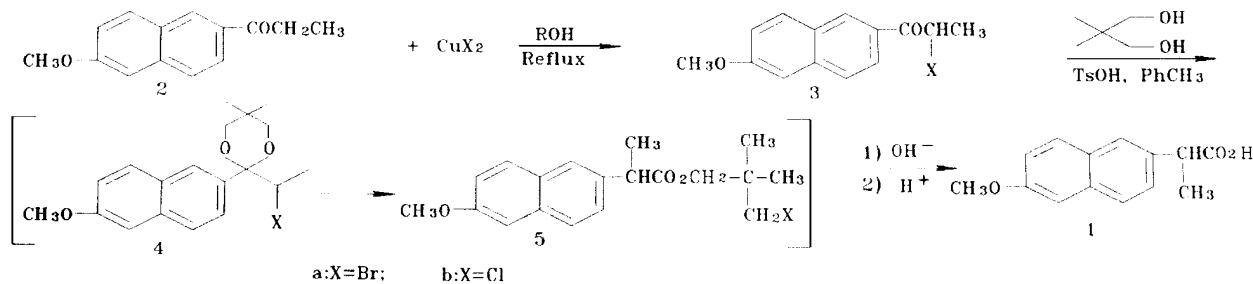
摘要: 目的 “一锅”重排法合成非甾体消炎镇痛药外消旋萘普生。方法 以卤化铜为选择性卤化剂, 6-甲氧基-2-丙酰基萘经羰基 α -卤化、缩酮化、重排和水解等反应合成外消旋体萘普生。结果 “一锅法”合成萘普生总收率 74.0% ~ 92.6% (以 6-甲氧基-2-丙酰基萘计)。结论 “一锅重排法”合成萘普生, 操作简便, 收率较高。

关键词: 萘普生; 重排; 卤化铜; 一锅法

中图分类号: R914.5 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2000)11 - 0818 - 03

萘普生(1)是最有效的非甾体消炎镇痛药之一^[1]。在众多的合成路线中, 1, 2-芳基迁移重排合成法是最引入瞩目的^[2], 作者^[3]曾用碘-氧化亚铜催化重排法合成萘普生。基于原甲酸三乙酯和碘价格较贵, 作者^[4]后又采用先缩酮化, 后溴化, 重排不对称合成萘普生。本文采用价廉的卤化铜作卤化剂,

高选择性卤化 6-甲氧基-2-丙酰基萘(2), 得到高收率的羰基 α -卤化产物(3), 3 不经分离提纯可直接与新戊二醇发生缩酮化得到(4), 4 在催化剂作用下经重排, 水解得外消旋体萘普生。“一锅法”合成萘普生, 收率较高。



Scheme 1 Route of synthesis of *dl*-naproxen

中间体的合成 Piccolo 等报道^[5]由 2-溴-6-甲氧基萘的格氏试剂与 2-卤代丙酰卤于 THF 中反应制得 6-甲氧基-2-(2'-卤丙酰基)萘(3)。但反应条件较苛刻, 收率较低。3 通常是由 6-甲氧基-2-丙酰基萘经羰基 α -卤代反应制得。6-甲氧基-2-丙酰基萘的卤化反应, 若选择卤素作卤化剂, 由于卤素卤化, 无区域选择性, 在侧链羰基 α 位卤化的同时, 萘环 5 位也被卤化^[6], 因此总合成工艺路线中, 必须增加一

步脱卤反应。选择苯基三甲基铵过卤化物^[7]和吡啶氢卤酸过卤化物^[8]作卤化剂, 虽然能在羰基 α 位选择性卤化, 但必须在非质子极性溶剂中进行, 才能得到高选择性羰基 α -卤化物。另外上述两种卤化剂的毒性较大, 且在其生产中, 环境污染严重。因此, 我们选择溴化铜和氯化铜作卤化剂, 在甲醇或乙醇中, 选择性卤化 6-甲氧基-2-丙酰基萘的羰基 α 位。为了提高羰基 α 位溴化反应的选择性, 通过滴加溴化铜的甲醇溶液, 回流可高选择性得到 3a。氯化铜的卤化反应的活性较溴化铜小, 无需滴加, 可直接加入, 于甲醇或乙醇中回流反应, 均可得到 3b。然而溴化铜对 6-甲氧基-2-丙酰基萘的溴化, 在乙醇中回流, 既使通过滴加, 得到是一溴化产物 3a 和二溴化

收稿日期: 2000-07-03

基金项目: 湖南省科委重点资助课题(02-962-01-5)

作者简介: 胡艾希, 男, 教授。

* Tel: (0731) 8822286, 8821325 (O), 8823734 (H),

E-mail: huaixi@mail.hunu.edu.cn

产物 **6** 的混合物^[9]。**6** 经核磁共振谱和红外光谱证实为 5-溴-6-甲氧基-2-(2'-溴丙酰基)萘, mp 162 ~ 164 °C, ¹H NMR δ: 1.88 (d, 3H, CH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 5.34 (q, 1H, CHBr), 7.19 ~ 8.42 (m, 5H, Ar' H); IR (KBr) cm⁻¹: 3020 (Ar-H), 2939, 2844 (C-H), 1670 (C=O), 1621, 1595, 1477 (Ar), 1247, 1064 (C-O), 597, 516 (C-Br)。

与 6-甲氧基-2-(2'-卤丙酰基)萘发生缩酮化反应的二元醇有乙二醇^[21]、1,3-丙二醇^[21]和新戊二醇^[51]等。从形成环状缩酮的稳定性考虑,选择 1,3-二元醇较 1,2-二元醇更易于发生缩酮化反应;从亲油性考虑,新戊二醇较 1,3-丙二醇更易溶于缩酮化反应的甲苯溶剂中。因此本文选择新戊二醇与 6-甲氧基-2-(2'-卤丙酰基)萘于甲苯中发生缩酮化。

6-甲氧基-2-(2'-氯丙酰基)萘 (**3b**) 的缩酮化反应快于 6-甲氧基-2-(2'-溴丙酰基)萘 (**3a**), 这是因为氯的电负性较溴大, 吸电子诱导效应氯较溴大, **3b** 的羰基碳正电性较 **3a** 强, 因此 **3b** 更易于发生缩酮化反应。

缩酮化产物不经分离提纯, 分别加入氧化锌、醋酸锌催化重排。重排反应产物直接加碱水解, 酸化得到外消旋萘普生。

2-溴乙基-2-(6'-甲氧基-2'-萘基)-5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷 (**4a**) 较 2-氯乙基-2-(6'-甲氧基-2'-萘基)-5,5-二甲基-1,3-二氧杂环己烷 (**4b**) 的重排速率快^[21], 重排产率较高。这是因为 **4a** 中离去基团溴较 **4b** 中的氯更易离去。易于离去的溴, 使得 **4a** 容易发生芳基 1,2-迁移。

6-甲氧基-2-丙酰基萘经卤化铜羰基 α 卤化, 卤化产物不经分离提纯, 直接与新戊二醇发生缩酮化, 缩酮化产物不需分离分别在氧化锌、醋酸锌等催化下重排、重排产物直接水解, 酸化得 *dl*-萘普生。“一锅重排法”合成萘普生, 简化多步分离操作。2 经氯化铜氯化、新戊二醇缩酮化、醋酸锌或氧化锌重排和水解等反应, *dl*-萘普生总收率为 74% ~ 90.6% (以 **2** 计); 2 经溴化铜溴化、新戊二醇缩酮化、醋酸锌或氧化锌重排和水解等反应, 萘普生总收率 92.2% ~ 92.6%。虽然氯代缩酮 (**4b**) 的重排反应时间较溴代缩酮 (**4a**) 重排反应时间长。但氯化铜卤化工艺路线的反应总时间与溴化铜卤化工艺路线相当 (醋酸锌重排总时间均为 26 h)。但氯化铜的选择性较高、价廉。醋酸锌重排法, 合成收率高、产品质量好。因此, 氯化铜工艺路线合成非甾体消炎镇痛药萘普生很有工业化生产前景。

实验部分

熔点用 XT₄ 显微熔点仪测定, 温度未校正; 高效液相色谱用 LC-6A 液相色谱仪测定, 色谱柱 YWG-C₁₈, (300 × 4) mm, 流动相 CH₃OH-H₂O = 80:20, 数据处理采用归一法; 核磁共振谱用 AC-80 核磁共振仪测定, TMS 为内标, 1 以氘代二甲亚砜为溶剂, **3** 和 **6** 以氘代氯仿为溶剂, ¹H 的核磁共振频率为 80.132 MHz, ¹³C 核磁共振频率为 20.152 MHz。红外光谱用 AVATAR 360FT 红外光谱仪测定, KBr 压片法; 薄层色谱采用硅胶 G, 无水乙醇涂片, I₂ 显色。6-甲氧基-2-丙酰基萘按文献^[10]方法自制。硅胶 G: 青岛海洋化工集团公司产品。其他试剂及溶剂均为化学纯。

1 6-甲氧基-2-(2'-卤丙酰基)萘 (**3**) 的合成

在装有电动搅拌器和回流冷凝器的 250 mL 的三颈烧瓶中, 加入 0.050 mol 的 6-甲氧基-2-丙酰基萘、0.096 ~ 0.10 mol 卤化铜和醇 100 mL, 搅拌、加热回流, 反应完毕, 趁热滤去卤化亚铜, 经干燥后回收, 滤液蒸出溶剂后可直接缩酮化。为了确定 6-甲氧基-2-丙酰基萘羰基 α 氯化物的结构, 计算收率。按下列步骤分离提纯 (**3**)。在滤液中加入二氯甲烷 50 mL, 用稀盐酸萃取无机物, 然后用水洗涤, 有机层经硫酸钠干燥过夜, 蒸馏回收二氯甲烷, 在残液中加入少量甲醇, 析出的晶体, 经过滤、干燥, 得 6-甲氧基-2-(2'-卤丙酰基)萘。

3a: 收率 97%, mp 81 ~ 83 °C (mp 81 ~ 83 °C)^[9]。¹H NMR δ: 1.95 (d, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, 6-OCH₃), 5.41 (q, 1H, CHBr), 7.1 ~ 8.5 (m, 6H, Ar-H), IR cm⁻¹: 3020 (Ar-H), 2929 (CH₃), 1678 (C=O), 1618, 1508, 1481 (Ar), 1275, 1027 (C-O), 525 (C-Br)。

3b: 收率 98.4%, mp 71 ~ 72 °C。¹H NMR δ: 1.75 (d, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, 6-OCH₃), 5.39 (q, 1H, CHCl), 7.1 ~ 8.5 (m, 6H, Ar-H)。IR cm⁻¹: 3065, 3009 (Ar-H), 2957, 2936, 2843 (C-H), 1679 (C=O), 1619, 1501, 1481 (Ar), 1273, 1022 (C-O), 752 (C-Cl)。

2 萘普生的合成

上述卤化反应液, 蒸出回收醇溶剂后, 加入 0.075 mol 新戊二醇, 对甲苯磺酸 1.0 g, 甲苯 100 mL, 搅拌, 加热回流, 带水数小时。以 TLC 检测缩酮化反应完毕 (展开剂: 乙酸乙酯-环己烷 1:4)。

缩酮化反应液冷却至 80 ~ 90 °C, 加入重排催化剂 1.0 g, 升温经分水回收部分甲苯, 保温回流数小时, 以 TLC 检测重排反应完全。冷却, 过滤回收催化剂。滤液经蒸馏回收甲苯。

在重排反应液中加入 30% 氢氧化钠 40 mL、甲醇 60 mL, 加热回流 4 h, TLC 检测至水解反应完全, 加入活性炭, 煮沸脱色, 冷却, 过滤, 酸化至 pH 1 ~ 2, 析出大量白色固体, 过滤, 水洗, 干燥得 *dl*-萘普生。mp 153 ~ 155 °C (mp 154 ~ 156 °C)^[3], ¹H NMR δ: 1.46 (d, 3H, CH₃), 3.72 (q, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.07 ~ 7.85 (m, 6H, Ar-H), 12.26 (s, 1H, COOH), ¹³C NMR δ: 18.5 (CH₃), 44.8 (CH), 55.2 (OCH₃), 105.8 ~ 157.2 (Ar), 175.6 (-CO₂H)。

REFERENCES:

- [1] Castro N. Naproxen: Past, present and future [J]. *AINE*, 1998, **2**(3): 125 - 131.
- [2] Giordano C, Castaldi G, Uggeri F. Synthesis of α-arylpropanoic acids via 1,2-aryl shift [J]. *Angew Chem*,

- 1984, **96**(6): 419 - 413.
- [3] Hu AX, Xie B. Synthesis of *dl*-naproxen by rearrangement [J]. *Chin J Pharm* (in Chinese), 1995, **26**(5): 193 - 194.
- [4] Hu AX, Fan GZ, Zhao HT. Asymmetric synthesis of naproxen, An antiinflammatory analgesic [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1999, **34**(4): 290 - 293.
- [5] Piccolo O, Spreafico F, Visentin G, et al. Zinc salt catalyzed rearrangement of acetals of optically active aryl-chloroethyl ketones: synthesis of optically active 2-arylpropionic acids and esters [J]. *J Org Chem*, 1987, **52**(1): 10 - 14.
- [6] Chen FE, Dong EL, Shao LY. Synthesis of *dl*-naproxen by 1,2-aryl rearrangement [J]. *Chin J Pharm* (in Chinese), 1992, **23**(9): 388 - 390.
- [7] Marquet A, Jacques J. Selective halogenation of ketones and dioxolanes [J]. *Bull Soc Chim Fr*, 1962, (1): 90 - 95.
- [8] Li JS, Tan JY. Synthesis of naproxen by 1,2-aryl shift [J]. *Pharm Ind* (in Chinese), 1987, **18**(1): 1 - 3.
- [9] Hu AX, Dong XM, Lü ZY, et al. Bromination of 6-methoxy-2-acylnaphthalene with cupric bromide [J]. *Chin J Appl Chem* (in Chinese), 2000, **17**(1): 90 - 92.
- [10] Hu AX. Synthesis of 6-methoxy-2-propionyl naphthalene [J]. *Chemistry* (in Chinese), 1993, (1): 53 - 54.

ONE POT SYNTHESIS OF *dl*-NAPROXEN BY REARRANGEMENT

HU Aixi¹, DONG Xianming², CAO Shengchun¹, CHENG Yaping¹, CHEN Long¹

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China;
2. Yichang Education College, Yichang 443300, China)

ABSTRACT: AIM To synthesize *dl*-naproxen by rearrangement method. **METHODS** *dl*-Naproxen was synthesized by halogenation, ketalization, rearrangement and hydrolysis, using cupric halide as halogenation agent. **RESULTS** Total yields were 74.0% ~ 92.6% based on 6-methoxy-2-propionyl naphthalene. **CONCLUSION** Total yield was higher by one-pot rearrangement approach.

KEY WORDS: naproxen; rearrangement; cupric halide; one pot approach