

羧烷基化合成萘普生工艺改进*

郭 峰 黄光斗 雷晓东¹ 赵枢密(武汉 430068 湖北工学院化工系;¹ 本院九届毕业生,现在襄樊化工厂)

摘要 1-溴-2-甲氧基萘与 O-对甲基苯磺酰乳酸乙酯(1)在无水氯化铝催化下经 Friedel-Crafts 反应,还原脱溴直接合成 dl-萘普生(3),以上反应均在“一锅”内完成,收率达 95%(以 1-溴-2-甲氧基萘计算)。

关键词 萘普生;Friedel-Crafts 反应;还原脱溴

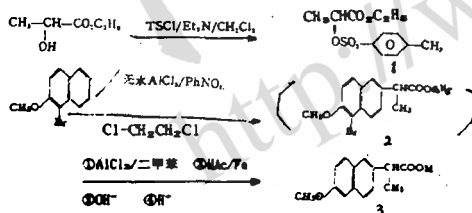
Improved synthesis of dl-naproxen by carboxylation-alkylation

Guo Feng (Guo F), Huang Guangdou (Huang GD), Lei Xiaodong (Lei XD), *et al* (Hubei Polytechnic University, Wuhan 430068)

ABSTRACT dl-Naproxen was directly synthesized via reduction and hydrolysis of ethyl(5-bromo-6-methoxy-2-naphthyl)- α -methyl acetate (2), which was prepared by Friedel-Crafts reaction with 1-bromo-2-methoxynaphthalene and ethyl O-(p-methyl benzene sulfonyl) lactate under the catalysis of anhydrous $AlCl_3$, all reactions were carried out in one-pot to afford dl-naproxen in about 95% yield from 1-bromo-2-methoxynaphthalene.

KEY WORDS dl-naproxen, friedel-crafts reaction, reduction-debromination

有关萘普生的合成已有多种不同路线^[1],其中以直接羧烷基化路线较为简短,原料易得,操作简便,宜于工业化生产。为此我们采取如下路线,合成了目标产物(3)。



以上设计路线基于如下事实:在热力学控制条件下,2-萘甲醚的 1 位和 6 位具有类似的反应活性,所以在酰化或羧烷基化时,均有相当量的副产物,对萘普生的产率和纯度均有较大影响。事实上,我们多次重复文献[2]和文献[3],只能得到多羧烷基化产物的混合物,分离工作极为繁杂。

对于中间体(2),我们采用分步脱溴的方法,使反应避免使用价格昂贵的钯等催化剂,同时使反应操作

* 湖北工学院青年基金项目

更简便。另外,我们对中间体(1)的合成进行了改进,使反应更易控制。

1 实验部分

熔点测定:采用 VEB, Wagetechink Rapio PHMK 显微熔点仪,温度计未校正。IR:采用 Nicqlet FT-IR 型分光光度计测定, KBr 压片。¹HNMR:以 EM-306L 和 JE-FX90 型核磁共振仪测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标。MS:使用 VG7070E-HF 和 ZAB-3F 质谱仪。GC 分析:使用 SC-7 气相色谱仪。

2 1-溴-2-甲氧基萘

在装有搅拌器、温度计、恒压滴液漏斗的三口瓶中,加入 2-甲氧基萘 13g(0.082mol), 冰乙酸 200ml, 搅拌溶解, 降温至 10~15℃, 加入含有溴 14g(0.0876mol) 的冰乙酸 200ml 的溶液, 2~3h 加完, 加毕, 搅拌 30min, 倒入水中, 析出红色晶体, 过滤, 水洗, 干燥得 19.2g, 产率 99%, mp 83~85℃(文献^[4] mp 84~85℃)。

3 0-对甲基苯磺酰乳酸乙酯(1)

于三口瓶中,投入乳酸乙酯 23.6g(0.2mol), 三乙胺 20.2g(0.2mol), 二氯甲烷 100ml, 搅匀, 冰水冷却, 另将对甲基苯磺酰氯 38.1g 溶于 100ml 二氯甲烷中, 以恒压滴液漏斗滴加到反应瓶中, 保持 0℃ 搅拌 5h, 将反应混合物倾入冰水中, 分出有机层, 水层用二甲烷萃取, 合并有机层, 干燥, 回收溶剂, 得浅黄色液体 51.7g, 产率 95%, bp 165~167℃/0.5mm Hg。MS (m/e) 272 (M⁺)。

4 dl-萘普生(3)

于干燥的三口瓶中,加入无水 AlCl₃ 40.1g(0.3mol), 1-溴-2-甲氧基萘 47.4g(0.2mol), 0-对甲基苯磺酰乳酸乙酯 54.4g(0.2mol), 1,2-二氯乙烷 180ml, 硝基

苯 50ml, 升温到 80℃, 反应 7h, 冷却到 40~50℃, 再加入无水 AlCl₃ 27g, 二甲苯 50ml, 保持 40~50℃, 搅拌 12h, 反应结束后将物料倾入冰-盐酸混合液中, 分出有机层, 水层用 1,2-二氯乙烷提取三次(30ml×3), 合并有机层, 蒸馏除去溶剂, 残液中加入冰乙酸 80ml, 还原铁粉 16g, 升温到 60℃, 搅拌, 还原脱溴 5h, 以气相色谱跟踪, 直至溴代物铁粉脱溴完毕, 冷却, 水洗, 分出有机层, 水层用 1,2-二氯乙烷提取, 全并有机层, 减压蒸馏除去溶剂, 于残液中加入 30% NaOH 水溶液 100ml, 甲醇 200ml, 搅拌下, 回流 3h, 稍冷, 加入少量活性炭继续回流 0.5h, 冷却, 过滤, 水层用 20% 盐酸调 pH=1~2, 析出白色固体, 过滤水洗, 干燥得白色固体 45.9g, 收率 95%, 以 1-溴-2-甲氧基萘计算。mp 154~156℃(文献^[5] 154~155℃), MS: (m/e) 230 (M⁺), IR, HNMR 符合结构特征。

参考文献

- 1 陈利健, 周后元. 萘普生合成路线概述. 医药工业, 1987, 18(12): 558.
- 2 Takami, Akira; Asahi, Tomokuni, 2-naphthylpropionic acid derivatives(Hamari Yakuhin Kogyo K.K.) Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 79258, 25, Jun, 1979.
- 3 陈芬儿, 冯远志, 周冰, 等. 直接羧烷基化法合成萘普生. 现代应用药学, 1990, 7(3): 25.
- 4 南柱石. 6-甲氧基-2-萘乙酯制备的改进. 中国医药工业杂志, 1994, 25(3): 133.
- 5 陈芬儿, 董恩莲, 邵兰英. dl-萘普生重排合成的工艺研究. 中国医药工业杂志, 1992, 23(9): 388.

收稿日期: 1997-06-13