

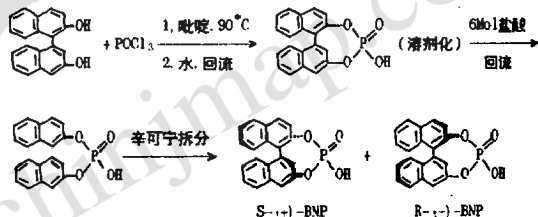
手性试剂 S-(+)-磷酸一氢-1,1'-联-2,2'-萘酯[S-(+)-BNP]的制备

杨玉龙 宋炳生(南京 210002 南京军区南京总医院)

近年来,人们越来越认识到手性在药物的药效学和药动学方面具有重要作用。对单一对映体手性药物的制备、研究、开发受到了广泛重视。应用手性试剂对外消旋手性药物进行拆分是获取单一对映体手性药物的一个重要方法。70年代,国外报道 S-(+)-BNP 是一有效的胺类手性药物拆分剂^[1-3]。我们应用该试剂成功地拆分了钙拮抗剂盐酸维拉帕米^[4],该试剂进口价格昂贵,目前国内尚无生产、市售。我们参考有关文献方法^[5,6],对部分反应条件进行改进,合成了该试剂,产品总收率达 50%。

在由 2-萘酚制备 2,2'联萘酚时,因 2-萘酚在水中溶解度小,操作体积较大。文献中采用在水中分两次加入 2-萘酚,两次反应的方法。我们改用一次加料和将反应温度由 80℃ 提高到 90℃,并以沸点较低的甲醇代替甲苯作 2,2'-联萘酚的重结晶溶剂,简化了操作,提高了产品收率。在由溶剂化的(±)-BNP 酸解

制备(±)-BNP 时,文献报道在沸腾后立即冷却。我们发现,此时因反应中有大量气泡生成使部分溶剂化的(±)-BNP 随气泡上升未被分解。我们将沸腾时间适当延长,取得满意效果。



实验部分

1 2,2'-联萘酚(1)

搅拌下,在 90°C ,于 40min 内将 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (56g, 0.23mol) 和水 (400ml) 的溶液滴加入 2-萘酚 (28.8g,

0.2mol)和水(2000ml)的悬浮液中。加毕继续搅拌30min。冷至50℃,吸滤,滤饼用少许水洗涤3次,风干后无水甲醇重结晶。得类白色固体24g,收率83.9%,mp 215~218℃(文献^[5]收率75%,mp 216℃)。

2 (±) - BNP(2)

1(50g, 0.175mol)置于吡啶(225ml)中。搅拌与室温下,10min内将POCl₃(36.8g, 0.24mol)滴加入。加毕升温至100℃后冷却至55℃,滴加入水(10ml),反应剧烈。加毕,冷至60℃后倾入一滴液漏斗中备用。在搅拌和室温下,于30min内将上述制备的溶液滴加至6mol盐酸(450ml)中。加毕吸滤,滤饼置于6mol盐酸(150ml)中,搅拌下沸腾30min。冷至室温,吸滤,滤饼用水(2×10ml)洗涤后空气中风干。得类白色固体58g,收率95.3%,>300℃不溶(文献^[6]收率94%~99%,>300℃不溶)。

3 S-(+) - BNP(3)

(±) - BNP(16g, 0.045mol)和辛可宁(13.6g, 0.046mol)加至甲醇(153ml)中,加入少许活性炭沸腾15min。冷后吸滤,滤液回流下于35min内滴加入热水(65ml),加毕立即在强烈搅拌下用冷水冷却,放置4h,吸滤,滤饼用甲醇-水(2:1, 3×10ml)洗涤,得白色固体(4)13g,mp 227~229℃(文献^[5]mp 227~228℃),[α]_D²⁵+416(甲醇,C=1)|文献^[6][α]_D²⁵+424°(甲醇,C=0.99)|。

4(13g)溶解于95%乙醇(85ml)中。搅拌下,在75~78℃,于36min内滴加入6mol盐酸(96ml)。加毕静置至20℃,吸滤,滤饼用水(5×15ml)洗涤后风干。得白色固体5g,收率62.5%(按对映体计),[α]_D²⁵+602°(甲醇,C=1)|文献收率56%,[α]_D²⁵+595±7°(甲醇,C=0.98)|。

参考文献

- 1 Jacques J, Fouquey C, Viterbo R. Enantiomeric cyclic binaphthyl phosphoric acids as resolving agent. *Tetrahedron Letter*, 1971, (48):4617.
- 2 Arnold W, Daly JJ, Imhof R, *et al.* An efficient resolution of 3 - PPP and assignment of the absolute configuration. *Tetrahedron Letter*, 1983, 24(4):343.
- 3 Cottfried B, Peter D. Process for resolution of verapamil into its enantiomers. *Ger offen*, 3723684. 26 Jan 1989.
- 4 杨玉龙,方刚,宋炳生. R-(+) - 盐酸维拉帕米的制备. *中国医药工业杂志*, 1997, 28(12):537.
- 5 Knabe J. Zur synthese des racemats und der enantiomere der 1,1' - binaphthyl - 2,2' - phosphorsäure. *Pharmazie*, 1989, 44(4):294.
- 6 Freeman JP. *Organic syntheses Vol 8 (Coll)*. New York: John & Sons Inc, 1993:50.

收稿日期:1998-05-18