

(S)-(+) 氟比洛芬的合成

王尊元,梁美好,马臻,沈正荣* (浙江省医学科学院,杭州 310013)

摘要:目的 采用新的方法合成非甾体抗炎镇痛药氟比洛芬并拆分得到 S-异构体。方法 以国内价格较低廉的 2-氟苯胺为起始原料,经 1,3-二溴-5,5-二甲基海因溴代、与苯缩合、再与 2-溴丙酸钠进行格氏反应,酸化后得到外消旋的氟比洛芬,再经葡辛胺拆分,得 (S)-(+) 氟比洛芬。结果 成功制备得到目标产物,其结构经 mp, NMR 等确证。结论 该制备方法具有工艺简单、得率高、试剂价格低廉等特点,适合于工业化生产。

关键词:氟比洛芬;合成;拆分

中图分类号:TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2006)06-0463-03

作者简介:王尊元(1973-),男,助研,从事新药及中间体的合成。Tel: 0571-88215626 Email: wzuny@163.com

* 通讯作者:沈正荣(1961),男,研究员。Email: Shenzr601@yahoo.com

WANG Zun-yuan, LIANG Mei-hao, MA Zhen, SHEN Zheng-rong* (Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize S-enantiomer of non-steroids anti-inflammation drug flurbiprofen. **METHODS** 2-Fluoro-aniline was brominated with 1, 3-dibromo-5, 5-dimethylhydantoin, then condensed with benzene to give 2-fluoro-4-bromo-biphenyl, which reacted with sodium 2-bromopropionate by a Grignard coupling reaction, then acidified to give racemic flurbiprofen. The S-enantiomer was resolved by using N-octyl-D-glucamine as resolution reagent. **RESULTS** The goal product was successfully obtained with a high optical purity of 92.6% and a good total yield of 40%. **CONCLUSION** This synthetic route has the advantage of easy operation, low cost and suitable for industrialization.

KEY WORDS S-flurbiprofen; synthesis; resolution

氟比洛芬 (flurbiprofen) 化学名为 2-(2-氟-4-联苯基) 丙酸 [2-(2-fluoro-4-biphenyl) propionic acid], 是英国布兹公司开发的一种非甾体抗炎镇痛药。1976 年英国上市, 已列入英、美药典, 目前已在全球多个国家销售, 近年来国外市场销售额上升, 因而, 仍有较大的市场前景^[1, 2]。

目前市场上销售及临床应用的是其消旋体。Brune 等发现氟比洛芬的抗炎活性主要是它的 S-对映体 [(S)-(+) -Flurbiprofen 1], 而 R-对映体则缺乏显著的环氧化酶抑制活性; 此外, 外消旋氟比洛芬的胃肠不良反应由于 R-对映体的存在而增加。因此, 与消旋体相比, S-对映体用消旋体的半量就可以达到相同的治疗效果, 而且可以降低由于使用消旋体中 R-对映体带来的不良反应。

化合物 1 的获得, 可以通过不对称合成的方法, 包括手性试剂催化与酶催化合成, 但存在试剂贵重、得率不高等缺点; 也可以先合成得到外消旋体再拆分的方法获得^[3-6]。外消旋氟比洛芬 (rac-1) 的合成, 国内外已经有很多报道, 可采用不同的原料, 通过不同的方法得到^[7-10], 但均具有反应路线长、原料来源困难、操作复杂、条件苛刻等缺点。本实验参考文献, 以国内价格较低廉的 2-氟苯胺为起始原料, 经 1, 3-二溴-5, 5-二甲基海因 (DBDMH) 溴代、与苯缩合成联苯、再经格氏反应与 2-溴丙酸钠进行偶联, 酸化后可方便地得到外消旋的氟比洛芬, 再经葡辛胺拆分, 得 S-异构体 1。合成路线见图 1。

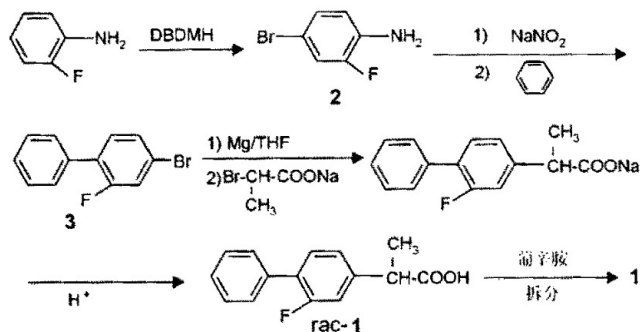


图 1 合成路线图

Fig 1 Synthetic route of (S)-(+) -flurbiprofen

1 仪器与试剂

Fisher-John 微量熔点分析仪, 温度未经校正; Bruker Avance 400 核磁共振仪, 溶剂 CDCl₃, TMS 内标。Jasco P1030 型旋光仪; 岛津 LC-10AT 型高效液相色谱仪。

2 合成路线

2.1 4-溴-2-氟苯胺 (2)

邻氟苯胺 (11.1 g, 100 mmol) 溶于 DMF (6 mL) 中, -40℃ 下慢慢滴加 DBDMH (7.3 g, 50 mmol) 于 DMF (8 mL) 制成的溶液, 控制温度不高于 -20℃。滴毕, 继续反应 15 min。反应液倾入到含二氯甲烷 (10 mL)、正庚烷 (50 mL), 以及 5% 氢氧化钠 (30 mL) 的混合液中, 振荡分液, 分出的水层用含 20% 二氯甲烷的正庚烷溶液提取二次。合并有机层, 用水洗涤至中性 (15 mL × 3), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩蒸除溶剂, 得棕色液体 2 (18 g, 94.7%), 直接用于下步反应。

2.2 2-氟-4-溴联苯 (3)

反应瓶中加入 2 (1.9 g, 10 mmol)、三氯乙酸 (2.5 g, 17 mmol)、氯化亚铜 (0.5 g, 5 mmol)、原甲酸三乙酯 (2.12 g, 20 mmol) 以及苯 (5 mL), N₂ 气流下加热至 60℃。分次加入亚硝酸钠 (1.0 g, 14 mmol), 继续搅拌反应 16 h。用稀盐酸终止反应, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩至干, 得棕色液体。过硅胶柱, 以石油醚洗脱, 洗脱液浓缩至干, 所得油状物于冰箱中放置, 得白色固体 3 (2.1 g, 80%), mp 36~37℃。 ¹³C-NMR δ 159.7 (C-2, J = 251 Hz), 134.9 (C-4, J = 1.6 Hz), 131.7 (C-1', J = 3.7 Hz), 128.8 (C-2', 5', J = 2.7 Hz), 128.4 (C-3', 6', J = 0), 128.2 (C-6, J = 13 Hz), 128.0 (C-4', J = 0), 127.7 (C-5, J = 3.6 Hz), 121.3 (C-1, J = 9.1 Hz), 119.7 (C-3, J = 25.6 Hz)。

2.3 外消旋氟比洛芬 (rac-1)

镁条 (0.25 g, 0.103 mol) 剪成碎片, 加至无水四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入一小粒碘, N₂ 氛围下慢慢滴加 3 (2.51 g, 0.01 mol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液少量。加热使反应引发, 然后继续滴加。滴毕, 回流反应 1 h 至镁屑基本消失。反应液冷至室温后, 加入 2-溴丙酸钠 (1.75 g, 0.01 mol), 回流反应 1 h。反应毕, 用冰水浴冷却, 依次加入水 (15 mL)、20% 硫酸 (5 mL), 搅拌 15 min。用乙醚 (20 mL) 提取, 提取液用水洗涤后, 加入 10% 碳酸氢钠溶液萃取 (15 mL × 2)。碱层用稀盐

酸化至 pH 3,析出白色固体。过滤,干燥,得 rac-1 (1.51 g, 61%), mp 111 ~ 113°C (文献^[2] 111 ~ 112°C)。

2.4 (S)-(+)-氟比洛芬(1)

将上述所得外消旋氟比洛芬 (255 mg, 1.04 mmol)、葡辛胺 (155 mg, 0.52 mmol)、甲醇 (2 mL)投入到反应瓶中, 90°C 油浴中加热反应 2.5 h。反应毕, 浓缩去除一半溶剂, 移至冰箱中过夜, 有白色晶体产生。抽滤, 所得白色晶体溶于水, 用 10% NaOH 溶液调节 pH 至 13, 60°C 搅拌 30 min 后, 冷至室温。过滤, 滤液用稀盐酸调节至 pH 1 ~ 2, 过滤析出的白色固体, 得目标产物 94 mg, 收率 73.7%, mp 103 ~ 104°C, $[\alpha]_D^{20} = +44$ (c=1, 甲醇), ee (%) = 92.6 (ee 测定方法^[3]: (S)-氟比洛芬经手性胺试剂衍生化后, 进行 HPLC 测定, 流动相为乙腈: 0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液 = 7:3)。¹H-NMR δ : 1.54 (3H, d, CH₃), 3.77 (1H, t, CH), 7.13 ~ 7.53 (8H, m, 联苯); ¹³C-NMR δ : 180.4 (C=O), 44.8 (CH), 17.9 (CH₃); 联苯上由于 2-F 的存在, 谱图上显示 ¹³C-¹⁹F 偶合: 159.8 (C-2, $J = 246.7$ Hz), 140.9 (C-1', $J = 7.5$ Hz), 135.4 (C-5, $J = 0$), 130.8 (C-4, $J = 3.7$ Hz), 128.9 (C-2', 5', $J = 2.7$ Hz), 128.4 (C-3', 6', $J = 0$), 128.1 (C-1, $J = 13.6$ Hz), 127.7 (C-4', $J = 0$), 123.6 (C-6, $J = 3.7$ Hz), 115.4 (C-3, $J = 23.6$ Hz)。

2.5 (R)-氟比洛芬的消旋化

将上述拆分剩余的 (R)-氟比洛芬 (300 mg, 1.22 mmol)、氢氧化钾 (200 mg, 5 mmol) 水 (1 mL), 投入 10 mL 三颈瓶中, 回流反应 3 h。反应毕, 加水 (20 mL), 冷却至室温, 用 10% 盐酸调节 pH = 1。乙酸乙酯 (3 × 3 mL) 萃取, 合并有机层, 水洗至中性。有机层浓缩至干, 得白色残余物, 可继续用葡辛胺进行拆分; 也可以用石油醚重结晶, 得消旋氟比洛芬 210 mg, 收率 70%, 熔点 110 ~ 111°C。

3 讨论

在 2 的合成中, 曾采用液溴、溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 等常用溴化试剂进行溴化, 发现均存在选择性不好的缺陷; 后采用了 DBDMH 来进行苯环上选择性溴代, 避免了用液溴或 NBS 等溴化时的多取代副反应, 产物不需要纯化即可进行下一步反应。在 3 的合成中, 文献一般采用亚硝酸异戊酯进行重氮化, 价格较贵; 本实验采用了改良的 Comberg-Bachmann

法, 用市售试剂 NaNO₂ 进行重氮化, 接着在三氯乙酸、原甲酸三乙酯等存在下进行催化偶联, 原料易得, 得率较高。Rac-1 的合成中, 直接用 2-溴丙酸钠盐进行格氏反应, 反应结束后, 进行简单酸化即可得到外消旋的氟比洛芬。再经价廉易得的葡辛胺拆分, 得 S-异构体 1, 拆分剩余液可在消旋后重复利用。因而, 该合成路线具有工艺简单、得率高、试剂价格低廉等特点, 适合于工业化生产。

参考文献

- [1] LIU Y L. The improved synthesis of flurbiprofen [J]. Fine Chem Intermediates (精细化工中间体), 2004, 34(2): 37-38.
- [2] WANG L S, MENG F H, LI Q Y, *et al.* Synthesis of flurbiprofen [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 1994, 4(2): 134-136.
- [3] DURANDETTI M, PERICHON J, NEDELEC J Y. Asymmetric induction in the electrochemical cross-coupling of aryl halides with α -chloropropionic acid derivatives catalyzed by nickel complexes [J]. J Org Chem, 1997, 62(23): 7914-7915.
- [4] BABIN J E, WHITEKER G T. Preparation of catalyst ligands for asymmetric synthesis: WO, 9303839 [P]. 1993-03-04.
- [5] KAMIYAMA S, YOSHIDA K, CHIKUSA Y, *et al.* Process for producing optically active flurbiprofen: WO, 2004065344 [P]. 2004-08-05.
- [6] LEE E G, WON H S, RO H S, *et al.* Preparation of enantiomerically pure (S)-flurbiprofen by an esterase from *Pseudomonas* sp. KCTC 10122BP [J]. J Mol Cat, B: Enzym (2003), 26(3-6), 149-156.
- [7] CHEN Y, DU Y J, SHUO F X. The use of biphenyl derivative in the medicine [J]. J Henan Normal University (Natural Science) (河南师范大学学报 自然科学版), 2001, 29(2): 43-47.
- [8] ZHEN G X, JI Y W, HUANG Z X. New synthetic route of flurbiprofen [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 1991, 22(1): 2-5.
- [9] UCHIDA K, MASUMOTO S, TOHNO M, *et al.* Biphenylpropionic acid derivative, process for preparing the same and pharmaceutical composition containing the same: Eur, 0032620 [P]. 1984-03-21.
- [10] JEFFERY J E, TANTUM J G, ARMITAGE B J, *et al.* Preparation of arylalkanoic acids: U S, 3959364 [P]. 1976-05-25.