

.工业药理学.

二种重排法合成萘普生的比较

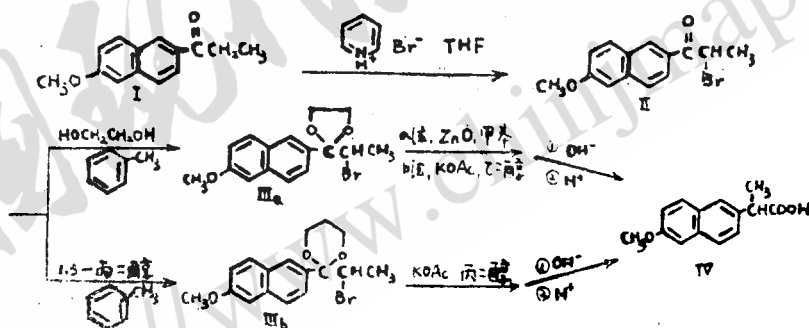
浙江医科大学药理学系(杭州市, 310006) 胡永洲 曹雅琴

摘要 对二种不同重排法合成萘普生进行了比较, 其中, 氧化锌催化重排法收率高, 醋酸钾催化重排收率中等。并改进了溴代, 重排条件, 简化了工艺。

关键词 萘普生; 合成; 溴代; 缩酮; 重排

非甾体抗炎药萘普生问世二十多年来, 它的合成方法报道很多, 80年代以来, 以 α -二卤代酰基萘缩酮1,2-芳基重排法引入注

目。^[1]为便于生产, 我们对二种不同的重排法进行了深入研究, 以比较其优缺点。



化合物 II 的合成, 文献报道的方法存在溶剂不能回收等缺点。^[2]我们经改变后处理方法, 使 II 的收率从文献报道的84%提高到97%, 并能方便地回收溶剂。

李继松等^[3]曾试图用 II 经乙二醇缩酮化制备缩酮物 III_a, 但没有成功。他们认为: 这是由于酮基 α 位溴原子的存在构成了较大的立体屏障。从而阻碍了亲核试剂乙二醇对酮基的进攻。我们分别用乙二醇, 1,3-丙二醇和化合物 II 进行缩酮化反应, 发现酮基 α -溴原子的存在, 对此反应并无影响, 所得缩酮物(III)无须分离纯化, 可直接用于重排

反应。

缩酮物 III_a 的重排, 文献报道^[4]用 ZnCl_2 作为催化剂时有黑色胶状物产生, 从而影响萘普生的质量。我们的实验也证明, 用 ZnCl_2 为重排催化剂时, 虽收率较高, 但反应器底部有黑色不溶物产生, 且产物色泽较差。经改用 ZnO 作催化剂则产物质量, 色泽有明显改观。缩酮、重排、水解三步总收率达92.3%。

用锌盐作催化剂进行重排反应, 必须在无水条件下进行, 少量水份的存在, 则重排反应不能发生。我们改用 KOAc 为催化剂,

乙二醇或丙二醇为溶剂, 进行Ⅲ_a、Ⅲ_b的重排, 所得萘普生总收率分别为71%和75%。

上述实验证明, 二种重排方法以a法收率较高, 但必须严格控制水份。b法收率中等, 但操作方便。虽然文献^[1]认为: 不同的缩酮物对重排反应的收率影响较大, 其中以缩酮物Ⅲ_b较好, 但我们的实验发现缩酮物Ⅲ_a及Ⅲ_b对重排反应的收率影响不大。

实验部份

一、2-(α -溴丙酰)-6-萘甲醚(Ⅱ)

丙酰萘甲醚(Ⅰ) 13g溶于90ml THF中, 室温搅拌下加入吡啶过溴化物20.3g, 继续搅拌30分钟。过滤, 回收吡啶氢溴酸盐, 减压回收THF, 残留物加3%NaHSO₃液30ml, 5%Na₂CO₃ 90ml, 搅拌1小时, 过滤, 水, 少量甲醇洗, 干燥后得淡棕色固体17.27g, 收率97%, mp 72~75℃(文献^[1] 73~75℃)

二、dl-2-(6-甲氧基-2-萘基)丙酸(Ⅳ)

a法: 中间体Ⅱ 12g, 乙二醇22g, 甲苯40ml, 催化量对甲苯磺酸回流带水8小时。冷却后, 5%NaCO₃洗, 水洗, 分出甲苯层, 继续回流带水1 $\frac{1}{2}$ 小时, 加入ZnO 0.5g, 回流6小时。过滤, 减压回收甲苯, 残留物加30%NaOH液15ml、甲醇30ml, 加热回流2小时, 活性炭脱色后, 5%HCl酸化, 过

滤, 水洗, 干燥后得dl-萘普生8.7g, 收率92.3% mp 151~153℃, 用甲醇-水重结晶后 mp 154~155℃(文献^[1] 155~156℃)

b法: 中间体Ⅱ 12g, 1、3-丙二醇12ml, 甲苯40ml 催化量对甲苯磺酸加热回流带水9小时, TLC表明原料斑点消失。冷却后, 5%NaCO₃洗、水洗、减压回收甲苯, 残留物加丙二醇60ml, 醋酸钾4.5g, 加热至130℃反应8小时, 稍冷后, 加30%NaOH液15ml, 于80~90℃搅拌2小时, 加入水100ml CH₂Cl₂提取, 水层浓盐酸酸化, 过滤, 水洗, 干燥后得产物Ⅳ. 7.07g 收率75%, mp 150~154℃。

中间体Ⅱ 12g经乙二醇缩酮化后以乙二醇为溶剂, 醋酸钾为催化剂, 按b法操作, 得dl-萘普生6.79g, 收率71% mp 150~153℃。

二种方法所得dl-萘普生经¹HNMR, IR光谱测定与结构相符。

Ⅲ_a、Ⅲ_b经分离纯化后, 经¹HNMR、IR光谱测定与文献报道一致。

参考文献

- [1] 陈利健等; 医药工业, 1987. 18(12) 558.
- [2] 李继松等; ibid 1987 18(1) 1
- [3] 李继松等; ibid 1988. 19(11) 485.
- [4] Walker. J. A. et. al: GB 2123416A.
- [5] Costaldi. et. al: U.S. 4, 535, 166.
- [6] Genichi. T. et. al: Ep. 048136.

The Comparison of Two Synthetic Methods of dl-Naproxen via 1,2-Aryl Rearrangement

Hu Yongzhou Cao Yaqin

(Department of Pharmaceutical Chemistry, Zhejiang Medical University, Hangzhou, 310006)

Abstract

Two synthetic methods of dl-naproxen via 1,2-Aryl rearrangement were compared. Naproxen was obtained in high yield when ZnO was used as catalyst and in middle yield when KOAC was used. The modified procedures were made in bromination and rearrangement. The process was simplified.

Key words Naproxen, Synthesis, Bromination, Ketalization, Rearrangement.