

(S)-(+) -萘普生的催化不对称合成研究进展

林邦平¹ 施介华^{1,2} 严 巍^{1,2} 胡玉华¹

(1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310032;

2. 浙江工业大学绿色化学合成技术国家重点实验室培育基地, 浙江 杭州 310032)

摘要: 对近 10 年来非甾体消炎镇痛药物(S)-(+) -萘普生的催化不对称合成方法进行了综述, 重点介绍了不对称催化氢化反应、不对称氢氰化反应、不对称二烷基化反应和不对称交叉偶合反应等不对称合成技术的新进展。其中特别对不对称催化氢化反应中催化剂的高活性、高选择性以及分离回收方法的研究进展作了评述, 指出了均相催化剂的多相化是今后的研究方向。同时提出了(S)-(+) -萘普生的催化不对称合成技术今后研究中需要解决的关键问题。

关键词: (S)-(+) -萘普生; 不对称催化; 不对称合成

中图分类号: TQ426; TQ460.32

文献标识码: A

文章编号: 0253 - 4320(2004)S1 - 0047 - 04

Advances in catalytic asymmetric synthesis of (S)-(+) -naproxen

LIN Bang-ping¹, SHI Jie-hua^{1,2}, YAN Wei^{1,2}, HU Yu-hua¹

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China;

2. State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract: The advances in catalytic asymmetric synthetic methods for (S)-(+) -naproxen, an important class of non-steroidal anti-inflammatory drugs, are introduced, particularly, asymmetric catalytic hydrogenation, asymmetric hydrocyanation, asymmetric dihydroxylation and asymmetric cross-coupling reaction for the last 10 years. For the asymmetric catalytic hydrogenation, the research advances in high activity, high selectivity and recycle of catalyst are reviewed, it is pointed out that the research direction should be focused on heterogenization of homogeneous catalysts in future. Meanwhile, some key problems which need to be solved for the catalytic asymmetric synthetic techniques for (S)-(+) -naproxen are mentioned.

Key words: (S)-(+) -naproxen; asymmetric catalysis; asymmetric synthesis

(S)-(+) -萘普生即(S)-(+) -2-(6-甲氧基-2-萘基)丙酸(1)是一种非甾体消炎镇痛药物, 临床应用十分广泛, 主要用于治疗慢性关节炎、变形性关节炎、急性上呼吸道感染、腰痛等症状。(S)-(+) -萘普生的药效为(R)-(-) -萘普生的 28 倍^[1], 因此药典对药品萘普生的光学纯度规定中, 要求对映体过量值必须大于 95%^[2]。

(S)-(+) -萘普生的合成方法已有许多报道, 但基本上都是采用对映体拆分^[3-4]或者分子内的重排诱导^[5-6]合成。这些方法消耗大量的溶剂和手性试剂, 合成路线长, 且对环境污染严重。然而, 催化不对称合成技术具有合成路线短、反应速度较快、产物光学纯度高、成本低、环保问题容易解决等优点, 已被广泛地应用于 L-多巴、氨基酸、信息素等医药、农药香料等化工产品的生产。(S)-(+) -萘普生的催化不对称合成同样引起人们的极大兴趣, 有关它的不对称合成方法已有评述^[7-8]。笔者主要介

绍近 10 年来催化不对称合成(S)-(+) -萘普生的新进展。

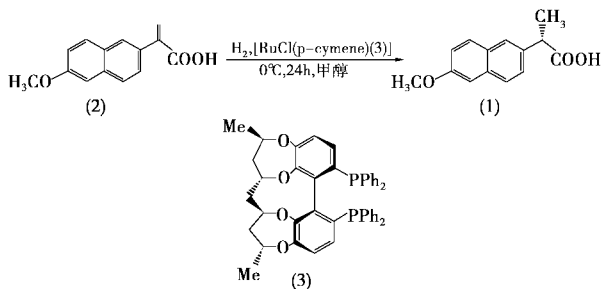
1 不对称催化氢化反应

在近 10 年的(S)-(+) -萘普生合成研究工作中, 不对称催化氢化技术最为引人注目。目前, 在合成(S)-(+) -萘普生的均相不对称催化氢化反应中, 大多采用手性膦配体-钌配合物作为均相催化剂。Kitamura 等^[9]首次将手性膦配体-钌配合物用于产物(1)的催化不对称合成, 得到了 92% 的化学收率和 97% 的对映选择性。但是由于需要 13.7 ~ 15.2 MPa 的氢气压力, 而且存在催化剂的分离和循环使用的问题, 其推广应用受到了限制。赵培庆等^[10]以 [RuCl₂(S)-BIPHEN]₂·(NEt₃) 为不对称催化剂, 其中 BIPHEN 为 2,2'-双(二苯基膦)-6,6'-二甲基联苯, 用于产物(1)的不对称催化合成。反应在甲醇中进行, 三乙胺为助催化剂, 于 -5℃ 反应 16 h, 化

收稿日期: 2004 - 04 - 02; 修回日期: 2004 - 06 - 07

作者简介: 林邦平(1979 -), 男, 硕士生; 施介华(1961 -), 男, 硕士, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物及药物中间体合成和催化表面化学等教学和科研, 通讯联系人, 0571 - 88320427, shijiehua@21cn.com。

学收率为 91%, 对映选择性在 95% 以上。Qiu 等^[11]合成了新的手性双膦配体 (*R*)-[5,5',6,6'-双(2*R*,4*R*-戊二氧基)]-(2,2')-双(二苯基膦)-(1,1')-联苯(3), 并制成 [RuCl(*p*-cymene)(3)]Cl 不对称催化剂, 在甲醇溶剂中和 0℃ 条件下, 催化氢化 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸(2), 产物(1)的化学收率为 100%, 对映选择性为 97%。反应式如下:



虽然均相催化具有活性高、选择性好等优点, 但是均相催化也有许多不足之处, 例如均相催化剂与产物的分离十分困难, 而且催化剂很难循环使用。为解决这些问题, 人们对均相催化剂进行了多相化研究, 如 Fan 等^[12-14]合成了一个嵌入到聚酯链中的 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-二萘基(简称 BINAP)配体、与聚乙二醇共聚的固载 BINAP 手性配体, 并分别应用于化合物(2)的不对称催化氢化。Hermann^[15]和 Kalck^[16]等人分别报道了水溶性膦配体及两相催化体系。Arhancet 等^[17]报道了固载水相催化剂, 大大促进了在水溶性膦配体及两相催化体系中的研究。随后, Wan 和 Davis 等^[18-19]对上述固载水相催化剂进行了改进, 用乙二醇作为亲水多孔载体担载催化剂的液膜, 使固载水相-[ClRu(BINAP-4SO₃Na)]Cl 催化剂有效地阻止可滤去配合物进入有机相中。在研究化合物(2)的催化氢化制备产物(1)的反应中, 反应在氯仿/环己烷(体积比 1:1)溶剂中进行, 常压和 3~20℃ 条件下, 产物(1)的化学收率为 100%, 对映选择性为 96%, 大大超过了水/有机两相体系(80%)及普通固载水相催化体系(70%)。并且在催化剂重复使用时, 反应的化学选择性和对映选择性几乎不损失, 从而为产物(1)的大规模合成提供了非常可行的途径。

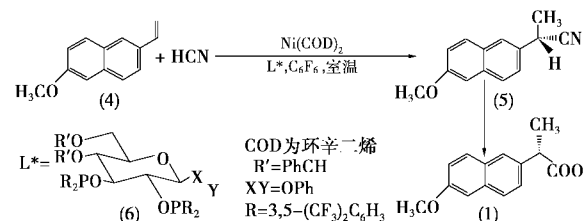
Monteiro 等^[20]将离子液体技术应用于目标物(1)的不对称催化氢化反应中。他们将 [RuCl₂-(*S*)-BINAP]₂·(NEt₃) 催化剂直接溶于离子液体 1-正丁基-3-甲基咪唑四氟化硼盐 (BMIBF₄) 中形成新的催化体系, 并用于产物(1)的催化不对称合成。反应在异丙醇中进行, 于 7.6 MPa、室温下反应 20 h, 即可定量生成产物(1), 对映选择性为 80%。反应结

束后, 产物与催化剂分别处于两相中, 易于分离, 而且催化剂在重复使用下, 其催化活性和对映选择性没有明显的变化。

最近, Ma 等^[21]采用修饰型多相手性催化剂用于产物(1)的催化不对称合成研究。他们用辛可宁生物碱修饰的 Pd/Fe₂O₃ 作为手性催化剂, 研究了化合物(2)催化氢化制备产物(1)。反应在甲醇中进行, 于 25℃ 下反应 4 h, 产物(1)的化学收率为 90%, 对映选择性为 87%。此方法操作简单, 产物与催化剂易于分离, 与均相催化比较, 催化剂更易制备, 且成本低。

2 不对称氢氰化反应

1992 年 RajanBabu 和 Casalnuovo^[22]首次研究了天然糖类衍生的 1,2-二醇次膦酸酯配体(6)的 Ni(0)配合物存在下, HCN 对 6-甲氧基-2-萘乙烯(4)的 Markovnikov 加成反应。反应在非极性六氟苯溶剂和室温下进行, 氰化物(5)的化学收率为 100%, 对映选择性为 85%, 氰化物(5)可进一步转化为产物(1)。反应式如下:

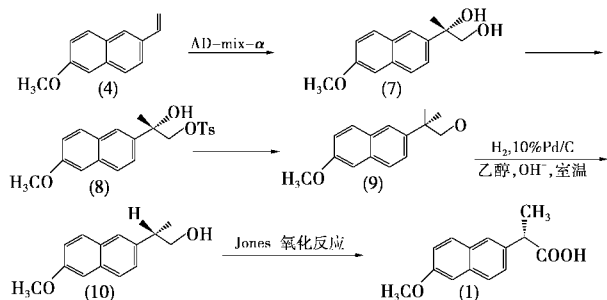


随后, RajanBabu 和 Casalnuovo^[23-24]根据动力学和同位素示踪研究, 提出了芳香烯烃不对称氢氰化反应的机理。其中 1,2-二醇次膦酸酯配体(6)的 Ni(0)配合物与化合物(4)所形成的中间体起着非常关键的作用, 该中间体形成的相对速率和取代基还原消除反应决定反应的选择性。研究发现膦原子上的取代基对反应的对映选择性有重要的影响, 当与膦原子相连的芳环间位含吸电子取代基时, 有利于对映选择性的提高(约 91%)。然而, 该反应的不足之处是配体的来源在某种程度上限制了它的应用。

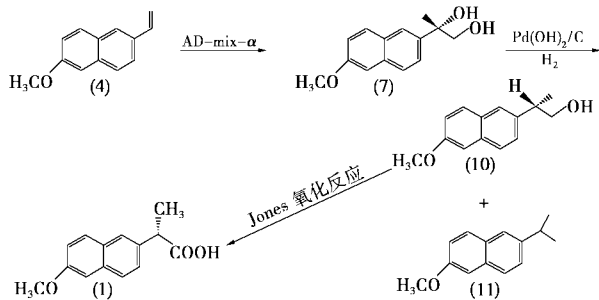
3 不对称二羟基化反应

1997 年, Griesbach 等^[25]报道了一种新的合成方法, 以烯烃的 Sharpless 不对称二羟基化反应 (AD-mix- α) 作为起始步骤来合成 (*S*)-(+)-萘普生。化合物(4)经不对称二羟基化反应生成二醇(7), 对映选择性高达 98%, 而且操作简便, 条件温和。二醇(7)单磺酰化成酯(8)后, 再经氢化钠处理获得 80%

的环氧化物(9)。环氧化物(9)于室温下,催化氢解生成伯醇(10),化学收率达92%,对映选择性可达97%。伯醇(10)最后经 Jones 氧化反应得到产物(1),对映选择性为96%。反应式如下:

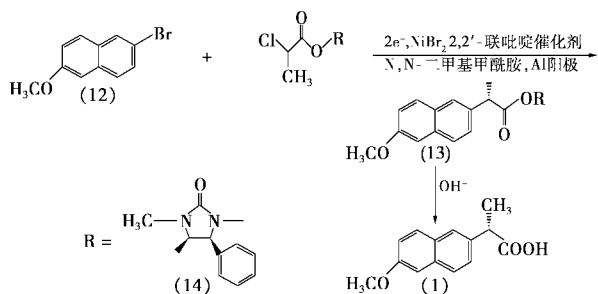


随后, Ishibashi 等^[26]对上述方法进行了改进,他们用 Pd(OH)₂/C 催化剂直接把手性邻二醇(7)氢解成伯醇(10),再经 Jones 氧化反应生成产物(1),用正己烷/丙酮重结晶后获得几乎光学纯的产物(1)。但该反应的不足之处是,手性邻二醇(7)催化氢解后,有副产物异丙基衍生物(11)生成。反应式如下:



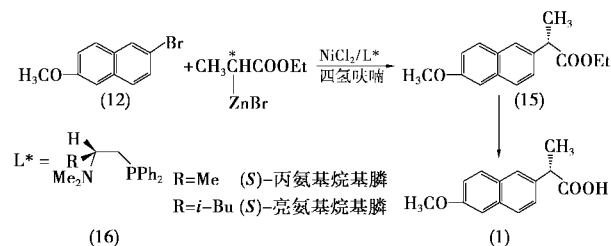
4 不对称交叉偶联反应

在催化不对称合成研究中,不对称交叉偶联反应是有着重要应用价值的前沿领域之一。1997年 Durandetti 等^[27]将 6-甲氧基-2-溴萘(12)与 α-氯代丙酸酯在镍复合物催化下发生电化学还原交叉偶联反应,生成萘普生酯(13),获得62%的化学收率,82%的对映选择性。萘普生酯(13)可进一步水解得到产物(1)。反应式如下:



郭荷民^[28]报道了以 β-氨基烷基膦(16)的 NiCl₂ 配合物为手性催化剂,以化合物(12)和 α-溴代丙酸酯的有机锌试剂为原料,通过不对称交叉偶联反应

合成(S)-(+) - 萘普生。反应在活性锌/四氢呋喃溶液中进行,于0~20℃下反应12~24h,生成化合物(15)后,再经碱处理得到产物(1)。反应式如下:



该反应的反应机制为:手性催化剂首先与芳基卤 6-甲氧基-2-溴萘作用形成 π 络合物,提高低活性芳基卤的反应活性,该 π 络合物再与 α-溴代丙酸酯的有机锌试剂不对称偶合形成产物,同时释放手性催化剂完成一个催化循环过程。

该方法合成(S)-(+) - 萘普生的工艺路线短、副产物少。但是,该反应不足之处是反应的化学收率(约50%)和对映选择性不高(小于50%),如何改变反应条件提高反应的化学收率以及怎样选择最佳手性配体以提高反应的对映选择性,还有待于进一步研究。

5 其他反应

Clericuzio 等^[29]将外消旋体萘普生硫酸酯消旋化后生成(S)-(+) - 萘普生,能获得82%的对映选择性。谢宝寒(Xie Baohan)等^[30]采用不对称烷基化反应合成(S)-(+) - 萘普生甲酯。反应在丁酮中进行,于8 MPa的CO和100℃下反应24~48h,(S)-(+) - 萘普生甲酯的化学收率为90%,对映选择性为81%,(S)-(+) - 萘普生甲酯可以进一步转化为(S)-(+) - 萘普生。

这些方法都为(S)-(+) - 萘普生的手性工业提供了可供选择的潜在技术。由于催化不对称合成技术主要存在着光学纯催化剂难以合成、价格昂贵、催化剂难以循环使用等缺点,目前利用催化不对称合成技术工业化生产(S)-(+) - 萘普生的制药公司很少。因此,寻找廉价的、反应条件温和的、高立体选择性的催化剂,以及如何解决催化剂的有效回收和重复使用问题,尽快找到实施工业化的有效途径,将是今后这一领域研究的重点。

参考文献

- [1] Roszkowski A P, Rooks W H, Tomolonis A J, et al. [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1971, 179(1):114-123.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[M].

- 北京:化学工业出版社,人民卫生出版社,1990.641.
- [3] Yasao C, Taizo F, Masuya I, *et al.* [J]. *Organic Process Research & Development*, 2002, 6(3): 291 - 296.
- [4] Ceynowa J, Rauchfleisz M. [J]. *J Mole Catal B: Enzymatic*, 2003, 23(1): 43 - 51.
- [5] 胡艾希,董黎明,曹声春,等. [J]. *药学报*, 2000, 35(11): 818 - 820.
- [6] Ma Hongzhu, Wang Bo, Shi Qizhen. [J]. *Chin Chem Lett*, 2002, 13(6): 505 - 508.
- [7] 张邦乐,何炜,张生勇. [J]. *中国医药工业杂志*, 1999, 30(9): 426 - 430.
- [8] 陈志龙,吴毓林,伍贻康. [J]. *有机化学*, 2002, 22(1): 22 - 32.
- [9] Kitamura M, Nagai K, Noyori R. [J]. *J Org Chem*, 1987, 52(14): 3174 - 3176.
- [10] 赵培庆,宫照阳. [J]. *分子催化*, 1997, 11(6): 427 - 432.
- [11] Qiu Liqin, Qi Jianying, Pai Chengchao, *et al.* [J]. *Organic Lett*, 2002, 4(26): 4599 - 4602.
- [12] Fan Q H, Ren C Y, Yeung C H, *et al.* [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(32): 7407 - 7408.
- [13] Fan Q H, Deng G J, Chen X M, *et al.* [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2000, 159(1): 37 - 43.
- [14] Fan Q H, Deng G J, Lin C C, *et al.* [J]. *Tetrahedron: Asym*, 2001, 12(8): 1241 - 1247.
- [15] Herrmann W A, Kohlpainter C W. [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1993, 32(11): 1524 - 1544.
- [16] Kalek P, Monteil F. [J]. *Adv Organomet Chem*, 1992, 34: 219 - 284.
- [17] Arhancet J P, Davis M E, Merola J S, *et al.* [J]. *Nature*, 1989, 339: 454 - 455.
- [18] Wan K T, Davis M E. [J]. *Nature*, 1994, 370: 449 - 450.
- [19] Wan K T, Davis M E. [J]. *J Catal*, 1994, 148(1): 1 - 8.
- [20] Monteiro A L, Zinn F K, de Souza R F, *et al.* [J]. *Tetrahedron: Asym*, 1997, 8(2): 177 - 179.
- [21] Ma H Zh, Wang B, Shi Q Zh. [J]. *Synth Commun*, 2003, 33(2): 175 - 182.
- [22] RajanBabu T V, Casalnuovo A L. [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(15): 6265 - 6266.
- [23] RajanBabu T V, Casalnuovo A L. [J]. *Pure & Appl Chem*, 1994, 66(7): 1535 - 1542.
- [24] RajanBabu T V, Casalnuovo A L. [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(26): 6325 - 6326.
- [25] Griesbach R C, Hamon D P G, Kenndy R J. [J]. *Tetrahedron: Asym*, 1997, 8(4): 507 - 510.
- [26] Ishibashi H, Maeki M, Yagi J, *et al.* [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55(19): 6075 - 6080.
- [27] Durandetti M, Périchon J, Nédélec J-Y. [J]. *J Org Chem*, 1997, 62(23): 7914 - 7915.
- [28] 郭荷民. [J]. *安徽大学学报(自然科学版)*, 2002, 26(2): 77 - 81.
- [29] Clericuzio M, Degani I, Dughera S, *et al.* [J]. *Tetrahedron: Asym*, 2003, 14(1): 119 - 125.
- [30] Xie Baohan, Xia Chungu, Lu Shijie, *et al.* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39(40): 7365 - 7368. ■

重庆三磨海达磨床有限公司

主要产品:无心外圆砂带磨床系列;内圆、外圆砂带磨床系列;矩台式平面砂带磨床系列;多功能砂带机系列;异型面砂带磨床系列;转台式平面砂带磨床系列等

电 话:023 - 65311266
65317122

石家庄工大化工设备有限公司

主要产品:盘式连续干燥器;多效降膜蒸发器;真空耙式干燥器;滚筒干燥器;刮板薄膜蒸发器;多相流蒸发器;罐式过滤干燥器;卧式智能结晶机等

电 话:0311 - 3859591
3809591
3864987

上海化工研究院化学工程及装备研究所

主要产品:变压吸附(PSA)制氮装置;GW2无热再生干燥器;SVL、SK等静态混合器;LY系列高效除油器;SAD冷冻干燥机;SQSJ-B型汽水混合加热器

电 话:021 - 52815377 - 265
13701800423

上海化工研究院化学工程及装备研究所

主要产品:新型高温高效旋风分离器;新型脉冲袋式除尘器;高温高效表面过滤器;高压天然气/煤气除尘及除油超净化成套装置

电 话:021 - 52815377 - 260
52801149
13501804968