

化学制药工艺学论文

蔡普生的生产工艺研究

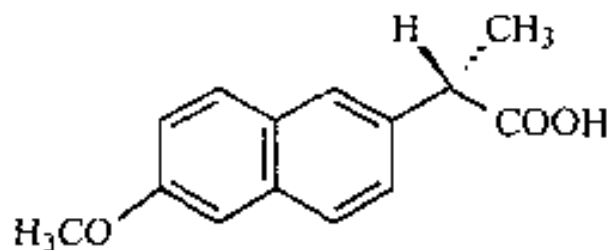
姓名：***

学号：*****

专业年级：2008 级药学

概述

萘普生 (Naproxen, 1-1), 化学名为 (+) - 6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酸 [(+) - 6 - methoxy - α - methyl - 2 - naphthaleneacetic acid]。



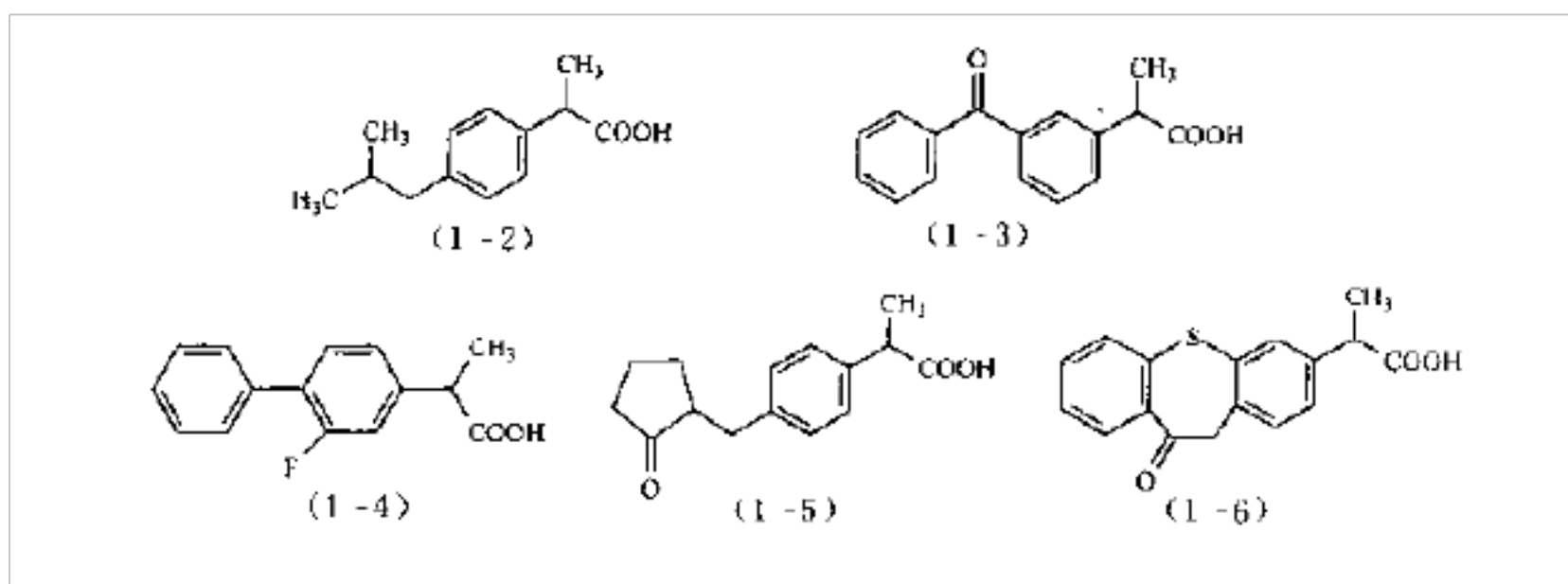
(1-1)

本品为白色或类白色结晶性粉末；无臭或几乎无臭，无味。熔点 153-158℃。在甲醇、乙醇或氯仿中溶解，在乙醚中略溶，在水中几乎不溶。在日光照射下颜色变深。本品为 S 构型，加氯仿溶解并定量稀释制成每毫升中含 10mg 本品的溶液，比旋度 $[\alpha]_D^{20}$ 为 +63.0-+68.5°。加甲醇制成每毫升中含 30ug 本品的溶液，在 262nm、271nm 与 331nm 的波长处有最大吸收。

萘普生为芳基丙酸类非甾体消炎镇痛药 (NSAIDs)，具有明显抑制前列腺素合成的作用，并可稳定溶酶体活性。具有较强的抗炎、抗风湿和解热镇痛作用。口服吸收迅速而完全，1 次给药后 2~4 小时血浆浓度达峰值，在血中 99% 以上与血浆蛋白结合， $t_{1/2}$ 为 13~14 小时。约 95% 自尿中以原形及代谢产物排出。对于类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎、痛风、运动系统 (如关节、肌肉及腱) 的慢性变性疾病及轻、中度疼痛如痛经等，均有肯定疗效。中等度疼痛可于服药后 1 小时缓解，镇痛作用可持续 7 小时以上。对于风湿性关节炎及骨关节炎的疗效，类似阿司匹林。对因贫血、胃肠系统疾病或其他原因不能耐受阿司匹林、吲哚美辛等消炎镇痛药的病人，用本药常可获满意效果。可安全地与皮质激素合用，但与皮质激素合用时，疗效并不比单用皮质激素时好。本品与水杨酸类药物合用也不比单用水杨酸类好。此外，阿司匹林可加速本品的排出。

研究进展

20 世纪 60 年代末，第一个芳基丙酸类消炎镇痛药布洛芬 (Ibuprofen 1-2) 通入市场，标志着此类药物的研究进入了一个新时代。芳基丙酸类药物因作用强、毒副作用小，在非甾体消炎镇痛药中，研究进展很快，品种层出不穷。先后开发了萘普生 (1-1)、酮基布洛芬 (Ketoprofen, 1-3)、氟比洛芬 (Flurbiprofen, 1-4)、洛索洛芬 (Loxoprofen, 1-5)、扎托洛芬 (Zaltoprofen, 1-6) 等。目前，世界上该类药物已上市品种有 30 多个。



萘普生由美国 Syntex 公司开发，1968 年获美国专利权，1972 年正式生产并在墨西哥出售，1976 年在美国上市。目前已在全世界广泛使用。1994 年被美国 FDA 批准进行了深入的研究，并被列入国家“八五”攻关项目，生产技术水平有了较大提高。目前有十多入非处方药行列（商品名，Aleve），从而与阿司匹林、扑热息痛、布洛芬并列成为世界消炎镇痛药市场的主要品种。

我国于 1980 年开始生产萘普生。多年来，我国科技工作者对萘普生工艺做了深入的研究，并列入国家“八五”公关项目，生产技术水平有了较大提高，截至目前有十多家药厂从事的生产，产品不仅能满足国内市场，并且可以出口。

合成路线及选择

萘普生（1-1）的化学结构较简单，它的基本骨架为萘环，6 位上是甲氧基，2 位上是 α - 甲基乙酸。其中 6 位甲氧基可由 2-萘酚甲基化方便地引入，因此，如何在 2 位引入 α - 甲基乙酸是合成萘普生的关键。此外，萘普生分子中 2 位 α - 甲基乙酸中含不对称碳原子，因而其有 2 个光学异构体，萘普生为 S - 异构体（d - 型），其药效为 R - 异构体的 35 倍。因而，萘普生（1-1）的合成还必须要考虑立体构型的问题。在合成路线上可分两类，即先合成（±） - 萘普生（1-7），再进行外消旋体拆分；或不对称合成法制备萘普生（1-1）。

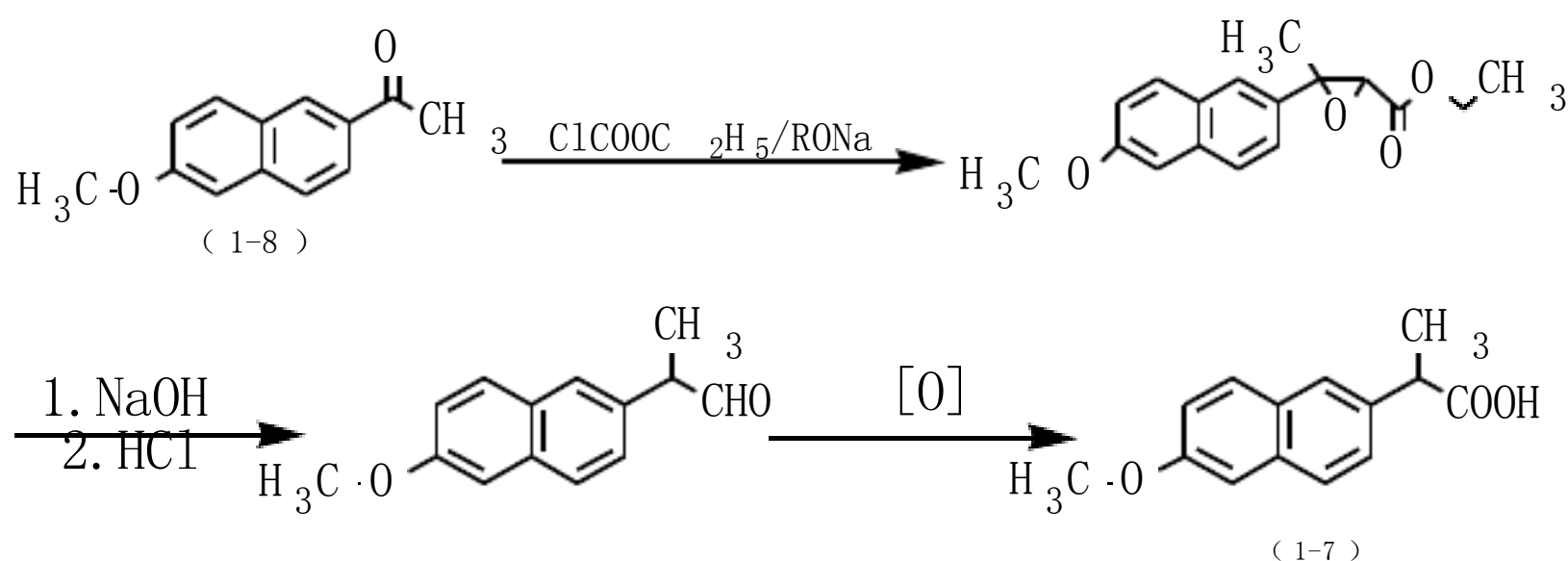
（一）、（±） - 萘普生的合成路线^[1,2]

（±） - 萘普生（1-7）的合成方法，大多以 2 - 甲氧基萘开始，在萘环 6 位引入 α - 甲基乙酸制得。引入 α - 甲基乙酸的方法很多，一般都是应用典型的有机反应。按原料不同，介绍如下四种途径。

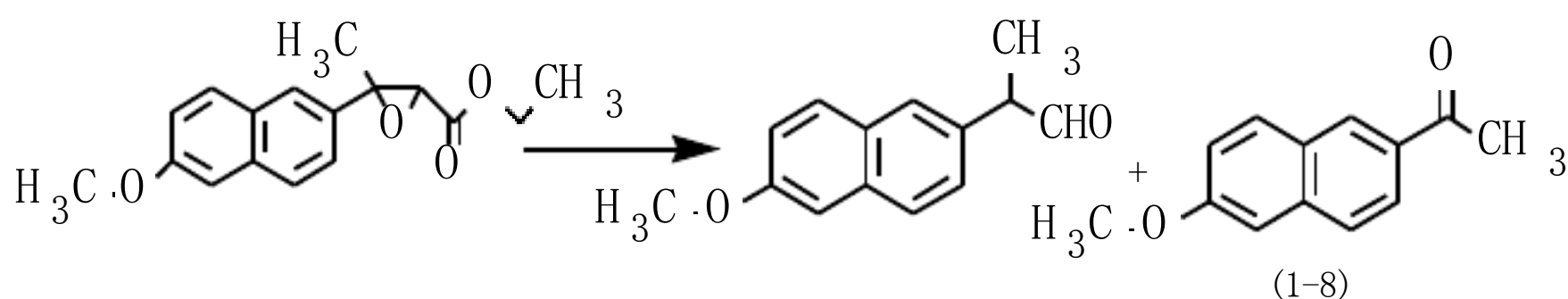
1、以 6 - 甲氧基 - 2 - 乙酰萘为原料的合成路线

（1）Darzens 反应合成法

6 - 甲氧基 - 2 - 乙酰萘（1-8），在醇钠的作用下，与氯乙酸乙酯缩合后生成缩水甘油酸酯，再经碱水解、酸中和及脱羧得 6 - 甲氧基 - 2 - 萘丙醛，氧化后生成（±） - 萘普生（1-7）。



本工艺路线的优点为:原料易得,收率较高,成本较低,各步反应的工艺条件要求不高,易于工业化。缺点是:(I)制备 6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)反应收率偏低,副反应也较难控制,所用溶剂毒性大。以 2-甲氧基萘为原料经乙酸化制备 6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)时,常有大量的 1 位异构体生成。为了避免 1 位异构体生成,常用毒性大的硝基苯作溶剂,但收率仍较低,使用乙酸酐或乙酰氯乙酸化收率分别为 50%和 70%。如在萘环 1 位先引入保护基(如磺酸基、卤素)后,再乙酰化,可大幅度提高收率,但需增加保护基引入和脱除两步反应。(II) Darzens - 缩水甘油酸酯水解脱羧制备 6-甲氧基-2-萘丙醛时常有一定量 6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)副产物生成。从而造成(土)-萘普生((1-7)的收率和质量下降,有关物质增高。据认为其生成的原因,是由于在碱性条件下,环氧环开裂后,经反醛醇缩合所致。



此外,缩合使用催化剂醇钠(钾)制备繁琐、无水条件要求较严格。缩合所用醇钠(钾)对反应成败影响很大。甲(乙)醇钠效果较差,异丙(仲丁)醇钠及叔丁醇钾效果较好。但仲丁醇及叔丁醇较贵,一般常用异丙醇钠,但制备较繁,且醇钠的烷氧基与氯乙酸酯的烷氧基是否一致对反应也有影响。(III) 6-甲氧基-2-萘丙醛的氧化常用 CrO_3 和 Ag_2O 等氧化剂,需要解决铬盐污染或银的回收等问题。氧化醛成羧酸除采用氧化剂直接氧化外,也可与盐酸羟胺反应生成肟,经氧化水解完成,收率较好。若以此法氧化 5-溴-6-甲氧基-2-萘丙醛至相应羧酸收率可达 94%^[3]。

(2). 氰乙酸乙酯缩合法

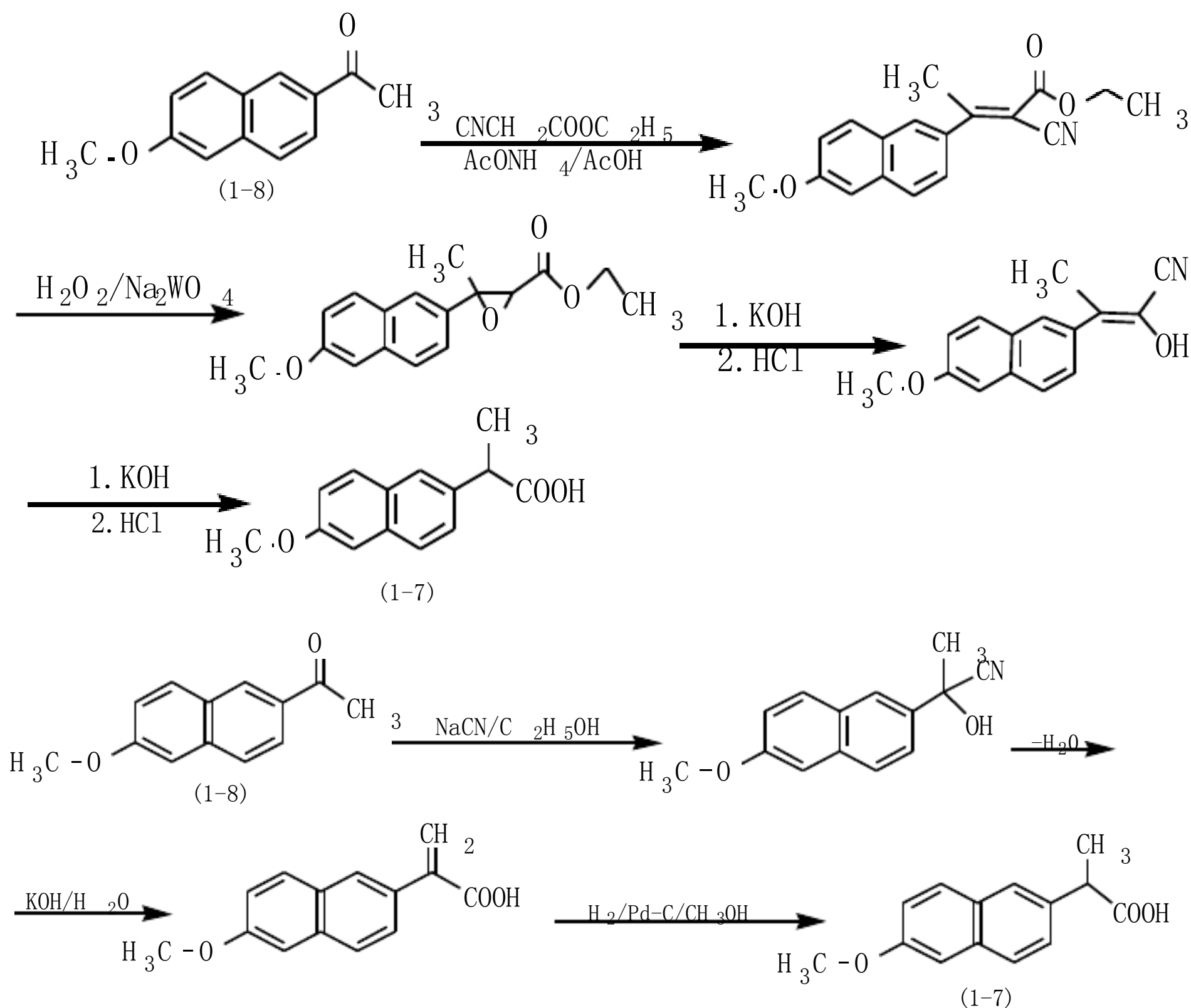
6-甲氧基-2-乙酰萘(I-8)与氰乙酸乙酯经 Knoevenagel 缩合、氧化、酯水解、脱羧、氰水解及酸化得(土)-萘普生((1-7)。

本法原料易得,但合成步骤长,反应操作较繁,收率较低。

(3). 腈醇法

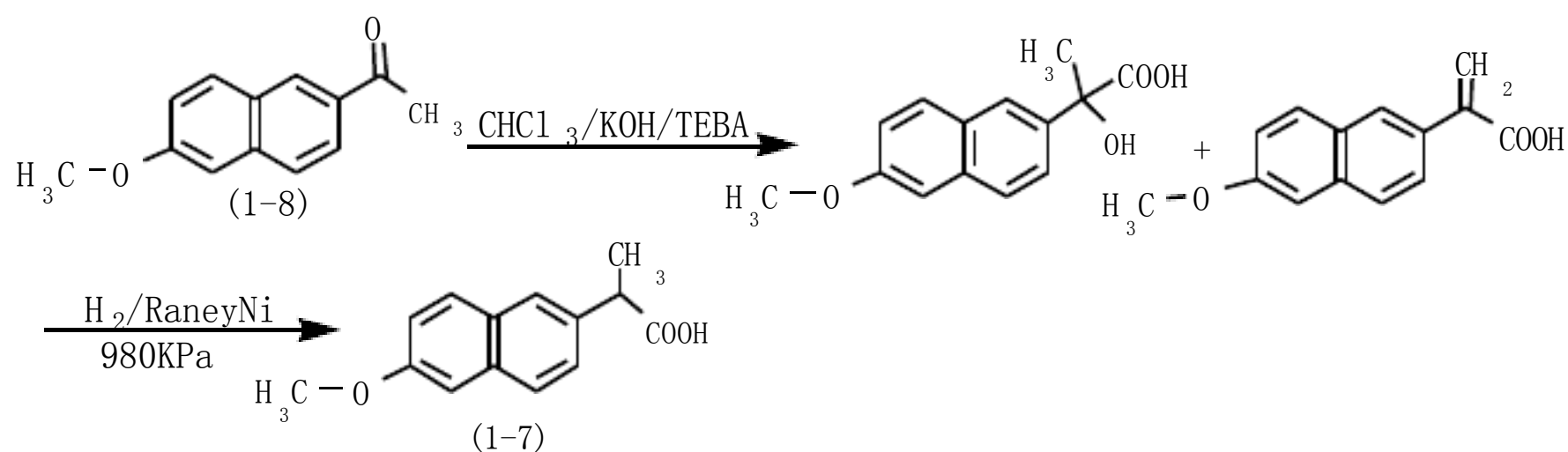
6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)与氰化钠反应生成腈醇后经脱水、水解和氢化得(土)-萘普生(1-7)。

酮与氰化钠进行加成反应是制备增加一个碳原子的羧酸的简便方法,但此方法用于萘普生效果不好。反应中,腈醇与 6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)酮基之间存在可逆平衡,收率较低。而且,反应使用剧毒的氰化钠,应认真解决生产中劳动保护的问题。



(4). 二氯卡宾法^[4]

氯仿在氢氧化钾的作用下形成二氯卡宾($:\text{CCl}_2$)， $:\text{CCl}_2$ 在相转移催化剂存在下与 6-甲氧基-2-乙酰萘(I-8)进行相转移碳烯反应，得 2-(6-甲氧基-2-萘基)乳酸与 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸混合物，经 Raney Ni 还原，得 6-甲氧基-2-丙酰萘(1-9)。

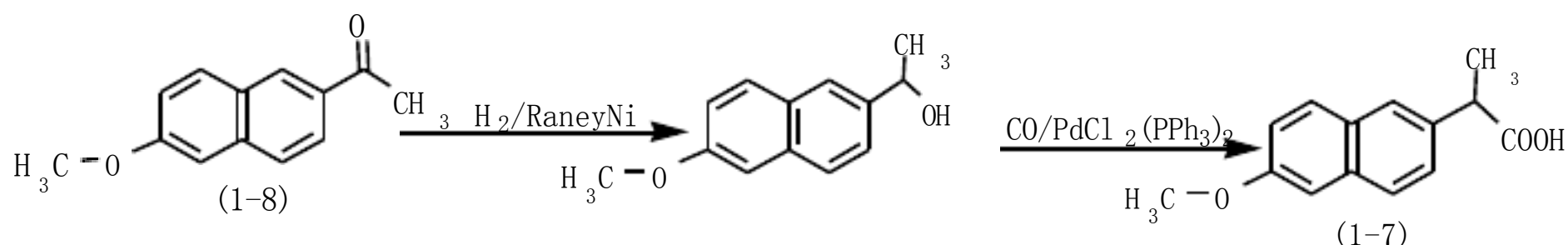


本法所用原料较便宜，但由于二氯卡宾中间体活性高，副反应不可避免。反应产物分离纯化困难。另外，相转移反应的一次转化率也较低。

(5). 羰基加成法^[5]

6-甲氧基-2-乙酰萘(1-8)经还原得1-(6-甲氧基-2-萘基)乙醇,然后在钨、铑等盐类催化下与CO加成,得(土)-萘普生(1-7)。

与CO加成的底物除1-(6-甲氧基-2-萘基)乙醇外,也可以是1-氯-1-(6-甲氧基-2-萘基)乙烷、6-甲氧基-2-萘乙烯。本法用于制备萘普生(1-1)有一定量副产物(β -芳基丙酸)生成,产物分离精制较困难,反应需用高压设备,稀有金属催化剂的回收、套用也有问题。但从试剂考虑,本法消耗较少,反应步骤也较少,“原子经济性”(Atom Economy)好,因此引入注目。



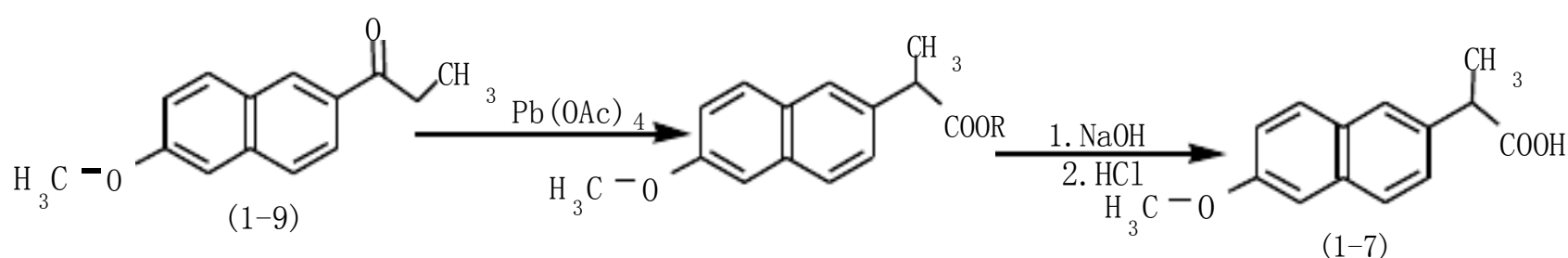
本法曾在布洛芬(1-2)合成路线工艺改进中获得了极大成功。以异丁苯为原料经乙酰化、还原、羰基加成三步即可制得布洛芬(1-2)。其原子经济性达到7744%,BHC公司因此而获得1997年度美国“总统绿色化学挑战奖”的变更合成路线奖。

羰基加成法如能较好解决催化剂的选择性以及回收套用等问题,用于萘普生(1-1)也将是一条有发展前景的合成路线。

2. 以6-甲氧基-2-丙酰萘为原料的合成路线

(1).直接重排法

6-甲氧基-2-丙酰萘(1-9)直接重排为萘普生酯,水解的(土)-萘普生(1-7)。



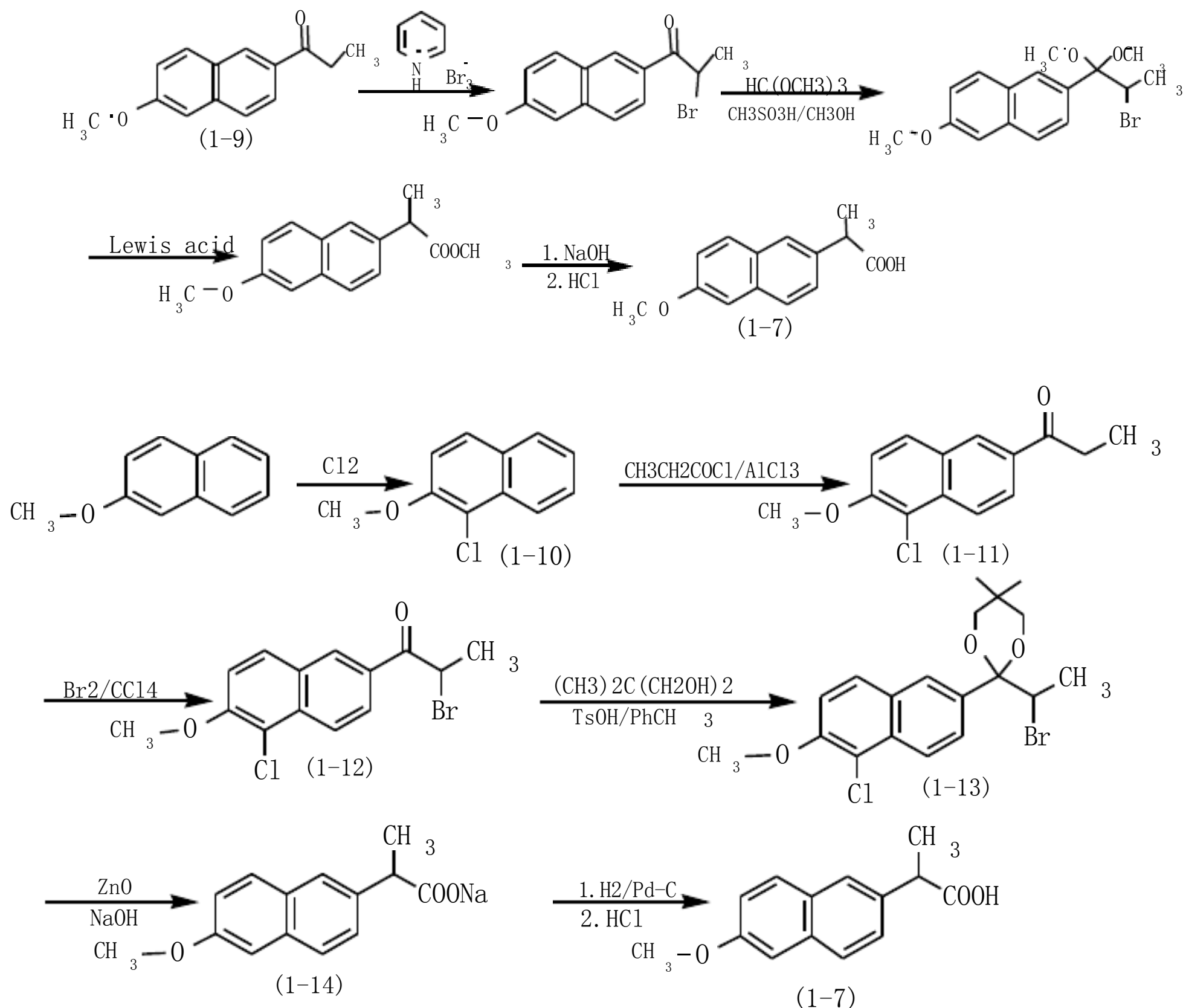
直接重排催化剂较多,较早多以 $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ 为重排试剂,但铊资源有限、价格贵、毒性较大,限制了其应用。此外,还有 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 、三价碘化合物 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、氯化碘、及碘等直接重排试剂。

(2). α -卤代丙酰萘重排法

6-甲氧基-2-丙酰萘(1-9)经侧链羰基 α -溴代、缩酮化,然后在Lewis酸催化下经1,2-芳基重排得萘普生甲酯,水解得(土)-萘普生(1-7)。

本法自1981年Giordano^[6]等提出后,围其路线便捷、操作简单、收率高而引人注目。后经不断改进,已成为萘普生的工业制备方法。但不足之处是:6-甲氧基-2-丙酰萘(1-9)的制备和其侧链羰基 α -单溴代两步反应仍未妥善解决。因使用剧毒溶剂硝基苯和吡啶氢溴酸盐过溴化物,其劳动保护、三废污染、产物分离等问题颇为棘手。此外,缩酮、重排反应时间长,能耗高。生产成本较Darzens法未有明显下降,难以形成规模生产。国内外对本法进行了广泛研究和改进工件^[7-11],生产中采取了如下的措施:(I)以苯基三甲基铵过溴化物(PTAB)、过溴型三甲基苄基铵树脂、溴化铜等选择性溴化剂进行6-甲氧基-2-丙酰

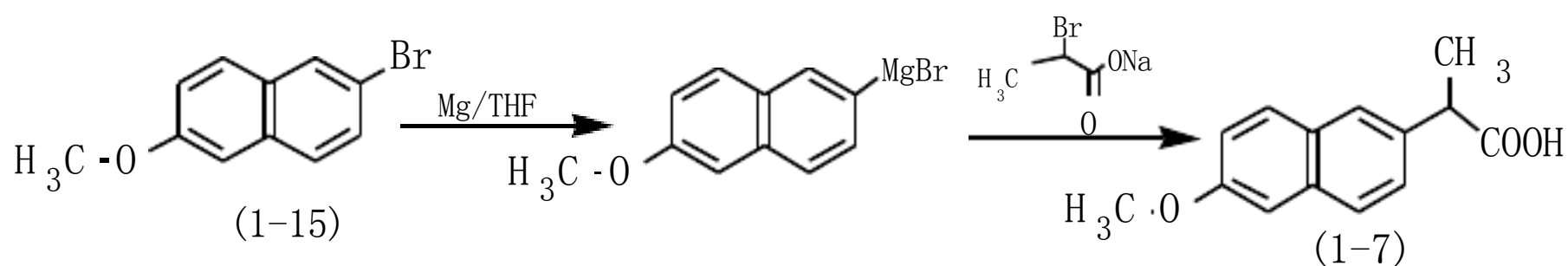
萘(1-9)的溴化,以避免萘环 5 位溴代和侧链 α 位双溴代等副反应。(II)以二元醇进行环状缩酮化,并将缩酮、重排、水解三步一锅反应缩短反应时间。(III)“一卤占依法”,此法早在 1981 年就已提出。以 2-甲氧基萘为原料,氯代生成 1-氯-2-甲氧基萘,然后丙酰化高收率地在 6 位引入丙酰基制的 1-(5-氯-6-甲氧基-2-萘基)丙-1-酮(1-11)。以溴直接溴化,继而经缩酮化、重排、水解、氢解脱氯的(土)-萘普生(1-7) [12]。



本工艺原料易得,收率高,产品质量好,成本低,国内已成功应用于工业生产。

3. 以 6-甲氧基-2-溴萘为原料的合成路线 [13]

6-甲氧基-2-溴萘(1-15)与金属镁反应制得 Grignard 试剂,进而与 2-溴丙酸钠或 2-溴丙酸酯缩合、水解得(土)-萘普生(1-7)。

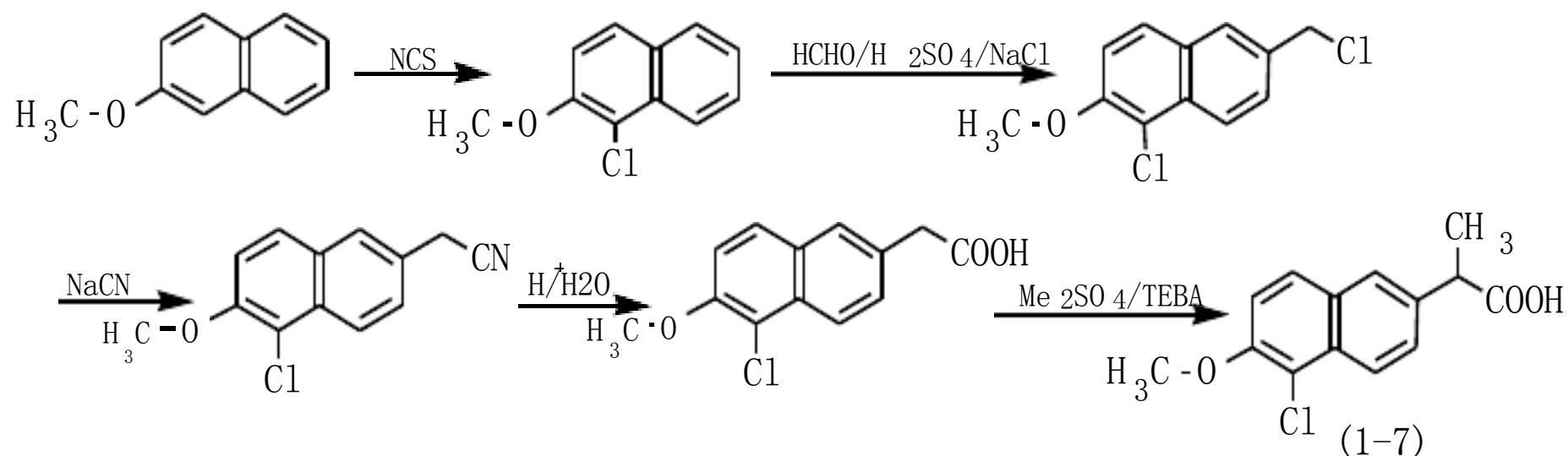


本法优点是:反应步骤少,收率较高。但 Grignard 反应条件苛刻,安全生产要求较高。

4. 以 2-甲氧基萘为原料的合成路线

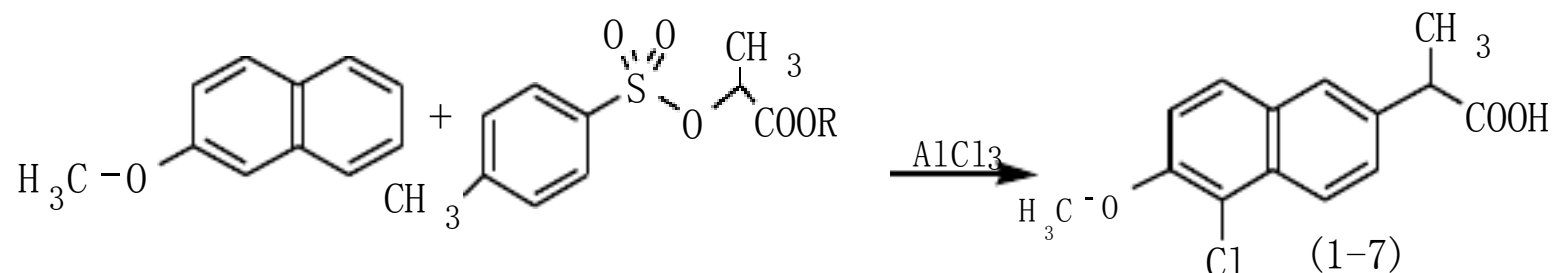
(1). 氯甲基化法^[14]

2-甲氧基萘经氯代、氯甲基化、氰化、水解、侧链 α -甲基化、脱氯得(±)萘普生(1-7)。

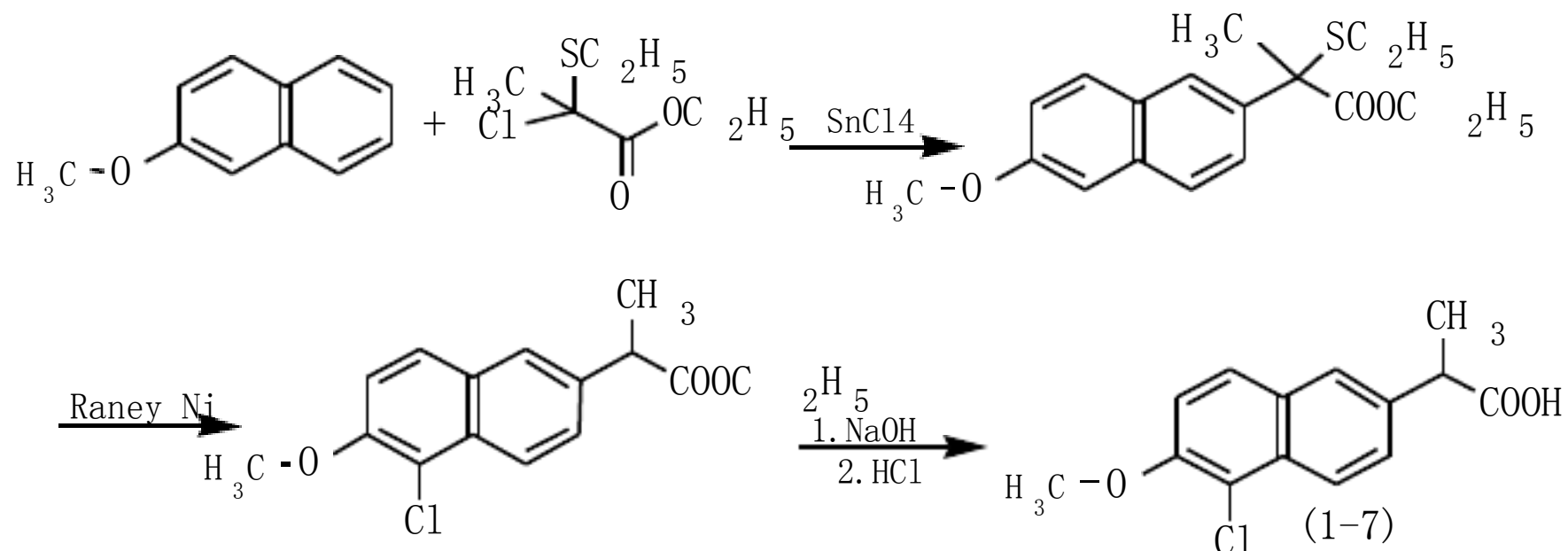


(2). 直接羧烷基化法

2-甲氧基萘与对甲苯磺酰乳酸或对甲苯磺酰乳酸酯进行 Friedel-Crafts 反应，直接在萘环上引入羧烷基得(±)-萘普生(1-7)。



本法路线简捷，但具有萘环 Friedel-Crafts 反应的通病，位置异构体难以避免，反应中会产生萘环 1-位和 6-位及多羧烷基化产物。以 1-卤代-2-甲氧基萘为起始原料，进而羧烷基化、脱卤制得(±)-萘普生(1-7)，可避免位置异构副产物。此外，以 2-氯-2-烷硫基丙酸酯为羧烷基化剂也可克服萘环 Friedel-Crafts 反应位置选择性低的缺点。



综上所述，(±)-萘普生(1-7)的合成路线较多，各种方法均各有优缺点。可根据原料来源、资金、设备及技术条件等，因地制宜选用。目前，国内多以 Darzens 法和 α -卤代丙酰萘 1,2-芳基重排法组织生产。

(二)、(土) - 萘普生的拆分

(土) - 萘普生(1-7)经光学拆分得萘普生(1-1)。(土) - 萘普生(1-7)直接拆分较困难，通用的方法是：先将消旋体衍生化，制成对映体或非对映体衍生物 - 酰、酰胺或盐，利用衍生物理化性质差异，采用相应的分离方法将两种异构体分开。然后去衍生恢复成单一异构体酸^[24]。所应用的分离方法有：

1. 有择结晶法

(土) - 萘普生乙酯适合用本法分离，在乙醇钠 - 乙醇(7.2%，w/w)的溶液中，制成(土) - 萘普生乙酯的饱和溶液，加入(土) - 萘普生乙酯纯的单旋体结晶作为品种，控制降温，结晶生长并析出同种单旋体的结晶，过滤分离经诱导析出的(土) - 萘普生乙酯结晶，一次析晶可分离出(土) - 萘普生乙酯 63%，光学纯度 95%，酯水解恢复成萘普生(1-1)。酯水解应选择酸性条件，碱性水解可引起部分消旋。本法操作简单，不需要光学活性的拆分剂，但其受制于酯化、析晶、重结晶、水解四步操作，总收率较低。

2. 生物酶法

本法利用生物酶对光学异构体具有选择性的酶解作用，使消旋体中一个光学异构体优先酶解，另一个则难酶解而被保留，进而达到分离。(土) - 萘普生(1-7)酯可用脂肪酶选择性催化水解，其中以 *Candida cylindracea* 脂肪酶选择性催化水解(1-7)酯中的(+) - 单旋体，可直接得萘普生(1-1)，收率 78%，光学纯度大于 98%。本法立体选择性强，条件温和，拆分率高，具有广泛的应用前景。但其能否用于工业生产主要取决于酶的成本及其回收再利用，酶的固相化是其发展方向。

3. 色谱分离法

本法适用于(土) - 萘普生(1-7)及其衍生物的析分，(土) - 萘普生(1-7)的手性衍生物可用常规高效液相色谱分离。(–) - α - 苯乙胺、(–) - 丝氨酸甲酯或(–) - α - 苯基 - β - 羟乙胺与(土) - 萘普生(1-7)形成的酰胺，以硅胶作固定相，乙酸乙酯 - 正己烷(1:1)作流动相，可定量地分离，酰胺衍生化、色谱分离、去衍生恢复成萘普生(1-1)三步总收率 64%。而(土) - 萘普生(1-7)不经衍生化，直接以液相色谱分离，则需使用手性固定相柱(α - 酸性糖蛋白、 β - 环糊精等)。色谱法分离(土) - 萘普生(1-7)有快速、准确、灵敏度高的特点。但需特定设备条件，且常需用手性试剂衍生化或用价格昂贵的手性固定相柱，因此有较大局限性，其常用于常规或生物样品的分析和小规模制备。

4. 非对映异构体结晶拆分法

本法以手性有机含氮碱为光学拆分剂，(土) - 萘普生(1-7)与光学拆分剂作用生成两种非对映体盐，然后利用这两种非对映盐在溶剂中溶解度之差异加以分离，脱去拆分剂，便可分别得到左旋体和右旋体。本法用于(土) - 萘普生(1-7)拆分操作方便易于控制，工业生产上常以葡辛胺为拆分剂。

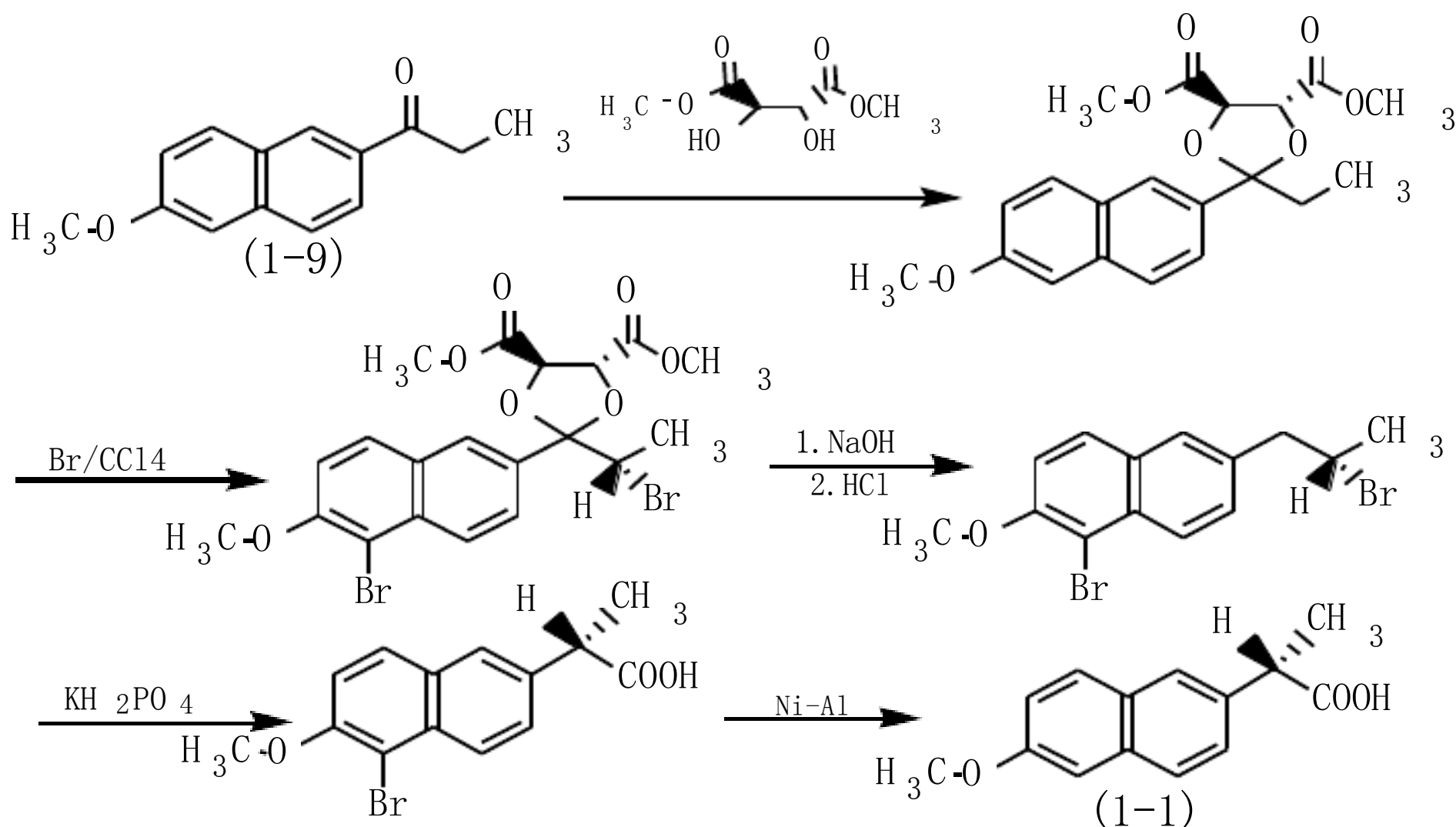
萘普生的不对称合成

通过上述路线制备(土) - 萘普生(1-7)，然后进行拆分，得到萘普生(1-1)，供临床应用。但外消旋体拆分要消耗大量溶剂和手性拆分剂，且其对映体的利用增加了工序。近年来随着手性技术的发展，萘普生(1-1)的不对称合成已有了很大进展。

1. 分子内的不对称诱导合成

Piccolo^[15]等选择光学活性的 5-氯丙酰氯为原料，经萘环氯丙酰化、缩酮、Lewis 酸催化 1,2-芳基重排，成功立体定向合成光学活性的萘普生。

Giordano^[16]等用廉价的光学活性的 L-酒石酸酯-(2R,3R)酒石酸甲酯与 6-甲氧基-2-丙酰萘(1-9)反应，得光学活性的缩酮，进而溴代，在酒石酸酯缩酮手性中心的诱导下，立体选择性地生成两种非对映体(1-15)和(1-16)，再经水解、重排、脱溴可得光学活性的萘普生(1-1)。



本法与 1,2-芳基重排制备(土)-萘普生(1-7)所用原料基本相同，L-酒石酸酯价廉易得，各步反应条件温和，产率高，而且光学收率亦很高。国外已应用于工业生产。

2. 不对称催化合成

(1). 不对称氢化

手性双膦配体(BINAP, 1-17)与 Ru 形成的络合物(1-18)，在催化不对称氢化反应时表现出很高的立体选择性。2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸以络合物(1-18)为催化剂的不对称氢化反应，得光学活性的萘普生(1-1)。光学收率高达 97%，化学收率 92%^[17]。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/598017075063006136>