

## • 实验研究 •

## 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸的合成工艺改进研究

郭亮华<sup>1,2</sup>, 徐梅<sup>2</sup>, 简勇<sup>2</sup>, 潘卫东<sup>1,2\*</sup>, 段炼<sup>2\*</sup>

1. 贵州医科大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州省中国科学院 天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014

**摘要:** 目的 对 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸的合成工艺条件进行优化。方法 以洛索洛芬为原料, 通过取代、氧化、水解、再氧化反应得到目标化合物 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸。结果 合成了目标化合物, 经 MS、<sup>1</sup>H-NMR 确证了结构, 质量分数为 97%, 本合成工艺的总收率为 21.2%。结论 合成了一种洛索洛芬的杂质, 可作为洛索洛芬原料药质量控制的杂质对照品。

**关键词:** 洛索洛芬; 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸; 杂质; 合成工艺

**中图分类号:** R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0273-03

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.001

## Improvement of synthetic process of 6-(4-(1-carboxyethyl)phenyl)-5-oxohexanoic acid

GUO Liang-hua<sup>1,2</sup>, XU Mei<sup>2</sup>, JIAN Yong<sup>2</sup>, PAN Wei-dong<sup>1,2</sup>, DUAN Lian<sup>2</sup>

1. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

2. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products, Chinese academy of Sciences of Guizhou Province, Guiyang 550014, China

**Abstract:** **Objective** To optimize the synthetic process of 6-(4-(1-carboxyethyl)phenyl)-5-oxohexanoic acid. **Methods** Loxoprofen was used as starting material to obtain the target product through substitution, oxidation, hydrolysis, and oxidation reaction. **Results** The target compound was synthesized and characterized by MS and <sup>1</sup>H-NMR. The purity was 97%, and the total yield of this route was 21.2%. **Conclusion** The synthetic compounds can be used as the reference substance of the impurities in the quality control of loxoprofen.

**Key words:** loxoprofen; 6-(4-(1-carboxyethyl)phenyl)-5-oxohexanoic acid; impurity; synthetic process

洛索洛芬钠化学名为 2-[4-(2-氧代环戊基甲基)苯基]丙酸钠二水合物, 为非甾体抗炎药物, 1986 年在日本上市, 由日本三共株式会社公司研发<sup>[1]</sup>。临床上主要用于治疗肩周炎、类风湿性关节炎、腰痛等疾病的抗炎镇痛, 与其他抗炎药比较, 具有副作用小、吸收效果好等优点。本品上市后, 在临床应用, 出现了很多的不良反应, 包括致肌红蛋白升高、引起血压升高、致肾功能衰竭、眩晕<sup>[2]</sup>、诱发癫痫发作等<sup>[3]</sup>, 这些不良反应的产生, 很可能与

其含有的相关物质有关, 因此各国药典中对药品相关物质的控制均有说明。

本文合成的目标化合物 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸正是洛索洛芬原料药中的一种相关的开环杂质, 是原料药合成过程中产生的工艺杂质, 文献报道了杂质的合成路线, 以对氯甲基异苯丙酸为起始原料, 与六次亚甲基四胺发生取代反应, 经过水解, 所得化合物与 1-(4-吗啡琳)环戊烯进行缩合反应, 氧化开环, 即得化合物 6-(4-(1-羧乙基)苯

收稿日期: 2018-11-07

基金项目: 贵州省科技基金资助项目 (黔科合[2015]2107)

作者简介: 郭亮华 (1991—), 男, 河南洛阳人, 硕士研究生, 主要从事药物合成研究。E-mail: 936995162@qq.com

\*通信作者 潘卫东 (1975—), 男, 江西婺源人, 研究员, 博士, 硕士生导师, 主要从事药物化学工作。E-mail: wdpan@163.com

段炼 (1989—), 男, 贵州贵阳人, 助理研究员, 硕士, 主要从事药物合成研究。E-mail: 448392718@qq.com

基)-5-氧代己酸<sup>[4]</sup>。在进行路线分析时,发现该路线所用的原料 1-(4-吗啡啉)环戊烯不易得<sup>[5]</sup>,而且价格较贵,反应时间较长,为了得到化合物 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸,参考文献方法<sup>[6-8]</sup>的基础上,

本课题组设计了另一条合成路线,该路线操作简单,原料廉价易得,以洛索洛芬为原料,通过酯化、氧化,水解,再氧化反应得到目标化合物 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸,合成路线如图 1 所示。

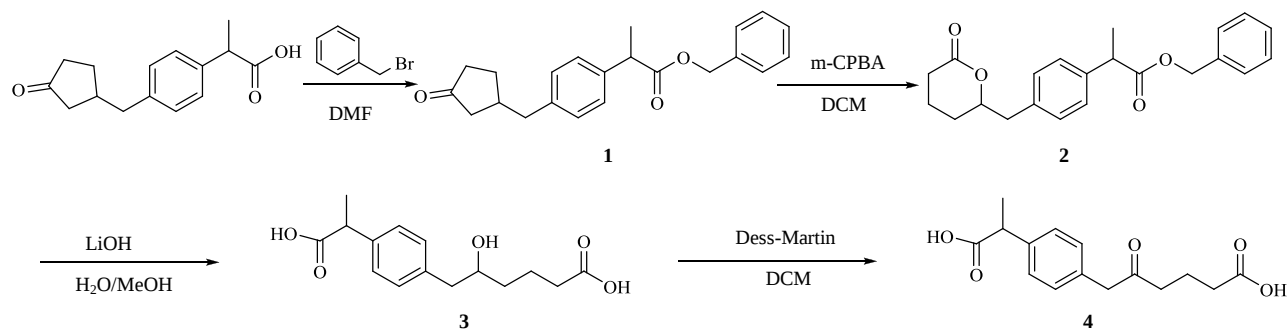


图 1 目标化合物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of target compound

## 1 仪器和试剂

85-1B 磁力搅拌器、DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); Varian Inova 500 MHz 核磁共振波谱仪(美国 Varian 公司); Agilent 1100 质谱仪(美国 Hewlett-Packard 公司); Agilent 1100 高效液相色谱仪,三用紫外分析仪(上海市安亭电子仪器厂)。柱色谱用硅胶 200~300 目、高效薄层板均为青岛海洋化工厂产品;其余试剂均为市售分析纯或化学纯产品。

## 2 方法和结果

### 2.1 2-(4-((3-氧代环戊基)甲基)苯基)丙酸苄酯(1)的合成

在 250 mL 的单口瓶中加入 80 mL DMF,缓慢加入洛索洛芬(10 g, 40.60 mmol),搅拌使其溶解,再分批加入碳酸钾(16.84 g, 126.39 mmol),溴苄(10.42 g, 60.92 mmol),室温反应 4 h,反应液倒入水中,加入醋酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,再用饱和食盐水洗涤有机相 5 次,无水硫酸钠干燥有机相,滤除干燥剂,滤液蒸干,石油醚-醋酸乙酯(40:1)为洗脱剂,残留物经硅胶柱色谱分离得产品 12.95 g,收率为 95%。ESI-MS  $m/z$ : 359.42  $[M+Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.586~1.603 (d, 3H,  $CH_3$ ), 1.624~1.683 (m, 1H, CH), 1.800~1.853 (m, 1H, CH), 2.072~2.082 (m, 1H), 2.133~2.239 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.393~2.463 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.575~2.633 (m, 1H), 3.196~3.241 (dd, 1H), 3.815~3.868 (m, 1H, CH), 5.150~5.234 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 7.192~7.212 (d, 2H,

Ar-H), 7.293 (s, 1H, Ar-H), 7.314~7.349 (m, 3H, Ar-H), 7.377~7.404 (m, 3H)。

### 2.2 2-(4-((6-氧代四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)苯基)丙酸苄酯(2)的合成

在 250 mL 的单口瓶中加入 100 mL 二氯甲烷和化合物 1 (10 g, 29.73 mmol),搅拌使其溶解,再分批加入 3-氯过氧苯甲酸(m-CPBA, 10.26 g, 59.45 mmol)、碳酸氢钠(7.49 g, 89.16 mmol),室温反应 4 h,反应液倒入水中,加入醋酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,再用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液蒸干,石油醚-醋酸乙酯(20:1)为洗脱剂,残留物经硅胶柱色谱分离得无色油状物 8.38 g,收率为 80%。ESI-MS  $m/z$ : 375.42  $[M+Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.500~1.513 (d, 4H), 1.771~1.882 (m, 3H, ), 2.388~2.452 (m, 1H), 2.541~2.584 (m, 1H), 2.832~2.876 (m, 1H), 3.033~3.071 (m, 1H), 3.741~3.783 (m, 1H), 4.475~4.481 (m, 1H), 5.082~5.141 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 7.168~7.189 (d, 2H, Ar-H), 7.236~7.254 (d, 4H, Ar-H), 7.303~7.310 (m, 3H, Ar-H)。

### 2.3 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-羟基己酸(3)的合成

在 100 mL 的单口瓶中加入甲醇 5 mL 和水 5 mL,再加入化合物 2 (5 g, 14.19 mmol),搅拌使其溶解,再分批加入氢氧化锂(6.80 g, 283.75 mmol),60 °C 反应 3 h,反应液倒入水中,加入醋酸乙酯萃取(100 mL×3),所得水相用 1 mol/L 的盐酸调 pH

值5~6,用醋酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,最后用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液蒸干,所得粗品用乙醚打浆,抽滤得无色油状物2.06 g,收率为52%。ESI-MS  $m/z$ : 303.32  $[M+Na]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.252~1.407 (m, 4H), 1.454~1.643 (m, 1H), 1.625~1.731 (m, 1H), 2.590~2.600 (m, 2H), 3.173 (d, 2H), 3.595~3.623 (m, 2H), 4.130 (s, 1H), 4.541 (m, 1H), 7.132~7.215 (m, 4H, Ar-H), 12.113 (s, 2H, COOH)。

#### 2.4 6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸(4)的合成

在100 mL的单口瓶中加入20 mL二氯甲烷,再加入化合物3(2 g, 7.14 mmol),搅拌使其溶解,再分批加入Dess-martin氧化剂(6.05 g, 14.27 mmol),室温反应3 h,反应结束后,抽滤,所得滤液浓缩,二氯甲烷-甲醇(50:1)为洗脱剂,残留物经硅胶柱色谱分离得无色油状物0.69 g,收率为35%。ESI-MS  $m/z$ : 277  $[M-H]^-$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.493~1.503 (d, 3H,  $CH_3$ ), 1.826~1.893 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.303~2.332 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.505~2.597 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3.659 (s, 2H,  $CH_3$ ), 3.695~3.742 (m, 1H, CH), 7.147~7.200 (m, 2H, Ar-H), 7.265~7.340 (m, 2H, Ar-H)。面积归一化法测得质量分数为97%。

本合成工艺的总收率为21.2%。

### 3 讨论

#### 3.1 保护基的筛选

在化合物1的合成中,本课题组曾用甲醇与洛索洛芬进行反应,对其羧基进行保护,但发现所生成的产物荧光较淡,且极性与原料差距较小,不利于分离纯化,而选择用苄基进行保护时,所得产物荧光强,与原料的极性差距大,利于分离纯化,故选择用溴苄对其羧基进行保护。

#### 3.2 氢氧化锂浓度对反应的影响

在制备化合物3的研究中,发现氢氧化锂的浓度和反应的温度对反应的影响很大,最初用的氢氧化锂浓度为2 mol/L,但原料始终反应不完,然后试着加大浓度,经过多次尝试,最终发现浓度在10 mol/L,

反应温度为60℃时,反应条件最佳。

#### 3.3 酸碱度对化合物3的影响

pH值的大小对化合物3的稳定性影响很大,由于其支链上有羟基,在酸性条件下很容易发生自身的脱水反应,而导致化合物变质,因此在对化合物3进行酸化处理时,pH值的调节显得尤其重要,当pH值低于5时,化合物3不易变质,故需保持化合物3的pH值大于5。

本课题组设计的该路线具有反应步骤短,所用试剂及原料廉价易得,反应条件温和、后处理简单等特点,利用洛索洛芬为原料,通过取代、氧化、水解、再氧化4步反应得到杂质6-(4-(1-羧乙基)苯基)-5-氧代己酸,并对实验中的影响因素进行了分析与讨论,所得的杂质进行了结构确证,并且通过高效液相色谱检测,质量分数均在97%以上,可以作为对照品使用。

#### 参考文献

- [1] Lederman R, Guimaraes S, Verztman J F. Clinical efficacy and safety of loxoprofen sodium in the treatment of gonarthrosis [J]. *Rev Bras Med*, 2001, 58(4): 263-271.
- [2] 郭锦林, 章映娴, 王文清. 口服洛索洛芬致眩晕1例 [J]. *中南药学*, 2011, 11(10): 800.
- [3] 周淑琴. 新型非甾体抗炎药洛索洛芬钠的研究进展 [J]. *上海医药*, 2008, 29(10): 468-469.
- [4] 刘彦彬, 蔡亚辉, 吴艳华, 等. 一种洛索洛芬钠开环杂质的制备方法 [P]. CN: 107353195, 2017-11-17.
- [5] 唐文生, 潘丽坤, 孙平华, 等. 非甾体抗炎药洛索洛芬钠的合成改进 [J]. *中国药物化学杂志*, 2002, 12(5): 46-48.
- [6] Wu Y K, Li Y, Wu Y L. Tandem hemiketal formation-intramolecular Friedel-Crafts alkylation: a facile route to hetero-atom-substituted benzo-fused bicyclo[3.3.1]nonanes [J]. *Helv Chim Acta*, 2001, 84(1): 163-171.
- [7] Tadashi H. Surface photoreactions of 2-benzoylcyclopentanones: silical gel surface as a possible field bringing out the latent reactivity of dispersed molecules [J]. *J Phys Org Chem*, 1996, 9(10): 677-682.
- [8] Lin C P, Gitsov I. Preparation and characterization of novel amphiphilic hydrogels with covalently attached drugs and fluorescent markers [J]. *Macromolecules*, 2010, 43(23): 10017-10030.