研究论文

(*S*)-3-羟基四氢呋喃的合成工艺优化

柳 箫[1,2]，杨丹琦[2,3]，余 俊[2]，裘鹏程[2]，张福利[2*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203；
3. 中国药科大学工学院，江苏南京 210009）

摘要：对（*S*）-3-羟基四氢呋喃（**1**）的产业化合成工艺进行了改进。在乙醇溶剂中，起始原料（*S*）-4-氯-3-羟基丁酸乙酯（**2**）经硼氢化钠还原得到（*S*）-4-氯-1,3-丁二醇（**3**）。反应完毕后，淬灭反应，过滤后蒸除溶剂，直接投入下一步反应，以水为溶剂加热环合，后处理采用连续萃取的方式，再经减压蒸馏分离、纯化得 **1**，总收率 76.2%，纯度 99.8%，*ee* 值大于 99.8%。改进后的工艺成本低、生产过程安全，适合工业化生产。

关键词：(*S*)-3-羟基四氢呋喃；中间体；产业化；工艺改进

中图分类号：TQ251.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)01-0063-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.007

Synthetic Process Optimization of (*S*)-3-Hydroxytetrahydrofuran

LIU Xiao[1,2], YANG Danqi[2,3], YU Jun[2], QIU Pengcheng[2], ZHANG Fuli[2*]

(*1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620;
2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;
3. College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*)

ABSTRACT: The industrial synthetic process of (*S*)-3-hydroxytetrahydrofuran was improved. (*S*)-4-Chloro-1,3-butanediol (**3**) was obtained by reduction of the starting material, ethyl (*S*)-4-chloro-3-hydroxybutyrate (**2**), with sodium borohydride in ethanol. The reaction mixture was quenched, followed by evaporation of the solvent. Then, the system was directly heated to give the title compound by ring-closure in water. The continuous extraction was used in the work-up so that the extraction efficiency was improved. After the distillation in vacuum and purification, **1** was obtained in a yield of 76.2% with 99.8% of chemical purity and the *ee* value greater than 99.8%. The improved synthetic process was low-cost and safe, which was suitable for industrial production.

Key Words: (*S*)-3-hydroxytetrahydrofuran; intermediate; industrialization; process improvement

（*S*）-3-羟基四氢呋喃（**1**）是一种重要的医药中间体，市场需求较大，可用于合成钠-葡萄糖耦联转运体-2（sodium-dependent glucose transporter 2，SGLT-2）抑制剂类抗 2 型糖尿病药物恩格列净（empagliflozin）[1]、抗肿瘤药多靶点蛋白激酶不可逆抑制剂阿法替尼（afatinib）[2]、抗逆转录病毒蛋白酶抑制剂安瑞那韦（amprenavir）[3]。各化合物的化学结构如图 1 所示。因此，对 **1** 的产业化合成工艺进行研究和优化具有重要意义。

1 的合成路线已有较多报道[4—9]，适合工业化生产的路线如下。①以 L-苹果酸为起始原料，经甲酯化生成（*S*）-苹果酸二甲酯，然后经硼氢化钠还原得到（*S*）-1,2,4-丁三醇，再经对甲苯磺酸脱水

收稿日期：2022-10-12

作者简介：柳 箫（1996—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺。

通信作者：张福利（1968—），男，研究员，博士生导师，从事药物合成工艺开发与研究。

E-mail：zhangfulisipi@126.com

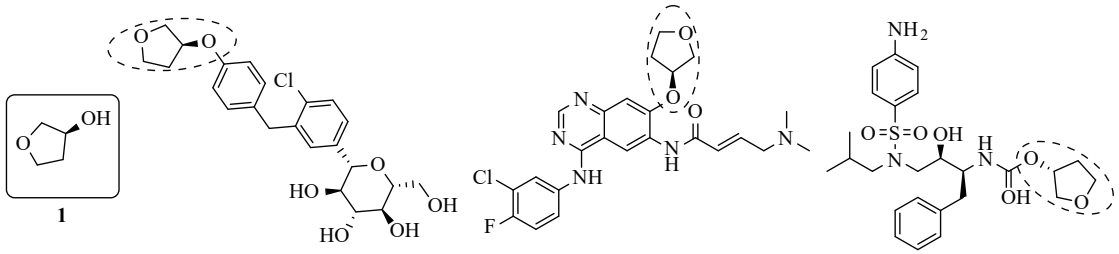


图 1　恩格列净、阿法替尼、安瑞那韦和 1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of Empagliflozin, Afatinib, Amprenavir and **1**

环合制得 **1**[7]。②以（*S*）-4- 氯 -3- 羟基丁酸乙酯（**2**）为起始原料、四氢呋喃为溶剂，经硼氢化钠还原制得（*S*）-4- 氯 -1,3- 丁二醇（**3**），**3** 在酸性条件下加热环合得到 **1**[8—9]。

2 是制备阿托伐他汀钙（atorvastatin calcium）的重要中间体，可由 4- 氯乙酰乙酸乙酯经“生物酶不对称还原法”制得，目前相关技术已较成熟，可实现较低成本下 **2** 的大规模绿色生产。因此，本研究对“路线②”进行了优化改进，使其更适合于工业化生产。

首先，在硼氢化钠还原 **2** 时，筛选了反应溶剂，最终选用乙醇替代四氢呋喃，还原反应效率提高，硼氢化钠用量由原来的 1.5 倍降低到 1 倍。另外，针对 **3** 水溶性大、不易萃取的问题，结合后续反应情况，采取了叠缩操作工艺，将反应液淬灭、浓缩后，不经分离直接进行下一步反应。

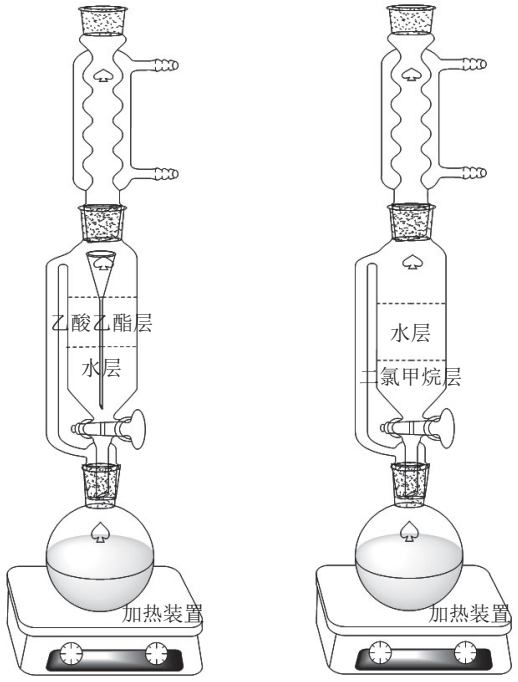
针对终产品 **1** 水溶性较大、萃取效率低的问题，本研究采取 2 个方法来提高萃取效率。首先，将环合反应的水溶剂用量由原先的 5 倍体积降低到 1 倍体积，提高了萃取时水相中 **1** 的浓度，能有效提高有机溶剂的萃取效率。其次，文献[8—9]均用乙酸乙酯萃取，但实际操作时发现，萃取 6 次后水相中仍有大量 **1** 残留，导致收率不高。考察了价廉易得的不同萃取溶剂（甲苯、乙酸乙酯、甲基叔丁醚、二氯甲烷、乙酸异丙酯）与水的分配比例，分别用以萃取 **1** 水溶液，然后取等量萃取后的有机相经气相色谱分析，测得 **1** 在各萃取溶剂中相对于萃取前水溶液中 **1** 峰面积的百分比分别为 1.0%、21.6%、5.2%、16.0%、15.2%。由此推测，用乙酸乙酯或二氯甲烷的萃取效果较好。但实际操作时发现二者的萃取效率并不高，数次萃取后水相中仍有大量 **1** 残留。针对这个难题，本研究进一步考虑改变萃取方式，将间歇式的多次萃取改进为连续方式萃取。采用图 2 所示的萃取装置，底部有机溶剂加热回流，冷凝下来的有机溶剂与待萃取的水相经萃取分层，并经侧管 / 底管回流到底部烧瓶中，达到循环连续萃取的操作目的。这样萃取的优点如下：使用一定量的有机溶剂可以完成循环连续的多次萃取，大幅减少溶剂使用量，降低成本。连续萃取相较于传统萃取能节省 3 ～ 6 倍的溶剂量，对等量的同一浓度的 **1** 水溶液，分别使用不同的萃取方式（常规萃取使用 150 mL 溶剂萃取水相 6 次，连续萃取使用 150 mL 溶剂回流连续萃取 2 h），所得收率结果如表 1 所示。

表 1　不同萃取方式的对比

Tab.1　Comparison of Different Extraction Methods

萃取方式	萃取溶剂用量及次数	粗品收率/%
乙酸乙酯常规萃取	150 mL×6次	83.7
乙酸乙酯连续萃取2 h	150 mL	95.1
二氯甲烷常规萃取	150 mL×6次	73.5
二氯甲烷连续萃取2 h	150 mL	80.1

在环合反应以及后续的分离、纯化、蒸馏操作中，物料都处于较高温度下，有可能发生手性消旋。本研究对多批次 **1** 终产品的手性纯度进行了检测和对比。由于 3- 羟基四氢呋喃结构中没有共轭发色基团，无法用常规的紫外检测器检测，同时由于其



乙酸乙酯连续萃取装置　　二氯甲烷连续萃取装置

图 2　连续萃取装置示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of Continuous Extraction Unit

分子结构较小、极性大，在液相色谱柱中几乎无保留。本研究尝试采用乙酐衍生化后经气相色谱法监测手性纯度，结果显示本工艺制得的 3 批产品手性纯度均大于 99.8%。

综上所述，**1** 的收率 76.2%，产品纯度 99.8%，手性纯度大于 99.8%，含水量小于 0.2%，反应路线如图 3 所示。

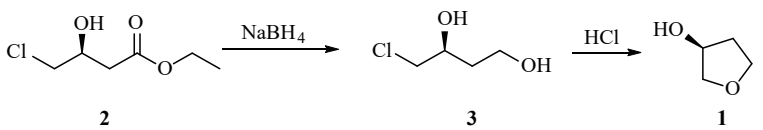
实验部分

(*S*)-4- 氯 -1,3- 丁二醇（3）

向装有机械搅拌器、温度计和冷凝回流装置的 1 L 反应釜中加入 **2**（166.6 g，1.0 mol）和无水乙醇（500 mL），0 ℃分批加入硼氢化钠（38.0 g，1.0 mol），加料完毕后同温继续反应 1 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）的混合液］跟踪反应。反应完毕后滴加浓盐酸（90 mL，1.1 mol）淬灭反应，过滤，滤液浓缩，得淡黄色油状液体 **3**（133.0 g），直接用于下步反应。

(*S*)-3- 羟基四氢呋喃（1）

将上述制得的 **3** 粗品加至装有机械搅拌器、温度计和冷凝回流装置的 500 mL 四口瓶中，加入纯水（125 mL），80 ℃加热反应 24 h，TLC（展开剂：乙酸乙酯）跟踪反应。用乙酸乙酯连续回流萃取 2 h，有机相浓缩回收溶剂，剩余物经减压蒸馏，收集 80 ～ 95 ℃ /2 000 Pa 的馏分，得 **1**（67.1 g，76.2%），纯度 99.8%［GC 法：Agilent 7890B 型气相色谱仪；色谱柱 DB-WAX 柱（0.53 mm×30 m×1.00 μm）；进样口温度 250 ℃；检测器 火焰离子化检测器（FID）；检测器温度 260 ℃；分流比 20.0；载气流速 2 mL/min；柱温 起始温度 80 ℃，保持 5 min 后以 8 ℃ /min 速率升至 230 ℃，保持 10 min］。*ee* 值 > 99.8%［称取样品约 100 mg，置 20 mL 的气相色谱小瓶中，同时移取乙酐 1.0 mL 和吡啶 0.3 mL 置同一瓶中并密封。将小瓶置 70 ℃烘箱中反应 60 min 以充分衍生化，降至室温后向瓶中加入二氯甲烷 1.0 mL 并摇匀，用气相色谱法检测样品的手性纯度。Agilent 7890B 型气相色谱仪；色谱柱 CHIRAMIX 柱（0.25 mm×30 m×0.25 μm）；进样口温度 250 ℃；检测器 FID；检测器温度 260 ℃；分流比 20.0；载气流速 2 mL/min；柱温 起始温度 80 ℃，保持 10 min 后以 10 ℃ /min 速率升至 200 ℃，保持 8 min］。ESI-MS（*m*/*z*）：89.05［M+H］$^+$；^{1}H NMR（600 MHz，$CDCl_3$）δ: 4.46（ddt, *J*=6.0、4.0、1.9 Hz, 1H），3.96（td, *J*=8.5、6.9 Hz, 1H），3.70 ～ 3.85（m, 3H），2.06（dtd, *J*=13.2、8.7、5.8 Hz, 1H），1.85 ～ 1.95（m, 1H）；



2　　**3**　　**1**

图 3　1 的合成路线

Fig.3　The Synthetic Route of **1**

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 75.46, 71.56, 66.77, 35.40。[α]$_D^{25}$ +18.5° (CH_3OH)[文献[10]：[α]$_D^{20}$ +17.65° (CH_3OH)]。

参考文献：

[1] VOLINO L R, PAN E Y, MANSUKHANI R P. Sodium glucose co-transporter 2(SGLT2) inhibitors in type 2 diabetes: a literature review of approved products [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, **5**(11): 1029-1058.

[2] 吴淑慧, 杨　博, 赵　玲. 抗肿瘤药阿法替尼的合成[J]. 武汉轻工大学学报, 2020, **39**(1): 37-39.

[3] 陈毅平, 雷同康. 安普那韦合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(4): 408-410.

[4] KINOSHITA K, MOROSHIMA T, YANAGIDA Y, *et al*. Process for the preparation of 3-hydroxytetrahydrofuran: US, 6359155B1 [P]. 2002-03-19.

[5] GUO Q L, KWAN L J, HUA H M, *et al*. Process for the efficient preparation of 3-hydroxy pyrrolidine and derivatives thereof: WO, 2009011551A2 [P]. 2009-03-12.

[6] 朱　升, 林文清, 张晓梅. (*S*)-(+)-3-羟基四氢呋喃的合成工艺改进[J]. 合成化学, 2008, **16**(5): 609-610.

[7] 王晓琴, 朱德荣, 何明华. 药物中间体(*S*)-3-羟基四氢呋喃的合成研究[J]. 化学研究与应用, 2009, **21**(7): 1070-1072.

[8] 李勇智, 宁斌科, 丁秀丽. 手性化合物(*S*)-3-羟基四氢呋喃的合成[J]. 应用化工, 2008, **37**(2): 191-194.

[9] 刘　涛, 张中涛, 徐　海, 等. 一种*S*-(+)-3-羟基四氢呋喃的纯化和异构体检测方法: 中国, 113092629A [P]. 2021-07-09.

[10] HONDA Y, KATAYAMA S, KOJIMA M, *et al*. New approaches to the industrial synthesis of HIV protease inhibitors [J]. *Org Biomol Chem*, 2004, **2**(14): 2061-2070.