硫酸沙丁胺醇有关物质的合成

仇中选[1]，王　东[1]，管丽君[1]，辛飞飞[2]，赵美法[1]*
（1. 青岛职业技术学院生物与化工学院，山东青岛 266555；2. 青岛科技大学化学与分子工程学院，山东青岛 266042）

摘要：文章首次将 Suzuki-Miyaura 偶联反应应用到硫酸沙丁胺醇有关物质的合成中。分别以 5- 溴 -2- 羟基苯甲醇、对溴苯酚为起始原料，经苄基保护、Suzuki-Miyaura 偶联反应、双键加成、亲核取代、钯炭还原等反应高效合成 3 个有关物质 4-[2-（叔丁基氨基）-1- 羟乙基］苯酚（有关物质 B）、2,2'- 二羟基 -4,4'- 双 -（1- 羟基 -2- 叔丁基氨基乙基）二苯甲醚（有关物质 F）和 4-[2-（叔丁基氨基）-1- 羟乙基］-2-（甲氧基甲基）苯酚（有关物质 M）。该合成方法具有通用性和高效性。有关物质 B、F 和 M 的结构经高分辨质谱和核磁共振氢谱、碳谱确证。

关键词：硫酸沙丁胺醇；Suzuki-Miyaura偶联反应；有关物质；通用性；合成
中图分类号：R974　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）04-0540-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.009

Synthesis of the Related Substances of Salbutamol Sulfate

QIU Zhongxuan[1], WANG Dong[1], GUAN Lijun[1], XIN Feifei[2], ZHAO Meifa[1]*
(*1. School of Biological and Chemical Engineering, Qingdao Technical College, Qingdao 266555;*
2. College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

ABSTRACT: Suzuki-Miyaura coupling reaction was applied to synthesize the related substances of salbutamol sulfate for the first time. Three related substances, namely 4-(2-*t*-butylamino-1-hydroxyethyl) phenol (related substance B), 2,2'-dihydroxy-4,4'-*di*(1-hydroxy-2-*t*-butylaminoethyl) diphenyl ether (related substance F) and 4-(2-*t*-butylamino-1-hydroxyethyl)-2-methoxymethyl phenol (related substance M), were synthesized through benzyl protection, Suzuki-Miyaura coupling reaction, addition reaction, nucleophilic substitution, Pd/C reduction with 5-bromo-2-hydroxybenzyl alcohol and *p*-bromophenol as the starting materials. The above method possesses the advantages of generality and high efficiency. The structures of related substances B, F and M were confirmed by HRMS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR.

Key Words: salbutamol sulfate; Suzuki-Miyaura coupling reaction; related substance; generality; synthesis

硫酸沙丁胺醇（salbutamol sulfate），化学名为 1-（4- 羟基 -3- 羟甲基苯基）-2-（叔丁基氨基）乙醇硫酸盐，由英国葛兰素公司开发，于 1968 年首次上市，是一种广泛应用的短效 β_2 受体激动药，主要用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病[1—3]。

《欧洲药典》（EP）9.0 版收录了 14 种硫酸沙丁胺醇有关物质。其合成方法可见文献[4—9]报道，但制备难度高、产率低、成本较高。因此，探索简洁、高效的合成工艺很有意义。

钯催化硼酸或硼酸酯与有机卤化物的 Suzuki-Miyaura 偶联反应是合成多烯烃、苯乙烯和联苯衍生物的重要方法[10—12]。该偶联反应条件温和，具有广泛的底物普适性和官能团容忍性，被广泛应用于制药、电子工业和先进材料制造等领域。本研究在参考文献[9,12]的基础上，首次将 Suzuki-Miyaura 偶联应用到硫酸沙丁胺醇有关物质的合成中，分别以 5- 溴 -2- 羟基苯甲醇（**1a**）、对溴苯酚为起始原料，经苄基保护、Suzuki-Miyaura 偶联、双键加成、亲核取代、钯炭还原等反应高效合成有关物质 B、F 和 M。该路线原料价廉易得，反应过程中不涉及高

收稿日期：2022-10-12
作者简介：仇中选（1985—），男，博士，从事药物合成工艺与药物化学研究。
通信作者：赵美法（1968—），男，教授，从事精细化学品研究。
E-mail：zhaomeif@163.com

危、剧毒试剂，使用催化量的钯催化剂，便可实现芳环上双键的高效引入，提高反应收率的同时降低了成本。具体合成路线如图 1 所示。

实验部分

［2-（苄氧基）-5- 溴苯基］甲醇（2a）

向 500 mL 三口瓶中加入 **1a**（上海阿达玛斯试剂有限公司，98%，30.45 g，150 mmol）、氢氧化钠（6.6 g，165 mmol）和 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（250 mL），于 0 ～ 5 ℃搅拌下滴加溴苄（28.22 g，165 mmol）。加毕搅拌 30 min，自然升至室温，再搅拌过夜。倒入水（200 mL）中，用乙酸乙酯（200 mL）萃取，有机相依次用水（100 mL）和饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，干燥得白色固体 **2a**（43.5 g，99%），mp 40 ～ 42 ℃（文献[13]：40 ～ 42 ℃）。

同法得白色固体 1-（苄氧基）-4- 溴苯（**3c**），收率 98%，mp 60 ～ 63 ℃（文献[14]：62 ～ 63 ℃）。

1- 苄氧基 -4- 溴 -2-（溴甲基）苯（2b）[13]

向 250 mL 三口瓶中加入 **2a**（14.65 g，50 mmol）和二氯甲烷（100 mL），于 0 ～ 5 ℃搅拌下滴加三溴化磷（17.6 g，65 mmol）。搅拌 15 min，升至室温搅拌过夜。倒入冰水（100 mL）中，加饱和碳酸钠溶液调至中性，用二氯甲烷（200 mL）萃取，有机相依次用水（100 mL）和饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比 100 ∶ 1）的混合溶液］分离，得无色油状物 **2b**（15.31 g，86%）。直接投入后续反应。

1- 苄氧基 -4- 溴 -2-（甲氧基甲基）苯（3a）

向 150 mL 三口瓶中加入 **2a**（8.8 g，30 mmol）和 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（50 mL），于 0 ～ 5 ℃搅拌下加入 60% 氢化钠（1.8 g，45 mmol），加毕搅拌 10 min，滴加含碘甲烷（5.12 g，36 mmol）的 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（10 mL）溶液。加毕自然升至室温，搅拌反应 3 h，倒入冰水（100 mL）中，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，有机相依次用水（100 mL）和饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，干燥得白色固体 **3a**（8.2 g，89%），mp 75 ～ 79 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.30 ～ 7.39（m, 7H），6.78（d, *J*=8.7 Hz, 1H），5.06（s, 2H），4.51（s, 2H），3.43（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 155.0, 136.7, 131.5, 131.2, 131.1, 131.0, 129.6, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 113.4, 113.3, 70.3, 68.9, 58.7；ESI-HRMS（$C_{15}H_{15}O_2BrNa$）

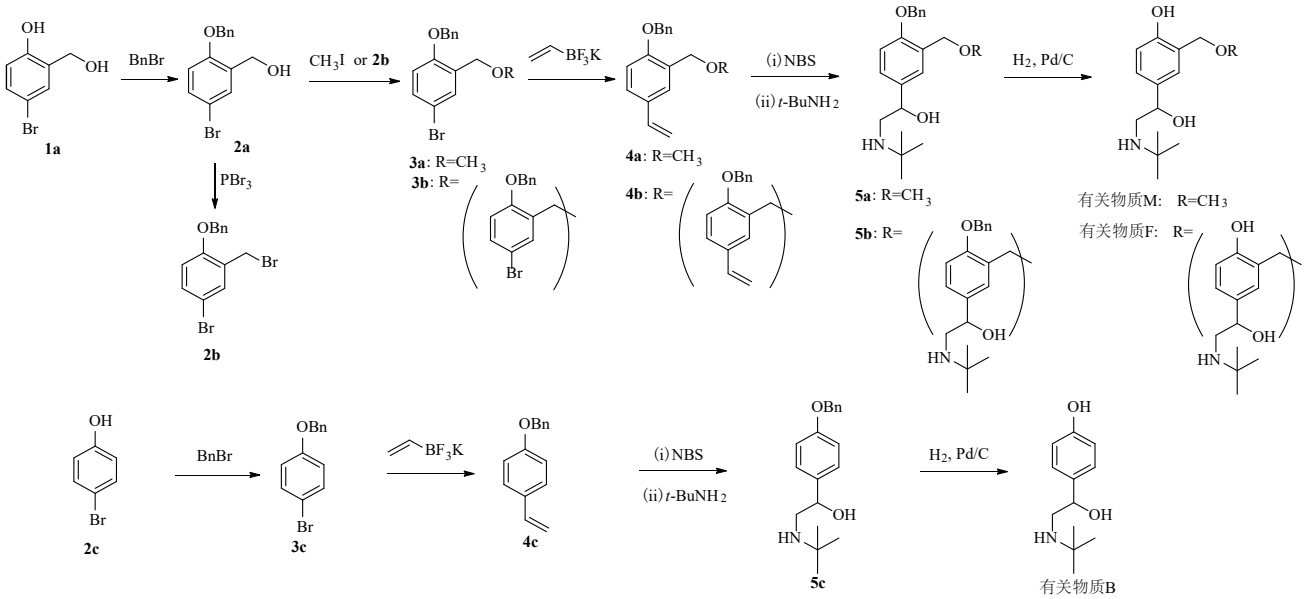


图 1　有关物质 B、M 和 F 的合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of the Related Substances B, M and F

计算值（实测值）: 329.015 3(329.015 3) [M+Na]$^+$。

二（2- 苄氧基 -5- 溴）苄醚（3b）

向 150 mL 三口瓶中加入含 **2a**(8.8 g，30 mmol) 的 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（50 mL）溶液，冷却至 0 ～ 5 ℃，搅拌下加入 60% 氢化钠（1.8 g，45 mmol），加毕搅拌 10 min，滴加含 **2b**(12.8 g，36 mmol) 的 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（10 mL）溶液。加毕自然升至室温，搅拌 5 h，倒入冰水（100 mL）中，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，有机相依次用水（100 mL）和饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，干燥得白色固体 **3b**(13.1 g，77 %)，mp 122 ～ 125 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59(d, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.29 ～ 7.38(m, 12H), 6.77(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.06(s, 4H), 4.66(s, 4H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.0, 135.6, 130.4, 130.0, 128.5, 127.6, 127.0, 126.1, 112.3, 112.2, 69.2, 66.1；HRMS-ESI($C_{28}H_{24}O_3Br_2Na$) 计算值（实测值）: 588.999 0(588.998 8) [M+Na]$^+$。

1- 苄氧基 -2- 甲氧基甲基 -4- 乙烯基苯（4a）

将 **3a**(4.9 g，16 mmol) 溶于四氢呋喃（27 mL）和水（3 mL）的混合溶液中，加入乙烯基三氟硼酸钾（2.57 g，19.2 mmol）、氯化钯（57 mg，0.32 mmol）、三苯基膦（252 mg，0.96 mmol）和碳酸铯（10.43 g，32 mmol），回流反应 12 h。冷却至室温，加入水（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL），分液，有机相用饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，残留物经柱色谱［洗脱剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 100 ∶ 1）的混合溶液］纯化，得无色油状物 **4a**(3.5 g，86%)。^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.48(s, 1H), 7.28 ～ 7.44(m, 6H), 6.88(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.67(q, *J*=10.9 Hz, 1H), 5.66(d, *J*=17.5 Hz, 1H), 5.14(d, *J*=10.9 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.57(s, 2H), 3.45(s, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.9, 136.0, 135.2, 129.5, 127.5, 126.8, 126.2, 126.1, 125.5, 125.5, 110.8, 110.7, 69.1, 68.4, 57.5；HRMS-ESI($C_{17}H_{18}O_2Na$) 计算值（实测值）: 277.120 4(277.121 0) [M+Na]$^+$。

同法操作制得二（2- 苄氧基 -5- 乙烯基）苄醚（**4b**）和 1-（苄氧基）-4- 乙烯基苯（**4c**）。

4b：白色固体，收率 83%，mp 98 ～ 101 ℃；^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58(d, *J*=1.5 Hz, 2H), 7.26 ～ 7.40(m, 12H), 6.86(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.65(q, *J*=10.9 Hz, 2H), 5.62(d, *J*=17.6 Hz, 2H), 5.12(d, *J*=10.9 Hz, 2H), 5.08(s, 4H), 4.74(s, 4H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.9, 136.1, 135.3, 129.5, 127.5, 126.8, 126.5, 126.0, 125.7, 125.4, 110.8, 110.6, 69.0, 66.5；HRMS-ESI($C_{32}H_{30}O_3Na$) 计算值（实测值）: 485.209 3(485.209 2) [M+Na]$^+$。

4c：白色固体，收率 90%，mp 61 ～ 64 ℃（文献[15]：63 ～ 65 ℃）。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 ～ 7.45(m, 7H), 6.93 ～ 6.96(m, 2H), 6.67(q, *J*=10.9 Hz, 1H), 5.64(dd, *J*=17.6、0.9 Hz, 1H), 5.14(dd, *J*=10.9、0.8 Hz, 1H), 5.08(s, 2H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 157.5, 135.9, 135.2, 129.7, 127.6, 126.9, 126.4, 126.3, 113.8, 110.7, 69.0；HRMS-ESI($C_{15}H_{15}O$) 计算值（实测值）: 211.112 3(211.112 2) [M+H]$^+$。

1-[4-（苄氧基）-3-（甲氧基甲基）苯基]-2-（叔丁基氨基）乙 -1- 醇（5a）

在 100 mL 三口瓶中加入 **4a**(2.54 g，10 mmol)、二甲基亚砜（25 mL）和水（0.25 mL），搅拌 10 min，加入 *N*- 溴代琥珀酰亚胺（NBS，3.57 g，20 mmol），室温反应 2 h。停止反应，加入水（20 mL）和乙酸乙酯（20 mL），分液，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，剩余物中加入叔丁胺（10 mL）和异丙醇（10 mL），加热回流 6 h。减压浓缩，残留物经柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 30 ∶ 1）的混合溶液］纯化，得白色固体 **5a**(2.23 g，65%)，mp 76 ～ 78 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.20 ～ 7.36(m, 7H), 6.84(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.48 ～ 4.51(m, 3H), 3.37(s, 3H), 2.78 ～ 2.82(m, 1H), 2.50 ～ 2.55(m, 1H), 1.03(s, 9H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.5, 136.2, 134.4, 127.5, 126.8, 126.1, 125.9, 125.5, 125.0, 110.6, 71.0, 69.0, 68.5, 57.4, 49.3, 49.2, 28.1；HRMS-ESI($C_{21}H_{30}NO_3$)

计算值（实测值）: 344.222 6(344.222 9) [M+H]$^+$。

同法得 2,2'- 双 - 苄氧基 -4,4'- 双 -(1- 羟基 -2- 叔丁氨基乙基）二苯甲醚（**5b**）和 1-[4-（苄氧基）- 苯基]-2-（叔丁基氨基）乙 -1- 醇（**5c**）。

5b：白色固体，收率 59%，mp 82 ～ 84 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 ～ 7.47(m, 14H), 6.90(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.08(s, 4H), 4.74(s, 4H), 4.53 ～ 4.55(m, 2H), 2.82 ～ 2.84(m, 2H), 2.55 ～ 2.60(m, 2H), 1.08(s, 18H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.8, 136.4, 134.4, 127.7, 126.9, 126.5, 126.2, 126.0, 125.0, 110.8, 71.3, 69.2, 66.9, 49.5, 49.4, 28.3；HRMS-ESI($C_{40}H_{53}N_2O_5$) 计算值（实测值）: 641.395 4(641.395 5) [M+H]$^+$。

5c：白色固体，收率 72%，mp 106 ～ 109 ℃。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 ～ 7.44(m, 7H), 6.96(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 4.55(dd, *J*=8.8、3.6 Hz, 1H), 2.85(dd, *J*=11.8、3.6 Hz, 1H), 2.56 ～ 2.61(m, 1H), 1.10(s, 9H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 157.2, 136.0, 134.3, 127.5, 126.9, 126.4, 126.0, 113.7, 71.0, 69.0, 49.2, 28.2；HRMS-ESI($C_{19}H_{26}NO_2$) 计算值（实测值）: 300.196 4(300.196 4) [M+H]$^+$。

4-[2-（叔丁基氨基）-1- 羟乙基]-2-（甲氧基甲基）苯酚（有关物质 M）

在 100 mL 三口瓶中加入 **5a**(1.7 g，5 mmol) 的四氢呋喃（50 mL）溶液，加入 10% Pd/C(0.17 g)，通入氢气，室温搅拌反应 12 h。过滤，滤饼用四氢呋喃（5 mL）洗涤，滤液和洗液合并，减压浓缩，残留物经柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）的混合溶液］纯化，得白色固体有关物质 M(1.11 g，88%)，mp 112 ～ 116 ℃。纯度 99.25%［HPLC 归一化法：色谱柱 Agilent Eclipse XDB-C_8 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为甲酸水溶液（取甲酸 0.596 mL，加入水 596 mL 稀释），B 为甲醇，等度洗脱（A 与 B 的体积比为 75 ∶ 25)；柱温 25 ℃；流速 1 mL/min；检测波长 276.9 nm；与沙丁胺醇的相对保留时间为 1.72］。^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10 ～ 7.12(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.79(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 4.44 ～ 4.46(m, 1H), 3.38(s, 3H), 2.76 ～ 2.79(m, 1H), 2.47 ～ 2.51(m, 1H), 1.04(s, 9H)；^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 154.6, 133.1, 126.0, 124.7, 120.9, 115.3, 73.2, 70.9, 57.3, 49.4, 49.3, 28.1；HRMS-ESI($C_{14}H_{24}NO_3$) 计算机（实测值）: 254.175 6(254.176 0) [M+H]$^+$。

同法得 2,2'- 二羟基 -4,4'- 双 -(1- 羟基 -2- 叔丁基氨基乙基）二苯甲醚（有关物质 F）和 4-[2-（叔丁基氨基）-1- 羟乙基] 苯酚（有关物质 B)。

有关物质 F：白色固体，收率 83%，mp 153 ～ 155 ℃。纯度 98.79%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 M，与沙丁胺醇的相对保留时间为 0.88)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.25(s, 2H), 7.04 ～ 7.06(m, 2H), 6.75(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.46 ～ 4.49(m, 6H), 2.57 ～ 2.62(m, 4H), 2.47(s, 3H), 1.04(s, 18H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 154.0, 134.1, 126.5, 125.9, 124.2, 114.5, 71.4, 67.1, 51.1, 50.2, 28.0；HRMS-ESI($C_{26}H_{41}N_2O_5$) 计算值（实测值）: 461.301 5(461.301 5) [M+H]$^+$。

有关物质 B：白色固体，收率 85%，mp 165 ～ 167 ℃。纯度 99.16%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 M，与沙丁胺醇的相对保留时间为 1.13)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24(br s, H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.68(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.10(br s, 1H), 4.41(s, 1H), 2.54(d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.01(s, 9H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.7, 134.3, 126.5, 114.1, 71.6, 50.1, 49.0, 28.3；HRMS-ESI($C_{12}H_{20}NO_2$) 计算值（实测值）: 210.149 4(210.149 3) [M+H]$^+$。

致谢：青岛职业技术学院重点研发专项 (2020ZDYF 06) 给予资助。

参考文献：

[1] PAGE C, HUMPHREY P. Sir David Jack: an extraordinary drug discoverer and developer [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2013, **75**(5): 1213-1218.

[2] STRONG P, ITO K, MURRAY J, *et al*. Current approaches

to the discovery of novel inhaled medicines [J]. *Drug Discov Today*, 2018, **23**(10): 1705-1717.

[3] 徐　隽, 陈冠荣. 沙丁胺醇的药理作用及临床新用[J]. 中国社区医师, 2007, **1**(23): 14-15.

[4] SHARMA Y K, AGARWAL D D, BHURE S, *et al*. Synthesis, isolation and characterization of process-related impurities in salbutamol sulphate [J]. *J Chem*, 2011, **8**(4): 1720-1727.

[5] CHEN Y H, YANG C Y, CHENG C W, *et al*. Identification of buctopamine and mebuctopamine, a β_2 receptor agonist and its metabolite, in swine hair and feed additives [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, **65**(19): 3965-3974.

[6] 朱晓丹, 童元峰, 杨　慧, 等. 沙丁胺醇中两种杂质的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2011, **21**(4): 295-297.

[7] SONG S L, LIAN C X, CHEN L P, *et al*. Synthesis of the impurity F of salbutamol [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, **22**(10): 956-965.

[8] VANOOST A, PETIT L. A chromatography-free synthesis of racemic salbutamol hemisulfate [J]. *Tetrahedron Lett*, 2020, **61**(28): 152126.

[9] HADDAD N, XU Y B, BARON J A, *et al*. Synthesis of a salbutamol dimer [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**(7): 1135-1137.

[10] NÓVOA L, TRULLI L, PARRA A, *et al*. Stereoselective diboration of spirocyclobutenes: a platform for the synthesis of spirocycles with orthogonal exit vectors [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(21): 11763-11768.

[11] VEERABAGU U, CHEN Z B, XIANG J, *et al*. Novel cigarette butts-derived porous carbon-based catalyst for highly efficient Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction [J]. *J Environ Chem Eng*, 2021, **9**(3): 105246.

[12] MOLANDER G A, BROWN A R. Suzuki-Miyaura cross-couping reactions of potassium vinyltrifluoroborate with aryl and heteroaryl electrophiles [J]. *J Org Chem*, 2006, **71**(26): 9681-9686.

[13] MCKEOWN S C, HALL A, GIBLIN G M P, *et al*. Identification of novel pyrazole acid antagonists for the EP_1 receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(18):4767-4771.

[14] 郑　红, 高文芳, 冀学时, 等. 酪醇合成方法的改进[J]. 中国药物化学杂志, 2002, **12**(3): 166-167.

[15] ALACID E, NÁJERA C. Aqueous sodium hydroxide promoted cross-coupling reactions of alkenyltrialkoxysilanes under ligand-free conditions [J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(6): 2315-2322.