研究论文

盐酸去氧肾上腺素的合成工艺改进

王汉杰[1,2]，刘甲甲[2]，汤佳伟[2]，陈少欣[2]，张福利[2]，余 俊[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有限公司，上海 201203）

摘要：对盐酸去氧肾上腺素（**1**）的合成工艺进行了改进。以 3- 羟基苯乙酮（**2**）为起始原料，与磺酰氯反应得 2- 氯 -1-（3- 羟基苯基）乙酮（**3**）。**3** 和 *N*- 甲基苄胺经亲核取代反应得 1-（3- 羟基苯基）-2-［苄基（甲基）氨基］乙烷 -1- 酮（**4**）。**4** 经过含有羰基还原酶 A12 的工程菌催化还原，得（*R*）-3-［2-［苄基（甲基）氨基］-1- 羟乙基］苯酚（**5**）。**5** 经钯炭脱苄基、成盐制得 **1**，总收率 62.8%（以 **2** 计），纯度 99.9%，*ee* 值大于 99.9%。优化后的工艺操作简便，收率提高，适合工业化生产。

关键词：盐酸去氧肾上腺素；升压药；羰基还原酶；合成；工艺改进

中图分类号：TQ460.6；R972^{+}.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0047-05

引用：王汉杰，刘甲甲，汤佳伟，等．盐酸去氧肾上腺素的合成工艺改进［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(1): 47-51.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.004

Improved Synthetic Process of Phenylephrine Hydrochloride

WANG Hanjie[1,2], LIU Jiajia[2], TANG Jiawei[2], CHEN Shaoxin[2], ZHANG Fuli[2], YU Jun[2*]

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In this paper, the synthetic route of phenylephrine hydrochloride (**1**) was improved. 3-Hydroxyacetophenone (**2**) was used as the starting material to synthesize 2-chloro-1-(3-hydroxyphenyl) ethan-1-one (**3**) by reacting with sulfonyl chloride. Compound **3** was transformed into 1-(3-hydroxyphenyl)-2-[benzyl(methyl) amino]ethan-1-one (**4**) through nucleophilic substitution with *N*-methylbenzylamine. (*R*)-3-[2-[Benzyl(methyl)amino]-1-hydroxyethyl]phenol (**5**) was stereoselectively synthesized from **4** via reduction by the engineered bacteria containing carbonyl reductase A12. Compound **1** was obtained from **5** with the purity of 99.9% and *ee* value of up to 99.9% by palladium carbon debenzylation and salification, and the total yield reached to 62.8% (based on **2**). The improved synthetic route had the characteristics of simple operation and high yield, which was suitable for industrial production.

Key Words: phenylephrine hydrochloride; hypertensors; carbonyl reductase; synthesis; process improvement

盐酸去氧肾上腺素（phenylephrine hydrochloride，**1**），化学名为（*R*）-3-［1- 羟基 -2-（甲胺基）-乙基］苯酚盐酸盐，是一种 α_1 受体激动药，具有收缩血管、升高血压的作用。该药物最早由爱尔兰 Avadel Legacy 公司研发，于 1954 年经 FDA 批准上市，1995 年在中国获批上市，广泛应用于治疗阵发性室上性心动过速、抗休克及麻醉时维持血压，在眼科检查中可作为安全的短效扩瞳药使用，作为伪麻黄碱的替代品。**1** 在非处方感冒药中的使用也呈增长趋势[1—3]，具有广阔的市场前景。

收稿日期：2024-04-23

基金项目：科技部国家重点研发计划“绿色生物制造”项目（2021YFC2102100）、上海启明星培育（扬帆专项）项目（23YF1445800）

作者简介：王汉杰（1998—），男，硕士研究生，专业方向：化学工程与技术。

通信作者：余 俊（1987—），男，博士，从事药物的合成工艺开发与研究。

E-mail：yujunsipi@126.com

目前，**1** 主要有 2 条合成路线 [4—5]，如图 1 所示。

路线一 [4]：以 3- 羟基苯乙酮（**2**）为起始物料，与磺酰氯反应得 2- 氯 -1-（3- 羟基苯基）乙酮（**3**），**3** 和 *N*- 甲基苄胺经亲核取代反应，得 1-（3- 羟基苯基）-2-［苄基（甲基）氨基］乙烷 -1- 酮（**4**），**4** 经氯化氢异丙醇溶液成盐后，与钯炭 / 氢气经还原反应得 3-［1- 羟基 -2-（甲胺基）乙基］苯酚（**6**），即消旋的去氧肾上腺素，再经 L- 酒石酸拆分得到 **1** 的 L- 酒石酸盐（**7**），经氨水游离得到（*R*）-3-［1- 羟基 -2-（甲胺基）乙基］苯酚（**8**）。而母液经氨水游离，得到（*S*）-3-［1- 羟基 -2-（甲胺基）乙基］苯酚，再与乙酸酐反应得到构型翻转的酯，水解后也可得到 **8**，**8** 在氯化氢异丙醇溶液中成盐，得目标产物 **1**。此路线是工业化生产路线，总收率 36%（以 **2** 计），纯度 99.8%。

该路线优点如下：通过拆分得到的产物，*ee* 值可达 99.9%；并且，母液可重复利用。但也存在以下缺点：①由 **2** 制备 **3** 时产生了二氯代杂质，**3** 粗品的 HPLC 纯度仅 88%；②制备 **4** 的反应时间较长（36 h），能耗较高，收率仅 80%；③采用先得到消旋体再拆分的方法制得 **8**，虽然异构体 **7'** 构型翻转后可得到 **8**，但拆分收率依然只有 60%。因此，该路线操作烦琐、收率低。

路线二 [5]：**2** 与磺酰氯反应得 **3**，**3** 经含羰基还原酶的工程菌催化，得（*R*）-3-（2- 氯 -1- 羟乙基）苯酚（**9**），**9** 与甲胺经亲核取代反应后，与盐酸成盐得目标产物 **1**。该路线步骤短、成本低，总收率 56%（以 **2** 计），终产物纯度 99%，*ee* 值可达 99.9%。但在重复该路线时发现，由 **9** 制备 **1** 时，碱性条件下生成的环氧化物与甲胺反应，会因开环位置不同而得到 **1** 的同分异构体杂质（*S*）-3-［2- 羟基 -1-（甲胺基）乙基］苯酚，产物与杂质的含量比约为 3 ∶ 1，且二者结构相似，分离、纯化困难。因此，该路线

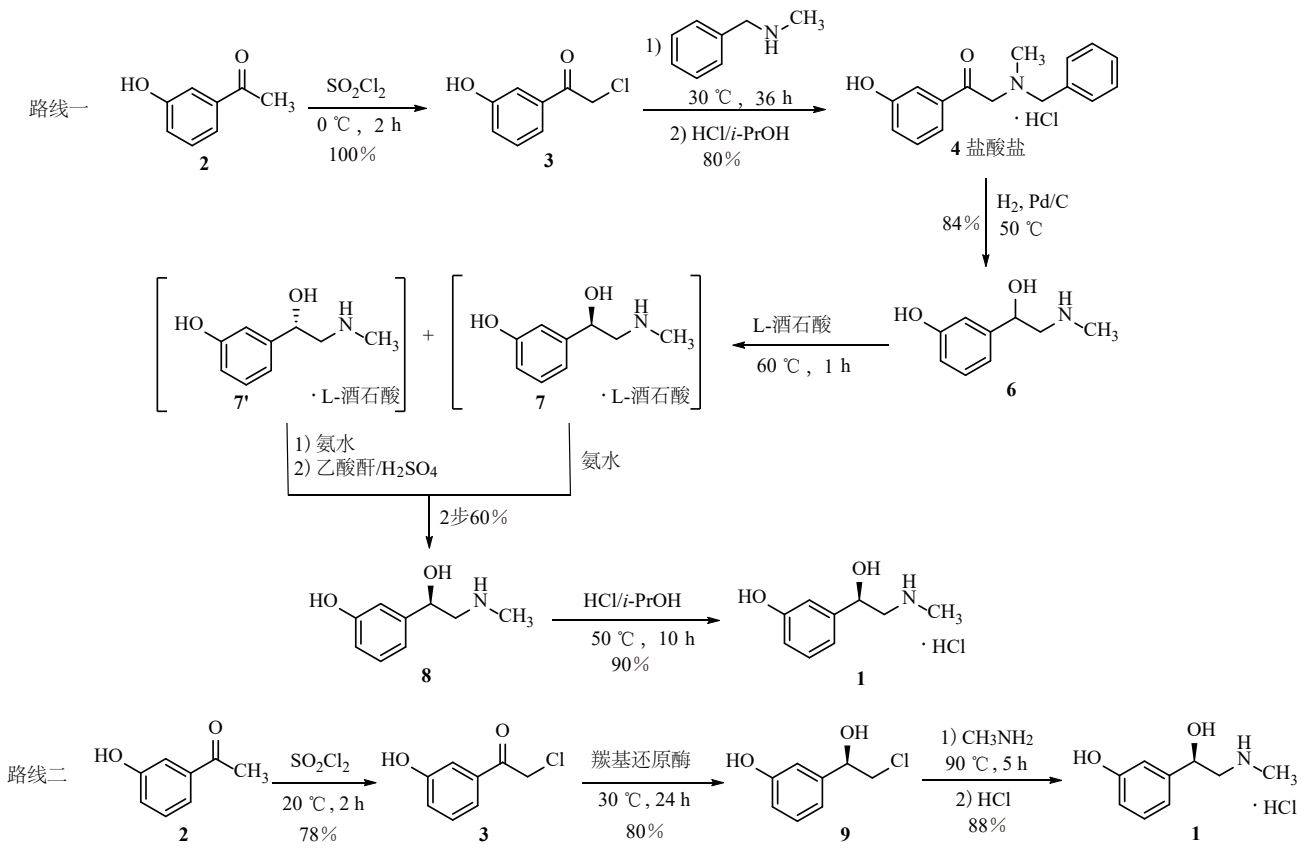


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　The Synthetic Routes of **1** in the Literature

不适合工业化生产。

本研究在路线一的基础上进行优化。以 **2** 为起始物料，与磺酰氯反应制得 **3**，**3** 与 *N*- 甲基苄胺反应后成盐，得 **4** 盐酸盐。**4** 盐酸盐采用“生物不对称还原”法，经羰基还原酶催化还原得 (*R*)-3-[2-[苄基（甲基）氨基]-1- 羟乙基] 苯酚 (**5**)，避免了拆分，**5** 经脱苄基、成盐，得目标产物 **1**，总收率 62.8%（以 **2** 计），纯度 99.9%，具体如图 2 所示。

该路线进行了以下 3 个方面进行优化。①在二氯甲烷中由 **2** 与磺酰氯反应制备 **3** 时，发现二氯代杂质 2,2- 二氯 -1-(3- 羟基苯基）乙烷 -1- 酮含量约为 13%；文献 [6] 报道，添加甲醇可提高该反应的转化率并减少杂质生成。基于此，本研究进行筛选，并得出甲醇用量为 2 倍当量、磺酰氯用量为 1.2 倍当量、反应温度为 25 ～ 30 ℃时，可将杂质含量降至 5%以下，**3** 粗品纯度由 88%提高至 95%以上。②制备 **4** 盐酸盐时，改用对 S_N2 反应有利的丙酮为溶剂，并提高反应温度至 60 ℃，可将反应时间由 36 h 缩短至 5 h 以内；反应完毕后过滤去除无机盐，滴加 12 mol/L 浓盐酸成盐即可析出 **4** 盐酸盐 [7]，操作简便。③由 **4** 盐酸盐制备 **5** 时，筛选出羰基还原酶 A12（菌种：*Escherichia coli* BL21de3）为活性最高的生物催化剂，以异丙醇为共底物，优化反应条件为：120 g/L 的 **4** 盐酸盐，菌体浓度为 80 g/L，反应体系 pH 值为 7.0 ～ 7.5，反应温度 30 ～ 35 ℃，反应时间为 20 h。转化率达 99%以上，*ee* 值 99.9%。反应完毕后，调至 pH 2.0 ～ 3.0 淬灭菌体，过滤去除菌体后调至 pH 9.3 即可析出产物 [8]。该路线反应条件温和、操作简便，避免了萃取、干燥、蒸除有机相等后处理步骤，适合工业化生产。

实验部分

2- 氯 -1-(3- 羟基苯基）乙酮 (3)

将 **2**(100.0 g，734.5 mmol，上海毕得医药科技股份有限公司）、二氯甲烷 (300 mL)、甲醇 (47.1 g) 加至 1 000 mL 反应瓶中，升至 25 ℃搅拌溶清，缓慢滴加磺酰氯 (118.4 g，881.4 mmol)，保温反应 3 h 后，用饱和碳酸钠水溶液调至 pH 7 左右，加入乙酸乙酯 (500 mL)，静置分层后，水相用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取。有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得黄色固体 **3**(125.3 g，100%）。mp 93.3 ～ 94.2 ℃（文献 [9]：93 ℃）。纯度 95.4%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Spherisorb ODS1 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 A 为缓冲液和乙腈（体积比 90 ∶ 10)，B 为缓冲液和乙腈（体积比 10 ∶ 90)，其中缓冲液制法均为将辛烷磺酸钠一水合物 (2.35 g) 溶于水 (1 000 mL)，用磷酸调至 pH 2.8，梯度洗脱 (0—3 min，A 93 %；3—13 min，A 93 %—70 %；13—20 min，A 70 %；20—21 min，A 70 %—93 %；21—30 min，A 93 %)；检测波长 215 nm；柱温 45 ℃；流速 1 mL/min；进样量 5 μL。**3** 保留时间为 12.4 min］。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.42(dt, *J*=7.8、1.3 Hz, 1H), 7.30 ～ 7.38(m,

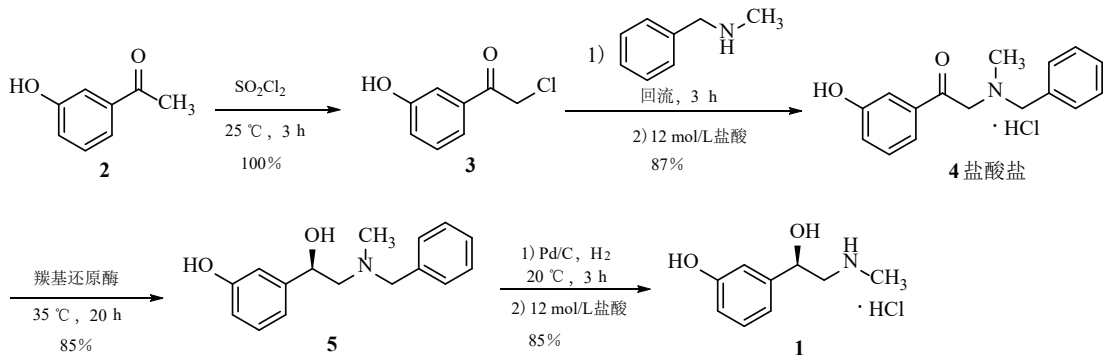


图 2　1 的优化合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

2H), 7.06 ～ 7.09(m, *J*=8.0、2.6、1.0 Hz, 1H), 5.13(s, 2H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 191.52, 157.74, 135.69, 129.99, 121.03, 119.31, 114.52, 47.79。ESI-MS(*m*/*z*): 171.01[M+H]$^+$。

1-(3-羟基苯基)-2-[苄基(甲基)氨基]乙烷-1-酮盐酸盐(**4** 盐酸盐)

将**3**(100.0 g，586.2 mmol)、丙酮(500 mL)加至1 000 mL反应瓶中，再加入碳酸钠(124.3 g，1 172.4 mmol)，加热至60 ℃回流，加入*N*-甲基苄胺(63.9 g，527.6 mmol)，控温反应3 h后，反应液过滤。滤液降温至5 ℃后，缓慢滴加12 mol/L盐酸(52.8 mL)，析出固体后过滤，滤饼于50 ℃减压干燥，得白色固体**4**盐酸盐(148.8 g，87%)。mp 202.3 ～ 203.7 ℃(文献[10]：202 ～ 203 ℃)。纯度99.2%(HPLC归一化法，条件同化合物**3**)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.75(s, 1H), 10.33(s, 1H), 7.65(dd, *J*=6.6、3.0 Hz, 2H), 7.42 ～ 7.49(m, 3H), 7.31 ～ 7.40(m, 3H), 7.21(dt, *J*=6.8、2.3 Hz, 1H), 4.80 ～ 5.23(m, 2H), 4.22 ～ 4.65(m, 2H), 2.82(s, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 191.43, 158.03, 135.04, 131.47, 130.02, 129.64, 128.83, 121.89, 118.84, 114.23, 59.59, 59.05。ESI-MS(*m*/*z*): 256.13[M+H]$^+$。

(*R*)-3-[2-[苄基(甲基)氨基]-1-羟乙基]苯酚(**5**)

将**4**盐酸盐(100.0 g，342.7 mmol)、异丙醇(123.6 g，2 056.4 mmol)、DMSO(83 mL)、磷酸盐缓冲液(pH 7，600 mL)加至1 000 mL反应瓶中，升至35 ℃，滴加30%氢氧化钠溶液调至pH 7.0左右，加入含有羰基还原酶A12的工程菌(*E. coli* BL21de3，湿重66.6 g，上海微理智成生物科技有限公司)和烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸(0.5 g)，保温反应20 h后，滴加12 mol/L盐酸调至反应液pH 2.0 ～ 3.0，升温至80 ℃搅拌3 h。向反应液中加入硅藻土过滤，用30%氢氧化钠溶液调节滤液至pH 9.3左右，析出大量固体后过滤，得白色固体**5**(75.0 g，85.0%)。mp 175.3 ～ 176.1 ℃。纯度99.5%(HPLC归一化法，条件同化合物**3**)。*ee*值99.9%[HPLC归一化法：色谱柱Chiralcel OJ-H柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 正己烷和异丙醇(体积比80 ∶ 20)，等度洗脱；柱温25 ℃；检测波长215 nm；流速1 mL/min；进样量5 μL。**5**的保留时间为15.7 min]。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.25(s, 1H), 7.17 ～ 7.32(m, 5H), 7.08(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.77(t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.72(dt, *J*=7.6、1.3 Hz, 1H), 6.61 ～ 6.64(m, *J*=8.1、2.6、1.0 Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 4.65(dd, *J*=8.0、4.7 Hz, 1H), 2.53(dd, *J*=12.6、8.1 Hz, 1H), 2.43(dd, *J*=12.7、4.7 Hz, 1H), 2.20(s, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 157.11, 146.19, 139.00, 128.77, 128.74, 128.05, 126.78, 116.73, 113.68, 112.96, 70.25, 65.21, 61.80, 42.33。EMI-MS(*m*/*z*): 258.14[M+H]$^+$。

盐酸去氧肾上腺素(**1**)

将**5**(50.0 g，194.3 mmol)和甲醇(300 mL)加至1 000 mL反应瓶中，搅拌溶清后加10%湿钯炭(5 g)，氢气置换后于20 ℃反应3 h。反应液滴加12 mol/L浓盐酸(18 mL)，过滤，回收钯炭，滤液减压浓缩后得淡黄色固体粗品(39.9 g)。

将粗品(39.9 g)和异丙醇(200 mL)加至500 mL三口瓶中，加热至60 ℃，溶清，缓慢降至0 ℃，析晶2 h后过滤，滤饼于50 ℃减压干燥，得白色固体**1**(33.6 g，85%)。mp 143.6 ～ 144.1 ℃(文献[11]：143.5 ℃)。纯度99.9%(HPLC归一化法，条件同化合物**3**)。*ee*值99.9%[HPLC归一化法：色谱柱Chiralcel AD-H柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 正己烷、异丙醇和二乙胺(体积比880 ∶ 120 ∶ 1)，等度洗脱；柱温25 ℃；检测波长215 nm；流速1 mL/min；进样量5 μL。**1**保留时间为16.9 min]。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.59(s, 1H), 7.13(t, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.82(t, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.76(dd, *J*=7.7、1.4 Hz, 1H), 6.69 ～ 6.74(m, 1H), 6.10(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 4.88(dt, *J*=10.3、3.5 Hz, 1H), 3.03(dd, *J*=12.7、2.9 Hz, 1H), 2.90(dd, *J*=12.5、10.2 Hz, 1H), 2.55(s, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 157.57, 143.28, 129.34, 116.31, 114.70, 112.81, 68.06, 54.98, 32.72。EMI-MS(*m*/*z*): 168.09[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] DEWANI A P, DABHADE S M, BAKAL R L. Development and validation of a novel RP-HPLC method for simultaneous determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride, caffeine, cetirizine and nimesulide in tablet formulation [J]. *Arabian J Chem*, 2015, **8**(5): 591-598.

[2] MA J, WU L, HOU Z, *et al*. Visualizing the endocytosis of phenylephrine in living cells by quantum dot-based tracking [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(25): 7042-7049.

[3] DOUSA M, GIBALA P, HAVLICEK J, *et al*. Drug-excipient compatibility testing-Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, **55**(5): 949-956.

[4] KRISHNAJI U B, ADLA M R, IYENGAR D S, *et al*. Synthesis of phenylephrine hydrochloride: IN, 201741038850 [P]. 2019-05-03.

[5] BREUER M, PLETSCH A, HAUER B, *et al*. Method for producing optically active alcohols: WO, 2010031776A2 [P]. 2010-03-25.

[6] OTT-DOMBROWSKI S, RUETER H, ULRICH R, *et al*. Improved synthesis of mono-chlorinated acetophenone: WO, 2019121379A1 [P]. 2019-06-27.

[7] Adroit Pharmachem Pvt., Ltd. Improved and efficient one pot synthesis of *α*-(*N*-methyl-*N*-benzylamino)-3-hydroxy-acetophenone hydrochloride: IN, 201621014436A [P]. 2016-12-16.

[8] 王 波, 孙 勇, 文 军. 一种去氧肾上腺素的制备方法: 中国, 102776251A [P]. 2012-11-14.

[9] GUY A, LEMAIRE M, GUETTE J. Selective α-chlorination of alkyl aryl ketones [J]. *Synthesis*, 1982, **1982**: 1018-1020.

[10] HUKKI J, HONKANEN E. Synthesis of phenolic alkamine ethers of adrenaline and related compounds [J]. *Acta Chem Scand*, 1959, **13**: 329-333.

[11] DAI S X, LI G H, ZHANG W B, *et al*. Efficient synthesis of (*R*)-phenylephrine using a polymer-supported Corey-Bakshi-Shibata catalyst [J]. *Chem Lett*, 2017, **46**(5): 740-743.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

46、**65**、**124 页**：公益广告