研究论文

硫酸特布他林及其 B 晶型的合成新工艺

何 鑫，徐 骥，姚田田，胡彬彬*，罗开伟，汪 伟
（福安药业集团宁波天衡制药有限公司，浙江宁波 315000）

摘要：用 3,5- 二苄氧基苯乙酮（**2**）与溴化铜发生溴化反应生成 α- 溴代 -3,5- 二苄氧基苯乙酮（**3**），**3** 无需分离纯化，直接经硼氢化钾还原得到 1-（3,5- 二苄氧基苯基）-2- 溴乙醇（**4**），**4** 与叔丁胺经取代反应得到 1-（3,5- 二苄氧基苯基）-2- 叔丁基氨基乙醇（**5**），**5** 经纯化后通过催化加氢脱除苄基并与硫酸成盐得到硫酸特布他林（**1**），**1** 在丙酮和水的混合体系中析晶得到药用的 B 晶型结晶，总收率约 42%。该工艺已完成中试放大，原料价廉易得，操作简便，适合工业化生产。

关键词：硫酸特布他林；β_2 肾上腺素受体激动药；支气管哮喘；B 晶型；合成
中图分类号：R974 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2023）02-0207-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.006

A Novel Synthetic Process for Terbutaline Sulfate and Its Crystal Form B

HE Xin, XU Ji, YAO Tiantian, HU Binbin*, LUO Kaiwei, WANG Wei
(*Fuan Pharmaceutical Group Ningbo Tianheng Pharmaceutical Co., Ltd., Ningbo 315000*)

ABSTRACT: Terbutaline sulfate (**1**) is a selective β_2 adrenoreceptor agonist for the treatment of bronchial asthma. In this paper, a novel synthetic process for **1** and its crystal form B was reported. 1-[3,5-*Bis*(phenylmethoxy)phenyl]-2-bromoethan-1-one (**3**) was obtained from 3,5-dibenzyloxyacetophenone (**2**) with copper(Ⅱ) bromide by bromination. 1-[3,5-*Bis*(benzyloxy)phenyl]-2-bromoethanol (**4**) was synthesized directly by the reduction of **3** with potassium borohydride in methanol. The bromine atom in **4** was substituted with *tert*-butylamine to give 1-[3,5-*bis*(benzyloxy)-phenyl]-2-(*tert*-butylamino)ethanol (**5**). After purification, **5** was hydrogenated in the catalysis of Pd/C and then salification with sulfuric acid to obtain **1**. The crystal form B of **1** was obtained by recrystallization in the mixture of acetone and water in a total yield of 42%. In this process, the materials are inexpensive and easily available. This process has been tested by pilot-scale experiment, which is suitable for industrial production.

Key Words: terbutaline sulfate; β_2 adrenoreceptor agonist; bronchial asthma; crystal form B; synthesis

硫酸特布他林（terbutaline sulfate，**1**），化学名为 1-（3,5- 二羟基苯基）-2- 叔丁基氨基乙醇硫酸盐，可选择性激动 β_2 肾上腺素受体而舒张支气管平滑肌，临床主要用于治疗支气管哮喘、哮喘型支气管炎和慢性阻塞性肺疾病时的支气管痉挛[1—2]。

1 的合成路线主要如下。

路线一[3]：以 3,5- 二羟基苯甲酸为起始原料，经 6 步化学反应得到 α- 溴代 -3,5- 二苄氧基苯乙酮（**3**），随后与 *N*- 苄基叔丁胺经缩合、羰基还原、加氢脱苄，最后和硫酸成盐得到 **1**。制备 **3** 时用到的重氮甲烷有剧毒且高度易爆，安全隐患大，整个路线还存在反应步骤长、收率低的问题，不适合工业化生产。

路线二[2]：摒弃使用高毒、易爆的重氮甲烷，直接以市售 3,5- 二苄氧基苯乙酮（**2**）为起始原料，经溴代得到 **3**，随后按路线一制得 **1**。与路线一相较，此路线明显缩短了反应步骤且无需使用重氮甲烷。

收稿日期：2021-03-24
作者简介：何 鑫（1988—），男，博士，从事药物合成工艺开发研究。
通信作者：胡彬彬（1985—），男，博士，高级工程师，从事药物开发与申报。
E-mail：hbb309@aliyun.com

但在重复操作时发现，首步溴代反应的工艺不稳定，所得 **3** 为油状物，很难结晶，以此油状物进行后续步骤，反应体系很杂，后续中间体纯化难度加大。

路线三[4]：以 3,5- 二羟基苯甲酸为起始原料，经苄基保护羟基、甲基锂酰化制得 **2**，用二氧化硒氧化得到 3,5- 二苄氧基苯乙酮醛，后者与叔丁胺经硼氢化钠还原胺化得到 1-(3,5- 二苄氧基苯基)-2- 叔丁基氨基乙醇（**5**），最后氢化脱苄并与硫酸成盐得到 **1**。此路线操作简便，反应体系也较干净，但还原胺化的收率较低，且反应中用到的二氧化硒有剧毒，也难以工业化。

路线四[5]：以市售的盐酸班布特罗为原料，经水解后成盐即可得到 **1**，该路线简单、收率高、操作方便、环境压力小，但原料盐酸班布特罗价格昂贵，成本过高，工业化生产没有竞争力。

本研究对路线三进行优化：以市售的 **2** 为起始原料，与溴化铜发生溴化反应得到 **3**，**3** 不经分离纯化，直接与硼氢化钾发生羰基还原反应得到 1-(3,5- 二苄氧基苯基)-2- 溴乙醇（**4**），然后 **4** 与叔丁胺进行取代反应制得 **5**，**5** 再经氢化脱苄后成盐制得 **1**。反应路线如图 1 所示。

晶型对药品的稳定性、质量均一性和生物利用度等均有显著影响。目前对 **1** 的报道主要以合成路线居多，对其药用 B 晶型制备的报道很少。相关文献[6]显示 **1** 为多晶型药物，至少可以存在 5 种晶型，分别为 A 晶型、B 晶型、一水合物、多水合物、乙酸合物。这其中 B 晶型是稳定晶型，更适合各种剂型的制备，对进口原料药进行的 X 射线衍射（XRD）检测结果也显示 B 晶型是其药用晶型。

因此，为得到目标晶型，通过对不同溶剂的组合筛选，最终发现用丙酮和水的混合体系结晶，所得产品与进口原料药的 XRD 谱图一致，均为 B 晶型。用本研究的合成与结晶工艺进行了中试，所得成品符合《中华人民共和国药典》2020 年版标准，目前正着手进行质量研究及生产批件的申报。

本研究合成路线简短，操作简便，涉及原料价廉、易得，且无安全隐患，与现有工艺相比，避开了各自不利于工业化的缺点，并且开发了药用晶型（以 **2** 计，总收率约 42%）的结晶工艺，稳定可靠，适合工业化生产。

实验部分

1-(3,5- 二苄氧基苯基)-2- 溴乙醇（4）

在 20 L 反应釜中加入 **2**（安徽瑞赛生化科技有限公司，99%，2.00 kg，6.02 mol）、溴化铜（上海新宝精细化工厂，99%，3.36 kg，15.04 mol）和二氯甲烷（12 L），加热至回流，搅拌反应 1 ～ 2 h。反应液降温至 20 ～ 25 ℃，抽滤，滤饼用二氯甲烷（4 L×2）洗涤，滤液合并后转入 50 L 反应釜中，加入浓盐酸（6 L）和水（10 L）后，于 20 ～ 30 ℃搅拌 30 min，分出有机层，再加入水（20 L），同温搅拌 30 min，有机层转入 20 L 反应釜后于 45 ～ 50 ℃常压蒸除溶剂。所得 **3** 无需纯化，直接加入甲醇（12 L），于 5 ℃搅拌下分批加入硼氢化钾（325.0 g，6.02 mol），加毕保温反应 1 h。向反应体系中加水（4 L），于

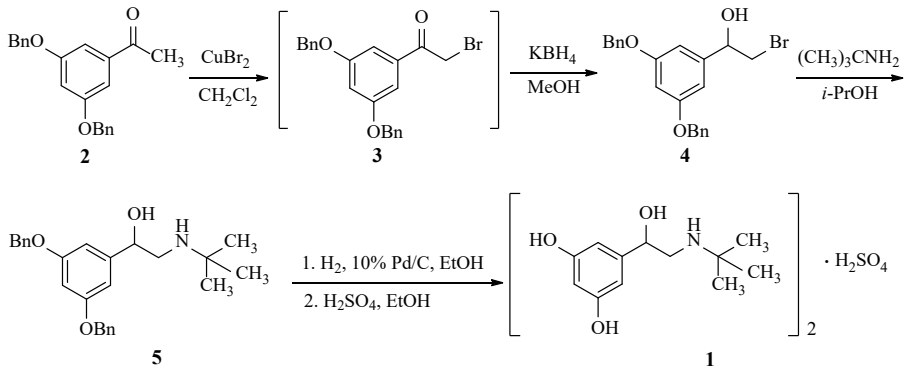


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

5 ℃继续搅拌 30 min，抽滤，滤饼转入 20 L 反应釜中，用水（10 L）在 20 ～ 30 ℃打浆 30 min，抽滤，滤饼于 75 ℃常压鼓风干燥 16 h，得类白色固体 **4**（2.46 kg，99%），无需纯化，直接用于后续反应。取少量 **4** 经柱色谱［洗脱剂：乙酸乙酯和石油醚（体积比 1 ∶ 4）的混合液］纯化，^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.31 ～ 7.45（m, 10H），6.68（d, *J*=2.1 Hz, 2H），6.54 ～ 6.60（m, 1H），5.80（s, 1H），5.07（s, 4H），4.71（dd, *J*=6.6、4.0 Hz, 1H），3.66（dd, *J*=10.2、4.1 Hz, 1H），3.53（dd, *J*=10.2、7.5 Hz, 1H）。

1-（3,5- 二苄氧基苯基）-2- 叔丁基氨基乙醇（5）

将 **4**（2.30 kg，5.56 mol）和异丙醇（4.6 L）加到 20 L 反应釜中，加入叔丁胺（1.63 kg，22.26 mol），加热至回流反应 4 h。冷却至 0 ～ 10 ℃继续搅拌 30 min，加入水（9.2 L），保温搅拌 1 h，抽滤，滤饼于 75 ℃常压鼓风干燥 12 h，剩余 **5** 粗品加至 20 L 反应釜中，加丙酮（11 L）后升温至回流溶清，常压蒸除部分丙酮（约 3.3 L），剩余物于 2 ～ 3 h 内降温至 －5 ～ 0 ℃，搅拌析晶 3 h，抽滤，滤饼用预冷丙酮（2.3 L）淋洗，于 75 ℃常压鼓风干燥 4 h，得白色固体 **5**（1.53 kg，70.0%），纯度 97.51%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch AQ-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 含 0.05 mol/L 甲酸铵和 0.03 mol/L 己烷磺酸钠的水溶液（用甲酸调至 pH 3.0）与乙腈（体积比 45 ∶ 55）的混合液，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 276 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。保留时间 11.2 min］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.30 ～ 7.45（m, 10H），6.60（d, *J*=2.1 Hz, 2H），6.53（t, *J*=2.1 Hz, 1H），5.20（s, 1H），5.08（d, *J*=11.7 Hz, 4H），4.44（dd, *J*=7.4、3.4 Hz, 1H），2.52 ～ 2.60（m, 2H），1.00（s, 9H）；HRMS-ESI: 406.234 1［M+H］$^+$。

硫酸特布他林（1）

取 **5**（1.20 kg，2.96 mol）和 10% Pd/C（60.0 g）加到 10 L 氢化釜中，加入无水乙醇（7.2 L），氮气置换 5 次后通入氢气，于 0.5 MPa、30 ～ 35 ℃搅拌反应至不再吸氢。抽滤，于 20 ～ 30 ℃向反应液中滴加硫酸乙醇溶液（将浓硫酸 148.0 g 溶于无水乙醇 1.48 L 中），大约 2.5 h 滴完。滴毕，保温继续搅拌 1 h。抽滤，滤饼用无水乙醇（600 mL）淋洗，于 90 ℃减压干燥 8 h，得白色粉末状固体 **1**（771.4 g，95%）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.21（br s, 2H），7.63（br s, 2H），6.27（d, *J*=2.0 Hz, 2H），6.10（t, *J*=2.1 Hz, 1H），4.71（d, *J*=9.3 Hz, 1H），2.81 ～ 2.92（m, 1H），2.65 ～ 2.77（m, 1H），1.23（s, 9H）；HRMS-ESI: 226.143 2［M+H］$^+$。

1 的 B 晶型结晶

在 3 L 反应瓶中加入 **1**（620.0 g）和纯化水（1.86 L），于 30 ～ 40 ℃搅拌溶清，抽滤，滤液转入 20 L 反应釜中，再加入丙酮（16.74 L），加毕升温至 55 ～ 60 ℃搅拌析晶 8 h。抽滤，滤饼用丙酮（500 mL）淋洗，90 ℃减压干燥 8 h，得 B 晶型的 **1**（404.6 g，65%），纯度 100%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch AQ-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 含 0.05 mol/L 甲酸铵和 0.02 mol/L 己烷磺酸钠的水溶液（用 10%磷酸溶液调至 pH 3.0）与甲醇（体积比 77 ∶ 23）的混合液，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 276 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。保留时间 11.3 min］。所得结晶使用 Co K_α 的 X 射线粉末衍射方法，在衍射角 2θ 为（9.9±0.2）°、（12.9±0.2）°、（21.5±0.2）°、（22.7±0.2）°、（25.0±0.2）°、（27.6±0.2）°、（28.9±0.2）° 均有峰出现，且 KF 水分测试结果不大于 0.5%。

参考文献：

[1] 张雪利, 刘剑洪, 洪伟良, 等. 叔丁喘宁的合成工艺改进[J]. 深圳大学学报, 2005, **22**(2): 105-108.

[2] 赵学斌, 谷 岚, 李晓梦, 等. 硫酸特布他林合成工艺的优化和改进[J]. 河北科技大学学报, 2019, **40**(5): 379-384.

[3] WETTERLIN K I L, SVENSSON L A. Orally active bronchospasmolytic compounds and their preparation: US, 3937838 [P]. 1976-02-10.

[4] 殷敦祥, 严晓明, 郑亚平, 等. 硫酸特布他林的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1999, **30**(1): 4-6.

[5] 安徽恒星制药有限公司. 一种高纯度硫酸特布他林工业化生产方法: 中国, 103664654A [P]. 2014-03-26.

[6] HARRIS R K, HODGKINSON P, LARSSON T, *et al*. Characterization of polymorphs and solvates of terbutaline sulfate [J]. *Cryst Grownth Des*, 2008, **18**(1): 80-90.