氟苯尼考及其中间体的合成研究进展

竺杨彬，陈奕锐，凌　飞，钟为慧*
（浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014）

摘要：氟苯尼考是一种兽用氯霉素类广谱抗菌药，因抗菌效应强而在世界各国广泛应用。氟苯尼考分子结构中含有 2 个手性中心，现有合成方法可分为手性拆分法和不对称合成法。手性拆分法的成本相对低廉且已工业化生产；不对称合成法工艺更加环保，符合未来发展趋势，但具有挑战性。文章综述了氟苯尼考的合成方法，详细阐述了其关键中间体 D- 苏式 - 对甲砜基苯丝氨酸乙酯的制备方法，并对不同制备方法及氟代工艺的优劣进行了比较。

关键词：氟苯尼考；D-苏式-对甲砜基苯丝氨酸乙酯；合成工艺；氟代反应
中图分类号：S859.796　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)04-0512-16
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.006

Progress on Synthesis of Florfenicol and Its Key Intermediates

ZHU Yangbin, CHEN Yirui, LING Fei, ZHONG Weihui*
(*College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT: Florfenicol is a kind of veterinary chloramphenicol broad-spectrum antibacterial drug, which is widely used in countries around the world due to its strong antibacterial ability. Since the molecular structure of florfenicol contains two chiral centers, the existing synthetic methods can be divided into chiral resolution and asymmetric synthesis. Chiral resolution is relatively unexpensive and has been industrialized, while asymmetric synthesis is greener and in line with the future development trend, but it is challenging. In this paper, the synthesis methods of florfenicol and its key intermediates are reviewed. The preparation methods of D-*threo*-*p*-methylsulfonylphenylserine ethyl ester, an intermediate of florfenicol, are described in detail, and different preparation methods including fluorination process are compared.

Key Words: florfenicol; D-*threo*-*p*-methylsulfonylphenylserine ethyl ester; synthetic process; fluorination reaction

氟苯尼考（florfenicol，**1**），又称氟甲砜霉素，化学名为 2,2- 二氯 -*N*-[(1*R*,2*S*)-3- 氟 -1- 羟基 -1-[4-（甲磺酰基）苯基]-2- 丙基] 乙酰胺，是一种兽用氯霉素类广谱抗菌药[1]。2019 年，**1** 的全球市场总值达到 2.34 亿元，中国是最大的 **1** 原料药生产地，产量占全球的 85%以上，主要生产企业包括浙江海翔药业股份有限公司、江苏联环药业股份有限公司和江苏恒盛药业有限公司等。**1** 价格昂贵，发展其合成新工艺、降低生产成本，具有重大的经济和社会效益。

关于 **1** 的合成，可以分为手性原料合成、手性拆分和不对称合成等（图 1），下面逐一进行介绍。

1　手性原料法

1979 年，先灵 - 葆雅公司首次报道了以甲砜霉素（thiamphenicol，**2**）为原料制备 **1** 的合成路线（图 2）[2]。**2** 经酰胺水解、邻苯二甲酸酐保护氨基得 **4**，然后经二乙氨基三氟化硫（DAST）氟代、氨基脱保护、酰化制得 **1**，总收率仅 7.8%。该工艺起始原料价格昂贵，工序烦琐，多次涉及氨基保护与去保护，原子利用率较低。

2　手性拆分法

手性拆分法可分为化学拆分法和酶拆分法，关键工艺为手性拆分外消旋的对甲砜基苯丝氨酸乙酯

收稿日期：2022-12-15
作者简介：竺杨彬(1996—)，男，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺及手性催化。
通信作者：钟为慧(1970—)，男，教授，从事化学药物及中间体的合成工艺研究及开发。
E-mail：weihuizhong@zjut.edu.cn

后，得到制备 **1** 的关键中间体——D- 苏式 - 对甲砜基苯丝氨酸乙酯（D-*threo*-**7**）。**7** 经还原得到甲砜胺 **3**，继而经环合、氟代、水解、乙酰化工艺后可制得 **1**（图 3）。关于 D-*threo*-**7** 和 **3** 的合成研究报道较多，因此本研究对 **1** 中间体 **3** 和 D-*threo*-**7** 的合成方法也进行了评述。氟代工艺也是生产 **1** 的关键技术，常用的氟代试剂为 DAST、双（2- 甲氧基乙基）氨基三氟化硫（BAST）、Ishikawa 试剂（PPDA）、三乙胺三氟化氢盐（$Et_3N{\cdot}3HF$）和氟化钾，前 3 种试剂的化学结构如图 4 所示，之后会详细比较不同氟代试剂的特点。手性拆分法具有成本低、适合工业生产等优势，目前仍是工业生产 **1** 的主要途径。

2.1 化学拆分法

1957 年，GREGORY 等 [3] 报道了一种外消旋体 DL-*threo*-**7** 的合成方法。首先，对甲砜基苯甲醛（**8**）和甘氨酸在三乙胺催化下发生 Aldol 缩合，得到苏式与赤式混合的对甲砜基苯丝氨酸（**9**）；利用苏式和赤式产物在乙酸铜、浓氨水混合体系中溶解度的差异，选择性析出苏式铜盐晶体；将过滤得到的苏式铜盐用水溶解，通入 H_2S 气体沉淀 Cu^{2+} 离子，得到苏式 - 对甲砜基苯丝氨酸（DL-*threo*-**9**），后者经酯化得到苏式 - 对甲砜基苯丝氨酸乙酯盐酸盐（DL-*threo*-**10**）；最后加入乙醇钠的乙醇溶液游离盐酸盐，得到消旋体 DL-*threo*-**7**（图 5）。消旋体 DL-

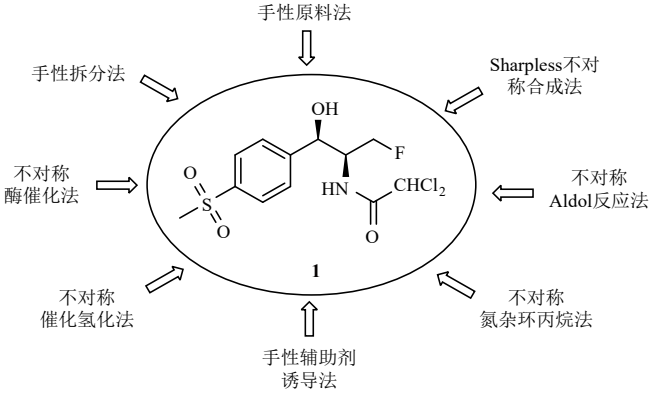


图 1　1 的结构及制备方法

Fig.1　Structure and Synthetic Methods of **1**

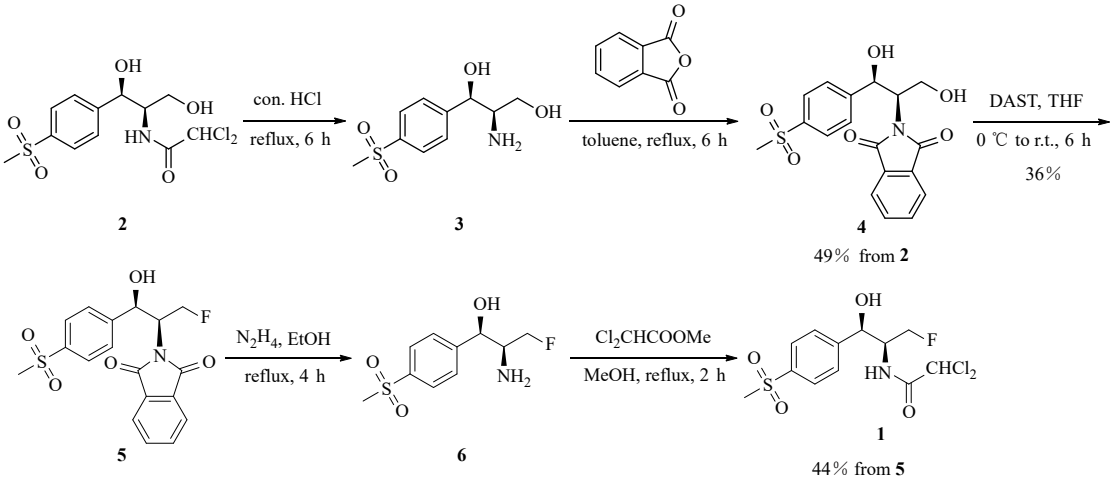


图 2　由 2 制备 1 的路线

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

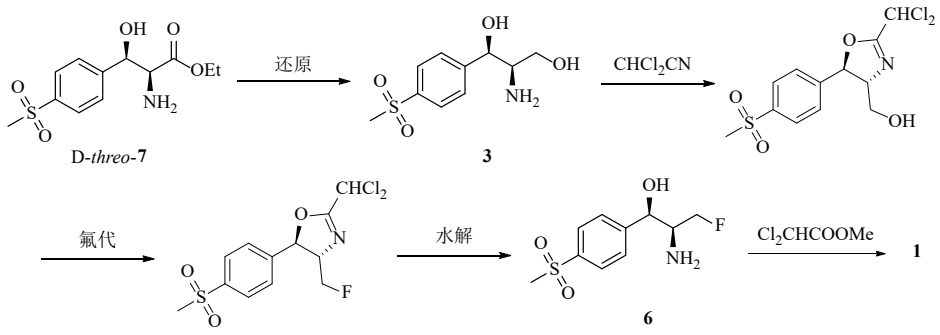


图 3　由 D-*threo*-7 合成 1 的路线

Fig.3　Synthetic Route of **1** from D-*threo*-**7**

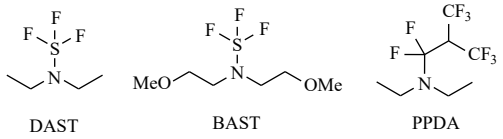


图 4　DAST、BAST 和 PPDA 的化学结构

Fig.4　Chemical Structures of DAST, BAST and PPDA

threo-**7** 经拆分后可按图 3 所示的步骤制得 **1**。

1979 年，董顺康等 [4] 报道了化学拆分 DL-*threo*-**7** 制备光学活性 D-*threo*-**7** 的工艺。从 **8** 出发，采用类似的工艺路线得到 DL-*threo*-**7**，最后用 D- 酒石酸拆分得到 D-*threo*-**7**（图 6），总收率为 32%～37%，消旋体 DL-*threo*-**7** 经拆分可进一步制得 **1**。主要改进在于：①使用甘氨酸铜氨溶液制备苏式铜盐 DL-*threo*-**11**，避免了赤式产物的生成，大大提高了产品收率和质量；②用浓 H_2SO_4 代替 HCl 气体制备 DL-*threo*-**7**，提高了乙醇和硫酸铜的回收率。但该工艺仍使用了 H_2S 气体，存在安全隐患。目前该路线仍是国内生产 D-*threo*-**7** 的主要路线。

2011 年，韩玉英等 [5] 报道了从苏式铜盐 DL-*threo*-**11** 出发，制备 DL-*threo*-**7** 的合成路线（图 7）。研究了 DL-*threo*-**11**、浓硫酸和乙醇的比例对酯化反应的影响，以 92%的收率得到 DL-*threo*-**7**；消旋体 DL-*threo*-**7** 经拆分后可进一步制得 **1**。用 D- 酒石酸拆分 DL-*threo*-**7** 时，笔者发现甲醇用量和溶液 pH 值对拆分收率的影响较大，在较佳的拆分条件下，拆分收率可达 46.5%。

1992 年，颜国和等 [6] 发现可将副产物 L-*threo*-**7** 转化为 DL-*threo*-**11**。首先，L-*threo*-**7** 经碱性水解制得 L-*threo*-**9**，后者发生逆 -Aldol 反应，生成甘氨酸和甲砜基苯甲醛；然后在铜氨溶液中选择性地生成消旋体 DL-*threo*-**11**，解决了传统方法作消旋化处理时得到苏式和赤式混合物的问题，从而提高了 L-*threo*-**7** 的利用率。DL-*threo*-**11** 经酯化、化学拆分后得到 D-*threo*-**7**，总收率为 21.6%（图 8）。再

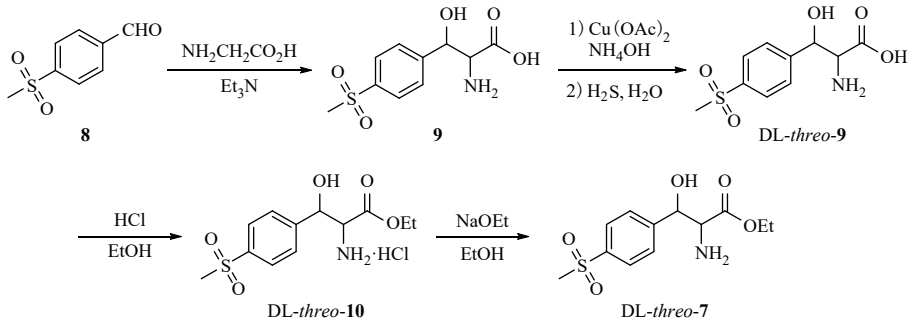


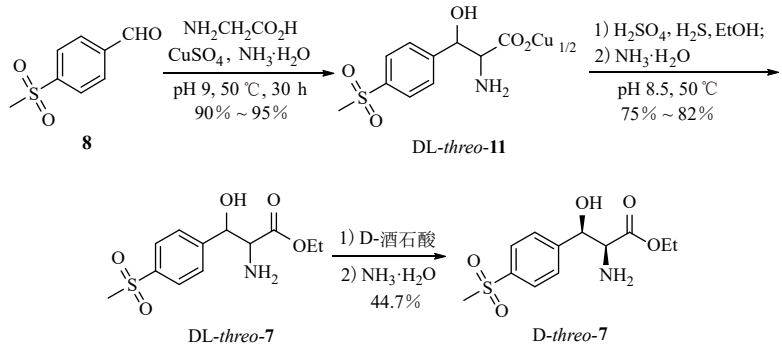
图 5　由 8 合成中间体 DL-*threo*-7 的路线

Fig.5　Synthetic Route of the Intermediate DL-*threo*-**7** from **8**

进一步制备可得 **1**。

2001 年，李叶芝等 [7] 首次将拆分剂（*R*）- 四氢噻唑 -2- 硫酮 -4- 羧酸［（*R*）-TTCA］用于拆分 DL-*threo*-**7**。先用乙醇溶解（*R*）-TTCA，再逐滴滴至 DL-*threo*-**7** 的乙醇溶液中，制得（*R*）-TTCA·D- 乙酯铵盐，调节体系 pH 值至中性，可得 D-*threo*-**7**，收率达 41.8%（图 9）。

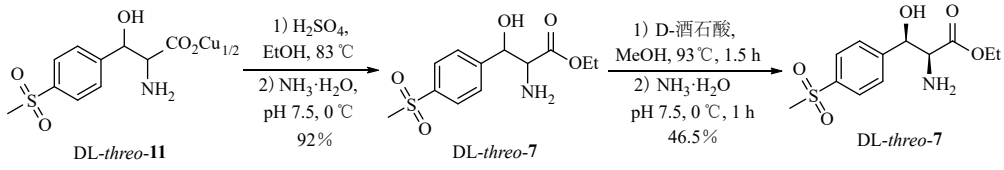
2020 年，葛平宇 [8] 报道了以对甲砜基苯甲酸（**12**）为原料制备 D-*threo*-**7** 的路线（图 10）。**12** 经过氯化得到 **13**，**13** 与氧化钙和乙酰乙酸乙酯形成的金属螯合物反应，脱去乙酰基得到 **14**；**14** 再经肟化、氢化还原得到 DL-*erythro*-**7**，然后用 D- 酒石酸拆分得到赤式 D-*erythro*-**7**，最后通过氨基转位，得到 D-*threo*-**7**，总收率 29.6%。此工艺突破性地解决了制备 DL-*threo*-**7** 的传统工艺产生大量铜氨废水的难题，但也存在不足：**15** 的合成中使用了氧化钙，



8 DL-*threo*-**11** DL-*threo*-**7** D-*threo*-**7**

图 6 由 8 合成 D-*threo*-7 的改进路线

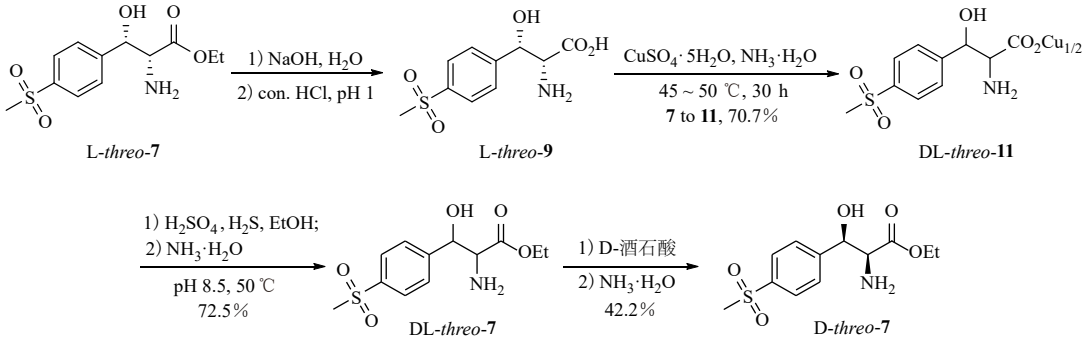
Fig.6 Improved Synthetic Route of D-*threo*-**7** from **8**



DL-*threo*-**11** DL-*threo*-**7** DL-*threo*-**7**

图 7 由 DL-*threo*-11 合成 DL-*threo*-7 的路线

Fig.7 Synthetic Route of DL-*threo*-**7** from DL-*threo*-**11**



L-*threo*-**7** L-*threo*-**9** DL-*threo*-**11** DL-*threo*-**7** D-*threo*-**7**

图 8 由副产物 L-*threo*-7 制备 D-*threo*-7 的路线

Fig.8 Preparation of D-*threo*-**7** from the Side-product L-*threo*-**7**

易产生含钙废水；制备 D-*threo*-**7** 的工序较多，涉及化学拆分、氨基转位和 D- 酒石酸诱导结晶等。

2.2 酶催化拆分法

1999 年，日本学者报道了一种 D- 苏氨酸醛缩酶用于拆分苏式 - 对甲砜基苯丝氨酸 DL-*threo*-**9** 的方法（图 11）[9]，拆分收率高达 50%，产物 D-*threo*-**9** 的 *ee* 值高达 99.6%，且反应时间较短、催化效率高、光学纯度和收率均很高，具有较好的工业化应用前景。D-*threo*-**9** 可经酯化后得到关键中间体 D-*threo*-**7**，并进一步制得 **1**。

2012 年，郭锐等 [10] 报道了用脂肪酶 Novezyme 435 拆分 DL-*threo*-**7** 的方法。通过对底物浓度、溶剂、pH 值、温度等因素的筛选，产品 D-*threo*-**7** 的 *ee* 值达 92.5%（图 12），但酶催化的转化率仅 68.6%。

2018 年，高建保等 [11] 报道了一种脂肪酶（CAS 号：9001-62-1）用于拆分 DL-*threo*-**7** 的方法（图 13）。与图 12 中的方法相比，此法转化率可提升至

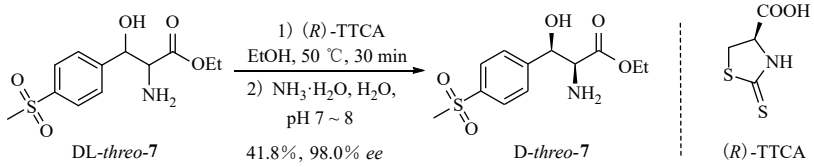


图 9　用（*R*）-TTCA 拆分制备 D-*threo*-7

Fig.9　Preparation of D-*threo*-**7** by Resolution with（*R*）-TTCA

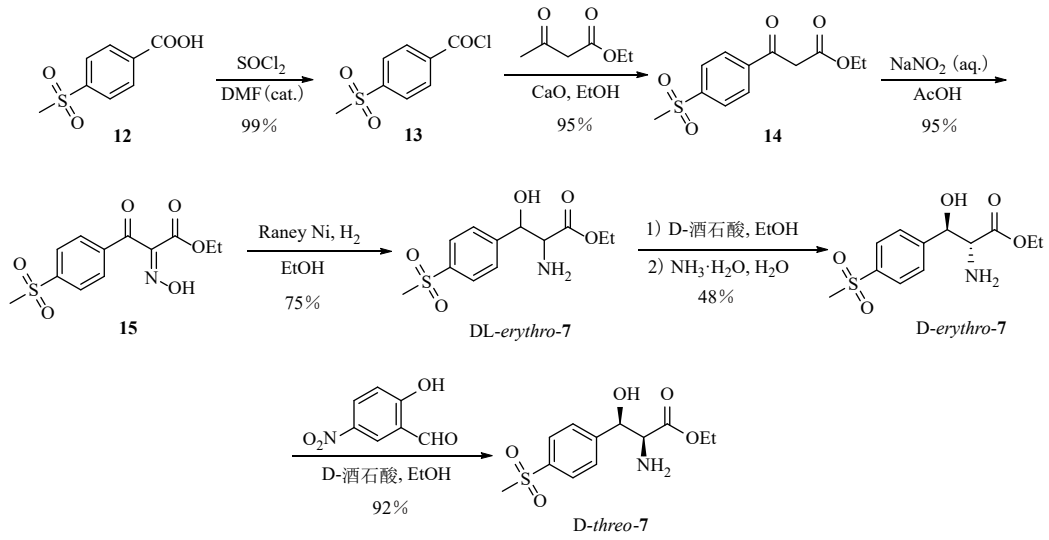


图 10　以 12 合成 D-*threo*-7 的路线

Fig.10　Synthetic Route of *D-threo*-**7** from **12**

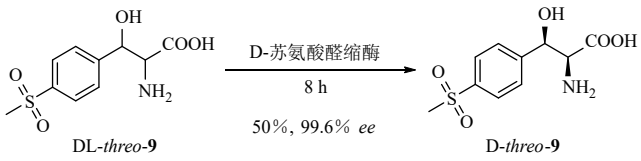


图 11　经 D- 苏氨酸醛缩酶拆分制备 D-*threo*-9

Fig.11　Preparation of D-*threo*-**9** by Resolution with D-Threonine Aldolase

80%，但 *ee* 值仅 85.1%，催化效率也不高。

3 不对称合成法

经过多年的发展，**1** 的化学拆分工艺日益成熟，但拆分法的原子利用率不高，不对称合成法逐渐引起研究者的关注。

3.1 Sharpless 不对称合成法

1987 年，MCCOMBIE 等[12]提出一种经环氧化反应制备手性环氧醇，继而制备外消旋体 **1** 的方法。**16** 与丙炔醇发生 Ullmann 偶联反应得到 **17**，后者经炔烃还原、间氯过氧苯甲酸（*m*-CPBA）氧化得到环氧化物 **19**，**19** 与苯甲酰异氰酸酯反应后，再经碱性水解、重排得到外消旋体 **21**，收率 49.2%，进一步转化可得到外消旋的 **1**（图 14）。该方法为后续 Sharpless 不对称环氧化提供了研究思路。

1997 年，WU 等[13]借鉴上法，利用 Sharpless 不对称环氧化法，得到了手性环氧化物 **19**，与二氯乙腈反应得噁唑啉 **22**，再与乙磺酰氯发生酯化反应后，经酸性开环、碱性成环，“一锅法”得到 **23**，手性纯度大于 99.9%；最后经氟化、水解、酰胺化反应得到 **1**，总收率 22.7%（图 15）。此路线的优点是直接引入二氯甲基，缩短了反应路线，但反应总收率偏低；使用了 Ishikawa 试剂作为氟代试剂，毒性较小、使用安全，但生产成本提高。

2011 年，陈芬儿团队[14]以手性钒催化 Sharpless 不对称环氧化为关键反应合成了 **1**。**24** 经

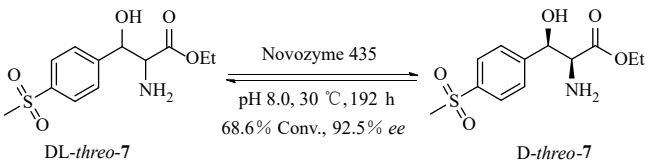


图 12 经脂肪酶 Novezyme 435 拆分制备 D-*threo*-7

Fig.12 Preparation of D-*threo*-**7** by Resolution with Lipase Novezyme 435

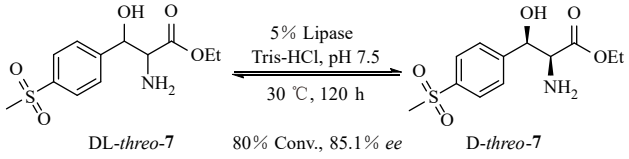


图 13 经脂肪酶（CAS 号：9001-62-1）拆分制备 D-*threo*-7 的路线

Fig.13 Preparation of D-*threo*-**7** by Resolution with Lipase (CAS No: 9001-62-1)

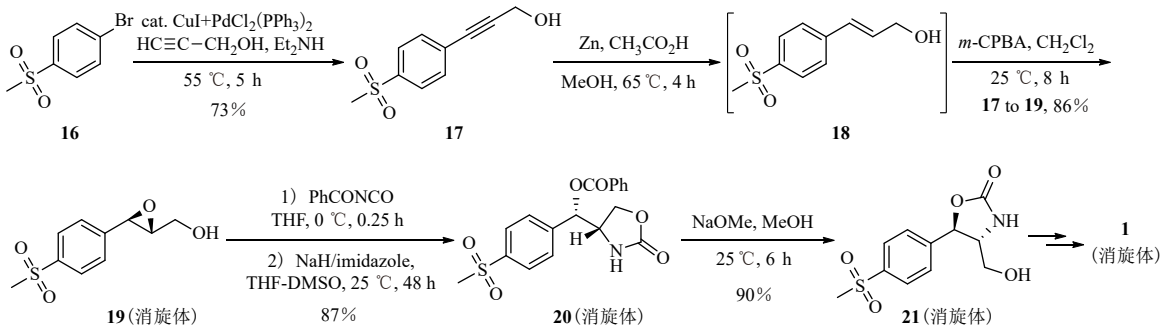


图 14 *m*-CPBA 环氧法合成 1 消旋体的路线

Fig.14 Synthetic Route of Racemic **1** by *m*-CPBA Epoxidation

亲核加成、重排、硫醚氧化制得 **18**，再经手性钒催化 Sharpless 不对称环氧化得环氧化物 **19**，*ee* 值高达 91%。**19** 与异氰酸苄酯反应后，碱性关环得噁唑烷酮 **27**，**27** 的 α- 羟基经对甲苯磺酰氯（MsCl）保护、S_N2 构型翻转、开环、氨基脱保护后得甲砜胺 **3**，再与二氯乙腈环合得到中间体 **23**，最后经氟代、水解开环后得到 **1**，总收率 37%（图 16）。该路线原料廉价易得，手性控制好；氟代试剂三乙胺三氟化氢盐价格低廉，反应温和；每一步收率都很高，但总的合成步骤较多。

同年，陈芬儿团队 [15] 还报道了经 Sharpless 不对称环氧化制备 **1** 的另一条合成途径。首先，采用经典的 Sharpless 不对称环氧化反应得到环氧化物 **19**，**19** 经羟基保护、区域选择性开环得到 **32**，**32** 的 β- 羟基用 MsCl 保护后与 NaN_3 发生 S_N2 构型翻转反应得叠氮化物 **33**，再经氢化还原得甲砜胺 **3**；**3** 与二氯乙腈反应后，经酯化得到 **34**，最后使用三乙胺三氟化氢盐作氟代试剂，回流温度下实现氟代

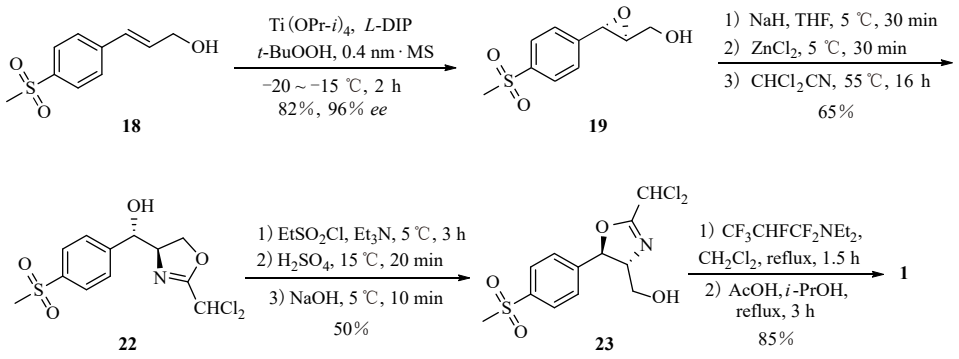


图 15　Sharpless 不对称环氧法合成 1 的路线 A

Fig.15　Synthetic Route A of **1** by Sharpless Asymmetric Epoxidation

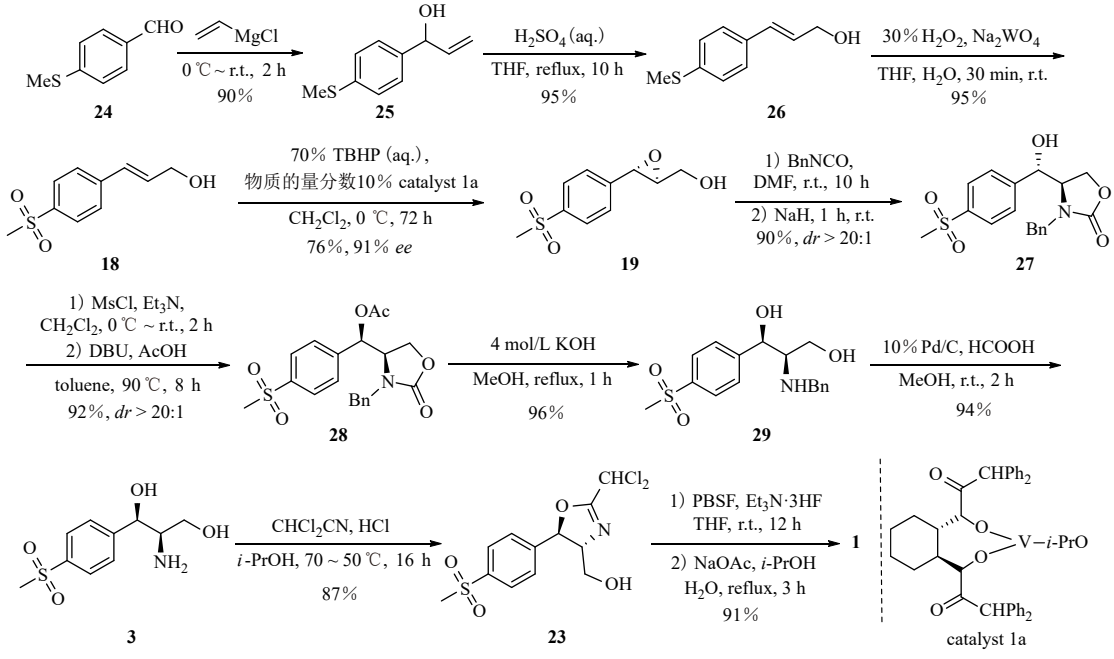


图 16　Sharpless 不对称环氧法合成 1 的路线 B

Fig.16　Synthetic Route B of **1** by Sharpless Asymmetric Epoxidation

和水解，直接制得 **1**，总步骤缩短至 10 步，总收率 11.8%（图 17）。

2012 年，陈芬儿[16]团队开发了一条经 Sharpless 不对称双羟基化制备 **1** 的新路线。**35** 经不对称双羟基化得到 **36**，经过对硝基苯磺酰氯（NsCl）选择性保护羟基得 **37**。接着经叠氮化、还原、对甲氧基苯甲酰氯保护后得到 **39**，再经还原、氟代、水解、乙酰化得到 **1**，总收率 24.2%（图 18）。该方法以高收率、高对映选择性制备了手性中间体 **36**，双羟基化配体［$(DHQ)_2PHAL$］价格不高且用量少，降低了成本。次要构型 L-*erythro*-**38** 可经过 2 步转化得到 **39**，弥补了 *dr* 值偏低的不足。

3.2 不对称 Aldol 反应法

2011 年，彭要武等[17]使用手性 Cu-Salan 催化剂，促进 **8** 与硝基乙醇的不对称 Aldol 反应，立体选择性地制得 **44**，经硝基还原后得到 **3**（图 19）。**3** 可经环合、氟代、水解后制得 **1**。该法反应收率高，立体选择性较好。

2019 年，周国朝等[18]报道了另一种 Salan 配体（Ligand 1c）用于催化 **8** 与硝基乙醇的不对称 Aldol 反应得 **44**，再经氢化后得到 **3**（图 20），再进一步制得 **1**。该方法反应条件较温和、反应时间短且手性控制较好，催化剂物质的量分数降低至 4%，具有工业化应用前景。

2020 年，陈芬儿团队[19]采用 Qin 等[20]报道的手性胺基醇配体（1d），与乙酸铜催化醛 **8** 与硝基乙醇的不对称反应，立体选择性地制备中间体 **44**（图 21）。**44** 可经氢化、环合、氟代、水解后制得 **1**。该方法报道的 Ligand 1d 容易制备，反应收率高，且产物光学纯度达 98%，但低温反应时间较长，在工业应用上有一定限制。

同年，陈芬儿团队[21]报道了一种金鸡纳生物碱衍生的脲类催化剂（Catalyst 1e）不对称合成手性噁唑烷酮，并以 17.5%的总收率得到 **1**（图 22）。**8** 与异氰酸二乙酯反应得到 **45**，水解后在连续流中非对映选择性脱羧得反式 - 噁唑烷酮酯 **47**，再经过还原、氟代、水解开环、乙酰化得 **1**。该方法路线简短，用连续流技术脱羧得到中间体 **21**，大大缩短了反应时间。

3.3 不对称催化氢化法

2012 年，彭要武等[22]报道了一种合成 **1** 的新方法。苯甲硫醚 **49** 与 3- 氯丙酰氯反应得傅 - 克反

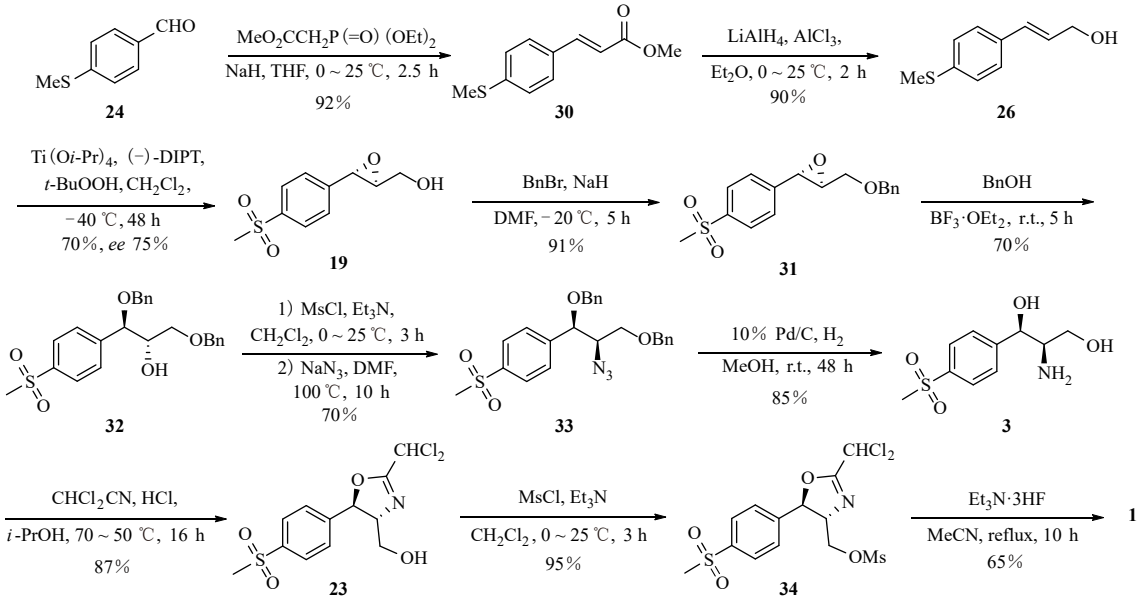


图 17 Sharpless 不对称环氧法合成 1 的路线 C

Fig.17 Synthetic Route C of **1** by Sharpless Asymmetric Epoxidation

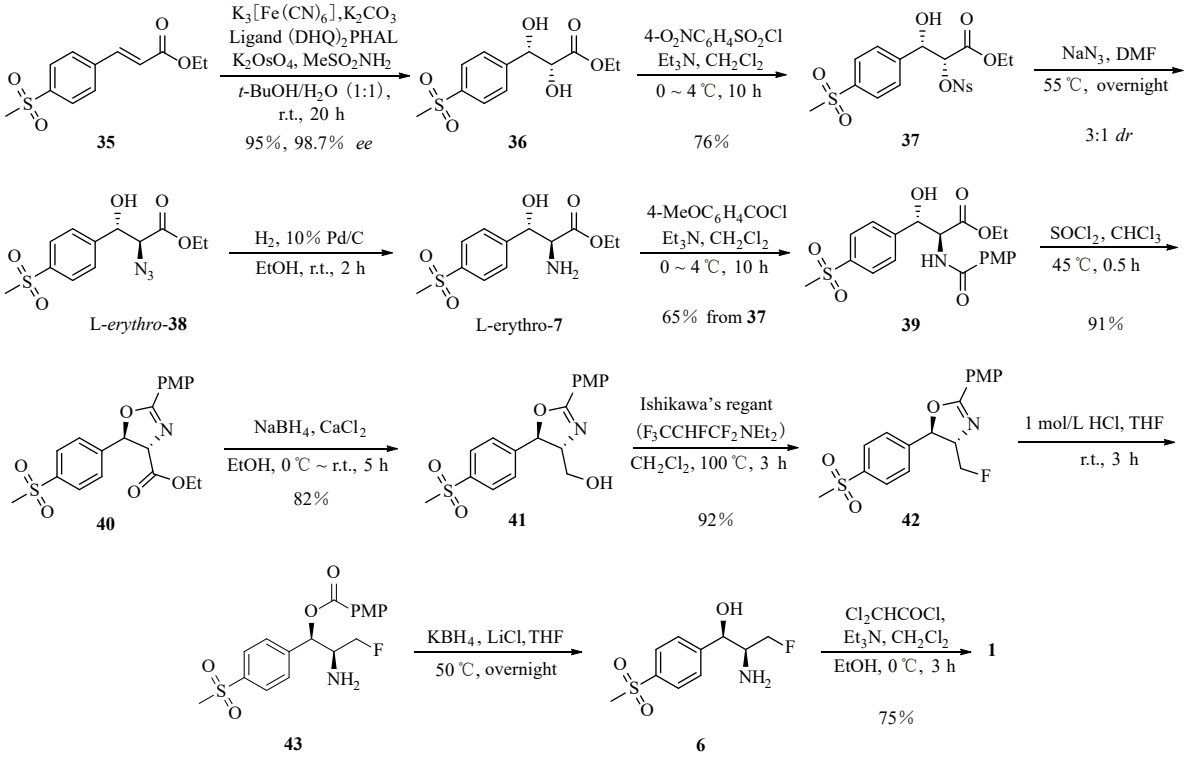


图 18　经 Sharpless 不对称双羟基化合成 1 的路线

Fig.18　Synthetic Route of **1** by Sharpless Asymmetric Dihydroxylation

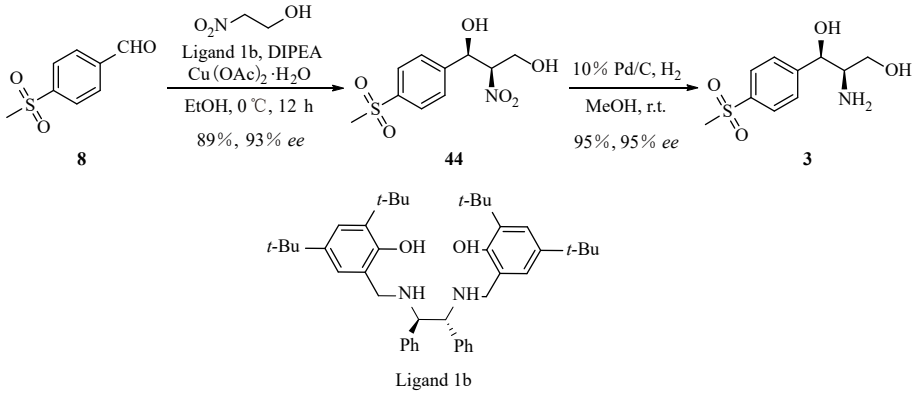


图 19　经不对称 Aldol 反应合成 3 的路线 A

Fig.19　Synthesis Route A of **3** by Asymmetric Aldol Reaction

应产物 **50**，然后经过羰基 α- 溴代、苄胺环合得到氮丙啶 **52**，再经钌催化酮的不对称氢化还原，得到手性氮丙啶 **53**，最后经氧化、氟代、脱苄、酰胺化反应得到 **1**，总收率 23.1%（图 23）。该路线用廉价易得的氟化钾代替昂贵的 Ishikawa 试剂，降低了生产成本，但不对称氢化反应产物 **53** 须重结晶纯化，导致收率偏低。

2016 年，陈芬儿团队 [23] 利用氯霉素的副产物与苯甲醛缩合制得新配体 Ligand 1f，它与钌配位后用于催化 α- 氨基 -β- 酮酸酯 **56** 的不对称氢化反应，经多步合成获得 **1**，总收率 28.0%。**56** 经不对称氢化、MsCl 保护、还原反应后获得中间体 **59**，然后发生 S_N2 构型翻转反应得到氨基醇 **60**，再经水解、脱 Boc 得甲砜胺 **3**。**3** 与对甲苯腈缩合得噁唑啉 **62**，

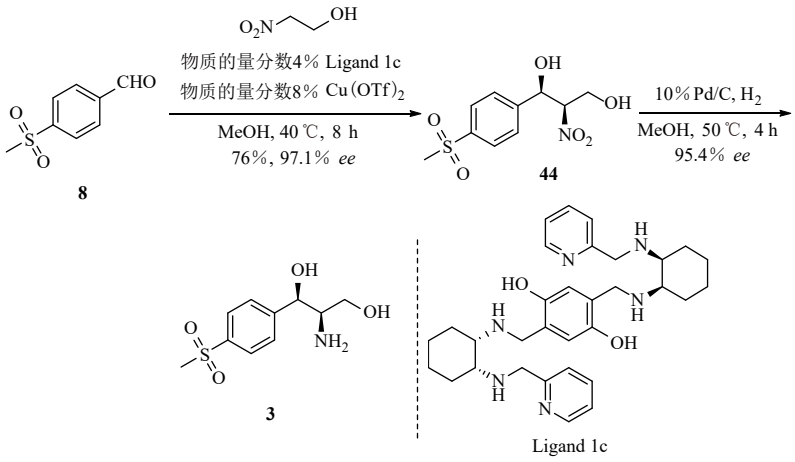


图 20 经不对称 Aldol 反应合成 3 的路线 B

Fig.20 Synthetic Route B of **3** by Asymmetric Aldol Reaction

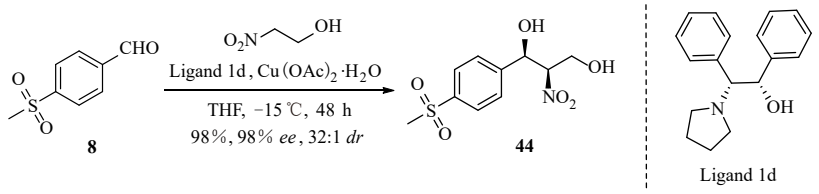


图 21 经不对称 Aldol 反应合成 44 的另一路线

Fig.21 Another Synthetic Route of **44** by Asymmetric Aldol Reaction

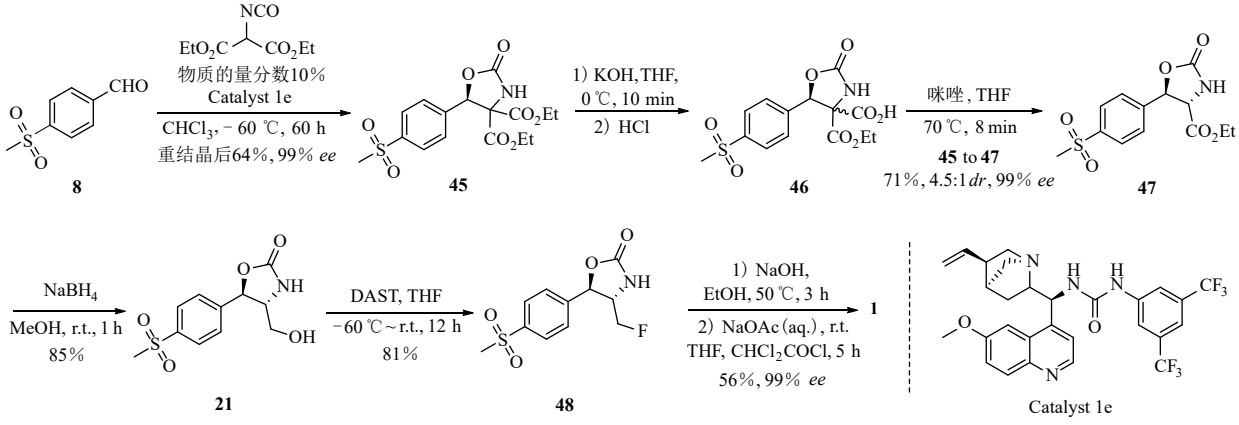


图 22 经不对称 Aldol 反应合成 1 的路线

Fig.22 Synthetic Route of **1** by Asymmetric Aldol Reaction

最后经氟代试剂 BAST 氟代、水解开环、酰胺化反应得到 **1**（图 24）。该路线每步收率较高，产物稳定，实现了副产物的综合利用。

3.4 不对称氮杂环丙烷法

2011 年，陈芬儿团队[24]报道了经不对称氮杂环丙烷化反应制备 **1** 的新方法。首先，**8** 和二苯甲胺缩合得到亚胺 **64**，经（*R*）-VANOL 催化不对称氮杂环丙烷化得到极高光学纯的 **65**，后者经还原、氟代、开环得到 **68**，最后经脱保护、酰化得到 **1**，总收率达 44.7%（图 25）。该工艺路线短，立体选择

性好，每步反应收率高，具有较好的应用前景。

2014 年，彭要武等 [25] 对他们之前的工作进行了改进。利用（*S*）- 苯乙胺诱导 **69** 关环得到手性胺氮杂环丙烷 **70**，然后经硼氢化钠还原，立体选择性获得 **71**，*de* 为 92%，再经氟代、氨基脱保护、乙酰化、构型翻转得到 **1**，总收率 38.7%（图 26）。此方法避免使用昂贵的催化剂，但工艺路线较长。

3.5　手性辅剂诱导的不对称合成

2010 年，许鹏飞小组采用樟脑衍生的亚胺内酯作手性辅剂，立体选择性地制备了 **1** 的中间体 **74**[26]，并于 2013 年完成了 **3** 的不对称合成 [27]。**8** 与手性辅剂发生不对称 Aldol 反应制得 **74**，后者经水解、还原反应得到 **3**（图 27），再进一步可制得 **1**。该方法采用手性辅剂一步构建 2 个手性中心，步骤

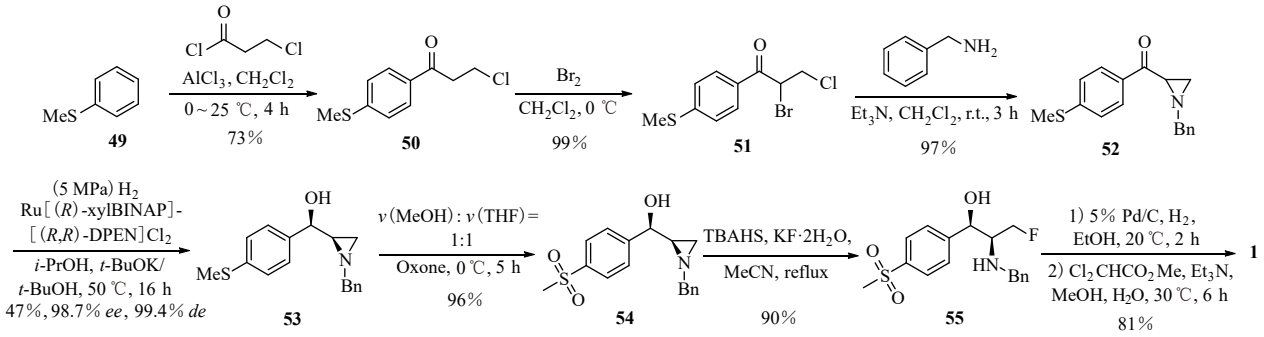


图 23　经不对称催化氢化合成 1 的路线 A

Fig.23　Synthetic Route A of **1** by Asymmetric Hydrogenation

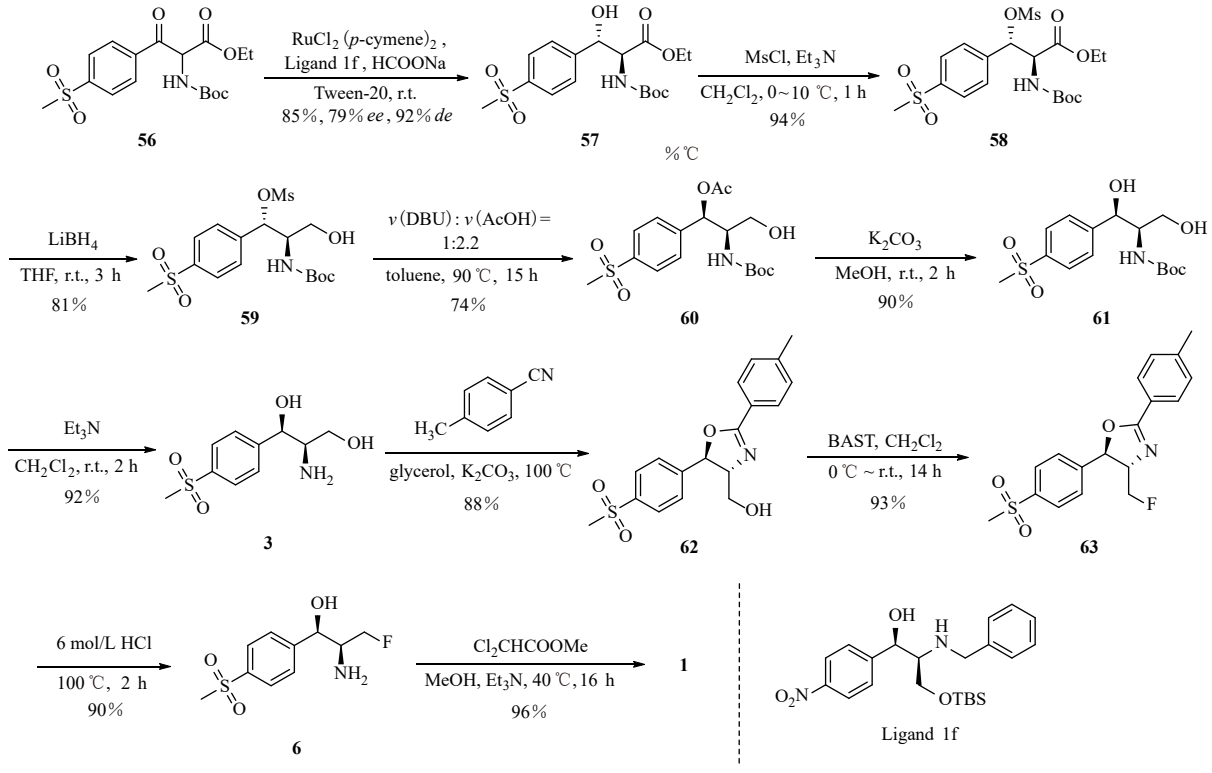


图 24　经不对称催化氢化合成 1 的路线 B

Fig.24　Synthetic Route B of **1** by Asymmetric Hydrogenation

简短，总收率较高。

2014 年，SEIPLE 等 [28] 利用手性辅剂低温诱导，得到关键中间体 **3**，并做到手性辅剂的自循环。手性氨基醇 **75** 与 Boc- 甘氨酸缩合后脱 Boc 保护得到 **76**，低温诱导不对称 Aldol 反应得 **77**，最后经硼氢化钠还原得 **3**（图 28），同时手性辅剂 **75** 可回收再利用。**3** 可进一步制得 **1**。该方法原子利用率高，手性辅剂可循环使用，回收率达到 100%，为不对称合成提供了新思路。

3.6 生物酶不对称催化

2008 年，林国强团队 [29] 用（*R*）- 羟基腈裂解酶（HNL）催化对甲巯基苯甲醛 **24** 与氢氰酸的加成反应，高立体选择性制得氰醇 **78**，重结晶后 *ee* 值高达 99%。然后经二甲氧基丙烯（MIP）保护、二异丁基氢化铝（DIBAL）还原、苄胺加成、氢氰化反应、水解脱保护得到苏式 **-80**（*dr*>20 ∶ 1）。**80** 再经环合、氰基水解、还原、氟代、*m*-CPBA 氧化、开环得化合物 **55**，进一步转化为 **1**，总收率 17.9%（图 29）。

2018 年，ZOU 等 [30] 开发了一条生物酶催化不对称合成 **1** 的路线。以对甲砜基苯甲酰氯（**86**）为原料，经甘氨酸缩合、Boc 保护、分子内苯甲酰迁

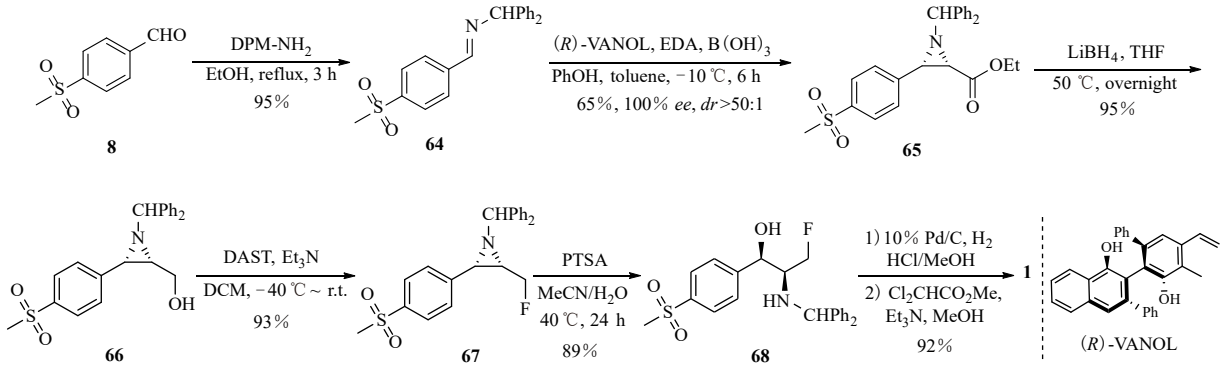


图 25 经不对称氮杂环丙烷化合成 1 的路线 A

Fig.25 Synthetic Route A of **1** by Asymmetric Azacyclopropanation

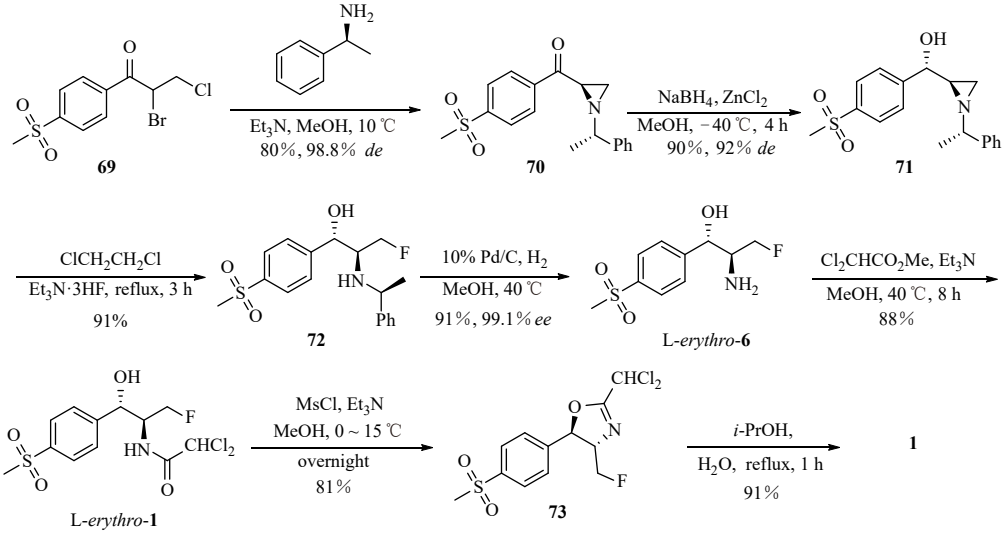


图 26 经不对称氮杂环丙烷化合成 1 的路线 B

Fig.26 Synthetic Route B of **1** by Asymmetric Azacyclopropanation

移反应后得到 β- 酮酸酯（**87**），用 KRED-02 酶催化氢化得到光学纯的 **88**，*ee* 值大于 99%，*dr* 值大于 99 ∶ 1。从 **88** 出发，ZOU 等探索了 **1** 的 3 条合成路线（图 30）。路线①：**88** 经硼氢化钠还原、MsCl 保护、碳酸钾处理后形成氮丙啶环产物 **89**，然后经氟代、脱 Boc、乙酰化后得到 **1**，总收率 25.5%。路线②：**88** 经硼氢化钠还原、氯化亚砜环合、高碘酸钠 / 三氯化钌体系氧化后得到环状硫酸盐 **91**，再经开环、氟代、脱 Boc、乙酰化后得到 **1**，总收率 27.9%。此法用 $Et_3N{\cdot}3HF$ 直接开环并氟代，具有反应路线短、安全性较好，废水量小等优点。路线③：**88** 脱保护后经二氯乙酸乙酯取代、硼氢化钠还原、高碘酸钠 / 三氯化钌体系氧化得到环状硫酸盐 **93**，最后经过开环、氟代、水解得到 **1**，总收率 13.9%。该路线中氟代反应收率过低，总收率不高。总体而言，该作者报道的生物酶催化效率较高，制得的关键中间体 **88** 纯度高、收率好，有参考价值。

2019 年，孙传民等 [31] 报道了一种生物催化法制备 **3** 的新方法。以对甲砜基苯乙酮 **94** 为原料，经溴代、氨解得到 **95**。氨基经乙酐保护、与多聚甲醛发生 Aldol 反应制得 **97**。关键步骤是用酮还原酶不对称还原 **97**，立体选择性地获得 **98**，最后碱性水解得到 **3**，*ee* 值达 100%，总收率 48.5%（图 31）。该法具有反应时间短、收率高，立体选择性高等优点。

2020 年，ZHENG 等 [32] 发现突变体 Y31H/N305R 中的 L- 苏氨酸醛缩酶（LTA）催化效果很好（图 32）。研究表明，在反应体系中添加 DMF 可促

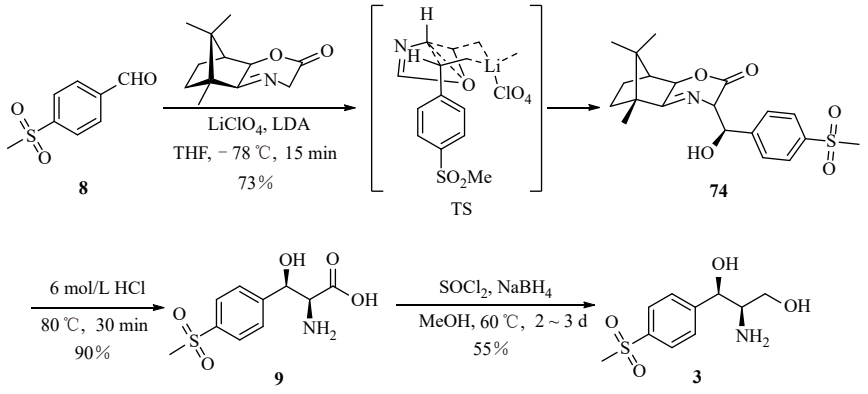


图 27　经手性辅剂诱导不对称合成 3 的路线 A

Fig.27　Asymmetric Synthetic Route A of **3** by Chiral Auxiliary Induction

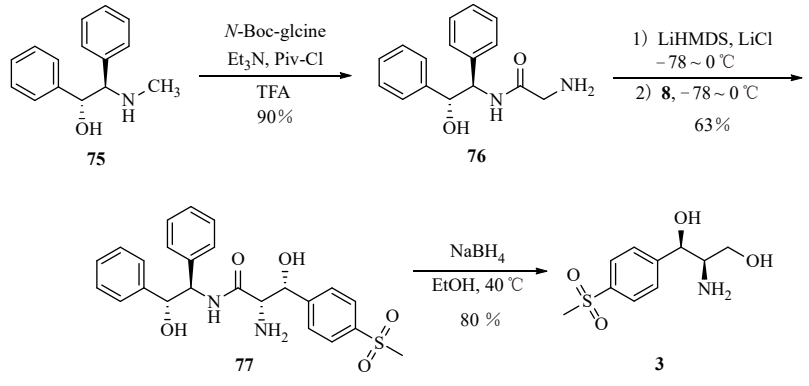


图 28　经手性辅剂诱导不对称合成 3 的路线 B

Fig.28　Asymmetric Synthetic Route B of **3** by Chiral Auxiliary Induction

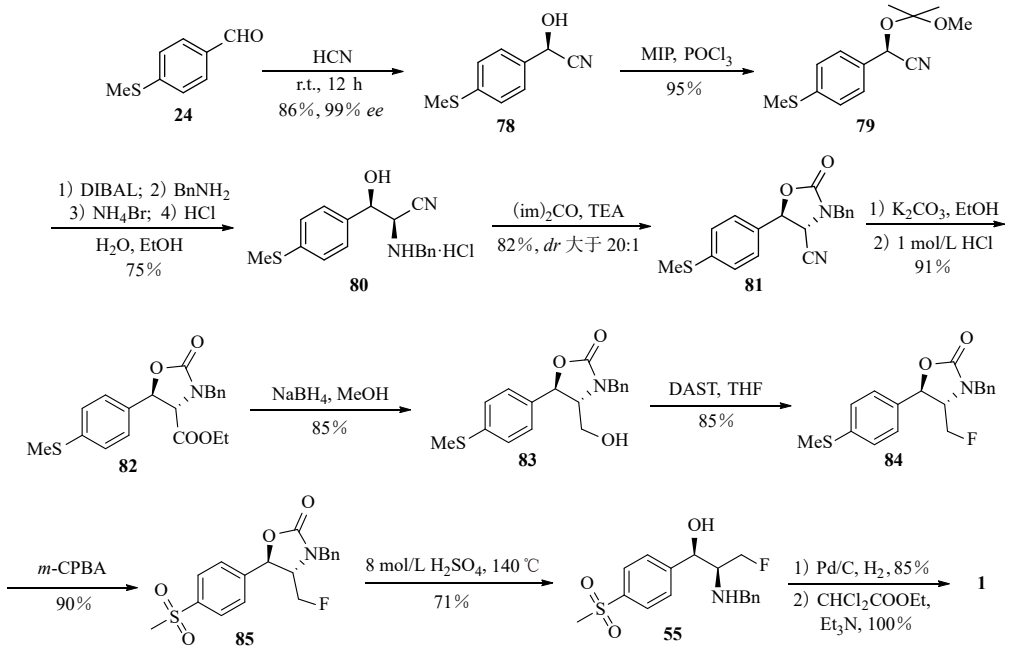


图 29 （*R*）- 羟基腈裂解酶催化不对称合成 1 的路线

Fig.29 Asymmetric Synthetic Route of **1** by（*R*）-Hydroxynitrile Lyase Catalysis

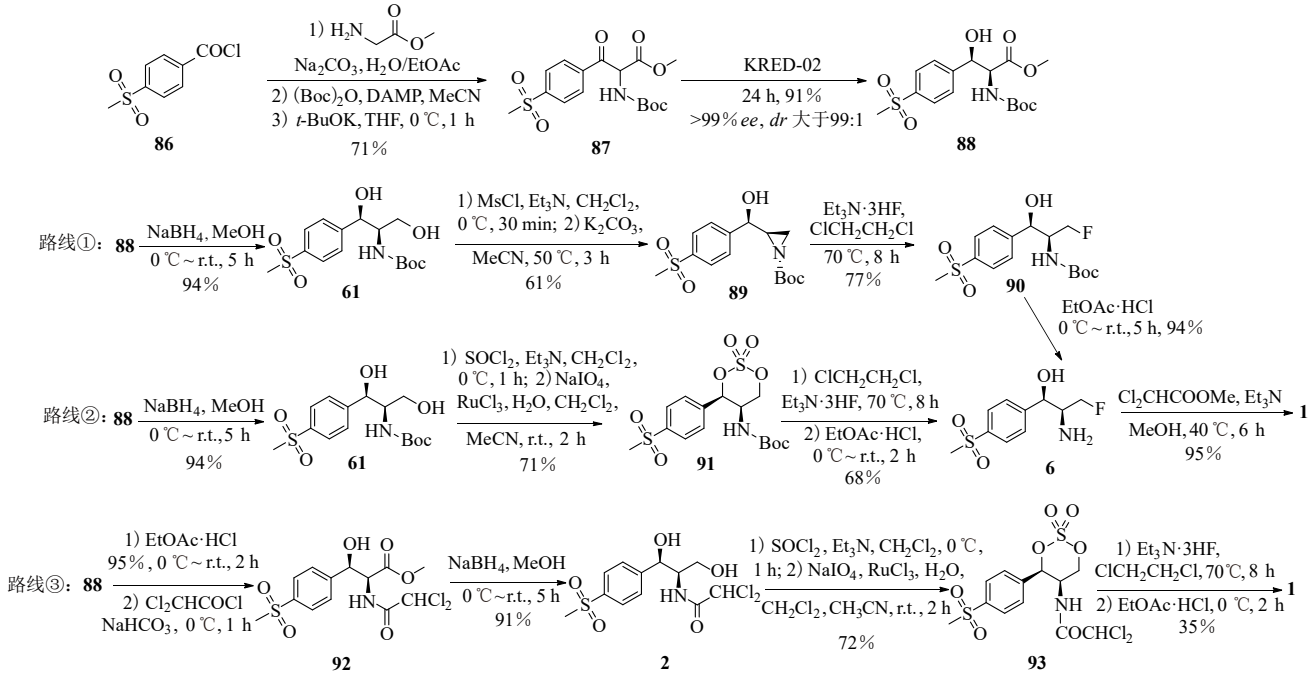


图 30 KRED-02 酶催化不对称合成 1 的路线

Fig.30 Asymmetric Synthetic Routes of **1** by Lyase KRED-02 Catalysis

进 **8** 的溶解，同时改变酶活性中心的微环境，使得 Y31H/N305R 位点的刚性增大，与底物镶嵌更稳定，从而大幅度提高反应的立体选择性，同时该酶促反应时间较短，转化率达 87.2%，产物 D-*threo*-**9** 的

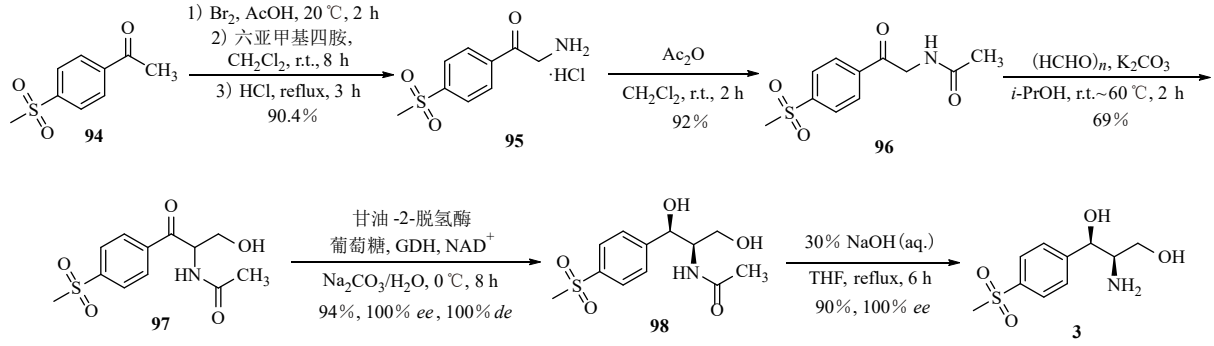


图 31　甘油 -2- 脱氢酶催化不对称合成 3 的路线

Fig.31　Asymmetric Synthetic Route of **3** by Glycerol-2-dehydrogenase Catalysis

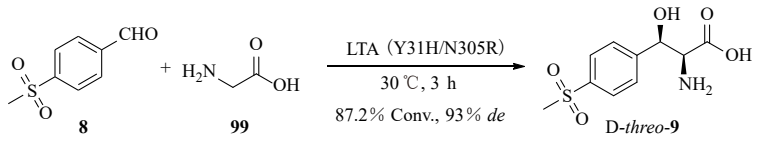


图 32　L- 苏氨酸醛缩酶催化不对称合成 D-*threo*-9 的路线

Fig.32　Asymmetric Synthetic Route of D-*threo*-**9** by L-threonine Aldolase Catalysis

de 值达 93%。D-*threo*-**9** 可经多步反应后制得 **1**。

4　总结与展望

1 作为第三代酰胺醇类抗菌药，在氯霉素类大家族中具有极高的研究价值和应用前景。本研究分析比较了 **1** 的各种合成方法，手性原料法存在原料昂贵、能耗高、收率低等缺点，目前已被淘汰；化学拆分法适用于工业生产，但大量铜盐废水难以处理，不符合绿色发展理念；酶拆分法较清洁，但拆分收率不高，个别方法尚需进一步构型转化；Sharpless 不对称环氧化法效率偏低，反应路线较长，原子利用率较低；手性助剂法需要低温诱导，能耗较高；不对称催化氢化法符合绿色化学的要求，但目前普遍使用贵金属钌催化剂，导致原料成本偏高。和上述方法相比，不对称酶催化法和不对称 Aldol 反应法原子利用率高、路线较为简短，具有工业化应用前景。各种氟代试剂的特点如下：二烷胺基三氟化硫化合物 DAST 和 BAST 有条件温和、收率较高、反应选择性好等优点，但对水敏感，BAST 的热稳定性比 DAST 高；PPDA 试剂的使用条件温和，有优良的产率及官能团兼容性，缺点是去氧氟化过程中伴随醚及酰胺等副产物的生成，同时成本较高；三乙胺三氟化氢试剂具有无腐蚀性、安全性高、成本低廉等优点，有一定应用前景。本综述也可为从事不对称合成研究的读者提供参考。

参考文献：

[1]　孙继超, 陈　晨, 张东辉, 等. 氟苯尼考的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2020, **48**(20): 31-36.

[2]　NAGABHUSHAN T L. 1-Aryl-2-acylamido-3-fluoro-1-propanols, methods for their use as antibacterial agents and compositions useful therefor: US, 4235892 [P]. 1980-11-25.

[3]　GREGORY W A. Separation of phenyl-serines: US, 2816915 [P]. 1957-12-17.

[4]　董顺康, 张如璧, 高蕴玉, 等. 苯丝氨酸路线合成甲砜霉素[J]. 医药工业, 1979, **10**(5): 3-5.

[5]　韩玉英, 宋　健, 冯荣秀, 等. DL-苏式-对甲砜基苯丝氨酸乙酯的合成及拆分[J]. 精细化工, 2011, **28**(6): 599-602.

[6]　颜国和, 胡仲侃. 甲砜霉素合成中的*L*-(－)-苏式-对甲砜基苯基丝氨酸乙酯消旋工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 1992, **23**(10): 433-436.

[7]　李叶芝, 黄化民. *DL*-苏式-对甲砜基苯基丝氨酸酯拆分: 中国, 1302798A [P]. 2001-07-11.

[8] 葛平宇. D-苏式-对甲砜基苯丝氨酸乙酯的合成及工艺研究[D]. 青岛: 青岛科技大学硕士学位论文, 2020.

[9] LIU J Q, ODANI M, DAIRI T, *et al*. A new route to *L*-threo-3-[4-(methylthio)phenylserine], a key intermediate for the synthesis of antibiotics: recombinant low-specificity *D*-threonine aldolase-catalyzed stereospecific resolution [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 1999, **51**: 586-591.

[10] 郭 锐, 范永仙, 陈小龙. 脂肪酶不对称水解兽药中间体对甲砜基苯丝氨酸乙酯的初步研究[J]. 浙江农业科学, 2012, **8**: 1197-1200.

[11] 高建保, 王丽丽, 胡佳鹏, 等. 一种*D*-对甲砜基苯丝氨酸乙酯的制备方法: 中国, 108642120 [P]. 2018-10-12.

[12] MCCOMBIE S W, NAGABHUSHAN T L. Cyclofunctionalization reactions of epoxy alcohol derivatives. 3. Cyclization - acyl migration of *N*-benzoylcarbamates to stereodefined oxazolidinones. A new, diastereospecific route to thiamphenicol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**(45): 5395-5398.

[13] WU G Z, SCHUMACHER D P, TORMOS W, *et al*. An improved industrial synthesis of florfenicol plus an enantioselective total synthesis of thiamphenicol and florfenicol [J]. *J Org Chem*, 1997, **62**(9): 2996-2998.

[14] LI F, WANG Z H, ZHAO L, *et al*. An efficient enantioselective synthesis of florfenicol via a vanadium-catalyzed asymmetric epoxidation [J]. *Tetrahedron: Asymm*, 2011, **22**(12): 1337-1341.

[15] LI F, WANG Z H, ZHAO L, *et al*. A facile and efficient asymmetric synthesis of florfenicol [J]. *Synlett*, 2011, (19): 2883-2885.

[16] WANG Z H, ZHENG C, LI F, *et al*. An efficient enantioselective synthesis of florfenicol based on Sharpless asymmetric dihydroxylation [J]. *Synthesis*, 2012, **44**(5): 699-704.

[17] 彭要武, 田文敬, 孙智英. 氟苯尼考中间体(1*R*,2*R*)-2-氨基-1-(4-(甲砜基)苯基)-1,3-丙二醇的合成方法: 中国, 101931927 [P]. 2011-01-12.

[18] 周国朝, 钟旭辉, 张治国, 等. 一种氟苯尼考中间体的制备方法: 中国, 110156645 [P]. 2019-08-23.

[19] 陈芬儿, 董 琳, 夏应奇, 等. 一种(1*R*,2*R*)-硝基醇类化合物的合成方法: 中国, 110878024 [P]. 2020-03-13.

[20] QIN D D, YU W, ZHOU J D, *et al*. *syn*- And enantioselective Henry reactions of aliphatic aldehydes and application to the synthesis of safingol [J]. *Chemistry*, 2013, **19**(49): 16541-16544.

[21] LIU J, LI Y, KE M, *et al*. Unified strategy to amphenicol antibiotics: asymmetric synthesis of (–)-chloramphenicol, (–)-azidamphenicol, and (+)-thiamphenicol and its (+)-3-floride [J]. *J Org Chem*, 2020, **85**(23): 15360-15367.

[22] 彭要武, 田文敬, 孙智英. 氟苯尼考的手性合成方法: 中国, 102827042 [P]. 2012-12-19.

[23] WANG X, XU L, YAN L J, *et al*. Catalytic asymmetric transfer hydrogenation/dynamic kinetic resolution: an efficient synthesis of florfenicol [J]. *Tetrahedron*, 2016, **72**(14): 1787-1793.

[24] WANG Z, LI F, ZHAO L, *et al*. An efficient enantioselective synthesis of florfenicol via asymmetric aziridination [J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**(47): 9199-9203.

[25] 彭要武, 田文敬, 叶 青, 等. 氟苯尼考的合成方法: 中国, 103936638 [P]. 2014-07-23.

[26] LUO Y C, ZHANG H H, WANG Y, *et al*. Synthesis of α-amino acids based on chiral tricycloiminolactone derived from natural (+)-camphor [J]. *Accounts Chem Res*, 2010, **43**(10): 1317-1330.

[27] LI Q, ZHANG H, LI C, *et al*. Stereoselective synthesis of (–)-chloramphenicol, (+)-thiamphenicol and (+)-sphinganine via chiral tricyclic iminolactone [J]. *Chin J Chem*, 2013, **31**(1): 149-153.

[28] SEIPLE I B, MERCER J, SUSSMAN R, *et al*. Stereocontrolled synthesis of *syn*-β-hydroxy-α-amino acids by direct aldolization of pseudoephenamine glycinamide [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, **53**(18): 4642-4647.

[29] LU W, CHEN P, LIN G. New stereoselective synthesis of thiamphenicol and florfenicol from enantiomerically pure cyanohydrin: a chemo-enzymatic approach [J]. *Tetrahedron*, 2008, **64**(33): 7822-7827.

[30] ZOU J, NI G, TANG J, *et al*. Asymmetric synthesis of florfenicol by dynamic reductive kinetic resolution with ketoreductases [J]. *Eur J Org Chem*, 2018, (36): 5044-5053.

[31] 孙传民, 程占冰. 一种氟苯尼考中间体的制备方法: 中国, 109797174 [P]. 2019-05-24.

[32] ZHENG W, CHEN K, WANG Z, *et al*. Construction of a highly diastereoselective Aldol reaction system with *L*-threonine aldolase by computer-assisted rational molecular modification and medium engineering [J]. *Org Lett*, 2020, **22**(15): 5763-5767.