研究论文

（*R*）-3- 氨基丁醇的合成工艺优化

陈港生[1,2]，郭 珩[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有限公司，上海 201203）

摘要：（*R*）-3- 氨基丁醇［（*R*）-**1**］是合成多个药物的关键中间体，其合成工艺优化有重要意义。参照专利，以（*R*）-α- 苯乙胺［（*R*）-**3**］为手性助剂，终产品为（*S*）-3- 氨基丁醇。改用（*S*）-**3**，与 4- 羟基 -2- 丁酮（**2**）反应，在氢气、雷尼镍作用下制得（*R*）-3-［［（*S*）-1- 苯乙基］氨基］-1- 丁醇［（*R*）-**5**］与（*S*）-**5**，制备其盐酸盐，再用乙醇和乙酸乙酯（体积比 3∶1）混合溶液重结晶，得到 **5** 盐酸盐，用氢氧化钠水溶液游离、乙酸异丙酯萃取得到 **5**，经钯炭、甲酸铵脱除苄基得到 **1**。优化后 **1** 的总收率为 56.04%（以 **2** 计），化学纯度 98.5%，*ee* 值 99%，适合工业化生产。

关键词：药物中间体；（*R*）-3- 氨基丁醇；（*S*）-α- 苯乙胺；4- 羟基 -2- 丁酮

中图分类号：TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2023）12-1713-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.004

Optimized Synthetic Process of（*R*）-3-Aminobutanol

CHEN Gangsheng[1,2], GUO Heng[2], ZHANG Fuli[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: （*R*）-3-aminobutanol［（*R*）-**1**］ was a versatile intermediate of several drugs, and it was of great significance to optimize its synthetic process. According to a patent, the final product was （*S*）-3-aminobutanol instead of the required （*R*）-product if prepared with （*R*）-α-phenethylamine［（*R*）-**3**］ as the chiral auxiliary agent. So, with （*S*）-**3** as the chiral auxiliary agent, compound （*R*）-3-［［（*S*）-1-phenylethyl］amino］butan-1-ol［（*R*）-**5**］ and （*S*）-**5** were prepared by the reductive amination of 4-hydroxy-2-butanone（**2**）, and then （*R*）-**5** and （*S*）-**5** were transformed into the corresponding hydrochlorides. After that, compounds **5** hydrochloride was isolated by recrystallization with a mixed solvent of ethanol and ethyl acetate（volume ratio=3∶1）. After alkalization, compound **5** was underwnt the de-benzylation with palladium charcoal and ammonium formate to obtain compound **1** with a total yield of 56.04%（based on **2**）, a purity of 98.5% and *ee* of 99%.

Key Words: drug intermediate; （*R*）-3-aminobutanol; （*S*）-α-phenethylamine; 4-hydroxy-2-butanone

（*R*）-3- 氨基丁醇［（*R*）-**1**］在有机合成中广泛应用[1]。例如，（*R*）-**1** 是抗肿瘤药物 4- 甲基环磷酰胺的关键中间体[2]；也可衍生为 β- 内酰胺，是合成青霉烯类抗菌药的重要中间体[3]；不仅如此，（*R*）-**1** 还是构建抗艾滋病药度鲁特韦的手性六元环[4]、抗失眠药苏沃雷生的七元含氮杂环[5]以及抗肿瘤药塞曲替尼的含氮手性大环的关键原料[6]。因此，研究并优化（*R*）-**1** 的工业合成路线有着重要意义。

（*R*）-**1** 的合成路线主要有以下 4 种。路线一：4- 羟基 -2- 丁酮（**2**）还原胺化制得 **1** 的消旋体[7]，用拆分剂（*S*）- 扁桃酸拆分得到（*R*）-**1**（图 1），纯度 99.9%，*ee* 值达 99.9%。但该路线收率较低，仅为 28%（以 **2** 计）。

收稿日期：2023-04-06

作者简介：陈港生（1997—），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，从事药物合成工艺研究与开发。

E-mail：zhangfulisipi@126.com

路线二：以（*R*）-α- 苯乙胺［（*R*）-**3**］为原料[8]，与乙酰乙酸乙酯缩合烯胺化，再经硼氢化钠与乙酸还原、成盐，通过 2 次重结晶得（*R*）-3-［［（*R*）-1- 苯乙基］氨基］丁酸乙酯，经硼氢化钠与氯化锌还原、钯碳和 25% 甲铵水作用下脱苄，（*S*）- 扁桃酸拆分后得到（*R*）-**1**（图 2），总收率为 40.29%（以乙酰乙酸乙酯计），纯度 99.8%，*ee* 值达 100%。该路线的起始原料乙酰乙酸乙酯便宜易得，但反应步骤长，需 2 次重结晶提升 *ee* 值，收率较低，较难实现工业化生产。

路线三：专利[9]报道，以 **2** 和（*R*）-**3** 为起始原料，通氢气，在雷尼镍催化下进行不对称还原胺化，得（*R*）-3-［［（*R*）-1- 苯乙基］氨基］-1- 丁醇［（*R*）-**4**］和（*S*）-**4** 一对非对映异构体，经拆分剂酒石酸拆分、钯炭氢气脱除苄基，得到 **1**（图 3），收率 23.93%（以 **2** 计）纯度 99.0%，*ee* 值达 99.3%。该路线虽然合成步骤短、操作简单，但总收率低，有 2 步反应需高压条件，工业化生产具有一定的安全隐患。

路线四：文献[10]报道，以 **2** 和异丙胺为原料，通过从红细菌属中提取的 *R*- 转氨酶（RbTA）催化，经不对称还原胺化，一步法制得（*R*）-**1**，收率 83%（以 **2** 计），纯度大于 99%，*ee* 值大于 99%（图 4）。该路线使用生物酶催化，选择性好，符合绿色化学工艺。但 RbTA 价格昂贵，且 **2** 的浓度低（不能超过 20 g/L），较难实现工业化生产。

本研究在路线三的基础上对（*R*）-**1** 的合成工艺进行优化，如图 5 所示。以（*S*）-**3** 和 **2** 为原料，通氢气，在雷尼镍的作用下得（*R*）-3-［［（*S*）-1- 苯乙基］-氨基］-1- 丁醇［（*R*）-**5**］和（*S*）-**5**，用氯化氢的乙酸乙酯溶液调至 pH 1 左右，成相应盐酸盐，用乙醇和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）重结晶得到 **5** 盐酸盐，溶于水中经氢氧化钠水溶液游离、乙酸异丙酯萃取得（*R*）-**5**，经钯炭、甲酸铵（5 eq）于回流常压下脱苄基得（*R*）-**1**，总收率为 56.04%（以 **2** 计），纯

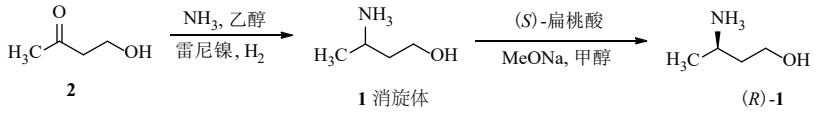


图 1　（*R*）-1 的文献合成路线一

Fig.1　Synthetic Route 1 of Compound（*R*）-**1** in the Literature

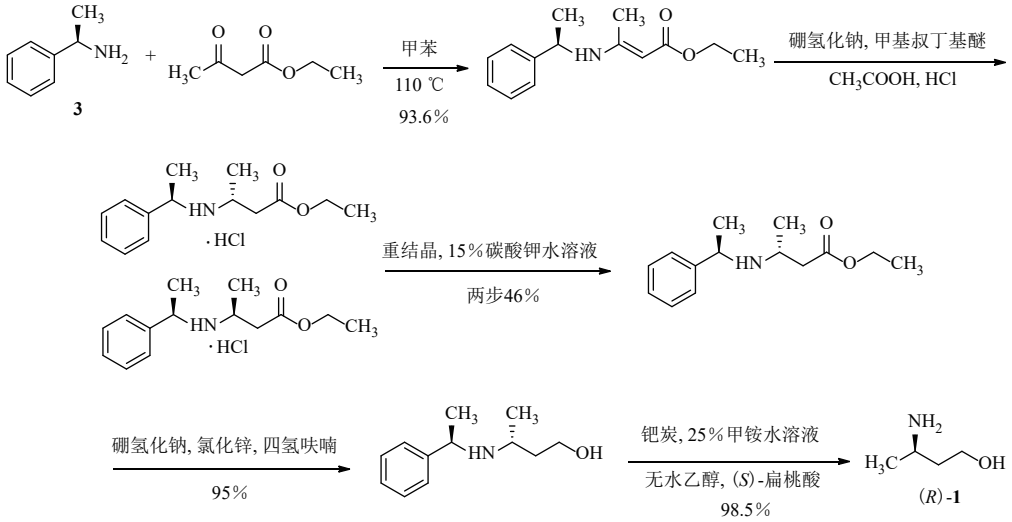


图 2　（*R*）-1 的文献合成路线二

Fig.2　Synthetic Route 2 of Compound（*R*）-**1** in the Literature

度 98.5%，*ee* 值大于 99%。总收率比专利 [9] 提升 32%。

本研究对（*R*）**-1** 的合成工艺进行了优化，较路线三作了以下 4 点改进。

①以（*S*）**-3** 为手性助剂。重复专利 [9] 发现，以（*R*）**-3** 为手性助剂得到的终产品比旋度为［α］$_D^{25}$ 10.92°（*c* 5，乙醇），与（*R*）**-1** 报道的比旋度［文献：［α］$_D^{25}$ －11°（*c* 5，乙醇）[11]，［α］$_D^{25}$ －11.2°（*c* 5.1，乙醇）[2]］方向相反，而与（*S*）**-1** 报道的比旋光度［［α］$_D^{25}$ 10.3°（*c* 5，乙醇）[11]］方向相同。因此，将手性助剂更换成（*S*）**-3**，可得终产物（*R*）**-1**。

②合成 **5** 的反应，将 50 μm 雷尼镍更换成 380 ～ 830 μm（20 ～ 40 目）雷尼镍，优化反应条件为压力 1 013.25 kPa（10 atm）和温度 30 ℃，较路线三［4 053 kPa（40 atm）和 50 ℃］能耗较低，且操作安全。

③以乙酸异丙酯作为萃取溶剂。参考专利 [9] 用乙酸乙酯萃取 **5**，在实际操作中发现效果不好，体系出现乳化现象。改用乙酸异丙酯作为萃取溶剂，

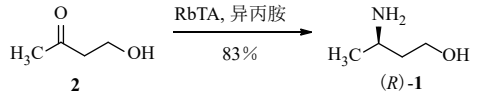


图 4 （*R*）-1 的文献合成路线四

Fig.4 Synthetic Route 4 of Compound（*R*）**-1** in Literature

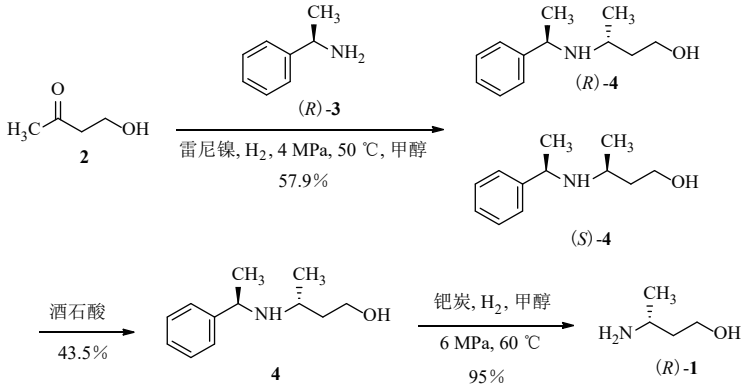


图 3 （*R*）-1 的文献合成路线三

Fig.3 Synthetic Route 3 of Compound（*R*）**-1** in the Literature

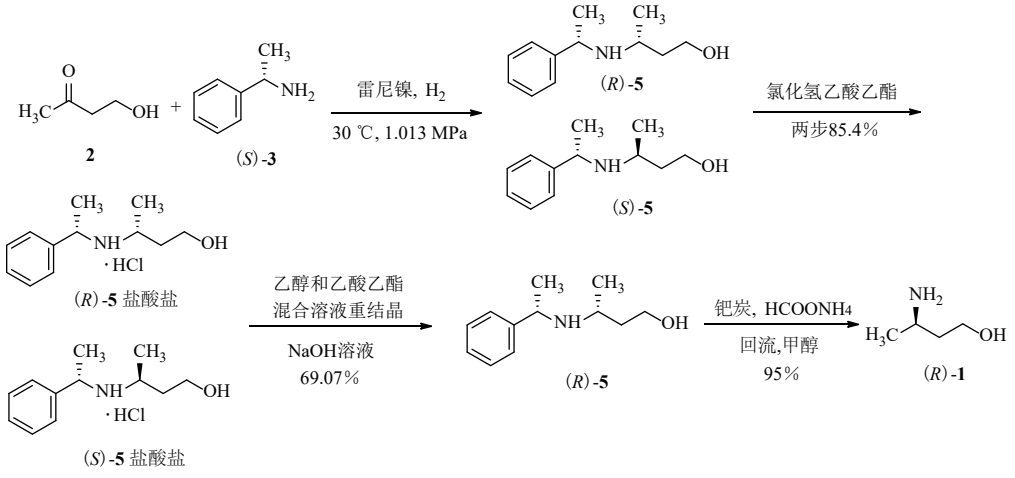


图 5 （*R*）-1 的合成工艺改进

Fig.5 The Improved Synthetic Route of（*R*）**-1**

则无乳化现象发生。

④钯炭 / 甲酸铵体系脱除苄基，反应条件更温和。

实验部分

仪器：岩征仪器 YZQR-500-316L 型氢化釜；Thermo Fisher Trace 1310 型气相色谱仪；Thermo Fisher Ultimate 3000 型高效液相色谱仪；上海精密科学仪器申光 WZZ-2B 自动旋光仪。

(*R*)-3-[[(*S*)-1- 苯乙基] 氨基]-1- 丁醇 [(*R*)-5] 和 (*S*)-5 非对映异构体混合物

向 500 mL 反应瓶中加入 **2**(13.20 g，0.15 mol)、(*S*)-**3**(18.16 g，0.15 mol) 和乙醇 (260 mL)，于 25 ℃搅拌 0.5 h，移至 500 mL 氢化釜，加入 20 ～ 40 目雷尼镍 (19.80 g)，氢气置换 3 次，于 30 ℃ / 氢压 1 013 kPa 搅拌反应 72 h，GC 法 [色谱柱 Agilent DB-624 柱 (1.8 μm×320 μm，30 m)；进样口温度 240 ℃；检测器 氢火焰离子化检测器 (FID)；检测器温度 240 ℃；分流比 10.0；载气流速 1.0 mL/min；柱温 起始 70 ℃保持 5 min，后以 10 ℃ /min 的速率升至 240 ℃] 跟踪反应。滤除雷尼镍，滤饼用乙醇冲洗 (30 mL×3)，冲洗液合并滤液后减压蒸除溶剂，剩余透明黄色油状物 (30.10 g)，用 4 mol/L 氯化氢的乙酸乙酯溶液调至 pH 1 左右，有白色固体析出，过滤，滤饼于 40 ℃烘干，得白色固体 (29.41 g，85.4%)，即 (*R*)-**5** 盐酸盐和 (*S*)-**5** 盐酸盐的混合物。下步反应备用。

(*R*)-3-[[(*S*)-1- 苯乙基] 氨基]-1- 丁醇 [(*R*)-5]

上述白色固体 (29.41 g) 溶于乙醇和乙酸乙酯 (体积比 3 ∶ 1) 混合溶液 (100 mL) 中，升至 65 ℃，固体溶清，缓慢降至 25 ℃，有白色固体析出，过滤，滤饼于 40 ℃烘干得白色固体 (20.81 g，70.7%)，即 **5** 盐酸盐，溶于水 (150 mL) 中，用 4 mol/L 氢氧化钠溶液调节至 pH 14，用乙酸异丙酯 (80 mL×3) 萃取，有机相经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液浓缩至干，得淡黄色透明油状物，即化合物 (*R*)-**5**(17.10 g，97.7%)，经 GC 法 (条件同上) 测定纯度 98.6%，*de* 值为 99%。^{1}H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ: 7.33 ～ 7.43(m, 5H), 4.48(q, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.68(dt, *J*=10.7、5.2 Hz, 1H), 3.59(ddd, *J*=11.1、8.6、4.3 Hz, 1H), 3.23 ～ 3.28(m, 1H), 3.21(p, *J*=1.6 Hz, 2H), 1.90(ddt, *J*=13.8、8.6、5.1 Hz, 1H), 1.67(dddd, *J*=14.3、7.6、5.4、4.3 Hz, 1H), 1.58(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.22(d, *J*=6.7 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 194.10[M+H]$^+$。

(*R*)-3- 氨基丁醇 [(*R*)-1]

向 250 mL 反应瓶中加入 (*R*)-**5**(17.10 g，0.09 mol)、甲酸铵 (28.35 g，045 mol)、10% 钯炭 (3.85 g) 和甲醇 (170 mL) 搅拌混匀，升温至回流反应 3 h，HPLC 法 [色谱柱 X-Bridge C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，3.5 μm)；流动相 1% 磷酸水和乙腈 (体积比 95 ∶ 5)；柱温 30 ℃；检测波长 204 nm；流速 1.0 mL/min；保留时间 28.525 min] 跟踪反应。室温滤除钯炭，用甲醇 (30 mL×3) 冲洗滤饼，冲洗液合并滤液后减压蒸除溶剂，剩余黄色透明油状物 (*R*)-**1**(7.58 g，95.0%)。经 GC 法 (条件同上) 测定纯度 98.5%。旋光度为 $[\alpha]_D^{25}$ －10.58°(*c* 5，乙醇)[文献 [10]：$[\alpha]_D^{25}$ －11°(*c* 5，乙醇)]。^{1}H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ: 3.66(qt, *J*=10.9、6.4 Hz, 2H), 3.04(h, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.53 ～ 1.62(m, 2H), 1.11(d, *J*=6.4 Hz, 3H)；ESI-MS(*m*/*z*): 90.10[M+H]$^+$。

ee 值测定方法：将 (*R*)-**1**(0.13 g，0.001 44 mol)、Marfey 试剂 (0.1 g，0.000 37 mol，上海百灵威化学技术有限公司)、乙腈 (3 mL)、二甲亚砜 (10 mL) 和 1 mol/L 碳酸氢钠溶液 (3.6 mL) 加至 50 mL 反应瓶，于 40 ℃下反应 2 h，*ee* 值 99% [HPLC 归一化法：色谱柱 X-Bridge C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，3.5 μm)；流动相 0.1% 三乙胺水 (磷酸调至 pH 3) 和甲醇 (体积比 60 ∶ 40)；柱温 30 ℃；检测波长 340 nm；流速 0.6 mL/min。保留时间 22.641 min，异构体保留时间 19.263 min]。

参考文献：

[1] 邵梅琪．3-氨基丁醇检测和生物拆分方法的初步研究 [D]．杭州: 浙江工业大学硕士毕业论文, 2018.

[2] KINAS R, PANKIEWICZ K, STEC W J, *et al*. Synthesis and absolute configuration of the optically active forms of 2-[bis(2-chloroethyl)amino]-4-methyltetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorine-2 oxide(4-methylcyclophosphamide)

［J］. *J Org Chem*, 1977, **42**(9): 1650-1652.

［3］ SHONO T, KISE N, SANDA F, *et al*. New synthesis of β-amino acids by nucleophilic addition of enolate anions to *N*-methoxycarbonylimines generated from α-methoxy carbamates1［J］. *Tetrahedron Lett*, 1988, **29**(2): 231-234.

［4］ 张建礼, 李宗涛, 王 朋, 等. 度鲁特韦合成路线图解[J]. 中国卫生标准管理, 2016, **7**(13): 125-127.

［5］ CHEN Y, ZHOU Y, LI J, *et al*. Facile synthesis of suvorexant, an orexin receptor antagonist, via a chiral diazepane intermediate［J］. *Chin Chem Lett*, 2015, **26**(1): 103-107.

［6］ CHEN W, FENG J C, WEI L, *et al*. Intermediate compound of TRK kinase inhibitor compound and preparation method: WO, 2020108415A1［P］. 2020-06-04.

［7］ 李一清, 李振奇, 李天新. 一种制备(*R*)-3-氨基丁醇的方法: 中国, 110668958A［P］. 2020-01-10.

［8］ 毛龙飞, 郭 敏, 毛 伸, 等. (*R*)-3-氨基丁醇的合成研究［J］. 化学研究与应用, 2017, **29**(10): 1544-1548.

［9］ 娄斌辉, 陈晓阳, 陈志荣, 等. 一种(*R*)-3-氨基丁醇的制备方法: 中国, 107805205A［P］. 2018-03-16.

［10］ LI F L, LIANG Y X, WEI Y W, *et al*. Biochemical and structural characterization of an (*R*)-selective transaminase in the asymmetric synthesis of chiral hydroxy amines［J］. *Adv Synth Catal*, 2021, 363(19): 4582-4589.

［11］ 叶宏灿, 魏河海. 一种3(R)/(S)-氨基丁醇-1-丁醇的制备方法: 中国, 105001098A［P］. 2015-10-28.

广告索引

封二：Sievers 分析仪（威立雅）

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司

1730 页：公益广告