

Suzuki-Miyaura 偶联反应在沙丁胺醇合成中的应用

陈丽平¹, 仇中选², 李振鹏¹, 王跃兴¹, 黄龙江^{1*}

(1. 青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042; 2. 青岛职业技术学院 生物与化工学院, 山东 青岛 266555)

摘要: 以 5-溴水杨醛为起始原料, 经还原、苄基保护、Suzuki-Miyaura 偶联、双键加成、亲核取代、钯碳还原反应合成了沙丁胺醇, 反应总收率为 56.0% (以 5-溴水杨醛计)。并对关键的 Suzuki-Miyaura 偶联反应条件进行了优化, 获得最优的反应条件为: $n[1\text{-苄氧基-2-苄氧甲基-4-溴苯(II)}] : n(\text{乙烯基三氟硼酸钾}) : n(\text{氯化钯}) : n(\text{三苯基膦}) : n(\text{碳酸铯}) = 1 : 1.2 : 0.02 : 0.06 : 2$, $V(\text{四氢呋喃}) : V(\text{水}) = 9 : 1$ 混合液为溶剂, 中间体 II 浓度为 0.5 mol/L, 回流反应 12 h, 在该条件下 1-苄氧基-2-苄氧甲基-4-乙烯基苯(III)收率为 91%。中间体及产物的结构经 HRMS、¹HNMR、¹³CNMR 确证。

关键词: 沙丁胺醇; Suzuki-Miyaura 偶联; 5-溴水杨醛; 乙烯基三氟硼酸钾; 精细化工中间体

中图分类号: O622 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 08-1716-06

Application of Suzuki-Miyaura coupling reaction in the synthesis of salbutamol

CHEN Liping¹, QIU Zhongxuan², LI Zhenpeng¹, WANG Yuexing¹, HUANG Longjiang^{1*}

(1. School of Chemical Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, Shandong, China;
2. School of Biological & Chemical Engineering, Qingdao Technical College, Qingdao 266555, Shandong, China)

Abstract: Salbutamol with an overall yield of 56.0% (based on 5-bromosalicylaldehyde) was synthesized from 5-bromosalicylaldehyde via reduction, benzyl protection, Suzuki-Miyaura coupling reaction, addition to double bond, nucleophilic substitution and Pd/C reduction, followed by optimization on key parameters of Suzuki-Miyaura coupling reaction. The optimal reaction conditions were obtained as follows: $n[1\text{-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-4-bromobenzene(II)}] : n(\text{potassium vinyltrifluoroborate}) : n(\text{palladium chloride}) : n(\text{triphenylphosphine}) : n(\text{cesium carbonate}) = 1 : 1.2 : 0.02 : 0.06 : 2$, volume ratio of tetrahydrofuran to water in solvent 9 : 1, intermediate II concentration 0.5 mol/L, refluxing time 12 h. Under this condition, the yield of 1-benzyloxy-2-benzyloxymethyl-4-vinyl benzene(III) was 91%. Meanwhile, the structure of intermediates and salbutamol were confirmed by HRMS, ¹HNMR and ¹³CNMR.

Key words: salbutamol; Suzuki-Miyaura coupling; 5-bromosalicylaldehyde; potassium vinyltrifluoroborate; fine chemical intermediates

沙丁胺醇是一种被广泛证实的短效 β_2 受体激动剂, 以其良好的药效, 成为治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的首选药物, 且在临床上有多种新用途^[1-3]。虽有新一代药物出现, 沙丁胺醇仍被广泛使用, 并且被列入世界卫生组织 (WHO) 基本药物标准清单。

沙丁胺醇的合成主要有 4 种途径: (1) 以对羟

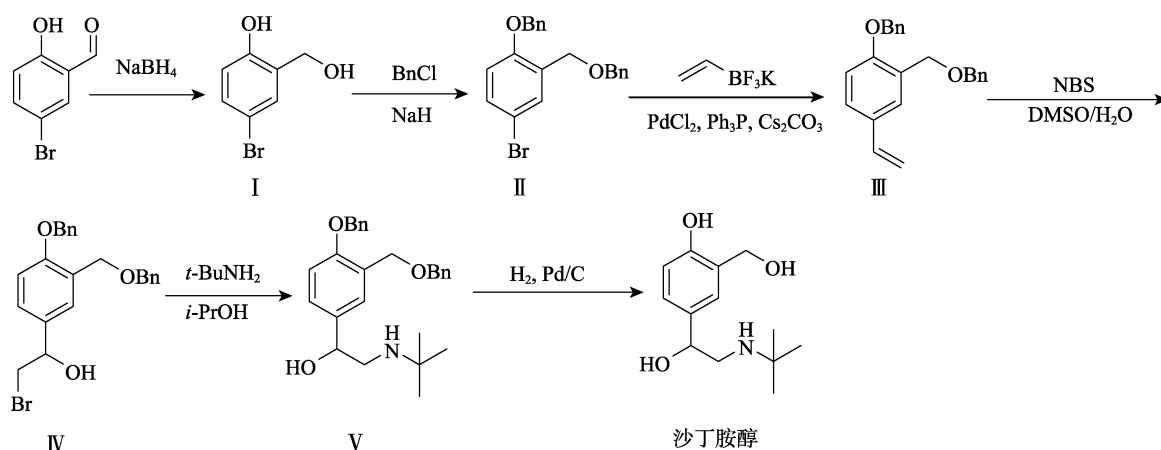
基苯乙酮为起始原料, 经氯甲基化、酯化、溴代等 7 步反应制得产物, 总收率低于 20%^[4-8]; (2) 1988 年, BABAD 等^[9]以水杨醛为原料, 经傅-克酰基化反应、亚胺合成、亲核取代、水解、Pd/C 还原, 以 43% 收率得到沙丁胺醇, 此路线中水杨醛的醛基有致钝效应, 使傅-克酰基化反应在一定程度上受阻, 反应得到的亚胺中间体不稳定易分解; (3)

收稿日期: 2022-03-09; 定用日期: 2022-04-20; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220205

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2020MB104); 天然药物活性物质与功能国家重点实验室开放课题 (GTZK202105)

作者简介: 陈丽平 (1995—), 男, 硕士生, E-mail: 909527366@qq.com。联系人: 黄龙江 (1976—), 男, 教授, E-mail: huanglj@qust.edu.cn。

AYALA-MATA 等^[10]以 5-溴水杨酸为原料制备了沙丁胺醇, 收率为 44%, 此反应路线较长, 且涉及氢化铝还原以及正丁基锂拔溴等危险和苛刻反应条件, 放大过程存在较大安全风险; (4) VANOOST 等^[11]采用价格较为昂贵的 5-乙酰水杨酸甲酯为原料制备了沙丁胺醇, 收率为 40%, 虽然中间过程无需柱层析分离, 但在酯还原过程中用到红铝, 红铝的使用会产生一定量副产物乙二醇单甲醚, 增加了“三废”处理成本, 且反应收率较低, 不易于沙丁胺醇的放大制备。综上所述, 现有沙丁胺醇制备过程存在收率低、部分原料价格昂贵、操作条件苛刻等不足, 因此, 探索和开发一条收率高、原料廉价易得、适合放大的沙丁胺醇制备方法十分必要。



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^[12-14]。该偶联反应条件温和, 具有广泛的底物普适性和官能团耐受性, 被广泛应用于有机材料、天然产物、药物中间体的大规模制备中^[15-20]。

本研究在参考文献^[13,21]的基础上, 将 Suzuki-Miyaura 偶联反应应用到沙丁胺醇的合成中, 以 5-溴水杨醛为起始原料, 经还原、苄基保护、Suzuki-Miyaura 偶联、双键加成、亲核取代、Pd/C 还原等反应合成了沙丁胺醇。该路线原料廉价易得, 反应过程中不使用高危剧毒试剂, 分离过程无需柱层析, 适合沙丁胺醇的放大制备。具体合成路线如下:

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

10% Pd/C (Pd/C 催化剂中 Pd 质量分数为 10%)、三(二亚苄基丙酮)二钯 [Pd₂(dba)₃]、醋酸钯 [Pd(OAc)₂]、三氟乙酸钯 [Pd(TFA)₂]、PdCl₂ 及所用试剂均为分析纯, 购自阿拉丁试剂(上海)有限公司; 所用溶剂购自青岛华东化学试剂有限公司, 直接使用。

Bruker AC-500 核磁共振波谱仪, 瑞士布鲁克光谱仪器公司; Ultima Global Spectrometer 型高分辨质谱仪, 德国英福康公司; e2695 高效液相色谱仪, 美国 WATERS 公司; SGW X-4 显微熔点仪, 上海仪电物理光学厂; EYELAN-1100 旋转蒸发仪, 东京理化器械株式会社; DF-101S 恒温磁力搅拌器, 郑州长城科工贸有限公司。

1.2 方法

1.2.1 2-羟甲基-4-溴-苯酚 (I) 的合成

在 1 L 三口瓶中将 5-溴水杨醛 40.2 g (200 mmol) 溶于无水乙醇 (400 mL), 体系降温至 0~5 °C, 缓慢分批加入硼氢化钠 9.1 g (240 mmol), 加毕, 搅拌 2 h, 停止反应, 减压浓

缩, 残留物加入 1 mol/L 盐酸 (400 mL)、乙酸乙酯 (200 mL) 萃取分液, 萃取得到的有机相用水 (400 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 60 °C 真空干燥得白色固体 I 39.8 g, 收率为 98%, HPLC 纯度为 99.1%, 熔点为 113~114 °C (文献^[22]值: 111~114 °C)。

1.2.2 1-苄氧基-2-苄氧甲基-4-溴苯 (II) 的合成

在 500 mL 三口瓶中, 将中间体 I 30.45 g (150 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (250 mL), 体系降温至 0~5 °C, 在搅拌下加入氢氧化钠 (质量分数为 60%, 分散于液状石蜡) 12 g (300 mmol), 加毕, 搅拌 10 min 后, 向其中滴加氯化苄 (BnCl) 38 g (300 mmol)。加毕, 反应体系自然升至室温, 搅拌 6 h, 停止反应, 体系倒入冰水中, 加入乙酸乙酯 (200 mL) 萃取分液, 萃取得到的有机相分别用水 (200 mL)、饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 60 °C 真空干燥得白色固体 II 56.5 g, 收率为 97%, HPLC 纯度为 98.5%, 熔点为 61~63 °C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38~7.29 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 4H)。¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 154.6, 137.7,

136.1, 131.0, 130.5, 129.1, 128.1, 127.9, 127.5, 127.2, 127.1, 126.7, 112.9, 112.8, 72.3, 69.8, 66.1。HRMS (ESI) calcd. for $C_{21}H_{19}O_2BrNa$ $[M+Na]^+$: 405.0466, 407.0446, found 405.0468, 407.0442。

1.2.3 1-苄氧基-2-苄氧甲基-4-乙基苯(III)的合成

在 500 mL 三口瓶中, 将中间体 II 38.3 g (100 mmol) 溶于四氢呋喃水溶液 (200 mL, 其中四氢呋喃与水的体积比为 9:1), 加入乙烯基三氟硼酸钾 16.08 g (120 mmol)、氯化钾 0.36 g (2 mmol)、三苯基膦 1.57 g (6 mmol)、碳酸铯 65.2 g (200 mmol), 所得反应混合物在搅拌下回流反应 12 h, 停止反应, 自然冷却至室温, 加入水 (150 mL)、乙酸乙酯 (150 mL) 萃取分液, 萃取得到的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 将残留物加入乙酸乙酯和正己烷的混合液 (100 mL, 其中乙酸乙酯和正己烷的体积比为 1:9), 打浆 1 h, 抽滤, 滤饼用正己烷 (50 mL) 洗涤, 60 °C 真空干燥得白色固体 III 30.1 g, 收率为 91%, HPLC 纯度为 98.7%, 熔点为 56~58 °C。¹HNMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.54 (s, 1H), 7.41~7.28 (m, 11H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.68 (q, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.63 (s, 2H)。¹³CNMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 155.6, 138.0, 136.6, 135.8, 130.1, 128.1, 127.9, 127.4, 127.3, 127.0, 126.7, 126.4, 126.1, 111.4, 111.2, 72.1, 69.6, 66.7。HRMS (ESI) calcd. for $C_{23}H_{22}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 353.1517, found 353.1516。

1.2.4 1-[4-苄氧基-3-(苄氧甲基)苯基]-2-溴乙烷-1-醇(IV)的合成

在 500 mL 三口瓶中加入中间体 III 19.8 g (60 mmol)、二甲基亚砜 (DMSO, 150 mL) 和水 (1.5 mL), 搅拌 10 min 后, 加入 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 21.4 g (120 mmol), 室温反应 3 h。停止反应, 加入水 (150 mL)、乙酸乙酯 (150 mL), 萃取分液, 萃取得到的有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得淡黄色油状物 IV 23.8 g, 收率为 93%, HPLC 纯度为 95.7%。不做纯化直接进行下一步投料。

1.2.5 1-[4-苄氧基-3-(苄氧甲基)苯基]-2-(叔丁胺基)乙烷-1-醇(V)的合成

在 500 mL 三口瓶中, 将中间体 IV 17.1 g (40 mmol)、叔丁胺 (100 mL) 溶于异丙醇 (100 mL), 加热回流 6 h, 停止反应, 体系减压浓缩, 残留物加入二氯甲烷和正己烷的混合液 (70 mL, 其中二氯甲烷和正己烷的体积比为 1:9), 打浆 1 h, 抽滤, 滤饼用正己烷 (30 mL) 洗涤, 60 °C 真空干燥得白色固体 V 13.6 g, 收率为 81%, HPLC 纯度

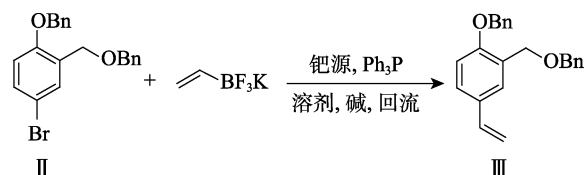
为 98.7%, 熔点为 74~75 °C。¹HNMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.38~7.19 (m, 12H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.63~4.58 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.52~4.50 (m, 1H), 2.81~2.78 (m, 1H), 2.56~2.52 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。¹³CNMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ : 155.2, 138.0, 136.7, 134.9, 128.0, 127.9, 127.3, 127.0, 126.7, 126.5, 126.4, 125.6, 111.2, 72.2, 71.6, 69.6, 66.9, 49.8, 29.2, 28.7。HRMS (ESI) calcd. for $C_{27}H_{34}NO_3$ $[M+H]^+$: 420.2539, found 420.2537。

1.2.6 沙丁胺醇的合成

在 500 mL 三口瓶中, 将中间体 V 8.4 g (20 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 mL), 加入 10% Pd/C 催化剂 [0.84 g, 催化剂过滤后, 用四氢呋喃洗涤后可循环使用], 于氢气气氛中室温下快速搅拌 12 h。停止反应, 过滤, 滤饼用四氢呋喃 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 将残留物加入乙酸乙酯和正己烷的混合液 (50 mL, 其中乙酸乙酯和正己烷的体积比为 1:9), 打浆 1 h, 抽滤, 滤饼用正己烷 (20 mL) 洗涤, 60 °C 真空干燥得白色固体沙丁胺醇 4.1 g, 此步收率为 86%, 反应总收率为 56.0% (以 5-溴水杨醛计), HPLC 纯度为 99.4%, 熔点为 151~152 °C (文献^[23]值: 151 °C)。¹HNMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 7.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.2$ 、2.0 Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.52~2.49 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。¹³CNMR (100 MHz, $DMSO-d_6$), δ : 153.1, 134.6, 127.9, 125.0, 124.8, 114.0, 72.4, 58.3, 50.8, 49.5, 28.9。HRMS (ESI) calcd. for $C_{13}H_{22}NO_3$ $[M+H]^+$: 240.1600, found 240.1600。

2 结果与讨论

沙丁胺醇的合成重点在于芳环 5-位上高效引入官能团, 本研究将 Suzuki-Miyaura 偶联反应用于沙丁胺醇的合成中, 在芳环 5-位上引入双键, 得到关键中间体 III。因此, 重点考察了化合物 III 制备的工艺参数。反应路线如下所示。



2.1 钯源的选择

考察了钯源对在芳环 5-位上引入双键得到关键中间体 III 的影响, 结果见表 1。

由表 1 可以看出, 当以 10% Pd/C、 $Pd_2(dba)_3$ 为钯源时, 反应不发生 (序号 1、2)。而分别用 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(TFA)_2$ 与三苯基膦配位来催化反应时, 反应 24 h,

只得到中等的收率(序号 3、4)。用氯化钯作为钯源, 配位后催化该反应 12 h, 收率可达 84%(序号 5)。因此, 以氯化钯作为钯源的催化体系, 可以促进反应的快速发生, 提高反应活性。

表 1 钯源的优化
Table 1 Optimization of palladium source

序号	钯源	配体	反应时间/h	收率/%
1	10% Pd/C	Ph ₃ P	48	—
2	Pd ₂ (dba) ₃	Ph ₃ P	48	—
3	Pd(OAc) ₂	Ph ₃ P	24	76
4	Pd(TFA) ₂	Ph ₃ P	24	72
5	PdCl ₂	Ph ₃ P	12	84

注: 反应条件为中间体 II (10 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (12 mmol), 钯盐 (摩尔分数 2%, 以中间体 II 物质的量计, 下同)^[24], Ph₃P (摩尔分数 6%, 以中间体 II 物质的量计, 下同), 碳酸铯 (20 mmol) 在异丙醇 (20 mL) 中回流; “—”代表反应不发生。

2.2 金属与配体的配比优化

在金属催化反应中, 金属与配体的配比对于催化剂的催化性能至关重要, 在确定反应的钯源后, 对金属与配体的物质的量比进行考察, 结果见表 2。

表 2 金属与配体比例的优化
Table 2 Optimization of ratio of metal to ligand

序号	$n(\text{PdCl}_2) : n(\text{Ph}_3\text{P})$	反应时间/h	收率/%
1	1 : 1	24	41
2	1 : 2	24	57
3	1 : 3	12	84
4	1 : 4	12	85

注: 反应条件为中间体 II (10 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (12 mmol), 氯化钯 (0.2 mmol), 碳酸铯 (20 mmol) 在异丙醇 (20 mL) 中回流。

如表 2 所示, 当 $n(\text{PdCl}_2) : n(\text{Ph}_3\text{P})=1 : 1$ 和 $1 : 2$ 时, 反应活性较低, 反应延长至 24 h, 收率仅为 41% 和 57% (序号 1、2)。当 $n(\text{PdCl}_2) : n(\text{Ph}_3\text{P})=1 : 3$ 时, 反应速率明显提高, 反应 12 h 后收率可达 84% (序号 3)。进一步提高 Ph₃P 占比, 收率无明显提高 (序号 4)。因而, 最终确定 $n(\text{PdCl}_2) : n(\text{Ph}_3\text{P})=1 : 3$ 。

2.3 反应溶剂对收率的影响

在对反应溶剂考察时发现, 溶剂中加入少量水对反应活性有明显的促进作用, 具体结果见表 3。

由表 3 可见, 当分别使用质子性溶剂正丙醇、异丙醇时, 反应进行得较快, 收率分别为 75% 和 84%, 而在非极性溶剂甲苯中反应活性较差, 反应 24 h 收率只有 63% (序号 1、2、3)。当以正丙醇/水 (体积比 9 : 1)、异丙醇/水 (体积比 9 : 1)、四氢呋喃/水 (体积比 9 : 1) 为溶剂时 (序号 4、5、6),

相比于单一有机溶剂, 收率有明显提高。混合溶剂中水量很关键, 这是由于该反应属于两相反应, 水可以增加碳酸铯的溶解度, 促进反应进行, 但水量太大会导致副反应增多, 水量太少会使反应速率下降 (序号 7、8), 其中以四氢呋喃/水 (体积比 9 : 1) 为溶剂得到产物收率最高 (91%)。因此, 以四氢呋喃/水 (体积比 9 : 1) 为溶剂进行后续研究。

表 3 溶剂对反应的影响
Table 3 Effect of solvents on the reaction

序号	溶剂	反应时间/h	收率/%
1	<i>n</i> -PrOH	12	75
2	<i>i</i> -PrOH	12	84
3	甲苯	24	63
4	<i>n</i> -PrOH/H ₂ O (9 : 1)	12	82
5	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (9 : 1)	12	87
6	THF/H ₂ O (9 : 1)	12	91
7	THF/H ₂ O (4 : 1)	12	79
8	THF/H ₂ O (19 : 1)	24	86

注: 反应条件为中间体 II (10 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (12 mmol), 氯化钯 (2%), Ph₃P (6%), 碳酸铯 (20 mmol) 在溶剂 (20 mL) 中回流; 溶剂括号中为体积比。

2.4 碱性无机盐和有机碱对反应的影响

对反应过程中碱性无机盐和有机碱的类型进行研究, 结果见表 4。首先考察了一系列碳酸盐对反应的影响, 发现反应收率随着无机盐碱性的增强而提高 (序号 1~4)。推测是因为无机盐碱性的增强有利于硼酸盐的活化, 从而使金属转移反应快速发生。当采用偶联反应中常用的 K₃PO₄ 时, 收率出现了一定程度的下降 (序号 5), 主要是由于原料未能完全转化; 而当采用诸如三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 等有机碱时, 由于生成了脱溴副产物, 从而导致产物的收率均较低 (序号 6、7)。通过以上分析可知, 碳酸铯最适合该偶联反应。

表 4 碱性无机盐和有机碱对反应的影响
Table 4 Effect of alkaline inorganic salts and organic bases on the reaction

序号	碱性无机盐	反应时间/h	收率/%
1	Li ₂ CO ₃	12	21
2	Na ₂ CO ₃	12	57
3	K ₂ CO ₃	12	74
4	CS ₂ CO ₃	12	91
5	K ₃ PO ₄	12	83
6	Et ₃ N	12	31
7	DIPEA	12	28

注: 反应条件为中间体 II (10 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (12 mmol), 氯化钯 (2%), Ph₃P (6%), 碱 (20 mmol) 在四氢呋喃/水 (体积比 9 : 1, 20 mL) 中回流。

通过以上单因素实验得到反应最优条件为： $n(\text{中间体 II}) : n(\text{乙烯基三氟硼酸钾}) : n(\text{氯化钯}) : n(\text{三苯基膦}) : n(\text{碳酸铯}) = 1 : 1.2 : 0.02 : 0.06 : 2$ ，在四氢呋喃/水（两者体积比 9 : 1，中间体 II 浓度为 0.5 mol/L）中回流反应 12 h，在此条件下 III 的收率为 91%。

2.5 工艺的可放大性研究

由于醛的还原、双键与 NBS 的反应以及氢化脱苄反应等过程的可放大性已有较多的实施，而沙丁胺醇制备工艺的核心是 Suzuki-Miyaura 偶联反应。因此，重点对 Suzuki-Miyaura 偶联反应的可放大性进行了研究，具体结果见表 5。

表 5 工艺的可放大性研究
Table 5 Study on the scalability of process

序号	II 用量/ mol	乙烯基三氟硼 酸钾用量/mol	Cs ₂ CO ₃ 用量/mol	收率/%	HPLC 纯度/%
1	0.1	0.12	0.2	91	98.7
2	0.5	0.6	1.0	90	99.0
3	1.0	1.2	2.0	92	98.8

注：反应条件为中间体 II 在溶剂中浓度为 0.5 mol/L，氯化钯（2%），Ph₃P（6%），溶剂为四氢呋喃/水（体积比 9 : 1），回流反应 12 h。

如表 5 所示，放大性研究共进行了 3 个批次的实验，分别进行 0.1 mol 的基准实验以及放大 5 倍和 10 倍的实验。从产品收率和纯度来看，放大 5 倍和 10 倍后产品收率和纯度没有明显差异，说明该反应过程具有良好的可放大性。

3 结论

以廉价易得的 5-溴水杨醛为起始原料，经还原、苄基保护、Suzuki-Miyaura 偶联、双键加成、亲核取代、Pd/C 还原等反应制备了沙丁胺醇。并重点研究了中间体 II 与乙烯基三氟硼酸盐的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应，确定了其最佳反应条件。与现有沙丁胺醇的合成方法相比，该工艺具有以下优点：

（1）采用价廉易得的 5-溴水杨醛为反应原料合成沙丁胺醇，降低了生产成本；并且，通过溴原子的引入，可使反应在芳环 5 位上定向引入官能团，提高了反应的选择性和收率。

（2）使用卤化苄对中间体 I 的羟基进行保护，有效避免了后续工艺过程中副反应的发生及杂质的引入；在脱保护时使用 Pd/C+氢气体体系代替剧毒的胂类化合物，大大降低了反应过程中的污染，符合“绿色化学”发展理念。

（3）将 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应用于沙丁

胺醇的合成中，仅使用催化剂量的钯催化剂便可实现芳环上双键的高效引入，大大提高了整个工艺的收率。

（4）以 56.0% 的总收率制备了沙丁胺醇，远高于文献^[4-11]报道的收率（20%~44%），且制备过程中不使用高危剧毒试剂、反应条件温和、设备要求低、操作简单、可控性强、中间体及产物无需柱层析纯化，整个工艺过程可放大且可用于部分沙丁胺醇有关杂质的制备。

参考文献：

- [1] FLYDAL M I, KRÅKENES T A, TAI M D S, *et al.* Levalbuterol lowers the feedback inhibition by dopamine and delays misfolding and aggregation in tyrosine hydroxylase[J]. *Biochimie*, 2021, 183: 126-132.
- [2] STRONG P, ITO K, MURRAY J, *et al.* Current approaches to the discovery of novel inhaled medicines[J]. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(10): 1705-1717.
- [3] XU J F (徐建飞), LU W J (卢伟京), YAN Z W (颜彰伟), *et al.* Synthesis of salbutamol-D2[J]. *Fine Chemicals(精细化工)*, 2013, 30(10): 1198-1200.
- [4] WU X C (伍晓春). A new route for synthesis of salmeterol xinafoate[J]. *Journal of Southwest China Normal University (Natural Science Edition)* (西南师范大学学报: 自然科学版), 2009, 34(4): 85-88.
- [5] SUH J T, BARE T M. 1-[4'-Hydroxy-3'-(hydroxymethyl)phenyl]-1-hydroxy-2-arylalkylaminoethanes: US3700692[P]. 1972-02-06.
- [6] MINATOYA H, TULLAR B F, CONWAY W D. 3-(Hydroxy or hydroxymethyl)-4-(hydroxy)- α -(aminomethyl)benzyl alcohols: US4138581 [P]. 1979-02-06.
- [7] TNN C H. Process for preparing albuterol, acetal, hemiacetal, and hydrates of arylglyoxal intermediates thereof: WO9204314[P]. 1992-03-19.
- [8] LUNTS L H C, TOON P. 1-Phenyl-2-aminoethanol derivatives as bronchodilators: US3705233[P]. 1972-12-05.
- [9] BABAD E, CARRUTHERS N I, JARET R S, *et al.* A short synthesis of albuterol[J]. *Synthesis*, 1988, (12): 966-968.
- [10] AYALA-MATA F, BARRERA-MENDOZA C, JIMÉNEZ-VÁZQUEZ H A, *et al.* Efficient preparation of α -ketoacetals[J]. *Molecules*, 2012, 17: 13864-13878.
- [11] VANOOST A, PETIT L. A chromatography-free synthesis of racemic salbutamol hemisulfate[J]. *Tetrahedron Letters*, 2020, 61(28): 152126.
- [12] NÓVOA L, TRULLI L, PARRA A, *et al.* Stereoselective diboration of spirocyclobutenes: A platform for the synthesis of spirocycles with orthogonal exit vectors[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, 60: 11763-11768.
- [13] 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]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2021, 9: DOI: 10.1016/j.jece.2021.105246.
- [14] MOLANDER G A, BROWN A R. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium vinyltrifluoroborate with aryl and heteroaryl electrophiles[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71: 9681-9686.
- [15] LIPTON M F, MAURAGIS M A, MALONEY M T, *et al.* The synthesis of OSU 6162: Efficient large-scale implementation of a Suzuki coupling[J]. *Organic Process Research & Development*, 2003, 7: 385-392.
- [16] JENSEN M S, HOERRNER R S, LI W, *et al.* Efficient synthesis of a GABA_A $\alpha_{2,3}$ -selective allosteric modulator *via* a sequential Pd-catalyzed cross-coupling approach[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70: 6034-6039.

- [17] CHUNG J Y L, CVETOVICH R J, MCLAUGHLIN M, *et al.* Synthesis of a naphthyridone p38 MAP kinase inhibitor[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2006, 71: 8602-8609.
- [18] ITOH T, KATO S, NONOYAMA N, *et al.* Efficient synthesis of a highly selective NPY-5 receptor antagonist: A drug candidate for the treatment of obesity[J]. Organic Process Research & Development, 2006, 10: 822-828.
- [19] WHITING M, HARWOOD K, HOSSNER F, *et al.* Selection and development of the manufacturing route for EP₁ antagonist GSK269984B[J]. Organic Process Research & Development, 2010, 14: 820-831.
- [20] KRUGER A W, ROZEMA M J, CHU-KUNG A, *et al.* The discovery and development of a safe, practical synthesis of ABT-869[J]. Organic Process Research & Development, 2009, 13: 1419-1425.
- [21] HADDAD N, XU Y B, BARON J A, *et al.* Synthesis of a salbutamol dimer[J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43: 1135-1137.
- [22] GISCH N, BALZARINI J, MEIER C. Enzymatically activated cycloSal-d4T-monophosphates: The third generation of cycloSal-pronucleotides[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50: 1658-1667.
- [23] HABIBI-YANGJEH A, POURBASHEER E, DANANDEH-JENAGHARAD D. Prediction of melting point for drug-like compounds using principal component-genetic algorithm-artificial neural network[J]. Bulletin of the Korean Chemical Society, 2008, 29: 833-841.
- [24] MCKEAN D R, PARRINELLO G, RENALDO A F, *et al.* Synthesis of functionalized styrenes *via* palladium-catalyzed coupling of aryl bromides with vinyl tin reagents[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1987, 52: 422-424.

(上接第 1653 页)

- [22] LI M Z, SHEN X H, LIU M Q, *et al.* Synthesis TS-1 nanozelites *via* L-lysine assisted route for hydroxylation of benzene[J]. Molecular Catalysis, 2021, 513: 111779.
- [23] SHE H H, DING G Q, LI X Q, *et al.* Effect of ammonium salt on the distribution of titanium species in the synthesis of TS-1 zeolites[J]. Journal of Fuel Chemistry and Technology, 2021, 49: 1148-1160.
- [24] CHAO P Y, CHEN W T, LIN Y S, *et al.* Preparation of partial crystalline mesoporous zeolite TS-1 for epoxidation of unsaturated fatty acid ester[J]. Catalysis Today, 2020, 355: 180-187.
- [25] SMEETS V, GAIGNEAUX E M, DEBECKER D P. Hierarchical micro-/macroporous TS-1 zeolite epoxidation catalyst prepared by steam assisted crystallization[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2020, 293: 109801.
- [26] LIU H, LU G Z, GUO Y L, *et al.* Deactivation and regeneration of TS-1/diatomite catalyst for hydroxylation of phenol in fixed-bed reactor[J]. Chemical Engineering Journal, 2005, 108: 187-192.
- [27] CHEN C, CAI L, LI L, *et al.* Heterogeneous and non-acid process for production of epoxidized soybean oil from soybean oil using hydrogen peroxide as clean oxidant over TS-1 catalysts[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2019, 276: 89-97.

(上接第 1705 页)

- [14] ZHANG L P (章立鹏), JIANG P P (蒋平平), WANG Y C (王迎春), *et al.* Synthesis and properties of heat- and migration-resistant green plasticizer and its plasticizing effect on PVC[J]. China Plastics (中国塑料), 2018, 32(9): 124-129.
- [15] SHEN Y R (沈一蕊), SHEN S G (沈曙光), YING J Y (应佳颖), *et al.* Current situation and prospect of plasticizers in China under the background of "List of priorly controlled chemicals"[J]. Plastic Additives (塑料助剂), 2021, (2): 1-13.
- [16] PALACIOS S O Y, RINCÓN N P C, CORRIOU J P, *et al.* Low-molecular-weight glycerol esters as plasticizers for poly(vinyl chloride)[J]. Journal of Vinyl and Additive Technology, 2014, 20(2): 65-71.
- [17] LIU D K, JIANG P P, NIE Z X, *et al.* Synthesis of an efficient bio-based plasticizer derived from waste cooking oil and its performance testing in PVC[J]. Polymer Testing, 2020, 90: 106625.
- [18] MALLAKPOUR S, DINARI M, BEHRANVAND V. Anionic clay intercalated by multi-walled carbon nanotubes as an efficient 3D nanofiller for the preparation of high-performance L-alanine amino acid containing poly(amide-imide) nanocomposites[J]. Journal of Materials Science, 2014, 49(20): 7004-7013.
- [19] LIU D K, SHEN Y R, WAI P T, *et al.* An efficient plasticizer based on waste cooking oil: Structure and application[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2021, 138(13): 50128-50139.
- [20] ZHANG L P (章立鹏). Synthesis and application of esterification polycondensation polyesters plasticizer[D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2019.
- [21] LIU T (刘涛), JIANG P P (蒋平平), DONG Y M (董玉明), *et al.* Synthesis and properties of bio-based environmental lactic acid type plasticizer[J]. China Plastics Industry (塑料工业), 2017, 45(2): 24-28.
- [22] JIA P Y, HU L H, YANG X H, *et al.* Internally plasticized PVC materials *via* covalent attachment of aminated tung oil methyl ester[J]. RSC Advances, 2017, 7(48): 30101-30108.
- [23] LIU D K (刘德开). Preparation and properties of green plasticizer based on vegetable oil[D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2022.
- [24] WANG L H (王丽华). The evaluation methods of testing the compatibility between plasticizer and PVC resin[J]. Plastics Science and Technology (塑料科技), 1992, (6): 28-31.