

4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐合成工艺

尹建朋¹, 战德胜¹, 魏朋¹, 张仰明^{1,2*}

(1. 烟台市纳米药物与高端制剂重点实验室, 烟台药物研究所, 山东 烟台 264003; 2. 中国科学院上海药物研究所, 国家新药筛选中心, 上海 201203)

摘要: 对(S/R)-1-苯乙胺合成(S/R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐的工艺进行了研究。原料(S/R)-1-苯乙胺先经氨基保护、再经苯基对位溴代合成(S/R)-N-[1-(4-溴苯基)乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺(III); III再与正丁基锂通过锂卤交换得到苯基锂中间体, 再与二氧化碳加成并水解得到(S/R)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙基]苯甲酸(IV); IV在氯化亚砷和甲醇的共同作用下通过一锅法实现氨基脱保护和羧基甲酯化得到目标产物(S/R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐。该工艺已成功应用于 2.5 kg/批次产品的生产, 总摩尔收率~38%。

关键词: 1-苯乙胺; 4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯; 一锅法; 精细化工中间体

中图分类号: TQ463 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2022) 09-1938-07

Synthesis process of 4-(1-aminoethyl) benzoic acid methyl ester hydrochloride

YIN Jianpeng¹, ZHAN Desheng¹, WEI Peng¹, ZHANG Yangming^{1,2*}

(1. Yantai Key Laboratory of Nanomedicine & Advanced Preparations, Yantai Institute of Materia Medica, Yantai 264003, Shandong, China; 2. State Key Laboratory of Drug Research & Center of Pharmaceutics, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract: The synthesis process of (S/R)-4-(1-aminoethyl) benzoic acid methyl ester hydrochloride from (S/R)-1-phenylethan-1-amine was investigated. Intermediate III (S/R)-N-[1-(4-bromophenyl)ethyl]-2,2,2-trifluoroethane was firstly synthesized by amino group protection of starting material (S/R)-1-phenylethan-1-amine and para-bromo substitution of phenyl ring, then reacted with *n*-BuLi by lithium-halogen exchange to produce compound phenyllithium, which was further processed *via* CO₂ addition reaction and hydrolysis to obtain intermediate IV (S/R)-4-[1-(2,2,2-trifluoroacetamido) ethyl]benzoic acid. Next, aim product (S/R)-4-(1-aminoethyl) benzoic acid methyl ester hydrochloride was synthesized from amine deprotection and methyl esterification of intermediate IV using thionyl chloride and methanol *via* one-pot reaction. This process had been successfully scaled up to a 2.5 kg/batch scale with a molar yield of ~38%.

Key words: 1-phenylethan-1-amine; methyl 4-(1-amino) ethylbenzoate; one-pot method; fine chemical intermediates

4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯是一类重要的药物中间体, 特别是具有较高 e.e. 值的 *R* 或 *S* 构型光学纯异构体, 已被广泛应用于治疗恶性肿瘤、自身免疫系统紊乱、炎症、疼痛、青光眼等病症的小分子新药的研发。目前, 已有数十个含此类结构单元的小分子化合物处于新药研发的不同阶段, 以前列腺素 EP4 受体拮抗剂最具代表性^[1-10]。此外, 该中间

体结构还见于异柠檬酸脱氢酶 (IDH) 抑制剂^[11-12]、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂^[13-14]、Rho 激酶抑制剂^[15-16]、缓激肽 B1 受体 (B1R) 拮抗剂^[17]等。

目前, 光学纯 4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯的合成方法主要有手性诱导合成^[13-14, 18]和含手性源起始物料直接合成^[19-20], 但现有方法都存在不同的缺点。ZHANG 等^[13]和 NAN 等^[14]报道的手性诱导方法中

收稿日期: 2022-03-10; 定用日期: 2022-06-06; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220212

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2019PB025)

作者简介: 尹建朋 (1987—), 男, 博士。联系人: 张仰明 (1976—), 男, 研究员, E-mail: ymzhang@simm.ac.cn。

二烷基锌和(*R*)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺价格高昂,且多步中间体需经柱层析纯化;在 CHRISTOPHER 等^[18]开发的类似方法中,虽然避免了二烷基锌的使用,但也涉及到了手性试剂(*R*)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺的使用和反应中间体需多次柱层析纯化;在直接以手性源初始物料合成的方法中,以 SCHAUDT 等^[19]和 BOYD 等^[20]开发的两类方法为代表,但都使用了价格昂贵的手性初始原料 1-(4-溴苯基)乙基-1-胺。

本文针对以上不足之处,以更靠上游且相对手性 1-(4-溴苯基)乙基-1-胺 (~1500 元/100 g, 上海皓鸿生物医药科技有限公司)更廉价易得的(*S*)-1-苯乙胺 (~280 元/kg, 上海皓鸿生物医药科技有限公司)为起始物料,先通过一锅法完成氨基的保护和苯基对位溴代,在此过程中系统考察了保护基种类、溴代试剂和反应温度对反应收率及光学纯度的影响;再进一步系统优化苯基对位甲酸化的方法后,细致地开展了一锅法实现氨基脱保护和羧基甲酯化反应体系的选择和条件优化,进而获得了一条制造成本低、生产效率高、工艺稳定且易于放大生产的合成工艺。

1 实验部分

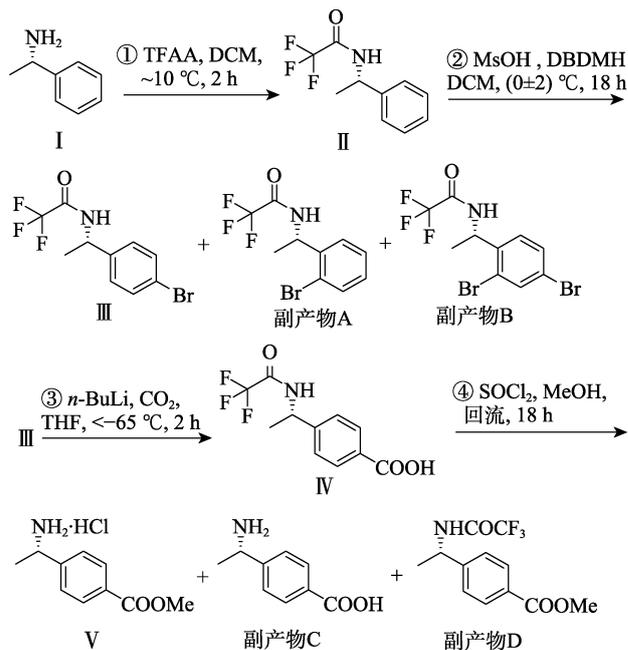
1.1 试剂与仪器

二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O , 质量分数 98.0%)、*N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS, 质量分数 98.0%)、(*S*)-1-苯乙胺 (质量分数 98.0%)、(*R*)-1-苯乙胺 (质量分数 98.0%)、二溴海因 (DBDMH, 质量分数 98.0%), 上海皓鸿生物医药科技有限公司; 溴素 (Br_2 , 质量分数 99.5%)、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)、无水甲醇 (MeOH)、甲叔醚、正庚烷、乙酸乙酯、浓 HCl、NaOH, AR, 国药集团化学试剂有限公司; 乙腈 (质量分数 99.9%)、乙酰氯 (质量分数 98.0%)、氯化亚砷 (SOCl_2 , 质量分数 99.0%)、甲基磺酸 (MsOH, 质量分数 99.0%)、三氟乙酸酐 (TFAA, 质量分数 99.0%)、正丁基锂 (2.5 mol/L, THF 溶液), 安耐吉试剂公司; 去离子水, 自制。

ECZ 400S 型核磁共振波谱仪, 日本电子公司; VION IMS QTOF 离子淌度质谱仪, 美国沃特世公司; SGW X-4B 显微熔点仪, 上海申光仪器仪表有限公司; LC-2030 型高效液相色谱仪, 日本岛津公司。

1.2 合成路线

以(*S*)-1-苯乙胺 (I) 为起始物料, 首先经过三氟乙酰基对氨基保护和 DBDMH 参与下的苯基对位溴取代一锅法合成化合物 III, 然后与正丁基锂通过锂卤交换得到苯基锂中间体, 再与 CO_2 加成得到化合物 IV, IV 在氯化亚砷和甲醇的共同作用下通过一锅法实现氨基脱保护和羧基甲酯化得到目标产物 V。合成路线如下所示:



1.3 步骤

1.3.1 (*S*)-*N*-[1-(4-溴苯基)乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (III) 的合成

将(*S*)-1-苯乙胺 12.10 g (0.10 mol) 溶于 24.0 mL DCM 中, 降温至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 后, 将 TFAA 25.40 g (0.12 mol) 的 DCM (24.0 mL) 溶液缓慢滴加进去 (约 20 min 滴完), 滴完后继续反应 2 h。待内温降至 $(0\pm 2)\text{ }^\circ\text{C}$, 先向反应液中加入甲基磺酸 28.80 g (0.30 mol), 然后分批加入 DBDMH 15.70 g (55.00 mmol), 反应 18 h。反应结束后, 向反应液中加质量分数为 20% 的 NaOH 水溶液, 调 $\text{pH} = 7\sim 9$, 然后在 $10\sim 15\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼经去离子水多次洗涤后, 于 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 真空干燥, 得到白色粉末状粗产品 17.03 g, 经 HPLC 测定纯度 $\sim 94.0\%$ 。将粗产品热溶于 75.0 mL 甲醇中, 然后室温搅拌下缓慢滴加去离子水 75.0 mL 析晶, 滴毕继续搅拌 2 h, 抽滤, 滤饼经去离子水多次洗涤, 于 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 真空干燥, 得到化合物 III 15.01 g, HPLC 纯度 99.5%。

III: 白色固体, 摩尔收率 50.7%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.50 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2Ar-H), 7.20 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2Ar-H), 6.45 (brs, 1H, NH), 5.10 (m, 1H, NCH), 1.57 (d, 3H, $J = 6.8\text{ Hz}$, CH_3)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3), δ : 156.4 (q, 1C, $J = 37.0\text{ Hz}$), 140.1, 132.2 (2C), 128.0 (2C), 122.2, 115.8 (q, 1C, $J = 287.0\text{ Hz}$), 48.3, 21.1。 ESI-HRMS, m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$, 理论值 294.9820; 实测值 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.9887。 熔点: $160.3\sim 161.0\text{ }^\circ\text{C}$ 。

色谱条件 DAD-UV 检测器, 色谱柱 C18 (150 mm \times 4.6 mm), 流速 1.0 mL/min, 检测波长 220 nm, 柱温 $30\text{ }^\circ\text{C}$, 进样量 5 μL 。流动相 A 为超纯水, 流动相 B 为乙腈, 梯度洗脱方案: 0~2 min 时流动相 A

为 55%，20~22 min 时流动相 A 为 25%，24~26 min 时流动相 A 为 10%，28~30 min 时，流动相 A 为 55%（百分数均为体积分数，下同）。

1.3.2 (S)-4-[1-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙基]苯甲酸 (IV) 的合成

将化合物 III 5.90 g (20.00 mmol) 溶于 71.0 mL 无水 THF 中，控制内温 -70~-65 °C，缓慢滴加正丁基锂 16.0 mL (2.50 mol/L THF 溶液, 40.00 mmol)，滴加过程中控制内温 ≤ -65 °C，加完反应 2 h。然后通入 CO₂ 气体（通气过程，内温 < -65 °C），约 30 min 后停止通气。反应瓶移出至室温下搅拌，并小心滴加 40.0 mL HCl 水溶液 (1.50 mol/L) 淬灭反应，乙酸乙酯萃取 (50.0 mL × 2 次) 后，合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤 1 次，有机相经无水硫酸钠干燥后，减压浓缩，得到类白色固体约 5.40 g。向以上固体中加入 65.0 mL 正庚烷，室温打浆 15 h 后抽滤，滤饼经 40 °C 鼓风干燥后得到化合物 IV 4.70 g，HPLC 纯度 97.5%。

IV：类白色固体，摩尔收率 90.0%；¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 12.90 (brs, 1H, COOH), 9.94 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2Ar-H), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, 2Ar-H), 5.06 (m, 1H, NCH), 1.47 (d, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH₃)。 ¹³CNMR (101 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 167.6, 156.1 (q, *J* = 37.0 Hz), 148.2, 130.3, 130.1 (2C), 126.7 (2C), 116.4 (q, *J* = 287.0 Hz), 49.5, 21.7。ESI-HRMS, *m/z*: C₁₁H₁₀F₃NO₃，理论值 261.0613；实测值 [M+H]⁺: 262.0679。熔点: 214.0~215.1 °C。

色谱条件：检测波长 235 nm，其他色谱条件同化合物 III。流动相 A 为体积分数 0.1% 磷酸水溶液，流动相 B 为乙腈，梯度洗脱方案：0~2 min 时流动相 A 为 60%，15~20 min 时流动相 A 为 10%，22~24 min 时流动相 A 为 60%。

1.3.3 (S)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐 (V) 的合成

将氯化亚砷 4.30 mL (60.00 mmol) 小心滴入 47.0 mL 无水甲醇中（控制内温 10 °C 以下），滴毕继续反应 30 min，然后分批加入化合物 IV 5.20 g (20.00 mmol)，加热至回流反应 18 h。经 HPLC 检测原料反应完毕后，将反应液降至室温后减压浓缩，得到灰褐色固体 4.50 g。将粗产品热溶于 9.0 mL 无水乙醇中，然后滴加甲叔醚 45.0 mL 析晶，室温下搅拌 3 h 后抽滤，得到化合物 V 3.60 g，HPLC 纯度 98.1%。

V：类白色固体，摩尔收率 83.4%；¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)， δ : 8.75 (brs, 3H, NH₃⁺), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2Ar-H), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2Ar-H), 4.46 (m, 1H, NCH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.53 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CHCH₃)。 ¹³CNMR (101 MHz,

DMSO-*d*₆)， δ : 166.4, 146.1, 130.0, 129.9 (2C), 127.8 (2C), 52.8, 50.2, 21.2。ESI-HRMS, *m/z*: C₁₀H₁₃NO₂，理论值 179.0946，实测值: [M+H]⁺: 180.1008。熔点: 189.5~190.5 °C。

色谱条件（纯度测定）：色谱条件及流动相与化合物 IV 相同。洗脱梯度: 0~5 min 时流动相 A 为 90%，20~22 min 时流动相 A 为 10%，24~25 min 时流动相 A 为 90%。

手性测定：色谱柱为大赛璐 Chiralpak® AD-H (150 mm × 4.6 mm)，检测波长 238 nm，柱温 25 °C，进样量 20 μL，其他色谱参数同化合物 III。流动相 A 为正己烷，流动相 B 为体积分数 0.2% 的二乙胺-异丙醇溶液，洗脱方案: 0~45 min 流动相 A 为 95%。保留时间: (S)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐 17.32 min，(R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐 19.06 min。e.e. 值按式 (1) 计算：

e.e. 值/% = [(S 含量 - R 含量) / (S 含量 + R 含量)] × 100 (1)
式中: S 含量、R 含量分别为 S、R 构型积分峰面积。

2 结果与讨论

(S)-1-苯乙胺作为一类廉价易得、光学纯度高的手性起始物料，广泛用于多种手性精细化工中间体的合成^[21]。本文基于一锅法实现氨基保护-苯环对位溴代以及最终脱保护的操作便捷性为出发点，分别对氨基保护基种类、溴化试剂种类及用量、酸种类及用量、溴化反应温度等因素进行探讨；对于第二步苯基对位甲酸化反应，先后对比了格氏试剂法、贵金属钯催化法和正丁基锂法，在确定采用正丁基锂法后，又对正丁基锂用量、反应温度进行了优化；对最终化合物 V 的合成，筛选了不同催化剂、反应温度及投料比，从而以更高效的一锅法同时完成脱保护和甲酯化。

2.1 一锅法实现氨基保护与苯环对位溴代

2.1.1 氨基保护基的选择

对于氨基保护基种类的选择，先采用 1.3.1 节氨基保护方法合成中间体 II，待反应完毕后直接减压浓缩脱去溶剂，然后加入去离子水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相浓缩后经硅胶柱层析 (V (石油醚) : V (乙酸乙酯) = 4 : 1) 纯化得到中间体 II，用于溴代反应因素的考察。在甲基磺酸的 DCM 溶液中加入 0.55 倍物质的量（相对于底物）的 DBDMH，于 (0 ± 2) °C 下进行苯基对位的溴代反应 18 h 后，分别考察 Boc₂O、乙酰氯、TFAA 对溴代反应收率的影响，结果见表 1。

由表 1 可见，当保护基为叔丁氧羰基 (Boc) 时，由于 DBDMH 呈酸性，导致底物直接脱保护基，且无目标产物生成；当保护基为乙酰基 (Ac) 时，有

部分底物难以反应完全, 即使延长反应时间也不能达到预期结果; 当保护基为三氟乙酰基 (Tfa), 才能使底物完全反应, 同时可保证较高的产物含量。此外, 考虑到三氟乙酰基脱保护反应条件比较温和, 有助于最后一步反应的进行, 综合考虑, 选择三氟乙酰基作为最合适的氨基保护基。

表 1 氨基保护基的选择

Table 1 Selection of amino protecting groups

No.	底物	剩余底物含量 ^① /%	产物含量 ^① /%	产物
1		0	0	
2		7.6	65.0	
3		0	70.8	

注: 反应条件为: II (10.0 mmol), 甲基磺酸 (30.0 mmol), DBDMH (5.5 mmol), DCM (10 mL, 作为溶剂), 反应温度 (0±2) °C, 反应 18 h; ①反应液进行 HPLC 测定, 采用峰面积归一化法计算含量。

表 2 溴化试剂种类、用量及反应温度对溴代反应的影响

Table 2 Effects of brominating reagent type, dosage and reaction temperature on bromination reaction

No.	θ /°C	溴代试剂	投料比例	反应液 HPLC 含量/%				摩尔收率%
				II	III	副产物 A	副产物 B	
1	10±2	Br ₂	$n(\text{II}) : n(\text{Br}_2)=1 : 1.10$	>80	2.8	—	—	—
2	10±2	NBS	$n(\text{II}) : n(\text{NBS})=1 : 1.10$	>80	<1.0	—	—	—
3	10±2	DBDMH	$n(\text{II}) : n(\text{DBDMH})=1 : 0.55$	0	70.8	17.4	11.2	44.6
4	10±2	DBDMH	$n(\text{II}) : n(\text{DBDMH})=1 : 0.50$	1.4	71.9	18.4	7.3	41.6
5	10±2	DBDMH	$n(\text{II}) : n(\text{DBDMH})=1 : 0.75$	0	43.1	9.4	39.7	18.2
6	0±2	DBDMH	$n(\text{II}) : n(\text{DBDMH})=1 : 0.55$	0.3	74.8	17.2	6.1	50.7
7	-10±2	DBDMH	$n(\text{II}) : n(\text{DBDMH})=1 : 0.55$	3.5	75.2	17.4	3.4	41.6

注: 反应条件为 II (10.0 mmol), 甲基磺酸 (30.0 mmol), DCM (11.5 g, 作为溶剂), 反应 18 h; 含量均是通过反应液的 HPLC 测定, 采用峰面积归一化法计算; “—”代表无数据, 下同。

以 DBDMH 为溴化试剂, $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})=0.55$, $n(\text{化合物 II}) : n(\text{甲基磺酸})=1 : 3$, $m(\text{DCM})/m(\text{II})=5.3$ 的 DCM 作溶剂, 对反应温度进行考察 (表 2 No.3、6、7)。当温度降至 (0±2) °C 时, 产物摩尔收率进一步增加, 且二溴代副产物 B 也明显减少至 6.1%, 最终摩尔收率可达 50.7%。当反应温度降至 (-10±2) °C 时, 虽然可进一步降低二溴代副产物 B 含量, 但剩余原料 II 的溶解性跟产物相近, 不容易纯化去除, 导致摩尔收率不及 (0±2) °C 组。

2.1.3 酸种类及用量对溴取代反应收率的影响

在反应温度 (0±2) °C、反应时间 18 h、 $n(\text{化合物$

2.1.2 溴化试剂种类、用量及反应温度的影响

以化合物 II 作为底物, 对溴化试剂进行筛选与优化。以 II 质量 5.3 倍的 DCM 作溶剂, $n(\text{化合物 II}) : n(\text{甲基磺酸})=1 : 3$, 反应时间 18 h, 考察不同溴代试剂 (Br₂、NBS、DBDMH) 对溴取代反应摩尔收率的影响, 结果见表 2。由表 2 No. 1~3 可以看出, Br₂ 和 NBS 为溴代试剂均不能使底物 II 反应完全, 实验中发现即使将反应温度升至回流 (~40 °C), HPLC 显示产物含量也极少。以 DBDMH 为溴代试剂能得到产物 III。

在上述反应条件下, $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})$ 依次为 0.50、0.55、0.75 进行 DBDMH 用量优化 (表 2 No. 3~5), 当 $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})=0.50$ 时, HPLC 显示产物含量最高 (71.9%), 二溴取代副产物 B 最少 (7.3%), 但剩余的原料 II 与产物 III 溶解性相近, 降低了后续结晶纯化效率, 最终导致摩尔收率低于 $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})=0.55$ 时。当 $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})=0.75$ 时, 虽然邻位溴代副产物 A 含量相对减少, 但会生成更多的二溴代副产物 B, 进而导致目标产物摩尔收率下降。

II) : $n(\text{DBDMH})=1 : 0.55$ 、 $m(\text{DCM})/m(\text{II})=5.3$ 的 DCM 作溶剂、 $n(\text{酸})/n(\text{II})=3.0$ 的条件下, 考察酸种类对反应的影响, 结果见表 3。当选择硫酸、三氟乙酸 (TFA) 和醋酸 (AcOH) (表 3 No. 2~4) 时, 都会有大量的底物难以反应完全, 只有甲基磺酸能够使底物反应完全 (表 3 No. 1)。

在上述反应条件下, 对甲基磺酸用量进行优化 (表 3 No. 1、5、6), 当 $n(\text{甲基磺酸})/n(\text{II})=1$ 时, 副产物 B 基本消失, 但剩余原料太多; 当 $n(\text{甲基磺酸})/n(\text{II})=2$ 时, 副产物 A 和 B 的含量与 $n(\text{甲基磺酸})/n(\text{II})=3$ 相近, 但剩余少许原料仍会影响纯化效率, 降低摩尔收率, 最终选择 $n(\text{甲基磺酸})/n(\text{II})=3$ 。

表 3 酸种类及用量对溴代反应的影响
Table 3 Effects of acid type and dosage on bromination reaction

No.	酸种类	酸用量	反应液 HPLC 含量/%				摩尔收率%
			II	III	副产物 A	副产物 B	
1	MsOH	$n(\text{II}) : n(\text{MsOH})=1 : 3$	0	70.8	17.4	11.2	44.6
2 ^①	H ₂ SO ₄	$n(\text{II}) : n(\text{H}_2\text{SO}_4)=1 : 3$	40.2	33.8	7.0	0.3	—
3	TFA	$n(\text{II}) : n(\text{TFA})=1 : 3$	22.5	59.3	13.7	0.9	—
4	AcOH	$n(\text{II}) : n(\text{AcOH})=1 : 3$	69.2	—	—	—	—
5	MsOH	$n(\text{II}) : n(\text{MsOH})=1 : 2$	1.4	66.3	18.0	12.3	40.5
6	MsOH	$n(\text{II}) : n(\text{MsOH})=1 : 1$	27.1	61.1	11.1	0.3	—

注：反应条件为：II (10.0 mmol), DBDMH (5.5 mmol), DCM (11.5 g, 作为溶剂), 反应温度 (0±2) °C, 反应 18 h。①溶剂为二氧六环 (11.5 g)。

2.1.4 中间体 III 的纯化

完成氨基的三氟乙酰化和苯基对位的溴代后, 反应液中含有最多的副产物为 A (~17%) 和 B (~11%), 可在后处理中通过调节 pH 使固体析出, 从而去除大部分极性较大的副产物 A 和 B, 粗产品总杂质含量稳定在 5%~7%。按照以上策略, 选择可与水混溶的醇类作为良溶剂, 水作为反溶剂进行重结晶, 从而将粗品中极性较大杂质富集在母液中。照此方法, 再经系统优化发现 $m(\text{MeOH})/m(\text{III})=4$ 的甲醇和 $m(\text{水})/m(\text{III})=5$ 的水为较优比例组合, 即 $V(\text{MeOH})/V(\text{水})=1$, 可获得理想纯度和收率的中间体 III。

2.2 苯基对位甲酰化反应

2.2.1 苯基对位甲酰化方法的选择

常用 3 种方法由芳基卤代物制备芳基羧基: (1) 先合成芳基格氏试剂, 然后 CO₂ 淬灭格氏试剂, 即可获得芳基羧酸化合物^[22]; (2) 以 CO (或甲酸) 作为碳源, 采用钌催化合成^[23-24]; (3) 将芳基卤代物制成苯基负离子, 然后与 CO₂ 亲核加成得到芳基羧酸类化合物。

由于中间体 III 结构中的三氟乙酰基具有强吸电子作用, 导致其难以发生格氏反应; 若将中间体 III 中的三氟乙酰基换成乙酰基或叔丁氧羰基, 可以发生格氏反应, 但由于酰胺键上存在活泼氢, 易于直接淬灭格氏试剂, 生成氢原子取代溴原子的产物, 实验过程中也证实了这一现象。钌催化法中用到的贵金属催化剂成本高昂, 不具有成本优势, 若采取 CO 作为碳源, 也具有较高危险性。综合考虑, 选择方法 (3) 先通过正丁基锂对芳基卤代物进行锂卤交换, 然后再与 CO₂ 进行亲核加成。对于底物酰胺键上存在的活泼氢, 可以考虑增加正丁基锂用量, 使正丁基锂先将所有活泼氢中和后, 剩余正丁基锂再参与芳基上的锂卤交换。

2.2.2 正丁基锂用量及反应温度的优化

溴苯中间体通过正丁基锂作用先进行锂卤交换, 再与 CO₂ 进行亲核加成生成目标产物, 此过程

若温度过高会导致副产物生成, 比如: 正丁基锂中的丁基会直接亲核取代溴原子生成丁基苯; 锂卤交换后生成的苯基负离子发生离域, 再与 CO₂ 亲核加成生成邻位、间位取代产物; 苯基负离子直接与苯甲酰偶联, 生成二苯甲酮类产物等。此外, 过量的丁基锂也会直接参与对 CO₂ 的亲核加成, 生成具有典型臭味的戊酸。考虑到酰胺键上活泼氢的影响, 首先选择 $n(\text{正丁基锂})/n(\text{III})=2.0$ 、 $m(\text{THF})/m(\text{III})=10.7$ 的无水 THF 作为溶剂、锂卤交换反应时间为 2.5 h, 考察反应温度对目标产物摩尔收率的影响, 结果见表 4。由表 4 (No. 1~4) 看出, 当反应温度低于 -60 °C, 产物 HPLC 含量可达 93% 以上, 然而当温度为 -45 °C 左右时, 产物 HPLC 含量显著降低。由表 4 No. 2、5、6 看出, 当 $n(\text{正丁基锂})/n(\text{III})=2.2$ 时, 产物生成量略微低于 $n(\text{正丁基锂})/n(\text{III})=2.0$, 为避免更多的副反应发生, 采用 $n(\text{正丁基锂})/n(\text{III})=2.0$ 作为最终反应条件, 此时摩尔收率可达 90.9%。

表 4 正丁基锂用量及反应温度的优化

Table 4 Optimization of *n*-BuLi dosage and reaction temperature

No.	$\theta/^\circ\text{C}$	正丁基锂用量	反应液 HPLC 纯度/%	摩尔收率%
1	-75±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 2.0$	94.1	91.1
2	-65±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 2.0$	93.6	90.9
3	-55±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 2.0$	88.6	83.2
4	-45±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 2.0$	32.6	—
5	-65±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 1.8$	91.0	87.2
6	-65±5	$n(\text{III}) : n(n\text{-BuLi})=1 : 2.2$	93.8	89.1

注：反应条件为：III (10.0 mmol), 无水 THF (31.6 g, 作为溶剂), 反应 2.5 h; “—” 代表产物纯度不高, 收率无法计算, 下同。

2.2.3 中间体 IV 的纯化

本步反应后经 HPLC 分析, 大部分杂质为中间体 III 直接被正丁基锂亲核取代的副产物、苯基锂被少量水淬灭的副产物、苯基负离子直接与苯甲酰偶联的副产物等比化合物 IV 极性小的杂质。对于此类

极性小且含量不高的杂质, 尝试简单易行的打浆方法, 在充分考量除杂效果和收率后, 最终选择在正庚烷中打浆作为粗产物IV的最终纯化方案。

2.3 氨基脱保护-苯甲酸甲酯化反应

2.3.1 氨基脱保护-苯甲酸甲酯化反应方法的选择及优化

在酸性或碱性环境下, 三氟乙酰基都很容易脱除, 而考虑到在同一条件下需完成苯甲酸甲酯化, 所以采用酸性条件作为进一步优化的基础。首先考察了酸催化剂-甲醇体系对反应的影响, 结果见表5。可以看出, 盐酸-甲醇溶液(表5 No. 1), 虽然此条件下底物很快能脱除保护基, 但是甲酯化进程较缓慢, 且此法也导致后续纯化困难, 最终摩尔收率为32.0%。采用硫酸-甲醇溶液体系(表5 No. 2)时, 反应结果比较好, 但剩余硫酸难以通过蒸馏除去,

进而导致难以析出高纯度的产品。为了解决此问题, 尝试了氯化亚砷/甲醇体系(表5 No. 3~7)中的甲酯化反应, 先通过氯化亚砷与甲醇反应生成氯化亚硫酸甲酯和氯化氢, 氯化亚硫酸甲酯可高效地对苯甲酸进行甲酯化, 同时生成的HCl溶解在甲醇溶液中, 可作为保护基脱除的酸催化剂, 反应完毕后通过浓缩即可除去溶剂, 且体系中含水量低, 不影响重结晶时固体的析出及产品纯度。

经过对反应温度及氯化亚砷用量的筛选发现, 当反应温度为50 °C时(表5 No. 7), 会使得脱保护进行比较慢; 当 $n(\text{氯化亚砷})/n(\text{IV})=2.0$ 时(表5 No. 6), 可能由于生成的HCl量较少, 使脱保护进行较缓慢; 当 $n(\text{氯化亚砷})/n(\text{IV})=3.0$ 时(表5 No. 4), 生成的HCl基本可满足脱保护的需要, 此时摩尔收率可达84.1%。

表5 氨基脱保护-苯甲酸甲酯化一锅法反应优化
Table 5 Optimization of one-pot method of deprotection and methyl esterification

No.	催化剂	$n(\text{催化剂})/n(\text{IV})$	$\theta/^\circ\text{C}$	反应液 HPLC 纯度/%				摩尔收率%
				IV	V	副产物 C	副产物 D	
1	HCl	10.0	65	0.2	87.0	8.6	2.0	32.0
2	H ₂ SO ₄	3.0	65	0	90.0	1.2	3.3	—
3	SOCl ₂	3.5	65	0	94.5	0	1.6	81.8
4	SOCl ₂	3.0	65	0	95.2	0	1.6	84.1
5	SOCl ₂	2.5	65	0	92.3	0	4.4	77.2
6	SOCl ₂	2.0	65	0	90.0	0.9	7.4	74.4
7	SOCl ₂	3.0	50	0	90.8	0.1	7.7	76.1

注: 反应条件为: IV (10.0 mmol), MeOH (18.6 g, 作为溶剂), 反应 18 h。

2.3.2 终产品V的纯化

本步反应完成后, 主要副产物一般为C和D。根据产物及副产物结构特点, 选择醇类作为良溶剂, 然后广泛筛选不良溶剂的种类及用量, 最后优选出V(无水甲醇): V(甲叔醚)=1:10、V(无水乙醇): V(甲叔醚)=1:5两种方案, 其中无水甲醇/甲叔醚体系可以获得纯度更高的产物V(HPLC纯度>98.5%, e.e.值>99%), 但其收率相对较低(~75%), 而无水乙醇/甲叔醚体系虽然纯度偏低(HPLC纯度>98.0%, e.e.值>99%), 但其摩尔收率高达83%以上, 可作为优选纯化条件。

2.4 光学纯(R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐的合成

以(R)-1-苯乙胺为初始物料, 完全按照本文1.3节的反应条件, 同样能够得到光学纯(R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐, 且总摩尔收率~37.4%和e.e.值>99%。

2.5 放大生产实验

按照1.3节步骤及投料比例, 可成功将此工艺

放大到公斤级, 表6为1个批次的生产结果。可以看出, 采用本文工艺总摩尔收率约38%, 终产物V的HPLC纯度为98.3%, e.e.值>99%。

表6 本工艺放大到~2.5 kg/批次的生产结果
Table 6 Production results of this process (2.5 kg/batch)

反应步骤	反应物投料量 (1批次)/g	产物/g	摩尔收率/%	产物 HPLC 纯度/%
I → III	5500.0	6608.0	49.2	99.6
III → IV	4384.4	3516.0	90.9	97.7
IV → V	3515.6	2467.4	85.2	98.3 (e.e.值>99%)

3 结论

以(S/R)-1-苯乙胺为起始物料, 依次经过氨基上保护-苯基对位溴取代反应、苯基负离子参与的对CO₂亲核加成反应、羧基甲酯化-氨基脱保护反应合成(S/R)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐, 该工艺通过前后两次一锅法, 避免了多步操作处理的繁琐,

总摩尔收率可达~38%。本工艺具有如下特点:

(1) (*S/R*)-1-苯乙胺氨基上保护基与苯环对位溴代一锅法反应中, 保护基选择三氟乙酰基, 对于后续的苯基对位溴代以及最后一锅法脱保护基都具有更好的兼容性; 在(0±2)℃下, 当投料比为 $n(\text{DBDMH})/n(\text{II})=0.55$ 时, 可获得摩尔收率为 50.7% 的对位溴代产物 III; 粗产品根据杂质实际情况, 采用 $V(\text{无水甲醇})/V(\text{水})=1$ 体系作为重结晶溶剂, 可有效去除副产物, 此工艺经过后续生产的验证, 工艺稳定性较好, 收率及产品质量都较稳定。

(2) 在中间体 IV 的合成过程中, 考察了不同温度、正丁基锂用量对苯基对位甲酸化反应的影响, 当投料比为 $n(\text{III}):n(\text{正丁基锂})=1:2.0$, 反应温度低于-60℃, 摩尔收率最高达到 90.9%, 且工艺及收率稳定。

(3) 在终产物的合成过程中, 首先通过对多种酸催化结果的对比, 最终确定了氯化亚砷/无水甲醇条件下完成羧基甲酯化和脱保护基, 然后再对氯化亚砷用量及反应温度进行优化, 在 65℃下, 投料比为 $n(\text{IV}):n(\text{氯化亚砷})=1:3.0$, 摩尔收率可达 84.1%。

总之, 本工艺可以顺利放大用于生产 (*S/R*)-4-(1-氨基)乙基苯甲酸甲酯盐酸盐, 工艺稳定, 操作简便, 总摩尔收率高达~38%, e.e.值>99%。

参考文献:

- [1] YANG J J, YU W W, HU L L, *et al.* Discovery and characterization of 1*H*-1,2,3-triazole derivatives as novel prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(2): 569-590.
- [2] ZHANG H K, LU W Q, LIU M Y, *et al.* Triazole compounds and their synthetic methods and applications: CN108929281A[P]. 2017-05-27.
- [3] ANNE-LAURE B, ISMET D, GAEL H, *et al.* Prostaglandin E2(PGE2) EP4 receptor antagonists: WO2021064189A2[P]. 2019-02-10.
- [4] JEREMY S Y. Phenoxyethyl dihydro-1*H*-isoquinoline compounds: WO2014186218A1[P]. 2014-11-20.
- [5] ZHENG W J, ZHU X J, DU H, *et al.* EP4 antagonists: WO2017066633A1[P]. 2017-04-20.
- [6] DINESH B, ANIL M D, SANTOSH P, *et al.* 1-Substituted 1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphthyridin-8-amine derivatives and their use as EP4 receptor antagonists: WO2017014323A1[P]. 2017-01-26.
- [7] OKUMURA Y, YAMAGISHI T, NUKUI S, *et al.* Discovery of AAT-008, a novel, potent, and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(5): 1186-1192.
- [8] ANIL M D, DINESH B, SANTOSH P, *et al.* Heterocyclic compounds: WO2016088903A1[P]. 2016-06-09.
- [9] LU W Q, YU W W, HE J C, *et al.* Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2021, 13(1): 12798.
- [10] STASI L P, BHIMANI K, BORRIELLO M, *et al.* Synthesis, pharmacophore modeling and *in vitro* activity of 10,11-dihydrodibenzo [*b,f*]oxepine-4-carboxamide derivatives as novel and potent antagonists of the prostaglandin EP4 receptor[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(21): 6336-6340.
- [11] ELENA C, FRANCESCO C, TERESA D, *et al.* Heterocondensed pyridones compounds and their use as IDH inhibitors: WO2019224096A1[P]. 2019-11-28.
- [12] YANG J. Iso-citrate dehydrogenase (IDH) inhibitor: WO2018010637A1[P]. 2018-01-18.
- [13] ZHANG S W, GONG C J, SU M B, *et al.* Synthesis and *in vitro* and *in vivo* biological evaluation of tissue-specific bithiazole histone deacetylase (HDAC) inhibitors[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(2): 804-815.
- [14] NAN F J, LI J, DING J, *et al.* Aryl-2,2'-tandem bithiazole compound and preparation method and use thereof: WO2018041004A1[P]. 2018-03-08.
- [15] TOSHIKI M, ENYU I. Preventives/remedies for kidney diseases: WO2001074391A1[P]. 2001-10-11.
- [16] MAKOTO N, HAJIME N, MASAYOSHI U. Preventives/remedies for liver diseases: WO2000064478A1[P]. 2000-11-02.
- [17] ELSA L, KLAUS D, MARCO S, *et al.* Small molecule bradykinin B1 receptor antagonists: WO2009036996A2[P]. 2009-03-26.
- [18] CHRISTOPHER B, KENNETH M G, SEAN J H, *et al.* Substituted hydroxamic acid and uses thereof: WO2011106632[P]. 2011-09-01.
- [19] SCHAUDT M, LOCARDI E, ZISCHINSKY G, *et al.* Novel small molecule bradykinin B1 receptor antagonists. Part I: Benzamides and semicarbazides[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(3): 1225-1228.
- [20] BOYD M J, BERTHELETTE C, CHIASSON J F, *et al.* A novel series of potent and selective EP4 receptor ligands: Facile modulation of agonism and antagonism[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(1): 484-487.
- [21] WANG J (王娟), LI M L (李美玲), CHEN L G (陈立功), *et al.* Synthesis of (*S*)-1-(1-phenylethyl)-4-piperidone[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2007, 24(11): 1109-1111.
- [22] MUTULE I, SUNA E. Arylzinc species by microwave assisted grignard formation-transmetallation sequence: Application in the negishi coupling[J]. *Tetrahedron*, 2005, 61(47): 11168-11176.
- [23] MONTEIL F, KALCK P. Carbonylation of bromobenzene in a biphasic medium catalysed by water-soluble palladium complexes derived from tris(3-sulphophenyl)phosphine[J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 1994, 482(1/2): 45-51.
- [24] WANG L, NEUMANN H, BELLER M. A general Pd-catalyzed synthesis of arylacetic and benzoic acids using formic acid without activator[J]. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2018, 57(23): 6910-6914.