

# Overview on the Synthesis of (S)-3-(Methyl-Amino)-1-(Thiophen-2-yl) Propan-1-ol

Jiajia Wu<sup>1</sup>, Chengyu Ji<sup>1</sup>, Tongjie Xie<sup>1</sup>, Liangxiu Ma<sup>2</sup>, Zhikui Hao<sup>1</sup>, Feng Xu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Chemical Pharmaceutical Research Institute, Taizhou Vocational & Technical College, Taizhou Zhejiang

<sup>2</sup>Neo-Dankong Pharmaceutical Co., Ltd, Taizhou Zhejiang

Email: \*xufeng901@126.com

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2017; accepted: Aug. 24<sup>th</sup>, 2017; published: Aug. 30<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

(S)-3-(Methylamino)-1-(thiophen-2-yl)propan-1-ol is a class of important intermediate for anti-depressant R-Duloxetine. This paper summarized several methods to synthesize the compound according to its starting materials: starting from acetylthiophene, starting from thiophene, starting from thiophenecarboxaldehyde. The features of each method were analyzed. Finally, the development in the synthesis technology of (S)-3-(Methylamino)-1-(thiophen-2-yl) propan-1-ol was proposed.

## Keywords

Enzymic Method, Asymmetry of Homogeneous Catalysts, Synthesis, Duloxetine

---

# 度洛西汀中间体(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基) 丙醇合成工艺综述

吴佳佳<sup>1</sup>, 季程宇<sup>1</sup>, 谢童杰<sup>1</sup>, 马良秀<sup>2</sup>, 郝之奎<sup>1</sup>, 徐峰<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>台州职业技术学院化学制药研究所, 浙江 台州

<sup>2</sup>浙江新东港药业股份有限公司, 浙江 台州

Email: \*xufeng901@126.com

收稿日期: 2017年8月13日; 录用日期: 2017年8月24日; 发布日期: 2017年8月30日

---

\*通讯作者。

文章引用: 吴佳佳, 季程宇, 谢童杰, 马良秀, 郝之奎, 徐峰. 度洛西汀中间体(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇合成工艺综述[J]. 化学工程与技术, 2017, 7(5): 199-204. DOI: 10.12677/hjct.2017.75029

## 摘要

(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇是抗抑郁药度洛西汀的重要中间体。本文根据起始原料的不同,将其合成方法概括为:乙酰噻吩法、噻吩法和噻吩甲醛法,分析了各种方法的工艺特点,并指出了(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇未来的发展趋势。

## 关键词

酶法, 均相不对称催化剂, 合成, 度洛西汀

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

度洛西汀(Duloxetine)是由美国礼来公司(Eli Lilly)开发的一种安全有效的抗抑郁剂,是一种5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再吸收抑制剂。随着全球抑郁人数越来越多,对于高效低毒的抗抑郁药的需求越来越大。相比于其他抗抑郁药物,如帕罗西汀、氟西汀和瑞波西汀等,度洛西汀具有更好的安全性和耐受性,更少的不良反应,且具有多样的治疗活性,因而销量逐年提高[1],现已占据全球抗抑郁药销量榜的第一的宝座。

为此,众多研究者致力于度洛西汀及其中间体的合成路线的探索,旨在寻找一条经济、环保、操作简单以及高收率的合成路线。其中,(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇(I),作为合成度洛西汀的关键中间体(图1),已成为众多研究者近年来关注热点。

## 2. 度洛西汀关键中间体(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇的合成工艺

本文根据不同的起始原料,将(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇的合成方法分为乙酰噻吩法、噻吩法以及噻吩甲醛法。

### 2.1. 乙酰噻吩法

以乙酰噻吩为原料,主要有两种方法:一种是与三聚甲醛或多聚甲醛和胺通过Mannich缩合,再经

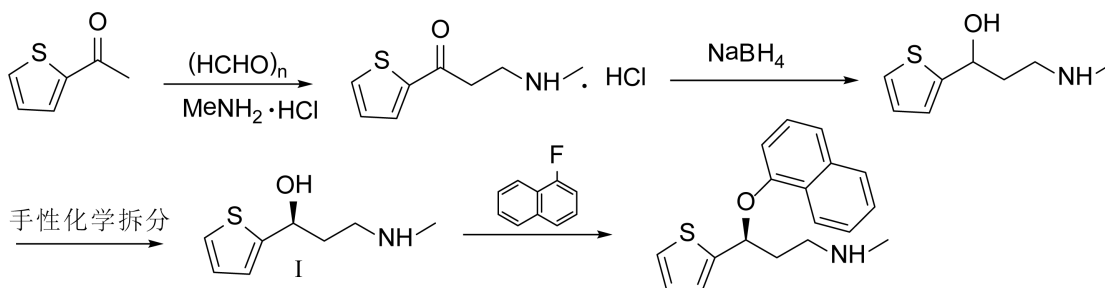


Figure 1. The general synthetic route of duloxetine

图1. 度洛西汀的一般合成路线

过不对称还原、进一步脱保护基得到目标产品；或者是通过溴代、还原、水解、环合以及开环得到目标产品。前者根据所用胺分为甲胺盐酸盐法和甲胺保护法，后者一般为乙酰噻吩溴代法。

### 2.1.1. 甲胺盐酸盐法

此法将乙酰噻吩、三聚甲醛或多聚甲醛和甲胺盐酸盐通过 Mannich 法得到(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙酮盐酸盐，再经过不对称催化反应得到目标产品(图 2)。其中不对称催化剂常用金属不对称催化剂或酶。常见的金属不对称催化剂有：(1, 5-环辛二烯)四氟硼酸铑(I) [2]，二氯{(R)-(+)-二[二(3, 5-二甲苯基)膦基]-1, 1'-联萘基}[(1R, 2R)-(+)-1, 2-二苯基乙烷二胺]钌(II) [3]，二氯双(4-甲基异丙基苯基)钌(II) [4]等。所报道的酶来源于圆红冬孢酵母菌[5]、酿酒酵母(CGMCC No. 2230) [6]、L-肉碱还原酶[7]、羧基还原酶(SEQ ID NO: 28) [8]、壳聚糖[9]等。

该工艺是目前研究较热门的方向，其具有收率高、步骤短、反应温和，具有潜在的工业化价值。但问题在于采用酶或者金属不对称催化剂会导致成本较高。

### 2.1.2. 甲胺保护法

此法将乙酰噻吩、三聚甲醛或多聚甲醛和甲胺衍生物通过 Mannich 法合成相应的(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙酮衍生物，通过不对称催化剂还原得到相应的(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇衍生物，再通过水解或还原得到目标产物(图 3)。其中 R 保护基为甲酸乙酯基、三氟乙酰基、羟基、甲氧基或者苯乙基，所用的不对称催化剂是(S, S)-N-(对甲苯磺酰)-1, 2-二苯乙烷二胺(对异丙基苯)氯化钌(II) [10]、二氯(对甲基异丙基)钌(II) [4]、R-2-甲基-CBS-恶唑硼烷[11]或 Ni[(R)-2, 2'-双(二苯基膦)-1, 1'-联萘]二氧化钌[12]。当 R 基是甲酸乙酯基、三氟乙酰基或苯乙基时，可用氢氧化钾[10]或者碳酸钠[4]进行脱保护；当 R 是羟基或者甲氧基，可用锌粉/醋酸[13]或者镍粉[14]进行脱保护基。

此法具有较好的专一性，副产物较少，但是由于保护基的存在，使得原料成本和步骤增长，成本增加。

### 2.1.3. 乙酰噻吩溴代法

此法将乙酰噻吩先与 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)[15]、液溴[16]或者溴化亚铜[17]反应得到溴代乙酰噻吩，在不对称催化剂氯化(均三甲苯)[(S, S)-N-(对甲苯磺酰基)-1, 2-二苯乙烷二胺]钌(II) (RhCl[(S, S)-TsDPEN])的作用下得到具有 R 构型的醇，然后用硼烷二甲硫醚络合物还原得到噻吩丙胺醇，通过 N'N'

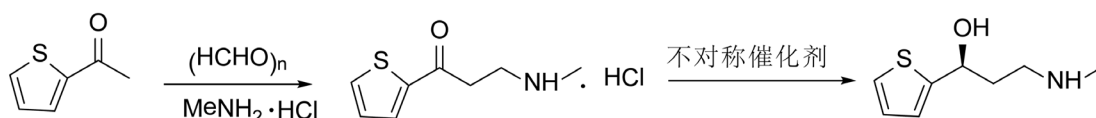


Figure 2. The synthetic route from methylamine hydrochloride

图 2. 以甲胺盐酸盐为原料的合成路线

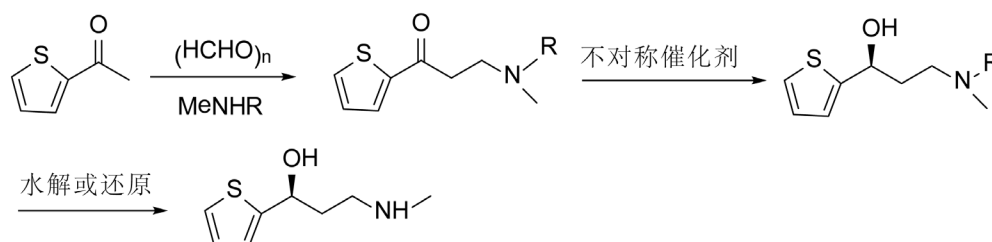


Figure 3. The synthetic route from methylamine derivatives

图 3. 以甲胺衍生物为原料的合成路线

羰基二咪唑(CDI)发生分子内缩合得到相应内酰胺化合物,其可以在氢化钠作用下与碘甲烷反应得到目标产物[18][19][20][21](图4)。

## 2.2. 噻吩法

以噻吩为原料,先与3-氯丙酰氯发生傅克反应得到2-(氯丙酰基)噻吩[22][23][24],以此为原料有两条合成路线,分别是叠氮转化法和直接还原法。

### 2.2.1. 叠氮转化法

此法在合成2-(氯丙酰基)噻吩的基础上,通过与叠氮化钠和硼氢化钠还原得到噻吩叠氮醇,再在脂肪酶作用下转化为立体异构体,然后在10%Pd-C还原下得到噻吩氨基醇,再与氯甲酸乙酯反应将氨基酯化,最后再四氢铝锂作用下得到目标产物[24](图5)。

### 2.2.2. 直接还原法

2-(氯丙酰基)噻吩直接用脂肪酶还原为噻吩氯代丙醇,然后再与甲胺反应得到目标产品[23][25][26][27][28][29](图6)。

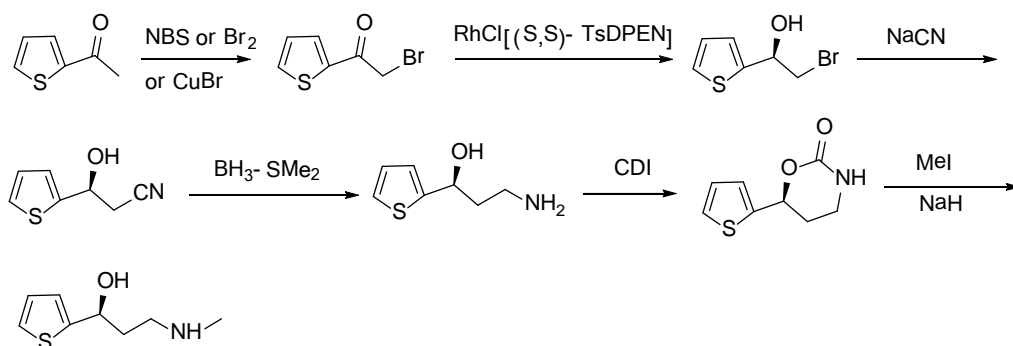


Figure 4. The synthetic route from acetylthiophene

图4. 以乙酰噻吩为原料的合成路线

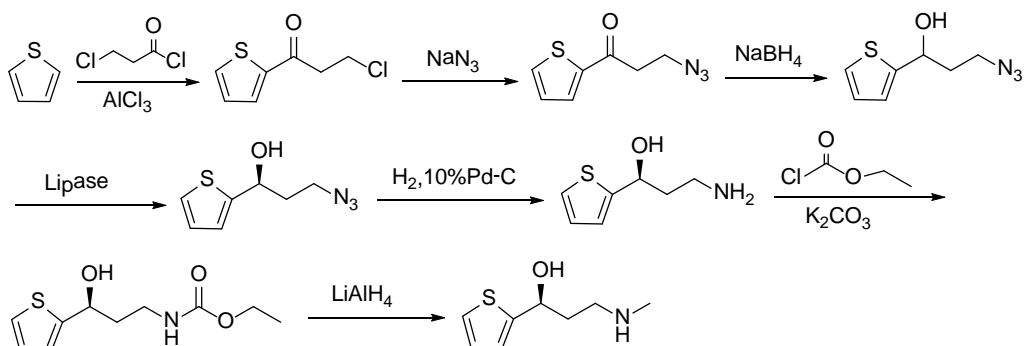


Figure 5. The synthetic route I from thiophene

图5. 以噻吩为原料的合成路线 I

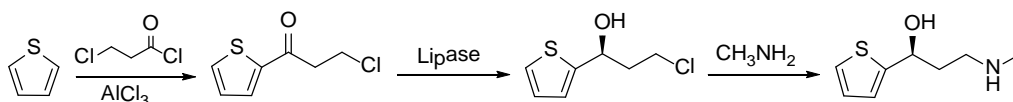


Figure 6. The synthetic route II from thiophene

图6. 以噻吩为原料的合成路线 II

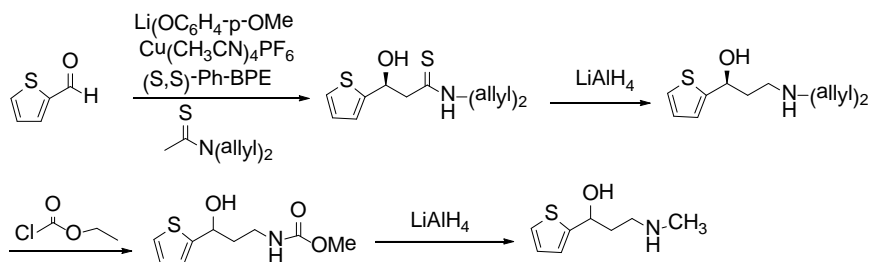


Figure 7. The synthetic route from thiophenecarboxaldehyde

图 7. 以噻吩甲醛为原料的合成路线

### 2.3. 噻吩甲醛法

此合成路线是以噻吩甲醛为原料，与 N, N-二烯丙基硫代乙酰胺通过组合催化剂[六氟磷酸四乙腈铜(Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>), 1, 2-双((2S, 5S)-2, 5-二苯基膦)乙烷((S, S)-Ph-BPE)和对甲氧基苯氧基锂(Li(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-p-OMe))]得到 R 构型的硫代烯丙基胺噻吩醇，再通过四氢铝锂还原，氯甲酸甲酯酯化和四氢铝锂还原三步得到目标产物[30] (图 7)。

### 3. 总结

本文基于合成(S)-3-甲基氨基-1-(噻吩-2-基)丙醇起始原料，将其合成方法分为乙酰噻吩法、噻吩法和噻吩甲醛法。由于噻吩法和噻吩甲醛法按照现有的工艺由于成本高，收率较低(20%~50%)，因而离工业化还较远；而乙酰噻吩法由于路线短，收率较高(60%~80%)，将是今后工业化的发展方向。而所有方法关键点都在于如何将羰基直接转化成手性羟基的方法。一般用到的不对称催化剂有两大类，分别是金属不对称催化剂和酶催化剂，前者由于成本较高，还未有大范围的工业化；而后者由于反应温和又环保，且随着生物技术的提高，其工业化的潜力将越来越大。

### 基金项目

2016 年台州市科技计划项目(162gy57); 台州市“211”人才工程资助项目。

### 参考文献 (References)

- [1] 李龙, 邱贵森, 蒋泰龙, 等. 化学酶法合成盐酸度洛西汀的研究进展[J]. 化工进展, 2014, 33(7): 1839-1843.
- [2] Lonza, A.G. (2005) Process for the Asymmetric Hydrogenation of  $\beta$ -Amino Ketones Using Transition Metal Complexes of Chiral Bidentate Phosphines as Catalysts. EP1510517, 2005-03-02.
- [3] Yokozawa, T. and Yagi, K. (2004) Preparation of Optically Active Amino Alcohols by Asymmetric Hydrogenation of Enaminones. EP1411045, 2004-04-21.
- [4] Mohar, B. (2010) Process for Preparation of Duloxetine via Asymmetric Transfer Hydrogenation of  $\beta$ -Ketoamines. EP2010003942, 2010-01-14.
- [5] Chen, X., Liu, Z.-Q. and Lin, C.-P. (2016) Chemoenzymatic Synthesis of (S)-Duloxetine Using Carbonyl Reductase from *Rhodospiridium toruloides*. *Bioorganic Chemistry*, **65**, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.02.002>
- [6] Qu, Z.-M., Zhao, H.-B. and Lan, T. (2014) Asymmetric Synthesis of Duloxetine Intermediate (S)-(-)-3-Nmethylamino-1-(2-thienyl)-1-Propanol Using Immobilized *Saccharomyces cerevisiae* in Liquid-Core Sodium Alginate/Chitosan/Sodium Alginate Microcapsules. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, **37**, 2243-2250. <https://doi.org/10.1007/s00449-014-1202-9>
- [7] H·阿尔特费赫, M·凯塞勒. L-肉碱脱氢酶、其衍生物以及取代的(S)-链烷醇的制备. CN1771323.2006-05-10.
- [8] Savile, C., Gruber, J.M. and Mundorff, E. (2013) Polynucleotides Encoding Engineered Ketoreductase Polypeptides. US2013005017, 2013-01-03.
- [9] Ou, Z.-M. (2014) Asymmetric Synthesis of Duloxetine Intermediate (S)-(-)-3-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol

Using Immobilized *Saccharomyces cerevisiae* in Liquid-Core Sodium Alginate/Chitosan/Sodium Alginate Microcapsules. *Bioprocess & Biosystems Engineering*, **37**, 2243-2250.

- [10] 赵金凤, 窦海建, 周宇涵, 等. (S,S)-TsDPEN-Ru 催化不对称氢转移还原  $\beta$ -胺基酮及在度洛西汀合成中的应用[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(10): 2331-2334.
- [11] Pospisilik, K. and Dymacek, B. (2008) Process for Preparation of Duloxetine and Intermediates Thereof. WO 2008077645, 2008-07-03.
- [12] Chen, B.-F. and Yeh, J.-B. (2009) Preparation of Optically Active Methylhydroxylaminopropanol Derivative and Its Use as Intermediate for Preparation of (S)-(-)-3-methylamino-1-(2-thienyl)propan-1-ol. US 20090112001, 2009-04-30.
- [13] Pospisilik, K. and Dymacek, B. (2008) Process for Preparation of Duloxetine and Intermediates Thereof. WO2008077645, 2008-07-03.
- [14] Chen, B.-F. (2011) Process for Preparing (S)-(+)-N-methyl-3-(1-naphthoxy)-3-(2-thienyl)propylamine by Using an Optically Active Methylhydroxylaminopropanol Compound as an Intermediate. WO2386549, 2011-11-16.
- [15] Guan, X.-Y., Al-Misba'a, Z. and Huang, K.-W. (2015) Efficient and Selective  $\alpha$ -bromination of Carbonyl Compounds with N-Bromosuccinimide under Microwave. *Arabian Journal of Chemistry*, **8**, 892-896.
- [16] Chen, J.-Z., Liu, D.-L. and Butt, N. (2013) Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of  $\alpha$ -Acyloxy-1-arylethanones. *Angewandte Chemie, International Edition*, **52**, 11632-11636. <https://doi.org/10.1002/anie.201306231>
- [17] Aeluri, R., Alla, M. and Polepalli, S. (2015) Synthesis and Antiproliferative Activity of Imidazo[1,2-a] Pyrimidine Mannich Bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **100**, 18-23.
- [18] Venkatram, R., Pai, V.K. and Nagaraj, S. (2011) Stereoselective Synthesis and Dissolution Studies on Enteric Coated Pellets of (S)-duloxetine Hydrochloride. *Journal of Nepal Chemical Society*, **28**, 74-79.
- [19] Lee, G.I., Lee, D.M. and Kwak, S.H. (2011) Optically Active 2-Sulfonyloxy-1-heteroarylethanol Derivative, and Method for the Preparation of Heteroaryl-Aminoalcoholtherefrom. KR 2011006389, 2011-01-20.
- [20] Venkatram, R., Pai, V.K. and Nagaraj, S. (2013) Novel Enantioselective Synthesis and Dissolution Studies on Enteric Coated Pellets of (S)-Duloxetine Hydrochloride. *Bulgarian Chemical Communications*, **45**, 269-273.
- [21] Raghunandan, H.V., Pai, V.K. and Dixit, M. (2012) Synthesis, Formulation and Characterization of Physico-Chemical Property and Dissolution of Enteric Coated Pellets of (s)-Duloxetine Hydrochloride. *Elixir Online Journal*, **11**, 11376-11380.
- [22] Stuermer, R., Kessler, M. and andHauer, B. (2005) Enzymic and Nonenzymic Methods for the Preparation of 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)propan-1-ol. WO2005033094, 2005-04-14.
- [23] Lee, G.I., Lee, S.A. and Hwang, I.T. (2016) Method for Preparation of 3-Amino-1-aryl-1-ol Derivatives from Optically Active 3-chloro-1-aryl-1-ol Derivatives. KR 2016044117, 2016-04-25.
- [24] Kamal, A., Malik, M.S. and Shaik, A.A. (2009) Lipase Mediated Resolution of  $\gamma$ -Azidoalcohols in Aqueous and Organic Media: Synthesis of (R)- and (S)-fluoxetine and Duloxetine. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **58**, 132-137.
- [25] Lee, G.I., Lee, S.A. and Hwang, I.T. (2015) Optically Active 3-Amino-1-propanol Derivative and Preparation of (S)-Duloxetine Thereby. KR2015043955, 2015-04-23.
- [26] Lee, S.-A., Sadu, V.S. and Park, N.-J. (2014) A Practical Synthesis of the Antidepressant (S)-Duloxetine. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **35**, 1894-1896. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2014.35.6.1894>
- [27] Kawano, S., Yasohara, Y. and Onodera, K. (2010) Process for Enzymic Production of (S)-1-substituted Propan-1-ol Derivatives. WO 2010123067, 2010-10-28.
- [28] Stuermer, R. (2005) A Chemoenzymic Synthesis of Enantiomerically Pure Aminoalcohols. WO2005073215, 2005-08-11
- [29] Modi, I.A., Shukla, M.C. and Kagathara, N.K. (2009) Process for the Preparation of Enantiomerically Pure 3-hydroxy-3-arylpropylamines and Their Optical Stereoisomers. EP2060559, 2009-03-20.
- [30] Iwata, M. and Yazaki, R. (2012) Concise Enantioselective Synthesis of Duloxetine via Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Thioamidesuzuki. *Journal of Organic Chemistry*, **77**, 4496-4500. <https://doi.org/10.1021/jo300566p>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8844，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjctet@hanspub.org](mailto:hjctet@hanspub.org)