# Nitration Catalyzed by Metal Triflates to Improve the Synthesis of Flutamide

#### Dong Huang\*, Zhanyuan Zhu

Jiangsu Tasly Diyi Pharmaceutical Co., Ltd., Huai'an Jiangsu

Email: \*chinahd123@126.com

Received: Aug. 3<sup>rd</sup>, 2016; accepted: Aug. 19<sup>th</sup>, 2016; published: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2016

Copyright © 2016 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

#### **Abstract**

Objective: Improve the traditional nitration technology for flutamide to avoid using a large quantity of concentrated sulfuric acid and establish a new preparation method with low pollution. Method: Using trifluoromethanesulfonic acid-lanthanide bis (1,1,3,3 hexafluoro 2 propoxy) sulfonylamide as catalyst and concentrated nitric acid as nitration agent to carry out the nitration reaction. Results: The nitration reaction between the precursor of flutamide and 95% concentrated nitric acid is catalyzed by metal triflates in 1,2-dicloroethane, and the reaction temperature and time are 85°C and 4 hours, respectively. After processing, a pale yellow needle-shaped flutamide is obtained with the yield of 60% and the purity of 99.84% by HPLC. Conclusion: This method can be used to prepare qualified flutamide without using concentrated sulfuric acid.

#### **Keywords**

Flutamide, Metal Triflates, Catalytic Nitration

# 三氟甲磺酸盐催化硝化制备氟他胺

#### 黄 东\*、朱占元

江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安

Email: \*chinahd123@126.com

收稿日期: 2016年8月3日; 录用日期: 2016年8月19日; 发布日期: 2016年8月22日

\*通讯作者。

## 摘要

目的:对氟他胺硝化传统工艺进行改进,避免浓硫酸的大量使用,建立一个低污染新方法;方法:利用三氟甲磺酸的镧系金属盐作为催化剂、浓硝酸作为硝化剂完成硝化反应;结果:在1,2-二氯乙烷中,以三氟甲磺酸盐为催化剂、95%浓硝酸为硝化剂,氟他胺前体85℃下反应4小时,后处理可得到淡黄色针状结晶氟他胺产品,收率60%,HPLC检测纯度为99.84%;结论:该方法可以避免浓硫酸的使用,可以制备合格的氟他胺。

#### 关键词

**氟他胺,三氟甲磺酸盐,催化硝化** 

#### 1. 引言

氟他胺别名氟硝丁酰胺,是美国 Schering-Plough 公司原研的抗肿瘤药,于 1984 年首次上市,本品是一种非类固醇的雄激素拮抗剂,可用于前列腺癌的治疗和前列腺肥大的辅助治疗,本品与雄激素竞争肿瘤部位的雄激素受体,阻滞细胞对雄激素的摄取,抑制雄激素与靶器官的结合。与雄激素受体结合后形成受体复合物,进入细胞核内,与核蛋白结合,从而抑制肿瘤细胞生长。氟他胺的合成制备方法文献已有报道[1][2](抗癌药氟他胺的合成研究,潘伟春等,浙江工业大学化学学报,1997,25(3),248~251;非甾体抗雄性激素药物 Flutamide 的合成,夏鹏等,中国医药工业杂志,1989,20(8),341~343),目前工业化氟他胺生产工艺中,最后一步硝化反应用大量的浓硫酸和浓硝酸混酸进行硝化,生产安全隐患大,设备腐蚀性大且产生废酸污染严重,三废处理困难。通过实验尝试,发现利用三氟甲磺酸的镧系金属盐作为催化剂、浓硝酸作为硝化剂同样能够完成硝化反应。与传统硝化反应相比,用价格便宜且可以回收利用的金属盐催化剂代替浓硫酸,避免了大量浓硫酸的使用、减少了浓硝酸的用量,这将会大大降低设备的腐蚀和后续废酸处理难度,节约生产成本。

#### 2. 实验部分

首先,利用酸碱反应制得三种三氟甲磺酸金属盐:三氟甲磺酸钐 $(Sm(OTf)_3)$ 、三氟甲磺酸钆 $(Gd(OTf)_3)$ 、三氟甲磺酸钼 $(Er(OTf)_3)$  [3]。

$$Ln_2O_3 + 6HOTf \xrightarrow{reflux} 2Ln(OTf)_3$$
  
 $Ln = Sm Gd Er$ 

得到催化剂后,尝试了硝化反应,三氟甲磺酸钐做催化剂,65%硝酸做硝化剂,1,2-二氯乙烷中,85 ℃下反应两天,原料才反应完。为了减少反应时间,用 95%浓硝酸做硝化剂可以明显加快反应时间,4 小时后原料反应完全。三种催化剂的催化效果几乎一样,所以后面反应全部用价格较便宜的三氟甲磺酸钐做催化剂。用大极性溶剂 N,N-二甲基甲酰胺代替 1,2-二氯乙烷做溶剂,反应更慢。最终确定最优反应条件为: 1,2-二氯乙烷中,以三氟甲磺酸钐为催化剂、95%浓硝酸为硝化剂,85℃下反应 4 小时,后处理得到淡黄色针状结晶氟他胺产品,HPLC 检测纯度为 99.84%。

硝化试剂或硝化方法不同能够改变异构体的生成比例,实现选择性硝化,如硝酸-磺酸离子交换树脂硝化剂,可以使甲苯硝化产物中对位异构体的比例增加;而采用硝酸-磷酸硝化试剂,并添加少量多价金属离子,可以提高氯苯单硝化反应的邻位选择性。反应选择性的变化可能是进攻试剂发生了改变,也有

的是因为位阻效应导致邻位和间位进攻难以发生。

#### 2.1. 仪器与试剂

熔点用 RY-1 型熔点仪测定,高效液相色谱仪为 Agilent 1100 series 型,色谱柱 Eclipse XDB-C8 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); FTIR-M1730 傅立叶变换红外光谱仪; 所用试剂均为分析纯。

#### 2.2. 催化剂制备

称取 7.7 g(22 mmol)三氧化二钐于 50 ml 单口瓶中,加入 11 ml 纯净水,冰浴下搅拌,缓慢加入 10.5 ml 三氟甲磺酸,加热回流至 pH 中性,冷却至室温,抽滤掉未反应完的氧化物,纯净水洗涤,滤液旋干得 25 g 三氟甲磺酸钐固体,收率 95%, 80°C下真空干燥 6 小时。

三氟甲磺酸钆(Gd(OTf)3)、三氟甲磺酸铒(Er(OTf)3)的制备同上述反应,产率分别为 96%、98%。

#### 2.3. 硝化反应

称取 6 mmol 间异丁酰胺基三氟甲苯和 1.2 mmol 催化剂于 50 ml 圆底烧瓶中,加入 10 ml 1,2-二氯乙烷和 1.3 ml 95%浓硝酸,加热至 85 ℃反应,薄层色谱监测原料反应完全(约 4 小时,展开剂正己烷: 乙酸乙酯 = 5:1),停止反应,冷却至室温,20 ml 水洗涤有机相两次后,再用 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥 2 小时,过滤,浓缩,浓缩所得固体再用乙酸乙酯重结晶,50℃~60℃真空干燥得 996 mg 淡黄色针状结晶,收率 60%,HPLC 检测纯度为 99.84%。 m. p. 110.5℃~112.5 ℃ (111.5℃~112.5℃ [4]),其 IR 谱图与本公司生产产品以及 EP 对照品一致(图 1~图 4)。

#### 3. 结果与讨论

(1) 浓硝酸和浓硫酸混酸是最常用和最经济的硝化试剂,但为了改变传统混酸硝化工艺产生大量废酸和对设备的腐蚀性,近年来一直有人研究采用沸石载体或 Lewis 酸催化剂,以硝酸或氮氧化物作为硝化

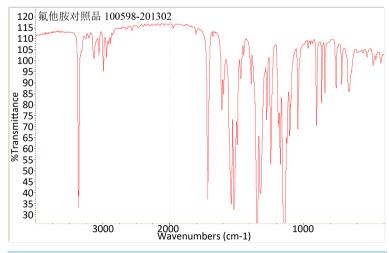
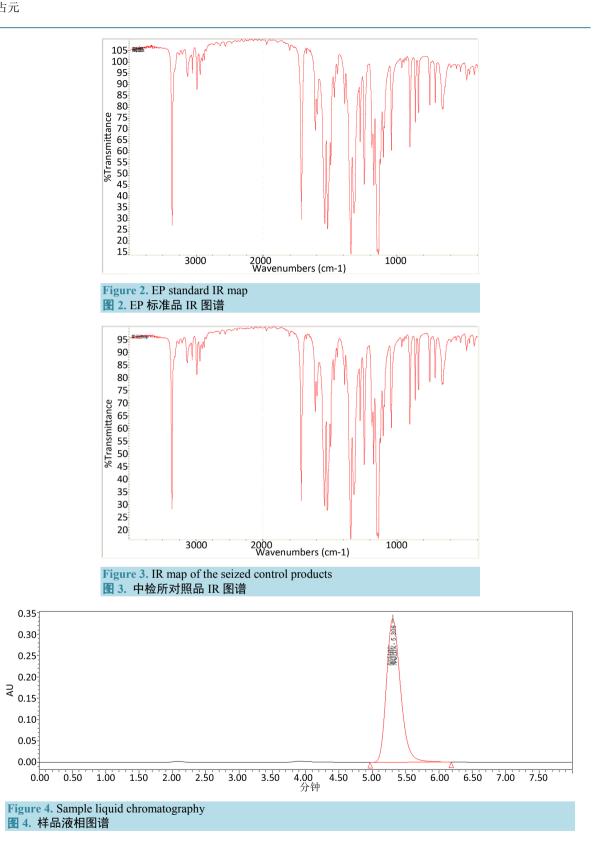


Figure 1. Sample IR map 图 1. 样品 IR 图谱



试剂的方法,这些反应可以在气相或液相条件下进行,在一定的条件下,反应具有与混酸硝化不同的选 择性。

- (2) 因硝化试剂或硝化方法不同能够改变异构体的生成比例,实现选择性硝化,所以在试剂的选择方面尤为重要,反应选择性的变化可能是进攻试剂发生了改变,也有的是因为位阻效应导致邻位和间位进攻难以发生;如硝酸-磺酸离子交换树脂硝化剂,可以使甲苯硝化产物中对位异构体的比例增加;而采用硝酸-磷酸硝化试剂,并添加少量多价金属离子,可以提高氯苯单硝化反应的邻位选择性[5]。
- (3) 本工艺成功地将催化硝化法用于氟他胺的合成,使硝化过程避免了大量浓硫酸的使用,更加绿色环保,但反应条件仍需探索以提高反应产率。三氟甲磺酸镧系金属盐能在水中起到强 Lewis 酸的作用,并且易于回收,能重复利用[6]。
- (4) 为了降低生产成本,应考虑将催化剂固定,这样在反应完成后能够方便地回收、重复利用。未来 实验将考虑用浸渍法将各种三氟甲磺酸稀土金属盐负载于硅胶上,考察催化剂的回收和重复利用。

## 参考文献 (References)

- [1] 潘伟春, 等. 抗癌药氟他胺的合成研究[J]. 浙江工业大学化学学报, 1997, 25(3): 248-251.
- [2] 夏鹏, 等. 非甾体抗雄性激素药物 Flutamide 的合成[J]. 中国医药工业杂志, 1989, 20(8): 341-343.
- [3] Li, X.Q., Du, X.H. and Xu, Z.Y. (2006) Toluene Nitration Catalyzed by Metal Triflates. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **26**, 1111. (In Chinese)
- [4] Bandgar, B.P. and Sawant, S.S. (2006) Novel and Gram-Scale Green Synthesis of Flutamide. *Synthetic Communications*, **36**, 859.
- [5] 徐寿昌. 有机化学[M]. 北京:高等教育出版社, 1986: 210-211.
- [6] 闻韧. 药物合成反应[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 93-96.



#### 期刊投稿者将享受如下服务:

- 1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
- 2. 为您匹配最合适的期刊
- 3. 24 小时以内解答您的所有疑问
- 4. 友好的在线投稿界面
- 5. 专业的同行评审
- 6. 知网检索
- 7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <a href="http://www.hanspub.org/Submission.aspx">http://www.hanspub.org/Submission.aspx</a>