

精细化工中间体

硫代乙内酰脲衍生物 Ru59063 的公斤级合成

赵娅敏^{1,2}, 李泽坤^{1,2,3,4}, 魏立梁^{3,4}, 马瑜浩^{1,2}, 刘荣^{3,4}

(1. 西北民族大学 化工学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省高校环境友好复合材料及生物质利用省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省化工研究院有限责任公司, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃省精细化工重点实验室, 甘肃 兰州 730020)

摘要: 对 Ru59063 的合成进行了改进。首先, 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈(III)与硫光气反应, 制备了 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈(IV); 然后, 中间体IV与 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐进行[3+2]环加成反应, 合成了 4-(2-硫代-4,4-二甲基-5-氧代咪唑烷-1-基)-2-三氟甲基苯腈(VII); 化合物VII再与叔丁基-(4-氯丁氧基)-二甲基硅烷通过乌尔曼 C—N 偶联反应, 得到了 4-{3-[4-(叔丁基二甲基硅基)-羟基丁基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(VIII); 最后, 中间体VIII进行羟基脱保护得到 Ru59063, 4 步反应总收率为 61.6%, HPLC 纯度为 98.2%。与传统方法相比, 该法收率提高了 4.7 倍, 并且未使用氰化物, 可以更方便、更安全地制备了 Ru59063。对 2 kg 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈进行了放大实验, 总收率可达到 60.7%。

关键词: Ru59063; 硫光气; 硫代乙内酰脲; [3+2]环加成; 乌尔曼 C—N 偶联反应; 精细化工中间体
中图分类号: TQ460.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 12-2781-04

Kilogram-scale synthesis of thiohydantoin derivative Ru59063

ZHAO Yamin^{1,2}, LI Zekun^{1,2,3,4}, WEI Liliang^{3,4}, MA Yuhao^{1,2}, LIU Rong^{3,4}

(1. College of Chemical Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Key Laboratory of Utility of Environmental Friendly Composite Materials and Biomass in Universities of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Gansu Chemical Industry Research Institute Co., Ltd., Lanzhou 730000, Gansu, China; 4. Key Laboratory of Fine Chemicals of Gansu Province, Lanzhou 730020, Gansu, China)

Abstract: The synthesis of Ru59063 was improved. Here, intermediate 4-isothiocyanato-2-(trifluoromethyl) benzonitrile (IV) was firstly prepared from 4-amino-2-(trifluoromethyl) benzonitrile (III) and thiophosgene, which further reacted with methyl 2-aminoisobutyrate hydrochloride via [3+2] cycloaddition to obtain 4-[2-thio-4,4-dimethyl-5-oxomidazolidine-1-yl]-2-trifluoromethylbenzonitrile(VII). Then, 4-{3-[4-(tert-butyl)dimethylsilane]-hydroxybutyl]-4,4-dimethyl-5-oxo-2-thiomidazole-1-yl}-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (VIII) was synthesized from Ullmann C—N coupling reaction of intermediate VII and tert-butyl(4-chlorobutoxy)dimethylsilane. Finally, target product Ru59063 was obtained by hydroxy-deprotection of intermediate VIII. The total yield and HPLC purity of 4-step reaction were 61.6% and 98.2%. An improvement of 4.7 times compared with conventional method. This method for Ru59063 preparation was easier and safer without use of cyanide. The total yield of Ru59063 was 60.7% in the scaled-up production using 2 kg 4-amino-2-(trifluoromethyl) benzonitrile as starting material.

Key words: Ru59063; thiophosgene; thiohydantoin; [3+2]cycloaddition; Ullmann C—N coupling reaction; fine chemical intermediates

硫代乙内酰脲是一种五元杂环化合物, 其具有 4 个功能位点的药理骨架, 可以有效地作用于各种药理靶点, 这种特殊的结构使其具有非常好的生物

活性。临床上许多用来治疗癌症的药物^[1-2], 如用来治疗乳腺癌、前列腺癌及新冠药的普克鲁胺^[3-5], 治疗前列腺癌药的瑞维鲁胺^[6-7]以及雄激素受体抑制

收稿日期: 2023-02-12; 定用日期: 2023-05-12; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230086

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金项目(31920180003)

作者简介: 赵娅敏(1980—), 女, 副教授, E-mail: zhaoy_m_bzmz@sina.com。

剂恩杂鲁胺^[8-9]等，都是基于此结构作为主要骨架（图 1）。

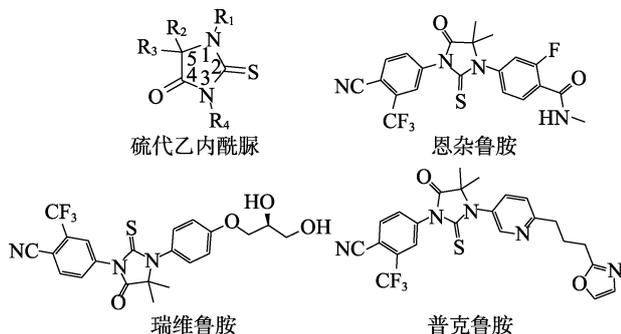


图 1 硫代乙内酰脲及其衍生物的结构式

Fig. 1 Structures of thioacetanilide and its derivatives

由于硫代乙内酰脲特殊的药理学结构，研究硫代乙内酰脲及其衍生物的合成具有重要的意义。Ru59063 是含有硫代乙内酰脲结构的典型化合物之一，其化学名为 4-[4,4-二甲基-3-(4-羟丁基)-5-氧代-2-硫代-1-咪唑烷基]-2-(三氟甲基)苯甲腈^[10]，是一类新型高亲和力非甾体雄激素受体（AR）配体的原型，对 AR 具有很高的亲和力，仅比睾酮弱 1/3，在其他核受体中对 AR 具有很好的选择性。以 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈为起始原料合成 Ru59063 的传统方法如图 2 所示^[11]。首先，丙酮氰醇（I）与 4-氨基丁醇反应制备 2-(4-羟丁基氨基)-2-甲基丙腈（II），4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈（III）与硫光气反应，制备 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈（IV），然后 II 再与 IV 发生环加成，得到 4-[1-(4-羟丁基)-4-氨基-5,5-二甲基-2-噻唑并吡咯烷-3-基]-2-(三氟甲基)苯甲腈（V），最后经一步还原得到 Ru59063（VI），总收率为 10.9%，传统法合成 VI 不仅收率低，且涉及剧毒化合物丙酮氰醇，在增加成本的同时又提高了危险性，加大了后处理的难度。

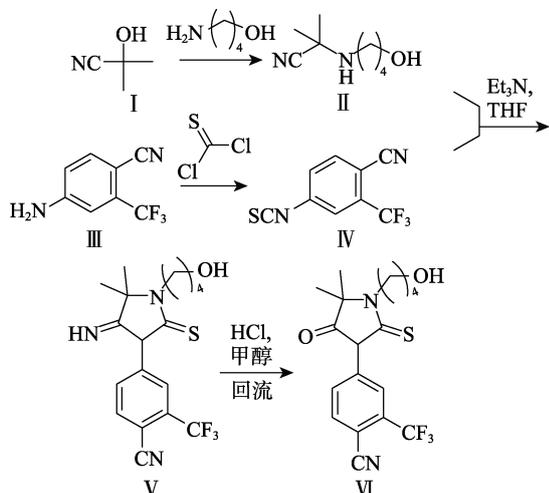
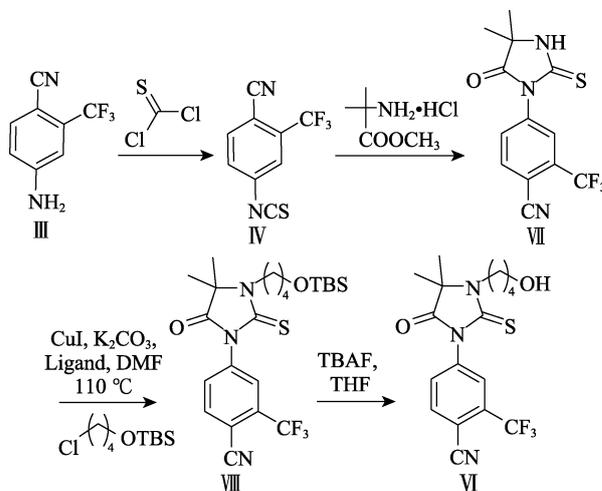


图 2 传统 Ru59063 的合成方法

Fig. 2 Traditional synthesis of Ru59063

为了改善传统工艺中的不足，降低生产成本、提高产物收率，本文改进了 Ru59063 的合成路线，如图 3 所示。首先，以 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈（III）为起始原料与硫光气反应合成 IV，IV 与 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐发生[3+2]环加成反应，制备关键中间体 4-(2-硫代-4,4-二甲基-5-氧代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈（VII），VII 再与卤代醚进行乌尔曼 C—N 偶联反应，制备 4-{3-[4-(叔丁基二甲基硅基)-羟丁基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈（VIII）^[12-14]，最后，VIII 进行羟基脱保护合成 VI。对合成 VII 的反应条件进行优化，包括碱和溶剂的选择，保证[3+2]环加成反应完全。



OTBS 为—OSi(CH₃)₂(*t*-Bu)

图 3 改进的 Ru59063 合成方法

Fig. 3 Improved synthesis of Ru59063

该路线的优点在于：以 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐替换原路线中的 2-(4-羟丁基氨基)-2-甲基丙腈，避免使用剧毒化合物丙酮氰醇，降低了后处理的难度和生产成本，提高了反应收率，具有很好的应用前景，同时，在后续的反应中未用到强碱/酸，安全性也比较高，未来可实现工业化生产。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈（质量分数 97%）、四丁基氟化铵（TBAF，质量分数 98%），阿拉丁试剂（上海）有限公司；硫光气（质量分数 95%）、2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐（质量分数 99%）、CuI（质量分数 97%），上海麦克林生化科技股份有限公司；二氯甲烷（DCM）、二乙胺、乙酸乙酯（EA）、石油醚（PE）、四氢呋喃（THF）、N₂、NaOH、无水 Na₂SO₄、三乙胺、K₂CO₃，市售工业品；乙腈，AR，河南天孚化工有限公司；*N,N*-二甲基甲酰胺（DMF），

AR, 利安隆博华(天津)医药化学有限公司; 叔丁基-(4-氯丁氧基)-二甲基硅烷, AR, 上海金锦乐实业有限公司; 1,2-二氯乙烷, AR, 天津市凯信化学工业有限公司; 反-(1*R*, 2*R*)-*N,N*-二甲基-1,2-环己烷二胺(质量分数 98%), 上海安耐吉化学有限公司。

81-2 型恒温磁力搅拌器, 上海司乐仪器有限公司; JB90-SH 型数显恒速强力电动搅拌器, 上海标本模型厂制造; RE-2000B 旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; DLSB-10L/20 低温冷却循环泵、循环水式多用真空泵、DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器, 郑州长城科工贸有限公司; Avance III 500 MHz 及 Avance III HD 600 MHz 型核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司。

1.2 合成步骤

1.2.1 4-异硫氰基-2-(三氟甲基)苯腈(IV)的合成

将硫光气(10.00 g, 86.97 mmol)加到 250 mL 三口瓶中, 再加入 H₂O(120 mL), III(10.79 g, 57.98 mmol)分多次加入体系中, 30 °C 下进行反应, 用饱和 NaOH 吸收尾气。TLC [*V*(PE) : *V*(EA)=2 : 1] 监控反应进程, 约 7.5 h 完成反应, 用 EA (30 mL×3) 萃取水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋干有机溶剂, 得到约 13.19 g 棕黄色液体, 收率为 99.8%, 无需纯化直接用于下一步反应。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.84 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, PhH), 7.52 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, PhH), 7.49 (dd, 1H, *J*=2.5 Hz, PhH)。¹³CNMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 136.8, 136.1, 134.4, 129.0, 124.0, 122.6, 121.7, 114.6, 107.7。ESI-HR-MS, *m/z*: C₉H₃N₂F₃NaS[M+Na]⁺, 理论值 250.9867; 实测值 250.9867。

1.2.2 4-(2-硫代-4,4-二甲基-5-氧代咪唑烷-1-基)-2-三氟甲基苯甲腈(VII)的合成

将 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐(5.00 g, 32.55 mmol)加入 100 mL 三口瓶中, 在 N₂ 保护下加入 DCM(30 mL)及 K₂CO₃(8.98 g, 65.01 mmol), 搅拌解离, 待解离完全后, 将 IV(4.94 g, 21.67 mmol)滴入体系中, 45 °C 下进行反应, TLC [*V*(PE) : *V*(EA)=2 : 1] 监控反应进程, 约 3 h 加水淬灭反应, 用 DCM(30 mL×3)萃取水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂 DCM 蒸干, 有机相通过柱层析梯度洗脱, 得到约 5.67 g 白色固体, 收率为 83.5%。m.p. 185.1~185.9 °C。¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.90 (s, 1H, NH), 8.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, PhH), 8.21 (d, 1H, *J*=5.4 Hz, PhH), 7.99 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, PhH), 1.47 (s, 6H, CH₃)。¹³CNMR (600 MHz, CDCl₃), δ: 179.3, 176.2, 137.3, 135.9, 133.8, 131.1, 130.3, 127.9, 123.1, 115.1, 108.3, 61.3, 23.6。HPLC 纯度为 98.7%。ESI-HRMS,

m/z: C₁₃H₁₁N₃OF₃S[M+H]⁺, 理论值 314.0569; 实测值 314.0575。

1.2.3 4-{3-[4-(叔丁基二甲基硅基)-羟基丁基]-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基}-2-(三氟甲基)苯甲腈(VIII)的合成

在 N₂ 保护下, 将 VII(4.00 g, 12.77 mmol)加入三口烧瓶中, 再加入 DMF(20 mL), 搅拌溶解后, 将 K₂CO₃(4.40 g, 31.94 mmol)、摩尔分数为 20% 的 CuI(0.49 g, 2.56 mmol, 以 VII 物质的量计)及摩尔分数为 40% 的反-(1*R*, 2*R*)-*N,N*-二甲基-1,2-环己烷二胺(0.73 g, 5.11 mmol 以 VII 物质的量计)加入体系中, 升温至 30 °C, 滴加叔丁基-(4-氯丁氧基)-二甲基硅烷(4.27 g, 19.16 mmol), 升温至 110 °C 进行反应, TLC [*V*(PE) : *V*(EA)=6 : 1] 监控反应进程, 约 6 h 加水淬灭反应, 用 EA(30 mL×3)萃取水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂 EA 蒸干, 有机相通过柱层析梯度洗脱, 得到约 5.24 g 黄色液体, 收率为 83.0%。¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.35 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, PhH), 8.13 (d, 1H, *J*=2.4 Hz, PhH), 7.90 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, PhH), 3.58 (t, 2H, *J*=6.6 Hz, OCH₂), 3.14 (t, 2H, *J*=7.8 Hz, NCH₂), 1.70 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.35 (s, 6H, CH₃), 0.80 (s, 9H, SiCCH₃), 0 (s, 6H, SiCH₃)。 ¹³CNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 182.0, 156.0, 136.8, 136.5, 131.9, 125.9, 122.8, 121.0, 114.7, 108.3, 68.3, 61.7, 31.0, 29.7, 25.6, 24.9, 23.9, 17.7, -5.5。ESI-HRMS, *m/z*: C₂₃H₃₂N₃O₂F₃NaSSi[M+Na]⁺, 理论值 522.1830; 实测值 522.1834。

1.2.4 Ru59063 的合成

在 N₂ 氛围下, 将 VIII(3.00 g, 6.07 mmol)加入 100 mL 三口瓶中, 再加入 THF(15 mL), 搅拌 2 min 后加入 TBAF(1.90 g, 7.28 mmol), 25 °C 下进行反应, TLC [*V*(PE) : *V*(EA)=1 : 1] 监控反应进程, 约 2 h 加水淬灭反应, 用 EA(30 mL×3)萃取水相, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 将溶剂 EA 蒸干, 通过柱层析梯度洗脱, 得到约 2.08 g 白色固体, 收率为 89.0%, 4 步反应总收率为 61.6%。HPLC 纯度为 98.2%。m.p. 78~79 °C。¹HNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 8.36 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, PhH), 8.17 (d, 1H, *J*=2.4 Hz, PhH), 7.97 (dd, 1H, *J*=2.4 Hz, PhH), 4.43 (t, 1H, *J*=5.4 Hz, OH), 3.30 (t, *J*=5.4 Hz, 2H, CH₂OH), 3.14 (t, 2H, *J*=7.2 Hz, NCH₂), 1.69 (m, 2H, CH₂CH₂OH); 1.48 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.30 (s, 6H, CH₃)。 ¹³CNMR (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 182.0, 156.1, 136.9, 136.5, 132.1, 126.1, 122.8, 121.0, 114.8, 108.3, 68.5, 60.1, 31.2, 29.7, 24.9,

23.9。ESI-HRMS, m/z : $C_{17}H_{19}N_3O_2F_3S[M+H]^+$, 理论值 386.1139; 实测值 386.1150。

2 结果与讨论

2.1 VII 合成反应条件的筛选

由于硫代异氰酸酯的高度不饱和, 使 N 与 S 原子具有较强的负电性^[15], 极易与氨基酸甲酯反应成环, 在弱碱催化下即可促进反应。对合成 VII 所用的碱及溶剂进行筛选^[16], 结果见表 1。

表 1 化合物 VII 合成条件的优化

Table 1 Optimization of synthesis conditions of compound VII

序号	反应条件			收率/%
	溶剂	碱	温度/°C	
1	DCM	三乙胺	45	73.0
2	乙腈	三乙胺	82	66.0
3	THF	三乙胺	66	70.0
4	DCM	碳酸钾	45	83.5
5	DCM	二乙胺	45	68.0

注: 反应条件为 1 mmol 化合物 IV, 1.5 mmol 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐, 2 mL 溶剂及 3 mmol 碱。

通常, 有机碱价格昂贵且具有吸湿性, 因此, 需在严格干燥的条件下进行反应。若无此条件, 无机碱就表现出更好的活性。由表 1 可知, 当以三乙胺为碱时, 溶剂对产物收率的影响相差不大; 当以 DCM 为溶剂时, 无机碱对产物的收率影响较大; 当以 DCM 为溶剂, 以 K_2CO_3 为催化剂, 45 °C 回流反应时, 收率最高, 为 83.5%。因此, 确定此条件为最佳反应条件。

2.2 放大实验

按照 1.2 节中投料比及步骤, 将此工艺直接放大到公斤级, 以 4-氨基-2-(三氟甲基)苯甲腈为起始原料, 投料量为 2 kg 的条件下进行放大实验, 每步反应投料量、产物质量及收率列于表 2。由表 2 可以看出, 经过 3 步反应总收率为 60.7%, 与小试相比, 总收率略微降低。在实验室小试时, 物料量比较少, 与外界的加热设施接触比较紧密, 因而热量的传输比较快。而当反应被放大时, 反应空间增大, 物料的传输空间也随之增大, 导致反应开始后参加反应的分子碰撞的几率变小; 同时, 由于反应空间增大, 热量传输变慢, 导致产品质量及收率受影响。

表 2 本工艺放大至 2 kg 的生产结果

Table 2 Production results of this process up to 2 kg

步骤	投料量/g	产物/g	收率/%
III → IV	2000	2419	98.7
IV → VII	1500	1672	81.2
VII → VIII → VI	800	746	75.8

注: VII → VIII 无需纯化, 直接用于下一步, 粗品收率为 92.5%。

3 结论

本文改进了 Ru59063 的合成方法, 与传统方法相比^[11], 反应更安全、步骤更简单、原料更廉价。本法共 4 步反应得到了 Ru59063, 总收率为 61.6%。比传统方法提高了 4.7 倍, 为今后合成该化合物提供了新思路。

参考文献:

- [1] LOPEZ C A, TRIGO G G. The chemistry of hydantoins[J]. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1985, 38: 177-228.
- [2] COLACINO E, LAMATY F, MARTINEZ J, *et al.* Microwave-assisted solid-phase synthesis of hydantoin derivatives[J]. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48(30): 5317-5320.
- [3] QU F, GU Y, WANG Q Z, *et al.* Metabolomic profiling to evaluate the pharmacodynamic of proxalutamide, a novel androgen receptor antagonist[J]. *European Urology Open Science*, 2020, 19(S2): e1818-e1819.
- [4] ZHANG Y (张晔). Target androgen receptors, the oral drug plucrutamide may be a powerful tool for treating COVID-19[N]. *Science and Technology Daily (科技日报)*, 2021-12-02 (003).
- [5] MA L, TONG Y, GUO Q, *et al.* Repurposing 2nd generation androgen receptor antagonist Proxalutamide to treat COVID-19[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(13): 711.
- [6] QIN X J, HAN W Q, LUO H, *et al.* SHR3680, a novel antiandrogen, for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A phase I/II study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(6): 90.
- [7] QIN X J, JI D M, GU W J, *et al.* Activity and safety of SHR3680, a novel antiandrogen, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A phase I/II trial[J]. *BMC Medicine*, 2022, 20(1): 1-10.
- [8] MENG X G (孟祥国), PANG X Y (庞欣仪), YU S J (郁思杰), *et al.* Progress in synthesis of enzalumide[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry (中国药物化学杂志)*, 2022, 32(5): 399-406.
- [9] PREKOVIC S, BROECK T V D, LINDER S *et al.* Molecular underpinnings of enzalutamide resistance[J]. *Endocrine Related Cancer*, 2018, 25(11): R545-R557.
- [10] SAWYERS C L. Abstract IA10: Overcoming castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(S4): IA10.
- [11] JAEHNE G. Use of substituted phenylimidazolidines for producing medicaments for treating metabolic syndrome: WO2009/097996A1[P]. 2009-08-13.
- [12] SUN G L (孙贡磊). Study on copper-catalyzed Ullmann reaction[D]. Jinhua: Zhejiang Normal University (浙江师范大学), 2010.
- [13] ZHANG H (张慧). Amino acid-promoted copper (I)-catalyzed Ullmann reaction[D]. Shanghai: Fudan University (复旦大学), 2005.
- [14] MAITY P. Intramolecular Ullmann-type C—N coupling for the synthesis of substituted benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrrolo[3,4-c]pyridines[J]. *Tetrahedron*, 2019, 75(35): 31-35.
- [15] WANG X X (王晓霞), CAO B X (曹碧霞), YANG X Z (杨欣梓), *et al.* A new method for synthetic methods of hydantoin derivative ru58841[J]. *Chemical Reagent (化学试剂)*, 2022, 44(9): 1398-1402.
- [16] OU X L (欧小玲), YAN L (颜林), TANG Z L (唐子龙). Synthesis and biological activity of 2-ethoxy-3-aryl cyclophosphamide esters[J]. *Fine Chemicals Intermediate (精细化工中间体)*, 2022, 52(4): 21-24.