

倍他米松环氧化物开环氟化的工艺研究

褚定军, 谢晓强^{*}(奥锐特药业股份有限公司, 浙江 台州 317200)

摘要: 目的 改进制备倍他米松的关键步骤开环氟化, 解决传统工艺中氟代试剂存在废液多等缺点。方法 对多种氟代试剂进行筛选, 进一步考察了反应溶剂、温度、HF 浓度等对反应的影响。结果 优选出 HF-[Bmim]OTf 复合物作为开环氟化试剂, 获得倍他米松环氧化物开环氟化的较优条件。溶剂甲苯和离子液体催化剂[Bmim]OTf 可回收套用, 降低了开环氟化的生产成本和含氟废水的排放量。结论 该工艺具备工业化生产的潜力。

关键词: 倍他米松环氧化物; 氟化氢; [Bmim]OTf; 开环氟代反应

中图分类号: R914.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)13-1602-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.012

引用本文: 褚定军, 谢晓强. 倍他米松环氧化物开环氟化的工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1602-1605.

Study on the Process of Ring-opening Fluorination of Betamethasone Epoxide

CHU Dingjun, XIE Xiaoqiang^{*} (Aurisco Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the key step of ring-opening fluorination in the preparation of betamethasone, to resolve the shortcomings of the traditional fluorination agent, which will produce large amount of waste liquid. **METHODS** Screening different fluorination agents, and the optimal conditions for ring-opening fluorination were achieved by investigating reaction solvent, temperature, concentration of HF, and so on. **RESULTS** The HF-[Bmim]OTf complex was chosen as favorable fluorination agents, the optimal ring-opening fluorination of betamethasone epoxide was obtained. The solvent toluene and ionic liquid [Bmim]OTf could be recycled in this process, which dramatically reduced the production cost and the amount of polluted fluorine-containing waste water. **CONCLUSION** The process has the potential for the industrial production of betamethasone.

KEYWORDS: betamethasone epoxide; HF; [Bmim]OTf; ring-opening fluorination

甾体激素类药物在医学上应用十分广泛, 已成为全球产量仅次于抗菌药物的第二大类药物。倍他米松具有强大的抗炎作用, 是当前临床最重要的甾体激素类药物之一, 广泛用于红斑狼疮、风湿性关节炎、严重支气管哮喘等众多疾病的治疗, 其疗效明确、不良反应小, 深受医师和患者的欢迎。

在倍他米松的合成中, 环氧化合物 **1** 的开环氟化是制备倍他米松的最后一步反应, 也是关键反应之一。现有方法多数采用 10 倍体积以上的 70% 氢氟酸(hydrofluoric acid, HF)水溶液或者以 HF/DMF 溶液作为氟化试剂^[1-2]与环氧化合物 **1** 在溶剂中直接进行反应。前者以大量 HF 水溶液为溶剂, 导致大量过剩废酸的产生; 后者溶剂 DMF 的后处理也会产生大量高 COD 高氨氮含氟废水, 对环境不利, 而且上述开环氟代反应的收率不高, 一般在 80% 左右, 尚有提升空间。因此亟需对现有倍他米松环氧化物的开环氟化工艺进行改造, 采

用绿色、环保试剂, 并提高产率。

环氧化合物开环氟化的最基本氟化试剂是 HF, 其为气体, 不方便储存和工业化操作, 因此有很多人致力于氟化试剂的改良, 将 HF 与不同的给电子体结合成稳定的络合物。最早发现的是“Olah 试剂”, 即聚氢氟酸吡啶盐, 该络合物溶液含有 70% 的 HF, 是低蒸汽压的较稳定酸性液体。除此之外, 常用的络合物还有 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ ^[3]、 $\text{Me}_3\text{N} \cdot 2\text{HF}$ ^[4]、 KHF_2 ^[5-6]、 $\text{Bu}_4\text{N} \cdot (\text{H}_2\text{F}_3)$ ^[7]、 $(i\text{-Pr})_2\text{NH} \cdot 3\text{HF}$ ^[8]以及 HBF_4 的络合物^[9-10]等。虽然这些方法存在收率低、副产物多等问题, 但是对于氟代工艺改造是有益的尝试。其中, Yoshino 等^[11]采用离子液体 3-乙基-1-甲基咪唑与 HF 进行络合, 得到 $\text{EMIMF}(\text{HF})_{2.3}$ 络合物, 对于烯烃、环氧化合物的氟代均显示出良好的活性和收率。本实验在参考文献基础上, 尝试将不同的催化剂与 HF 组合用于倍他米松环氧化物的开环氟化反应, 实验结果表明离子液体 1-丁基-3-甲基咪唑三氟甲基磺酸盐

作者简介: 褚定军, 男, 工程师 Tel: (0576)83177280 E-mail: chudingjun@aurisco.com
(0576)83177284 E-mail: xiexiaoqiang@aurisco.com

^{*}通信作者: 谢晓强, 男, 博士, 工程师 Tel:

([Bmim]OTf)与 HF 组成的复合物具有较佳的氟代效果,进一步优化后得到了倍他米松环氧物开环氟代的较优条件,具备工业化生产的潜力。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-4 显微熔点仪(上海精密仪器仪表有限公司),温度计未校正。¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR 由 Zhongke-Niujin WNMR-I-400MHz 核磁共振仪(武汉中科牛津波谱技术有限公司)测定。液相色谱分析使用安捷伦 1200 型液相色谱仪,有机反应用薄层硅胶板(TLC,烟台江友硅胶)跟踪,254 nm 紫外灯检测。聚乙烯反应瓶,PE 导气管,磁力搅拌。HF 气体和倍他米松环氧物均为工业品,其他均为化学纯或分析纯试剂。

1.2 离子液体[Bmim]OTf 的制备^[12]

将[Bmim]Br 加入到等摩尔量 NaOH 的乙醇溶液中,搅拌 3 h,过滤,乙醇洗涤,减压除去乙醇得到淡黄色液体[Bmim]OH。取淡黄色液体[Bmim]OH 置于反应瓶中,加入适量的乙醚,搅拌,用滴液漏斗滴加等摩尔量的三氟甲烷磺酸,室温下搅拌 3 h,蒸馏除去乙醚,得到离子液体[Bmim]OTf。

[Bmim]OTf,浅黄色液体。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.14 (t, *J*=7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.80~1.88 (m, 2H), 1.31~1.43 (m, 2H), 0.91 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

1.3 倍他米松环氧物开环氟化反应

将倍他米松环氧物(**1**, 2.0 g, 5.38 mmol)置于聚乙烯瓶中,加入 10 mL 甲苯中,置于-25~-30 °C 下搅拌,加入 HF 水溶液和[Bmim]OTf (1.0 eq),在此温度下搅拌反应。TLC(甲苯:异丙醇=5:1)显示原料消失后,将反应液倾倒入冰水中,析出白色固体,抽滤得到倍他米松粗品,用丙酮重结晶得到倍他米松 **2**。滤液分出甲苯层,水层减压蒸水,残留物为离子液体,可进行重复套用。

倍他米松 **2**,白色固体,mp. 243~245 °C(文献^[13] 244~245 °C)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.96 (s, 3H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.30~1.34 (m, 1H), 1.36~1.44 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.80~1.99 (m, 3H), 2.04~2.10 (m, 2H), 2.30~2.45 (m, 2H), 2.58~2.67 (m, 1H), 4.10~4.16 (m, 2H), 4.34 (dd, *J*₁=19.6 Hz, *J*₂=5.6 Hz, 1H), 4.45~4.80 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.21~5.23 (m, 1H),

6.00 (s, 1H), 6.20 (dd, *J*₁=10.0 Hz, *J*₂=2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 17.1, 19.9, 22.9 (d, *J*=5.6 Hz), 27.6, 30.4, 33.2 (d, *J*=19.3 Hz), 34.6, 36.3, 42.9, 46.8, 47.9 (d, *J*=22.6 Hz), 48.0, 67.8, 70.6 (d, *J*=36.5 Hz), 87.8, 102.1 (d, *J*=174.3 Hz), 124.2, 129.0, 152.9, 167.0, 167.1, 185.3, 212.3。¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -165.2。

2 结果与讨论

2.1 催化剂体系的选择

针对倍他米松环氧物 **1** 的开环氟化反应见图 1,以 70%HF 水溶液作为氟化剂,分别以吡啶(Py)、四丁基氟化铵(Bu₄NF)、三乙胺(NEt₃)、三氟化硼乙醚(BF₃·OEt₂)、氟硼酸(HBF₄)、[Bmim]OTf 等作为催化剂,进行开环氟代试验,结果见表 1。

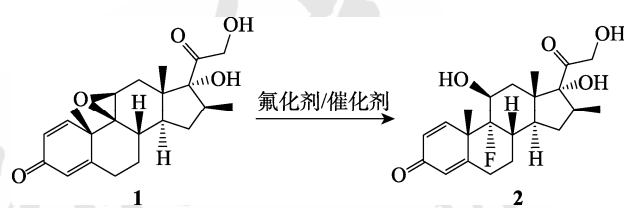


图 1 倍他米松环氧物的开环氟化路线

1-倍他米松环氧物; 2-倍他米松。

Fig. 1 Ring-opening fluorination of betamethasone epoxide
1-betamethasone epoxide; 2-betamethasone.

表 1 氟化剂/催化剂的选择¹⁾

Tab. 1 Screen of fluorination reagents

序号	氟化剂/催化剂	反应时间/h	产率/%
1	HF-Bu ₄ NF	48	0
2	HF-Py	15	0
3	HF-NEt ₃	12	0
4	HF-BF ₃ ·OEt ₂	3	68
5	HF-HBF ₄ ²⁾	9	10
6	HF-[Bmim]OTf	2	82

注: ¹⁾反应条件: 取 2.0 g 环氧物 **1** 溶于 10 mL 二氯甲烷中, -25 °C 下分别加入 5.0 eq 催化剂和 70%HF 水溶液; ²⁾40% HBF₄ 水溶液。

Note: ¹⁾Reaction conditions: 2.0 g of epoxide **1** was dissolved in 10 mL CH₂Cl₂, and 5.0 eq of HF-catalyst system was added at -25 °C; ²⁾40% HBF₄ aqueous solution.

结果显示,不同催化剂体系对于氟代反应影响明显,其中 Py、Bu₄NF、NEt₃ 等碱性体系不利于开环氟代反应的发生;而酸性的 BF₃·OEt₂ 和 [Bmim]OTf 体系有利于氟代反应,其中 HF-[Bmim]OTf 体系的产率达到 82%。

2.2 溶剂筛选

实验过程中发现,在上述反应体系中,虽然

反应收率较高,但是二氯甲烷分解的氯化氢会导致微量的 9-氯代副产物的生成,其性质和倍他米松非常接近,难以精制去除。因此,尝试采用非含氯溶剂或芳香类溶剂替代二氯甲烷进行该反应。该类溶剂可作为传热介质,及时导出原料在离子液体中反应产生的热量。溶剂筛选考察结果见表 2。

表 2 溶剂对反应的影响¹⁾

Tab. 2 Effect of solvent on the reaction

序号	溶剂	反应时间/h	产率/%
1	四氢呋喃	12 ²⁾	65
2	甲苯	0.3	82
3	二甲苯	0.5	78
4	乙醇	12 ²⁾	8
5	丙酮	8	0
6	石油醚	8	0

注: ¹⁾反应条件: 向聚乙烯瓶中加入 10 mL 溶剂, -40 °C 搅拌, 加入 [Bmim]OTf (1.0 eq) 和 70% HF 水溶液, 最后加入 2.0 g 环氧物 1, -25~-30 °C 反应; ²⁾前 6 h 在 -20~-30 °C 下反应, 后 6 h 在 15 °C 下反应。

Note: ¹⁾Reaction conditions: 10 mL solvent was added into polyethylene bottle and stirred at about -40 °C, [Bmim]OTf(1.0 eq), 70% HF aqueous solution and 2.0 g epoxide 1 was introduced in turn. Stir the reaction between -30 °C and -25 °C; ²⁾Reaction at -20~-30 °C for 6 h, then at 15 °C for next 6 h.

表 2 结果显示,当溶剂为四氢呋喃时,产率达到 65%,但反应时间过长;当溶剂为甲苯和二甲苯时,反应时间较短,产率较高;乙醇作溶剂可以发生反应,但收率很低,且时间长;丙酮和石油醚做溶剂时则不反应。综合考虑溶剂的成本等因素,选择甲苯作为本反应的溶剂。

HF 气体通入离子液体/溶剂体系中,随着 HF 浓度的提高,与倍他米松环氧化物发生氟化反应较剧烈,而甲苯作为不良溶剂能起到传热介质的作用,因此收率较高。因此,进一步对甲苯作溶剂时, HF 浓度、甲苯溶剂的用量及套用次数等进行优化。

2.3 甲苯作溶剂的条件优化

由于采用的氟化试剂是 70% HF 水溶液,设想提高 HF 的浓度和减小溶剂用量,可能会提高氟化产率,并减少试剂的用量。因此,将无水 HF 气体经冷凝通入溶剂中制备不同浓度的 HF 溶液,考察倍他米松环氧化物的氟化反应。首先,对反应体系离子液体中的 HF 浓度进行考察,见表 3。由表 3 可知, HF 浓度对开环氟化反应有较大影响。当 HF 浓度>80%(87%和 83%)时,反应速率快,产物纯度较低;随着 HF 浓度减小,反应时间会增加,

但产物纯度有明显提升;当 HF 浓度≤70%时,反应时间增加至 5 h,而粗品的产率和纯度都没有明显提高。综合上述筛选条件,选择反应的 HF 浓度为 75%~78%。

表 3 离子液体中 HF 浓度对反应的影响¹⁾

Tab. 3 Effect of HF concentration in the ionic liquid on the reaction

序号	HF 浓度/%	反应时间/h	产率/%	HPLC 纯度/%
1	87	0.3	65	86.8
2	83	0.5	76	89.9
3	80	2	88	96.5
4	78	3	87	98.6
5	76	4	89	98.5
6	75	4	86	98.6
7	70	5	86	98.6
8	65	5	80	97.0

注: ¹⁾反应条件: 向聚乙烯瓶中加入 10 mL 溶剂, -40 °C 搅拌, 加入 [Bmim]OTf (1.0 eq), 加入不同浓度 HF 水溶液, 最后加入 2.0 g 环氧物 1, -25~-30 °C 反应。

Note: ¹⁾Reaction conditions: 10 mL solvent was added into polyethylene bottle and stirred at about -40 °C, [Bmim]OTf(1.0 eq), different concentrations of HF aqueous solution and 2.0 g epoxide 1 was introduced in turn. Stir the reaction between -30 °C and -25 °C.

进一步对甲苯的用量对反应收率的影响进行了考察,实验结果见表 4。

由表 4 可知,甲苯用量对反应时间和收率有着明显影响。当甲苯用量较少时,反应液较黏稠,不易搅拌,导致反应无法进行。随着甲苯用量的增加,反应时间有所增长,产物收率和纯度都有

表 4 甲苯溶剂量对反应的影响¹⁾

Tab. 4 Effect of the amount of toluene solvent on the reaction

项目	原料/g	甲苯/mL	反应时间/h	产率/%	HPLC 纯度/%
1	0.5	1	—	— ²⁾	—
2	0.5	1.5	—	— ²⁾	—
3	0.5	2	2	76	78.7
4	0.5	2.5	2.5	85	98.8
5	0.5	3	2.5	87	98.9
6	0.5	4	3	86	98.9
7	3	30	3	84	99.1
8	1	15	3	84	98.9

注: ¹⁾反应条件: 向聚乙烯瓶中加入甲苯, -40 °C 搅拌, 加入 [Bmim]OTf (1.0 eq) 和 75% HF 水溶液, 最后加入环氧物 1, -25~-30 °C 反应;

²⁾溶剂量太少, 搅拌困难而使反应无法顺利进行。

Note: ¹⁾Reaction conditions: The toluene was added into polyethylene bottle and stirred at about -40 °C, [Bmim]OTf(1.0 eq), 75% HF aqueous solution and epoxide 1 was introduced in turn. Stir the reaction between -30 °C and -25 °C; ²⁾The solvent was too little to stir and the reaction could not proceed smoothly.

明显提高。当甲苯量(mL)大于原料(g)的 5 倍时, 产率 and 产品纯度都没进一步提高。因此, 本着经济原则, 选择甲苯用量为环氧物 **1** 的 5~6 倍。对溶剂甲苯和离子液体[Bmim]OTf 的套用测试表明, 套用 6 次后, 产物纯度没有明显下降, 结果见表 5。

表 5 甲苯和离子液体套用¹⁾

Tab. 5 Toluene and ionic liquid recycling

项目	套用/次	产率/%	HPLC 纯度/%
1	0	88	99.1
2	1	87	98.9
3	2	87	98.6
4	4	86	98.5
5	6	85	98.2
6	8	83	96.0
7	10	80	93.1

注:¹⁾反应条件:向聚乙烯瓶中加入甲苯, -40 °C 搅拌, 加入[Bmim]OTf, 和 75% HF 水溶液, 最后加入环氧物 **1**, -25~-30 °C 反应。过滤, 滤液分出甲苯层, 减压蒸馏回收甲苯, 水层浓缩至干, 分离出离子液体[Bmim]OTf, 与回收甲苯进行重复套用。

Note: ¹⁾Reaction conditions: The toluene was added into polyethylene bottle and stirred at about -40 °C, [Bmim]OTf, 75% HF aqueous solution and epoxide **1** was introduced in turn. Stir the reaction between -30 °C and -25 °C. The mixture was stirred at -25~-30 °C for several hours. The filtrate was separated to get a toluene layer, distilled under reduced pressure to recycle toluene. The aqueous layer was concentrated to dryness, and the ionic liquid [Bmim]OTf was recovered, which was combined with the recovered toluene for the reuse.

3 结论

本实验以环氧化合物 **1** 为原料, 甲苯为溶剂, HF-[Bmim]OTf 复合物作氟化试剂, 在低温下开环氟化制备倍他米松, 溶剂和离子液体[Bmim]OTf 能够实现回收套用。与现有的生产工艺相比, 上述工艺不仅降低生产成本, 提高产品的收率和纯度, 且避免使用过量 70% HF 水溶液或 DMF, 显著减轻废水排放量, 为倍他米松的绿色化工生产提供了新的思路。

REFERENCES

- [1] GERBER HERBERT A. Hydrohalogenation of 9, 11-epoxy steroids: US3086032(A)[P]. 1963-04-16.
- [2] DENG L, HE S, JIANG X T, et al. Preparation of betamethasone and its products: China, 200710061254.4[P]. 2009-04-01.

- [3] HUNTER L, KIRSCH P, SLAWIN A M, et al. Synthesis and structure of stereoisomeric multivincinal hexafluoroalkanes [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48(30): 5457-5460.
- [4] AMRI H, EL GAIED M M. ChemInform abstract: Regioselective ring opening of *Cis*- and *trans*-isophorole epoxides (I), (III) and the corresponding acylated isophoroles (VI) by treatment with trimethylamine dihydrofluoride [J]. ChemInform, 1990, 21(24). DOI:10.1002/chin.199024113.
- [5] ANDO T, ISHIHARA T, OHTANI E, et al. Reduction of 1 - substituted 7-chloro-7-fluoronorcaranes with tributyltin hydride [J]. ChemInform, 1981, 13(17): 4446-4450.
- [6] SZORI K, SZOLLOSI G, BARTOK M. Asymmetric hydrogenation of racemic 2-fluorocyclohexanone over *Cinchona* modified Pt/Al₂O₃ catalyst [J]. J Catal, 2006, 244(2): 255-259.
- [7] HUSSTEDT W S, WIEHLE S, STILLIG C, et al. Synthesis and preferred conformations of all regio- and diastereoisomeric methyl 2, 3-fluorohydroxyalkanoates [J]. Eur J Org Chem, 2011(2): 355-363.
- [8] MUEHLBACHER M, POULTER C D. ChemInform abstract: Regioselective opening of simple epoxides with diisopropylamine trihydrofluoride [J]. ChemInform, 1988, 19(34). DOI:10.1002/chin.198834076.
- [9] YANG X Y, PHIPPS R J, TOSTE F D. Asymmetric fluorination of α -branched cyclohexanones enabled by a combination of chiral anion phase-transfer catalysis and enamine catalysis using protected amino acids [J]. J Am Chem Soc, 2014, 136(14): 5225-5228.
- [10] CRESSWELL A J, DAVIES S G, LEE J A, et al. Ring-opening hydrofluorination of 2, 3- and 3, 4-epoxy amines by HBF₄·OEt₂: Application to the asymmetric synthesis of (*S*, *S*)-3-deoxy-3-fluorosafingol [J]. J Org Chem, 2011, 76(11): 4617-4627.
- [11] YOSHINO H, MATSUMOTO K, HAGIWARA R, et al. Fluorination with ionic liquid EMIMF(HF)_{2,3} as mild HF source [J]. J Fluor Chem, 2006, 127(1): 29-35.
- [12] LU N, HUANG H, CHENG X, et al. Preparation and characterization of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ionic liquids [J]. Appl Chem Indust(应用化工), 2013, 42(5): 885-887.
- [13] NGAMPONG K, BOONSONG K, NARATITT N. Synthesis of betamethasone from the waste of thai agave sisalana [J]. Synth Commun, 2006(36): 865-874.

收稿日期: 2019-07-16

(本文责编: 曹粤锋)