



(21) 申请号 202111517087.6

(22) 申请日 2021.12.07

(71) 申请人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路1号

(72) 发明人 时江华 张洒洒

(51) Int. Cl.

C07D 407/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

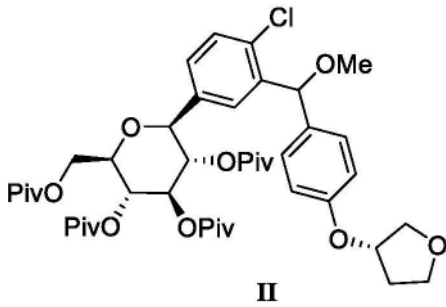
(54) 发明名称

一种恩格列净中间体化合物及其制备方法

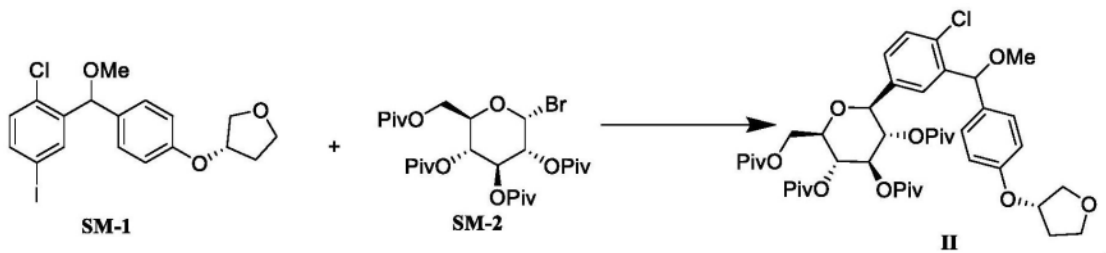
(57) 摘要

本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种恩格列净中间体化合物及其制备方法。本发明以(3S)-3-(4-((2-氯-5-碘苯基)(甲氧基)甲基)苯氧基)四氢呋喃为起始物料在锌镍催化的作用下与羟基保护的溴代吡喃葡萄糖反应得恩格列净新中间体化合物。同时本发明提供了该新中间体化合物经脱保护、还原制备恩格列净的方法。本发明提供的新中间体合成方法简单,以该新中间体制备恩格列净合成路线短,收率高,反应条件温和,工艺稳定,适合大量的工业化生产。

1. 一种恩格列净中间体化合物,其特征在于,其结构如式II所示:



2. 一种权利要求1所述的恩格列净中间体化合物II的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:将化合物SM-1、化合物SM-2加入有机溶剂A中,搅拌下加入锌及镍催化剂、加入配体和氯化镁冰浴条件搅拌反应至反应结束,反应经后处理得化合物II,合成路线如下:



3. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述的有机溶剂A选自四氢呋喃、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种。

4. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述锌催化剂选自金属锌、氯化锌、亚硫酸锌中的一种。

5. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述镍催化剂选自双(1,5-环辛二烯)镍、乙酰丙酮镍(II)、氯化镍、高氯酸镍(II)水合物中的一种。

6. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述配体选自2,2'-联吡啶、1,10-菲罗啉、4-二甲氨基吡啶、吡啶中的一种。

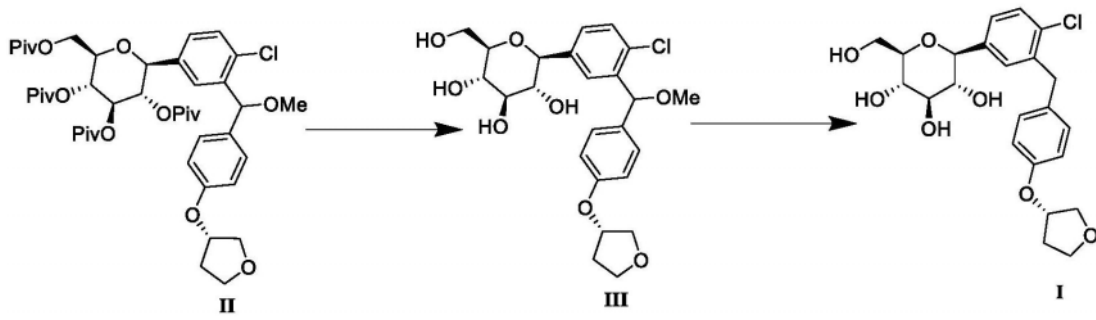
7. 根据权利要求2所述的制备方法,其特征在于,所述化合物SM-1、化合物SM-2、锌催化剂、镍催化剂、配体、氯化镁的投料摩尔比为:1.0:1.0~2.0:2.5~3.5:0.1~0.8:0.1~0.8:1.0~2.0。

8. 权利要求1所述的恩格列净中间体化合物用于制备恩格列净的用途。

9. 一种权利要求8所述的恩格列净中间体化合物用于制备恩格列净的用途,其特征在于,制备方法包括如下步骤:

步骤1:室温,将化合物II、甲醇钠,加入甲醇中,控温回流反应至反应结束得化合物III;

步骤2:向单口烧瓶中加入化合物III和干燥的二氯甲烷/乙腈的混合溶剂,-10℃加入乙基硅烷及氟化硼乙醚络合物,升温至0℃搅拌至反应结束,得恩格列净;



10. 根据权利要求9所述的用途,其特征在于,步骤1中所述化合物II、甲醇钠的投料摩尔比为:1:5.0;步骤2中所述化合物III、乙基硅烷、氟化硼乙醚络合物的投料摩尔比为:1.0:4.0:3.0。

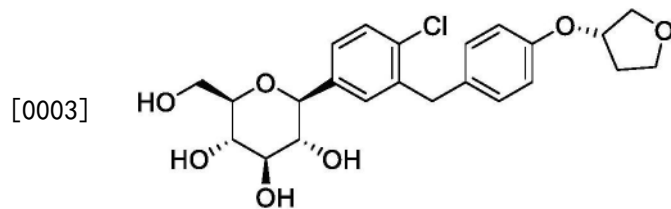
## 一种恩格列净中间体化合物及其制备方法

## 技术领域

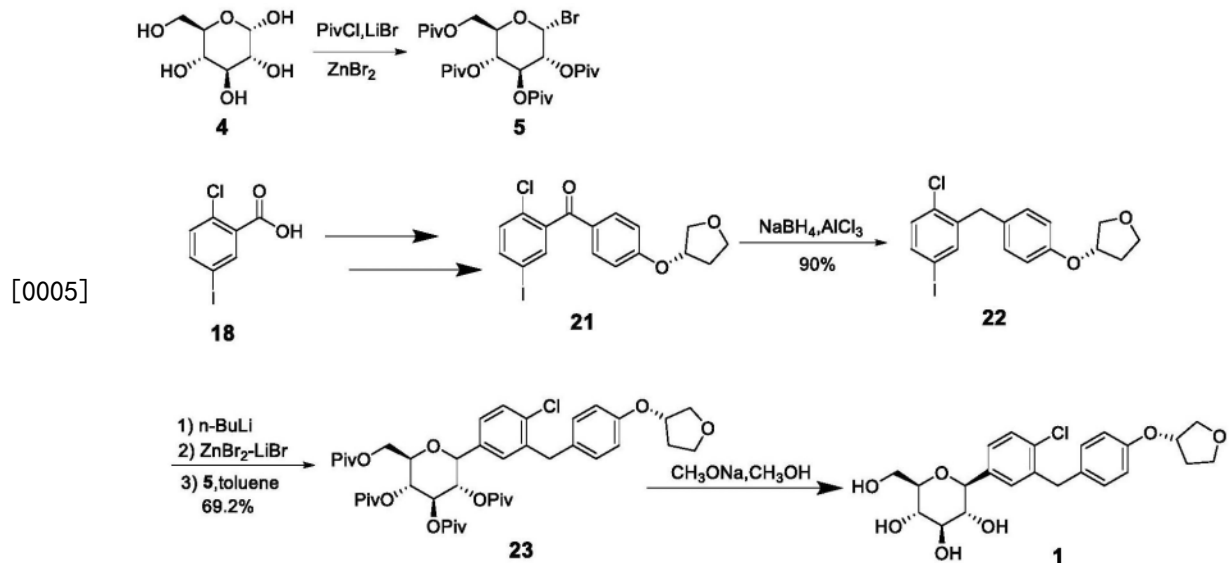
[0001] 本发明属于药物合成技术领域,具体涉及一种恩格列净中间体化合物及其制备方法。

## 背景技术

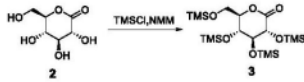
[0002] 恩格列净(empagliflozin),化学名为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[4-[ (S)-四氢呋喃-3-基氧基]苄基]-4-氯苄基]-6-羟甲基环氧己烷-3,4,5-三醇,由勃林格殷格翰公司和礼来公司共同开发,2014年5月首次被欧洲药品管理局(EMA)批准上市,它是以不依赖胰岛素分泌和胰岛素作用的机制有效地降低血糖,改善胰岛素敏感性及胰岛β细胞的功能,是首个可降低心血管疾病风险、心脏病及中风的SGLT2类降血糖药物,分子量:450.91,CAS登记号:864070-44-0,结构式如下:



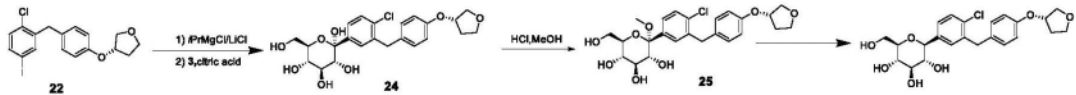
[0004] 目前,碳-芳基糖苷类SGLT-2抑制剂的合成路线主要是先制备芳基亲核试剂,再由正丁基锂的作用下对D-葡萄糖内酯进行亲核加成;或者与羟基保护的D-溴代吡喃葡萄糖发生偶联反应得带芳基侧链的糖类关键中间体,中间体进一步脱保护、还原可得恩格列净,如中国专利申请CN105399735以化合物18即5-碘-2-氯苯甲酸为原料,经多步反应得到化合物21,化合物21经硼氢化钠-三氯化铝体系还原得到化合物22,化合物22与正丁基锂、溴化锌-溴化锂反应后与化合物5发生偶联反应,选择性地生成β构象产物23,化合物23在甲醇钠条件下脱去特戊酰基得到目标物I。此法合成路线比较短,反应条件温和,使用特戊酰基保护立体选择性好,收率较高,但使用了价格较高的(S)-3-羟基四氢呋喃,增加了成本:



[0006] 美国专利US12892310在酸性条件下,化合物21在1,1,3,3-四甲基二硅醚和三氯化铝体系中经还原反应得到化合物22,化合物22与异丙基氯化镁/氯化锂发生格氏试剂交换反应后与中间体3发生亲核加成反应,在柠檬酸的作用下得到化合物24,化合物24在盐酸-甲醇溶液条件下反应得到化合物25,化合物25在三乙基硅烷-三氯化铝作用下脱去甲氧基得到目标物:

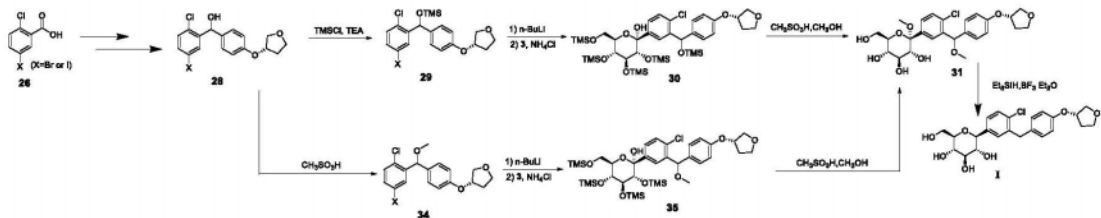


[0007]



[0008] 此法合成路线比较短、收率高、反应条件温和。但(S)-3-羟基四氢呋喃价格比较贵,增加了合成成本,且该路线后处理比较繁琐。

[0009] 专利W02015101916以化合物26即5-碘(或溴)-2-氯苯甲醛为原料,经多步反应得到化合物28;或者化合物26在DMF催化下与草酰氯反应得到化合物32,化合物32在路易斯酸三氯化铝作用下,与氟化苯反应得到化合物33,化合物33在强碱叔丁醇钾作用下,与(S)-3-羟基四氢呋喃发生 $S_N2$ 亲核取代反应,再经硼氢化钠还原得到化合物28。以三乙胺作缚酸剂,用三甲基氯硅保护化合物28的羟基得到化合物29;或化合物28与甲磺酸反应得到化合物34,在 $-70^{\circ}\text{C}$ ,化合物29(或化合物34)先与正丁基锂发生锂-卤交换,再与化合物3发生亲核加成得到化合物30,用甲磺酸的甲醇溶液使化合物30(或化合物35)的羟基转化成甲醚均得到化合物31,化合物31在三乙基硅烷和三氟化硼乙醚溶液体系中脱去两个甲氧基得到目标物:



[0010]

[0011] 此法合成路线比较长,糖基和芳基侧链反应仍没有避开正丁基锂的使用,后处理比较繁琐,且反应条件非常苛刻,不利于工业化生产。

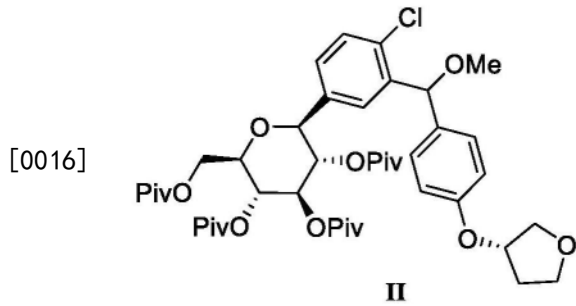
[0012] 鉴于目前制备恩格列净存在上述问题,研究寻找一条反应条件温和,操作过程简便,产品收率高、纯度高,生产成本低的适合工业化生产的路线是目前需要解决的问题。

## 发明内容

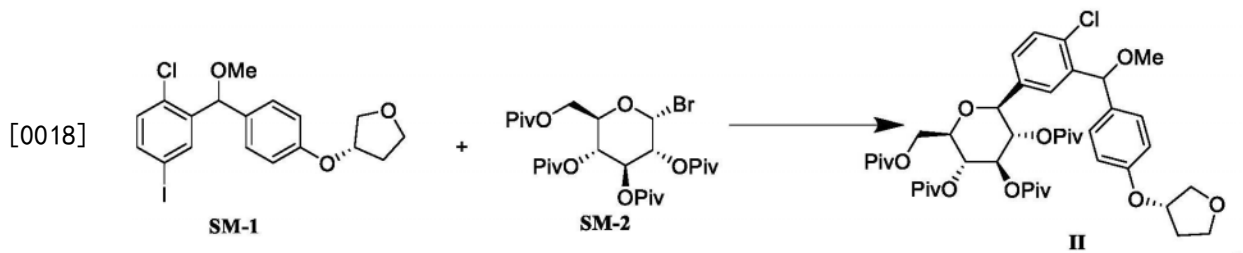
[0013] 为克服现有技术的缺陷,为了解决糖和芳基侧链反应需要危险化学品正丁基锂及温度低、难控制的问题,为获得更适合工业化生产的工艺,本发明提供了一种新的恩格列净中间体化合物,及利用该新中间体制备恩格列净的新方法,该方法所制得的目标产品具有较高的纯度以及收率,并且反应条件温和,操作过程简便,生产成本更低的特点。

[0014] 本发明的具体技术内容如下:

[0015] 本发明第一方面提供了一种新的恩格列净中间体化合物,该化合物结构如式II所示:



[0017] 本发明第二方面提供了该恩格列净中间体化合物II的制备方法：一种恩格列净中间体化合物II的制备方法包括以下步骤：将化合物SM-1、化合物SM-2加入有机溶剂A中，搅拌下加入锌及镍催化剂、加入配体和氯化镁冰浴条件搅拌反应至反应结束，反应经后处理得化合物II：



[0019] 优选地，所述的有机溶剂A选自四氢呋喃、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺中的一种或其组合。

[0020] 优选地，所述锌催化剂选自金属锌、氯化锌、亚硫酸锌中的一种。

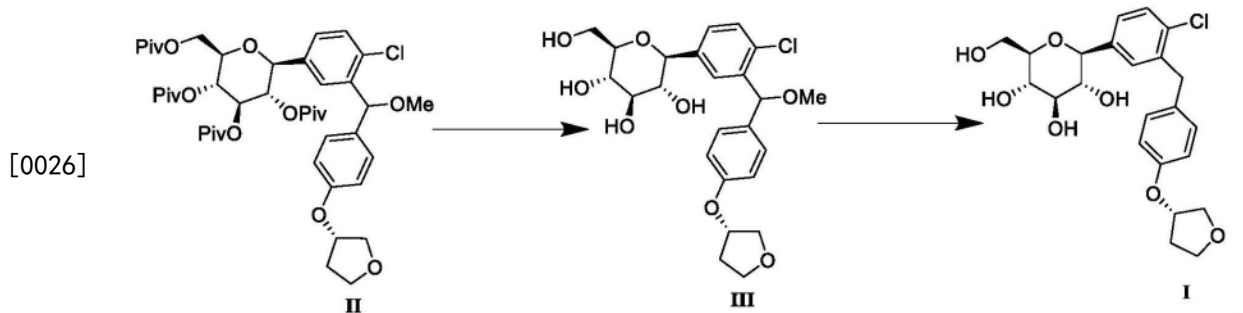
[0021] 优选地，所述镍催化剂选自双(1,5-环辛二烯)镍、乙酰丙酮镍(II)、氯化镍、高氯酸镍(II)水合物中的一种，其中特别优选双(1,5-环辛二烯)镍。

[0022] 优选地，所述配体选自2,2'-联吡啶、1,10-菲罗啉、4-二甲氨基吡啶、吡啶中的一种，其中特别优选2,2'-联吡啶。

[0023] 优选地，所述化合物SM-1、化合物SM-2、锌催化剂、镍催化剂、配体和氯化镁的投料摩尔比为：1.0:1.0~2.0:2.5~3.5:0.1~0.8:0.1~0.8:1.0~2.0，其中特别优选1.0:1.5:3.0:0.2:0.2:1.2。

[0024] 在一优选方案中，反应结束后需进行后处理，具体步骤为：反应结束后，反应液经硅藻土过滤，滤液加入水及二氯甲烷，有机层经水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得化合物II。

[0025] 本发明第三方面提供了该新中间体化合物II用于制备恩格列净关的方法：



[0027] 一种替恩格列净的制备方法，包括以下步骤：

[0028] 步骤1:室温,向单口烧瓶中加入化合物II、甲醇钠,加入甲醇中,控温回流反应至反应结束得化合物III;

[0029] 步骤2:向单口烧瓶中加入化合物III和干燥的二氯甲烷/乙腈的混合溶剂,-10℃加入乙基硅烷及氟化硼乙醚络合物,升温至0℃搅拌至反应结束,得恩格列净。

[0030] 优选地,步骤1中所述化合物II、甲醇钠的投料摩尔比为:1:5.0。

[0031] 优选地,步骤2中所述化合物III、乙基硅烷、氟化硼乙醚络合物的投料摩尔比为:1.0:4.0:3.0。

[0032] 在一优选方案中,反应结束后需进行后处理,步骤1具体步骤为:反应结束后,加入酸性树脂调节PH到2,过滤,树脂用无水甲醇,滤液减压蒸除溶剂,粗产物用甲醇/二氯甲烷重结晶,得到化合物III。

[0033] 步骤2后处理具体步骤为:反应结束后,缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,有机相用水和饱和食盐水各洗一次,有机相用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,粗产物用乙醇和乙酸乙酯(体积比1:1)混合液重结晶得恩格列净。

[0034] 与现有技术相比,本发明取得的技术效果是:

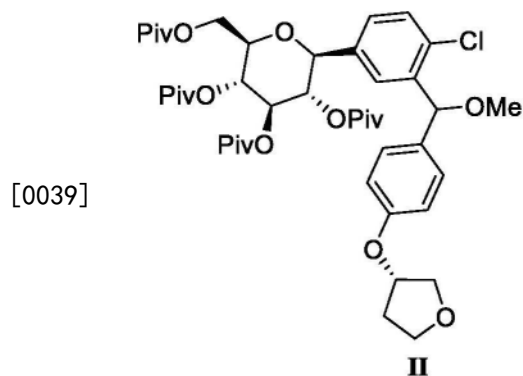
[0035] 1.提供了一种新的恩格列净中间体化合物,同时提供了利用该该新中间体简便高效的制备恩格列净的方法,整个合成方法操作简便,避免了正丁基等危险化学品的使用,反应收率高;

[0036] 2.该工艺可解决糖和侧链反应温度低、难控制的问题,并有效去除产物中 $\alpha$ -构型的杂质;

### 具体实施方式

[0037] 下面通过实施例来进一步说明本发明,应该正确理解的是:本发明的实施例仅仅是用于说明本发明,而不是对本发明的限制,所以,在本发明的方法前提下对本发明的简单改进均属于本发明要求保护的范畴。

[0038] 对本发明得到的化合物结构确证:



[0040] HPLC峰面积归一化法:

[0041] 色谱柱:YMC-Triart C<sub>18</sub>柱(4.6mm×250mm,5 $\mu$ m);

[0042] 流动相:乙腈:水(80:20);

[0043] 柱温:30℃;

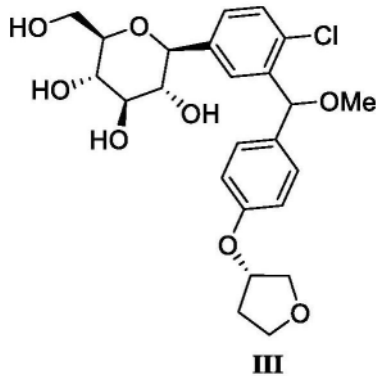
[0044] 检测波长:230nm;

[0045] 流速:1.0ml/min;

[0046] 进样量:10 $\mu$ l;

[0047] 保留时间:10.5min。

[0048] 化合物II的高分辨质谱:ESI-HRMS: $m/z=818.4105[M+H]^+$ , mp 356~359 $^{\circ}$ C,  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :7.48 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 5.95 (dd, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.26 (dd, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.36 (dt, 1H), 2.11 (dt, 1H), 1.27 (s, 36H);  $^{13}C$ -NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :177.1, 154.9, 138.9, 137.7, 137.1, 130.6, 129.6, 129.1, 128.9, 128.8, 125.4, 115.0, 114.9, 84.9, 80.8, 80.6, 79.6, 75.0, 74.9, 70.2, 69.4, 67.5, 63.6, 57.6, 38.7, 32.2, 27.4。



[0049]

[0050] 化合物III的表征:

[0051] HPLC峰面积归一化法:

[0052] 色谱柱:YMC-Triart  $C_{18}$ 柱 (4.6mm $\times$ 250mm, 5 $\mu$ m);

[0053] 流动相:乙腈:水 (80:20);

[0054] 柱温:30 $^{\circ}$ C;

[0055] 检测波长:230nm;

[0056] 流速:1.0ml/min;

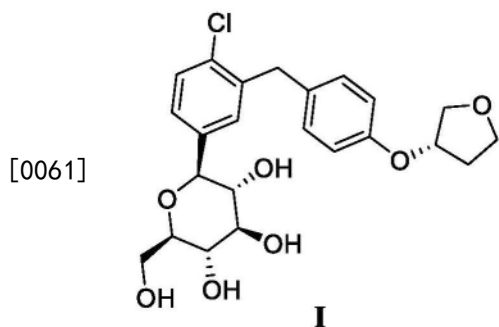
[0057] 进样量:10 $\mu$ l;

[0058] 保留时间:20.5min。

[0059] ESI-HRMS ( $m/z$ ):503.9376 $[M+Na]^+$ .  $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :77.48 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.51 (br, 2H), 4.37 (br, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.94 (br, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.57 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.36 (dt, 1H), 2.11 (dt, 1H);  $^{13}C$ -NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :154.9, 138.9, 137.7, 137.1, 130.6, 129.6, 129.1, 128.9, 128.8, 125.4, 115.0, 114.9, 84.9, 84.8, 80.8, 79.6, 78.7, 75.0, 71.5, 70.2, 67.5, 62.2, 57.6, 32.2。

[0060] HPLC峰面积归一化法:





[0062] HPLC峰面积归一化法:

[0063] 色谱柱:YMC-Triart C18柱(4.6mm×250mm,5μm);

[0064] 流动相:A:乙腈,B:水,梯度洗脱(0→10min:A 40%,10→30min:A 40%~90%);

[0065] 柱温:35℃;

[0066] 检测波长:224nm;

[0067] 流速:1.0ml/min;

[0068] 进样量:10μl;

[0069] 保留时间:16.80min。

[0070] ESI-HRMS: $m/z=451.9212[M+H]^+$ , mp149~152℃,  $^1H$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.36(d, 2H), 7.28(dd, 1H), 7.13(d, 2H), 6.81-6.89(m, 2H), 4.87-4.94(m, 1H), 4.11(d, 1H), 4.00(d, 1H), 3.95(ddd, 5H), 3.68(dd, 1H), 3.36-3.53(m, 3H), 3.24-3.35(m, 2H), 2.18(dtd, 1H), 1.98-2.13(m, 1H)。  $^{13}C$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 154.9, 143.2, 137.7, 133.1, 130.7, 130.6, 129.1, 128.9, 128.8, 125.4, 115.0, 114.9, 84.8, 80.8, 79.6, 78.7, 75.0, 71.5, 70.2, 67.5, 62.2, 36.5, 32.2。

[0071] 化合物II的制备

[0072] 实施例1

[0073] 将化合物SM-1(44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2(86.73g, 0.15mol)加入四氢呋喃(300ml)中,搅拌条件加入锌(19.62g, 0.3mol),双(1,5-环辛二烯)镍(5.50g, 0.02mol), 2,2'-联吡啶(3.12g, 0.02mol),氯化镁(11.43g, 0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率98.4%,HPLC纯度99.92%。

[0074] 实施例2

[0075] 将化合物SM-1(44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2(57.82g, 0.10mol)加入乙腈(300ml)中,搅拌条件加入氯化锌(40.89g, 0.2mol),双(1,5-环辛二烯)镍(5.50g, 0.02mol), 2,2'-联吡啶(3.12g, 0.02mol),氯化镁(11.43g, 0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率94.5%,HPLC纯度99.62%。

[0076] 实施例3

[0077] 将化合物SM-1(44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2(115.64g, 0.20mol)加入甲苯(360ml)中,搅拌条件加入亚硫酸锌(54.44g, 0.2mol),双(1,5-环辛二烯)镍(5.50g,

0.02mol), 2,2'-联吡啶(3.12g,0.02mol),氯化镁(11.43g,0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率94.8%,HPLC纯度99.48%。

[0078] 实施例4

[0079] 将化合物SM-1(44.40g,0.1mol)、化合物SM-2(86.73g,0.15mol)加入四氢呋喃(200ml)中,搅拌条件加入锌(16.35g,0.25mol),乙酰丙酮镍(II)(5.14g,0.02mol),2,2'-联吡啶(3.12g,0.02mol),氯化镁(11.43g,0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率94.5%,HPLC纯度99.45%。

[0080] 实施例5

[0081] 将化合物SM-1(44.40g,0.1mol)、化合物SM-2(86.73g,0.15mol)加入四氢呋喃(200ml)中,搅拌条件加入锌(22.89g,0.35mol),氯化镍(2.60g,0.02mol),2,2'-联吡啶(3.12g,0.02mol),氯化镁(11.43g,0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率95.5%,HPLC纯度99.32%。

[0082] 实施例6

[0083] 将化合物SM-1(44.40g,0.1mol)、化合物SM-2(86.73g,0.15mol)加入四氢呋喃(300ml)中,搅拌条件加入锌(19.62g,0.3mol),双(1,5-环辛二烯)镍(2.75g,0.01mol),2,2'-联吡啶(1.56g,0.01mol),氯化镁(11.43g,0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率94.1%,HPLC纯度99.61%。

[0084] 实施例7

[0085] 将化合物SM-1(44.40g,0.1mol)、化合物SM-2(86.73g,0.15mol)加入四氢呋喃(300ml)中,搅拌条件加入锌(19.62g,0.3mol),双(1,5-环辛二烯)镍(22.0g,0.08mol),2,2'-联吡啶(12.50g,0.08mol),氯化镁(11.43g,0.12mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率95.2%,HPLC纯度99.48%。

[0086] 实施例8

[0087] 将化合物SM-1(44.40g,0.1mol)、化合物SM-2(86.73g,0.15mol)加入四氢呋喃(300ml)中,搅拌条件加入锌(19.62g,0.3mol),双(1,5-环辛二烯)镍(5.50g,0.02mol),1,10-菲罗啉(3.6g,0.02mol),氯化镁(9.52g,0.1mol)氩气保护下,冰浴反应3小时,反应结束后,反应液经硅藻土过滤,滤液加入水(100ml)及二氯甲烷(150ml),有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩蒸除溶剂,得化合物II,收率95.4%,HPLC纯度99.72%。

## [0088] 实施例9

[0089] 将化合物SM-1 (44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2 (86.73g, 0.15mol) 加入四氢呋喃 (300ml) 中, 搅拌条件加入锌 (19.62g, 0.3mol), 双(1,5-环辛二烯)镍 (5.50g, 0.02mol), 4-二甲氨基吡啶 (2.45g, 0.02mol), 氯化镁 (19.04g, 0.2mol) 氩气保护下, 冰浴反应3小时, 反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液加入水 (100ml) 及二氯甲烷 (150ml), 有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 减压浓缩蒸除溶剂, 得化合物II, 收率94.3%, HPLC纯度99.51%。

## [0090] 实施例10

[0091] 将化合物SM-1 (44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2 (86.73g, 0.15mol) 加入四氢呋喃 (300ml) 中, 搅拌条件加入锌 (13.08g, 0.2mol), 双(1,5-环辛二烯)镍 (2.20g, 8mmol), 2,2'-联吡啶 (1.25g, 8mmol), 氯化镁 (11.43g, 0.12mol) 氩气保护下, 冰浴反应3小时, 反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液加入水 (100ml) 及二氯甲烷 (150ml), 有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 减压浓缩蒸除溶剂, 得化合物II, 收率88.6%, HPLC纯度98.87%。

## [0092] 实施例11

[0093] 将化合物SM-1 (44.40g, 0.1mol)、化合物SM-2 (127.21g, 0.22mol) 加入四氢呋喃 (400ml) 中, 搅拌条件加入锌 (24.20g, 0.37mol), 双(1,5-环辛二烯)镍 (2.75g, 0.1mol), 2,2'-联吡啶 (1.56g, 0.1mol), 氯化镁 (20.95g, 0.22mol) 氩气保护下, 冰浴反应3小时, 反应结束后, 反应液经硅藻土过滤, 滤液加入水 (100ml) 及二氯甲烷 (150ml), 有机相用水和饱和食盐水各洗一次后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 减压浓缩蒸除溶剂, 得化合物II, 收率90.6%, HPLC纯度98.54%。

## [0094] 化合物III的制备

## [0095] 实施例12

[0096] 向单口瓶中加入化合物II (163.48g, 0.20mol)、甲醇钠 (54.02g, 1.0mol) 和无水甲醇 (400mL), 氮气保护下, 65℃回流反应4小时, 反应结束后, 加入酸性树脂调节PH到2, 过滤, 树脂用无水甲醇 (60mL×3), 滤液减压蒸除溶剂, 粗产物用甲醇/二氯甲烷重结晶得化合物III, 收率98.9%, HPLC纯度99.89%。

## [0097] 恩格列净的制备

## [0098] 实施例13

[0099] 向单口瓶中加入化合物III (48.09g, 0.1mol) 与干燥二氯甲烷和乙腈 ( $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{乙腈}}=1:1$ , 300mL) 搅拌溶解, 冷却至-10℃, 依次加入乙基硅烷 (23.26g, 0.2mol)、三氟化硼乙醚络合物 (21.29g, 0.15mol), 缓慢升至0℃, 恒温反应5小时。反应结束后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (450mL) 淬灭, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (400mL×3), 合并有机相, 有机相用水和饱和食盐水各洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 减压浓缩蒸除溶剂, 粗产物用乙醇和乙酸乙酯 (体积比1:1) 混合液重结晶得恩格列净, 收率99.5%, HPLC纯度99.98%。