



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112159436 A

(43) 申请公布日 2021.01.01

(21) 申请号 202010647357.4

(22) 申请日 2020.07.07

(71) 申请人 杭州杜易科技有限公司

地址 310030 浙江省杭州市余杭区仓前工  
业圈龙潭路16号2幢4楼

(72) 发明人 边高峰 郭小强 滕超 郑增英

(74) 专利代理机构 浙江英普律师事务所 33238

代理人 陈小良

(51) Int. Cl.

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 23/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书12页

(54) 发明名称

一种多羟基的糖类化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种多羟基的糖类化合物的三甲基硅保护的制备方法以及后处理方法。本发明通过将糖类多羟基化合物为原料、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚为溶剂,卤素单质或含卤素类的三甲基试剂为催化剂进行反应;然后加入保护基化合物,并控制温度在0℃~60℃;最后在反应液中加入吸附剂,并过滤,可得产品。本发明的优点是一种操作简单的多羟基的糖类、多羟基的天然产物上三甲基硅保护基的制备方法,特点是原辅料少,成本低,后处理简单,避免了有水后处理的方式,并且采用多孔径的活性炭与孔径的离子树脂完全除去所用催化剂,保证产品的稳定性增加。

1. 一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于包括下述步骤:

将原料、溶剂和催化剂混合,反应;

所述原料为糖类多羟基化合物;所述溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚;  
所述催化剂为卤素单质、或含卤素类的三甲基硅试剂;

(2) 在步骤(1)中混合后、或混合过程中加入保护基化合物,并控制温度在 $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ ;  
保护基化合物为含硅氮类的三甲基硅保护试剂;

(3) 在步骤(2)中混合反应后,反应液中加入吸附剂,并过滤,蒸馏可得产品。

2. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于所述糖类多羟基化合物为葡萄糖酸内酯、核糖酸-1,4-内酯、D-来苏糖酸-1,4-内酯、或D-乳糖中的一种。

3. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于所述卤素单质为 $\text{Br}_2$ 、或 $\text{I}_2$ ;含卤素类的三甲基硅试剂为三甲基碘硅烷、三甲基氯硅烷或三甲基溴硅烷。

4. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(2)中所述含硅氮类的三甲基硅保护试剂为双(三甲基硅烷基)胺、或N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺。

5. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(2)中保护基化合物的加入方式为滴加方式。

6. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(2)中加入保护基化合物后,进行搅拌升温反应一定时间,控制温度为 $15^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为4~5h。

7. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(3)中所述吸附剂为多孔径活性炭、或离子树脂。

8. 根据权利要求7所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(3)中所述吸附剂为粒径为 $25\mu\text{m}\sim 125\mu\text{m}$ 的多孔径活性炭、或粒径为 $270\mu\text{m}\sim 830\mu\text{m}$ 孔径的离子树脂。

9. 根据权利要求1所述的一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于步骤(3)中过滤所得产品再进行高真空蒸馏。

## 一种多羟基的糖类化合物的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种多羟基的糖类化合物的三甲基硅保护的制备方法以及后处理方法,其特点是制备出稳定性好的三甲基硅保护产品,且制备工艺简单的优点。

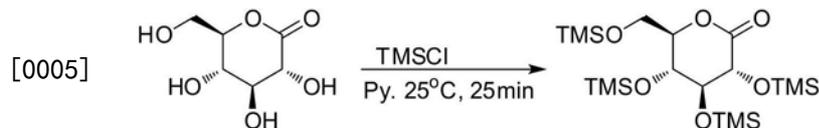
### 背景技术

[0002] 多羟基的糖类、多羟基的天然产物是医药领域的重要原料,这些物质的特点是具有多个活性的羟基,它们在参与半合成和全合成药物的过程中,往往需要把活性羟基保护起来防止副反应的发生。其中硅醚保护,特别是三甲基硅醚是最常见的羟基保护基团,硅醚保护基团的优点是容易上保护,缺点也很明显,在上保护和后处理过程中容易发生可逆的脱保护反应,特别现有报道的制备工艺中都需要复杂的后处理过程,例如需要加入缚酸剂,饱和盐水和水等,而保护的多羟基的糖类、多羟基的天然产物遇到水容易发生脱三甲基硅醚,导致收率低且产品纯度不高。其次,工业生产的过程中,很难把水和催化剂除尽,其微量的残留会导致产品的存储不稳定。本发明提供了一种对多羟基糖类化合物、多羟基天然产物的三甲基硅醚保护的制备方法以及后处理方法;本发明提供的后处理工艺得到的产物在存储过程中稳定,不易发生可逆的脱保护反应。同时具有制备工艺简单、产品纯度高、收率高等优点。

### 发明内容

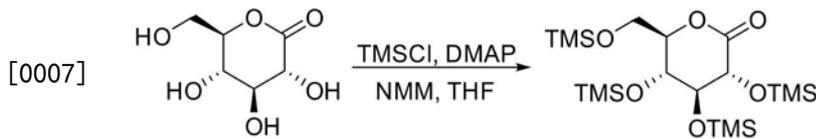
[0003] 多羟基的糖类、多羟基的天然产物是众多药物的起始原料,或者活性药物的先导结构,许多多羟基的糖类、天然类化合物来自植物提取,不易得到且价格昂贵。在使用其药物合成的过程中,都需要把羟基保护起来防止副反应的发生,这就需要发明一种简单操作的保护工艺,并保证产物收率高,稳定性好的后处理方法。

[0004] TMS保护的葡萄糖酸内酯是列净类产品起始原料,Bristol-Myers Squibb公司在US7164015,US20040138439中报道了多羟基的葡萄糖酸内酯,采用三甲基氯硅烷作为基团保护剂,以N-甲基吗啉为缚酸剂,在甲苯和四氢呋喃为混合溶剂制备TMS保护的葡萄糖酸内酯,反应完全后加入水和磷酸二氢钠,除去N-甲基吗啉。将甲苯和四氢呋喃为混合溶剂减压蒸馏后得到产品。Derek Horton等人在论文Carbohydrate Research(1981) vol.94.p.27-42.提供了一种多羟基化合物的保护方法。该方法将葡萄糖酸内酯溶解在大量的吡啶中,然后加入六甲基二硅氮烷和三甲基氯硅烷进行保护反应,后处理经过水洗,酸水洗涤把大量的吡啶去除,如下式:

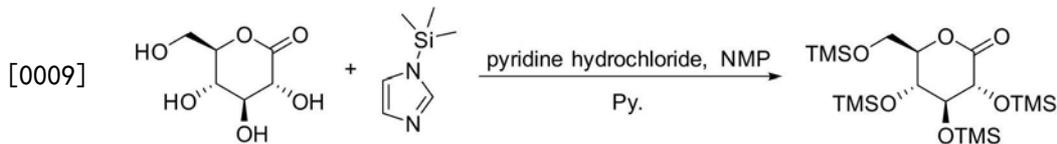


[0006] 专利US2011/237789提供了一种多羟基化合物的保护方法。以NMM和THF做混合溶剂,将葡萄糖酸内酯溶解后加入三甲基氯硅烷反应,用4-二甲氨基吡啶作为催化剂,20~22°C搅拌反应30分钟,待反应完后加入正庚烷于5°C搅拌,然后用水洗涤3次,再浓缩。该方

法反应用4-二甲氨基吡啶做催化剂,后处理方法 繁琐,不利于放大生产,多次用水洗产生的废水多,污染大,如下式:



[0008] MarkK等人在论文Carbohydrate Research,1989,vol.194,#C,p.1-19报道 1-(三甲基硅基)-1H-咪唑作为保护剂,如下式,在吡啶及吡啶盐酸盐中反应,然后通过水洗,浓缩得到最终产品。该制备方法中采用不易得的保护剂1-(三甲基硅基)-1H-咪唑,采用吡啶作为缚酸剂,反应溶剂N-甲基吡咯烷酮沸点很高,不易回收,后处理产生大量废水,增加废水处理成本。



[0010] 本发明的目的是找到并提供一种操作简单,涉及原辅料少,后处理简单,成本低的多羟基的糖类、多羟基的天然产物的三甲基硅保护的制备方法,尤其是避免有水的后处理,和解决完全除去催化剂的后处理方法,来保证产品的稳定性。

[0011] 本发明是通过下述技术方案得以实现的:

[0012] 一种多羟基的糖类化合物的制备方法,其特征在于包括下述步骤:

[0013] (1) 将原料、溶剂和催化剂混合,反应;

[0014] 所述原料为糖类多羟基化合物;所述溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚中的一种或两种;所述催化剂为卤素单质或含卤素类的三甲基硅试剂;

[0015] (2) 在步骤(1)中混合后、或混合过程中加入保护基化合物,并控制温度在0℃~60℃;保护基化合物为含硅氮类的三甲基硅保护试剂;

[0016] (3) 在步骤(2)中混合反应完后,反应液中加入吸附剂,并过滤,可得产品。

[0017] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法中所述糖类多羟基化合物为葡萄糖酸内酯、核糖酸-1,4-内酯、D-来苏糖酸-1,4-内酯、或D-乳糖中的一种。

[0018] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法中所述卤素单质为Br<sub>2</sub>、或I<sub>2</sub>;含卤素类的三甲基硅试剂为三甲基碘硅烷、三甲基氯硅烷或三甲基溴硅烷。

[0019] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(2)中所述含硅氮类的三甲基硅保护试剂为双(三甲基硅烷基)胺、或N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺。

[0020] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(2)中保护基化合物的加入方式为滴加方式。

[0021] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(2)中加入保护基化合物后,进行搅拌升温反应一定时间,控制温度为15℃~30℃,反应时间为4~5h。

[0022] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(3)中所述吸附剂为多孔径活性炭、或离子树脂。

[0023] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(3)中所述吸附剂为粒径为25μm~125μm的多孔径活性炭、或粒径为270μm~830μm孔径的离子树脂。

[0024] 作为优选,上述一种多羟基的糖类化合物的制备方法的步骤(3)中过滤所得产品再进行高真空蒸馏。

[0025] 本发明所述的溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚等;本发明所诉的原料包括葡萄糖酸内酯、核糖酸-1,4-内酯、D-来苏糖酸-1,4-内酯、D-乳糖等糖类多羟基化合物;本发明所述的三甲基硅基保护试剂是含硅氮类的三甲基硅保护试剂,例如双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)、N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ );催化剂是指卤素单质 $\text{Br}_2$ 、 $\text{I}_2$ ,或者含卤素类的三甲基硅试剂包括三甲基溴硅烷、三甲基氯硅烷、三甲基碘硅烷;吸附剂是包括多孔径的活性炭与孔径的离子树脂,例如:活性炭的粒径为 $25\mu\text{m}\sim 125\mu\text{m}$ ,树脂的粒径为 $270\mu\text{m}\sim 830\mu\text{m}$ 的离子树脂;

[0026] 有益效果:本发明提供了一种操作简单的多羟基的糖类、多羟基的天然产物的羟基保护方法,特点是原辅料少,成本低,后处理简单,避免了有水后处理的方式,并且采用多孔径的活性炭与孔径的离子树脂完全除去所用催化剂,保证产品的稳定性。

### 具体实施方式

[0027] 本发明的具体合成步骤如下:

[0028] (1) 室温下向反应瓶中加入原料、溶剂和催化剂,搅拌降温;

[0029] (2) 搅拌状态下,滴加保护基的化合物,并控制温度;

[0030] (3) 搅拌状态下,搅拌升温反应一定时间;

[0031] (4) 反应液降温后中入吸附剂吸附一定时间并过滤,浓缩回收反应溶剂;

[0032] (5) 粗品通过高真空蒸馏即得。

[0033] 步骤(1)中所述溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚中的一种或两种;原料包括葡萄糖酸内酯、核糖酸-1,4-内酯、D-来苏糖酸-1,4-内酯、D-乳糖等糖类多羟基化合物;保护基的化合物包括三甲基硅保护试剂是含硅氮类的三甲基保护试剂,例如双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)、N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ );

[0034] 催化剂是指含卤素单质 $\text{Br}_2$ 、 $\text{I}_2$ ,或者含卤素类的三甲基硅试剂TMSI、TMSBr、

[0035] 催化剂的量为原料的0.5~2.8%,优选为0.5%-1.5%;温度为 $0^\circ\text{C}\sim 70^\circ\text{C}$ ,优选为 $10^\circ\text{C}\sim 30^\circ\text{C}$ 。

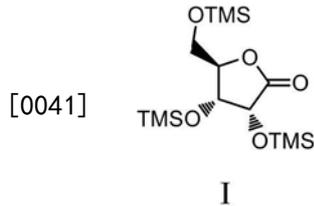
[0036] 本发明步骤(2)中所述保护基的化合物包括双(三甲基硅烷基)胺(HMDS), N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ );对于含不同数量羟基的化合物所用的保护剂的量有所不同,但是遵循保护基与羟基的计量关系,其摩尔计量关系为1.0:1.0~1.5:1.0,优选1.0:1.0~1.2:1.0;反应温度是 $0^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ ,优选 $15^\circ\text{C}\sim 30^\circ\text{C}$ 。

[0037] 本发明步骤(3)中所述的温度是 $0^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ ,优选为 $30^\circ\text{C}\sim 45^\circ\text{C}$ 。反应时间是2~6h,优选为4~5h。

[0038] 本发明步骤(4)中所述的吸附剂包括多孔径的活性炭与多孔径的离子性树脂。活性炭的孔径为 $25\mu\text{m}\sim 150\mu\text{m}$ ,优选为 $25\mu\text{m}\sim 50\mu\text{m}$ ;树脂的孔径为 $270\mu\text{m}\sim 830\mu\text{m}$ ,优选为 $270\mu\text{m}\sim 400\mu\text{m}$ ;活性炭或树脂的用量为原料的15%~40%,优选为15%~25%;反应温度为 $0^\circ\text{C}\sim 60^\circ\text{C}$ ,优选为 $10^\circ\text{C}\sim 30^\circ\text{C}$ ;反应时间为1h~6h,优选3h~6h。

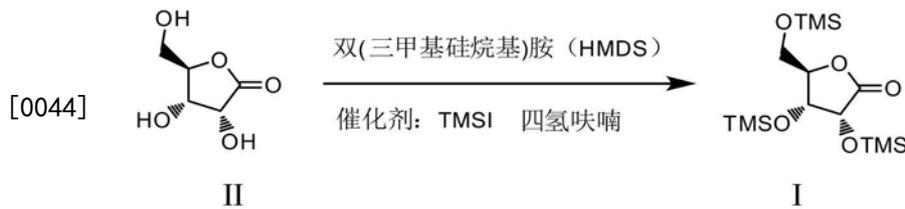
[0039] 本发明步骤(5)中所述高真空蒸馏,其真空度为100Pa~300Pa,优选为100Pa~140Pa;其蒸馏温度在 $120\sim 180^\circ\text{C}$ ,优选为 $120\sim 140^\circ\text{C}$ 。

[0040] 本发明提供羟基类上保护基以及一种后处理方法,以式I为示例



[0042] 该方法包括如下步骤:

[0043] 1) 式II所示的D-(+)-核糖酸-1,4-内酯采用双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅的保护试剂,在催化剂TMSI的作用下在有机溶剂四氢呋喃中反应生成式I所示三甲基保护的产物。



[0045] 2) 反应完全后反应液直接降温,加入粒径为270 $\mu\text{m}$ 吸附剂树脂吸附3小时,过滤,蒸馏除去四氢呋喃后高真空蒸得产品,即得式I所示物质。

[0046] 得到的产品纯度较高,其纯度 $\geq 97\%$ ,并且产品的稳定性很好以下为式I成品的加速试验数据,在45 $^{\circ}\text{C}$ 老化箱中测试加速稳定性试验的结果

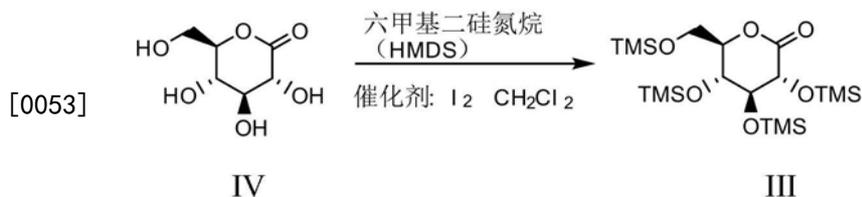
	1 天	15 天	30 天	60 天	90 天
[0047] 本发明产品纯度	98.5%	98.3%	98.2%	98.2%	98.0%
[0048] US20040138439 产品纯度	98.4%	95.6%	92.6%	90.2%	89.5%

[0049] 据本发明涉及的有机溶剂种类少,能回收套用,回收率为70%-80%,并且后处理不涉及用水洗涤。

[0050] 本发明提供羟基类上保护基以及一种后处理方法,以式II为示例

[0051] 该方法包括如下步骤:

[0052] 1) 式IV所示的葡萄糖酸内酯,采用双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅的保护试剂,在催化剂I<sub>2</sub>的作用下在有机溶剂二氯甲烷中反应生成(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三((三甲基硅基)氧基)-6-((三甲基硅基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮。

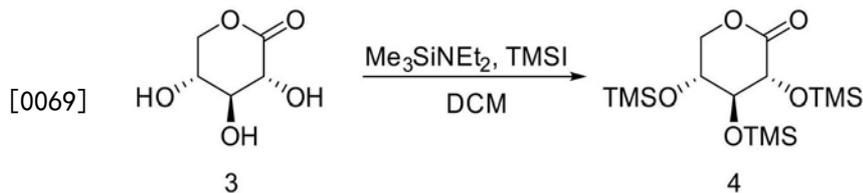


[0054] 2) 反应完全后反应液直接降温,加入粒径为270 $\mu\text{m}$ 吸附剂树脂吸附3小时,过滤,蒸馏除去二氯甲烷后高真空蒸得产品,即得式III所示物质。

[0055] 得到的产品纯度较高,其纯度 $\geq 97\%$ ,并且产品的稳定性很好以下为式III成品的加速试验数据,在45 $^{\circ}\text{C}$ 老化箱中测试加速稳定性试验的结果

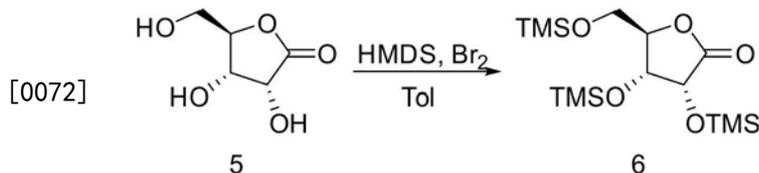


( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ ), 控制温度小于 $20^\circ\text{C}$ 。滴完于 $15^\circ\text{C}$ 反应5h。反应完 升温至 $20^\circ\text{C}$ , 加入2.5g树脂保温脱色3h, 过滤, 浓缩有机相得到油状物, 再将 油状物高真空蒸馏得到式4所示产物。纯度96.9%, 收率78%。



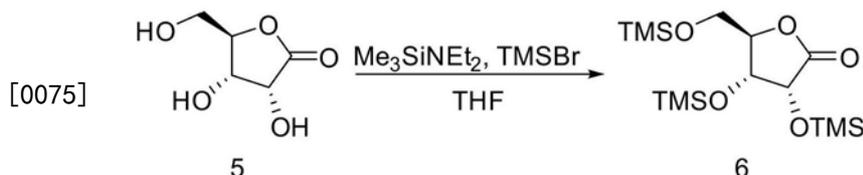
[0070] 实施例5

[0071] 称取如式5所示的D-(+)-核糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中, 加入 0.05g溴, 80mL甲苯, 搅拌降温至 $15\sim 20^\circ\text{C}$ , 滴加19.5g双(三甲基硅烷基)胺 (HMDS) 三甲基硅, 控制温度小于 $22^\circ\text{C}$ , 控制温度小于 $20^\circ\text{C}$ 。滴完于 $20^\circ\text{C}$ 反 应4.5h。反应完加入2g树脂保温脱色1h, 过滤, 浓缩有机相得到油状物, 再将 油状物高真空蒸馏得到式6所示产物。纯度96.9%, 收率76%。



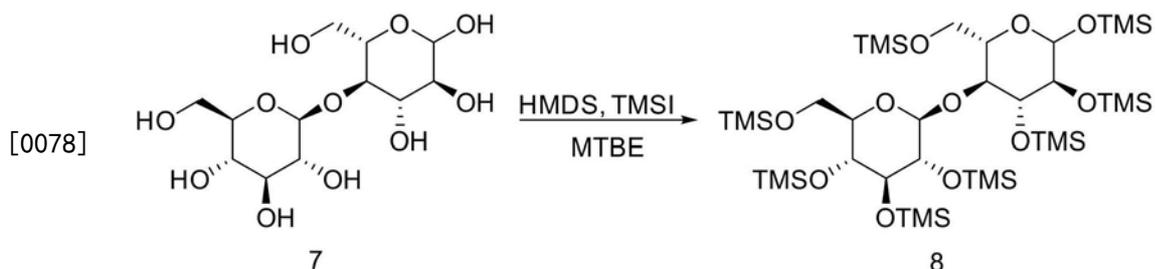
[0073] 实施例6

[0074] 称取如式5所示的D-(+)-核糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中, 加入 0.05g三甲基溴硅烷, 80mL四氢呋喃, 搅拌降温至 $15^\circ\text{C}$ , 滴加31.4g N,N-二乙 基-1,1,1-三甲基硅基胺 ( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ ), 控制温度小于 $20^\circ\text{C}$ 。滴完于 $15^\circ\text{C}$ 反应2h。反应完加入1.5g树脂保温脱色6h, 过滤, 浓缩有机相得到油状物, 再将油状物 高真空蒸馏得到式6所示产物。纯度96.8%, 收率70%。



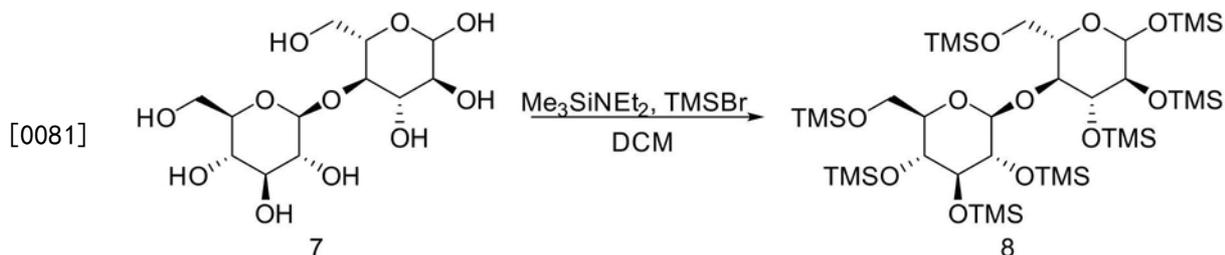
[0076] 实施例7

[0077] 称取如式7所示的D-乳糖10g于500mL三口瓶中, 加入0.05g三甲基碘硅 烷, 80mL甲基叔丁基醚, 搅拌降温至 $15\sim 20^\circ\text{C}$ , 滴加19.8g双(三甲基硅烷基)胺 (HMDS) 三甲基硅, 控制温度小于 $20^\circ\text{C}$ 。滴完于 $30^\circ\text{C}$ 反应4h。反应完降温 至 $20^\circ\text{C}$ , 加入4g活性炭保温脱色5h, 过滤, 浓缩有机相得到油状物, 再将油状 物高真空蒸馏得到式8所示产物。纯度96.9%, 收率77%。



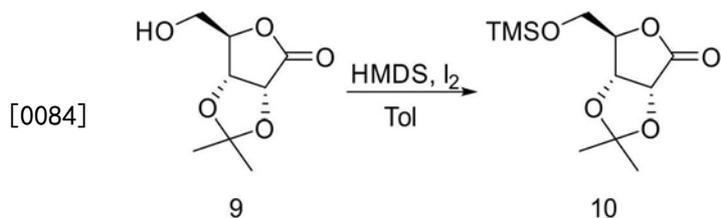
## [0079] 实施例8

[0080] 称取如式7所示的D-乳糖10g于500mL三口瓶中,加入0.05g三甲基溴硅烷,80mL二氯甲烷,搅拌降温至0℃,滴加34.8gN,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺 ( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ ),控制温度小于5℃。滴完于0℃反应6h。反应完升温至20℃,加入3g树脂保温脱色2h,过滤,浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏得到式8所示产物。纯度97.8%,收率63%。



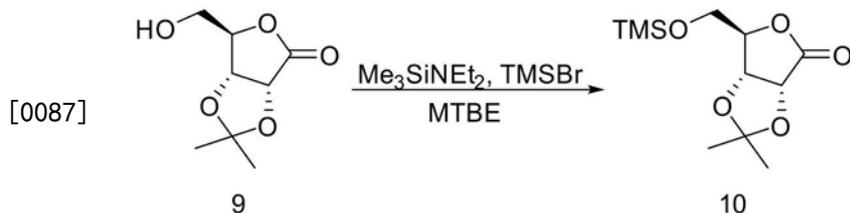
## [0082] 实施例9

[0083] 称取如式9所示的5-O-叔丁基二甲基硅基-2,3-O-异亚丙基-D-来苏糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL甲苯,搅拌降温至15~20℃,滴加4.5g双(三甲基硅烷基)胺 (HMDS) 三甲基硅,控制温度小于20℃。滴完于20℃反应5h。反应完加入3.5g树脂保温脱色6h,过滤,浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏得到式10所示产物。纯度96.8%,收率76%。



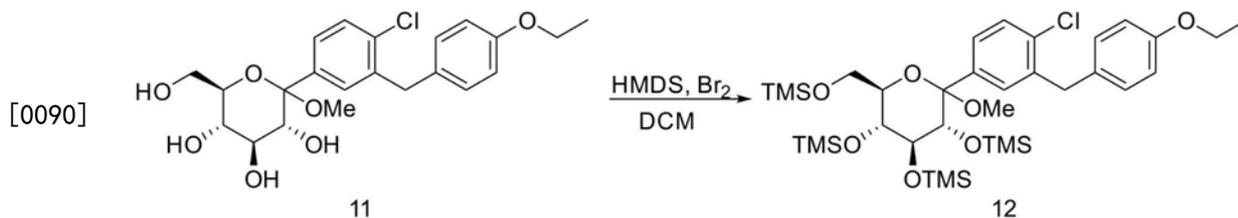
## [0085] 实施例10

[0086] 称取如式9所示的5-O-叔丁基二甲基硅基-2,3-O-异亚丙基-D-来苏糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g三甲基溴硅烷,80mL甲基叔丁基醚,搅拌降温至15~20℃,滴加5.4gN,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺 ( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ ),控制温度小于20℃。滴完于30℃反应4.5h。反应完加入3.5g活性炭保温脱色1h,过滤,浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏得到式10所示产物。纯度97.2%,收率81%。



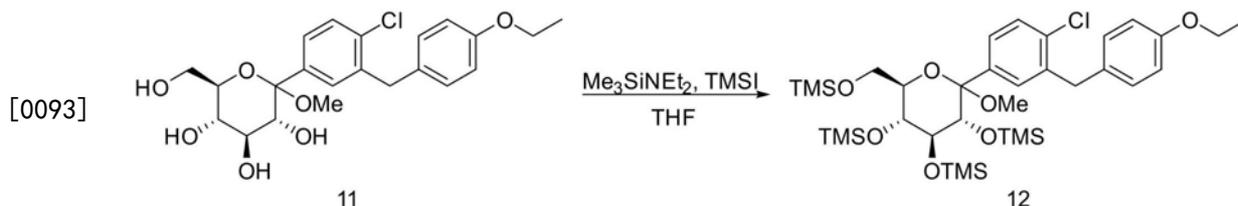
## [0088] 实施例11

[0089] 称取如式11所示的(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(乙氧基苯)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基-2H-吡喃-3,4,5-三醇10g于500mL三口瓶中,加入0.05g溴,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加8.1g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于20℃。滴完于60℃反应6h。反应完加入1.5g活性炭保温脱色5h,过滤,浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏得到式12所示产物。纯度97.2%,收率70%。



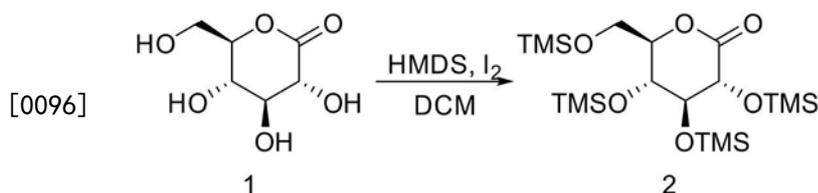
## [0091] 实施例12

[0092] 称取如式11所示的(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(乙氧基苯)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基-2H-吡喃-3,4,5-三醇10g于500mL三口瓶中,加入0.05g三甲基碘硅烷,80mL四氢呋喃,搅拌降温至0℃,滴滴加14g N,N-二乙基-1,1,1-三甲基硅基胺( $\text{Me}_3\text{SiNEt}_2$ ),控制温度小于5℃。滴完于0℃反应6h。反应完加入2g活性炭保温脱色2h,过滤,浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏得到式12所示产物。纯度97.5%,收率72%。



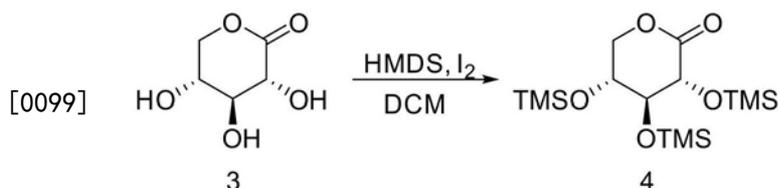
## [0094] 实施例13

[0095] 称取如式1所示的葡萄糖酸内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加20g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。反应完降温至20℃,加入2.5g粒径25 $\mu\text{m}$ 的活性炭保温脱色3h,过滤,滤液呈无色透明状,滤液纯度98.5%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式2所示产物。纯度98.5%,收率85%。



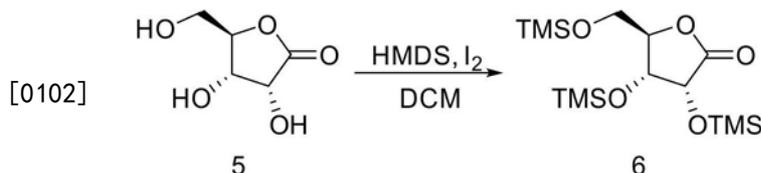
## [0097] 实施例14

[0098] 称取如式3所示的核糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加19.5g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。反应完降温至20℃,加入2.5g粒径270 $\mu\text{m}$ 的树脂保温脱色3h,过滤,滤液微黄色,滤液纯度97%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式4所示产物。纯度97.5%,收率80%。



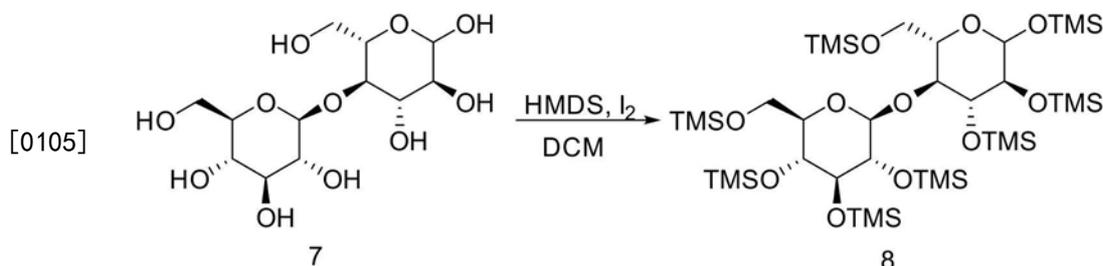
[0100] 实施例15

[0101] 称取如式5所示的D-(+)-核糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加19.5g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。反应完降温至10℃,加入2g粒径50μm的活性炭保温脱色5h,过滤,滤液淡黄色,纯度96.5%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式6所示产物。纯度97%,收率77%。



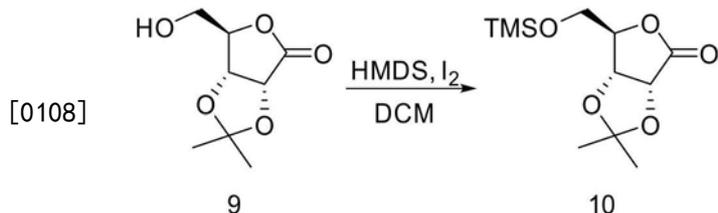
[0103] 实施例16

[0104] 称取如式7所示的D-乳糖10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加19.8g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。反应完加入2.2g粒径400μm的阴离子交换树脂保温脱色6h,过滤,滤液淡黄色,纯度97.6%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式8所示产物。纯度97.8%,收率80%。



[0106] 实施例17

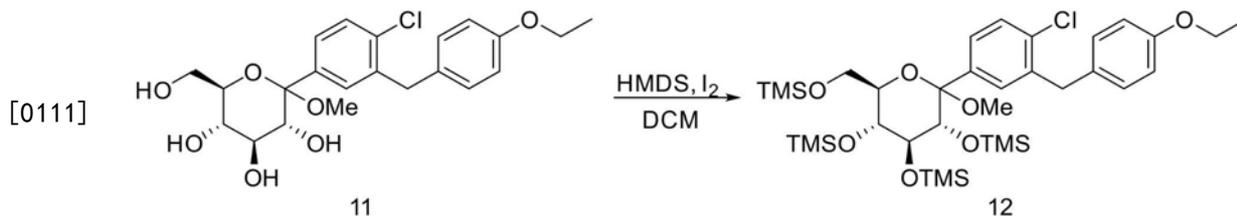
[0107] 称取如式9所示的5-O-叔丁基二甲基硅基-2,3-O-异亚丙基-D-来苏糖酸-1,4-内酯10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加4.5g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。反应完加入4g粒径100μm的活性炭于60℃保温脱色1h,过滤,滤液淡黄色,纯度96%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式10所示产物。纯度96.5%,收率75%。



[0109] 实施例18

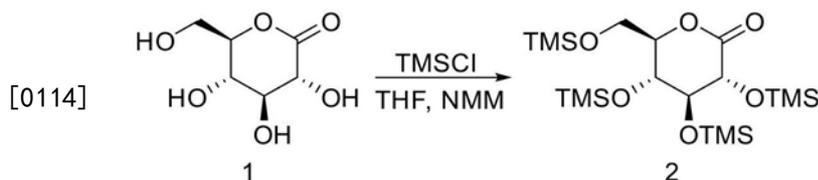
[0110] 称取如式11所示的(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(乙氧基苯)苯基)-6-(羟甲

基)-2-甲氧基-2H-吡喃-3,4,5-三醇10g于500mL三口瓶中,加入0.05g碘,80mL二氯甲烷,搅拌降温至15~20℃,滴加4.5g双(三甲基硅烷基)胺(HMDS)三甲基硅,控制温度小于22℃。滴完升温至30℃反应4h。降温至0℃加入1.5g粒径700μm的阴离子交换树脂保温脱色4h,过滤,滤液黄色,纯度96.9%。浓缩有机相得到油状物,再将油状物高真空蒸馏即得式12所示产物。纯度97.2%,收率80%。



[0112] 实施例19

[0113] 按照专利US2004138439A1提供的保护方法对式1化合物进行羟基的保护。称取如式1所示的葡萄糖酸内酯10g于500mL三口瓶中,10mL四氢呋喃,46gN-甲基吗啉,搅拌降温至5℃,滴加37g三甲基氯硅烷,控制温度小于10℃。滴完升温至35℃反应5h。降温至0℃,加入150mL甲苯和200mL水搅拌,分液,有机相用一水磷酸二氢钠溶液洗涤,分液得到的有机相浓缩即式2所示产物。纯度97.6%,收率76%。



[0115] 实施例20:加速稳定性试验

[0116] 将实施例1至实施例12以及实施例19所得产物于45±2℃,湿度75±5%条件下进行加速稳定性试验,分别在1d,15d,30d,60d,90d取样检测纯度。

编号 号号 纯度(%) 时间		1天	15天	30天	60天	90天
[0117] 实施例1	1	98.8	98.7	98.6	98.4	98.1
	2	98.8	98.8	98.6	98.5	98.2
	3	98.8	98.7	98.5	98.4	98.1
	1	97.3	97.0	96.8	96.5	96.2

[0118]

实施例 2	2	97.3	97.0	96.9	96.7	96.3
	3	97.2	97.1	96.8	96.6	96.5
实施例 3	1	97.6	97.3	97.0	96.8	96.5
	2	97.5	97.4	97.1	96.9	96.5
	3	97.6	97.3	96.9	96.7	96.6
实施例 4	1	96.9	96.8	96.5	96.3	96.2
	2	96.8	96.7	96.4	96.1	96.0
	3	96.9	96.8	96.6	96.3	96.1
实施例 5	1	96.9	96.8	96.6	96.4	96.2
	2	96.9	96.7	96.6	96.3	96.1
	3	96.9	96.8	96.7	96.5	96.3
实施例 6	1	96.8	96.8	96.6	96.4	96.2
	2	96.8	96.7	96.5	96.3	96.0
	3	96.8	96.6	96.5	96.4	96.1
实施例 7	1	96.9	96.8	96.7	96.4	96.2
	2	96.8	96.8	96.7	96.5	96.3
	3	96.9	96.8	96.6	96.4	96.1
实施例 8	1	97.8	97.7	97.5	97.2	97.0
	2	97.8	97.8	97.6	97.1	96.9
	3	97.8	97.7	97.4	92.3	97.0
实施例 9	1	96.8	96.8	96.6	96.4	96.2
	2	96.8	96.7	96.6	96.3	96.2
	3	96.7	96.7	96.6	96.4	96.1
实施例 10	1	97.2	97.2	97.0	96.8	96.5
	2	97.2	97.2	97.0	96.7	96.5
	3	97.2	97.1	96.9	96.6	96.4
实施例 11	1	97.2	97.2	96.8	96.5	96.3
	2	97.1	97.1	96.9	96.6	96.4
	3	97.2	97.1	96.8	96.6	96.3

[0119]

实施例 12	1	97.5	97.5	97.3	97.0	96.7
	2	97.5	97.5	97.1	96.9	96.8
	3	97.5	97.5	97.2	97.0	96.6
实施例 19	1	97.6	94.1	90.2	86.5	82.7
	2	97.6	94.2	89.8	86.1	82.9
	3	97.6	94.5	90.0	85.8	83.0

[0120] 以上稳定数据可以发现,用本发明制备的产品60天之内,稳定性好,易于存储。

[0121] 实施例21:不同反应条件对比

[0122]

底物	溶剂	保护剂	催化剂	温度 (°C)	时间 h	吸附剂			纯度	收率
						种类	配比	时间 (h)		
葡萄糖酸内酯	二氯甲烷	HMDS	碘	30	4	活性炭	25%	3	98.50%	85%
	甲苯	Me3SiNEt2	溴	30	4	活性炭	25%	3	97.30%	82%
核糖酸-1,4-内酯	四氢呋喃	HMDS	碘	20	4	活性炭	22%	4	97.10%	80%
	二氯甲烷	Me3SiNEt2	TMSI	15	5	树脂	25%	3	96.90%	78%
D-(+)-核糖酸-1,4-内酯	甲苯	HMDS	溴	20	4.5	树脂	20%	1	96.20%	76%
	四氢呋喃	Me3SiNEt2	TMSBr	15	2	活性炭	15%	6	96.30%	70%
D-乳糖	甲基叔丁基醚	HMDS	TMSI	30	4	活性炭	40%	5	96.90%	77%
	二氯甲烷	Me3SiNEt2	TMSBr	0	6	树脂	30%	2	97.80%	63%
5-0-叔丁基二甲基硅基-2,3-0-异亚丙基-D-来苏糖酸-1,4-内酯	甲苯	HMDS	碘	20	5	树脂	35%	6	96.80%	76%
	甲基叔丁基醚	Me3SiNEt2	TMSBr	30	4.5	活性炭	35%	1	97.20%	81%
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(乙氧基苯)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基-2H-吡喃-3,4,5-三醇	二氯甲烷	HMDS	溴	60	6	树脂	15%	5	97.20%	70%
	四氢呋喃	Me3SiNEt2	TMSI	0	6	活性炭	20%	2	97.50%	72%