



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105753827 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 13

(21) 申请号 201410788642. 2

(22) 申请日 2014. 12. 17

(71) 申请人 中美华世通生物医药科技(武汉)有限公司

地址 430075 湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号光谷生物城 B3-4

(72) 发明人 喻耀 崔健 胡名龙 钱丽娜

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51) Int. Cl.

C07D 309/10(2006. 01)

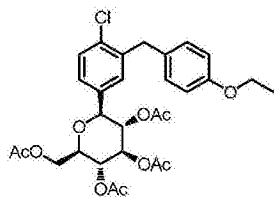
权利要求书2页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

制备化合物的方法

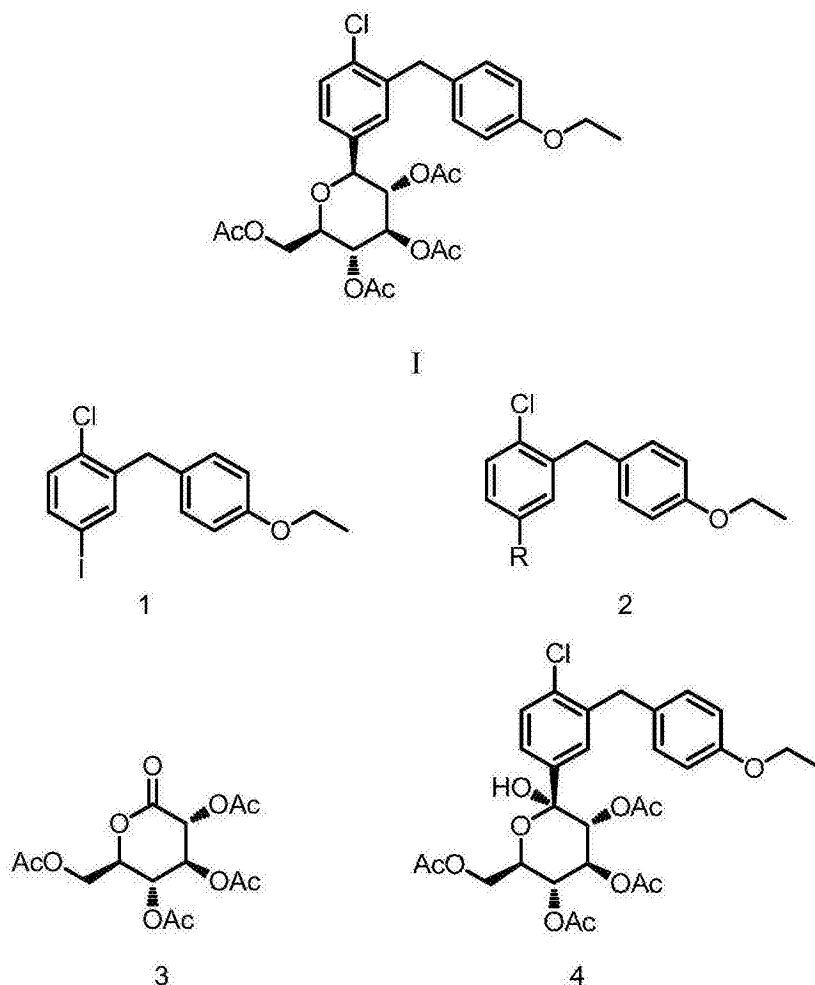
(57) 摘要

本发明提供了一种制备式 I 所示化合物的方法,该方法包括:将式 1 所示化合物与格氏试剂接触,生成式 2 所示化合物;将式 2 所示化合物与式 3 所示化合物进行接触,生成式 4 所示化合物;将式 4 所示化合物进行还原反应,生成式 I 所示化合物。利用该方法,能有效制备式 I 所示化合物。



I

1. 一种制备式 I 所示化合物的方法, 其特征在于, 包括:
 - (1) 使式 1 所示化合物与格氏试剂接触, 生成式 2 所示化合物;
 - (2) 使式 2 所示化合物与式 3 所示化合物进行接触, 生成式 4 所示化合物;
 - (3) 使式 4 所示化合物进行还原反应, 生成含有式 I 所示化合物,



其中, 式 2 所示化合物中的 R 为氯化镁和 / 或氯化锂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述格氏试剂中的有机基团为乙基, 异丙基, 丙基, 仲丁基, 丁基, 叔丁基或正戊基, 优选为异丙基或仲丁基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (1) 中, 所述式 1 所示化合物与格氏试剂在第一有机溶剂中接触, 所述第一有机溶剂为无水乙醚或四氢呋喃。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (1) 中, 所述式 1 所示化合物与所述格氏试剂是在 -30 ~ 5 摄氏度的温度下接触, 优选 -20 ~ -5 摄氏度。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (1) 中, 所述式 1 所示化合物与所述格氏试剂的摩尔比为 1:(1-6), 优选为 1:(1.1-3)。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的方法, 其特征在于, 所述式 1 所示化合物与式 3 所示化合物的摩尔比为 1:(1-3), 优选为 1:(1.2-3)。

7. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述式 3 所示化合物是由葡萄糖酸内酯与醋酸酐反应得到的。

8. 根据权利要求 1-6 任一项所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (2) 中, 所述式 2 所示化

合物与所述式 3 所示化合物是在 $-70 \sim 0$ 摄氏度的温度下接触, 优选 $-40 \sim -20$ 摄氏度。

9. 根据权利要求 1-7 任一项所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (3) 中, 在第二有机溶剂中, 使所述式 4 所示化合物在路易斯酸与硅烷试剂的作用下进行所述还原反应,

任选地, 所述路易斯酸为选自三氟化硼-四氢呋喃、三氟化硼-乙醚和三氯化铝中的至少一种,

任选地, 所述硅烷试剂为三乙基硅烷和 / 或三甲基硅烷,

任选地, 所述第二有机溶剂为选自二氯甲烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃和乙醚中的至少一种。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的方法, 其特征在于, 在步骤 (3) 中, 使所述式 4 所示化合物在 $-10 \sim 40$ 摄氏度的温度下进行所述还原反应, 优选 $-5 \sim 20$ 摄氏度。

制备化合物的方法

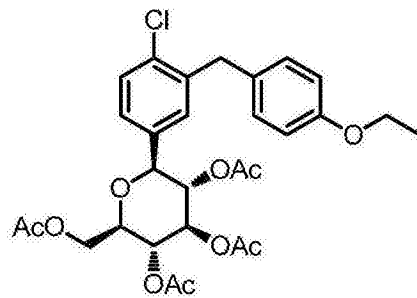
技术领域

[0001] 本发明涉及化学合成领域,具体而言,本发明涉及一种制备式 I 所示化合物的方法。

背景技术

[0002] 式 I 所示化合物为达格列净的重要中间体。达格列净是一种选择性的可逆钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,可独立于胰岛素外清除体内多余的葡萄糖。其被药品监管机构首次批准 SGLT2 抑制剂用于治疗 2 型糖尿病。

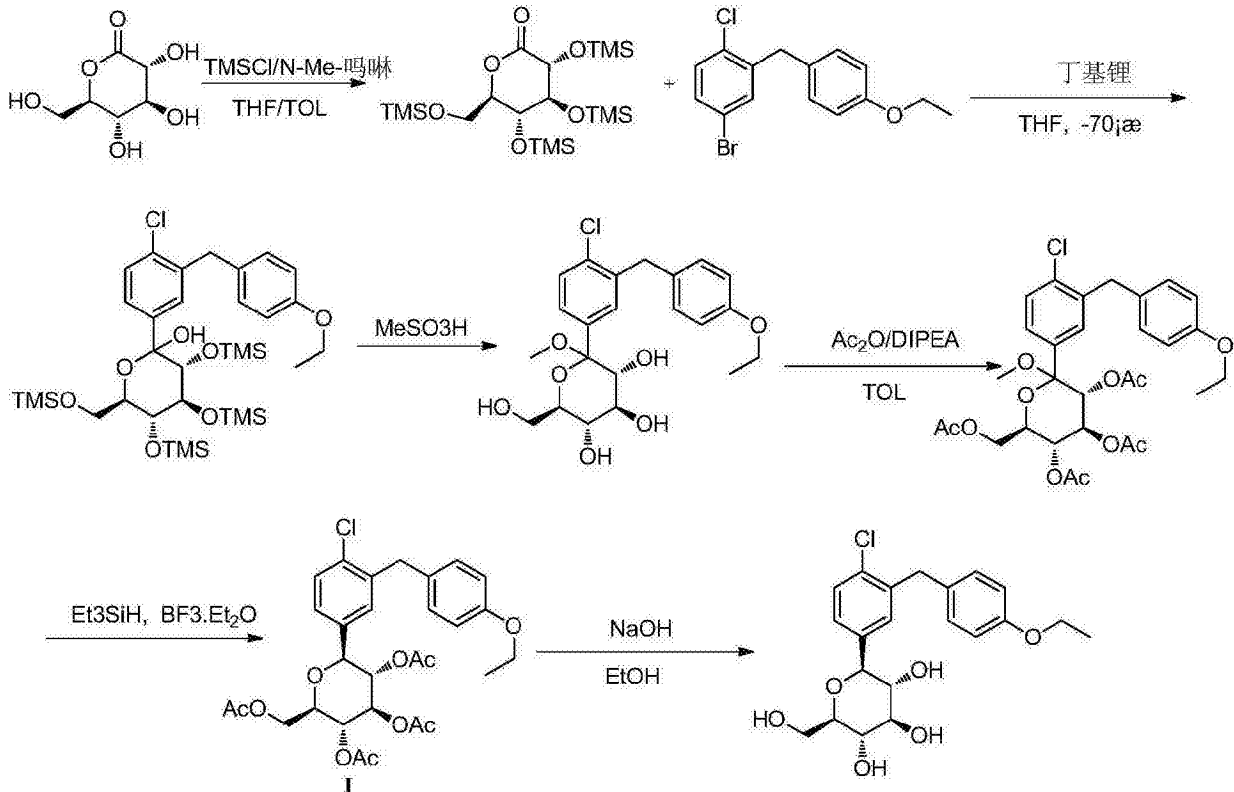
[0003]



I

[0004] 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司在中国专利 CN1756759 中公布了以下合成路线:

[0005]



[0006] 该路线中的偶联反应使用了丁基锂,反应条件要求低温 -70°C 以下,反应条件较苛刻,操作要求高,反应中控复杂,副产物较多,中间体不易分离,工艺步骤多,生产成本低,不便于工业化生产。

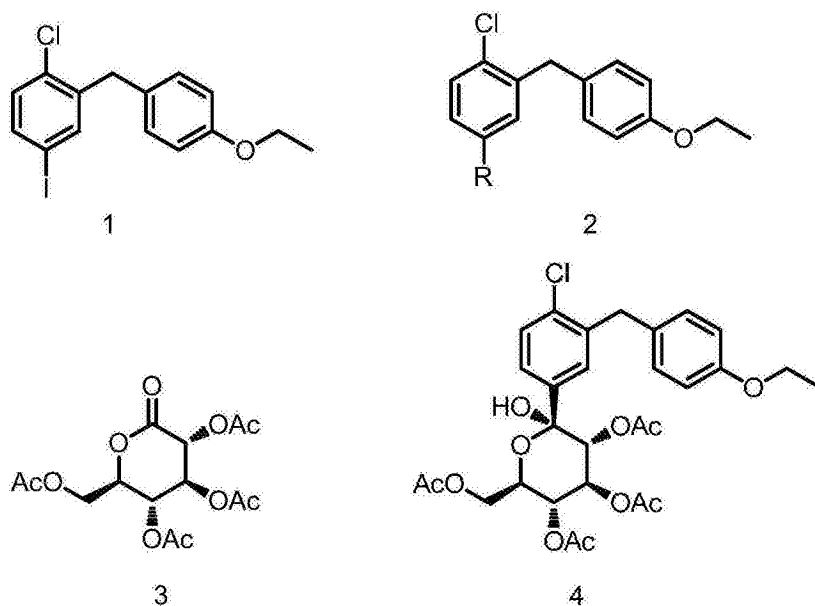
[0007] 因此,目前式 I 所示化合物的制备方法,仍有待改进。

发明内容

[0008] 本发明旨在至少在一定程度上解决上述技术问题之一或至少提供一种有用的商业选择。为此,本发明的一个目的在于提出一种式 I 所示化合物的制备方法。

[0009] 根据本发明的实施例,式 I 所示化合物的制备方法包括:(1) 使式 1 所示化合物与格氏试剂接触,生成式 2 所示化合物;(2) 使式 2 所示化合物与式 3 所示化合物进行接触,生成式 4 所示化合物;(3) 使式 4 所示化合物进行还原反应,生成式 I 所示化合物;

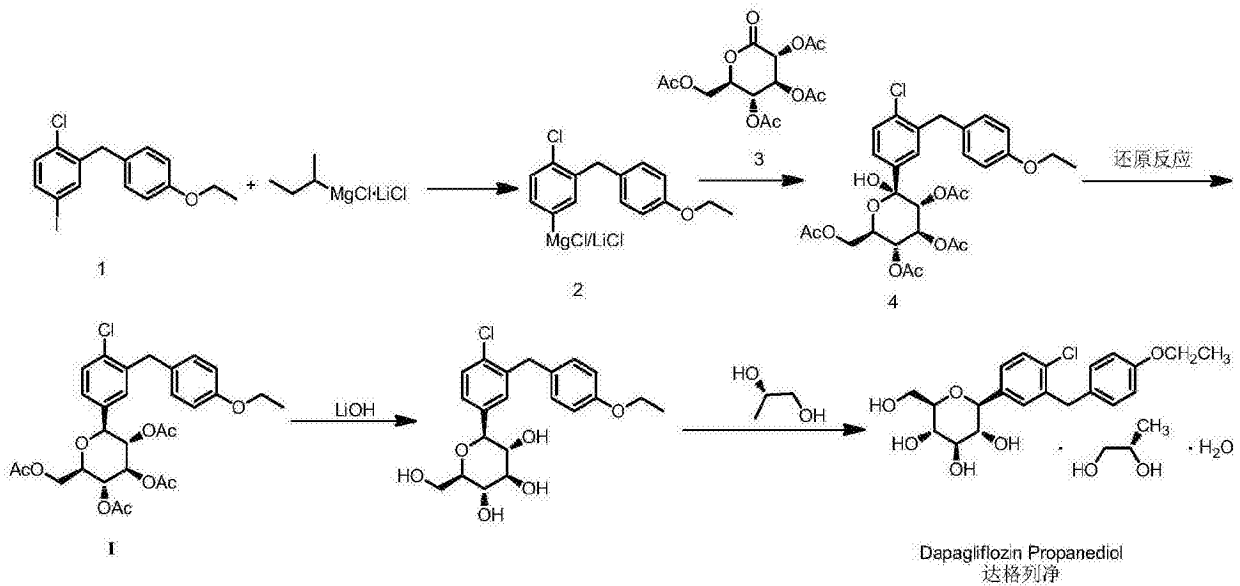
[0010]



[0011] 其中,式 2 所示化合物中的 R 为氯化镁和 / 或氯化锂。

[0012] 发明人发现,利用本发明上述实施例的方法能够快速有效地制备式 I 所示化合物,且合成路线短、环境友好、目标产物的收率和纯度较高,原料易得、操作及后处理简单、适合工业化生产。在本发明的一个实施例中,式 I 所示化合物的合成路线为:

[0013]



[0014] 根据本发明的实施例,本发明采用的起始原料廉价易得(式1所示化合物为市售可得的),并且步骤少,合成工艺简洁。根据本发明的实施例,可以将三步反应设置在同一反应容器中进行操作。极大简化了工艺操作,降低了设备需求,提高生产效率,成本低。另外,根据本发明的实施例,产品收率、纯度高,副产物少,工业三废容易处理,安全环保,有利于该化合物的工业化生产。

[0015] 在本文中所使用的术语“接触”应做广义理解,其可以是任何能使得至少两种反应物发生化学反应的方式,例如可以是将两种反应物在适当的条件下进行混合。在本文中,“化合物N”在本文中有时也称为“式N所示化合物”,在本文中N为1-4的任意整数,例如“化合物2”在本文中也可以称为“式2所示化合物”。

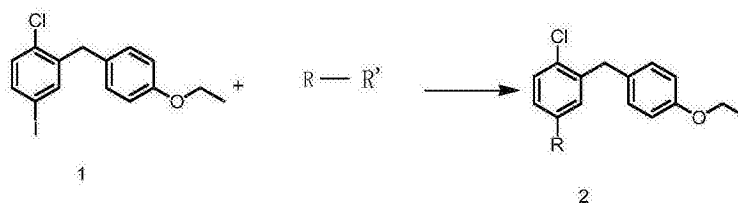
[0016] 在本发明的描述中,需要理解的是,术语“第一”、“第二”仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明的描述中,“多个”的含义是两个或两个以上,除非另有明确具体的限定。

[0017] 下面对在本发明的实施例中所采用的制备式I所示化合物的一般方法进行描述:

[0018] 步骤(1):使式1所示化合物与格氏试剂接触,生成式2所示化合物;

[0019] 具体反应式为:

[0020]



[0021] 其中,式2所示化合物中的R为氯化镁和/或氯化锂,R表示来自格氏试剂中的氯化镁或氯化锂,或氯化镁和氯化锂。R'表示格氏试剂中的有机基团。

[0022] 根据本发明的具体实施例,选用氯化镁和/或氯化锂的格氏试剂(R'-MgCl/LiCl)中的至少一种。发明人发现,使用格氏试剂能够很好的代替正丁基锂试剂,由此避免了使用超低温反应条件,大大提高了生产效率,减少了生产成本。

[0023] 根据本发明的具体实施例,所述格氏试剂中有机基团 R' 为乙基,异丙基,丙基,仲丁基,丁基,叔丁基或正戊基,优选为异丙基或仲丁基。发明人发现,异丙基或仲丁基的格氏试剂活性明显好于其它取代基的格式试剂。

[0024] 根据本发明的实施例,在步骤(1)中,所述式1所示化合物与格氏试剂在第一有机溶剂中接触,所述第一有机溶剂为无水乙醚或四氢呋喃。

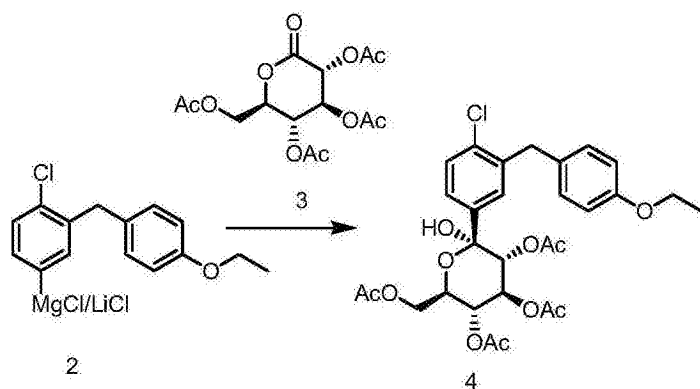
[0025] 根据本发明的实施例,在步骤(1)中,所述式1所示化合物与所述格氏试剂的摩尔比为1:(1-6)。发明人发现,当格氏试剂的量过量时,可以提高式2所示化合物的生成效率,但当碱的量过高时,会造成成本提高,副产物增加等缺陷。当碱的量过低时,会直接导致原料反应不完,降低产品收率,增加了原料成本。经过大量筛选工作,发明人意外的发现,所述式1所示化合物与所述格氏试剂的摩尔比为1:(1.1-3)时,可以保证在经济的条件下,高效制备式2所示化合物。

[0026] 根据本发明的实施例,所述式1所示化合物与所述式3所示化合物的摩尔比为1:(1-3),优选为1:(1.2-3)。发明人发现,当所述式3所示化合物的量过量时,可以提高式4所示化合物的生成量,但当所述式3所示化合物的量过高到一定程度时,对式4所示化合物的生成量不会有提高,造成成本提高,增加后处理难度等缺陷。当式4所示化合物的生成量的量过低时,会直接导致式2所示化合物反应不完,降低产品收率,会造成成本提高,副产物增加等缺陷。经过大量筛选工作,发明人意外的发现,式1所示化合物与所述式3所示化合物的摩尔比为1:(1.2-3)时,可以保证在经济的条件下,高效制备式4所示化合物。

[0027] 根据本发明的实施例,步骤(1)中所述式1所示化合物与所述格氏试剂的反应温度在 $-30 \sim 5^{\circ}\text{C}$,优选为 $-20 \sim -5^{\circ}\text{C}$ 。发明人发现,当反应温度低时,可以提高式2所示化合物的生成量,但当反应温度过低时,会大大延长反应时间,造成成本提高。当温度过高时,反应速度太快,副产物大量增加,降低产品收率,增加了原料成本。经过大量筛选工作,发明人意外的发现,所述,步骤(1)中所述式1所示化合物与所述格氏试剂的反应温度在 $-20 \sim -5^{\circ}\text{C}$ 时,可以保证在经济的条件下,高效制备式2所示化合物。

[0028] 步骤(2):使式2所示化合物与式3所示化合物进行接触,生成式4所示化合物。

[0029]



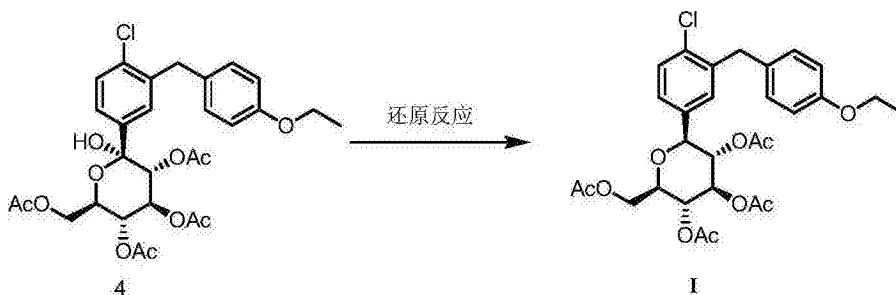
[0030] 根据本发明的实施例,在步骤(2)中,所述式3所示化合物是由葡萄糖酸内酯与醋酸酐反应得到的。醋酸酐既做反应物又做溶剂,大大节省了成本,后处理简单,工时较短,大大减少了生产成本,乙酰基保护的葡萄糖酸内酯稳定性好,不易分解。

[0031] 根据本发明的实施例,在步骤(2)中,所述式2所示化合物与所述式3所示化合物接触的温度为 $-70 \sim 0^{\circ}\text{C}$,优选为 $-40 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 。发明人发现,当反应温度低时,可以提高式

4所示化合物的生成量,但当反应温度过低时,会大大延长反应时间,造成成本提高。当温度过高时,反应速度太快,副产物大量增加,降低产品收率,增加了原料成本。经过大量筛选工作,发明人意外的发现,在步骤(2)中,所述式2所示化合物与所述式3所示化合物接触的温度为 $-40 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 时,可以保证在经济的条件下,高效制备式4所示化合物。

[0032] 步骤(3):使式4所示化合物进行还原反应,生成式I所示化合物。

[0033]



[0034] 根据本发明的实施例,步骤(3)中将所述式4所示化合物进行还原反应进一步包括:在第二有机溶剂中,在路易斯酸与硅烷试剂的作用下进行还原反应;发明人发现,在路易斯酸与硅烷试剂的作用下进行还原反应,能够提高反应的选择性,减少异构体的产生量。

[0035] 根据本发明的具体实施例,所述第二有机溶剂为选自二氯甲烷、乙腈、甲苯、四氢呋喃和乙醚中的至少一种。

[0036] 根据本发明的具体实施例,所述路易斯酸为选自三氟化硼-四氢呋喃、三氟化硼-乙醚和三氯化铝中的至少一种。发明人发现,当路易斯酸为三氟化硼-四氢呋喃、三氟化硼-乙醚或三氯化铝时,反应的选择性都很好。

[0037] 根据本发明的具体实施例,所述硅烷试剂为三乙基硅烷和三甲基硅烷中的至少一种。发明人发现,硅烷试剂为三乙基硅烷或三甲基硅烷时,还原反应效果都很好。

[0038] 根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法,可以实现下列优点至少之一:

[0039] 1、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法中偶联反应条件要求低。

[0040] 2、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法可以避免使用三甲基氯硅烷(简称TMSCl),TMSCl在生产过程中转移不便,见空气中的水会产生大量盐酸烟雾,反应处理里需要用到大量水洗涤,以除去过程中产生的盐酸,因此避免使用TMSCl有利于环境保护。同时TMSCl保护的葡萄糖酸内酯在反应体系中不稳定,容易脱保护基,产生多种中间态,不利于反应的监控和中间体质量的设定。

[0041] 3、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法中乙酰基保护的葡萄糖酸内酯为原料,该保护基在体系中稳定,有利于反应的监控和中间体质量的设定,同时使生产步骤短,大大提高了生产效率。

[0042] 4、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法工艺中杂质种类和数量明显减少,生产收率高,产品纯度高。为其作为医药和材料行业中间体,特别是作为医药中间体生产新药时,减少产品杂质,控制药物质量提供保障。

[0043] 5、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法更适合于大规模、工业化生产,避免产生人工控制不好而产生大量杂质或需要大量溶剂,避免人力、物力消耗,节约成本。

[0044] 6、根据本发明实施例的式I所示化合物的制备方法反应条件温和,无需特殊反应

设备、在制备过程中没有难以分离的化合物,工艺操作简便,生产效率高,适于工业化大生产。

[0045] 本发明附加方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本发明的实践了解到。

附图说明

[0046] 本发明的上述和 / 或附加的方面和优点从结合下面附图对实施例的描述中将变得明显和容易理解,其中:

[0047] 图 1 为根据本发明实施例 2 所得的产物式 I 所示化合物的 HPLC 图谱;

[0048] 图 2 为根据本发明实施例 5 所得的产物达格列净的 HPLC 图谱;

[0049] 图 3 为根据本发明实施例 2 所得的产物式 I 所示化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

[0050] 图 4 为根据本发明实施例 5 所得的产物达格列净的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

[0051] 图 5 为根据本发明实施例 5 所得的产物达格列净的 $^{13}\text{C-NMR}$ 图谱。

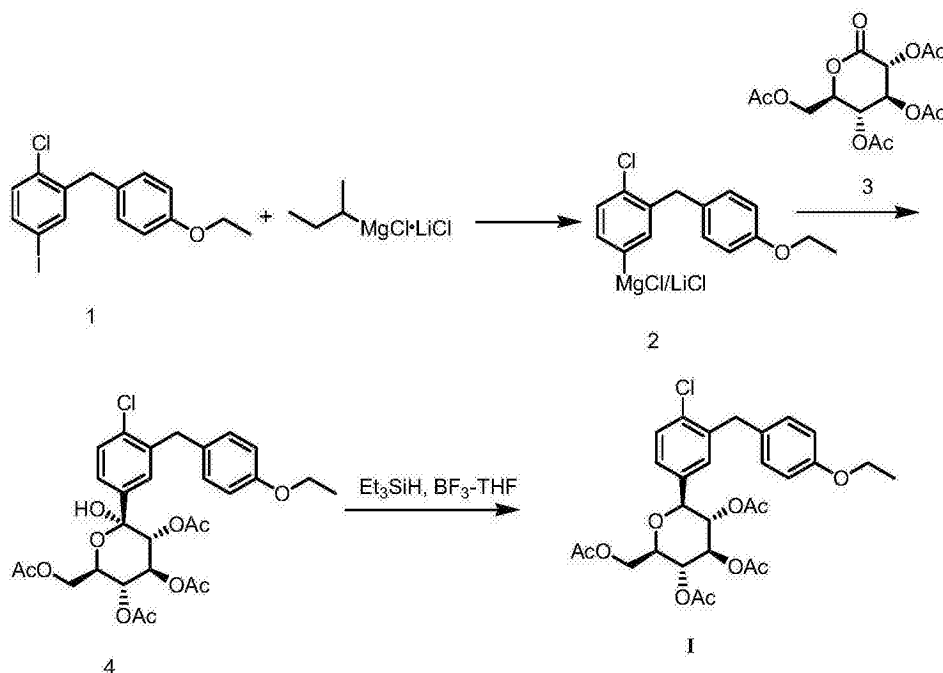
具体实施方式

[0052] 下面详细描述本发明的实施例,需要说明的是下面描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。另外,如果没有明确说明,在下面的实施例中所采用的所有试剂均为市场上可以购得的,或者可以按照文本或已知的方法合成的,对于没有列出的反应条件,也均为本领域技术人员容易获得的。

[0053] 一般方法

[0054] 采用如下工艺路线:

[0055]



[0056] 制备达格列净中间体 (式 I 所示化合物) 的方法包括以下步骤:

[0057] (一)、格氏反应:将式 1 所示化合物与格氏试剂在有机溶剂中反应生成式 2 所示化合物。

[0058] (二)、偶联反应:在步骤(一)体系中,加入式3所示化合物,反应制得式4所示化合物。

[0059] (三)、还原反应:将步骤(二)中得到的式4所示化合物加入有机溶剂,使用还原剂还原生成式I所示化合物。

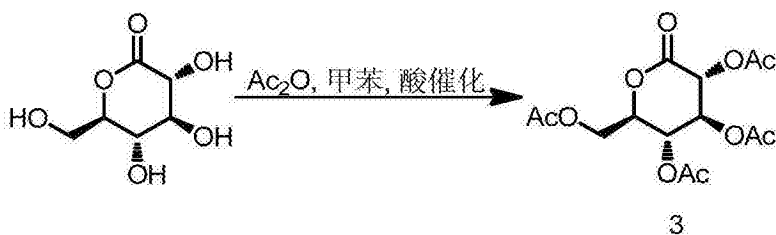
[0060] 本发明提供的式I所示化合物的制备方法,使用了乙酰基保护的葡萄糖酸内酯,避免在后面步骤中再上乙酰基保护,直接缩短了生产工艺,使生产效率大大提高了。

[0061] 本发明的具体实施例如下:

[0062] 实施例1

[0063] 2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-葡萄糖酸内酯(式3所示化合物)的制备:

[0064]



[0065] 向3L反应瓶中加入醋酸酐(1710g, 16.75mol), 192g 三氟乙酸(192g, 1.68mol), 室温搅拌下加入300g 葡萄糖酸内酯(300g, 1.68mol), 保持温度20~30℃反应, 反应14小时后葡萄糖酸内酯固体消失, 再将混合物在真空下浓缩除去醋酸酐, 再用1L 甲苯溶解糖浆状产物, 在冰浴条件下用3倍体积量饱和碳酸氢钠水洗至中性, 用饱和NaCl水洗一次后, 将有机相浓缩干, 制得式3所示化合物583g(纯度97.8%), 摩尔收率:100%。

[0066] 实施例2

[0067] 式I所示化合物的制备:

[0068] 将式1所示化合物(300g, 0.81mol)于室温下在300ml 四氢呋喃中搅拌, 在氮气气氛下, 冷却至-20~-10℃, 滴加异丙基氯化镁-氯化锂(685ml, 0.89mol), 约30分钟滴加完毕, 并将所得的溶液-20~10℃搅拌约1小时, 然后冷却并控制体系温度-30~-20℃。

[0069] 将实施例1的式3所示化合物(336g, 0.97mol)用等重量的四氢呋喃溶解, 滴加到上一反应体系中, 约1小时滴加毕, -30~-20℃搅拌30分钟后, 添加500ml 6%盐酸水溶液, 升温至20℃, 用水稀释。体系静置分液, 分出有机层, 将有机层减压浓缩, 将得到的油状物用1.8L 乙腈溶解直接用于下一步。

[0070] 将上一步的溶液冷却至-5℃, 然后加入374g 三乙基硅烷(374g, 3.22mol), 再滴加三氟化硼-乙醚(227g, 1.61mol), -5~10℃搅拌至原料反应完, 加入1L 饱和碳酸氢钠的水溶液淬灭反应之后, 搅拌混合物30分钟, 静置, 分出有机层, 然后水层用1L 乙酸乙酯萃取, 合并有机层用1L 饱和碳酸氢钠洗涤, 然后将有机层浓缩, 加入1L 无水乙醇打浆, 抽滤得固体。固体用800ml 25%的乙酸乙酯/己烷重结晶, 过滤, 干燥得式I所示化合物220g, 纯度99.6%, 收率为47.4%。

[0071] 实施例3

[0072] 式I所示化合物的制备:

[0073] 将式1所示化合物(300g, 0.81mol)于室温下在300ml 四氢呋喃中搅拌, 在氮气气氛下, 冷却至-15~-5℃, 滴加异丙基氯化镁-氯化锂(1062ml, 1.38mol), 约30分钟滴加

毕,并将所得的溶液 $-15 \sim -5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时,然后冷却并控制体系温度 $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$ 。

[0074] 将式 3 所示化合物 (561g, 1.62mol) 用等重量的四氢呋喃溶解,滴加到上一反应体系中,约 1 小时滴加毕, $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟后,添加 500ml 6% 盐酸水溶液,升温至 20°C ,用水稀释。体系静置分液,分出有机层,将有机层减压浓缩,将得到的油状物用 1.8L 乙腈溶解直接用于下一步。

[0075] 将上一步的溶液冷却至 -5°C ,然后加入三乙基硅烷 (374g, 3.22mol),再加三氯化铝 (201g, 1.5mol),加完后,升温 $10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌至原料反应完,加入 1L 饱和碳酸氢钠的水溶液淬灭反应之后,搅拌混合物 30 分钟,静置,分出有机层,然后水层用 1L 乙酸乙酯萃取,合并有机层用 1L 饱和碳酸氢钠洗涤,然后将有机层浓缩,加入 1L 无水乙醇打浆,抽滤得固体。固体用 1L 25% 的乙酸乙酯 / 己烷重结晶,过滤,干燥得式 I 所示化合物 172g,纯度为 99.5%,收率为 37.0%。

[0076] 实施例 4

[0077] 式 I 所示化合物的制备:

[0078] 将式 1 所示化合物 (300g, 0.81mol) 于室温下在 300ml 四氢呋喃中搅拌,在氮气气氛下,冷却至 $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$,滴加异丙基氯化镁·氯化锂 (1870ml, 2.43mol),约 30 分钟滴加毕,并将所得的溶液 $-5 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时,然后冷却并控制体系温度 $-30 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 。

[0079] 将式 3 所示化合物 (841g, 2.43mol) 用等重量的四氢呋喃溶解,滴加到上一反应体系中,约 1 小时滴加毕, $-30 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟后,添加 500ml 6% 盐酸水溶液,升温至 20°C ,用水稀释。体系静置分液,分出有机层,将有机层减压浓缩,将得到的油状物用 1.8L 乙腈溶解直接用于下一步。

[0080] 将上一步的溶液冷却至 -5°C ,然后加入三甲基硅烷 (240g, 3.24mol),再滴加三氟化硼-四氢呋喃 (200g, 1.62mol), $15 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 搅拌至原料反应完,加入 1L 饱和碳酸氢钠的水溶液淬灭反应之后,搅拌混合物 30 分钟,静置,分出有机层,然后水层用 1L 乙酸乙酯萃取,合并有机层用 1L 饱和碳酸氢钠洗涤,然后将有机层浓缩,加入 1L 无水乙醇打浆,抽滤得固体。固体用 800ml 25% 的乙酸乙酯 / 己烷重结晶,过滤,干燥得式 I 所示化合物 163g。纯度为 99.8%,收率为 35.1%。

[0081] 实施例 5

[0082] 达格列净的制备

[0083] 在 0°C 下将实施例 2 中制得的式 4 所示化合物 (100g, 0.173mol) 加入到 500ml 四氢呋喃 / 甲醇 / 水 (2:3:1) 中,搅拌下加入氢氧化锂一水合物 (8g, 0.19mol),保持 $5 \sim 10^{\circ}\text{C}$ 条件下反应,反应毕,体系用乙酸乙酯萃取,分出有机层,浓缩干得油状物。

[0084] 得到的油状物用 400ml 乙酸乙酯溶解,在室温 20°C 条件下加入 13g 的 S-丙二醇,再加入晶种析晶,搅拌 1 小时后加入 200ml 正己烷搅拌,过滤干燥得到白色固体达格列净 78.5g,纯度:99.67% (见图 2),收率为 90.0%,结构鉴定图谱:附图 4 为 $^1\text{H-NMR}$ 图谱和附图 5 为 $^{13}\text{C-NMR}$ 图谱。

[0085] 对比实施例 1

[0086] 2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷基- β -D-葡萄糖酸内酯 (TMS 保护的葡萄糖酸内酯) 制备

[0087]



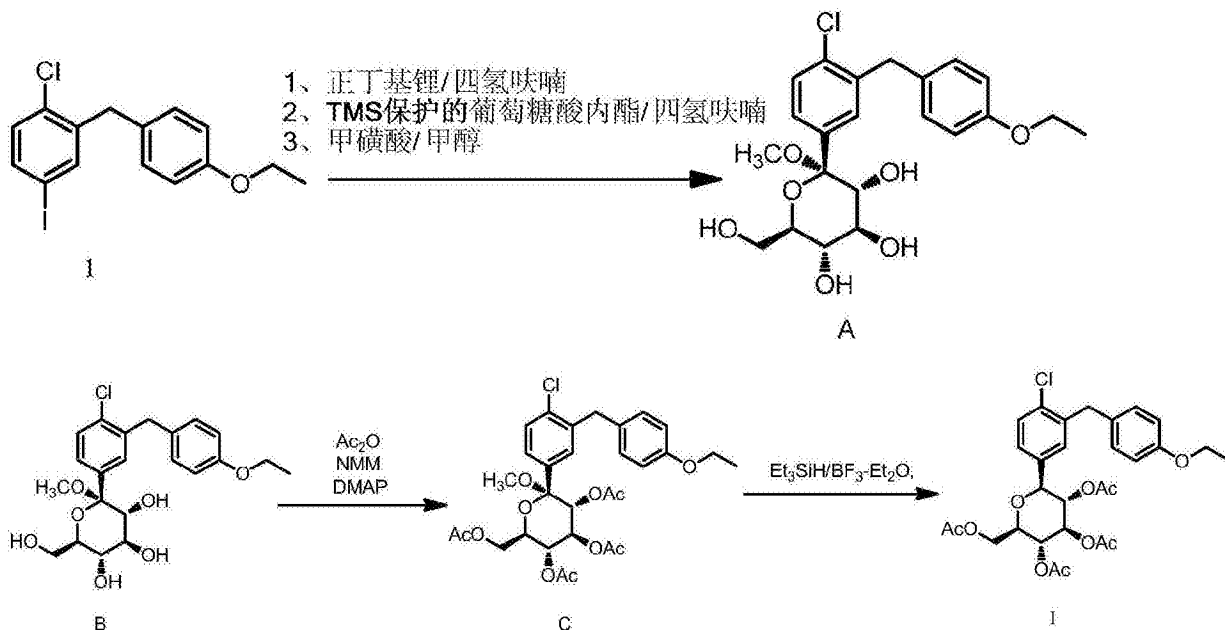
[0088] 室温下向反应瓶中加入四氢呋喃 87g, 葡萄糖酸内酯 9.8g (9.8g, 0.06mol), N-甲基吗啉 (44.3g, 0.44mol), 然后氮气置换两次, 将溶液温度降到 -10°C 以下。开始滴加三甲基氯硅烷 (35.6g, 0.33mol), 并控温 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 。滴加完毕后, 将反应体系温度升至 $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$, 反应 12 ± 2 小时。反应完全后, 降温至 -10°C 以下, 开始滴加约 30.0g 水淬灭, 控温 $\leq -5^{\circ}\text{C}$ 。滴加完毕后, 再加入 253.5g 水和 106.5g 正庚烷。搅拌, 静置分层, 分出水层。

[0089] 向上层有机相加入 5% 磷酸二氢钠水溶液 150.0g, 搅拌, 静置分层, 分出不层; 向上层有机相加入 150.0g 水, 搅拌, 静置分层, 分出有机层。向上层有机相加入饱和氯化钠溶液 150.0g 洗涤, 搅拌, 静置分层, 弃下层水相装桶贴好标签。向有机相加无水硫酸镁, 搅拌干燥, 干燥毕, 过滤, 滤液减压浓缩, 得 TMS 保护的葡萄糖酸内酯 22.6g, 收率 88.0%。

[0090] 对比实施例 2

[0091] 式 I 所示化合物的制备:

[0092]



[0093] 向干燥反应瓶中加入 105g 四氢呋喃和式 1 所示化合物 (13.7g, 0.04mol), 氮气保护, 将溶液温度降到 $-70 \sim -75^{\circ}\text{C}$ 。开始滴加 2.5M 正丁基锂正己烷溶液 (24ml, 0.06mol), 并控制体系温度 $-70 \sim -80^{\circ}\text{C}$ 。滴加完毕后, 控温在 $-70 \sim -80^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。

[0094] 然后上一步骤控制体系温度小于 -70°C , 开始滴加对比实施例 1 制备的 TMS 保护的葡萄糖酸内酯 (用等重量的四氢呋喃溶解)。滴加完毕, 保温反应 2 小时。控制体系温度不超过 -60°C , 缓慢滴加甲磺酸甲醇溶液 (15.0g 甲磺酸)。滴加完毕, 将反应体系升温到 $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 反应完全后, 静置分层, 分出下层, 降温至 -10°C 以下, 加入 62.5g 乙酸乙酯, 然后控温不超过 -5°C , 缓慢滴加约 120g 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌, 静置分层, 分出有机相减压浓缩, 得油状物。

[0095] 将上步中所得油状物用 75.0g 甲苯溶清, 再将其滴加到 300g 正庚烷中。滴加完毕

后,室温搅拌 2 小时,过滤干燥得固体(式 A 所示化合物)。

[0096] 向反应瓶中加入 97.5g 二氯甲烷和上一步所得固体 10.5g(式 A 所示化合物),搅拌降至 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。控制温度在 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$,加入 N-甲基吗啉(22.4g, 0.22mol),搅拌均匀,再加入二甲氨基吡啶 0.14g。控制温度在 0°C 以下加入醋酐(22.6g, 0.22mol)。控制温度在 $10 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 反应,反应完全后,将温度降至 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$,缓慢加入 115.5g 水,搅拌,静置分层,下层有机相用 10% 盐酸水溶液洗涤,再用无水硫酸钠,搅拌 1 ~ 1.5 小时后过滤,将滤液减压浓缩至无馏分,得到黄色油状物。加入 105g 乙腈,搅拌使其溶解,然后加入 0.4g 水,搅拌均匀,降温至 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 。

[0097] 控温在 0°C 以下,加入三乙基硅烷(18.6g, 0.16mol),搅拌 5 分钟后,滴加三氟化硼乙醚(11.3g, 0.08mol)。滴加完毕,控制温度在 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$,反应,反应完全后,加入 34g 无水乙醇,减压浓缩,现加 99.2g 无水乙醇,控温 $30 \sim 40^{\circ}\text{C}$,搅拌 1 小时,过滤干燥得式 I 所示化合物 8.1g,收率 38.1%。

[0098] 表 1 两种体系制备方法评价结果的对比

[0099]

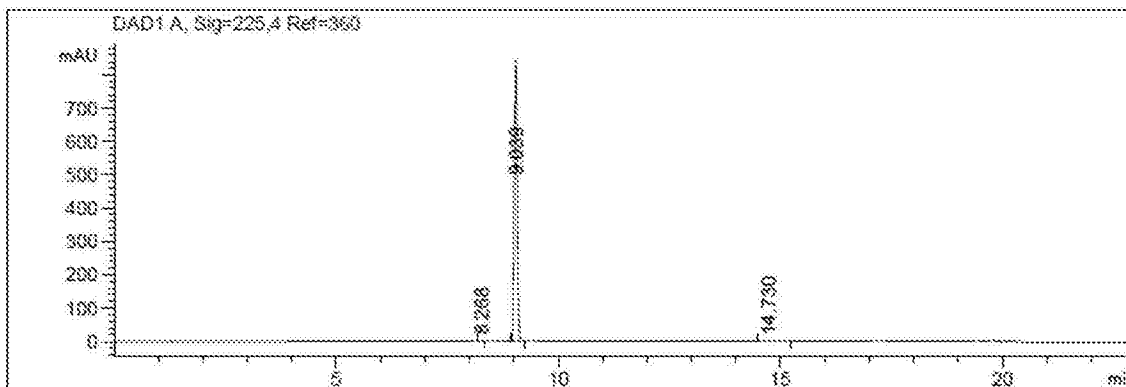
步骤	实施例	操作过程	操作时间	收率%
葡萄糖酸内酯上保护基的工艺	实施例 1	醋酐既做反应物又做溶剂,大大节省了成本	后处理简单,工时较短,大大减少了生产成本	乙酰基保护的葡萄糖酸内酯稳定性好,不易分解,收率为 100%
	对比实施例 1	TMSCl 操作时会散发出明显的盐酸气体,不安全	后处理操作繁多,工时较长	TMS 保护的葡萄糖酸内酯容易水解,稳定性较差,所以收率较低,仅为 88.0%
加成反应	实施例 2	对低温反应温度的要求较低	步骤缩短,工时较短	收率较高为 47.4% (以式 1 所示化合物计)
	对比实施例 2	对低温反应要求 -70°C 以下,条件苛刻,操作步骤多	后处理操作繁多,工时较长	步骤增加了,收率较低,仅为 38.1% (以式 1 所示化合物计)

[0100] 对比可以看出,本发明的工艺从生产操作和收率方面来看明显优于现有工艺,由此可以充分肯定本发明的优越性。

[0101] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

[0102] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在不脱离本发明的原理和宗旨

的情况下在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。



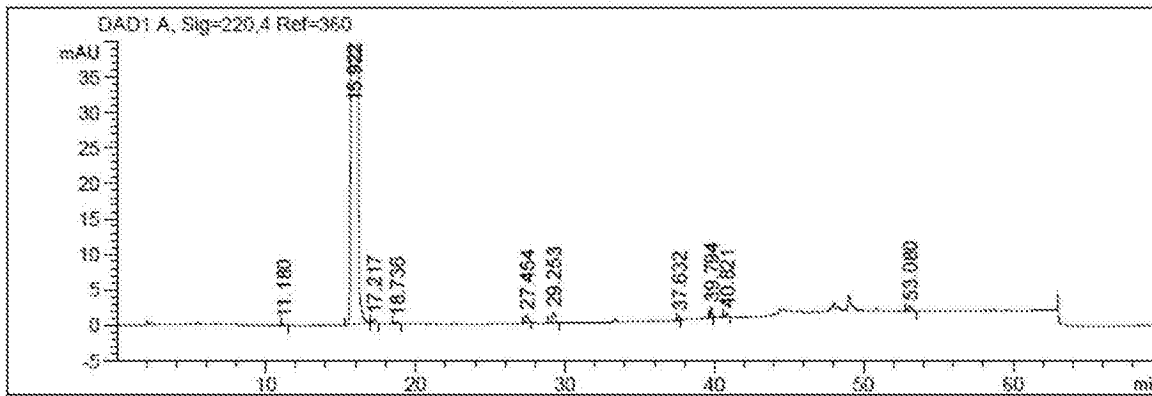
=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted By : Signal
 Calib. Data Modified : 2/26/2014 10:07:10 AM
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=225,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	6.930		0.0000	0.00000	0.0000	
2	8.268	VV	0.0656	5.42134	0.1414	
3	9.039	BV	0.0703	3819.95044	99.6375	I
4	14.730	BB	0.1032	8.47177	0.2216	
5	17.199		0.0000	0.00000	0.0000	

图 1



=====
 Area Percent Report
 =====

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=220,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	11.180	MM R	0.2243	3.02799	2.25024e-1	0.0118
2	15.822	BB	0.2045	2.55541e4	1938.28918	99.8737
3	17.217	MM R	0.2103	6.17647	4.88527e-1	0.0241
4	18.736	MM R	0.2574	3.68807	2.30006e-1	0.0144
5	27.454	BB	0.2233	15.91791	1.11001	0.0821
6	29.253	BB	0.2242	22.27054	1.52649	0.0989
7	37.632	BB	0.1170	4.33587	5.95025e-1	0.0189
8	39.794	BB	0.1224	10.92410	1.37915	0.0426
9	40.821	BB	0.1286	4.66990	5.64217e-1	0.0182
10	53.082	BB	0.2186	12.64764	0.00132e-1	0.0493

图 2

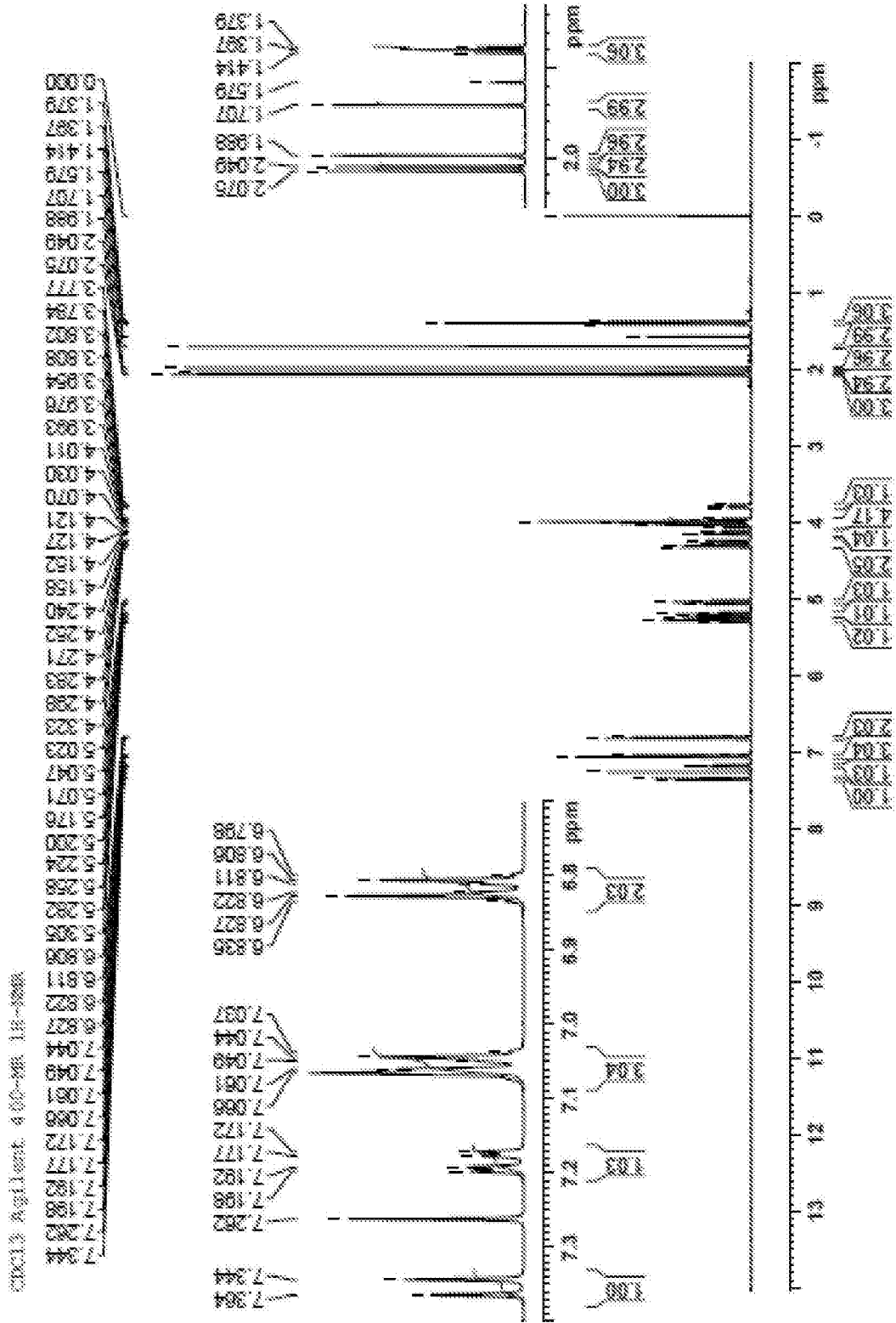


图 3

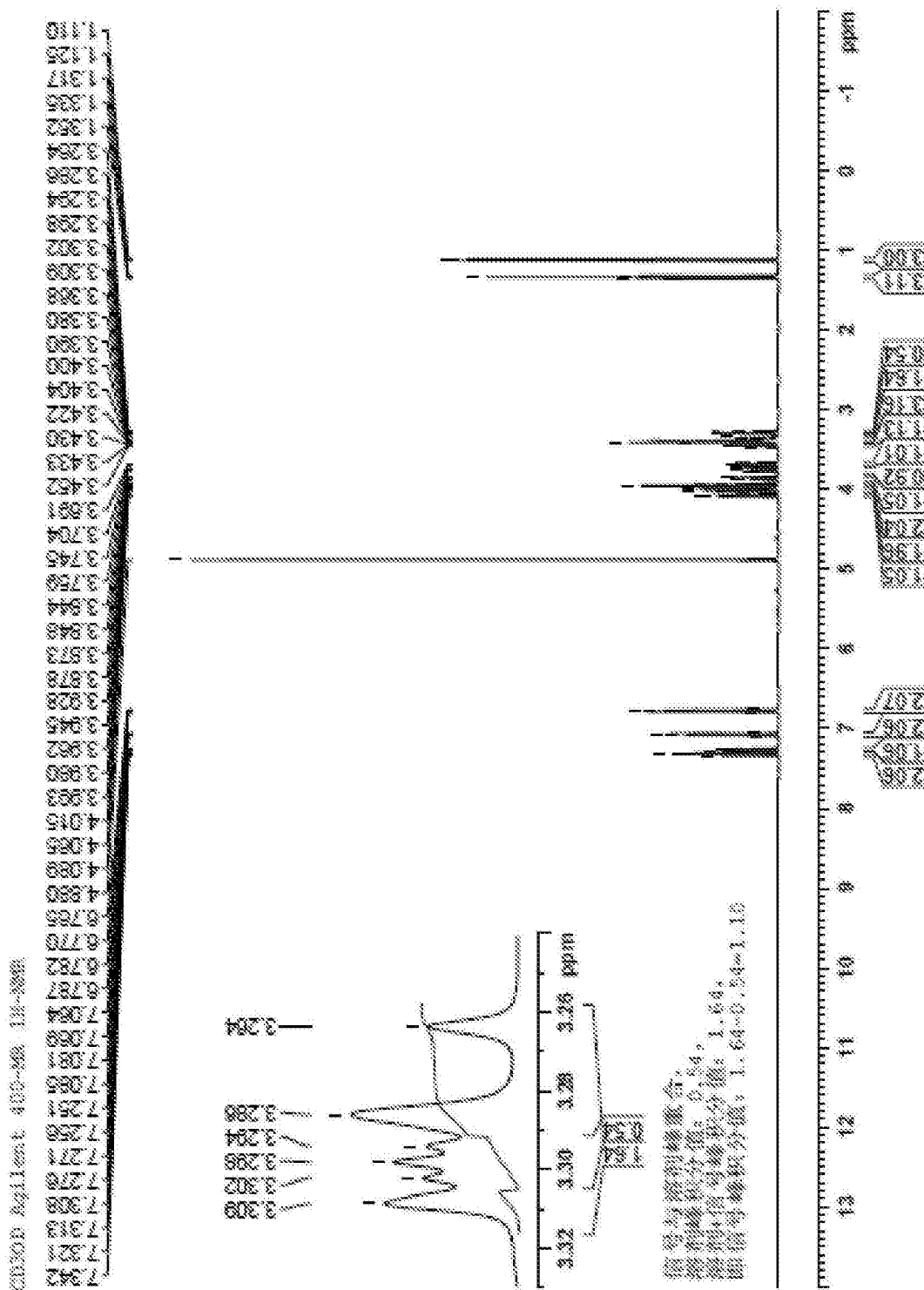


图 4

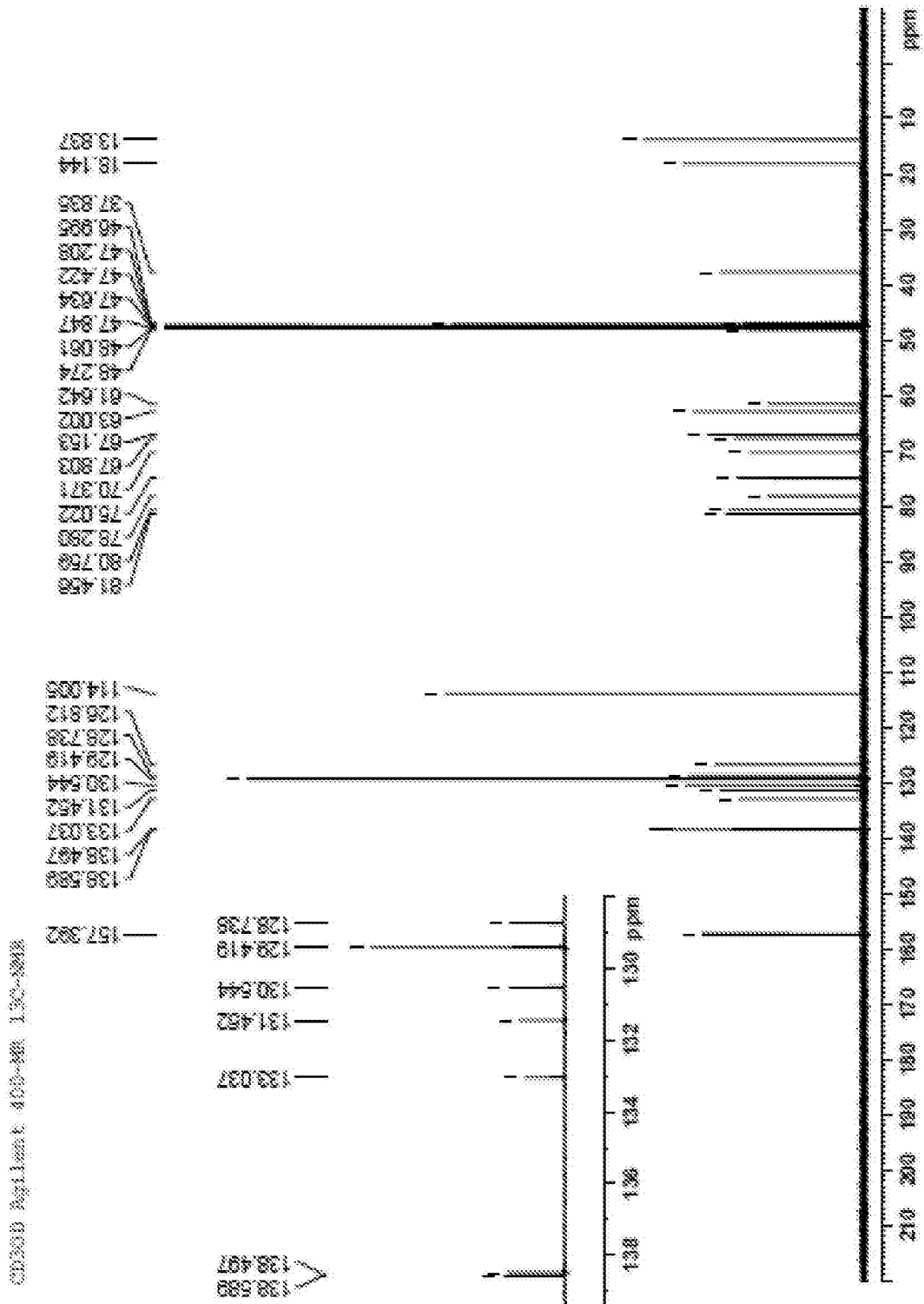


图 5