



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103102254 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 15

(21) 申请号 201310047013. X

(22) 申请日 2013. 02. 06

(71) 申请人 浙江新赛科药业有限公司

地址 312369 浙江省绍兴市上虞市杭州湾上
虞工业园区纬五路 33 号

(72) 发明人 杨和军 李洪武 郭拥政 蒋栋
肖俊 王勇 刘万登

(74) 专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限
公司 33224

代理人 胡红娟

(51) Int. Cl.

C07C 43/23 (2006. 01)

C07C 41/26 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种紫檀芪的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种紫檀芪的合成方法,以对羟基苯甲醛为原料,通过与三苯基氯甲烷反应,得到对三苯甲氧基苯甲醛,再以 3, 5-二甲氧基苯甲醇为原料,通过三光气氯化,所得氯化物再以亚磷酸三甲酯酯化,得到 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯,将对三苯甲氧基苯甲醛与 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯通过 Wittig-Horner 反应得到紫檀芪中间体,将该紫檀芪中间体在酸性条件下脱三苯甲基即得紫檀芪。本发明为紫檀芪的合成提供了一种新的合成路线,该方法原料价廉易得,收率高,反应条件温和,三废少,且所使用到的溶剂均可以回收套用,回收率高,非常适合工业化大生产。

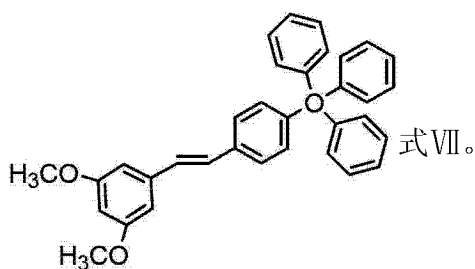
1. 一种紫檀芪的合成方法,其特征在于,包括步骤:

步骤(1):将对羟基苯甲醛与三苯基氯甲烷反应,得到对三苯甲氧基苯甲醛;

步骤(2):将 3,5-二甲氧基苯甲醇与三光气进行氯化反应,得到 3,5-二甲氧基苄氯,再将 3,5-二甲氧基苄氯与亚磷酸三甲酯进行酯化反应,得到 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯;

步骤(3):将对三苯甲氧基苯甲醛与 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯通过 Wittig-Horner 反应得到式 VII 所示的紫檀芪中间体;

步骤(4):将式 VII 所示的紫檀芪中间体在酸性条件下进行脱三苯甲基反应,得到紫檀芪;



2. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(1)中,对羟基苯甲醛与三苯基氯甲烷的摩尔比为 1:1~2;

步骤(2)中,3,5-二甲氧基苯甲醇与三光气的摩尔比为 1:0.34~3;亚磷酸三甲酯与 3,5-二甲氧基苯甲醇的摩尔比为 1~3:1;

步骤(3)中,对三苯甲氧基苯甲醛与 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯的摩尔比 1:1~2。

3. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的反应在三乙胺催化下于甲苯溶剂中进行。

4. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(2)中,所述的氯化反应在 N,N-二甲基甲酰胺和甲苯溶剂存在下进行;所述的三光气采用滴加的方式加入。

5. 根据权利要求 4 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,滴加三光气时的温度为 0℃~5℃。

6. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(3)中,所述的 Wittig-Horner 反应在甲醇钠催化下于甲苯溶剂中进行。

7. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(4)中,所述的酸性条件由乙酸提供,式 VII 所示的紫檀芪中间体与乙酸的质量比为 1:1~3。

8. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(4)中,所述的脱三苯甲基反应在二氯甲烷溶剂中进行。

9. 根据权利要求 1 所述的紫檀芪的合成方法,其特征在于,步骤(1)中,所述的反应的温度为 50℃~70℃;

步骤(2)中,所述的氯化反应的温度在 15℃以下;所述的酯化反应的反应条件为回流反应;

步骤(3)中,所述的 Wittig-Horner 反应的温度为 50℃~65℃;

步骤(4)中,所述的脱三苯甲基反应的温度为 30℃~45℃。

一种紫檀芪的合成方法

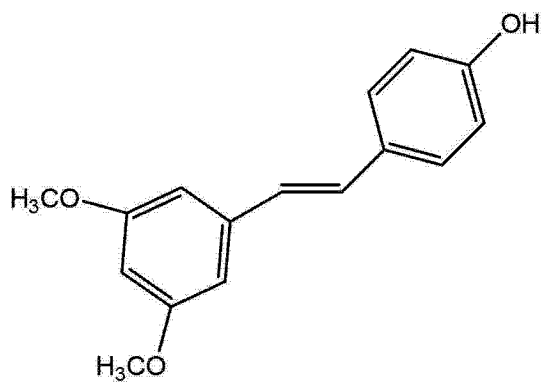
技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种紫檀芪的合成方法。

背景技术

[0002] 紫檀芪,化学名:(E)-3,5-二甲氧基-4'-羟基二苯乙烯,又名:二甲醚白藜芦醇,英文名:Pterostilbene,CAS号:537-42-8,分子式: $C_{16}H_{16}O_3$,分子量:256.30,化学结构式如下:

[0003]



[0004] 紫檀芪是紫檀中所含的一种化学成分,但是科学家在其它植物中也相继发现了紫檀芪的存在,但因其首次发现于紫檀中,固命名为紫檀芪。紫檀芪为白色或类白色粉末结晶,有着丰富的药用价值,属于血制品中的抗真菌活性成分,对于癌症、高血压、高血脂的治疗都有一定的效果。紫檀芪属多羟基二苯乙烯类化合物,为白藜芦醇的同系物,其药理作用除与白藜芦醇有部分相似之外,还具有较强的抗真菌活性,其抗真菌活性为白藜芦醇的五倍。

[0005] 目前,紫檀芪的获得有三种方式,一种为植物提取,一种为生物合成,一种为化学合成。

[0006] 卢文杰等(药学学报 33:755-758, 1998)报道了从剑叶龙血树木材中提取紫檀芪。

[0007] 中国专利申请 CN201010582548.3 (公开号 CN102120996A)报道了一种紫檀芪的生物合成法,即采用葡萄白藜芦醇-氧-甲基转移酶催化白藜芦醇制备紫檀芪,具体为:根据获得的中国野生葡萄华东葡萄 ROMT 基因 EST 序列,利用 5'和 3'RACE 全长基因克隆技术克隆葡萄 ROMT 基因,该基因开放阅读框全长为 1074bp;克隆的葡萄 STS 和 ROMT 能同时转入模式植物烟草中,利用烟草植物分析葡萄 ROMT 催化白藜芦醇生成紫檀芪的生物合成途径,为定向获得一个葡萄 ROMT 基因序列,此 ROMT 基因在转基因烟草中能催化白藜芦醇生成紫檀芪,为利用植物合成紫檀芪提供 ROMT 基因序列和方法;该方法以白藜芦醇为原料,生产成本低。

[0008] 中国专利申请 CN200310111885.4 (公开号 CN1539805A)报道了一种紫檀芪的化学合成方法,即采用对硝基甲苯与 3,5-二甲氧基苯甲醛为原料,经缩合,还原,重氮化,水解得到产品;具体包括如下步骤:3,5-二甲氧基苯甲醛、对硝基甲苯及甲醇钠反应制得

3,5-二甲氧基-4'-硝基二苯乙烯;再与水合肼、活性炭及路易斯酸反应得到3,5-二甲氧基-4-氨基二苯乙烯,然后溶于适量有机溶剂中,加入硫酸,搅拌,在冰盐浴条件下慢慢滴加质量浓度为10%~30%的亚硝酸钠溶液,制得3,5-二甲氧基-二苯乙烯的重氮盐;3,5-二甲氧基-二苯乙烯的重氮盐水解得到目标化合物。该方法目标产物的收率较低,成本高,且所得产品质量较差,不适合工业化。

[0009] 中国专利申请CN200510118277.5(公开号CN1955153A)公开了一种紫檀芪的合成方法,该方法以3,5-二甲氧基苄氯与对羟基苯甲醛或以3,5-二甲氧基苯甲醛与对羟基苯甲醇(先保护后氯代),经采用保护4'-羟基和制成磷酸酯试剂的办法,进行维悌希-霍纳尔(WITTIG-HORNER)反应,再经水解或裂解制得紫檀芪。该方法目标产物的收率很低,不适合工业化。

发明内容

[0010] 本发明的目的是提供一种紫檀芪的合成方法,为紫檀芪的合成提供了一种新的合成路线。

[0011] 本发明以对羟基苯甲醛为原料,通过与三苯基氯甲烷反应,得到对三苯甲氧基苯甲醛,再以3,5-二甲氧基苯甲醇为原料,通过三光气氯化,所得氯化物再以亚磷酸三甲酯酯化,得到3,5-二甲氧基苯甲基磷酸二甲酯,将对三苯甲氧基苯甲醛与3,5-二甲氧基苯甲基磷酸二甲酯通过Witting-Horner反应得到紫檀芪中间体,将该紫檀芪中间体在酸性条件下脱三苯甲基即得紫檀芪。本发明的合成路线如图1所示。

[0012] 本发明提供的紫檀芪的合成方法具体如下:

[0013] 一种紫檀芪的合成方法,包括如下步骤:

[0014] 步骤(1):将式I所示的对羟基苯甲醛与式II所示的三苯基氯甲烷反应,得到式III所示的对三苯甲氧基苯甲醛;

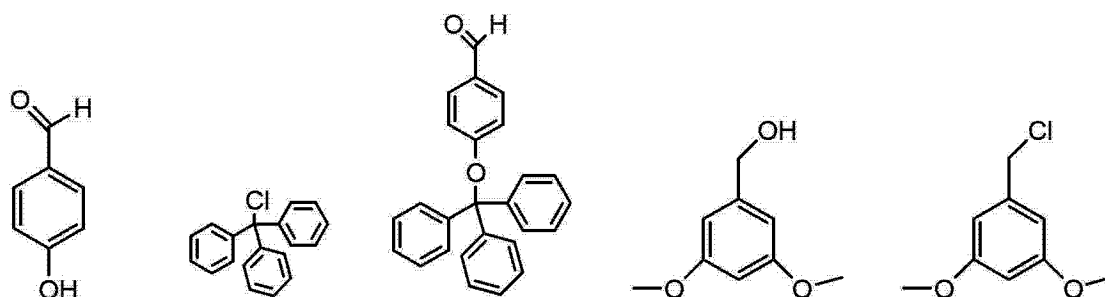
[0015] 步骤(2):将式IV所示的3,5-二甲氧基苯甲醇与三光气进行氯化反应,得到式V所示的3,5-二甲氧基苄氯,再将3,5-二甲氧基苄氯与亚磷酸三甲酯进行酯化反应,得到式VI所示的3,5-二甲氧基苯甲基磷酸二甲酯;

[0016] 步骤(3):将对三苯甲氧基苯甲醛与3,5-二甲氧基苯甲基磷酸二甲酯通过Witting-Horner反应得到式VII所示的紫檀芪中间体;

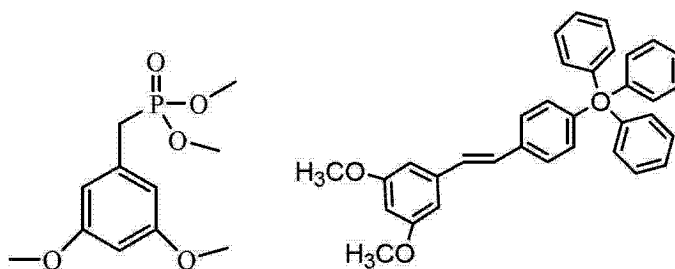
[0017] 步骤(4):将式VII所示的紫檀芪中间体在酸性条件下进行脱三苯甲基反应,得到紫檀芪。

[0018] 采用本发明的上述合成路线,可以成功制备紫檀芪,为紫檀芪的合成提供了一种新的合成路线。

[0019]



[0020] 式 I 式 II 式 III 式 IV 式 V
[0021]



[0022] 式 VI 式 VII

[0023] 本发明各步反应中对各原料之间的用量并没有严格的限制,一般按化学反应方程式计量比即摩尔比 1:1 或者部分原料过量即可。从节约原料、提高收率等工业角度考虑,优选:

[0024] 步骤(1)中,对羟基苯甲醛与三苯基氯甲烷的摩尔比为 1:1 ~ 2,进一步优选为 1:1 ~ 1.2。

[0025] 步骤(2)中,3,5-二甲氧基苯甲醇与三光气的摩尔比为 1:0.34 ~ 3,进一步优选为 1:0.35 ~ 0.5,最优选为 1:0.4 ~ 0.5;亚磷酸三甲酯与 3,5-二甲氧基苯甲醇的摩尔比为 1 ~ 3:1,进一步优选为 1.05 ~ 1.5:1,最优选为 1.3 ~ 1.5:1。

[0026] 步骤(3)中,对三苯甲氧基苯甲醛与 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯的摩尔比 1:1 ~ 2,进一步优选为 1:1.3 ~ 1.5。

[0027] 为了进一步提高反应收率,优选:

[0028] 步骤(1)中,所述的反应在三乙胺催化下进行。所述的三乙胺与对羟基苯甲醛的摩尔比优选为 1 ~ 3:1,进一步优选为 1.5 ~ 2:1。

[0029] 步骤(1)中,所述的反应最好在有机溶剂中进行,所述的有机溶剂优选为甲苯。所述的反应在反应完全后加水洗涤,有机溶剂层经浓缩回收有机溶剂,回收的有机溶剂可以重复使用,浓缩后用乙醇精制,可以去除杂质。

[0030] 步骤(1)中,所述的反应的温度优选为 50℃ ~ 70℃,进一步优选为 55℃ ~ 60℃。所述的反应的时间并没有严格的限制,通过定时取样,采用现有技术如高效液相色谱法(HPLC)进行跟踪分析,如当对羟基苯甲醛反应完毕,视为反应的终点即可。经过试验,为了使反应进行完全,一般在 50℃ ~ 70℃ 反应 4 ~ 10 小时,进一步优选为在 55℃ ~ 60℃ 反应 6 ~ 8 小时。

[0031] 步骤(2)中,所述的氯化反应优选在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和有机溶剂存在下进行,所述的有机溶剂优选为甲苯。所述的三光气优选采用滴加的方式加入。优选的步骤具体包括:将 3,5-二甲氧基苯甲醇溶解于甲苯,加入 N,N-二甲基甲酰胺,在 15℃ 以下滴加三光气的甲苯溶液,滴加完后继续反应完全,反应液静置后分出甲苯相,经洗涤和减压回收甲苯,得到 3,5-二甲氧基苯氯。所述的 3,5-二甲氧基苯甲醇与 N,N-二甲基甲酰胺的摩尔比优选为 1:0.1 ~ 3,进一步优选为 1:0.5 ~ 2,最优选为 1:0.5 ~ 1。滴加三光气时的温度优选为 0℃ ~ 5℃,滴加完后反应一般继续反应 4 ~ 5 小时。

[0032] 步骤(2)中,所述的酯化反应的反应条件为回流反应;所述的酯化反应的时间并没有严格的限制,通过定时取样,采用现有技术如高效液相色谱法(HPLC)进行跟踪分析,如

当 3,5-二甲氧基苄氯反应完毕,视为反应的终点即可。

[0033] 步骤(3)中,所述的 Witting-Horner 反应在甲醇钠催化下进行。所述的甲醇钠与对三苯甲氧基苯甲醛的摩尔比优选为 1 ~ 3 :1,进一步优选为 1.5 ~ 2 :1。

[0034] 步骤(3)中,所述的 Witting-Horner 反应最好在有机溶剂中进行,所述的有机溶剂优选为甲苯。所述的 Witting-Horner 反应在反应完全后经过简单的冷却,过滤,即可得到紫檀芪中间体,有机溶剂可回收后重复使用。

[0035] 步骤(3)中,所述的 Witting-Horner 反应的温度优选为 50℃ ~ 65℃,进一步优选为 55℃ ~ 60℃。所述的 Witting-Horner 反应的时间并没有严格的限制,通过定时取样,采用现有技术如高效液相色谱法(HPLC)进行跟踪分析,如当对三苯甲氧基苯甲醛反应完毕,视为反应的终点即可。经过试验,为了使反应进行完全,一般在 50℃ ~ 65℃ 反应 8 ~ 16 小时,进一步优选为在 55℃ ~ 60℃ 反应 10 ~ 12 小时。

[0036] 步骤(4)中,所述的酸性条件由乙酸提供,进一步优选式 VII 所示的紫檀芪中间体与乙酸的质量比为 1 :1 ~ 3,最优选为 1 :1.5 ~ 2。

[0037] 步骤(4)中,所述的脱三苯甲基反应的温度优选为 30℃ ~ 45℃,进一步优选为 40℃ ~ 45℃。所述的脱三苯甲基反应的时间并没有严格的限制,通过定时取样,采用现有技术如高效液相色谱法(HPLC)进行跟踪分析,如当式 VII 所示的紫檀芪中间体反应完毕,视为反应的终点即可。经过试验,为了使反应进行完全,一般在 30℃ ~ 45℃ 下反应 6 ~ 12 小时,进一步优选为在 40℃ ~ 45℃ 反应 8 ~ 10 小时。

[0038] 步骤(4)中,所述的脱三苯甲基反应最好在有机溶剂中进行,所述的有机溶剂优选为二氯甲烷。所述的脱三苯甲基反应在反应完全后经过简单的降温,水和碳酸氢钠水溶液洗涤,浓缩有机溶剂,经环己烷精制,过滤,干燥,即可得到紫檀芪,有机溶剂可回收后重复使用。

[0039] 本发明中所述的有机溶剂为反应提供溶剂环境。

[0040] 本发明的原料均可采用市售产品。

[0041] 本发明具有如下有益效果:

[0042] 本发明的合成方法,为紫檀芪的合成提供了一种新的合成路线。

[0043] 本发明的合成方法原料价廉易得,收率高,反应条件温和,三废少,且所使用到的溶剂均可以回收套用,回收率高,非常适合工业化大生产。

附图说明

[0044] 图 1 为本发明的合成路线图。

具体实施方式

[0045] 以下结合实施例对本发明作进一步详细描述。

[0046] 实施例 1

[0047] 步骤(1):往反应瓶中加入 200ml 甲苯,然后分别加入对羟基苯甲醛 20g(0.1638mol),三苯基氯甲烷 50g(0.1794mol),三乙胺 25g(0.2471mol),加完后,升温至 57.5℃ ± 2.5℃,反应 6 小时,降至室温,用 50ml 水洗涤两次,甲苯层浓缩干,再加入 80ml 乙醇精制,烘干得产物 54g 对三苯甲氧基苯甲醛,摩尔收率 90.5% (以对羟基苯甲醛计)。

[0048] 该产物经与对三苯甲氧基苯甲醛对照品对照, HPLC 出峰位置, TLC 斑点位置均一致, 表明该产物为对三苯甲氧基苯甲醛。

[0049] TLC 条件: 石油醚: 氯仿: 乙酸乙酯 = 1: 1: 0.1, 体积比;

[0050] HPLC 条件为:

[0051] 仪器: 高效液相色谱仪; 紫外检测器;

[0052] 色谱柱: C_{18} ;

[0053] 流动相: 乙腈: 水 = 70: 30, 体积比;

[0054] 流速: 1.0 mL/min;

[0055] 柱温: 室温;

[0056] 进样量: 20 μ l;

[0057] 检测波长: 250nm。

[0058] 步骤(2): 往反应瓶加入 41.5g 3, 5-二甲氧基苯甲醇(0.2467mol)、100ml 甲苯和 18g DMF (0.2467mol), 冷却到 5°C; 29.3g (0.0987mol) 三光气溶解于 80ml 甲苯后滴加, 滴加过程控制温度 2.5°C \pm 2.5°C, 滴加完后继续反应 4 小时; 静置, 分出下层颜色较深的油相, 上层甲苯相用少量冰水和饱和碳酸氢钠(各 20 毫升)依次洗涤, 再浓缩回收甲苯得到产物 43.7g 3, 5-二甲氧基苄氯, 摩尔收率 95% (以 3, 5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0059] 该产物经与 3, 5-二甲氧基苄氯对照品对照, HPLC 出峰位置, TLC 斑点位置均一致, 表明该产物为 3, 5-二甲氧基苄氯。

[0060] TLC 条件: 石油醚: 氯仿: 乙酸乙酯 = 1: 1: 0.1, 体积比;

[0061] HPLC 条件为:

[0062] 仪器: 高效液相色谱仪; 紫外检测器;

[0063] 色谱柱: C_{18} ;

[0064] 流动相: 乙腈: 水 = 80: 20, 体积比;

[0065] 流速: 1.0 mL/min;

[0066] 柱温: 室温;

[0067] 进样量: 20 μ l;

[0068] 检测波长: 303nm;

[0069] 将所得产物 3, 5-二甲氧基苄氯 43.7g 加入 39.8g (0.3207mol) 亚磷酸三甲酯中回流 10 小时, 直到油浴温度 160°C \pm 5°C, 内温 150°C, TLC 检测反应结束, 得到产物 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 57.8g, 摩尔收率 90% (以 3, 5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0070] 该产物经与 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯对照品对照, TLC 斑点位置一致, 表明该产物为 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯。

[0071] TLC 条件: 石油醚: 氯仿: 乙酸乙酯 = 1: 1: 0.1, 体积比。

[0072] 步骤(3): 将 54g (0.1482mol) 对三苯甲氧基苯甲醛, 3, 5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 57.8g (0.2221mol), 甲醇钠 16g (0.2962mol) 加入到 200ml 甲苯中, 升温至 57.5°C \pm 2.5°C, 反应 12 小时, 降至室温, 过滤, 干燥, 得紫檀芪中间体 61.3g, 摩尔收率 85% (以对三苯甲氧基苯甲醛计)。

[0073] 该产物经与紫檀芪中间体对照品对照, HPLC 出峰位置一致, 表明该产物为紫檀芪中间体。

[0074] HPLC 条件为：

[0075] 仪器：高效液相色谱仪；紫外检测器；

[0076] 色谱柱： C_{18} ；

[0077] 流动相：乙腈：水 = 80:20, 体积比；

[0078] 流速：1.0 mL/min；

[0079] 柱温：室温；

[0080] 进样量：20 μ l；

[0081] 检测波长：303nm。

[0082] 步骤(4):将紫檀芪中间体 61.3g (0.126mol)加入到 200ml 二氯甲烷中溶解,再加入 92g (1.532mol) 乙酸,加完后,升温至 $42.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,反应 8 小时,降至室温,水洗,碳酸氢钠水溶液洗涤,浓缩二氯甲烷至干,再加入 200ml 环己烷精制,过滤,干燥得最终产品紫檀芪 29g,摩尔收率 90% (以紫檀芪中间体计);摩尔总收率 69.1% (以对羟基苯甲醛计)。

[0083] 紫檀芪结构确证数据如下：

[0084] 该最终产品经与紫檀芪对照品对照, HPLC 出峰位置一致,可以初步判断该物质为紫檀芪。

[0085] HPLC 条件为：

[0086] 仪器：高效液相色谱仪；紫外检测器；

[0087] 色谱柱： C_{18} ；

[0088] 流动相：乙腈：水 = 80:20, 体积比；

[0089] 流速：1.0 mL/min；

[0090] 柱温：室温；

[0091] 进样量：20 μ l；

[0092] 检测波长：303nm；

[0093] LC-MS :m/e255 (M^+-1) 表明该最终产品物质的分子量为 256.3, 与紫檀芪的分子量一致。

[0094] 元素分析：C75.06%, H6.35%, 与紫檀芪的碳氢含量一致。

[0095] 核磁数据(氢谱):溶剂氘代丙酮, 300MHz: δ 3.80(s, 6H), 6.39(t, J=2.1Hz, 1H), 6.74(d, J=2.4Hz, 2H), 6.86-6.89(m, 2H), 6.99(d, J=16.5Hz, 1H), 7.19(d, J=16.5Hz, 1H), 7.44-7.47(m, 2H) 8.60(brs, 1H-OH)。核磁数据所反应的结构式与紫檀芪一致。

[0096] 综上所述,所得最终产品为紫檀芪。

[0097] 实施例 2

[0098] 步骤(1):往反应瓶中加入 200ml 甲苯,然后分别加入对羟基苯甲醛 20g(0.1638mol),三苯基氯甲烷 54.8g(0.1966mol),三乙胺 33.2g(0.3276mol),加完后,升温至 $57.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,反应 8 小时,降至室温,用 50ml 水洗涤两次,甲苯层浓缩干,再加入 80ml 乙醇精制,烘干得产物 54.5g 对三苯甲氧基苯甲醛,摩尔收率 91.3% (以对羟基苯甲醛计)。

[0099] 该产物经与对三苯甲氧基苯甲醛对照品对照, HPLC 出峰位置, TLC 斑点位置均一致,表明该产物为对三苯甲氧基苯甲醛。

[0100] TLC 条件:同实施例 1；

[0101] HPLC 条件:同实施例 1。

[0102] 步骤(2):往反应瓶加入 35.8g 3,5-二甲氧基苯甲醇(0.2127mol)、100ml 甲苯和 7.8g DMF (0.1064mol),冷却到 5℃;31.6g (0.1064mol)三光气溶解于 80ml 甲苯后滴加,滴加过程控制温度 $2.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,滴加完后继续反应 5 小时;静置,分出下层颜色较深的油相,上层甲苯相用少量冰水和饱和碳酸氢钠(各 20 毫升)依次洗涤,再浓缩回收甲苯得到产物 38.5g 3,5-二甲氧基苄氯,摩尔收率 96.9% (以 3,5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0103] 该产物经与 3,5-二甲氧基苄氯对照品对照,HPLC 出峰位置,TLC 斑点位置均一致,表明该产物为 3,5-二甲氧基苄氯。该 TLC 条件:同实施例 1;HPLC 条件:同实施例 1。

[0104] 将所得产物 3,5-二甲氧基苄氯 38.5g 加入 39.6g (0.319mol)亚磷酸三甲酯中回流 10.5 小时,直到油浴温度 $160^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,内温 150°C ,TLC 检测反应结束,得到产物 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 50.6g,摩尔收率 91.4% (以 3,5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0105] 该产物经与 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯对照品对照,TLC 斑点位置一致,表明该产物为 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯。TLC 条件:同实施例 1。

[0106] 步骤(3):将 54.5g (0.1495mol) 对三苯甲氧基苯甲醛,3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 50.6g (0.1944mol),甲醇钠 16.2g (0.299mol) 加入到 200ml 甲苯中,升温至 $57.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,反应 10 小时,降至室温,过滤,干燥,得紫檀芪中间体 62.7g,摩尔收率 86.2% (以对三苯甲氧基苯甲醛计)。

[0107] 该产物经与紫檀芪中间体对照品对照,HPLC 出峰位置一致,表明该产物为紫檀芪中间体。HPLC 条件为:同实施例 1。

[0108] 步骤(4):将紫檀芪中间体 62.7g (0.1288mol) 加入到 200ml 二氯甲烷中溶解,再加入 125.4g (2.088mol)乙酸,加完后,升温至 $42.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,反应 10 小时,降至室温,水洗,碳酸氢钠水溶液洗涤,浓缩二氯甲烷至干,再加入 200ml 环己烷精制,过滤,干燥得最终产品紫檀芪 30g,摩尔收率 90.9% (以紫檀芪中间体计);摩尔总收率 71.5% (以对羟基苯甲醛计)。

[0109] 紫檀芪结构确证数据如下:

[0110] 该最终产品经与紫檀芪对照品对照,HPLC 出峰位置一致,可以初步判断该物质为紫檀芪。HPLC 条件:同实施例 1。

[0111] LC-MS :m/e255 (M^+-1) 表明该最终产品物质的分子量为 256.3,与紫檀芪的分子量一致。

[0112] 元素分析 :C75.06%,H6.35%,与紫檀芪的碳氢含量一致。

[0113] 核磁数据(氢谱):溶剂氘代丙酮,300MHz : δ 3.80(s,6H),6.39(t,J=2.1Hz,1H),6.74(d,J=2.4Hz,2H),6.86-6.89(m,2H),6.99(d,J=16.5Hz,1H),7.19(d,J=16.5Hz,1H),7.44-7.47(m,2H)8.60(brs,1H-OH)。核磁数据所反应的结构式与紫檀芪一致。

[0114] 综上所述,所得最终产品为紫檀芪。

[0115] 实施例 3

[0116] 步骤(1):往反应瓶中加入 200ml 甲苯,然后分别加入对羟基苯甲醛 20g (0.1638mol),三苯基氯甲烷 91.3g (0.3276mol),三乙胺 49.7g (0.4914mol),加完后,升温至 50°C ,反应 10 小时,降至室温,用 50ml 水洗涤两次,甲苯层浓缩干,再加入 80ml 乙醇精制,烘干得产物 52.3g 对三苯甲氧基苯甲醛,摩尔收率 87.6% (以对羟基苯甲醛计)。

[0117] 该产物经与对三苯甲氧基苯甲醛对照品对照, HPLC 出峰位置, TLC 斑点位置均一致, 表明该产物为对三苯甲氧基苯甲醛。

[0118] TLC 条件: 同实施例 1;

[0119] HPLC 条件: 同实施例 1。

[0120] 步骤(2): 往反应瓶加入 27.7g 3,5-二甲氧基苯甲醇(0.1648mol)、100ml 甲苯和 0.78g DMF (0.01648mol), 冷却到 10℃; 146.7g (0.4944mol) 三光气溶解于 80ml 甲苯后滴加, 滴加过程控制温度 5℃ ± 5℃, 滴加完后继续反应 6 小时; 静置, 分出下层颜色较深的油相, 上层甲苯相用少量冰水和饱和碳酸氢钠(各 20 毫升)依次洗涤, 再浓缩回收甲苯得到产物 27.7g 3,5-二甲氧基苄氯, 摩尔收率 90% (以 3,5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0121] 该产物经与 3,5-二甲氧基苄氯对照品对照, HPLC 出峰位置, TLC 斑点位置均一致, 表明该产物为 3,5-二甲氧基苄氯。该 TLC 条件: 同实施例 1; HPLC 条件: 同实施例 1。

[0122] 将所得产物 3,5-二甲氧基苄氯 27.7g 加入 20.4g (0.1648mol) 亚磷酸三甲酯中回流 11 小时, 直到油浴温度 160℃ ± 5℃, 内温 150℃, TLC 检测反应结束, 得到产物 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 37.3g, 摩尔收率 87% (以 3,5-二甲氧基苯甲醇计)。

[0123] 该产物经与 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯对照品对照, TLC 斑点位置一致, 表明该产物为 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯。TLC 条件: 同实施例 1。

[0124] 步骤(3): 将 52.3g (0.1435mol) 对三苯甲氧基苯甲醛, 3,5-二甲氧基苯甲基膦酸二甲酯 37.3g (0.1435mol), 甲醇钠 7.8g (0.1435mol) 加入到 200ml 甲苯中, 升温至 50℃, 反应 16 小时, 降至室温, 过滤, 干燥, 得紫檀芪中间体 58g, 摩尔收率 83.1% (以对三苯甲氧基苯甲醛计)。

[0125] 该产物经与紫檀芪中间体对照品对照, HPLC 出峰位置一致, 表明该产物为紫檀芪中间体。HPLC 条件为: 同实施例 1。

[0126] 步骤(4): 将紫檀芪中间体 58g (0.1192mol) 加入到 200ml 二氯甲烷中溶解, 再加入 174g (2.8976mol) 乙酸, 加完后, 升温至 30℃, 反应 12 小时, 降至室温, 水洗, 碳酸氢钠水溶液洗涤, 浓缩二氯甲烷至干, 再加入 200ml 环己烷精制, 过滤, 干燥得最终产品紫檀芪 26.9g, 摩尔收率 88% (以紫檀芪中间体计); 摩尔总收率 64.1% (以对羟基苯甲醛计)。

[0127] 紫檀芪结构确证数据如下:

[0128] 该最终产品经与紫檀芪对照品对照, HPLC 出峰位置一致, 可以初步判断该物质为紫檀芪。HPLC 条件: 同实施例 1。

[0129] LC-MS : m/e 255 (M⁺-1) 表明该最终产品物质的分子量为 256.3, 与紫檀芪的分子量一致。

[0130] 元素分析: C75.06%, H6.35%, 与紫檀芪的碳氢含量一致。

[0131] 核磁数据(氢谱): 溶剂氘代丙酮, 300MHz: δ 3.80(s, 6H), 6.39(t, J=2.1Hz, 1H), 6.74(d, J=2.4Hz, 2H), 6.86-6.89(m, 2H), 6.99(d, J=16.5Hz, 1H), 7.19(d, J=16.5Hz, 1H), 7.44-7.47(m, 2H) 8.60(brs, 1H-OH)。核磁数据所反应的结构式与紫檀芪一致。

[0132] 综上所述, 所得最终产品为紫檀芪。

[0133] 本发明合成方法中参数的变化并不影响紫檀芪的合成, 因此本发明合成方法中任意参数的组合均可实现紫檀芪的制备。在此不再赘述。

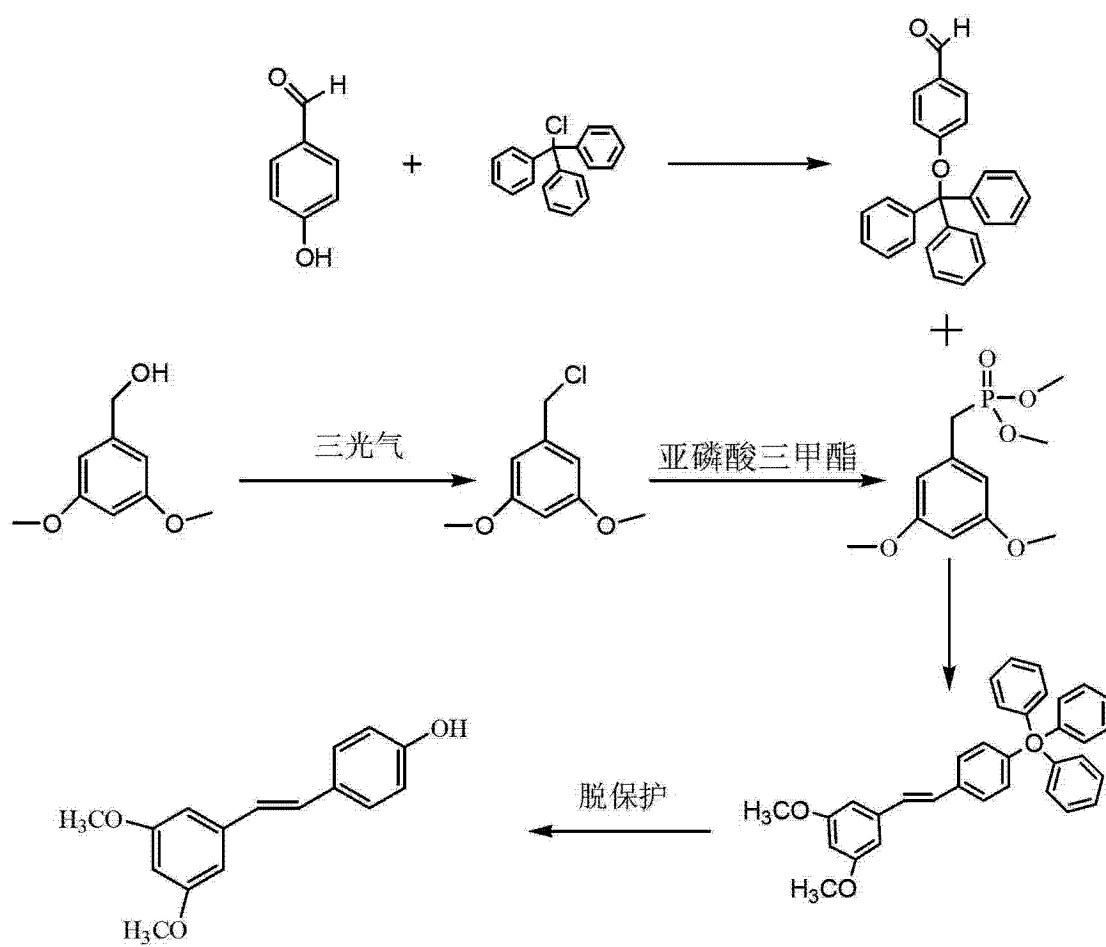


图 1