

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102516215 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 27

(21) 申请号 201110412623. 6

(22) 申请日 2011. 12. 12

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 赵桂龙 汤立达 邵华 魏群超

王玉丽 徐为人 邹美香 吴疆

(51) Int. Cl.

C07D 309/10(2006. 01)

C07H 7/04(2006. 01)

C07H 1/00(2006. 01)

C07C 43/225(2006. 01)

C07C 41/18(2006. 01)

C07C 49/84(2006. 01)

C07C 45/64(2006. 01)

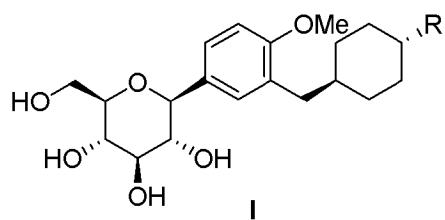
权利要求书 3 页 说明书 11 页

(54) 发明名称

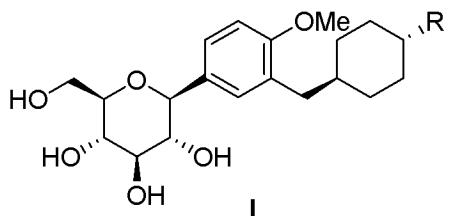
含饱和环己烷结构的 C- 葡萄糖苷的制备方法

(57) 摘要

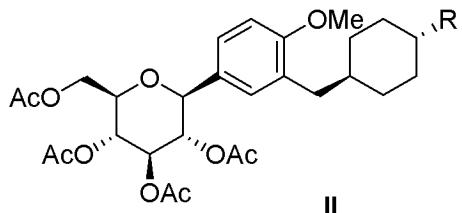
本发明含饱和环己烷结构的 C- 葡萄糖苷的制备方法，涉及制备具有通式 I 的 SGLT2 抑制剂的方法。其中，R = H、Me、Et 和 n-Pr。



1. 一种具有通式 I 结构的化合物的制备方法, 其特征在于, 通过通式 II 化合物在碱性条件下水解脱乙酰基制得,

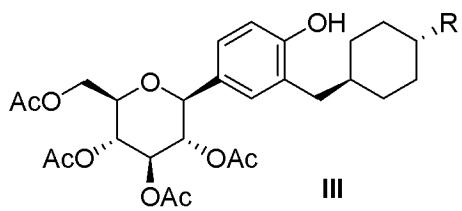


其中 R = H、Me、Et、n-Pr,



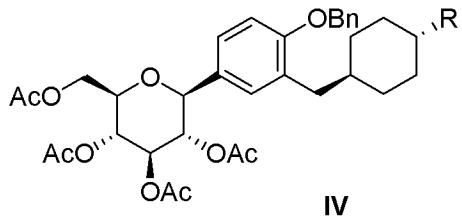
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

2. 制备权利要求 1 所述的通式 II 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 III 化合物甲基化制得,



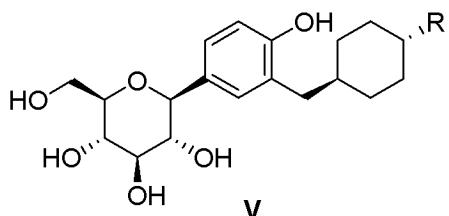
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

3. 制备权利要求 2 所述的通式 III 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 IV 化合物脱苄基制得,



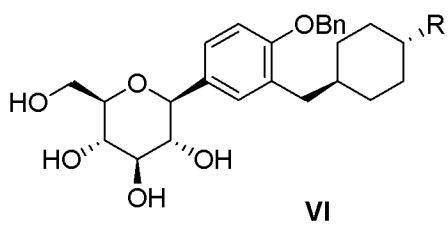
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

4. 制备权利要求 1 所述通式 I 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 V 化合物选择性甲基化制得,



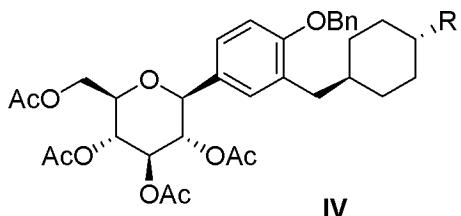
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

5. 制备权利要求 4 所述通式 V 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 VI 化合物脱苄基制得,



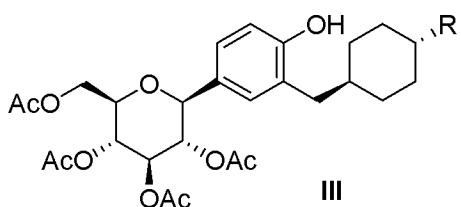
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

6. 制备权利要求 5 所述的通式 VI 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 IV 化合物在碱的存在下脱乙酰基制得,



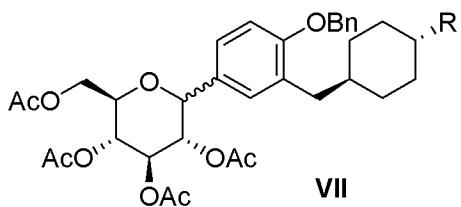
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

7. 制备权利要求 4 所述的通式 V 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 III 化合物在碱存在下脱乙酰基制得,



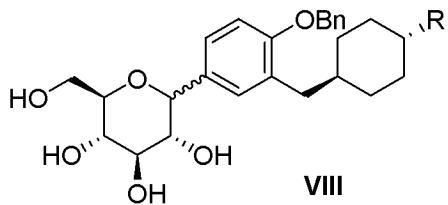
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

8. 制备权利要求 3 或 6 所述的通式 IV 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 VII 化合物纯化制得, 纯化的手段选自重结晶或柱层析, 以及两者的组合,



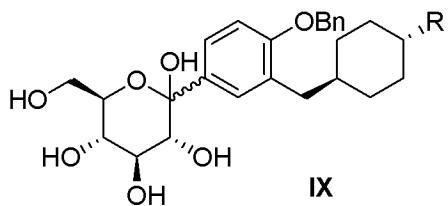
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

9. 制备权利要求 8 所述的通式 VII 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 VIII 化合物乙酰化制得,



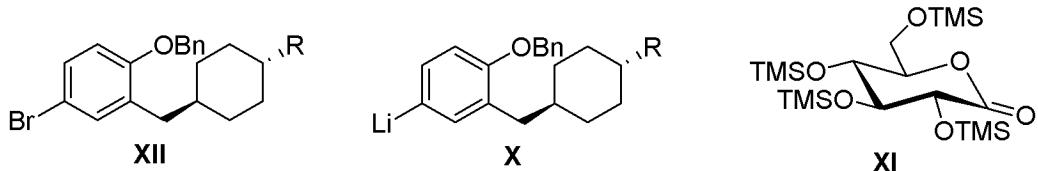
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

10. 制备权利要求 9 所述的通式 VIII 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 IX 化合物还原制得,



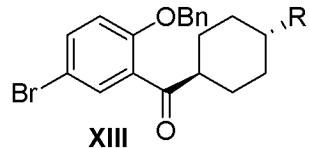
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

11. 制备权利要求 10 所述的通式 IX 化合物的方法, 其特征在于, 通过通式 XII 的化合物用烷基锂处理后得到 X, X 再与化合物 XI 反应后酸化制得,



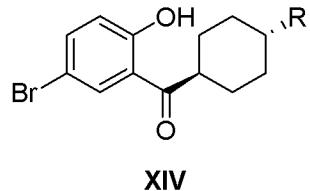
其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

12. 制备权利要求 11 所述的通式 XIII 化合物的方法, 其特征在于, 可以通过通式 XIII 的化合物还原制得,



其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

13. 制备权利要求 12 所述的通式 XIV 化合物的方法, 其特征在于, 可以通过通式 XIV 化合物苄基化制得,



其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

含饱和环己烷结构的 C- 葡萄糖昔的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域, 具体涉及含饱和环己烷结构的 C- 葡萄糖昔的制备方法。

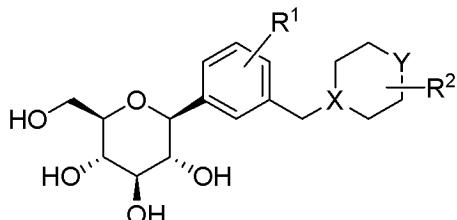
背景技术

[0002] 全球糖尿病患者目前大约有 1.7 亿左右, 其中约绝大多数为 II 型 (即非胰岛素依赖型) 糖尿病患者。目前在临床使用的抗糖尿病药物主要有二甲双胍类、磺酰脲类、胰岛素类、噻唑烷二酮类、 α - 葡萄糖昔酶抑制剂类和二肽基肽酶 -IV 抑制剂类药物, 这些药物具有良好的治疗效果, 但长期治疗存在安全性问题, 如 : 肝毒性, 部分药物尚有体重增加等诸多问题。

[0003] 2 型钠葡萄糖共转运子 (SGLT2) 是近年来发现的治疗糖尿病的新靶点。SGLT2 主要分布在肾脏近端小管, 其作用是吸收尿中的葡萄糖, 并将其返回到血液中, 因此抑制 SGLT2 的就能够降低血液中葡萄糖浓度, 这个方法从以往不同的途径降低了血糖水平。当 SGLT2 功能受阻时, 尿液中将分泌更多的葡萄糖, 这将有助于糖尿病患者保持正确的血糖水平。由于 SGLT2 抑制剂不介入葡萄糖代谢, 它可以作为血糖控制主流方法的补充手段。

[0004] 专利 CN201010533301.2 和 PCT/CN2011/000147 公开了如下一类含有饱和六元环的 C- 糖昔类 SGLT2 抑制剂,

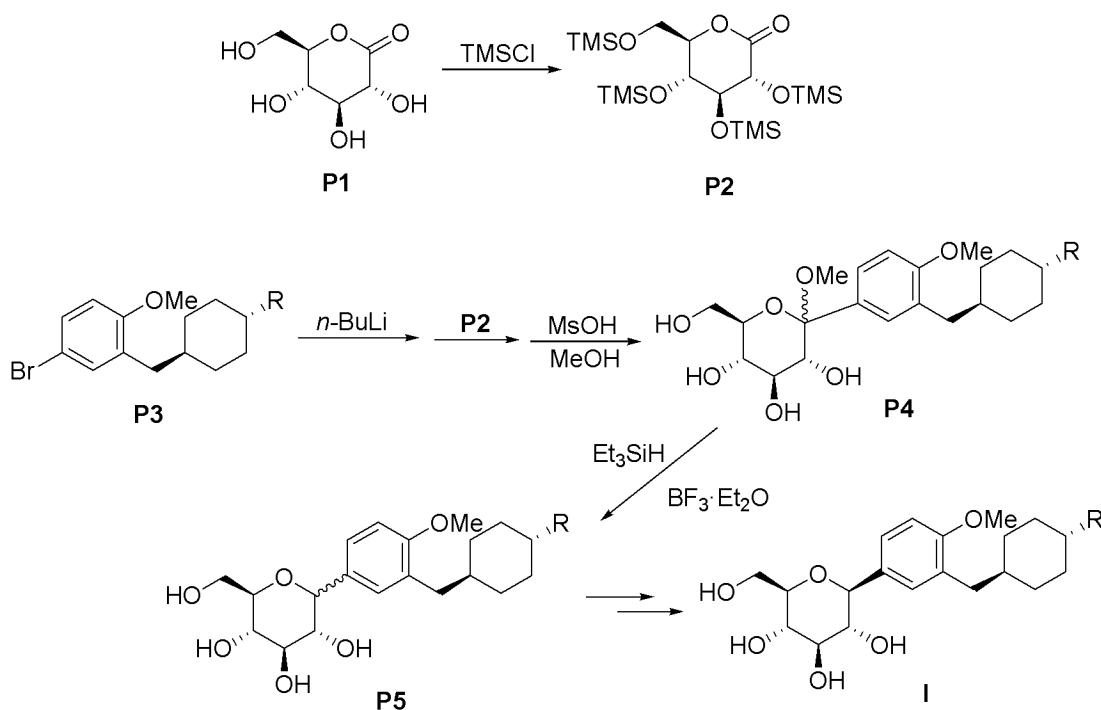
[0005]



[0006] 其中, R^1 、 R^2 独立选自 H, F, Cl, Br, I, OR^3 , SR^4 , OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_1-C_3 的烷基, 含 3-5 个碳原子的环烷基, 其中 R^3 和 R^4 独立选自 C_1-C_3 的烷基, 上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F、Cl 原子取代; X 和 Y 的定义选自如下几种情况:(1) $X = Y =$ 碳原子; (2) $X = Y =$ 氮原子; (3) $X =$ 氮原子, $Y =$ 氧原子; (4) $X =$ 氮原子, $Y =$ 碳原子。

[0007] 而且, 上述专利还公开了如下一类化合物 I 的制备方法 (实施例 4 和 11-13),

[0008]



[0009] 其中, R = H、Me、Et 和 n-Pr。

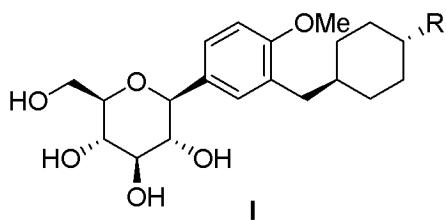
发明内容

[0010] 上述制备 SGLT2 抑制剂 I 的路线还是存在不少缺点:由 P3 转化为 P4 的产率较低,导致最终制备 I 的总路线产率较低,而且该条路线的重现性不好,产率在批次间的波动性比较大。

[0011] 因此, SGLT2 抑制剂 I 的制备期待产率较高和重现性较好的方法。本发明的目的就在于提供一条该类化合物的制备方法。

[0012] 为解决上述技术问题,经过深入研究,本发明的发明人提出了通式结构为 I 的 SGLT2 抑制剂的制备方法,其中, R = H、Me、Et 和 n-Pr。本发明采用了苄基保护苯环上的 OH 并省略了偶合后酸催化甲基糖苷化以及采用温和的乙酰化试剂等改进措施,克服了专利 CN201010533301.2 和 PCT/CN2011/000147 所使用的合成方法总产率较低而且重现性不好的缺点,得到了一条制备具有通式 I 结构的 SGLT2 抑制剂的良好的工艺。

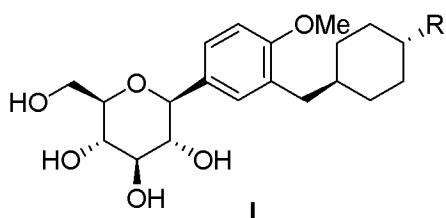
[0013]



[0014] 本发明所包含的制备过程如下:

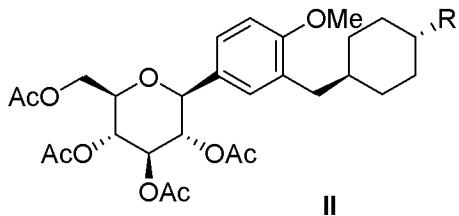
[0015] [1] 下述通式 I 的化合物(其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr),

[0016]



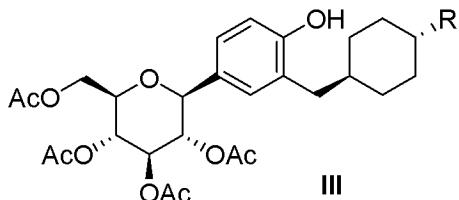
[0017] 可以通过下列通式 II 的化合物在碱性条件下水解脱乙酰基制备, 其中 $R = H, Me, Et$ 和 $n-Pr$ 。所用的碱性条件包括但是不限于 $MeONa$ 的 $MeOH$ 溶液、 $NaOH$ 的 $EtOH$ 水溶液、 KOH 的 $EtOH$ 水溶液和 K_2CO_3 的甲醇或者乙醇溶液, 温度为室温到回流。

[0018]



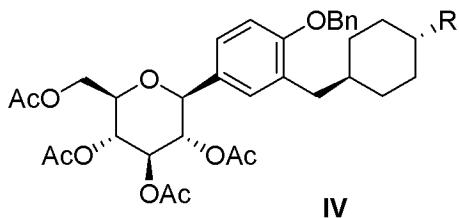
[0019] [2] 上述通式 II 化合物可以通过下述通式 III 化合物甲基化制备, 其中 $R = H, Me, Et$ 和 $n-Pr$ 。甲基化试剂包括但不限于 MeI 、 Me_2SO_4 和 Me_3PO_4 , 溶剂包括但不限于 DMF 、 $DMSO$ 、 $MeOH$ 等, 温度为室温到回流。

[0020]



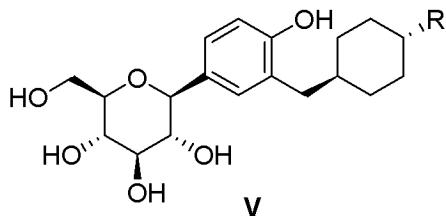
[0021] [3] 上述通式 III 的化合物还可以通过下述通式 IV 的化合物脱苄基制备, 其中 $R = H, Me, Et$ 和 $n-Pr$ 。脱苄基的条件包括但是不限于使用 Pd/C 、 $Pd(OH)_2/C$ 等的催化氢化和 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌) 氧化。

[0022]



[0023] [4] 上述通式 I 的化合物还可以通过下述通式 V 的化合物选择性甲基化制备, 其中 $R = H, Me, Et$ 和 $n-Pr$ 。甲基化试剂包括但不限于 MeI 、 Me_2SO_4 和 Me_3PO_4 , 溶剂包括但不限于 DMF 、 $DMSO$ 、 $MeOH$ 等, 温度为室温到回流。

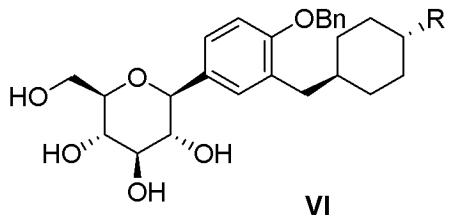
[0024]



[0025] [5] 上述通式 V 的化合物可以通过下述通式 VI 的化合物脱苄基制备, 其中 $R = H$ 、

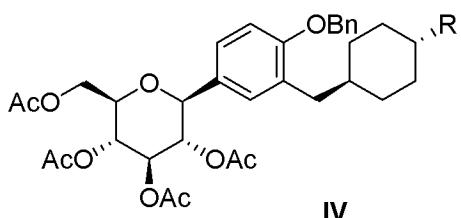
Me、Et 和 n-Pr。脱苄基的条件包括但是不限于使用 Pd/C、Pd(OH)₂/C 等的催化氢化和 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌) 氧化。

[0026]



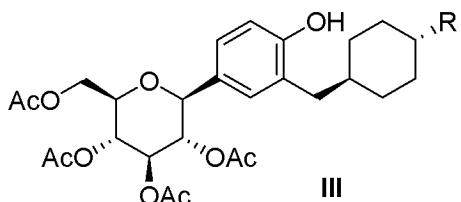
[0027] [6] 上述通式 VI 的化合物可以通过下述通式 IV 的化合物在碱的存在下脱乙酰基制备, 其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。所用的碱性条件包括但是不限于 MeONa 的 MeOH 溶液、NaOH 的 EtOH 水溶液、KOH 的 EtOH 水溶液和 K₂CO₃ 的甲醇或者乙醇溶液, 温度为室温到回流。

[0028]



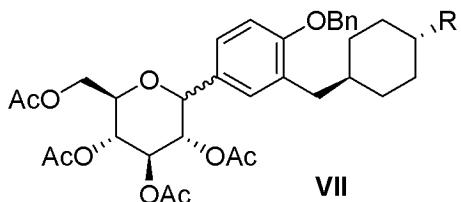
[0029] [7] 上述通式 V 的化合物可以通过下述通式 III 的化合物在碱存在下脱乙酰基制备, 其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。所用的碱性条件包括但是不限于 MeONa 的 MeOH 溶液、NaOH 的 EtOH 水溶液、KOH 的 EtOH 水溶液和 K₂CO₃ 的甲醇或者乙醇溶液, 温度为室温到回流。

[0030]



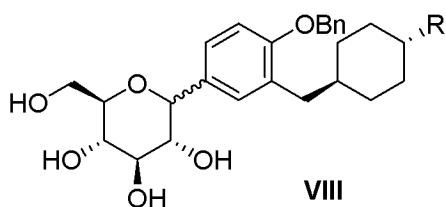
[0031] [8] 上述通式 IV 的化合物可以通过下述通式 VII 的化合物重结晶纯化或者 / 和柱层析纯化制得。其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。

[0032]



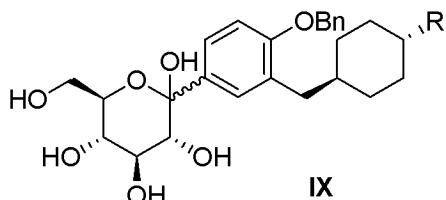
[0033] [9] 上述通式 VII 的化合物可以通过下述通式 VIII 的化合物乙酰化制得。其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。乙酰化的试剂包括但不限于乙酸酐和乙酰氯, 使用的碱包括但不限于吡啶、三乙胺、2,6-二甲基吡啶、二异丙基乙基胺, 溶剂包括但不限于上述碱本身和二氯甲烷以及 THF 等非质子溶剂, 温度为 -50℃ 到回流。

[0034]



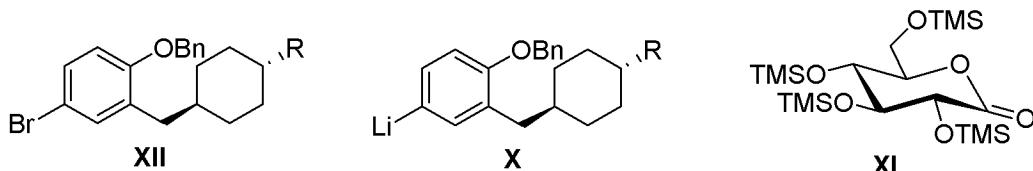
[0035] [10] 上述通式 VIII 的化合物可以通过下述通式 IX 的化合物还原得到, 其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。还原的试剂包括但不限于 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 溶剂包括但不限于二氯甲烷、乙腈、乙醚和 THF 等, 温度为 -50℃ 到回流。

[0036]



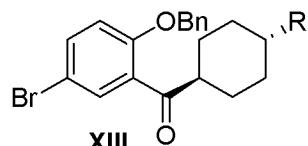
[0037] [11] 上述通式 IX 的化合物可以通过下述通式 XII 的化合物用烷基锂处理后得到 X, X 再与通式 XI 的化合物反应后酸化制得。其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。所述烷基锂包括但不限于 n-BuLi、s-BuLi 和 t-BuLi 等, 所述酸包括但不限于各种无机酸和有机酸。

[0038]



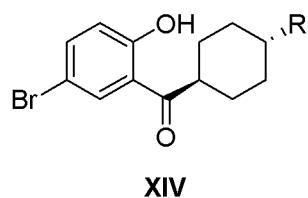
[0039] [12] 上述通式 XII 的化合物可以通过下述通式 XIII 的化合物还原制得, 其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。还原的试剂包括但不限于 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 和 $\text{NaBH}_3/\text{AlCl}_3$, 溶剂包括但不限于二氯甲烷、乙腈、乙醚和 THF 等, 温度为 -50℃ 到回流。

[0040]



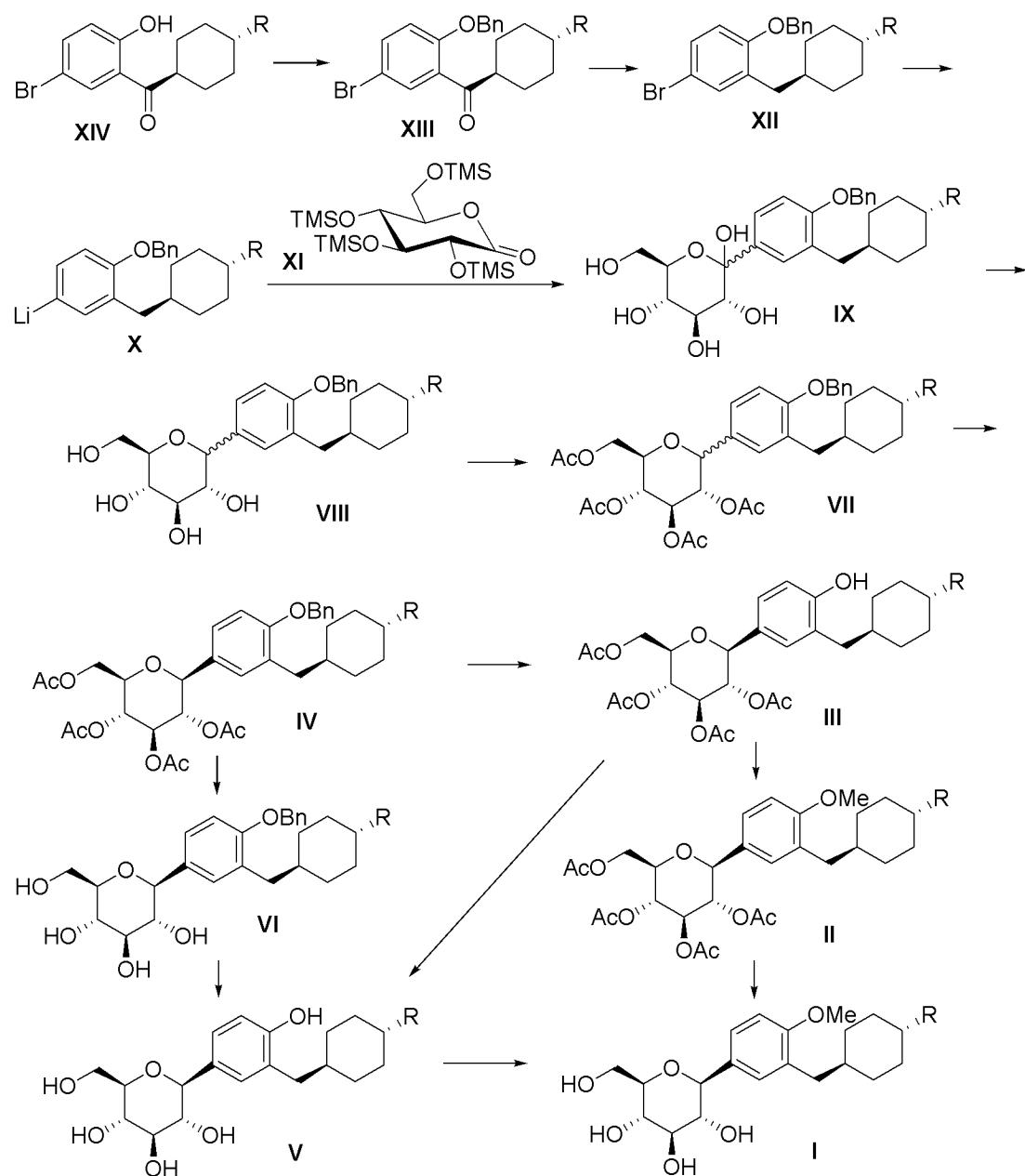
[0041] [13] 上述通式 XIII 的化合物可以通过下述通式 XIV 的化合物苄基化制得, 其中 R = H、Me、Et 和 n-Pr。苄基化试剂包括但不限于 BnCl 、 BnBr 和 $\text{BnOC}(\text{=NH})\text{CCl}_3$, 溶剂包括但不限于 DMF、DMSO、MeOH、EtOH 和 CH_2Cl_2 等, 温度为 -50℃ 到回流。

[0042]



[0043] 上述路线汇总如下所示 :

[0044]



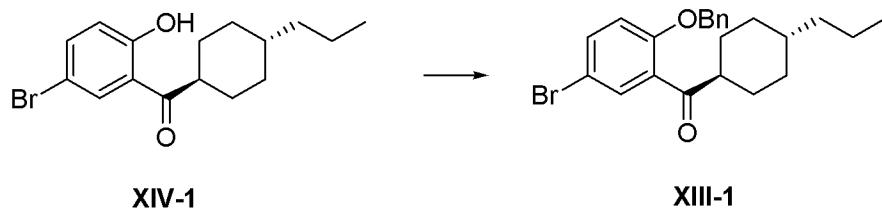
具体实施方式

[0045] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是，下述实施例仅是用于说明，而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0046] 实施例 1

[0047]

[1]

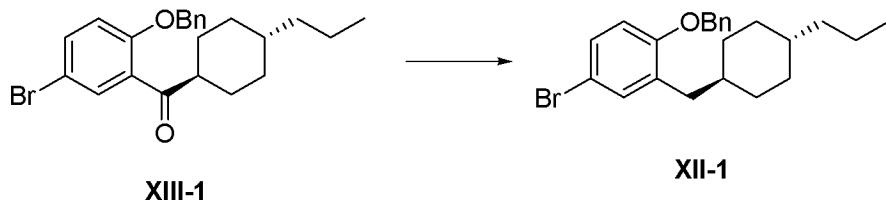


[0048] 在干燥的 500mL 的圆底烧瓶中加入 32.52g(0.1mol) 化合物 XIV-1、20.52g(0.12mol) 溴化苄、27.64g(0.2mol) 固体 K_2CO_3 、5.00g 固体 KI 和 200mL 干燥的 DMF，所得混合物在室温下搅拌过夜，TLC 显示反应完成。

[0049] 反应混合物用 500mL CH_2Cl_2 稀释，搅拌 1 分钟，抽滤除去固体。滤液用饱和食盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂，得到一无色油状物，柱层析纯化，得到 XIII-1 的纯品，37.80g，产率 91%。无色晶体，熔点 63–65 °C。 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), δ 7.67(dd, 1H, J = 2.4Hz and 8.8Hz), 7.53(d, 1H, J = 2.8Hz), 7.35–7.49(m, 5H), 7.25(d, 1H, J = 8.8Hz), 5.19(s, 2H), 3.01–3.08(m, 1H), 1.71–1.74(m, 2H), 1.59–1.63(m, 2H), 1.02–1.27(m, 7H), 0.83(t, 3H, J = 7.4Hz), 0.58–0.68(m, 2H)。

[0050]

[2]

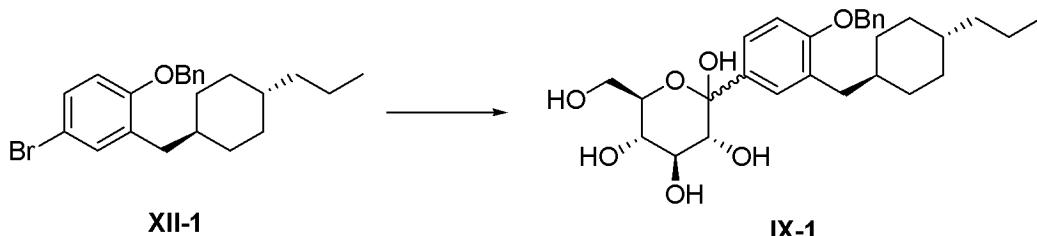


[0051] 在 500mL 的干燥圆底烧瓶中加入 37.38g(0.09mol) 化合物 XIII-1、34.88g(0.3mol) Et_3SiH 和 200mL 的干燥 CH_2Cl_2 ，所得混合物在冰水浴冷却下搅拌，往其中慢慢滴加 21.29g(0.15mol) $BF_3 \cdot Et_2O$ 。滴加完毕后，反应混合物在室温下搅拌过夜。

[0052] 反应混合物在冰水浴冷却下搅拌，慢慢加入 200mL 饱和 Na_2CO_3 溶液，搅拌半小时后倾倒到 500mL 冰水中。用浓盐酸小心调节 pH = 3–4，用 100mL × 3 CH_2Cl_2 萃取。合并萃取相，用饱和食盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂，得到一无色油状物，柱层析纯化，得到 XII-1 的纯品，32.51g，产率 90%。无色油状物， 1H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), δ 7.29–7.44(m, 6H), 7.25(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.99(d, 1H, J = 8.4Hz), 5.11(s, 2H), 2.46(d, 2H, J = 6.8Hz), 1.65–1.68(m, 2H), 1.56–1.60(m, 2H), 1.46–1.51(m, 1H), 1.21–1.40(m, 2H), 1.07–1.18(m, 3H), 0.89–0.98(m, 2H), 0.83(t, 3H, J = 7.2Hz), 0.72–0.78(m, 2H)。

[0053]

[3]



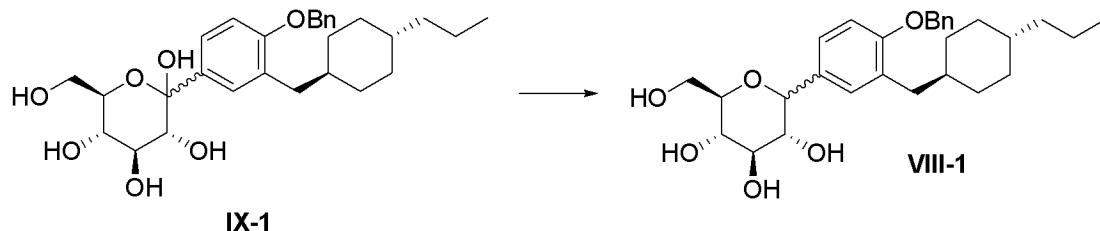
[0054] 在干燥的 500mL 的圆底烧瓶中加入 32.11g(0.08mol) 的化合物 XII-1、一枚干燥的磁子和 200mL 干燥的 THF，氮气吹扫后用橡皮软塞封口。烧瓶置于盛有 -78 °C 的液氮 – 乙醇的杜瓦瓶中冷却，开动搅拌，用注射器往烧瓶中慢慢滴加 56.3mL(0.09mol) 的 1.6M 的 n-BuLi 的正己烷溶液，滴加完毕后，反应混合物在 -78 °C 下继续搅拌 1 小时，而后再用注射器慢慢滴加 46.69g(0.1mol) 2,3,4,6- 四 -0- 三甲基硅烷基 -D- 葡萄糖酸内酯溶解到 50mL

干燥的甲苯中制成的溶液。滴加完毕后，撤走冷浴，反应混合物在室温下慢慢自动升温，继续搅拌 3 小时。

[0055] 反应混合物在搅拌下小心倾倒到 1000mL 冷却的饱和食盐水中，用浓盐酸小心调节 pH = 3-4，继续搅拌半小时，用 150mL × 3CH₂Cl₂ 萃取，合并萃取相，用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂，得到一浅黄色固体，即为 IX-1 的粗品，该粗品不用进一步纯化即可进行下一步反应。ESI-MS, m/z = 501 ([M+H]⁺)。

[0056]

[4]

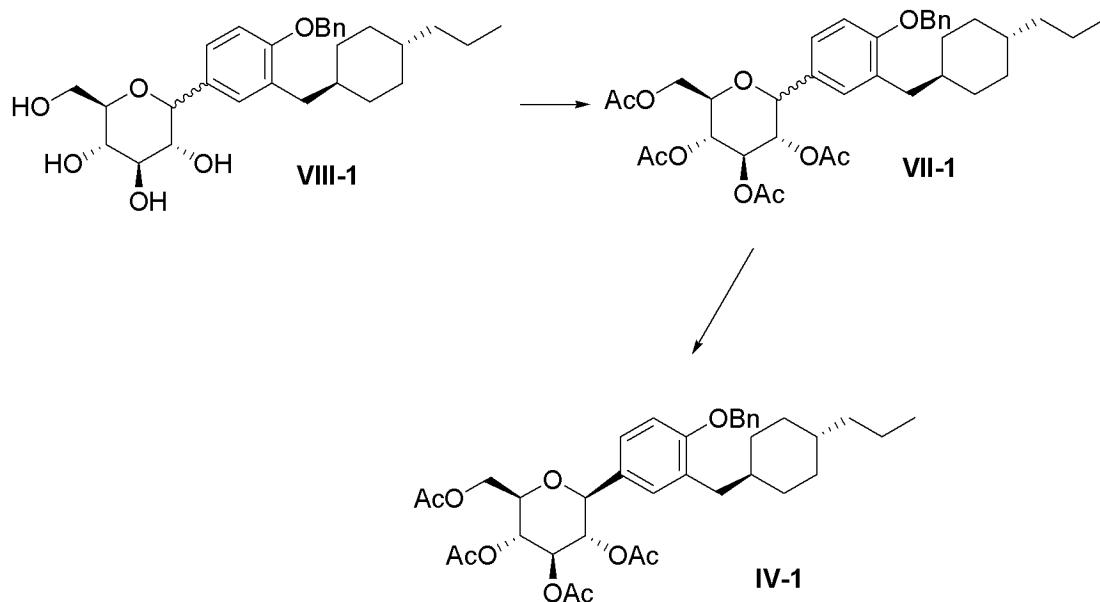


[0057] 将步骤 [3] 制得的 IX-1 粗品置于干燥的 500mL 的圆底烧瓶中，用 200mL 干燥的 CH₂Cl₂ 溶解，加入 13.95g (0.12mol) Et₃SiH，冷却到 -30℃，搅拌下从恒压滴液漏斗逐滴加入 8.52g (0.06mol) BF₃ · Et₂O。滴加完毕后，反应混合物在室温下继续搅拌 3 小时。

[0058] 反应混合物在冰水浴冷却下搅拌，慢慢加入 100mL 饱和 NaHCO₃ 溶液，搅拌半小时后倾倒到 500mL 冰水中。用浓盐酸小心调节 pH = 3-4，用 100mL × 3CH₂Cl₂ 萃取。合并萃取相，用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂，得到一浅黄色固体，即为 VIII-1 的粗品，该粗品不用进一步纯化即可进行下一步反应。ESI-MS, m/z = 485 ([M+H]⁺)。

[0059]

[5]

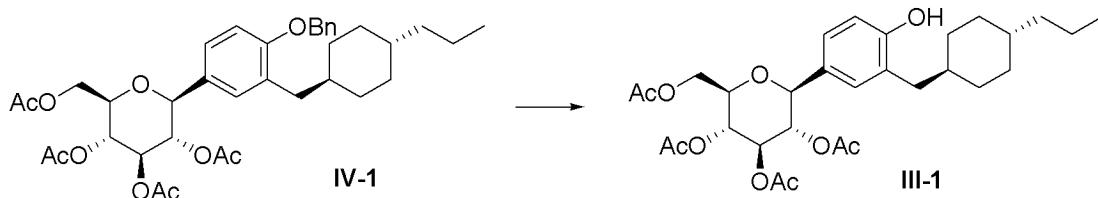


[0060] 在 500mL 的圆底烧瓶中加入步骤 [4] 制备的 VIII-1 和 200mL 干燥的吡啶，冰水浴冷却下搅拌，慢慢滴加 80mL 醋酸酐，滴加完毕后再加入 2g 4-二甲氨基吡啶，而后室温下搅拌过夜。

[0061] 反应混合物搅拌下慢慢倾倒到 1000mL 冰水中, 加入 300mL CH_2Cl_2 , 搅拌, 用浓盐酸调节水相的 pH = 4~5, 分出有机相。水相用 100mL CH_2Cl_2 返萃一次。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂, 得到一黄色固体, 即为 VII-1 的粗品, 该粗品经过柱层析纯化分离出 IV-1。白色固体, 45.43g, 产率 87% (从 XII-1 计算), ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$, 400MHz), δ 7.37~7.44 (m, 4H), 7.30~7.33 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H, J = 1.8Hz and 8.6Hz), 7.02 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.00 (dd, 1H, J = 8.8Hz), 5.33 (t, 1H, J = 9.6Hz), 5.10 (s, 2H), 4.98~5.08 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J = 10.0Hz), 4.03~4.14 (m, 3H), 2.44~2.47 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.64~1.67 (m, 2H), 1.54~1.58 (m, 2H), 1.46~1.48 (m, 1H), 1.23~1.29 (m, 2H), 1.07~1.12 (m, 3H), 0.87~0.96 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J = 7.4Hz), 0.77~0.78 (m, 2H)。

[0062]

[6]

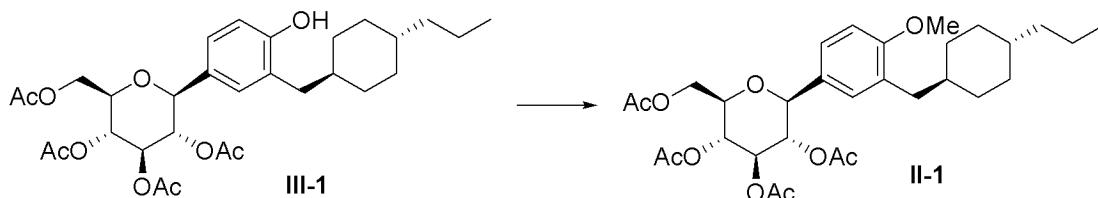


[0063] 在 500mL 的圆底烧瓶中加入 39.17g (0.06mol) 的化合物 IV-1、1.0g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (含水 50%) 和 200mL THF, 用氮气置换烧瓶中的空气三次后再用氢气置换烧瓶中的氮气三次, 而后反应混合物在室温 2 个大气压下氢化反应 24 小时。TLC 显示反应完成。

[0064] 以氮气置换烧瓶中的氢气后, 反应混合物抽滤, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到一类白色固体, 为化合物 III-1 的粗品, 该粗品用 100mL 石油醚和 3mL 乙酸乙酯室温下搅拌 1 小时, 抽滤收集固体, 室温下真空干燥即得到产物 III-1 的纯品。白色固体, 32.74g, 产率 97%。ESI-MS, m/z = 563 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0065]

[7]

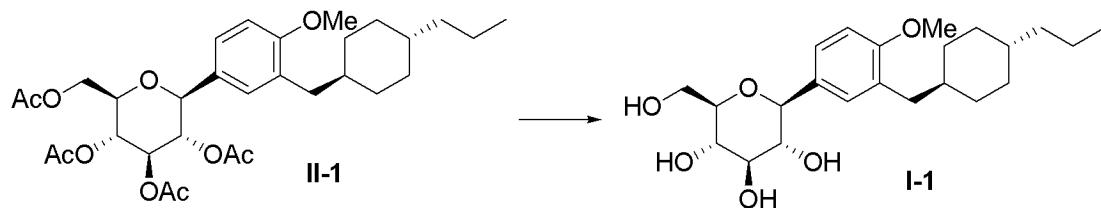


[0066] 在干燥的 500mL 的圆底烧瓶中加入 28.13g (0.05mol) 化合物 III-1、8.52g (0.06mol) 碘甲烷、13.8g (0.1mol) 固体 K_2CO_3 和 120mL 干燥的 DMF, 所得混合物在室温下搅拌过夜, TLC 显示反应完成。

[0067] 反应混合物用 400mL CH_2Cl_2 稀释, 搅拌 1 分钟, 抽滤除去固体。滤液用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂, 得到一无色油状物, 柱层析纯化, 得到 II-1 的纯品, 27.10g, 产率 94%。白色固体。ESI-MS, m/z = 577 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0068]

[8]

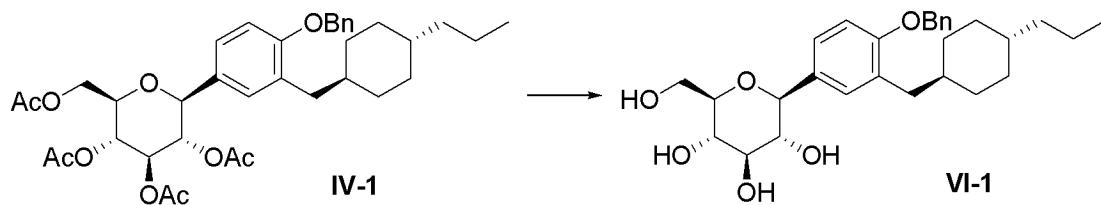


[0069] 在 500mL 的干燥圆底烧瓶中加入 150mL 干燥的甲醇和 0.46g (0.02mol) 金属钠, 室温下搅拌, 直到金属钠消失。再加入 23.07g (0.04mol) 化合物 II-1, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示 II-1 消失。

[0070] 往烧瓶中加入 20g 干燥的 732 型强酸性阳离子交换树脂 (H^+ 形式) 和 150mL 甲醇, 室温下搅拌过夜, 此时反应混合物 $pH = 7$ 。抽滤, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物在真空泵上室温下干燥, 得到产物 I-1。白色泡沫状固体, 16.18g, 产率 99%。ESI-MS, $m/z = 409 ([M+H]^+)$ 。

[0071]

[9]

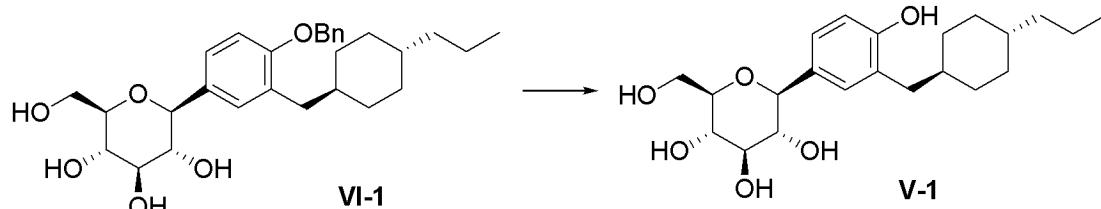


[0072] 在 500mL 的干燥圆底烧瓶中加入 150mL 干燥的甲醇和 0.46g (0.02mol) 金属钠, 室温下搅拌, 直到金属钠消失。再加入 26.11g (0.04mol) 化合物 IV-1, 室温下搅拌 3 小时, 此时 TLC 显示 IV-1 消失。

[0073] 往烧瓶中加入 20g 干燥的 732 型强酸性阳离子交换树脂 (H^+ 形式) 和 150mL 甲醇, 室温下搅拌过夜, 此时反应混合物 $pH = 7$ 。抽滤, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物在真空泵上室温下干燥, 得到产物 IV-1。白色泡沫状固体, 19.38g, 产率 100%。ESI-MS, $m/z = 485 ([M+H]^+)$ 。

[0074]

[10]

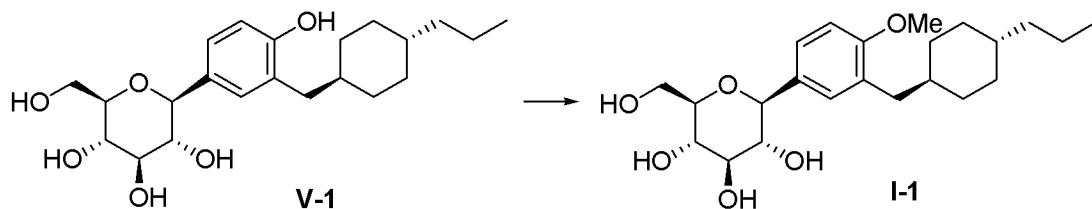


[0075] 在 500mL 的圆底烧瓶中加入 19.38g (0.04mol) 的化合物 VI-1、1.0g $Pd(OH)_2$ (含水 50%) 和 150mL THF, 用氮气置换烧瓶中的空气三次后再用氢气置换烧瓶中的氮气三次, 而后反应混合物在室温下 2 个大气压下氢化反应 24 小时。TLC 显示反应完成。

[0076] 以氮气置换烧瓶中的氢气后, 反应混合物在抽滤, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到一类白色固体, 为化合物 V-1, 室温下真空干燥即得到产物 V-1 的纯品。白色固体, 15.15g, 产率 96%。ESI-MS, $m/z = 395 ([M+H]^+)$ 。

[0077]

[11]

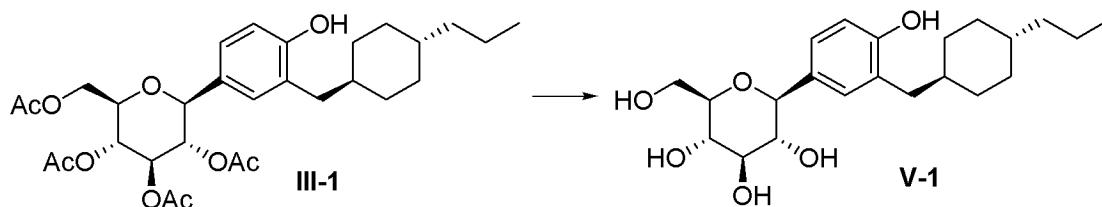


[0078] 在干燥的 500mL 的圆底烧瓶中加入 15.78g(0.04mol) 化合物 V-1、8.52g(0.06mol) 碘甲烷、13.8g(0.1mol) 固体 K_2CO_3 和 120mL 干燥的 DMF, 所得混合物在室温下搅拌过夜, TLC 显示反应完成。

[0079] 反应混合物用 400mL CH_2Cl_2 稀释, 搅拌 1 分钟, 抽滤除去固体。滤液用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂, 得到一无色油状物, 柱层析纯化, 得到 I-1 的纯品, 15.20g, 产率 93%。白色固体。ESI-MS, $m/z = 409 ([M+H]^+)$ 。

[0080]

[12]



[0081] 在干燥的 500mL 的圆底烧瓶中加入 28.13g(0.05mol) 化合物 III-1 和 300mL 乙醇, 室温下搅拌, 小心加入 30mL 40% 的 NaOH 溶液, 所得混合物在氮气气氛中回流半小时, TLC 显示反应完成。

[0082] 反应混合物冷却后倾倒到 500mL 水中, 用浓盐酸调节 pH = 2-3, 用 100mL $\times 3CH_2Cl_2$ 萃取。合并萃取相, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤除去干燥剂后在旋转蒸发仪蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到 V-1 的纯品, 18.54g, 产率 94%。白色固体。ESI-MS, $m/z = 395 ([M+H]^+)$ 。