

• 实验研究 •

1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-D-吡喃葡萄糖的合成工艺研究

谢亚非¹, 刘钰强¹, 张 硕², 徐为人¹, 汤立达¹, 赵桂龙^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 山东大学 化学与化工学院, 山东 济南 250100

摘要: 目的 设计并合成 1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-D-吡喃葡萄糖。方法 以 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷为原料, 通过 Friedel-Crafts 酰基化、还原、亲核加成、还原乙酰化、脱乙酰化反应的得到目标化合物。结果 根据理化性质和波谱数据鉴定了目标化合物的结构, 总收率为 32%, 质量分数为 98.48%。结论 1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-D-吡喃葡萄糖的合成成为 tianagliflozin 中杂质的研究提供了方便。

关键词: 1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-D-吡喃葡萄糖; tianagliflozin; 杂质; 合成

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)10-1077-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.10.001

Synthesis of 1-[3-(3-benzyl-4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl]-1,6-dideoxy-β-D-glucopyranose

XIE Ya-fei¹, LIU Yu-qiang¹, ZHANG Shuo², XU Wei-ren¹, TANG Li-da¹, ZHAO Gui-long¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China

Abstract: **Objective** To design and synthesize 1-[3-(3-benzyl-4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl]-1,6-dideoxy-β-D-glucopyranose. **Methods** 5-Bromo-2-chloro-4'-ethoxydiphenylmethane was used as starting material to synthesize the target compound by Friedel-Crafts acylation, reduction, nucleophilic addition, reduction acetylation, and deacetylation reactions. **Results** The structure of target compound was identified on the basis of physicochemical properties and spectroscopic data. The overall yield of the synthetic route was 32% and the purity was 98.48%. **Conclusion** The synthesis of 1-[3-(3-benzyl-4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl]-1,6-dideoxy-β-D-glucopyranoside provides the convenience for the study of impurities in tianagliflozin.

Key words: 1-[3-(3-benzyl-4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl]-1,6-dideoxy-β-D-glucopyranose; tianagliflozin; impurity; synthesis

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是近年来发现的一类具有不依赖胰岛素发挥作用和较低的低血糖风险等特点的降血糖药物, 是目前最有前景的 2 型糖尿病治疗药物之一^[1-4]。本实验室在前期工作中发现了具有良好降血糖作用的 SGLT2 抑制剂 tianagliflozin^[5-7], 其结构见图 1。使用已开

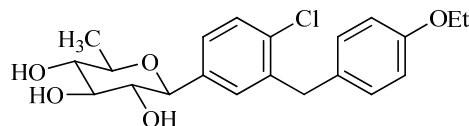


图 1 tianagliflozin 的结构

Fig. 1 Structure of tianagliflozin

收稿日期: 2014-06-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21302141); 天津市科技计划项目 (10ZCKFSH01300); 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目 (14JCQNJC12900)

作者简介: 谢亚非 (1987—), 女, 山东聊城人, 硕士, 主要从事药物化学研究。E-mail: xieyf@tjipr.com

*通信作者 赵桂龙, 副研究员。Tel: (022)23006869 E-mail: zhao_guilong@126.com

发的路线进行中试规模的合成时发现 tianagliflozin 最终样品中有一个主要杂质^[6], 该杂质不易被精制除去, 因此需要研究清楚该杂质的结构。本研究根

据 HPLC-MS 推断的结构对该杂质进行了全合成, 合成路线见图 2, 并使用了多种手段对该杂质的结构进行了全面的结构确证。

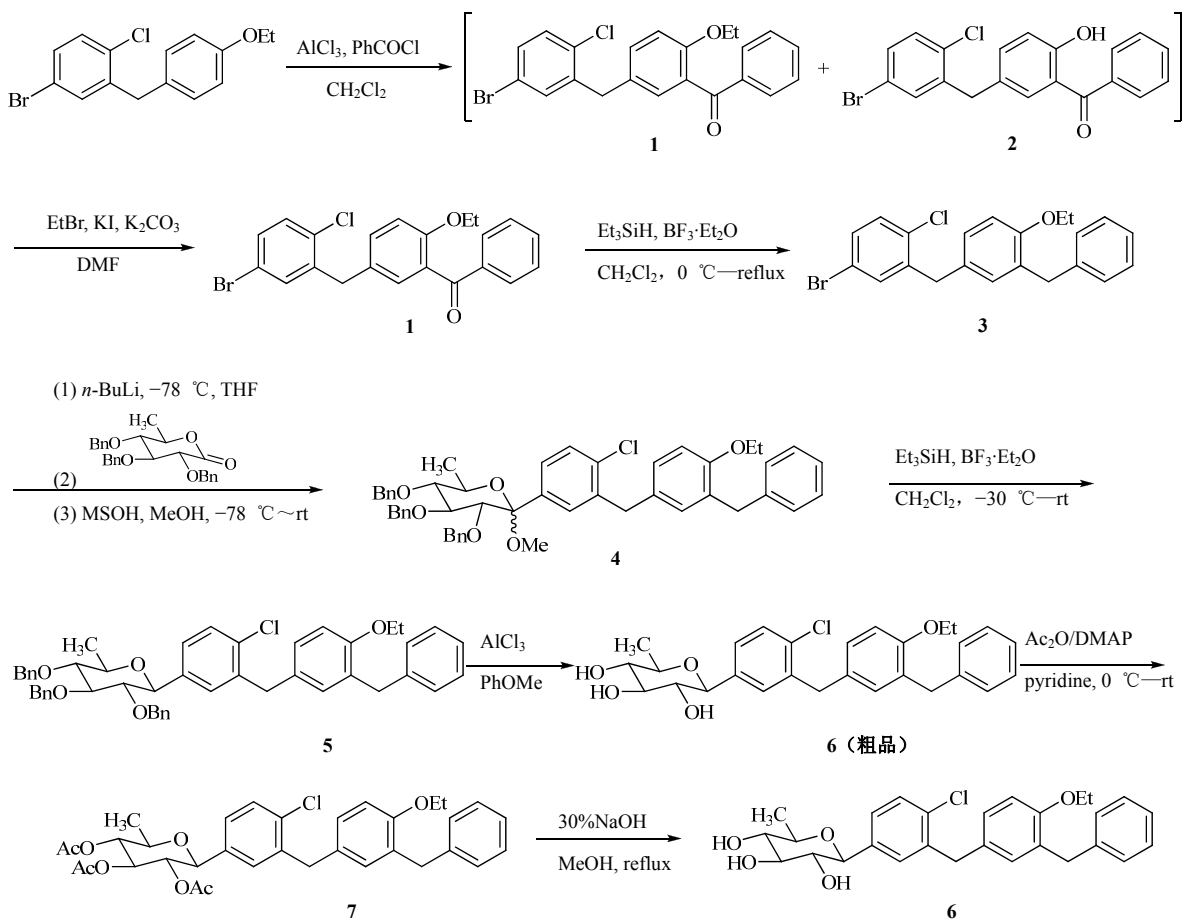


图 2 目标化合物的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of target compound

1 仪器与材料

RY—2 显微熔点测定仪 (天津天光光学仪器有限公司); AV 400 MHz 型核磁共振仪、Vector 22 型傅里叶变换红外光谱仪 (瑞士 Bruker 公司); Q-TOF 6510 型高分辨质谱仪 (美国 Agilent 公司)。

干燥的 THF 是以二苯甲酮作指示剂从金属钠中蒸馏获得。干燥的 CH_2Cl_2 、DMF 是从 CaH_2 中分别在常压和减压下 (3.3 kPa) 蒸馏获得。原料 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷^[8] (质量分数为 99.52%) 和 2,3,4-三-*O*-苄基-6-脱氧-*D*-吡喃葡萄糖酸内酯^[6] (质量分数为 99.26%) 均是按照文献报道方法制得。

2 方法与结果

2.1 5-[(5-溴-2-氯苯基)甲基]-2-乙氧基二苯甲酮 (1) 的合成

在一只干燥的 500 mL 圆底烧瓶中加入 5-溴-2-

氯-4'-乙氧基二苯甲烷 (32.56 g, 100 mmol)、苯甲酰氯 (15.46 g, 110 mmol), 以 300 mL 干燥的 CH_2Cl_2 溶解, 冰水浴冷却下搅拌。往上述混合物中慢慢分批加入无水 AlCl_3 (17.33 g, 130 mmol), 加完后反应混合物继续在冰水浴冷却下搅拌 0.5 h, 而后在室温下搅拌 3 h, TLC 检测发现反应完成。

搅拌下将反应混合物小心地慢慢倒入 500 mL 冰水中, 搅拌 10 min, 分出有机相, 水相再用 100 mL CH_2Cl_2 萃取 1 次。合并有机相, 依次用 100 mL 3% 稀盐酸和 100 mL 5% 氯化钠溶液各洗涤 1 次, 无水 Na_2SO_4 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 得棕红色油状物, 为化合物 1 和 2 的混合物, 不用纯化, 可以直接用于下一步反应。

上述所述化合物 1 和 2 的混合物溶于 200 mL 干燥的 DMF 中, 室温下搅拌, 加入 EtBr (10.90 g,

100 mmol)、KI (8.30 g, 50 mmol) 和 K_2CO_3 (20.73 g, 150 mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应基本完成。

反应混合物在搅拌下倒入 800 mL 冰水中, 搅拌 1 min, 用 CH_2Cl_2 (200 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 5%氯化钠溶液 (300 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 得棕红色油状物, 为化合物 1 的粗品, 硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (1:25) 洗脱纯化, 得到化合物 1 的纯品。白色固体 34.81 g, 合并收率 81%。mp 67.5~68.5 °C。分子式为 $C_{21}H_{19}BrClO_2$; ESI-HR-MS m/z : 429.025 6 [$M(^{79}Br) + H$] $^+$; 431.023 6 [$M(^{81}Br) + H$] $^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.62~7.65 (3H, m, Ar-H), 7.60 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.44~7.50 (3H, m, Ar-H), 7.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.35 (1H, dd, $J=2.2$ 、8.6 Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 4.04 (2H, s, Ar_2CH_2), 3.93 (2H, q, $J=6.9$ Hz, OCH_2), 0.92 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3)。

2.2 3'-苄基-5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷 (3) 的合成

在一只干燥的 500 mL 圆底烧瓶中加入化合物 2 (34.38 g, 80 mmol) 和 Et_3SiH (18.60 g, 160 mmol), 以 200 mL 干燥的 CH_2Cl_2 溶解。混合物在冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加 $BF_3 \cdot Et_2O$ (11.35 g, 80 mmol), 滴加完毕后反应混合物在氮气气氛中室温下搅拌过夜, 而后升温回流 3 h, TLC 检测反应完成。

反应混合物冷却到室温, 再继续使用冰水浴冷却, 慢慢滴加饱和 $NaHCO_3$ 溶液 150 mL, 滴加完毕后, 所得混合物在室温下继续搅拌 30 min。分出有机相, 水相再用 100 mL CH_2Cl_2 萃取。合并有机相, 用 100 mL 5%氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 得浅黄色油状物, 即为化合物 3 的粗品, 硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (1:40) 洗脱纯化, 得到化合物 3 的纯品。白色固体 28.60 g, 收率 86%, mp 53.5~54.5 °C。ESI-HR-MS m/z : 432.072 8 [$M(^{79}Br) + H$] $^+$; 434.069 7 [$M(^{81}Br) + NH_4$] $^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.35~7.44 (3H, m, Ar-H), 7.11~7.25 (5H, m, Ar-H), 7.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 6.97 (1H, dd, $J=2.0$ 、8.4 Hz, Ar-H), 6.85 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 3.95 (2H, q, $J=6.8$ Hz, OCH_2),

3.92 (2H, s, Ar_2CH_2), 3.84 (2H, s, Ar_2CH_2), 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3)。

2.3 2,3,4-三-*O*-苄基-1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苄基]-1,6-二脱氧- β -*D*-吡喃葡萄糖 (5) 的合成

在一只干燥的 500 mL 圆底烧瓶中加入化合物 3 (24.95 g, 60 mmol)、干燥 THF 200 mL, 氮气吹扫后用橡胶软塞封口, 在液氮-乙醇中冷却到-78 °C, 启动电磁搅拌。用注射器往烧瓶中慢慢滴加 1.6 mol/L n -BuLi 的正己烷 (37.5 mL, 60 mmol) 溶液, 滴加完毕后反应混合物在该温度下继续搅拌 1 h。再用注射器往烧瓶中慢慢滴加含 2,3,4-三-*O*-苄基-6-脱氧-*D*-吡喃葡萄糖酸内酯 (25.95 g, 60 mmol) 的干燥 THF 溶液 100 mL, 滴加完毕后反应混合物在该温度下继续搅拌 1 h。最后再用注射器往烧瓶中慢慢滴加含甲磺酸 (17.30 g, 180 mmol) 的 MeOH 溶液 50 mL, 滴加完毕后反应混合物在室温下搅拌过夜, TLC 显示反应完成。

反应混合物倾倒入 800 mL 冰水中, 搅拌, CH_2Cl_2 (200 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用 200 mL 5%氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 得深黄色油状物, 即为化合物 4 的粗品, 不用纯化, 直接用于下一步反应。

将上述化合物 4 的粗品溶于 200 mL 干燥 CH_2Cl_2 中, 并加入 Et_3SiH (13.95 g, 120 mmol)。所得混合物冷却到-30 °C 并搅拌, 慢慢滴加 $BF_3 \cdot Et_2O$ (8.52 g, 60 mmol), 滴加完毕后反应混合物在氮气气氛中室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物使用冰水浴冷却, 搅拌下慢慢滴加饱和 $NaHCO_3$ 溶液 100 mL, 滴加完毕后, 所得混合物在室温下继续搅拌 30 min。分出有机相, 水相再用 100 mL CH_2Cl_2 萃取。合并有机相, 用 100 mL 5%氯化钠溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 得红色油状物, 即为化合物 5 的粗品, 硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (1:10) 洗脱纯化, 得到化合物 5 的纯品。白色固体 36.16 g, 收率 80% (从化合物 3 开始计算), mp 67~68 °C; 分子式为 $C_{49}H_{49}ClO_5$, ESI-HR-MS m/z : 770.361 0 [$M + NH_4$] $^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.39 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 7.24~7.35 (12H, m, Ar-H), 7.08~7.21 (8H, m, Ar-H), 7.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 6.88 (1H, dd, $J=2.0$ 、8.4 Hz, Ar-H), 6.81 (2H, d, $J=6.8$ Hz, Ar-H), 6.72

(1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 4.81 (1H, d, $J=11.6$ Hz, ArCH), 4.79 (2H, s, Ar₂CH₂), 4.66 (1H, d, $J=11.2$ Hz, ArCH), 4.32 (1H, d, $J=10.8$ Hz, ArCH), 4.21 (1H, d, $J=9.6$ Hz, sugar-H₁), 3.87~3.98 (4H, m, CH₂CH₃、ArCH×2), 3.74~3.76 (3H, m, Ar₂CH₂、ArCH), 3.69 (1H, t, $J=8.8$ Hz, sugar-H), 3.43~3.54 (2H, m, sugar-H×2), 3.26 (1H, t, $J=9.0$ Hz, sugar-H), 1.24 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH₂CH₃), 1.20 (3H, d, $J=6.0$ Hz, CHCH₃)。

2.4 2,3,4-三-*O*-乙酰基-1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-*D*-吡喃葡萄糖 (7) 的合成

在一只干燥的 500 mL 圆底烧瓶中加入化合物 5 (30.13 g, 40 mmol)、苯甲醚 300 mL, 在 -10 °C 冷却下搅拌。慢慢分批加入无水 AlCl₃ (26.67 g, 200 mmol), 加完后反应混合物在室温下再搅拌 1 h, TLC 检测发现反应完成。

搅拌下将反应混合物小心地慢慢倒入 800 mL 冰水中, 搅拌, 用 CH₂Cl₂ (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用 3% 稀盐酸 100 mL 和 5% 氯化钠溶液 300 mL 各洗涤 1 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥。在旋蒸仪上先在水泵真空度下蒸除 CH₂Cl₂, 然后在油泵真空度下继续蒸除苯甲醚, 所得残余物即为化合物 6 的粗品, 不用纯化, 可以直接用于下一步反应。

上述所得的 6 的粗品溶于 200 mL 吡啶中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加醋酸酐 150 mL, 滴加完毕后再加入 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 2.00 g, 然后在室温下搅拌过夜, TLC 检测发现反应完成。

反应混合物在搅拌下倒入 800 mL 冰水中, 搅拌 3 h, 用 CH₂Cl₂ (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用 5% 稀盐酸 (300 mL×2) 和 5% 氯化钠溶液 300 mL 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 所得残余物即为化合物 7 的粗品, 硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (1:4) 洗脱纯化, 得到化合物 7 的纯品。白色固体, 16.57 g, 收率 68% (从 5 开始计算), mp 75~77 °C; 分子式为 C₃₄H₃₇ClO₈, ESI-HR-MS, m/z : 626.252 5 [M+NH₄]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H), 7.13~7.25 (7H, m, Ar-H), 7.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 6.90 (1H, dd, $J=1.8$ 、8.2 Hz, Ar-H), 6.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 5.26 (1H, t, $J=9.4$ Hz, sugar-H), 4.94 (1H, t, $J=9.8$ Hz, sugar-H), 4.83 (1H, t, $J=9.6$ Hz, sugar-H), 4.56 (1H, d, $J=9.6$ Hz, sugar-H₁),

3.88~3.96 (4H, m, CH₂CH₃、Ar₂CH₂), 3.82~3.86 (3H, m, sugar-H、Ar₂CH₂), 2.03 (3H, s, COCH₃), 1.92 (3H, s, COCH₃), 1.64 (3H, s, COCH₃), 1.26 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH₂CH₃), 1.12 (3H, d, $J=6.0$ Hz, CHCH₃)。

2.5 1-[3-(3-苄基-4-乙氧基苄基)-4-氯苯基]-1,6-二脱氧-β-*D*-吡喃葡萄糖 (6) 的合成

在一只 500 mL 的圆底烧瓶中加入化合物 7 (15.23 g, 25 mmol) 和甲醇 150 mL, 搅拌下升温至回流, 慢慢加入 30% NaOH 溶液 20 mL, 加完后继续回流 30 min, TLC 显示反应完成。

反应混合物稍冷后倒入 500 mL 冰水中, 搅拌, 用浓盐酸调节 pH 值至 8, 用 CH₂Cl₂ (200 mL×3) 萃取。合并有机相, 用 5% 氯化钠溶液 300 mL 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。在旋蒸仪上蒸除溶剂, 所得残余物即为化合物 6 的粗品, 硅胶柱色谱分离, 醋酸乙酯-石油醚 (2:1) 洗脱纯化, 得到化合物 6 的纯品。白色泡沫状固体 10.26 g, 收率 85%, 质量分数 98.48%。本合成路线的总收率为 32%。分子式为 C₂₈H₃₁ClO₅, ESI-HR-MS m/z : 500.220 2 [M+NH₄]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.11~7.25 (7H, m, Ar-H), 7.04 (1H, s, Ar-H), 6.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 6.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz, Ar-H), 4.97 (1H, d, $J=5.2$ Hz, OH), 4.92 (1H, d, $J=4.4$ Hz, OH), 4.79 (1H, d, $J=5.6$ Hz, OH), 3.88~3.98 (5H, m, sugar-H、Ar₂CH₂、CH₂CH₃), 3.83 (2H, s, Ar₂CH₂), 3.25~3.29 (1H, m, sugar-H), 3.20~3.24 (1H, m, sugar-H), 3.09~3.15 (1H, m, sugar-H), 2.90~2.96 (1H, m, sugar-H), 1.27 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH₃), 1.15 (3H, d, $J=6.0$ Hz, CHCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 154.58, 140.88, 139.61, 137.85, 131.79, 130.92, 130.60, 130.43, 129.09, 128.59, 128.07, 127.40, 127.08, 125.61, 111.71, 80.73, 78.00, 75.78, 75.51, 74.85, 63.19, 37.61, 35.56, 18.20, 14.65。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 421, 3 060, 3 027, 1 607, 1 500, 1 476, 1 448, 1 387。

3 讨论

在前期的工作中使用 HPLC-MS 确定了该杂质的结构后, 本课题组对该化合物的逆合成路线进行分析, 见图 3。

根据上述提出的逆合成路线, 本课题组设计了该化合物的合成路线, 见图 2。首先尝试了将 5-溴-

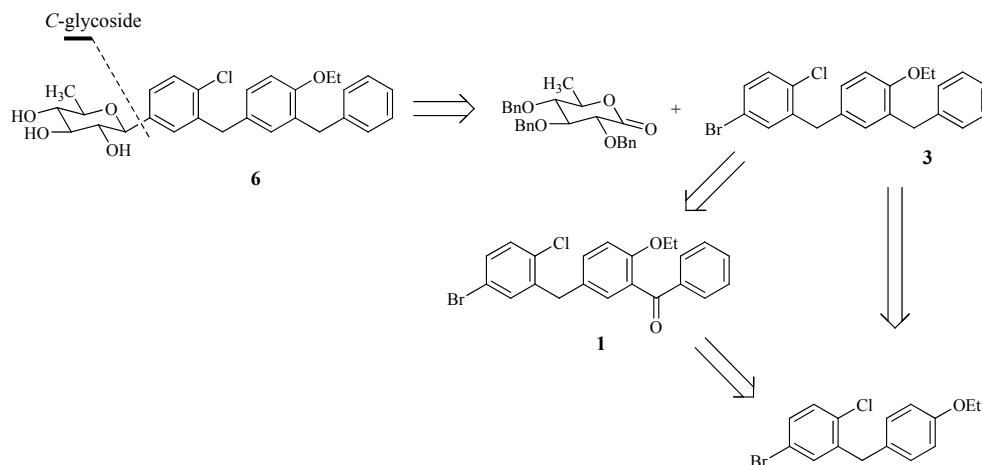


图 3 目标化合物的逆合成分析

Fig. 3 Retrosynthetic analysis of target compound

2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷直接使用溴化苄进行 Friedel-Crafts 烷基化来合成化合物 3。在干燥的 CH_2Cl_2 中使用无水 AlCl_3 作催化剂用 BnBr 在室温下苄基化原料 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷，确实观察到该原料被全部消耗，但是生成的两个主要产物经分离鉴定后均不是期望产物 3。因此改用 Friedel-Crafts 酰基化再还原的策略，见图 2。在无水 AlCl_3 催化下，5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷与 PhCOCl 在 CH_2Cl_2 中 $0\text{ }^\circ\text{C}$ ~室温下反应，顺利得到化合物 1，化合物 1 在 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 催化下使用 Et_3SiH 在室温~回流温度下还原得到化合物 3。需要指出的是，部分化合物 1 在生成后在反应体系中又进一步被催化剂 AlCl_3 脱去乙基而变成了对应的酚 2，因此在反应完成并处理后，实际上获得了化合物 1 和 2 的混合物，该混合物可以不必提纯和分离，而是直接在 DMF 中使用 KI 催化在 K_2CO_3 存在下利用 EtBr 乙基化，将其中的化合物 2 直接转化为化合物 1。通常情况下， AlCl_3 难以将芳基烷基醚中的烷基脱除，但是在该烷基氧基的邻位有羰基的辅助时经常可以^[9-10]，见图 4。

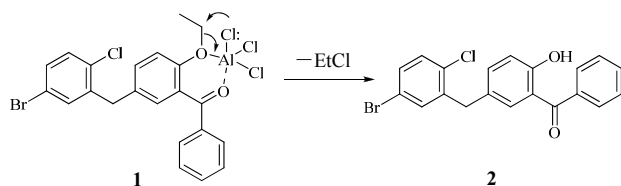


图 4 化合物 1 转化为 2 的机制

Fig. 4 Mechanism of transformation of compound 1 into compound 2

化合物 3 在低温下使用 $n\text{-BuLi}$ 处理，发生 Br-Li 交换，生成的芳基锂与加入的 2,3,4-三-*O*-苄基-6-脱氧-*D*-吡喃葡萄糖酸内酯发生亲核加成，得到的游离半缩酮在 MsOH 催化下与 MeOH 反应得到甲基糖苷 4，化合物 4 为异头物混合物，不用提纯即可直接用于下一步反应。化合物 4 在 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 催化下使用 Et_3SiH 在 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ 下还原得到化合物 5。化合物 5 在苯甲醚中使用 AlCl_3 处理，脱去所有的苄基，得到期望的杂质 6，但是此时得到的化合物 6 中含有很多杂质，很难提纯，因此使用了乙酰化-脱乙酰化的提纯策略：粗品 6 在 DMAP 催化下在吡啶中使用 Ac_2O 乙酰化得到全乙酰化物 7，化合物 7 经过柱色谱分离和结晶提纯后使用 30% NaOH 在回流的 MeOH 中脱去所有的乙酰基，得到纯度较高的期望化合物 6。该合成路线的总产率为 32%。

尽管苯甲酰氯在对 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷进行 Friedel-Crafts 酰基化时， EtO 的定位效应和取代基的空间位阻均一致地预测苯甲酰基会优先进攻 EtO 邻位，但是为了进一步证明这种区域选择性，对化合物 1 和 6 进行了 NOESY 测试，结果证明苯甲酰氯在对 5-溴-2-氯-4'-乙氧基二苯甲烷进行 Friedel-Crafts 酰基化时苯甲酰基确实连接到了 EtO 的邻位，即最终产物 6 中的 Bn 确实在 EtO 的邻位，符合前面理论的预期。化合物 1 和 6 的 NOESY 见图 5。上述结果也进一步证实了该杂质为 tianagliflozin 的三苄基醚在使用 AlCl_3 脱苄基^[6]的过程中 tianagliflozin 远端苯环被脱下的苄基正离子 Friedel-Crafts 烷基化所产生的副产物。

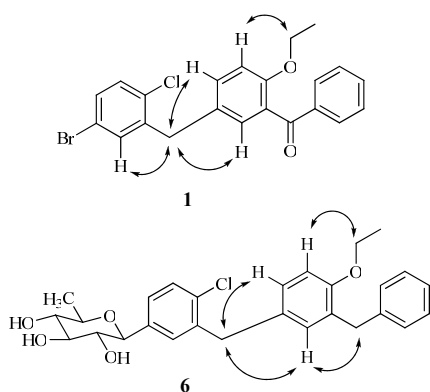


图5 化合物1和6的NOESY

Fig. 5 NOESY of compounds 1 and 6

参考文献

- [1] Washburn W N. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2 [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(7): 1785-1794.
- [2] Diamant M, Morsink L M. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy [J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 917-918.
- [3] Bouchie A. SGLT2 inhibitors enter crowded diabetes space [J]. *Nat Biotech*, 2013, 31(6): 469-470.
- [4] 王小彦, 王玉丽, 徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 42-45.
- [5] Zhang L Y, Wang Y L, Xu H Q, *et al.* Discovery of 6-deoxydapagliflozin as a highly potent sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Med Chem*, 2014, 10(3): 304-317.
- [6] Shi Y H, Xu H Q, Liu B N, *et al.* A facile synthesis of 6-deoxydapagliflozin [J]. *Monatsh Chem*, 2013, 144(12): 1903-1910.
- [7] 刘冰妮, 徐华强, 张铃钰, 等. Tianagliflozin 与 L-脯氨酸的共结晶研究 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(6): 838-841.
- [8] Meng M, Ellsworth B A, Nirschl A A, *et al.* Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [9] 邵 华, 高云龙, 楼袁媛, 等. 含反式环己烷结构的 C-葡萄糖苷类 SGLT2 抑制剂的设计, 合成与降血糖活性研究 [J]. *有机化学*, 2011, 31(6): 836-842.
- [10] Parker K A, Petraitis J J. Synthesis of ansamycins: an approach to the naphthoquinone portion of the rifamycins and streptovaricins [J]. *Tetrahedron Lett*, 1981, 22(5): 397-400.