

# 恩格列净关键中间体的合成工艺优化

江灵波<sup>1</sup> 徐龙<sup>2</sup> 吴窈窕\*<sup>1</sup> 刘丛峰<sup>2</sup> 严根富<sup>2</sup>

1.浙江日出药业有限公司 浙江 宁波 315203

2.台州达辰药业有限公司 浙江 临海 317016

**摘要:** 本文对恩格列净关键中间体((S)-3-(4-(2-氯-5-碘苯基)苯氧基)四氢呋喃(1))的合成工艺进行了优化研究。以5-碘-2-氯苯甲酸(2)为原料,经酰氯化、傅克酰基化、取代反应、还原反应后得目标产物,总收率80.1%,纯度99.5%。本工艺优化研究以工业化生产为目的,工艺过程中所用试剂均为便宜易得,具有稳定商业化供应的产品,各步反应条件相对温和,易于放大生产操作。

**关键词:** 恩格列净; 工艺优化; 傅克酰基化; (S)-3-(4-(2-氯-5-碘苯基)苯氧基)四氢呋喃

## Study on Optimization of Synthesis Process of Empagliflozin Key Intermediate

Lingbo Jiang<sup>1</sup>, Long Xu<sup>2</sup>, Youdi Wu\*<sup>1</sup>, Congfeng Liu<sup>2</sup>, Genfu Yan<sup>2</sup>

1.Zhejiang Sunrise Pharmaceutical Co., Ltd. Zhejiang Ningbo 315203;

2.Taizhou Dachen Pharmaceutical Co., Ltd. Zhejiang Taizhou 317016

**Abstract:** The synthesis process of Empagliflozin key intermediate ((S)-3-(4-(2-chloro-5-iodobenzyl)phenoxy)tetrahydrofuran) was optimized in this paper. The target product was obtained from 5-iodo-2-chlorobenzoic acid by acyl chlorination, Friedel-Crafts Acylation, substitution reaction and reduction reaction. The total yield was 80.1% and the purity was 99.5%. This process optimization study is for the purpose of industrial production, the reagents used in the process are cheap and easy to obtain with stable commercial supply, reaction conditions of each step are mild, easy to scale up production operation.

**Keywords:** Empagliflozin; Optimization of Synthesis Process; Friedel-Crafts Acylation; (S)-3-(4-(2-chloro-5-iodobenzyl)phenoxy)tetrahydrofuran

恩格列净(Empagliflozin)是一种有效的选择性SGLT-2抑制剂,由勃林格殷格翰公司和礼来公司合作研发,于2014年5月首次被欧洲药品管理局批准上市,它是唯一的一个可降低心血管并发症、心血管死亡风险的口服2型糖尿病药,与其它降糖药相比,它具有同等或更好的疗效,且副作用却更小,同时,恩格列净不仅可以单用,还可以和其他降糖药联合使用,效果比单独用常规降糖药更好。

恩格列净(CAS号:864070-44-0)的化学名为(1S)-1,5-脱水-1-(4-氯-3-{4-[(3S)-四氢呋喃-3-氧基]苄基}苯基)-D-葡萄糖醇,近年来国内外对其合成方法的研究已有不少<sup>[4]</sup>,但工艺路线基本与勃林格殷格翰公司和礼来公司合作开发的路线大同小异<sup>[1,5]</sup>,需要先制备一个关键中间体(S)-3-(4-(2-氯-5-卤代苯基)苯氧基)四氢呋喃或类似物,再与保护基D-葡萄糖酸内酯结合得到产品。

从目前国内外的文献报道,以及恩格列净生产厂家(包括勃林格殷格翰公司)的选择工艺路线来看,(S)-3-(4-(2-氯-5-卤代苯基)苯氧基)四氢呋喃是制备恩格列净非常重要的关键中间体。Xiao-jun Wang等人<sup>[1]</sup>在2014年报道了以5-卤-2-氯苯甲酸(2)为原料,经过酰氯化、傅克酰基化、取代反应、还原反应制备目标产物(1)的方法,该路线方法

各步收率均较高,反应条件温和,利于产业化生产;Hrapchak M<sup>[2]</sup>等人在2014年报道了以5-溴-2-氯苯为原料,经过取代反应、水解反应、酰氯化反应得到5-溴-2-氯苯甲酰氯,再与(S)-3-羟基-四氢呋喃经苯酚醚化得到的(S)-3-苯氧基-四氢呋喃发生傅克酰基化反应、还原后得到目标产物的方法,该路线方法存在收率过低的问题,产业化生产成本竞争力不足;石克金等人<sup>[3]</sup>在2018年报道了以苯酚为原料,与(S)-3-羟基-四氢呋喃反应生成(S)-3-苯氧基-四氢呋喃,再与5-碘-2-氯溴苯发生傅克烷基化反应得到目标产物的方法,该路线方法步骤较短,但所用的原料5-碘-2-氯溴苯商业化供应商较少,价格也较昂贵,且傅克烷基化反应所产生的副产物也较多,不利于产品质量控制,不利于产业化生产。

因此,本文参考Xiao-jun Wang等人报道的工艺路线(见图1)进行合成工艺优化,以降低生产成本,利于后续产业化生产。该工艺路线氯化反应采用了草酰氯作为氯化试剂,虽然草酰氯在这里具有较好的反应特性,但其价格也相对较贵,为氯化亚砷价格的几十倍,本文计划利用氯化亚砷来进行氯化反应,并达到原有反应效果。取代反应采用的叔丁醇钾碱性过强,使反应过程中易产生异构化副产物,且叔丁醇钾价格也较贵,为甲醇钠价格的十倍左右。还原反应采用的

还原试剂 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷理论上具有更好的选择性,然而实际还原产物中存在较多副产物杂质,本文计划采用硼氢化钠来进行还原。

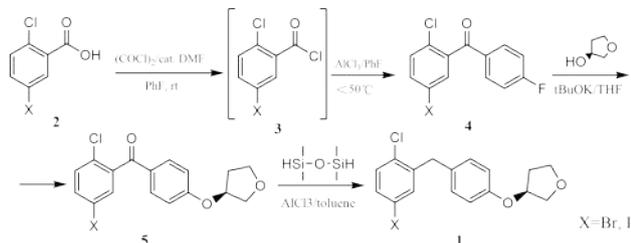


图 1

## 1 实验部分

### 1.1 主要原料

99% 5-碘-2-氯苯甲酸自恒升德康(南京)医药科技有限公司采购, 99.8% DMF、99%氯化亚砷、99.9%二氯甲烷、98%三氯化铝、99.0%四氢呋喃、98%硼氢化钠自上海阿拉丁生化科技股份有限公司采购, 99%氟苯、99%(S)-3-羟基四氢呋喃自上海乔木化学科技有限公司采购。

### 1.2 仪器与设备

GS12-2 型电子恒速搅拌器, 集热式恒温加热磁力搅拌器, SHZ-D(III)循环水式真空泵, 温精密恒温循环槽, RE-2000B 旋转蒸发仪, 乐祺 CN-HZC5002 型电子天平, 岛津 SPD-20A 液相色谱仪

### 1.3 实验过程

#### 1.3.1 酰化-傅克工序

洁净反应釜中加入 5-碘-2-氯苯甲酸(2) 100g, 二氯甲烷 500ml, DMF 3g, 降温至 0~5°C, 滴加氯化亚砷 110g, 滴毕, 升温至回流, 保温反应 3 小时, 中控原料反应完, 浓缩至基本无馏分流出, 加入 200ml 氟苯搅拌溶清, 降温至 20°C, 控制温度 20~30°C, 缓慢投入三氯化铝 66g, 投毕, 继续保温反应至中控原料完全反应, 反应液滴入 500ml 5%冰盐酸水中, 分别用 400ml 二氯甲烷提取分层两次, 有机层用饱和碳酸钠水溶液碱洗至 pH≥7, 分层, 浓缩至无馏分流出, 加入 300ml 乙醇, 700ml 水, 搅拌, 冷却至 0°C 析出大量固体, 过滤, 烘干, 得到白色至类白色固体粉末(2-氯-5-碘苯基)(4-氟苯基)甲酮(4), 收率 96.3%, HPLC 纯度 98.5%;

#### 1.3.2 醚化工序

洁净反应釜中加入(S)-3-羟基四氢呋喃 45g, 四氢呋喃 400ml, 搅拌, 降温至 0°C, 再分批缓慢投入甲醇钠 55g, 投毕, 加入 4 124g, 升温至 70°C 保温反应至中控原料完全反应, 反应液用盐酸调节 pH 至 6~7, 浓缩至无馏分流出, 加

入 150ml 乙酸乙酯与 430ml 己烷, 搅拌升温至溶清后, 降温至 -10°C 析出大量固体, 过滤, 烘干得固体粉末产品 5 135g, 收率 92.1%, HPLC 纯度 97.9%;

#### 1.1.3 还原工序

洁净反应釜中加入四氢呋喃 700ml, 5 135g, 降温至 0~5°C, 分三批加入硼氢化钠 24g, 加毕, 继续反应 2 小时, 再控制 0~5°C 缓慢加入三氯化铝 169g, 升温至回流反应至中控原料完全反应, 降温至 20~25°C, 控温 20~25°C 将反应液滴加至 350g 10% 盐酸水溶液中, 滴加完毕, 继续搅拌 20 分钟, 分层, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤至 pH≥7, 分层, 浓缩至无馏分流出, 加入 150ml 乙腈和 1000ml 己烷, 搅拌升温至溶清后, 再降温至 -10°C 析出大量固体, 过滤, 烘干得固体粉末产品 1 106g, 收率 90.3%, HPLC 纯度 99.3%。

## 2 结果与讨论

从实验结果来看, 采用氯化亚砷作为氯化试剂, 氯化反应能够很好地进行, 产品收率达到 96.3%, 醚化工序采用甲醇钠作为拔氢碱, 收率为 92.1%; 反应收率比叔丁醇钾的 80~87% 反应要高, 转化率更好; 还原反应采用硼氢化钠作为还原剂, 反应产物的纯度能达到 99.3%, 且收率也能达到 90% 以上。氯化亚砷与甲醇钠作为廉价易得的化工原料, 在产业化生产的成本控制上具有较大的优势, 而硼氢化钠的使用成本虽然与四甲基二硅氧烷相近, 但反应得到的产品纯度较高, 对于产品质量控制具有较大的优势。

## 参考文献

- [1]. Xiao-jun Wang, Li Zhang, Denis Byrne, et al. Efficient Synthesis of Empagliflozin, an Inhibitor of SGLT-2, Utilizing an AlCl<sub>3</sub>-Promoted Silane Reduction of a β-Glycopyranoside[J], Organic Letters, 2014, 16,4090-4093.
- [2]. Matt Hrapchak, Bachir Latli,\* Xiao-Jun Wang, et al. Synthesis of empagliflozin, a novel and selective sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, labeled with carbon-14 and carbon-13[J], J. Label Compd. Radiopharm 2014, 57, 687-694.
- [3]. 石克金, 陈林, 李江红, 等. 恩格列净合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8),1100-1103.
- [4]. 曲颖, 吴敬德. 恩格列净合成路线图解[J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27(1), 84-86.
- [5]. 石克金, 陈林, 李江红, 刘崑, 等. 依帕列净的合成工艺研究[J]. 化学研究与应用, 2016, 28(11), 1617-1621.