



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113372221 A

(43) 申请公布日 2021.09.10

(21) 申请号 202110007984.6

(22) 申请日 2021.01.05

(71) 申请人 北京富盛嘉华医药科技有限公司
地址 100029 北京市朝阳区惠新东街4号27
层2708室

(72) 发明人 刘丽莉 袁志法 户超群 史宏伟
王丹 杨文

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 杜仙

(51) Int.Cl.

C07C 69/675 (2006.01)

C07C 67/313 (2006.01)

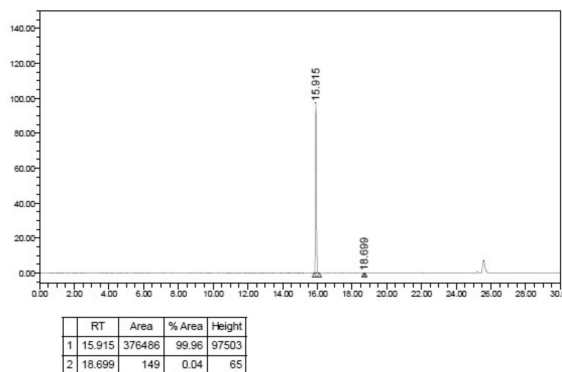
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

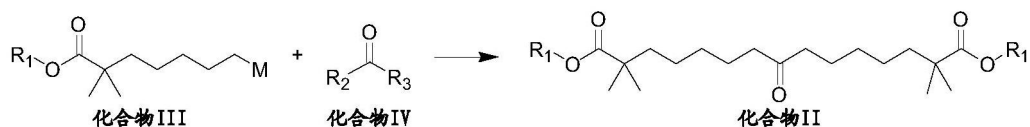
一种8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的
合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种制备8-羟基-2,2,14,14-四
甲基十五烷二酸的合成方法,其包括将化合物
III和化合物IV经加成反应得到化合物II的步
骤。该方法原料价廉易得,步骤短,可大幅降低生
产成本;操作简单,便于工业化生产;各步反应产
物质量可控,所得产品纯度高,单杂小。



1. 一种制备8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的方法,其包括将化合物III和化合物IV经加成反应得到化合物II的步骤:



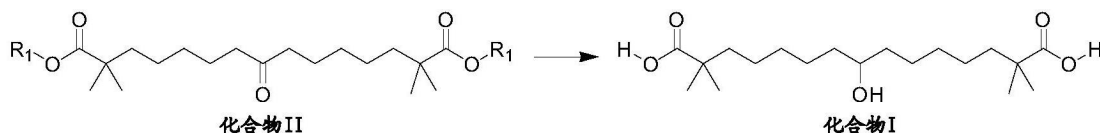
其中,

R_1 选自烷基、烯基、环烷基、芳基以及杂环基;优选地, R_1 选自 C_{1-6} 烷基,例如甲基或乙基;
M为金属(例如镁、铜、锌、汞、锂、银、铬或钼)或卤化金属;优选地,M为溴化锌;

R_2 和 R_3 各自独立地为卤素或者含有氧、硫或氮的离去基团;优选地,化合物IV选自光气及其衍生物(例如三光气)和1,3-二甲氧基-1,3-二甲基脲;

优选地,化合物III和化合物IV的摩尔比例为1:(0.1~0.9);优选为1:(0.4~0.7)。

2. 权利要求1的方法,其进一步包括将式II化合物水解、还原得到所述8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸(化合物I)的步骤:



3. 权利要求2的方法,所述化合物I经下述方法纯化:

将化合物I溶解在有机溶剂中,加入碱与之成盐,加热到40~90℃,然后再降温至10~20℃析晶,收集晶体并将其溶解在水中,用酸调节pH值至1~2析出产品,过滤;

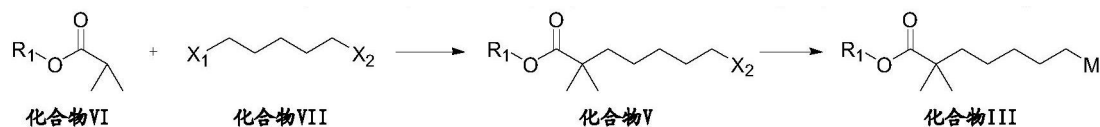
优选地,所述溶剂选自环己基甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正庚烷、环己烷、正己烷、石油醚、乙醚、丙酮、甲苯、乙醇、甲基乙基酮、醋酸异丙酯、二氯甲烷、水和乙腈中的一种或几种;优选地,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸铯、氢氧化钙、甲基苄胺、苄胺、三乙胺、二异丙基乙胺、环己胺和二环己胺;

优选地,所述化合物I经下述方法纯化:将化合物I溶于甲基叔丁基醚中,加入过量的苄胺析晶,收集晶体并将所述晶体加入甲基叔丁基醚中,调节pH至酸性分层,收集有机相,干燥,浓缩得到化合物I。

4. 权利要求1-3任一项的方法,其中所述化合物III通过下述方法制备得到:

(1) 化合物VI和化合物VII经亲核取代反应得到化合物V;

(2) 化合物V和金属或金属卤代物反应得到化合物III;



其中, X_1 和 X_2 为相同或不同的卤素,其余原子或基团如权利要求1中所定义。

5. 权利要求4的方法,在步骤(1)中,将化合物VI和化合物VII在-70℃~10℃(优选-40℃~-30℃)加入有机溶剂和碱的混合物中,室温反应得到化合物V;

优选地,所述有机溶剂选自甲基环己基醚、甲基叔丁基醚、乙醚、异丙醚、甲苯、乙苯、正庚烷和正己烷中的一种或者两种以上的混合物溶剂;优先的有机溶剂为甲苯或四氢呋喃;

优选地,所述碱为二异丙基氨基锂或者二(三甲基硅基)氨基锂;

优选地,化合物VI和化合物VII的摩尔比例为1:(1.2~5.5),优选为1:(1.5~2);

优选地,化合物V经减压蒸馏进行纯化。

6. 权利要求4的方法,在步骤(2)中,将化合物V以及金属或金属卤化物加入有机溶剂中,所得反应体系在室温或加热条件下反应,反应液直接用于后续反应;任选地,向反应体系中加入引发剂,例如碘单质或者1,2-二溴乙烷;

优选地,所述有机溶剂选自甲基环己基醚、甲基叔丁基醚、乙醚和异丙醚;优先为四氢呋喃、乙醚或甲基叔丁基醚;

优选地,所述反应体系在40-100℃反应。

7. 权利要求4-6任一项的方法,将化合物IV在室温加入步骤(2)的反应液中,加热(例如40-100℃)反应得到化合物II;

优选地,化合物II经柱层析纯化。

8. 权利要求1-7任一项的方法,将化合物II在碱性条件下水解得到羧酸盐溶液,例如将式II化合物加入醇、水和碱的体系中水解;优选地,所述醇选自甲醇、乙醇和异丙醇;优选地,所述碱选自氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钾和氢氧化钠;

优选地,将还原剂加入到所述羧酸盐溶液中反应,调节pH至酸性(例如调节pH至1-2)得到化合物I;优选地,所述还原剂选自硼烷、硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾、氰基硼氢化钾、氰基硼氢化钠和四氢化铝锂。

9. 一种提高8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸质量的方法,其包括采用权利要求1-8任一项所述方法制备8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的步骤。

10. 权利要求9的方法,其中制备得到的8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸中单杂在0.5%以下、0.4%以下、0.3%以下、0.2%以下、0.1%以下、0.09%以下、0.08%以下、0.07%以下、0.06%以下、0.05%以下、0.04%以下、0.03%以下、0.02%以下或0.01%以下。

一种8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的合成方法

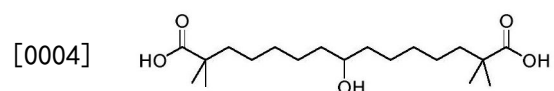
技术领域

[0001] 本发明属于化学合成领域,具体涉及一种8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的合成方法。

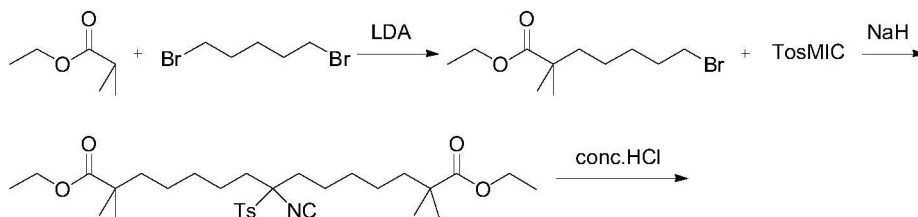
背景技术

[0002] 8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸(Bempedoic Acid),简称为ETC-1002,是一种新型的ATP柠檬酸裂解酶(ACL)抑制剂。其由Esperion Therapeutic Inc公司首次开发上市,是一种非常重要的非他汀类降血脂药物。与他汀类药物相同,均是通过调节LDL-C水平来达到降低血脂和其他心血管疾病风险的目的。

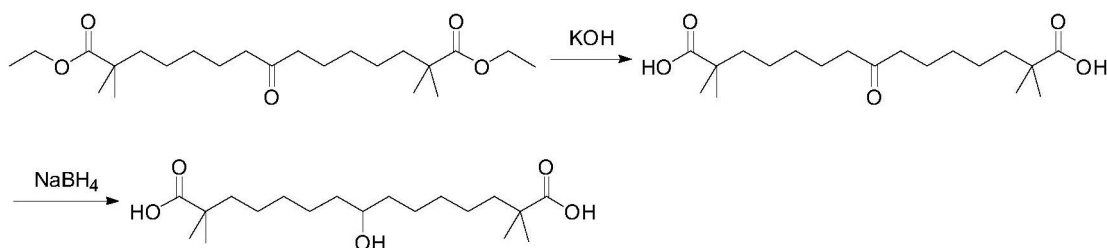
[0003] Bempedoic Acid结构如下:



[0005] 现有技术中报道了下述Bempedoic Acid的合成方案:

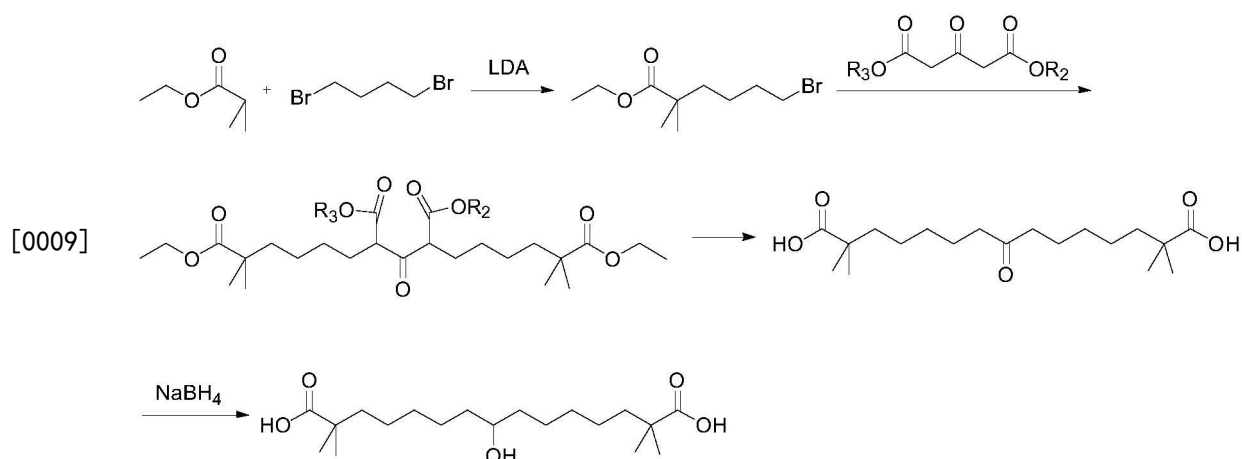


[0006]



[0007] 该方案以异丁酸乙酯和1,5-二溴戊烷为起始原料,经过与LDA反应后得到7-溴-2,2-二甲基庚酸乙酯;然后再与对甲基苯磺酰甲基异脒(Tosmic),浓盐酸反应得到8-氧代-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸二乙酯;得到的乙酯在乙醇和水的体系中碱解,酸化后得到8-氧代-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸;最后将底物用硼氢化钠还原即可得到目标产物Bempedoic Acid。该途径中使用到了气味大且易致敏的原料 Tosmic,对工厂生产工人的危害比较大;而且在盐酸水解步骤中可能会产生基因毒性杂质(对甲基苯磺酰衍生物),对API的精制要求比较高。

[0008] 另有现有技术提到了如下合成途径:

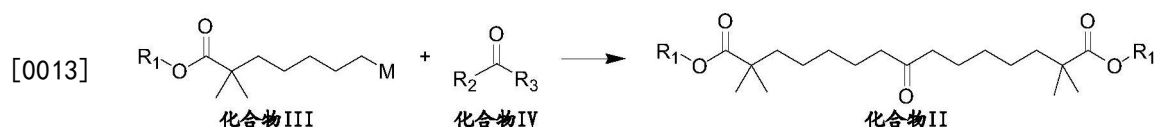


[0010] 该途径中以异丁酸乙酯和1,4-二溴丁烷为初始原料,在LDA作用下得到6-溴-2,2-二甲基己酸乙酯;然后6-溴-2,2-二甲基己酸乙酯在碱存在下与1,3-丙酮二羧酸二乙酯反应,进而通过脱羧反应后得到8-氧代-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸;再经硼氢化钠还原后得到 Bempedoic Acid。然而这种方法中用到的原料1,3-二酮二羧酸二乙酯本身会有不同的同分异构体,导致下游产品中会有多种同分异构体;且在脱羧的过程中由于有4个羧基,导致产生的杂质数量很多,无形中增加了分析部门的工作量,且生产不便。

发明内容

[0011] 针对现有工艺中存在的问题,本发明提供了一种Bempedoic Acid的新合成方案,该方案原料价廉易得,步骤短,可大幅降低生产成本;操作简单,便于工业化生产;各步反应产物质量可控,所得产品纯度高,单杂小。

[0012] 具体地,本发明提供一种制备8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的方法,其包括将化合物III和化合物IV经加成反应得到化合物II的步骤:



[0014] 其中,

[0015] R_1 选自烷基、烯基、环烷基、芳基以及杂环基;

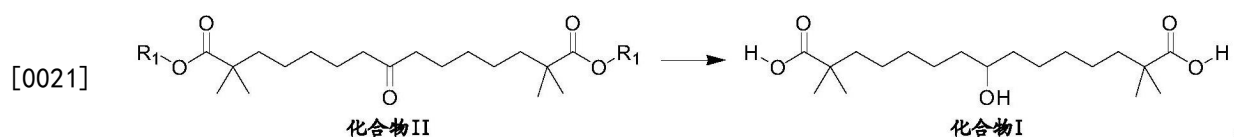
[0016] M为金属或卤化金属;

[0017] R_2 和 R_3 各自独立地为卤素或者含有氧、硫或氮的离去基团。

[0018] 在一些实施方案中, R_1 选自 C_{1-6} 烷基,例如甲基或乙基。在一些实施方案中,所述金属为镁、铜、锌、汞、锂、银、铬或钯。在一些实施方案中,化合物III为 $R_1-O-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-ZnBr$ 。在一些实施方案中,化合物IV选自光气及其衍生物(例如三光气)和1,3-二甲氧基-1,3-二甲基脲。

[0019] 在一些实施方案中,化合物III和化合物IV的摩尔比例为1:(0.1~0.9)。在一些实施方案中,化合物III和化合物IV的摩尔比例为优选1:(0.4~0.7),例如1:0.5。

[0020] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括将式II化合物水解、还原得到所述8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸(化合物I)的步骤:



[0022] 在一些实施方案中,将化合物II在碱性条件下水解得到相应的羧酸盐溶液,例如将式II化合物加入醇、水和碱的体系中水解。在一些实施方案中,所述醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。在一些实施方案中,所述碱选自氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化钾和氢氧化钠。

[0023] 在一些实施方案中,将还原剂加入到上述羧酸盐溶液中反应,调节pH至酸性(例如调节pH至1-2)得到化合物I。在一些实施方案中,所述还原剂选自硼烷、硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾、氰基硼氢化钾、氰基硼氢化钠和四氢化铝锂。

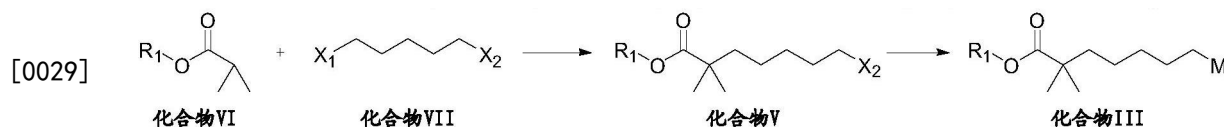
[0024] 在一些实施方案中,所述化合物I经下述方法纯化:将化合物I溶解在有机溶剂中,加入碱与之成盐,加热到40-90℃,然后再降温至10-20℃析晶,收集晶体并将其溶解在水中,用酸调节pH值至1-2析出产品,过滤。在一些实施方案中,所述溶剂选自环己基甲醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环、异丙醇、正丁醇、异丁醇、正庚烷、环己烷、正己烷、石油醚、乙醚、丙酮、甲苯、乙醇、甲基乙基酮、醋酸异丙酯、二氯甲烷、水和乙腈中的一种或几种。在一些实施方案中,所述碱选自氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化锂、碳酸铯、氢氧化钙、甲基苄胺、苄胺、三乙胺、二异丙基乙胺、环己胺和二环己胺。

[0025] 在一些实施方案中,所述化合物I经下述方法纯化:将化合物I溶于甲基叔丁基醚中,加入过量的苄胺析晶,收集晶体并将所述晶体加入甲基叔丁基醚中,调节pH至酸性分层,收集有机相,干燥,浓缩得到化合物I。

[0026] 在一些实施方案中,其中所述化合物III通过下述方法制备得到:

[0027] (1) 化合物VI和化合物VII经亲核取代反应得到化合物V;

[0028] (2) 化合物V和金属或金属卤代物反应得到化合物III;



[0030] 其中, X_1 和 X_2 为相同或不同的卤素,其余原子或基团如前文所述。

[0031] 在一些实施方案中,在步骤(1)中,将化合物VI和化合物VII在-70℃~10℃(优选-40℃~-30℃)加入有机溶剂和碱的混合物中,室温反应得到化合物V。

[0032] 在一些实施方案中,所述有机溶剂选自甲基环己基醚、甲基叔丁基醚、乙醚、异丙醚、甲苯、乙苯、正庚烷和正己烷中的一种或者两种以上的混合物溶剂;优先的有机溶剂为甲苯或四氢呋喃。在一些实施方案中,所述碱为二异丙基氨基锂或者二(三甲基硅基)氨基锂。在一些实施方案中,化合物VI和化合物VII的摩尔比例为1:(1.2~5.5),优选为1:(1.5~2)。在一些实施方案中,化合物V经减压蒸馏进行纯化。

[0033] 在一些实施方案中,在步骤(2)中,将化合物V以及金属或金属卤化物加入有机溶剂中,所得反应体系在室温或加热条件下反应,反应液直接用于后续反应。在一些实施方案中,向反应体系中加入引发剂,例如碘单质或者1,2-二溴乙烷。在一些实施方案中,所述有机溶剂选自甲基环己基醚、甲基叔丁基醚、乙醚和异丙醚;优先为四氢呋喃、乙醚或甲

基叔丁基醚。在一些实施方案中,所述反应体系在40-100℃ 反应。

[0034] 在一些实施方案中,将化合物IV在室温加入步骤(2)的反应液中,加热(例如40-100℃)反应得到化合物II。在一些实施方案中,化合物II经柱层析纯化。

[0035] 在另一个方面,本发明提供一种提高8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸质量的方法,其包括采用权利要求1-8任一项所述方法制备8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸的步骤。

[0036] 在一些实施方案中,本发明制备得到的8-羟基-2,2,14,14-四甲基十五烷二酸中单杂在0.5%以下、0.4%以下、0.3%以下、0.2%以下、0.1%以下、0.09%以下、0.08%以下、0.07%以下、0.06%以下、0.05%以下、0.04%以下、0.03%以下、0.02%以下或0.01%以下。

[0037] 可通过本领域已知方法对各步产品纯度及单杂含量进行检测,例如通过气相色谱或高效液相色谱等。

[0038] 发明的有益效果

[0039] 本发明提供一种Bempedoic Acid的合成方法,该方法原料价廉易得,步骤短,可大幅降低生产成本;操作简单,便于工业化生产;各步反应产物质量可控,所得产品纯度高,单杂小。

[0040] 本发明人通过大量路线和条件筛选发现,相较于格氏试剂或其它金属有机试剂还原加成得到羟基产物而言,本发明通过有机金属试剂化合物III和光气或其衍生物(例如三光气)或1,3-二甲氧基-1,3-二甲基脲反应生成得到羰基化合物II这一路线产物更易纯化、有利于提高产品质量。

附图说明

[0041] 图1显示了实施例2产品7-溴-2,2,2-三甲基-庚酸乙酯GC谱图。

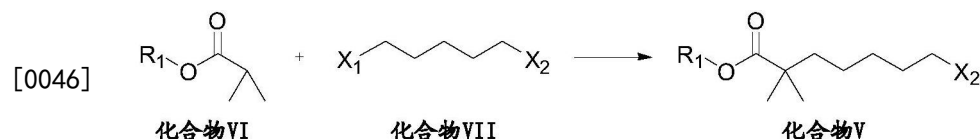
[0042] 图2显示了实施例7产品8-氧代-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸乙酯HPLC谱图。

[0043] 图3显示了实施例9产品8-羟基-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸HPLC谱图。

具体实施方式

[0044] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0045] 第一步



[0047] 实施例1

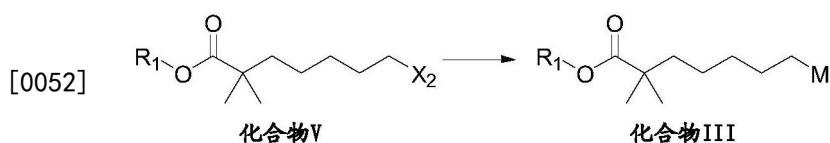
[0048] 在氩气保护下,将430mL的二异丙基胺基锂溶液(2N,0.86mol, 1.0eq.)加入到反应器中,然后降温至-40℃以下。温度稳定后向碱中加入异丁酸乙酯(100g,0.86mol, 1.0eq.)和1,5-二溴戊烷(296.7g, 1.29mol,1.5eq.)的四氢呋喃(100mL)溶液,控制温度

在-40~-30℃之间滴加,滴加结束后保温搅拌1小时后自然升温至20-25℃搅拌反应至结束。反应结束后用稀盐酸调节体系的pH值至6-7,分液,有机相用10%的硫酸钠溶液200*2毫升洗涤两次后干燥脱溶,精馏并收集真空度为1.5T,90-95℃之间的馏分得到127.9g的7-溴-2,2,-二甲基-庚酸乙酯,产品经气相色谱检测纯度大于99.0%,单一杂质小于0.5%,收率为56.1%。

[0049] 实施例2

[0050] 在氩气保护下,将860mL的二异丙基胺基锂溶液(2N,1.72mol, 1.0eq.)加入到反应器中,然后降温至-40℃以下。温度稳定后向碱中加入异丁酸乙酯(200g,1.72mol, 1.0eq.)和1,5-二溴戊烷(791.2g, 3.44mol,2.0eq.)的四氢呋喃(200mL)溶液,控制温度在-40~-30℃之间滴加,滴加结束后保温搅拌1小时后自然升温至20-25℃搅拌反应至结束。反应结束后用稀盐酸调节体系的pH值至6-7,分液,有机相用10%的硫酸钠溶液400*2毫升洗涤两次后干燥脱溶,精馏并收集真空度为1.5T,90-95℃之间的馏分得到306.6g的7-溴-2,2,-二甲基-庚酸乙酯,产品经气相色谱检测纯度大于99.0%,单一杂质小于0.5%,收率为67.2%。GC检测条件:仪器是安捷伦8860,色谱柱为DB-624 30m, 0.53mm, 3.00um;方法设定为初始温度60℃,速率为8℃/分钟,运行时间为32.5分钟。

[0051] 第二步



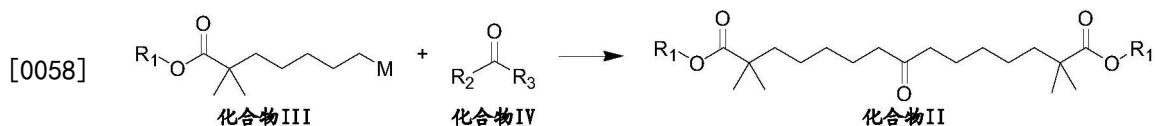
[0053] 实施例3

[0054] 氩气保护下,在反应器中加入100mL无水四氢呋喃,然后将活化的锌粉(6.5g, 0.1mol,1eq.)和两粒碘单质加入到四氢呋喃中。室温下分批将26.5g (0.1mol,1eq.)的7-溴-2,2,-二甲基-庚酸乙酯的四氢呋喃(26.5mL)溶液加入到上述体系中反应,反应结束后7-溴化锌-2,2-二甲基庚酸乙酯的四氢呋喃溶液待用。

[0055] 实施例4

[0056] 氩气保护下,在反应器中加入100mL的无水四氢呋喃和26.5g (0.1 mol,1eq.)的7-溴-2,2-二甲基庚酸乙酯,搅拌下降温至0-5℃。向上述体系中滴加异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(1M,100mL,1eq.),滴加结束后升温至20-25℃,搅拌2小时,然后降温至0℃,并将13.6g (0.1mol,1eq.)无水氯化锌加入到体系中,搅拌2小时后得到的溶液待用。

[0057] 第三步



[0059] 实施例5

[0060] 氩气保护下,将第二步得到的四氢呋喃溶液(0.1mol,1eq.)和1 mol%的四甲基乙二胺加入到反应器中,降温至0-5℃。将光气的四氢呋喃溶液(4.95g,0.5eq.,25mL四氢呋喃)滴加到上述体系中,控制温度不超过10℃,滴加结束后搅拌反应至原料消失。用100mL饱和食盐水将体系淬灭后分层,有机相脱溶浓缩后得到8-氧代-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸乙酯,粗品用硅胶柱分离(硅胶,淋洗液为正庚烷和乙酸乙酯,比例为100:5)提纯后

得到无色油状物产品26.9g,产品经 HPCL检测纯度大于99.5%,单一杂质小于0.1%,收率为67.6%。

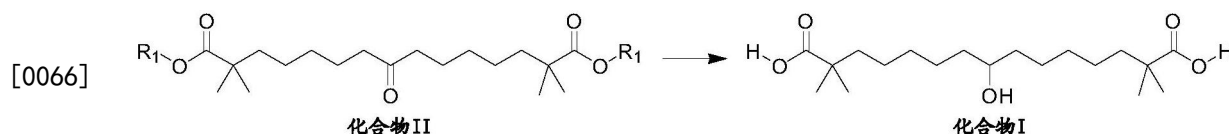
[0061] 实施例6

[0062] 氩气保护下,将第二步得到的四氢呋喃溶液(0.1mol,1eq.)和1 mol%的四甲基乙二胺加入到反应器中,升温至40℃。将三光气的四氢 呋喃溶液(4.95g,0.167eq.,25mL四氢呋喃)滴加到上述体系中,控 制温度不超过60℃,滴加结束后搅拌反应至原料消失。用100mL饱和 食盐水将体系淬灭后分层,有机相脱溶浓缩后得到8-氧代-2,2,14, 14-四甲基-十五烷二酸乙酯,粗品过柱(硅胶,淋洗液为正庚烷和乙酸 乙酯,比例为100:5)分离后得到25.7g,产品经HPCL检测纯度大于 99.5%,单一杂质小于0.1%,收率为64.5%。

[0063] 实施例7

[0064] 氩气保护下,将第二步得到的四氢呋喃溶液(0.1mol,1eq.)和1 mol%的四甲基乙二胺加入到反应器中,升温至40℃。将1,3-二甲氧 基-1,3-二甲基脲的四氢呋喃溶液(7.4g,0.5eq.)滴加到上述体系中, 控制温度不超过60℃,滴加结束后搅拌反应至原料消失。用稀盐酸调 节体系的pH值至1-2,分层,有机相用200*2mL饱和食盐水洗涤两次 后,有机相脱溶浓缩后得到8-氧代-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸乙 酯,粗品过柱(硅胶,淋洗液为正庚烷和乙酸乙酯,比例为100:5)分 离后得到27.3g,产品经HPLC检测纯度大于 99.5%,单一杂质小于 0.1%(见图2),收率为68.6%。液相检测条件:Waters ACQUIY Arc, 色谱柱:Waters Xbridge-C18,3.5μm,4.6×150mm,流动相为甲醇和水, 流速是1mL/min。

[0065] 第四,五步(水解、还原)



[0067] 实施例8

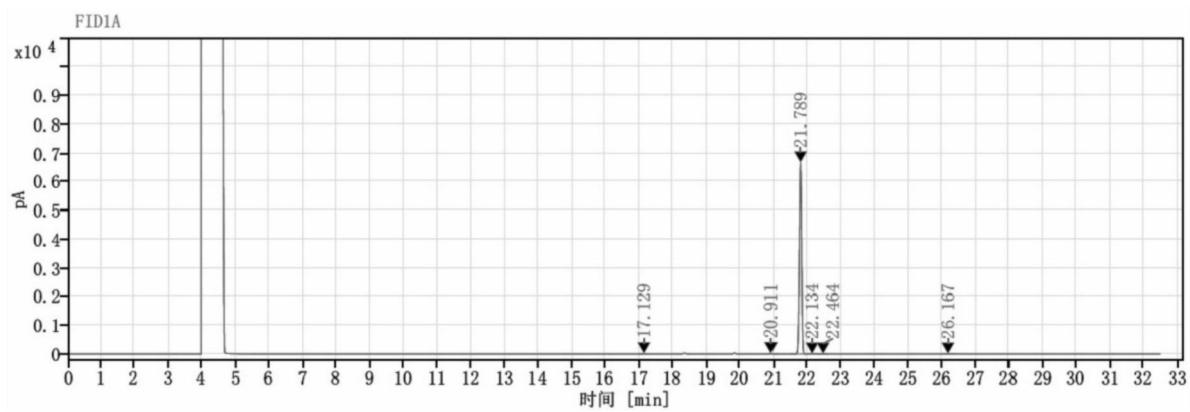
[0068] 向200mL的乙醇中加入46g的8-氧代-2,2,14,14-四甲基-十五 烷二酸乙酯,搅拌溶清后将氢氧化钠溶液(16g氢氧化钠,32g水), 加热至回流反应4小时,反应结束。反应结束后减压脱溶,残留物溶解 在200mL水中,得到的水溶液用200*2mL的二氯甲烷提取两次, 分 层后收取水溶液。得到的水溶液降温至10℃以下,分批加入4.4g硼氢 化钠固体,批加结束后升温至20-25℃搅拌反应至结束(TLC检测反应)。反应结束后用6M的盐酸调节体系的 pH值至1-2,然后用甲基叔丁基 醚200*2mL萃取两次,有机相用硫酸镁干燥后脱溶得到8-羟基-2,2, 14,14-四甲基-十五烷二酸粗品。产品的纯化:将产品溶解在200mL 的甲基叔丁基 醚中,然后向溶液中滴加25.9g苄胺,搅拌析晶过夜后过 滤出固体。然后将得到的固体盐加入 到300mL的甲基叔丁基醚中,用 稀盐酸调节pH值至1-2,分层,有机相用100mL*2的10% 的硫酸钠 溶液洗涤两次后脱溶浓缩至干得到纯化后的8-羟基-2,2,14,14-四甲 基-十五烷 二酸,得到32.4g固体产品,产品经HPLC检测纯度大于 99.7%,单一杂质小于0.1%,两步总 收率为81.5%。

[0069] 实施例9

[0070] 向150mL的乙醇中加入34.5g的8-氧代-2,2,14,14-四甲基-十 五烷二酸乙酯,搅拌溶清后将氢氧化钙溶液(22.2g氢氧化钙,44.5g 水),加热至回流反应4小时,反应结束。反应结束后减压脱溶,残留 物溶解在200mL水中,得到的水溶液用150*2mL的二氯甲烷提取

两次,分层后收取水溶液。得到的水溶液降温至10℃以下,分批加入3.3 g (1eq.) 硼氢化钠固体,批加结束后升温至20-25℃搅拌反应至结束 (TLC检测反应)。反应结束后用6M的盐酸调节体系的pH值至1-2,然后用甲基叔丁基醚200*2mL萃取两次,有机相用硫酸镁干燥后脱溶得到8-羟基-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸粗品。产品的纯化:将产品溶解在150mL的甲基叔丁基醚中,然后向溶液中滴加19.4g苄胺,搅拌析晶过夜后过滤出固体。然后将得到的固体盐加入到225mL的甲基叔丁基醚中,用稀盐酸调节pH值至1-2,分层,有机相用100mL*2 的10%的硫酸钠溶液洗涤两次后脱溶浓缩至干得到纯化后的8-羟基-2,2,14,14-四甲基-十五烷二酸,得到25.2g固体产品,产品经HPLC 检测纯度大于99.7%,单一杂质小于0.1% (见图3),两步总收率为 84.5%。液相检测条件:Waters ACQUIY Arc,色谱柱:Waters Xbridge-C18,3.5 μ m,4.6 \times 150mm,流动相为甲醇和水,流速是1 mL/min。

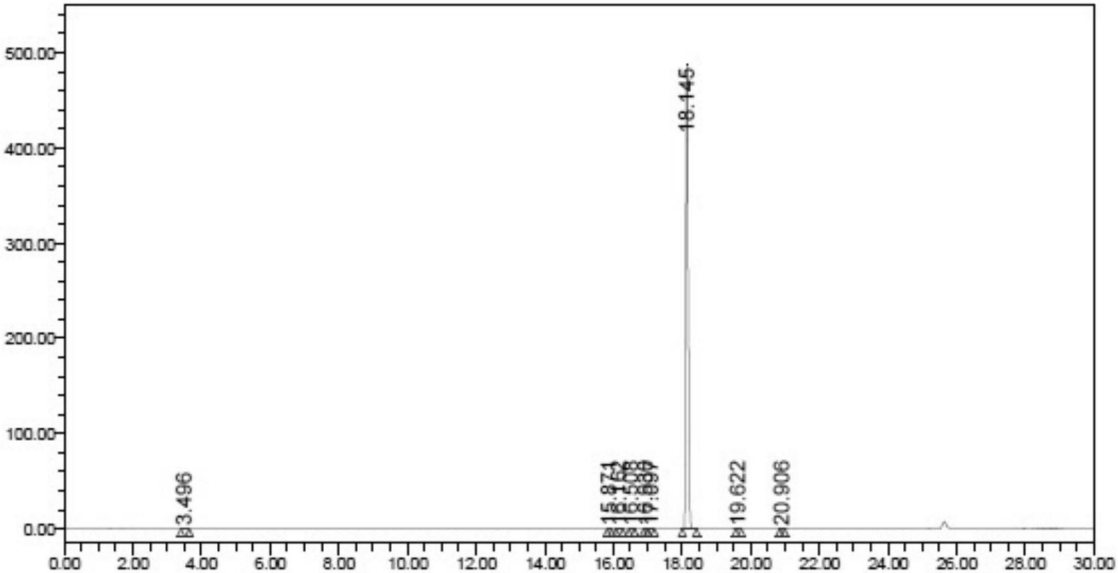
[0071] 尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述,本领域技术人员将会理解,根据已经公开的所有教导,可以对那些细节进行各种修改和替换,这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围 由所附权利要求及其任何等同物给出。



信号: FID1A

保留时间 [min]	类型	峰宽 [min]	峰面积	高度	峰面积%	名称
17.129	VM m	0.06	64.44	15.51	0.20	
20.911	VV	0.28	89.78	18.11	0.28	
21.789	BM m	0.07	31696.29	6664.84	99.37	
22.134	MM m	0.07	14.44	2.52	0.05	
22.464	MM m	0.09	18.19	2.40	0.06	
26.167	MM m	0.14	14.22	1.69	0.04	
		总和	31897.36			

图1



	RT	Area	% Area	Height
1	3.496	823	0.04	124
2	15.871	285	0.01	79
3	16.162	1143	0.05	296
4	16.508	273	0.01	66
5	16.930	186	0.01	54
6	17.097	795	0.04	194
7	18.145	2262443	99.82	488247
8	19.622	213	0.01	47

	RT	Area	% Area	Height
9	20.906	386	0.02	128

图2

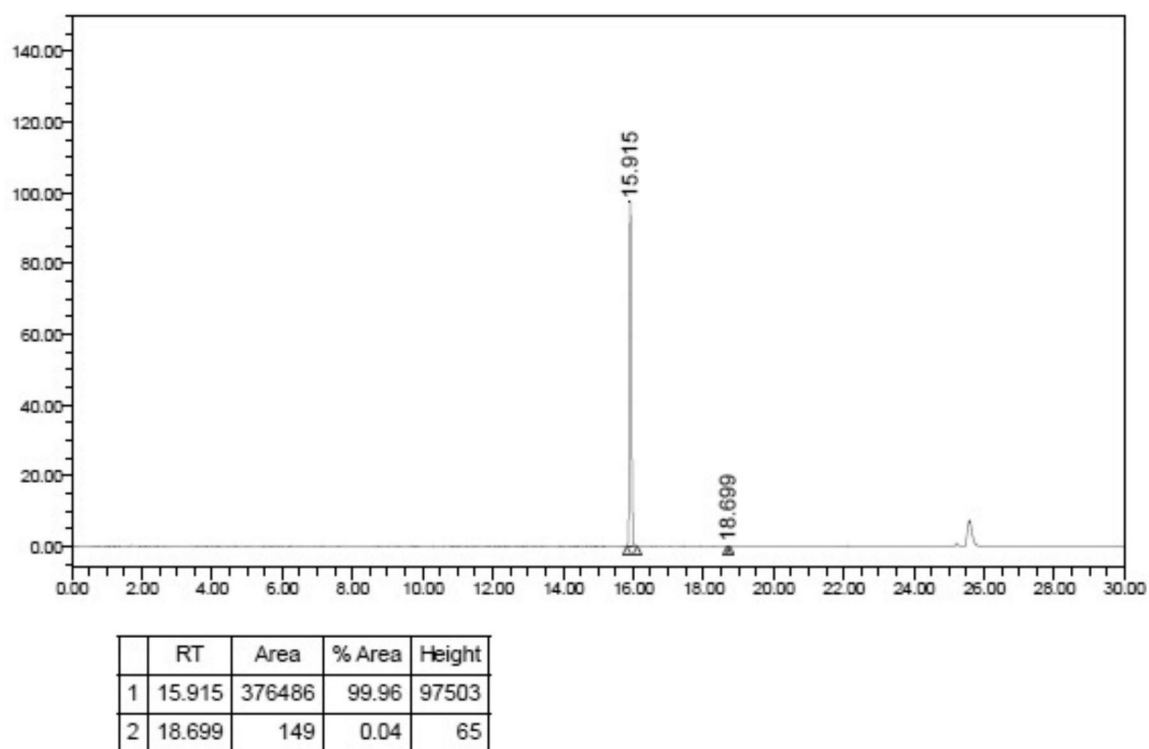


图3