



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104987320 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201510479427. 9

(22) 申请日 2015. 08. 03

(71) 申请人 沧州那瑞化学科技有限公司

地址 061008 河北省沧州市渤海新区化工产
业园区纬二路北侧经五路西侧

(72) 发明人 张少平 王平 周文峰 张伟
刘劲松 于淑玲

(74) 专利代理机构 石家庄国为知识产权事务所
13120

代理人 申超平

(51) Int. Cl.

C07D 333/16(2006. 01)

权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

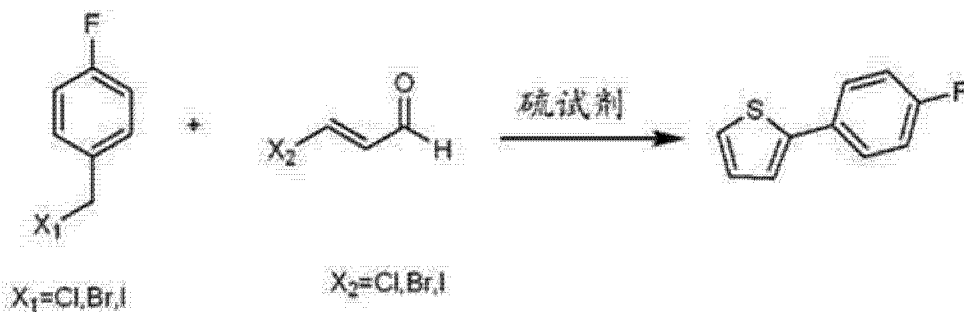
一种坎格列净中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物中间体制备技术领域,具体公开了一种坎格列净中间体的制备方法,能够制备高纯度 2-(4-氟苯基)-5-[(5-卤代-2-甲基苯基甲醇)]噻吩,包括下列步骤:采用对氟卤苯和 3-卤代丙烯醛为原料,在硫试剂存在下,得到 2-对氟苯基噻吩;所得 2-对氟苯基噻吩与 5-卤代-2-甲基苯甲醛在正丁基锂条件下得到产物 2-(4-氟苯基)-5-[(5-卤代-2-甲基苯基甲醇)]噻吩。相对于现有技术,本发明方法原料易得,收率高,反应条件易控制,所得产品纯度高,反应更加稳定,更易于商业化生产。

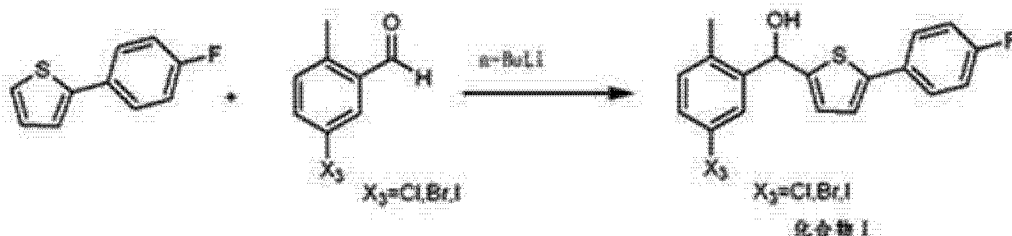
1. 一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

一、以对氟卤苄和 3- 卤丙烯醛为原料,在硫试剂存在下,发生如下反应,



得到 2- 对氟苯基噻吩;

二、所得 2- 对氟苯基噻吩与 5- 卤代 -2- 甲基苯甲醛在正丁基锂催化下,发生如下反应,



得到产物 2-(4- 氟苯基)-5-[(5- 卤代 -2- 甲基苯基甲醇)] 噻吩。

2. 根据权利要求 1 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤一,将硫试剂、对氟卤苄和 3- 卤丙烯醛分别溶于有机溶剂中,控温 10 ~ 80℃,向硫试剂溶液中加入对氟卤苄溶液,搅拌反应,再加入 3- 卤丙烯醛溶液,共反应 3 ~ 6h,反应完全后,产物经后处理得到 2- 对氟苯基噻吩。

3. 根据权利要求 2 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤一后处理为:产物降温至 0 ~ 10℃,加入水,析晶、过滤,得到粗品,再经重结晶制得 2- 对氟苯基噻吩。

4. 根据权利要求 1 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤二,将 2- 对氟苯基噻吩和 5- 卤代 -2- 甲基苯甲醛分别溶于非质子溶剂中,氮气保护下降温至 -90 ~ -50℃,向 2- 对氟苯基噻吩溶液中加入正丁基锂,搅拌反应,再加入 5- 卤代 -2- 甲基苯甲醛溶液,共反应 1.5 ~ 3h,反应完全后,产物经后处理得到 2- 对氟苯基噻吩。

5. 根据权利要求 4 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤二后处理为:将产物缓慢回温至 -20 ~ -30℃,加入盐酸,终止反应,继续回温至 20 ~ 30℃,将产物分液,所得有机相经洗涤、减压浓缩后,再加入甲基叔丁基醚,升温至 50 ~ 60℃,搅拌一段时间后,再缓慢降温至 0 ~ 5℃,析晶、过滤,所得固体烘干后得到化合物 I。

6. 根据权利要求 1 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述硫试剂为硫化钾、硫化锂、硫化铝、硫化钠、九水合硫化钠中的一种。

7. 根据权利要求 2 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤一有机溶剂为 N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、1, 3- 二甲基咪唑啉酮、四氢呋喃、甲苯或二氯

甲烷。

8. 根据权利要求 4 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,所述非质子溶剂为四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、正丁醚、乙醚、甲苯中的一种或几种。

9. 根据权利要求 1 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤一中,3- 卤丙烯醛用量为对氟卤苯的 1.0 ~ 2.0 摩尔当量, 硫试剂用量为对氟卤苯的 1.0 ~ 3.0 摩尔当量。

10. 根据权利要求 1 所述的一种坎格列净中间体的制备方法,其特征在于,步骤二中,正丁基锂用量为 2- 对氟苯基噻吩的 1.0 ~ 2.0 摩尔当量; 5- 卤代 -2- 甲基苯甲醛用量为 2- 对氟苯基噻吩的 1.0 ~ 1.5 摩尔当量。

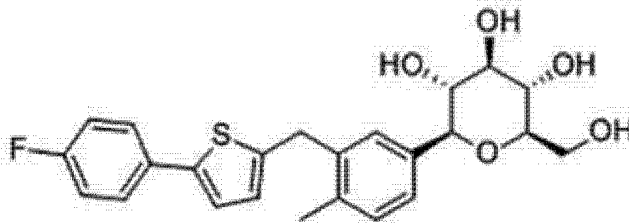
一种坎格列净中间体的制备方法

技术领域

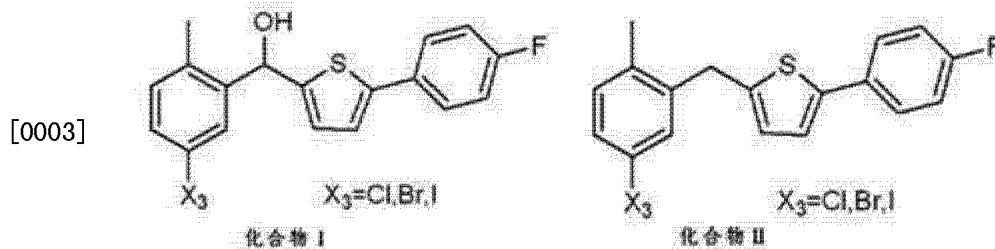
[0001] 本发明涉及药物中间体合成技术领域。

背景技术

[0002] 坎格列净, 别名卡格列净, 英文名称为 Canagliflozin, 是由强生制药旗下杨森制药公司开发的可有效控制血糖药物, 于 2013 年 3 月 29 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 2 型成人糖尿病患者的血糖控制。坎格列净为日服一次的口服糖尿病药物, 属于选择性葡萄糖共转运体 2 (sodium glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂的一类新药, 通过阻断肾脏对血糖的重吸收及增加尿液中血糖的排泄, 来降低机体血糖水平。其分子式为:

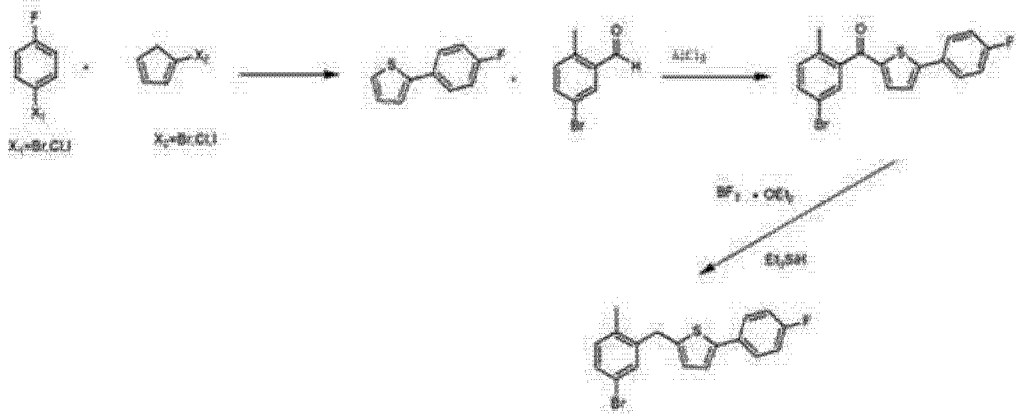


目前降血糖药坎格列净的制备路线中, 2-(4-氟苯基)-5[(5-卤代-2-甲基苯基甲基)]噻吩(化合物 II) 是用于合成坎格列净的重要中间体。化合物 II 现有的制备方法是先进行制备 2-(4-氟苯基)-5[(5-卤代-2-甲基苯基甲醇)]噻吩(化合物 I), 再将化合物 I 经还原制备成化合物 II。



其中制备化合物 I 的方法有如下几种:

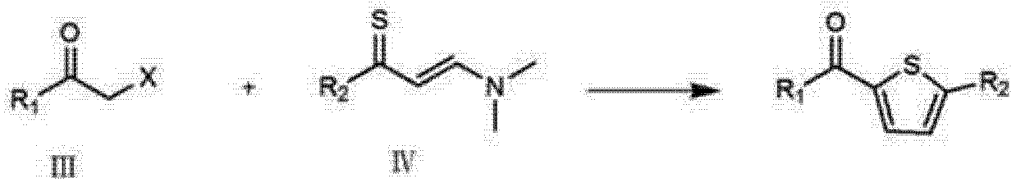
1) 申请号 20050233988A1 的美国专利公开了一种合成路线, 通过 Suzuki 偶联合成 2-芳基取代噻吩, 再与苯甲酰卤在 $AlCl_3$ 催化下进行傅克反应合成化合物 I, 再经三氟化硼乙醚和三乙基硅烷还原生成化合物 II。反应式如下:



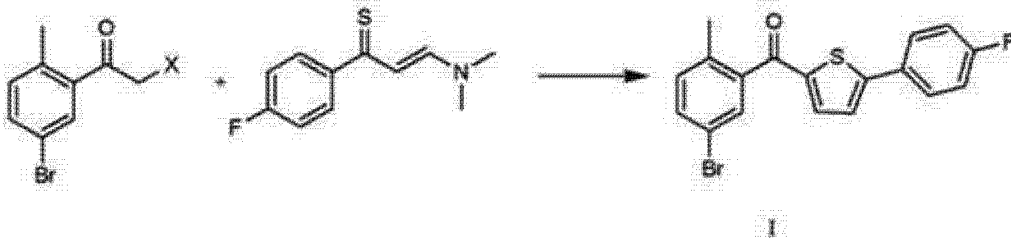
该方法的缺点在于：

- ① Suzuki 偶联需要使用昂贵的 Pd 或 Ni 试剂催化剂，且反应中原料自身偶联很难控制，不适合工业化生产；
- ② 傅克反应很难反应完全，剩余原料很难纯化，所得产品纯度较低，且收率偏低。

[0004] 2) 文献 (Comptes Rendus des seances de l' Academie des Sciences, C:1971, 273 (2), 148-151) 报道了化合物 III 和化合物 IV 发生环合反应的方法, 反应式如下：



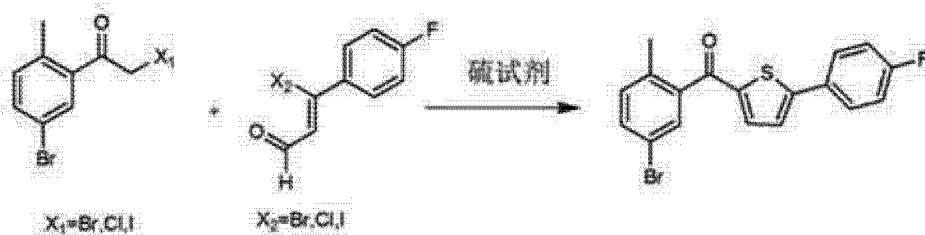
利用此方法可以合成制备化合物 I：



此方法的缺点在于：

- ① 所用原料价格贵，且很难购得，不利于工业化生产；
- ② 反应收率偏低，只有 50 ~ 55%。

[0005] 3) CN102115468B 公开了一种 2, 5- 二取代噻吩化合物的制备方法, 化合物 I 制备方法如下：

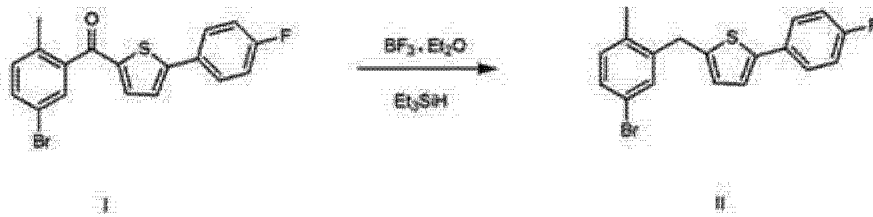


此方法缺点在于：

- ① 所用原料不易购得，且价格偏高；

②产品纯度较低。

[0006] 4) CN102115468B, CN101801371 均报道了用化合物 I 制备化合物 II 的方法, 反应式如下:



此方法缺点在于:

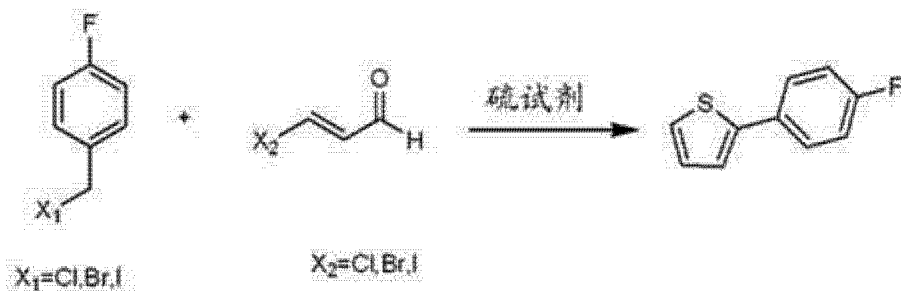
- ①所用原料三乙基硅烷价格高, 且收率只有 78%, 成本偏高;
- ②三氟化硼乙醚和三乙基硅烷有刺激性气味, 对环保要求很高, 不利于工业化生产。

发明内容

[0007] 本发明要解决的技术问题是提供一种坎格列净中间体的制备方法, 能够制备高纯度 2-(4-氟苯基)-5-[5-(5-卤代-2-甲基苯基)噻吩]噻吩, 该方法反应温和, 操作条件更利于控制, 整体反应周期短, 收率高且稳定, 成本低, 污染低, 更有利于工业化生产。

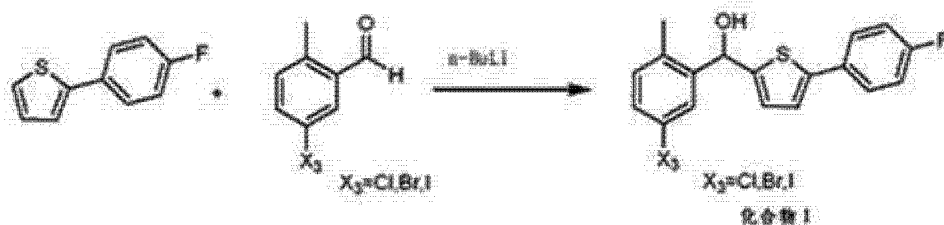
[0008] 为解决上述技术问题, 本发明所采取的技术方案是: 一种坎格列净中间体的制备方法, 包括以下步骤:

一、以对氟卤苄和 3-卤丙烯醛为原料, 在硫试剂存在下, 发生如下反应,



得到 2-对氟苯基噻吩;

二、所得 2-对氟苯基噻吩与 5-卤代-2-甲基苯甲醛在正丁基锂催化下, 发生如下反应,



得到产物 2-(4-氟苯基)-5-[5-(5-卤代-2-甲基苯基)噻吩]噻吩。

[0009] 进一步地, 步骤一, 将硫试剂、对氟卤苄和 3-卤丙烯醛分别溶于有机溶剂中, 控温 10 ~ 80℃, 向硫试剂溶液中加入对氟卤苄溶液, 搅拌反应, 再加入 3-卤丙烯醛溶液, 共反应 3 ~ 6h, 反应完全后, 产物经后处理得到 2-对氟苯基噻吩。

[0010] 进一步地, 步骤一后处理为: 产物降温至 0 ~ 10℃, 加入水, 析晶、过滤, 得到粗品,

再经重结晶制得 2-对氟苯基噻吩；

进一步地，步骤二，将 2-对氟苯基噻吩和 5-卤代-2-甲基苯甲醛分别溶于非质子溶剂中，氮气保护下降温至 $-90 \sim -50^{\circ}\text{C}$ ，向 2-对氟苯基噻吩溶液中加入正丁基锂，搅拌反应，再加入 5-卤代-2-甲基苯甲醛溶液，共反应 1.5 ~ 3h，反应完全后，产物经后处理得到 2-对氟苯基噻吩。

[0011] 进一步地，步骤二后处理为：将产物缓慢回温至 $-20 \sim -30^{\circ}\text{C}$ ，加入盐酸，终止反应，继续回温至 $20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ ，将产物分液，所得有机相经洗涤、减压浓缩后，再加入甲基叔丁基醚，升温至 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$ ，搅拌一段时间后，再缓慢降温至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ ，析晶、过滤，所得固体烘干后得到化合物 I。

[0012] 进一步地，所述硫试剂为硫化钾、硫化锂、硫化铝、硫化钠、九水合硫化钠中的一种。

[0013] 进一步地，步骤一有机溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基咪唑啉酮、四氢呋喃、甲苯或二氯甲烷。

[0014] 进一步地，所述非质子溶剂为四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、正丁醚、乙醚、甲苯中的一种或几种。

[0015] 进一步地，步骤一中，3-卤丙烯醛用量为对氟卤苄的 1.0 ~ 2.0 摩尔当量，硫试剂用量为对氟卤苄的 1.0 ~ 3.0 摩尔当量。

[0016] 进一步地，步骤二中，正丁基锂用量为 2-对氟苯基噻吩的 1.0 ~ 2.0 摩尔当量；5-卤代-2-甲基苯甲醛用量为 2-对氟苯基噻吩的 1.0 ~ 1.5 摩尔当量。

[0017] 采用上述技术方案所产生的有益效果在于：

(1) 本发明方法所用原料容易采购，反应稳定，收率高；

(2) 本发明方法操作条件易于控制，所得产物纯度高，收率稳定，周期短，成本低，无污染，适合于工业化生产。

具体实施方式

[0018] 实施例 1：将 Na_2S (57.8g, 741mmol) 加入 2L 四口瓶中，再向体系加入 N,N-二甲基甲酰胺 420ml，控温 $65 \sim 75^{\circ}\text{C}$ 滴加对氟溴苄 (140g, 741mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液，滴毕，控温 $65 \sim 75^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 ~ 2h，再缓慢滴加 3-溴丙烯醛 (100g, 741mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液，滴加完毕控温 $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 继续反应 2 ~ 3h，HPLC 检测反应完全后降温至 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ，将水 (140ml) 滴入体系中，滴毕搅拌析晶 2h，将体系过滤，固体再用甲醇 (420ml) 重结晶，降温至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到对氟苯基噻吩 (122.8g, HPLC:98.4%，收率 93%)。

[0019] 实施例 2：将 Na_2S (58.9g, 755mmol) 加入 2L 四口瓶中，再向体系加入 N,N-二甲基甲酰胺 420ml，控温 $65 \sim 75^{\circ}\text{C}$ 滴加对氟溴苄 (140g, 741mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液，滴毕，控温 $65 \sim 75^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应 1 ~ 2h，再缓慢滴加 3-溴丙烯醛 (103g, 763mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液，滴加完毕控温 $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 继续反应 2 ~ 3h，HPLC 检测反应完全后降温至 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ ，将水 (140ml) 滴入体系中，滴毕搅拌析晶 2h，将体系过滤，固体再用甲醇 (420 ml) 重结晶，降温至 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到对氟苯基噻吩 (125.4g, HPLC:98.9%，收率 95%)。

[0020] 实施例 3: 将 Na_2S (60.7g, 778mmol) 加入 2L 四口瓶中, 再向体系加入 N,N-二甲基甲酰胺 420ml, 控温 65 ~ 75 °C 滴加对氟溴苄 (140g, 741mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液, 滴毕, 控温 65 ~ 75 °C 搅拌反应 1 ~ 2h, 再缓慢滴加 3-溴丙烯醛 (110g, 815mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (140ml) 溶液, 滴加完毕控温 70 ~ 80 °C 继续反应 2 ~ 3h, HPLC 检测反应完全后降温至 0 ~ 10 °C, 将水 (140ml) 滴入体系中, 滴毕搅拌析晶 2h, 将体系过滤, 固体再用甲醇 (420 ml) 重结晶, 降温至 0 ~ 5 °C 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到对氟苯基噻吩 (125.4g, HPLC:98.1%, 收率 95%)。

[0021] 实施例 4: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (336ml), 再向体系加入对氟苯基噻吩 (56g, 314mmol), 氮气保护下降温至 -70 ~ -60 °C, 缓慢向体系滴加正丁基锂 (126ml, 2.5M, 314mmol), 滴毕继续控温 -70 ~ -60 °C 搅拌反应 0.5 ~ 1h, 向体系缓慢滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 (62.5g, 314mmol) 的四氢呋喃 (56ml) 溶液, 滴毕控温 -70 ~ -60 °C 反应 1h, 将体系缓慢回温至 -20 ~ -30 °C, 向体系滴加 2N 盐酸 (160ml) 终止反应, 滴毕继续回温至 20 ~ 30 °C, 体系分液, 有机相再用饱和碳酸氢钠溶液 (100ml) 和饱和盐水 (100ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去四氢呋喃, 再加入甲基叔丁基醚 (168ml), 升温至 50 ~ 60 °C 搅拌 1h, 再缓慢降温至 0 ~ 5 °C 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)]噻吩 (107.9g), HPLC 纯度 99.3%, 收率 91%

实施例 5: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (336ml), 再向体系加入对氟苯基噻吩 (56g, 314mmol), 氮气保护下降温至 -70 ~ -60 °C, 缓慢向体系滴加正丁基锂 (128ml, 2.5M, 320mmol), 滴毕继续控温 -70 ~ -60 °C 搅拌反应 0.5 ~ 1h, 向体系缓慢滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 (64.4g, 324mmol) 的四氢呋喃 (56ml) 溶液, 滴毕控温 -70 ~ -60 °C 反应 1h, 将体系缓慢回温至 -20 ~ -30 °C, 向体系滴加 2N 盐酸 (160ml) 终止反应, 滴毕继续回温至 20 ~ 30 °C, 体系分液, 有机相再用饱和碳酸氢钠溶液 (100ml) 和饱和盐水 (100ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去四氢呋喃, 再加入甲基叔丁基醚 (168ml), 升温至 50 ~ 60 °C 搅拌 1h, 再缓慢降温至 0 ~ 5 °C 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)]噻吩 (111.5g), HPLC 纯度 99.6%, 收率 94%

实施例 6 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (336ml), 再向体系加入对氟苯基噻吩 (56g, 314mmol), 氮气保护下降温至 -70 ~ -60 °C, 缓慢向体系滴加正丁基锂 (132ml, 2.5M, 330mmol), 滴毕继续控温 -70 ~ -60 °C 搅拌反应 0.5 ~ 1h, 向体系缓慢滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 (65.7g, 330mmol) 的四氢呋喃 (56ml) 溶液, 滴毕控温 -70 ~ -60 °C 反应 1h, 将体系缓慢回温至 -20 ~ -30 °C, 向体系滴加 2N 盐酸 (165ml) 终止反应, 滴毕继续回温至 20 ~ 30 °C, 体系分液, 有机相再用饱和碳酸氢钠溶液 (100ml) 和饱和盐水 (100ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去四氢呋喃, 再加入甲基叔丁基醚 (168ml), 升温至 50 ~ 60 °C 搅拌 1h, 再缓慢降温至 0 ~ 5 °C 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)]噻吩 (109.1g), HPLC 纯度 99.1%, 收率 92%;

实施例 7 向 1L 四口瓶中加入甲苯 (336ml), 再向体系加入对氟苯基噻吩 (28g, 157mmol), 氮气保护下降温至 -70 ~ -60 °C, 缓慢向体系滴加正丁基锂 (64ml, 2.5M, 160mmol), 滴毕继续控温 -70 ~ -60 °C 搅拌反应 0.5 ~ 1h, 向体系缓慢滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 (31.9g, 160mmol) 的甲苯 (28ml) 溶液, 滴毕控温 -70 ~ -60 °C 反应 1h, 将体系缓慢回温至 -20 ~ -30 °C, 向体系滴加 2N 盐酸 (80ml) 终止反应, 滴毕继续回

温至 20 ~ 30℃, 体系分液, 有机相再用饱和碳酸氢钠溶液 (50ml) 和饱和盐水 (50ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去甲苯, 再加入甲基叔丁基醚 (84ml), 升温至 50 ~ 60℃ 搅拌 1h, 再缓慢降温至 0 ~ 5℃ 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)] 噻吩 (55.7g), HPLC 纯度 98.6%, 收率 94%;

实施例 8: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (150ml), 甲苯 (150ml), 再向体系加入对氟苯基噻吩 (30g, 168mmol), 氮气保护下降温至 -70 ~ -60℃, 缓慢向体系滴加正丁基锂 (69ml, 2.5M, 172mmol), 滴毕继续控温 -70 ~ -60℃ 搅拌反应 0.5 ~ 1h, 向体系缓慢滴加 5-溴-2-甲基苯甲醛 (34.2g, 172mmol) 的甲苯 (30ml) 溶液, 滴毕控温 -70 ~ -60℃ 反应 1h, 将体系缓慢回温至 -20 ~ -30℃, 向体系滴加 2N 盐酸 (86ml) 终止反应, 滴毕继续回温至 20 ~ 30℃, 体系分液, 有机相再用饱和碳酸氢钠溶液 (50ml) 和饱和盐水 (50ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去甲苯, 再加入甲基叔丁基醚 (90ml), 升温至 50 ~ 60℃ 搅拌 1h, 再缓慢降温至 0 ~ 5℃ 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)] 噻吩 (60.3g), HPLC 纯度 99.2%, 收率 95%;

实施例 9: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (460ml), 再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)] 噻吩 (92g, 244mmol), 控温 20 ~ 30℃, 向体系分批加入三氯化铝 (35.8g, 268mmol) 加毕, 控温 20 ~ 30℃ 向体系分批加入硼氢化钠 (10.1g, 268mmol), 加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃, 保温反应 6h, HPLC 检测反应完毕, 将体系降温至 0 ~ 10℃, 将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应, 滴加完毕回温 20 ~ 30℃ 搅拌 2h, 将体系分液, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去四氢呋喃, 再加入二氯甲烷 (92ml), 升温至 30 ~ 40℃ 全溶后, 控温 30 ~ 40℃ 滴加石油醚 (276ml), 滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃ 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)] 噻吩 (77.5g), HPLC 纯度 99.2%, 收率 88%。

[0022] 实施例 10: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (460ml), 再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)] 噻吩 (92g, 244mmol), 控温 20 ~ 30℃, 向体系分批加入三氯化铝 (42.3g, 317mmol) 加毕, 控温 20 ~ 30℃ 向体系分批加入硼氢化钠 (12.0g, 317mmol), 加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃, 保温反应 5h, HPLC 检测反应完毕, 将体系降温至 0 ~ 10℃, 将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应, 滴加完毕回温 20 ~ 30℃ 搅拌 2h, 将体系分液, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤, 有机相减压浓缩除去四氢呋喃, 再加入二氯甲烷 (92ml), 升温至 30 ~ 40℃ 全溶后, 控温 30 ~ 40℃ 滴加石油醚 (276ml), 滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃ 析晶 2h 后过滤, 固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)] 噻吩 (83.7g), HPLC 纯度 99.6%, 收率 95%。

[0023] 实施例 11: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (460ml), 再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲醇)] 噻吩 (92g, 244mmol), 控温 20 ~ 30℃, 向体系分批加入三氯化铝 (48.8g, 366mmol) 加毕, 控温 20 ~ 30℃ 向体系分批加入硼氢化钠 (113.8g, 366mmol), 加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃, 保温反应 4h, HPLC 检测反应完毕, 将体系降温至 0 ~ 10℃, 将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应, 滴加完毕回温 20 ~ 30℃ 搅拌 2h, 将体系分液, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤, 有机

相减压浓缩除去四氢呋喃，再加入二氯甲烷 (92ml)，升温至 30 ~ 40℃全溶后，控温 30 ~ 40℃滴加石油醚 (276ml)，滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (84.6g)，HPLC 纯度 99.4%，收率 96%。

[0024] 实施例 12: 向 1L 四口瓶中加入 2-甲基四氢呋喃 (460ml)，再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (92g, 244mmol)，控温 20 ~ 30℃，向体系分批加入三氯化铝 (42.3g, 317mmol) 加毕，控温 20 ~ 30℃向体系分批加入硼氢化钠 (12.0g, 317mmol)，加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃，保温反应 3h，HPLC 检测反应完毕，将体系降温至 0 ~ 10℃，将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应，滴加完毕回温 20 ~ 30℃搅拌 2h，将体系分液，有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤，有机相减压浓缩除去四氢呋喃，再加入二氯甲烷 (92ml)，升温至 30 ~ 40℃全溶后，控温 30 ~ 40℃滴加石油醚 (276ml)，滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (82.8g)，HPLC 纯度 99.7%，收率 94%。

[0025] 实施例 13: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (460ml)，再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (92g, 244mmol)，控温 20 ~ 30℃，向体系分批加入氯化钙 (35.2g, 317mmol) 加毕，控温 20 ~ 30℃向体系分批加入硼氢化钠 (12.0g, 317mmol)，加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃，保温反应 6h，HPLC 检测反应完毕，将体系降温至 0 ~ 10℃，将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应，滴加完毕回温 20 ~ 30℃搅拌 2h，将体系分液，有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤，有机相减压浓缩除去四氢呋喃，再加入二氯甲烷 (92ml)，升温至 30 ~ 40℃全溶后，控温 30 ~ 40℃滴加石油醚 (276ml)，滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (81.1g)，HPLC 纯度 99.5%，收率 92%。

[0026] 实施例 14: 向 1L 四口瓶中加入四氢呋喃 (460ml)，再向体系中加入 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (92g, 244mmol)，控温 20 ~ 30℃，向体系分批加入三氯化铝 (42.3g, 317mmol) 加毕，控温 20 ~ 30℃向体系分批加入硼氢化钾 (17.1g, 317mmol)，加毕后缓慢升温至 45 ~ 55℃，保温反应 3h，HPLC 检测反应完毕，将体系降温至 0 ~ 10℃，将体系滴入 1N 盐酸 (180ml) 中淬灭反应，滴加完毕回温 20 ~ 30℃搅拌 2h，将体系分液，有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (135ml) 和饱和盐水 (135ml) 洗涤，有机相减压浓缩除去四氢呋喃，再加入二氯甲烷 (92ml)，升温至 30 ~ 40℃全溶后，控温 30 ~ 40℃滴加石油醚 (276ml)，滴毕将体系缓慢降温至 -5 ~ 0℃析晶 2h 后过滤，固体烘干后得到 2-(4-氟苯基)-5[(5-溴-2-甲基苯基甲基)]噻吩 (83.7g)，HPLC 纯度 99.6%，收率 95%。