



(21) 申请号 202211411791.8

(22) 申请日 2022.11.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115636742 A

(43) 申请公布日 2023.01.24

(73) 专利权人 江西亚太科技发展有限公司  
地址 336000 江西省宜春市万载县工业园  
江西亚太科技发展有限公司

(72) 发明人 张唐志 匡逸 陆茜 李浙东  
王婷婷 傅忠武 吴玉科 赵濬宇

(74) 专利代理机构 哈尔滨市阳光惠远知识产权  
代理有限公司 23211

专利代理师 张勇

(51) Int. Cl.

C07C 45/81 (2006.01)

C07C 47/575 (2006.01)

C07C 45/64 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104540835 A, 2015.04.22

CN 105431147 A, 2016.03.23

CN 113272290 A, 2021.08.17

US 4535183 A, 1985.08.13

Pearson, Emma L.等. Controlling cis/trans-selectivity in intramolecular Diels-Alder reactions of benzo-tethered, ester linked 1,3,9-decatrienes. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2007, 第6卷 (第3期), 513-522.

Metcalf, Brian等. Discovery of GBT440, an Orally Bioavailable R-State Stabilizer of Sickle Cell Hemoglobin. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 第8卷 (第3期), 321-326.

审查员 郭格

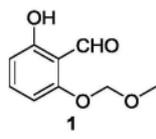
权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种重结晶的方法

(57) 摘要

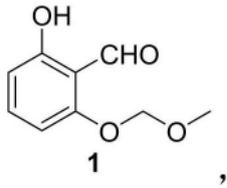
本发明提供了一种重结晶方法,属于提纯化合物的方法领域。本发明提供了一种重结晶的方法,用于对化合物1进行重结晶,化合物1为



具有这样的特征,包括如下步骤:

将化合物1粗品溶解在重结晶剂中,控温至-10℃~10℃,保温,其中,重结晶剂包括正庚烷、正己烷或石油醚中的至少一种。采用本发明这样的重结晶的方法,能够以高收率制得高纯度的化合物1的晶体。

1. 一种重结晶的方法, 用于对化合物1粗品进行重结晶, 所述化合物1为



其特征在于, 包括如下步骤:

将所述化合物1粗品溶解在重结晶剂中, 控温至 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ , 保温, 分离, 即得化合物1晶体,

其中, 所述重结晶剂由重结晶A和重结晶B组成,

所述重结晶剂A选自正庚烷、正己烷或石油醚中的任意一种或多种, 所述重结晶剂B选自二氯甲烷、三氯甲烷、苯、甲苯、四氢呋喃、1,4-环氧六环或丙酮中的任意一种或多种。

2. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 在所述化合物1粗品中还含有至少一种有机杂质, 所述化合物1粗品在液相色谱分析中, 总杂含量小于15%。

3. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 在所述化合物1粗品中还含有至少一种有机杂质, 所述化合物1粗品在液相色谱分析中, 最大单杂含量小于1.5%。

4. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 所述重结晶剂A与所述重结晶剂B的体积比为(4-6):1。

5. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 所述重结晶剂为正己烷与四氢呋喃体积比为(4-6):1的混合液。

6. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 所述重结晶剂为正庚烷与1,4-二氧六环体积比为(4-6):1的混合液。

7. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 所述重结晶剂为正庚烷与丙酮体积比为(4-6):1的混合液。

8. 根据权利要求1所述的重结晶的方法, 其特征在于:

其中, 所述化合物1粗品与所述重结晶剂的质量体积比为1g:(6.5-8)mL。

## 一种重结晶的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种提纯化合物的方法,具体涉及一种重结晶的方法。

### 背景技术

[0002] 2-羟基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(即化合物1)是一种有着广泛应用的化合物。

[0003] 如论文Discovery of GBT440,an Orally Bioavailable R-State Stabilizer of Sickle Cell Hemoglobin.(ACS Med.Chem.Lett.2017,8,321-326)报道了化合物1可以作为一种血红蛋白调节剂的合成中间体。

[0004] 又如论文The Chirality Conversion Reagent for Amino Acids Based on Salicyl Aldehyde(Bull.Korean Chem.Soc.2012,Vol.33,No.51715-1718)报道了一种报道了化合物1可以作为一种氨基酸的手性转化试剂的合成中间体。

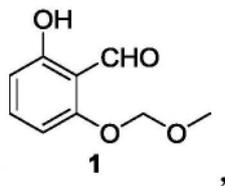
[0005] 在现有技术中,化合物1的合成通常是使用2,6-二(甲氧基甲氧基)苯甲醛在酸性溶液中选择性脱除一个甲氧基甲基保护基的方法来制备的。

[0006] 然而,通过上述方法制备的化合物1通常会含有多种杂质,如脱除两个甲氧基甲基的化合物等,这些杂质与化合物1各方面性质均较为相似,即使通过一定的方法后处理或提纯后,产品依然会含有相当量的杂质,纯度有限,因此化合物1难以通过重结晶的方式制备成固体形式,通常为油状液体,而呈油状液体的化合物1在普通的存储环境中不太稳定,难以长期存储。

### 发明内容

[0007] 本发明是为了解决上述问题而进行的,目的在于提供了一种可以制备高纯度且耐存储的固体化合物1的重结晶方法。

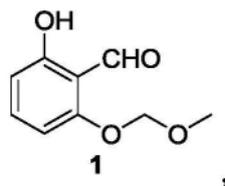
[0008] 本发明提供了一种重结晶的方法,用于对化合物1进行重结晶,化合物1为



具有这样的特征,包括如下步骤:将所述化合物1粗品溶解在重结晶剂中,

控温至 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ ,保温,其中,所述重结晶剂包括正庚烷、正己烷或石油醚中的至少一种。

[0009] 本发明还提供了一种重结晶的方法,用于对化合物1进行重结晶,化合物1为



具有这样的特征,包括如下步骤:将所述化合物1粗品溶解在重结晶剂中,

控温至 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ ,保温,分离,即得化合物1晶体,其中,所述重结晶剂包括正庚烷、正己烷或石油醚中的至少一种。

[0010] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,在所述化合物1粗品中还含有至少一种有机杂质,所述化合物1粗品在液相色谱分析中,总杂含量小于15%。

[0011] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,在所述化合物1粗品中还含有至少一种有机杂质,所述化合物1粗品在液相色谱分析中,最大单杂含量小于1.5%。

[0012] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂由重结晶A和重结晶B组成,所述重结晶剂A选自正庚烷、正己烷或石油醚中的任意一种或多种,所述重结晶剂B选自二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、苯、甲苯、乙苯、乙醚、丙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-环氧六环、丙酮或甲基乙基酮中的任意一种或多种。

[0013] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂B选自乙醚、丙醚、异丙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-环氧六环、丙酮或甲基乙基酮中的任意一种或多种。

[0014] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂A与所述重结晶剂B的体积比为(4-6):1。

[0015] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂为正己烷与四氢呋喃体积比为(4-6):1的混合液。

[0016] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂为正庚烷与1,4-二氧六环体积比为(4-6):1的混合液。

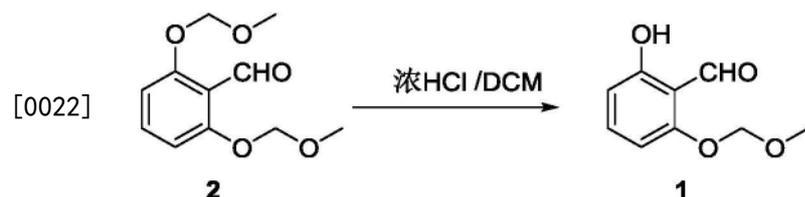
[0017] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述重结晶剂为正庚烷与丙酮体积比为(4-6):1的混合液。

[0018] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,所述化合物1粗品与所述重结晶剂的质量体积比为1g:(6.5-8)mL。

[0019] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,保温的时间在0.5h以上,优选为0.5-5h。

[0020] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,包括如下步骤:向含有化合物1的粗品中加入重结晶剂,升温至30°C-50°C,使粗品充分溶解在重结晶剂中,控温至-10°C~10°C,保温0.5小时以上,优选控温至-5°C-0°C,保温3h-5h,过滤,干燥,即得化合物1的晶体。

[0021] 在本发明提供的重结晶的方法中,还可以具有这样的特征:其中,化合物1粗品的制备方法反应式如下:



[0023] 包括如下反应步骤:

[0024] 将化合物2溶解在溶剂中,加入盐酸水溶液升温至25°C-50°C,保温搅拌反应3h-12h,得反应液,对反应液纯化,得化合物1粗品,

[0025] 纯化的方法为蒸馏、精馏、柱层析、薄板层析、打浆、萃取、离心、冻干、过滤中的任

意一种或多种的组合。

[0026] 发明的作用与效果

[0027] 根据本发明所涉及的重结晶的方法,因此采用了含有正庚烷、正己烷或石油醚中至少一种的重结晶剂对化合物粗品进行重结晶,所以,本发明能够以高收率制得高纯度的化合物1的晶体。

### 具体实施方式

[0028] 为了使本发明实现的技术手段、创作特征、达成目的与功效易于明白了解,以下结合实施例对本发明作具体阐述。

[0029] 在下述实施例中,除另有说明外,各化学试剂均为市售。

[0030] 在下述实施例中,饱和食盐水和饱和碳酸氢钠水溶液均在标准大气压25℃下配制的。

[0031] 在下述实施例中,总杂以及单杂的含义如下:

[0032] 总杂:指除HPLC主峰以及溶剂空白以外各个相关峰的峰面积之和与除溶剂空白以外各个相关峰的峰面积之和之比。

[0033] 最大单杂:除HPLC主峰以及溶剂空白以外峰面积最大的单个相关峰的峰面积与除溶剂空白以外各个相关峰的峰面积之和之比。

[0034] 在下述实施例中,除另有说明外,高效液相色谱的检测条件如表1所示。

[0035] 表1高效液相色谱检测条件表

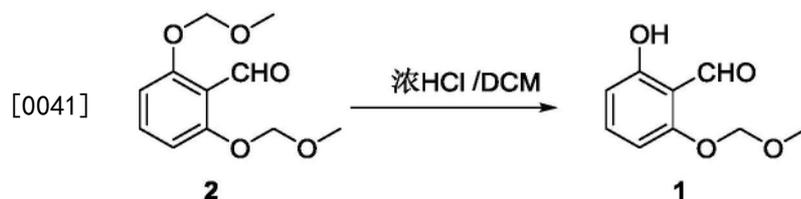
液相仪器	Agilent 1260 with DAD detector
色谱柱	ACE C18 PFP 4.6*250mm*5mm
检测波长	254nm
柱温	10℃
流速	1mL/min
进样量	25 uL
流动相	流动相 A : 0.1% TFA/H <sub>2</sub> O:ACN=9:1

		流动相 B : ACN		
[0037]	流动相比例	时间 ( min )	A%	B%
		0	90	10
		10	90	10
		15	67	33
		30	55	45
		35	25	75
		50	25	75
		51	90	10
		60	90	10
		运行时间	60min	
稀释剂	ACN:H <sub>2</sub> O=1:1			
洗针溶剂	ACN:H <sub>2</sub> O=1:1			
样品室温度	25°C			

[0038] <实施例1>

[0039] 化合物1粗品的制备

[0040] 本实施例提供了一种含有化合物1的酸性溶液的制备方法,制备反应方程式如下:



[0042] 具体反应步骤如下:

[0043] 将500g化合物2溶解在3000mL二氯甲烷中,控温在20°C - 30°C之间滴加44.8g 36wt%的盐酸水溶液滴加完毕后升温至30°C,保温搅拌6h,得反应液;

[0044] 向反应液中加入2500mL饱和食盐水洗涤一次,取有机相,再使用3000mL饱和碳酸

氢钠水溶液洗涤一次,取有机相,加无水硫酸钠干燥12h,减压浓缩,除去溶剂,得378g化合物1粗品,收率93.9%。

[0045] 经表1中的高效液相色谱条件检测,本实施例制得的化合物1粗品含量95.9%,最大单杂0.89%,总杂4.1%。

[0046] <实施例2>

[0047] 化合物1提纯的方法

[0048] 取20g化合物1粗品进行柱层析,层析液为石油醚/乙酸乙酯=10:1~6:1(体积比),得到18.9g纯化的化合物1,为黄色油状液体。

[0049] 经表1中的高效液相色谱条件检测,本实施例制得的纯化的化合物1含量96.6%,最大单杂0.31%,总杂3.4%。

[0050] <实施例3>

[0051] 一种重结晶的方法

[0052] 本实施例提供了一种对化合物1粗品进行重结晶的方法,包括如下步骤:

[0053] 向使用实施例1记载的方法制备的40g化合物1粗品中加入48mL 1,4-二氧六环以及240mL正庚烷,升温至30℃充分搅拌,使化合物1充分溶解,降温至-8℃,保温搅拌4h,过滤,取固体,使用50mL的正庚烷淋洗,40℃下干燥,得36.8g化合物1晶体,收率92.0%。

[0054] 经表1中的高效液相色谱条件检测,本实施例制得化合物1晶体中,化合物1纯度99.7%,最大单杂0.09%。

[0055] <实施例4>

[0056] 重结晶剂的筛选

[0057] 本实施例在实施例3的基础上对重结晶剂及其用量进行了筛选,除下表中列出的条件外,其余条件均与实施例3相同。

[0058] 筛选结果如表2所示。

[0059] 表2重结晶剂的筛选

[0060]

序号	重结晶剂 A	重结晶剂 B	收率	纯度	最大单杂
1	240mL 正庚烷	48mL 二氯甲烷	75.5%	98.9%	0.25%
2	200mL 正庚烷	48mL 甲苯	70.3%	99.2%	0.18%
3	240mL 正己烷	48mL 四氢呋喃	87.0%	99.4%	0.16%
4	240mL 正庚烷	48mL 丙酮	83.3%	99.2%	0.19%
5	128mL 正庚烷	28mL 1,4-二氧六环	89.3%	98.9%	0.25%
6	200mL 正庚烷	40mL 1,4-二氧六环	89.8%	98.9%	0.23%

[0061]	7	280mL 正庚烷	56mL 1,4-二氧六环	63.1%	99.8%	0.14%
	8	240mL 正庚烷	48mL 叔丁醇	失败	-	-

[0062] 如表3所示,多种重结晶剂均可重结晶得到化合物1的晶体,其中尤其以正庚烷/1,4-二氧六环、正庚烷/丙酮以及正己烷/四氢呋喃三者的组合可以在收率、纯度两方面达到最佳。但是如果使用正庚烷/叔丁醇作为重结晶剂,则无法重结晶成功。

[0063] 实施例的作用与效果

[0064] 根据上述实施例所涉及的重结晶的方法,因为采用了包括正庚烷、正己烷或石油醚中的至少一种的重结晶剂,所以,上述实施例提供的技术方案能够制得高纯度的化合物1的晶体。

[0065] 进一步地,因为采用了正庚烷/1,4-二氧六环、正庚烷/丙酮或正己烷/四氢呋喃这样的重结晶剂组合,所以,上述实施例提供的技术方案不仅能够高收率地制得的化合物1晶体,而且还能保证化合物1晶体的纯度在99%以上,单杂小于0.2%。

[0066] 上述实施方式为本发明的优选案例,并不用来限制本发明的保护范围。