

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380101563.X

[45] 授权公告日 2008 年 9 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100418964C

[22] 申请日 2003.10.10

[21] 申请号 200380101563.X

[30] 优先权

[32] 2002.10.16 [33] US [31] 60/419,051

[86] 国际申请 PCT/US2003/032275 2003.10.10

[87] 国际公布 WO2004/035575 英 2004.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.15

[73] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

共同专利权人 DSM 医药公司

[72] 发明人 T·C·努根特 R·希梅尔

[56] 参考文献

CN1067428A 1992.12.30

US5604241A 1997.2.18

US5162339A 1992.11.10

CN1068571A 1993.2.3

CN1091134A 1994.8.24

Quinuclidine - based NK - 1 antagonists; 3 - benzyloxy - 1 - azabicyclo[2.2.2]octanes; SEWARD E. M. ET AL. BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Vol. 3 No. 6. 1993

审查员 王莉敏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 唐晓峰

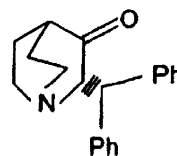
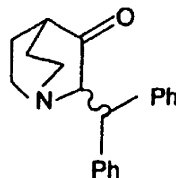
权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

(S,S) - 顺式 - 2 - 二苯甲基 - 3 - 苄基氨基  
宁环的制备方法

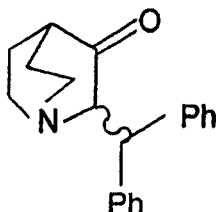
[57] 摘要

制备(S,S) - 顺式 - 2 - 二苯甲基 - 3 - 苄基氨基奎宁环的方法。该方法包括下述步骤：在有机溶剂和有效量的有机羧酸存在下，使含 R - 和 S - 异构体的混合物且具有式(I)的化合物与有效量的手性有机酸接触，使 R - 异构体转化成 S 异构体的酸式盐，其中有机溶剂能增溶含 R - 和 S - 异构体的混合物的化合物，同时沉淀该酸式盐，并且有机羧酸不同于手性有机酸；用碱中和该酸式盐，提供式(II)的手性酮的 S - 异构体；和使该手性酮与有机胺在路易斯酸存在下反应，提供相应的亚胺和还原该亚胺。



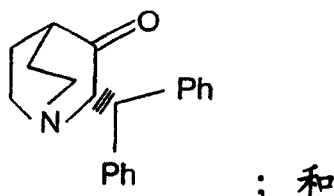
1. 制备 (S, S)-顺式-2-二苯甲基-3-苄基氨基奎宁环的方法, 该方法包括下述步骤:

在有机溶剂和有效量的有机羧酸存在下, 使含 R-和 S-异构体的混合物且具有下式的化合物:



与有效量的手性有机酸 L-酒石酸接触, 使所述 R-异构体转化成所述 S 异构体的酸式盐, 所述有机溶剂能增溶含所述 R-和 S-异构体的混合物的所述化合物, 同时沉淀所述酸式盐, 且所述有机羧酸不同于所述手性有机酸;

用碱中和所述酸式盐, 提供下式的手性酮的 S-异构体;



; 和

使所述手性酮与芳烷基胺在路易斯酸存在下反应, 提供相应的亚胺和还原所述亚胺。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述化合物以外消旋混合物形式存在。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所使用的所述手性有机酸的所述有效量为至少 1 当量或更高。

4. 权利要求 1 的方法, 其中所述有机溶剂是醇。

5. 权利要求 3 的方法, 其中所述醇是乙醇。

6. 权利要求 4 的方法, 其中所述醇是变性酒精。

7. 权利要求 1 的方法, 其中所述有机羧酸是乙酸、丙酸或丁酸。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述有机羧酸是乙酸。

9. 权利要求 1 的方法, 其中相对于所述化合物, 所使用的所述有

机羧酸的所述有效量为至少 1 当量。

10. 权利要求 1 的方法，其中所述碱是碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

11. 权利要求 1 的方法，其中在冷却下添加所述碱，以维持低于 25 °C 的温度，直到达到约 9 的 pH。

12. 权利要求 1 的方法，其中在双相溶剂混合物存在下进行所述中和。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述双相溶剂混合物包括第二有机溶剂和水。

14. 权利要求 13 的方法，其中所述第二有机溶剂是甲苯、乙酸乙酯或甲基叔丁基醚。

15. 权利要求 1 的方法，其中所述路易斯酸是铝盐。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述铝盐是三异丙醇铝。

17. 权利要求 1 的方法，其中所述路易斯酸是钛盐。

18. 权利要求 17 的方法，其中所述钛盐是四异丙醇钛。

19. 权利要求 1 的方法，其中相对于所述手性酮的 S 异构体，使用至少 1 当量或更高的所述路易斯酸。

20. 权利要求 1 的方法，其中通过使亚胺与还原剂在贵金属催化剂存在下反应，还原所述亚胺。

21. 权利要求 20 的方法，其中所述贵金属催化剂是承载的钯或承载的铂催化剂。

22. 权利要求 20 的方法，其中所述贵金属催化剂是在碳上的钯。

23. 权利要求 20 的方法，其中所述还原剂是氢气。

24. 权利要求 1 的方法，其中所述芳烷基胺是苄胺。

25. 权利要求 1 的方法，其中以大于 50 % 的产率生产所述酸式盐。

26. 权利要求 25 的方法，其中所述产率为 85 % - 90 %。

27. 权利要求 1 的方法，其中就在形成所述亚胺之后还原它。

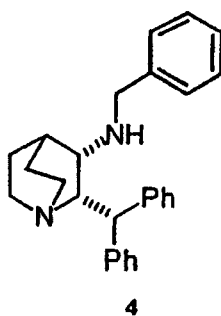
28. 2(S)-二苯甲基-3-奎宁环酮的酒石酸盐，所述盐是对映体纯的。

29. 一种对映体纯的 2(S)-二苯甲基-3-奎宁环酮。

(S, S)-顺式-2-二苯甲基-3-苄基氨基  
奎宁环的制备方法

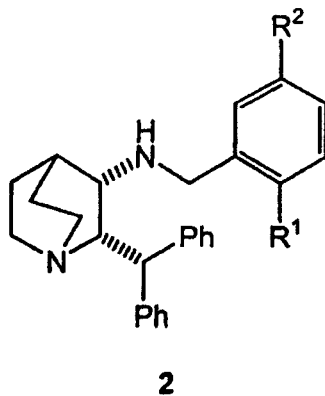
### 发明领域

本发明涉及标题化合物, (S, S)-顺式-2-二苯甲基-3-苄基氨基奎宁环(4)的制备方法, 它在光学活性的奎宁环类似物的制备中是一种有用的中间体, 而所述光学活性的奎宁环类似物作为物质 P 的非肽拮抗剂具有实用性。



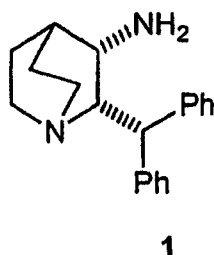
### 发明背景

物质 P 是属于肽的速激肽家族中的一种天然存在的十一肽, 其成员对平滑肌组织产生迅速的刺激作用。物质 P 是一种药物活性的神经肽, 它在哺乳动物内产生且拥有如美国专利 No. 4680283 所述的特征氨基酸序列。可由标题化合物制备各种物质 P 的拮抗剂; 例如, 美国专利 No. 5162339 公开了分子式 2 的物质 P 的拮抗剂, 其中  $R^1$  是甲氧基和  $R^2$  独立地选自异丙基、叔丁基、甲基、乙基和仲丁基。



可通过使用式  $R^3\text{CHO}$  的合适醛, 其中  $R^3$  定义为其中苯环用以上所述

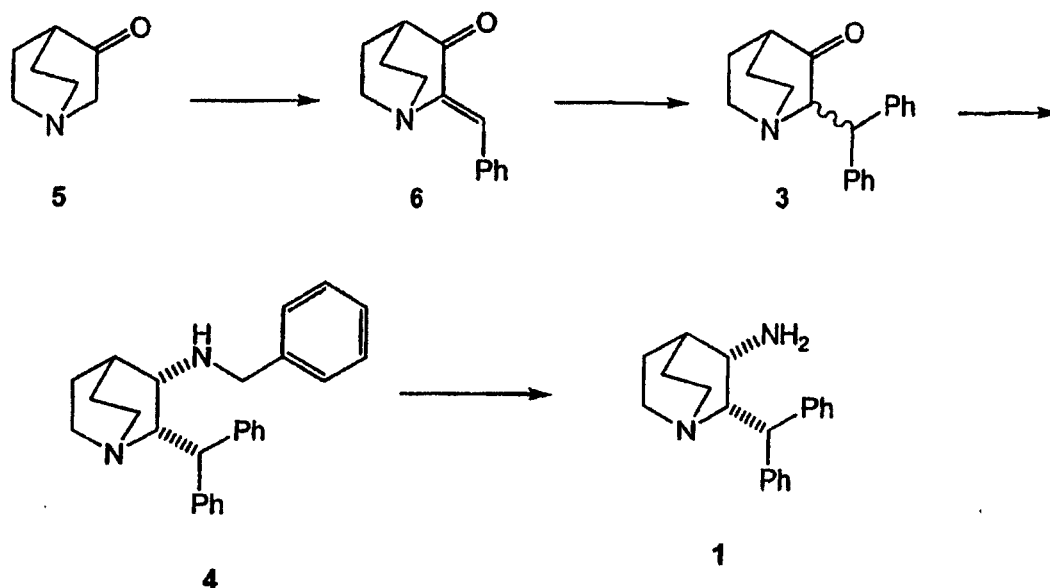
的  $R^1$  和  $R^2$  取代的苯甲醛衍生物，还原胺化顺式-2-二苯甲基-3-氨基-奎宁环 1，制备这些物质 P 的拮抗剂：



例如，如 W092/21677、W094/10170、W094/11368、W094/26740、W094/08997、W097/03984 和美国专利 Nos. 5162339、5721255、5939433 和 5939434 中所述，可采用各种试剂，如氢气，在合适的金属催化剂、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、锌与盐酸、二甲基硫化硼烷或甲酸存在下，实现这一还原胺化。可供替代的方案是通过用合适的亲电子试剂烷化，将 1 转化为 2，正如例如美国专利 Nos. 5807867 和 5939433 以及 W092/21677 中所教导的。将 1 转化成 2 的进一步可供替代的方案是用活化的羧酸衍生物酰化 1，接着用诸如氢化铝锂之类的试剂还原所得酰胺，如 W092/21677 和 the Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992) 中所述。

顺式-2-二苯甲基-3-氨基-奎宁环 1，它是在 2 的形成当中的一种中间体，由 3-苄胺-2-二苯甲基奎宁环 4 通过用氢气和催化剂脱苄基化而获得。Warawa 在 the Journal of Medicinal Chemistry, 18, 587 (1975) 中描述了制备苄胺 4 的方法和如流程 1 所示。该方法起始于 3-奎宁环酮 5 (通过 Clemo 等在 the Journal of the Chemical Society (伦敦) 第 1241 页 (1939) 中的方法来获得)，将其与苯甲醛缩合，生成烯酮 6。烯酮 6 又与苯基氯化镁反应，形成 2-二苯甲基-3-奎宁环酮 3。用苄胺还原烷基化酮 3 提供 4。

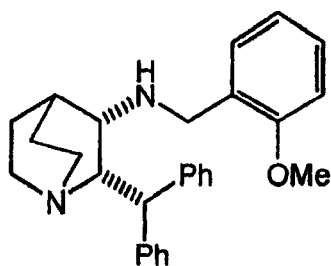
## 流程 1



该方法适合于改造成允许获得芳基和奎宁环类似物，正如 W092/20676 和美国专利 No. 5162339 中所述。已使用甲氧基苄胺来替代苄胺，因为它便于水解除去，以便提供胺 1 以及氢解，正如美国专利 No. 5807867 和 5939433 中所述。

已提倡使用由苄胺与酮 3 反应形成的 9-BBN，进行亚胺还原，因为这最大化 4 的所需顺式异构体的形成。在 the Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992) 中描述了该方法。

在所有这些实例中，物质是外消旋的。已通过经典的拆分技术，在化合物 1、2 或 4 上进行对映体的分离。这通过例如在美国专利 No. 5138060 中描述的方法来说明，其中通过用 (-)-扁桃酸从乙酸乙酯中结晶外消旋体 7，随后从乙酸乙酯中重结晶纯化该盐，和通过用碱处理释放游离胺产物，从而分离甲氧基苯基衍生物 7，提供所需的 (-)-异构体。在所述的工序中，通过使用 (1R)-(-)-10-樟脑磺酸，拆分 N-[[2-甲氧基-5-(1-甲基乙基)苯基]甲基]-2-(二苯甲基)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-胺，正如 W097/03984 中所述。

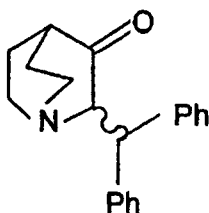


7

在日本专利 No. 07025874 中 Murakami 等公开了 D-酒石酸用于在甲醇中拆分顺式-3-氨基-2-二苯甲基奎宁环(1)用途。也使用中间体氨基甲酸酯分离非对映异构体, 获得 1 作为单一的对映体, 正如在 Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992) 中所述。

### 发明概述

本发明涉及 (S, S)-顺式-2-二苯甲基-3-苄基氨基奎宁环的制备方法。本发明的方法包括在有机溶剂和有效量的有机羧酸存在下, 使含 R-和 S-异构体的混合物且具有下式的化合物:

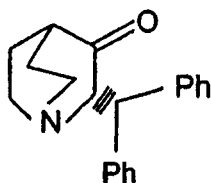


与有效量的手性有机酸接触, 使 R-异构体转化成 S 异构体的酸式盐。根据本发明的方法, 所使用的有机溶剂能增溶含 R-和 S-异构体的混合物的化合物, 同时沉淀酸式盐。此外, 本发明方法中所使用的有机羧酸不同于所使用的手性有机酸。

进行以上所述的接触步骤, 以便发生动态动力学拆分。也就是说, 使用驱使反应形成 S 异构体的反应物和条件进行本发明的接触步骤。根据本发明, 当使用有效量的有机羧酸增溶奎宁环酮和提供酸性环境, 使 R 异构体外消旋化为 S 异构体时, 可获得这一动态动力学拆分。优选有机羧酸没有手性。相对于奎宁环酮, 优选使用至少 1 当量的有机羧酸, 和更优选大于 1 当量。同样, 当使用至少 1 当量, 优选大于 1 当量的有效量的手性有机酸时, 可获得动态动力学拆分。

在接触步骤之后, 用有机碱中和所得酸式盐, 提供下式的手性酮的

S-异构体:



接下来,在路易斯酸存在下,使手性酮与有机胺反应,提供相应的亚胺,然后还原该亚胺。根据本发明,使用有效量,优选至少1当量,和更优选大于1当量的路易斯酸供最佳转化。以下的流程2描述了本发明的方法。

在一个优选的实施方案中,起始物质是外消旋的2-二苯甲基-3-奎宁环酮(3)。在一个优选的实施方案中,该方法起始于外消旋的2-二苯甲基-3-奎宁环酮(3),它是根据在 the Journal of Medicinal Chemistry, 18, 587 (1975) 中 Warawa 的方法所述制备的。当用 L-酒石酸处理时,优选的手性有机酸,以 85 - 90% 的产率得到以其酒石酸盐形式结晶的 3 的 (S)-异构体。由于拆分仅仅可得到 50% 产率的一种异构体,其余则为非所需的对映体,因此进行动态动力学拆分。于是,非所需的 (R)-异构体在该反应条件下被转化成 (S)-异构体。用于结晶的溶剂是在有机羧酸存在下,其中优选乙酸存在下,酮 3 在其中可溶的醇,其中优选乙醇。

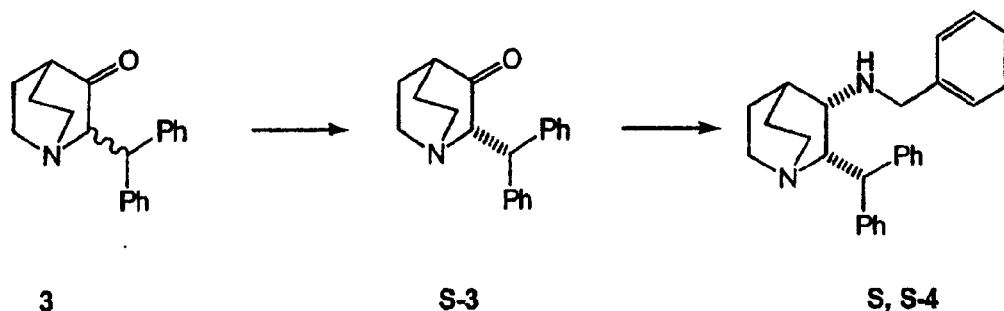
与在文献中教导的经典拆分方法相比,动态动力学拆分提供损失的最小化,因为非所需的对映体不必废弃。

光学活性的酮可从该盐中回收,并在其中 S-立体化学维持在 C-2 处和 S-顺式-立体化学主要控制在 C-3 处的新的碳氮键处的方法中,在采用苄胺还原烷基化中使用。

用苄胺不对称还原烷基化的方法包括 1) 在过量的温和的路易斯酸如三异丙醇铝或四异丙醇钛存在下,在有机溶剂中,通过用苄胺处理 S-3,接着在贵金属催化剂上,用氢气就地还原该亚胺,从而形成中间体亚胺。毫无限制地,用于反应的合适溶剂是四氢呋喃和用于氢化的优选催化剂是碳上的 Pt。



## 流程 2



## 详细说明

对于熟练本领域的技术人员来说，在制备胺 1 及其类似物的系列外消旋中使用的方法和使用试剂，是显而易见的延伸。本发明包括通过与手性有机酸形成盐，动态拆分酮 3。此处所使用的手性有机酸是具有不对称中心和具有立体异构体的有机羧酸，一些有机羧酸是彼此的镜像（对映体）。手性有机酸也可溶于有机溶剂中。

使用有效量的手性有机酸。优选地，使用与奎宁环酮至少接近等摩尔用量的手性有机酸，但可使用过量的手性有机酸；然而，优选使用接近等摩尔的用量。酒石酸是优选的实例。使用外消旋酮可溶于其内，但所得盐在其内沉淀的有机溶剂。存在足量溶剂增溶奎宁环酮和各种试剂。该有机溶剂优选是醇，其中乙醇是优选的醇，和变性酒精是乙醇的优选形式。

添加弱有机羧酸辅助成盐。有机羧酸可以是单羧酸或多羧酸，然而，优选它是单羧酸或二羧酸。特别优选它是单羧酸。羧酸包括，但不限于：乙酸、丙酸和丁酸。优选的酸是乙酸。

如上所述，所使用的有机羧酸的存在量足以影响成盐和促进盐的沉淀。优选地，相对于奎宁环酮，使用至少 1 当量的有机羧酸。

当涉及酸时，此处所使用的术语“当量”，是指以重量或摩尔为单位计的用量，它分别含有 1 原子重量或摩尔的酸性氢，即在中和过程中与碱反应的氢。例如，若酸是单羧酸，如乙酸，则 1 摩尔乙酸产生 1 摩尔（当量）的酸。然而，若羧酸是二羧酸，例如草酸和琥珀酸等，则 1 摩尔二羧酸产生 2 当量的酸。

因此，若有机酸是单羧酸，则相对于奎宁环酮，优选使用至少接近

等摩尔用量的单羧酸，而若羧酸是二羧酸，则以摩尔为基础，相对于二羧酸，优选使用至少约 2 倍的奎宁环酮。然而，优选使用过量有机羧酸。

优选奎宁环酮、手性有机酸和有机羧酸一起在接近环境温度下混合，但它们可在低至 0℃ 到溶剂的回流温度的温度下混合。允许反应进行直到 (S)-盐异构体的沉淀终止，即不再观察到沉淀。

在不希望受到束缚的情况下，认为手性有机酸与奎宁环酮和有机羧酸的结合促进动态动力学拆分。更特别地，在反应条件下，不仅沉淀的 S-异构体的盐，而且非所需的 R 异构体被转化成 S-异构体的盐。因此，由于它被转化成 S 异构体，所以在本发明的反应条件下，几乎没有 R 异构体被废弃，如果有的话。

在本发明的第二步中，通过中和 S 异构体，例如 S-酒石酸盐，由酒石酸盐获得手性酮 S-3。优选在有机溶剂和水的双相混合物中进行第二步。合适的有机溶剂包括，但不限于，甲苯、乙酸乙酯和甲基叔丁基醚。优选的有机溶剂是甲苯。用于中和反应的适量碱包括，但不限于，碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾。在一个优选的实施方案中，盐悬浮在双相溶剂混合物中，并且在冷却下添加碱的水溶液，以维持低于 25℃ 的温度，直到达到约 9 的 pH。从有机层中以固体形式回收光学活性的 S-3 的游离碱。

在不限制的情况下，此处描述一种应用，说明可使用手性酮 S-3 制备物质 P 的拮抗剂，并且不发生外消旋化。对于熟练本领域的那些技术人员来说，可根据关于外消旋化合物的文献预见其它醛、用于胺的还原剂和去保护方法。这一流程的第三步包括用含氮有机胺，例如烷胺、芳胺或芳烷基胺形成亚胺。优选烷基含有 1-6 个碳原子，所述烷基可以是直链或支链。实例包括甲基、乙基、异丙基、丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基和己基。术语“芳基”当单独或结合使用时，是含 6、10、14 或 18 个环碳原子和总计最多 25 个碳原子的芳族化合物。实例包括苯基和萘基等。优选的胺是苄胺。有机胺在温和的路易斯酸存在下就地反应，形成亚胺，然后通过本领域普通技术人员已知的技术，如通过在贵金属催化剂和氢气上还原，将亚胺还原成相应的胺。该方法

避免在 S-3 转化成 S-4 的过程中可能的外消旋化。在布朗斯台德酸存在下形成亚胺导致在 C-2 处一定的外消旋化。若使用路易斯酸催化亚胺形成，然后在所得混合物上直接进行还原，则看不到差向异构化。

适于亚胺形成反应的溶剂是任何均相 (homogenate) 的烃如二氯甲烷、二氯苯、氯苯、二氯乙烷，或其它惰性溶剂如醚溶剂，其中包括，但不限于，THF，和烃类，其中包括，但不限于甲苯。合适的路易斯酸包括三异丙醇铝和四异丙醇钛。优选的路易斯酸是三异丙醇铝。路易斯酸以有效地形成亚胺的用量存在。优选以与酮 S-3 至少接近等摩尔的用量存在含氮有机胺，但可存在过量胺。此外，优选至少催化有效量地存在路易斯酸，以辅助酮 S-3 转化成亚胺。优选地，以与酮 S-3 至少等摩尔的用量存在路易斯酸，特别是如果酮 S-3 是限制 (limiting) 试剂的话。通过标准技术，如通过使用贵金属催化剂和氢气，还原所得亚胺。贵金属催化剂包括在各种载体上的铂和钯金属。优选的催化剂是碳上的铂。例如，通过在作为溶剂的四氢呋喃和作为路易斯酸的三异丙醇铝中，混合 S-3 和苄胺，进行本发明方法的一个具体步骤。优选在室温下进行 3 小时的亚胺形成。添加在四氢呋喃内的 5% Pt/C 的浆料，和在氢气氛围下，在 75psi 的氢气压力下搅拌反应 15 小时。从反应中分离光学活性的 S, S-4。

与常规、经典的拆分方法相比，本发明以上所述的方法实现了显著的优势。拆分步骤，即第一接触步骤的产率大于 50%，这是采用典型的拆分可能实现的最大值。非所需的异构体转化成所需的异构体，在反应条件下，将所需的异构体从混合物中分离。这导致增加的产率和成本节约。使用奎宁环酮作为单一的对映体允许通过许多路线不对称合成光学纯形式的物质 P 的拮抗剂，和减少与后一阶段拆分有关的问题。通过使用路易斯酸催化亚胺形成和就地催化氢化，消除了在还原胺化过程中与外消旋化有关的问题。

此处所述的方法可用于由奎宁环酮的 R 和 S 异构体的混合物制备 S, S-顺式-2-二苯甲基-3-苄基-氨基奎宁环酮。R 异构体可以较大量地存在或者反之亦然。上述方法也可用于由外消旋的 2-二苯甲基

(benzohydroyl)-3-奎宁环酮(它是一种常用的起始物质)形成标题化合物。

通过以上所述的方法形成的产物基本上为对映体纯形式,亦即,基本上不含任何其它立体异构体,即RR、RS或SR产物。优选地,它含有小于10%来自其它立体异构体的杂质,和更优选小于约5%来自其它立体异构体的杂质,和甚至更优选小于约1%的其它立体异构体。

如此形成的产物还优选基本上是纯的,即含有小于10%的杂质,和更优选含有小于5%的杂质。然而,视需要,可通过本领域已知的技术,例如色谱法,其中包括HPLC制备型色谱法,和其它柱色谱法、重结晶等,进一步纯化如此形成的(S,S)-顺式-2-二苯甲基-3-苄基氨基奎宁环。

下述实施例拟作为本发明一些优选实施方案的阐述,并不意味着限制本发明。

#### 实施例 1

##### (2S)-二苯甲基-3-奎宁环酮 L-酒石酸盐

在含乙酸(10.4ml, 180mmol)的变性酒精(525ml)中溶解外消旋的2-二苯甲基-3-奎宁环酮(52.45g, 180mmol),并添加L-酒石酸(27g, 180mmol)。加热混合物,回流12小时,然后使之冷却到室温,并保持1小时。收集固体并在40℃下真空干燥12小时。所需盐的产率为69.9g,是理论的88%。

#### 实施例 2

##### (2S)-二苯甲基-3-奎宁环酮(S-3)

将来自前一实施例的L-酒石酸盐(69.9g, 158mmol)悬浮在甲苯(700ml)中,用冰水浴冷却,同时逐滴添加碳酸氢钠的饱和溶液(500ml)并维持25℃的最大温度。在25℃下搅拌透明的双相混合物20分钟,并分离各层。用水(100ml)洗涤有机层,分离各层并在硫酸钠上干燥有机物。过滤有机物,和真空蒸发,以无色固体形式提供所需的光学活性酮,45.66g,产率99%。Mp145 - 146℃。<sup>1</sup>HMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.86-2.00(m, 4), 2.41-2.43(m, 1), 2.54-2.59(m, 2), 3.08(t, 2),

3.98 (d, 1), 4.55 (d, 1), 7.17 (m, 8), 7.38–7.41 (m, 2)。

### 实施例 3

(S, S)-2-二苯甲基-3-苄基氨基奎宁环 (S, S-4)

采用三异丙醇铝的情况:

在氮气下, (2S)-二苯甲基-3-奎宁环酮 (0.50g, 1.0 当量, 1.72mmol) 溶解在无水 THF (2ml) 内。然后, 添加苄胺 (0.21ml, 1.1 当量, 1.89mmol), 接着添加三异丙醇铝 (0.42g, 1.2 当量, 2.06mmol) 在 2ml 无水 THF 内的溶液。搅拌溶液 3 小时。然后向该无色溶液中添加 5 % Pt/C (0.063g, Degussa F101RA/W, ~60 % wet) 在 1ml 无水 THF 内的浆料。将反应放置在 Parr 反应器内, 所述 Parr 反应器加压到 75psi H<sub>2</sub>, 并使之在室温下反应 15 小时。将反应混合物倾倒在 15ml 的 2M 盐酸中, 接着过滤, 用 1M 氢氧化钠碱化, 用 50ml 甲基叔丁基醚 (MTBE) 萃取。用硫酸镁干燥 MTBE 层, 接着真空除去溶剂, 从而得到白色结晶固体。分析它全部为顺式异构体 (<2% 反式异构体), >99 % ee (没有观察到其它异构体)。

采用四异丙醇钛的情况:

将 (2S)-二苯甲基-3-奎宁环酮 (9.00g, 30.9mmol) 溶解在 75ml 无水 THF 中。将该溶液通过端口转移到 300ml 固定有加氢头的高压釜中, 同时维持氮气的正向流动。通过在氢化器头上的同一端口上和 300rpm 搅拌下, 添加苄胺 (3.7ml, 33.9mmol), 接着添加四异丙醇钛 (IV) (10.9ml, 36.9mmol)。密闭端口和压力测试高压釜 (150psi 氮气), 同时在 300rpm 下搅拌反应混合物。在 25℃ 下 3.0 小时之后, 释放压力, 并在正向氮气流下, 通过注射器 (14-规格的针) 经端口添加 5 % Pt/C (1.13g; 59.4% wet) 在 3ml THF 内的浆料。使用额外的 THF (2ml) 浆化其余的催化剂并添加到反应中。密闭端口和用氢气给高压釜加压到 75psi, 然后缓慢排气。重复该步骤三次。调节最后的氢气压力为 75psi, 并在维持在 600rpm 的搅拌下氢化反应混合物过夜 (12 小时)。然后使容器排气, 随后用氮气 (100psi) 加压并排气。再用氮气给反应器加压并排放三次。

在正向氮气流下,缓慢添加 42ml 冰冷的 12.4%盐酸(28ml 水 + 14ml 37% $\text{HCl}$ ),在氮气下,在 25℃和 900rpm 下搅拌反应混合物 1 小时,随后压力转移到 250ml Erlenmeyer 烧瓶中。向氢化器中引入甲苯(50ml)和 30ml 10%的盐酸。在 900rpm 下搅拌反应混合物 30 分钟,随后压力转移到 Erlenmeyer 烧瓶中。合并的双相非均相溶液经 1cm 硅藻土填充物真空过滤,除去 Pt/C 催化剂。滤饼进一步用含水 10%盐酸(100ml)洗涤。透明的滤液相立即分离,除去有机层并废弃。在搅拌和冷却下,添加 50ml 甲苯,并通过缓慢添加 50%氢氧化钠(30ml)调节 pH 到约 13。双相浆料经 1cm 硅藻土填充物过滤,除去钛盐。用甲苯( $2 \times 50\text{ml}$ )洗涤滤饼,然后分离各层,在 80℃下浓缩甲苯层,直到甲苯体积降低到 20ml。然后,添加 40ml 正庚烷,并在 2-3 小时内缓慢冷却混合物到 10℃(在 55℃下添加 0.5g 种子( $\sim 5\%$ ))。过滤沉淀,用 40ml 甲苯/正庚烷 1/6(v/v)洗涤,并在 40℃下真空干燥。无色固体的产率为 7.3g,是理论的 61%。