

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104193744 A

(43) 申请公布日 2014.12.10

(21) 申请号 201410334314.5

(22) 申请日 2014.07.15

(71) 申请人 上海应用技术学院

地址 200235 上海市徐汇区漕宝路 120 号

(72) 发明人 刘烽 潘仙华 王琨 于万盛

周艺军 张瑞敏 徐娜 徐璐
陈彦宇

(74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司

31001

代理人 吴宝根

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006, 01)

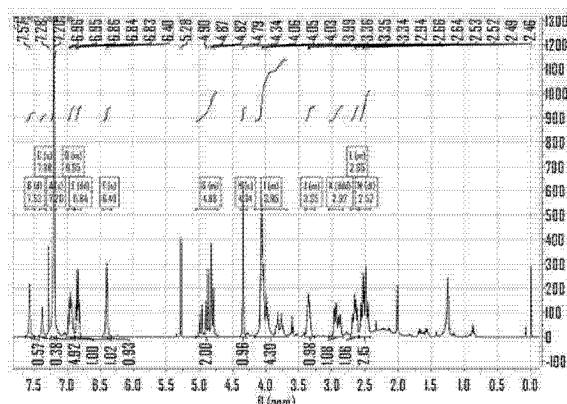
权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

一种西他列汀中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种西他列汀中间体的合成方法，将 7-[1- 氧代 -3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁 -2- 烯基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪进行碳碳双键的不对称还原反应转化制得。本发明的制备方法避免了使用贵金属做催化剂，成本低，并且后处理简单，产物收率较高，化学纯度和光学纯度均很高，可顺利用于西他列汀的合成，适合于工业化生产。



1. 一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:使用路易斯酸催化的对7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的不对称还原,得到西他列汀中间体7-[1-氧代-3R-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

2. 如权利要求1所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:先量取第一有机溶剂,向第一有机溶剂中加入质量为第一有机溶剂质量的 $1/2^{\sim}1/50$ 的7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪,再依次向第一有机溶剂中加入路易斯酸、还原剂,所述的路易斯酸和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1^{\sim}5:1$,所述的还原剂和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1^{\sim}5:1$,在 $-78^{\circ}\text{C}^{\sim}25^{\circ}\text{C}$ 反应 $0.25^{\sim}2$ 小时,然后加入酸,所述的酸和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1^{\sim}5:1$,保温反应 $0.5^{\sim}2$ 小时,反应完成后,用水淬灭反应,采用第二有机溶剂萃取,再经过干燥溶剂和蒸除溶剂得到目标产物。

3. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的第一有机溶剂和第二有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、环丁砜、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、C $1^{\sim}C6$ 的饱和脂肪醇、或者乙腈中的任意一种或一种以上的组合。

4. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的路易斯酸为氯化钴、氯化锰、氯化镍、氯化锌、氯化钛、氯化钙、三氟化硼、氯化铁、氯化铝、或者氯化铈中的任意一种或一种以上的组合。

5. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的还原剂为氢化铝锂、硼氢化钠、硼氢化钾中的任意一种或者上述任意两者的混合。

6. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的酸为盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、草酸、三氟乙酸中的任意一种或者上述任意两者的混合。

7. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的酸溶解在第一有机溶剂中,所述的酸和第一有机溶剂的体积比为 $1^{\sim}3:5$ 。

8. 如权利要求2所述的一种西他列汀中间体的制备方法,其特征在于:所述的第二有机溶剂为乙酸乙酯。

一种西他列汀中间体的制备方法

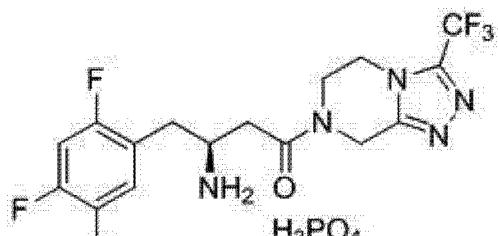
技术领域

[0001] 本发明属于化工领域，尤其涉及一种西他列汀的中间体的制备方法。

[0002]

背景技术

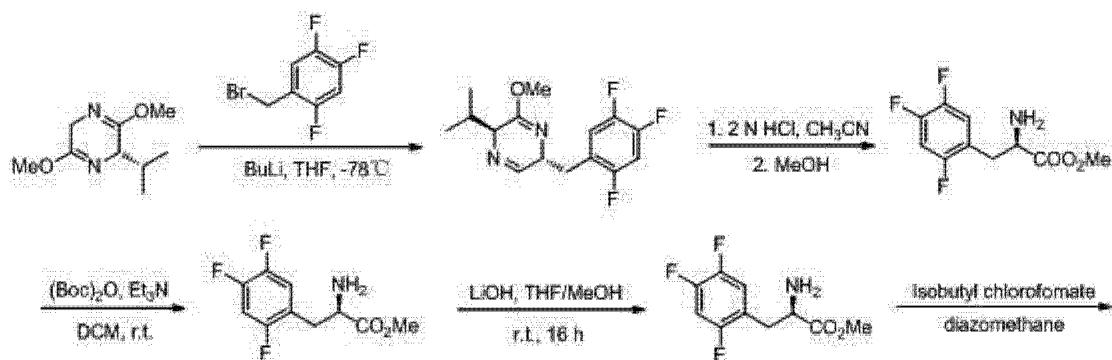
[0003] 西他列汀磷酸盐(Sitagliptin phosphate)是2006年FDA批准上市的第一个二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制剂，用于治疗II型糖尿病，其单用或与二甲双胍、吡格列酮合用都有明显的降血糖作用，且服用安全，耐受性好，不良反应少。

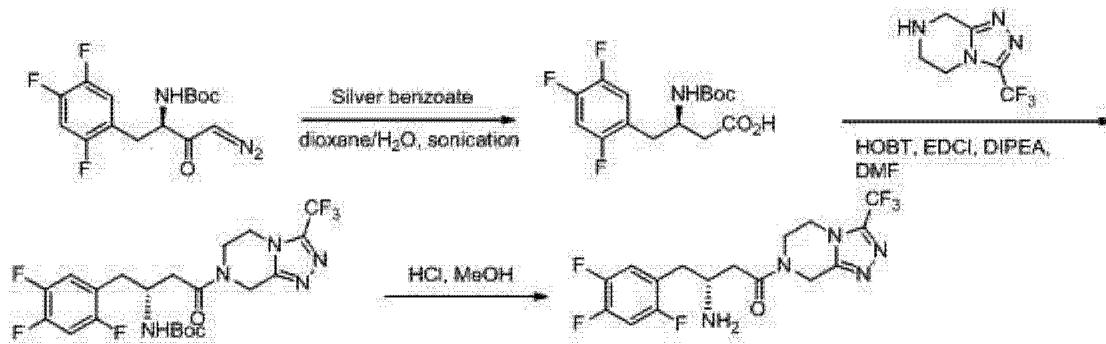


Sitagliptin Phosphate

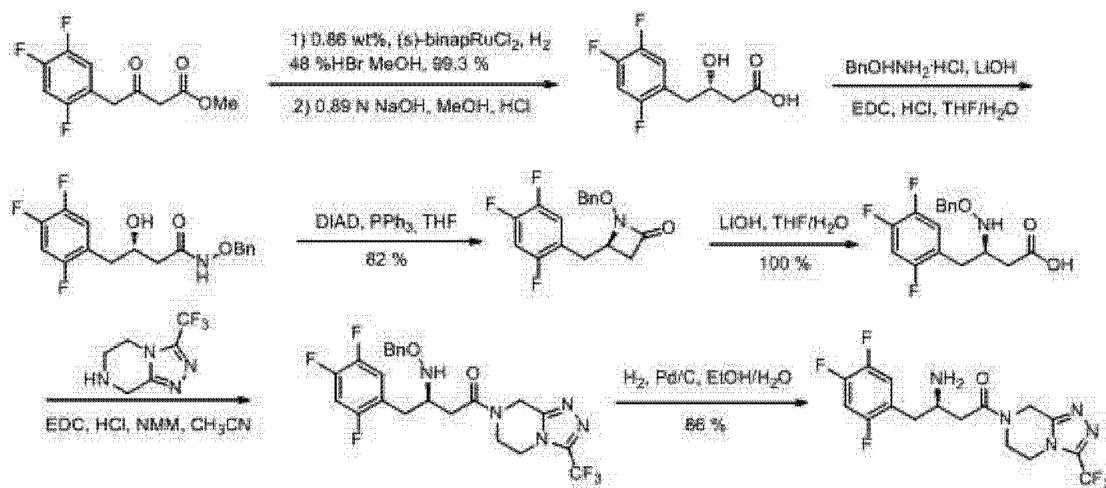
[0004] 西他列汀磷酸盐是由默克公司研发，于2006年8月8日被墨西哥卫生部批准一日一次用药治疗II型糖尿病，上市的商品名为Januvia。在美国，西他列汀磷酸盐于2006年10月16日通过FDA批准。西他列汀磷酸盐已经在全世界60个国家批准使用，2013年全球销售额达到30亿美元，属于附加值极高的“重磅炸弹”产品。

[0005] 1) Kim等发表的西他列汀的第一代合成路线，即默克公司的研究部门的克量级合成方法。该合成路线采用手性源来诱导出手性的 α -氨基酸，而后经重氮化反应产生 β -氨基酸，来构建所需的手性中心。该合成路线所需的原料成本相对较高，反应的操作较为麻烦，且产业化过程中工艺过程和产品质量都难以控制。其合成路线如下：

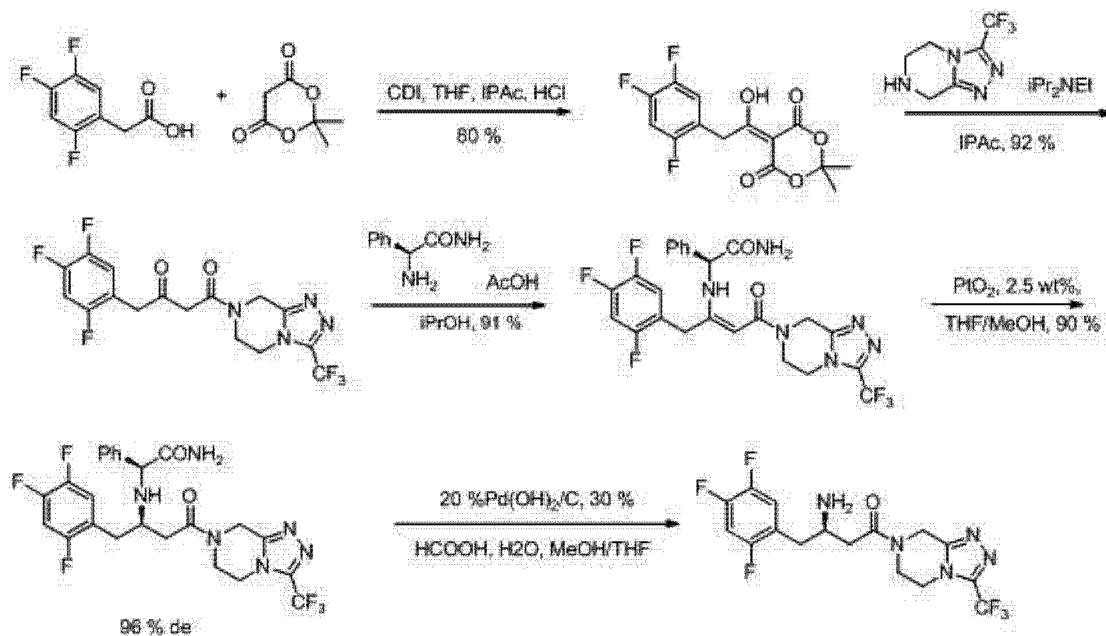




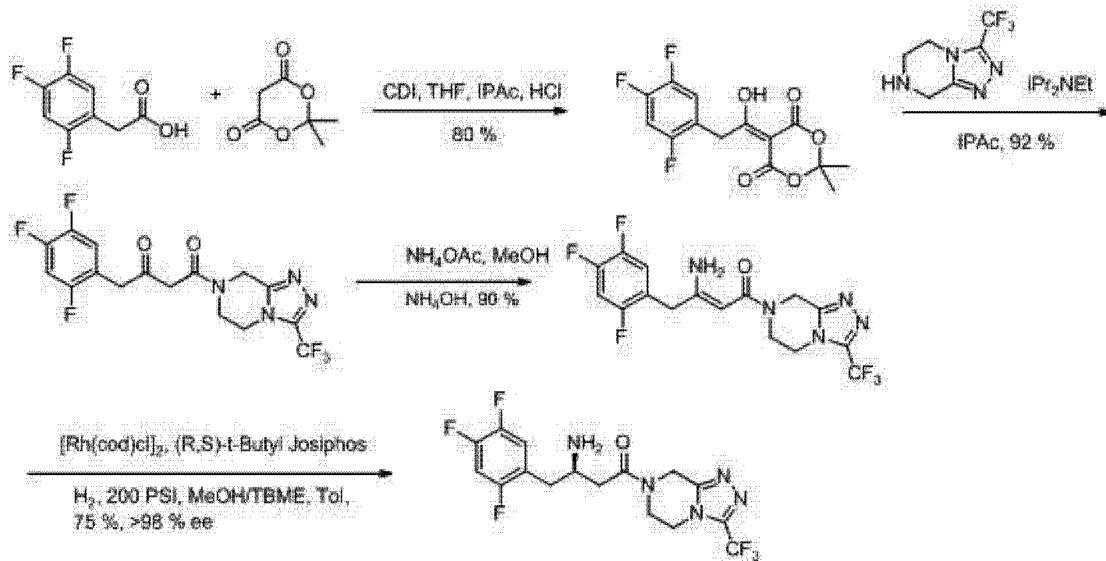
2) 2005 年, 默克公司的 Hansen 等利用手性磷钉催化剂对酮进行不对称催化氢化, 构建手性二级醇, 然后将手性二级醇转化为手性的二级胺以达到构建手性胺的目的; 该合成路线中, 关键步骤中需要用到铑催化的不对称催化氢化, 该步反应不仅催化剂的价格比较昂贵, 而且在后期产业化时, 工艺的放大过程中放大效应比较明显, 产品的质量难以控制。其合成路线如下:



3) 美国默克公司开发的第三代合成方法用 S- 苯甘氨酰胺作为手性助剂来诱导催化氢化而合成手性胺。该合成路线相对较合适, 但是也存在较大的问题, 就是需要两次催化加氢, 用到比较昂贵的铂催化剂, 且在最后一步脱除保护基时需要用到大量的 Pd(OH)2/C, 成本很高。其合成路线如下:



4) 美国默克公司的最新一代合成方法采用了手性铑催化剂对烯胺的不对称催化氢化来构建手性中心,该合成路线简介,步骤较短,但该方法需要用到昂贵的催化剂和手性辅剂,且该方法在产业化过程中也存在放大效应,导致产品的质量不稳定。其合成路线如下:

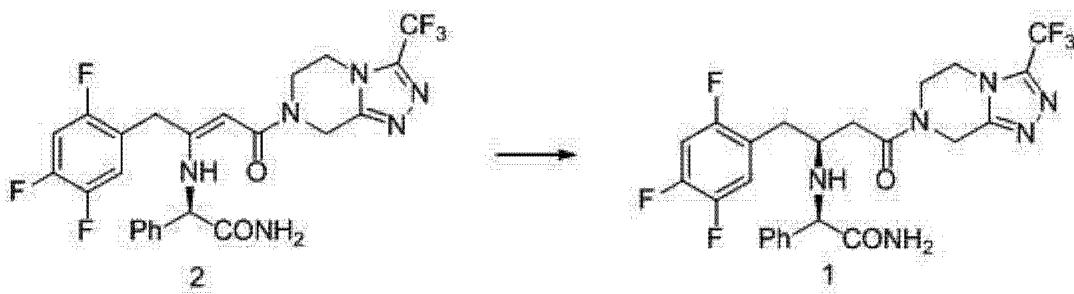


发明内容

[0006] 针对上述现有技术中的上述技术问题,本发明提供了一种西他列汀中间体7-[1-氧代-3R-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的制备方法,所述的这种制备方法要解决现有技术中的制备方法工艺复杂、成本高、质量不稳定的技术问题。

[0007] 本发明一种西他列汀中间体的制备方法,使用路易斯酸催化的对7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的不对称还原,得到西他列汀中间体7-[1-氧代-3R-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四

氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪，其反应方程式如下：



进一步的，先量取第一有机溶剂，向第一有机溶剂中加入质量为第一有机溶剂质量的 $1/2\sim 1/50$ 的7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪，再依次向第一有机溶剂中加入路易斯酸、还原剂，所述的路易斯酸和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1\sim 5:1$ ，所述的还原剂和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1\sim 5:1$ ，在 $-78^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ 反应 $0.25\sim 2$ 小时，然后加入酸，所述的酸和7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪的摩尔比为 $0.1\sim 5:1$ ，保温反应 $0.5\sim 2$ 小时，反应完成后，用水淬灭反应，采用第二有机溶剂萃取，再经过干燥溶剂和蒸除溶剂得到目标产物。

[0008] 进一步的，所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、环丁砜、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚、乙二醇二甲醚、C1~C6的饱和脂肪醇、或者乙腈中的任意一种或一种以上的组合。

[0009] 进一步的，所述的路易斯酸为氯化钴、氯化锰、氯化镍、氯化锌、氯化钛、氯化钙、三氟化硼、氯化铁、氯化铝、或者氯化铈中的任意一种或一种以上的组合。

[0010] 进一步的，所述的还原剂为氢化铝锂、硼氢化钠、或者硼氢化钾中的任意一种或者上述任意两者的混合。

[0011] 进一步的，所述的酸为盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、草酸、或者三氟乙酸中的任意一种上述任意两者的混合，其浓度范围在 $0.5\sim 3\text{mol/L}$ 之间。

[0012] 进一步的，所述的酸溶解在第一有机溶剂中，所述的酸和第一有机溶剂的体积比为 $1\sim 3:5$ 。

[0013] 进一步的，所述的第二有机溶剂为乙酸乙酯。

[0014] 本发明的反应原理：是将7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪进行碳碳双键的不对称还原反应转化制得，在未取代的C1~C6饱和脂肪酸或卤素取代的C1~C6饱和脂肪酸、硼氢化物及路易斯酸的双重作用下，在某一特定温度下，将化合物7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪进行碳碳双键的不对称还原反应转化制得。

[0015] 本发明和已有技术相比，其技术进步是显著的。本发明的制备方法避免了使用贵

金属做催化剂，成本低，并且后处理简单，产物收率较高，化学纯度和光学纯度均很高，可顺利用于西他列汀的合成，适合于工业化生产。

[0016]

附图说明

[0017] 图 1 是 7-[1- 氧代 -3R-3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪的核磁氢谱谱图。

[0018]

具体实施方式

[0019] 下面给出的实施例以更详细地说明本发明，但本发明的范围并不限于这些实施例。

[0020] 实施例 1

在室温(25 °C)下，向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1- 氧代 -3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁 -2- 烯基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL，降温至-65 °C，再加入氯化锌(0.36 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol)，搅拌至体系澄清，滴加乙酸的四氢呋喃溶液(乙酸2 mL，四氢呋喃5 mL)，保温(-65 °C)搅拌3 h，反应完毕，用10 mL水淬灭体系，10 mL*2乙酸乙酯萃取，干燥有机相并蒸除乙酸乙酯，得到白色产物0.49 g，摩尔收率98%，纯度=99%其中de % =90%。

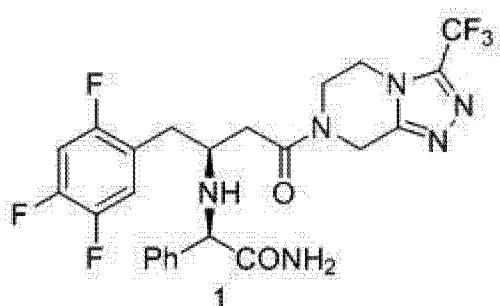
[0021] 采用Avance 500MHz核磁仪、Dionex MSOPplus质谱仪对上述所得的固体进行测定，所得的核磁氢谱、质谱数据结果如下所示：

MS(ESI) :m/z 541(M+H)⁺。

[0022] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 5H), 7.00 - 6.89 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 16.1, 9.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.04 - 4.75 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.11 - 3.71 (m, 4H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.5, 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.52 (dt, J = 30.5, 12.1 Hz, 2H).

进一步，其核磁氢谱谱图如图1所示；

从上述所得的核磁氢谱数据和质谱数据及核磁氢谱谱图可以得出，上述所得的白色产物，其结构式如下所示：



即为 7-[1- 氧代 -3R-3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

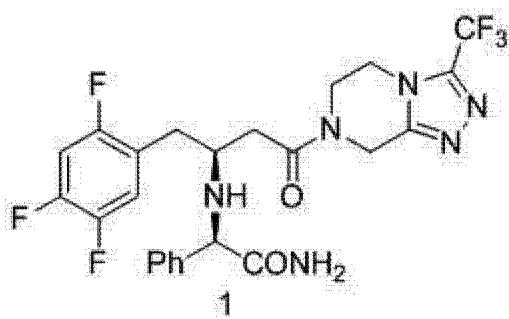
基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡

嗪。

[0023] 实施例 2

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL,降温至-65 °C,再加入氯化钴(0.34 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加乙酸的四氢呋喃溶液(乙酸2 mL, 四氢呋喃5 mL), 保温(-65 °C)搅拌3 h, 反应完毕,用10 mL水淬灭体系,10 mL*2乙酸乙酯萃取,干燥有机相并蒸除乙酸乙酯,得淡黄色油状物0.96 g,摩尔收率93%,纯度=99%, de % =23 %。

[0024] 对上述所得的淡黄色油状物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的淡黄色油状物,其结构式如下:



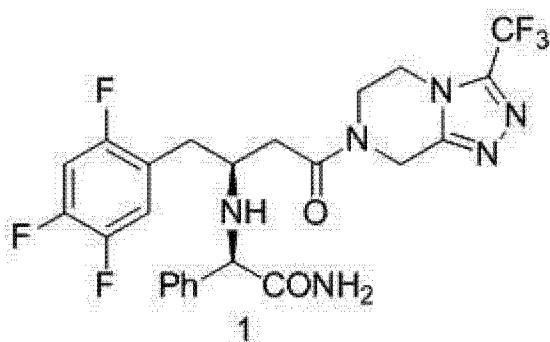
即为7-[1-氧代-3R-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

[0025] 实施例 3

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1-氧代-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL,降温至-35 °C,再加入氯化锌(0.36 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加乙酸的四氢呋喃溶液(乙酸2 mL, 四氢呋喃5 mL), 保温(-65 °C)搅拌3 h, 反应完毕,用10 mL水淬灭体系,10 mL*2乙酸乙酯萃取,干燥有机相并蒸除乙酸乙酯,得到白色产物0.41 g,摩尔收率82%,纯度=99%, de % =59 %。

[0026] 对上述所得的白色产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的白色产物,其结构式如下:



即为7-[1-氧代-3R-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

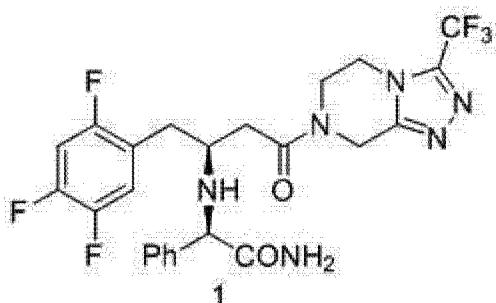
基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡

嗪。

[0027] 实施例 4

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1- 氧代 -3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁 -2- 烯基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL,降温至-15 °C,再加入氯化锌(0.36 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加乙酸的四氢呋喃溶液(乙酸2 mL,四氢呋喃5 mL),保温(-65 °C)搅拌3 h,反应完毕,用10 mL水淬灭体系,10 mL*2乙酸乙酯萃取,干燥有机相并蒸除乙酸乙酯,得到白色产物0.30 g,摩尔收率60 %,纯度=99 %, de % =57%。

[0028] 对上述所得的白色产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的白色产物,其结构式如下:

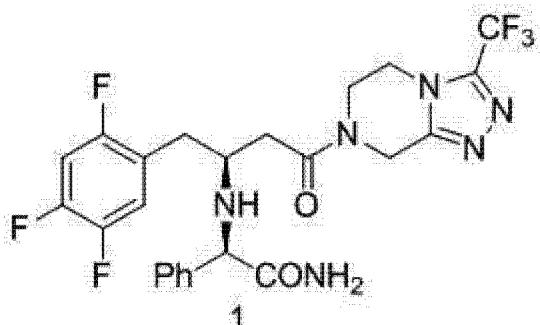


即为 7-[1- 氧代 -3R-3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

[0029] 实施例 5

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1- 氧代 -3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁 -2- 烯基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL,降温至-15 °C,再加入氯化锌(0.36 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加三氟乙酸的四氢呋喃溶液(三氟乙酸2 mL,四氢呋喃5 mL),保温(-65 °C)搅拌3 h,反应完毕,用10 mL水淬灭体系,10 mL*2乙酸乙酯萃取,干燥有机相并蒸除乙酸乙酯,得到白色产物0.47 g,摩尔收率97 %,纯度=99 %, de % =38 %。

[0030] 对上述所得的白色产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的白色产物,其结构式如下:



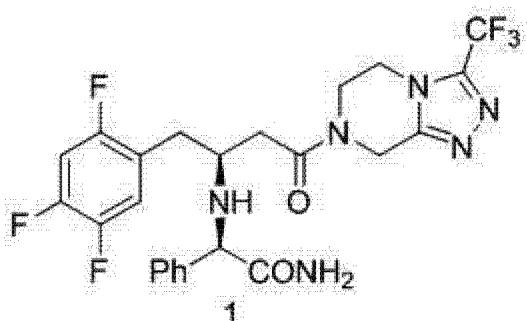
即为 7-[1- 氧代 -3R-3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

[0031] 实施例 6

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1-氧化-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和四氢呋喃15 mL,再加入氯化锌(0.36 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,降温至-78 °C滴加三氟乙酸的四氢呋喃溶液(三氟乙酸2 mL, 四氢呋喃5 mL), 保温(-78 °C)搅拌3 h, 反应完毕,用10 mL水淬灭体系, 10 mL*2乙酸乙酯萃取, 干燥有机相并蒸除乙酸乙酯, 得到油状产物0.45 g, 摩尔收率90 %, 纯度=99 %, de %=62 %。

[0032] 对上述所得的油状产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的油状产物,其结构式如下:



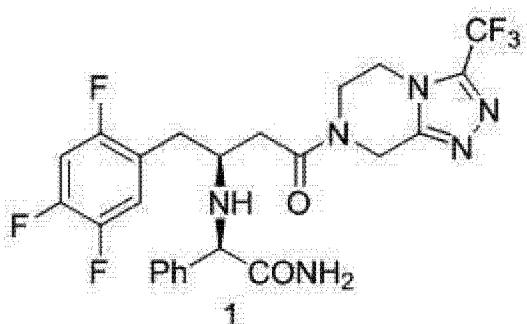
即为7-[1-氧化-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

[0033] 实施例 7

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1-氧化-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和甲醇15 mL,再加氯化钙(0.29 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加丙酸的甲醇溶液(丙酸2 mL, 甲醇5 mL), 室温(25 °C)搅拌3 h, TLC检测原料大量未反应,用10 mL水淬灭体系, 10 mL*2乙酸乙酯萃取, 干燥有机相并蒸除乙酸乙酯, 得到油状产物0.47 g, 摩尔收率28 %, 纯度=30 %, de %=8 %。

[0034] 对上述所得的油状产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的油状产物,其结构式如下:



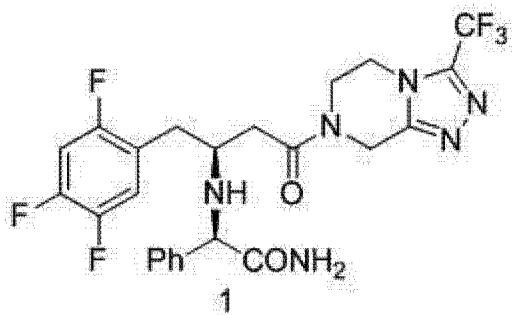
即为7-[1-氧化-3-(1R-1-苯基乙基氨基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-2-烯基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

基)-4-(2,4,5-三氟苯基)丁基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑[4,3-a]吡嗪。

[0035] 实施例 8

在室温(25 °C)下,向配有回流冷凝器、温度计、空心塞的50 mL三口瓶中依次加入7-[1- 氧代 -3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁 -2- 烯基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪(0.5 g, 0.93 mmol)和无水乙醇15 mL,再加氯化钙(0.29 g, 2.65 mmol)、硼氢化钠(0.05 g, 1.32 mmol),搅拌至体系溶清,滴加丙酸的无水乙醇溶液(丙酸2 mL,无水乙醇5 mL),室温(25 °C)搅拌3 h, TLC检测原料大量未反应,用10 mL水淬灭体系,10 mL*2乙酸乙酯萃取,干燥有机相并蒸除乙酸乙酯,得到油状产物0.40 g,摩尔收率23 %,纯度=29 %, de % =7 %。

[0036] 对上述所得的油状产物通过核磁氢谱数据、质谱数据及核磁氢谱图测定,结果表明上述所得的油状产物,其结构式如下:



即为7-[1- 氧代 -3R-3-(1R-1- 苯基乙基氨基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

基)-4-(2,4,5- 三氟苯基) 丁基]-3- 三氟甲基 -5,6,7,8- 四氢 -1,2,4- 三唑 [4,3-a] 吡嗪。

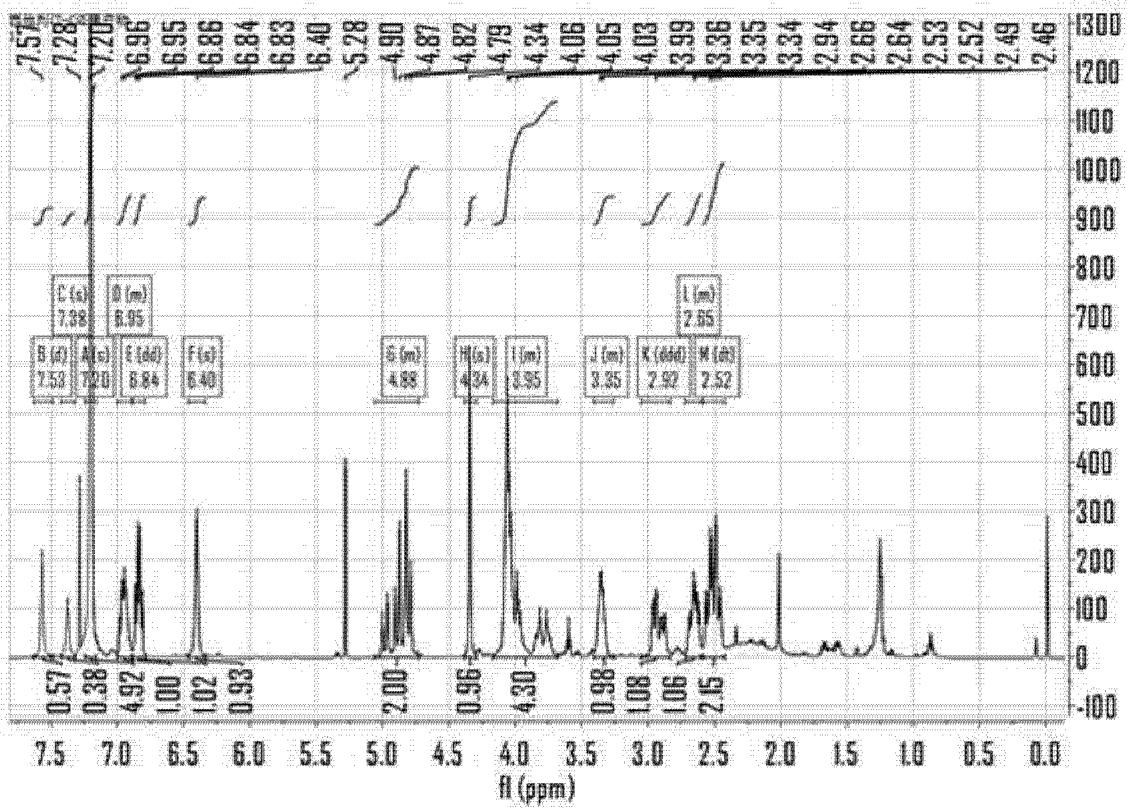


图 1