



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103864708 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201210533154. 8

(22) 申请日 2012. 12. 12

(71) 申请人 天津市医药集团技术发展有限公司
地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号
药物研究院六楼

(72) 发明人 王亚江 孟红 赵平 刘宁宁
苏艳华 李玉荃 王琳

(74) 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司 12207

代理人 朱红星

(51) Int. Cl.

C07D 263/26(2006. 01)

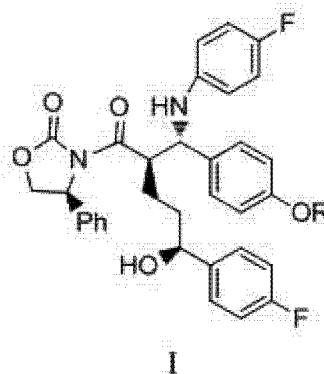
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

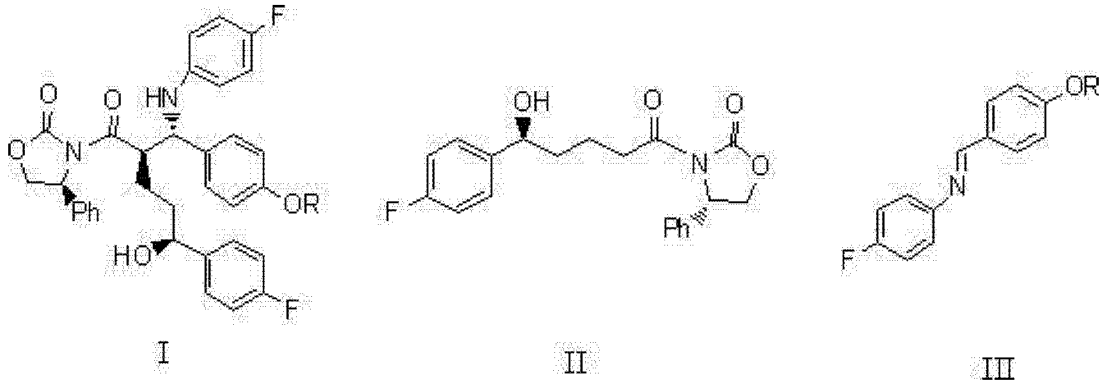
一种依折麦布中间体的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种合成依折麦布的中间体 3-[(2R, 5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R 氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]-(4S)-苯基-2-噁唑烷酮(见通式 I) 的制备方法;该方法按照如下步骤进行:以 (4S)-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基-1, 3-氧氮杂环戊烷-2-酮和 4-R 氧基苯亚甲基-4-氟苯胺为起始原料制备该中间体的方法;该方法不需要昂贵试剂,操作简便,产品收率和纯度高等优点,适合于工业化生产。



1. 一种合成依折麦布的中间体 3-[(2R, 5S) -5-(4- 氟苯基)-2-[(S)-(4- 氟苯胺基) (4- R 氧基苯基) 甲基]-5- 羟基戊酰基]- (4S)- 苯基 -2- 噁唑烷酮的制备方法 ;其特征 在于该方法以化合物 II 和 III 为起始原料,在碱存在下的有机溶剂中,在路易斯酸的作用 下缩合,反应结束后加酸终止反应,处理后加入析晶溶剂得到化合物 I ;



其中 :R 是苯甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、卤素取代的苯甲 基或对甲氧苯甲基。

2. 权利要求 1 所述化合物的制备方法,其特征在于化合物 II 与化合物 III 的摩尔比为 2:1~1:5,反应温度为 -50°C 。

3. 权利要求 1 所述化合物的制备方法,其特征在于路易斯酸选自 :四氯化钛、四异丙氧 基钛或四氯化钛与四异丙氧基钛的混合物。

4. 权利要求 4 所述的制备方法,其中四氯化钛与四异丙氧基钛混合物的摩尔比为 10:1 ~ 1:2。

5. 权利要求 1 所述的制备方法,所述的碱选自 :三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、哌啶、 吗啉、N- 甲基吗啉 ;所述的有机溶剂选自 :二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或甲苯 ;所述的酸 选自甲酸、乙酸、盐酸、硫酸或高氯酸 ;所述的析晶溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇。

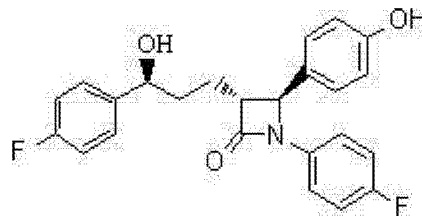
一种依折麦布中间体的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,涉及一种依折麦布医药中间体 3-[(2R, 5S) -5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R 氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮的制备方法。

背景技术

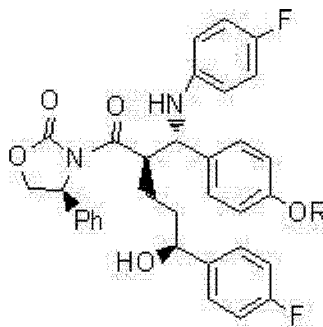
[0002] 依折麦布,英文名称 Ezetimibe,别名依替米贝,商品名 ZETIA,化学名称 (3R, 4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮(结构式 VI),CAS 登记号 163222-33-1,是由 Schering-Plough 和 Merck 公司合作研制的一类新型的选择性胆固醇吸收抑制剂,具有优异的降血脂效果。依折麦布是通过与小肠刷状缘膜小囊泡上膜蛋白结合,抑制小肠对饮食中和经胆汁输送到肠道中的胆固醇的吸收,降低血清和肝脏中的胆固醇含量。



VI

[0003]

其中 3-[(2R, 5S) -5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R 甲氧基苯基)甲基]-5-(羟基)戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮,是合成一类新型的选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布的重要中间体(化合物 I),其结构式如下:



I

W02009140932 公开了一种制备该中间体的方法,该方法以 (S)-3-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-氧基丁基]-4-苯基噁唑烷-2-酮为起始原料,经羰基保护,与 4-苯甲氧基羰基氧基苯亚甲基-4-氟苯胺缩合,再去羰基保护,经 BH_3/CBS 不对称还原得到化合物 I,该制备方法需要经过羰基保护和去保护,步骤较长,收率 44.7%,造成成本高,并且不对称还原在最后一步,不容易纯化,造成产品的纯度不高,仅为 97.3%。

[0004] CN1130342 公开了一种制备类似中间体的方法,该方法是以 (4S)-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮(II)和

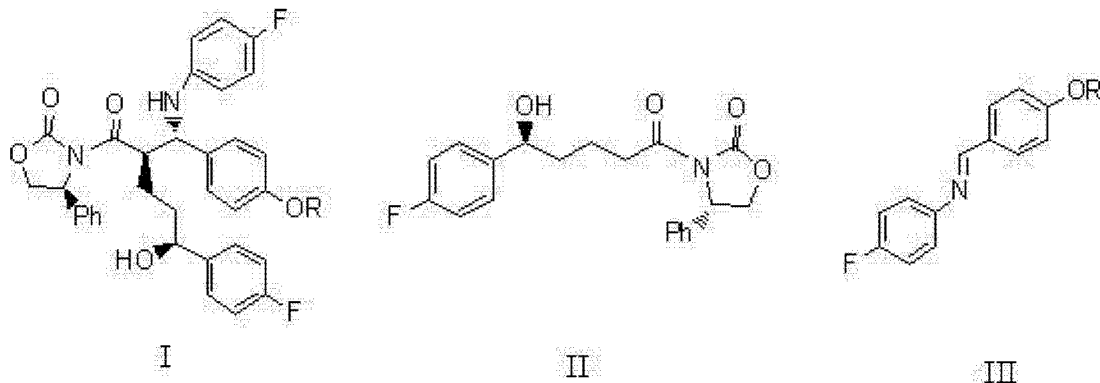
4-羟基苯亚甲基-4-氟苯胺为起始原料,合成的依折麦布中间体羟基保护基为硅烷保护,收率为65%,该方法的后处理复杂,并且由于硅烷保护的不稳定性,产品不容易纯化,部分硅烷保护基容易脱落,需要在后期再次硅烷保护,操作重复。

发明内容

[0005] 本发明的一个目的在于针对现有技术的制备方法收率低,纯度低的状况,提供一种收率和纯度明显较高的依折麦布中间体(3-[(2R,5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R甲氧基苯基)甲基]-5-(羟基)戊酰基]-4S)-苯基-2-噁唑烷酮)(化合物I)的制备方法。

[0006] 为实现上述目的,本发明公开了如下的技术内容:

一种合成依折麦布的中间体的制备方法;其特征在于该方法以化合物II和III为起始原料,在碱存在下的有机溶剂中,在路易斯酸的作用下缩合,反应结束后加酸终止反应,处理后加入析晶溶剂得到化合物I;



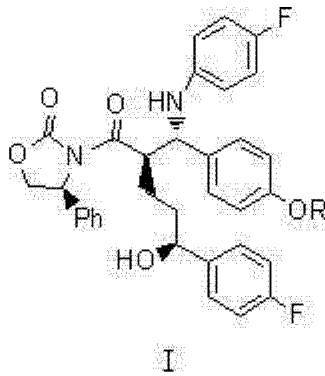
其中:R是一个酚保护基团,可以为碳酸酯类保护,如苯甲氧基羰基、叔丁氧基羰基,或芳甲基类保护,如苄基、二苯甲基、三苯甲基、卤素取代的苯甲基、对甲氧苯甲基。

[0007] 本发明所述化合物II与化合物III的摩尔比为2:1~1:5,反应温度为-50~0℃;本发明所述的路易斯酸选自:四氯化钛、四异丙氧基钛或四氯化钛与四异丙氧基钛的混合物。其中四氯化钛与四异丙氧基钛混合物的摩尔比为10:1~1:2。

[0008] 本发明所述的碱选自:三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、哌啶、吗啉、N-甲基吗啉;所述的有机溶剂选自:二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或甲苯;所述的酸选自甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、高氯酸等;所述的析晶溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇或叔丁醇。

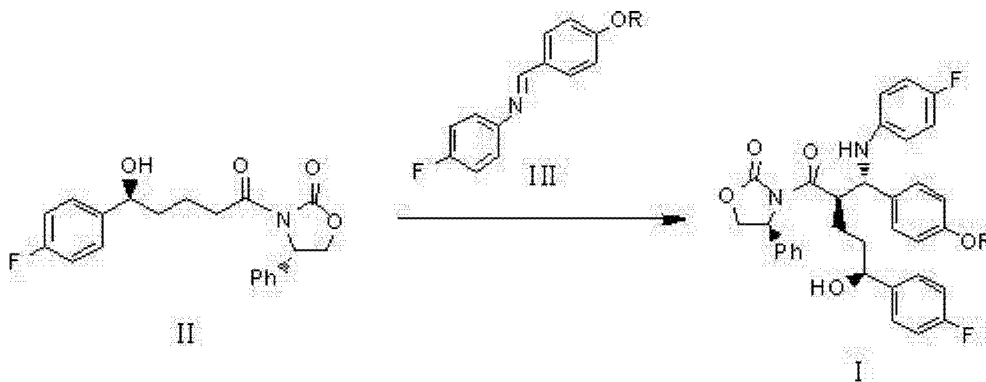
[0009] 本发明更加详细的描述如下:

本发明医药中间体的化学名称为:3-[(2R,5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R甲氧基苯基)甲基]-5-(羟基)戊酰基]-4S)-苯基-2-噁唑烷酮,用下述通式I表示:



I

其中 ;R 是一个酚保护基团,可以为碳酸酯类保护,如苯甲氧基羰基、叔丁氧基羰基,或芳甲基类保护,如苄基、二苯甲基、三苯甲基、卤素取代的苯甲基、对甲氧苯甲基。其制备方法:在碱存在下的有机溶剂中,化合物 II 与羟基保护的亚胺(化合物 III)在路易斯酸的作用下生成化合物 I。



II

I

[0010]

将 (4S)-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮(化合物 II)、羟基保护的亚胺化合物(化合物 III)和碱混合,加入溶剂和路易斯酸反应,反应完成后加酸终止反应,提取浓缩后,加入析晶溶剂得到化合物 I。

[0011] 其中化合物 II 与化合物 III 的用量的摩尔比为 2:1~1:5 之间,优选 1:1~1:2 之间。

[0012] 其中反应温度为 -50°C ~ 0°C , 优选 -30°C ~ -20°C 。

[0013] 其中路易斯酸选自:四氯化钛、四异丙氧基钛、或四氯化钛与四异丙氧基钛的混合物,更优选为四氯化钛与四异丙氧基钛的混合物,四氯化钛与四异丙氧基钛混合物的摩尔比为 10:1~1:2, 优选 5:1~1:1。

[0014] 其中所述的碱选自:三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、哌啶、吗啉、N-甲基吗啉,更优选三乙胺或二异丙基乙基胺。

[0015] 其中酸选自:甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、高氯酸等。

[0016] 其中所述的溶剂选自:二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃或甲苯,更优选二氯甲烷。

[0017] 其中析晶溶剂选自醇类:包括甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等。

[0018] 本发明提供的依折麦布中间体的制备方法与现有技术相比所具有的积极效果在于:

(1) 反应步骤少,操作简单,反应收率可以达到 75% 以上,所用试剂廉价易得,成本低。最终产品的纯度可以达到 99.5% 以上。

[0019] (2) 不需要昂贵的手性拆分试剂, 对环境污染小。该方法的后处理复杂, 没有硅烷保护不稳定的问题, 产品容易纯化。

(3) 所得中间体性质稳定, 纯化方便, 目标产物纯度高, 适合于工业化生产。

附图说明:

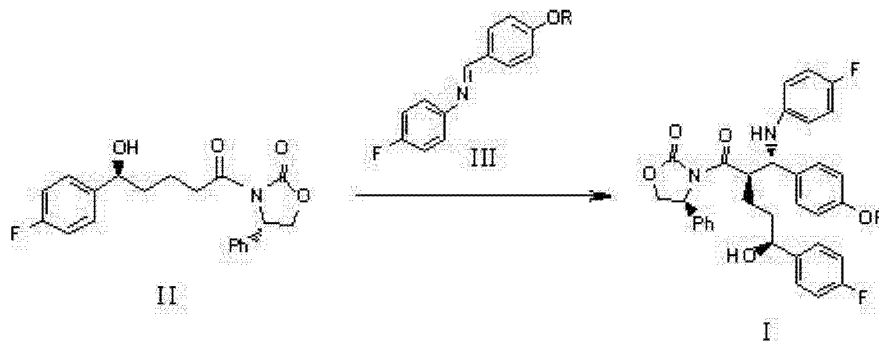
图 1 为依折麦布中间体(化合物 I) 的结构式。

具体实施方式

[0020] 为了更充分的解释本发明的实施, 提供下述合成依折麦布医药中间体的实施实例。这些实施实例仅仅是解释、而不是限制本发明的范围。下面通过典型的实施实例对本发明做进一步的说明。其中化合物 II 与化合物 III 的来源市售, 也可以参考实施例 7 和 9 制备, 其它的原料均有市售。

[0021] 实施例 1

3-[(2R, 5S) -5-(4- 氟苯基)-2-[(S)-(4- 氟苯胺基) (4- R 氧基苯基) 甲基]-5- 羟基戊酰基]- (4S)- 苯基-2- 噁唑烷酮(化合物 I, R=C₆H₅CH₂)



在室温下, 在四口瓶中依次加入 (4S)-3-[(5S)-5-(4- 氟苯基)-5- 羟基戊酰基]-4- 苯基-1, 3- 氧氮杂环戊烷-2- 酮(II)30g 与 4- 苯甲氧基苯亚甲基-4- 氟苯胺(III, R=C₆H₅CH₂) 30g、25ml 二异丙基乙酰胺以及 500ml 二氯甲烷。当体系混合均匀后, 在内温 0℃ 下, 向体系中滴加 15ml 三甲基氯硅烷, 于 -20℃ 下向体系中滴加 15ml 四氯化钛和钛酸异丙酯的溶液(摩尔比 :3:1), 滴加完毕后在 -15℃ 下搅拌 20 小时。反应完毕后向体系慢慢滴加 1000ml 1N 的盐酸水溶液, 随后加入 500ml 二氯甲烷, 萃取得有机相。有机相经无水硫酸镁干燥后, 除去有机溶剂得到微黄色固体, 此固体在甲醇中析晶得 44.5g 白色固体, 收率 80%, HPLC : 99.87%, Mp : 153-155℃。

[0022] ¹H-NMR(CDC13, 400MHz) δ : 7.31-7.41 (5H, m), 7.00-7.18 (9H, m), 6.96-6.99 (2H, t, J=8.8Hz), 6.84 (2H, d, J=8Hz), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 6.36 (2H, m), 5.39 (1H, dd, J=6.4Hz, J=2.4Hz), 5.00 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=8.4Hz), 4.63 (1H, t, J=8.8Hz), 4.51 (2H, s), 4.29 (1H, t), 4.16 (1H, dd, J=6.8Hz, J=2.8Hz), 2.00 (1H, s), 1.63-1.70 (3H, m), 1.40 (1H, m)

实施例 2:

3-[(2R, 5S) -5-(4- 氟苯基)-2-[(S)-(4- 氟苯胺基) (4- R 氧基苯基) 甲基]-5- 羟基戊酰基]- (4S)- 苯基-2- 噁唑烷酮(化合物 I, R= C₆H₅CH₂OCO)

在室温下, 在四口瓶中依次加入 (4S)-3-[(5S)-5-(4- 氟苯基)-5- 羟基戊酰基]-4- 苯基-1, 3- 氧氮杂环戊烷-2- 酮(II) 30g 与 4- 苯甲氧基苯亚甲基-4- 氟苯胺(III, R=

$C_6H_5CH_2OCO$) 30g、25ml 二异丙基乙酰胺以及 500ml 三氯甲烷。当体系混合均匀后, 在内温 $-10^{\circ}C$ 下, 向体系中滴加 15ml 三甲基氯硅烷, 于 $-20^{\circ}C$ 下向体系中滴加 15ml 四氯化钛和钛酸异丙酯的溶液(摩尔比 :1:1), 滴加完毕后在 $-15^{\circ}C$ 下搅拌 20 小时。反应完毕后向体系慢慢滴加 1000ml 1N 的乙酸水溶液, 随后加入 500ml 二氯甲烷, 萃取得有机相。有机相经无水硫酸镁干燥后, 除去有机溶剂得到微黄色固体, 此固体在异丙醇中析晶得 48.1g 白色固体, 收率 81%, HPLC :99.75%,。

[0023] ^1H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.31-7.41 (5H, m), 7.28-7.05 (11H, m), 6.96-6.99 (2H, t, J=8.8Hz), 6.72 (2H, t, J=8.7Hz), 6.36 (2H, m), 5.39 (1H, dd, J=8.5Hz, J=3.3Hz), 5.20 (2H, s), 4.97 (1H, d, J=10Hz), 4.63 (1H, t, J=8.8Hz), 4.51-4.29 (2H, m), 4.37 (1H, dd, J=10.1Hz, J=8.4Hz), 4.18 (1H, dd, J=8.8Hz, J=3.4Hz), 1.86 (1H, d, J=3.4Hz), 1.83-1.45 (4H, m)

实施例 3:

3-[(2R, 5S) -5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R 氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 I, R=p-BrC₆H₅CH₂)

在室温下, 在四口瓶中依次加入 化合物(II) 30g 与 4-对溴苯甲氧基苯亚甲基-4-氟苯胺(III, R=p-BrC₆H₅CH₂)60g、25ml 三乙胺以及 500ml 甲苯。当体系混合均匀后, 在内温 $0^{\circ}C$ 下, 向体系中滴加 15ml 三甲基氯硅烷, 于 $-30^{\circ}C$ 滴加 10ml 四氯化钛溶液, 滴加完毕后在 $-30^{\circ}C$ 下搅拌 10 小时。反应完毕后向体系慢慢滴加 1000ml 1N 的盐酸水溶液, 随后加入 500ml 甲苯, 萃取得有机相。有机相经无水硫酸镁干燥后, 除去有机溶剂得到黄色固体, 此固体在乙醇中析晶得 44g 白色固体, 收率 70%, HPLC :99.51%。

[0024] 实施例 4:

3-[(2R, 5S) -5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R 氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 IV, R=p-CH₃OC₆H₅)

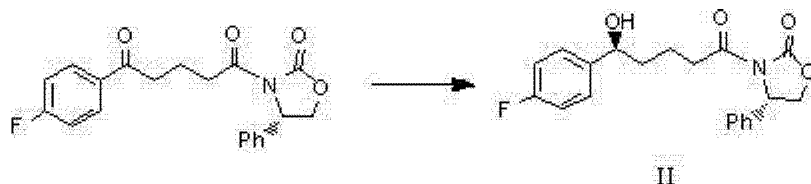
在室温下, 在四口瓶中依次加入 化合物(II) 3g 与 4-对甲氧基苯甲氧基苯亚甲基-4-氟苯胺(III, R=p-CH₃OC₆H₅)4.3g、3ml 吡啶以及 50ml 三氯甲烷。当体系混合均匀后, 在内温 $0^{\circ}C$ 下, 向体系中滴加 15ml 三甲基氯硅烷, 于 $-30^{\circ}C$ 滴加 1.2ml 四氯化钛溶液, 滴加完毕后在 $-30^{\circ}C$ 下搅拌 8 小时。反应完毕后向体系慢慢滴加 100ml 1N 的盐酸水溶液, 随后加入 50ml 三氯甲烷, 萃取得有机相。有机相经无水硫酸镁干燥后, 除去有机溶剂得到黄色固体, 此固体在甲醇中重结晶得 4.3g 白色固体, 收率 75%, HPLC :99.61%。

[0025] 实施例 5: 参考实施例 4 方法, 当 R=p-NO₂C₆H₅, 同法得到 4g 黄色固体, HPLC :99.15%。

[0026] 实施例 6: 参考实施例 4 方法, 当 R=p-CNC₆H₅, 同法得到 3.5g 淡黄色固体, HPLC :99.23%。

[0027] 实施例 7:

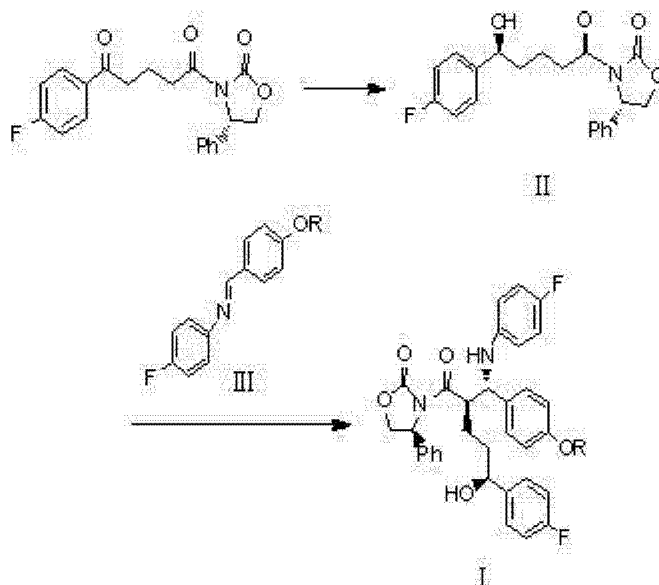
(4S)-3-[(5S)-5-(4-氟苯基)-5-羟基戊酰基]-4-苯基-1,3-氧氮杂环戊烷-2-酮(化合物 II)



(S)-3-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-氧基丁基]-4-苯基噁唑烷-2-酮 2g, 加入二氯甲烷 16ml, 0-5℃加入 1M (R)-3-甲基-CBS-氮杂吡啶的甲苯溶液 0.56ml, 然后加入 2M 硼烷二甲硫醚四氢呋喃溶液 2.8ml, 反应完成后甲醇淬灭反应, 二氯甲烷提取, 5% 双氧水, 稀硫酸, 5% 亚硫酸氢钠, 饱和食盐水依次洗涤反应液, 无水硫酸镁干燥, 蒸干后甲苯和正己烷混合液析晶, 得到 1.81g, 收率 90%。HPLC :99.7%。

[0028] 实施例 8

3-[(2R, 5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-R氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]-4(4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 I, R=C₆H₅CH₂)



(S)-3-[4-(4-氟苯甲酰基)-1-氧基丁基]-4-苯基噁唑烷-2-酮 2g, 加入二氯甲烷 16ml, 0-5℃加入 1M (R)-3-甲基-CBS-氮杂吡啶的甲苯溶液 0.56ml, 然后加入 2M 硼烷二甲硫醚四氢呋喃溶液 2.8ml, 反应完成后甲醇淬灭反应, 二氯甲烷提取, 5% 双氧水, 稀硫酸, 5% 亚硫酸氢钠, 饱和食盐水依次洗涤反应液, 无水硫酸镁干燥, 蒸干后油状物直接用于下步反应。

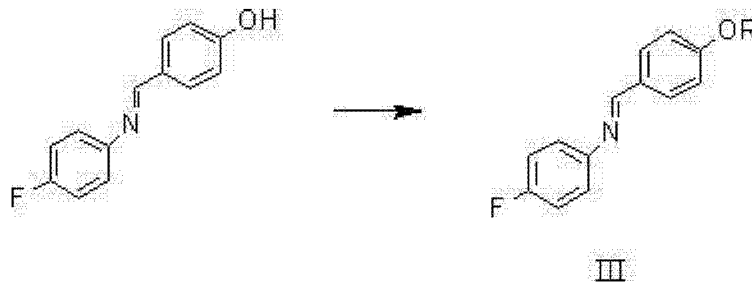
[0029] 在室温下, 在四口瓶中依次加入上述油状物与 4-苯甲氧基苯亚甲基-4-氟苯胺(III, R=C₆H₅CH₂)1.8g、1.5ml 二异丙基乙酰胺以及 30ml 二氯甲烷。当体系混合均匀后, 在内温 0℃下, 向体系中滴加 0.9ml 三甲基氯硅烷, 于 -20℃下向体系中滴加 0.9ml 四氯化钛和钛酸异丙酯的溶液(摩尔比 :3:1), 滴加完毕后在 -15℃下搅拌 20 小时。反应完毕后向体系慢慢滴加 60ml 1N 的盐酸水溶液, 随后加入 30ml 二氯甲烷, 萃取得有机相。有机相经无水硫酸镁干燥后, 除去有机溶剂得到微黄色固体, 此固体在甲醇中析晶得 2.77g 白色固体, 收率 76%, HPLC :99.85%, Mp :153-155℃。

[0030] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.31-7.41 (5H, m), 7.00-7.18 (9H, m), 6.96-6.99 (2H, t, J=8.8Hz), 6.84 (2H, d, J=8Hz), 6.72 (2H, t, J=8Hz), 6.36 (2H, m), 5.39 (1H, dd, J=6.4Hz, J=2.4Hz), 5.00 (2H, s), 4.90 (1H, d, J=8.4Hz), 4.63 (1H, t, J=8.8Hz)

), 4.51 (2H, s), 4.29 (1H, t), 4.16 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$), 2.00 (1H, s), 1.63-1.70 (3H, m), 1.40 (1H, m)

实施例 9:

4-苯甲氧基苯亚甲基-4-氟苯胺(III, $R=C_6H_5CH_2$)的制备

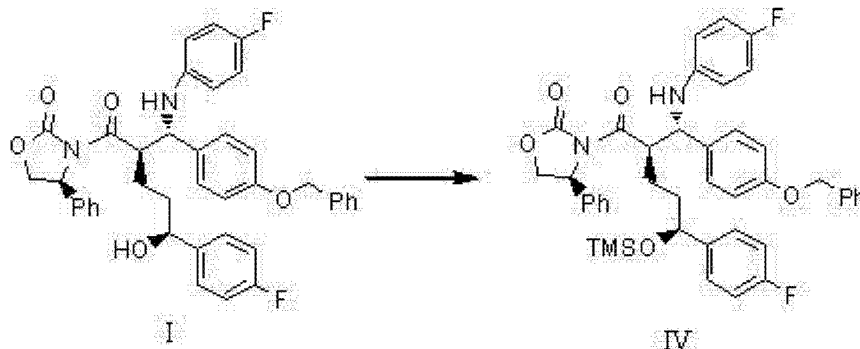


将4-羟基苯亚甲基-4-氟苯胺 20g, 加入丙酮 200ml, 三乙胺 20.7ml, 溴苄 13.4ml, 氢氧化钠 5.6g, 回流反应 3 小时, 二氯甲烷提取, 蒸去溶剂, 异丙醚析晶得白色固体 25.2g, 收率 88.7%。

[0031] 应用该中间体可以得到高纯度的依折麦布。具体的实施例介绍如下:

实施例 10:

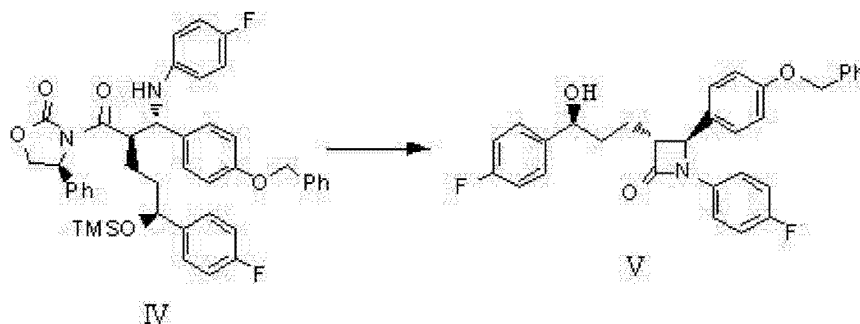
3-[(2R, 5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-苯甲氧基苯基)甲基]-5-(三甲基硅氧基)戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 IV)的合成



在四口瓶中加入 3-[(2R, 5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-苯甲氧基苯基)甲基]-5-羟基戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 I, $R=C_6H_5CH_2$) 46g, 三甲基氯硅烷 15ml, 二氯甲烷 50ml, 三乙胺 20ml, 于 0°C 反应 30 分钟, 加入水 20ml, 分层, 蒸去二氯甲烷得白色固体 49.5g, 收率 97%, HPLC :99.52%, M_p :174-177 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0032] 实施例 11:

(3R, 4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-(4-苯甲氧基苯基)-2-氮杂环丁酮(化合物 V)的合成

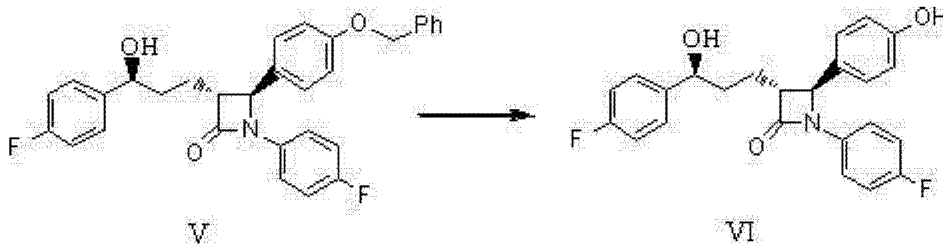


将 3-[(2R, 5S)-5-(4-氟苯基)-2-[(S)-(4-氟苯胺基)(4-苯甲氧基苯基)甲

基]-5-(三甲基硅氧基)戊酰基]- (4S)-苯基-2-噁唑烷酮(化合物 IV)37g、乙腈 400ml 和双三甲基硅烷基乙酰胺 50ml 加入反应瓶中,40°C 反应 7 小时。而后加入四正丁基氟化铵 0.5g,继续反应 6 小时,向此体系加入 1000ml 水,正己烷提取,蒸干溶剂,加入异丙醇 50ml 和 2N 硫酸 55ml,40°C 继续搅拌 2 小时,固体析出,过滤,在甲苯中重结晶得到 21.4g 白色固体,收率 85%,纯度 99.18%,Mp :132-135°C。

[0033] 实施例 12:

(3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-(4-羟基苯基)-2-氮杂环丁酮(化合物 VI,依折麦布)的合成



在四口瓶中加入 (3R,4S)-1-(4-氟苯基)-3-[(3S)-3-(4-氟苯基)-3-羟基丙基]-4-(4-苯甲氧基苯基)-2-氮杂环丁酮(化合物 V)25g,钯炭 5g,甲酸铵 32g,甲醇 400ml,四氢呋喃 100ml,50°C 下搅拌 3 小时过滤,蒸干,析出晶体,加入乙醇析晶,过滤,在甲苯中重结晶得到白色晶体 17.4g,收率 85%,HPLC :99.8%,Mp :162-164°C,光学纯度 :99.92%。

[0034] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) δ :9.47 (1H, s), 7.29 (2H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 7.01-7.15 (4H, m), 6.74 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.24 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.79 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 4.48 (1H, m), 3.06 (1H, m), 1.71-1.84 (4H, m)。

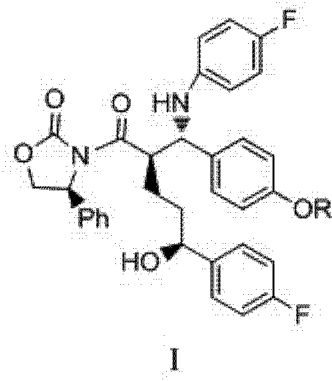


图 1