[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D277/36

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815722.5

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665795A

[22] 申请日 2003.6.20 [21] 申请号 03815722.5
[30] 优先权
[32] 2002. 7. 3 [33] DE [31] 10229776.2
[86] 国际申请 PCT/EP2003/006511 2003.6.20
[87] 国际公布 WO2004/005268 德 2004.1.15
[85] 进入国家阶段日期 2005.1.4
[71] 申请人 拜尔农作物科学股份公司
地址 德国蒙海姆
[72] 发明人 A·施特劳布
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邰 红 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 10 页

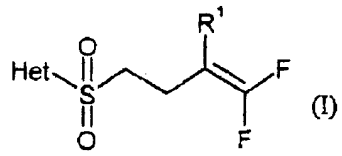
[54] 发明名称 杂环氟代链烯基砜的制备方法

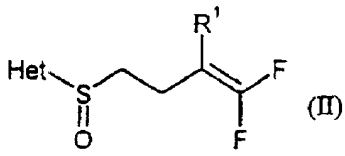
[57] 摘要

本发明涉及一种制备杂环氟代链烯基砜(fluoroalkenyl sulfones)和氟代链烯基亚砜(fluoroalkenyl sulfoxides)的方法，其中，任选在反应助剂的存在下，并任选在稀释剂的存在下使相应的氟代链烯基硫醚(fluoroalkenylthio ethers)与过氧一硫酸 H_2SO_5 的盐进行反应。

ISSN1008-4274

1. 一种制备式（I）和（II）的化合物的方法

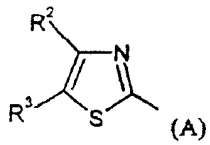

(I)

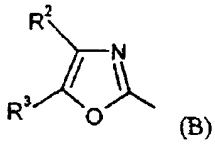

(II)

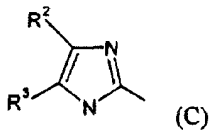
式中，

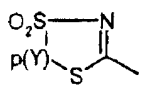
R^1 是氢或氟，和

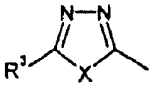
Het 是选自下列各类杂环中的一种杂环：

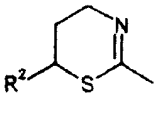

(A)

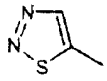

(B)

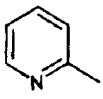

(C)

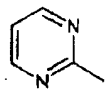

(D)

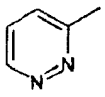

(E)

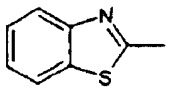

(F)

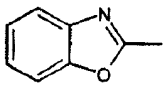

(G)

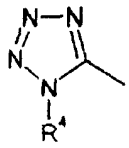

(H)


(J)


(K)


(L)


(M)


(N)

其中，

R^2 是氢、卤素、C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-卤代烷基，

R^3 是氢、卤素、还可是任选由卤素、甲基、乙基、正丙基或异丙基、或正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基、或正、异、仲、叔丁氧基取代的 C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亚磺酰

基、C_1-C_4-烷基磺酰基、C_1-C_4-烷氧基羰基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷硫基-C_1-C_4-烷基、羧基、C_1-C_4-烷基氨基羰基、C_3-C_6-环烷基氨基羰基、C_1-C_4-二烷基氨基羰基、C_2-C_4-链烯基、C_2-C_4-链烯硫基、C_2-C_4-链烯基亚磺酰基或 C_2-C_4-链烯基磺酰基，

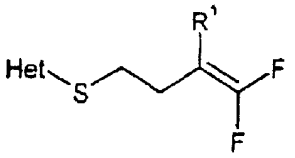
R^4 是 C_1-C_8-烷基、C_2-C_6-链烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷硫基-C_1-C_4-烷基、C_3-C_8-环烷基或任选由卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基或 C_1-C_4-卤代烷基取代的苯基或苯甲基，

p 是 1、2 或 3，

X 是氧或硫，和

Y 是任选由单个或两个、相同或不同取代基取代的亚甲基，取代基的例子包括：每种情况下任选由卤素、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-卤代烷氧基或 C_1-C_4-卤代烷硫基取代的 C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-链烯基或 C_2-C_4-炔基，以及任选由单个到三个、相同或不同取代基取代的苯基，取代基的例子包括：卤素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基或 C_1-C_4-卤代烷硫基，

该方法是使式（Ⅲ）的化合物与过氧一硫酸 H_2SO_5 的盐进行反应，



(Ⅲ)

其中，

R^1 和 Het 的含义如上所述，

任选反应在反应助剂的存在下进行，并任选反应在稀释剂的存在下进行。

2．根据权利要求 1 所述的制备式（I）化合物的方法，其特征在于将权利要求 1 所述的式（Ⅱ）的化合物与过氧一硫酸 H_2SO_5 的盐进行反应，任选在反应助剂的存在下进行，并任选在稀释剂的存在下进行。

3． 根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于该方法是在 pH 为 6-10 的条件下进行的。

4． 根据权利要求 1 所述的制备式（Ⅱ）化合物的方法，其特征在于将权利要求 1 所述的式（Ⅲ）的化合物与过氧一硫酸 H_2SO_5 的盐进行反应，任选在反应助剂的存在下进行，并任选在稀释剂的存在下进行。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于该方法是在 pH 值为 1-3 的条件下进行的。

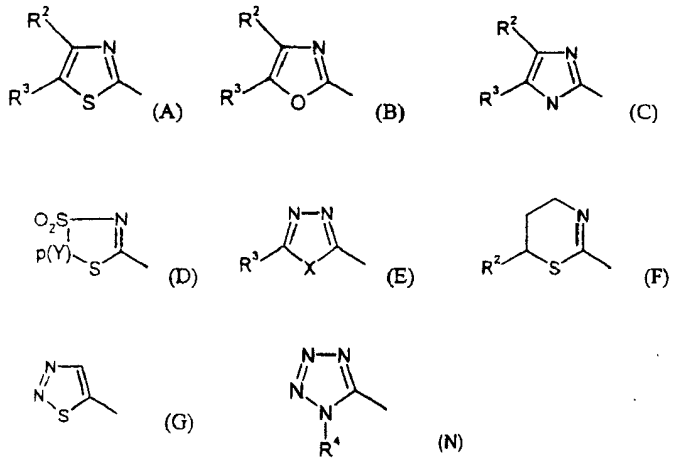
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的方法，其特征在于过氧一硫酸的盐是过氧一硫酸氢钾（2 $KHSO_5$:$KHSO_4$:K_2SO_4(5:3:2:2)），优选是 Oxone®或 Caroat®。

7. 根据权利要求 1—6 任一项所述的方法，其特征在于反应是在-20℃到 150℃的温度下进行的。

8. 根据权利要求 1—7 任一项所述的方法，其特征在于

R^1 是氟，

Het 是选自下列杂环的杂环：



R^2 是氢、氟或氯，

R^3 是氢、氟、氯，以及任选由氟、氯、甲基、乙基、正丙基或异丙基或正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基或正、异、仲或叔丁氧基取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基、正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正或异丙氧基、正、异、仲或叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、正或异丙硫基、正、异、仲或叔丁硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正或异丙氧基羰基、正、异、仲或叔丁氧基羰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、甲硫基甲基、甲硫基乙基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、羧基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正或异丙基氨基羰基、环丙基氨基羰基、环丁基氨基羰基、环戊基氨基羰基、环已基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、乙烯基、丙烯基或丁烯基，

R^4 优选是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环丙基、环戊基、环已基、2-氯乙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、2，2，2-三氟乙基、3-溴丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-甲硫基乙基、烯丙基、2-丁烯基或在每种情况下任选由单个或两个、相同或不同的氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基或甲硫基取代的苯基或苯甲基，

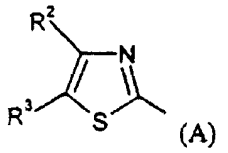
p 是 1 或 2，

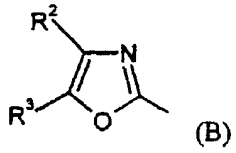
X 是氧，和

Y 是任选由单个或两个、相同或不同取代基取代的亚甲基，取代基的例子包括:甲基、乙基或任选由单个或两个、相同或不同取代基取代的苯基，取代基的例子包括：氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基或硝基。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的方法，其特征在于

Het 是选自下列杂环的杂环：


(A)

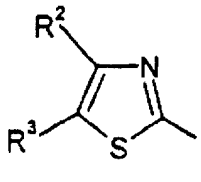

(B)

R^2 是氢，和

R^3 是氢、氟或氯。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的方法，其特征在于

Het 是下列的杂环：


(A)

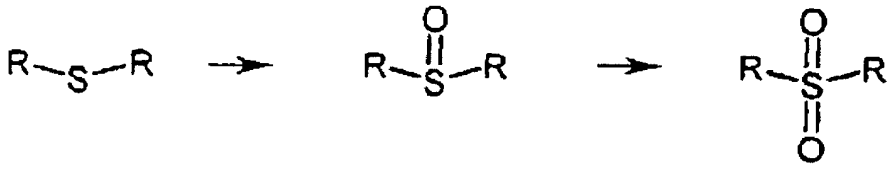
R^2 是氢，和

R^3 是氯。

杂环氟代链烯基砜的制备方法

本发明涉及以氟代链烯基硫醚来制备相应的杂环氟代链烯基砜和氟代链烯基亚砜的方法。

杂环氟代链烯基砜，如 5-氯-2-[（3,4,4-三氟-3-丁烯基）-磺酰基]-1,3-噻唑，其作为杀虫剂已经记载于例如 WO01/02378、US3513172、US3697538 或 WO95/24403 中，其迄今是以下述方法制备的：在 55-60℃，使用过氧化氢/冰醋酸将硫醚氧化 6 小时，产率通常为 75%（如参见 WO01/02378）。将硫化物氧化为砜是以两个步骤进行的。第一个步骤是将硫化物（即硫醚）氧化为亚砜。第二个步骤是再将亚砜氧化为砜。



硫化物 亚砜 砜

使用公知的方法将硫化物氧化为亚砜的过程较易进行。但是，将亚砜进一步氧化为砜的过程却是逐步地缓慢进行的，而且需要在高能量供应条件下才能进行，如很高的反应温度和很长的反应时间，在上述反应过程中，由于分解和副反应，导致明显且不希望的产率损失。

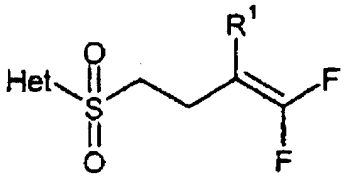
采用至今已知的使用过氧化氢和任选使用甲酸或醋酸，任选在钼酸盐或钨酸盐催化剂的存在下进行的常规氧化方法（EP-A1-0926143；US5965737；US6031108；Tetrahedron(2001), 57, 2469；Spec. Publ. - R.Soc. Chem. (2001), 260, 47）通常会特别导致不希望的卤化丁烯自由基双键的氧化反应，及其氧化降解反应。此外，上述方法还存在相当大的爆炸的危险。

因此，本发明的一个目的是提供一种由其硫化物氧化制备卤代 2-(3-丁烯磺酰基)-1,3-噻唑的方法，该方法防止了由于分解和副反应，如丁烯自由基双键的氧化而导致的产率损失，并另外研发一种没有安全上的危险的制备目标化合物的方法。

现已令人惊奇地发现，使用分子式为 H_2SO_5 的过氧一硫酸的盐，如过氧一

硫酸氢钾 $KHSO_5$，作为氧化剂允许使用特别温和的条件。如已经证明，Oxone® 和 Caroat®特别适合。此外本发明还令人惊奇地发现，在将混合物进行中和之后，进行将亚砜氧化为砜的第二个氧化步骤能够使反应过程进行得像第一个氧化步骤一样顺利。还有一点也是特别出人预料的，即没有发现三氟丁烯基自由基双键发生很明显的氧化反应，这在现有的方法中是一个特别难以克服的问题。

因此，本发明提供了一种制备具有下列式（I）的化合物的方法，

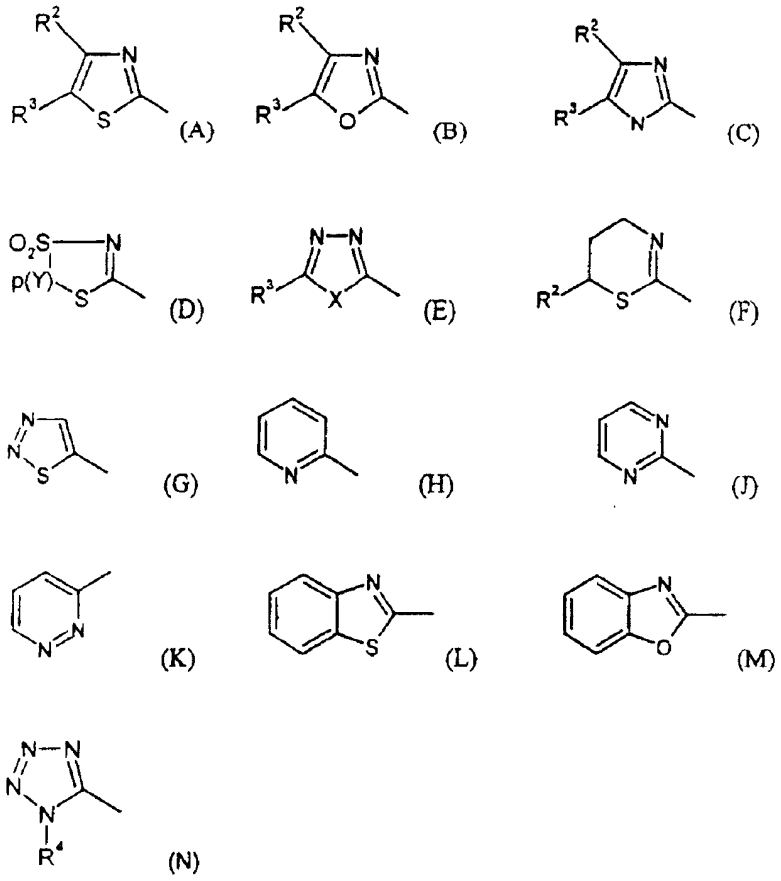


(I)

其中，

R^1 是氢或氟，和

Het 是选自下列杂环的杂环：



其中，

R^2 是氢、卤素、C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-卤代烷基，

R^3 是氢、卤素、还可是任选由卤素、甲基、乙基、正丙基或异丙基、或正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基、或正、异、仲、叔丁氧基取代的 C_1-C_4-烷基、C_1-C_4- 烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亚磺酰基、C_1-C_4-烷基磺酰基、C_1-C_4-烷氧基羰基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷硫基- C_1-C_4-烷基、羰基、C_1-C_4-烷基氨基羰基、C_3-C_6-环烷基氨基羰基、C_1-C_4-二烷基氨基羰基、C_2-C_4-链烯基、C_2-C_4-链烯硫基、C_2-C_4-链烯基亚磺酰基或 C_2-C_4-链烯基磺酰基，

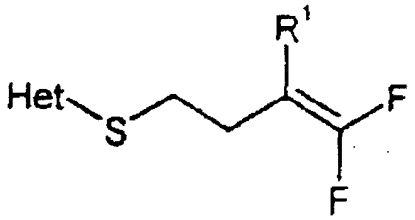
R^4 是 C_1-C_8-烷基、C_2-C_6-链烯基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基- C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷硫基- C_1-C_4-烷基、C_3-C_8-环烷基或任选被卤素、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基或 C_1-C_4-卤代烷基取代的苯基或苯甲基，

p 是 1、2 或 3，

X 是氧或硫，并且

Y 是任选的单个或两个、相同或不同取代基取代的亚甲基，取代基的例子包括：每种情况下任选由卤素、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-卤代烷氧基或 C_1-C_4-卤代烷硫基取代的 C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-链烯基或 C_2-C_4-炔基，以及任选由单个到三个、相同或不同取代基取代的苯基，取代基的例子包括：卤素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-卤代烷氧基或 C_1-C_4-卤代烷硫基，

该方法是使式（III）的化合物与过氧一硫酸 H_2SO_5 的盐进行反应，



(III)

其中，

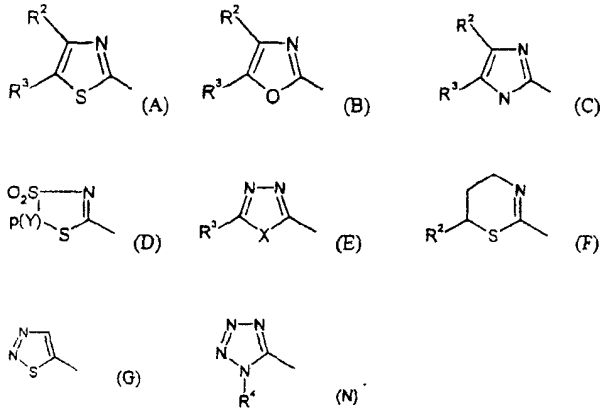
R^1 和 Het 的含义如上所述，

任选反应在反应助剂的存在下进行，并任选反应在稀释剂的存在下进行。

下面详细介绍根据本发明的方法制备的式（I）化合物的优选定义：

R^1 优选是氟。

Het 优选是选自下列杂环的杂环：



R^2 优选是氢、氟或氯。

R^3 优选是氢、氟、氯，以及任选由氟、氯、甲基、乙基、正丙基或异丙基或正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基或正、异、仲或叔丁氧基取代的甲基、乙基、正丙基或异丙基、正、异、仲或叔丁基、甲氧基、乙氧基、正或异丙氧基、正、异、仲或叔丁氧基、甲硫基、乙硫基、正

或异丙硫基、正、异、仲或叔丁硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正或异丙氧基羰基、正、异、仲或叔丁氧基羰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、甲硫基甲基、甲硫基乙基、乙硫基甲基、乙硫基乙基、羧基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正或异丙基氨基羰基、环丙基氨基羰基、环丁基氨基羰基、环戊基氨基羰基、环已基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、乙烯基、丙烯基或丁烯基。

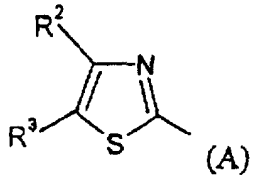
R^4 优选是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环丙基、环戊基、环已基、2-氯乙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、2，2，2-三氟乙基、3-溴丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-甲硫基乙基、烯丙基、2-丁烯基或在每种情况下任选由单个或两个、相同或不同的氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基或甲硫基取代的苯基或苯甲基。

p 优选为 1 或 2。

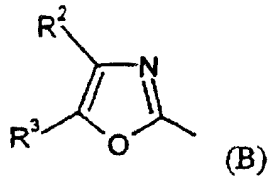
X 优选是氧。

Y 优选是任选单个或两个、相同或不同取代基取代的亚甲基，取代基的例子包括:甲基、乙基或任选由单个或两个、相同或不同取代基取代的苯基，取代基的例子包括：氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基或硝基。

Het 特别优选是选自下列杂环的杂环：



(A)



(B)

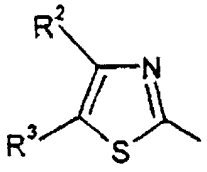
R^2 特别优选是氢。

R^3 特别优选是氢、氟或氯。

p 特别优选为 1。

Y 特别优选任选由单个或两个、相同或不同甲基或乙基取代的亚甲基，或任选由单个或两个、相同或不同氟、氯、甲基、甲氧基、三氟甲基、氰基或硝基取代的苯基。

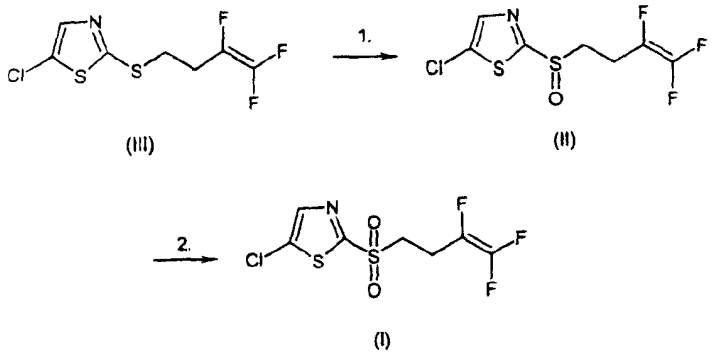
Het 最优选是如下的杂环：



(A)

R^3 最优选是氯。

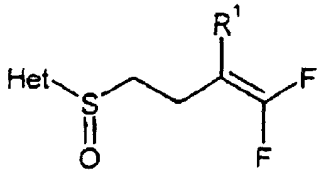
本发明的方法可以用例如下图进行图示：



根据本发明的方法能够得到更高的产率，其中在后处理完成以后，目标产物从反应混合物中结晶出来，而不需要进行进一步的纯化。不再需要进行蒸馏或层析，尽管其同样有利于提高产率。

本发明方法的各个步骤可以直接按顺序进行，或者也可以分别进行，无论那种情况，都可以进一步对特定的产物进行纯化。优选使用根据本发明的方法从式（III）的硫化物出发来制备式(I)的砜。

根据本发明的方法同样也可以由式（III）的化合物来制备式（II）的亚砜



(II)

其中 R^1 和 Het 的含义如上所述。在制备亚砜时，需要注意使硫化物氧化为亚砜过程中的 pH 值保持在 1-3 之间。

同样，可以使用本发明方法，以式（II）的化合物制备式（I）的化合物。该过程的 pH 值要求保持在 6-10 之间，优选为 8-9（参见制备实施例）。

根据本发明的方法，在从硫化物制备砜时，在完成第一个步骤氧化为亚砜之后，需要将反应混合物的 pH 值升高，应当升到 6-10，优选升到 8-9(要实时监测 pH)。可以通过加入碱的方法来提高 pH 值，加入时间可以是在完成第一个步骤(生成亚砜)之后，也可以是在向硫化物中加入第一份钾盐或 Oxone®时加入（也参见制备实施例）。

所使用的碱可以是所有常用的碱金属和碱土金属的氢氧化物，或碱金属和碱上金属的碳酸盐、胺等。优选使用 NaOH、KOH、K_2CO_3 或 Na_2CO_3。特别优选使用 NaOH。

在后处理过程中，出于安全的考虑，应当破坏任何存在于反应混合物中的过氧化物。因此在后处理进程中检测是否存在过氧化物是非常重要的，例如可以使用 Perex Test^R 来检测。

通式（II）和（III）描述了本发明方法所使用的，用于制备式(I)和式（II）化合物的化合物。R^1 是氟的式（II）和（III）的化合物是已知的化合物，记载在如 WO95/24403、WO01/02378、WO01/66529、WO02/06259、WO02/06257、WO02/06256 和 WO02/06260 中，并且其可以通过例如其中给出的方法来制备。R^1 是 H 的式（II）和(III)的化合物在相关文献中也有所记载，如 WO95/24403，同时它也可以通过其中记载的方法来制备。

优选使用的过氧一硫酸的盐是过氧一硫酸氢钾 $KHSO_5$(CAS-RN 10058-23-8)。使用的是 $KHSO_5$ 的稳定形式，即分子式为 $2KHSO_5{\cdot}KHSO_4{\cdot}K_2SO_4$(5:3:2:2)(CAS-RN 70693-62-8)的三联形式的盐。在根据本发明的方法中，尤其优选使用 Oxone®或 Caroat®，特别值得关注的是使用 Oxone® 作为氧化剂。

Oxone® 用作硫化物的氧化剂是已知的（例如 R.J.Kennedy,A.M.Stock,J.Org,Chem.(1960),25,1901；J.Leonard 等，Synthesis(1999),507；K.S.Webb,Tetrahedron Lett.(1994),35,3457）。例如，使用 Oxone®能够将环硫化物氧化为环砜（“首次由环硫化物制备环砜：使用 Oxone®/四氟丙酮的氧化反应（The First Preparation of Episulfones from Episulfides:Oxidation Using Oxone®/Tetrafluoroacetone）”，P.Johnson 和 J.K.Tailor,Tetrahedron Lett.(1997)38,5873）。

Oxone®的活性成分是上面所述的过氧一硫酸氢钾，$KHSO_5$,[K^+ $^-$O-S(=O)$_2$(-

OOH)],也被称作过一硫酸钾，可以获得其分子式为 2 $KHSO_5$-$KHSO_4$-K_2SO_4(5:3:2:2)的三联形式的盐，例如上面所提到的商业名称 Caroat®或 Oxone®。该单钾盐例如在清洁剂领域中用作漂白剂和氧化剂。

根据本发明制备通式(I)或通式（II）化合物的方法优选在使用稀释剂的情况下进行。实施本发明方法的有用稀释剂除水以外，还特别包括与水混溶的溶剂，例如酮，如丙酮；腈，如乙腈、丙腈或丁腈；醇，如甲醇、乙醇、正丁醇或异丁醇、乙二醇单甲醚、乙二醇单乙醚、二甘醇单甲醚、二甘醇单乙醚；羧酸，如甲酸、冰醋酸或其混合物；醚，如四氢呋喃或二噁烷，但也可以使用不与水混溶的惰性有机溶剂，在使用该溶剂时，必须使用相转移催化剂。这些有机溶剂包括脂肪族的、脂环族的或芳香族的，任选卤化的烃，例如汽油、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、丁酮或甲基异丁基酮；石油醚、己烷、环己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳；醚，如乙醚、二异丙基醚、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚或乙二醇二甲基醚或乙二醇二乙基醚；酯，如乙酸乙酯或乙酸异丙酯。优选的与水混溶的溶剂是乙腈、丙酮、醇，尤其是甲醇、乙醇、正丁醇或异丁醇、二噁烷、四氢呋喃或前面所述的羧酸。优选的不与水混溶的溶剂是例如甲苯，其中存在相转移催化剂。特别优选使用上述醇作为溶剂。

有用的相转移催化剂为例如四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、四辛基氯化铵、四丁基硫酸氢铵、甲基三辛基氯化铵、十六烷基三甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、苯甲基三甲基氯化铵、苯甲基三乙基氯化铵、苯甲基三甲基氢氧化铵、苯甲基三乙基氢氧化铵、苯甲基三丁基氯化铵、苯甲基三丁基溴化铵、四丁基溴化鏻、四丁基氯化鏻、三丁基十六烷基溴化鏻、丁基三苯基氯化鏻、乙基三辛基溴化鏻或四苯基溴化鏻。其中尤其有用的是相转移催化剂的硫酸氢盐。

反应可以在相对较宽的温度范围内进行，适宜的温度范围在-20℃和 150℃。优选温度范围在 0℃和 40℃之间。优选的温度范围还体现在制备实施例中。

pH 值必须根据所需的特定最终产物来选择（亚砜或砜）。由硫化物制备亚砜时，pH 值应当在 1 和 3 之间。从亚砜制备砜时，必须将 pH 值升至 6-10。优选升至 8-9。当将硫化物转化为砜时，可以通过加入碱的方法来提高 pH，加入时间甚至可以是在加入第一份 Oxone®溶液时加入。

本发明的方法通常在常压下进行。当然也可以在高压或减压下实施本发明

的方法，压力通常在0.1 bar 和 50 bar 之间，优选在 1 和 10 bar 之间。

在实施本发明的方法时，如要制备 1 摩尔式（I）的化合物，优选使用至少 1 摩尔式（III）的化合物和至少 2 摩尔的过氧一硫酸的盐。Oxone®根据温度可以使用例如最高 25-35％的水溶液。

可以使用常规操作方法进行后处理（参见制备实施例）。

在一个优选的本发明方法的实施方案中，制备式（I）和（II）化合物所采用的过程是，向溶解在溶剂中的式（III）的化合物溶液，缓慢加入过氧一硫酸氢钾的水溶液，之后进行搅拌，溶剂优选是上面描述过的某种溶剂，特别优选是一种醇，过氧一硫酸氢钾优选是 Oxone®。随后，调整 pH 值，优选使用 NaOH，优选调至 8-9，并且再次加入过氧一硫酸氢钾，优选 Oxone®的水溶液，然后将反应混合物继续搅拌一段时间，搅拌期间使 pH 值一直保持在 8-9 的范围内。随后，经过抽滤过滤除去盐，然后使用常规方法纯化所需的产物。

下面的进一步阐述了上述制备过程步骤的实施例使制备式（I）或式（II）化合物的过程更清楚。然而，应当理解的是该实施例不以任何方式限制本发明。

实施例

实施例 1

5-氯-2-[（3,4,4-三氟-3-丁烯基）磺酰基]-1,3-噻唑的制备

首先将 26g（0.1 mol）的 5-氯-2-[（3,4,4-三氟-3-丁烯基）亚磺酰基]-1,3-噻唑加入到 250ml 的甲醇中，然后在 30 分钟内 5℃条件下，边搅拌边滴加入 125ml 含有 33.9 g Oxone®的水溶液。随后，将白色的悬浮液在 20℃搅拌 1.5 小时。为了完成第一个反应步骤（生成亚砜），再次加入 1.7g Oxone®，然后将混合物继续搅拌 30 分钟。

然后，将混合物冷却到 5℃，使用 4 N NaOH 将 pH 值调至 8-9，然后在 30 分钟内滴加入 125ml 含有 33.9 g Oxone®的水溶液，在此期间使 pH 一直保持在 8-9 之间。所消耗的 4 N NaOH 的总量约为 70ml(以 Oxone®计是 2.54 当量)。随后，将反应混合物在 20℃下搅拌 60 分钟，边搅拌边对 pH 值进行监测，然后，再次加入 1g 的 Oxone®，并将混合物继续搅拌 20 分钟。

抽滤过滤除去盐，用甲醇冲洗白色的残渣，共冲洗两次，每次用 30ml 甲醇，将滤液与 25ml 的硫酸氢钠溶液一起搅拌，进行过氧化物的测试。然后在减压条件下对滤液进行蒸馏，去掉甲醇组分。然后将有机相与含水两相残渣分

离，随后使用乙酸乙酯对水相再次进行萃取，共萃取三次。合并有机相，进行过氧化物的测试，通过硫酸钠使之干燥并蒸发浓缩。得到 27.6g（理论产率的 92.2%）黄色的油状物,刮拭所得到的产物，并使之冷却、结晶， 其熔点为 34 ℃。含量为 97.6%（HPLC 法，以标准物为对照）。