[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D211/42
C07D211/74 C07D211/72
C07D405/04

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98813231.1

[43]公开日 2001年2月14日

[11]公开号 CN 1284065A

[22]申请日 1998.12.18 [21]申请号 98813231.1
[30]优先权
[32]1998.1.23 [33]DE [31]19802449.5
[86]国际申请 PCT/EP98/08327 1998.12.18
[87]国际公布 WO99/37615 德 1999.7.29
[85]进入国家阶段日期 2000.7.20
[71]申请人 阿文蒂斯药物德国有限公司
地址 德国法兰克福
[72]发明人 G·布里波尔
J·迈查劳斯基
[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 吴亦华

权利要求书4页 说明书10页 附图页数0页

[54]发明名称 制备(—)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶的方法

[57]摘要

本发明公开了一种制备(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶的方法,其特征在于,将1-甲基—哌啶-4-酮转化成氢溴化物,随后用溴转变成3(R,S)-溴-1-甲基-4-氧代哌啶氢溴化物,然后与1,3,5-三甲氧基苯反应形成3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物。通过将反应溶液搅拌到有机溶剂中,3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物起始分离成固体,随后将该产物与水进行混合,然后通过搅拌转化成3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶。将如此制备的产物催化氢化成外消旋3,4-顺式醇,随后通过用手性辅助试剂从外消旋3,4-顺式醇进行外消旋混合物分离,得到对映体醇的(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶。

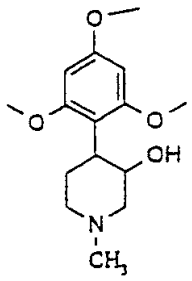
ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

00·07·20

权 利 要 求 书

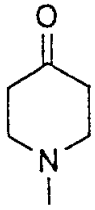
1. 制备(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶(II)



(II)

的方法，包括:

a_1)按照已知方法，将 1-甲基哌啶-4-酮(III)

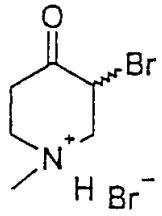


III

转化成氢溴化物，或

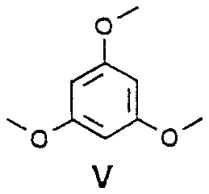
a_2)在随后溴化之前，通过将 1-甲基哌啶-4-酮加入 HBr 冰乙酸溶液中而将 1-甲基哌啶-4-酮(III)直接转化成氢溴化物，然后

b)在合适的溶剂中，在 0-30℃的温度下，将 1-甲基哌啶-4-酮的氢溴化物与溴反应生成 3(R,S)-溴-1-甲基-4-氧代哌啶氢溴化物(IV)



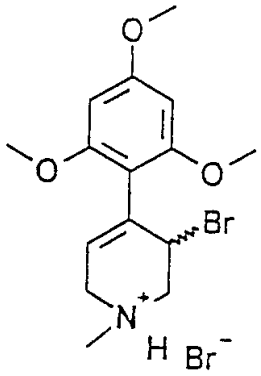
IV

c)在0-30℃下，通过向反应溶液中加入0.8-1当量的1,3,5-三甲氧基苯(V)



V

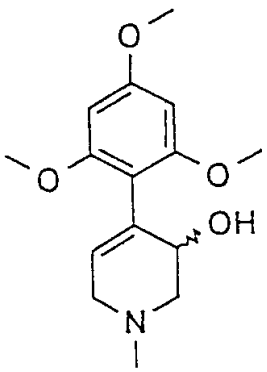
将该中间体(IV)直接转化成3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)



VI

并根据需要另外加入乙酸酐以去除反应形成的水

d_1)通过将所述反应溶液搅拌到合适的有机溶剂中，首先将化合物(VI)作为固体分离，然后将所得产物与水进行混合，并通过在50-100℃下进行搅拌，生成3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)



VII

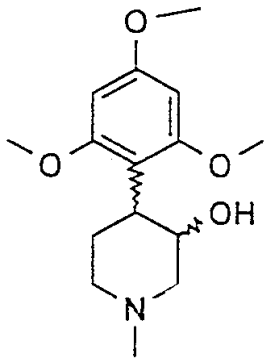
或

d_2)直接用水处理包含化合物(VI)的反应混合物，然后在50-100℃下

通过搅拌进行反应，生成 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，然后

d_3)将按照 d_1)或 d_2)得到的反应混合物冷却，如果需要，进一步用水进行稀释并在 0-30℃下通过加入碱水溶液将 pH 值调节至大于 12，沉淀出 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，通过吸滤过滤出所得粗品，然后根据需要进行纯化，即，将其再次放入盐酸水溶液中，过滤并视需要用水不混溶溶剂进行萃取，然后通过加入碱水溶液将水相调节至 pH 值大于 12，沉淀出 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，如果需要，通过用一种或多种合适的有机溶剂或这些溶剂的混合物进行搅拌来提取沉淀产物，以进一步纯化，然后

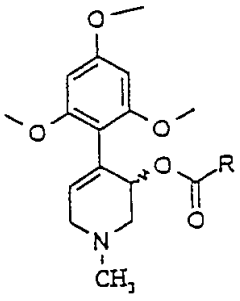
e_1)在合适的溶剂或这些溶剂的混合物中，使用合适的催化剂催化氢化所得产物(VII)，生成外消旋 3,4-顺式醇(VIII)



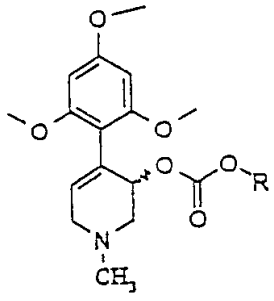
VIII

其中可能会在还原时少量生成的 3,4-反式醇可通过从合适的溶剂中结晶而去除，或

e_2)为了氢化，采用化合物(VII)的易得到的酯(IXa)或碳酸酯(IXb)



IXa



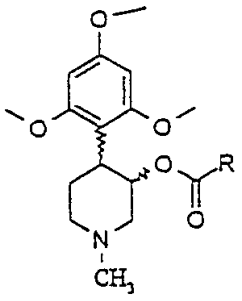
IXb

其中 R 为(C_1-C_{16})-烷基、(C_6-C_{14})-芳基-(C_1-C_{16})-烷基、或(C_6-C_{14})-芳基，且在结构式(IXa)中还可以是羧基-(C_2-C_6)-烷基;

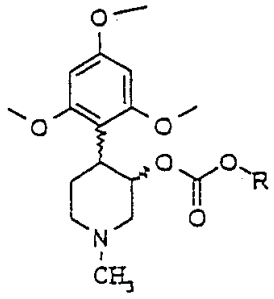
得到化合物(Xa)和(Xb)，由此可通过已知方法释放出化合物(VIII)，

f_1)通过已知方法，使用合适的手性辅助试剂进行拆分，由化合物(VIII)得到对映体纯的顺式醇(II)，或

f_2)使用化合物(Xa)或(Xb)进行拆分



Xa



Xb

其中 R 为(C_1-C_{16})-烷基、(C_6-C_{14})-芳基-(C_1-C_{16})-烷基、或(C_6-C_{14})-芳基，且在结构式(Xa)中还可以是羧基-(C_2-C_6)-烷基，

然后通过已知方法将这些物质转化成化合物(II)，

其中可以交换反应步骤 e)和 f)的顺序，即，早在烯丙基醇(VII)阶段或由其得到的化合物(IXa)和(IXb)阶段时进行拆分。

2. 3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)。

3. 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)。

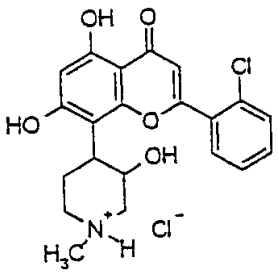
4. (-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶（II）在制备 flavopiridol(I)中的应用。

00·07·20

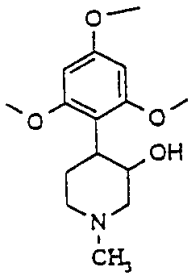
说　明　书

制备(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶的方法

(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶(II)是合成作为cyclin-依赖性蛋白激酶第一有效抑制剂的flavopiridol(I)(HMR 1275 或 L86-8275)时的中心构件(参见，例如 Sedlacek,Hans Harald;Czech,Joerg;Naik,Ramachandra;Kaur,Gurmeet;Worland,Peter; Losiewicz,Michael;Parker,Bernard;Carlson,Bradley;Smith,Adaline; 等人的 Flavopiridol(L868275; NSC 649890),一种用于肿瘤治疗的新的激酶抑制剂,Int.J.Oncol.(1996),9(6), 1143-1168 或 Czech, Joerg; Hoffmann,Dieter;Naik, Ramachandra; Sedlacek,Hans-Harald,黄酮 L 86-8275 的抗肿瘤活性,Int.J.Oncol. (1995),6(1),31-36)。



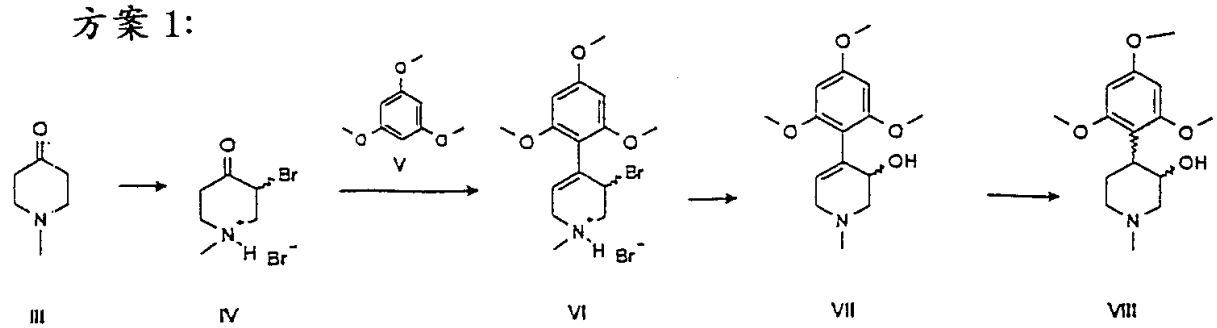
(I)



(II)

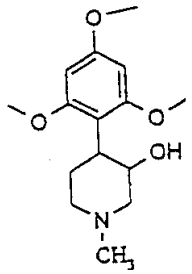
以前在EP-B0241003和EP-B0366061中描述的制备(II)的方法费时，而且包括在工业上难以操作的各种反应(硼氢化、Swern 氧化、硼氢化钠还原)。现已惊人地发现一种简单得多的制备方法，在方案 1 中给出。

方案 1:



III　IV　V　VI　VII　VIII

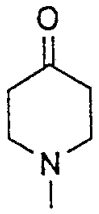
制备(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-哌啶(II)



(II)

的方法包括:

a_1)按照已知的方法，将 1-甲基哌啶-4-酮(III)

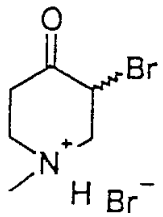


III

转化成氢溴化物，或

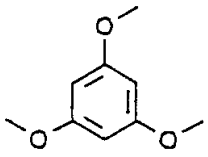
a_2)在随后溴化之前，通过将 1-甲基哌啶-4-酮加入 HBr/冰乙酸溶液中而将 1-甲基哌啶-4-酮(III)直接转化成氢溴化物，然后

b)在合适的溶剂如乙酸中，在 0-30℃的温度下，将 1-甲基哌啶-4-酮的氢溴化物与溴反应生成 3(R,S)-溴-1-甲基-4-氧代哌啶氢溴化物(IV)



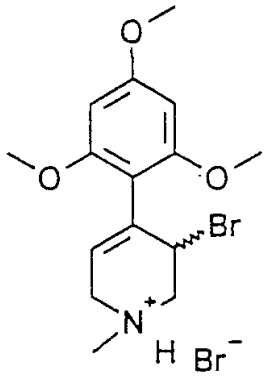
IV

c)在 0-30℃下，通过向反应溶液中加入 0.8-1 当量的 1,3,5-三甲氧基苯(V)



V

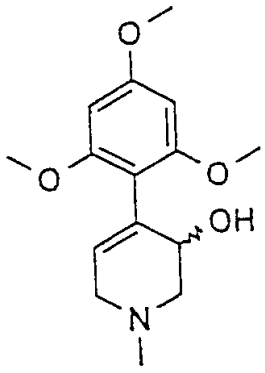
将该中间体(IV)直接转化成3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)



VI

并根据需要另外加入乙酸酐以去除反应形成的水

d_1)通过将所述反应溶液搅拌到合适的有机溶剂如甲基叔丁基醚、二氯甲烷等中，首先将化合物(VI)作为固体分离，然后将所得产物与水进行混合，并通过在50-100℃，优选在60-80℃下进行搅拌，生成3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)



VII

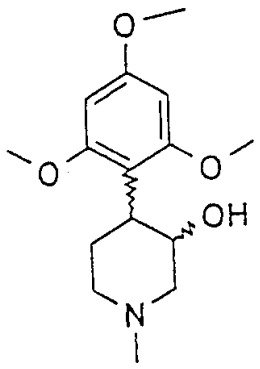
或

d_2)直接用水处理包含化合物(VI)的反应混合物，并且在50-100℃，

优选在 60-80℃下通过搅拌进行反应，生成 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，然后

d_3)将按照 d_1)或 d_2)得到的反应混合物冷却，如果需要，进一步用水进行稀释并在 0-30℃下通过加入碱水溶液，优选氢氧化钠水溶液将 pH 值调节至大于 12，沉淀出 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，通过吸滤过滤出所得粗品，然后根据需要进行纯化，即，将其再次放入盐酸水溶液中，过滤并视需要用水不混溶溶剂如乙酸乙酯进行萃取，然后通过加入碱水溶液，优选氢氧化钠水溶液将水相调节至 pH 值大于 12，沉淀出 3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)，如果需要，通过使用一种或多种合适的有机溶剂(例如丙酮、异丙醇、二异丙基醚)或这些溶剂的混合物来提取沉淀产物，以进一步纯化，然后

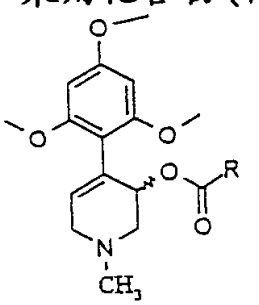
e_1)在合适的溶剂如甲醇、异丙醇、水或这些溶剂的混合物中，使用合适的催化剂如钯/碳、铑/碳等催化氢化所得产物(VII)，生成外消旋 3,4-顺式醇(VIII)



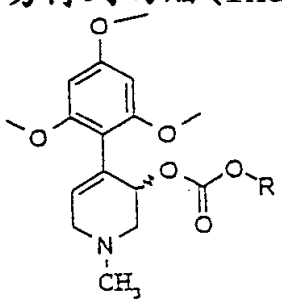
VIII

其中可能会在还原时少量生成的 3,4-反式醇可通过从合适的溶剂(如丙酮)中结晶而去除，或

e_2)为了氢化，采用化合物(VII)的易得到的酯(IXa)或碳酸酯(IXb)



IXa



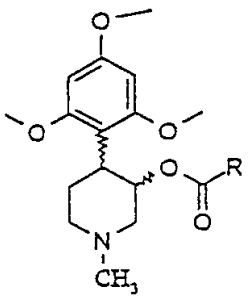
IXb

其中 R 为(C_1-C_{16})-烷基、(C_6-C_{14})-芳基-(C_1-C_{16})-烷基、或(C_6-C_{14})-芳基，且在结构式(IXa)中还可以是羧基-(C_2-C_6)-烷基;

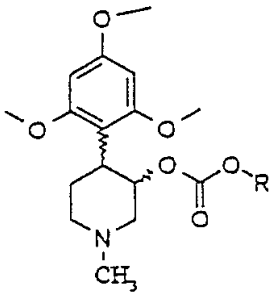
得到化合物(Xa)和(Xb)，由此可通过已知方法释放出化合物(VIII)，

f_1)通过已知方法，使用合适的手性辅助试剂如酮蒎酸（ketopinic acid）进行拆分，由化合物(VIII)得到对映体纯的顺式醇(II)，或

f_2)使用化合物(Xa)或(Xb)进行拆分



Xa



Xb

其中 R 为(C_1-C_{16})-烷基、(C_6-C_{14})-芳基-(C_1-C_{16})-烷基、或(C_6-C_{14})-芳基，且在结构式(Xa)中还可以是羧基-(C_2-C_6)-烷基，

然后通过已知方法将这些物质转化成化合物(II)，

其中可以交换反应步骤 e)和 f)的顺序，即，早在烯丙基醇(VII)阶段或由其得到的化合物(IXa)和(IXb)阶段时进行拆分。

类似于文献(Trost 等人，JACS 1994，116，10320)所述的方法，酯(IXa)或碳酸酯(IXb)适用于去外消旋，生成对映体醇的酯。氢化和酯分解之后，得到(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2，4，6-三甲氧基苯基)-哌啶(II)。

3(R，S)-溴-1-甲基-4-(2，4，6-三甲氧基苯基)-1，2，3，6-四氢吡啶氢溴化物(VI)和 3(R，S)-羟基-1-甲基-4-(2，4，6-三甲氧基苯基)-1，2，3，6-四氢吡啶(VII)在制备(-)顺式-3-羟基-1-甲基-4-(2，4，6-三甲氧基苯基)-哌啶(II)时都是有价值的中间体。

实施例:

实施例 1:

3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)的制备

将 75.7 毫升(0.44 摩尔)33%HBr(在冰乙酸中)加入 200 毫升的冰乙酸中，然后在 20-25℃下，在冰冷却下，快速滴加 50 克(0.44 摩尔)1-甲基哌啶-4-酮(III)。在 20-25℃下，在 30 分钟内，将 70.4 克(0.44 摩尔)溴滴加到如此所得氢溴化物的悬浮液中，得到一种透明的黄色溶液。在 25℃下另外搅拌 15 分钟，然后将 67.2 克(0.40 摩尔)1,3,5-三甲氧基苯(V)加入反应溶液中。在 25℃下搅拌 1 小时。然后加入 300 毫升甲基叔丁基醚，这时产物沉积为油状。倾析上层清液，再次用 300 毫升甲基叔丁基醚搅拌残余物并倾析上层清液。然后用 150 毫升二氯甲烷搅拌该残余物，结晶出产物。通过吸滤过滤出所得 3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)，用 50 毫升二氯甲烷洗涤，然后真空干燥。

产量: 147 克几乎无色的晶体

熔点: 190-192℃

MS(ES^+): 342.2$(M+H)^+$

实施例 2:

3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)的制备

将 50 克(0.118 摩尔)3(R,S)-溴-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)--1,2,3,6-四氢吡啶氢溴化物(VI)在 100 毫升水中，在回流下加热 2 小时。将反应混合物冷却至 20℃，然后通过滴加 30 毫升 30%氢氧化钠溶液将 pH 值调节至 12.5。短暂时间之后，结晶出一种浅棕色沉淀物。在 5-10℃下另外搅拌该混合物 1 小时，然后通过吸滤过滤出该沉淀产物，然后用 30 毫升水进行洗涤。用 20 毫升丙酮搅拌该粗品，吸滤过滤，然后真空干燥。

产量: 25.2 克无色晶体

熔点: 125-127℃

MS(Cl⁺): 280.3(M+H)⁺

实施例 3:

3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)的制备

将 75.7 毫升(0.44 摩尔)33%HBr(在冰乙酸中)加入 100 毫升的冰乙酸中，然后在 20-25℃下，在冰冷却下，快速滴加 50 克(0.44 摩尔)1-甲基哌啶-4-酮(III)。在 20-25℃下，在氮气下，在 30 分钟内，将 70.4 克(0.44 摩尔)溴滴加到如此所得氢溴化物的悬浮液中，得到一种透明的黄色溶液。在 25℃下另外搅拌 60 分钟，然后将 67.2 克(0.40 摩尔)1,3,5-三甲氧基苯(V)加入反应溶液中。在 25℃下搅拌 1 小时。之后，加入 400 毫升水，然后将该混合物加热回流 3 小时。将该反应混合物在室温下放置过夜，用 400 毫升水稀释，然后冷却至 10℃，然后在此温度下，于 4 小时内，向搅拌良好的该混合物中滴加总共 320 毫升的浓氢氧化钠溶液(滴加之后的 pH 值为 10.7)。在此过程中，烯丙基醇(VII)首先沉淀为轻微油状，但搅拌较长时间之后就变成固体，因此可通过吸滤过滤出。通过吸滤过滤出该深黄色沉淀物，水洗，然后充分干燥。用 80 毫升丙酮搅拌该粗品，吸滤过滤，然后真空干燥。

产量: 55 克浅黄色晶体

熔点: 125-127℃

MS(Cl⁺): 280.3(M+H)⁺

^{1}H-NMR(dmso-d_6): δ (ppm)6.15(s, 2H); 5.65(dd, 1H); 4.20(m, 1H); 3.80(s, 3H); 3.75(s, 6H); 3.31(dd1H); 2.89(m, 1H); 2.84(dd, 1H); 2.71(d, 1H); 2.57(dd, 1H); 2.24(s, 3H)

实施例 4:

3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)的制备

将 75.7 毫升(0.44 摩尔)33%HBr(在冰乙酸中)加入 100 毫升的冰乙酸中，然后在 20-25℃下，在冰冷却下，快速滴加 50 克(0.44 摩尔)1-甲基哌啶-4-酮(III)。在 20-25℃下，在氮气下，在 30 分钟内，将 70.4

克(0.44 摩尔)溴滴加到如此所得氢溴化物的悬浮液中，得到一种透明的黄色溶液。在25℃下另外搅拌60分钟，然后将67.2克(0.40摩尔)1,3,5-三甲氧基苯(V)加入反应溶液中。15 分钟之后，在冷却下另外加入 40.8 克(0.4 摩尔)乙酸酐，然后将该混合物在 25℃下搅拌 1 小时。之后，加入750毫升水，然后将该混合物在80℃下加热9.5小时。将该反应混合物冷却至5-10℃，然后通过在30分钟内滴加200毫升浓氢氧化钠溶液将pH值调节至5.5。在此过程中，沉淀出未反应的1,3,5-三甲氧基苯。过滤该悬浮液，然后在5-10℃下，通过另外使用200毫升浓氢氧化钠溶液将滤液的pH值调节至14。在此过程中，烯丙基醇(VII)起始沉淀为轻微油状，但搅拌较长时间之后就变成固体，因此可随后容易吸滤过滤。将该批料在室温下放置过夜。通过吸滤过滤出浅黄色的沉淀物，用 300 毫升水洗涤至中性pH值，然后充分干燥。粗品产量: 87.2克浅黄色晶体。用100毫升丙酮搅拌该粗品，吸滤过滤，然后真空干燥。

产量: 73克浅黄色晶体

熔点: 125-127℃

MS(Cl$^+$): 280.3$(M+H)^+$

实施例 5:

外消旋3,4-顺式醇(VIII)的制备

将3.5克(12.5毫摩尔)3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)溶解在100毫升甲醇中，与0.35克催化剂(5%Pd/C,事先用MeOH洗涤)混合，然后在50巴的氢气压力下，在Buechi高压釜中，在50℃下氢化15小时。过滤出催化剂，将滤液在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发，然后用 4 毫升丙酮搅拌残余物。过滤出所得产物，然后真空干燥。

产量: 2.7克无色晶体

熔点: 131-132℃

MS(Cl$^+$): 282.3$(M+H)^+$

实施例 6:

外消旋3,4-顺式醇(VIII)的制备

将 10.0 克(35.8 毫摩尔)3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)溶解在 100 毫升甲醇中，与 1.5 克催化剂(5%Pd/C,事先用 MeOH 洗涤)混合,然后在 50 巴的氢气压力下,在 Buechi 高压釜中，在 50℃下氢化 39 小时。过滤出催化剂，将滤液在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发，然后用 20 毫升丙酮搅拌残余物。过滤出所得产物，然后真空干燥。

产量: 9.2 克无色晶体

熔点: 131-132℃

MS(Cl^+): 282.3$(M+H)^+$

实施例 7:

3(R,S)-乙酰氧基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(IXa)[R=甲基]的制备

将 2.79 克(10 毫摩尔)3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)溶解在 15 毫升乙酸酐中，然后在 100℃下搅拌 4 小时。将该溶液在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发，然后将残余物溶解在 10 毫升水中，用氢氧化钠溶液将 pH 值调节至大于 12，然后每次用 20 毫升乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的有机相用 10 毫升饱和氯化钠溶液进行洗涤，在硫酸钠上进行干燥，然后在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发。

产量: 2.55 克油

MS(ES^+): 322.2$(M+H)^+$

实施例 8:

3(R,S)-甲基氧基氧代氧基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(IXb)[R=甲基]的制备

将 8.37 克(30 毫摩尔)3(R,S)-羟基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(VII)溶解在 83.7 毫升四氢呋喃中，然后用 12.4 毫升(90 毫摩尔)三乙胺进行处理。将该混合物冷却至 5℃，在 15 分钟内滴加 2.55 毫升(33 毫摩尔)的氯甲酸甲酯，然后将该混合物在 5-10℃下另外搅拌 3 小时。由于 TLC 检测表明仍有起始原料，因此另外加入 1.0

毫升(12.9毫摩尔)氯甲酸甲酯，将该混合物再搅拌1小时。加入50毫升水，然后每次用50毫升乙酸乙酯将该混合物萃取两次。将合并的有机相用30毫升饱和氯化钠溶液进行洗涤，在硫酸钠上干燥，然后在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发。

产量：8.7克油，放置之后变成固体

MS(ES^+)：338.2$(M+H)^+$

实施例9:

外消旋顺式酯(Xa)[R=甲基]的制备

将15.33克3(R,S)-乙酰氧基-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(IXa)[R=甲基]苯磺酸盐溶解在153毫升甲醇中，过滤通过活性炭，将滤液与1.53克催化剂(5%Rh/C)混合，然后在18巴的氢气压力下，在Buechi高压釜中，在50℃下氢化24小时。过滤出催化剂，将滤液在真空下在旋转式蒸发器上进行蒸发。将残余物溶解在50毫升水中，然后通过加入浓氢氧化钠溶液将pH值调节至大于12。短暂时间之后，基质沉淀。过滤出所得产物，水洗，然后真空干燥。

产量：8.5克无色晶体

熔点：115-117℃

MS(Cl^+)：324.2$(M+H)^+$

实施例10:

由(Xa)[R=甲基]制备外消旋3,4-顺式醇(VIII)

将1.61克(5毫摩尔)外消旋顺式酯(Xa)[R=甲基]在20毫升甲醇中与5毫升浓盐酸一起加热回流8小时。真空去除甲醇，用10毫升水处理残余物，然后通过使用浓氢氧化钠溶液将pH值调至大于12。在此过程中，产物沉淀。过滤出所得产物，水洗，然后真空干燥。

产量：1.1克无色晶体

熔点：131-132℃

MS(Cl^+)：282.4$(M+H)^+$