



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106632223 B

(45)授权公告日 2019.04.23

(21)申请号 201610711679.4

(22)申请日 2016.08.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106632223 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(73)专利权人 浙江美诺华药物化学有限公司
地址 312300 浙江省上虞市浙江杭州湾上
虞工业园区经十三路8号

(72)发明人 林祖峰 贾江南 刘涛
三迪普·萨达帕 张立兵 万光敏
陈为人 姚成志

(74)专利代理机构 宁波诚源专利事务有限公
司 33102
代理人 刘凤钦 张群

(51)Int.Cl.

C07D 317/22(2006.01)

C07C 45/59(2006.01)

C07C 47/575(2006.01)

(56)对比文件

CN 104523668 A,2015.04.22,

CN 102249918 A,2011.11.23,

CN 101952234 A,2011.01.19,

WO 2016029214 A,2016.02.25,

CN 101490028 A,2009.07.22,

JP 特開2006-8545 A,2006.01.12,

审查员 韩文

权利要求书2页 说明书6页 附图15页

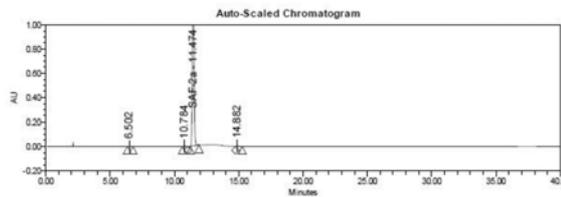
(54)发明名称

2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧
戊环及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环及其制备方法,该方法先分别制备3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛与4-甲基苯磺酸吡啶鎓,然后使3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛与4-甲基苯磺酸吡啶鎓反应生成2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环。本发明提供的新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,可用于直接制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,且制备的3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛收率高达64.85%,高效液相色谱测得的纯度达到98.92%。

SAMPLE INFORMATION table with columns for Sample Name, Sample Type, Vial, Injection #, Injection Volume, Run Time, Sample Set Name, Acquired By, Date Acquired, Acq. Method Set, Date Processed, Processing Method, Channel Name, Proc. Chnl. Descr.

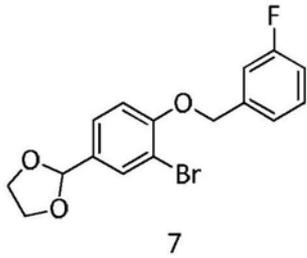


User: ZhangMinghui Date: 8/22/2015 3:17:22 PM CST Action: changed Y-End Scaling from '' to '1.0000', changed Y-Start Scaling from '' to '-0.2000' Comment: saved

Table with 8 columns: RT (min), Width (sec), Height, Area, % Area, Peak Name, USP Resolution, USP Tailing. It lists three peaks with their respective retention times and areas.

CN 106632223 B

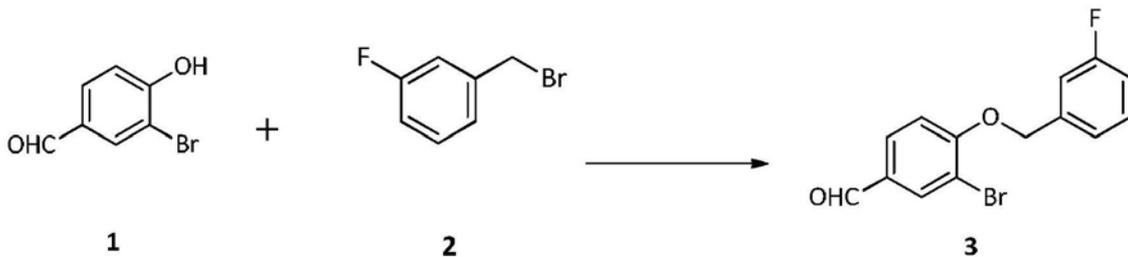
1. 一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,其特征在于结构式如下:



2. 一种权利要求1所述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法,其特征包括以下步骤:

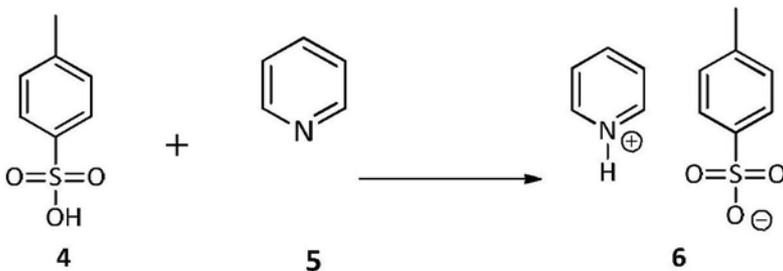
(1) 制备3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛

在碳酸钾、四丁基溴化铵存在下,向有机溶剂中加入3-溴-4-羟基苯甲醛(下式1化合物)及间氟溴苄(下式2化合物),反应后,得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(下式3化合物);



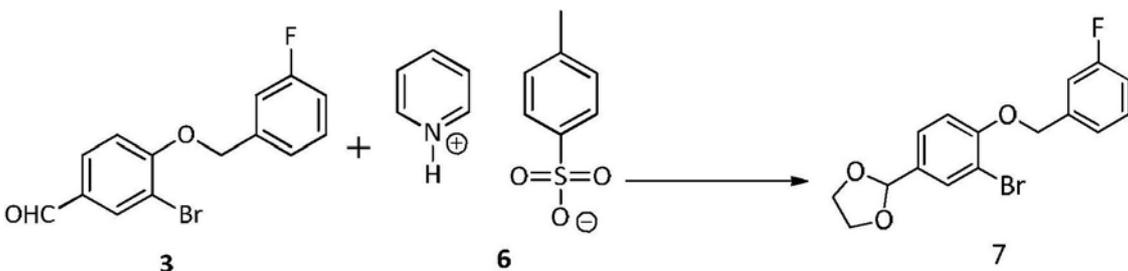
(2) 制备4-甲基苯磺酸吡啶鎓

对甲苯磺酸(下式4化合物)与吡啶(下式5化合物)在氮气保护下,反应生成4-甲基苯磺酸吡啶鎓(下式6化合物);



(3) 合成2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环

步骤(1)所得3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(式3化合物)与步骤(2)所得4-甲基苯磺酸吡啶鎓(式6化合物)反应,得到2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环(下式7化合物)。



3. 根据权利要求2所述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备

方法,其特征在于:步骤(1)在氮气保护下进行,反应温度为70~90℃。

4.根据权利要求3所述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法,其特征在于:反应完毕后,将反应物冷却至室温,过滤,除去无机盐,残余固相用有机溶剂洗涤,然后减压浓缩滤液,得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,提纯备用。

5.根据权利要求2所述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法,其特征在于:步骤(2)在氮气保护下进行,反应温度为0~5℃,反应完毕后,减压干燥,得到4-甲基苯磺酸吡啶鎓。

6.根据权利要求2所述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法,其特征在于:步骤(3)在乙二醇溶剂存在下,反应温度为90℃以上;反应完毕后冷却、洗涤、减压干燥得到2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环。

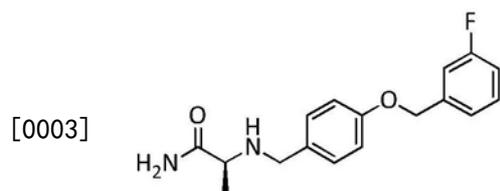
2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,本发明还涉及该化合物的制备方法。

背景技术

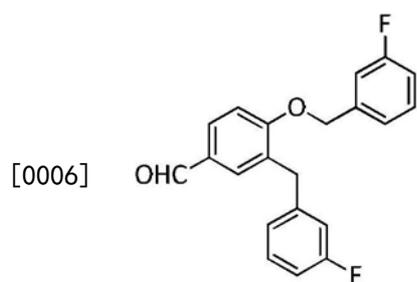
[0002] 沙芬酰胺(Safinamide),化学名为(S)-2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺(式I),是纽朗制药公司研发的用于一种用于治疗帕金森病的新型药物。



式 I

[0004] 目前,合成沙芬酰胺的方法:对羟基苯甲醛与间氟氯苄在一定反应条件下反应,得到中间产物4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(中间体-1);然后,L-丙氨酰胺盐酸盐和中间体-1反应生成(S)-2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺(中间体-2);最后,还原中间体-2得到沙芬酰胺。

[0005] 已公开的制备沙芬酰胺的工艺中,3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(式9)结构式如下。该杂质是一种潜在的关键中间体杂质,更早的研究、控制杂质,一方面提高了沙芬酰胺的质量标准,另一方面确保制备出符合质量标准的产品,对于沙芬酰胺的研究具有重要的意义。



9

[0007] 已公开的制备工艺中,对羟基苯甲醛与过量的间氟氯苄在碳酸钾、甲苯存在下,高温反应时间可长达5天,反应物料的气相色谱分析显示,此时的反应物料由4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(中间体-1)和3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(式9)以91.4:8.6(面积比)比例混合;从该混合物料中通过分馏获得杂质9,收率低至3.6%。

[0008] 目前现有技术中并没有直接制备杂质9的方法,只是在制备沙芬酰胺的过程中将其分离出来,收率极低。

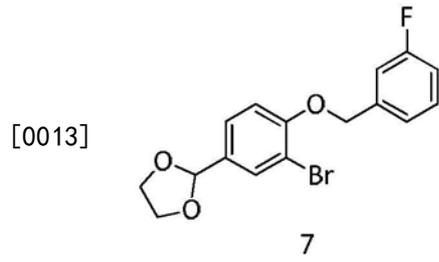
[0009] 为了解决上述问题,本发明提供了一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,该化合物可用于制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,并获得理想的收率。

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术的现状,提供一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,该化合物可用于制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,并使收率显著提高。

[0011] 本发明所要解决的另一个技术问题是针对现有技术的现状,提供一种2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法。

[0012] 本发明解决上述技术问题所采用的技术方案为:一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,其特征在于结构式如下:

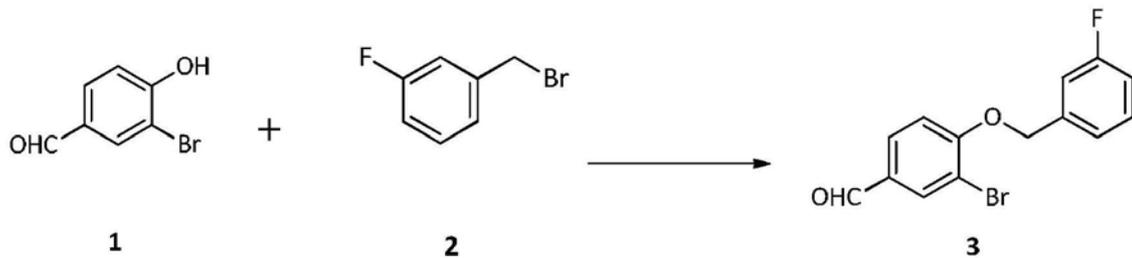


[0014] 一种上述新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

[0015] (1) 制备3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛

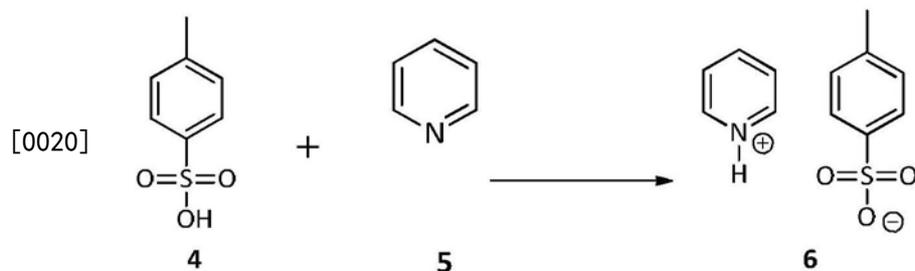
[0016] 在碳酸钾、四丁基溴化铵存在下,向有机溶剂中加入3-溴-4-羟基苯甲醛(下式1化合物)及间氟苄溴(下式2化合物),反应后,得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(下式3化合物);

[0017]



[0018] (2) 制备4-甲基苯磺酸吡啶鎓

[0019] 对甲苯磺酸(下式4化合物)与吡啶(下式5化合物)在氮气保护下,反应生成4-甲基苯磺酸吡啶鎓(下式6化合物);

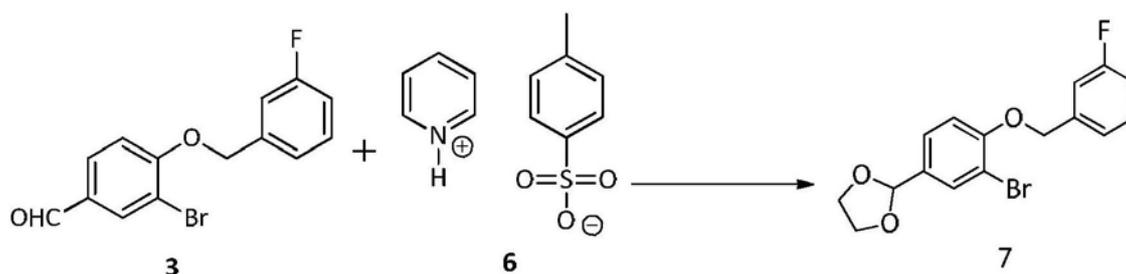


[0021] (3) 合成2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环

[0022] 步骤(1)所得3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(式3化合物)与步骤(2)所得4-甲基苯磺酸吡啶鎓(式6化合物)反应,得到2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环(下式7

化合物)。

[0023]



[0024] 作为优选,步骤(1)在氮气保护下进行,反应温度为70~90℃。

[0025] 进一步优选,反应完毕后,将反应物冷却至室温,过滤,除去无机盐,有机溶剂洗涤残留物,减压浓缩滤液,得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,提纯备用。

[0026] 优选地,步骤(2)在氮气保护下进行,反应温度为0~5℃,反应完毕后,减压干燥,得到4-甲基苯磺酸吡啶鎓。

[0027] 优选地,步骤(3)在乙二醇溶剂存在下,反应温度为90℃以上;反应完毕后冷却、洗涤、减压干燥得到2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环。

[0028] 与现有技术相比,本发明的优点在于:本发明提供了一种新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环,该新化合物可用于直接制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛,且制备的3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛收率高达64.85%,高效液相色谱测得的纯度达到98.92%。

附图说明

[0029] 图1为本发明实施例中步骤(1)产物的HPLC图谱;

[0030] 图2为本发明实施例中步骤(1)产物的GC图谱;

[0031] 图3为本发明实施例中步骤(1)产物的TIC图谱;

[0032] 图4为本发明实施例中步骤(1)产物的UV图谱;

[0033] 图5为本发明实施例中步骤(1)产物的Mass图谱;

[0034] 图6为本发明实施例中步骤(1)产物的IR图谱;

[0035] 图7为本发明实施例中步骤(2)产物的HPLC图谱;

[0036] 图8为本发明实施例中步骤(2)产物的TIC图谱;

[0037] 图9为本发明实施例中步骤(2)产物的UV图谱;

[0038] 图10为本发明实施例中步骤(2)产物的Mass图谱(吡啶);

[0039] 图11为本发明实施例中步骤(2)产物的Mass图谱(对-甲苯磺酸);

[0040] 图12为本发明实施例中步骤(3)产物的GC图谱;

[0041] 图13为本发明实施例中步骤(3)产物的TIC图谱;

[0042] 图14为本发明实施例中步骤(3)产物的UV图谱;

[0043] 图15为本发明实施例中步骤(3)产物的Mass图谱;

[0044] 图16为本发明实施例中步骤(3)产物的IR图谱;

[0045] 图17为本发明实施例中步骤(a)产物的HPLC图谱;

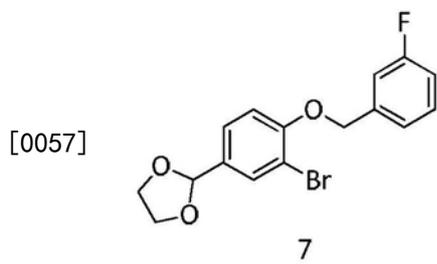
[0046] 图18为本发明实施例中步骤(a)产物的TIC图谱;

- [0047] 图19为本发明实施例中步骤(a)产物的UV图谱；
 [0048] 图20为本发明实施例中步骤(a)产物的Mass图谱；
 [0049] 图21为发明实施例中步骤(a)产物的IR图谱；
 [0050] 图22为本发明实施例中步骤(b)产物的HPLC图谱；
 [0051] 图23为本发明实施例中步骤(b)产物的TIC图谱；
 [0052] 图24为本发明实施例中步骤(b)产物的UV图谱；
 [0053] 图25为本发明实施例中步骤(b)产物的Mass图谱；
 [0054] 图26为发明实施例中步骤(b)产物的IR图谱。

具体实施方式

[0055] 以下结合附图实施例对本发明作进一步详细描述。

[0056] 本实施例的新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环结构式如下：



[0058] 上述化合物的特性如下：

[0059] IR (KBr; cm^{-1}): 2886 (C-H), 1591 (C=C), 1086 (C-O-C-O), 1043 (Ar-O-C), 552 (C-Br) ;

[0060] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 7.61-7.62 (d, 1H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.36-7.39 (dd, 1H, Ar-H), 7.26-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.24 (d, 1H, Ar-H), 7.11-7.16 (m, 1H, Ar-H), 5.65 (s, 1H, O-CH-O), 5.22 (s, 2H, O-CH₂), 3.99-4.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O), 3.87-3.90 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-O) ;

[0061] ^{13}C NMR (400MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 163.83, 155.13, 139.85, 132.74, 131.56, 131.00, 127.86, 123.55, 115.10, 114.40, 114.14, 111.36, 102.19, 69.65, 65.25 ;

[0062] MS (ESI+ve, m/z, Exact mass = 352.01) : 352.9 (M+H), 307, 289, 273, 124.

[0063] 本实施例的新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环的制备方法包括以下步骤：

[0064] 步骤一：依次向反应器中加入3-溴-4-羟基苯甲醛 (25g, 0.12mol)、甲苯 (250mL)、碳酸钾 (22.2g, 0.161mol)、四丁基溴化铵 (20g, 0.062mol)，然后通入氮气，所得混合物在室温下搅拌；

[0065] 在氮气保护下，向上述反应混合物中滴加间氟溴苄 (23.5g, 0.124mol)，滴加完毕后，将该混合物缓慢加热到70~90℃，保温反应6小时；反应过程中由薄层色谱分析法检测 (流动相为正己烷和10%的乙酸乙酯，在254nm紫外灯下)，如果薄层色谱反应不明显，再加入间氟溴苄 (4.5g, 0.023mol)，直至反应进行到薄层色谱显色良好；

[0066] 反应完毕后，将反应物冷却至室温，过滤除去无机盐，残留固相用25mL甲苯洗涤，在50~55℃的减压条件下浓缩滤液，得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛粗品；

[0067] 提纯:3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛粗品在25~30℃下加入甲苯(25mL)搅拌溶解,在搅拌下,向溶液中滴加正己烷(50mL),得到的悬浮液冷却至0~5℃并放置1小时;过滤固体,滤饼用正己烷洗涤(25mL),将湿的滤饼放在45~50℃的减压烘箱中干燥4小时,得到3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛。

[0068] 如图1~6所示,所得3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛的质量为31g,收率为80.6%,GC色谱测得纯度为99.66%,HPLC测得纯度为99.34%。

[0069] 步骤二:向反应器中加入对甲苯磺酸(5g,0.029mol),在氮气保护下,继续加入四氢呋喃(40mL),室温反应;将反应溶液冷却至0~5℃,然后,向溶液中滴加吡啶(2.75g,0.035mol),并保证20~30分钟内滴加完,然后搅拌30分钟;

[0070] 在氮气保护下过滤,所得滤饼用5mL四氢呋喃洗涤,将其放在45~50℃的减压烘箱中干燥4小时,得到4-甲基苯磺酸吡啶鎓。

[0071] 如图7~11所示,所得4-甲基苯磺酸吡啶鎓质量为6g,收率82.19%,HPLC检测纯度100%。

[0072] 步骤三:向反应器中加入3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛(25g,0.081mol),在搅拌下,加入甲苯(500mL)、乙二醇(10g,0.161mol)、4-甲基苯磺酸吡啶鎓(1g,0.04mol);将反应混合物缓慢加热至回流,蒸出溶剂,反应溶液在回流温度下与水共沸蒸馏5小时,气相色谱检测反应,如果反应未按计划进行,再加入乙二醇(5g,0.081mol)保证反应继续;反应结束后,冷却、50mL NaHCO₃溶液洗涤;洗涤后的产物在5.0g硫酸钠中干燥,在25~30℃温度下,减压浓缩得到2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环。

[0073] 如图12~16所示,所得化合物7质量为27.5g,收率96.3%,气相色谱检测纯度为98.89%。

[0074] 采用本实施例的新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基)苯基)-1,3-二氧戊环制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基)苯甲醛的步骤如下:

[0075] (a)向反应器中加入化合物7(25g,0.071mol),随后加入四氢呋喃(375mL)和硼酸三异丙酯(24g,0.127mol),在氮气保护下常温反应;混合物冷却至-78℃,在该温度下缓慢滴加正丁基锂-正己烷混合物(11.3g,0.176mol),在氮气保护下反应1小时,滴加完毕后搅拌反应4小时;薄层层析色谱(TLC)检测反应进度,如果检测到反应不理想,再加入正丁基锂-正己烷混合物(1g,0.015mol),维持反应继续;

[0076] 反应结束后,用稀盐酸(1:1)调节pH至1~2,反应混合物加热至25~30℃,再加入25ml水,搅拌30分钟;乙酸乙酯萃取(3×75mL),硫酸钠干燥有机相(10g),在50~55℃下减压浓缩,获得粗品2-(3-氟苄氧基)-5-甲酰基苯硼酸。

[0077] 提纯:在室温下,2-(3-氟苄氧基)-5-甲酰基苯硼酸粗品中加入二氯甲烷(50mL),搅拌下滴加正己烷(250mL),得到的悬浮液冷却至0~5℃并放置1小时;过滤,正己烷洗涤滤饼(25mL),将湿的滤饼放置到减压烘箱中干燥4小时,得到2-(3-氟苄氧基)-5-甲酰基苯硼酸。

[0078] 如图17~21所示,所得2-(3-氟苄氧基)-5-甲酰基苯硼酸质量为13.8g,收率71.13%,HPLC检测纯度96.19%。

[0079] (b)向反应器中加入2-(3-氟苄氧基)-5-甲酰基苯硼酸(25g,0.91mol),在室温、氮气条件下,加入1,4-二恶烷(250mL)、水(25mL)、间氟溴苄(25.8g,0.136mol),然后,通30分

钟氮气;再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.75g, 0.002mol), 缓慢升温至70℃, 搅拌反应两小时, 通过薄层色谱检测反应;

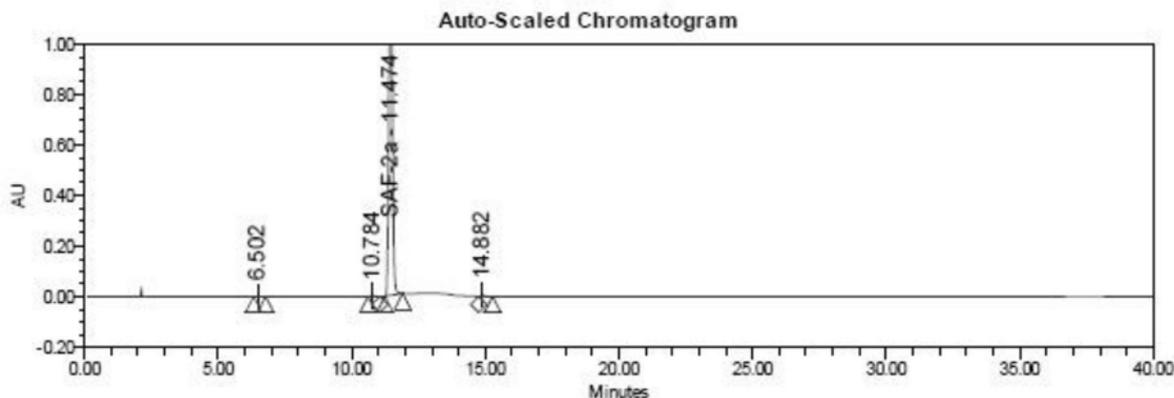
[0080] 反应结束后, 混合物冷却至室温, 用硅藻土过滤, 1,4-二恶烷 (25mL) 洗涤滤饼; 然后在旋转蒸发仪60~65℃下减压蒸馏得到油相; 残余的油相加入水 (100ml), 再用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 100\text{mL}$), 硫酸钠 (10g) 干燥有机相, 在50~55℃减压干燥粗品, 得到3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛;

[0081] 提纯: 3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛粗品经硅胶柱层析法 (mesh-20) (洗脱液: 正己烷: 乙酸乙酯 (9.8:0.2)) 纯化。

[0082] 如图22~26所示, 所得3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛质量为20g, 收率为64.85%, HPLC检测纯度为97.82%。

[0083] 可见, 与现有技术中制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛的方法相比, 本实施例采用新化合物2-(3-溴-4-(3-氟苄氧基) 苯基)-1,3-二氧戊环制备3-(3-氟苄基)-4-(3-氟苄氧基) 苯甲醛的收率得到显著提高。

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	pd2-saf-1507-006 saf-2a	Acquired By:	ZhangMingHui
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	8/22/2015 2:20:39 PM CST
Vial:	105	Acq. Method Set:	SAF_RS_05
Injection #:	1	Date Processed:	8/22/2015 3:11:52 PM CST
Injection Volume:	10.00 ul	Processing Method:	SAF_RS_19_ACN
Run Time:	40.0 Minutes	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Sample Set Name:	SAF_RS_22	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm

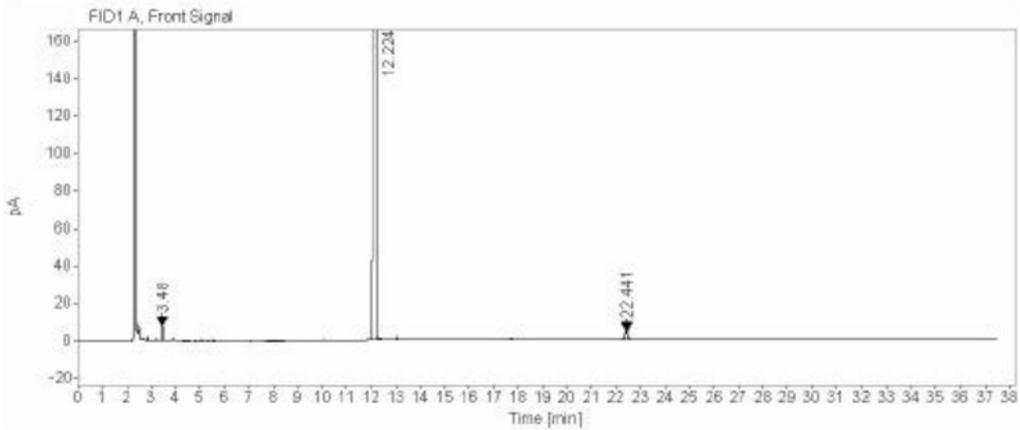


User: ZhangMingHui Date: 8/22/2015 3:17:22 PM CST Action: changed Y-End Scaling from '' to '1.0000', changed Y-Start Scaling from '' to '-0.2000' Comment: saved

	RT (min)	Width (sec)	Height	Area	% Area	Peak Name	USP Resolution	USP Tailing
1	6.502	27.100	1281	13020	0.09			
2	7.333					SAF-2f		
3	10.784	26.600	5272	39627	0.26			
4	11.474	39.900	1939725	14927840	99.34	SAF-2a		
5	14.882	31.100	6199	45905	0.31			

图1

Data path: D:\CHEM32\5\DATA\SAF SERIALS 20150807 2015-08-07 10-53-17
 Data Store Path: N/A
 Data File: 204B0401.D
 Sample name: SAF-2a
 Instrument: M25-006
 Injection date: 8/7/2015 2:30:33 PM
 Acq. method: SAF-SERIALS 20150807.M
 Analysis method: SAF-SERIALS 20150807.M
 Last changed: 8/7/2015 4:00:52 PM
 Method Comment: HP-5 30m*0.32mm,0.25um AD/GC/14/002 SAF SERIALS
 Location: Vial 204
 Injection: 1 of 1
 Injection volume (ul): 1.000
 Acq. operator: Zhangminghui



Signal: FID1 A, Front Signal

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
3.480	BB	0.0243	12.1680	7.9347	0.1065	
12.224	BB	0.0809	11381.2549	1764.4674	99.6271	
22.441	BB	0.0915	30.4303	4.0196	0.2864	
Sum			11423.8532			

图2

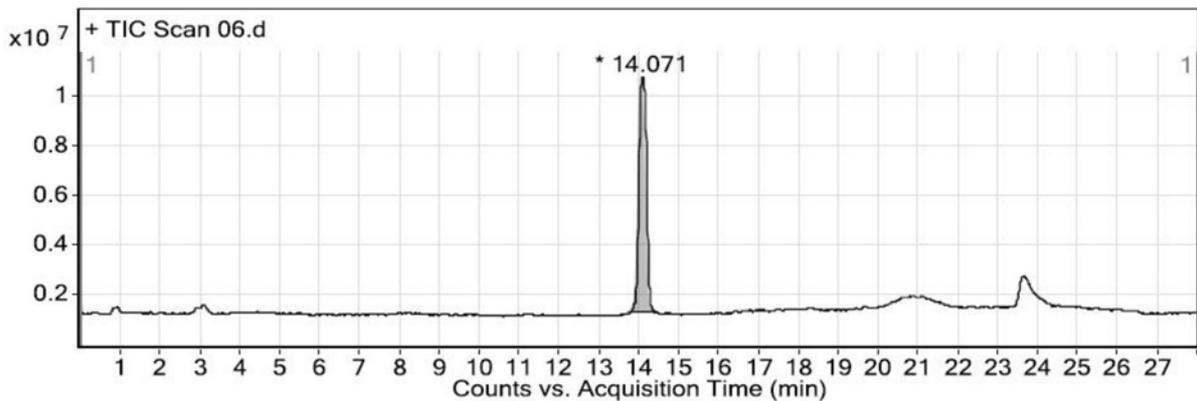


图3

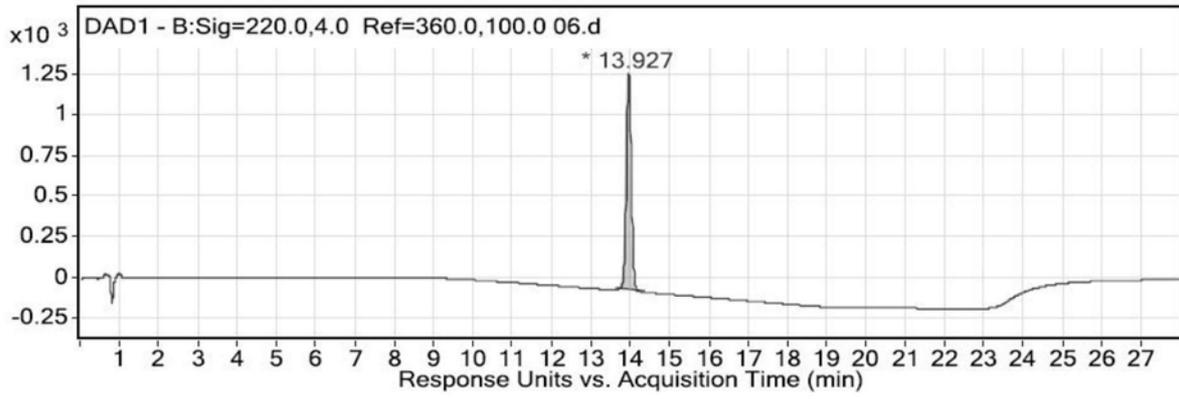


图4

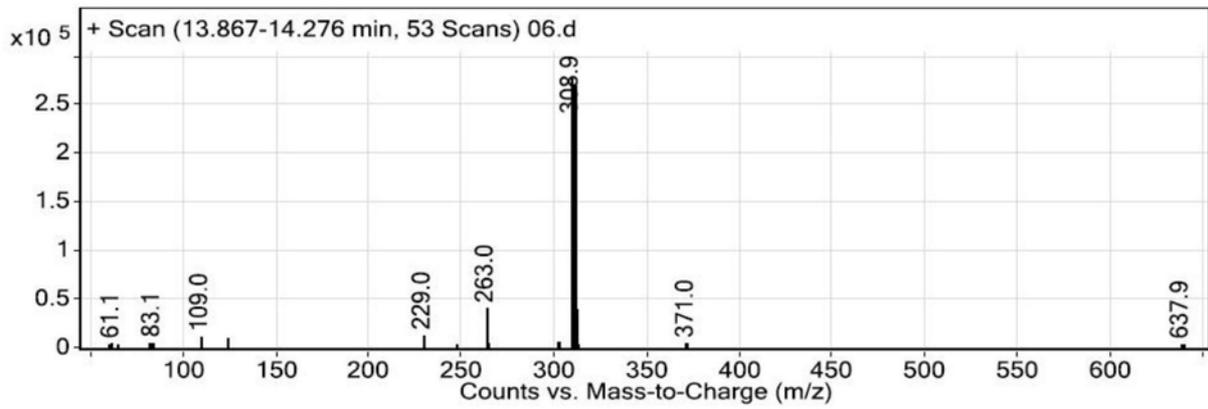


图5

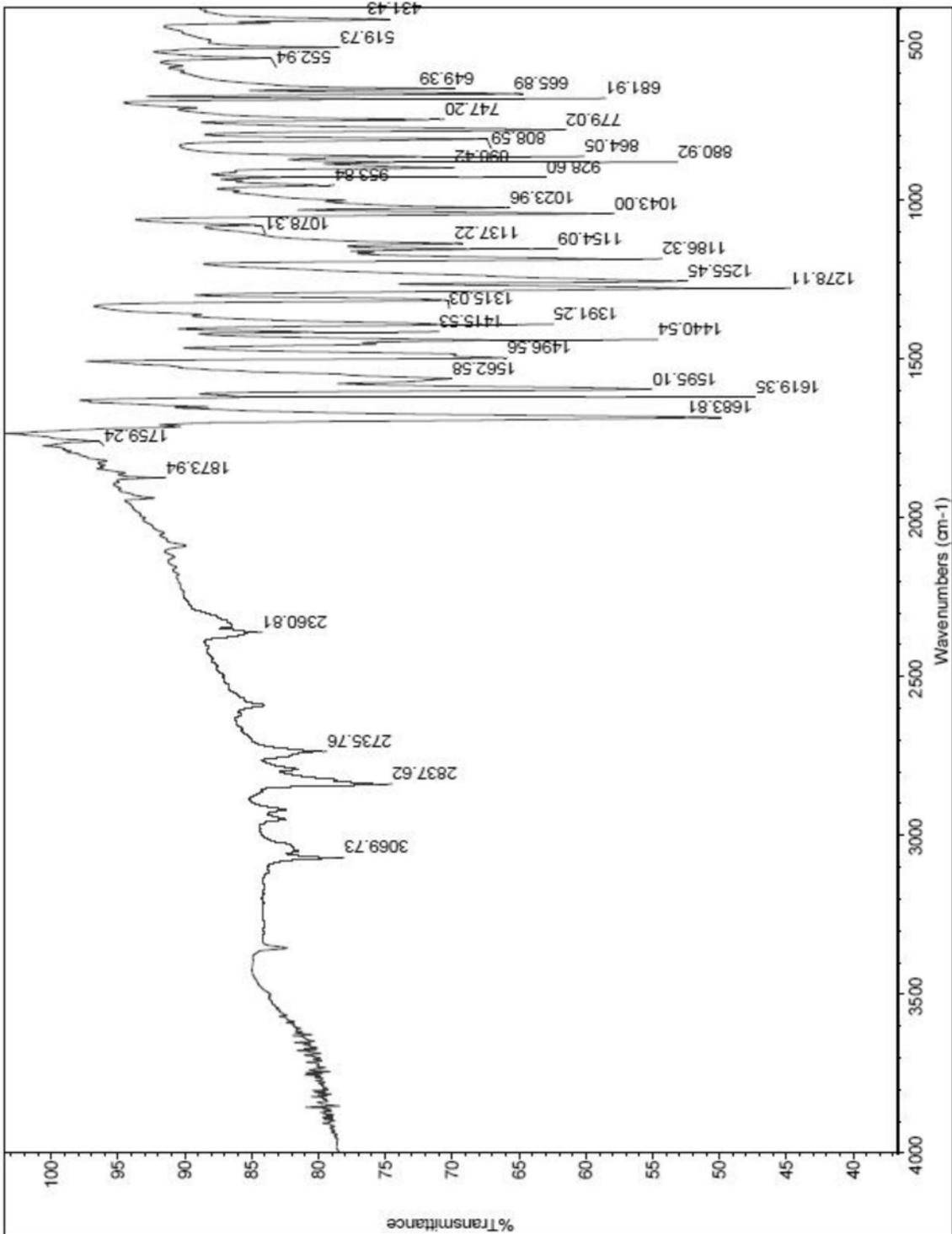
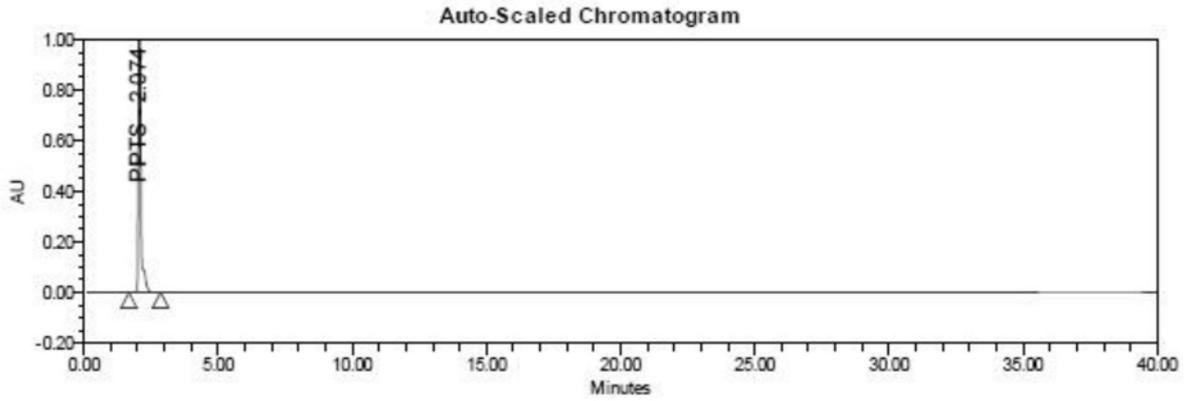


图6

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	pd2-saf-1508-15 PPTS	Acquired By:	ZhangMingHui
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	8/22/2015 7:07:55 PM CST
Vial:	110	Acq. Method Set:	SAF_RS_05
Injection #:	1	Date Processed:	8/24/2015 4:49:29 PM CST
Injection Volume:	10.00 ul	Processing Method:	SAF_RS_19_ACN
Run Time:	40.0 Minutes	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Sample Set Name:	SAF_RS_22	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm



User: ZhangMingHui Date: 8/25/2015 7:56:05 AM CST Action: changed Y-End Scaling from '' to '1.0000', changed Y-Start Scaling from '' to '-0.2000' Comment: saved

RT (min)	Width (sec)	Height	Area	% Area	PeakName	USP Resolution	USP Tailing
1 2.074	71.100	1940832	9707667	100.00	PPTS		

图7

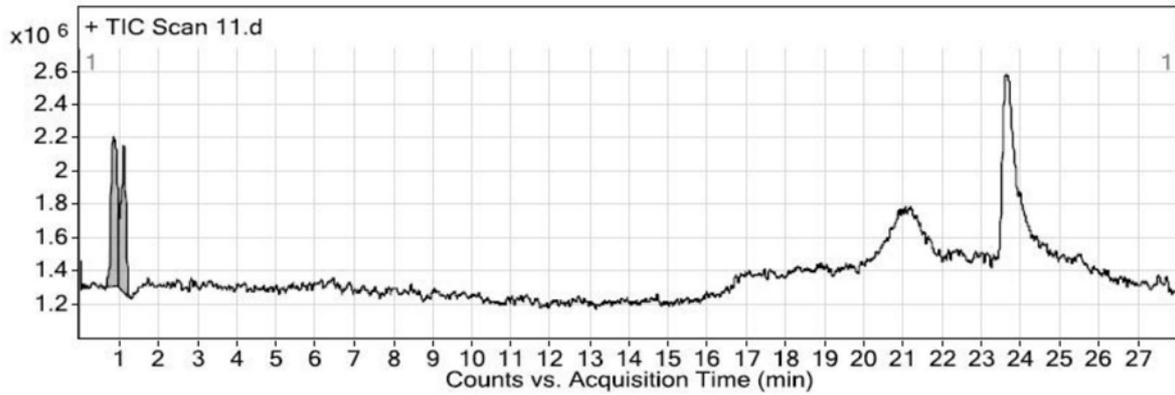


图8

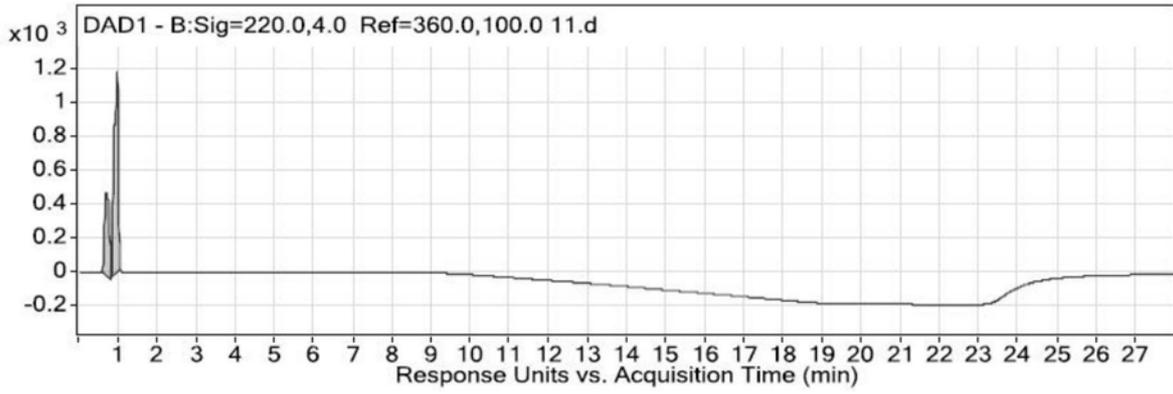


图9

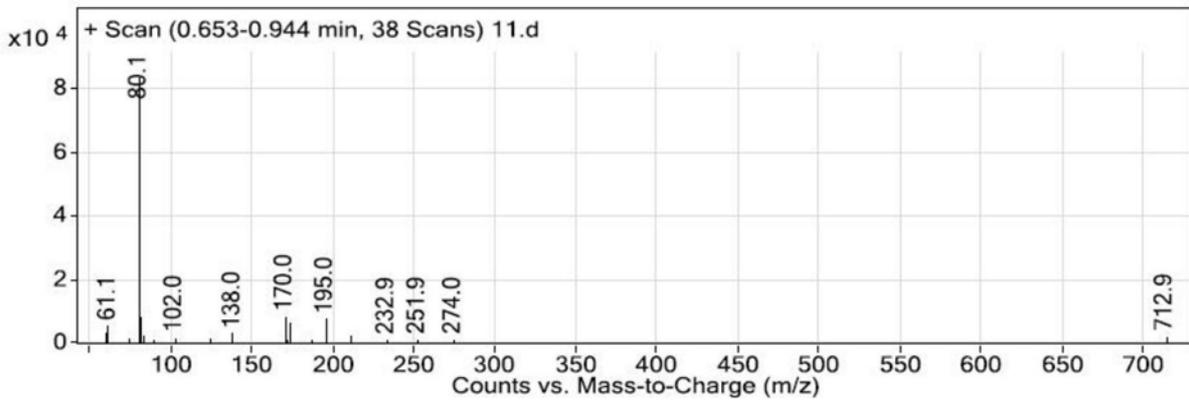


图10

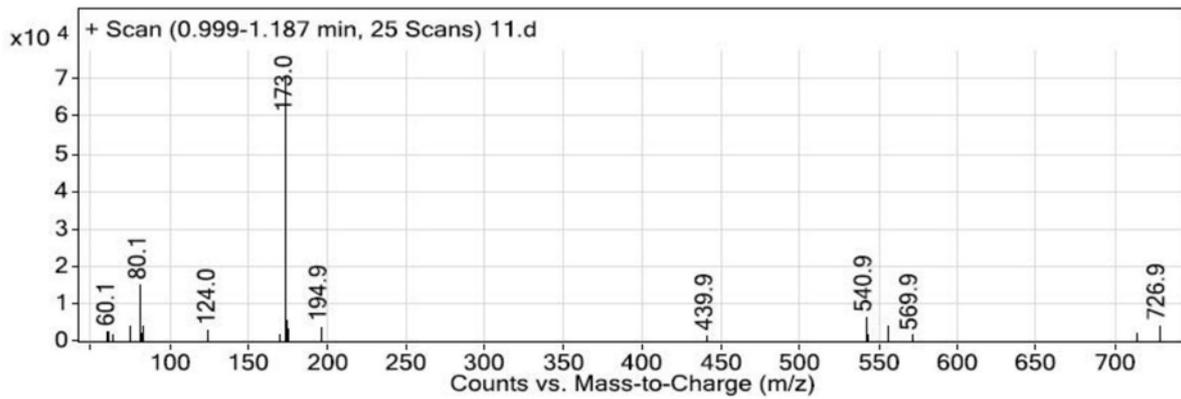
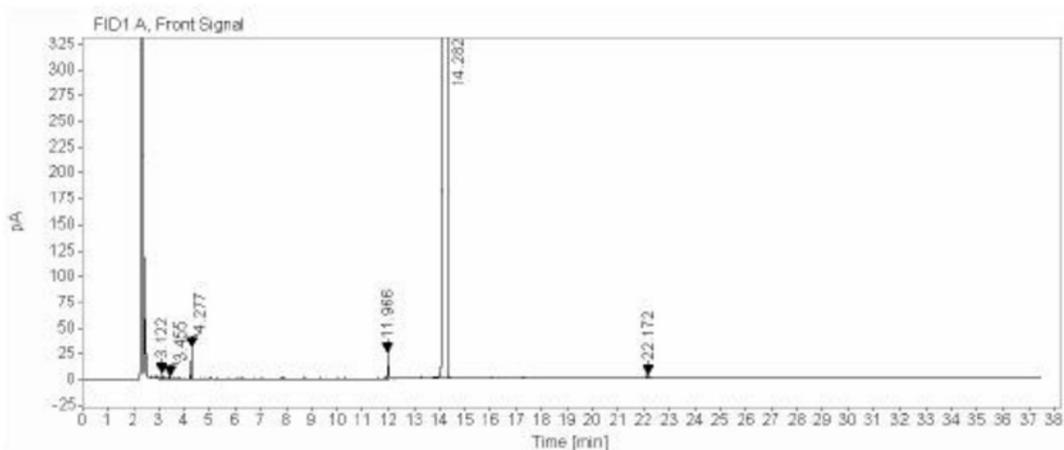


图11

Data path: D:\CHEM32\5\DATA\SAF SERIALS 20150817 2015-08-17 09-06-26
 Data Store Path N/A
 Data File: 202B0201.D
 Sample name: PD2-SAF-1508-030_CRUDE
 Instrument: M25-006
 Injection date: 8/17/2015 9:52:56 AM Location: Vial 202
 Acq. method: SAF-SERIALS Injection: 1 of 1
 20150817.M Injection volume (ul): 1.000
 Analysis method: SAF-SERIALS Acq. operator: Zhangminghui
 20150817.M
 Last changed: 8/17/2015 10:35:58 AM
 Method Comment HP-5 30m*0.32mm,0.25um AD/GC/14/002 SAF SERIALS



Signal: FID1 A, Front Signal

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Area%	Name
3.122	VV	0.0300	12.8037	6.0161	0.0958	
3.455	VB	0.0285	7.2552	3.8343	0.0551	
4.277	VB	0.0230	44.8587	31.5782	0.3408	
11.966	BB	0.0297	48.7732	25.3295	0.3705	
14.282	BB	0.0864	13016.3574	1879.5435	98.8873	
22.172	BB	0.1080	32.9747	4.4918	0.2505	
Sum			13162.8229			

图12

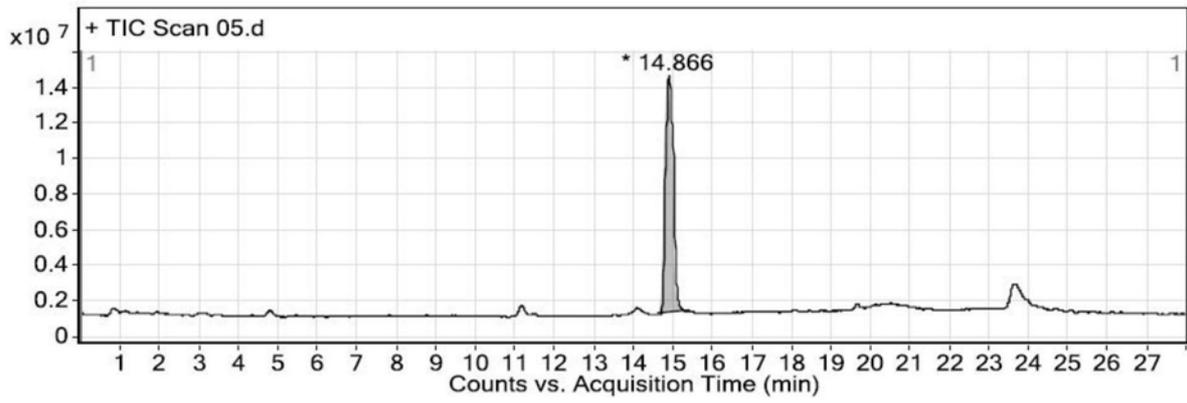


图13

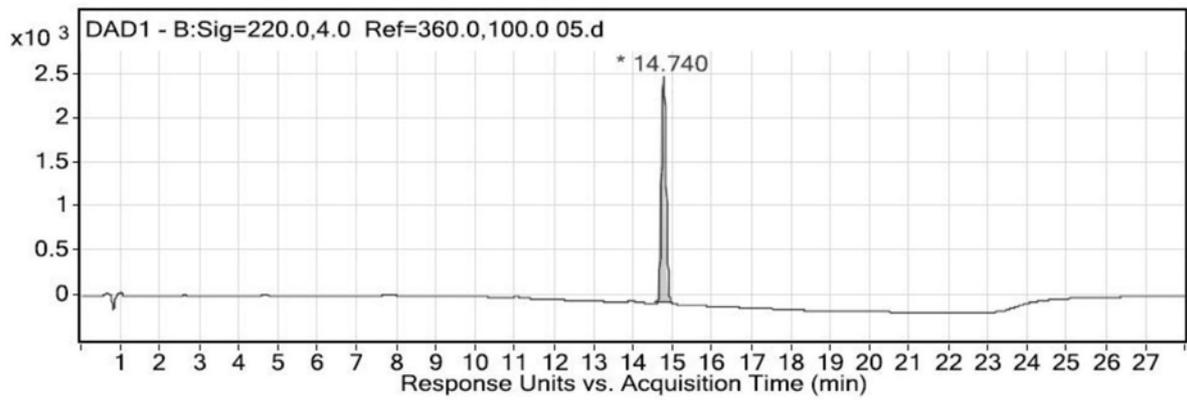


图14

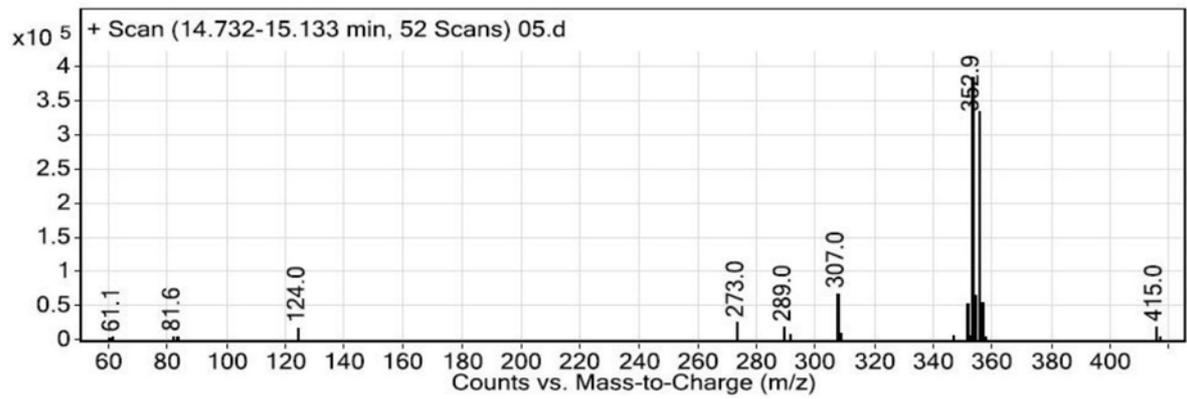


图15

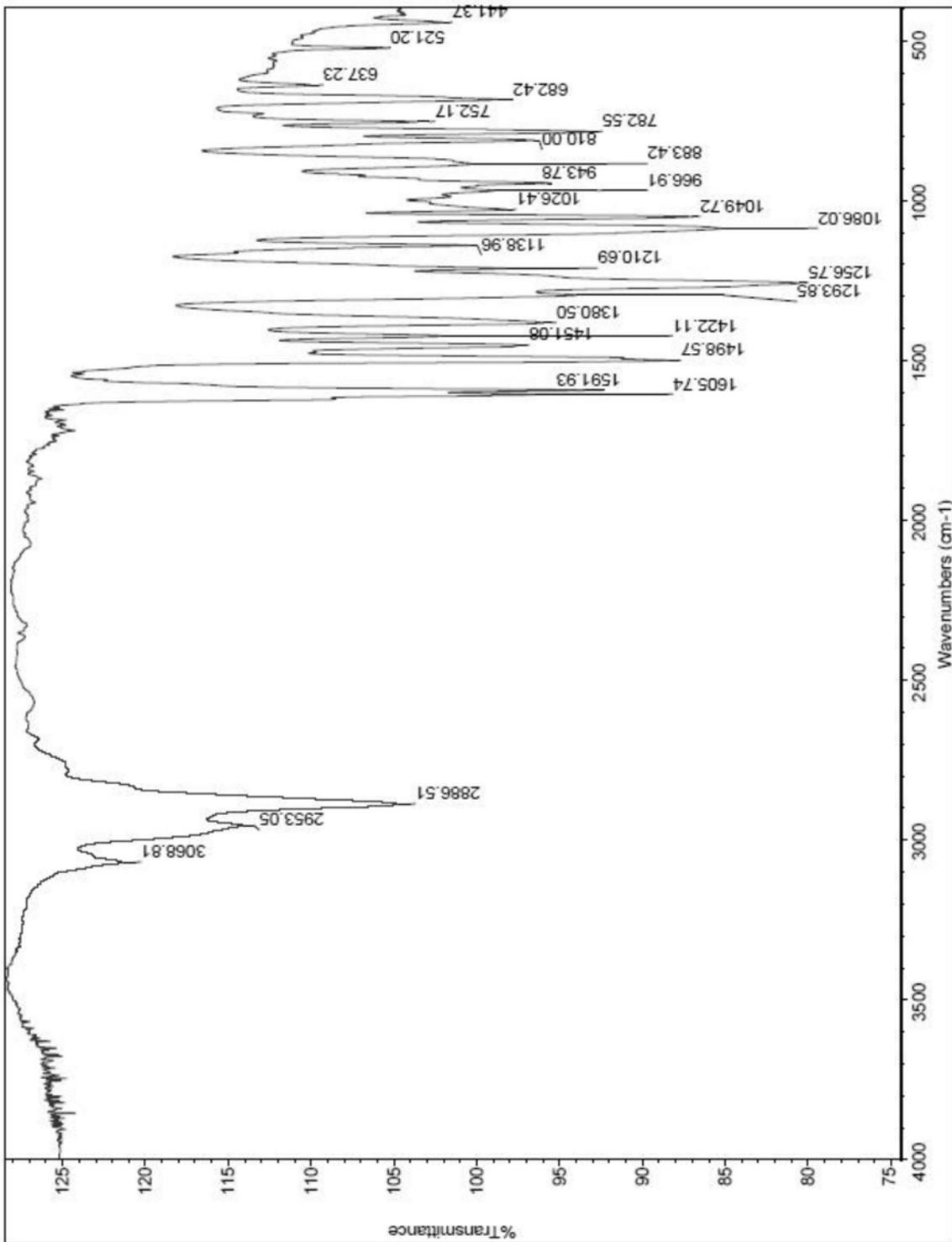
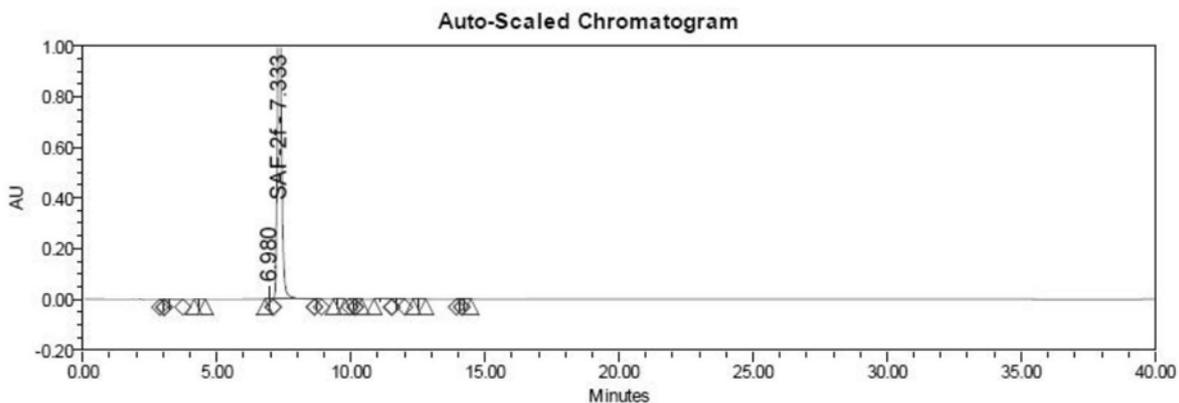


图16

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	pd2-saf-1508-32 saf-2f	Acquired By:	ZhangMingHui
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	8/22/2015 12:17:46 PM CST
Vial:	102	Acq. Method Set:	SAF_RS_05
Injection #:	1	Date Processed:	8/22/2015 3:05:40 PM CST
Injection Volume:	10.00 ul	Processing Method:	SAF_RS_19_ACN
Run Time:	40.0 Minutes	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Sample Set Name:	SAF_RS_22	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm



User: ZhangMingHui Date: 8/22/2015 3:17:22 PM CST Action: changed Y-End Scaling from '' to '1.0000', changed Y-Start Scaling from '' to '-0.2000' Comment: saved

	RT (min)	Width (sec)	Height	Area	% Area	Peak Name	USP Resolution	USP Tailing
1	3.019	9.600	713	3451	0.02			
2	3.250	41.900	3973	64850	0.42			
3	4.342	25.000	1338	15482	0.10			
4	6.980	18.300	3470	30730	0.20			
5	7.333	92.400	1572617	14782552	96.19	SAF-2f		
6	8.704	15.600	601	6500	0.04			
7	9.500	25.800	9997	75380	0.49			
8	10.123	12.700	795	6500	0.04			
9	10.218	14.400	824	5651	0.04			
10	11.066	39.500	39809	325460	2.12			
11	11.680	28.500	899	12892	0.08			
12	12.501	28.500	2213	20781	0.14			
13	14.044	11.800	1713	10642	0.07			

图17

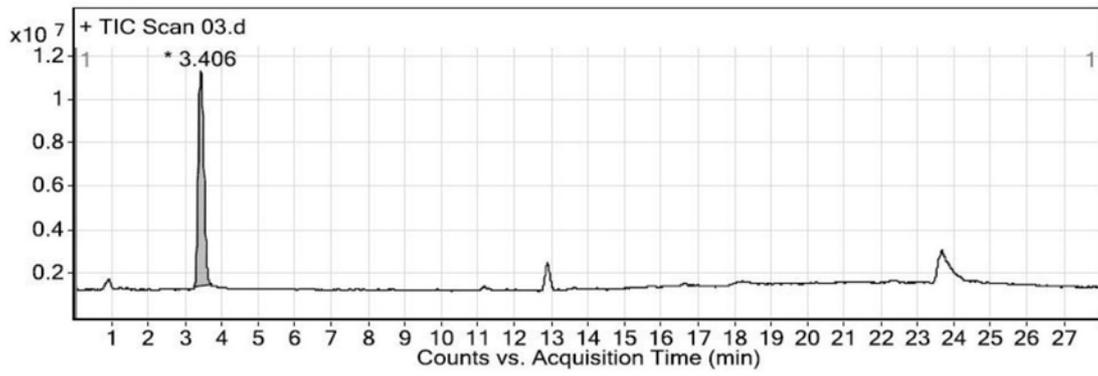


图18

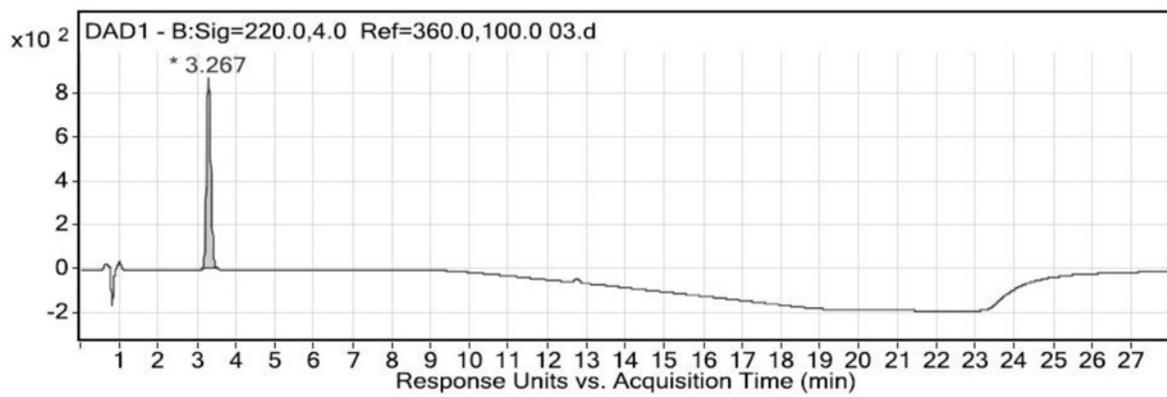


图19

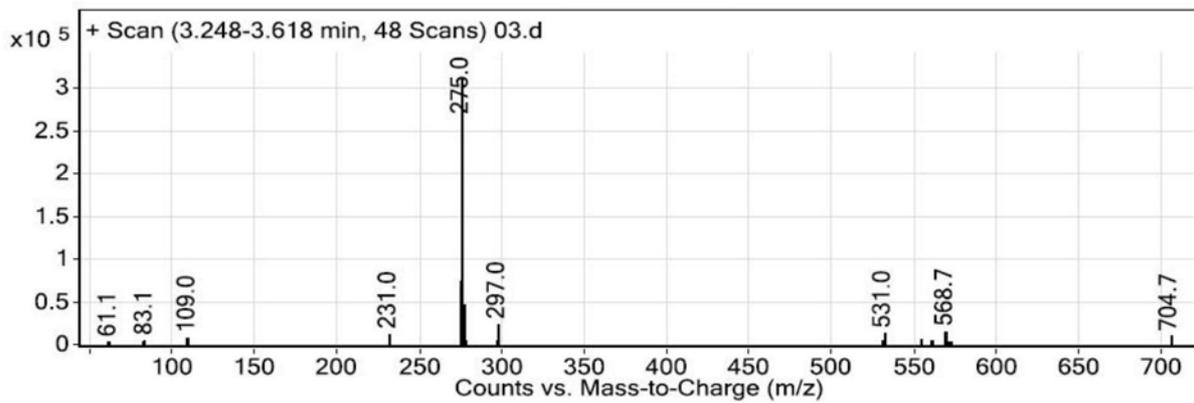


图20

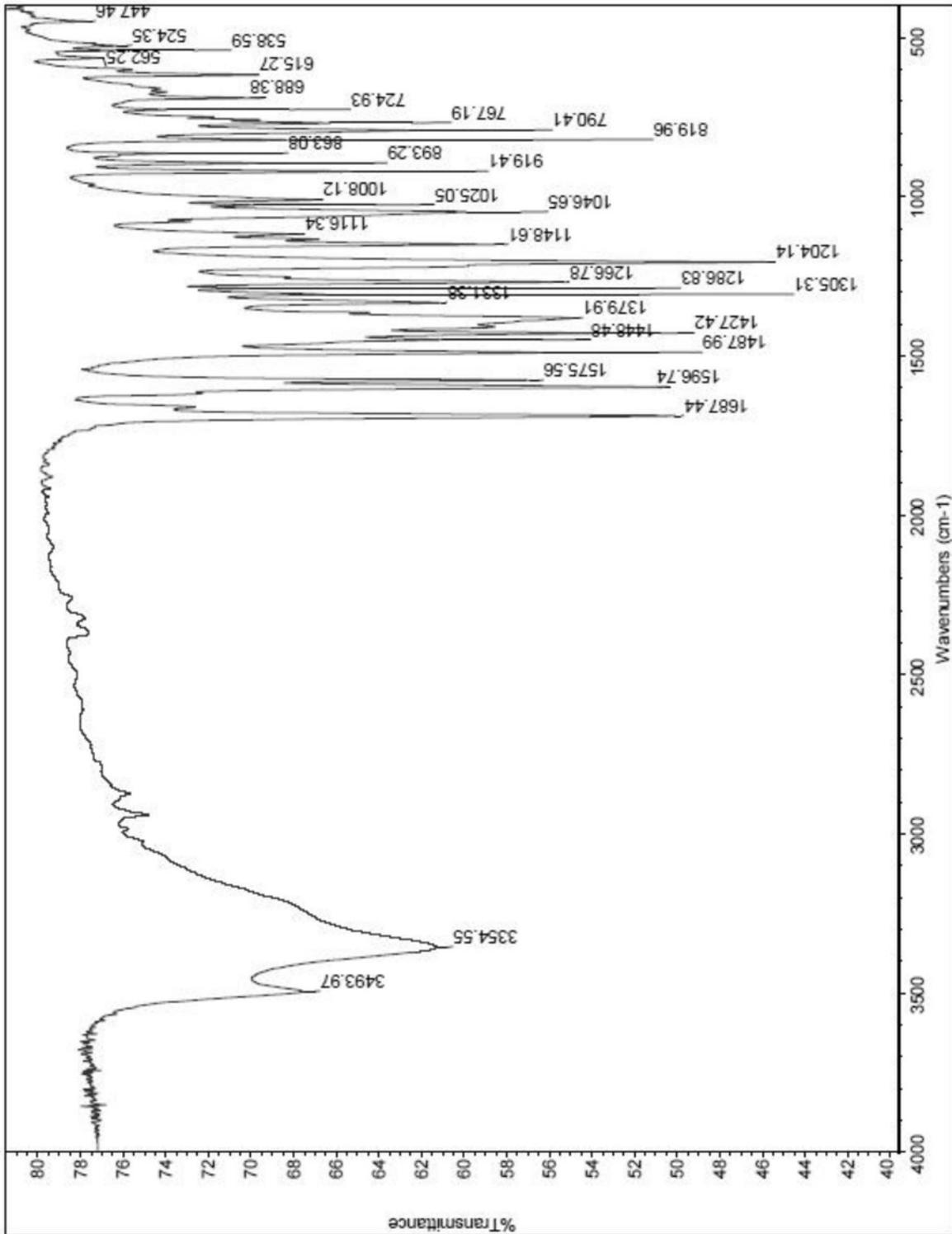
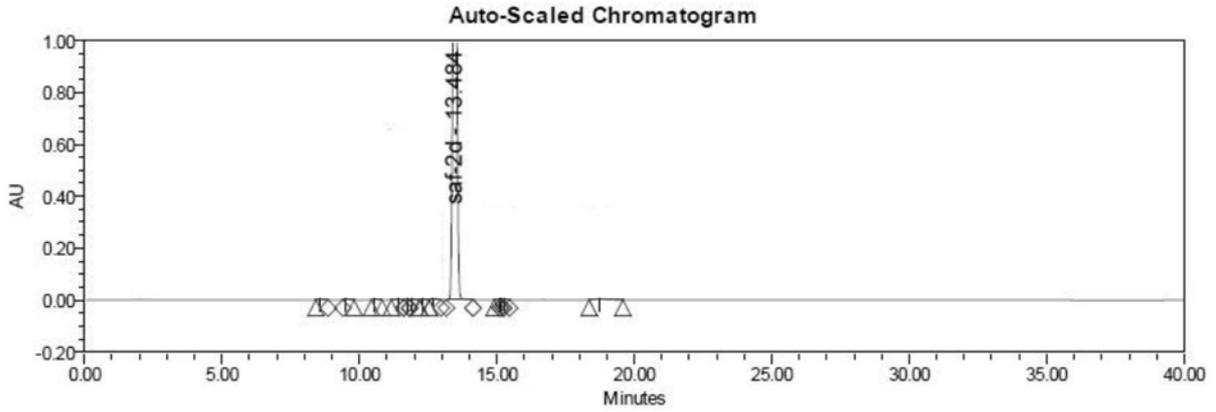


图21

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	pd2-saf-1508-41 saf-2d pure-2	Acquired By:	ZhangMingHui
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	8/22/2015 9:51:10 PM CST
Vial:	114	Acq. Method Set:	SAF_RS_05
Injection #:	1	Date Processed:	8/25/2015 8:24:44 AM CST
Injection Volume:	10.00 ul	Processing Method:	SAF_RS_19_ACN
Run Time:	40.0 Minutes	Channel Name:	2998 Ch1 220nm@1.2nm
Sample Set Name:	SAF_RS_22	Proc. Chnl. Descr.:	2998 Ch1 220nm@1.2nm



User: ZhangMingHui Date: 8/25/2015 8:37:35 AM CST Action: changed Y-End Scaling from '' to '1.0000', changed Y-Start Scaling from '' to '-0.2000' Comment: saved

	RT (min)	Width (sec)	Height	Area	% Area	Peak Name	USP Resolution	USP Tailing
1	8.572	26.400	2553	19740	0.09			
2	9.519	25.100	5558	43934	0.19	SAF-2		
3	10.554	23.700	2434	19109	0.08			
4	11.427	27.500	3943	35717	0.16	saf-2a		
5	11.725	12.400	2432	19502	0.08			
6	11.902	20.900	2428	19045	0.08			
7	12.319	20.300	905	7149	0.03			
8	12.689	26.000	28135	207253	0.90			
9	13.484	58.000	2622201	22502144	97.82	saf-2d		
10	15.084	12.700	1740	8315	0.04			
11	15.179	7.900	3019	18355	0.08			
12	15.299	13.300	2671	22628	0.10			
13	18.720	74.200	2691	81678	0.36			

图22

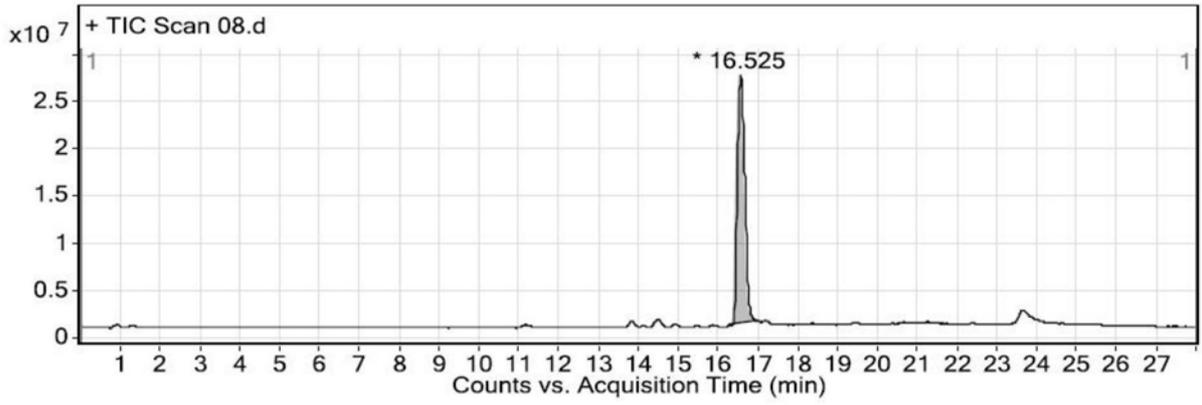


图23

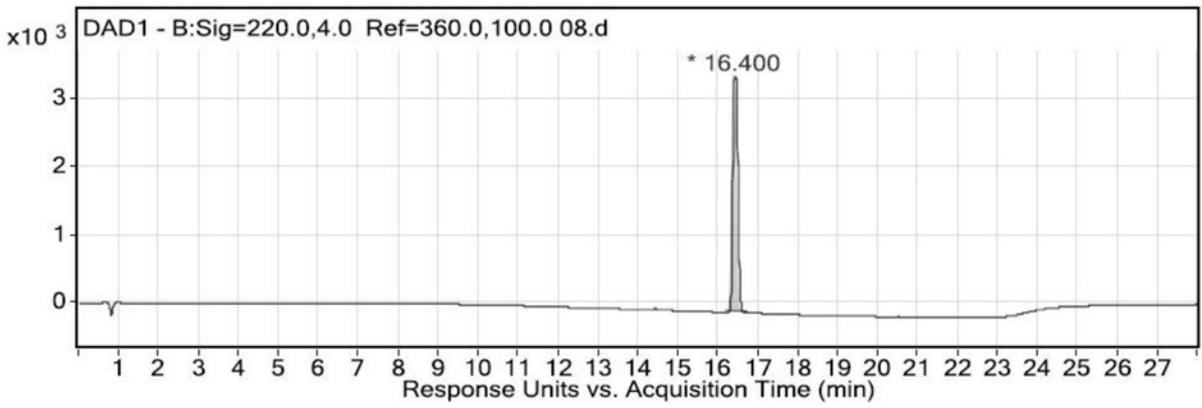


图24

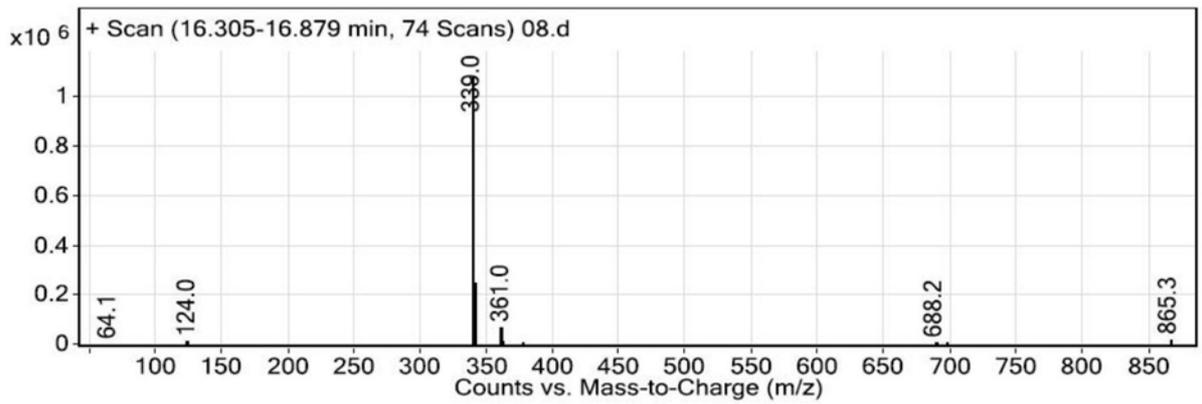


图25

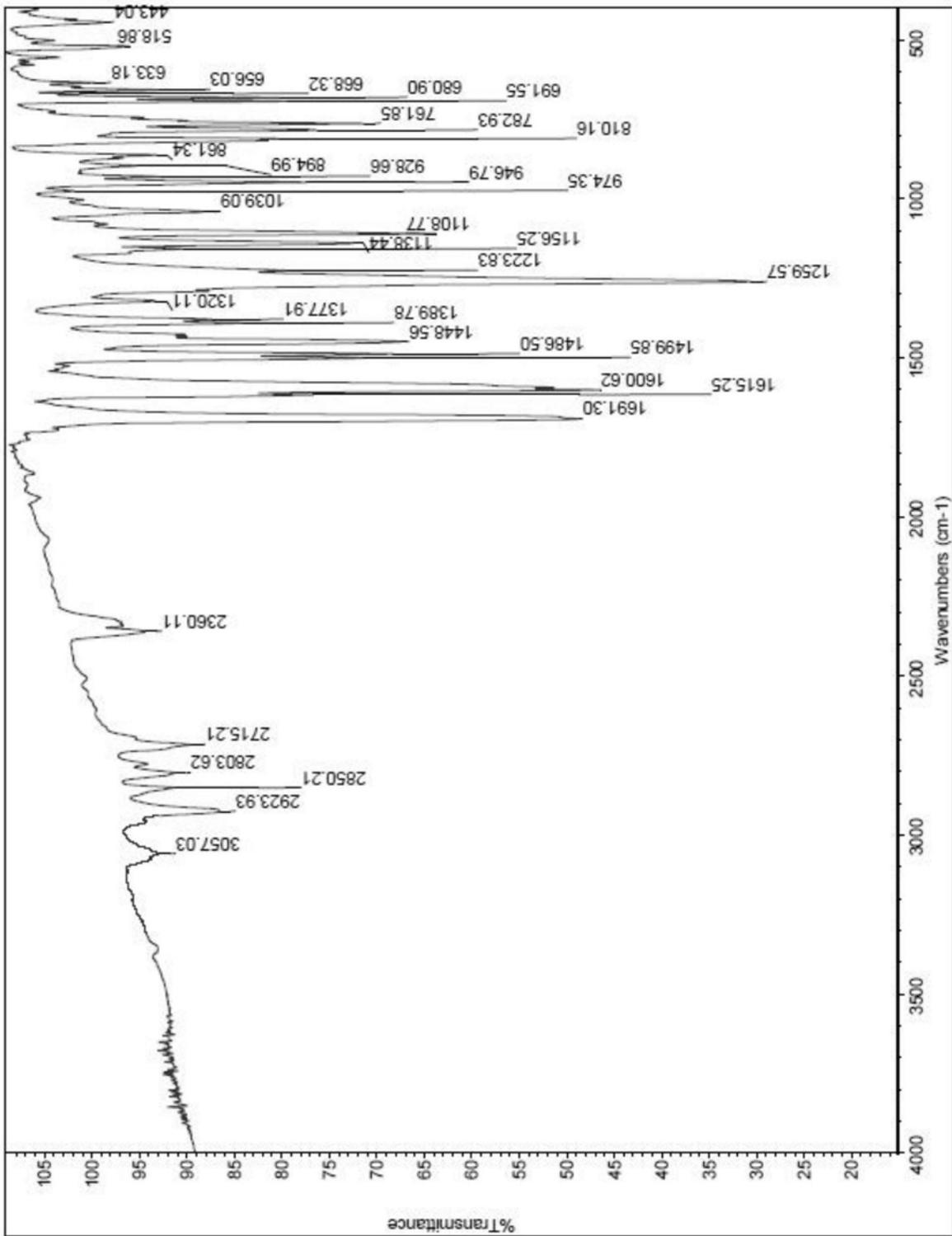


图26