

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D307/87

C07B 57/00

C07M 7/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02824888.0

[43] 公开日 2005年3月30日

[11] 公开号 CN 1602305A

[22] 申请日 2002.12.9 [21] 申请号 02824888.0

[30] 优先权

[32] 2001.12.14 [33] DK [31] PA200101881

[86] 国际申请 PCT/DK2002/000837 2002.12.9

[87] 国际公布 WO2003/051861 英 2003.6.26

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.11

[71] 申请人 H·隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·阿马迪安 H·彼得森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

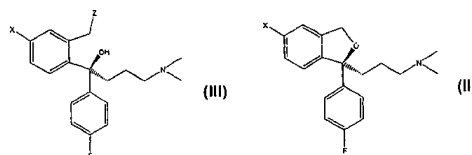
代理人 刘维升 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 异西酞普兰的制备方法

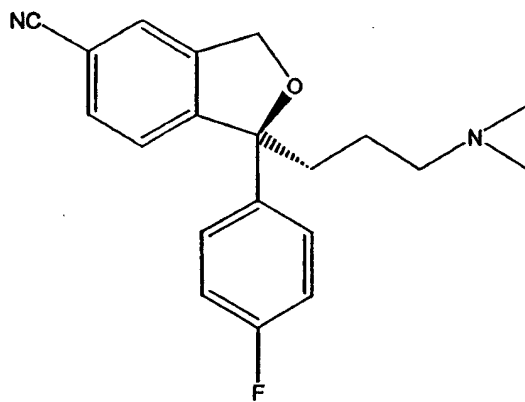
[57] 摘要

本发明涉及通过氰化下式(III)和(II)的旋光中间体制备异西酞普兰的方法, 以及通过旋光拆分制备这些中间体的方法。



ISSN 1008-4274

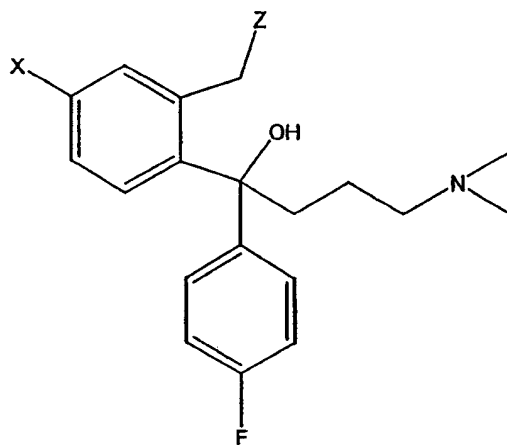
## 1. 下式结构的异西酞普兰的制备方法



(I)

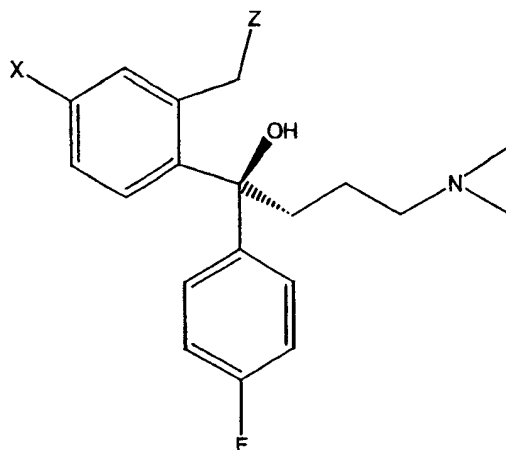
## 5 包括

## a) 下式结构的外消旋化合物的旋光拆分



(V)

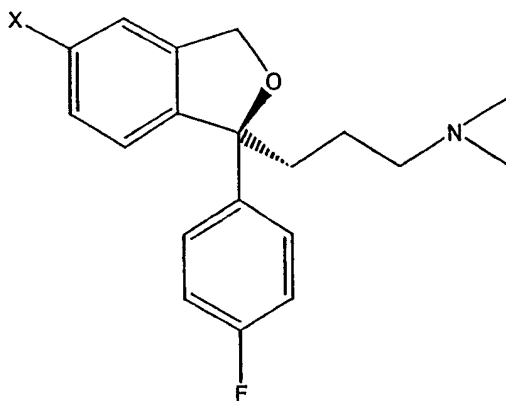
其中 X 如上定义以及 Z 是 OH 或离去基团,即通过将其非对映体盐进行  
10 分级结晶,或通过生成并分离其非对映体酯,然后任选水解正合需要的  
非对映体酯以获得下式化合物



(III)

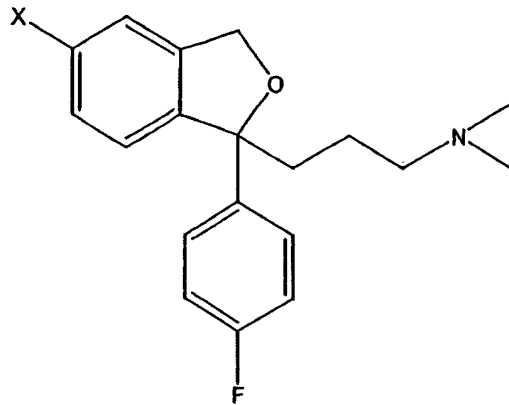
其中 X 如上定义和 Z 是 OH 或离去基团, 以及当 Z 是 OH 时, 随着式 (III) 化合物的环合反应 Z 转化为离去基团, 获得式 (II) 化合物

5



(II)

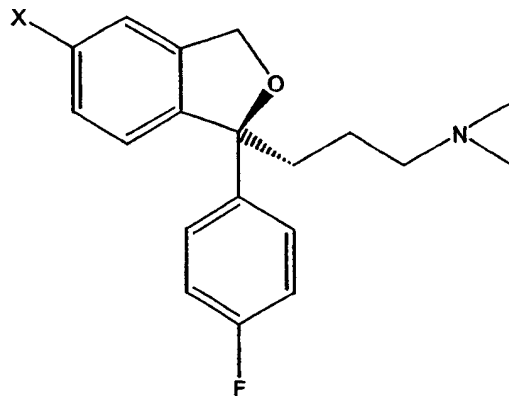
其中 X 是卤素或可以转化为氰基的任何其它基团, 或通过方法  
b) 下式结构的外消旋化合物的旋光拆分



(IV)

其中 X 如上定义, 即通过其非对映体盐的分级结晶方法获得式 (II) 化合物

5



(II)

其中 X 是卤素或可以转化为氰基的任意其它基团;

其后, 式 (II) 化合物中的基团 X 转化为氰基, 然后以碱形态或其药  
学上可接受的盐的方式分离异西酞普兰。

10 2. 权利要求 1 的方法, 其中式 (IV) 的外消旋化合物的拆分是通过将  
与旋光酸的对映异构体之一生成的非对映体盐进行分级结晶, 任选随  
后用碱处理以获得式 (II) 化合物的游离碱。

3. 权利要求 1 的方法, 其中式 (V) 的外消旋化合物的拆分是通过与  
旋光酸衍生物的对映异构体之一进行反应, 随后通过色谱法或其盐的  
15 分级结晶分离生成的非对映体酯, 然后正合需要的酯的环合反应生成  
式 (II) 化合物, 或存在水的条件下用碱处理正合需要的非对映体酯生

成式(III)化合物,其中Z是OH,此后基团Z转化为离去基团并环合获得式(II)化合物。

4. 权利要求1的方法,其中式(V)的外消旋化合物的拆分是通过将与旋光酸的对映异构体之一生成的非对映体盐进行分级结晶,然后任  
5 选用碱处理生成式(III)化合物的游离碱,以及当Z不是离去基团时,Z  
转化为离去基团,然后环合获得式(II)化合物。

5. 权利要求1-4的方法,其中基团X是溴。

6. 权利要求1,2和4-5的方法,其中用于生成非对映体盐的旋光酸  
10 是下列酸的对映异构体:酒石酸,乳酸,二萘磷酸,樟脑磺酸,扁桃酸,苹  
果酸和2-苯氧基丙酸或上述任何酸的衍生物。

7. 权利要求3的方法,其中用于生成非对映体酯的旋光酸是下列酸  
的对映异构体: $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -三氟甲基苯乙酸,扁桃酸,酒石酸,2-芳基  
-链烷酸,旋光氨基酸,樟脑酸或上述任何酸的衍生物。

8. 权利要求7的方法,其中用于生成非对映体酯的旋光酸衍生物是:  
15 (S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰氯,(S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰  
氯,(S)-O-乙酰基扁桃酰氯,(S)-苄氧基羰基脯氨酰氯,(S)-2-苯基丁  
酰氯,((S)- $\alpha$ -甲氧基-苯基乙酰氯和(S)-N-乙酰基丙氨酸。

9. 权利要求1的方法,其中生成其中X是卤素,特别是溴的式(II)  
20 化合物,此后通过式(II)化合物与CuCN的反应转化为异西酞普兰,然  
后纯化并分离异西酞普兰或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求1的方法,其中生成其中X是卤素,特别是溴,或 $\text{CF}_3$ -  
( $\text{CF}_2$ )<sub>n</sub>- $\text{SO}_2$ -O-,其中n是0-8的式(II)化合物,此后在存在钯催化剂的  
条件下通过式(II)化合物与氰化物源的反应转化为异西酞普兰,然后  
任选纯化并分离异西酞普兰或其药学上可接受的盐。

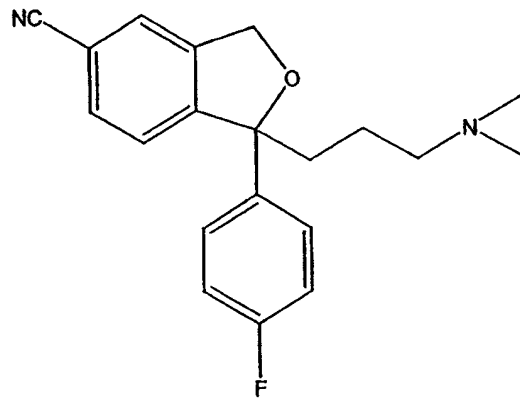
25 11. 权利要求1的方法,其中生成其中X是卤素,特别是氯的式(II)  
化合物,此后在存在镍催化剂的条件下通过式(II)化合物与氰化物源  
的反应转化为异西酞普兰,然后任选纯化并分离异西酞普兰或其药学  
上可接受的盐。

## 异西酞普兰的制备方法

5 本发明涉及由西酞普兰衍生物的 S-对映异构体制备异西酞普兰 (escitalpram) (西酞普兰的 S-对映异构体) 的新方法以及所述西酞普兰衍生物的 S-对映异构体的制备方法。

### 发明背景

10 西酞普兰是熟知的抗抑郁药物并已投放市场数年了, 该药具有下式结构:



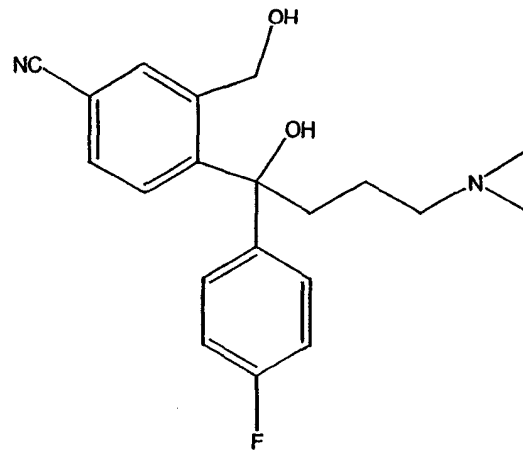
式 (I)

该药是选择性, 中枢作用 5 羟色胺 (5-羟基色胺; 5-HT) 重吸收抑制剂, 因此具有抗抑郁活性。

15 西酞普兰首次公开在 DE2, 657, 013 中, 对应 US4, 136, 193。该专利公开特别是概述了一种由对应的 5-溴衍生物通过与氰化亚铜在适合的溶剂中反应以制备西酞普兰的方法。W000/11926 和 W000/13648 公开了西酞普兰的另一种制备方法, 即将氰基与 5-卤代或 5-CF<sub>3</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-0-, n 是 0-8 进行互换。

20 美国专利 US4, 943, 590, 对应 EP-B1-347066 公开了两种异西酞普兰的制备方法。

两种方法使用下式的外消旋二醇作为起始物。



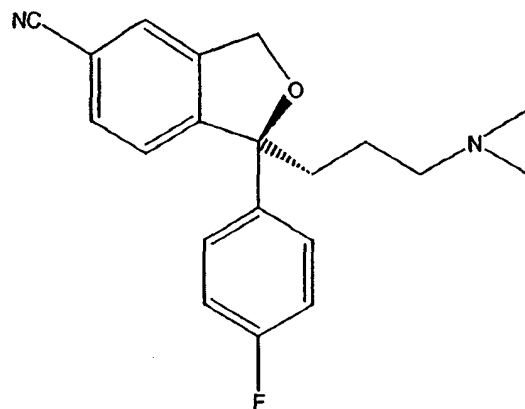
(A)

第一种方法, 将式 (A) 的二醇与旋光的酸衍生物的对映异构体之一, 如 (+) 或 (-)- $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -三氟甲基-苯基乙酰氯进行反应获得非对映异构的酯混合物, 通过 HPLC 或分级结晶分离, 于是将具有右旋立体化学的酯对映选择转化为异西酞普兰。第二种方法, 将式 (A) 的二醇通过将旋光酸的一种对映异构体, 如 (+)-二-对甲苯酰酒石酸的盐进行立体有择结晶拆分成对映异构体, 然后将式 (A) 的二醇的 S-对映异构体对映选择转化为异西酞普兰。

10 目前异西酞普兰已作为抗抑郁药物投放市场。因此, 需要一种更佳的异西酞普兰制备方法。

### 本发明

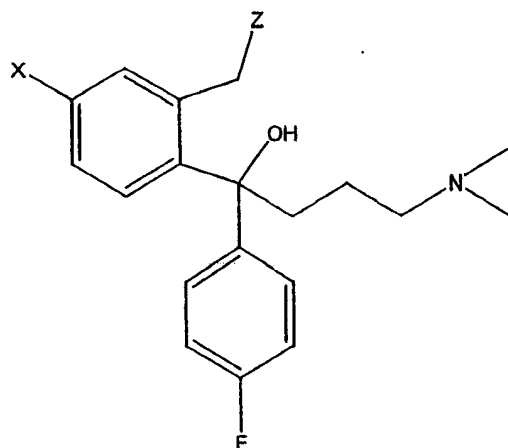
本发明涉及下式的异西酞普兰的新的制备方法



(I)

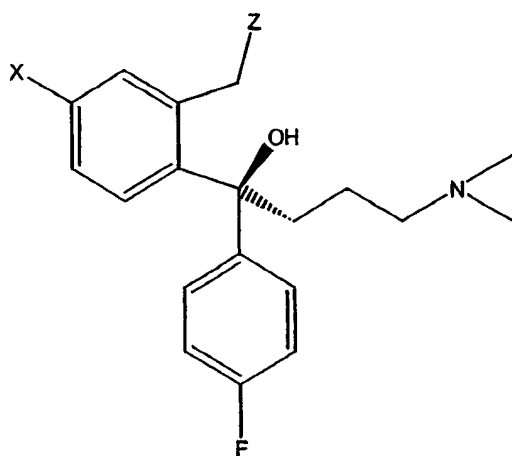
包括

a) 下式结构的外消旋化合物的旋光拆分



(V)

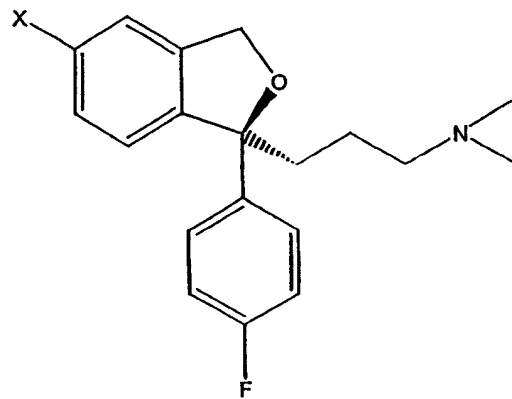
- 5 其中 X 如上定义以及 Z 是 OH 或离去基团, 即通过将其非对映体盐进行分级结晶, 或通过生成并分离其非对映体酯, 然后任选水解正合需要的非对映体酯以获得下式化合物



(III)

- 10 其中 X 如上定义和 Z 是 OH 或离去基团, 以及当 Z 是 OH 时, 随着式 (III) 化合物的环合反应 Z 转化为离去基团, 获得式 (II) 化合物

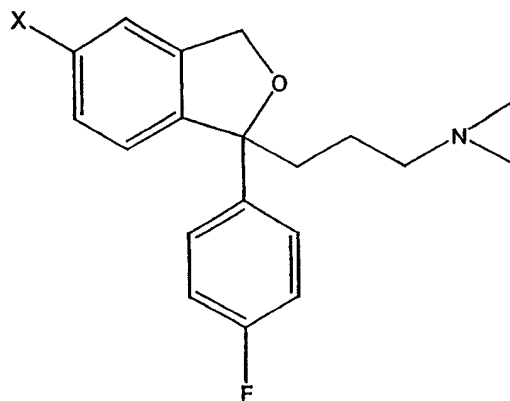




(II)

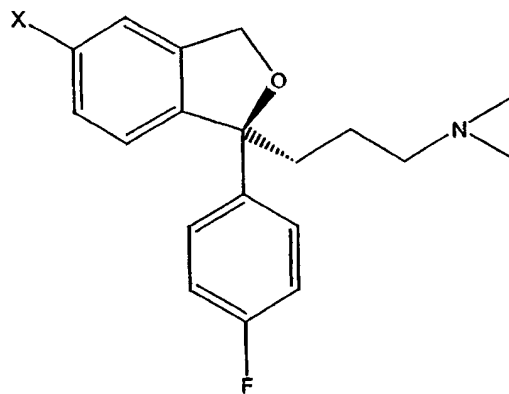
其中 X 是卤素或可以转化为氰基的任何其它基团, 或通过方法  
b) 下式结构的外消旋化合物的旋光拆分

5



(IV)

其中 X 如上定义, 即通过其非对映体盐的分级结晶方法获得式 (II) 化合物



(III)

其中 X 是卤素或可以转化为氰基的任何其它基团；

其后，式(II)化合物中的基团 X 转化为氰基，然后以碱形态或其药  
学上可接受的盐的方式分离异西酞普兰。

## 5 发明详述

式(IV)的外消旋化合物和式(V)的外消旋化合物可通过它们的非  
对映体盐的分级结晶拆分。用于生成非对映体盐的适合的旋光酸包括：  
酒石酸，如二苯甲酰基酒石酸，二-(对甲苯酰基)酒石酸和邻硝基苯甲  
酰基酒石酸，乳酸，二萘磷酸，樟脑磺酸，如 8-樟脑磺酸和 10-樟脑磺酸，  
10 扁桃酸，苹果酸和 2-苯氧基丙酸及它们的衍生物。

分级结晶和非对映体盐的分离适宜通过下述方法进行：在适合的  
溶剂中用旋光酸的一种对映异构体处理式(IV)或(V)化合物的游离碱，  
所述溶剂可以是极性溶剂，如水，含有 1-8 个碳原子的醇，乙腈和丙酮  
或非极性溶剂，如含有 1-8 个碳原子的醚和含有 1-8 个碳原子的烷。  
15 结果，可形成两种在稳定性和溶解度方面不同的非对映体盐。非对映盐  
可通过分级结晶分离。

式(II)和(III)化合物通过用碱处理而从它们各自的非对映体盐中  
释放出。

式 V 化合物，其中 Z 是 OH，也可通过生成并分离其非对映体酯而拆  
20 分。根据本发明的这种实施方案，将式 V 化合物，其中 Z 是 OH，与旋光酸  
衍生物，如酰氯，酸酐或不稳定酯的对映异构体之一进行反应得到非对  
映体酯。生成酯的反应适宜在惰性有机溶剂，如甲苯，二氯甲烷，四氢  
呋喃和乙腈中进行。可加入碱，如三乙胺，N,N-二甲基苯胺，吡啶或二异  
丙基乙胺用以中和释放出的 H<sup>+</sup>。原则上，用于生成非对映体酯的酸衍生  
25 物可来源于任意的手性酸。适合的手性酸包括酒石酸，樟脑酸，N-取代  
的肉桂酰脯氨酸衍生物，樟脑磺酸 [campher sulfonic acids] (樟脑-  
10-磺酸，樟脑-8-磺酸，3-溴-樟脑-10-磺酸，3-溴-樟脑-8-磺酸)，旋  
光氨基酸及它们的衍生物(苯基甘氨酸，4-羟基苯基甘氨酸，间酪氨  
酸，3,4-二羟基丙氨酸，3,5-二碘酪氨酸 [3,5-diiodothyrosine]，N-  
30 三氟乙酰基脯氨酸)，2-芳基-链烷酸(2-苯基丙酸，2-(6-甲氧基萘-2-  
基)-丙酸)，萘-3-基-羟基乙酸，顺式和反式菊酸， $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -三氟甲  
基苯乙酸，2-异丙基-4'-氯苯乙酸，扁桃酸，N-苯甲酰基-顺-2-氨基环

己烷羧酸, 2-(4-氯苯基)异戊酸, 苜氧菊酸 [permethrinic acid] 和 1, 1'-联萘-2, 2'-二基磷酸酯以及这些酸的衍生物。

5 生成的非对映体酯可通过色谱法, 特别是液相色谱法分离或通过它的盐的分级结晶来分离。将具有正合需要的构型的式(III)的非对映体酯在惰性有机溶剂中用强碱直接处理获得式(II)化合物。

已发现下列旋光酸衍生物非常适用于反应生成非对映体酯: (S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)-丙酰氯, (S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰氯, (S)-0-乙酰基扁桃酰氯, (S)-苜氧基羧基脯氨酰氯, (S)-2-苯基丁酰氯, ((S)- $\alpha$ -甲氧基-苯基乙酰氯和(S)-N-乙酰基丙氨酸。与这些酸衍生物生成的非对映体酯可通过色谱法分离并在分离正合需要的非对映体后, 如下所述在惰性有机溶剂中用碱处理直接生成式(II)化合物。

15 另一方面, 如果生成的酯不是好的离去基团, 可将式(III)的非对映体酯用碱, 如 NaOH, KOH,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  或 LiOH 在水和有机溶剂, 如甲苯, THF 或乙醚的混合物中, 或用  $\text{NH}_3$ , NaH,  $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$ , 三乙胺或二异丙基乙胺在惰性有机溶剂, 如甲苯, 四氢呋喃, 二甲氧基乙烷, 二噁烷或乙腈中处理获得式(III)化合物, 其中 Z 是 OH。

然后将其中 Z 是 OH 的式(III)化合物中的基团 Z 转化为适合的离去基团。适合的离去基团是符合下述定义的任何基团: 如下所述在惰性有机溶剂中用碱处理带有该基团的式(III)化合物时可导致式(III)化合物环合。适合的离去基团是磺酸酯或卤化物 (halide)。磺酸酯是通过与磺酰卤, 如甲磺酰氯和对甲苯磺酰氯反应生成的。卤化物是通过与卤化剂, 如亚硫酸氯或三溴化磷反应获得的。

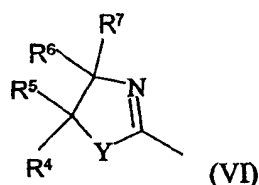
25 此后, 其中 Z 是离去基团, 如磺酸酯或卤素的式(III)化合物环合生成式(II)化合物的反应可在下述条件下进行: 在惰性有机溶剂, 如四氢呋喃, 甲苯, DMSO, DMF, 叔丁基甲醚, 二甲氧基乙烷, 二甲氧基甲烷, 二噁烷, 乙腈和二氯甲烷中用碱, 如  $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$  及其它醇盐, NaH 及其它氢化物, 三乙胺, 乙基二异丙胺或吡啶进行处理。

该方法已公开在美国专利 US4, 943, 590 中。

30 如上所述, X 可以是卤素, 优选氯或溴, 或可以转化成氰基的任意其它化合物。

对于上述基团, X, 可以选自下列基团: 式  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$  的基团, 其中 n 是 0-8,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-$

$\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHR}^1$ ,  $-\text{COOR}^2$ ,  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ , 其中  $\text{R}^1$  是氢或烷基羰基以及  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  选自氢, 任选取代的烷基, 芳烷基或芳基以及,  
下式代表的基团



5

其中 Y 是 O 或 S;

$\text{R}^4$ - $\text{R}^5$  各自独立地选自氢和  $\text{C}_{1-6}$  烷基或  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  一起形成  $\text{C}_{2-5}$  亚烷基链, 由此形成螺环;  $\text{R}^6$  选自氢和  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{R}^7$  选自氢,  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 羧基或其前体基团, 或  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  一起形成  $\text{C}_{2-5}$  亚烷基链, 由此形成螺环。

10 当 X 是卤素, 特别是溴或氯时, 式 (II) 化合物转化生成异西酞普兰的反应可根据如下文献中所述的条件进行: US 4, 136, 193, WO 00/13648, WO 00/11926 和 WO 01/02383。

根据 US4, 136, 193, 将与式 (II) 化合物相对应的化合物中的 5-溴代基向氰基的转化是通过与  $\text{CuCN}$  反应进行的。

15 W000/13648 和 W000/11926 公开了在存在 Pd 或 Ni 催化剂条件下, 用氰化物源通过氰化将与式 (II) 化合物相对应的化合物中的 5-卤素或三氟甲磺酸盐基 (triflate) 团转化为氰基。

20 催化作用下的氰化物交换反应中使用的氰化物源可以是任何有效物质。优选的氰化物源是  $\text{KCN}$ ,  $\text{NaCN}$  或  $(\text{R}')_4\text{NCN}$ , 其中  $(\text{R}')_4$  表示四个相同或不同的基团并选自氢和直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

氰化物源是以化学计算量或过量使用, 优选每当量起始物使用 1-2 当量。  $(\text{R}')_4\text{N}^+$  适宜地是  $(\text{Bu})_4\text{N}^+$ 。氰化物源优选  $\text{NaCN}$  或  $\text{KCN}$  或  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 。

25 钯催化剂可以是任意适合的含 Pd(0) 或 Pd(II) 的催化剂, 例如  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh})_2\text{Cl}_2$  等。Pd 催化剂较适宜的用量是 1-10, 优选 2-6, 最优选约 4-5mol%。

本发明的一个实施方案中, 反应是存在催化量的  $\text{Cu}^+$  或  $\text{Zn}^{2+}$  的条件下进行的。

催化量的  $\text{Cu}^+$  或  $\text{Zn}^{2+}$  分别表示亚化学计算量 (substoichiometric),

如 0.1-5, 优选 1-3mol%。适宜的是, 每当量 Pd 使用约 1/2 当量。任何适宜的  $\text{Cu}^+$  和  $\text{Zn}^{2+}$  源都可以使用。  $\text{Cu}^+$  优选以  $\text{CuI}$  的形式使用, 而  $\text{Zn}^{2+}$  适宜使用  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  盐。

5 在优选实施方案中, 氰化反应是在存在钯催化剂, 优选  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (四(三苯基膦)钯) 的条件下通过与  $\text{ZnCN}_2$  反应而进行的。

镍催化剂可以是任意适合的含  $\text{Ni}(0)$  或  $\text{Ni}(\text{II})$  的络合物, 例如  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_3$ ,  $(\sigma\text{-芳基})\text{-Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$  等。镍催化剂及其制备方法公开在  $\text{WO}96/11906$ ,  $\text{EP-A-613720}$  和  $\text{EP-A-384392}$  中。

10 特别优选的实施方案中, 镍(0)络合物是在氰化反应前原位 (*in situ*) 制备的, 即存在过量络合配体优选三苯膦的条件下通过用金属如锌, 镁或锰还原镍(II)前体, 如  $\text{NiCl}_2$  或  $\text{NiBr}_2$  获得的。

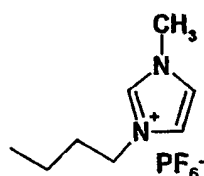
$\text{Ni}$  催化剂适宜的用量是 0.5-10, 优选 2-6, 最优选约 4-5mol%。

本发明的一个实施方案中, 反应是存在催化量的  $\text{Cu}^+$  或  $\text{Zn}^{2+}$  的条件下进行的。

15 催化量的  $\text{Cu}^+$  和  $\text{Zn}^{2+}$  分别表示亚化学计算量, 如 0.1-5, 优选 1-3%。任何适宜的  $\text{Cu}^+$  和  $\text{Zn}^{2+}$  源都可以使用。  $\text{Cu}^+$  优选以  $\text{CuI}$  的形式使用, 而  $\text{Zn}^{2+}$  适宜使用  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  盐或使用锌还原镍(II)化合物而原位生成。

氰化反应可以在无溶剂条件下或在任何适宜的溶剂中进行, 所述溶剂包括 DMF, NMP, 乙腈, 丙腈, THF 和乙酸乙酯。

20 氰化物交换反应还可以在通式  $(\text{R}'')_4\text{N}^+\text{Y}^-$  表示的离子液体中进行, 其中  $\text{R}''$  是烷基或两个  $\text{R}''$  基团一起成环以及  $\text{Y}^-$  是抗衡离子。本发明的一个实施方案中, 离子液体是下式表示的离子液体



(B)

25 还有另一种方法是, 氰化物交换反应是在微波的影响下, 即通过使用 Prolabo 的 Synthewave 1000™ 由非极性溶剂, 如苯, 二甲苯或 1, 3, 5-三甲基苯进行的。

温度范围依反应类型而定。如果不存在催化剂的情况下,优选温度为 100-200℃。然而,当反应在微波影响下进行,反应混合物的温度可升高至大于 300℃。更优选温度范围为 120-170℃。最优选的范围是 145-155℃。

- 5 如果存在催化剂的情况下,优选温度范围是 0-100℃。更优选的温度范围是 40-90℃。最优选温度范围是 60-90℃。

其它反应条件,溶剂等都是应用于这类反应的常规条件,而且本领域普通技术人员可以很容易地确定。

- 10 用于将其中 X 是溴的式 (II) 化合物转化为相应的 5-氟基衍生物的其他方法包括将 5-溴代西酞普兰与镁反应以生成格氏 (Grignard) 试剂,然后与甲酰胺反应生成醛。将获得醛转化为肟或腙,随后分别经过脱水和氧化将其转化为氟基。

另一种方法是,将其中 X 是溴的式 (II) 化合物与镁反应以生成格氏试剂,然后与含有与离去基团连接的 CN 基的化合物反应。

- 15 上述两种方法的详细描述可参见 W001/02383。

式 (II) 化合物,其中基团 X 是  $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_n-\text{SO}_2-\text{O}-$ ,其中 n 是 0-8,可通过类似于 W000/13648 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

式 (II) 化合物,其中基团 X 是  $-\text{CHO}$ ,可通过类似于 W099/00210 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

- 20 式 (II) 化合物,其中基团 X 是  $\text{NHR}^1$ ,其中  $\text{R}^1$  是氢或烷基,可通过类似于 W098/19512 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

式 (II) 化合物,其中基团 X 是  $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,其中  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  选自氢和任选取代的烷基,芳烷基或芳基,可通过类似于 W098/00081 和 W098/19511 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

- 25 式 (II) 化合物,其中基团 X 是式 (VI) 代表的基团,可通过类似于 W000/23431 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

式 (II) 化合物,其中 X 是  $\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_3$  或上述任意基团,可通过类似于 W001/168632 中所述的那些方法转化成异西酞普兰。

- 30 起始物式 (IV) 或 (V) 化合物可根据上述专利和专利申请或类似方法制备。

## 方法

非对映体酯的生成反应:

通用方法:

将对映异构的纯酸(S-对映异构体)(1.3 当量)和亚硫酸氯(10 当量)以及几滴二甲基甲酰胺在甲苯(50mL)中的混合物加热至回流 1/2 小时。冷却至室温后,蒸发和再度蒸发甲苯,将残余物溶解在无水 THF(10%w/v 溶液)中并加入到 1-(4-溴-2-羟甲基-苯基)-4-二甲基氨基-1-(4'-氟苯基)-丁-1-醇(1 当量)和三乙胺(1.5-2 当量)及二甲基胺基吡啶(DMAP)(催化量)的 THF(50mL)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤并蒸发后,经硅胶色谱(EtOAc; 正庚烷; 三乙胺 16:8:1)获得含两种非对映体酯混合物的残留物。

非对映异构体的分离:

通用方法:

将装填有 Daicel®AD(5 $\mu$ m 粒径)的尺寸为 4.6 $\times$ 250mm 的柱子用作固定相。使用的流动相是比例为 90:10 的二氧化碳和改性剂。改性剂可以是含有二乙胺(0.5%)和三氟乙酸(0.5%)的甲醇。操作条件如下:

温度: 室温

流速: 2ml/min

检测: UV210 和 254nm

20 压力: 20Mpa

(S, S)和(S, R)非对映异构体的鉴定是基于比较由(S)-1-(4-溴-2-羟甲基-苯基)-4-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-丁-1-醇和酰氯的(S)-对映异构体合成的对应酯的保留时间确定的。

酯的(S, S)-对映异构体的环合制备异西酞普兰:

25 通用方法:

室温下,将 NaH(1.1 当量,60%的矿物油分散体)加入到酯的(S, S)-对映异构体的 DMF 溶液中(5%w/v 溶液)。将所得混合物搅拌 1 小时,然后倾入饱和的氯化铵溶液中并用乙醚萃取三次。将合并的有机相用 1M HCl 溶液萃取两次。用浓 NaOH 碱化水相并用乙醚萃取两次。将有机相 30 用(MgSO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发获得粗(S)-Br-西酞普兰。