酒石酸唑吡坦的合成工艺优化

鲍广龙[1,2]，张乃华[1,2]，陈庆涛[1,2]，冯　中[1,2]*，张贵民[1,2]*

（1. 鲁南贝特制药有限公司，药物新制剂研发山东省工程研究中心，山东临沂 273400；2. 山东新时代药业有限公司，山东省药物国际化工程实验室，山东临沂 273400）

摘要：文章对酒石酸唑吡坦（**1**）的合成工艺进行了改进与优化。以乙醛酸（**4**）为起始原料与乙酸酐反应得到2,2-二乙酰氧基乙酸（**5**），**5**经氯化亚砜氯代生成2,2-二乙酰氧基乙酰氯（**6**），然后**6**与二甲胺反应制得*N*,*N*-二甲基-2,2-二乙酰氧基乙酰胺（**7**），**7**经吡啶对甲苯磺酸盐水解得关键侧链中间体*N*,*N*-二甲基-2-氧代乙酰胺（**8**）。以对甲基苯乙酮（**2**）为另一起始物料，经溴素溴代后与2-氨基-5-甲基吡啶经“一锅法”合成6-甲基-2-(4-甲基苯基）咪唑［1,2-*a*］吡啶（**3**），然后**3**与**8**亲核加成制得α-羟基唑吡坦（**9**），**9**经三甲基氯硅烷/碘化钠体系一步还原生成唑吡坦（**10**），最后**10**与L-(+)-酒石酸成盐制得**1**，纯度>99.89%，总收率52.4%（以**2**计）。改进后的工艺稳定、操作简便、生产成本低，适合工业化生产。

关键词：酒石酸唑吡坦；镇静催眠药；合成工艺；制药工艺

中图分类号：R971^{+}.3；R914.5；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)-04-0510-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.010

Synthetic Process Improvement of Zolpidem Tartrate

BAO Guanglong[1,2], ZHANG Naihua[1,2], CHEN Qingtao[1,2], FENG Zhong[1,2]*, ZHANG Guimin[1,2]*

(*1. Shandong Engineering Research Center for New Drug Pharmaceuticals R&D in Shandong Province, Lunan Better Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400; 2. Shandong Pharmaceutical Internationalization Engineering Laboratory, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of zolpidem tartrate (**1**) was developed. Glyoxylic acid (**4**) was reacted with acetic anhydride to obtain 2,2-diacetoxyacetic acid (**5**), which was chlorinated by thionyl chloride to generate 2,2-diacetoxyacetyl chloride (**6**). Then, **6** reacted with dimethylamine chloride to provide *N*,*N*-dimethyl-2,2-diacetoxyacetamide (**7**). Finally, **7** was hydrolyzed by pyridinium 4-toluenesulfonate to afford the key intermediate *N*, *N*-dimethyl-2-oxoacetamide (**8**). *p*-Methylacetophenone (**2**) was another starting material, and brominated with bromine, followed by the reaction with 2-amino-5-methylpyridine by “one-pot” method to synthesize 6-methyl-2-(4-methylphenyl)-imidazole[1,2-*a*]pyridine (**3**), which was converted into α-hydroxyzolpidem (**9**) via nucleophilic addition with **8**, and then **9** was subjected to the reduction by chlorotrimethylsilane/NaI system to bring out zolpidem (**10**). Finally, the target compound **1** was obtained from **10** through salification with L-(+)-tartaric acid with an overall yield of 52.4% (based on **2**) and the purity of 99.89%. The process was stable with simple operation and low cost, which was suitable for industrial production.

Key Words: zolpidem tartrate; sedative-hypnotics; synthetic process; pharmaceutical process

酒石酸唑吡坦（zolpidem tartrate，**1**），化学名为2-(4-甲基苯基)-*N*,*N*,6-三甲基咪唑并［1,2-*a*］吡啶-3-乙酰胺L-(+)-酒石酸盐，是一种非苯二氮杂䓬类催眠药，商品名思诺思®(Stilnox®)，由法国Sanofi-Synthelabo公司原研，1988年首次在法国上

收稿日期：2023-10-26

基金项目：泰山产业创新领军人才项目（tscx202306086）

作者简介：鲍广龙（1990—），男，硕士，工程师，从事仿制药物研究。

通信作者：冯　中（1983—），男，正高级工程师，从事药物研究与开发。

E-mail：fengzhong22@163.com

张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

市，临床用于治疗睡眠障碍疾病，如偶发性失眠症和暂时性失眠症。与苯二氮杂䓬类药物相比，**1** 具有治疗失眠作用快、可延长睡眠时间、停药后不反弹、不良作用少和无呼吸抑制等优点。此外，**1** 对由原发性失眠、抑郁症、精神病引起的失眠也疗效显著[1—2]。

1 的合成方法很多[2—21]。原研公司采用的工艺[22]是以 2,2- 二氯乙酰氯为起始物料，先与二甲胺反应，再经甲醇钠亲核取代生成 *N*,*N*- 二甲基 -2,2- 二甲氧基乙酰胺，盐酸水解制得关键侧链中间体 *N*,*N*- 二甲基 -2- 氧代乙酰胺（**8**）。然后 **8** 与 6- 甲基 -2-（4- 甲基苯基）咪唑［1,2-*a*］吡啶（**3**）反应制得 α- 羟基唑吡坦（**9**）后，经氯化亚砜氯代，最后通过硼氢化物还原脱氯得唑吡坦（**10**）。

上述工艺存在以下不足。①制备 **8** 时，用浓盐酸水解需要严格控制反应时间和温度。时间短或温度低会导致水解不完全，影响后续亲核加成反应进程；而水解时间太长或反应温度太高时，产物的酰胺键会继续水解断裂，醛基也会缩聚。②制备 **9** 时，由于 **3** 与 **9** 化学性质接近，若其残留较多，极难经精制去除，因而为了保证 **3** 反应完全，**8** 需要大幅过量，使成本增加。③在还原 **9** 的羟基时，采用先氯代再还原的策略，增加了反应操作；还原时用到的硼氢化物刺激性较大，且反应过程中会释放出氢气，安全性较差。

本研究对上述工艺进行改进（图 1）。以乙醛酸（**4**）为起始原料，与乙酸酐反应得到 2,2- 二乙酰氧基乙酸（**5**），**5** 经氯化亚砜氯代生成 2,2- 二乙酰氧基乙酰氯（**6**），与二甲胺反应制得 *N*,*N*- 二甲基 -2,2- 二乙酰氧基乙酰胺（**7**），最后 **7** 经吡啶对甲苯磺酸盐（pyridinium 4-toluenesulfonate，PPTS）水解得关键侧链中间体 **8**。以对甲基苯乙酮（**2**）为另一起始物料，经溴代后与 2- 氨基 -5- 甲基吡啶经“一锅法”合成 **3**。用 **3** 和 **8** 亲核加成制得 **9**，**9** 经三甲基氯硅烷（TMSCl）/NaI 体系一步还原生成 **10**，最后 **10** 与 L-(+)- 酒石酸成盐制得 **1**。

本工艺具有以下优势。①合成 **8** 时，参考文献[23]策略以 **4** 为起始物料，制得 **6** 后再与二甲胺反应，最后水解制得。该工艺以 PPTS 水解脱除乙酰基，较浓盐酸更温和，产物纯度更高，可有效降低生产成本；其中由 **6** 制备 **8** 的工艺已申请专利（CN 114249668A）[24]。②合成 **3** 时，参考文献[25]以 **2** 经溴代后与 2- 氨基 -5- 甲基吡啶经“一锅法”制备，生产成本降低。③合成 **10** 时，受文献[9,17,26—29]启发，采用羟基一步还原策略，并参考文献[30]以 TMSCl/NaI 体系为还原剂，较 HCOOH-Pd/C[9]，PBr_3[17]，H_2-Pd/C[26]，强酸（硫酸、高氯酸或其混合物）、卤化物（LiBr、NaBr、KBr、$MgBr_2$、$CaBr_2$ 或 NH_4Br）、催化剂（铂、钯、钌、锇、铱或铑催化剂）和除水剂（羧酸酐、羧酰氯或硫酸镁、分子筛）的混合物与氢源（氢气，101.3 ～ 405.3 kPa）[27—28]，甲醛次硫酸氢钠（吊白块）[29]体系更安全、环保；其中由 **9** 制备 **10** 的工艺已申请专利（CN 114249724A 和 CN 114249724B）[31]。④通过该工艺合成的白色粉末状固体 **1**，外观及纯度均达到标准（纯度 >99.89%，单杂 <0.1%），总收率 52.4%（以 **2** 计）。改进后的工艺稳定、操作简便、生产成本低，更适合工业化生产。

实验部分

2,2- 二乙酰氧基乙酸（5）

将乙酸酐（70.0 kg，68 567 mol）升温至 115 ～ 120 ℃，搅拌下加入 50%的 **4** 水溶液（9.6 kg，64.83 mol，北京伊诺凯科技有限公司），先快速加入少量引发反应，使体系微微沸腾，再控制滴速使体系始终处于此状态），加毕继续保温反应 1 ～ 2 h，至碘熏检测时反应液不再显蓝色。将反应液减压浓缩至干，得黄褐色黏稠物 **5**（11.4 kg），直接用于下步反应。ESI-HRMS（*m*/*z*）：177.026 8［M+H］$^+$。

2,2- 二乙酰氧基乙酰氯（6）

室温下将 **5**（11.4 kg，64.72 mol）、*N*,*N*- 二甲基甲酰胺（43.85 g，0.60 mol）加至氯化亚砜（40.0 kg）中，于 50 ～ 55 ℃反应 2 h，减压浓缩至干，得淡黄色液体 **6**（12.5 kg）直接用于下步反应。

***N*,*N*- 二甲基 -2,2- 二乙酰氧基乙酰胺（7）**

室温下将三乙胺（19.5 kg，192.75 mol）、二甲胺盐酸盐（6.3 kg，77.10 mol）加至二氯甲烷（50.0 kg）

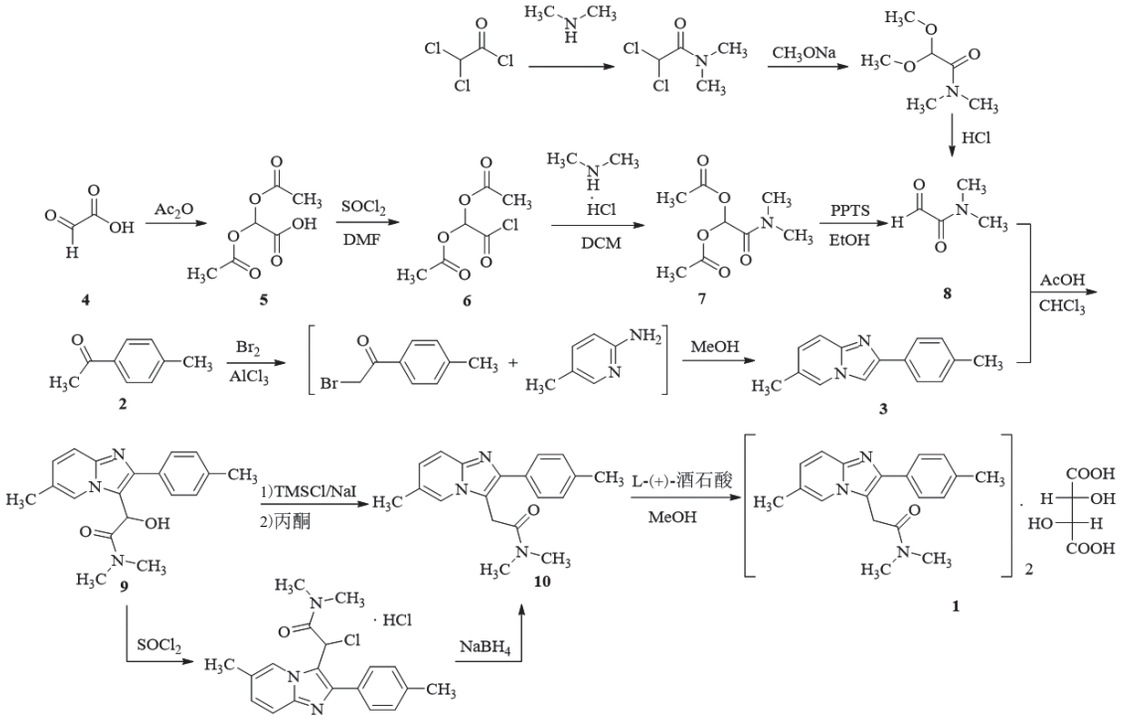


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

中，10 ℃以下加入 **6**(12.5 kg，64.25 mol) 的二氯甲烷 (20.0 kg) 溶液，加毕于 20 ～ 25 ℃反应 2 h。反应液离心后过滤，滤饼用 5 ～ 10 ℃的一级反渗透水 (15 kg×2) 淋洗，经减压干燥 (－0.10 ～ －0.08 MPa) 6 ～ 8 h，得类白色至淡黄色固体 **7**[12.2 kg，收率 97%（以 **4** 计）]。^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD-d_4) δ: 8.78 (s, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.10 (s, 6H)；^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD-d_4) δ: 168.78, 162.14, 86.40, 36.71, 20.32；ESI-HRMS (*m*/*z*): 204.086 8[M+H]$^+$。

***N*,*N*- 二甲基 -2- 氧代乙酰胺 (8)**

将 **7**(12.1 kg，59.55 mol) 和 PPTS(4.5 kg，17.86 mol) 加至乙醇 (60.0 kg) 中，于 75 ～ 80 ℃回流反应 2 h。反应液减压浓缩，剩余物减压 (－0.10 MPa) 收集 70 ℃的馏分[32]，得无色液体 **8**(5.8 kg，96%)。^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD-d_4) δ: 5.78 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD-d_4) δ: 172.78, 161.72, 36.64；ESI-HRMS (*m*/*z*): 102.055 2[M+H]$^+$。

6- 甲基 -2-(4- 甲基苯基) 咪唑 [1,2-*a*] 吡啶 (3)

室温下将 **2**(5.3 kg，39.10 mol，河北陌槿生物科技有限公司，99%) 加至甲醇 (20.0 kg) 中，搅拌溶清，于 0 ～ 10 ℃加入无水三氯化铝 (172.00 g，1.29 mol)，15 ℃以下加入液溴 (6.3 kg，39.20 mol)，加毕于 0 ～ 5 ℃反应 0.5 ～ 1 h。反应液加入一级反渗透水 (16.0 kg)、碳酸氢钠 (6.5 kg，77.38 mol)、2- 氨基 -5- 甲基吡啶 (嘉兴市艾森化工有限公司，98%，5.2 kg，46.92 mol)，加毕继续于 35 ～ 40 ℃反应 6 ～ 8 h。反应液再加入一级反渗透水 (45.0 kg)，析出大量固体，于 5 ～ 10 ℃搅拌析晶 3 ～ 4 h，离心、过滤，滤饼用 5 ～ 10 ℃的一级反渗透水 (15 kg×2) 淋洗，减压干燥 (－0.10 ～ －0.08 MPa) 6 ～ 8 h，得类白色至淡黄色固体 **3**(7.0 kg，81%)，mp 206.5 ～ 208.2 ℃ (文献[7]：208 ～ 208.5 ℃)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=7.92 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=9.12 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.86 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=9.12 Hz,

1H), 2.33(s, 3H), 2.28(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 144.10, 143.63, 136.70, 131.12, 129.14, 127.68, 125.29, 124.07, 121.24, 115.81, 108.25, 20.74, 17.42; ESI-HRMS(*m/z*): 223.124 3[M+H]$^+$。

α- 羟基唑吡坦（9）

室温下将**3**(7.0 kg，31.49 mol)、**8**(3.8 kg，37.79 mol)和冰乙酸(94.28 g，1.57 mol)加至氯仿(70 kg)中，于60～65 ℃回流反应4 h，降温至20～30 ℃，加入一级反渗透水(70.0 kg)，加10%氢氧化钠溶液调至pH 9～10。分液，水相经氯仿(25.0 kg×2)提取；有机相合并后用一级反渗透水(40.0 kg×2)洗涤，减压浓缩，剩余物经丙酮(20.0 kg)重结晶，得白色至淡黄色固体**9**(8.4 kg，82%)，mp 175.2～176.5 ℃(文献[22]：174～176 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.34(d, *J*=0.48 Hz, 1H), 7.55(d, *J*=8.04 Hz, 2H), 7.51(dd, *J*=9.06、0.48 Hz, 1H), 7.30(d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.16(dd, *J*=9.12、1.56 Hz, 1H), 5.93(d, *J*=4.80 Hz, 1H), 5.85(d, *J*=6.60 Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.29(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.98, 143.45, 143.41, 137.05, 131.31, 129.06, 128.22, 127.84, 124.18, 120.57, 117.49, 115.98, 63.40, 35.84, 35.47, 20.74, 17.83; ESI-HRMS(*m/z*): 324.171 7[M+H]$^+$、647.334 3[2M+H]$^+$。

唑吡坦（10）

氮气保护下，室温将**9**(8.4 kg，25.97 mol)、TMSCl(14.1 kg，129.85 mol)和碘化钠(19.5 kg，129.85 mol)加至无水乙腈(55.0 kg)中，于50～55 ℃反应8～10 h。反应液冷却至室温，加入一级反渗透水(450.0 kg)，用二氯甲烷(200 kg×3)提取，依次经饱和硫代硫酸钠溶液(200 kg×2)、一级反渗透水(200 mL×2)和饱和氯化钠溶液(200 mL×2)洗涤，减压浓缩，得白色固体**10**(7.6 kg，95%)，mp 195.2～196.1 ℃(文献[22]：194～196 ℃)。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03(s, 1H), 7.52(d, *J*=8.04 Hz, 2H), 7.47(d, *J*=9.12 Hz, 1H), 7.26(d, *J*=7.86 Hz, 2H), 7.10(dd, *J*=9.12、1.26 Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 3.13(s, 3H), 2.90(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.30(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 167.95, 142.77, 142.43, 136.34, 131.93, 129.01, 127.48, 126.84, 122.22, 120.47, 115.76, 115.09, 36.85, 35.20, 28.79, 20.69, 17.67; ESI-HRMS(*m/z*): 308.177 0[M+H]$^+$、615.343 9[2M+H]$^+$。

酒石酸唑吡坦（1）

将**10**(7.6 kg，24.72 mol)加至甲醇(9.0 kg)中，室温搅拌至溶解，加入L-(+)-酒石酸(1.86 kg，12.36 mol)，室温搅拌30 min，析出白色固体，于63～68 ℃回流反应至溶清，加入针用活性炭(0.38 kg)，继续搅拌30 min后，将反应液压滤至D级洁净区，于0～5 ℃搅拌析晶4～6 h，离心过滤，滤饼用0～5 ℃甲醇(8 kg×2)淋洗，减压干燥(－0.10～－0.08 MPa)26～30 h，得白色至类白色结晶性粉末**1**(7.8 kg，83%)，mp 196.4～197.6 ℃(文献[22]：197 ℃)。纯度99.89%[HPLC归一化法：色谱柱YMC Triart C_{18}柱(4.6 mm×250 mm，5.0 μm)；流动相A为0.1%三氟乙酸(含0.02 mol/L硫酸钠溶液)，B为乙腈，梯度洗脱(0—20 min，A 80%—70%；20—25 min，A 70%—30%；25—35 min，A 30%—80%；35—45 min，A 80%)；柱温35 ℃；检测波长248 nm；流速0.8 mL/min；进样量10 μL。**1**保留时间22.4 min]。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.05(s, 1H), 7.51(d, *J*=8.10 Hz, 2H), 7.49(d, *J*=9.12 Hz, 1H), 7.26(d, *J*=7.80 Hz, 2H), 7.12(dd, *J*=9.12、1.50 Hz, 1H), 4.31(s, 1H), 4.15(s, 2H), 3.13(s, 3H), 2.90(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.30(s, 3H); ^{13}C NMR(150 MHz, DMSO-d_6) δ: 173.04, 167.92, 142.64, 142.18, 136.44, 131.71, 129.04, 127.50, 127.06, 122.28, 120.64, 115.64, 115.16, 72.01, 36.86, 35.21, 28.77, 20.69, 17.66; ESI-HRMS(*m/z*): 308.177 2[M+H]$^+$、615.343 7[2M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 黄薛冰, 杨德森. 新一代镇静催眠药唑吡坦[J]. 临床精神医学杂志, 2000, **10**(4): 253-254.

[2] 廖　凡, 关　禹, 黄文武, 等. 酒石酸唑吡坦的绿色合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(2): 39-42.

[3] ALLEN J, TIZOT A. Synthesis of [^{14}C]zolpidem [J]. *J Labelled Compd Rad*, 1986, **23**(4): 393-400.

[4] CHINNAPILLAI R, NALLAMADDI R R, ARAVA V R, *et al*. Process for preparing zolpidem and its intermediate: WO, 2009007995A1[P]. 2009-01-15.

[5] SINGH A A, DHALE A D. Zolpidem, method of preparation and an intermediate therein: WO, 2015011722A2 [P]. 2015-01-29.

[6] KAPLAN J P, GEORGE P, BERNARDON J M. Therapeutically useful imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives: US, 4492695A [P]. 1985-01-08.

[7] LABRIOLA R. Process for preparing *N*,*N*,6-trimethyl-2-(4-methylphenyl)-imidazo-[1,2-*a*]-pyridine -3-acetamide and salts thereof: WO, 0008021A2 [P]. 2000-02-17.

[8] 埃吉斯药物工厂. 制备 6- 甲基 -2-(4- 甲基 - 苯基)- 咪唑并[1,2-*a*]嘧啶 -3-*N*,*N*- 二甲基 - 乙酰胺)和中间体的方法: 中国, 1413212A [P]. 2003-04-23.

[9] STEPHEN P F, ROBERT I M, PHILIP A L, *et al*. Immunoassay with extended detection window: US, 20110189794Al [P]. 2011-08-04.

[10] ETTEMA G J B, LEMMENS J M, PETERS T H A, *et al*. Imidazopyridine derivatives and process for making them: EP, 1038875A2 [P]. 1999-10-22.

[11] REY M, RÖSSLER A, DERUNGS G, *et al*. Process for the preparation of imidazopyridines: WO, 0214306A1 [P]. 2002-02-21.

[12] SAKHARDANDE R, SANTOSH C, CHAUDHARI H, *et al*. Process for the preparation of imidazopyridines: EP, 1917263B1 [P]. 2005-02-12.

[13] YATENDRA K, MOHAN P, AZOK N. Synthesis of *N*,*N*-dimethyl-3-(4-methyl) benzoyl propionamide a key intermediate of zolpidem: US, 20040054230Al [P]. 2004-03-18.

[14] GRAZIANO C. Process for the preparation of 2-phenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-acetamides: US, 6384226B2 [P]. 2002-05-07.

[15] MARKUS S, WOLFGANG W. Process for preparing zolpidem: US, 6664421B2 [P]. 2003-12-16.

[16] 赵建宏, 关　禹, 廖　凡, 等. 酒石酸唑吡坦的合成新工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(12): 1726-1730.

[17] 台湾神隆股份有限公司. 咪唑并[1,2-*a*]吡啶 -3- 乙酰胺类的制备方法: 中国, 1668617A [P]. 2005-09-14.

[18] 吉锁兴. 酒石酸唑吡坦的合成[J]. 中国药业, 2014, **23**(5): 16-17.

[19] 雷新胜, 林国强, 许千千, 等. 一种制备化合物唑吡坦的方法: 中国, 103360387A [P]. 2013-10-23.

[20] TATIANA B, IRINA M, DARIA T, *et al*. A novel formulation of zolpidem for direct nose-to-brain delivery: synthesis, encapsulation and intranasal administration to mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, **79**(9): 1164-1173.

[21] ABBINENI J B, KONUDULA B R, GADUPUDI S B, *et al*. Improved process for the preparation of 6-methyl-2-[4-methyl phenyl]imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-*N*,*N*-dimethyl acetamide: WO, 2010122576A1 [P]. 2010-10-28.

[22] GUY R, DAYID L. Process for the preparation of imidazopyridines: US, 4794185A [P]. 1988-12-27.

[23] REWCASTLE G W, SUTHERLAND H S, WEIR C A, *et al*. An improved synthesis of isonitrosoacetanilides [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**(50): 8719-8721.

[24] 于成彬, 商素珍. 一种唑吡坦中间体 *N*,*N*- 二甲基 -2- 氧乙酰胺的制备方法: 中国, 114249668A [P]. 2022-03-29.

[25] PRATAP R P, SATYANARAYANA B, ANANDA M J, *et al*. Process for preparing zolpidem: US, 20070027180A1 [P]. 2007-02-01.

[26] 周竞成. 酒石酸唑吡坦的合成工艺研究[J]. 天津药学, 2002, **14**(1): 69-70.

[27] 马林克罗特公司. 杂芳基乙酰胺的合成: 中国, 1729188A [P]. 2003-12-16.

[28] 马林克罗特公司. 由具有减少的水含量的反应混合物合成杂芳基乙酰胺: 中国, 1972939A [P]. 2005-06-03.

[29] PASCAL G, JOHN A. Imidopyridines useful in therapy: US, 4808594A [P]. 1989-02-28.

[30] CAIN G A, HOLLER E R. Extended scope of *in situ* iodotrimethylsilane mediated selective reduction of benzylic alcohols [J]. *Chem Commun*, 2001, (13): 1168-1169.

[31] 张贵民, 于成彬, 段良兴. 一种唑吡坦中间体的制备方法: 中　国, a) 114249724A [P]. 2022-03-29; b) 114249724B [P]. 2023-05-26.

[32] BARTH W E. 6-(1-Carbamoyl-1-hydroxymethyl) penicillanic acid derivatives: US, 4797394A [P]. 1989-01-10.