

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 207/08 (2006.01)

C07K 5/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580042683.6

[43] 公开日 2007 年 11 月 21 日

[11] 公开号 CN 101076515A

[22] 申请日 2005.12.5

[21] 申请号 200580042683.6

[30] 优先权

[32] 2004.12.13 [33] EP [31] 04106514.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/012991 2005.12.5

[87] 国际公布 WO2006/063706 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.12

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 弗里茨·布利斯 迈克尔·拉隆德
鲁道夫·施密德 勒内·特鲁萨尔迪

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 柳春琦

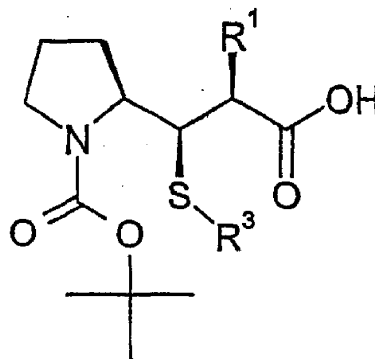
权利要求书 9 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

制备 3-吡咯烷-2-基-丙酸衍生物的新方法

[57] 摘要

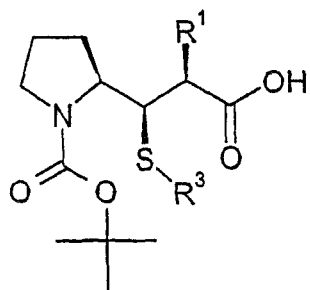
本发明涉及式(I)化合物的制备,所述式(I)化合物是在可用于治疗癌症的多拉司他汀 10 类似物的制备中有价值的中间体。



(I)

1. 一种用于制备式(I)化合物的方法

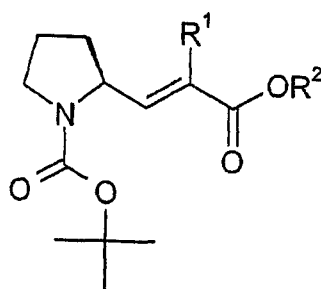
5



(I)

其中

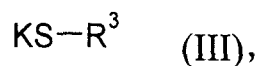
A) 将式(II)化合物



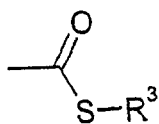
(II)

10

与式(III)化合物



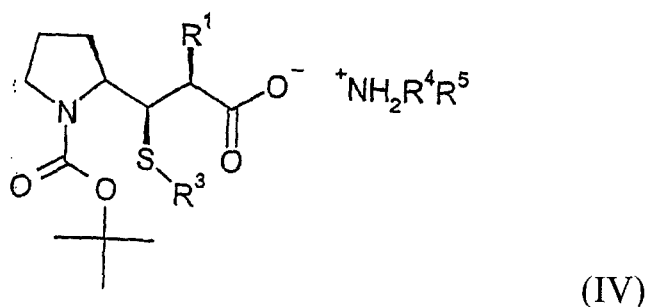
于合适的溶剂中在三乙基氯化铵存在下反应，其中所述的式(III)化合物是以其本身形式使用的，或者可以通过使式(III-A)化合物在钾碱存在下
15 反应而就地生成



(III-A) ; 和

通过解离-COOR²酯基团中的 R²，接着向得到的羧酸中加入式

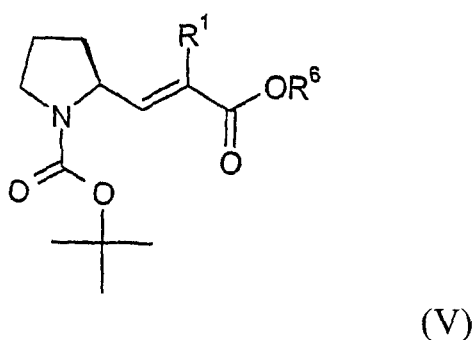
NHR⁴R⁵ 的胺，形成式(IV)的铵盐



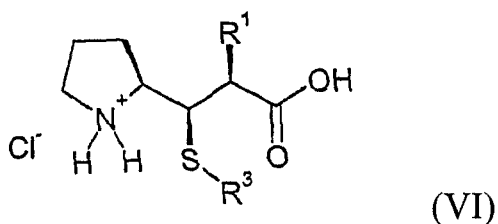
并且将所述的式(IV)的盐分解，获得式(I)化合物；

或者

5 B) 将式(V)化合物



与式(III)或(III-A)的化合物连同如上所述的钾碱一起反应；并且由反应产物通过加入盐酸形成式(VI)化合物



10

接着通过与叔丁氧羰基供应试剂反应将 N 原子再次保护，从而获得式(I)化合物；

并且其中

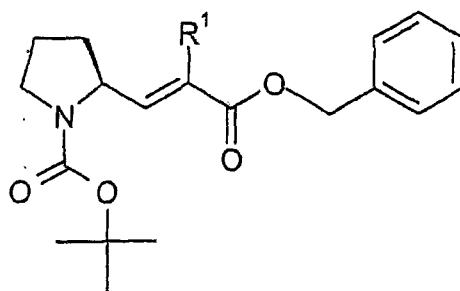
15 R¹、R³ 和 R⁶ 彼此独立地表示烷基；

R² 是苄基或取代的苄基；并且

R⁴ 和 R⁵ 独立地选自环烷基或烷基，所述烷基可以是未取代的或被羟基、烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基、乙酰氧基、烷基羰基氧基、氨基甲

酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰氧基、卤素、环烷基或苯基取代一次、两次或三次。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中
5 将式(II-A)化合物



(II-A)

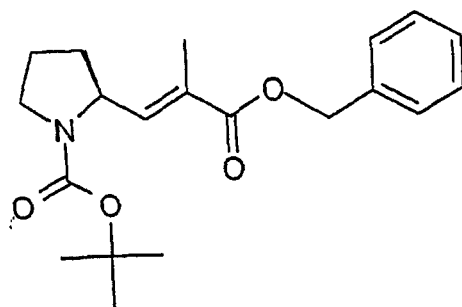
与式(III)或(III-A)化合物连同如上定义的钾碱一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应；和

10 通过从所述反应的产物解离苄基酯，接着向得到的羧酸中加入式 NHR^4R^5 的胺，然后加入碱，随后加入无机酸，获得式(I)化合物；并且 R^1 、 R^4 和 R^5 具有如上给出的含义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中式 NHR^4R^5 的胺选自：

15 二环己胺，二异丙胺，(R)- α -苯乙胺，苄基-(R)- α -苯乙胺和(R)- α -环己基乙胺。

4. 根据权利要求 3 的方法，其中
20 将式(2)化合物

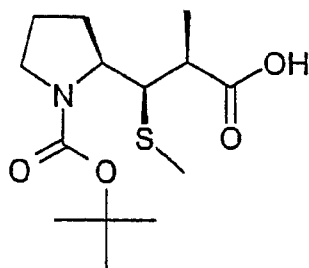


(2)

与 S-甲基硫代乙酸酯连同乙醇钾一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应；和

通过从所述反应的产物解离苄基酯，接着加入二环己胺，然后加入碳酸钠，随后加入硫酸，获得式(1a)化合物

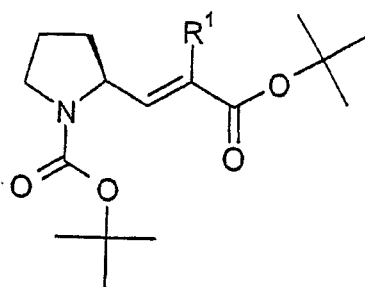
5



(1a)。

5. 根据权利要求 1 的方法，其中
将式(V-A)化合物

10



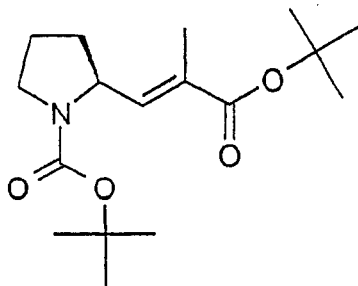
(V-A)

与式(III)或(III-A)化合物连同如上定义的钾碱一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应，和

15 通过在乙酸乙酯中将上述反应的产物进一步与无水盐酸反应，接着加入碳酸钠，并且随后与二碳酸二叔丁酯反应，获得式(I)化合物；并且其中 R¹ 如上定义。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中
将式(4)化合物

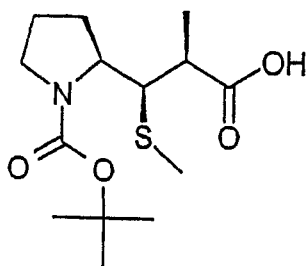
20



(4)

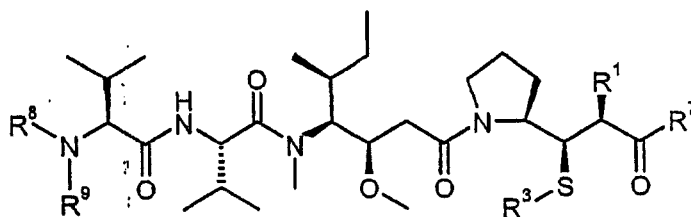
与 S-甲基硫代乙酸酯连同乙醇钾一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应，并且

通过在乙酸乙酯中将上述反应的产物进一步与无水盐酸反应，接着加入碳酸钠并且随后与二碳酸二叔丁酯反应，获得式(1a)化合物



(1a)。

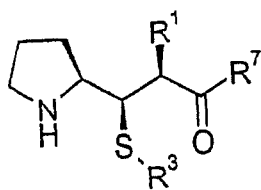
7. 根据权利要求 1 的方法，其中将式(I)化合物进一步反应，得到式(A)化合物，



(A),

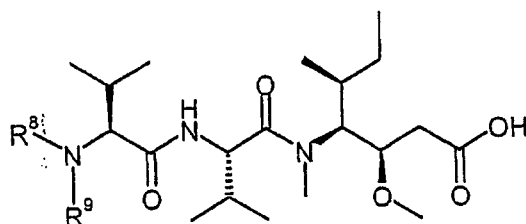
其中

a) 将式(I)化合物与醇或胺反应，接着解离在吡咯烷 N 原子处的叔丁氧羰基，得到式(B)化合物



(B); 和

b) 将式(B)化合物进一步与式(C)化合物反应,



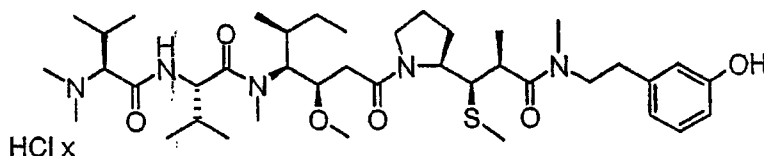
(C),

5 得到式(A)化合物; 并且

 R^1 和 R^3 如权利要求 1 所定义; R^8 和 R^9 彼此独立地表示烷基; 和

10 R^7 是含有(C₁-C₄)-亚烷基的苯基烷基氨基或苯基二烷基氨基或者苯基烷氧基, 并且其中苯基任选被选自卤素、烷氧羰基、氨基磺酰基, 烷基羰基氧基、氨基甲酰氧基、氰基、一-或二烷基氨基、烷基、烷氧基、苯基、苯氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷硫基、羟基、烷基羰基氨基、1,3-二氧杂环戊烯基、1,4-二氧杂环戊烯基、氨基和苄基的一个、两个或三个取代基取代。

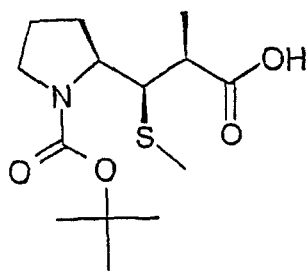
15 8. 用于制备式(A-1)化合物的根据权利要求 7 的方法,



(A-1),

其中

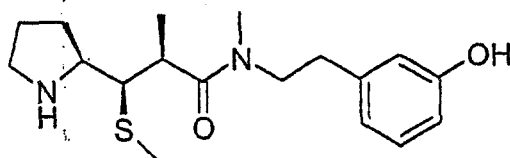
20 a) 将式(1a)化合物



(1a)

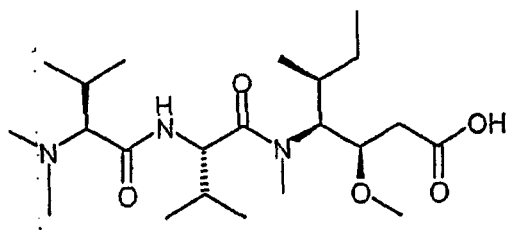
与 3-(2-甲氨基-乙基)-苯酚反应，接着解离在吡咯烷 N 原子处的叔丁氧羰基，得到式(B-1)化合物

5



(B-1); 和

b) 将式(B-1)化合物进一步与式(C-1)化合物反应



(C-1),

10

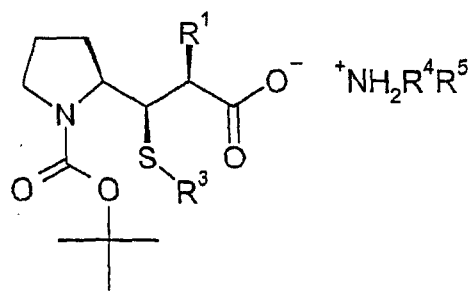
得到式(A-1)化合物。

9. 根据权利要求 1 的方法在制备根据权利要求 7 的式(A)化合物中的应用。

15

10. 根据权利要求 1 的方法在制备根据权利要求 8 的式(A-1)化合物中的应用。

11. 式(IV)化合物



其中

R^1 和 R^3 彼此独立地表示烷基；并且

R^4 和 R^5 独立地选自环烷基或烷基，所述烷基可以是未取代的，或者
 5 被羟基、烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基、乙酰氧基、烷基羰基氧基、氨基甲酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰氧基、卤素、环烷基或苯基取代一次、两次或三次。

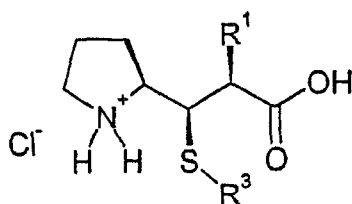
12. 根据权利要求 11 的化合物，其中

10 R^1 和 R^3 是甲基；并且

基团 $^+NH_2R^4R^5$ 表示选自二环己基铵、二异丙基铵、(R)- α -苯乙基铵、
 苄基-(R)- α -苯乙基铵或(R)- α -环己基乙基铵的阳离子。

13. 式(VI)化合物

15



(VI),

其中

R^1 和 R^3 彼此独立地表示烷基。

20 14. 根据权利要求 13 的化合物，其中

R^1 和 R^3 是甲基。

15. 化合物：

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

16. 如权利要求 11~15 中任一项定义的化合物在如权利要求 1 定义的方法中的应用。

5

17. 如权利要求 11~15 中任一项定义的化合物在制备根据权利要求 7 的式(A)化合物中的应用。

18. 根据权利要求 12 或 15 的化合物在制备根据权利要求 8 的式(A-1)
10 化合物中的应用。

19. 基本上如上所述的新的方法、化合物和应用。

15

制备 3-吡咯烷-2-基-丙酸衍生物的新方法

5

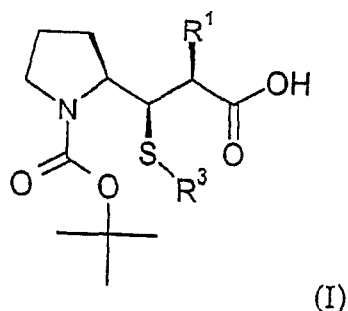
本发明涉及一种制备 3-吡咯烷-2-基-丙酸衍生物的新方法。根据本发明，所述衍生物是使用需要相同的原料的两种不同的反应程序 A)和 B)获得的。

10 可通过根据本发明的方法获得的化合物是制备多拉司他汀 10 类似物的有价值的中间体。已知多拉司他汀 10 是从海洋软体动物 *Dolabella auricularia* 中分离出的有效的抗有丝分裂肽，其抑制微管蛋白聚合并且是与紫杉烷类和长春花属类不同的化学种类(*Curr. Pharm. Des.* 1999, 5: 139-162)。多拉司他汀 10 的预临床研究已经在细胞培养和动物模型中证实其抗多种鼠科动物和人类肿瘤的活性。多拉司他汀 10 和两种合成的多拉
15 司他汀衍生物，西马多丁和 TZT-1027 的描述见 *Drugs of the future* 1999, 24(4): 404-409。

随后发现某些在 dolaproine 部分具有多种硫代基团的多拉司他汀 10 衍生物在人癌症异种移植模型中显示出显著提高的抗肿瘤活性和治疗指数(WO 03/008378)。然而，WO 03/008378 中公开的合成方法产率低，主要是
20 是由于通过色谱法分离在 β -加成反应(参见下面的方案 1)中获得的非对映异构体混合物是繁重的操作。因此仍然需要提供新的和改善的方法。

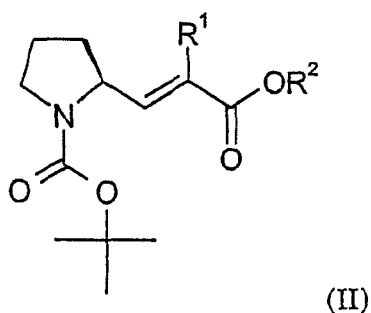
本发明针对该问题提供一种新的改进的制备通式(I)化合物的方法，通式(I)化合物是合成上述多拉司他汀 10 衍生物时的关键片断。更精确而言，现在已经惊奇地发现，本发明的方法提供提高的非对映异构体比率和提高
25 的式(I)化合物的产率，所述式(I)化合物随后保留在所述多拉司他汀 10 衍生物的合成中。此外，根据本发明的方法避免了通过色谱法对非对映异构体混合物进行的繁重分离操作。

具体而言，本发明涉及式(I)化合物的制备方法

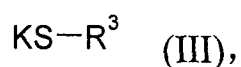


其中

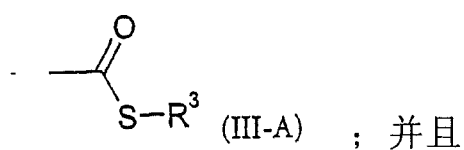
A) 将式(II)化合物



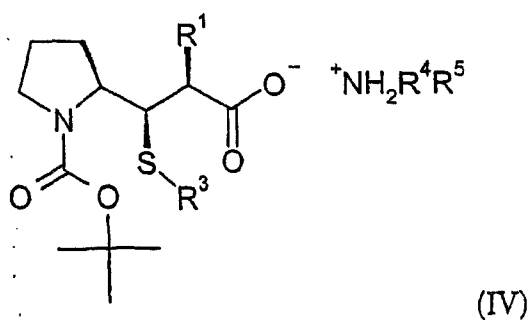
5 与式(III)化合物



于合适的溶剂中在三乙基氯化铵存在下反应，其中所述的式(III)化合物是以其本身形式使用的，或者可以通过使式(III-A)化合物在钾碱存在下
10 反应而就地生成



通过解离-COOR²酯基团中的 R²，接着向得到的羧酸中加入式
NHR⁴R⁵的胺，形成式(IV)的铵盐

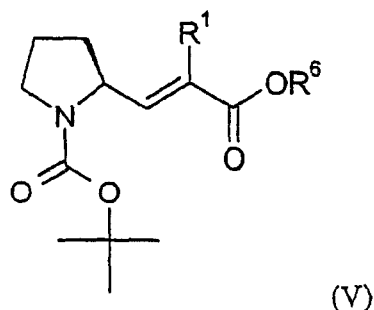


15

并且将所述的式(IV)的盐分解, 获得式(I)化合物;

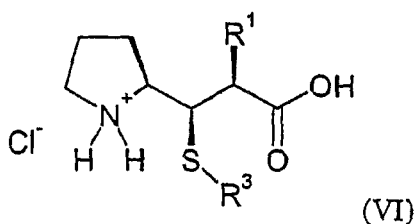
或者

B) 将式(V)化合物



5

与式(III)或(III-A)的化合物连同如上所述的钾碱一起反应; 并且由反应产物通过加入盐酸形成式(VI)化合物



10 接着通过与叔丁氧羰基供应试剂反应将 N 原子再次保护, 从而获得式(I)化合物;

并且其中

R^1 、 R^3 和 R^6 彼此独立地表示烷基;

R^2 是苄基或取代的苄基; 并且

15 R^4 和 R^5 独立地选自环烷基或烷基, 所述烷基可以是未取代的或被羟基、烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基、乙酰氧基、烷基羰基氧基、氨基甲酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰氧基、卤素、环烷基或苯基取代一次、两次或三次。

20 通式(IV)和(VI)的化合物是本发明的新的和更进一步的实施方案。

此处使用的术语“烷基”是指含最多 8 个、优选最多 5 个碳原子的直链或支链烃基, 例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 2-甲基丙基(异丁基), 1-甲基乙基(异丙基), 正丁基, 1,1-二甲基乙基(叔-丁基或叔丁基)或叔-戊基, 并且

更优选最多 4 个碳原子。烷基可以是未取代的，或者可以被一个或多个取代基、优选 1~3 个取代基、最优选被一个取代基取代。所述取代基选自羟基、烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基、乙酰氧基、烷基羰基氧基、氨基甲酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰氧基、卤素、环烷基或

5 苯基。

术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中“烷基”含义同上。

术语“乙酰氧基”指基团-O-C(O)-CH₃。

此处使用的术语“环烷基”是指饱和单-或双环烷基，其含有 3~10，优选 3~7 并且更优选 5 或 6 个碳原子。这样的环烷基的实例为环丙基，环

10 戊基，环己基，环庚基或十氢化萘。

术语“氨基甲酰基”指基团-CO-NH₂，并且术语“氨基甲酰氧基”指基团-O-C(O)-NH。

术语“烷基氨基甲酰氧基”指通过氨基甲酰氧基连接于母体结构上的如上定义的烷基，如烷基-NH-C(O)-O-。

15 术语“烷基羰基氧基”指通过羰基氧基连接于母体结构上的如上定义的烷基，如烷基-C(O)-O-。

术语“卤素”指氟，溴，碘和氯。

此处使用的术语“取代的苄基”是指这样的苄基，其中苯环被独立地选自甲基、甲氧基、苯基、硝基、卤素或亚甲基-二氧基的取代基取代一次、

20 两次或三次。特别优选的是如下取代方式：2,4,6-三甲基，3-甲氧基，4-甲氧基，2,4-二甲氧基，3,4-二甲氧基，3,5-二甲氧基，2-硝基，4-硝基，2,4-二硝基，4-溴，4-苯基和 3,4-亚甲基-二氧基。

此处使用的术语“钾碱”是指碱性钾化合物，其是本领域技术人员通常熟知的。这样的钾碱为例如氨基钾，醇钾或氢氧化钾。根据本发明特别优

25 选使用乙醇钾。

此处使用的术语“叔丁氧羰基-供应试剂”是指用于引入如下所述的 *N*-*Boc* 基团的试剂。这样的“叔丁氧羰基-供应试剂”是本领域技术人员熟知的，并且例如描述于“Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版；编辑 T.W. Greene, P.G.M-Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York (1999); 518

30 页。根据本发明优选的“叔丁氧羰基-供应试剂”是二碳酸二叔丁酯。

此处使用的术语“合适的溶剂”，根据下面进一步描述的方案 1，需要根据不同的反应程序 A)和 B)以及每个程序中的不同反应步骤而不同。具体而言，根据每个程序的各种反应步骤，如下溶剂是“合适的”：

5 程序 A)

β -加成优选在醚中，如在四氢呋喃、甲基-四氢呋喃、叔丁基甲基醚、二甲醚、乙醚中，并且在从 -20°C 至相应溶剂的回流温度的温度、最优选在 0°C ~室温之间进行。

10 酯解离优选通过氢解进行，所述氢解在下列溶剂中进行：醇如乙醇，甲醇，异丙醇等；酯如乙酸乙酯，乙酸甲酯或乙酸异丙酯；烃如甲苯；或上述溶剂的混合物。该反应要求温度在 0°C ~相应溶剂的回流温度之间，优选为 0°C ~室温，最优选室温。

15 铵盐的形成优选在溶剂中进行，所述溶剂提供式(I)， NHR^4R^5 和(IV)化合物的合适的溶解度。在此关系中，特别优选醚如叔丁基甲基醚，四氢呋喃，甲基-四氢呋喃，二甲醚，乙醚；烷烃如己烷，环己烯，庚烷；或芳族溶剂如甲苯，二甲苯；或所有上述溶剂的混合物。温度可以在 -20°C ~ 50°C 之间变化，其中结晶优选在室温和 -20°C 之间的温度进行；最优选在 0°C 和 -20°C 之间的温度进行。

20 分离出的盐的最终分解可以在碱性或酸性条件下进行。如果使用碱性条件，特别优选无机碱如碱金属-氢氧化物，碱金属-碳酸氢盐或碱金属-碳酸盐。如果使用酸性条件，特别优选无机酸如盐酸，硫酸。所述的分解在可与水混溶的任何惰性有机溶剂中，优选在叔丁基甲基醚，甲苯或乙酸乙酯中，在 0°C 和室温之间的温度，最优选在室温进行。

程序 B)

25 用于 β -加成的溶剂如上面程序 A)中所定义。

与盐酸的反应在溶剂中发生，其中式(VI)化合物优选在酯、醚或卤代烷烃如二氯甲烷中，更优选在酯如乙酸乙酯中；并且在 50°C ~ -20°C 、优选室温~ -20°C 的温度结晶。结晶优选在 0°C ~ -20°C 之间的温度进行。

30 随后的 N-叔丁氧羰基化反应可以采用如上定义的叔丁氧羰基-供应试剂进行。引入 N-Boc 基团的优选方法包括在碱的存在下使用二碳酸二叔丁

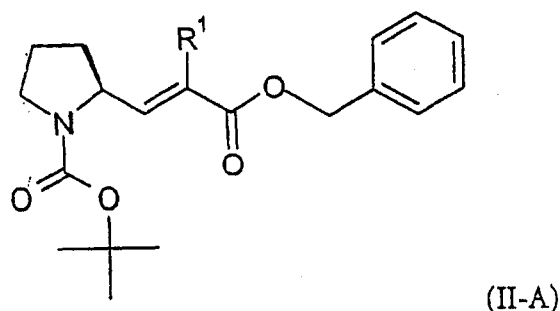
酯作为试剂，所述的碱例如无机碱如碱金属氢氧化物，碱金属-碳酸氢盐，碱金属-碳酸盐；或叔胺碱如三烷基胺，例如三乙胺。用于该反应的合适的溶剂是极性溶剂，特别是水；醇；醚如四氢呋喃，二噁烷等；卤代烷烃如二氯甲烷；乙腈等。温度可以在 0°C~50°C 范围内，其中特别优选室温。

5

本发明的一个实施方案是用于制备式(I)化合物的方法，

其中

将式(II-A)化合物



10

与式(III)或(III-A)化合物连同如上定义的钾碱一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应；和

通过从所述反应的产物解离苄基酯，接着向得到的羧酸中加入式

15

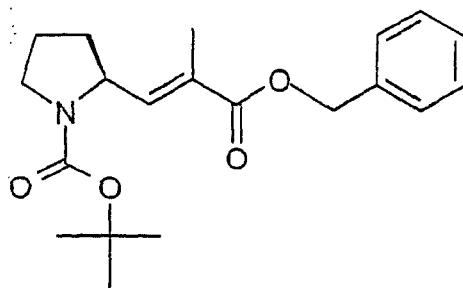
NHR^4R^5 的胺，然后加入碱，随后加入无机酸，获得式(I)化合物；并且

R^1 、 R^4 和 R^5 具有如上给出的含义。
 本发明的另一实施方案是如上所述的方法，其中式 NHR^4R^5 的胺选自：二环己胺，二异丙胺，(R)- α -苯乙胺，苄基-(R)- α -苯乙胺和(R)- α -环己基乙胺。

本发明另一实施方案是如上所述的方法，

20

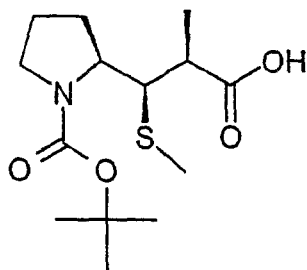
其中将式(2)化合物



(2)

与 S-甲基硫代乙酸酯连同乙醇钾一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应；和

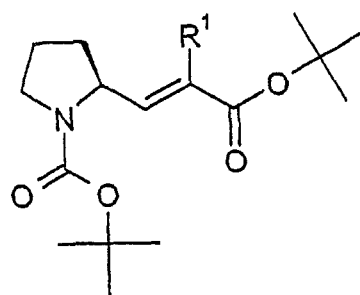
5 通过从所述反应的产物解离苄基酯，接着加入二环己胺，然后加入碳酸钠，随后加入硫酸，获得式(1a)化合物



(1a)

本发明的另一实施方案是用于制备式(I)化合物的方法，其中

10 将式(V-A)化合物

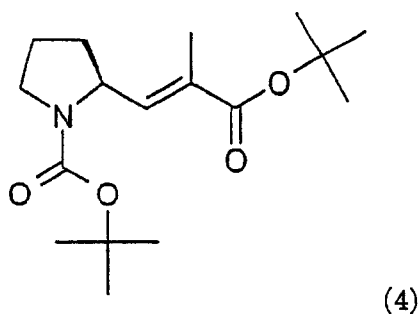


(V-A)

与式(III)或(III-A)化合物连同如上定义的钾碱一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应，和

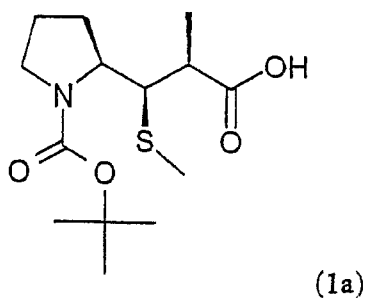
15 通过在乙酸乙酯中将上述反应的产物与无水盐酸反应，接着加入碳酸钠并且随后与二碳酸二叔丁酯反应，获得式(I)化合物；并且其中 R¹ 如上定义。

本发明的另一实施方案是如上所述的方法，其中将式(4)化合物



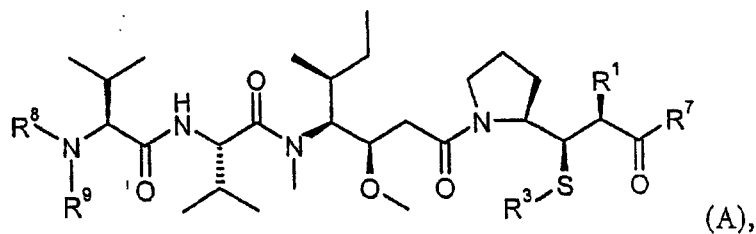
5 与 S-甲基硫代乙酸酯连同乙醇钾一起，于四氢呋喃中在三乙基氯化铵的存在下反应，并且

通过在乙酸乙酯中将上述反应的产物与无水盐酸反应，接着加入碳酸钠并且随后与二碳酸二叔丁酯反应，获得式(1a)化合物



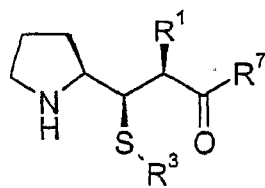
10

本发明的另一实施方案是如上所述的方法，其中将式(I)化合物进一步反应，得到式(A)化合物，



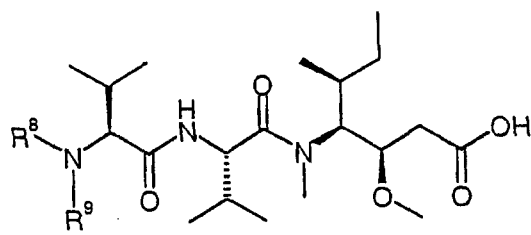
15 其中

a) 将式(I)化合物与醇或胺反应，接着解离在吡咯烷 N 原子处的叔丁氧羰基，得到式(B)化合物



(B); 和

b) 将式(B)化合物进一步与式(C)化合物反应,



(C),

5 得到式(A)化合物; 并且

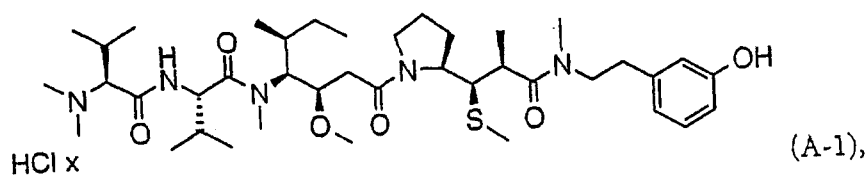
R^1 和 R^3 如上定义;

R^8 和 R^9 彼此独立地表示烷基; 和

R^7 是含有(C₁-C₄)-亚烷基的苯基烷基氨基或苯基二烷基氨基或者苯基
 烷氧基, 并且其中苯基任选可以被选自卤素、烷氧羰基、氨基磺酰基, 烷基
 10 羰基氧基、氨基甲酰氧基、氰基、一-或二烷基氨基、烷基、烷氧基、苯基、
 苯氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷硫基、羟基、烷基羰基氨基、1,3-二
 氧杂环戊烯基、1,4-二氧杂环戊烯基、氨基和苄基的一个、两个或三个取
 代基取代。

15 如果需要, 还可以如 WO 03/008378 所述或者使用本领域技术人员熟
 知的其它方法, 将式(A)化合物转化成它们的药用盐。

本发明的另一实施方案是用于制备式(A-1)化合物的如上所述的方法,

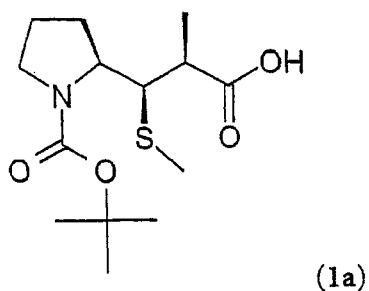


(A-1),

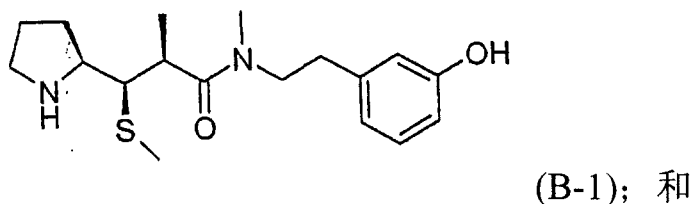
20

其中

a) 将式(1a)化合物

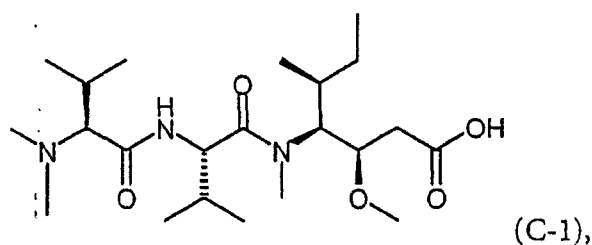


5 与 3-(2-甲氨基-乙基)-苯酚反应，接着解离在吡咯烷 N 原子处的叔丁氧羰基，得到式(B-1)化合物



b) 将式(B-1)化合物进一步与式(C-1)化合物反应

10

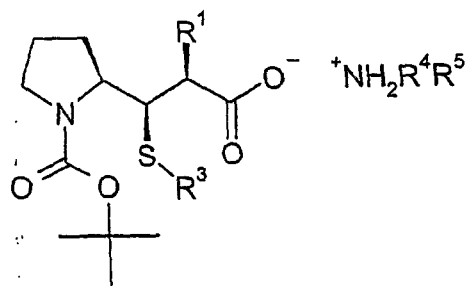


得到式(A-1)化合物。

本发明的另一实施方案是根据本发明的方法在制备如上定义的式(A)化合物中的应用。

15 本发明的另一实施方案是根据本发明的方法在制备如上定义的式(A-1)化合物中的应用。

在本发明的另一实施方案中，提供式(IV)化合物



(IV),

其中

R^1 和 R^3 彼此独立地表示烷基；并且

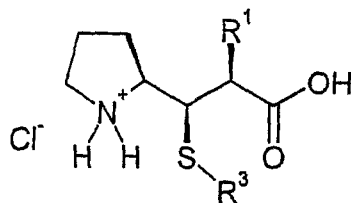
R^4 和 R^5 独立地表示环烷基或烷基，所述烷基可以是未取代的，或者被羟基、烷氧基、氨基、一-或二烷基氨基、乙酰氧基、烷基羰基氧基、氨基甲酰氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基氨基甲酰氧基、卤素、环烷基或苯基取代一次、两次或三次。

在本发明的另一实施方案中，提供如上定义的化合物，其中

R^1 和 R^3 是甲基；并且

基团 $^+NH_2R^4R^5$ 表示选自二环己基铵，二异丙基铵，*(R)*- α -苯乙基铵，苄基-*(R)*- α -苯乙基铵或 *(R)*- α -环己基乙基铵的阳离子。

在本发明的另一实施方案中，提供式(VI)化合物



(VI),

其中

R^1 和 R^3 彼此独立地表示烷基。

在本发明的另一实施方案中，提供如上所述的化合物，其中

R^1 和 R^3 是甲基。

本发明的另一实施方案是以下化合物：

(S)-2-((*1R,2S*)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1a)。

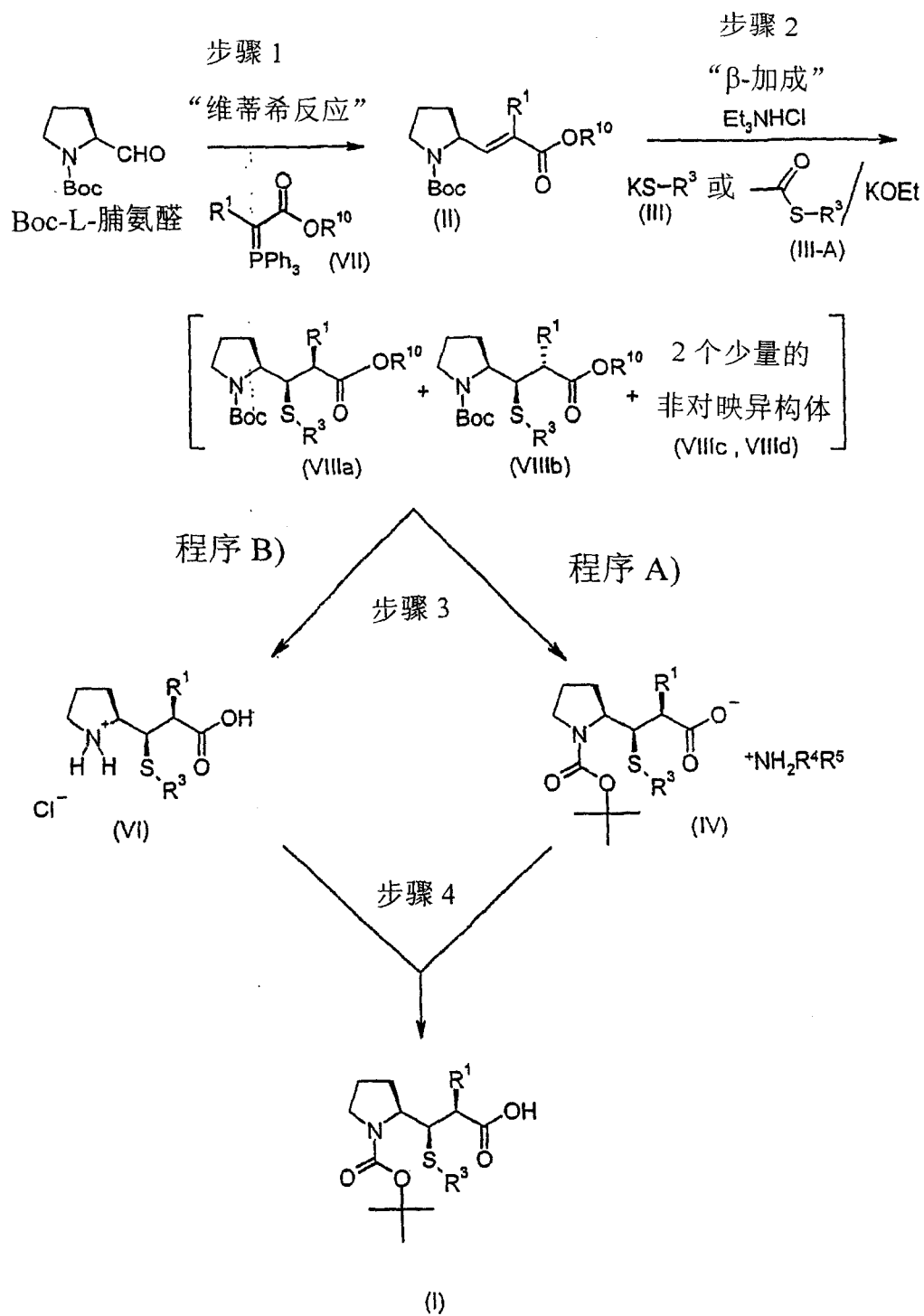
因此，本发明的再一实施方案是如上定义的式(IV)、(VI)或(1a)化合物在如上所述的方法中的应用。

本发明的另一实施方案是如上定义的式(IV)、(VI)或(1a)化合物在如

上定义的式(A)化合物的制备中的应用。

本发明的另一实施方案是式(IV)化合物，其中 R^1 和 R^3 是甲基，或如上定义的式(1a)化合物，在如上定义的式(A-1)化合物的制备中的应用。

本发明的方法可按照以下通用反应方案(方案 1)进行，其中除非另外
5 明示， R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有此前给出的含义。 R^{10} 是苄基，取代的苄基或
烷基，优选苄基或叔丁基。



方案 1

步骤 1: 该步骤表示维蒂希反应, 其开始于商购的叔丁氧羰基保护的 L-脯氨酸(protinal) (Boc-L-脯氨酸)与内鎓盐(VII), 并且使用有经验的技术人员已知的方法(参见例如 *Heterocycles*, 36 (9), 1993, 2073-2080 和 WO 03/008378)。所述内鎓盐, 其中 R¹ 是甲基并且 R¹⁰ 是苄基, 可以根据在“Y. Ito, M. Okano, R.Oda, *Tetrahedron*, 23, 1967, 2137”中描述的合成方法获得。

所述内鎓盐, 其中 R¹ 是甲基并且 R¹⁰ 是叔丁基, 可以根据在“Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S.R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guerin, *J. Org. Chem.*, 66, 2001, 5427”或“P.L. Stotter, K.A. Hill, *Tetrahedron Lett.*, 16, 1975, 1679”中描述的合成方法获得。

步骤 2: 该反应是烷基-硫醇, 特别是甲硫醇的 β -加成, 其中可以本身使用式(III)的钾盐, 或者通过在钾碱, 特别是乙醇钾的存在下, 加入式(III-A)化合物而就地生成。根据本发明, 该加成反应中非对映异构体选择性的提高, 与测试的其它普通的质子源相比, 是通过使用三乙基氯化铵(Et₃N x HCl)作为质子源而实现的(参见表 1)。

表 1: β -加成的非对映异构体选择性: 质子源的影响

质子源(X-H)	AcSMe/KOEt/ X-H 当量	3a / 3b ^{a)}
		2 h
苯酚	6 / 6 / 3	70 : 30
琥珀酰亚胺	6 / 6 / 3	83 : 17
N-羟基琥珀酰亚胺	6 / 6 / 3	85 : 15
Et ₃ N x HCl	6 / 6 / 3	85 : 15
Et ₃ N x HCl	3 / 3 / 1.5	90 : 10
CH ₃ SH	6 / 3 ^{b)}	88 : 12
Et ₃ N x HCl	3 / 1.5 / 1.0 ^{c)}	89 : 11

20 a) 通过 GC 分析确定的比率。

b) 使用甲硫醇(6 当量)代替 S-甲基硫代乙酸酯(III-A, 方案 1), 没有另外

的质子源。

c) 使用甲硫醇(3 当量)代替 S-甲基硫代乙酸酯(III-A, 方案 1); $\text{Et}_3\text{N} \times \text{HCl}$ (1.0 当量)作为另外的质子源。

5 步骤 3:

至于反应程序 A), 优选在乙醇中在 20% Pd-C (30% w/w)的存在下, 将粗制的酯(VIII a、b、c 和 d 的混合物, 方案 1, 其中 R^{10} 是苄基或取代的苄基)氢解。根据本发明, 用如上所述的胺, 特别是用在叔丁基甲基醚中的二环己胺进一步处理, 以良好的非对映异构体纯度和高产率提供相应的铵盐。

至于反应程序 B), 还可以将粗制的酯(VIII a、b、c 和 d 的混合物, 方案 1, 其中 R^{10} 是烷基, 优选叔丁基)在室温、在乙酸乙酯中、用无水盐酸处理。所需非对映异构体的盐酸盐以高的非对映异构体纯度和产率从反应混合物中直接沉淀出来。

15 步骤 4: 最后, 可以通过从步骤 3a)获得的盐的标准分解方法或者通过从步骤 3b)获得的盐的 N-叔丁氧羰基化, 获得式(I)化合物。这样的分解和叔丁氧羰基化方法是有经验的技术人员所熟知的。

可以将从反应程序 A)的步骤 3 获得的式(IV)盐在无机碱, 例如但不限于碱金属氢氧化物、碱金属-碳酸氢盐或碱金属-碳酸盐的存在下, 优选在碳酸钠存在下分解; 接着通过用有机溶剂萃取除去胺碱; 随后向剩余的水相中加入无机酸, 优选硫酸, 并且将式(I)化合物萃取到有机溶剂中。备选地, 可以通过以下方法实现所述的分解: 向含有式(IV)化合物的反应混合物中直接加入所述无机酸, 接着将式(I)化合物萃取到有机溶剂中。

25 可以将从反应程序 B)的步骤 3 获得的式(VI)的盐, 使用有经验的技术人员熟知的方法, 优选在无机碱, 例如但不限于碱金属氢氧化物或-碱金属碳酸盐的存在下, 更优选在碳酸钠存在下, 进一步进行 N-叔丁氧基化, 接着与二碳酸二叔丁酯进一步反应; 或者备选地, 与在二氯甲烷中的二碳酸二叔丁酯并且在胺碱如三乙胺的存在下进行反应。

30 在每种上述程序之后, 可以最终获得式(I)化合物和/或通过从有机溶剂中, 优选从己烷或庚烷中结晶而纯化。

提供以下实施例以帮助理解本发明。应理解，可以在不偏离本发明精神的情况下进行修改。

如果没有另外明示，使用以下缩写：

	min	分钟
5	h	小时
	rt	室温
	NMR	核磁共振
	GC	气相色谱
	TLC	薄层色谱
10	HPLC	高效液相色谱
	dr	非对映异构体比率
	er	对映体比率
	ee	对映体过量
	mp	熔点

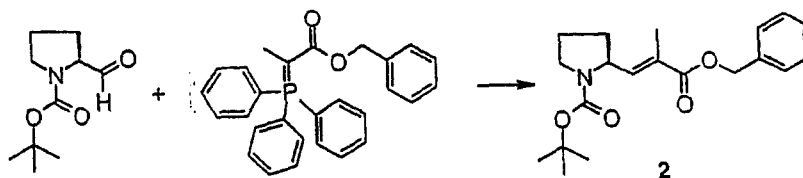
15

反应程序 A)

实施例 1

(S)-2-(2-苄氧羰基-丙烯基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2)的合成 (采用预制的维蒂希内鎊盐合成)

5



10

a) 维蒂希内鎊盐(2-(三苯基亚正磷基)丙酸苄酯)可以根据在“Y. Ito, M. Okano, R. Oda, *Tetrahedron*, 23, 1967, 2137”中公开的合成方法获得。

15

b) 在 rt 向 135.7 g 2-(三苯基亚正磷基)丙酸苄酯(320 mmol)在 440 ml 叔丁基甲基醚中的溶液中加入 45.5 g Boc-L-脯氨酸(228.4 mmol)在 62 ml 叔丁基甲基醚中的溶液。将黄色溶液在回流下加热 1.5 h, 形成氧化三苯磷的白色沉淀。通过使用迪安-斯达克榻分水器蒸馏从悬浮液中除去 230 ml 叔丁基甲基醚。然后在回流温度逐滴加入 360 ml 庚烷以进一步促进氧化三苯磷沉淀。将悬浮液冷却到 rt, 在 rt 搅拌过夜, 然后冷却到 0-5°C, 并且在此温度搅拌 30 min。将悬浮液通过预冷的(0-5°C) G3 玻璃过滤漏斗过滤, 并且用 250 ml 预冷的(0-5°C) 庚烷分次洗涤滤饼。将黄色滤液和洗涤溶液合并并且蒸发(40°C/10 mbar), 得到 86.8 g 作为粗产物的黄色油状物。GC: 4.67% Z-2, 91.55% E-2, 3.78% 氧化三苯磷; E/Z = 95.15 : 4.85。将该 86.6 g 物质通过 434 g 硅胶过滤, 使用约 3 l 己烷/乙酸乙酯(2:1)作为洗脱液, 在蒸发和真空干燥后, 得到 81.38 g (103% w/w)的标题化合物(2), 为淡黄色油状物。经 GC 分析, 该物质含有 4.59% Z-2, 90.58% E-2, 和 1.12% 氧化三苯磷; E/Z = 95.2 : 4.8。手性 HPLC 分析表明, 该物质含有 4.19% Z-2, 0.31% 对映体-E-2, 和 95.50% E-2; er = 99.7 : 0.3; E/Z = 95.7 : 4.3。

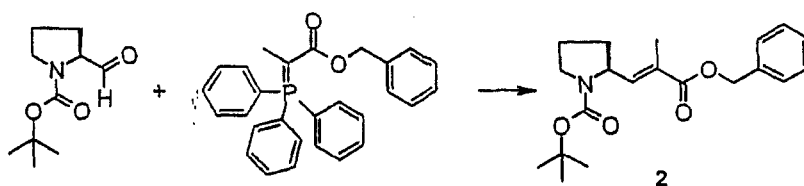
25

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): 7.4-7.3 (m, 5 个芳族 H); 6.65 (br. d, J = 7, (E)-2 的乙烯基 H); 5.9-5.8 (br., (Z)-2 的乙烯基 H); 5.3-5.1 (br. m, PhCH₂O);

4.7-4.4 (br. m, 1 H); 3.6-3.35 (br. m, 2 H); 2.13 (m, 1 H); 2.0-1.3 [m, 总共 15 H, 含 1.43 (br. s, tBu)]。

实施例 2

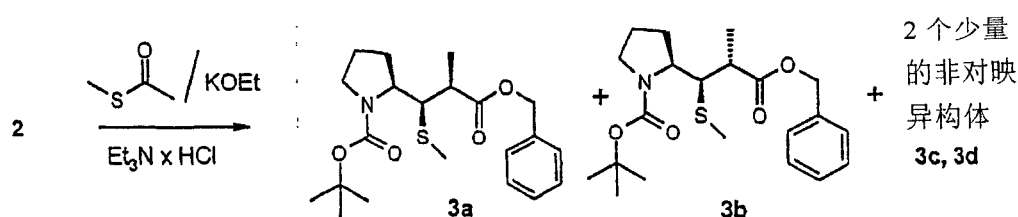
- 5 (S)-2-(2-苄氧羰基-丙烯基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2)的合成; (采用就地形成维蒂希内鎓盐的合成)



- 10 将 378 g (1-苄氧羰基-乙基)-三苯基溴化磷(82.9%, 619.9 mmol)在 1.45 l 二氯甲烷中的溶液共沸蒸馏, 同时通过加入 1.20 l 二氯甲烷保持体积恒定。在 10-12.5°C 的内部温度向溶液中缓慢加入 71.0 g 叔丁醇钾 (98%, 620 mmol)在 640 ml 四氢呋喃中的溶液。让微黄色浑浊溶液达到 rt 并且在 rt 搅拌 75 min。然后, 加入 127.4 g Boc-L-脯氨酸(97%, 620.3 mmol)在 640 ml
- 15 四氢呋喃中的溶液, 由此反应温度升高到 25°C。将黄色溶液在回流下加热 18 h, 形成氧化三苯磷的白色沉淀。将四氢呋喃/二氯甲烷溶剂混合物换成 3.6 l 庚烷。然后将悬浮液冷却到 0°C, 在 0°C 搅拌 1 h, 将氧化三苯磷过滤并且用 1 l 庚烷(在 0°C 预冷)洗涤。将合并的黄色滤液和洗涤溶液用 2 x 2.5 l, 总共 5 l 的水洗涤, 并且蒸发(40°C/100 mbar), 得到作为粗产物的
- 20 233.9 g 标题化合物(2), 为黄色油状物。经 HPLC 分析, 该物质含有 89.6% E-2 和 5.4% Z-2; E/Z = 94.3 : 5.7。经手性 HPLC 分析, 该物质含有 5.5% Z-2, 0.0% 对映体-E-2, 和 94.50% E-2; er = 100 : 0; E/Z = 94.5 : 5.5。

实施例 3

- 25 混和有(S)-2-((1R,2R)-2-苄氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3b)和部分构型未确定的另外两种(S)-2-(2-苄氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯非对映异构体(3c 和 3d)的(S)-2-((1R,2S)-2-苄氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3a)的合成

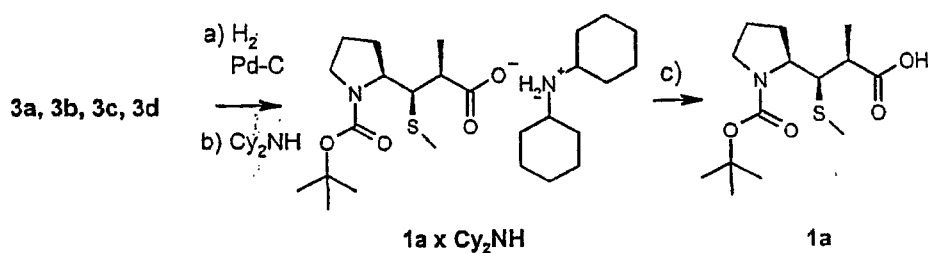


在氩气下，在搅拌下将 S-甲基硫代乙酸酯(64.09 g, 703 mmol)溶解在 700 ml 四氢呋喃中。借助玻璃漏斗，向该澄清无色溶液中加入固体形式的乙醇钾 (59.16 g, 703 mmol)，并且用 100 ml 四氢呋喃冲洗该漏斗。该橙黄色悬浮液的温度升高到 41°C，然后在 30 min 内回到 rt。将悬浮液在 rt 搅拌 2.75 h。在 3.25 h 的总反应时间后，一次性加入 48.39 g 三乙胺盐酸盐 (351.5 mmol)，随后滴加 80.97 g (S)-2-(2-苄氧羰基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2, 获自实施例 1)在 344 ml 四氢呋喃中的溶液。将橙黄色悬浮液在 rt 搅拌 5 h。在 rt 向反应混合物中加入 344 ml 乙酸乙酯和 690 ml 5M 氯化铵溶液，进行处理。将两相体系在 rt 搅拌 2 min，然后转移到分液漏斗中。分离各相，并且将有机相用硫酸钠干燥，过滤并且蒸发(40°C/10 mbar)，得到 93.91 g 粗产物，为黄色油状物。随后，使用约 2 l 庚烷/乙酸乙酯 1:1 混合物，将 93.0 g 粗产物在 465 g 硅胶上进行过滤。蒸发和真空干燥，得到 91.8 g 标题化合物(3)，为澄清的黄色油状物。经 GC 分析，该物质含有 1.2% (E)-2, 84.1% 3a, 1.4% 3c, 1.5% 3d 和 8.7% 3b; dr 3a/3b/3c/3d = 87.8 : 9.1 : 1.5 : 1.6。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45-7.25 (m, 5 个芳族 H); 5.3-5.05 (br. m, PhCH₂O); 4.2-3.8 (br. m, 1 H); 3.75-3.15 (br. m, 3 H); 2.6 (br. m, 1 H); 2.07 (s, SCH₃); 1.9 (m, 3 H); 1.7 (m, 1 H); 1.46 和 1.43 (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu); 1.34 (d, J = 6.5, CH₃)。

25 实施例 4:

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1a)的合成



5 a) 混和有(*S*)-2-((*1R,2R*)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1b)和部分构型未确定的另外两个(*S*)-2-(2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯非对映异构体(1c 和 1d)的(*S*)-2-((*1R,2S*)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1a)的合成

在氩气下、于锥形烧瓶中将 91.8 g (*S*)-2-(2-苄氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3, 非对映异构体混合物, 参见实施例 3; 衍生自 224.5 mmol Boc-L-脯氨酸)溶解在 920 ml 乙醇中, 并且用 46.0 g 阮内镍处理。将悬浮液在 rt 搅拌 1 h, 然后过滤, 滤饼用 360 ml 乙醇彻底洗涤。将合并的滤液和洗涤溶液分成体积大致相等(约 640 ml)的两部分, 分别在 13.75 g, 10 总共 27.5 g 20% 炭载钯上, 用 10 bar 压力的氢气, 在 30°C 氢化 18 h。氢的摄取量为 2.74 l 和 2.41 l (理论值 2 x 2.82 l)。将两个批次的黑色悬浮液过滤, 滤饼各自用 300 ml 乙醇, 总共用 600 ml 乙醇洗涤。将两个批次的滤液和洗涤溶液合并, 并且将溶液分成体积严格相等的两部分。将一部分蒸发(40 °C/10 mbar/4 h), 在真空干燥后得到 33.85 g 淡黄色油状物。将另一部分浓缩到约 150 ml 的体积, 过滤除去一些痕量的炭, 然后蒸发, 在真空干燥后得到 33.13 g 淡黄色油状物。粗制的酸 1 (非对映异构体混合物)的总产量为 66.98 g。经 GC 分析, 该物质含有 84.4% 1a, 1.4% 1c, 8.8% 1b 和 15 1.65% 1d; dr 1a/1b/1c/1d = 87.7 : 9.2 : 1.5 : 1.6。由使用内标的 HPLC 测定为 78.1% 1a 和 7.1% 1b 的试样。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 约 10 (br. s, COOH); 4.15-3.95 (br. m, 1 H); 3.65-3.1 (br. m, 3 H); 2.6 (br. m, 1 H); 2.12 (s, SCH₃); 2.0-1.65 (m, 4 H); 25 1.46 和 1.43 (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu), 1.39 (d, J = 6.5, CH₃)。

b) (*S*)-2-((*1R,2S*)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的形成；与二环己胺的复合物(1a x Cy₂NH)

将定量的 33.5 g 粗制的酸 [1, 由 a) 获得的非对映异构体混合物, 衍生自 112.3 mmol Boc-L-脯氨酸] 溶解在 170 ml 叔丁基甲基醚中。将溶液过滤以除去一些残留的固体(炭), 然后用 23.73 ml 二环己胺 (119 mmol) 处理。将溶液在搅拌下冷却到 0-5°C, 在约 8°C 开始有白色固体沉淀。将悬浮液在 0-5°C 搅拌 3 h。通过在预冷的玻璃过滤漏斗上过滤收集固体, 用 100 ml 预冷的(0-5°C) 叔丁基甲基醚洗涤, 并且干燥(40°C/10 mbar/4 H), 得到 38.55 g (70.8%, 基于 Boc-L-脯氨酸) 的标题化合物(1a x Cy₂NH), 为白色粉末; m.p. 141-142°C; $[\alpha]_D^{20}$ -20.56 (c 1.04, 乙醇)。由 GC 分析得到的该物质的组成为: 44.6% Cy₂NH, 54.1% 1a, 0.33% 1c, 0.69% 1b 和 0.13% 1d; dr 1a/1b/1c/1d = 97.9 : 1.25 : 0.6 : 0.25。由使用内标的 HPLC 测定为 61% 1a (理论值 62.6%) 的试样。手性 HPLC 分析显示, 1a 具有对映异构体纯度(对映体-1a 未检测到)。

15

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.55 (br. s, NH₂⁺); 4.2-4.0 (br. m, 1 H); 3.75-3.2 (br. m, 3 H); 2.87 (m, 1 H); 2.27 (m, 1 H); 2.2-1.1 [m, 总共 39 H, 含 2.12 (s, SCH₃), 1.48 和 1.44, (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu)]。

20 c) (*S*)-2-((*1R,2S*)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1a)的分离和结晶

将定量的 38.5 g 1a x Cy₂NH (衍生自 112.1 mmol Boc-L-脯氨酸) 用 160 ml 叔丁基甲基醚和 160 ml 1M 碳酸钠溶液处理。分离有机相并且用 160 ml 1M 碳酸钠溶液萃取。加入 175 ml 2M 硫酸将合并的水相酸化至 pH 2, 并且将得到的混合物用 175 ml 叔丁基甲基醚萃取三次, 总共使用 525 ml 叔丁基甲基醚。将合并的萃取物用约 90 g 硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发 (40°C/10 mbar/ 0.5 h), 得到 24.16 g 粗制的酸 1a, 为无色粘稠油状物。由使用内标的 HPLC 测定为 95.2% 1a 和 1.2% 1b 的试样。在 rt 将粗制的酸 1a 溶解在 120 ml 己烷中, 并且将溶液在 -20°C 搅拌 16 h。将白色沉淀物在预冷的(-20°C)玻璃过滤漏斗上过滤, 用 60 ml 己烷(在 -20°C 预冷)分批

30

洗涤并且干燥(40°C/10 mbar/2 H), 提供 19.94 g (58.5 %, 基于 Boc-L-脯氨酸)的标题化合物(1a), 为白色晶体; m.p. 64.5-66°C。经 GC 分析, 该物质含有 97.9% 1a, 0.53% 1c, 0.98% 1b 和 0.13% 1d; dr 1a/1b/1c/1d = 98.4 : 1.0 : 0.5 : 0.1。手性 HPLC 分析显示 1a 具有对映异构体纯度(对映体-1a 未检测到)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.15-3.95 (br. m, 1 H); 3.65-3.15 (br. m, 3 H); 2.6 (br. m, 1 H); 2.12 (s, SCH₃); 1.94 (br. m, 3 H); 1.75 (m, 1 H); 1.47 和 1.45 (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu), 1.39 (d, J = 6.5, CH₃)。

实施例 5

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 与(R)-1-苯基-乙胺的复合物 (1a x (PhEt)NH₂)

类似于实施例 4b)中描述的盐形成, 获得(R)-1-苯乙基-铵盐:

将定量的 30.34 g 粗制的酸 1 [非对映异构体混合物, dr 1a/1b/1c/1d = 87.7 : 9.2 : 1.5 : 1.6, 参见实施例 4a), 衍生自 101.7 mmol Boc-L-脯氨酸]溶解在 166.9 ml 庚烷中, 得到略微浑浊的淡绿色溶液。然后由注射器一次注射 12.98 g (105 mmol) (R)-(+)-1-苯基-乙胺, 从而导致温度由 25°C 升高到 35°C。将反应混合物在 rt 搅拌过夜(16 h)。通过过滤分离沉淀的晶体, 用庚烷洗涤并且在 rt 真空干燥, 得到 31.43 g 粗制的 1a 的(R)-1-苯乙基铵盐。通过用异丙醚重结晶纯化粗产物, 得到 27.4 g (63%, 基于 Boc-L-脯氨酸)白色晶体; m.p. 99-100°C。由 GC 分析得出, 该物质含有 97.7 % 1a, 0.9 % 1b, 以及 0.2 和 0.1 % 的少量非对映异构体 1c 和 1d。通过进一步重结晶, 获得分析用的样品, 白色晶体; m.p. 103-104°C; [α]_D²⁰ -22.4 (c 1.04, 乙醇)。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 7.5-7.2 (m, NH₃⁺和 5 个芳族 H); 4.33 (q, J = 6.8, PhCH(Me)); 3.97 (br. m, 1H); 3.50 (br. t, J = 8, 1 H); 3.24 (m, 2 H); 2.45-1.15 [m, 总共 23 H, 含 2.03 (s, SCH₃), 1.58 (d, J = 6.8, PHCH-CH₃), 1.34 (s, tBu), 1.20 (d, J = 6.5, CH₃CH-COO⁻)]。

可以类似于实施例 4c)中的描述进行 1a 的分离和结晶。

实施例 6

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 与二异丙基-
5 胺的复合物(1a x (iPr)₂NH)

类似于实施例 4b)或 5 中描述的盐形成, 获得二异丙基-铵盐:

在 60°C 将定量的 1.10 g 粗制的酸 1 [非对映异构体混合物, 如使用内
标的 HPLC 测定的分析结果为 69.9% 1a 和 8.0% 1b; 参见实施例 4a)]和 370
10 mg (3.62 mmol)二异丙胺溶解在 10 ml 环己烷中。在搅拌的同时让热的溶
液冷却到 rt 过夜。通过过滤收集沉淀的白色晶体, 用环己烷洗涤并且在 rt
真空干燥, 得到 700 mg (68.5%) 1a 的二异丙基铵盐, 为白色晶体; m.p.
125-128 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -26.9 (c 1.98, 乙醇)。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 8.42 (br. s, NH₂⁺); 4.1 (br. s, 1 H); 3.7-3.3 (br. m,
15 3 H); 3.24 (七重峰, J = 6.5, 2 CHMe₂); 2.25 (m, 1 H); 2.15-1.2 [m, 总共 31
H, 含 2.11 (s, SCH₃), 1.46 和 1.44 (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu), 1.26 (d, J =
6.5, 2 CH(CH₃)₂)].

可以类似于实施例 4c)中的描述进行 1a 的分离和结晶。

20

实施例 7

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 与 (R)-1-环己
基-乙胺的复合物 (1a x (CyEt)NH₂)

和

25 (S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯; 与苄基-((R)-1-
苯基-乙基)-胺的复合物 (1a x (Bn)(PhEt)NH)

类似于实施例 4b)、5 和 6 中描述的盐形成, 可以获得相应的(R)-1-环
己基-乙基铵盐或苄基-((R)-1-苯基-乙基)-铵盐。通过向纯的酸(1a)中加入相
应的胺, 获得作为参考例的这些盐, 所述的酸(1a)在氩气下溶于叔丁基甲
30 基醚和庚烷(1:1)的混合物中。在 rt 搅拌 18 h, 得到结晶铵盐, 将其通过过

滤分离, 用庚烷洗涤, 并且真空干燥约 4 h。

a) 获得相应的(*R*)-1-环己基-乙基铵盐, 为白色晶体, 熔点为 132-133 °C;
 $[\alpha]_D^{20}$ -23.2 (c 1.06, 乙醇)。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 7.29 (br. s, NH₃⁺); 4.0 (br. m, 1 H); 3.55 (br. t, J = 8, 1 H); 3.4-3.2 (m, 2 H); 3.06 (qui, J = 6, 1 H); 2.4-1.0 [m, 总共 42 H, 含 2.09 (s, SCH₃), 1.43 (s, tBu), 1.35 (d, J = 7, 1 CH₃), 1.27 (d, J = 7, 1 CH₃)]。

b) 获得相应的苄基-((*R*)-1-苯基-乙基)-铵盐, 为白色晶体, 熔点为 71-73 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -5.1 (c 1.09, 乙醇)。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 7.4-7.2 (m, 10 个芳族 H); 6.97 (br. s, NH₂⁺); 3.99 (q, J = 5.5, 1 H); 3.90 (q, J = 7, 1 H); 3.75 和 3.65 (AB, J = 13; PhCH₂-); 3.65-3.15 (br m, 3 H); 2.47 (m, 1 H); 2.11 (s, SCH₃); 2.0-1.25 [m, 总共 19 H, 含 1.46 (s, tBu), 1.36 (d, J = 7, 1 CH₃)]。

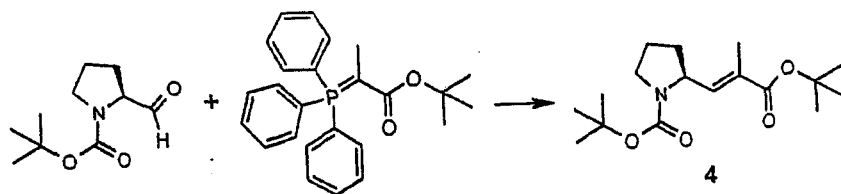
15

可以类似于实施例 4c) 中的描述进行 1a 的分离和结晶。

反应程序 B)

实施例 8

20 (S)-2-(2-叔丁氧羰基-丙烯基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(4)的合成 (采用预制的维蒂希内鎏盐的合成)



25

a) 可以根据在“Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S.R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guerin, *J. Org. Chem.*, 66, 2001, 5427”或“P.L. Stotter, K.A. Hill, *Tetrahedron Lett.*, 16, 1975, 1679”中描述的合成方

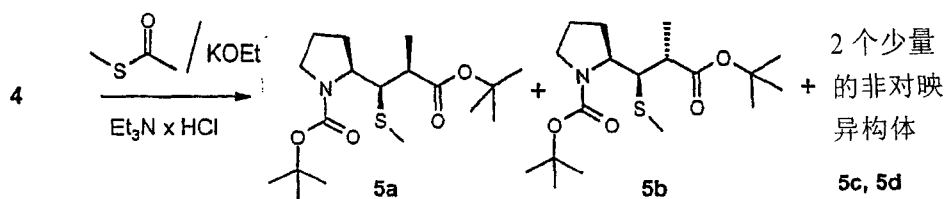
法，获得维蒂希内鎧盐((2-三苯基亚正磷基)-丙酸叔丁酯)。

b) 在氩气下，在搅拌的同时将定量的 56.0 g (2-三苯基亚正磷基)-丙酸叔丁酯(143.4 mmol)悬浮在 160 ml 叔丁基甲基醚中。滴加 21.0 g Boc-L-脯氨酸(105.4 mmol)在 50 ml 叔丁基甲基醚中的溶液。将淡黄色悬浮液在 50°C 搅拌 3.5 h。转化完成后，用二氯甲烷将悬浮液转移到 1 l 圆底烧瓶中。通过蒸发和最后的真空干燥 (0.1 mbar/rt/15 min)除去溶剂。残余物置于 400 ml 庚烷中，将得到的淡黄色悬浮液在 rt 搅拌 30 min，并且通过在约 20 g decalite speed plus (硅藻土助滤剂)上过滤，除去氧化三苯磷的白色沉淀物。过滤残余物用 50 ml 庚烷洗涤三次，总共使用 150 ml 庚烷，并且蒸发合并的滤液和洗涤溶液。将残余物干燥(0.1 mbar/rt/2 H)，得到 34.4 g 粗产物。经 GC 分析，该物质含有 5.5% (Z)-4, 91.7% (E)-4 和 1.8% 三苯磷。将粗产物溶解在约 20 ml 己烷/乙酸乙酯 (9:1 混合物)中，并且使用约 0.5 bar 的压力在 150 g 硅胶上快速过滤。用约 2 l 己烷/乙酸乙酯的 9:1 混合物洗脱产物。蒸发得到作为过滤产物的 32.4 g (98.7%，基于 Boc-L-脯氨酸)标题化合物(4)，为淡的带黄色的油状物。经 GC 分析，该物质含有 5.6% (Z)-4, 92.8% (E)-4 和 1.4% 三苯磷；*E/Z* = 94:6。经手性 HPLC 分析，该物质含有 0.05% (*R,E*)-4 和 99.95% (*S,E*)-4；*ee* = 99.9%。

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 6.5 (br. d, *J* = 7, (*E*)-4 的乙烯基 H); 5.75 和 5.95 (2 br. s, 2 个(*Z*)-4 旋转异构体的乙烯基 H); 4.65-4.35 (br. m, 1 H); 3.6-3.35 (br. m, 2 H); 2.15 (m, 1H); 2.0-1.3 (m, 总共 24 H, 含 1.48 (s, tBu), 1.41 (br. s, tBu)]。

25 实施例 9

混和有(S)-2-((1*R*,2*R*)-2-叔丁氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5b)以及部分构型未确定的另外的两种(S)-2-(2-叔丁氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯非对映异构体(5c 和 5d)的(S)-2-((1*R*,2*S*)-2-叔丁氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5a)的合成



在氩气下，在搅拌下将 54.6 g S-甲基硫代乙酸酯 (606 mmol)溶解在 310 ml 四氢呋喃中。借助玻璃漏斗，向澄清的无色溶液中一次性加入黄色

5 固体形式的 50.4 g 乙醇钾 (599 mmol)。用 50 ml 四氢呋喃冲洗漏斗。将悬浮液在 rt 再搅拌 4 h。在总反应时间为 5 h 后，一次性加入 41.3 g 三乙胺盐酸盐，然后滴加 31.1 g (S)-2-(2-叔丁氧羰基-丙烯基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100 mmol, 参见实施例 8)在 160 ml 四氢呋喃中的溶液。将黄色悬浮液在 rt 搅拌 22 h。22 h 后，向反应混合物中加入 120 ml 乙酸乙酯和 350 ml

10 5M 氯化铵溶液。将该两相体系在 rt 搅拌 10 min，然后转移到分液漏斗并且分离各相。水相用 100 ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用约 40 g 硫酸钠干燥，过滤并且蒸发，得到 37.7 g 粗产物。经 GC 分析，该物质含有 1.3% (Z)-4, 3.3% (E)-4, 81.8% 5a, 2.0% 5c 和 9.5% 共洗脱的 5b 和 5d。将粗产物溶解在 20 ml 己烷/乙酸乙酯 (9:1 混合物)中，并且使用约 0.5 bar 的压

15 力在 100 g 硅胶上快速过滤。用约 2 l 己烷/乙酸乙酯的 9:1 混合物洗脱产物。蒸发并且干燥(0.1 mbar/rt/2 h)，得到作为过滤产物的 35.5 g 标题产物 5 (99%，基于 Boc-L-脯氨酸)，为澄清的黄色油状物。经 GC 分析，该物质由 1.3% (Z)-4, 2.6% (E)-4, 82.5% 5a, 2.2% 5c, 7.5% 5b 和 2.2% 5d 组成；dr 5a/5b/5c/5d = 87.4. 8.0 : 2.3 : 2.3。

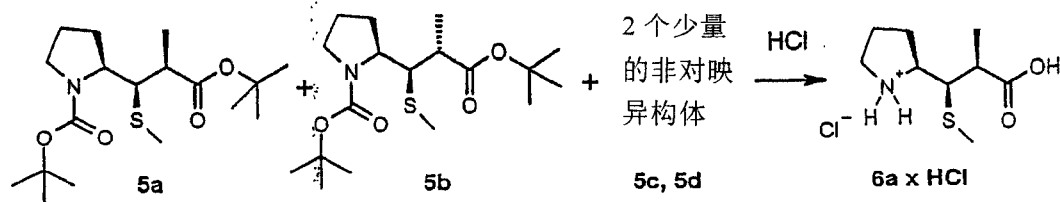
20

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 4.2-3.1 (br. m, 4 H); 2.45 (m, 1 H); 2.3-1.15 (m, 总共 28 H, 含 2.11 (s, SCH₃), 1.48 和 1.46 (2 s, 2 个旋转异构体的 tBu), 1.29 (br. d, J = 6.5, CH₃)].

25

实施例 10

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷鎓氯化物 (6a x HCl)的合成

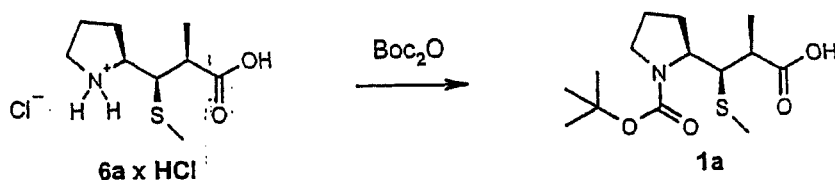


在氩气下，在搅拌的同时将定量的 33.5 g (S)-2-(2-叔丁氧羰基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(**5**, 93.3 mmol, 获自实施例 9; 非对映异构体混合物, **5a/5b/5c/5d** = 87.4 : 8.0 : 2.3 : 2.3)溶解在 185 ml 的 4.44M 无水盐酸的乙酸乙酯(821 mmol)溶液中。将溶液在 rt 搅拌 30 min, 然后加入晶种, 开始结晶。将悬浮液在 rt 搅拌 2 h, 在 0°C 搅拌 2 h。将沉淀物通过过滤分离, 用 10 ml 冷乙酸乙酯(0°C)洗涤两次, 总共使用 20 ml 乙酸乙酯, 并且在 rt 真空干燥(0.1 mbar)约 18 h, 得到 15.5 g (69%, 基于 **5**)的标题化合物 (**1a x HCl**), 为白色晶体; m.p. 169-170°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.5 (br. s, COOH); 9.9 和 8.9 (2 br. s, NH_2^+); 3.57 (q, $J = 6.7$, 1 H); 3.34 (dxd, $J = 9$ 和 4.5, 1 H); 3.21 (m, 2 H); 2.86 (m, 1 H); 2.25 (m, 1 H); 2.19; (s, SCH_3); 2.0-1.65 (m, 3 H); 1.15 (d, $J = 6.9$, CH_3).

实施例 11

(S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(**1a**)的合成



在氩气下，在搅拌的同时将定量的 15.2 g (S)-2-((1R,2S)-2-羧基-1-甲硫基-丙基)-吡咯烷鎓氯化物 (**6a x HCl**, 63.4 mmol, 获自实施例 10)悬浮在 280 ml 二噁烷中。加入 9.4 g 碳酸钠 (89 mmol)在 205 ml 去离子水中的溶液。在加入近一半体积时, 形成澄清的溶液, 其在加入完成后变成乳状

溶液。然后加入 17.3 g 二碳酸二叔丁酯 (79.3 mmol), 并且将略微混浊的溶液在 rt 搅拌 5.5 h。加入 100 ml 叔丁基甲基醚/庚烷的 1:1 混合物, 进行处理, 并且分离两相。蒸发有机相, 得到 4.4 g 无色油状物, 经 TLC 和 HPLC 证实含有产物。将水相用 150 ml 叔丁基甲基醚覆盖并且在搅拌下用 57.5 ml 2N 盐酸酸化到 pH 2。在相分离后, 水相用 40 ml 叔丁基甲基醚萃取三次, 总共使用 120 ml 叔丁基甲基醚。将合并的有机相用 40 ml 饱和氯化钠溶液洗涤两次, 总共使用 80 ml 饱和氯化钠溶液, 用约 40 g 硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发。将残余物置于少量二氯甲烷中并且与如上获得的 4.4 g 物质合并。蒸发溶液, 将残余物在 70°C 的温度真空(0.1 mbar)干燥 2 h, 得到 21.5 g 粗产物, 为稠的无色油状物。经 GC 分析, 该物质由 96.0% 1a, 0.35% 1c, 0.43% 1b 和 0.17% 1d 组成; dr 1a/1b/1c/1d = 99.0 : 0.5 : 0.4 : 0.1。使用内标的 HPLC 分析显示为 85.0 w% 1a 的试样。为了结晶, 将粗制物质溶解在 60 ml 70°的庚烷中。搅拌澄清溶液, 并且让其冷却到 rt, 在约 20 min 后开始结晶。将悬浮液在 0°C 搅拌 3h, 并且将得到的稠的悬浮液置于 4°C 的冰箱中 24 h, 最后在-18°C 冷冻 72 h。将沉淀物通过过滤分离, 用 10 ml 冷的庚烷洗涤两次, 总共使用 20 ml 冷的庚烷, 并且在 rt 真空(0.1 mbar)干燥 2h, 得到作为第一次收获产物的 15.6 g (81%)的 1a, 为白色晶体; m.p. 71-72°C。经 GC 分析, 该物质由 98.9% 1a, 0.25% 1c, 0.04% 1b 和 0.00 % 1d 组成; dr 1a/1b/1c/1d = 99.7 : 0.05 : 0.25 : 0.0。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 约 10 (br. s, COOH); 4.15-3.95 (br. m, 1 H); 3.65-3.1 (br. m, 3 H); 2.6 (br. m, 1 H); 2.12 (s, SCH_3); 2.0-1.65 (br. m, 4 H); 1.46 (br. s, tBu), 1.39 (br. d, $J = 6.5$, CH_3)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (303.42)的微量分析计算值: C 55.42, H 8.30, N 4.62, S 10.57;

25 实测: C 55.34/55.25, H 7.88/7.88, N 4.64/4.64, S 10.56/10.59。

在圆底烧瓶中将来自母液(4.3 g, 无色油状物)的残余物溶解在 9 ml 70°的庚烷中, 让溶液冷却到 rt。加入来自第一次收获的晶种, 并且将烧瓶在-18°的冰箱中放置 48 h。如上所述过滤并且干燥, 得到作为第二次收获产物的 1.04 g (5.4%)的 1a, 为白色晶体; m.p. 70-71°C。经 GC 分析, 该物

30

质由 98.2% 1a, 0.60% 1c, 0.13% 1b 和 0.10 % 1d 组成; dr 1a/1b/1c/1d = 99.2 : 0.1 : 0.6 : 0.1。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 与第一次收获的物质 $^1\text{H-NMR}$ 一致。

5 总产量: 16.64 g 1a (86.5%)