

一种 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法

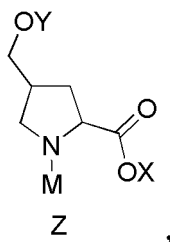
本申请要求于 2013 年 6 月 26 日提交中国专利局、申请号为 201310261857.4、发明名称为“一种 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法”的中国专利申请，于 2013 年 11 月 19 日提交中国专利局、申请号为 201310580894.1、发明名称为“一种 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法”的中国专利申请，以及于 2014 年 6 月 10 日提交中国专利局、申请号为 201410255311.2、发明名称为“一种 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法”的中国专利申请的三项优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

10 本发明涉及医药合成领域，具体涉及一种 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法。

背景技术

具有下列式 Z 结构的化合物为医药合成领域的常见中间体：



其中 Y 为氢，C₁~C₆ 烷基；

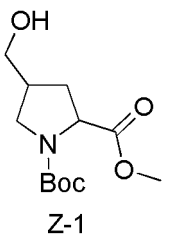
15 M 为氢或氮的保护基；

X 为氢或羧基的保护基。

但是目前该类化合物的通常制备方法比较少，并且多数反应收率不高，反应原料不易制得。

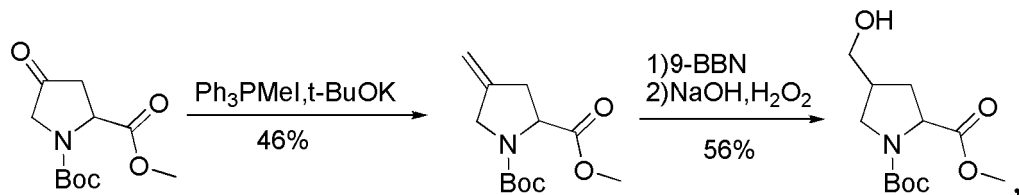
例如当 Y 为氢，M 为叔丁氧羰基 (Boc)，X 为甲基时，Z 为具有下列结构

20 Z-1 结构的化合物：



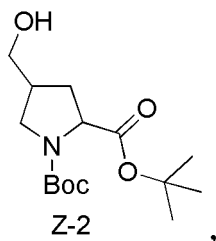
申请号为 WO2009118759 的 PCT 专利申请公布了其制备方法，相应的制备方法可以总结如下：

-2-



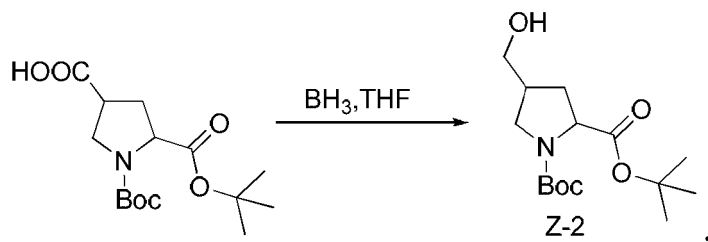
其中 9-BBN 为 9-硼二环[3.3.1]壬烷, 该方法第一步收率仅为 46%, 第二步反应收率仅为 56%。

当 Y 为氢, M 为叔丁氧羰基 (Boc), X 为叔丁基时, 该化合物结构式如下:



5

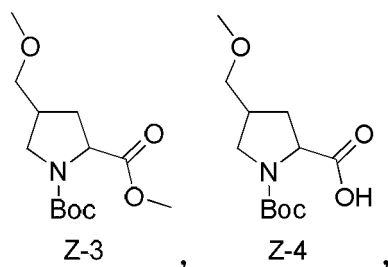
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, (12), 3771-3773, 2011 和专利申请号为 WO2004039367 的 PCT 专利申请均公布了该化合物的制备方法, 制备方法相同, 该制备方法可总结如下:



10

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, (12), 3771-3773, 2011 公布的该制备方法, 收率仅为 41%, 而 WO2004039367 中公布的方法收率仅为 27%。

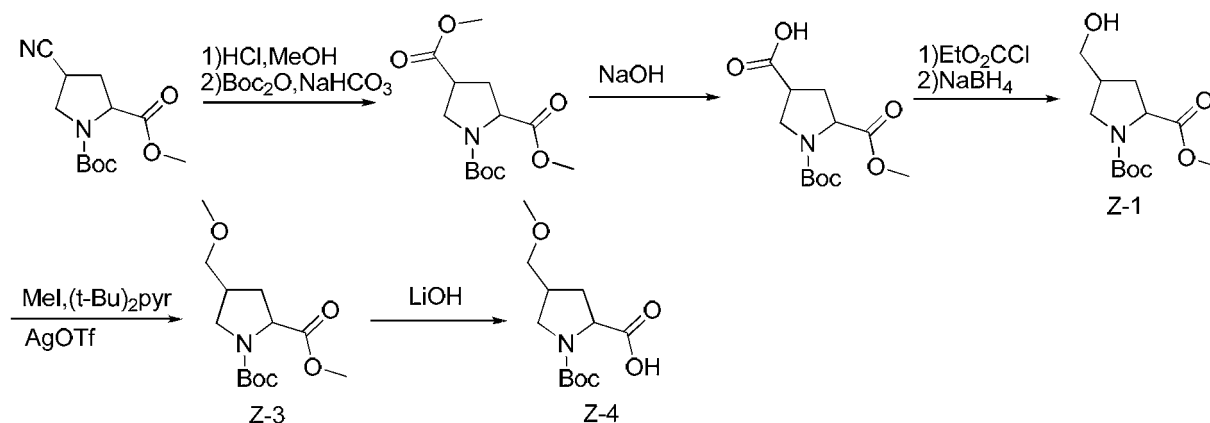
当 Y 为甲基, M 为叔丁氧羰基, X 为甲基时, 该化合物结构如式 Z-3; 当 Y 为甲基, M 为叔丁氧羰基 (Boc), X 为氢时, 该化合物结构如式 Z-4:



15

专利申请号为 WO 2012068234 的 PCT 专利申请(876 页)公布了上述两个化合物的制备方法, 如下:

—3—

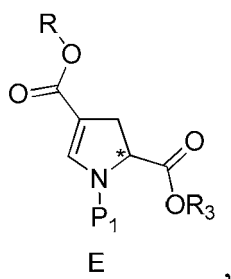


并且以上合成路线均难以工业化，比如要使用 9-BBN,或硼烷或氰化钠等剧毒品，并且操作困难，因此需要提供新的方法来制备具有结构 Z 的化合物。

发明内容

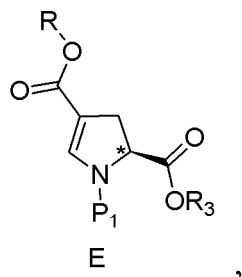
5 本发明提供了如下技术方案：

一种具有如下式 E 结构的化合物，



其中*代表该位置为手性中心，例如，E 化合物标有*的碳可以为单一的 R 构型，也可以为单一的 S 构型，同时 E 化合物也可以是 R 构型与 S 构型的混合物形式；

10 优选地，式 E 化合物具有下列构型：



R 为 R₁ 或 R₂, R₁ 为 C₁~C₆ 烷基，苄基，对甲氧基苄基，对硝基苄基；R₂ 为氢；

15 R₃ 为羧基的保护基；

-4-

P_1 为氮上的保护基。

具体的：

R_1 为甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基；

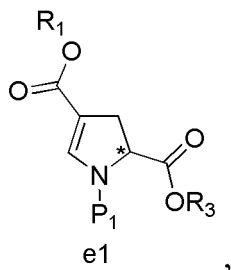
5 R_3 为正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基，苄基，三苯基甲基，对甲氧基苄基，对硝基苄基；

P_1 为乙酰基，三氟乙酰基，烯丙氧羰基，叔丁氧羰基 (Boc)，三甲基硅烷基 (TMS)，叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)，苯甲酰基，三苯甲基，对甲氧基苄基，苄氧羰基 (Cbz)，对甲氧基苄氧羰基 (Moz)，对硝基苄基，间硝基苄基，
10 对氯苄基，间氯苄基，对溴苄基，间溴苄基，苄基。

优选地， R_1 为 $C_1 \sim C_6$ 烷基； R_3 为叔丁基，苄基，对甲氧基苄基或对硝基苄基； P_1 为叔丁氧羰基，对甲氧基苄基或苄氧羰基。

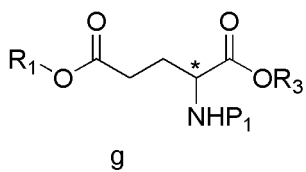
更优选地， R_1 为甲基； R_3 为叔丁基或苄基； P_1 为叔丁氧羰基。

15 另一方面，当 R 为 R_1 时，式 E 化合物用结构 e1 表示，



R_1 ， R_3 和 P_1 的定义与前文定义相同。

该式 e1 化合物由具有下列式 g 结构的化合物与甲酸混酸酐或甲酸酯进行关环反应制备得到，



20

其中 R_3 ， R_1 和 P_1 的定义与上述定义相同。

该关环反应是在可脱去 α -H 的强碱存在进行的；

进一步的，该关环反应还包括加入酸的步骤，加入酸后能够提高反应收率；

—5—

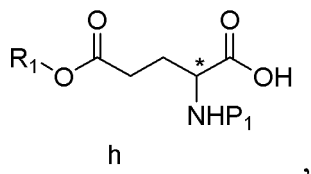
所述的甲酸混酸酐可以为甲酸甲酸酐, 甲酸乙酸酐, 甲酸特戊酸酐或甲酸苯甲酸酐;

所述甲酸酯可以为甲酸甲酯, 甲酸乙酯, 甲酸丙酯, 甲酸异丙酯;

所述强碱可以为六甲基二硅基胺基锂, 二异丙基胺基锂, 正丁基锂, 钠氢, 5 醇钠或醇钾, 其中醇钠优选自为甲醇钠、乙醇钠、异丙醇钠, 醇钾优选自甲醇钾、乙醇钾、异丙醇钾;

所述酸可以为三氟乙酸或醋酸。

所述的式 g 化合物由下列的式 h 化合物与 $(R_3CO)_2$ 或 R_3X 在碱作用下进行 10 反应制备得到,

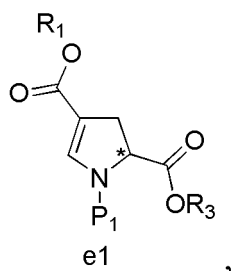


其中 R_1 , R_3 和 P_1 的定义与上述定义相同, X 为卤素, 优选为 Br, Cl。

所述的碱可以为 4-二甲氨基吡啶 (DMAP), 三乙胺, 吡啶, 四甲基胍, 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一烯-7 (DBU), 碳酸钠, 碳酸钾或碳酸锂。

15 该反应优选溶剂为 R_3OH , DMF, THF 或乙腈。

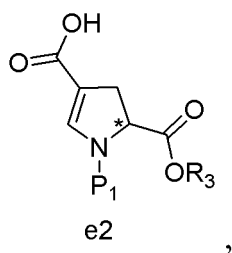
R 为 R_1 时, 该式 E 化合物用下列结构 e1 表示:



其中 R_1 , R_3 和 P_1 的定义与上述定义相同。

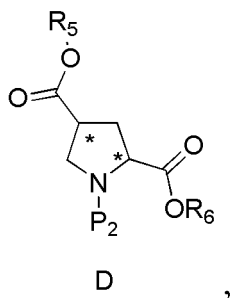
当 R 为 R_2 (氢) 时, 该式 E 化合物用下列结构 e2 表示,

—6—



此时，e1 经水解反应得到 e2，所述水解反应可选试剂为碱金属碱，例如氢氧化锂，氢氧化钠，氢氧化钾等。

5 另一方面，所述的式 E 化合物经催化加氢反应还原得到下列式 D 结构的化合物，



其中：

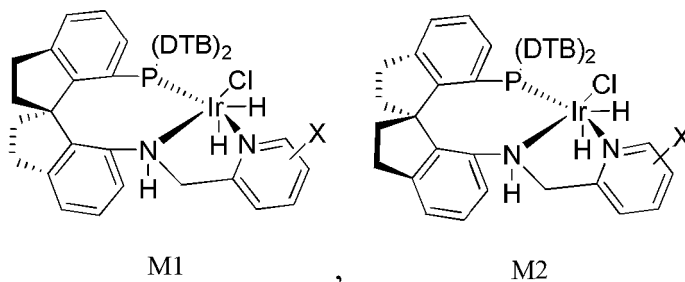
R_5 为氢， $C_1 \sim C_6$ 烷基，具体的 $C_1 \sim C_6$ 烷基为甲基，乙基，正丙基，异丙基，
10 正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基；

R_6 为氢，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基；

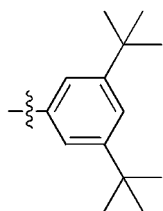
P_2 为氢，乙酰基，三氟乙酰基，烯丙氧羰基，叔丁氧羰基 (Boc)，三甲基硅烷基 (TMS)，叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)，苯甲酰基。

该催化加氢反应催化剂可以为钨碳，氧化钨，钨镍；或者也可以选用手
15 性催化剂；

所述的手性催化剂可以为下列 (M1) 或 (M2) 结构化合物，



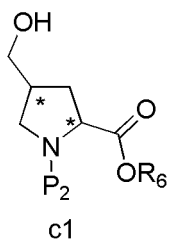
-7-



其中 DTB 为:

X 为 C₁~C₄ 烷基。

进一步地, 所述的式 D 化合物经羰基还原反应得到下列式 c1 化合物,

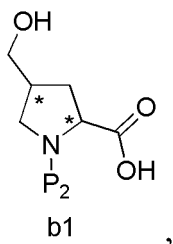


其中 R₆ 和 P₂ 的定义与上述定义相同。

该羰基还原反应所选还原试剂可以为三丁基氢化锡, 三苯基氢化锡, 三乙基硅烷, 三氯甲硅烷; 硼氢化钠, 三甲氧基硼氢化钠, 三仲丁基硼氢化锂, 三仲丁基硼氢化钾, 三乙基硼氢化锂, 二异丁基氢化铝 (DIBAH), 二氢双 (2-甲氧基乙氧基) 铝酸钠(红铝), 并且当式 D 化合物的 R₅ 为氢时, 可在反应中先加入氯甲酸烷基酯, 生成混酐, 活化羧酸, 使之较温和的条件下就可还原为醇, 减少反应杂质, 例如加入 ClCOOEt 或 ClCOOMe 等。

利用上述两步还原反应将式 E 化合物还原为式 c1 化合物, 当式 E 化合物为单一构型的手性化合物时, 生成的式 c1 化合物不会产生消旋现象, 并且得到的式 c1 化合物为顺式构型。

进一步地, 所述的式 c1 化合物经脱羧酸保护基反应对应的可以得到具有下列式 b1 结构的化合物,

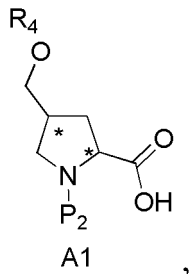


其中 P₁ 和 P₂ 的定义与上述定义相同。

—8—

该脱羧基保护基反应可选的反应试剂为甲酸，三氟乙酸，盐酸，醋酸，对甲苯磺酸等。

所述的式 b1 经烷基化反应对应的得到具有下列式 A1 结构的化合物，



5 其中 R₄ 为 C₁~C₆ 的烷基；

该烷基化反应所使用的试剂可以选自碘甲烷，溴乙烷，硫酸二甲酯，硫酸二乙酯，甲磺酸甲酯，对甲苯磺酸甲酯，三氟甲磺酸甲酯，草酸二甲酯或羧酸甲酯等。

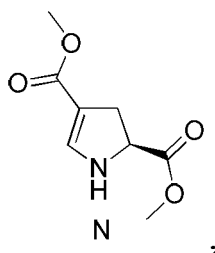
10 为提高醇的亲核性 (b1 或 b2 化合物中的烷羟基)，可用强碱 (金属钠，氢钠或正丁基锂等) 处理醇得到相应的醇钠或醇锂盐，在季胺盐，聚乙二醇等相转移催化剂的作用下，与烷基化试剂反应。

当所述的式 c1 为单一构型的手性化合物时，经脱羧基保护基、烷基化步骤得到的相应的式 A1 不会产生消旋现象。

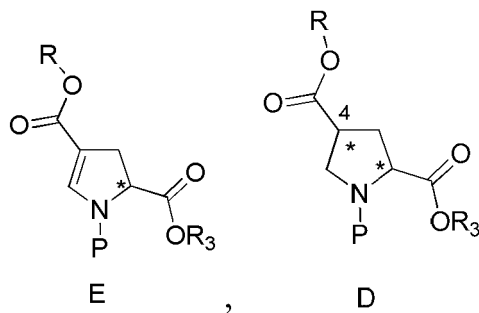
15 或者，进一步地，所述的式 c1 化合物直接经烷基化得到相应的式 A1 结构的化合物。

当所述的式 c1 化合物 2-位为手性时，直接经烷基化得到的式 A1 化合物在 2-位羧基位会产生消旋现象。

20 本发明中给出的 2-羧酸吡咯烷衍生物的制备方法，具有的有益效果为：本领域的技术人员知晓如果将烯烃双键用催化氢化的方法进行还原得到的产物为消旋混合物，与本发明结构相似的下列式 N 化合物为已知化合物，当对该化合物进行催化氢化时得到的产物为 4-位消旋的产物 (见对比实施例 1)：



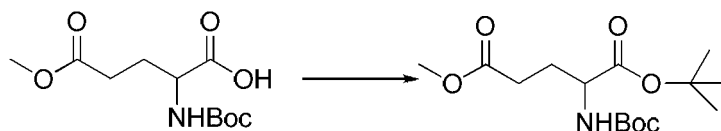
而本发明所提供的具有下列式 E 结构的化合物, 当 E 化合物为单一构型手性化合物时, 对其烯烃双键进行催化氢化, 得到的式 D 化合物为顺式构型, 这在公知常识中没有明确的记载, 因此本发明所提供的式 E 化合物取得了预想不到的技术效果,



并且本发明所使用原料价格便宜, 所述反应操作均很简单方便, 反应条件温和, 大幅度的降低了此类化合物的生产成本。

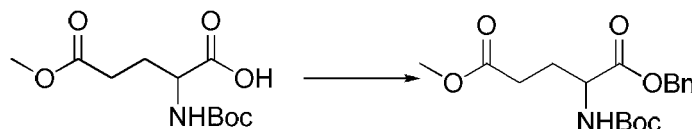
具体实施方式

实施例 1: 1-叔丁基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸的制备

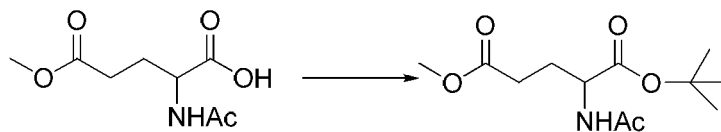


于一 100ml 单口瓶中加入 5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸的制备(7.8g, 24.6mmol), 二碳酸二叔丁酯 (5.9g, 27mmol), 4-二甲氨基吡啶(0.9g, 7.38mmol) 和 30ml 叔丁醇, 25℃下搅拌过夜, 蒸干溶剂, 过柱分离, 得到白色固体 1-叔丁基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸 7.17g, 收率为 91.9%。

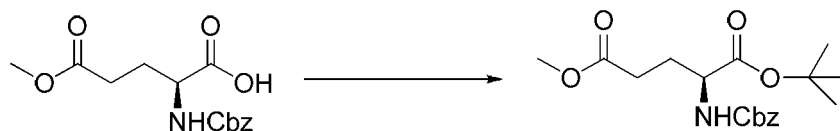
实施例 2: 1-苄基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸的制备



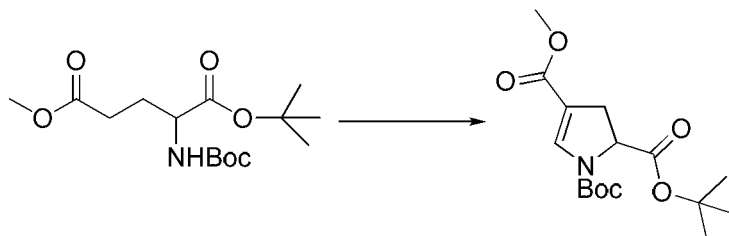
于一 100ml 单口瓶中加入 5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸的制备(7.8g, 24.6mmol), 二苄基碳酸酯 (6.86g, 27mmol), 三乙胺(0.75g, 7.4mmol)和 30ml 甲醇, 30℃下搅拌过夜, 蒸干溶剂, 过柱分离, 得到白色固体 1-苄基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸 7.1g, 收率为 82.3%。

实施例 3: 1-叔丁基-5-甲基-2-乙酰氨基戊二酸的制备

按照实施例 1 的方法同法操作取 5-甲基-2-乙酰氨基戊二酸 5g, 得到 1-叔丁基-5-甲基-2-乙酰氨基戊二酸 5.5g, 收率为 86.6%。

实施例 4: (S)-1-叔丁基-5-甲基-2-苄氧羰基氨基戊二酸的制备

按照实施例 1 的方法同法操作取 5-甲基-2-苄氧羰基氨基戊二酸 2.95g, 得到 (S)-1-叔丁基-5-甲基-2-苄氧羰基氨基戊二酸 3.5g, 收率为 99%。

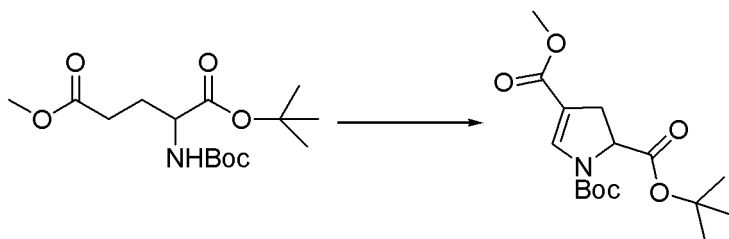
实施例 5: N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备

于一 250ml 三口瓶中, 氮气保护下, 加入 60ml 六甲基二硅基胺基锂(7.6g, 45.4mmol), 冷却至-78℃, 滴加 1-叔丁基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸(8.0g, 25.2mmol)的 20ml 四氢呋喃溶液, 滴毕, 维持-78℃搅拌 1 小时, 缓慢滴加甲酸乙酸酐四氢呋喃溶液 20ml (2M, 40mmol), 维持内温不超过-70℃, 滴毕, 维持-78℃搅拌 3 小时, 后升至 5℃, 加入 4.0ml 醋酸和 30ml 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶, 得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷, 冷却至 5℃, 滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol), 滴毕, 升至 25℃搅拌 4 小时, 浓缩, 柱层析纯化, 得到白色固体 N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 6.8g, 收率为 82.9%。

- 11 -

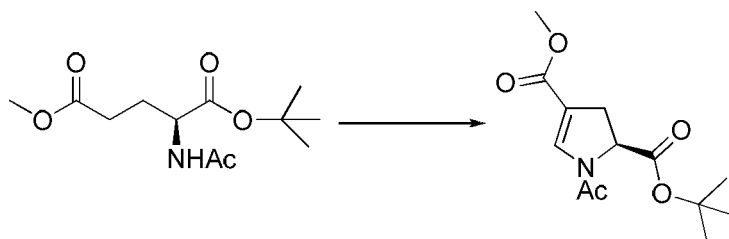
^1H NMR (400Mz, CDCl_3): $\delta=1.48-1.49$ (m, 18H), $\delta=2.80-2.87$ (m, 1H), $\delta=3.15-3.28$ (m, 1H), $\delta=4.56-4.67$ (m, 1H), $\delta=7.42-7.58$ (d, 1H)。

5 实施例 6: N-苄氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



于一 250ml 三口瓶中, 氮气保护下, 加入 60ml 六甲基二硅基胺基锂(7.6g, 45.4mmol), 冷却至 -78°C , 滴加 1-叔丁基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸(8.8g, 27.8mmol)的 20ml 四氢呋喃溶液, 滴毕, 维持 -78°C 搅拌 1 小时, 缓慢滴加甲酸
 10 乙酸混酐四氢呋喃溶液 20ml (2M, 40mmol), 维持内温不超过 -70°C , 滴毕, 维持 -78°C 搅拌 3 小时, 后升至 5°C , 加入 4.0ml 醋酸和 30ml 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶, 得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯
 15 甲烷, 冷却至 5°C , 滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol), 滴毕, 升至 25°C 搅拌 4 小时, 浓缩, 加入水 40ml, 用二氯甲烷萃取 ($3\times 50\text{ml}$), 得到白色固体 N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 8.7g, 收率为 95.7%。

实施例 7: (S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



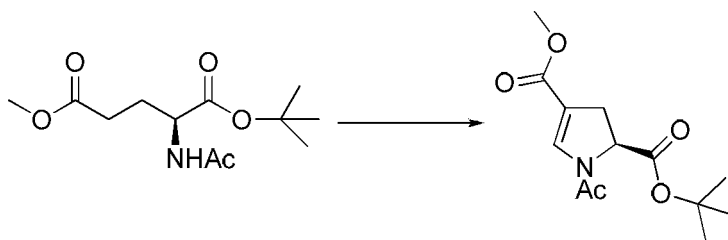
于一 250ml 三口瓶中, 氮气保护下, 加入正丁基锂己烷溶液 25ml(1.6M, 40mmol), 冷却至 -78°C , 滴加(S)-1-叔丁基-5-甲基-2-乙酰氨基戊二酸(6.5g, 25.1mmol)的 20ml 四氢呋喃溶液, 滴毕, 维持 -78°C 搅拌 1 小时, 缓慢滴加甲酸
 20 特戊酸混酐四氢呋喃溶液 20ml (2M, 40mmol), 维持内温不超过 -70°C , 滴毕, 维持 -78°C 搅拌 3 小时, 后升至 5°C , 加入 4.0ml 醋酸和 30ml 水淬灭反应, 乙酸

-12-

乙酯萃取，硫酸镁干燥，过滤，脱溶，得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷，冷却至 5℃，滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol)，滴毕，升至 25℃搅拌 4 小时，浓缩，柱层析纯化，得到白色固体(S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 5.7g, 收率为 84.4%。

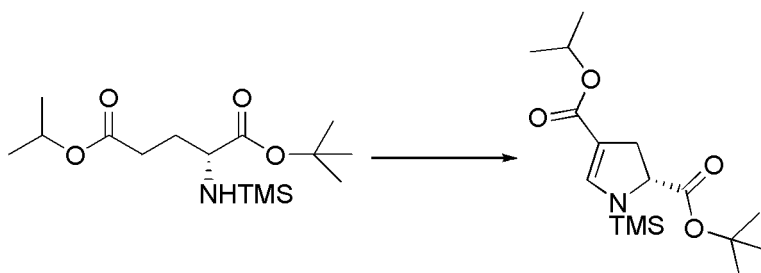
5

实施例 7-2: (S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



于一 250ml 三口瓶中，氮气保护下，加入正丁基锂己烷溶液 25ml(1.6M, 40mmol)，冷却至 -78℃，滴加(S)-1-叔丁基-5-甲基-2-乙酰氨基戊二酸(6.5g, 25.1mmol)的 20ml 四氢呋喃溶液，滴毕，维持 -78℃ 搅拌 1 小时，缓慢滴加甲酸特戊酸混酐四氢呋喃溶液 20ml (2M, 40mmol)，维持内温不超过 -70℃，滴毕，维持 -78℃ 搅拌 3 小时，后升至 5℃，加入 4.0ml 醋酸和 30ml 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，硫酸镁干燥，过滤，脱溶，得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷，冷却至 5℃，滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol)，滴毕，升至 25℃ 搅拌 4 小时，浓缩，加入水 40ml，用二氯甲烷萃取 (3×50ml)，得到白色固体(S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 6.1g, 收率为 90.5%。

实施例 8: (R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-异丙氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



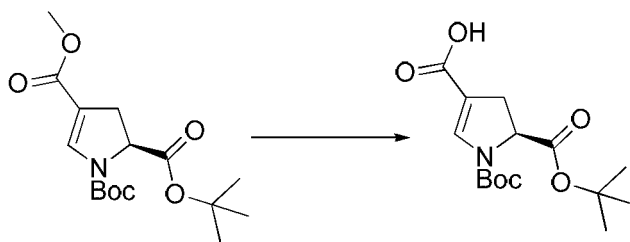
于一 250ml 三口瓶中，氮气保护下，加入二异丙基胺基锂(3.0g, 28mmol)，

-13-

冷却至-78℃，滴加(R)-1-叔丁基-5-异丙基-2-三甲基硅烷基氨基戊二酸(4.8g, 15.1mmol) (按照实施例1的方法制备得到)的15ml四氢呋喃溶液，滴毕，维持-78℃搅拌1.5小时，缓慢滴加甲酸乙酸混酐四氢呋喃溶液12ml(2M, 24mmol)，滴加过程中维持内温不超过-70℃，滴毕，维持-78℃搅拌4小时，后升至5℃，加入3.0ml醋酸和20ml水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，硫酸镁干燥，过滤，脱溶，得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷，冷却至5℃，滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol)，滴毕，升至25℃搅拌4小时，浓缩，柱层析纯化，得到白色固体(R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-异丙氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 3.74g, 收率为75.6%。

10

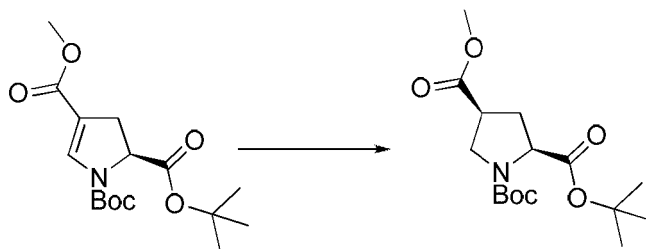
实施例9: (S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



于一100ml单口瓶中加入(S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(3.2g, 10mmol)(按照实施例5的方法制备得到)，LiOH(0.63g, 15mmol)，15ml水和15mlTHF，于25℃下搅拌过夜，乙酸乙酯萃取掉有机杂质，水相调PH=3，乙酸乙酯萃(3×15ml)取，硫酸镁干燥，过滤，脱溶，得到泡沫状白色固体(S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基-2,3-二氢-1H-吡咯 3.10g, 收率为100%。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3): $\delta=1.49-1.53$ (m, 18H), $\delta=2.83-2.86$ (m, 1H), $\delta=3.16-3.29$ (m, 1H), $\delta=4.59-4.70$ (m, 1H), $\delta=7.54-7.72$ (d, 1H)。

实施例10: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备

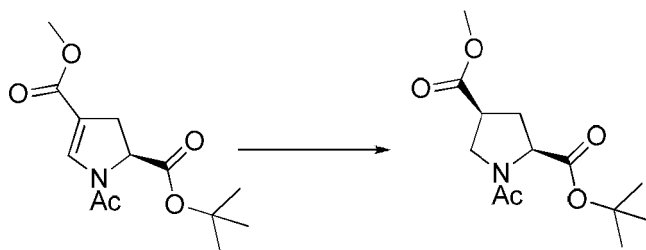


-14-

于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(3.27g, 10mmol)(按照实施例 5 的方法制备得到), 10%湿 Pd/C (0.7g, 30%), 1 滴醋酸和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 3.3g, 收率 100%, ee 99%。

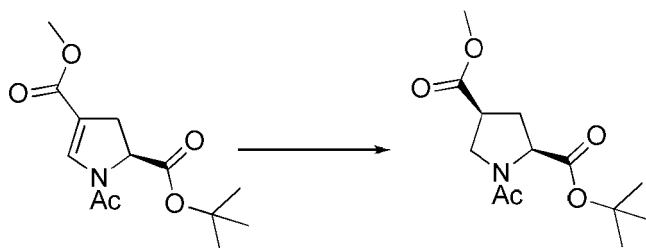
^1H NMR (400Mz, CDCl_3): $\delta=1.42-1.45$ (m, 18H), $\delta=2.26-2.34$ (m, 1H), $\delta=2.46-2.51$ (m, 1H), $\delta=3.00-3.07$ (m, 1H), $\delta=3.69$ (s, 3H), $\delta=3.69-3.86$ (m, 1H), $\delta=4.12-4.20$ (m, 1H)。

10 实施例 11: (2S,4S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备



于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(2.7g, 10mmol), 10%湿 Pd/C (0.7g, 30%), 1 滴醋酸和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 2.7g, 收率 100%, ee 97.5%。

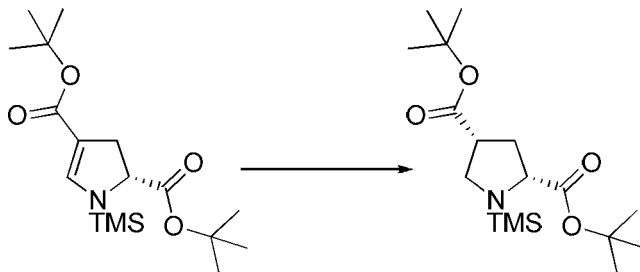
15 实施例 11-2: (2S,4S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备



20 于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(2.7g, 10mmol), 兰尼镍 0.3g, 醋酸一滴和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基

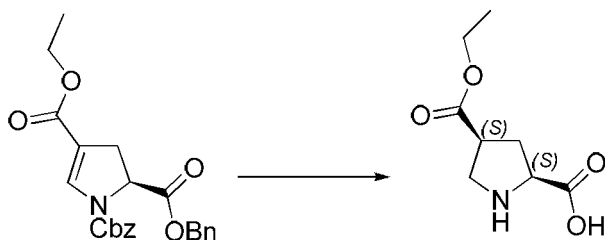
吡咯烷 2.7g, 收率 100%, ee 97.6%。

实施例 12: (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2,4-二叔丁氧羰基吡咯烷的制备



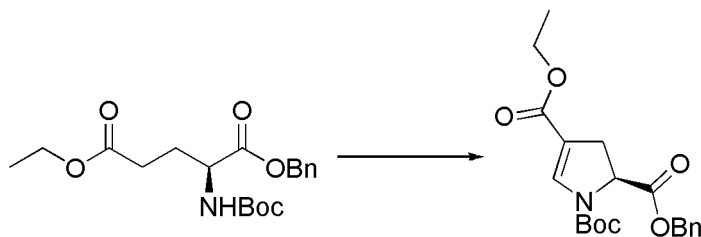
- 5 于一 100ml 单口瓶中加入(R)-N-三甲基硅烷基-2, 4-二叔丁氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(3.4g, 10mmol), 10%湿 Pd/C (0.7g, 30%), 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 3.4g, 收率 99%, ee 98%。

10 实施例 13: (2S,4S)-2-羧基-4-乙氧羰基吡咯烷的制备



- 于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-苄氧羰基-2-苄氧羰基-4-乙氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(4g, 10mmol)(按照实施例 5 的方法制备得到), 10%湿 Pd/C(0.7g, 30%), 滴加一滴醋酸和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状
15 (2S,4S)-2-羧基-4-乙氧羰基吡咯烷 4g, 收率 100%, ee 98.7%。

实施例 14: (S)-N-叔丁氧羰基-2-苄氧羰基-4-乙氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备

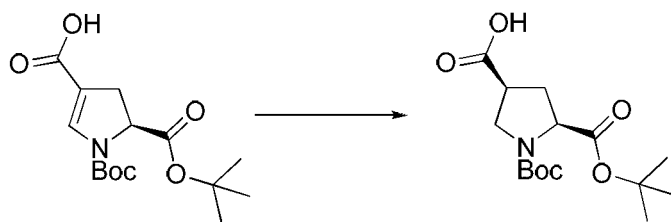


-16-

于一 250ml 三口瓶中, 氮气保护下, 加入叔丁醇钠(3.8g, 40mmol), 冷却至 -70℃, 滴加(S)-1-苄基-5-乙基-2-叔丁氧氨基戊二酸(9.2g, 25.1mmol)的 20ml 四氢呋喃溶液, 滴毕, 维持-70℃搅拌 3 小时, 缓慢滴加甲酸丙酯四氢呋喃溶液 20ml (2M, 40mmol), 维持内温不超过-70℃, 滴毕, 维持-70℃搅拌 5 小时, 后升至 5℃, 加入 4.0ml 醋酸和 30ml 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶, 得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷, 冷却至 5℃, 滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol), 滴毕, 升至 25℃搅拌 4 小时, 浓缩, 加入水 40ml, 用二氯甲烷萃取 (3×50ml), 得到(S)-N-叔丁氧羰基-2-苄氧羰基-4-乙氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 9g, 收率为 95.7%, ee 98.3%。

10

实施例 15: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基吡咯烷的制备

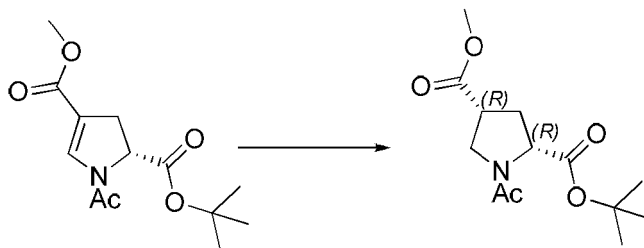


于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基-2,3-二氢-1H-吡咯(3.13g, 10mmol), 10%湿 Pd/C (0.7g, 30%), 1 滴醋酸和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基吡咯烷 3.15g, 收率 100%, ee 98.8%。

$^1\text{H NMR}$ (400Mz, CDCl_3): $\delta=1.45-1.47$ (m, 18H), $\delta=2.32-2.39$ (m, 1H), $\delta=2.49-2.55$ (m, 1H), $\delta=3.06-3.13$ (m, 1H), $\delta=3.72-3.89$ (m, 2H), $\delta=4.16-4.25$ (m, 1H)。

20

实施例 16: (2R,4R)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备

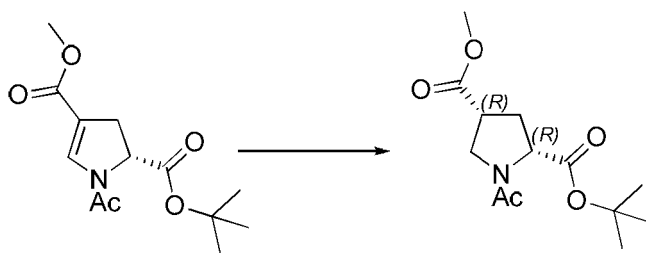


-17-

于一 100ml 单口瓶中加入(R)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(2.7g, 10mmol), 10%湿 Pd/C (0.7, 30%), 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2R,4R)-N 叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 2.7g, 收率 100%, ee 97.5%。

5

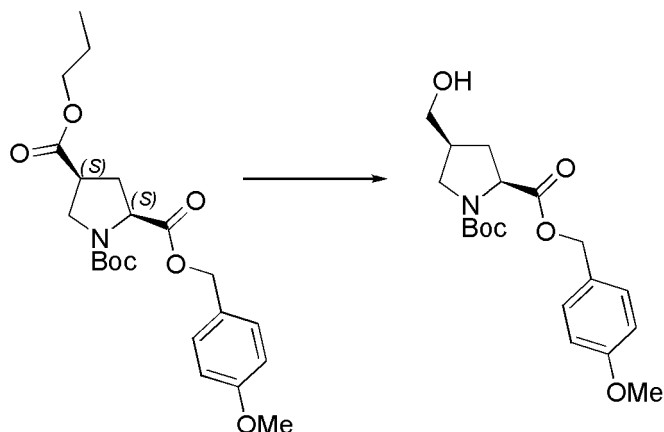
实施例 16-2: (2R,4R)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备



于一 100ml 单口瓶中加入(R)-N-乙酰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(2.7g, 10mmol), 兰尼镍 0.3g, 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2R,4R)-N 叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 2.7g, 收率 100%, ee 97.5%。

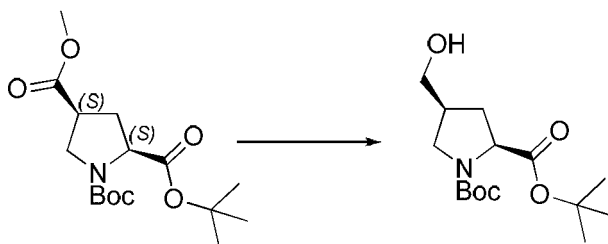
10

实施例 17: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-对甲氧基苄氧羰基-4-羟乙基吡咯烷的制备

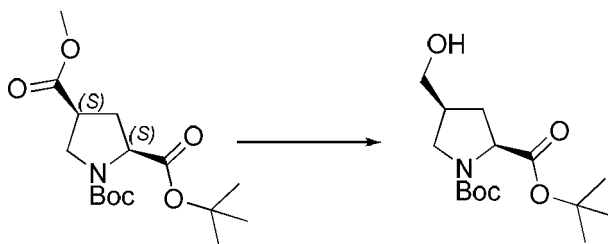


15

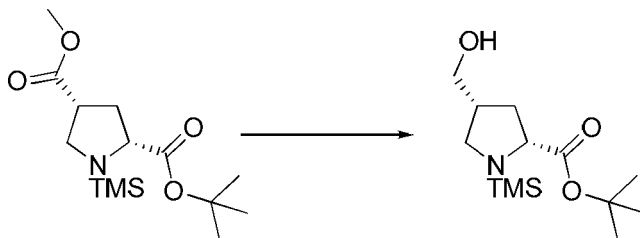
(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-对甲氧基苄氧羰基-4-丙氧羰基吡咯烷 (3g, 8.26mmol) 溶于 20 甲醇, 加入二异丁基氢化铝 (3.55g, 25mmol), 于 25℃下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 过柱得到油状物(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-对甲氧基苄氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 2.45g, 收率为 81.2%, ee 96.8%。

实施例 18: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷的制备

(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 (2g, 6.1mmol) 溶于 20ml 异丙醇, 加入硼氢化钠 (0.74g, 20mmol), 于 25℃ 下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 过柱得到油状 (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 1.5g, 收率为 81.9%。

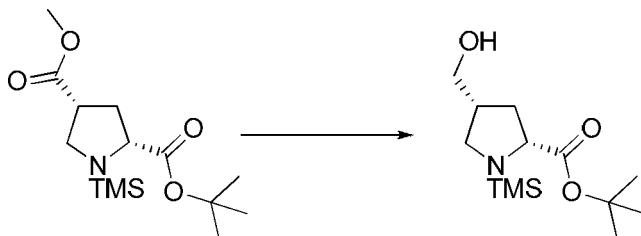
实施例 18-2: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷的制备

(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 (2g, 6.1mmol) 溶于 20ml 异丙醇, 加入硼氢化钠 (0.74g, 20mmol), 于 25℃ 下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后用乙醇进行重结晶, 得到白色固体 (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 1.7g, 收率为 93.2%, ee 98.4%。

实施例 19: (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷的制备

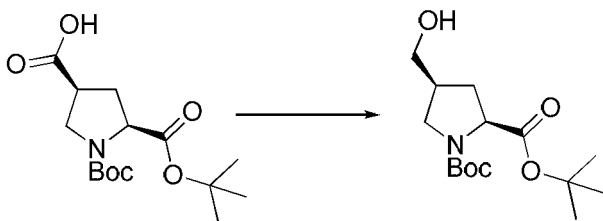
(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 (2.5g, 7.3mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入红铝 (4.04g, 20mmol), 于 25℃ 下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后得到油状物用乙醇进行重结晶, 过柱得到油状 (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 1.59g, 收率 79.9%。

实施例 19-2: (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羧乙基吡咯烷的制备



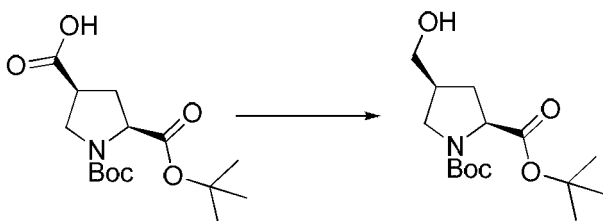
- 5 (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基吡咯烷 (2.5g, 7.3mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入红铝 (4.04g, 20mmol), 于 25℃ 下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后得到油状物用乙醇进行重结晶, 得到(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羧乙基吡咯烷 1.82g, 收率 91.1%, ee 97.9%。

10 实施例 20: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧乙基吡咯烷的制备



- 于一 100ml 单口瓶中加入(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基吡咯烷(0.66g, 2.11mmol), 三乙胺(0.4ml, 2.74mmol)和 5ml 二氯甲烷, 滴加氯甲酸乙酯 (252mg, 2.32mmol), 25℃ 下搅拌 1 小时, 水洗涤, 有机相脱溶, 溶于 THF 和水, 加入硼氢化钠 (230mg, 6mmol), 25℃ 下搅拌 3 小时, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶得到无色油状(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧乙基吡咯烷 540mg, 收率为 85.2%。

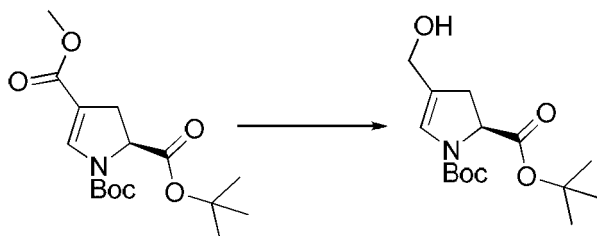
实施例 20-2: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧乙基吡咯烷的制备



-20-

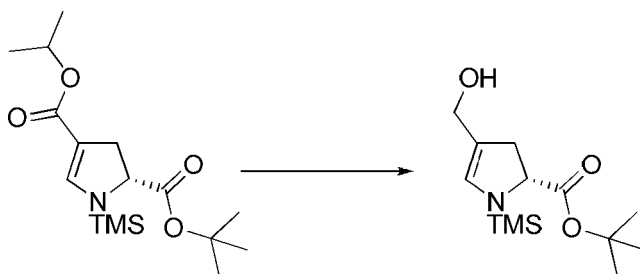
于一 100ml 单口瓶中加入(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羧基吡咯烷(0.66g, 2.11mmol), 三乙胺(0.4ml, 2.74mmol)和 5ml 二氯甲烷, 滴加氯甲酸乙酯(252mg, 2.32mmol), 25℃下搅拌 1 小时, 水洗涤, 有机相脱溶, 溶于 THF 和水, 加入硼氢化钠(230mg, 6mmol), 25℃下搅拌 3 小时, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 硫酸镁干燥, 过滤, 脱溶得到无色油状物, 用乙醇进行重结晶得到(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 566mg, 收率为 89.2%, ee 97.6%。

10 实施例 21: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备



(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 (3g, 9.2mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入二异丁基氢化铝(5.6g, 46mmol), 于 25℃下搅拌过夜, 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后得到油状物, 用乙醇进行重结晶得到(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基-2,3-二氢-1H-吡咯 2.52g, 收率为 91.7%。

20 实施例 22: (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基-2,3-二氢-1H-吡咯的制备

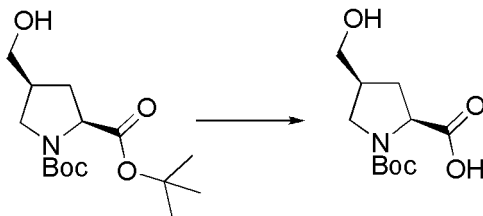


(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2, 4-二叔丁氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 (1.9g, 5.9mmol) 溶于 20ml 四氢呋喃, 加入红铝(5.7g, 28mmol), 于 25℃下搅拌过

-21-

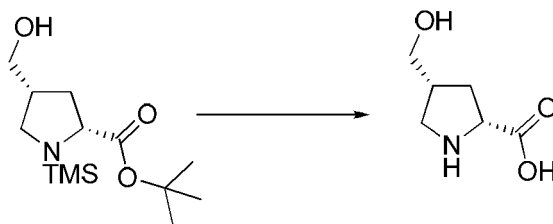
夜，稀盐酸淬灭反应，乙酸乙酯萃取，过柱得到油状(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基-2,3-二氢-1H-吡咯 1.08g，收率为 67.5%。

实施例 23: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-羧基-4-羟乙基吡咯烷的制备



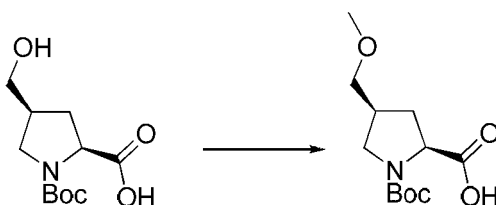
(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 (3.0g, 10mmol) 溶于 20ml 盐酸乙醇中，于 25℃ 下搅拌三小时，蒸干溶剂，加入 15% 的氢氧化钠，加入 (Boc)₂O (3.27g, 1.5eq)，搅拌三小时，EA 萃取，调 PH=2，EA 萃取产品，脱溶得到 2.2g 白色固体，收率为 89.7%。

实施例 24: (2R,4R)-2-羧基-4-羟乙基吡咯烷的制备



(2R,4R)-N-三甲基硅基胺基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 (2.7g, 10mmol) 溶于 20ml 盐酸乙醇中，于 25℃ 下搅拌三小时，蒸干溶剂，得到(2R,4R)-2-羧基-4-羟乙基吡咯烷 1.2g，收率为 82.7%

实施例 25: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-羧基-4-甲氧乙基吡咯烷的制备

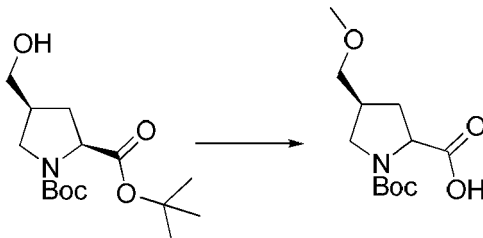


(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-羧基-4-羟乙基吡咯烷 (2.45g, 10mmol) 溶于 50% 的氢氧化钠中，加入碘甲烷 (4.26g, 30mmol)，于 25℃ 下搅拌三小时，乙酸乙酯萃取水相，后水相调 PH=2，EA 萃取，再用水洗涤有机相，硫酸镁干燥，脱

—22—

溶，得到 2.5g 白色固体，收率为 96.5%

实施例 26: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧乙基吡咯烷的制备

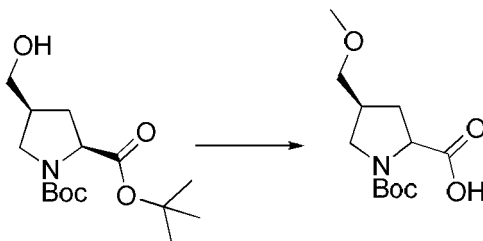


5

(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 (3.0g, 10mmol) 溶于 50% 的氢氧化钠中，加入碘甲烷 (4.26g, 30mmol)，于 25℃ 下搅拌三小时，乙酸乙酯萃取水相，后水相调 PH=2, EA 萃取，再用水洗涤有机相，硫酸镁干燥，脱溶，得到 2.5g 白色固体，收率为 96.5%。

10

实施例 26-2: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧乙基吡咯烷的制备



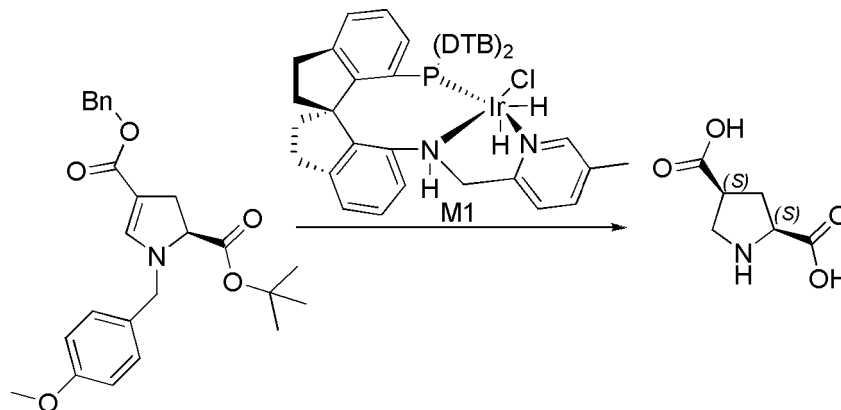
15

(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷 (3.0g, 10mmol) 溶于 20mL 乙酸乙酯中，加入四丁基溴化铵 (0.65g, 2mmol)，硫酸二甲酯 (2.5g, 20mmol)，溶清后，控制温度在 -5℃ 至 5℃ 温度范围内，滴加 40% 氢氧化钠溶液 2g，滴毕保持在该温度下继续反应 3 小时，反应完毕后，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相依次用稀盐酸水溶液和碳酸氢钠水溶液萃取，有机相浓缩后用正己烷进行重结晶，得到 2.47g 白色固体，收率为 95.2%

20

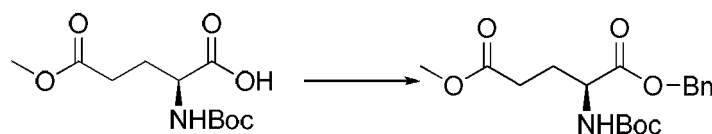
实施例 27: (2S,4S)-2,4-二羧基吡咯烷的制备

-23-



在氮气保护下，称取手性催化剂 M(7.0 mg, 0.007 mmol)、乙醇钠 (38 mg, 0.71 mmol) 和(S)-N-对甲氧基苄基-2-叔丁氧羰基-4-苄氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 (3g, 7.1 mmol) 至反应内管中，向反应内管中加入 15 mL 乙醇和 3 mL DMF，
5 把反应内管放入高压反应釜中，用氢气置换釜体内的气体，使氢气压力保持 1.4 ~ 1.5 MPa，将反应釜移入 50℃ 的油浴中搅拌反应。反应 3 小时后，氢气压力不再下降，原料(S)-N-对甲氧基苄基-2-叔丁氧羰基-4-苄氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯转化完全。停止加热和反应。将反应液浓缩。向体系中加入 30 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯，分液。水相再用乙酸乙酯萃取两次 (20 mL×2)，合并有机相，用饱和食
10 盐水再洗一次，无水硫酸钠干燥。抽滤，旋干溶剂得(2S,4S)-2,4-二羧基吡咯烷 1.0g，收率 88.6%，产物经手性 HPLC 分析，其光学纯度为 97.5% ee。

实施例 28: (S)-1-苄基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸的制备

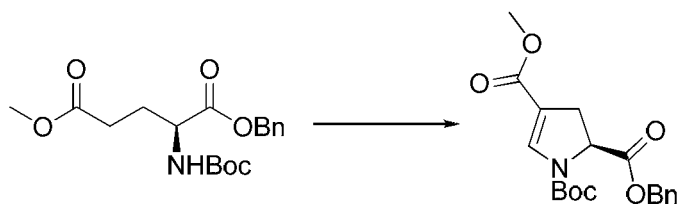


15

于一 100ml 单口瓶中加入(S)-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸(7.8g, 24.6mmol)，氯苄 (3.4g, 27mmol)，碳酸钾(3.1g, 29.5mmol)和 30ml DMF，温度保持在 40 至 60℃ 范围内反应 6 小时，反应结束后，蒸干溶剂，加入水后用甲基叔丁基醚进行萃取，有机相浓缩后得到淡黄色油状物(S)-1-苄基-5-甲基-2-叔丁氧
20 羰基氨基戊二酸 8.45g，收率为 97.9%。

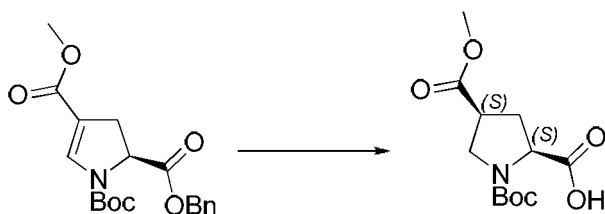
实施例 29: (S)-N-叔丁氧羰基-2-苄氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯的

制备



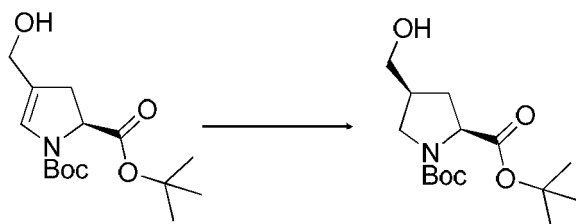
于一 250ml 三口瓶中，氮气保护下，加入 60ml 六甲基二硅基胺基锂(7.6g, 45.4mmol)，冷却至 -70°C 至 -78°C ，滴加(S)-1-叔丁基-5-甲基-2-叔丁氧羰基氨基戊二酸(8.0g, 25.2mmol)的 40ml 四氢呋喃溶液，滴毕，维持在该温度下继续搅拌 1 小时，缓慢滴加甲酸乙酯 (4.4g, 60mmol)，维持内温不超过 -70°C ，滴毕，维持 5 维持在该温度下继续搅拌 8 小时，反应完毕后升温至大约 -40°C ，滴入 3.5ml 醋酸，滴毕，加入 30ml 水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，硫酸镁干燥，过滤，脱溶，得到微黄色油状物。上述油状物溶于二氯甲烷，滴加三氟乙酸(3.16g, 27.7mmol)，10 滴毕，升至 25°C 搅拌 4 小时，浓缩得到 (S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯 8.8g, 收率为 96.7%。

实施例 30: (2S,4S)-2-羧基-4-甲氧羰基吡咯烷的制备



于一 100ml 单口瓶中加入(S)-N-叔丁氧羰基-2-苄氧羰基-4-甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(3g, 8.3mmol)(按照实施例 5 的方法制备得到)，10%湿 Pd/C (0.7g, 30%)，滴加一滴醋酸和 5ml 甲醇， 25°C 下搅拌过夜，过滤，蒸干溶剂，得到无色油状(2S,4S)-2-羧基-4-甲氧羰基吡咯烷 2.27g，收率 100%，ee 98.8%。

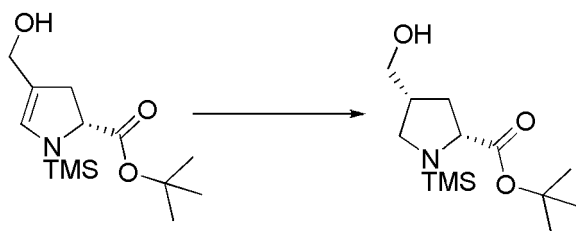
20 实施例 31: (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷的制备



-25-

按照实施例 15 的方法重复操作, 制备得到(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷并含有(2S,4R)-N-叔丁氧羰基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷, ee 61.1%。

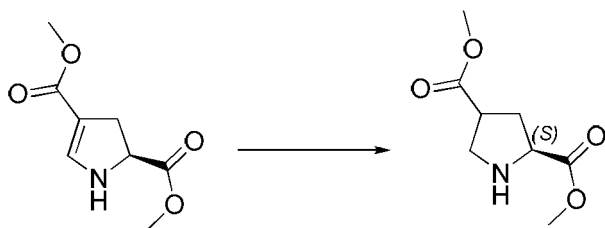
5 实施例 32: (2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷



按照实施例 15 的方法重复操作, 制备得到(2R,4R)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷并含有(2R,4S)-N-三甲基硅烷基-2-叔丁氧羰基-4-羟乙基吡咯烷, ee 55.4%

10

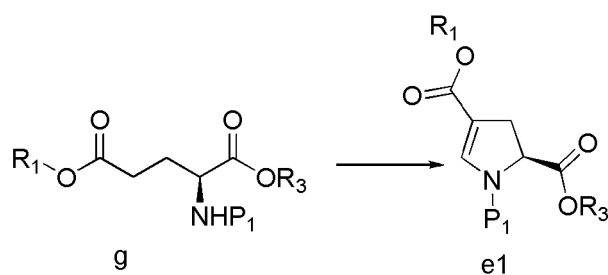
对比实施例 1: (2S)-2, 4-二甲氧羰基吡咯烷的制备



于一 100ml 单口瓶中加入(S)-2, 4-二甲氧羰基-2,3-二氢-1H-吡咯(1.85g, 10mmol), 10%湿 Pd/C (0.7g, 30%), 1 滴醋酸和 5ml 甲醇, 25℃下搅拌过夜, 15 过滤, 蒸干溶剂, 得到无色油状(2S)-2, 4-二甲氧羰基吡咯烷 1.80g, 收率 96.2%。

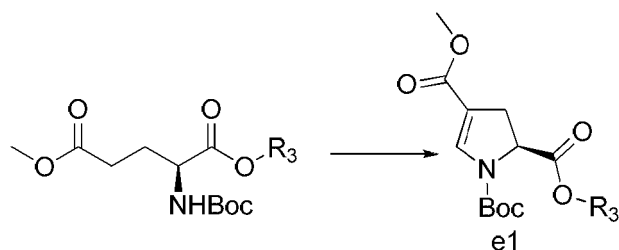
由该对比实施例可知, 所得到的产物(2S)-2, 4-二甲氧羰基吡咯烷 4 位消旋。

以下是按照实施例 6 的方法同法操作, R1, R3, P1 为不同取代基, 所得到的实验结果:



产物	R ₁	R ₃	P ₁	收率
e1-1	甲基	叔丁基	三氟乙酰基	73.2%
e1-2	甲基	叔丁基	烯丙氧羰基	77.0%
e1-3	甲基	叔丁基	三苯甲基	80.4%
e1-4	甲基	叔丁基	苄基	85.7%
e1-5	甲基	叔丁基	Cbz	90.1%
e1-6	甲基	叔丁基	对氯苄基	87.6%
e1-7	异丙基	叔丁基	Boc	85.1%
e1-8	异丙基	叔丁基	Cbz	84.2%
e1-9	异丙基	叔丁基	苄基	82.2%
e1-10	正己基	叔丁基	Boc	61.3%
e1-11	甲基	苄基	苄基	86.7%
e1-12	甲基	苄基	对氯苄基	88.9%
e1-13	甲基	苄基	Cbz	94.3%
e1-14	异丙基	苄基	Boc	74.7%
e1-15	甲基	异丙基	Boc	78.7%
e1-16	甲基	正己基	Boc	70.0%
e1-17	甲基	对硝基苄基	Boc	83.5%
e1-18	甲基	乙基	Boc	86.9%
e1-19	苄基	叔丁基	Boc	88.8%

以下是按照实施例 6 的方法同法操作，取不同的反应试剂所得到的实验结果：



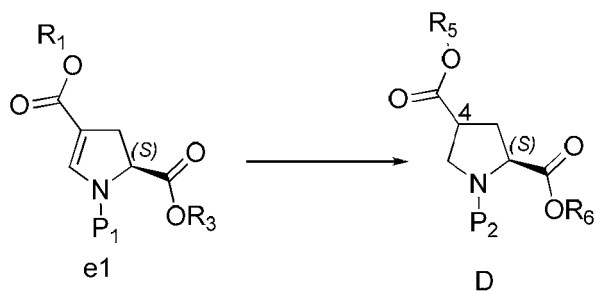
-27-

产物	R ₃	碱	甲酸混酸酐/ 甲酸酯	收率
e1-20	叔丁基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸甲酸酐	85.3%
	叔丁基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸特戊酸酐	78.0%
	叔丁基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸苯甲酸酐	73.5%
	叔丁基	二异丙基胺基锂	甲酸甲酸酐	79.1%
	叔丁基	二异丙基胺基锂	甲酸乙酸酐	86.7%
	叔丁基	二异丙基胺基锂	甲酸特戊酸酐	71.9%
	叔丁基	乙醇钠	甲酸乙酸酐	86.9%
	叔丁基	丙醇钠	甲酸乙酸酐	87.2%
	叔丁基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸乙酯	94.8%
	叔丁基	甲醇钠	甲酸特戊酸酐	67.2%
	叔丁基	甲醇钠	甲酸丙酯	65.9%
e1-21	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸甲酸酐	82.5%
	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸特戊酸酐	78.7%
	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸苯甲酸酐	70.3%
	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸乙酸酐	96.6%
	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸甲酯	84.5%
	苄基	六甲基二硅基胺 基锂	甲酸丙酯	85.7%
	苄基	正丁基锂	甲酸乙酸酐	89.1%
	苄基	正丁基锂	甲酸乙酯	87.4%
	苄基	甲醇钠	甲酸乙酸酐	90.9%
	苄基	甲醇钠	甲酸乙酯	89.7%

—28—

苄基	甲醇钠	甲酸甲酯	70.4%
苄基	异丙醇钾	甲酸苯甲酸酐	63.0%
苄基	异丙醇钾	甲酸丙酯	68.1%
苄基	钠氢	甲酸乙酯	79.8%
苄基	钠氢	甲酸甲酯	63.6%
苄基	异丙醇钠	甲酸特戊酸酐	70.2%

以下是按照实施例 10 的方法同法操作, R_5 , R_6 , P_2 为不同取代基, 所得到的实验结果:



反应底物	产物	R_5	R_6	P_2	收率	ee (4S)
e1-1	D-1	甲基	叔丁基	三氟乙酰基	97.8%	97.2%
e1-2	D-2	甲基	叔丁基	烯丙氧羰基	60.1%	95.7%
e1-3	D-3	甲基	叔丁基	H	83.6%	96.2%
e1-4	D-4	甲基	叔丁基	H	100%	97.6%
e1-5	D-5	甲基	叔丁基	Cbz	100%	97.7%
e1-6	D-6	甲基	叔丁基	H	100%	98.8%
e1-7	D-7	异丙基	叔丁基	Boc	100%	91.9%
e1-8	D-8	异丙基	叔丁基	Cbz	100%	91.2%
e1-9	D-9	异丙基	叔丁基	H	100%	89.7%
e1-10	D-10	正己基	叔丁基	Boc	100%	78.7%
e1-11	D-11	甲基	H	H	100%	96.8%
e1-12	D-12	甲基	H	H	98.8%	96.9%
e1-13	D-13	甲基	H	Cbz	100%	97.9%
e1-14	D-14	异丙基	H	Boc	100%	89.1%
e1-15	D-15	甲基	异丙基	Boc	100%	80.3%
e1-16	D-16	甲基	正己基	Boc	100%	89.7%
e1-17	D-17	甲基	H	Boc	99.0%	98.2%
e1-18	D-18	甲基	乙基	Boc	100%	65.3%

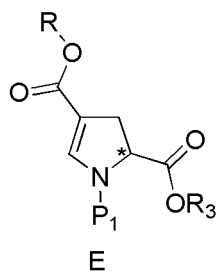
—29—

e1-19	D -19	H	叔丁基	Boc	100%	56.9%
-------	-------	---	-----	-----	------	-------

-30-

权 利 要 求

1、一种具有下列式 (E) 结构的化合物,



5 其中 R 为 R₁ 或 R₂, R₁ 为 C₁~C₆ 烷基, 苄基, 对甲氧基苄基, 对硝基苄基, R₂ 为氢;

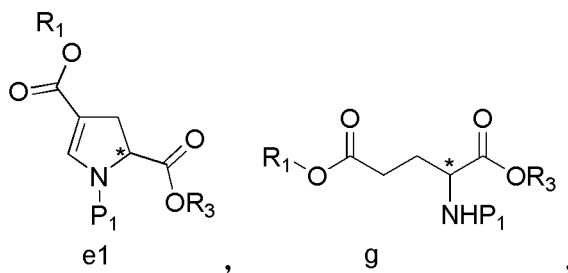
R₃ 为羧基的保护基;

P₁ 为氮上的保护基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为 C₁~C₆ 烷基; R₃ 为叔丁基, 苄基, 对甲氧基苄基或对硝基苄基; P₁ 为叔丁氧羰基, 对甲氧基苄基或苄氧羰基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R₁ 为甲基; R₃ 为叔丁基或苄基; P₁ 为叔丁氧羰基。

4、一种式 (e1) 化合物的制备方法, 由具有下列式 (g) 结构的化合物进行关环反应制备得到;



其中 R₁, R₃ 和 P₁ 的定义与权利要求 1 的定义相同。

5、根据权利要求 4 所述的制备方法, 所述关环反应所使用的关环试剂为碱/甲酸混酸酐或甲酸酯/酸, 所述碱选自六甲基二硅基胺基锂, 二异丙基胺基锂, 正丁基锂, 醇钠, 醇钾; 所述的甲酸混酸酐选自甲酸乙酸酐, 甲酸特戊酸酐, 甲酸苯甲酸酐; 所述酸选自三氟乙酸, 醋酸; 所述甲酸酯选自甲酸甲酸酯, 甲

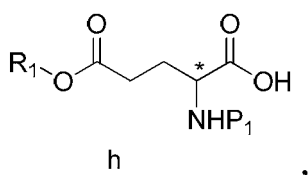
-31-

酸乙酸酯，甲酸丙酸酯。

6、根据权利要求 5 所述的制备方法，所述碱为六甲基二硅基胺基锂。

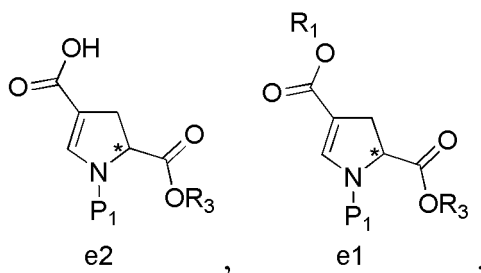
7、根据权利要求 5 所述的制备方法，所述甲酸混酸酐为甲酸乙酸酐；所述甲酸酯为甲酸乙酸酯。

5 8、根据权利要求 4 所述的制备方法，进一步包括，将式(h)化合物与(R₃CO)₂或 R₃X 在碱作用下进行反应制备得到所述的式(g)化合物，



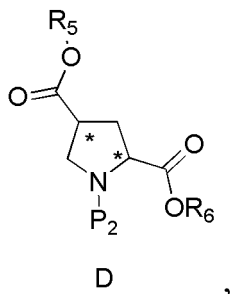
其中 R₁, R₃ 和 P₁ 的定义与权利要求 1 的定义相同，X 为卤素。

9、一种式(e2)化合物的制备方法，由具有下列式(e1)经水解反应得到(e2)，所述水解反应可选试剂为碱金属碱，



其中 R₁, R₃ 和 P₁ 的定义与权利要求 1 的定义相同。

10、根据权利要求 1 所述的式(E)化合物的应用，所述的式(E)化合物经催化加氢反应还原得到下列式(D)结构的化合物，



其中：

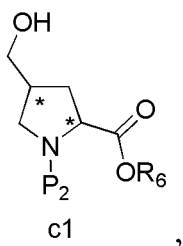
R₅ 为氢，C₁~C₆ 烷基， R₁ 为甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基；

-32-

R_6 为氢, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁基, 正戊基, 正己基;
 P_2 为氢, 乙酰基, 三氟乙酰基, 烯丙氧羰基, 叔丁氧羰基, 三甲基硅烷基, 叔丁基二甲基硅烷基, 苯甲酰基。

11、根据权利要求 10 所述的应用, 其中所述催化加氢反应所用还原试剂为
 5 钨碳, 氧化钨或兰尼镍。

12、根据权利要求 10 所述的应用, 进一步地, 包括将所述的式 (D) 化合物经羰基还原反应得到下列式 (c1) 化合物的步骤,

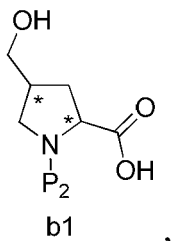


其中 R_6 和 P_2 的定义与权利要求 10 的定义相同。

10 13、根据权利要求 12 所述的应用, 其中所述羰基还原反应所应用的还原试剂选自三丁基氢化锡, 三苯基氢化锡, 三乙基硅烷, 三氯甲硅烷; 硼氢化钠, 三甲氧基硼氢化钠, 三仲丁基硼氢化锂, 三仲丁基硼氢化钾, 三乙基硼氢化锂, 二异丁基氢化铝 (DIBAL), 二氢双 (2-甲氧基乙氧基) 铝酸钠。

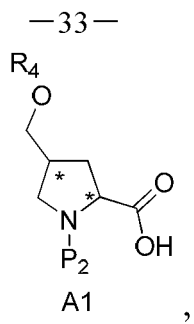
14、根据权利要求 10 所述的应用, 其中 R_5 为氢时, 包括将式 (D) 化合物
 15 进行羰基还原前加入氯甲酸烷基酯的步骤。

15、根据权利要求 12 所述的应用, 进一步地包括将所述的式 (c1) 化合物经脱羧基保护基反应转化为具有下列式 (b1) 结构的化合物的步骤,



其中 P_2 的定义与权利要求 10 的定义相同。

20 16、根据权利要求 15 所述的应用, 进一步地包括将所述的式 (b1) 化合物经烷基化反应转化为具有下列式 (A1) 结构的化合物的步骤,



其中 R_4 为 $C_1 \sim C_6$ 的烷基, P_2 的定义与权利要求 10 的定义相同。