

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号



[12] 发明专利说明书

CN 1020899C

[21] 专利号 ZL 88102511

[51]Int.Cl³

C07D 207 / 14

[45]授权公告日 1993 年 5 月 26 日

[24]颁证日 93.3.19

[21]申请号 88102511.9

[22]申请日 88.4.30

[30]优先权

[32]87.5.1 [33]GB [31]8710352

[32]87.7.13 [33]GB [31]8716438

[32]87.12.23 [33]GB [31]8730027

A61K 31 / 40

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地 址 日本大阪府大阪市

[72]发明人 濑户井宏行 平井英雄 丸泽宏

黑田昭雄 田中洋机 桥本真志

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

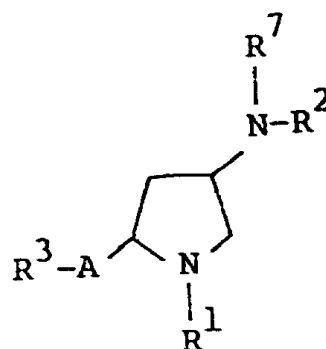
代理人 林玉贞 马崇德

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 吡咯烷衍生物的制备方法

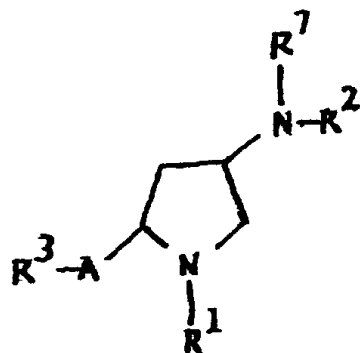
[57]摘要

公开了下式所示的吡咯烷衍生物及其医药上可接受的盐的制备方法, 其中各符号定义见本说明书, 以及所述化合物作为血栓素 A₂ (TXA₂) 拮抗剂在医药上的应用。



<20>

1. 一种制备下式化合物或其盐的方法:



其中 R^1 是苯磺酰基, 取代了1-3个选自卤素、硝基、低级烷氧基、一或二或三 卤代 低级 烷基和低级烷基取代基的苯基磺酰基, 或噻吩基磺酰基;

R^2 是苯磺酰基或取代了1-3个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基和一或二或三 卤代 低级 烷基取代基的苯磺酰基;

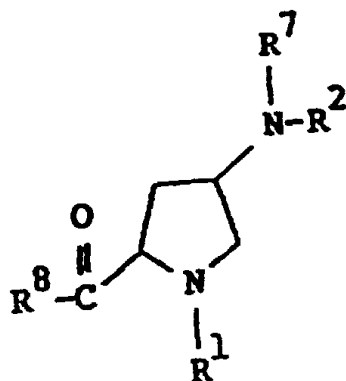
R^3 是羧基 低级 烷基或取代了羧基和一个或多个卤原子的低级烷基;

R^7 是氢, 以及

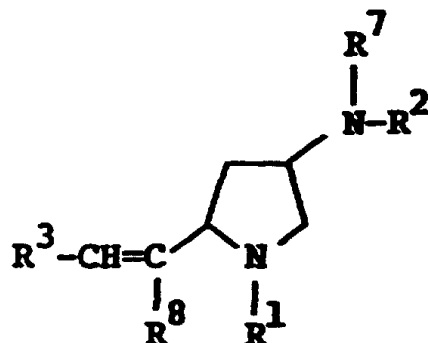
A是 $-\text{CH}=\underset{\text{R}^8}{\text{C}}-$ 其中 R^8 是氢或低级烷基 ,

此方法包括

(1) 使下式所示化合物或其盐与式 $(R^4)_3\text{P}=\text{CH}-R^3$ 所示化合物或其盐反应,

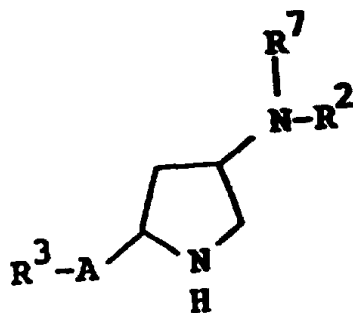


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 和 R^8 定义同上， R^4 是芳基，得到下式所示化合物或其盐



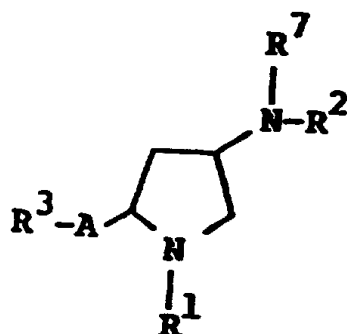
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 和 R^8 定义同上，或

(2) 使下式所示化合物或其盐与酰化剂反应



其中 R^2 、 R^3 、 R^7 和 A 定义同上，

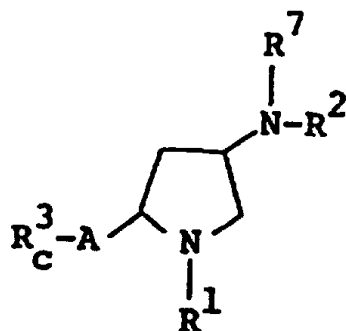
得到下式所示化合物或基盐，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 和 A 定义同上，

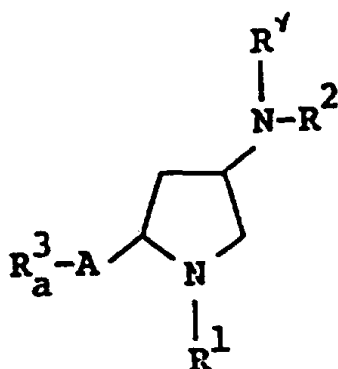
或者

(3) 使下式所示化合物或其盐进行羧基保护基消除反应，



其中 R^1 、 R^2 、 R^7 和 A定义同上,

R^3 是被保护的羧基 低级 烷基, 得到下式所示化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^7 和 A定义同上, R^3_a 是羧基 低级 烷基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R^3 是羧基 低级 烷基或取代了羧基和一个或两个卤原子的低级烷基。

3. 权利要求 2 的方法, 其中 R^1 是苯磺酰基, 取代了一个选自卤素、硝基、低级烷氧基、一 或二或三 卤 低级 烷基和低级烷基取代基的苯磺酰基且 R^2 是苯磺酰基或取代了一个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基和一 或二或三 卤 低级 烷基取代基的苯磺酰基。

4. 权利要求 3 的方法, 其中 R^1 是取代了一个卤原子的苯磺酰基, R^2 是取代了一个卤原子的苯磺酰基, R^7 是氢, 且 A是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

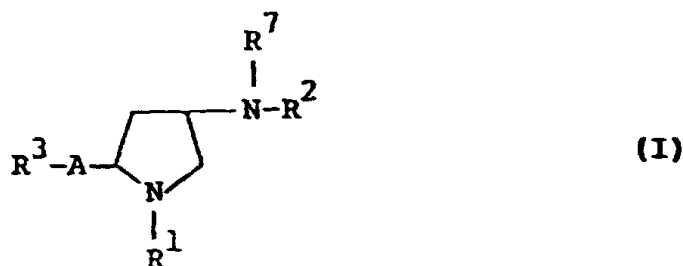
5. 权利要求 4 的方法, 其中 R^1 是4-氯苯磺酰基, R^2 是4-氯苯磺酰基, R^7 是3-羧丙基。

吡咯烷衍生物的制备方法

本发明涉及新型吡咯烷衍生物及其医药上可接受的盐。

更具体地讲，本发明涉及的吡咯烷衍生物及其医药上可接受的盐是血栓素 A_2 (TXA_2) 拮抗剂，因而可用作血栓形成、气喘、肾炎等疾病的治疗药物。

本发明的吡咯烷衍生物可用通式 (I) 表示：



其中

R^1 是氢或酰基，

R^2 是酰基，

R^3 是羧(低级)烷基、被羧基和一个或多个卤原子取代的低级烷基、被护羧(低级)烷基、羧芳基、被护羧芳基、羧基、被护羧基、羟(低级)烷基、亚磺基(低级)烷基、膦酰基(低级)烷基、被护膦酰基(低级)烷基或卤代(低级)烷基，

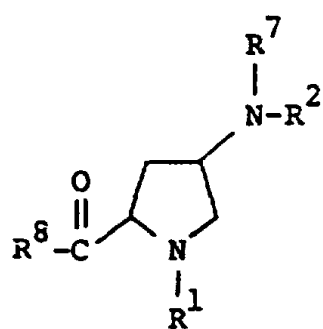
R^7 是氢或低级烷基，

A 是 $-\text{CH}=\underset{\text{R}^8}{\text{C}}-$ 或 $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}^8}{\text{CH}}-$ (其中 R^8 是氢或低级烷基)。

根据本发明，上述新吡咯烷衍生物 (I) 可由下列反应式所示的方

法制备。

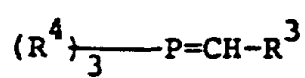
方法 1



(II)

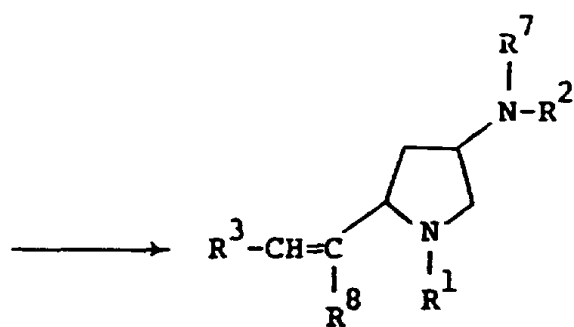
或其盐

+



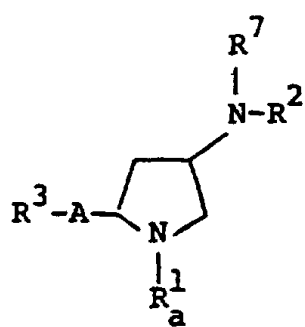
(III)

或其盐

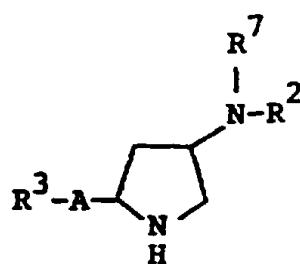


(Ia)
或其盐

方法 2

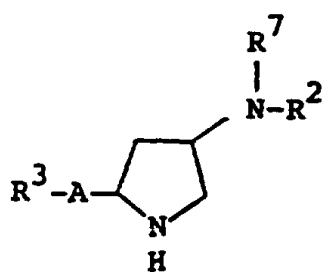


(Ib)
或其盐



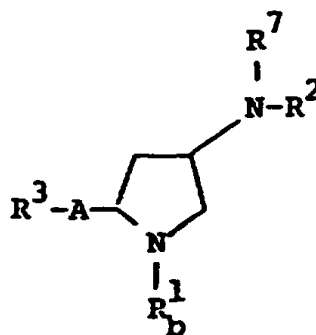
(Ic)
或其盐

方法 3



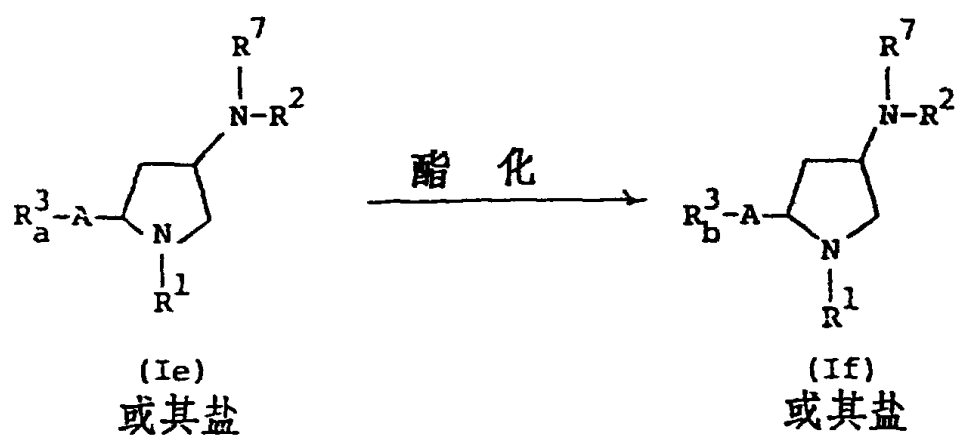
(Ic)
或其盐

酰化

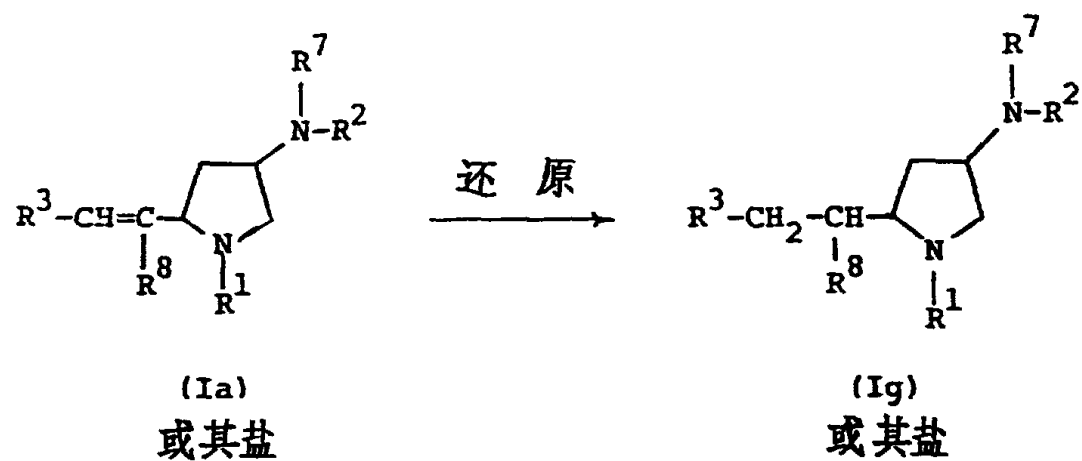


(Id)
或其盐

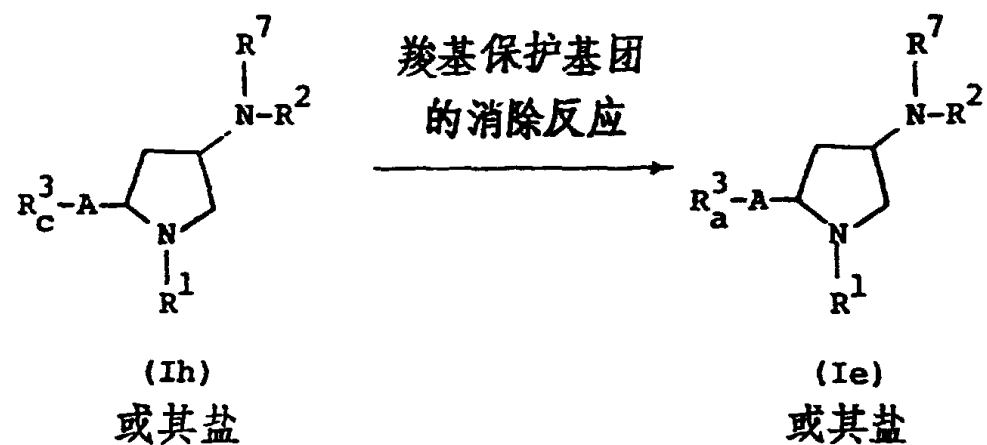
方法 4



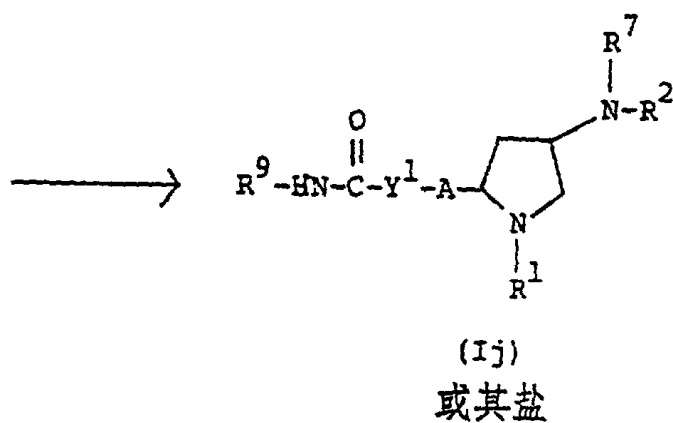
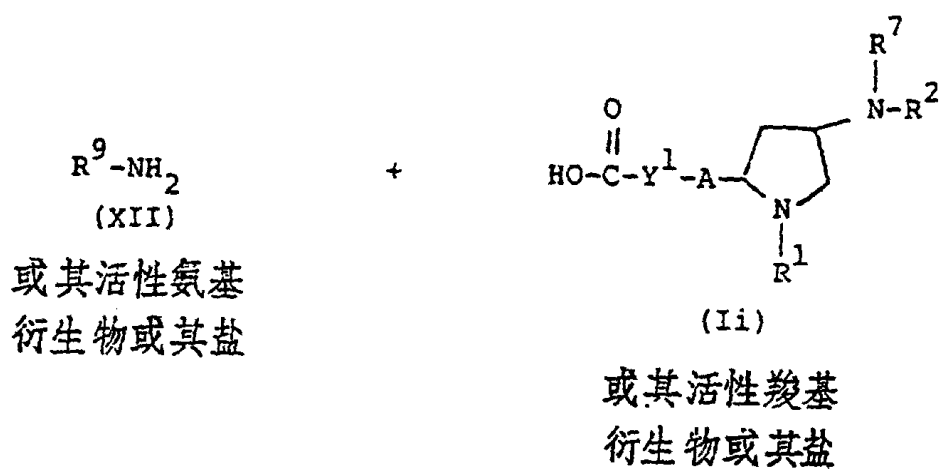
方法 5



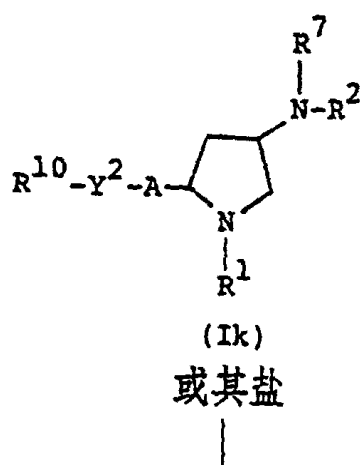
方法 6

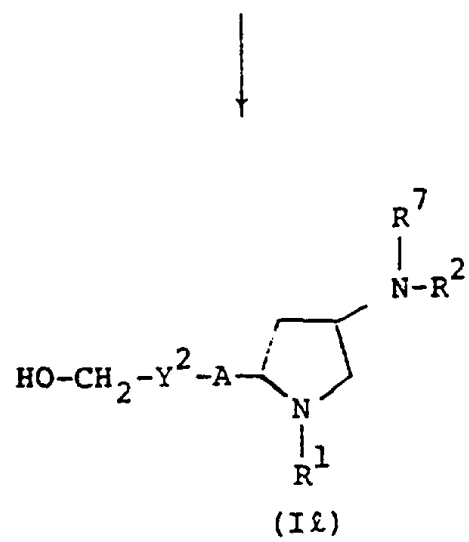


方法 7



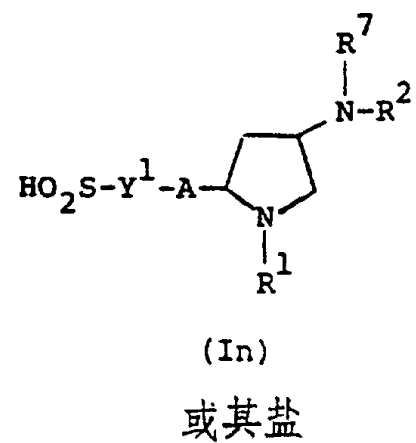
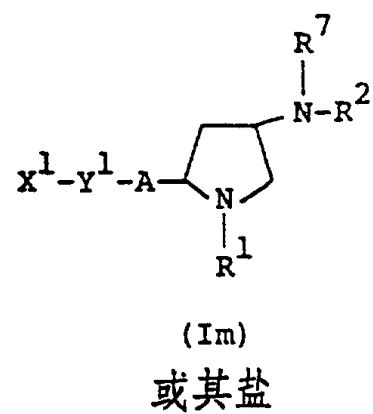
方法 8



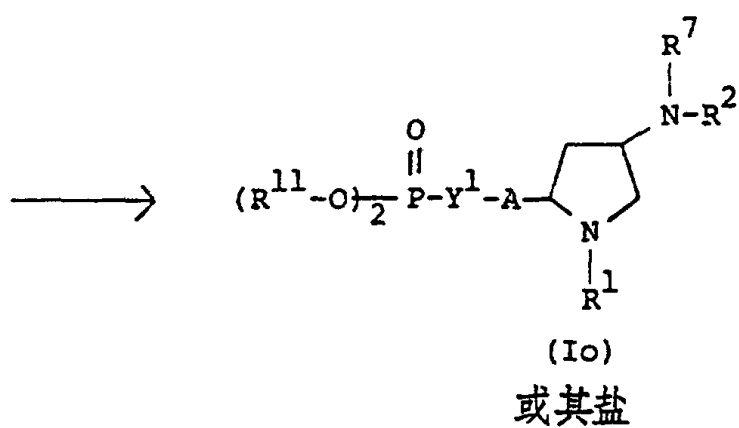
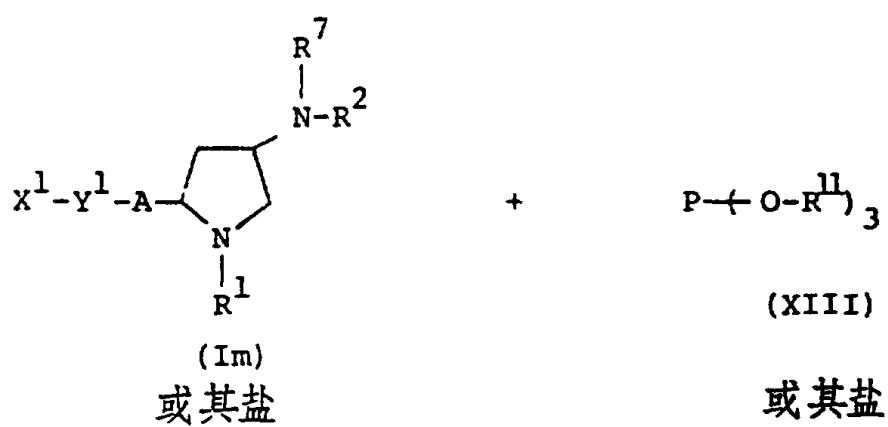


方法 9

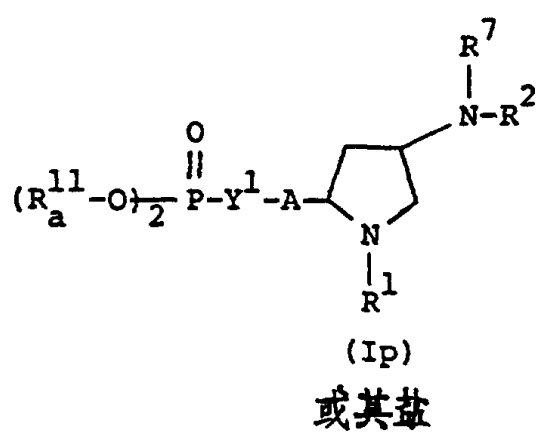
或其盐



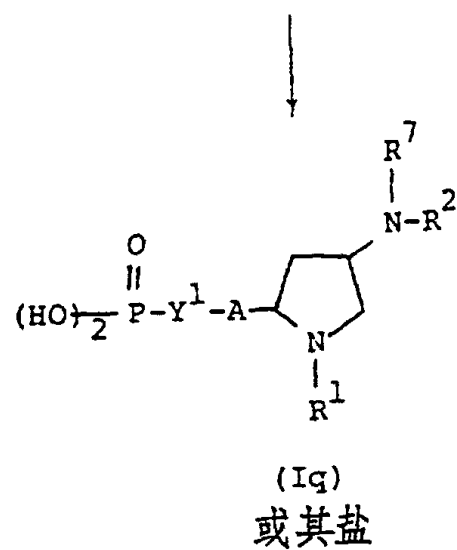
方法 10



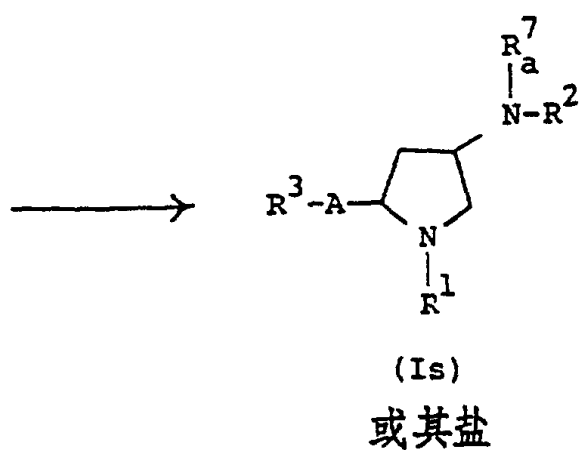
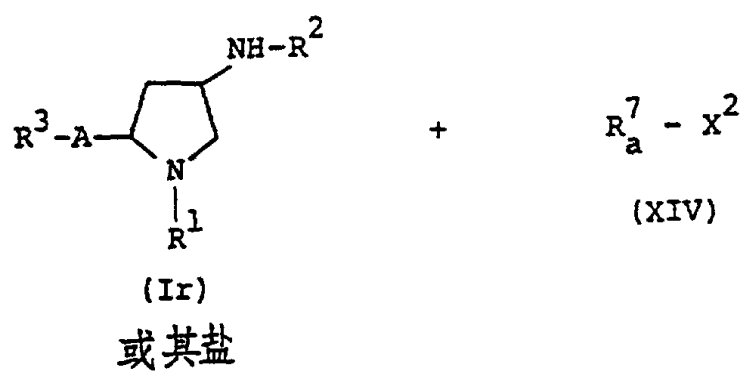
方法 11



磷酸保护基消除反应



方法 12



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 A 和 R^8 定义同上，
 R^4 是芳基，

R_a^1 是亚胺保护基,

R_b^1 是酰基,

R_a^3 羧(低级)烷基、羧芳基或羧基,

R_b^3 是酯化的羧(低级)烷基、酯化的羧芳基或酯化的羧基,

R_c^3 是被护羧(低级)烷基、被护羧芳基或被护羧基,

Y^1 是低级亚烷基,

R^9 是氢、低级烷磺酰基或芳磺酰基,

R^{10} 是被护羧基,

Y^2 是 $C_1 - C_5$ 亚烷基,

X^1 是卤素,

R^{11} 是氢或膦酰保护基,

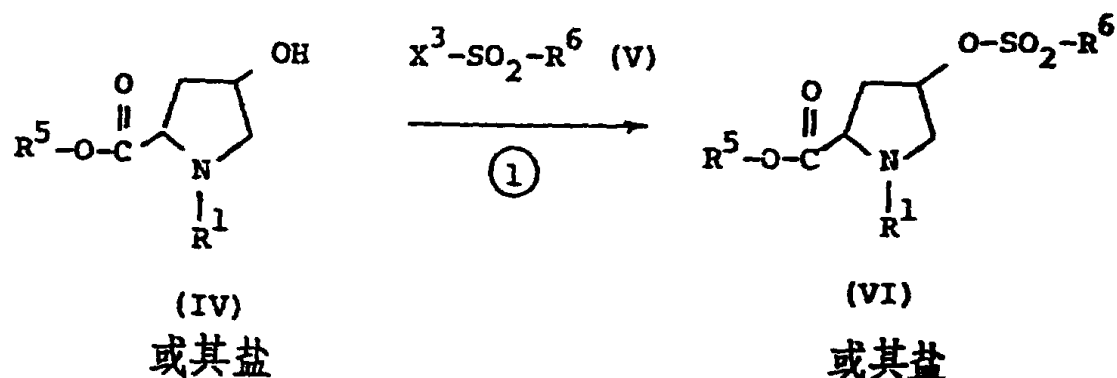
R_a^{11} 是膦酰保护基,

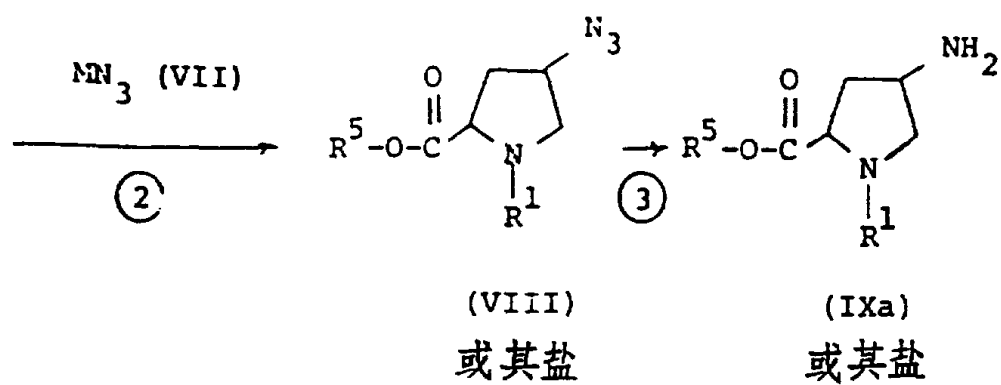
R^7 是低级烷基,

X^2 是卤素。

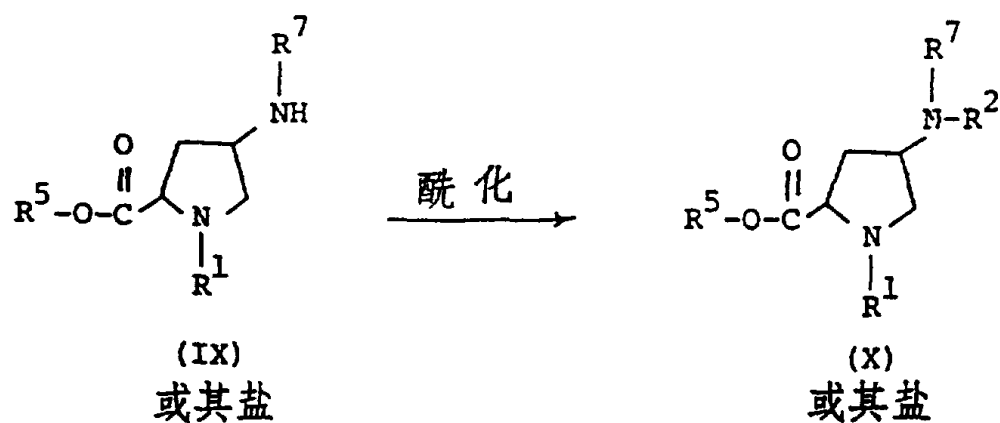
初始化合物(II)是新型化合物, 可通过下列合成路线制备。

方法A

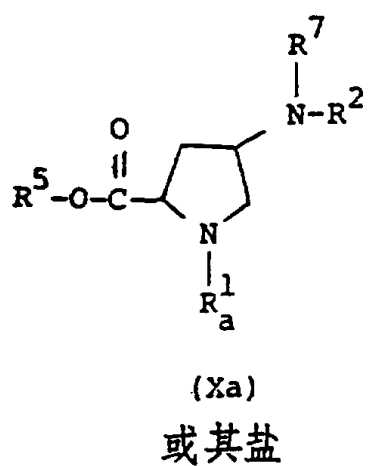




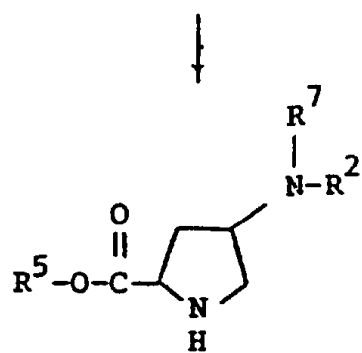
方法 B



方法 C

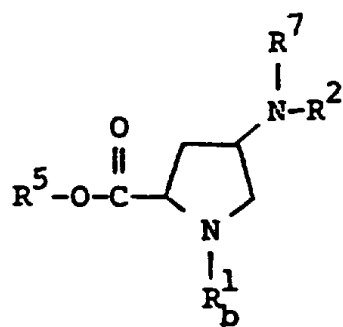
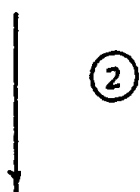


①



(Xb)

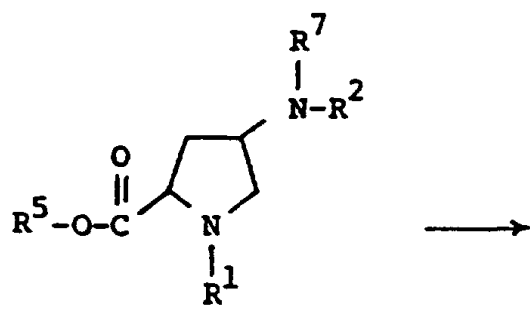
或其盐



(Xc)

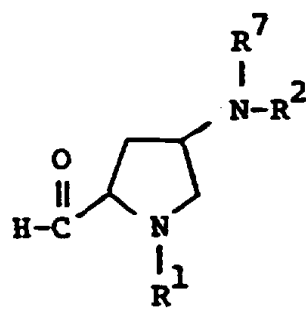
或其盐

方法 D



(X)

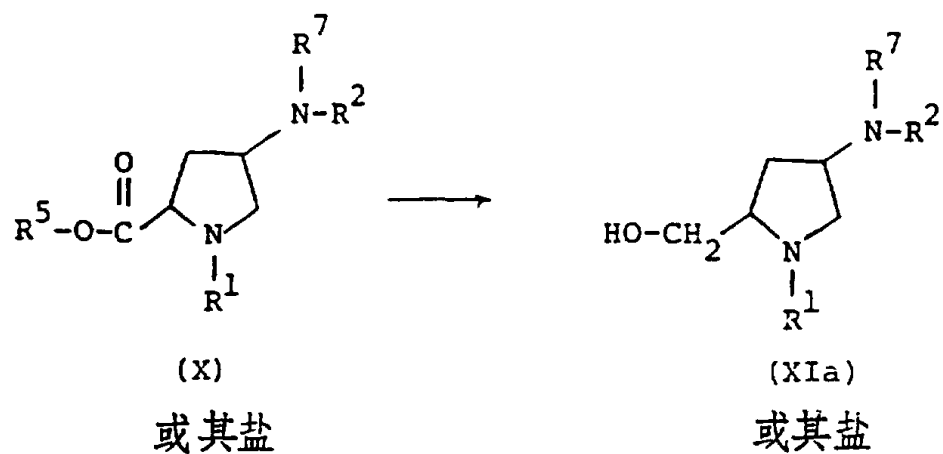
或其盐



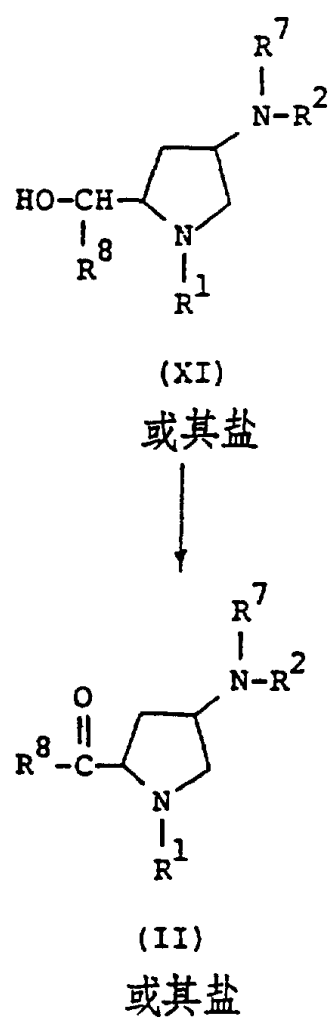
(IIa)

或其盐

方法 E



方法 F



其中 R^1 、 R_a^1 、 R_b^1 、 R^2 、 R^7 和 R^8 定义同上，

R^5 是低级烷基，

R^6 是低级烷基，

X^3 是卤素，

M 是碱金属。

目标化合物 (I) 的医药上可接受的适用的盐是普通的无毒盐，包括金属盐如碱金属盐 (钠盐、钾盐等) 和碱土金属盐 (钙盐、镁盐等)、铵盐、有机碱盐 (如三甲基胺盐、三乙基胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、 N,N' -二苄基乙二胺盐等)、有机酸盐 (如醋酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等)、无机酸盐 (如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等)、与氨基酸成的盐 (如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸等) 及类似盐类。

化合物 (Ia)–(Is)、(II)、(IIa)、(IV)、(VI)、(VII)、(IX)、(IXa)、(X)、(Xa)、(Xb)、(Xc)、(XI) 和 (XIa) 的适用的盐与解释化合物 (I) 的医药上可接受的盐时所列举的那些相同。

化合物 (III) 和 (XIII) 的适用的盐与解释化合物 (I) 时所列举的那些碱式盐相同。

化合物 (XI) 的适用的盐与解释化合物 (I) 时所列举的那些酸式盐相同。

下面将对本说明书的阐述中所用到的、包括在本发明范围内的各种定义的适当的例子和说明予以详细解释。

除非另有说明，术语“低级”是指含 1–6 个碳原子。

适用的“酰基”可以包括低级烷酰基 (如甲酰、乙酰、丙酰、丁

酰、异丁酰、戊酰、异戊酰、新戊酰等基团)、低级烷氧基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、己氧基羰基等)、低级烷磺酰基(如甲磺酰、乙磺酰、丙磺酰、异丙磺酰、丁磺酰、叔丁磺酰、戊磺酰、叔戊磺酰、己磺酰等基团)、芳磺酰基(如苯磺酰、萘磺酰等基团)、芳酰基(如苯甲酰、萘甲酰等基团)、芳基(低级)烷酰基(如苯乙酰、苯丙酰等基团)、(低级)环烷基(低级)烷酰基(如环己乙酰、环戊乙酰等基团)、芳基(低级)烷氧基羰基(如苄氧基羰基、苄乙氧基羰基等)、芳基氨基甲酰基(如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基等)、杂环磺酰基如单杂环磺酰基(如噻吩磺酰、呋喃磺酰、吡啶磺酰等基团)等;所述酰基可被1-3个适当的取代基取代,如卤素(氯、溴、氟和碘)、低级烷基(甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、己基等)、低级烷氧基(甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、叔戊氧基、己氧基等)、硝基、单(或二或三)卤代(低级)烷基(氯甲基、溴甲基、氯丙基、1,2-二氯乙基、1,2-二溴乙基、2,2-二氯乙基、三氟甲基、1,2,2-三氯乙基等)或类似基团。

术语“羧(低级)烷基”、“被护羧(低级)烷基”、“酯化羧(低级)烷基”、“羟(低级)烷基”、“亚磺基(低级)烷基”、“腓酰基(低级)烷基”、“被护腓酰基(低级)烷基”、“卤代(低级)烷基”和“低级烷磺酰基”中适用的“低级烷基”和“低级烷基部分”可包括1-6个碳原子的直链或支链烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、己基等。

术语“被护羧(低级)烷基”和“被护羧芳基”中所指的适用“被护羧基”和“被护羧基部分”可以包括氨基甲酰基、酰基氨基甲酰基如低级烷磺酰氨基甲酰基(甲磺酰氨基甲酰、乙磺酰氨基甲酰、丙磺酰氨基甲酰、异丙磺酰氨基甲酰、丁磺酰氨基甲酰、叔丁磺酰氨基甲酰、戊磺酰氨基甲酰、叔戊磺酰氨基甲酰、己磺酰氨基甲酰等基团)、芳磺酰氨基甲酰基(苯磺酰氨基甲酰、萘磺酰氨基甲酰等基团)等;酯化羧基(其中所指的酯可以是下面这些酯:低级烷基酯(如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、叔戊酯、己酯等)、低级链烯基酯(如乙烯基酯、烯丙基酯等)、低级炔基酯(如乙炔基酯、丙炔基酯等)、单(或二或三)卤代(低级)烷基酯(如2-碘代乙酯、2,2,2-三氯乙酯等)、低级烷基酰氧基(低级)烷基酯(如乙酰氧基甲酯、丙酰氧基甲酯、1-乙酰氧基丙酯、戊酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、己酰氧基甲酯、1-乙酰氧基乙酯、2-丙酰氧基乙酯、1-异丁酰氧基乙酯等)、低级烷磺酰(低级)烷基酯(如甲磺酰甲酯、2-甲磺酰乙酯等)、芳基(低级)烷基酯如可被一个或多个适当取代基取代的苯基(低级)烷基酯(苄酯、4-甲氧基苄酯、4-硝基苄酯、苄乙酯、三苯甲酯、二苯甲酯、二(甲氧基苯基)甲酯、3,4-二甲氧基苄酯、4-羟基-3,5-二叔丁基苄酯等)、低级烷氧基羰基氧基(低级)烷基酯(如甲氧基羰基氧基甲酯、乙氧基羰基氧基甲酯、乙氧基羰基氧基乙酯等)、芳酰氧基(低级)烷基酯(如苯甲酰氧基甲酯、苯甲酰氧基乙酯、甲苯酰氧基乙酯等)、可带有一个或多个适当取代基的芳基酯(如苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、二甲苯酯、茱萸酯、枯烯酯等);及类似基团。

术语“羧芳基”、“酯化羧芳基”、“被护羧芳基”和“芳磺酰

基”中所指的“芳基”和“芳基部分”可以包括苯基、萘基等。

术语“被护脞酰基（低级）烷基”中所指的适用“被护脞酰基部分”可以包括二（低级）烷氧基脞酰基（如二甲氧基脞酰基、二乙氧基脞酰基、二丙氧基脞酰基等）及类似基团。

适用的“卤素”包括氯、溴、氟和碘。

适用的“亚胺保护基”包括上述酰基等。

术语“酯化羧基（低级）烷基”和“酯化羧基芳基”中所指的适用“酯化羧基”和“酯化羧基部分”是前文列举的那些。

适用的低级亚烷基包括1-6个碳原子的直链或支链亚烷基，如甲撑、乙撑、三亚甲基、1,2-亚丙基、四亚甲基、乙基乙撑、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基等。

适用的脞酰保护基包括上述低级烷基等。

适用的“碱金属”包括钠、钾等。

目标化合物(I)的优选实例如下。

优选的 R^1 是氢、低级烷氧基羰基，苯磺酰，经1-3个选自卤素、硝基、低级烷氧基、单（或二或三）卤代（低级）烷基和低级烷基的取代基取代的苯磺酰，苯基氨基甲酰基，低级烷基磺酰，苯甲酰或噻吩磺酰；

优选的 R^2 是苯磺酰或经1-3个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基和单（或二或三）卤代（低级）烷基等的取代基取代的苯磺酰；

优选的 R^3 是羧（低级）烷基、被护羧（低级）烷基〔更优选的是酯化羧（低级）烷基、氨基甲酰（低级）烷基或酰基氨基甲酰（低级）烷基，最优选的是低级烷氧基羰基（低级）烷基、氨基甲酰（低级）烷基、低级烷磺酰氨基甲酰基（低级）烷基或苯磺酰氨基甲酰基（低

级)烷基]、羧苯基、被护羧苯基〔更优选的是酯化羧苯基,最优选的是低级烷氧基羧基苯基〕、羧基、被护羧基〔更优选的是酯化羧基,最优选的是低级烷氧基羧基〕、羟(低级)烷基、亚磺基(低级)烷基、磷酰基(低级)烷基、被护磷酰基(低级)烷基〔更优选的是二(低级)烷氧基磷酰基(低级)烷基〕、卤代(低级)烷基或经羧基和1-3个卤原子取代的低级烷基;

优选的 R^7 是氢或低级烷基;

A是 $-\text{CH}=\underset{\text{R}^8}{\text{C}}-$ 或 $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}^8}{\text{CH}}-$

(其中 R^8 是氢或低级烷基)。

下面将详细介绍制备本发明目标化合物(I)和初始化合物(II)的方法。

方法1

化合物(Ia)或其盐可通过化合物(II)或其盐与化合物(III)或其盐反应来制备。

此反应通常在普通溶剂中进行,如丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、氯化乙烯、四氢呋喃、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷或其它任何不会对此反应产生不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格,此反应通常是在冷却至加热的条件下进行的。

方法2

化合物(Ic)或其盐可以通过化合物(Ib)或其盐进行亚胺保护基消除反应来制备。

所述消除反应可按照常规方法进行,如水解、还原等。水解法包

括使用酸或碱等。可根据要消除的保护基团的种类选择这些方法。

在这些方法中，使用了酸的水解法是常用和优选的方法之一，可用来消除诸如取代或未取代的烷氧基羰基（如叔戊氧基羰基、叔丁氧基羰基等）、烷酰基（如甲酰等）、环烷氧基羰基、取代或未取代的芳烷氧基羰基（如苄氧基羰基、取代的苄氧基羰基等）等保护基团。

适用的酸包括有机或无机酸，例如甲酸、三氟乙酸、苯磺酸、对一甲苯磺酸、盐酸等，优选的酸是甲酸、三氟乙酸、盐酸等。可根据要消除的保护基团的种类选择适于上述反应的酸。当消除反应是在酸存在下进行时，可以使用溶剂也可不使用溶剂。适用的溶剂包括普通的有机溶剂（如甲醇、乙醇、四氢呋喃等）、水或它们的混合物。

用碱进行的水解最好用来消除酰基，例如卤代烷酰基（如二氯乙酰基、三氟乙酰基等）等。适用的碱包括无机碱如碱金属氢氧化物（氢氧化钠、氢氧化钾等）、碱土金属氢氧化物（氢氧化镁、氢氧化钙等）、碱金属碳酸盐（碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等）、碱土金属碳酸盐（碳酸镁、碳酸钙等）、碱金属碳酸氢盐（碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属醋酸盐（醋酸钠、醋酸钾等）、碱土金属磷酸盐（磷酸镁、磷酸钙等）、碱金属磷酸氢盐（磷酸氢二钠、磷酸氢二钾等）等，还包括有机碱如三烷基胺（三甲胺、三乙胺等）等。使用碱的水解常在水、普通有机溶剂或它们的混合物中进行。在酰基是卤代烷氧基羰基或8-喹啉基氧羰基的情况下，它们是用重金属（如铜、锌等）进行消除的。

还原消除法一般用来消除下列保护基团，如卤代烷氧基羰基（三氯乙氧基羰基等）、取代或未取代的芳烷氧基羰基（苄氧基羰基、取代的苄氧基羰基等）等。适用的还原法包括用碱金属硼氢化物等（如

硼氢化钠等)进行还原。

反应温度要求不严格,可以根据亚胺保护基团的种类和上述消除方法适当加以选择,上述反应最好在温和的条件下进行,例如在冷却下,在室温下或在稍稍升温的条件下进行。

方法 3

化合物(I_d)或其盐可通过化合物(I_c)或其盐与酰化剂反应来制备。

所述酰化剂包括有机酸(如R_b-OH,其中R_b是酰基)或其活性衍生物或其盐。

上述有机酸的适用的活性衍生物可以是其普通衍生物,如酰基卤(酰氯、酰溴等)、酰基叠氮、酸酐、活化酰胺、活化酯、异氰酸酯[如异氰酸芳基酯(异氰酸苯酯等)等]。

当用游离酸作酰化剂时,酰化反应最好在普通缩合剂(如N,N'-二环己基碳化二亚胺等)的存在下进行。

上述反应最好在无机或有机碱(如解释方法2时所列举的)的存在下进行。

此反应通常在对反应没有不利影响的溶剂中进行,如甲醇、乙醇、丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿等。

反应温度要求不严格,此反应可在冷却至加热的条件下进行。

方法 4

化合物(I_f)或其盐可通过化合物(I_e)或其盐经酯化反应来制备。在此反应中所用的酯化剂包括那些传统的酯化剂,如醇或其活性等同物(如卤化物、磺酸酯、硫酸酯、重氮化合物等)等。

此反应通常在普通溶剂中进行,如丙酮、二噁烷、醇、氯仿、二

氯甲烷、氯化乙烯、四氢呋喃、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷, 或任何其它对反应没有不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格, 此反应可以在冷却至加热条件下进行。

方法 5

化合物(I_g)或其盐可通过将化合物(I_a)或其盐还原来制备。

适于本反应的还原方法包括催化还原。

在催化还原中使用的合适的催化剂是那些传统的还原催化剂, 如铂催化剂(铂屑、海绵状铂、铂黑、胶态铂、氧化铂、铂丝等)、钯催化剂(海绵状钯、钯黑、氧化钯、载于碳上的钯、胶态钯、载于硫酸钡上的钯、载于碳酸钡上的钯等)、镍催化剂(还原镍、氧化镍、阮内镍等)、钴催化剂(还原钴、阮内钴等)、铁催化剂(还原铁、阮内铁等)、铜催化剂(还原铜、阮内铜、Ullman铜等)等。

上述反应通常在普通溶剂中进行, 如丙酮、二噁烷、醇、四氢呋喃、乙酸乙酯、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷, 或任何其它对反应没有不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格, 此反应通常可在冷却至加热的条件下进行。

方法 6

化合物(I_e)或其盐可通过化合物(I_h)或其盐进行消除羧基保护基团的反应来制备。

本反应是按照传统方法(如水解、还原等)进行的。

在保护基团是酯基的情况下, 可通过水解将该保护基团消除。水解最好在碱或酸(包括路易斯酸)的存在下进行。适用的碱包括无机碱和有机碱, 如碱金属(钠、钾等)、碱土金属(镁、钙等)、它们的氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三烷基胺(三甲胺、三乙胺等)等。

适用的酸包括有机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等）和无机酸（如盐酸、氢溴酸、硫酸等）。

还原法最好用于消除这样一些保护基团，如4-硝基苄基、2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等。适于上述消除反应的还原法包括（例如）混合使用金属（如锌、锌汞齐等）或铬化合物盐（如氯化亚铬、乙酸亚铬等）和有机或无机酸（如乙酸、丙酸、盐酸等）进行还原，以及在传统金属催化剂的存在下（如钨-碳等）进行的普通催化还原。

上述反应通常是在溶剂中进行的，如水、醇（甲醇、乙醇等）、二氯甲烷、四氢呋喃或它们的混合物，或任何其它对反应没有不利影响的溶剂。液体碱或酸也可用作溶剂。反应温度要求不严格，此反应通常可在冷却至加温的条件下进行。

方法7

化合物(I_j)或其盐可通过化合物(XII)或其胺基活性衍生物或其盐与化合物(I_i)或其活性羧基衍生物或其盐反应来制备。

化合物(I_i)的适用的活性羧基衍生物包括酰基卤（如酰氯、酰溴等）、酰基叠氮、酸酐、活化酰胺、活化酯等。

在这个反应中，当化合物(I_i)以游离酸或其盐的形式使用时，反应最好在传统缩合剂（如N,N'-二环己基碳化二亚胺等）的存在下进行。

此反应最好在有机或无机碱（如解释方法2时所列举的那些）存在下进行。

此反应通常在普通溶剂中进行，如丙酮、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、氯化乙烯、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜，或任何其它对反应没有不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格，此反应通常可在冷却至加热条件下进行。

方法 8

化合物 (I_l) 或其盐可通过还原化合物 (I_k) 或其盐来制备。

此还原反应通常是采用下列还原剂进行的，如氢化二（低级）烷基铝（氢化二异丁基铝等）、氢化铝碱金属（如氢化铝锂、氢化铝钠、氢化铝钾等）等。

此反应通常是在普通溶剂中进行的，如甲苯、四氢呋喃、或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格，此反应通常可在冷却或室温下进行。

方法 9

化合物 (I_n) 或其盐可通过化合物 (I_m) 或其盐与亚硫酸盐反应来制备。

适用的亚硫酸盐包括碱金属亚硫酸盐（如亚硫酸钠盐等）等。

此反应通常在普通溶剂中进行，如水、二甲亚砷，N，N-二甲基甲酰胺、或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格，反应通常可在温及加热条件下进行。

方法 10

化合物 (I_o) 或其盐可通过化合物 (I_m) 或其盐与化合物 (X_{III}) 或其盐反应来制备。

此反应可在普通溶剂中进行，也可不用溶剂。

反应温度要求不严格，此反应可在加温及加热条件下进行。

方法 11

化合物 (I_q) 或其盐可通过化合物 (I_p) 或其盐进行消除腓酰基保护基团的反应来制备。此反应可按传统方法进行，如用卤—三（低

级)烷基-硅烷(如三甲基溴代硅烷、三甲基碘代硅烷等)等处理化合物(I_p)的方法。

此反应通常在普通溶剂中进行,如二卤代烷(二氯甲烷、二氯乙烷等)、氯仿、四氢呋喃、或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格,此反应通常在冷却至加温范围内进行。

方法 12

化合物(I_s)或其盐可通过化合物(I_r)或其盐与化合物(XIV)反应来制备。

通常此反应即可在普通溶剂中进行,也可不用溶剂。

反应温度要求不严格,此反应通常在冷却至加温范围内进行。

方法 A — ①

化合物(VI)或其盐可以通过化合物(IV)或其盐与化合物(V)反应来制备。

此反应通常在普通溶剂中进行,如二氯甲烷,或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

此反应最好在无机或有机碱(如解释方法 2 时所列举的那些)的存在下进行。

方法 A — ②

化合物(VIII)或其盐可通过化合物(VI)或其盐与化合物(VI)反应来制备。

此反应通常是在普通溶剂中进行的,如二甲亚砷,或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格,此反应通常在加温至加热范围内进行。

方法 A — ③

化合物 (IX_a) 或其盐可通过使化合物 (VIII) 或其盐氢化来制备。此反应通常是在催化剂 (如载于碳上的钯等) 的存在下进行。

此反应通常是在普通溶剂中进行的, 如醇 (甲醇、乙醇等) 或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格, 此反应通常是在冷却至加热范围内进行的方法 B

化合物 (X) 或其盐可通过化合物 (IX) 或其盐与酰化剂反应来制备的。所述酰化剂包括有机酸 (如 R²-OH, 其中 R² 是酰基) 或其活性衍生物或其盐。

上述有机酸的适用的活性衍生物可以是那些普通的活性衍生物, 如酰基卤 (酰氯、酰溴等)、酰基叠氮、酸酐、活化酰胺、活化酯、异氰酸酯 [如异氰酸芳酯 (如异氰酸苯酯等) 等]。

当用游离酸作酰化剂时, 酰化反应最好在普通缩合剂 (如 N, N'-二环己基碳化二亚胺等) 的存在下进行。

此反应最好在无机或有机碱 (如解释方法 2 时所列举的那些) 存在下进行。

这个反应通常在对其不产生不利影响的溶剂中进行, 如甲醇、乙醇、丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、氯仿等。

反应温度要求不严格, 此反应通常在冷却至加热条件下进行。

方法 C - ①

化合物 (X_b) 或其盐可通过将化合物 (X_a) 或其盐进行亚胺保护基团消除反应来制备。

这个反应以与方法 2 基本上相同的方法进行, 因而反应条件 (如反应温度、溶剂等) 可参考所述方法 2。

方法C-②

化合物(X_c)或其盐可通过化合物(X_b)或其盐与酰化剂反应来制备。

这个反应以与方法3基本上相同的方式进行,因而反应条件(如反应温度、溶剂、酰化剂等)可参考所述方法3。

方法D

化合物(II_a)或其盐可通过还原化合物(X)或其盐来制备。

这个反应以与方法8基本上相同的方式进行,因而反应条件(如反应温度、溶剂、还原剂等)可参考所述方法8。

方法E

化合物(XI_a)或其盐可通过还原化合物(X)或其盐来制备。

这个反应以与方法8基本上相同的方式进行,因而反应条件(如反应温度、溶剂、还原剂等)可参考所述方法8。

方法F

化合物(II)或其盐可通过氧化化合物(XI)或其盐来制备。

此氧化反应是利用传统氧化剂(如三氧化铬、二甲亚砷等)进行。

此反应通常在普通溶剂中进行,如氯仿、四氢呋喃、二卤代烷(如二氯甲烷、二氯乙烷等)、二甲亚砷、或任何其它对此反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求不严格,此反应通常在冷却或室温下进行。

本发明的目标化合物(I)及其医药上可接受的盐是血栓素 A_2 (TXA_2)拮抗剂,因而可用作诸如血栓形成、气喘、肾炎等疾病的治疗药物。

为了说明,下面给出目标化合物(I)的某些生物学数据。

在下列试验中，所用的9, 11-偶氮PGH₂和9, 11-亚甲基环氧PGH₂ (U46619)在医药学中被称为TXA₂拟态剂，并广泛地用于评价试验化合物的TXA₂拮抗作用（例如Vide The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 234卷，pp435-441页）。

试验化合物

- (1) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷。
- (2) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷。

试验1 (9, 11-偶氮PGH₂引起的兔血小板凝集的体外试验效果)

(a)试验方法

在体外试验中，将从兔子的颈动脉采集的血置于含0.1体积3.8%柠檬酸钠水溶液的塑料容器中。对血样进行15分钟离心(150g)分离制备富含血小板的血浆(PRP)。按比浊的方法用集合度计(NKK HEMAT RAC ER1)研究血小板凝集过程。向225μl PRP添加25μl 试验化合物溶液，然后在37℃以1000转/分的转速搅拌2分钟。向此溶液添加5μl 9, 11-偶氮PGH₂ (最终浓度为1.0μM)作为凝集诱体。IC₅₀ (血小板凝集为50%时的抑制浓度)以图表法测定。

(b)试验结果

试验化合物	IC ₅₀ (M)
(1)	8.5×10^{-8}
(2)	5.5×10^{-8}

试验2 (对 ex vivo 实验中9, 11-亚甲基环氧PGH₂ 引起的血小板凝集的作用效果)

(a) 试验方法

在 ex vivo 实验中, 使用了禁食过夜重约300 g 的雄性 Hartley 品系的豚鼠。从这些动物的腹动脉取血样之前1小时, 先让它们口服试验化合物(0.032 mg/kg)或介质。按上述方法制备 PRP, 向250 μ l PRP中添加5 μ l的9, 11-亚甲基环氧PGH₂ (U46619, 0.5 μ M) 诱发血小板凝集。

(b) 试验结果

试验化合物	抑制率(%)
(1)	94.2
(2)	100

目标化合物(I)或其医药上可接受的盐通常以普通医药组合物的形式供哺乳动物(包括人类)服用, 如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、散剂、锭剂、糖浆剂、气雾剂、吸入剂、溶液剂、注射液、悬浮液、乳剂、栓剂、软膏剂等。

本发明的医药组合物可包含各种有机无机载体材料, 这些载体是医药上普遍采用的, 如赋形剂(如蔗糖、淀粉、甘露醇(mannit)、山梨醇(sorbit)、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙、碳酸钙等)、结合剂(纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚丙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖、淀粉等)、崩解剂(如淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙盐、羟丙基淀粉、乙二醇(sodium glycole)-淀粉钠、碳酸氢钠、磷酸钙、柠檬酸钙等)、

润滑剂（如硬脂酸镁、滑石、十二烷基硫酸钠等）、香味剂（如柠檬酸、薄荷醇（mentol）、甘氨酸、桔子粉等）、保存剂（如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯等）、稳定剂（如柠檬酸、柠檬酸钠、乙酸等）、悬浮剂（如甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、硬脂酸铝等）、分散剂、水溶液稀释剂（如水）、基质蜡（如可可黄油、聚乙二醇、白凡士林等）。

以有效成分计，给药量为每天1-4次，每次0.01-50mg/kg。然而上述剂量根据患者年龄、体重、身体条件或给药方式的不同，要适当的增加或减少。

下列给出的制备方法和实例只是为了更详细地说明本发明。

制备方法1

(1) 在冰浴冷却下向(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-羟基-2-甲氧基羰吡咯烷(53.4g)的二氯甲烷(500ml)溶液添加三乙胺(36ml)和甲磺酰氯(19.8ml)，得到的混合物在相同温度下搅拌3小时。将此溶液依次用稀释的盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤并用硫酸镁干燥。在真空下蒸除溶剂，剩余物在正己烷中结晶，得到(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基吡咯烷(56.2g)无色结晶。

熔点：73-75°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (9H x2/3, s), 1.47 (9H x 1/3, s), 2.28 (1H, ddd, J=5, 8, 14Hz), 2.63 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.7-3.9 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.41 (2/3H, t, J=8Hz), 4.48 (1/3H, t, J=8Hz), 5.28 (1H, m)

按照与制备方法 1 ①相似的方法得到下列化合物。

(2) (2R, 4R)-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.32 (ddd, $J=4.5, 9, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.46 (t, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(3) (2R, 4S)-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.30 (ddd, $J=4.5, 9, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.45 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.23 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

制备方法 2

在冰浴冷却和搅拌下向 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-羟基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (20.0g) 的二氯甲烷 (500ml) 溶液添加三乙胺 (13.5ml) 和甲磺酰氯 (7.4ml), 并将此混合物在同样温度下搅拌 4 个小时。依次用稀释的盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤此溶液, 并用硫酸镁干燥。在真空下蒸除溶剂, 得到 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (27.7g) 淡褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.43 (s, $9 \times 3/5\text{H}$), 1.46 (s, $9 \times 2/5\text{H}$), 2.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.75 (m, 1H)

制备方法3

(1) 将(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基吡咯烷(32.3 g)与苯甲酸钠(28.8 g)在二甲亚砜(320 ml)中的混合物在90°C搅拌过夜,然后冷却至室温。用乙酸乙酯(600 ml)稀释此混合物,并依次用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机相,在真空下蒸出溶剂,得到一油状物。将此油状物在正己烷中结晶,得到(2S, 4S)-4-苯甲酰氧基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷(31.0 g)无色结晶。

熔点: 89-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.45 (s, 9/2H), 1.48 (s, 9/2H), 2.4-2.7 (m, 2H), 3.68 (s, 3/2H), 3.69 (s, 3/2H), 3.69 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.48 (dd, $J=2$, 11Hz, 1/2H), 4.61 (dd, $J=4$, 11Hz, 1/2H), 5.53 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.98 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)

按照与制备方法3(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2R, 4S)-4-苯甲酰氧基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.35 (ddd, $J=4$, 9.5, 14Hz, 1H), 2.52 (dt, $J=14$, 3Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, $J=3.5$, 12.5Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=8$, 9.5Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

制备方法 4

(1) 向 (2S, 4S)-4-苯甲酰氧基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (30.0 g) 在甲醇 (600 ml) 中的溶液添加碳酸钾 (11.9 g), 将此混合物在室温下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯 (1 l) 稀释此溶液并用水洗涤。用盐水洗涤有机相。用氯化钠饱和水相, 用氯仿萃取并用盐水洗涤。用硫酸镁干燥混合的有机萃取液, 然后在真空下蒸发得到一油状物。在硅胶柱上以正己烷和乙酸乙酯 (1:1) 混合物作洗脱液层析分离此油状物, 得到 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-羟基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (20.7 g) 无色结晶。

熔点: 59-62 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.45 (s, 9x3/5H), 1.47 (s, 9x2/5H), 2.10 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.78 (s, 3x3/5H), 3.80 (s, 3x2/5H), 4.35 (m, 1H)

按照与制备方法 4 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2R, 4S)-4-羟基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.12 (ddd, $J=4.5, 9, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.43 (dt, $J=11.5, 2\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dd, $J=4, 11.5\text{Hz}$), 3.75 (s, 3H), 4.45 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

制备方法 5

(1) 将 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-4-甲磺酰氧基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (27.7 g) 与叠氮钠 (10.6 g) 在二甲亚砜 (350 ml) 中的

混合物在 90°C 搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯 (600 ml) 稀释此溶液。依次用水和盐水洗涤上述溶液, 并用硫酸镁干燥。真空下蒸出溶剂, 得到 (2S, 4R)-4-叠氮基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (20.0 g) 淡褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.41 (s, 9x2/3H), 1.47 (s, 9x1/3H), 2.20 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.4-3.7 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.36 (m, 1H)

按照与制备方法 5 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4S)-4-叠氮基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (s, 9x3/5H), 1.48 (s, 9x2/5H), 2.14 (t, $J=4\text{Hz}$, 2/5H), 2.21 (t, $J=4\text{Hz}$, 3/5H), 2.47 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.33 (dd, $J=4, 9\text{Hz}$, 3/5H), 4.43 (dd, $J=4, 9\text{Hz}$, 2/5H)

(3) (2R, 4S)-4-叠氮基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 7.23 (m, 2H), 3.47 (dd, $J=3, 12\text{Hz}$, 1H), 3.76 (dd, $J=5, 12\text{Hz}$, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.35 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(4) (2R, 4R)-4-叠氮基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.2-2.4 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=4, 11\text{Hz}$, 1H), 3.67 (dd, $J=5.5, 11\text{Hz}$, 1H),

3.73 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.56 (dd,
J=4, 8.5Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0
(m, 2H)

制备方法 6

(1) 在载于碳上的 10% 钨 (20.2 g) 存在下, 于环境压力下将 (2S, 4R)-4-叠氮基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (112 g) 的甲醇 (870 ml) 溶液氢化 5 小时。将催化剂滤除后, 在真空下蒸发滤出液, 得到 (2S, 4R)-4-氨基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (93.8 g) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.41 (s, 9x2/3H), 1.46
(s, 9x1/3H), 1.9-2.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 1H),
3.6-3.8 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.40 (m, 1H)

按照与制备方法 6 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4S)-4-氨基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷

(3) (2R, 4S)-4-氨基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

(4) (2R, 4R)-4-氨基-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基吡咯烷

制备方法 7

用冰浴冷却下向 (2S, 4R)-4-氨基-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基吡咯烷 (6.04 g) 的二氯甲烷 (60 ml) 溶液添加三乙胺 (3.44 ml) 和对一氯苯磺酰氯 (6.26 g)。室温下搅拌过夜后, 依次用稀释的盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤上述溶液, 并用硫酸镁干燥。在真空下将溶剂蒸出, 将剩余物在正己烷中结晶, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡

咯烷(9.13 g) 淡黄色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.37 (s, 9x2/3H),
1.40 (s, 9x1/3H), 2.0-2.4 (m, 2H), 3.20 (m, 1H),
3.63 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.30 (m, 1H),
5.0-5.2 (m, 1H), 7.52 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H),
7.83 (d, $J=10\text{Hz}$, 2H)

按照与制备方法7 (1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (s, 9H), 2.0-2.3
(m, 2H), 3.17 (dd, $J=5$, 11Hz, 1H), 3.59
(m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82
(m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 8.8-8.9 (m, 2H)

(3) (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.37 (s, 9H), 1.7-1.9
(m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H),
3.74 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 4.20 (m, 1H),
5.93 (broad, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9
(m, 2H)

(4) (2R, 4S)-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.1-2.2 (m, 2H), 3.18 (dd,
 $J=3$, 12Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=5$, 12Hz, 1H),

3.99 (m, 1H), 4.42 (dd, J=5, 8Hz, 1H),
4.75 (d, J=7, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.6-7.9
(m, 1H)

(5) (2R, 4R)-2-甲氧基羰基-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.83 (m, 1H), 2.18 (ddd, J=6, 10, 15Hz, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.23 (dd, J=2, 6Hz, 1H), 5.97 (d, J=10Hz, 1H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.7-7.9 (m, 4H)

制备方法 8

(1) 在 -78°C 向 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷 (9.01g) 的甲苯 (70ml) 溶液滴加氢化二异丁基铝 (61.2 mmol) 的四氢呋喃 (40.8 ml) 1.5M 溶液。混合物在 -78°C 搅拌 1.5 小时后, 向其中添加酒石酸钾钠饱和水溶液, 并将此混合物经硅藻土 (Celite) 过滤。用乙酸乙酯洗涤得到的固体, 用盐水洗涤混合有机相, 并用硫酸镁干燥。在真空下蒸发掉溶剂, 在硅胶柱上以乙酸乙酯和正己烷 (1:2-2:1) 作为洗脱液将剩余物层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷 (5.51g) 淡黄色结晶。

熔点: $120-122^\circ\text{C}$

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.43 (s, 9H), 2.16 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 7.53 (d, J=10Hz, 2H), 7.82 (d, J=10Hz, 2H), 9.4-9.6 (m, 1H)

按照与制备方法 8 (1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.34 (s, 9x3/5H), 1.37 (s, 9x2/5H), 1.94 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.12 (broad 1H), 9.36 (broad 1H)

(3) (2R, 4S)-2-甲酰基-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(4) (2R, 4R)-2-甲酰基-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

制备方法 9

在 -25°C 向 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (10.0 g) 的甲苯 (70 ml) 溶液滴加二异丁基氢化铝的甲苯 (70 ml) 1.0 摩尔溶液, 将得到的混合物在同样温度下搅拌 4 小时。在向此混合物添加氯化铵饱和水溶液后, 将混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物过滤, 用乙酸乙酯萃取滤出液。用盐水洗涤有机相, 并用硫酸镁干燥。蒸出溶剂得到 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-羟甲基-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (9.44 g) 无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.82 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=3$, 12Hz, 1H), 3.47 (dd, $J=3.5$, 12Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.03 (dd, $J=2.5$, 11Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

制备方法10

在冰浴冷却下向吡啶 (8.5 ml) 的二氯甲烷 (150 ml) 溶液添加三氧化铬 (5.55 g), 然后在室温下将此混合物搅拌1小时。向此溶液添加硅藻土和 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-羟甲基-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (3.4 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液, 并在室温下将所得的混合物搅拌1小时。用正己烷和乙酸乙酯 (1:1, 150 ml) 稀释后, 将上述溶液通过硅胶, 并在真空下蒸出溶剂, 得到 (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷淡黄色油状物。

实例1

(1) 向 (4-羧丁基) 三苯基溴化磷 (17.3 g) 的二甲亚砷 (45 ml) 溶液添加甲亚磺酰甲基化钠 [78.0 mmol, 由氢化钠 (3.12 g) 和二甲亚砷 (45 ml) 制备], 并在室温下将此溶液搅拌20分钟。向上述溶液添加 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷 (5.06 g) 的二甲亚砷 (30 ml) 溶液, 所得混合物在室温下搅拌2小时。向上述反应混合物添加水, 用乙酸乙酯洗涤此水溶液。用1N盐酸将水相的PH调到2, 并用乙酸乙酯萃取。依次用水和盐水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂, 在硅胶柱上以氯仿和甲醇 (40:1) 的混合物作为洗脱液将剩余物层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基) 吡咯烷 (7.64 g) 淡褐色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.38 (s, 9x2/3H), 1.39 (s, 9x1/3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (dd, J=5, 12Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 3H), 7.52 (d, J=10Hz, 1H), 7.83 (d, J=10Hz, 1H)

按照与实例 1 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4S)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.38 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.08 (dd, $J=6.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

(3) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.36 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 2H), 5.72 (broad 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H)

(4) (2R, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 6.27 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.4-7.6 (m, 6H), 7.6-7.9 (m, 4H)

(5) (2R, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.4-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.92 (c, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 7.4-7.7 (m, 6H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(6) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 149-150°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δppm : 1.4-1.8 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 2.07 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.28 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.4-7.7 (m, 6H)

(7) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-苯磺酰吡咯烷

(8) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-甲基苯磺酰)吡咯烷

熔点: 116-119°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.2-5.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H)

(9) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯

苯磺酰氨基)-1-(4-三氟甲基苯磺酰)吡咯烷

熔点: 152-154 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(10) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-甲氧基苯磺酰)吡咯烷

熔点: 158-160 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.15 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.00 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H)

(11) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-氯苯磺酰)吡咯烷

熔点: 78-82 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(12) (2S, 4R)-1-(4-溴苯磺酰)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-

戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 116-120 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.5 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 2H)

(13) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-硝基苯磺酰)吡咯烷

熔点: 70-73 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.03 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.62 (1H, m), 5.1-5.3 (2H, m), 5.55 (1H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m)

(14) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (3H, m), 1.9-2.2 (3H, m), 2.38 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.52 (1H, m), 5.09 (1H, broad), 5.2-5.6 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

(15) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯

苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(16) (2S, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(17) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯基氨基甲酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(18) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-4-羧基-1-丁烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.39 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m),
2.3-2.5 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.85 (1H, m),
4.67 (1H, m), 5.2-5.5 (2H, m), 5.88 (1H, m),
7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.85 (2H, d, J=8Hz)

实例 2

(1) 室温下将(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷(7.63 g)在75%含水三氟乙酸(48 ml)中的溶液搅拌40分钟,在真空下将溶剂蒸出。向剩余物添加甲苯(50 ml),然后在真空下蒸出溶剂,得到(2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐(7.85 g)褐色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.70 (2H, m), 2.0-2.2
(4H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 3.36 (1H, m),
3.58 (1H, dd, J=5, 12Hz), 4.06 (1H, m),
4.60 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.85 (1H, m),
7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.88 (2H, d, J=9Hz)

按照与实例 2 (1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)——[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷三氟乙酸盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.7-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.4 (2H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 4.07 (1H, m), 4.80 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.80 (1H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

(3) (2S, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷三氟乙酸盐

(4) (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 145-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.8-2.1 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J=4$, 11Hz), 3.28 (1H, dd, $J=6$, 11Hz), 3.90 (3H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 6.20 (1H, dd, $J=7$, 16Hz), 6.51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实例3

(1) 在冰冷却下向(2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐(7.85g)的二氯甲烷(80ml)溶液添加三乙胺(8.98ml)和4-氯苯磺酰氯(3.40g),并将此混合物在同样的温度下搅拌1.5小时。依次用稀释的盐酸和水洗涤上述溶液,用1N氢氧化钠水溶液萃取有机相。用乙酸乙酯洗涤水相,并用3N盐酸将PH调至3。用乙酸乙酯萃取上述水溶液,并依次用水

和盐水洗涤有机相，用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂，在硅胶柱上以氯仿作洗脱液将剩余物层析分离，得到(2S,4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷(2.03 g)淡黄色结晶。

熔点：149-150℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δppm : 1.4-1.8 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 2.07 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.28 (t, $J=9\text{Hz}$, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.4-7.7 (m, 6H)

按照与实例3(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S,4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-苯磺酰基吡咯烷

(3) (2S,4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯烷

熔点：116-119℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.2-5.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H)

(4) (2S,4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-三氟甲基苯磺酰基)吡咯烷

熔点：152-154℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H), 7.9-8.0 (m, 2H)

(5) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-甲氧基苯磺酰基)吡咯烷

熔点: 158-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.15 (d, J=7Hz, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.00 (d, J=9Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 4H)

(6) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷

熔点: 78-82°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(7) (2S, 4R)-1-(4-溴苯磺酰)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 116-120°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.9 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.4-5.5 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 2H)

(8) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(4-硝基苯磺酰基)吡咯烷

熔点: 70-73°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.3-8.4 (m, 2H)

(9) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (m, 3H), 1.9-2.2 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.09 (broad 1H), 5.2-5.6 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

(10) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(11) (2S, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(12) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羧基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-

戊烯基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.38 (s, 9x2/3H), 1.39 (s, 9x1/3H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 4H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (dd, $J=5, 12\text{Hz}$, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 3H), 7.52 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H)

(13) (2S, 4S)-1-叔丁氧基羧基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.38 (s, 9H), 1.5-1.8 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.08 (dd, $J=6.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H)

(14) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羧基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.36 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 2H), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 2H), 5.72 (broad 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H)

(15) (2R, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰-4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H),

3.4-3.5 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.45 (m, 1H),
 5.2-5.5 (m, 2H), 6.27 (d, J=6Hz, 1H),
 7.4-7.6 (m, 6H), 7.6-7.91 (m, 4H)

(16) (2R, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰
 -4-苯磺酰氨基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.4-1.8 (m, 3H), 2.0-2.2
 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H),
 3.50 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.92 (d,
 J=6.5Hz, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 7.4-7.7
 (m, 6H), 7.7-7.9 (m, 4H)

(17) (2S, 4R)-1-丁磺酰-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]
 -4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 0.91 (3H, t, J=7Hz),
 1.3-1.5 (3H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3
 (3H, m), 2.3-2.4 (2H, m), 2.95 (2H, m),
 3.30 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.73 (1H, m),
 5.2-5.4 (1H, m), 5.4-5.7 (1H, m), 5.77 (1H,
 d, J=6.5Hz), 7.51 (2H, d, J=9Hz), 7.83 (2H,
 d, J=9Hz)

(18) (2S, 4R)-1-苯甲酰-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]
 -4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.7-2.0 (4H, m), 2.1-2.5
 (5H, m), 3.33 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.92
 (1H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 7.3-7.5 (7H, m),
 7.6-7.8 (2H, m)

(19) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-甲氧基苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

熔点: 130-131 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-N}_2\text{OD}$) δppm : 1.3-1.4 (4H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.58 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.20 (1H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 6.9-7.0 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.6 (4H, m)

(20) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-甲基苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(21) (2S, 4R)-1-(4-溴苯磺酰)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(22) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基-1-(4-三氟甲基苯磺酰)吡咯烷

熔点: 108-110 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (4H, m), 3.34 (1H, m), 3.49 (1H, m), 4.43 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-8.0 (6H, m)

(23) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-硝基苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

熔点: 132-134 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.3-2.4 (2H, m),

3.42 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.57 (1H, m),
5.3-5.6 (2H, m), 7.4-7.6 (3H, m), 7.7-7.8
(2H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.4 (2H, m)

(24) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯
苯磺酰)-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(25) (2S, 4R)-1-丁磺酰-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]
-4-苯磺酰氨基吡咯烷

(26) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰
氨基-1-(2-噻吩磺酰)吡咯烷

(27) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-4-羧基-1-丁烯基]-1-(4-氯
苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (2H, m), 2.04 (1H, m),
2.3-2.5 (3H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.77 (1H, m),
4.68 (1H, m), 5.23 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m),
5.76 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.6-7.9 (4H, m)

(28) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-
[(E)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 168-169 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.9-2.1 (2H, m), 3.32 (1H,
dd, $J=4$, 11Hz), 3.49 (1H, dd, $J=5.5$, 11Hz),
3.92 (3H, s), 4.47 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.87
(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd, $J=7.5$, 16Hz),
6.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.41 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实例 4

将 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4- 苯磺酰氨基吡咯烷 (169mg)、三乙胺 (0.070ml) 和异氰酸苯酯 (0.060ml) 在甲醇 (5ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜, 然后向此溶液添加水。用氯仿萃取上述溶液并用盐水洗涤有机相。此溶液经硫酸镁干燥后, 在真空下蒸出溶剂, 在硅胶柱上以氯仿和甲醇 (40:1) 的混合物作为洗脱液将剩余物层析分离, 得到 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯基氨基甲酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (51mg) 油状物。

实例 5

(1) 在室温下将 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (300mg) 在甲醇 (0.5ml) 和 1N 氢氧化钠水溶液混合物中的溶液搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷洗涤此溶液。将水相经 "Diaion HP 20" 色谱柱 (商标: 由 Mitsubishi Chemical Industries 制造) 进行分离, 并用水洗涤。用 50% 甲醇水溶液进行洗脱, 并将洗脱液冻干, 得到 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷钠盐 (220mg) 白色粉末。

熔点: 114-121°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O -NaOD) δppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 1.9-2.2 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.2-5.5 (m, 2H), 7.4-7.8 (m, 8H)

按照与实例 5 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯

苯磺酰氨基)-1-苯磺酰基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.60 (m, 2H), 1.83 (m, 2H),
2.03 (m, 2H), 2.16 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.39
(m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.38
(c, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.6-7.9
(m, 9H)

(3) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰
基-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.7-1.8
(m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.15 (m, 2H),
3.33 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.70 (m, 1H),
4.38 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.5-7.9
(m, 10H)

(4) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯
苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.4-1.6 (m, 2H), 1.74 (m, 1H),
1.89 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.12 (m, 2H),
3.2-3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.42 (m, 1H),
5.1-5.3 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 1H), 7.4-7.7
(m, 9H)

(5) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯基氨
基甲酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.78 (m, 1H),
2.0-2.2 (m, 5H), 3.28 (dd, $J=5, 11\text{Hz}$, 1H),

3.57 (dd, $J=6$, 11Hz, 1H), 3.88 (m, 1H),
 4.72 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 3H),
 7.3-7.4 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8-7.9
 (m, 2H)

(6) (2S, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 2.0-2.2
 (m, 4H), 2.9-3.2 (m, 3H), 3.37 (dd, $J=6$, 12Hz),
 4.28 (m, 1H), 5.4-5.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m,
 10H)

(7) (2R, 4S)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm : 1.5-1.7 (m, 2H), 1.81 (m, 1H),
 2.03 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 3.40 (m, 1H),
 3.56 (dd, $J=4.5$, 11.5Hz, 1H), 3.7 (m, 1H),
 4.38 (m, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 7.5-7.9 (m,
 10H)

(8) (2R, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-苯磺酰基-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm : 1.4-1.7 (m, 4H), 2.0-2.2 (m,
 4H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.28 (m,
 1H), 5.4-5.6 (m, 2H), 7.5-7.8 (m, 10H)

(9) (2S, 4R)-1-丁磺酰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-1.5 (3H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.2 (5H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.83 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.3-5.7 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

(10) (2S, 4R)-1-苯甲酰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷钠盐

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.1-1.4 (1H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.1-2.3 (3H, m), 3.02 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.7-5.1 (2H, m), 5.37 (1H, m), 5.5-5.7 (1H, m), 7.3-7.5 (5H, m), 7.62 (2H, m), 7.90 (2H, m)

(11) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-甲苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

熔点: 109-113 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.33 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.4-7.8 (9H, m)

(12) (2S, 4R)-1-(4-溴苯磺酰基)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

熔点: 108-112 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.4-1.7 (3H, m), 1.8-2.2 (6H, m), 3.51 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.6-7.9 (5H, m)

(13) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氟苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

熔点: 94-98°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.3-1.6 (4H, m), 1.72 (1H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.70 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.36 (1H, m), 5.3-5.7 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

(14) (2S, 4R)-1-丁磺酰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷钠盐

熔点: 96-98 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 0.78 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-1.7 (5H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 2.86 (1H, m), 3.03 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.56 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m)

(15) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基-1-(2-噻吩磺酰基)吡咯烷钠盐

熔点: 110-112 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 3.45 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.47 (1H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.6-7.8 (6H, m), 7.92 (1H, m)

(16) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-4-羧基-1-丁烯基]-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷钠盐

熔点: 60-64 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm : 1.6-1.8 (2H, m), 2.0-2.4 (4H, m),
3.18 (1H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.14 (1H, m),
4.8-5.0 (1H, m), 5.1-5.4 (1H, m), 7.2-7.4
(4H, m), 7.6-7.9 (4H, m)

实例 6

将按照与实例 3 (1)相似的方法处理 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]盐-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐 (8.14 g)所得到的粗 (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷, 在硅胶 (Wakogel C300, 由Wako Pure Chemical industries Ltd. 生产, 200 g) 柱上以氯仿作为洗脱液进行层析分离。

从初洗脱物中得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (2.50 g)

熔点: 150.5-151.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (m, 3H), 2.03 (m, 1H),
2.1-2.2 (m, 2H), 2.41 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.4-3.5
(m, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.56 (q, $J=7\text{Hz}$, 1H),
5.25 (dd, $J=10.5, 9\text{Hz}$, 1H), 5.48 (dt, $J=10.5,$
 7.5Hz , 1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 4H)

从第二次洗脱物得到 (2S, 4R)-2-[(E)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (650 mg)。

熔点: 111-113 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H),
1.9-2.1 (m, 2H), 2.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.22
(dd, $J=5$, 10Hz , 1H), 3.42 (dd, $J=5.5$, 10Hz , 1H),
3.33 (m, 1H), 4.23 (q, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5.17
(dd, $J=7.5$, 15.5Hz , 1H), 5.53 (dt, $J=15.5$, 6.5Hz ,
1H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.65-7.8 (m, 4H)

实例 7

将按照与实例 3 (1) 相似的方法处理 (2S, 4R)-2-[(E 和 Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-苯磺酰氨基吡咯烷三氟乙酸盐 (29.9 g) 所得的粗 (2S, 4R)-2-[(E 和 Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷, 在硅胶 (Wakogel C300, 700 g) 柱上以氯仿为洗脱液进行层析分离。

从初洗脱物中得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (10.5 g)。

熔点: 121-123 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : 1.5-1.8 (m, 3H), 1.92
(m, 1H), 2.11 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.33
(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.68 (m, 1H),
4.46 (q, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.37 (dd, $J=10.5$, 10Hz , 1H),
5.45 (dt, $J=10.5$, 7Hz , 1H), 7.5-7.7 (m, 5H),
7.7-7.9 (m, 4H)

从第二次洗脱物中得到 (2S, 4R)-2-[(E)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-苯磺酰氨基吡咯烷 (1.55 g)。

熔点: 155–156 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : 1.6–1.7 (m, 2H), 1.7–1.8 (m, 2H), 1.9–2.1 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.18 (dd, $J=5.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.28 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.20 (dd, $J=8, 15.5\text{Hz}$, 1H), 5.54 (dt, $J=15.5, 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.4–7.6 (m, 5H), 7.6–7.7 (m, 2H), 7.75–7.85 (m, 2H)

实例8

在 0 °C 向 (2S, 4R)–2–[(E 和 Z)–5–羧基–1–戊烯基]–1–(4–氯苯磺酰基)–4–(4–氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (330 mg) 的乙酸乙酯 (15 ml) 溶液添加重氮甲烷的乙醚溶液, 在同样温度下将此混合物搅拌 10 分钟。在真空下蒸出溶剂, 用正己烷将剩余物凝固, 得到 (2S, 4R)–1–(4–氯苯磺酰基)–4–(4–氯苯磺酰氨基)–2–[(E 和 Z)–5–甲氧基羧基–1–戊烯基]吡咯烷 (321 mg) 白色粉末。

熔点: 87–89 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5–1.9 (3H, m), 1.9–2.1 (3H, m), 2.2–2.4 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.71 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.96 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.2–5.6 (2H, m), 7.4–7.5 (4H, m), 7.6–7.8 (4H, m)

实例9

在载于碳上的 10% 钯存在下在适当压力 (2 个大气压) 下将 (2S, 4R)–2–[(E 和 Z)–5–羧基–1–戊烯基]–1–(4–氯苯磺酰基)–4–(4–氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (400 mg) 的甲醇 (15 ml) 溶液氢化 7 小时。

去除催化剂后，在真空下蒸出溶剂，用乙醚将剩余物凝固化，得到(2R, 4R)-2-(5-羧戊基)-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷(164 mg)白色粉末。

熔点：124-125℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.2-1.4 (4H, m), 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 2.35 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.6-3.9 (2H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.7-7.9 (4H, m)

实例 10

在冰浴冷却下分批向三苯-(4-甲氧基羰基苯基)氯化磷(8.49 g)在四氢呋喃(500 ml)中的悬浮液添加氢氧化钠(4.75 g)，并在冰浴下将此混合物搅拌1小时。

在冰浴下向所得到的黄色悬浮液滴加(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷(70.0 g)在四氢呋喃(200 ml)中的溶液，同样在冰浴下将此混合物搅拌1小时。向上述混合物添加氯化铵饱和水溶液(50 ml)和乙酸乙酯(1.5 l)，依次用水和盐水洗涤此溶液。用硫酸镁干燥有机层，在真空下蒸出溶剂，得到粗(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E和Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷产物。此粗产物在以正己烷和乙酸乙酯(4:1-2:1)混合物为洗脱液的硅胶(1 kg)柱上层析分离，得到(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷(Z异构体, 15.98 g, 极性小)白色粉末和(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯

烷(E异构体, 21.94g, 极性较大)白色粉末。

Z 异构体

熔点: 178-179 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.29 (9H, s), 1.8-2.3 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.51 (1H, dd, $J=6$, 11Hz), 3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.78 (1H, m), 5.10 (1H, m), 5.60 (1H, dd, $J=9$, 11.5Hz), 6.48 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.2-7.4 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

E 异构体

熔点: 164-165 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.39 (9H, s), 1.9-2.2 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J=5$, 11Hz), 3.55 (1H, dd, $J=6$, 11.5Hz), 3.91 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.12 (1H, dd, $J=6.5$, 15.5Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实例 11

按照与实例 10 相似的方法得到下列化合物。

(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 154-156 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.28 (9H, s), 1.8-2.1 (2H, m),
 3.30 (1H, dd, $J=5, 12\text{Hz}$), 3.56 (1H, dd,
 $J=6, 12\text{Hz}$), 3.89 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.79
 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.58 (1H, dd,
 $J=9, 12.5\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$),
 7.3-7.5 (4H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.92
 (2H, m)

(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)
 -2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 126-128°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (9H, s), 1.8-2.1 (2H, m),
 3.24 (1H, dd, $J=5.5, 11\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd,
 $J=6, 11\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.97 (1H, m),
 4.49 (1H, m), 4.88 (1H, m), 6.09 (1H, dd,
 $J=6.5, 16\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.49 (1H,
 t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.4-7.6 (3H, m), 7.33 (2H, d,
 $J=8.5\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.03 (1H, s)

实例 12

(1) 将(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-
 [(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷(15.5 g)在90%
 含水三氟乙酸(100 ml)中的溶液在室温下搅拌30分钟,并在真空下
 蒸出溶剂。将剩余物悬浮在氯仿(200 ml)中,用碳酸氢钠饱和水溶液
 将其pH调至8。分离有机相,用盐水洗涤,硫酸镁干燥。在真空下蒸
 出溶剂,滤集剩余固体,得到(2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-
 -[(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷(11.9 g)白色粉
 末。

熔点: 189-190°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.7-2.2 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J=4.5, 11.5\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=6, 11.5\text{Hz}$), 3.88 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.08 (1H, m), 5.61 (1H, dd, $J=9.5, 11.5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

按照与实例 12(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.75 (1H, dd, $J=7.5, 14\text{Hz}$), 1.91 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J=5, 12\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=6, 12\text{Hz}$), 3.90 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.13 (1H, m), 5.62 (1H, dd, $J=9.5, 12\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.3-7.5 (5H, m), 7.7-8.0 (3H, m)

(3) (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.8-2.0 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=4.5, 11.5\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=6, 11.5\text{Hz}$), 3.90 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.05 (1H, m), 6.28 (1H, dd, $J=7.5, 16.5\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.4-7.5 (3H, m), 7.7-7.9 (3H, m), 8.00 (1H, m)

实例 13

(1) 在冰浴冷却下向 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷 (11.5 g) 在二氯甲烷 (200 ml) 中的悬浮液添加三乙胺 (3.80 ml) 和 4-氯苯磺酰氯 (5.77 g), 并在室温下将此混合物搅拌 1 小时。依次用稀释的盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤上述溶液, 并用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂, 滤集剩余固体, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷 (15.71 g) 白色粉末。

熔点: 171-172°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.8-2.1 (2H, m), 3.30 (1H, dd, $J=4$, 11Hz), 3.53 (1H, dd, $J=5.5$, 11Hz), 3.81 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.53 (1H, m), 5.58 (1H, dd, $J=9$, 11.5Hz), 6.43 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

按照与实例 13 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 203-204°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δppm : 1.8-1.9 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J=4.5$, 11Hz), 3.50 (1H, dd, $J=5.5$, 11Hz), 3.65 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.40 (1H, m), 5.68 (1H, dd, $J=9$, 11.5Hz), 6.54 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.4-8.0 (12H, m)

(3) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-(3-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷

熔点: 138-139 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 1.7-1.9 (2H, m), 3.13 (1H, dd, $J=5, 9.5\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 4.33 (1H, m), 6.23 (1H, dd, $J=7.5, 16\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.4-8.0 (12H, m)

实例 14

(1) 在 50°C 下将 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-2-(4-甲氧基羰基苯基)乙烯基]吡咯烷(15.0 g)在甲醇(100ml)和 1N 氢氧化钠水溶液(75ml)混合物中的溶液搅拌 4 小时, 在真空下将挥发性溶剂蒸出。用浓盐酸将剩余水溶液的 pH 调至 1。滤集白色沉淀并用水洗涤, 得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-2-(4-羧苯基)乙烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (14.50 g) 白色粉末。

熔点: 206-208 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm : 1.8-2.0 (2H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3.5, 10.5\text{Hz}$), 3.51 (1H, dd, $J=5.5, 10.5\text{Hz}$), 4.40 (1H, m), 5.68 (1H, dd, $J=9.5, 11.5\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

按照与实例 14 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(E)-2-(4-羧苯基)乙烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 168-171°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm : 1.7-1.9 (2H, m), 3.08 (1H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 3.46 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.32 (1H, m), 6.30 (1H, dd, $J=7, 16\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.6-7.7 (4H, m), 7.7-7.8 (4H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(3) (2S, 4R)-2-[(Z)-2-(3-羧苯基)乙烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 127-130°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm : 1.8-1.9 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J=4.5, 10.5\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=5, 10.5\text{Hz}$), 3.63 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.67 (1H, dd, $J=9.5, 12\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.4-8.0 (12H, m)

(4) (2S, 4R)-2-[(E)-2-(3-羧苯基)乙烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 119-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm : 1.7-1.9 (2H, m), 3.12 (1H, dd, $J=5, 9.5\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$), 3.79 (1H, m), 4.31 (1H, m), 6.23 (1H, dd, $J=7.5, 16\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.4-8.0 (12H, m)

实例 15

(1) 将水合 L-赖氨酸 (4.01 g) 和 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基) 吡咯烷 (12.0 g) 的混合物溶于热水 (9 ml) 和热乙醇 (170 ml) 混合物中, 并将此溶液冷却至室温。滤集沉淀物 (白色结晶), 用乙醇洗涤, 真空干燥后得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基) 吡咯烷的 L-赖氨酸盐 (13.4 g) 白色结晶。

熔点: 176-178 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δppm : 1.2-1.4 (5H, m), 1.5-1.7 (5H, m), 1.98 (2H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.77 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.18 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.31 (1H, m), 3.59 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 7.4-7.7 (8H, m)

按照与实例 15 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基) 吡咯烷的 L-精氨酸盐

熔点: 139-145 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O-NaOD}$) δppm : 1.4-1.7 (8H, m), 1.96 (2H, m), 2.09 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.60 (1H, m), 4.42 (1H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 7.4-7.7 (8H, m)

制备方法 11

在 -78°C 向 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷 (5.0 g) 在无水的四氢呋喃 (50 ml) 中的溶液添加溴化甲基镁 (10.8 ml, 在乙醚中的 3M 溶液), 在同样的温度下将此溶液搅拌 3 小时。用氯化铵饱和水溶液骤冷后, 用乙酸乙酯萃取上述混合物, 依次用水和盐水洗涤有机相。有机相经硫酸镁干燥后, 在真空下将溶剂蒸出, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(R 和 S)-1-羟乙基]吡咯烷 (5.2 g) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.0-1.1 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.8-2.0 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.6-4.0 (3H, m), 5.40 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备方法 12

在 -78°C 向草酰氯 (1.57 ml) 在二氯甲烷 (120 ml) 中的溶液添加二甲亚砜 (1.46 ml)。将此混合物在同样温度下搅拌 10 分钟后, 在 -78°C 向其中添加 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(R 和 S)-1-羟乙基]吡咯烷 (5.20 g) 的二氯甲烷 (15 ml) 溶液, 并将得到的混合物在同样温度下搅拌 15 分钟。向此溶液添加三乙胺 (6.75 ml), 将得到的混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。依次用水和盐水洗涤此溶液, 并用硫酸镁干燥。在真空下将溶剂蒸出, 剩余物在以正己烷和乙酸乙酯 (2:1) 混合物为洗脱液的硅胶柱上进行层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-乙酰基吡咯烷 (3.19 g)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (9H, s), 1.9-2.1 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.31 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.84 (1H, broad), 4.42 (1H, m), 5.45 (1/3H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.59 (2/3H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备方法 13

在室温下将 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷 (20 g) 在 90% 含水三氟乙酸中的溶液搅拌 30 分钟, 然后在真空下蒸出溶剂。将剩余物溶于氯仿和甲醇 (500 ml, 3:1) 的混合物, 依次用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤上述溶液。用硫酸镁干燥有机层, 并在真空下蒸出溶剂。用乙醚使剩余物固化, 得到 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷 (10.7 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.74 (1H, dd, $J=3, 11\text{Hz}$), 3.09 (1H, dd, $J=5.5, 11\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.8-3.9 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备方法 14

在冰浴冷却下向 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷 (10.0 g) 在二氯甲烷 (200 ml) 中的溶液添加三乙胺 (4.8 ml) 和 4-氯苯磺酰氯 (6.62 g), 并将此混合物在冰浴中搅拌 3 小时。用稀释的盐酸、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤上述溶液, 用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-

-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷 (11.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 2.14 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.22 (1H, dd, $J=4.5, 10\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.93 (1H, m), 4.47 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.45-7.55 (4H, m), 7.7-7.8 (4H, m)

制备方法 15

按照与制备方法 7 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(1) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-甲基苯磺酰氨基)-2-甲氧基羰基吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (9H, s), 2.1-2.3 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.19 (1H, m), 3.60 (1H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 3.94 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.20 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.43 (9H, s), 2.1-2.3 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.28 (1H, m), 5.40 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲氧基羰基-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.39 (9H, s), 2.0-2.2 (2H, m), 2.30 (1H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.33 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

制备方法 16

按照与制备方法 8(1)相似的方法得到下列化合物。

(1) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷

(2) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基-4-(4-甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (9H, s), 2.13 (1H, m), 2.47 (3H, s), 3.32 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.10 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.50 (1H, broad)

(3) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.42 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.12 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.93 (1H, m), 5.38 (1H, m), 7.02 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25-7.35 (2H, m), 9.44 (1H, broad)

(4) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-甲酰基-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

实例 16

在室温下将 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷 (1.00 g) 与乙氧基羰基甲撑三苯基正磷 (1.50 g) 在二氯甲烷 (20 ml) 中的混合物搅拌 2 小时, 然后在真空下蒸出溶剂。在以正己烷和乙酸乙酯 (2:1) 混合物为洗脱液的硅胶柱上将剩余的油状物层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-乙氧基羰基乙烯基]吡咯烷 (1.15 g) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.30 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$),
1.38 (9H, s), 1.98 (1H, m), 2.15 (1H, m),
3.22 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.85 (1H, m),
4.20 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.46 (1H, m), 4.92
(1H, m), 5.80 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd,
 $J=6, 15.5\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.81 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实例 17

在室温下将被氯化氢饱和的 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (1.14 g) 在甲醇 (20 ml) 中的溶液搅拌过夜, 然后在真空下将溶剂蒸出。将剩余物溶于氯仿, 并依次用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤此溶液。用硫酸镁干燥上述溶液, 在真空下蒸出溶剂, 得到 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E和Z)-5-甲氧基羰基-1-戊烯基]吡咯烷 (908 mg) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.73 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.66 (3 x 1/3H, s), 3.68 (3 x 2/3H, s), 3.85 (1H, m), 4.03 (1H, m), 5.2-5.6 (2H, m), 7.4-7.6 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

实例 18

在室温下将 (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-乙氧基羰基乙烯基]吡咯烷 (1.10g) 在 90% 含水三氟乙酸 (10ml) 中的溶液搅拌 1 小时, 然后在真空下蒸出溶剂。将剩余物溶于乙酸乙酯, 并依次用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤此溶液。用硫酸镁干燥有机相, 在真空下将溶剂蒸出, 得到 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-乙氧基羰基乙烯基]吡咯烷 (596mg) 油状物。

实例 19

按照与实例 3 (1) 相似的方法得到下列化合物。

(1) (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E 和 Z)-5-甲氧基羰基-1-戊烯基]-1-(2-噻吩磺酰基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.33 (2H, m), 3.37 (1H, dd, $J=3, 12.5\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=5, 12.5\text{Hz}$), 3.67 (3 x 1/3H, s), 3.69 (3 x 2/3H, s), 3.79 (1H, m), 4.22 (1 x 1/3H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.52 (1 x 2/3H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.62 (1 x 1/3H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.78 (1 x 2/3H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.3-5.7 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

(2) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E)-2-乙氧基羰基乙烯基]吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.9-2.1 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J=5, 11\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=5.5, 11\text{Hz}$), 3.85 (1H, m), 4.18 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.43 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.85 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=6, 15\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(3) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-甲基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: $106-110^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.59 (3H, s), 1.6-1.8 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.0-2.2 (3H, m), 2.38 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.18 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.45 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.22 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.4-7.5 (4H, m), 7.65-7.8 (4H, m)

实例 20

(1) 向溴化(4-羧基-4-甲基戊基)三苯基磷(3.83 g)在二甲亚砜(21 ml)中的溶液添加甲基亚磺酰甲基钠[19.5 mmol, 由氢化钠(468 mg)和二甲亚砜(17 ml)制备], 在室温下将此溶液搅拌30分钟。再向上述溶液添加(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-甲酰基吡咯烷(1.0 g)[在二甲亚砜(3.0 ml)中], 在室温下将此混合物搅拌1小时。添加水(50 ml)后, 用乙酸乙酯洗涤此

溶液,并用1N盐酸将水层的pH调至1。用乙酸乙酯萃取上述水层溶液,并依次用水和盐水洗涤有机相。用硫酸镁干燥上述溶液,在真空下将溶剂蒸出,得到(2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷油状物。

按照与实例20(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-6-羧基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.40 (9H, s), 1.4-1.5 (2H, m),
1.6-1.8 (3H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.3-2.4
(2H, m), 3.39 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.58
(1H, m), 5.3-5.5 (2H, m), 7.50 (2H, m),
7.81 (2H, m)

(3) (2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

(4) (2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-甲基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.34 (9H, s), 1.5 (3H, m),
1.6-1.8 (3H, m), 2.0-2.2 (3H, m), 2.3-2.4
(2H, m), 3.39 (1H, m), 3.78 (2H, m), 4.50
(1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.83 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(5) (2S,4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

(6) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷

(7) (2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

实例 21

(1) 将由实例 20(1)得到的(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷溶于75%三氟乙酸水溶液(8 ml),并将此溶液在室温下搅拌1小时。在真空下蒸出溶剂,得到(2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐油状物。

按照与实例 21(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-6-羧基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

(3) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

(4) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-甲基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

(5) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-甲基苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

(6) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

(7) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

实例 22

(1) 在冰浴冷却下向由实例 21(1)得到的 (2S, 4R)-2-[(E 和 Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐和二氯甲烷 (13 ml) 的混合物添加三乙胺 (2.0 ml) 和 4-氯苯磺酰氯 (380 mg), 并将此混合物在同样的温度下搅拌 1 小时。在加入 1 N 盐酸后, 用二氯甲烷萃取上述溶液, 并依次用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂, 剩余物在以氯仿为洗脱液的硅胶 (Wako gel C-300) 柱上进行层析分离, 得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷。

熔点: 159-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δppm : 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.5-1.8 (5H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.43 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.2-5.4 (2H, m), 7.57 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

按照与实例 22(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(Z)-6-羧基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 112-114°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : 1.3-1.5 (2H, m), 1.5-1.8 (4H, m), 1.93 (1H, m), 2.09 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.32 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.41 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.52 (1H, q, $J=8.5\text{Hz}$),

5.50 (1H, dd, J=8.5, 10Hz), 5.42 (dt,
J=7.5, 10Hz), 7.50 (4H, d, J=8Hz), 7.71
(2H, d, J=8Hz), 7.78 (2H, d, J=8Hz)

(3) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 159-160 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.12 (3 x 1/3H, d, J=6.5Hz), 1.13 (3 x 2/3H, d, J=6.5Hz), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.87 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.34 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.42 (1H, q, J=8Hz), 5.13 (1H, m), 5.34 (1H, m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.6-7.7 (4H, m)

(4) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 98-101 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm : 1.5-1.8 (5H, m), 1.98 (1H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.69 (1H, m), 4.52 (1H, q, J=7.5Hz), 5.2-5.5 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=8Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 7.68 (2H, d, J=8Hz), 7.75 (2H, d, J=8Hz)

(5) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 90 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (3H, m), 2.02 (1H, m), 2.17 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.4-3.5 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.50 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.2-5.5 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (4H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 140-141 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (3H, m), 2.05 (1H, m), 2.18 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.40 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.41 (dd, $J=4.5, 11\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=3, 11\text{Hz}$), 3.79 (1H, m), 4.65 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.22 (1H, dd, $J=11, 10\text{Hz}$), 5.44 (1H, dt, $J=11, 7.5\text{Hz}$), 5.78 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

实例 23

在 -78 °C 向甲醇 (20 ml) 中添加亚硫酸氯 (0.32 ml), 并在同样温度下将此溶液搅拌 30 分钟。向此溶液添加 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (2.0 g), 在室温下将此混合物搅拌 2 小时。在真空下蒸出溶剂后, 将剩余物溶于氯仿中, 并依次用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 在真空下蒸出溶剂。用乙醚将剩余物凝固

化, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-甲氧基羰基-1-戊烯基]吡咯烷 (2.0g)。

熔点: 95-96°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.9 (3H, m), 1.95-2.15 (3H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.40-3.45 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.81 (1H, m), 4.48 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.23 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 5.46 (1H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.6-7.8 (4H, m)

实例 24

按照与实例 9 相似的方法得到下列化合物。

(1) (2R, 4R)-2-[2-(4-羧苯基)乙基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 180-182°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.9 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.5-2.8 (2H, m), 3.08 (1H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 3.4-3.8 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.4-7.5 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

(2) (2R, 4R)-2-[2-(3-羧苯基)乙基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 206-207°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm : 1.54 (1H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.55-2.7 (2H, m),

3.02 (1H, m), 3.3-3.7 (3H, m), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.65-7.85 (6H, m), 12.93 (1H, broad)

实例 25

(1) 在室温下将 (2S, 4R)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(E和Z)-5-甲氧基羧基-1-戊烯基]-1-(2-噻吩磺酰基)吡咯烷 (890 mg) 在甲醇和 1N 氢氧化钠水溶液 (2 ml) 混合物中的溶液搅拌过夜。用 1N 盐酸将上述溶液的 pH 调至 2, 并用氯仿萃取。用盐水洗涤有机相溶液, 并用硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂, 在以氯仿为洗脱液的硅胶 (Wako gel C-300) 柱上将剩余物层析分离, 得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(2-噻吩磺酰基) 吡咯烷 (242 mg) 白色粉末。

熔点: 115-116 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.5-2.0 (4H, m), 2.15 (2H, q, J=7Hz), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz), 3.3-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.52 (1H, q, J=8Hz), 5.3-5.5 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J=3, 5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz)

按照与实例 25(1) 相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-2-[(E)-2-羧基乙烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基) 吡咯烷

熔点: 76-81 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.88 (2H, t, J=6Hz), 3.23 (1H, dd, J=5.5, 11Hz), 3.51 (1H, dd,

$J=6, 11\text{Hz}$), 3.74 (1H, m), 4.38 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 5.91 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=6.5, 16\text{Hz}$), $7.45-7.55$ (4H, m), $7.7-7.8$ (4H, m)

(3) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-[N-(4-氯苯磺酰基)-N-甲基]吡咯烷

熔点: $90-92^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : $1.6-1.8$ (3H, m), 2.02 (1H, dt, $J=8.5, 12.5\text{Hz}$), 2.18 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.68 (3H, s), 3.13 (1H, dd, $J=7.5, 10\text{Hz}$), 3.37 (1H, dd, $J=7.5, 10\text{Hz}$), $4.5-4.7$ (2H, m), 5.22 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 5.40 (1H, dt, $J=7.5, 10.5\text{Hz}$), $7.45-7.55$ (4H, m), $7.65-7.75$ (4H, m)

实例 26

(1) 向 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (547mg)、苯磺酰胺 (157mg) 和 4-二甲氨基吡啶 (122mg) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液添加 N, N'-二环己基碳化二亚胺 (206mg), 并将此混合物在室温下搅拌过夜。滤除不溶物质后, 在真空中蒸发滤出液, 将剩余物在以氯仿和甲醇 (40:1) 混合物为洗脱液的硅胶柱上层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-{N-(苯磺酰)氨基甲酰基}-1-戊烯基]吡咯烷 (478mg)。

熔点: $150-152^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : $1.55-1.75$ (3H, m), 1.88 (1H, m), 2.09 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.27

(2H, q, J=7.5Hz), 3.36 (1H, m), 3.50 (1H, m),
 3.64 (1H, m), 4.45 (1H, q, J=7.5Hz), 5.2-5.4
 (2H, m), 7.45-7.65 (7H, m), 7.7-7.8 (4H, m),
 8.0-8.1 (2H, m)

按照与实例 26(1)相似的方法得到下列化合物。

(2) (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-
 -[(Z)-5-{N-(甲磺酰)氨基甲酰基}-1-戊烯基]吡咯烷
 熔点: 123-124 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.6-1.8 (3H, m),
 1.95 (1H, m), 2.17 (2H, q, J=7.5Hz), 2.33
 (2H, t, J=7.5Hz), 3.27 (3H, s), 3.4-3.55
 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.52 (1H, q, J=7.5Hz),
 5.2-5.5 (2H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.85-7.95
 (4H, m)

实例 27

在室温下将 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-
 -氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (500 mg)、N-羟基
 琥珀酰亚胺 (105 mg) 和 N, N'-二环己基碳化二亚胺 (188 mg) 在
 四氢呋喃 (20 ml) 中的混合物搅拌过夜。过滤后, 在真空下将滤出液
 蒸浓, 得到一种油状活性酯。

将上述活性酯和 28% 氢氧化铵 (1.0 ml) 在四氢呋喃 (10 ml) 中
 的混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后将氯仿 (30 ml) 和甲醇 (10 ml)
 的混合物加入上述溶液。依次用水和盐水洗涤该溶液, 并用硫酸镁干
 燥。在真空下蒸出溶剂, 用乙醚使剩余物固化, 得到 (2S, 4R)-2-
 [(Z)-5-氨基甲酰基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯

苯磺酰氨基)吡咯烷(447 mg)。

熔点: 142-143 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.6-1.8 (3H, m), 1.93 (1H, m), 2.13 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.25 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.4-3.55 (2H, m), 3.62 (1H, m), 4.53 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.30 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 5.48 (1H, dt, $J=7.5, 10\text{Hz}$), 7.45-7.55 (4H, m), 7.75-7.85 (4H, m)

实例 28

在冰浴冷却下向 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-甲氧基羰基-1-戊烯基]吡咯烷(500mg) 在无水四氢呋喃(20 ml)中的溶液添加氢化铝锂(34 mg)。在冰浴下将此混合物搅拌30分钟后,向其中添加含水四氢呋喃,并通过硅藻土(Celite)将此混合物过滤。依次用水和盐水洗涤滤出液,经硫酸镁干燥。在真空下蒸出溶剂,用乙醚使剩余物凝固化,得到(2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-6-羟基-1-己烯基]吡咯烷(350 mg)。

熔点: 108-109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.4-1.6 (4H, m), 1.77 (1H, m), 2.0-2.2 (3H, m), 3.4 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.85 (1H, m), 4.66 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.13 (1H, t, $J=11\text{Hz}$), 5.42 (1H, dt, $J=11, 7.5\text{Hz}$), 5.76 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

实例 29

在 0℃ 将 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (839mg) 在亚硫酸氯 (5.0ml) 中的溶液搅拌 1 小时, 然后在真空下蒸发此溶液, 得到一种油状酰氯。在回流下向 N-氧化巯基吡啶 (242mg) 和 4-二甲氨基吡啶 (19mg) 在一溴三氯甲烷 (15ml) 中的混合物添加上述酰氯在一溴三氯甲烷 (9ml) 中的混合物, 并将此溶液回流 2 小时。然后在真空下蒸出溶剂, 剩余的油状物在以氯仿为洗脱液的硅胶柱上进行层析分离, 得到 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-溴-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (555mg) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.7-2.0 (4H, m), 2.22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.3-3.5 (4H, m), 3.83 (1H, m), 4.61 (1H, q, $J=8.5\text{Hz}$), 5.15-5.45 (3H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.7-7.8 (4H, m)

实例 30

将 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-溴-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (527mg) 和亚硫酸钠 (630mg) 在水 (2.3ml) 中的混合物回流 9 小时, 然后使此溶液通过一个 Diaion HP 20 柱。用水淋洗此柱, 并用甲醇洗脱产物。蒸出目标馏分并将其冻干, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-亚磺基-1-戊烯基]吡咯烷钠盐 (350mg) 粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 1.7-2.0 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.45-3.55

(2H, m), 3.60 (1H, m), 4.42 (1H, q, J=7.0Hz),
5.3-5.4 (2H, m), 7.5-7.65 (4H, m), 7.7-7.85
(4H, m)

实例 31

按照与实例 20(1)相似的方法得到下列化合物。

(2S, 4R)-1-叔丁氧基羰基-2-[(E和Z)-5-羧基-5,5-二氟-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

实例 32

按照与实例 21(1)相似的方法得到下列化合物。

(2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-5,5-二氟-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷三氟乙酸盐

实例 33

按照与实例 22(1)相似的方法得到下列化合物。

(2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-5,5-二氟-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 145-147 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.5-1.7 (2H, m),
1.8-2.2 (4H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.52 (1H,
m), 4.41 (1H, q, J=8.5Hz), 5.1-5.4 (2H, m),
7.35-7.45 (4H, m), 7.6-7.7 (4H, m)

实例 34

将(2S, 4R)-2-[(Z)-5-溴-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷(200 mg)和亚磷酸三乙酯(5.0 ml)的混合物回流3小时,然后在真空下进行蒸馏,得到一种油状物。

此油状物在硅胶柱上以氯仿为洗脱液进行层析分离, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-二乙氧基磷酰基-1-戊烯基]吡咯烷 (164 mg) 油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.2-1.4 (6H, m), 1.65-1.85 (4H, m), 2.0-2.3 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 4.57 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 5.2-5.5 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.4-7.5 (4H, m), 7.7-7.8 (4H, m)

实例 35

向 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-二乙氧基磷酰基-1-戊烯基]吡咯烷 (146 mg) 在二氯甲烷 (5.0 ml) 中的溶液添加三甲基溴硅烷 (0.1 ml), 并在室温下将此混合物搅拌 3 小时。将此混合物蒸干后, 将剩余物溶于丙酮 (5 ml), 并向其中添加水 (20 μ l)。在室温下将所得的混合物搅拌 1 小时, 然后在真空下蒸出溶剂。用氯仿和水的混合物将剩余物凝固, 得到 (2S, 4R)-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)-2-[(Z)-5-磷酰基-1-戊烯基]吡咯烷 (70 mg) 粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 1.6-1.9 (6H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.63 (1H, m), 4.42 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.25-5.45 (2H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.7-7.8 (4H, m)

实例 36

向 (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷 (274 mg) 溶液添加氢氧化钠 (60

mg)和碘甲烷(0.1ml),并将此混合物在室温下搅拌5小时。用乙酸乙酯稀释此溶液,并依次用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥此有机溶液,然后在真空下蒸馏。剩余物在硅胶柱上以正己烷和乙酸乙酯(3:1)混合物为洗脱液进行层析分离,得到(2S,4R)-1-(4-氯苯磺酰)-4-[N-(4-氯苯磺酰基)-N-甲氨基]-2-[(Z)-5-甲氧基羰基-1-戊烯基]吡咯烷(220mg)油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.6-1.8 (3H, m), 2.02 (1H, m),
2.05 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.69 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J=7.5, 10\text{Hz}$),
3.37 (1H, dd, $J=7.5, 10\text{Hz}$), 3.68 (3H, s),
4.5-4.8 (2H, m), 5.70 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$),
5.41 (1H, dt, $J=7.5, 10.5\text{Hz}$), 7.4-7.6 (4H, m),
7.6-7.8 (4H, m)

实例37

按照与实例1(1)、10和20(1)相似的方法得到下列化合物。

(1) (2S,4R)-2-[(Z)-5-羧基-5-甲基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 159-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm : 1.20 (3H, s), 1.22 (3H, s),
1.5-1.8 (5H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.43 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.2-5.4 (2H, m), 7.57 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

(2) (2S,4R)-2-[(Z)-6-羧基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺

酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 112-114 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : 1.3-1.5 (2H, m),
1.5-1.8 (4H, m), 1.93 (1H, m), 2.09 (2H, q,
 $J=7.5\text{Hz}$), 2.32 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.41 (1H, m),
3.74 (1H, m), 4.52 (1H, q, $J=8.5\text{Hz}$), 5.50
(1H, dd, $J=8.5, 10\text{Hz}$), 5.42 (dt, $J=7.5, 10\text{Hz}$),
7.50 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.78 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-己烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 159-160 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δppm : 1.12 (3 x 1/3H, d,
 $J=6.5\text{Hz}$), 1.13 (3 x 2/3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.3-1.5
(2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.87 (1H, m),
1.9-2.1 (2H, m), 2.34 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m),
4.42 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.13 (1H, m), 5.34 (1H, m),
7.35-7.45 (4H, m), 7.6-7.7 (4H, m)

(4) (2S, 4R)-2-[(E和Z)-5-羧基-1-甲基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 106-110 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.59 (3H, s), 1.6-1.8 (2H,
m), 1.84 (1H, m), 2.0-2.2 (3H, m), 2.38 (2H,
t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.18 (1H, m), 3.42 (1H, m),
3.74 (1H, m), 4.45 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 5.22
(1H, m), 5.40 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.4-7.5 (4H,
m), 7.65-7.8 (4H, m)

(5) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-甲苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 98-101°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (5H, m), 1.98 (1H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.69 (1H, m), 4.52 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 5.2-5.5 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-甲氧基苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (3H, m), 2.02 (1H, m), 2.17 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.4-3.5 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.50 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.2-5.5 (3H, m), 6.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (4H, d, $J=8\text{Hz}$)

(7) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 140-141°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm : 1.5-1.8 (3H, m), 2.05 (1H, m), 2.18 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.40 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.41 (dd, $J=4.5, 11\text{Hz}$), 3.53 (1H,

dd, J=3, 11Hz), 3.79 (1H, m), 4.65 (1H, q, J=7Hz), 5.22 (1H, dd, J=11, 10Hz), 5.44 (1H, dt, J=11, 7.5Hz), 5.78 (1H, d, J=6.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, d, J=8Hz), 7.89 (2H, d, J=6Hz), 7.98 (2H, d, J=8Hz)

(8) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-4-(4-氯苯磺酰氨基)-1-(2-噻吩磺酰基)吡咯烷

熔点: 115-116 °C

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δppm : 1.5-2.0 (4H, m), 2.15 (2H, q, J=7Hz), 2.33 (2H, t, J=7.5Hz), 3.3-3.6 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.52 (1H, q, J=8Hz), 5.3-5.5 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J=3, 5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz)

(9) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-[N-(4-氯苯磺酰基)-N-甲氨基]吡咯烷

熔点: 90-92 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δppm : 1.6-1.8 (3H, m), 2.02 (1H, dt, J=8.5, 12.5Hz), 2.18 (2H, q, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=8Hz), 2.68 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J=7.5, 10Hz), 3.37 (1H, dd, J=7.5, 10Hz), 4.5-4.7 (2H, m), 5.22 (1H, t, J=10.5Hz), 5.40 (1H, dt, J=7.5, 10.5Hz), 7.45-7.55 (4H, m), 7.65-7.75 (4H, m)

(10) (2S, 4R)-2-[(Z)-5-羧基-5,5-二氟-1-戊烯基]-1-(4-氯苯磺酰基)-4-(4-氯苯磺酰氨基)吡咯烷

熔点: 145-147 °C

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm : 1.5-1.7 (2H, m),
1.8-2.2 (4H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 3.52
(1H, m), 4.41 (1H, q, $J=8.5\text{Hz}$), 5.1-5.4 (2H,
m), 7.35-7.45 (4H, m), 7.6-7.7 (4H, m)