

(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸的合成

刘甜甜¹, 张志光¹, 杨媛媛¹, 马彦涛¹, 张 勇^{1,2}

(1.河北科技大学化学与制药工程学院,河北石家庄 050018;2.河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,河北石家庄 050018)

摘 要:为了克服中间体难于分离纯化的缺点,解决季铵盐的去除问题,对多肽及拟肽类药物关键中间体(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸的合成工艺进行了研究。以(2S,4R)-4-羟基脯氨酸为原料,经酯化、氨基保护、羟基活化-氟代-水解反应得到目标化合物。将羟基活化、S_N2 氟代和酯水解反应采用串联方式,在水解反应后调节 pH 值的过程中产物从水溶液中析出,经直接过滤得到目的物。对反应条件和参数进行了优化,优化条件如下:酯化反应中, $n(\text{氯化亚砷}):n(\text{底物})=1.2:1.0$;氨基保护反应中, $n(\text{二碳酸二叔丁酯}):n(\text{化合物 1})=1.2:1.0$;三氟甲磺酰化反应中, $n(\text{三氟甲磺酸酐}):n(\text{化合物 2})=1.1:1.0$, $n(\text{吡啶}):n(\text{化合物 2})=1.2:1.0$ 。结果表明,优化后产物总收率为 57.9%,纯度为 98.3%,目标化合物结构通过¹H-NMR 和¹³C-NMR 得以确证。该方法反应条件温和,操作简单,适合工业化生产。

关键词:有机合成化学;非天然氨基酸;中间体;串联反应;S_N2 反应

中图分类号:TQ464.7

文献标志码:A

Synthesis of (2S,4S)-N-tert-butoxycarbonyl-4-fluoroproline

LIU Tiantian¹, ZHANG Zhiguang¹, YANG Yuanyuan¹, MA Yantao¹, ZHANG Yong^{1,2}

(1.School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: In order to overcome the difficulty to separate and purify the intermediate, solve the problem of quaternary ammonium salt removal, the synthesis of (2S,4S)-N-tert-butoxycarbonyl-4-fluoroproline which is a key intermediate of polypeptides and peptidomimetic drug is studied. The target compound is synthesized from (2S,4R)-4-hydroxyproline via esterification, amino protection, and hydroxyl activation-fluorination-hydrolysis tandem reaction. Hydroxyl activation, S_N2 fluorine substitution and ester hydrolysis reaction are completed as a tandem reaction. After the hydrolysis reaction, the product is precipitated from the aqueous solution during the process of adjusting the pH, and the target compound can be directly obtained through filtration. The reaction factors and parameters are optimized, The optimized conditions are as follows: in esterification reaction, $n(\text{SOCl}_2):n(\text{substrate})=1.2:1.0$; in amino protection reaction, $n((\text{Boc})_2\text{O}):n(\text{compound 1})=1.2:1.0$; in trifluorom-

收稿日期:2017-12-25;修回日期:2018-03-09;责任编辑:张士莹

基金项目:河北省引进留学人员资助项目(C2013003018)

第一作者简介:刘甜甜(1992—),女,河北邯郸人,硕士研究生,主要从事药物化学方面的研究。

通信作者:张 勇副教授。E-mail: zhangyong@hebust.edu.cn

刘甜甜,张志光,杨媛媛,等.(2S,4S)-N-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸的合成[J].河北科技大学学报,2018,39(2):154-158.

LIU Tiantian, ZHANG Zhiguang, YANG Yuanyuan, et al. Synthesis of (2S,4S)-N-tert-butoxycarbonyl-4-fluoroproline[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2018, 39(2): 154-158.

ethyl sulfonylation reaction, $n((\text{Tf})_2\text{O}) : n(\text{compound } 2) = 1.1 : 1.0$, $n(\text{pyridine}) : n(\text{compound } 2) = 1.2 : 1.0$. The total yield rate is 57.9% after optimization, and the purity is 98.3%. The structure of target compound is confirmed by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$. This protocol has advantages of mild reaction conditions and simple operation, and is suitable for industrial production.

Keywords: organic synthesis chemistry; unnatural amino acids; intermediates; tandem reaction; $\text{S}_{\text{N}}2$ reaction

小分子多肽类似物是目前多肽药物研究的一个重要方向,这类药物表现出较好的临床应用价值和市场前景^[1],吸引了众多科学工作者对其从化学合成到药理、毒理等多方面进行深入研究。随着多肽及拟肽类药物研发的需要,非天然氨基酸的合成引起科研人员的浓厚兴趣^[2]。通过在生物活性肽上引入合适的非天然氨基酸,可以改变其特定构象^[3],提高生物利用度及与受体的亲和力^[4-5]。在化合物结构中引入含氟基团后,会引起其物理、化学性能的变化,以及药理、生理活性的改变,从而提高分子的脂溶性,降低药物的半衰期,增强其生物活性^[6]。在药用活性化合物的设计中,人们常利用氟原子效应设计和改造化合物的结构性能^[7]。(2*S*,4*S*)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸是一种含氟非天然氨基酸,在一些具有潜在药用活性新化学实体的设计和合成中得到了广泛应用,如图 1 中的化合物 I,可作为一种吡咯烷类二肽基肽酶-IV (DPP-IV) 抑制剂进行研究^[8],化合物 II 可作为治疗癌症的组蛋白甲基转移酶(SMYD2)抑制剂进行研究^[9]。随着药物研发的需要,(2*S*,4*S*)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸的需求量会显著增加,其合成方法也备受关注。

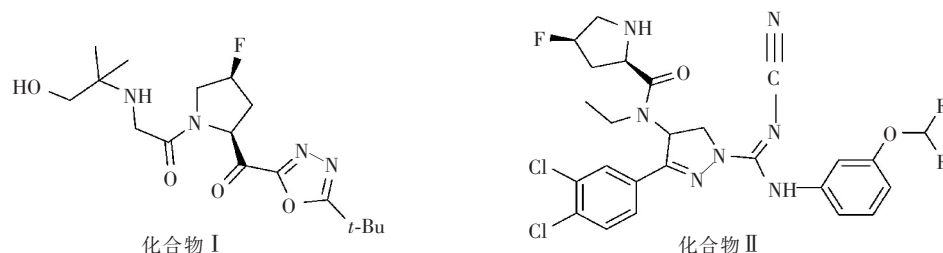


图 1 药用活性新化学实体

Fig.1 Medicinal active new chemical entities

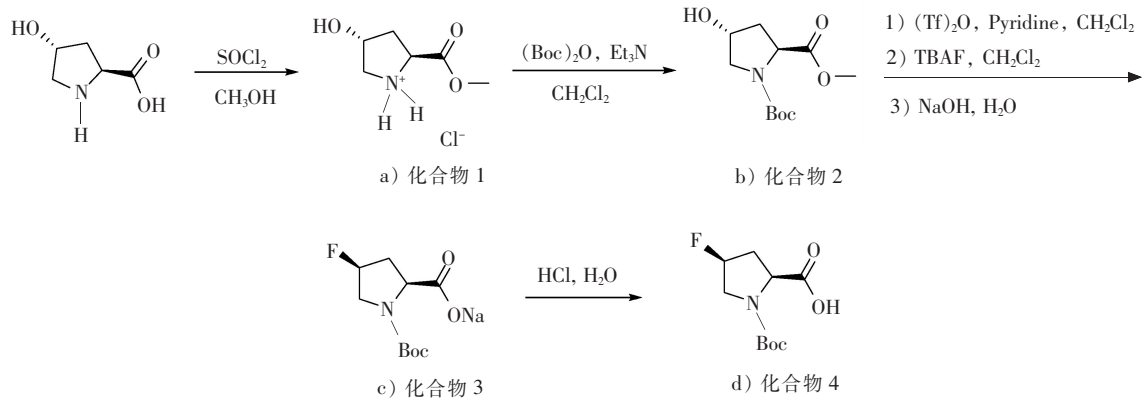
文献报道合成目标化合物使用的氟化试剂有如下几种:1)二乙胺基三氟化硫(DAST)^[10-11];2)三氟化硫吗啉^[12-13]、双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫^[14-15]、*N*-乙基-*N*-(三氟甲磺基)乙基胺^[16]等 DAST 衍生物;3)*N,N*-二乙基-(1,1,2,3,3,3-六氟丙基)胺(Ishikawa's reagent,石川试剂)^[17];4)三乙胺三氟化氢^[18]。但这些氟化试剂均存在一些缺点:DAST 及其衍生物毒性高,热稳定性差,具有爆炸性且价格高,不适合大规模生产;石川试剂在反应中产生的氟化氢不仅腐蚀性强,还会分解烷氧羰基氨基保护基,使产物收率降低;三乙胺三氟化氢需要低温储存,不便于运输。

氟代反应中,三氟甲磺酸酐活化羟基后与四丁基氟化铵发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核氟取代,得到构型反转的产物,过程中引入的四丁基铵盐不能够通过萃取或洗涤的方法与(2*S*,4*S*)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸甲酯分离,文献^[19]采用的柱层析纯化方法也不适合大量制备。本文以相关文献^[19-20]为基础,探索了一种合成(2*S*,4*S*)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸的新工艺:以(2*S*,4*R*)-4-羟基脯氨酸为起始原料,将羟基活化、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 亲核氟取代和酯水解反应采用串联反应方式完成,经酯化、氨基保护、羟基活化-氟代-水解 3 步反应合成目标化合物。具体合成路线如图 2 所示。酯水解反应后,在调酸过程中产物从水溶液中析出,经过滤可直接得到目的物,克服了中间体难于分离纯化的缺点,很好地解决了季铵盐的去除问题,适合工业化生产。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

SGWX-4 熔点仪(上海精密科学仪器有限公司提供,温度计未经校正);Bruck-400 型核磁共振仪;LCMS-2020 液相色谱质谱联用仪(日本岛津公司提供);Primaide 型高效液相色谱仪(日本日立公司提供);

图2 (2S,4S)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸合成路线Fig.2 Synthesis of (2S,4S)-*N*-tert-butoxycarbonyl-4-fluoroproline

WZZ-1S/2S 旋光仪(上海光学仪器一厂提供)。

本实验所用二碳酸二叔丁酯和三氟乙酸酐由北京偶合科技有限公司提供,其余试剂均由天津市永大化学试剂有限公司提供,纯度为 AR 级。

1.2 实验方法

1.2.1 (2S,4R)-4-羟基脯氨酸甲酯盐酸盐(化合物 1)的合成

向 250 mL 反应瓶中依次加入 20.00 g(0.16 mol)(2S,4R)-4-羟基脯氨酸、100 mL 甲醇,(2S,4R)-4-羟基脯氨酸悬浮于甲醇中,冰浴下滴加 21.41 g(0.18 mol)氯化亚砷,滴加时控制温度为 0~10 ℃,然后自然升至室温,搅拌过夜。TLC(展开剂:V(二氯甲烷):V(甲醇)=5:1)监测显示反应完毕,蒸除甲醇得到白色固体。再向白色固体中加入 30 mL 乙酸乙酯,室温搅拌 20 min 后抽滤得到白色固体 26.45 g,收率为 95.5%,熔点为 169~172 ℃。¹H-NMR(500 MHz,CDCl₃), δ ($\times 10^{-6}$):2.04~2.21(m, 2H), 3.05(d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.34(d, $J = 12$ Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 4.42~4.49(m, 2H), 5.63(s, 1H)。

1.2.2 (2S,4R)-*N*-叔丁氧羰基-4-羟基脯氨酸甲酯(化合物 2)的合成

向 500 mL 反应瓶中依次加入 26.43 g(0.15 mol)(2S,4R)-4-羟基脯氨酸甲酯盐酸盐、100 mL 二氯甲烷和 17.68 g(0.17 mol)三乙胺,搅拌下滴加 65 mL 二氯甲烷稀释的 38.13 g(0.17 mol)二碳酸二叔丁酯,滴毕室温搅拌反应 4 h。TLC(展开剂:V(二氯甲烷):V(甲醇)=5:1)监测显示反应完毕。向反应瓶中加入 1 mol/L 稀盐酸,调节 pH 值为 2,室温搅拌 30 min,分液,将有机相用去离子水(60 mL \times 2)洗涤、无水硫酸镁干燥,经抽滤、减压蒸干得到白色固体 34.36 g,收率为 96.2%,熔点为 89~92 ℃。¹H-NMR(500 MHz,CDCl₃), δ ($\times 10^{-6}$):1.42(s, 9H), 2.06~2.11(t, $J = 12$ Hz, 1H), 2.27~2.37(m, 1H), 3.50~3.56(m, 1H), 3.62~3.72(m, 1H), 3.78~3.80(d, $J = 8$ Hz, 3H), 4.28~4.30(d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.34~4.38(m, 1H)。

1.2.3 (2S,4S)-*N*-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸(化合物 4)的合成

向 500 mL 反应瓶中依次加入 34.34 g(0.14 mol)(2S,4R)-*N*-叔丁氧羰基-4-羟基脯氨酸甲酯、200 mL 二氯甲烷和 13.30 g(0.17 mol)吡啶,维持温度为 -5~-10 ℃,滴加 100 mL 二氯甲烷稀释的 43.47 g(0.15 mol)三氟甲磺酸酐,滴毕于室温搅拌 40 min,TLC(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=2:1)监测显示反应完毕。向反应瓶中加入 1 mol/L 稀盐酸,调节 pH 值为 2,分液,将有机相用去离子水(150 mL \times 2)洗涤、饱和食盐水(100 mL \times 2)洗涤、无水硫酸镁干燥。过滤,维持温度在 0~5 ℃,向滤液中滴加 80 mL 二氯甲烷稀释的 44.45 g(0.17 mol)四丁基氟化铵,滴毕室温搅拌 5 h。TLC(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=2:1)监测显示反应完毕。将反应液用 100 mL 水洗涤,分液后减压蒸除二氯甲烷。向剩余残留物中加入 11.20 g(0.28 mol)氢氧化钠和 50 mL 水配制的氢氧化钠溶液,搅拌下升温至 45 ℃反应 2 h。TLC(展开剂:V(石油醚):V(乙酸乙酯)=2:1)监测显示反应完毕。静置 30 min,反应液分层,分出下层水相,将水相用 30 mL 乙酸乙酯提取,分液。将水相用 1 mol/L 稀盐酸调节 pH 值为 2,调酸过程有白色混浊物析出,经静置、抽滤、干燥得到白色固体 20.58 g,收率为 63.0%,纯度为 98.3%(HPLC 归一化法;色谱柱为 C₁₈)。

柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相为乙腈/水(二者体积比为 40 : 60),检测波长为 340 nm,流速为 1.0 mL/min,柱温为 25 °C),熔点为 161~163 °C, $[\alpha]_D^{22} = -62.0^\circ (c = 1.00, \text{CHCl}_3)$ 。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃), $\delta(\times 10^{-6})$: 1.42(s, 9H), 2.10~2.82(m, 2H), 3.57~3.79(m, 2H), 4.53~4.47(m, 1H), 5.16~5.26(m, 1H), 10.18(s, 1H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃), $\delta(\times 10^{-6})$: 28.3 (28.2), 37.3($J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz)(35.8($J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz)), 53.5($J_{\text{C-F}} = 25.3$ Hz)(52.9($J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz)), 57.4, 81.5 (80.9), 91.9($J_{\text{C-F}} = 177.8$ Hz)(91.3($J_{\text{C-F}} = 177.8$ Hz)), 155.2 (153.8), 176.9 (174.9)。

2 结果与讨论

2.1 (2S,4R)-4-羟基脯氨酸甲酯盐酸盐合成中影响因素的讨论

氯化亚砷催化下进行的酯化机理不同于传统的酯化反应,是在低温下甲醇-氯化亚砷体系中产生中间体氯化亚硫酸酯,然后再与氨基酸反应释放出二氧化硫和氯化氢气体,从而获得较高的反应速率和产率。本实验中甲醇是足量的,影响反应的主要因素为氯化亚砷。笔者探索了氯化亚砷用量对反应收率的影响,结果见表 1。

从表 1 可以看出,当 $n(\text{氯化亚砷}) : n((2S,4R)\text{-4-羟基脯氨酸})$ 不足 1.2 : 1.0 时,实验结果不太理想;比值为 1.2 : 1.0 时收率最高,为 95.5%;继续补加氯化亚砷,收率稍有降低。由实验得知,氯化亚砷与(2S,4R)-4-羟基脯氨酸物质的量比为 1.2 : 1.0 时最为合适。

2.2 (2S,4R)-N-叔丁氧羰基-4-羟基脯氨酸甲酯合成中影响因素的讨论

该反应本质是氨基的酰化反应。为保证反应能够完全进行,理论上需要使用过量的二碳酸二叔丁酯,对此探索了二碳酸二叔丁酯用量对反应收率的影响,结果见表 2。

由表 2 可以看出,当二碳酸二叔丁酯与化合物 1 物质的量比不足 1.2 : 1.0 时,反应收率较低;二者物质的量比为 1.2 : 1.0 时,收率为 96.2%;继续增大比例,收率变化不大。由实验得知,二碳酸二叔丁酯与化合物 1 的物质的量比为 1.2 : 1.0 时最为合适。

2.3 (2S,4S)-N-叔丁氧羰基-4-氟脯氨酸合成中影响因素的讨论

2.3.1 三氟甲磺酸酐的选择

对于亲核取代,若化合物直接与具有碱性的氟代试剂进行反应,则易发生消除反应。使用活化试剂先将羟基活化,生成易离去基团的方法会减少消除产物的生成。常用活化羟基的试剂有甲基磺酰氯、对甲苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯及三氟甲磺酸酐。根据活化能力的不同,本实验选择生成具有较强离去能力三氟甲磺酸酐的三氟甲磺酸酐活化羟基,然后进行氟代反应,控制消除产物的生成。

2.3.2 三氟甲磺酸酐的量对反应收率的影响

从表 3 可以看出,当 $n(\text{三氟甲磺酸酐}) : n(\text{化合物 2})$ 不足 1.1 : 1.0 时,与吡啶结合成盐不完全,收率较低;当比例为 1.1 : 1.0 时,反应收率最高,为 63.2%(以最终获得化合物 4 的结果计算);继续增加三氟甲磺酸酐用量,收率不再增加。由实验得知,三氟甲磺酸酐与化合物 2 物质的量比为 1.1 : 1.0 时最为合适。

表 1 氯化亚砷用量对收率的影响

Tab.1 Effect of amount of SOCl₂ on yield

编号	$n(\text{氯化亚砷}) : n((2S,4R)\text{-4-羟基脯氨酸})$	收率/%
1	1.0 : 1.0	89.9
2	1.1 : 1.0	92.3
3	1.2 : 1.0	95.5
4	1.3 : 1.0	95.2
5	1.4 : 1.0	94.8

表 2 二碳酸二叔丁酯用量对收率的影响

Tab.2 Effect of amount of (Boc)₂O on yield

编号	$n(\text{二碳酸二叔丁酯}) : n(\text{化合物 1})$	收率/%
1	1.0 : 1.0	89.9
2	1.1 : 1.0	92.3
3	1.2 : 1.0	96.2
4	1.3 : 1.0	96.0
5	1.4 : 1.0	95.8

表 3 三氟甲磺酸酐的量对反应收率的影响

Tab.3 Effect of amount of (Tf)₂O on yield

编号	$n(\text{三氟甲磺酸酐}) : n(\text{化合物 2})$	收率/%
1	1.0 : 1.0	58.7
2	1.1 : 1.0	63.2
3	1.2 : 1.0	63.0
4	1.3 : 1.0	62.7

2.3.3 吡啶量对反应收率的影响

吡啶作为缚酸剂,一般要比所要中和的酸量稍多些,同时需要考虑到碱性条件下消除产物的产生,因此控制好实验中所需碱的量是关键,实验结果见表4。

由表4可以看出,当吡啶与化合物2物质的量比为1.2:1.0时,反应收率最高,为63.2%(以最终获得化合物4的结果计算),再增加吡啶用量收率增加不明显。为了降低反应成本,选用吡啶与化合物2物质的量比为1.2:1.0。

表4 吡啶量对反应收率的影响

编号	$n(\text{吡啶}) : n(\text{化合物} 2)$	收率/%
1	1.0 : 1.0	60.7
2	1.1 : 1.0	62.6
3	1.2 : 1.0	63.2
4	1.3 : 1.0	62.7

3 结 语

以(2*S*,4*R*)-4-羟基脯氨酸为起始原料,在氯化亚砷作用下与甲醇发生甲酯化反应得到化合物1,再用二碳酸二叔丁酯对氨基进行保护得到化合物2,化合物2经三氟甲磺酸酐活化后与四丁基氟化铵发生 S_N2 反应,再经氢氧化钠水解得到产物的钠盐,通过萃取除去季铵盐后,用盐酸游离得到化合物4,反应总收率为57.9%。本方法很好地除去了难分离的伴生产物季铵盐,产品纯度较高,原料易得,操作简便,适合工业化生产。今后的研究中还需进一步优化氟代反应实验条件,以提高反应总收率;此外,在对氟代试剂以及活化试剂的选择方面还需要进行更为深入的研究。

参考文献/References:

- [1] 王佳,孙德群.小分子多肽类似物研究进展[J].药学报,2015,50(8):931-944.
WANG Jia, SUN Dequn. Research progress of small peptidomimetics[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015, 50(8): 931-944.
- [2] KOLAROVIC A, BERKES D, BARAN P, et al. Crystallization-induced dynamic resolution (CIDR) and its application to the synthesis of unnatural *N*-substituted amino acids derived from acryloyl acids[J]. Tetrahedron Letters, 2001, 42(13): 2579-2582.
- [3] O'DONNELL M J, ALSINA J, SCOTT W L. Solid-phase synthesis and utilization of side-chain reactive unnatural amino acids[J]. Tetrahedron Letters, 2003, 44(46): 8403-8406.
- [4] BERKOWITZ D B, CHISOWA E, MCFADDEN J M. Stereocontrolled synthesis of quaternary β, γ -unsaturated amino acids: Chain extension of *D*- and *L*- α -(2-tributylstannyl)vinyl amino acids[J]. Tetrahedron, 2001, 57(30): 6329-6650.
- [5] 宋书琴,杨会龙,史兰香. *L*-脯氨酸酰胺的合成工艺改进[J].河北科技大学学报,2008,29(4):325-327.
SONG Shuqin, YANG Huilong, SHI Lanxiang. Improved synthesis of *L*-prolinamide[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2008, 29(4): 325-327.
- [6] SHIMIZU M, HIYAMA T. Modern synthetic methods for fluorine-substituted target molecules[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2004, 44(2): 214-231.
- [7] JESCHKE P. The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection[J]. ChemBiochem, 2004, 5(5): 571-589.
- [8] KIM B C, KIM K Y, LEE H B, et al. Development of a kilogram-scale synthesis of cis-LC15-0133 tartrate, a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor[J]. Organic Process Research and Development, 2008, 12(4): 626-631.
- [9] TIMO S, STUART M J, CARLO S, et al. Preparation of Novel Aryl-cyanoguanidine Compounds as Protein-lysine *N*-methyltransferase SMD2 Inhibitors[P]. WO:2016166186, 2016-10-20.
- [10] JI X, XIA C, WANG J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile and otahydrocyclopenta [b]pyrrole-2-carbonitrile derivatives as dipeptidyl peptidase IV inhibitors[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 2014(86): 242-256.
- [11] DEMANGE L, MENEZ A, DUGAVE C. Practical synthesis of Boc and Fmoc protected 4-fluoro and 4-difluoroproline from trans-4-hydroxyproline[J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(10): 1169-1172.
- [12] DOI M, NISHI Y, KIRITOSHI K, et al. Simple and efficient syntheses of Boc and Fmoc-protected 4(R)- and 4(S)-fluoroproline solely from 4(R)-hydroxyproline[J]. Tetrahedron, 2002, 58(42): 8453-8459.
- [13] HODGES J A, RAINES R T. Stereoelectronic effects on collagen stability: The dichotomy of 4-fluoroproline diastereomers[J]. Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(31): 9262-9263.
- [14] BILCER G M, ANKALA S V, LILLY J C, et al. Oxadiazole Compounds Which Inhibit Beta-secretase Activity, Their Synthesis, and Therapeutic Use for Treating Alzheimer's Disease[P]. WO: 2012054510, 2012-04-26.
- [15] YAP D Q J, CHEERLAVANCHA R, LOWE R, et al. Investigation of cis- and trans-4-fluoroproline as enantioselective catalysts in a variety of organic transformations[J]. Australian Journal of Chemistry, 2015, 68(1): 44-49.
- [16] 邓炳初,张学军,李晓涛,等. 酰胺酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用[P].中国专利:102372698, 2012-03-14.
- [17] TOMISAWA K, TATSUTA D, YOSHIDA T, et al. Method for Production of Cis-4-Fluoro-*L*-Proline Derivatives[P]. US: 7279584, 2007-10-09.
- [18] 王昕中,苏熠东,王宝珠,等. 托西酸贝格列汀及其中间体的制备方法[P].中国专利:104109111, 2014-10-22.
- [19] CHORGHAD E M S, MOHAPATRA D K, SAHOO G, et al. Practical syntheses of 4-fluoroproline[J]. Journal of Fluorine Chemistry, 2008, 129(9): 781-784.
- [20] GRYGORENKO O O, KOMAROV I V, CATIVIELA C. A novel approach to 2,4-ethanoproline[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2009, 20(12): 1433-1436.