

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 405/00 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02811151.6

[43] 公开日 2006 年 5 月 17 日

[11] 公开号 CN 1774417A

[22] 申请日 2002.5.30 [21] 申请号 02811151.6

[86] 国际申请 PCT/IL2002/000422 2002.5.30

[87] 国际公布 WO2002/096868 英 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.1

[71] 申请人 梵泰克实验室有限公司

地址 以色列海法

[72] 发明人 阿里·L·古斯特曼

真纳迪·尼斯涅维奇

马里纳·埃庭戈 伊戈尔·萨尔茨曼

列弗·尤多维奇

鲍里斯·佩尔提斯克弗

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书 4 页 说明书 36 页

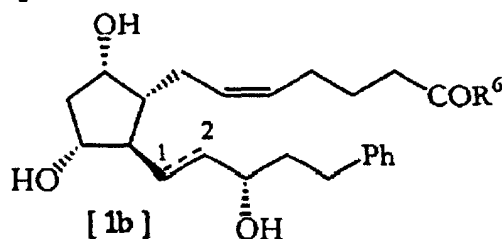
[54] 发明名称

17—苯基—18,19,20—去三甲—前列腺素 $F_{2\alpha}$
及其衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种新型而有效的方法，可用于合成包括抗青光眼药拜马前列素和拉坦前列素在内的 17—苯基—18,19,20—去三甲—前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物。本发明的好处在于可通过重结晶，将合成以上化合物所涉及的一个中间体从混合物中分离出来，所述混合物中含有所述中间体的一个不需要的异构体。此外，可将所述的不需要的异构体氧化而得到原料化合物，然后将其循环使用。

1. 由式[1b]表示的 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物的制备方法, 所述式[1b]是:



5

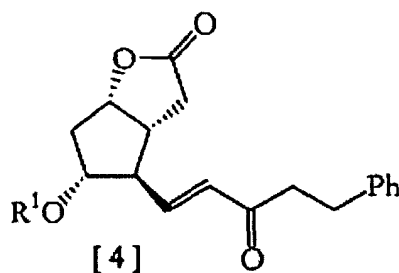
其中

碳 1 和 2 之间的键是单键(C^1-C^2)或双键($C^1=C^2$), 并且

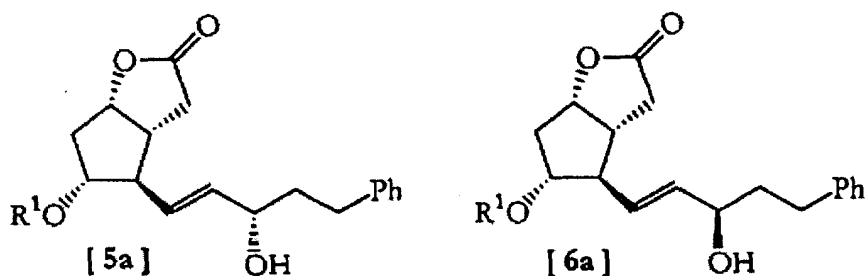
R^6 选自由烷氧基和烷氨基组成的组;

所述方法包括:

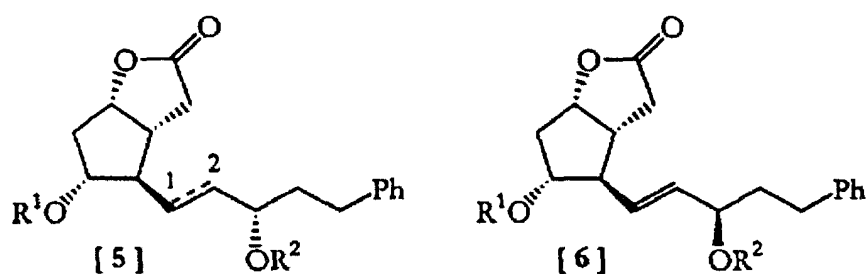
10 (a) 对化合物[4]上的羰基进行立体选择性还原,



从而得到由式[5a]和[6a]化合物组成的混合物:



其中[5a]是主要的同分异构体, 随后再将所述混合物转化为由式
15 [5]($C^1=C^2$)和[6]化合物组成的混合物:

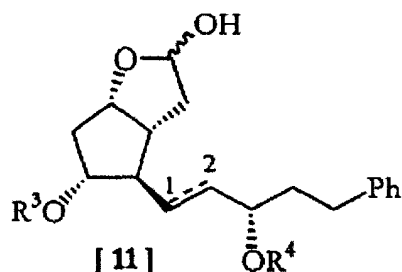


接着再从所述的混合物中分离出化合物[5](C¹=C²), 如果需要的话, 在使用催化剂的条件下将化合物[5](C¹=C²)中碳 1 和 2 之间的双键(C¹=C²)氢化而得到其碳 1 和 2 之间的键为单键的化合物[5](C¹—C²);

5 此处 R^1 和 R^2 中有一个基团是芳香基羰基, 另一个选自由芳香基羰基、酰基、三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非取代的和烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基以及四氢呋喃-2-基组成的组;

(b) 将来自步骤(a)的母液的化合物[6]转化为化合物[6a], 将化合物[6a]的羟基氧化而产生化合物[4], 并将化合物[4]再循环至步骤(a);

10 (c) 在-20 到+20℃的温度范围下,利用氢化二异丁基铝将化合物[5]
还原,然后在碱性条件下将所得的反应混合物水解而得到化合物[11]:

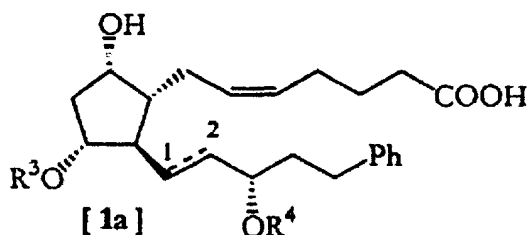


其中，碳 1 和 2 之间的键是单键(C^1-C^2)或双键($C^1=C^2$)；

当 R¹ 是酰基时, R³ 是氢, 而当 R¹ 是三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非取代的或烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基或四氢呋喃-2-基时, R³ 等于 R¹;

当 R² 是酰基时, R⁴ 是氢, 而当 R² 是三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非取代的或烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基或四氢呋喃-2-基时, R⁴ 等于 R²;

20 (d) 将化合物[11]与 5-(三苯基正膦基亚基)戊酸的金属盐反应,从而得到化合物[1a]:



;

以及

(e) 衍生所述化合物[1a]的羰基,从而得到所需的化合物[1b],该步骤可选择性地在对羟基脱保护之后实施。

5 2.如权利要求 1 所述的方法,其中所述 R^1 和 R^2 中有一个基团是芳香基羰基,另一个选自由非取代的和烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基、非取代的和烷基取代的四氢呋喃-2-基与芳香基羰基组成的组。

3.如权利要求 1 所述的方法,其中所述 R^1 和 R^2 中有一个基团是芳香基羰基,另一个选自由苯甲酰基、对甲基苯甲酰基、对苯基苯甲酰基(PPB)
10 和四氢-2H-吡喃-2-基(THP)组成的组,所述的 R^6 是羟基、甲氧基、异丙氧基或乙氨基。

4.如权利要求 1 所述的方法,其中所述 R^1 是对苯基苯甲酰基,所述 R^2 是四氢-2H-吡喃-2-基(THP)。

5.如权利要求 1 所述的方法,其中所述的步骤(a)中,通过采用(-)-氯
15 代二(二甲基亚甲基氧双环辛烷基)苄烯基硼烷实施所述的对化合物[4]上的羰基的立体选择性还原。

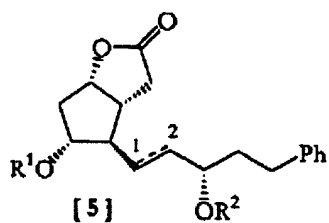
6.如权利要求 1 所述的方法,其中步骤(a)中可选择的所述氢化反应是在包含钯、铂或镍的催化剂存在的条件下实施的。

7.如权利要求 6 所述的方法,其中所述的催化剂是钯炭。

20 8.如权利要求 1 所述的方法,其中,步骤(a)中可选择的对化合物[5]($C^1=C^2$)的氢化是在碱和/或盐存在的条件下实施的。

9.如权利要求 1 所述的方法,其中还包括通过重结晶的方式纯化由步骤(a)而得到的式[5]化合物。

10. 式[5]化合物:



其中

碳 1 和 2 之间的键是单键(C¹—C²)或双键(C¹=C²), 所述 R¹ 是对苯基
苯甲酰基(PPB), 所述 R² 是四氢-2H-吡喃-2-基(THP)。

- 5 11. 由权利要求 1 所述的方法制备的拜马前列素。
12. 由权利要求 1 所述的方法制备的拉坦前列素。

17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α} 及其衍生物的制备方法

5

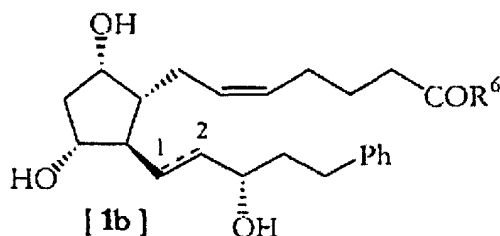
技术领域

本发明涉及 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α}(trinor-PGF_{2α})及其衍生物的新制备方法。

10

背景技术

由式[1b]表示的 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α} 及其衍生物是合成的前列腺素结构类似物,并具有降眼压的活性(B. Resul 等人, J. Med. Chem., 1993 年, 36 期, 第 243 页, 以及美国专利 5,688,819):



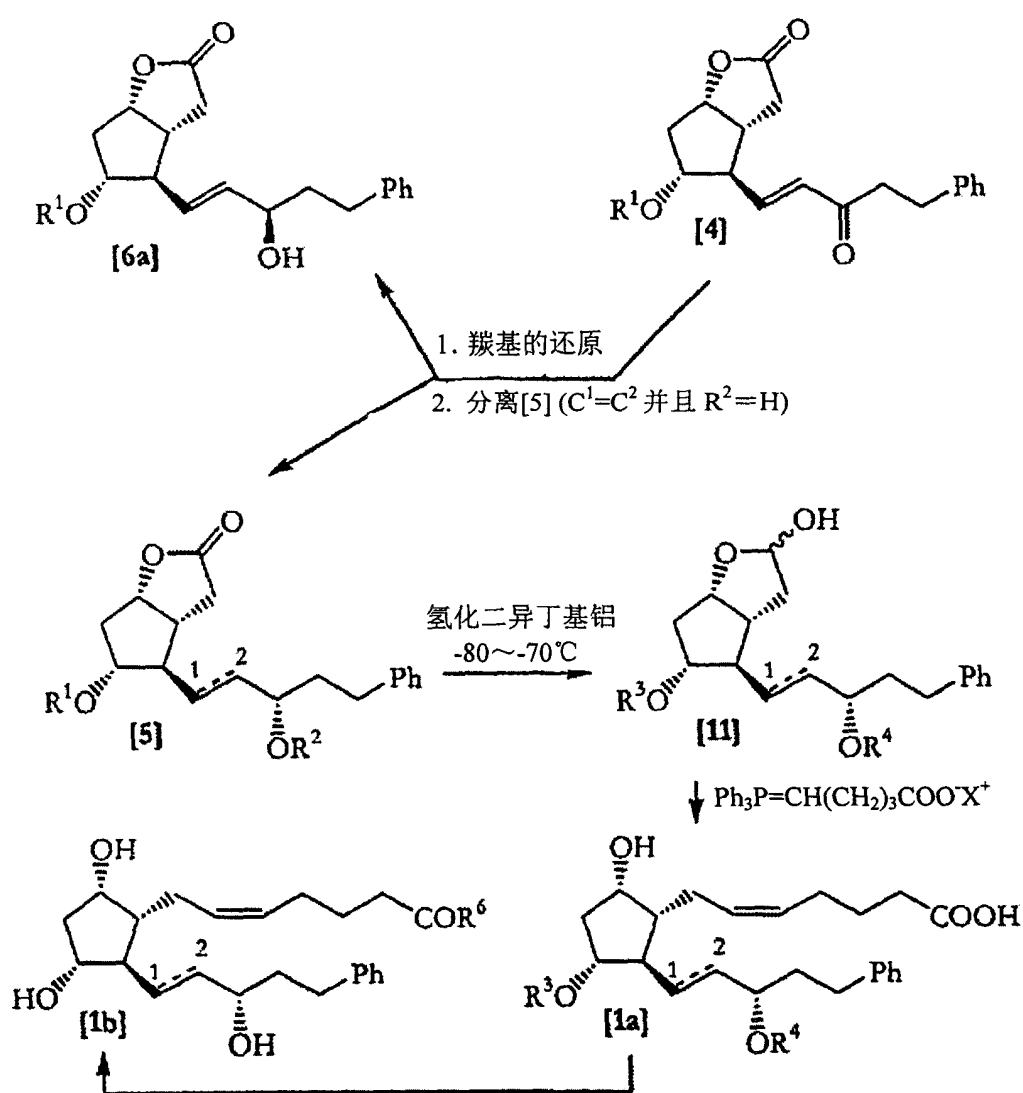
15

其中

碳 1 和 2 之间的键是单键(C¹—C²)或双键(C¹=C²), R⁶ 选自由烷氧基和烷氨基组成的组。17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α} N-乙酰胺(拜马前列素(Bimatoprost))(由 FDA 公布的新药申请(NDA)21-275)和 13,14-二氢-17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α} 异丙酯(拉坦前列素(Latanoprost))(默克索引(The Merck Index), 第 12 版, 5787)被认为可通过增加小梁网和葡萄膜巩膜的房水外流来降低眼内压(IOP)。高眼内压是青光眼视野缺失的主要危险因子。眼内压水平越高, 视神经损伤和视野缺失的可能性就越大。

合成式[1b]化合物的公知方法(见美国专利 3,931,279、5,223,537、5,698,733 和 5,688,819; WO95/26729; Prostaglandins, 第 9 卷, 5, 1975 年; J. Med. Chem., 1993 年, 第 36 期, 第 243 页)如以下流程图 1 所示,

这些方法包括将化合物[4]上的羰基还原而得到由化合物[5]和[6a]组成的混合物的阶段、通过柱色谱从所需的化合物[5]($C^1=C^2$ 并且 $R^2=H$)中分离副产物[6a]的阶段、在-70 到-80℃下采用氢化二异丁基铝将化合物[5]($C^1=C^2$ 并且 $R^2=H$)(可选择性地在 OH-脱保护/保护步骤和/或 $C^1=C^2$ 双键催化加氢反应之后进行)还原而得到化合物[11]的阶段以及将化合物[11]与 5-(三苯基正膦基亚基)戊酸的金属盐反应从而得到化合物[1a]的阶段,再由化合物[1a]得到(可选择性地在对羟基脱保护之后实施)化合物[1b]。



流程图 1

然而, 这种方法存在一定的问题, 因为(a)没有回收副产物[6a]; (b)难以从所需的化合物[5]($C^1=C^2$ 并且 $R^2=H$)中分离副产物[6a]以及(c)在如此低的温度条件下, 难以按比例放大大量利用 DIBAL-H(氢化二异丁基铝)进行的[5]($C^1=C^2$ 并且 $R^2=H$)的高放热还原反应。

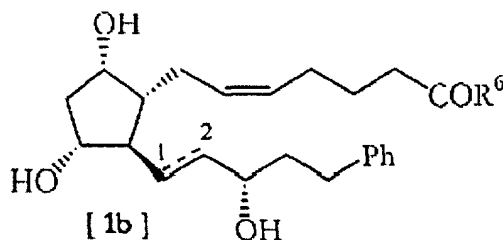
5

发明内容

本发明的目的是提供 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物的新制备方法, 由所述方法可得到高产率、大批量并具有理想纯度的目标产物。

10 本发明的目的还在于提供用于以上方法的新中间体。

本发明提供了由式[1b]表示的 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物的制备方法, 从而实现了以上目的, 所述式[1b]为:

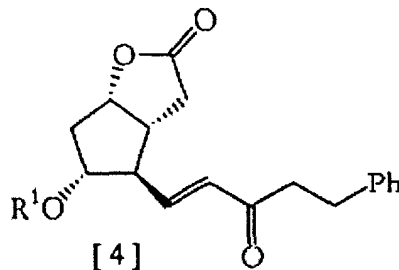


其中

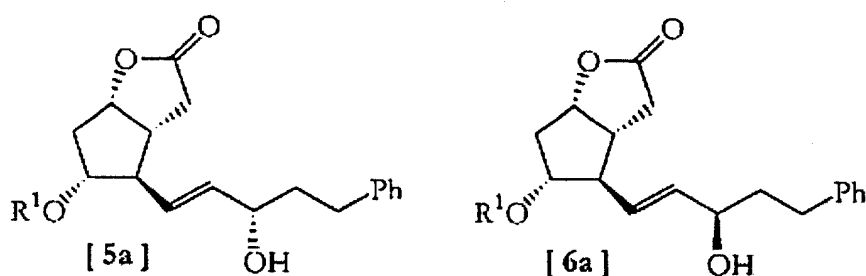
15 碳 1 和 2 之间的键是单键(C^1-C^2)或双键($C^1=C^2$), 并且 R^6 选自由烷氧基和烷氨基组成的组。

所述方法包括:

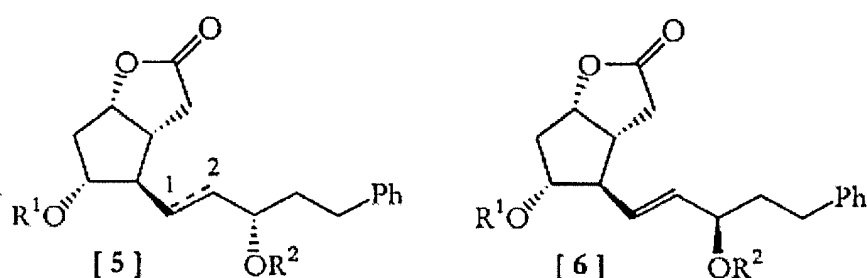
(a) 对化合物[4]上的羰基进行立体选择性还原,



20 从而得到由式[5a]和[6a]化合物组成的混合物:



其中[5a]是主要的同分异构体,随后将该混合物转化为由式[5]($C^1=C^2$)和[6]化合物组成的混合物:

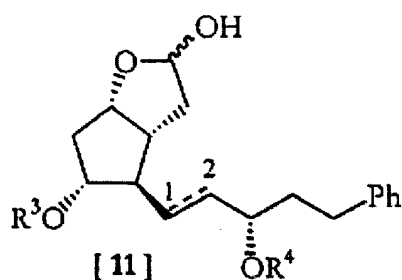


- 5 接着再从所得的混合物中分离出化合物[5]($C^1=C^2$), 如果需要的话, 可在使用催化剂的条件下将化合物[5]($C^1=C^2$)中碳 1 和 2 之间的双键($C^1=C^2$)氢化而得到其碳 1 和 2 之间的键为单键的化合物[5](C^1-C^2);

此处 R^1 和 R^2 中有一个基团是芳香基羰基, 另一个选自芳香基羰基、酰基、三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非
10 取代的和烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基以及四氢呋喃-2-基组成的组;

(b) 将来自步骤(a)的母液的化合物[6]转化为化合物[6a], 将化合物[6a]的羟基氧化而产生化合物[4], 并将化合物[4]再循环至步骤(a);

(c) 在-20 到+20°C的温度范围下, 利用氢化二异丁基铝将由步骤(a)得到的化合物[5]还原, 然后在碱性条件下将所得的反应混合物水解而得
15 到化合物[11]:

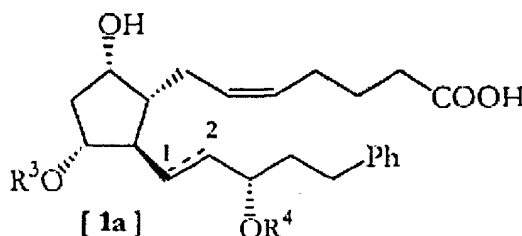


其中, 碳 1 和 2 之间的键是单键(C^1-C^2)或双键($C^1=C^2$);

当 R^1 是酰基时, R^3 是氢, 而当 R^1 是三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非取代的或烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基或四氢呋喃-2-基时, R^3 等于 R^1 ;

5 当 R^2 是酰基时, R^4 是氢, 而当 R^2 是三烷基甲硅烷基、二烷基芳香基甲硅烷基、1-烷氧基烷基、非取代的或烷基取代的四氢-2H-吡喃-2-基或四氢呋喃-2-基时, R^4 等于 R^2 ;

(d) 将化合物[11]与 5-(三苯基正膦基亚基)戊酸的金属盐反应, 从而得到化合物[1a]:



10

以及

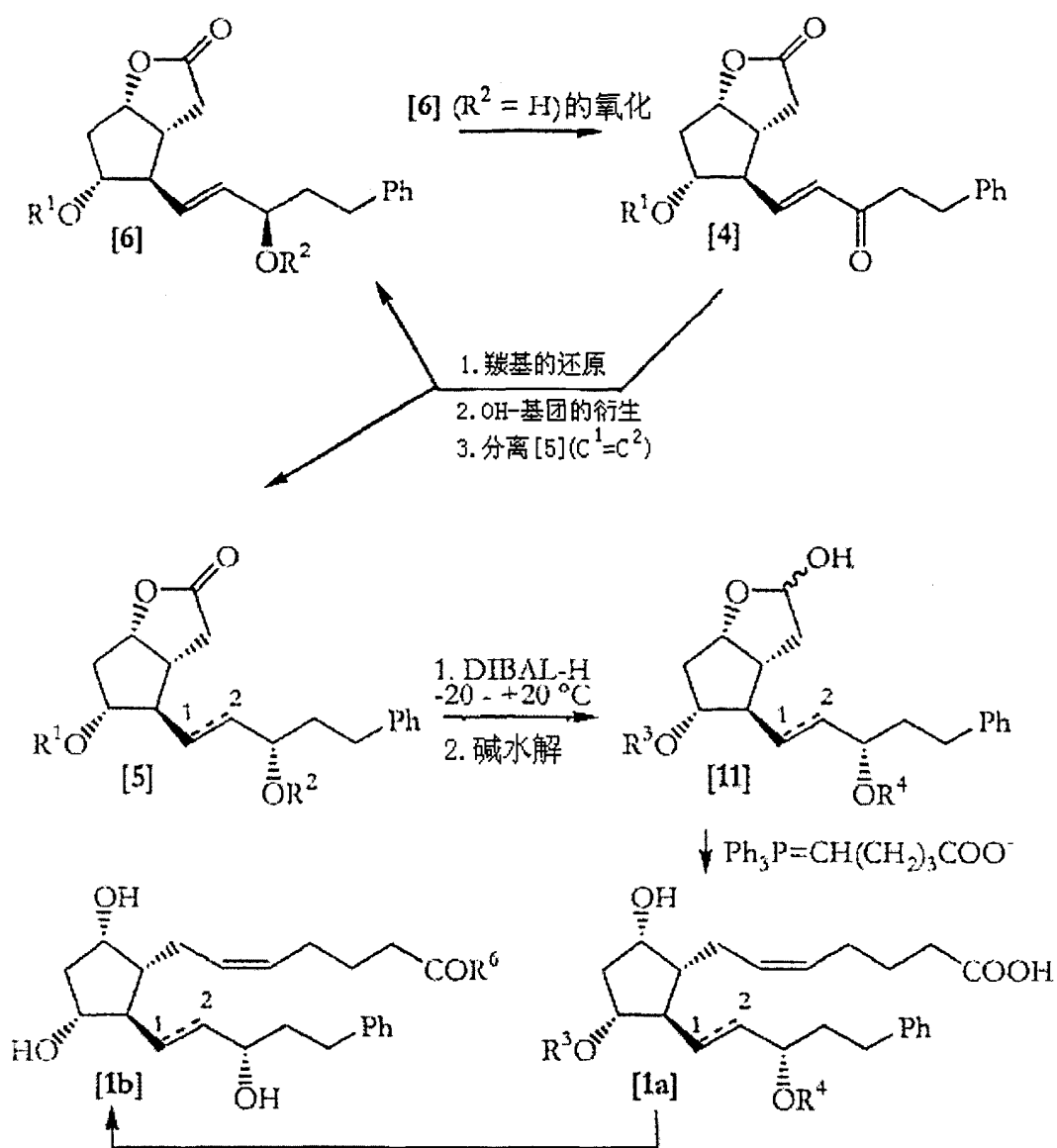
(e) 衍生所述化合物[1a]的羰基, 从而得到所需的化合物[1b], 该步骤可选择性地在对羟基脱保护之后实施。

本发明的方法中作为中间体而得到的新化合物[5]中的一些物质
15 ($R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$)可通过从有机溶剂中结晶的方式进行纯化。所述的新化合物代表了本发明的另一方面。

本发明的方法的有利之处尤其如下: (a) 化合物[5]($C^1=C^2$)可通过结晶的方式从包含不需要的异构体[6]的混合物中分离出来, (b) 可将不需要的异构体[6a]氧化而得到起始化合物[4]以及(c) 利用氢化二异丁基铝来
20 实施的化合物[5]的内酯基团的高选择性还原反应可在工业可接受的温度范围即-50 到+50°C下进行, 该温度范围优选是-20 到+20°C。

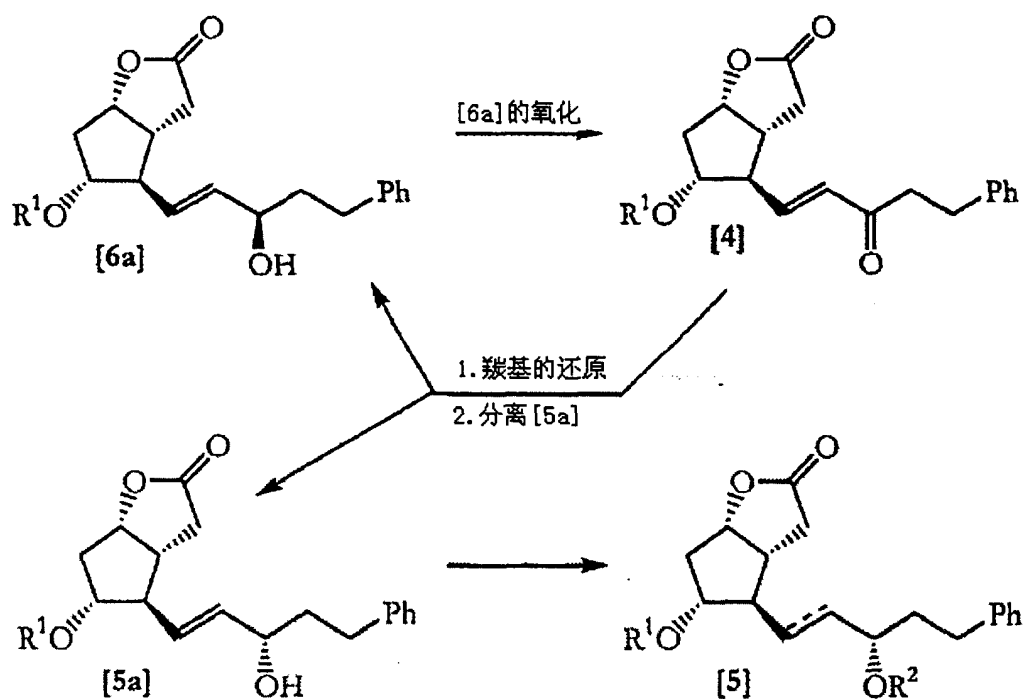
以下的流程图 2 对本发明的方法进行了总结, 所述方法可用于合成由式[1b]($R^3=R^4=H$)表示的 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物。

25



流程图 2

制备化合物[5]的一个替代性途径包括通过柱色谱法将还原所述酮[4]后形成的化合物[5a]与[6a]分离、将化合物[6a]的羟基氧化以便再生化合物[4]以及衍生所述化合物[5a]的羟基从而得到化合物[5](流程图 3):



流程图 3

优选 R^1 和 R^2 选自由苯甲酰基、对甲苯酰基、对苯基苯甲酰基和四氢-2H-吡喃-2-基组成的组。

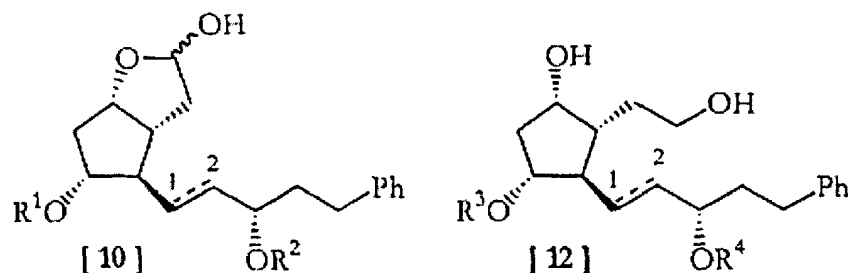
化合物[4]的立体选择性还原反应优选在有 2-烷基-CBS-氧化氮杂硼基二烷(2-alkyl-CBS-oxazaborolydines)存在的条件下利用(-)-B-氯代二(二甲基亚甲基氧双环辛烷基)苄烯基硼烷或利用硼烷实施。更优选该还原反应利用(-)-B-氯代二(二甲基亚甲基氧双环辛烷基)苄烯基硼烷在有机溶剂中进行。所述有机溶剂优选是四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、己烷、二氯甲烷或这些溶剂的混合物。

使所述化合物[5]($C^1=C^2$)氢化为化合物[5](C^1-C^2)的催化剂优选包含钯、铂或镍。更优选该催化剂是钯炭、氧化铂或铂炭。优选该氢化反应在有机溶剂和碱或盐存在的条件下进行。优选所述的碱选自由叔胺和仲胺组成的组。优选所述的盐选自金属亚硝酸盐、金属链烷酸盐和金属苯甲酸盐组成的组。

本发明方法的一个重要好处是一些由式[5]表示的新化合物可通过从有机溶剂中结晶的方式进行纯化。

当采用约 2 当量的氢化二异丁基铝(DIBAL-H)来还原化合物[5]时, 可从所得的反应混合物中分离中间体[10]。将化合物[10]碱性水解可得到化合物[11]。但是, 应当注意的是, 在-50 到+50℃的温度下将化合物[5]还原成化合物[11]时, 如果使用了过量的氢化二异丁基铝(DIBAL-H), 则

5 将进一步还原得到副产物[12], 由此这一步骤将变得复杂:

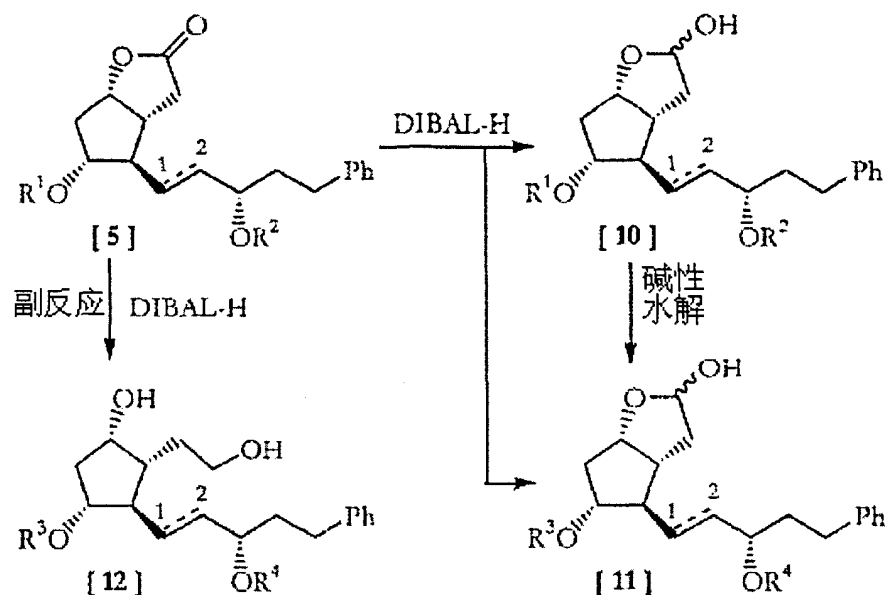


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与上述定义相同, 碳 1-2 之间的键是单键或碳碳双键。

为了提高[11]的产率, 最好在-50 到+50℃(优选-20 到+20℃)的温度范

10 围内将 DIBAL-H 加入到化合物[5]中, 以便达到约 95~99%的内酯基团转化率。该反应优选在有机溶剂存在的条件下实施。该有机溶剂优选是甲苯、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷或它们的混合物。优选在溶剂中或者在有相转移催化剂存在的条件下, 采用有机碱或金属的氢氧化物或其碳酸盐来实施随后的碱性水解反应。优选所述金属是碱金属或碱土金属,

15 所述溶剂是中性有机溶剂、 C_{1-4} 链烷醇、水或它们的混合物。采用氢化二异丁基铝来还原所述化合物[5]的过程如流程图 4 所示:



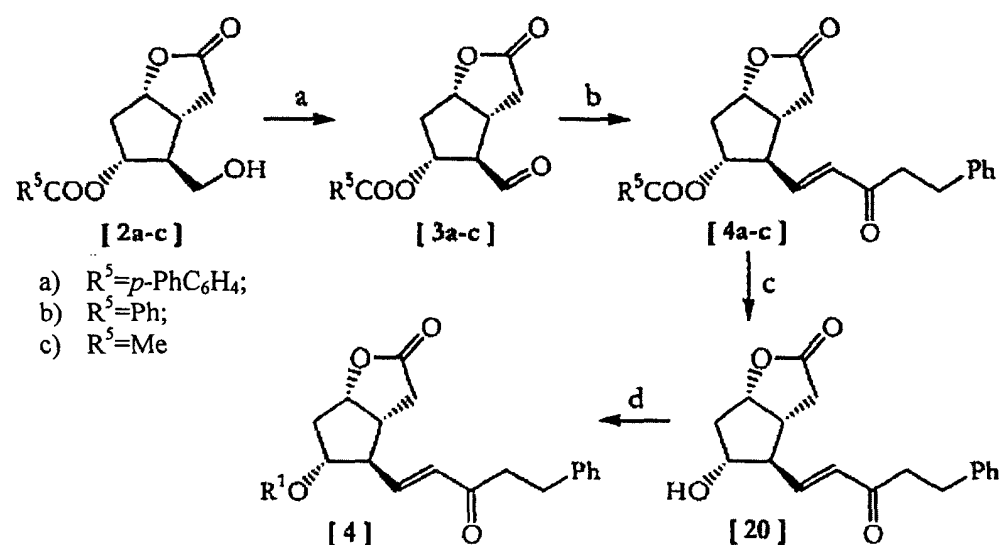
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与上述定义相同， C^1 - C^2 键是单键或碳碳双键
流程图 4

最好通过柱色谱法或/和使化合物本身结晶或使其与胺类形成的盐
5 结晶的方式纯化化合物[5]、[11]、17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$
及其衍生物。所述的胺类优选是三羟甲基氨基甲烷、组胺、L-精氨酸、
2,2,3-三甲基丁胺或金刚烷胺。

通过所述酸与醇或重氮烷化合物例如重氮甲烷的反应，可使 17-苯基
-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及其衍生物的羧基发生酯化反应。优选在
10 有机溶剂和有机碱或无机碱存在的条件下，采用碘代烷、溴化物、甲磺
酸盐、对甲苯磺酸盐、对硝基苯磺酸盐、2,4-二硝基苯磺酸盐或三氟甲磺
酸盐来实施所述的酯化反应。该有机碱优选是 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一
-7-烯(DBU)，N,N-二异丙基乙胺或二异丙基胺。所述的无机碱优选是碱
金属的或碱土金属的碳酸盐或其氢氧化物。该无机碱更优选是钾的或铯
15 的碳酸盐。所述溶剂优选是丙酮、甲乙酮、THF、DMF、二氯甲烷、乙
醇、异丙醇或乙腈。

可根据标准步骤，通过将 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 或其
酯(优选甲酯)及它们的衍生物与烷基胺反应来制备 17-苯基-18,19,20-去三
甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ N-烷基酰胺及其衍生物。

可依照流程图 5 以商品化的化合物[2a-c]为原料制备化合物[4]:



其中 R^1 与上述定义相同。

- 5 试剂: (a) 德斯-马丁(Dess-Martin)试剂; (b) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$ 和碱或 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}=\text{PPh}_3$; (c) 碱性水解; (d) OH-基团的衍化。

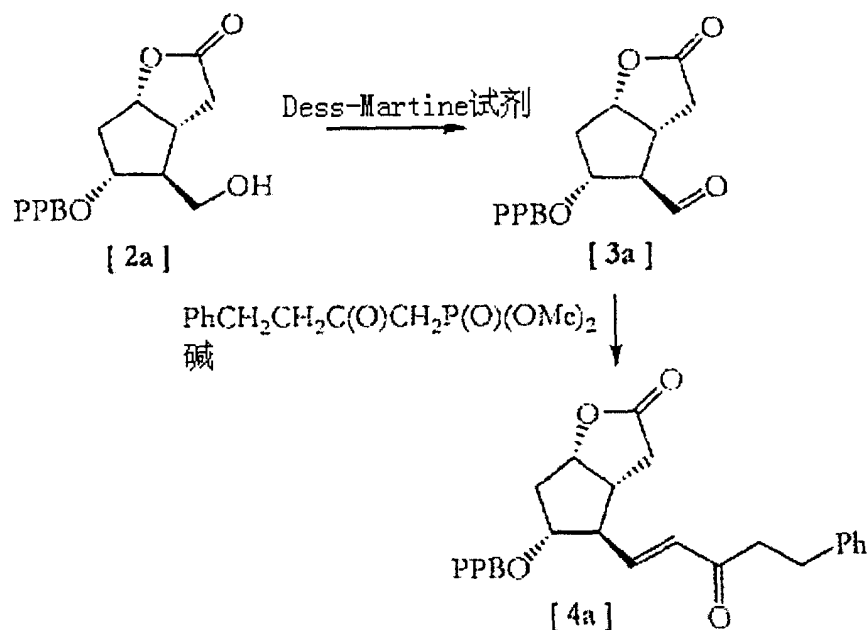
流程图 5

实施例

- 10 通过以下的实施例, 本发明将能得到更好的理解。但是, 这些实施例仅用于阐述本发明而并非对本发明进行限制。

实施例 1

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-4-(3-氧代-5-苯基-1*E*-戊烯基)-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-酮 [4a]



其中 PPB 是对苯基苯甲酰氧基。

流程图 6

1)二甲基(2-氧代-4-苯基丁基)磷酸酯的制备

5 1.1) 1-溴代-4-苯基-2-丁酮

在 7 到 10℃ 下,在 1 小时 20 分钟期间,将新鲜制备的以甲醇(600mL)为溶剂的溴(258.9g)溶液滴加到不断搅拌的、以甲醇(600mL)为溶剂的苄基丙酮(222.3g)溶液里。因为发生高放热反应,为了保持必需的温度(7 到 10℃),应当将烧瓶浸入冰水浴中。当溴的橙红色消失后,将水(1500mL)加入该混合物,并将所得的混合物搅拌过夜。分离所得的有机层(处于顶部),使用二氯甲烷(2×600mL)萃取水相。使用硫酸钠干燥合并的有机层,然后将其过滤后减压蒸发。将油状残余物溶于己烷(2500mL),再将得到的溶液保持在-10℃放置过夜。滤出沉淀的微晶(针状结晶),使用冷己烷洗涤过滤器上的产物,将其在室温下减压干燥后得到 1-溴代-4-苯基-2-丁酮(213.0 g, 产率 63%),熔点 39~40℃。¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.95-3.00(m, 4H); 3.83(s, 2H); 7.16-7.30(m, 5H)。

1.2) 1-碘代-4-苯基-2-丁酮

在室温下,将由 1-溴代-4-苯基-2-丁酮(18.9g)溶于干丙酮(100mL)而制得的溶液滴加到不断搅拌的、由碘化钠(14.0g)溶于干丙酮(100mL)而得

到的溶液里。立即形成溴化钠沉淀。将混合物在室温下搅拌过夜，再将其过滤后减压蒸发。将所得的残余物溶于二氯甲烷(150mL)。用水洗涤所得溶液，将其用硫酸钠干燥后减压蒸发。将所得的油状残余物溶于 95% 乙醇(100mL)。将所得的溶液保持在-10℃放置过夜。滤出沉淀的浅黄色针状结晶，将其在室温下减压干燥后得到 20.0 g(产率 88%)的 1-碘代-4-苯基-2-丁酮，熔点 44~45℃。¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.88-3.07(m, 4H); 3.75(s, 2H); 7.16-7.31(m, 5H)。

1.3) 二甲基(2-氧代-4-苯基丁基)膦酸酯

在 0.5L 的四颈烧瓶上装备连通鼓泡器的冷凝器、温度计、具有压力均衡臂的滴液漏斗和用于将氩气通入反应混合物的深管(deep-tube)，然后在所述烧瓶中装入由 1-碘代-4-苯基-2-丁酮(89.5)溶于乙腈(250mL)得到的溶液。向所述溶液中滴加三甲基亚磷酸酯(80.9g)达 1.5 小时，同时将氩气通过反应混合物。使反应混合物的温度从 23℃升到 43℃。将所得的混合物回流 1 小时后减压蒸发。在 0.05 毫米汞柱(mmHg)下对残余物进行分馏，由此得到 71.0g(产率 85%)的二甲基(2-氧代-4-苯基丁基)膦酸酯，沸点 129~130℃/0.05 mmHg。¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.88-2.92(m, 4H); 2.98(t, *J*=23Hz; 2H); 3.68(s, 3H); 3.74(s, 3H); 7.14-7.24(m, 5H)。

2)(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-甲酰六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 [3a]的制备

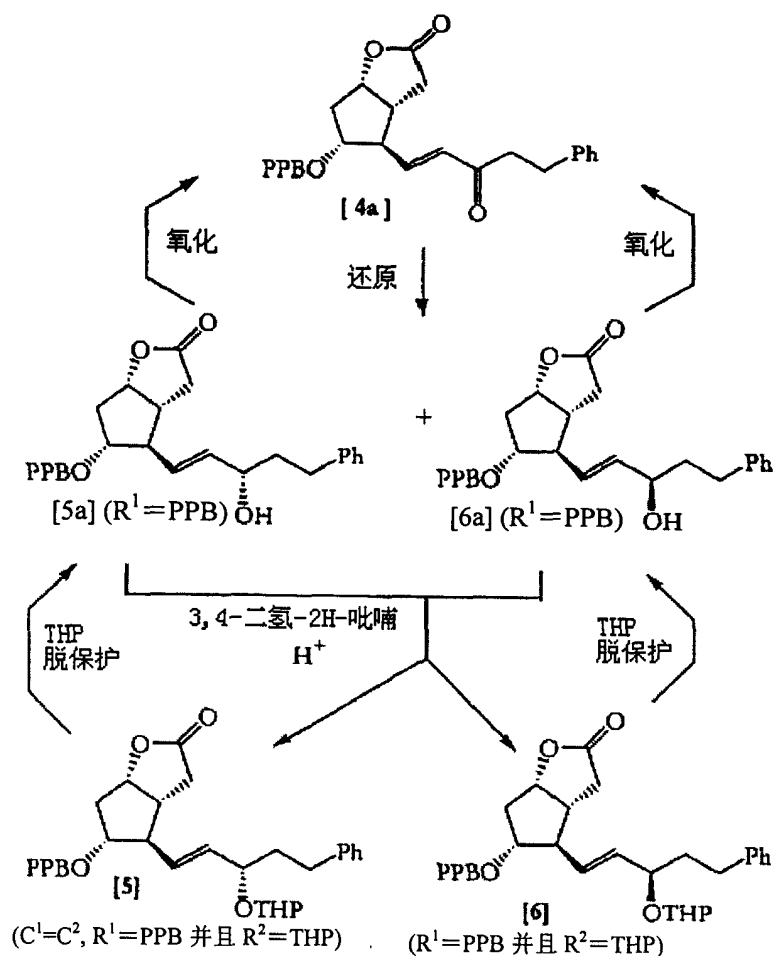
在 0 到 3℃(冰/水浴)下，将科里(Corey)内酯[2a](80.7g)逐步加入到不断搅拌的、由 Dess-Martine 试剂(116.6 g)和二氯甲烷(700mL)形成的悬浮液中。将混合物搅拌 40 分钟(将其温度升至 14℃)，直到 TLC(薄层色谱法)监测上的内酯[2a]斑点消失为止。将所得的混合物倒入由碳酸氢钠(130g)和硫代硫酸钠五水合物(350g)溶于水(1.5L)形成的溶液中。将所得混合物搅拌约 10 分钟。分离出有机层，使用二氯甲烷(2×350mL)萃取水相。使用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤合并的有机溶液，然后将其用硫酸钠干燥，过滤后立即导入下一步骤。

3)(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-4-(3-氧代-5-苯基-1E-戊烯基)-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 [4a]的制备

在 0℃条件下，将由二甲基(2-氧代-4-苯基丁基)膦酸酯(69.1g)溶于二氯甲烷(200mL)制成的溶液滴加到由氢化钠(11.9g)与二氯甲烷(700mL)形成的悬浮液中。将所得混合物置于 0℃搅拌 1 小时。在 0 到 5℃下，将先前步骤中制备的醛[3a]的二氯甲烷冷溶液(0 到 5℃)滴加到上述处于搅拌状态下的混合物里。将所得的混合物置于相同温度下搅拌 1 小时(TLC 监测)，用硅藻土(Celite)过滤后，在 0 到 5℃下使用乙酸将其酸化至 pH=5。分离有机层，用水洗涤该有机层直至水层的 pH 不小于 6.8，用硫酸钠将其干燥，过滤后减压蒸发。将所得的油状残余物与乙醚(500mL)一起研磨。过滤已沉淀的晶体，并减压干燥至恒重，从而得到 93.4g(产率 85%)的粗结晶产物。使产物的乙腈溶液通过硅藻土，然后减压蒸发。将所得的结晶残余物从甲醇(2L)中重结晶出来，从而得到 83.6g(产率 76.2%)的化合物[4a]，其熔点为 134-135℃， $[\alpha]_D^{20}$ 为 -141.7°(c 1.26, MeCN)。¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.32-2.63(m, 3H); 2.84-2.97(m, 7H); 5.00-5.10(m, 1H); 5.20-5.35(m, 1H); 6.20(d, *J*=16Hz, 1H); 6.65(dd, *J*=16 和 8Hz, 1H); 7.15-7.67(m, 12H); 8.03(d, *J*=8Hz, 2H)。

实施例 2

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]-1*E*-戊烯基]-2H-环戊[*b*]呋喃-2-酮 [5] ($C^1=C^2$, $R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$)



流程图 7

- 1) (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)- 六氢 -4-[(3*S*) 和 (3*R*)-3- 羟基 -5- 苯基 -1*E*- 戊烯基]-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-酮 [5a] ($R^1 = \text{PPB}$)和[6a] ($R^1 = \text{PPB}$)

在-23 到-25℃下, 将由(-)-*B*-氯代二(二甲基亚甲基氧双环辛烷基)苄烯基硼烷(26.0g)溶于 THF(150mL)而制得的溶液滴加到搅拌中的、由化合物[4a](26.0g)溶于 THF(250mL)而形成的溶液里。将所得的混合物在该温度下搅拌 8 小时(TLC 监测), 然后在-23 到-25℃下通过加入 30mL 甲醇淬灭反应。将所得的溶液的温度升至室温, 并在该温度下搅拌 14 小时。将混合物浓缩至 70~100mL, 然后加入二氯甲烷(400 mL)和水(200 mL)。分离有机层, 使用二氯甲烷(3×100mL)萃取水层。使用 25 重量%的氯化铵水溶液(2×80g)洗涤合并的有机层, 再将其用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。将残余物{根据 HPLC(高效液相色谱)检测结果, [5a]($R^1 = \text{PPB}$)/[6a](R^1

= PPB)=95: 5}与己烷(150mL)一起研磨, 滤出所得固体。将所得固体与甲醇(20mL)和异丙醚(130mL)一起回流 30 分钟, 然后冷却到室温。滤出沉淀的固体, 对其进行减压干燥, 从而得到 22.0g(产率 85%)由化合物 [5a](R¹ = PPB)和[6a](R¹ = PPB)组成的混合物, 经 HPLC 检测, 其中[5a](R¹ = PPB)/[6a](R¹ = PPB) 等于 96: 4。

2)(3aR,4R,5R,6aS)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3S)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]-1E-戊烯基]-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 [5](C¹=C², R¹ = PPB 并且 R²=THP)及其(3R)-异构体[6](R¹=PPB 并且 R²=THP)

室温下, 将对甲苯磺酸吡啶(0.2g)加入搅拌中的、由非对映异构的醇 [5a](R¹ = PPB)及醇[6a](R¹ = PPB){23.8 g, HPLC 检测结果: [5a](R¹ = PPB)/[6a](R¹ = PPB)为 96: 4}和 3,4-二氢-2H-吡喃(15.7 g)溶于二氯甲烷(250mL)形成的溶液。将所得的混合物在室温下搅拌过夜(TLC 监测), 用饱和碳酸氢钠的水溶液和盐水洗涤, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。将残余物从甲醇中结晶, 从而得到 19.9g(产率 71.1%)的化合物[5](C¹=C², R¹=PPB 并且 R²=THP)。化合物[5](C¹=C², R¹=PPB 并且 R²=THP)的分析探针的制备可采用从己烷和乙酸乙酯的混合物中重结晶的方式而得到, 所得的化合物[5](C¹=C², R¹=PPB 并且 R²=THP)的熔点是 118~119 °C, [α]_D²⁰ 为-91.2°(c 1, MeCN)。¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.96 (d, J=8Hz, 2H); 7.50-7.56(m, 4H); 7.29-7.40(m, 3H); 7.01-7.17(m, 5H); 5.38-5.61(m, 2H); 5.15-5.18(m, 1H); 4.95-5.00(m, 1H); 4.42-4.53(m, 1H); 3.95-4.05(m, 1H); 3.55-3.80(m, 1H); 3.15-3.40(m, 1H)。¹³C(CDCl₃) δ: 19.4; 19.6; 25.3; 25.4; 30.7; 30.8; 31.2; 31.8; 34.5; 34.8; 36.3; 37.2; 37.4; 37.6; 42.4; 42.5; 53.8; 62.3; 62.4; 74.8; 78.6; 79.0; 82.8; 83.2; 94.9; 98.0; 125.7; 127.0; 127.1; 128.0; 128.1; 128.2; 128.6; 128.8; 130.0; 131.3; 133.7; 134.6; 139.8; 141.7; 145.9; 146.0; 165.7; 176.0; 176.2。红外光谱(IR)(KBr): 2933; 1762; 1716; 1670; 1640; 1268cm⁻¹。

将包含化合物[5](C¹=C², R¹=PPB 并且 R²=THP)和[6](R¹ = PPB 并且 R²=THP)的混合物的母液减压蒸发, 然后采用硅胶柱色谱法[用 1:2(体积比)的乙酸乙酯/己烷洗脱]进行分离, 从而得到额外的 2.0g(8.4%)化合物

[5]($C^1=C^2$, $R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$)和 0.9g(3.8%)异构体[6]($R^1 = PPB$ 并且 $R^2=THP$), 后者的熔点为 116~118℃, $[\alpha]_D^{20}$ 为 -84.3°(c 1, MeCN)。 1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.06-8.04(m, 14H); 5.40-5.67 (m, 2H); 5.22-5.39(m, 1H); 5.00-5.15(m, 1H); 4.61(m, 1H); 4.02-4.17(m, 1H); 3.78-3.87(m, 1H); 3.30-3.50(m, 1H); 2.45-2.93(m, 7H); 2.18-2.28(m, 1H); 1.53-2.03(m, 8H)。

3)(3aR,4R,5R,6aS)-六氢-4-[(3R)-3-羟基-5-苯基-1E-戊烯基]-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊[b]呋喃-2-酮[6a]($R^1=PPB$)的制备

在室温下, 将对甲苯磺酸吡啶(20mg)加入到搅拌中的、由上一步骤得到的化合物[6]($R^1 = PPB$ 并且 $R^2=THP$)(0.44g)溶于甲醇(20mL)而形成的溶液里。将混合物在 40 到 50℃下搅拌 3~4 小时(TLC 监测), 然后减压蒸发。用二氯甲烷(30mL)稀释残余物。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤所得溶液, 用硫酸钠干燥, 过滤后蒸发得到 0.35g(93.4%)油状残余物。将残余物从己烷和乙醚的混合物中结晶出来, 由此得到白色晶体状的化合物[6a]($R^1 = PPB$), 其熔点为 81~83℃, $[\alpha]_D^{20}$ 为 -124.5°(c 1, MeCN)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.08-8.05(m, 14H); 5.51-5.74(m, 2H); 5.21-5.30(m, 1H); 5.02-5.07(m, 1H); 4.09-4.13 (m, 1H); 2.46-2.92(m, 7H); 2.18-2.28(m, 1H); 1.66-1.86(m, 3H)。 ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 31.6; 34.8; 37.6; 38.7; 42.7; 54.1; 71.6; 79.0; 83.1; 125.9; 127.1; 127.2; 128.2; 128.3; 128.8; 128.9; 130.1; 136.2; 139.9; 141.5; 146.1; 165.9; 176.2。

4)(3aR,4R,5R,6aS)-六氢-4-[(3S)-3-羟基-5-苯基-1E-戊烯基]-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊[b]呋喃-2-酮[5a]($R^1=PPB$)的制备

在室温下, 将对甲苯磺酸吡啶(50mg)加入到搅拌中的、由化合物[5]($C^1=C^2$, $R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$)(1.00g)溶于甲醇(50mL)形成的溶液里。将混合物在 40 到 50℃下搅拌 3~4 小时(TLC 监测), 然后减压蒸发。用二氯甲烷(75mL)稀释残余物。用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)和盐水(25mL)洗涤所得溶液, 用硫酸钠干燥, 过滤后蒸发得到 0.69g(81.0%)油状残余物。将残余物从乙酸乙酯和异丙醚的混合物中结晶出来, 由此得到白色晶体状的化合物[5a]($R^1 = PPB$), 其熔点为 126~128℃。 1H NMR($CDCl_3$)与其结构相符。

5)(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-4-(3-氧代-5-苯基-1*E*-戊烯基)-5-(对苯基苯甲酰氧基)-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-酮[4a]的再生

5.1) 从化合物[6a]($R^1 = \text{PPB}$)再生

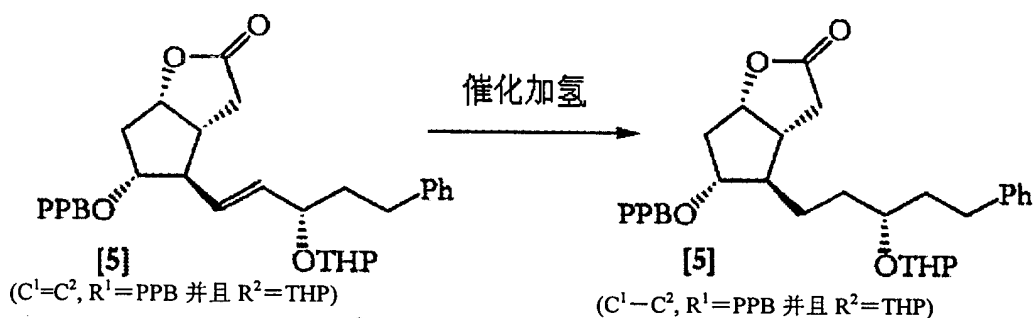
在-5 到 0°C 下, 将由吡啶三氧化硫(0.32g)溶于 DMSO(3.5mL)而制得的溶液滴加到搅拌中的、由化合物[6a]($R^1 = \text{PPB}$)(0.30g)和三乙胺(0.40g)溶于二氯甲烷(4mL)而形成的溶液里。将混合物在同一温度下搅拌 1 小时(TLC 监测), 然后倒入冷水(15mL)中。将混合物在 0 到 5°C 下搅拌 10 分钟。分离有机层, 用二氯甲烷(3×5mL)萃取水层。用盐水(3×10mL)洗涤合并的有机层, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。将由残余物溶于甲醇(1mL)形成的溶液冷却到-10°C, 然后在该温度下放置 3 小时。滤出沉淀的晶体, 用冷甲醇(2×1mL)洗涤过滤器上的晶体, 然后将其减压干燥至恒重, 由此得到 0.26g(产率 87%)的结晶化合物[4a], 经 HPLC 检测, 其纯度为 94%。

5.2) 从化合物[5a]($R^1 = \text{PPB}$)再生

在-5 到 0°C 下, 将由吡啶三氧化硫(0.60g)溶于 DMSO(7.0mL)而制得的溶液滴加到搅拌中的、由化合物[5a]($R^1 = \text{PPB}$)(0.60g)和三乙胺(0.80g)溶于二氯甲烷(8mL)而形成的溶液里。将混合物在同一温度下搅拌 1 小时(TLC 监测), 然后倒入冷水(30mL)中。将混合物在 0 到 5°C 下搅拌 10 分钟。分离有机层, 用二氯甲烷(3×10mL)萃取水层。用盐水(3×20mL)洗涤合并的有机层, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。将由残余物溶于甲醇(2mL)形成的溶液冷却到-10°C, 然后在该温度下放置 3 小时。滤出沉淀的晶体, 用冷甲醇(2×2mL)洗涤过滤器上的晶体, 然后将其减压干燥至恒重, 由此得到 0.50g(产率 83.7%)的结晶化合物[4a]。

实施例 3

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]戊基]-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-酮 [5] (C^1-C^2 , $R^1 = \text{PPB}$ 并且 $R^2 = \text{THP}$)



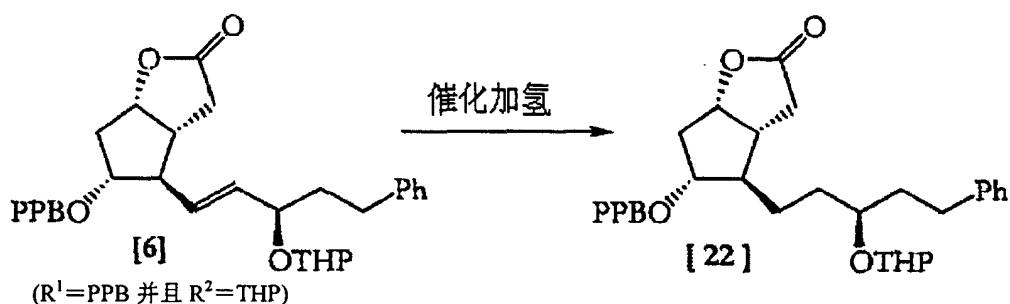
其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

流程图 8

在室温下、氢氛围中、150 磅/平方英寸(psi)的压力下搅拌由化合物
 5 [5](C¹=C², R¹=PPB 并且 R²=THP)(80.0g)、钯炭催化剂(16g)和乙酸乙酯
 (1.0L)组成的混合物 3 小时。然后将反应混合物过滤并实施减压蒸发。将
 所得的油状残余物从 4:1(体积比)的己烷和乙酸乙酯组成的混合物中结晶
 出来,从而得到 71.4g(产率 89%)的化合物[5](C¹-C², R¹=PPB 并且 R²
 =THP), 其熔点为 103~105 °C, [α]_D²⁰ 为 -107°(c 1.0, MeCN)。¹H
 10 NMR(CDCl₃)δ: 8.03(d, J = 8Hz, 2H); 7.60-7.67(m, 4H); 7.36-7.48(m, 3H);
 7.14-7.24(m, 5H); 5.20-5.30(m, 1H); 5.00-5.15(m, 1H); 4.50-4.70(m, 1H);
 3.89-3.95(m, 1H); 3.66-3.72(m, 1H); 3.45-3.50(m, 1H)。¹³C NMR(CDCl₃) δ:
 20.1; 25.4; 28.7; 31.3; 31.9; 36.5; 43.5; 52.8; 63.0; 76.0; 80.1; 84.3; 97.8;
 125.7; 127.1; 127.2; 128.1; 128.3; 128.4; 128.9; 130.1; 140.0; 142.4; 146.0;
 15 165.8; 176.7。IR(KBr): 2990; 1771; 1707; 1608; 1277; 1181; 1110; 1026; 751;
 698cm⁻¹。

实施例 4

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]戊基]-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 [22]



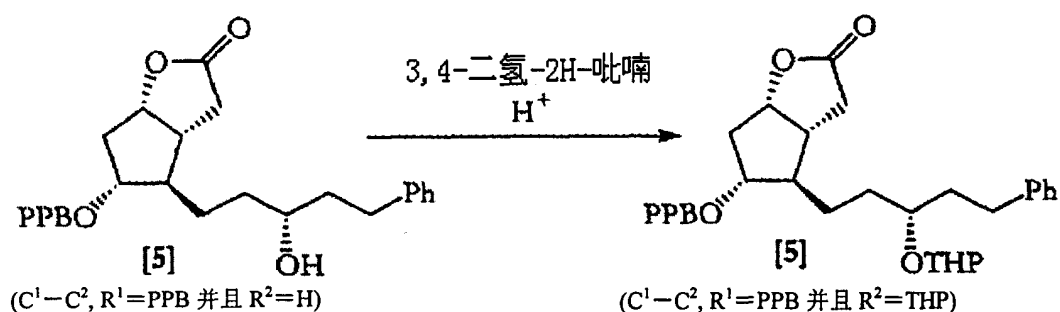
其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

流程图 9

在室温下、氢氛围中、40 磅/平方英寸(psi)的压力下搅拌由化合物
 5 [6]($R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$)(1.4g)、钯炭催化剂(0.56g)和乙酸乙酯(40mL)
 组成的混合物 3 小时。然后将反应混合物过滤并实施减压蒸发。以 2:1(体
 积比)的己烷与乙酸乙酯组成的混合物作为洗脱液, 采用硅胶柱色谱法纯
 化所得的油状残余物, 从而得到 1.2g(产率 86%)油状的化合物[22], $[\alpha]_D^{20}$
 为 -52.3° (c 1.0, MeCN)。 1H NMR($CDCl_3$) δ : 1.41-1.86(m, 12H); 2.00-2.25(m,
 10 1H); 2.34-3.00(m, 7H); 3.40-3.60(m, 1H); 3.60-3.80(m, 1H); 3.80-4.00(m,
 1H); 5.00-5.15(m, 1H); 4.50-4.70(m, 1H); 3.89-3.95(m, 1H); 3.66-3.72(m,
 1H); 3.45-3.50(m, 1H)。

实施例 5

(3aR,4R,5R,6aS)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3R)-5-苯基-3-[(四氢
 15 -2H-吡喃-2-基)氧]戊基]-2H-环戊[b]呋喃-2-酮 [5] (C^1-C^2 , $R^1=PPB$ 并且
 $R^2=THP$)



其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

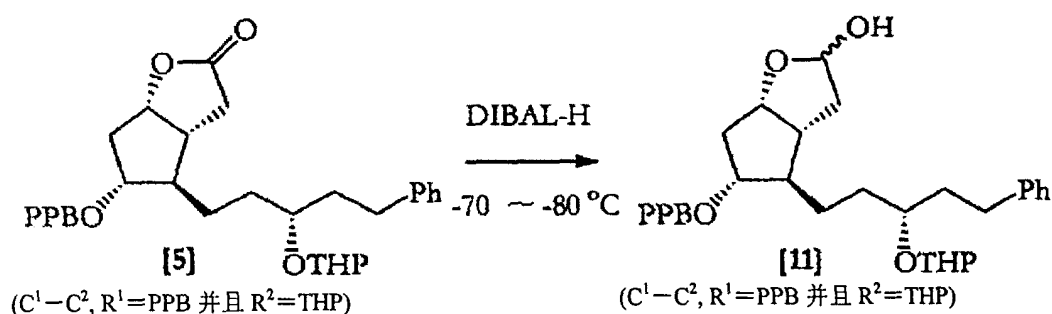
流程图 10

室温下,将对甲苯磺酸吡啶(20mg)加入搅拌中的、由化合物[5] (C^1-C^2 , $R^1=PPB$ 并且 $R^2=H$)(2.4g)和 3,4-二氢-2H-吡喃(1.6g)溶于二氯甲烷(25mL)形成的溶液。将所得的混合物在室温下搅拌过夜(TLC 监测),用饱和碳酸氢钠的水溶液和盐水洗涤,再用硫酸钠干燥,过滤后减压蒸发。

- 5 将残余物从乙醚中结晶,然后再由己烷和乙酸乙酯的混合物重结晶,由此得到 2.31g(产率 82%)的化合物[5](C^1-C^2 , $R^1=PPB$ 并且 $R^2=THP$),其熔点为 $103\sim 105^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 的结果与其结构相符。

实施例 6

- 10 (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]戊基]-2H-环戊[b]呋喃-2-醇 [11] (C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$)



其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

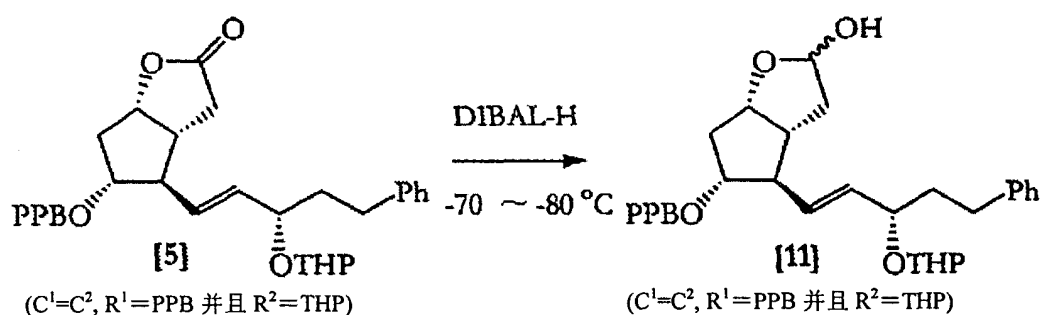
流程图 11

- 15 在-70到-80 $^\circ\text{C}$ (丙酮/干冰浴)下,将由氢化二异丁基铝溶于甲苯(6.0mL, 9.0mmol)而制得的 1.5M (摩尔/升)溶液滴加到搅拌中的、由化合物[5](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$)(4.1g, 7.2mmol)溶于甲苯(60mL)而形成的溶液中,然后将所得的混合物在同一温度下搅拌 1 小时。在-70到-80 $^\circ\text{C}$ 下,将甲醇(10mL)滴加到上述搅拌中的混合物里。将混合物在室温下搅拌 1 小时,过滤后减压蒸发。将二氯甲烷(30mL)加到所得残余物中。用盐水($2\times 10\text{mL}$)洗涤所得的溶液,用硫酸钠干燥,过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 2:1(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物,从而得到 2.0g(产率 49%)的化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 6.4-6.5(m, 1H); 5.0-5.2(m, 1H); 4.7-4.9(m, 1H);
- 20

4.5-4.7(m, 1H); 3.8-4.0(m, 1H); 3.6-3.8(m, 1H); 3.4-3.6(m, 1H)。¹³C
NMR(CDCl₃)δ: 20.1; 25.5; 28.6; 31.3; 31.6; 36.7; 37.7; 40.3; 41.1; 46.2; 51.6;
63.0; 81.3; 82.0; 97.8; 100.2; 125.6; 127.1; 127.2; 128.1; 128.3; 128.4; 128.9;
129.2; 130.0; 130.1; 140.0; 145.7; 166.0。IR(KBr): 3500, 2945, 1712, 1605,
5 1278, 1117, 1026, 752 cm⁻¹。

实施例 7

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-(对苯基苯甲酰氧基)-4-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]-1*E*-戊烯基]-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-醇 [11](C¹=C², R³=PPB
并且 R⁴=THP)



10

其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

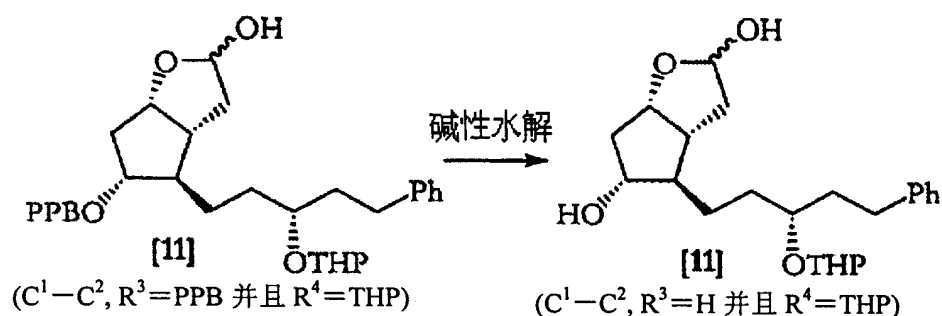
流程图 12

根据实施例 6 所用的方法, 使用化合物[5](C¹=C², R³=PPB 并且 R⁴
=THP)替代化合物[5](C¹-C², R³=PPB 并且 R⁴=THP), 制得化合物
15 [11](C¹=C², R³=PPB 并且 R⁴=THP)。

化合物[11](C¹=C², R³=PPB 并且 R⁴=THP), ¹H NMR(CDCl₃)δ:
7.0-8.1(m, 14H); 5.4-5.8(m, 3H); 5.0-5.3 (m, 1H); 4.0-4.2(m, 1H); 3.6-3.9(m,
1H); 3.2-3.5(m, 2H); 2.5-3.0(m, 5H); 1.2-2.1(m, 13H)。

实施例 8

20 (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-羟基-4-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)
氧]戊基]-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-醇 [11](C¹-C², R³=H 并且 R⁴=THP)



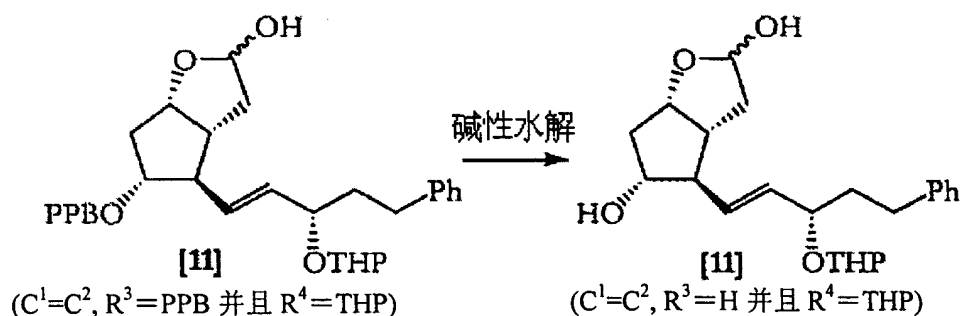
其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

流程图 13

在 40 到 45℃ 下, 将由化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=$
 5 THP)(2.0g)和碳酸钾(1.0g)和甲醇(10mL)组成的混合物搅拌 5 小时(TLC 监
 测)。在室温下, 将二氯甲烷(20 mL)和水(20mL)加入到上述搅拌中的混合
 物里。分离有机层, 用水洗涤, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。采用
 硅胶柱色谱法纯化所得的残余物。由此制得化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=H$
 并且 $R^4=THP$)(1.0g, 产率 73%)。

10 实施例 9

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-羟基-4-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)
 氧]-1*E*-戊烯基]-2H-环戊[*b*]呋喃-2-醇 [11]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)



其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

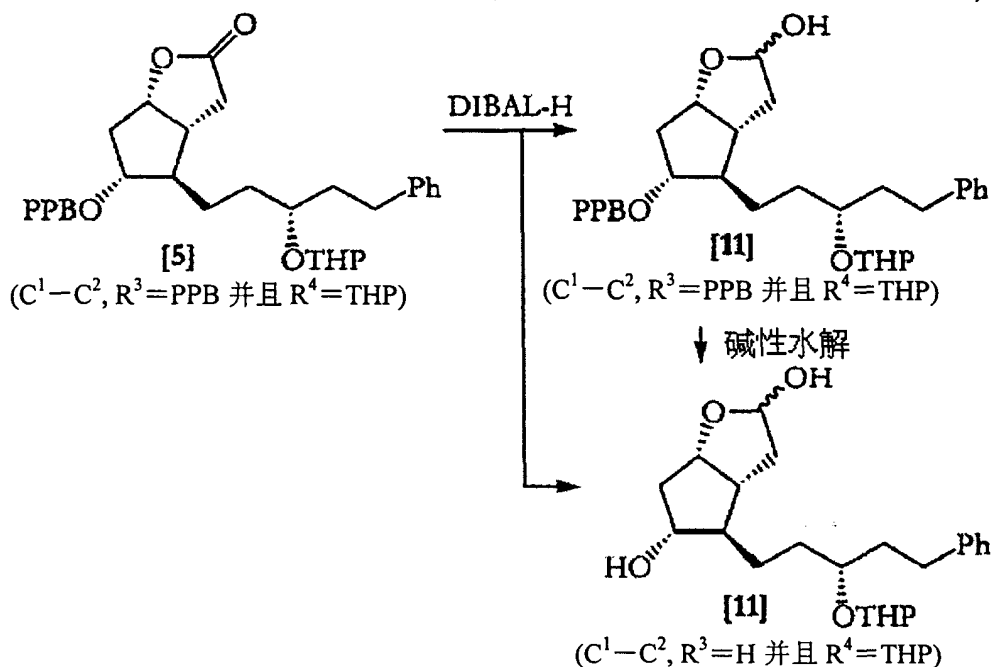
15

流程图 14

根据实施例 8 所用的方法, 使用化合物[11]($C^1=C^2$, $R^3=PPB$ 并且
 $R^4=THP$)替代化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$), 制得化合物
 [11]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)。

实施例 10

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-六氢-5-羟基-4-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]戊基]-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-醇 [11](C^1-C^2 , $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)



5 其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

流程图 15

在-20 到-10℃下, 将由氢化二异丁基铝溶于甲苯(46.0mL, 69mmol)而制得的 1.5M 溶液滴加到搅拌中的、由化合物[5](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$)(17.0g, 30mmol)溶于甲苯(500mL)而形成的溶液中。在相同

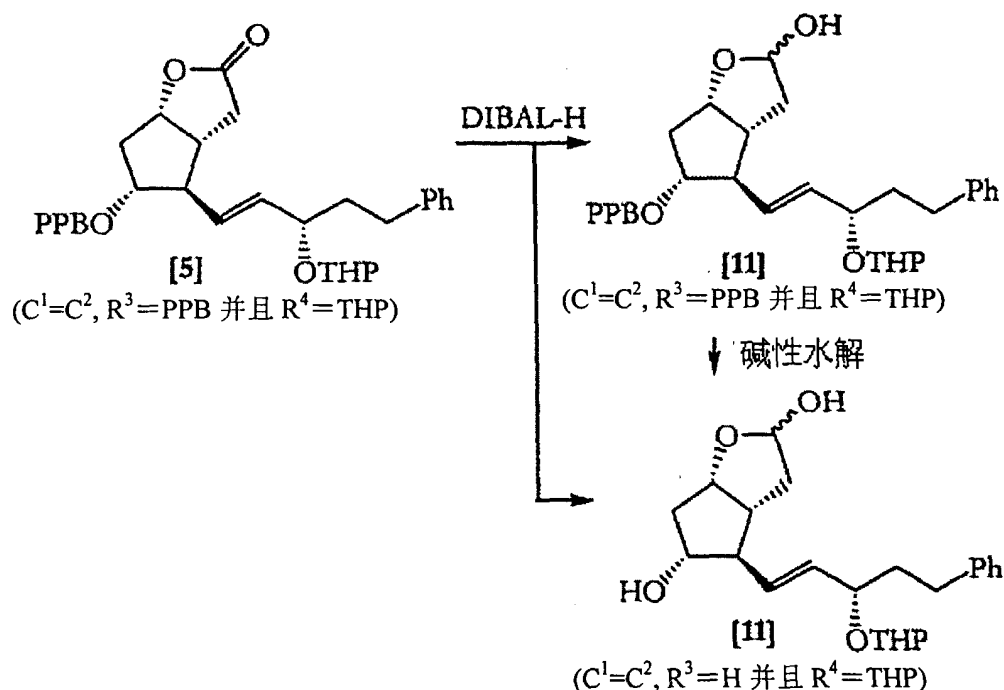
10 温度下, 将所得混合物搅拌 1 小时。在-20 到-10℃下, 将甲醇(200mL)滴加到上述搅拌中的混合物里。将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时, 过滤后减压蒸发。在所得的残余物中加入二氯甲烷(250mL)。用盐水洗涤(2 × 220mL)所得的溶液, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。为了完成对苯基苯甲酸酯基的水解, 在室温下, 将由所得残余物、碳酸钾(10.0g)和

15 甲醇(100mL)组成的混合物搅拌 7 小时(TLC 监测)。将所得混合物减压蒸发。将由所得残余物、二氯甲烷(300mL)和水(300mL)组成的混合物在室温下搅拌 10 分钟。分离有机层, 用盐水洗涤, 再用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:2(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物, 从而得到 10.3g 化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=H$ 并且 R^4

=THP) (产率 88%), $[\alpha]_D^{20}$ 为 -53.5° (c 1.0, MeCN)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.10-7.29(m, 5H); 5.47-5.63(m, 1H); 4.57-4.69(m, 2H); 3.69-3.94(m, 2H); 3.60-3.75(m, 1H); 3.40-3.55(m, 1H)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 19.9; 25.4; 29.0; 31.2; 31.9; 36.6; 40.2; 41.5; 42.5; 46.4; 48.0; 55.3; 55.6; 62.8; 79.4; 79.9; 82.4; 86.4; 97.6; 100.0; 101.1; 125.6; 128.2; 128.3; 142.5。IR(无杂质): 3398, 2944, 2867, 1451cm^{-1} 。

实施例 11

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-羟基-4-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]-1*E*-戊烯基]-2*H*-环戊[*b*]呋喃-2-醇 [11]($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^3=\text{H}$ 并且 $\text{R}^4=\text{THP}$)



10

其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

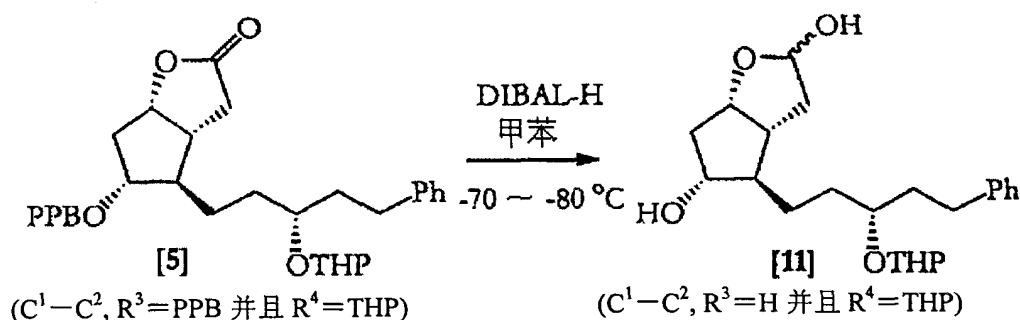
流程图 16

在-20 到-10℃下, 将由氢化二异丁基铝溶于甲苯(17.3mL, 25.9mmol)而制得的 1.5M 溶液滴加到搅拌中的、由化合物[5]($\text{C}^1=\text{C}^2$, $\text{R}^3=\text{PPB}$ 并且 $\text{R}^4=\text{THP}$)(4.9g, 8.6mmol)溶于甲苯(100mL)而形成的溶液中。将所得的混合物在同一温度下搅拌 1 小时。在-20 到-10℃下, 将甲醇(50mL)滴加到上述搅拌中的混合物里。将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时, 过滤后减压蒸发。在所得的残余物中加入二氯甲烷(100mL)。用盐水($2 \times 10\text{mL}$)

洗涤所得的溶液，再用硫酸钠干燥，过滤后减压蒸发。为了完成对苯基苯甲酸酯基的水解，在室温下，将由所得残余物、碳酸钾(0.5g)和甲醇(50mL)组成的混合物搅拌 7 小时(TLC 监测)。将所得混合物减压蒸发。将由所得残余物、二氯甲烷(100mL)和水(50mL)组成的混合物在室温下搅拌 10 分钟。分离有机层，用盐水洗涤，再用硫酸钠干燥，过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:2(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物，从而得到 3.2g 化合物[11]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)(产率 95%)，将所得的粗产物从乙醚中结晶出来，由此得到 2.3g(产率 68%)白色晶体状的化合物[11]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)，其熔点为 104.7~106.5℃。IR(KBr): 3396, 2942, 2883, 1602, 1497, 1453, 1330, 1129, 1075, 1039, 993, 904, 867, 810, 737, 696, 551 cm^{-1} 。

实施例 12

(3aR,4R,5R,6aS)-六氢-5-羟基-4-[(3R)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]戊基]-2H-环戊[b]呋喃-2-醇 [11](C^1-C^2 , $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)



其中 PPB 是对苯基苯甲酰基，THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

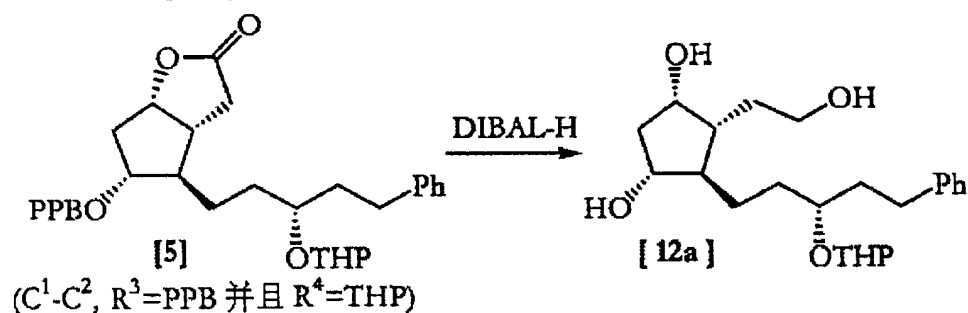
流程图 17

在-70 到-80℃下(丙酮/干冰浴)，将由氢化二异丁基铝溶于甲苯(12.6mL, 18.9mmol)而制得的 1.5M 溶液滴加到搅拌中的、由化合物[5](C^1-C^2 , $R^3=PPB$ 并且 $R^4=THP$)(4.1g, 7.2mmol)溶于甲苯(60mL)而形成的溶液中。将所得的混合物在同一温度下搅拌 1 小时。在-70 到-80℃下，将甲醇(50mL)滴加到上述搅拌中的混合物里，并移去冷却浴。将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时，过滤后减压蒸发。用盐水(2×10mL)洗涤由所得的残余物溶于二氯甲烷(150mL)而制得的溶液，再用硫酸钠干燥，过

滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:2(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物,从而得到化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)(2.53g, 产率 90%)。

实施例 13

- 5 (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-2-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]戊基]环戊烷乙醇 [12a]



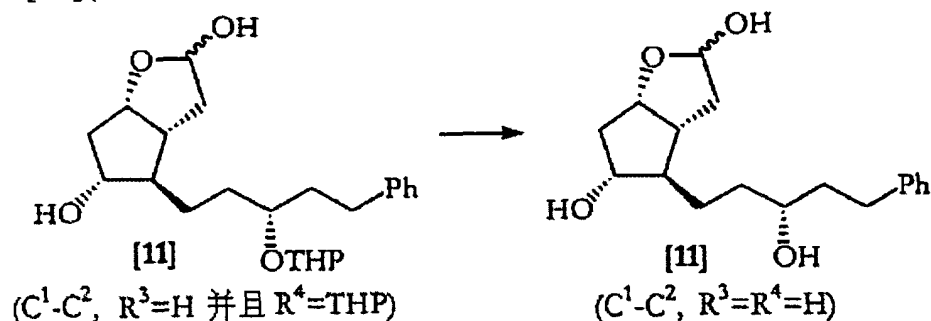
其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

流程图 18

- 10 在室温下,将由氢化二异丁基铝溶于甲苯(12.6mL, 18.9mmol)而制得的 1.5M 溶液滴加到搅拌中的、由化合物[11](C^1-C^2 , $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)(2.0g, 3.5mmol)溶于甲苯(60mL)而形成的溶液中。将所得的混合物在同一温度下搅拌 3 小时。在-5 到+5℃下,将甲醇(50mL)滴加到上述搅拌中的混合物里,然后移去冷却浴。将所得的混合物在室温下搅拌 1 小
- 15 时,过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:5(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物,从而得到 1.0g(产率 73%)的化合物[12a]。 1H 和 ^{13}C NMR 的检测结果与其结构一致。

实施例 14

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-5-羟基-4-[(3*R*)-5-苯基-3-羟基戊基]-2H-环戊[b]呋喃-2-醇 [11](C^1-C^2 并且 $R^3=R^4=H$)



5 其中 THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

流程图 19

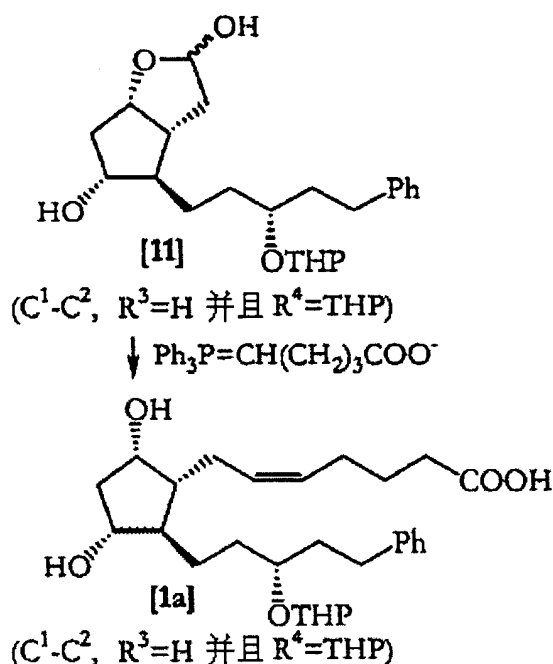
在 40 到 50℃ 下,将化合物[11]($C^1-C^2, R^3=H$ 并且 $R^4=THP$) (0.55g)、乙酸(2mL)、THF(2mL)和水(2mL)组成的混合物搅拌 4 小时(TLC 监测)。

10 用 1 当量的氢氧化钾水溶液将所得混合物碱化至其 pH=10~11,再用二氯甲烷($3 \times 20\text{mL}$)萃取产物。用硫酸钠干燥合并的有机层,将其过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:2 至 3:1(体积比)的乙酸乙酯/己烷的系列梯度混合液作为洗脱液]纯化所得的残余物,从而得到 0.18g(43%)无色油状的化合物[11]($C^1-C^2, R^3=R^4=H$)。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 的结果与文献值

15 相符。

实施例 15

7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-2-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]戊基]环戊基]-5*Z*-庚烯酸 [1a]($C^1-C^2, R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)



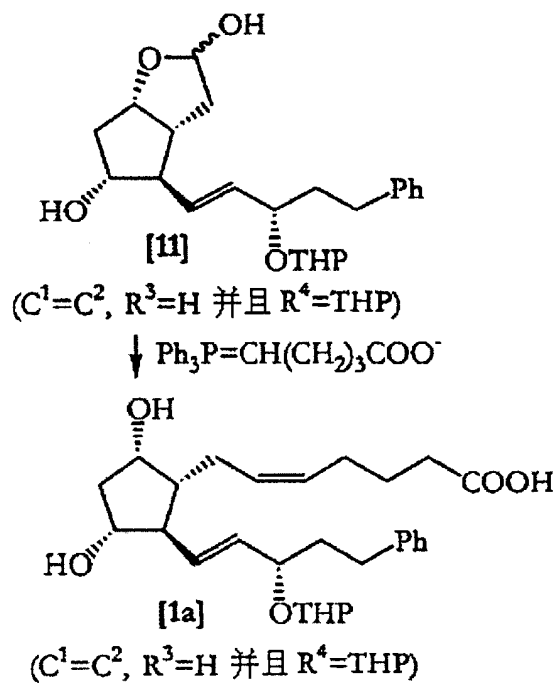
其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

流程图 20

- 在 0 到 5℃下, 将叔丁醇钾(33.6g)加入搅拌中的、由 (4-羰基丁基)
- 5 三苯基溴化磷(66.0g)与 THF(200mL)组成的悬浮液里, 然后将该混合物置于室温下搅拌 0.5 小时。-15℃下, 在 2 小时期间, 向所得的 5-(三苯基正磷基亚基)戊酸钾的橙红色悬浮液中滴加由化合物[11](C¹-C², R³=H 并且 R⁴=THP)(13.0g)溶于 THF(100mL)而制得的溶液。将混合物置于该温度下搅拌 3 小时(TLC 监测), 然后将其倒入冰水(1L)中。用叔丁基甲醚
- 10 (t-BuOMe)(4×500mL)洗涤该碱性溶液, 再将其与乙醚(500mL)混合后, 用柠檬酸的 10%水溶液将其酸化至 pH=4。滤出沉淀的白色晶体, 用乙醚(200mL)洗涤过滤器上的晶体。从合并的滤液中分离出乙醚层。用乙醚(200mL)萃取所得水相。将合并的有机萃取物的体积浓缩至 400mL, 再用水(5×200mL)洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发, 从而得到
- 15 13.5g(产率 86%)的化合物[1a](C¹-C², R³=H 并且 R⁴=THP)。

实施例 16

7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-2-[(3*S*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]-1*E*-戊烯基]环戊基]-5*Z*-庚烯酸 [1a]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)



5 其中 PPB 是对苯基苯甲酰基, THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

流程图 21

在 0 到 5°C 下, 将叔丁醇钾(2.60g)加入搅拌中的、由 (4-羰基丁基)三苯基溴化磷(5.14g)与 THF(50mL)组成的悬浮液里, 然后将该混合物置于室温下搅拌 0.5 小时。-20 到-15°C 下, 向所得的 5-(三苯基正膦基亚基)戊酸钾的橙红色悬浮液中滴加由化合物[11]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)(1.0g)溶于 THF(25mL)而制得的溶液。将混合物置于该温度下搅拌 8 小时(TLC 监测), 然后将其倒入冰水(100mL)中。用叔丁基甲醚(4×50mL)洗涤该碱性溶液, 再将其与叔丁基甲醚(50mL)混合后, 用柠檬酸的 5% 水溶液将其酸化至 pH=4~5。滤出沉淀的白色晶体, 用叔丁基甲醚(20mL)

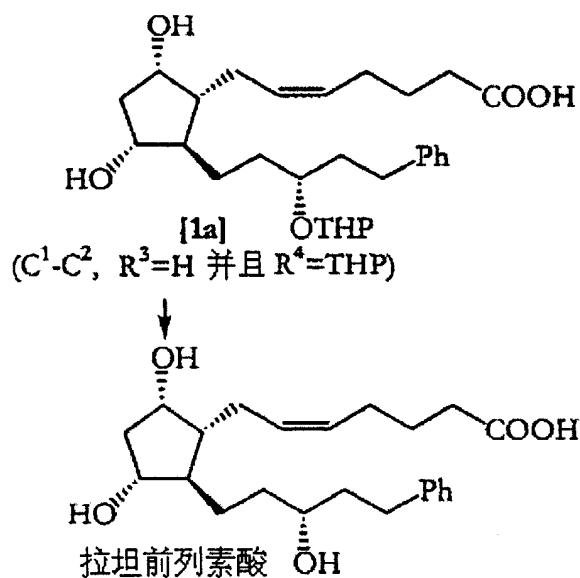
10 洗涤过滤器上的晶体。用叔丁基甲醚(20mL)萃取所得水相。在-15°C 将合并的有机萃取物置于硫酸钠上静置过夜, 过滤后减压蒸发, 从而得到 1.1g(产率 91.7%)的化合物[1a]($C^1=C^2$, $R^3=H$ 并且 $R^4=THP$)。¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.16-7.26(m, 5H); 5.20-5.50(m, 4H); 4.65-4.75(m, 1H);

15

4.10-4.25(m, 1H); 3.40-4.10(m, 7H); 1.25-2.68(m, 21H)。

实施例 17

拉坦前列素酸(Latanoprost acid)



5 其中 THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

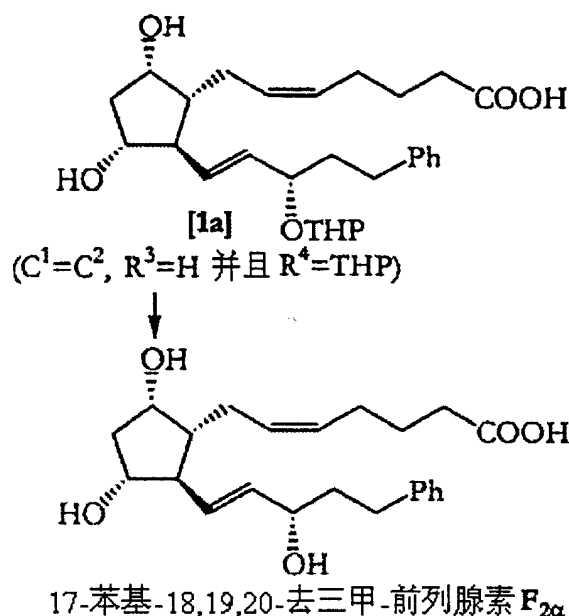
流程图 22

在室温下,将对甲苯磺酸吡啶(70mg)加入搅拌中的、由化合物[1a](C¹-C², R³=H 并且 R⁴=THP)(1.8g)溶于甲醇(50mL)而制得的溶液里。将所得混合物在 50℃ 搅拌 4 小时,直至反应完成(HPLC 监控)。将所得混合物

10 减压蒸发。在所得残余物中加入水(10mL)和乙醇(10mL)。用 1 当量的氢氧化钠水溶液将所得混合物碱化至 pH=12,然后在 70 到 75℃ 下搅拌 1 小时,再将其减压蒸发。用乙酸乙酯(5×20mL)萃取由所得残余物溶于水(50mL)而形成的溶液,用柠檬酸的 10% 水溶液将其酸化至 pH=4,再以乙醚(3×50mL)进行萃取。用硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤后减压

15 蒸发,从而得到 1.35g(产率 96%)无色油状的拉坦前列素酸。所得的粗制拉坦前列素酸可采用硅胶柱色谱法[以 1:1(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]进行纯化,或者采用以下的纯化方式:将其与三羟甲基氨基甲烷、组胺、L-精氨酸、2,2,3-三甲基丁胺或金刚烷胺形成的盐从各种溶剂中结晶,然后再从所述盐中分离纯化的拉坦前列素酸。

实施例 18

17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α}

其中 THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

5

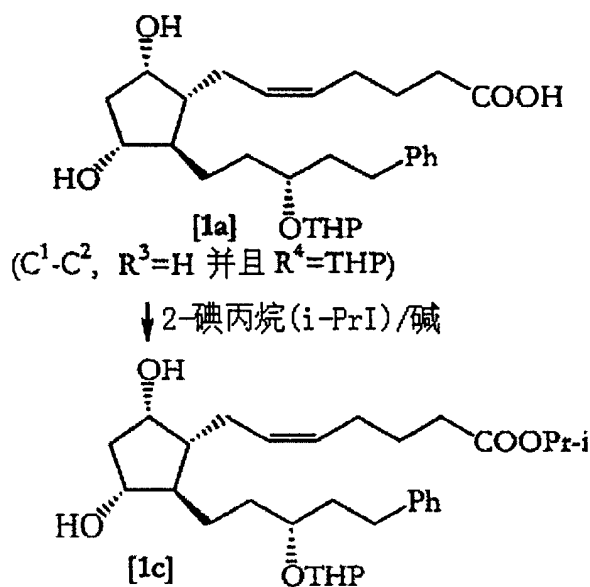
流程图 23

在室温下，将对甲苯磺酸吡啶(10mg)加入搅拌中的、由化合物 [1a](C¹=C², R³=H 并且 R⁴=THP)(1.1g)溶于甲醇(25mL)而制得的溶液里。将所得混合物在 40 到 50℃ 搅拌 3 小时，直至反应完成(HPLC 监控)。将所得混合物减压蒸发。用 1 当量的氢氧化钠水溶液将由所得残余物与水 (30mL)组成的混合物碱化至 pH=12，再以乙醚(20mL×5)进行萃取。用柠檬酸的 5% 水溶液将所得的水相酸化至 pH=4~5，再以乙醚(3×30mL)进行萃取。用硫酸钠干燥合并的有机萃取物，过滤后减压蒸发，从而得到 0.80g(产率 84%) 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 F_{2α}。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.12-7.27(m, 5H); 5.33-5.63(m, 7H); 4.00-4.20(m, 2H); 3.80-4.00(m, 1H); 2.50-2.70(m, 2H); 1.56-2.30(m, 14H)。 ¹³C NMR(CDCl₃)δ: 24.5; 25.3; 26.3; 31.8; 33.0; 38.5; 42.8; 50.1; 55.2; 72.3; 72.5; 77.6; 125.8; 128.4; 129.2; 129.6; 133.1; 134.8; 141.9; 177.4。

15

实施例 19

7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-2-[(3*R*)-5-苯基-3-[(四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧]戊基]环戊基]-5*Z*-庚烯酸异丙酯 [1*c*]



5 其中 THP 是四氢-2*H*-吡喃-2-基。

流程图 24

在 0℃, 将 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(3.73g)滴加到搅拌中的、由化合物[1*a*](C¹-C², R³=H 并且 R⁴=THP)(1.66g)溶于丙酮(15mL)而得到的溶液里。将该溶液的温度升至室温, 将 2-碘丙烷(3.6g)滴加到所述溶液中。在室温下, 将所得的混合物搅拌过夜(TLC 监测)。将混合物的体积浓缩到 5mL, 在其中加入二氯甲烷(70mL), 并先后用柠檬酸的 3%水溶液(2×20mL)、碳酸氢钠的 5%水溶液(2×10mL)和盐水洗涤所得的混合物, 然后用硫酸钠干燥, 过滤后减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 2:1(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得的残余物(1.8g), 从而得到

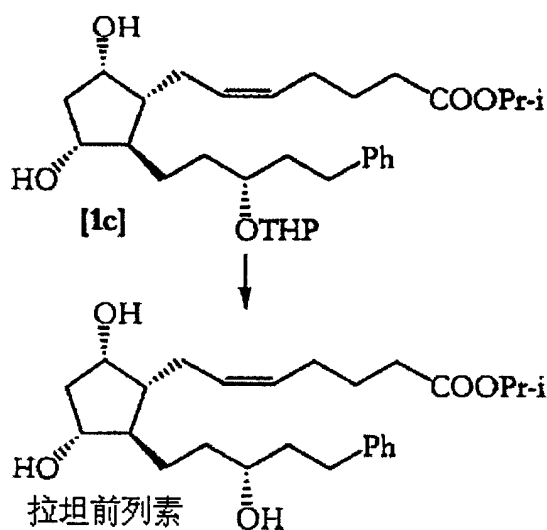
15 1.3g(产率 72%)的化合物[1*c*]。¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.14-7.29(m, 5H); 5.27-5.46(m, 2H); 4.91-5.03(m, 1H); 4.58-4.64(m, 1H); 4.07-4.13(m, 1H); 3.71-3.92(m, 2H); 3.66-3.71(m, 1H); 3.45-3.50(m, 1H); 1.19(d, *J*= 8Hz, 6H)。

¹³C NMR(CDCl₃)δ: 20.0; 20.4; 21.8; 25.0; 25.5; 26.7; 27.1; 29.1; 31.3; 32.0; 34.1; 36.7; 42.5; 51.8; 53.3; 62.9; 67.5; 74.8; 78.9; 97.8; 125.6; 125.8; 128.3;

20 128.4; 129.3; 129.5; 129.6; 143.0; 173.3。

实施例 20

拉坦前列素



其中 THP 是四氢-2H-吡喃-2-基。

5

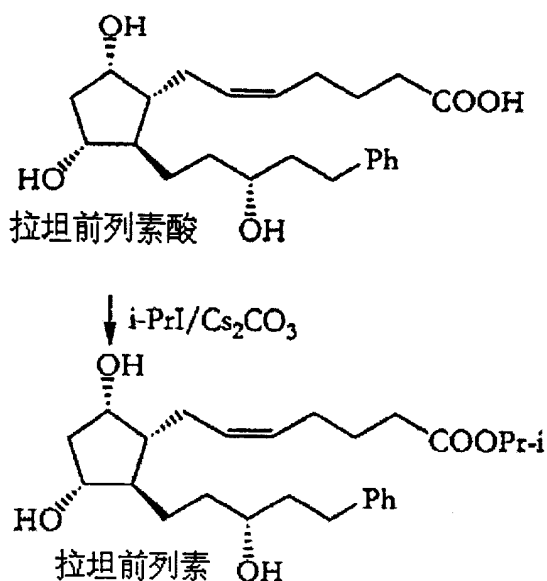
流程图 25

在室温下，将对甲苯磺酸吡啶(16mg)加入搅拌中的、由化合物 [1c](0.7g)溶于乙醇(20mL)而制得的溶液里。将所得混合物在 50℃下搅拌 3 小时，直至反应完成(TLC 监测)。将所得混合物减压浓缩。用二氯甲烷(40mL)稀释所得残余物。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤所得溶液，再用

10 硫酸钠将其干燥，然后进行减压蒸发。采用硅胶柱色谱法[以 1:1(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得残余物，由此得到拉坦前列素。其 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 的检测结果与文献值相符。

实施例 21

拉坦前列素

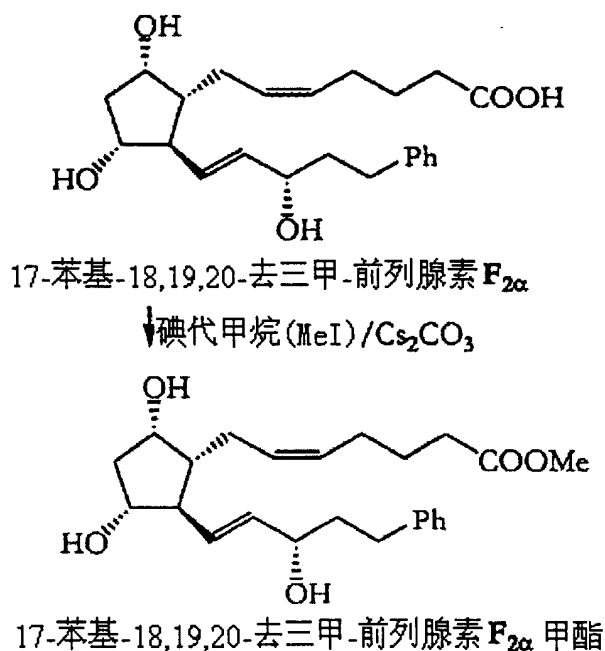


流程图 26

- 5 在 40 到 50℃ 下, 将由拉坦前列素酸(0.95g, 2.4mmol)、2-碘丙烷(0.83g, 4.8mmol)、碳酸铯(1.20g, 3.6mmol)和 DMF(20mL)组成的混合物搅拌 2~3 小时(TLC 监测), 然后将其倒入搅拌中的、由 2M NaHSO₄ 水溶液(2.5mL, 5mmol)、冰(50mL)和乙醚(50mL)组成的混合物中。分离有机层, 用乙醚(2×50mL)萃取所得水相。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层, 用硫酸钠将
- 10 所述有机层干燥, 过滤后减压蒸发, 从而得到 1.05g(产率 100%)粗产物。采用硅胶柱色谱法[以 1:1(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所得粗产物, 由此得到拉坦前列素。其 ¹H NMR(CDCl₃)的检测结果显示与文献值相符。

实施例 22

17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 甲酯[1b]($C^1=C^2$ 并且 R^6 =甲氧基)



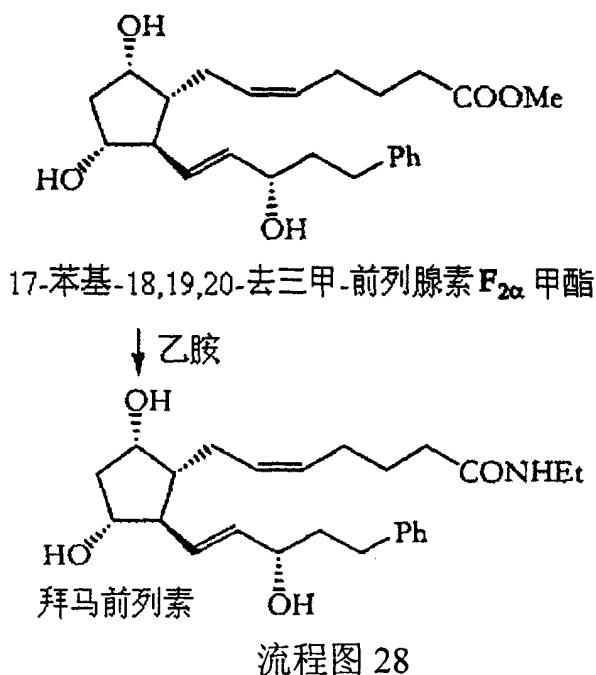
流程图 27

在 0 到 10℃下, 将由 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ (2.7g, 6.9mmol)、碘代甲烷(1.48g, 10.4mmol)、碳酸铯(3.4g, 10.4mmol)和 DMF(25mL)组成的混合物搅拌 3 小时(TLC 监测), 然后将其倒入搅拌中的、由 2M $NaHSO_4$ 水溶液(5mL, 1.0mmol)、冰(100mL)和乙醚(50mL)组成的混合物中。分离有机层, 用乙醚(4×100mL)萃取所得水相。先后用 1M 硫代硫酸钠水溶液和盐水(3×50mL)洗涤合并的有机层, 用硫酸钠将所述有机层干燥, 过滤后减压蒸发, 从而得到 2.7g(产率 96.4%)粗产物。采用硅胶柱色谱法[以 1:2(体积比)的己烷/乙酸乙酯作为洗脱液]纯化所述粗产物, 由此得到 2.6g(产率 93%)17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 甲酯。

1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.10-7.25(m, 5H); 5.33-5.55(m, 4H); 4.00-4.20(m, 4H); 3.80-4.00(m, 2H); 3.58(s, 3H); 2.60-2.70(m, 2H); 1.30-2.30(m, 14H)。 ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ : 24.6; 25.2; 26.4; 31.6; 33.2; 38.6; 42.7; 49.6; 51.3; 55.2; 71.9; 72.2; 77.2; 125.6; 128.1; 128.2; 129.0; 129.2; 133.3; 135.2; 141.8; 174.1。

实施例 23

拜马前列素



- 5 在 20 到 25°C 下, 将由 17-苯基-18,19,20-去三甲-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 甲酯 (2.5g, 6.2mmol) 和乙胺的 70 重量%水溶液(100mL)组成的混合物搅拌 60 小时(TLC 监测)。将该溶液减压浓缩至一半体积, 再以 2M NaHSO_4 水溶液中中和, 然后用乙酸乙酯(5×100mL)进行萃取。用盐水(2×30mL)洗涤合并的有机层, 用硫酸钠将所述有机层干燥, 过滤后减压蒸发。用乙醚(20mL)
- 10 处理所得残余物, 滤出沉淀的固体, 然后将该固体减压干燥, 从而得到 2.1g(产率 81.7%)白色固体状的拜马前列素。

^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.09-7.27(m, 5H); 6.12(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H); 5.26-5.60(m, 4H); 3.84-4.05(m, 4H); 3.10-3.23(m, 2H); 2.59-2.67(m, 2H); 1.37-2.36(m, 15H); 1.05 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ : 14.6; 25.3; 25.5; 26.6; 31.7; 34.2; 35.7; 38.6; 42.8; 49.9; 55.2; 72.1; 77.3; 125.6; 128.2; 128.3; 129.1; 129.4; 133.1; 135.0; 141.9; 173.3。

15

虽然此处已经对本发明的某些优选实施方案进行了描述, 但对于本领域的技术人员来说显而易见的是, 在不背离本发明的要旨和偏离其范围的前提下, 可对本发明所述的实施方案作各种变型和修改。

20