

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C405/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92108844.2

[45]授权公告日 1997 年 9 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1035764C

[22]申请日 92.6.24 [24]颁证日 97.6.14

[21]申请号 92108844.2

[30]优先权

[32]91.6.24 [33]HU[31]2092/91

[73]专利权人 卡比制药有限公司

地址 瑞典乌普萨拉

共同专利权人 奇诺英药物化学工厂有限公司

[72]发明人 J·伊瓦尼斯 T·萨伯 I·赫默茨

G·达尔马迪 M·I·N·尤索基

V·K·N·明德勒 R·巴拉姆

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 孙 爱

[56]参考文献

WO9002553

A61K31/557

审查员 唐铁军

权利要求书 3 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

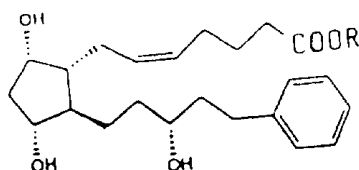
[54]发明名称 制备 13,14-二氢-15(R)-17-苯基
-18,19,20-三降-PGF_{2α} 酯的方法

[57]摘要

本发明涉及一种用于制备通式为 (I) 的 13,
14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20, -三降
-PGF_{2α} 异丙基酯的新方法。

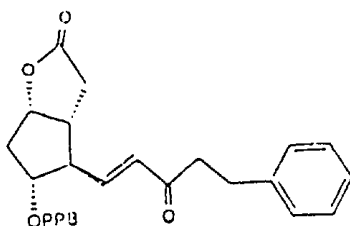
权 利 要 求 书

1. 制备通式为 (I) 的 13, 14 - 二氢 - 15 (R) - 17 - 苯基 - 18, 19, 20 - 三降 - PGF_{2α} 酯的方法, 其中 R 代表直链或支链的 C₁ - 4 烷基



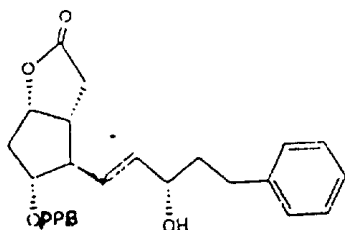
I

该方法包括: 还原处于式 (VII) 化合物侧链上的羰基



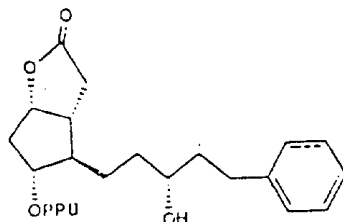
VII

和将所获得的式 (VI) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - [5' - 苯基 - 3' (S) - 羟基戊 - 1' - 烯基] - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 [b] 呋喃



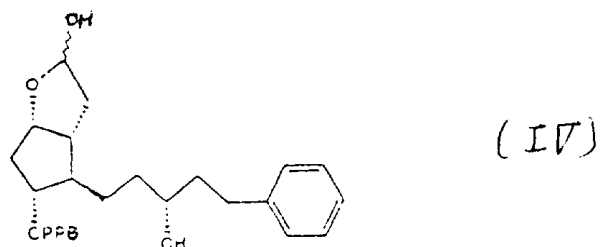
VI

分离并通过氢化作用转化成式 (V) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - [5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基] - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 [b] 呋喃

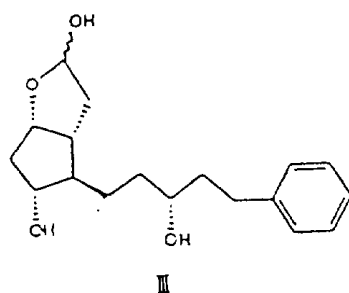


(V)

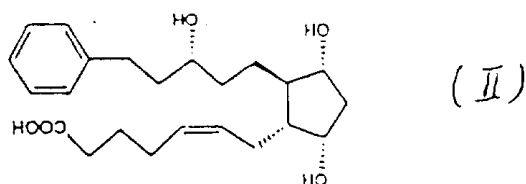
将式 (V) 化合物还原成式 (IV) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羟基 - 4 - [5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基] - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 [b] 呋喃,



由式 (IV) 化合物除去保护基, 获得式 (III) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2, 5 - 二羟基 - 4 - [5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基] - 2H - 环戊 [b] 呋喃



然后使用 4 - 羧丁基 - 三苯基卤化磷将式 (III) 的化合物转化, 得到式 (II) 的 13, 14 - 二氢 - 15 (S) - 17-苯基 - 18, 19, 20 - 三降 - PGF_{2α},



最后用通式为 R - X 的化合物 (其中 R 的含义同上, X 是卤素、硫酸根、甲磺酰基、甲苯磺酰基或任何其它适宜的基团), 将式 (II) 的化合物转化成通式 (I) 的 13, 14 - 二氢 - 15 (R) - 17 - 苯基 - 18, 19, 20 - 三降 - PGF_{2α} 酯。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 它包括使用三 (仲 - 丁基) 氢硼化

锂或氢硼化钠还原式 (VII) 的化合物。

3. 如权利要求 1 所述的方法，它包括在钨/碳催化剂存在下氢化式 (VI) 的化合物。

4. 如权利要求 1 所述的方法，它包括在钠盐存在的条件下氢化式 (VI) 的化合物。

5. 如权利要求 1 所述的方法，它包括使用二异丁基氢化铝将式 (V) 的烯酮化合物还原成式 (IV) 的烯醇化合物。

6. 如权利要求 1 所述的方法，它包括用碳酸钾和甲醇的混合物从式 (IV) 化合物中除去 4-苯基苯甲酰氧基保护基。

7. 如权利要求 1 所述的方法，它包括叔-丁氧钾的醚类溶液存在下使式 (III) 的化合物与 4-羧丁基-三苯基溴化磷反应。

8. 如权利要求 1 所述的方法，它包括在碳酸钾的有机溶液存在下用异丙基碘使式 (II) 的 PGF_{2n} 衍生物烷基化。

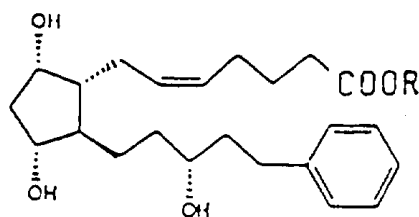
9. 如权利要求 1 所述的方法，它包括在从式 (VII) 化合物开始的合成工艺过程中分离出式 (V) 和 (III) 的化合物，并且如果需要，通过重结晶将它们提纯。

10. 如权利要求 1 所述的方法，它包括使用二异丁基氢化铝的甲苯溶液进行式 (V) 化合物的还原，并从所获得的式 (IV) 的烯醇化合物中除去 4-苯基苯甲酰氧基保护基。

制备 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-

18, 19, 20-三降-PGF₂ α 酯的方法

本发明涉及一种用于制备通式为(I)的 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20-三降-PGF₂ α 酯的新方法,



(I)

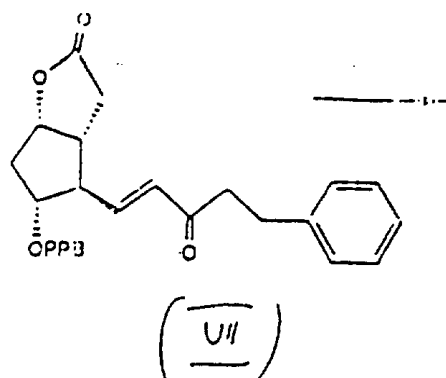
其中, R 代表饱和的或不饱和的直的、分枝的或环状的 C₁ - 7 烷基、苯基或苄基。

已经知道, 许多前列腺素的衍生物在局部使用时能够减小眼内的张力, 即它们可用于治疗青光眼 (欧洲专利申请公开 NOS. 0170258 和 0253094)。PCT 专利申请公开) No, WO 90/02553 曾报导过一些具有特别优良效果的前列腺素衍生物。由此证实式 (I) 的化合物是特别适合的。合成式 (I) 化合物的方法已公开于上述 PCT 申请中。

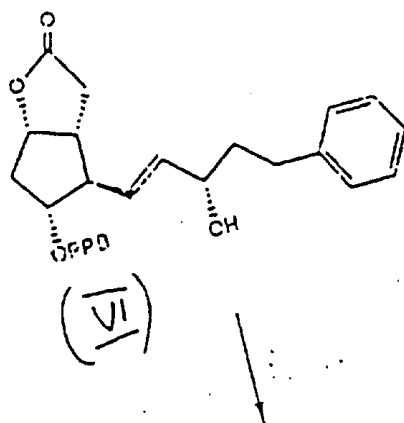
本发明的目的在于提供一种改进的合成方法, 它能以高产率并按

所要求的纯度大量地生产式 (I) 的化合物。

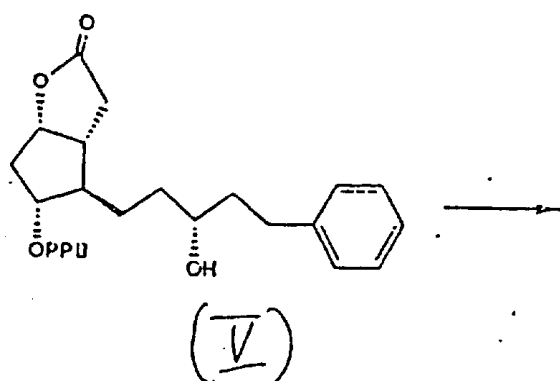
已经发现，式 (I) 的化合物可通过以下方法以高纯度和高产率获得：还原式 (VII) 化合物侧链上的羰基，



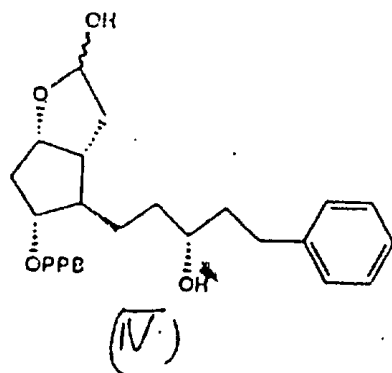
将所获式 (VI) 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (S) - 羟基戊 - 1' - 烯基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 呋喃



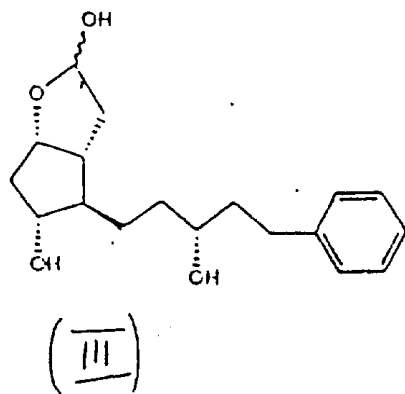
通过氢化作用转化成式 (V) 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' 戊基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 呋喃。



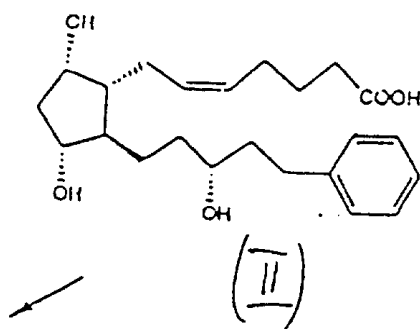
将式 (V) 的化合物还原成式 (IV) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羟基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 (b) 呋喃,



从式 (IV) 的化合物中除去保护基, 获得式 (III) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2, 5 - 二羟基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基) - 2H - 环戊 (b) 呋喃,



然后使用 4-羧丁基-三苯基卤化磷将式 (III) 的化合物转化, 得到式 (II) 的 13, 14-二氢-15(S)-17-苯基-18, 19, 20-三降-PGF₂ α 酯,



最后, 用通式为 R-X 的化合物 (其中 R 的含义同上, X 是卤素、硫酸根、甲磺酰基、甲苯磺酰基或任何其它适宜的基团) 将式 (II) 的化合物转化成通式 (I) 的 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20-三降-PGF₂ α 酯。

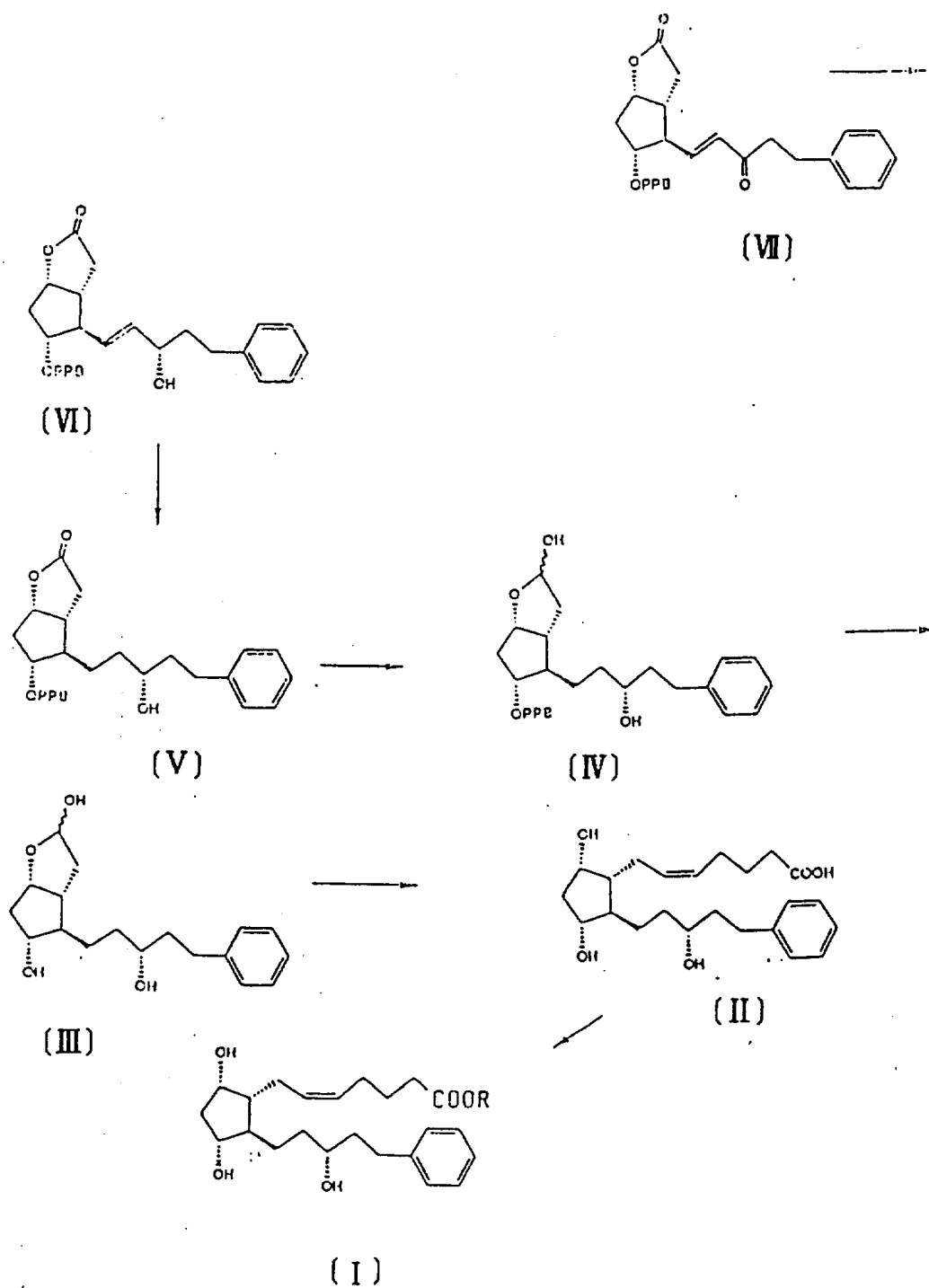
式 (VII) 的化合物由苯基磷盐和 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3-羰戊-1'-烯基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃来制备, 后者是一种已知的前列腺素中间产品, 并且可以按照例如美国专利 NO. 3, 778, 450 的方法获得。所使用的其它试剂均有市售。

把式 (VII) 化合物还原成式 (VI) 化合物的步骤可以使用任何公知的, 适用于还原烯酮的试剂来进行, 具体方法可以参考有关前列腺素的化学文献, 例如可以使用三(仲-丁基)氢硼化锂或氢硼化钠来进行 (J. Am. Chem. Soc. 94, 8616 (1972); J. Am. Chem. Soc. 106, 6717 (1984))。而把式 (VI) 化合物转化成式 (V)

化合物的步骤，可以在通常用于氢化的催化剂（如钯／碳或铑／碳，而优选为钯／碳）存在的情况下完成，较佳的是在碱或钠盐（如氢氧化钠或硝酸钠）存在下完成。

把式（Ⅲ）化合物转化成式（Ⅱ）化合物的步骤则可使用通常在Witting反应中所用的任意组合的条件（碱，溶剂等）来进行。可优先选用氨基钠、叔丁酸钾、氯化钠或丁基锂作为所说的碱，而用二甘醇二甲醚、DMSO、DMF或四氢呋喃作为所说的溶剂。把式（V）化合物转化成式（Ⅳ）化合物的步骤以及后续的把式（Ⅳ）化合物转化成式（Ⅲ）化合物的步骤也可在不分离式（Ⅳ）化合物的情况下，在适当选择的条件下完成。本技术领域的普通技术人员清楚地懂得，式（Ⅱ）至式（Ⅶ）以及通式（Ⅰ）的化合物还可含有其他取代基，在此情况下所要求保护的工艺仍然有效。因而这类反应显然仍属于本专利申请的范围。

现将我们的方法归纳为以下流程 I。



下面通过非限定性的实施例来详细说明本发明的方法。

实施例 1

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3-羰基戊-1'-烯基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(VII)化合物)的制备。

将含有 3,3a,4,5,6,6a-六氢-2-羰基-4-羟甲基-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(18 g, 51 mmol)的无水甲苯(110 ml)溶液冷却至 18℃, 然后往其中加入二环己基碳化二亚胺(18 g, 83 mmol)和 1 摩尔磷酸溶液(8 ml, 8 mmol)在无水二甲基亚砷中的溶液。在连续冷却条件下将反应混合物保持在 25℃ 以下。30 分钟后, 在 30 分钟一段时间内向反应混合物加入下列试剂:

1 M 磷酸在二甲基亚砷中的溶液(4 ml); 二环己基碳化二亚胺(9 g, 41 mmol)和 1 M 磷酸溶液(5 ml)在二甲基亚砷中的溶液。

接着, 将反应混合物在 20~22℃ 下搅拌 2 小时。同时将三苯基-(4-苯基-3-羰丁基)-碘化磷(27.3 g, 50 mmol)和 5 M 氢氧化钙溶液(10 ml)在甲苯中的溶液于 45℃ 下搅拌 90 分钟; 然后将所得溶液每次用 100 ml 45~50℃ 的水洗涤 3 次, 直至变为中性, 然后减压除去该溶液中的甲苯, 将残留溶液以保持其温度不超过 30℃ 的速率加入其它反应混合物中。2 小时后, 将溶液加热至 35℃, 再过 1 小时后, 加入浓盐酸(4 ml)的水(30 ml)溶液, 再搅拌 1 小时。过滤除去沉淀, 沉淀用甲苯洗涤, 在将甲苯溶液合并后, 用水(150 ml)洗涤, 再用盐水(30 ml)洗涤 4 次, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸发至 350 ml。

将上述溶液转移入一个含有硅胶 (1 3 5 g) 和甲苯的柱子中，并用 5 : 1 的甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱。蒸发该溶液后，获得一种深褐色的固体 (2 1 g)，将其溶于沸腾的甲醇 (8 4 0 ml) 中。将该溶液冷却至 0 °C 后，过滤沉淀并用冷甲醇 (3 0 ml) 洗涤，将所获产物在室温下干燥，结果以 1 2 . 0 g (4 8 . 7 %) 的产率得到白色的通式为 (VII) 的标题产物，m . p . : 1 2 9 ~ 1 3 0 °C， $[\alpha]_D = -145^\circ$ (C = 1 , 乙酸乙酯)。

实施例 2

3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羧基 - 4 - (5' - 苯基 - 3 - 羧基 - 戊 - 1' - 烯基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 呋喃 (式 (VII) 化合物) 的制备

a) 向冷却到 1 7 °C 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羧基 - 4 - 羟甲基 - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (a) 呋喃 (2 7 kg) 的甲苯 (1 6 5 L) 溶液中加入二环己基碳化二亚胺 (DCC) (2 7 kg) 和磷酸的二甲基亚砷 1 M 溶液 (1 2 L)。6 0 分钟后将反应混合物的温度保持在低于 2 5 °C。在 6 0 分钟一段时间内将下列试剂按下述顺序加入反应混合物中：磷酸的 DMSO 1 M (6 L) 溶液、DCC (1 3 . 5 kg)、磷酸的 DMSO 1 M (6 L) 溶液。将反应混合物在 2 0 - 2 5 °C 下再搅拌 7 小时 (TLC 检测)。TLC $R_f = 0.32$ (硅胶, AcOEt : 甲苯)

(硅胶, 甲苯 - AcOEt - AcOH :

3 0 : 1 5 : 1 2)

b) 将三苯基 - 2 - 羧基 - 4 - 苯基丁基碘化磷 (3 8 . 4 kg)、氢氧化钾 (5 kg) 的水 (1 0 5 L) 溶液、甲苯 (2 1 0 L) 和二氯

甲烷 (90 L) 猛烈搅拌 3 小时, 继而加入氯化钠 (5 kg)。分离出有机层并用盐水 (3 × 113 L) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 在真空下浓缩至 70 L, 以保持反应混合物的温度不超过 25 °C 的速率将此溶液加入到本实施例的 a) 部分所述方法制备的溶液中。7 小时后, 将该溶液冷却至 18 °C (TLC 检测)。加入浓 HCl (6 L) 的水 (45 L) 溶液并将此混合物搅拌 1 小时。过滤除去沉淀, 用甲苯 (2 × 45 L + 2 × 23 L) 洗涤沉淀。有机层用水 (225 L) 和盐水 (4 × 45 L) 洗涤, 水溶液用甲苯 (2 × 23 + 1 × 30 L) 萃取, 合并有机层并用硫酸钠 (15 kg) 干燥, 过滤, 用甲苯 (2 × 15 L) 洗涤, 并真空蒸发至 85 L, 加入甲醇 (240 L), 冷却至 0 °C, 过滤, 用甲醇: 甲苯为 9:1 的混合液 (49 L) 和甲醇 (98 + 60 L) 洗涤, 结果得到一种白色结晶产物, m. p.: 129–130 °C, (产率 19.4 kg, 52.7%), $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$ (C = 1.26, CH₃CN)。

实施例 3

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基戊-1'-烯基)-5-(4'-苯基-苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(VI)化合物)的制备

将含有 1.04 M 三(仲-丁基)-氢硼化锂 (418 ml, 0.434 mol) 的四氢呋喃溶液和无水乙醚 (420 ml) 的混合液冷却至 -130 °C。将式(VII)的化合物 (200 g) 溶于四氢呋喃 (1000 ml) 和乙醚 (900 ml) 中, 冷却至 -130 °C, 并在 1 分钟内加入上述氢硼化物溶液中。5 分钟后, 将该反应混合物倒入含有水 (5.5 L), 2 M 硫酸钠溶液 (250 ml) 和盐水 (500 ml) 的混合液中, 并在

室温下搅拌 15 分钟。将该溶液依次用水 (2 L), 乙酸乙酯 (1 L) 洗涤, 并用盐水洗涤两次, 每次 200 ml, 用无水硫酸钠干燥并减压蒸发。将所得液态残留物移至含硅胶 (5 kg) 的柱子中。用含二氯甲烷和乙酸乙酯的混合液 (7 : 1) 洗脱并使产物从乙酸乙酯 (80 ml)、二异丙醚 (160 ml) 和己烷 (80 ml) 的混合液中结晶出来, 结果得到了白色结晶态的式 (VI) 的标题化合物 (69.7 g), m.p. : 129 - 130 °C, $(\alpha)_D = -108^\circ$ (C = 1、乙酸乙酯)。

实施例 4

3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基戊 - 1' - 烯基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 (b) 呋喃 (式 (VI) 化合物) 的制备

向冷却至 -3 至 5 °C 并被搅拌着的由式 (VII) 的烯酮 (19.3 kg) 悬浮于甲醇 (11.5 L) 和氯仿 (200 L) 的悬浮液中加入氢硼化钠 (2.38 kg) (TLC 检测)。将反应混合物倒入水 (20 L) 中, 继而加入浓 HCl (12.6 L)。所获混合物用硅胶 (30 kg) 干燥, 过滤并用氯仿 (60 + 30 L) 洗涤。将有机层浓缩至 60 L 并在两个柱子上作色谱分离。两个柱子均用硅胶 (135 kg) 和甲苯 (300 L) 充满。依次地使用甲苯 : AcOEt 为 666 L : 133L + (250 L : 150 L) 的混合液以及 AcOEt 250 L 作为两个柱子的洗脱剂。将级分 V (410 L) 在真空中浓缩至 35 L。向残留物中加入二异丙醚 (90 L), 冷却至 0 °C / -5 °C, 搅拌 1 小时。过滤出白色结晶产物并用 DIPE - AcOEt 为 3 : 1 的混合液 (16 L) 洗涤。产率 7.38 kg (38%)。TLC : $R_f = 0.5$ (硅胶; AcOEt) (0.36 (AcOEt : 己烷 1 : 1))

$(\alpha) = -101.59 (C=O, 69 CH_3, CN)$ 。

实施例 5

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羧基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(V)化合物)的制备

向含有 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羧基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基戊-1'-烯基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(70 g, 144 mmol)在 18-20℃的乙醇(2 L)溶液中, 加入钨/碳催化剂(7.0 g)和硝酸钠(3.5 g, 50 mmol)悬浮于水(100 ml)中的悬浮液。在 5 巴压力的氢气氛下搅拌该混合物 90 分钟, 然后过滤分离催化剂, 加入 1 M 盐酸溶液(100 ml), 在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压除去溶剂后, 将所得油状残留物溶于乙酸乙酯(700 ml)中。用乙酸乙酯(200 ml)萃取该水相两次, 合并乙酸乙酯溶液并用盐水(100 ml)洗涤两次。用无水硫酸钠干燥并蒸发掉溶剂, 结果以产率 95% 获得一种油状的残留物, 此即式(V)的标题化合物, 其 R_f 值为 0.23 (展开体系己烷/乙酸乙酯 1:1), $(\alpha)_D = -66^\circ$ ($C=1$, 乙酸乙酯)。IR 光谱 (采取 Zeiss Specord M-80 型光谱仪), (KBr, $\nu_{cm^{-1}}$): 3500 (OH), 3080, 3020 (CH 芳族的), 2940, 2860 (CH 脂族的), 1770, 1710 ($C=O$), 1610, 1500 (芳族环振动), 1290, 1190, 1100 ($C-O-C$), 850 (P-取代芳族的), 750, 700 (单取代基芳族的)。

实施例 6

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(V)化合物)的制备

向式(VI)化合物(7.2 kg)在15-20℃下的无水乙醇溶液中加入10% p d / C (1.4 kg)和硝酸钠(0.72 kg)在水(36 L)中的悬浮液。将该溶液在氢气氛下(1200 K b L)搅拌3小时(TLC检测)。加入2 M HCl(105 L)并在室温下搅拌1小时。过滤除去催化剂,用无水乙醇(20 L)洗涤。真空除去溶剂使体积减至50 L。将残留的油状物溶于甲苯(140 L)中,用15%的盐水(3×30 L)洗涤。水相用甲苯(20 L)洗涤。合并的有机萃取液分别硫酸钠(10 kg)和碳酸氢钠(0.5 kg)干燥并过滤。沉淀用甲苯(30 L)洗涤。在真空下除去溶剂,得到残留物(90 L),它被直接用于下一步骤。该残留物含有式(V)的化合物(7.03 kg, 96.7%)。

实施例7

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(IV)化合物)的制备

将3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(65.7 g, 135 mmol)溶于无水四氢呋喃(330 ml)中,然后在-65℃至-75℃的温度下往其中滴加二异丁基氢化铝(150 ml, 297 mmol)的无水己烷(150 ml)溶液。搅拌反应混合物10分钟,然后将溶液倒入水

(1L)和2 M硫酸氢钠溶液(500 ml)的混合物中,并搅拌30分钟。将溶液用乙酸乙酯洗涤(先用1升洗,然后用500 ml洗两次),再将合并的有机相用盐水(200 ml)洗涤两次。减压蒸发有机相后,获得一种无色油状残留物,此即式(IV)的标题产物,它不经提纯即用于下一步骤 $R_f = 0.25$ (苯/乙酸乙酯1:1)。

实施例 8

3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a-六氢-2-羟基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(式(IV)化合物)的制备

将二异丁基氢化锂(DIBAL)(9.1 kg)的无水甲苯(31L)溶液在 $-7.2/-80^{\circ}\text{C}$ 下加入搅拌着的式(V)化合物(6.8 kg)的甲苯(70 L)溶液中,1小时后(TLC 检测)加入乙酸乙酯(5 L),继而加入硫酸氢钠1 M(240 L)。分离出有机层并用硫酸钠(9 kg)干燥,过滤,用甲苯:AcOEt(5 L:5 L)洗涤。用AcOEt(3×35 L)洗涤水相。收集有机层并用硫酸钠(9 kg)干燥,过滤,用甲苯:AcOEt 1:1(40 L)洗涤。收集有机层并加入甲苯(100 L)、三乙胺(0.5 L),以便使该三元醇稳定。将该三元醇溶液在充满了甲苯(60 L)的硅胶(34 kg)柱上作色谱分离,分别使用甲苯:AcOEt(1:1)(400 L)和AcOEt(560 L)作为洗脱液,以下列次序收集以下的级分:级分 I(50 L),级分 II 和 III 各(400 L),级分 IV(230 L)。级分 III 富含所需产物。真空除去溶剂。向残留物(20 L)中加入二异丙醚(DIDE)(65 L),冷却至 0°C 。形成一种固体物质,过滤并用DIDE:AcOEt 3:1(2×10L)

洗涤，得到一种白色的结晶产物（2.8 kg，63.1%）。使用过量的DIBAL以除去PPB，同时式（V）的化合物被还原成式（IV）的化合物。

实施例9

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2, 5-二羟基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基) 2H-环戊(b)呋喃(式(III)化合物)的制备

将含有3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羟基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(65.2 g, 133.4 mmol)、碳酸钾(19.0 g, 133.4 mmol)和甲醇(330 ml)的混合物在40-45℃下搅拌5小时，然后冷却至0℃，并滴加1 N磷酸溶液以把pH值调节至7-8。过滤分离沉淀，并将沉淀用水(70 ml)洗涤两次，然后用2:1的甲醇(30 ml)和水的混合物洗涤两次。

在向滤液加入盐水并用乙酸乙酯(250 ml)萃取4次之后，用盐水洗涤合并的有机相，干燥并减压蒸发。将所得固体溶于60℃的乙酸乙酯(100 ml)中，向溶液中加入二异丙醚(100 ml)，冷却至室温然后缓慢地添加己烷(200 ml)。在0℃下搅拌该混合物，然后过滤出结晶状沉淀，用2:1的二异丙醚(30 ml)和乙酸乙酯的混合液洗涤，再将其干燥，结果得到白色结晶的式(III)的标题化合物(35.93 g, 87.9%)，m.p.: 103-106℃， $[\alpha]_D = -4.7^\circ\text{C}$ (C=1, 乙酸乙酯)。

IR光谱(采取Ztiss Specord M-80型光谱仪)(KBr, cm^{-1}): 3380 (OH), 3030 (CH芳族的), 2980, 2960,

2 9 2 0, 2 8 6 0 (C H 脂族的), 1 6 0 0, 1 5 9 0, 1 5 7 0, 1 5 0 0 (芳族的环振动), 1 0 9 0 (C - O - C), 1 0 0 0 [C - O - (H)], 7 5 0, 7 0 0 (单取代基芳族的)。 ¹ H - N M R 光谱 (采用 Bruker W P 8 0 装置, C D C l ₃, T M S 标准, δ p p m) : 7 . 2 3 (s, 5 H, 芳族的 H), 5 . 6 4, 5 . 5 1 (d, 1 H, 3 - H), 4 . 6 3 (m, 1 H, 1 - H), 3 . 9 0 (1 H, 7 - H), 3 . 6 0 (1 H, 3' - H)。

该产物是由外和内异构体组成的 1 : 1 混合物。

实施例 1 0

1 3, 1 4 - 二氢 - 1 5 (S) - 1 7 - 苯基 - 1 8, 1 9, 2 0 - 三正 - P G F ₂ α (式 (II) 化合物) 的制备

将 4 - 羧基丁基 - 三苯基溴化磷 (1 4 7 . 2 g, 3 . 3 2 mmol) 和叔丁氧钾 (1 8 6 g, 1 . 6 6 mmol) 加入 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2, 5 - 二羟基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基) - 2 H - 环戊 (b) 呋喃 (3 3 . 9 g 110 . 7 mmol) (式 (III) 化合物) 的四氢呋喃 (5 0 0 ml) 溶液中, 将该溶液冷却至 - 2 5 ℃。将此混合物先在 - 2 0 ℃搅拌, 再在 0 ℃搅拌, 共搅拌 6 小时, 然后通过添加 2 M 硫酸氢钠水溶液将 P H 值调至 8 - 9, 减压蒸馏除去四氢呋喃。向残留物加水 (2 0 0 ml) 后, 将混合物冷却至室温, 过滤沉淀, 用饱和碳酸氢钠 (2 0 0 ml) 洗涤两次, 然后用水 (1 0 0 ml) 洗涤两次。合并的水相用二氯甲烷 (1 5 0 ml) 洗涤两次, 用硫酸氢钠溶液将 P H 值调至 3 - 4, 然后用乙酸乙酯 (500 ml) 萃取两次。将合并的乙酸乙酯用盐水 (1 0 0 ml) 洗涤两次并蒸发。将这种稠的液态悬浮液与丙酮 (1 0 0 ml) 一起摇动 1 0 分钟, 过滤

沉淀物，用100ml比例为40：25（体积）的二异丙醚和丙酮和混合物洗涤6次，将滤液减压蒸发，结果得到油状的残留物，此即式（II）的化合物，产率85%，它不需提纯即可转化为式（I）的化合物。

实施例 1 1

13，14-二氢-15（S）-17-苯基-18，19，20-三降-PGF_{2α}〔式（II）化合物〕的制备

在0-5℃和在氮气氛下，向搅拌着的4-羧丁基三苯基溴化磷（5.32kg）在THF（40L）中的悬浮液中加入丁氧钾（4.49kg），并在室温下搅拌20分钟。在-15/-10℃下向所得的橙红色的内鎗盐溶液中加入式（III）化合物（1.23kg）的THF（8L）溶液，搅拌该混合物4-7小时（TLC检测）。用水（25L）稀释该反应混合液，用甲苯（25L）洗涤，分离有机相。水相层依次用氯仿（3×6L）洗涤，用硫酸氢钠2M（15L）溶液酸化，用AcOEt（18L和22×6L）萃取。有机层用15%氯化钠溶液（2×6L）洗涤，用硫酸钠（0.4kg）干燥，再过滤。沉淀用AcOEt（4L）洗涤两次。真空除去溶剂，把浆液与DIP E：丙酮为2：1（18L）的混合液一起摇动，结晶出副产物氧化三苯基磷，用过滤法将其除去，用DIP E：丙酮为1：1（4×3L）的混合液洗涤，真空浓缩该有机层，得到式（II）化合物，它不经分离即直接用于下一步骤。

实施例 1 2

13，14-二氢-15（R）-17-苯基-18，19，20-三降-PGF_{2α}异丙基酯〔式（I）化合物〕的制备

将无水碳酸钾 (22.95 g) 和异丙基碘 (37.55 g, 221.4mmol) 加入由实施例 6 获得的粗 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20-三降-PGF₂α 溶于 200 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液, 接着在 50 °C 下搅拌该混合物 5 小时, 然后将反应混合物倒入由水 (900 ml)、2 M 硫酸氢钠溶液 (120 ml) 和乙酸乙酯组成的混合物中。水相再另外一份乙酸乙酯 (500 ml) 萃取。合并的乙酸乙酯相依次用 2 % 氯化锂溶液 (500 ml) 洗涤 2 次, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 并用盐水洗涤两次, 将其干燥, 然后减压蒸发乙酸乙酯。将油状残留物在硅胶柱 (1 kg) 上进行色谱分离, 洗脱时使用 20 : 1 的二氯甲烷和异丙醇的混合物作为洗脱液, 然后再在硅胶柱 (900 g) 上吸附和使用 1 : 1 的乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 将洗脱液蒸发后获得式 (I) 的无色油状标题化合物 (16 g), $R_f = 0.42$ (二异丙醚 / 丙酮 / 水为 40 : 25 : 1),

$(\alpha)_D = +34^\circ$ ($C = 1$, 乙腈)。

IR 光谱 (采取 Zeiss Specord M-80 型光谱仪, 在两片 NaCl 晶体之间使用液膜法) (Cm^{-1}) : 3400 (OH), 3060 (CH 芳族的), 2990, 2930, 2860 (CH 脂族的), 1730 (C=O), 1600, 150 (芳族环振动), 1100 (C-O-C), 750, 700 (单取代基芳族的)。

¹H-NMR 光谱 (采取 Bruker AC400 装置, CDCl₃, TMS 内标, δ ppm) :

7.24 (s, 5 H, 芳族的 H), 5.44 (dd, 1 H, 6-H), 5.41 (aa, 1 H, 5-H), 4.99 (m, 1 H, -CH-异丙醇), 4.17 (s, 1 H, 9-H), 3.94 (s,

1 H, 1 1 - H), 3 . 6 6 (m , 1 H , 1 5 - H) 。

实施例 1 3

1 3 , 1 4 - 二氢 - 1 7 - 苯基 - 1 8 , 1 9 , 2 0 - 三降 - P G F ₂ α 异丙基酯 (通式 (I) 化合物, 其中 R 是异丙基) 的制备
向溶于 D M F (6 L) 中的式 (II) 粗产物加碳酸钾 (1.24kg) 和异丙基碘 (1 . 1 5 L) , 在 5 - 7 小时内将该混合物温热至 45 - 5 0 °C , 在该段时间内反应完全 (T L C 检测) 。混合物用水 (2 . 8 L) 稀释, 用硫酸氢钠 1 M (1 3 L) 将其酸化至 P H 2 - 3 。水相用 A c O E t : 己烷为 3 : 2 (3 × 9 L) 的混合液萃取, 随后将所获有机相用水 (2 × 4 L) 洗涤, 并用硫酸钠 (1 . 5 kg) 干燥, 再过滤。沉淀用 A c O E t (2 × 1 . 5 L) 洗涤, 再将滤液真空浓缩, 最后获得淡褐色油状的目标化合物。将该粗油 (2 . 7 kg) 在硅胶上进行柱色谱提纯两次。

将该粗油溶于 D I P : 丙酮为 3 : 1 的混合液 (6 L) 中, 然后在硅胶柱 (7 0 kg) 上进行色谱分离, 使用 D I P E : 丙酮为 3 : 1 的混合液 (1 2 0 0 L) 作为洗脱液, 以下列顺序分别收集五个级分: I (2 8 0) , II (5 0) , III (1 0) , IV (2 7 0) 以及 V (7 0 L) , 级分 IV 含有主要量的产物 (T L C 检测) , 将其真空浓缩。将所得的油状物溶于二氯甲烷 (6 L) 中并在硅胶柱 (2 0 kg) 上进行色谱分离, 依次用二氯甲烷 (2 0 L) 和二氯甲烷: 异丙醇为 40 : 1 (61.5L) , 3 0 : 1 (2 0 . 7 L) 及 5 : 1 (6 0 L) 的混合液作梯度洗脱。按下列顺序分别收集五个级分: I (1 2 7 L) , II (0.5L) , III (0.5L) , IV (1 2 L) 以及 V (5 L) 。各级分的纯度用 T L C 和 H P R C 检测。结果发现级分 IV 是纯的。真空除去溶剂。将所获的淡黄色油状

产物用活性碳(0.11 kg)在异丙醇(6.2 L)中的混合物处理, 过滤, 用异丙醇(2×0.56 L)洗涤。在40–50 °C 和真空(0.2 巴)下除去溶剂, 得到纯净无色乃至略带黄色的油状的目标化合物, 产率(0.96 kg, 55.5%)。

实施例 14

3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2, 5-二羟基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-2H-环戊(b)呋喃(式(III)化合物)的制备

将含有3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'-(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃(6.8 g, 1.4 mmol)的无水甲苯(82 ml)溶液冷却至-80 °C, 并在冷却条件下滴加溶于无水甲苯(31 ml)中的二异丁基氢化铝(9.1 g, 6.4 mmol)。在-70°至-80 °C的温度下搅拌该反应混合物直至反应完全(约1小时)。然后, 将反应混合物倒入1 M硫酸氢钠溶液(240 ml)中, 搅拌45分钟, 在分离各相后, 将留在水相中的产物萃取进乙酸乙酯。将所获有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 然后将其移至由硅胶(34 g)和甲苯(60 ml)制备的柱子中。用甲苯和乙酸乙酯的混合物洗脱目标产物。把含有纯产物的级分蒸发至体积为20–25 ml, 并使用二异丙基醚(65 ml)将产物结晶。将所得产物用二异丙基醚和乙酸乙酯的混合物洗涤, 得到式(III)的标题产物(2.8 g), m.p.: 103–106 °C。