



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92108844.2

[51] Int.Cl⁵
C07C405 / 00

[43] 公开日 1993年5月26日

[22]申请日 92.6.24

[30]优先权

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

[71]申请人 卡比制药有限公司

地址 瑞典乌普萨拉

共同申请人 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
代理部
代理人 孙 爱

C07D307 / 94

说明书页数: 19 附图页数:

[54]发明名称 制备 13,14-二氢-15(R)-17-苯基-18,
19,20-三正-PGF₂α 酯的方法

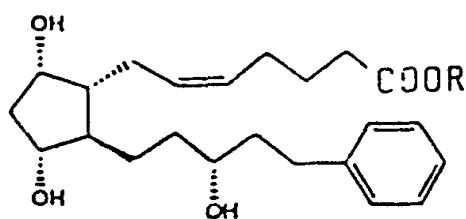
[57]摘要

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, -三正-PCF₂α 异丙基酯的新方法。

^
< 20 >

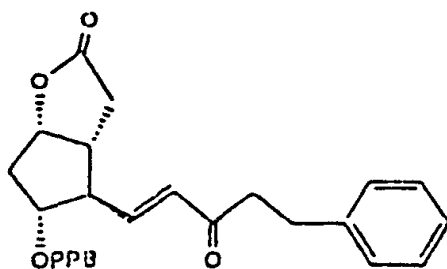
权 利 要 求 书

1. 制备通式为 (I) 的 13, 14-二氢-15 (R)-17-苯基-18, 19, 20-三正-PGF₂ α 酯的方法, 其中 R 代表饱和或不饱和的直的、分枝的或环状的 C₁-7 烷基或苯基或苄基



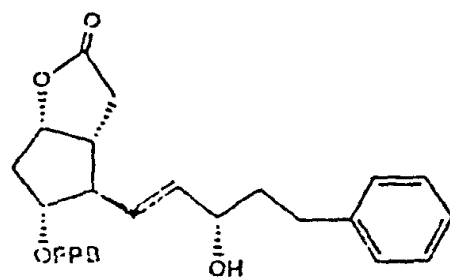
I

该方法包括: 还原处于式 (VI) 化合物侧链上的羰基,



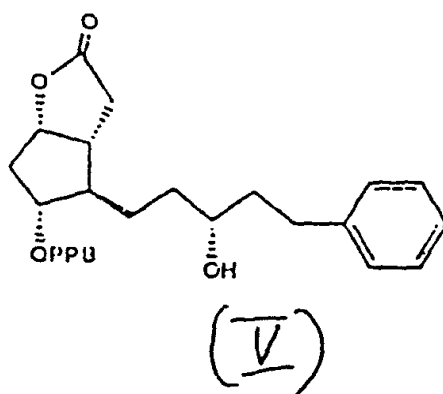
VI

将所获的式 (VI) 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a-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)-2 H-环戊 (b) 咪喃

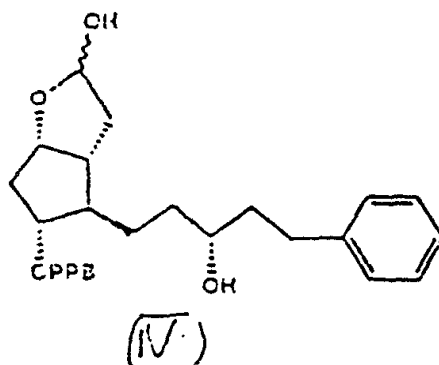


VI

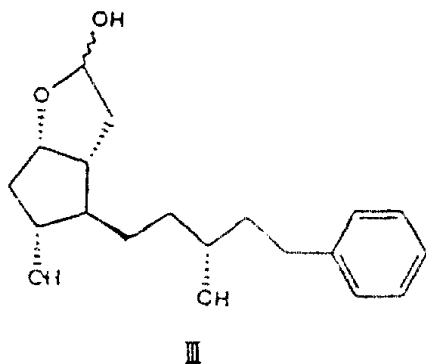
通过氢化作用转化成式 (V) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羰基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃



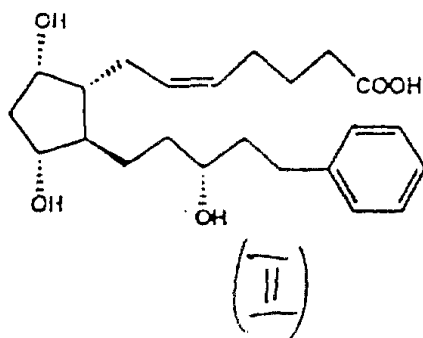
将式 (V) 化合物还原成式 (IV) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羟基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基-1'-戊基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃,



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(R)-17-苯基-18, 19, 20-三正-PGF₂α,



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, 20-三正-PGF₂α酯。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中包括使用三(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, 其中包括在钨/碳催化剂存在的情况下氢化式(VI)的化合物。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中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, 其中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, 其中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, 其中包括在有叔-丁氧钾在醚类溶液中的溶液存在的条件下使式(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, 其中包括在有碳酸钾在有机溶剂中的溶液存在的条件下用异丙基碘使式(II)的 $\text{PGF}_2\alpha$ 衍生物烷基化。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其中包括在从式(VII)化合物开始的合成工艺过程中分离出式(VI)、(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, 其中包括使用二异丁基氧化铝在甲基中的溶液进行式(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。

11. 式(II) 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20-三正- $\text{PGF}_2\alpha$ 化合物。

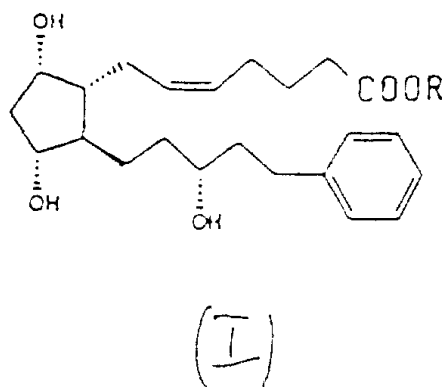
12. 式(III)的3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2, 5-二羟基-4-(5'-苯基-3'(R)-羟基-1'-戊基)-2H-环戊(b)呋喃。

13. 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。

14. 式(V)的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。

制备 13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-
18, 19, 20-三正-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, 20-三正-PGF₂ α 酯的新方法,



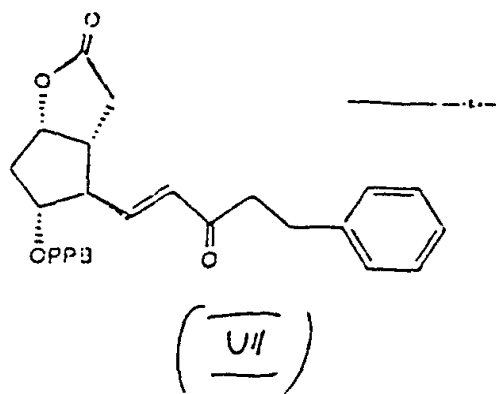
其中, R 代表饱和的或不饱和的直的、分枝的或环状的 C₁ - 7 烷基、苯基或苄基。

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。

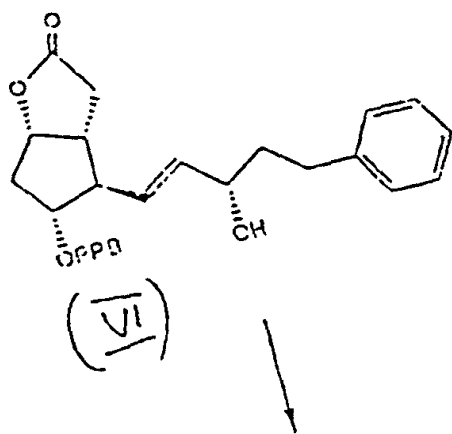
本发明的目的在于提供一种改进的合成方法, 它能以高产率并按

所要求的纯度大量地生产式 (I) 的化合物。

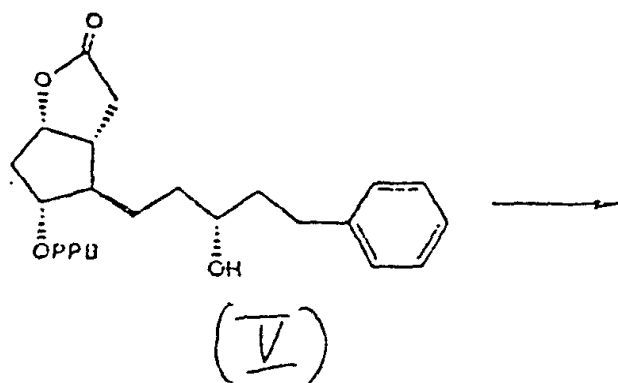
已经发现，式 (I) 的化合物可通过以下方法以高纯度和高产率获得：还原式 (VII) 化合物侧链上的羰基，



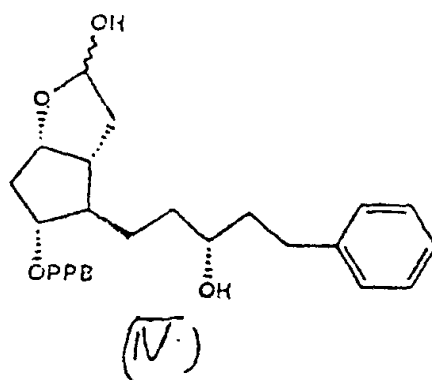
将所获式 (VI) 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基戊 - 1' - 烯基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 咪喃。



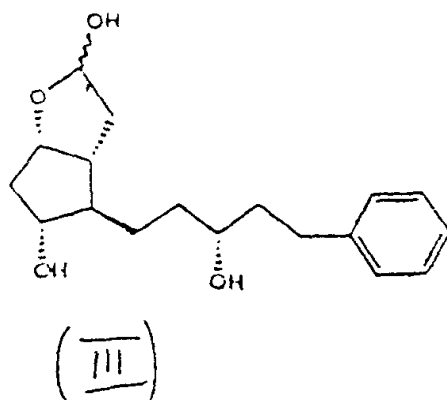
通过氢化作用转化成式 (V) 的 3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - 六氢 - 2 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' 戊基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 咪喃。



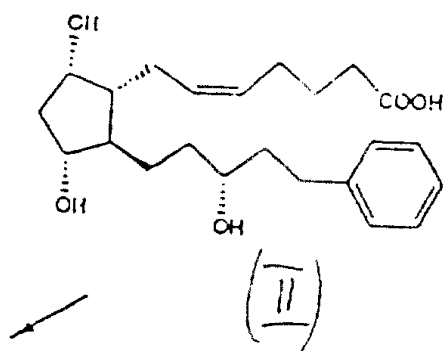
将式 (V) 的化合物还原成式 (IV) 的 3, 3a, 4, 5, 6, 6a - 六氢 - 2 - 羟基 - 4 - [5' - 苯基 - 3' (R) - 羟基 - 1' - 戊基] - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2H - 环戊 (b) 呋喃,



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(R)-17-苯基-18, 19, 20-三正-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, 20-三正-PGF₂ α 酯。

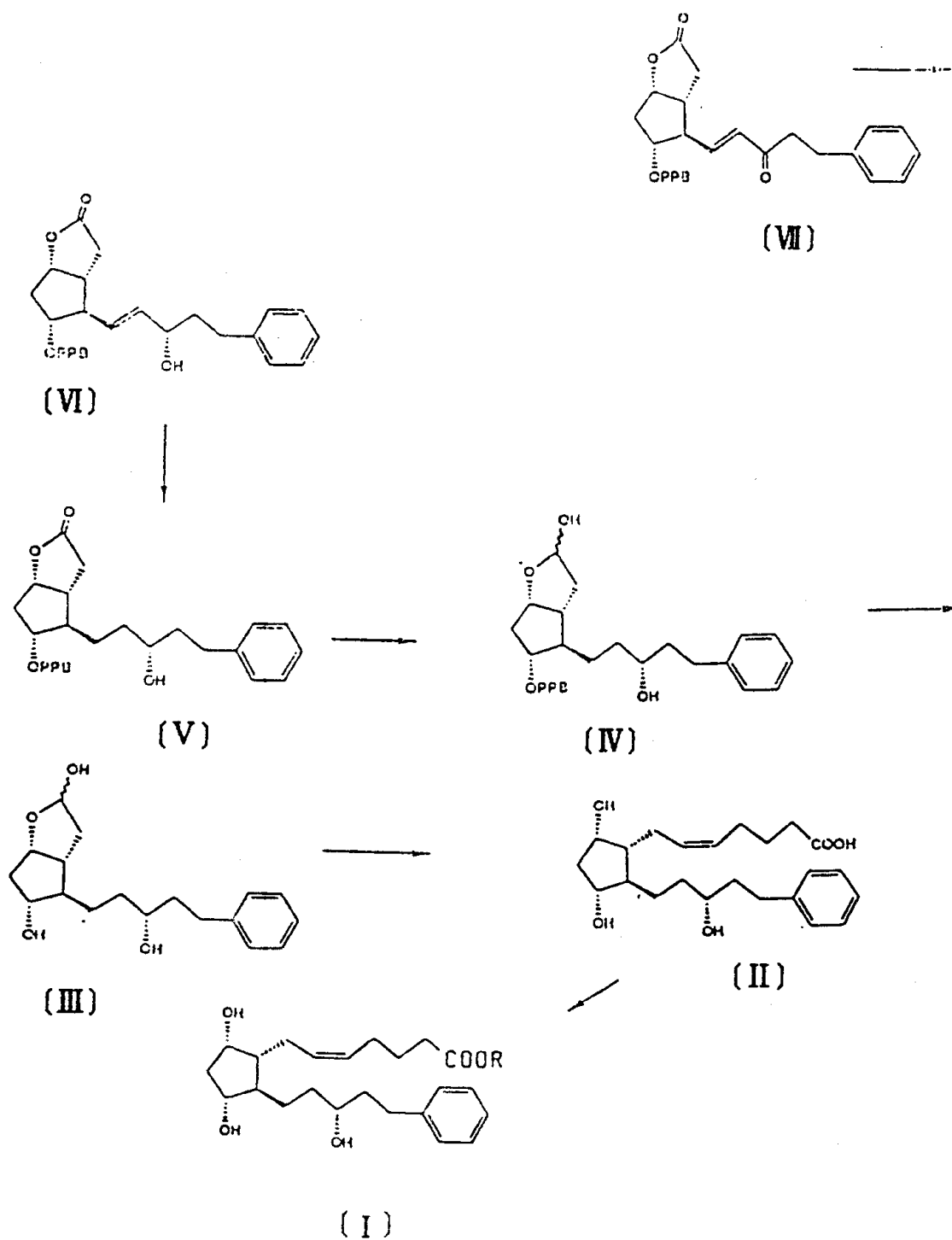
式 (VII) 的化合物由苯基磷盐和 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-六氢-2-羧基-4-(5'-苯基-3-羧戊-1'-烯基)-5-(4'-苯基苯甲酰氧基)-2H-环戊(b)呋喃来制备, 后者是一种已知的前列腺素中间产品, 并且可以按照例如美国专利 NO. 3, 778, 450 的方法获得。所使用的其它试剂均有市售。

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Wittig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（VI）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畴。

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(VI)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(18g, 51mmol)的无水甲苯(110ml)溶液冷却至18℃, 然后往其中加入二环己基碳化二亚胺(18g, 83mmol)和1摩尔磷酸溶液(8ml, 8mmol)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:

1M磷酸在二甲基亚砷中的溶液(4ml); 二环己基碳化二亚胺(9g, 41mmol)和1M磷酸溶液(5ml)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(27.3g, 50mmol)和5M氢氧化钙溶液(10ml)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100ml 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(4ml)的水(30ml)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(150ml)洗涤, 再用盐水(30ml)洗涤4次, 用无水硫酸钠干燥, 然后蒸发至350ml。

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 - 羰基 - 4 - (5' - 苯基 - 3 - 羰基 - 戊 - 1' - 烯基) - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (b) 咪喃 (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 - 羰基 - 4 - 羟甲基 - 5 - (4' - 苯基苯甲酰氧基) - 2 H - 环戊 (a) 咪喃 (2 7 kg) 的甲苯 (1 6 5 L) 溶液中加入二环己基碳化二亚胺 (D C C) (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 D M S O 1 M (6 L) 溶液、D C C (1 3 . 5 kg) 、磷酸的 D M S O 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) 。T L C $R_f = 0.32$ (硅胶, A c O E t : 甲苯)

(硅胶, 甲苯 - A c O E t - A c O H :

3 0 : 1 5 : 1 2)

b) 将三苯基 - 2 - 羰基 - 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 (45L) 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) 咪喃 [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) 的四氢咪喃溶液和无水乙醚 (420 ml) 的混合液冷却至 -130 °C。将式 (VII) 的化合物 (200 g) 溶于四氢咪喃 (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) 咪喃 (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))

$[\alpha] = -101.59$ ($C = 0.69$ CH_3 CN)。

实施例 5

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

向含有 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(70g, 144mmol)在 18-20℃的乙醇(2L)溶液中, 加入钨/碳催化剂(7.0g)和硝酸钠(3.5g, 50mmol)悬浮于水(100ml)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 1M 盐酸溶液(100ml), 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(700ml)中。用乙酸乙酯(200ml)萃取该水相两次, 合并乙酸乙酯溶液并用盐水(100ml)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, ν 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 (5 0 0 ml) 的混合物中, 并搅拌 3 0 分钟。将溶液用乙酸乙酯洗涤 (先用 1 升洗, 然后用 5 0 0 ml 洗两次), 再将合并的有机相用盐水 (2 0 0 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) - 2 H - 环戊 (b) 呋喃 (式 (IV) 化合物) 的制备

将二异丁基氢化锂 (D I B A L) (9 . 1 kg) 的无水甲苯 (31L) 溶液在 $-72 / -80^{\circ}\text{C}$ 下加入搅拌着的式 (V) 化合物 (6 . 8 kg) 的甲苯 (7 0 L) 溶液中, 1 小时后 (T L C 检测) 加入乙酸乙酯 (5 L), 继而加入硫酸氢钠 1 M (2 4 0 L)。分离出有机层并用硫酸钠 (9 kg) 干燥, 过滤, 用甲苯 : A c O E t (5 L : 5 L) 洗涤。用 A c O E t (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 : A c O E t 1 : 1 (4 0 L) 洗涤。收集有机层并加入甲苯 (1 0 0 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 (34kg) 柱上作色谱分离, 分别使用甲苯 : A c O E t (1 : 1) (4 0 0 L) 和 A c O E t (5 6 0 L) 作为洗脱液, 以下列次序收集以下的级分 : 级分 I (5 0 L), 级分 II 和 III 各 (4 0 0 L), 级分 IV (2 3 0 L)。级分 III 富含所需产物。真空除去溶剂。向残留物 (2 0 L) 中加入二异丙醚 (D I D E) (6 5 L), 冷却至 0°C 。形成一种固体物质, 过滤并用 D I D E : A c O E t 3 : 1 (2×10 L)

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,

2920, 2860 (CH脂族的), 1600, 1590, 1570, 1500 (芳族的环振动), 1090 (C-O-C), 1000 (C-O-(H)), 750, 700 (单取代基芳族的)。¹H-NMR光谱(采用Bruker WP 80装置, CDCl₃, TMS标准, δ ppm): 7.23 (s, 5H, 芳族的H), 5.64, 5.51 (d, 1H, 3-H), 4.63 (m, 1H, 1-H), 3.90 (1H, 7-H), 3.60 (1H, 3'-H)。

该产物是由外和内异构体组成的1:1混合物。

实施例10

13, 14-二氢-15(R)-17-苯基-18, 19, 20-三正-PGF_{2α} (式(II)化合物)的制备

将4-羧基丁基-三苯基溴化磷(147.2g, 3.32mmol)和叔丁氧钾(186g, 1.66mmol)加入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)咪喃(33.9g 110.7mmol) (式(III)化合物)的四氢咪喃(500ml)溶液中, 将该溶液冷却至-25℃。将此混合物先在-20℃搅拌, 再在0℃搅拌, 共搅拌6小时, 然后通过添加2M硫酸氢钠水溶液将PH值调至8-9, 减压蒸馏除去四氢咪喃。向残留物加水(200ml)后, 将混合物冷却至室温, 过滤沉淀, 用饱和碳酸氢钠(200ml)洗涤两次, 然后用水(100ml)洗涤两次。合并的水相用二氯甲烷(150ml)洗涤两次, 用硫酸氢钠溶液将PH值调至3-4, 然后用乙酸乙酯(500ml)萃取两次。将合并的乙酸乙酯用盐水(100ml)洗涤两次并蒸发。将这种稠的液态悬浮液与丙酮(100ml)一起摇动10分钟, 过滤

沉淀物，用100 ml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

1,3,14-二氢-17-苯基-18,19,20-三正-PGF₂α〔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（5.32 kg）在THF（40 L）中的悬浮液中加入丁氧钾（4.49 kg），并在室温下搅拌20分钟。在-15/-10℃下向所得的橙红色的内磷盐溶液中加入式（III）化合物（1.23 kg）的THF（8 L）溶液，搅拌该混合物4-7小时（TLC检测）。用水（25 L）稀释该反应混合液，用甲苯（25 L）洗涤，分离有机相。水相层依次用氯仿（3×6 L）洗涤，用硫酸氢钠2 M（15 L）溶液酸化，用AcOEt（18 L和22×6 L）萃取。有机层用15%氯化钠溶液（2×6 L）洗涤，用硫酸钠（0.4 kg）干燥，再过滤。沉淀用AcOEt（4 L）洗涤两次。真空除去溶剂，把浆液与DIPE : 丙酮为2 : 1（18 L）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DIPE : 丙酮为1 : 1（4×3 L）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

1,3,14-二氢-15(R)-17-苯基-18,19,20-三正-PGF₂α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-1,8, 19, 20-三正-PGF₂ α 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 (1) 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, 5H, 芳族的 H), 5.44 (dd, 1H, 6-H), 5.41 (aa, 1H, 5-H), 4.99 (m, 1H, -CH-异丙醇), 4.17 (s, 1H, 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 - 三正 - P G F₂ 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 (6 1 . 5 L), 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 . 5 L), III (0 . 5 L), 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, 14 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, 64 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。