

研究简报

外消旋前列腺素 E₁ 和 F_{1α} 甲酯的合成*

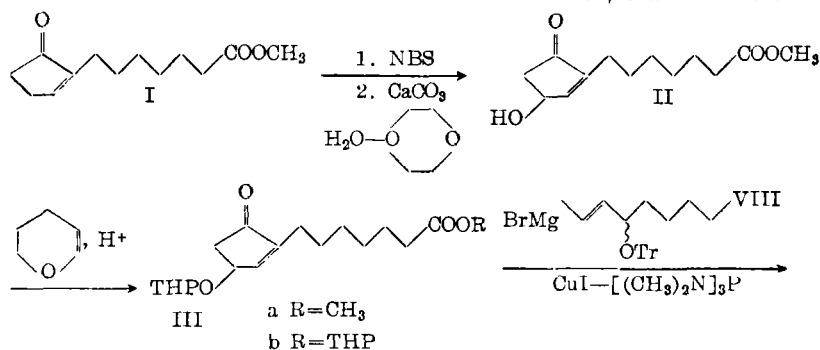
前列腺素研究小组

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海第十二制药厂)

前列腺素是从生物体内分离到的一类化合物, 目前它们已在医疗和畜牧业上显示出很大的应用前途^[1a, b]. 其中前列腺素 E₁ 和 F_{1α} 是最早分离到的二个^[1c]. 它们的结构较相应的前列腺素 E₂ 和 F_{2α} 为简单, 也较稳定. 近年来曾报导了前列腺素 E₁ 和前列腺素 F_{1α} 的合成方法^[2a~b], 但是其中大多数方法反而没有合成前列腺素 E₂ 或 F_{2α} 的方法简单. 本文报导了一个较简便的合成方法, 希望能为前列腺素 E₁, F_{1α} 及它们衍生物的应用提供一个药物来源的途径.

我们从通常的合成前列腺素中间体 2-(6-甲氧羰基己基)-环戊烯酮(I)**出发, 用 N-溴代丁二酰亚胺进行烯丙位溴代, 溴代后粗品在二氧六环-水溶液中加入碳酸钙回流, 从而引进前列腺素所需的 11-羟基得产品 II**, 产率 62%.

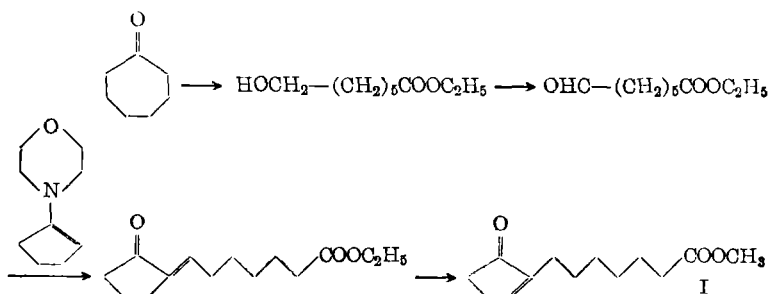
II 中的羟基与二氢吡喃反应^[3]成四氢吡喃醚, III_a 为低熔点固体(熔点 37~39°C)**.



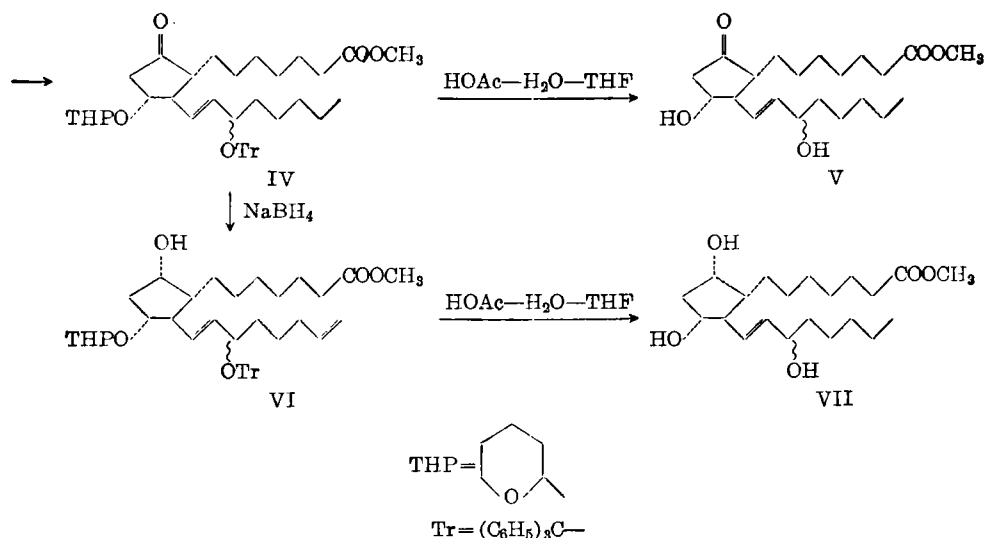
* 1977年3月7日收到.

** 为消旋体, 光谱数据(红外, 质子核磁共振, 质谱)与所示结构相符.

*** I 的合成我们采用环戊酮的吡喃胺与 6-乙氧羰基己醛缩合, 再用硫酸-甲醇处理使双键转位, 酯交换而得. 6-乙氧羰基己醛则由环庚酮用过硫酸开环, 再由 N-氯代丁二酰亚胺-二甲硫醚氧化 (E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 94 7586 (1972)) 而得:



另外我们也由 10-十一烯酸开始, 按 A. S. C. P. Rao, U. R. Nayak, S. Dev, *Synthesis* 608 (1975) 法合成.



在 III 一类结构上引进前列腺素的八碳链, 一般用锂铜试剂进行共轭加成^[4, 2d, e], 但反应条件较苛刻, 产率也不高。前人曾报导采用 Grignard 试剂 VIII 在碘化亚铜和三丁基膦存在下, 可对化合物 III_b 进行共轭加成^[2b], 我们也试用 Grignard 试剂 VIII 在碘化亚铜(5% 克分子量)存在下, 在 0°C 时, 对 III_a 进行共轭加成, 但不用三丁基膦而采用六甲基亚磷酰胺作配位体, 由于六甲基亚磷酰胺的水溶性而不污染产物, 因而也获得了产率比较满意的共轭加成产物。经层析分离得 60% 左右的油状物 IV^{*, **}。此外, 还分得为 IV 重量三分之一的油状物, 在硅胶薄层层析上极性较 IV 为低, 从它的红外光谱、质谱、核磁共振谱判断, 可能为 IV 的非对映异构体。

IV 用乙酸-水-四氢呋喃 (2:2:1) 40°C 时水解, 经层析分离得约 40% 产率的油状^{*} 15-表前列腺素 E₁ 甲酯以及约 30% 产率的前列腺素 E₁ 甲酯 V^{*}。另外并可分得近 30% 产率的脱水产物——前列腺素 A₁ 甲酯^{*} (为两个 15 位差向异构体的混合物)。

所得前列腺素 E₁ 甲酯 V, 熔点 50~53°C (参考文献 55~57°C^[2b]) 用米根霉 (*Rhizopus oryzae*) 水解则得前列腺素 E₁, 熔点 108~109°C。

IV 在甲醇中, 0°C 用钠硼氢还原 9 位羰基得 9 α 羟基物 (VI^{**} 及少量 9 β -羟基产物^{**})。据以往报导^[5] 前列腺素 E₂ 或 E₁ 用钠硼氢还原, 产物中 9 β 羟基略多于 9 α 羟基, 而为了使立体选择性地还原羰基, 需先使 11 和 15 羟基成三甲硅醚^[6]。现我们利用合成中已有的 11, 15 保护基团也达到了较好的立体选择性。还原产物 VI 用同 IV 的水解条件水解, 即可分得 40% 产率的 15-表前列腺素 F_{1 α} 甲酯^{*} (油状) 以及 30% 产率的前列腺素 F_{1 α} 甲酯^{*}, 熔点 76~78.5°C (参考文献 70~73°C^[2c], 75~77°C^[2f])。

我们合成的产品目前 E₁ 甲酯^[7] 已初步应用于中期引产, F_{1 α} 甲酯^[8] 用于治疗奶牛持久黄体而引起的不孕症和用于母猪的催情。

* 同上页**。

** 为 15R 及 15S 二个差向异构体的混合物, 但在硅胶薄层层析上为一点。

参 考 文 献

- [1] a. 刘志煜, 朱丽中, 蔡祖悌编, 前列腺素, 上海人民出版社 1975.
b. N. S. Crossley, *Chem. Ind.* 334 (1976).
c. S. Bergström, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.*, **14**, 1693, 1701 (1960).
- [2] a. E. J. Corey, I. Vlattas, N. H. Andersen, K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3247 (1968); E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding, *ibid.* **91**, 535 (1969); E. J. Corey, R. Neyori, T. K. Schaaf, *ibid.* **92**, 2586 (1970).
b. W. P. Schneider, U. Axen, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. L. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 5895 (1968); W. P. Schneider, U. Axen, F. H. Lincoln, J. E. Pike, J. L. Thompson, *ibid.* **91**, 5372 (1969).
c. G. Just, C. Simonovitch, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, U. Axen, G. P. Spero, J. E. Pike, *ibid.* **91**, 5364 (1969).
d. F. S. Alvarez, D. Wren, A. Prince, *ibid.* **94**, 7823 (1972).
e. A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *ibid.* **94**, 7827 (1972).
f. K. Kojima, K. Sakai, *Tetrahedron Letters*, 3333 (1972).
g. C. J. Sih, P. Price, R. Sood, R. G. Salomon, G. Peruzzotti, M. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3643 (1972); C. J. Sih, J. B. Heather, G. P. Peruzzotti, P. Price, R. Sood, L. F. Hsu Lee, *ibid.* **95**, 1676 (1973); C. J. Sih, J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. Peruzzotti, L. F. Hsu Lee, S. S. Lee, *ibid.* **97**, 865 (1975).
h. K. F. Bernady, M. J. Weiss, *Prostaglandin* **3**, 505 (1973).
- [3] J. H. Van Boom, J. D. M. Herschied, C. B. Reese, *Synthesis* 169 (1973).
- [4] a. C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, R. Sood, G. Peruzzotti, *Tetrahedron Letters* 2435 (1972); C. J. Sih, R. G. Salomon, P. Price, G. Peruzzotti, R. Sood, *Chem. Commun.* 240 (1972); J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. P. Peruzzotti, S. S. Lee, L. Hsu Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Letters* 2313 (1973).
b. A. F. Kluge, K. G. Untch, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 9256 (1972).
- [5] a. W. P. Schneider, *Chem. Commun.* 304 (1969).
b. E. J. Corey, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7319 (1971).
c. S. Bergström, L. Krabich, B. Samuelsson, J. Sjövall, *Acta Chem. Scand.* **16**, 969 (1962).
- [6] G. L. Bundy, F. Lincoln, N. Nelson, J. E. Pike, W. Schneider, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **180** 76 (1971).
- [7] 由南京妇幼保健院、南京药学院进行试验, 未发表。
- [8] 西北农学院畜牧兽医系、前列腺素临床应用研究组, *农业科技通讯*, 1976 年, 第 8 期, 第 37 页。

SYNTHESIS OF THE RACEMIC PROSTAGLANDIN E₁ AND F_{1α} METHYL ESTERS

PROSTAGLANDIN RESEARCH GROUP

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Academia Sinica, Shanghai No. 12. Pharmaceutical Works)

ABSTRACT

Prostaglandin E₁ methyl ester is synthesized from the common key intermediate I with conjugated addition of Grignard reagent as a key step. The intermediate IV is stereoselectively reduced with sodium borohydride to give VI, which is converted to prostaglandin F_{1α} methyl ester.