一种合成拉坦前列素的新方法

修志明^a 王立成^b 黄梦媛^a 张鹏^a 郭佑铭^a
张闻起^a 王丽萍^{*,a}^a 吉林大学生命科学学院 长春 130012)^b 吉林大学化学学院 长春 130012)

摘要 拉坦前列素是治疗青光眼和高眼压症的首选药物。现有合成方法存在路线长、收率低、异构体杂质难以分离等问题。本研究以苯甲酰基科里内酯为原料, 氧化后与 2-氧代-4-苯丁基膦酸二甲酯通过改良 Horner-Wadsworth-Emmons 反应形成 ω 侧链, 经还原、脱保护、氢化、四氢吡喃基(THP)保护、还原内酯得到内半缩醛, 然后以(4-羧基丁基)三苯基溴化磷与六甲基二硅基胺基钠(NaHMDS)形成磷叶立德通过 Wittig 反应形成 α 侧链, 经酯化、脱保护基后, 合成了拉坦前列素, 并用正相液相色谱法纯化, 制得终产物, 产物用 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR 和 HRMS 进行了结构表征。结果表明, 拉坦前列素纯度达 99.91%, 总收率为 19.2%。为拉坦前列素的合成提供一种高收率、高纯度、可大批量合成的新方法。

关键词 苯甲酰基科里内酯; 拉坦前列素; 合成; 纯化

A Novel Method for the Synthesis of Latanoprost

Xiu, Zhiming^a Wang, Licheng^b Huang, Mengyuan^a Zhang, Peng^a
Guo, Youming^a Zhang, Wenqi^a Wang, Liping^{*,a}^a School of Life Science, Jilin University, Changchun 130012)^b School of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012)

Abstract Latanoprost is a kind of PGF_{2α} analogues, which is now one of the first-choice drugs in the clinic for open angle glaucoma and ocular hypertension. However, the previous synthetic methods have problems of long steps, low yield and difficult separation of isomeric impurities. Herein, we report a novel method for the synthesis of latanoprost in ten steps. Benzoyl Corey lactone as starting material was oxidized to form corresponding aldehyde by Dess-Martin oxidation. The ω side chain was bonded by improving Horner-Wadsworth-Emmons reaction with dimethyl(2-oxo-4-phenylbutyl)phosphonate and lithium chloride, and reduced with (–)-diisopinocampheyl chloroborane at –30 °C because of its greater selectivity towards the production of desired *S*-isomer (95%). The deprotection step wherein the protecting group of benzoyl on the hydroxyl group of the cyclopentane ring was removed, was preferably carried out by potassium carbonate in methanol. The hydrogenation of double bond in ω side chain was carried out by using 5% palladium-carbon as catalyst. The tetrahydropyranyl (THP) group was used for the protection of the diol with *p*-toluenesulfonic acid as catalyst. Latanoprost lactol was obtained by reducing the lactone with diisobutylaluminum hydride (DIBAL) at –78 °C. α side chain of latanoprost was bonded by Wittig reaction with 4-carboxybutyl triphenylphosphonium bromide and NaHMDS forming phosphorus ylide. The carboxylic acid was alkylated with isopropyl iodide in the presence of 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene (DBU), and then removed the THP protecting groups with pyridinium 4-toluenesulfonate (PPTS). Latanoprost was separated from two isomers of 15(*S*)-latanoprost and 5,6-*trans*-latanoprost after purification by normal-phase high performance liquid chromatography. Thus latanoprost was obtained with high purity of 99.91% and high overall yield of 19.2%, and the structure was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and HRMS. Compared with the previous routes, the current synthesis is shorter, more practical, and more suitable for large-scale preparation.

* E-mail: wanglp@jlu.edu.cn; Tel.: 0431-85155348.

Received March 27, 2014; revised April 23, 2014; published online May 23, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Jilin Province (No. 201015171), the Scientific and Technological Planning Project of Jilin Province (No. 201205017), the Pharmaceutical Industry Development Special Foundation Project of Jilin Province (No. YYZX201150-2), and the Social Development Science and Technology Supported Planning Project of Changchun Technology Bureau (No. 12SF23).

吉林省自然科学基金(No. 201015171)、吉林省科技发展计划(No. 201205017)、吉林省医药产业发展专项资金(No. YYZX201150-2)、长春市科技局社会发展科技支撑计划(No. 12SF23)资助项目。

Keywords benzoyl Corey lactone; latanoprost; synthesis; purification

前列腺素(Prostaglandins, 缩写 PGs)是一类重要的内源性生理活性的物质, 在体内各个组织中广泛存在, 是多种生理过程的重要介质^[1~6]. 前列腺素通常带有一个环戊烷与两个侧链(简称 α 和 ω 侧链), 根据五元环的结构, 天然的前列腺素主要有六类, 如 Scheme 1, 分别命名为 PGA, PGB, PGC, PGD, PGE 和 PGF^[7,8]. 其中, PGF_{2 α} 前列腺素类似物, 由于微量时就可发挥各种生理作用, 在医药领域已经成为一类重要药物^[9~12]. 拉坦前列素(latanoprost)是一种 PGF_{2 α} 类似物, 通过增加房水的巩膜色素膜外流达到降低眼内压、改变眼的颜色, 因此作为治疗青光眼及高血压症的首选药物^[13~15].

Scheme 1

拉坦前列素的合成策略中, 主要涉及起始原料的选择、 α 和 ω 侧链的选择、保护基的选择、保护和脱保护步骤及方法的选择等. Obadalova 等^[16]以(1*S*,5*R*)-2-氧杂双环[3.2.0]辛-6-烯-3-酮为原料, 以叔丁基二甲基硅基(TBDMS)为保护基, 通过 13 步反应立体合成了拉坦前列素非对应异构体, 总收率 12.3%. 该方法路线较长, 收率低, 且原料和 ω 侧链难以获得; 科里内酯(Corey Lactone)是合成 PGF_{2 α} 前列腺素及前列腺素类似物的重要原料^[17~20], 该原料来源广泛. Martynow 等^[21]以三乙基硅基科里内酯为原料, 以三乙基硅基(TES)为保护基, 通过 17 步反应合成拉坦前列素, 总收率 16.9%. 该路线 α 和 ω 两个侧链来源困难, 步骤繁琐, 多步使用柱层析方法, 纯化困难; Resul 等^[22]报道以苯基苯甲酰基科里内酯为原料通过 8 步反应合成了拉坦前列素, 总收率 5.0%. 该方法立体选择性差, 产生的对映异构体杂质通过常压柱层析难以分离, 产物纯度低, 收率低.

杂质是该药引发不良反应的重要因素, 因此本研究比较以往合成方法的优劣, 避免以上合成方法的不足, 选择以商品化的苯甲酰基科里内酯为原料, 设计以 10 步反应合成拉坦前列素的新方法(Scheme 2), 并用正相液相色谱法纯化, 省时、高效, 且使拉坦前列素及杂质得到了良好的分离, 提高了总收率和纯度.

Scheme 2

1 结果与讨论

1.1 合成策略及方法的选择

以科里内酯为起始原料的合成策略及方法中, Resul 等^[22]报道的合成路线(Scheme 3)是比较常用的方法, 该路线是以苯基苯甲酰基科里内酯为原料, 内酯氧化成醛后, 通过改良 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应形成 ω 侧链, 还原 ω 侧链、氢化、脱保护、内酯还原, Wittig 反应形成 α 侧链, 然后经酯化反应, 合成了拉坦前列素. 该合成路线步骤较少(8步), 但立体选择性差, 且内酯还原过程中缺少保护基, 导致收率较低(5.0%).

经深入研究和分析, 我们发现该路线在内酯氧化成醛、HWE 反应、还原 ω 侧链、氢化、内酯还原、Wittig 反应等步骤均存在一定的问题. 为了有效解决这些问题, 我们选择了商品化的苯甲酰基科里内酯为原料, 以 (–)-DIP-Cl 为手性还原剂, 以 THP 为保护基, 设计了一个 10 步反应路线(如 Scheme 2 所示), 并且成功地合成了拉坦前列素, 收率达 23.5%. 本文设计的合成路线与原方法相比较, 具有较多优势, 具体如下: 在内酯氧化成醛的反应步骤中, 原合成方法使用 DCC/磷酸氧化剂, 氧化效率低; 本研究选用 Dess-Martin Oxidation 作氧化剂, 选择性好, 氧化效率高, 反应后处理简单易行.

在改良的 HWE 反应步骤中, 原合成方法使用氢化钠做催化剂, 导致少量保护基的水解, 前两步收率只有 58.5%; 而本研究选用氯化铯作催化剂, 反应条件温和、效率高, 前两步收率达到 80.5%.

在还原 ω 侧链的反应步骤中, 原合成方法使用氢化铝锂作还原剂, 在 $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应, 条件苛刻, 立体选择性差, 不能控制对映异构体的生成, 产率只有 52% 而生成大量的 (R)-异构体带入随后的反应中, 最终生成 15(S)-拉坦前列素异构体杂质; 本研究则选用 (–)-

DIP-Cl 作为手性还原剂, 在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应, 条件温和, 立体选择性较强, 生成 S-异构体达 95% 该步反应收率达 74.3%.

在氢化反应步骤中, 原合成方法有少量 ω 侧链脱除产物的生成; 而本研究使用乙醇作溶剂, 同时加入少量亚硝酸钠有效地防止了 ω 侧链脱除产物的生成.

在内酯还原为半缩醛的反应步骤中, 原合成方法分子中羟基未被保护, 需要至少 4 倍量以上的 DIBAL, 处理困难, 过高的用量导致内酯环的打开, 生成 2-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(3R)-3-羟基-5-苯基戊基]环戊基]乙酸, 收率只有 65%; 本研究则使用 THP 作保护基, DIBAL 只需 1.5 倍量, 即可完全反应, 同时避免了副反应的发生, 收率达 92.3%.

在 Wittig 反应步骤中, 原合成方法使用非亲核性强碱叔丁醇钾作催化剂形成磷叶立德, 但使用叔丁醇钾, 需要 3~8 倍量的磷叶立德, 且有 3%~5% 反式拉坦前列素的形成, 同时上一步产物中未保护的羟基影响了 Wittig 反应及随后酯化反应的效率, 两步反应收率仅为 38%; 而本研究使用 NaHMDS 为催化剂形成磷叶立德, 只需要 2 倍量的磷叶立德, 即可完全反应, 且选择性好, 产物消旋体 Z:E=99:1, 同时, 本研究用 THP 保护羟基后, 也提高了 Wittig 反应和随后酯化反应的效率, 两步反应收率达 77.8%.

利用本研究合成路线方法合成拉坦前列素, 最后收率可以达到 23.5% 远远高于原合成方法的收率(5.0%); 另外本研究合成路线方法原料易得, 反应条件温和, 选择性好, 副反应少, 收率高, 因此更适合大批量合成.

1.2 纯化方法的选择

同以往合成方法, 本研究合成方法制得的拉坦前列素粗品, 含有少量 15(S)-拉坦前列素(Impurity 1)和 5,6-

Scheme 3

反式拉坦前列素(Impurity II)两种异构体杂质, 结构式如 Scheme 4 所示.

Scheme 4

以往纯化方法中均使用常压柱层析方法, 由于拉坦前列素与两种异构体杂质物化性质相近, 极性差异较小, 常压柱层析方法很难分离, 产物收率低、纯度低; 因此, 本研究选用正相液相色谱法, 利用固定相的极性和拉坦前列素与两种杂质极性差异, 通过在移动相中与固定相相互作用力不同的差异, 将其实现分离. 经优化, 以 Waters SunFire Si 为固定相, 以正己烷/异丙醇/乙腈为移动相, 且流动相组成为 $V(\text{正己烷}) : V(\text{异丙醇}) : V(\text{乙腈}) = 92 : 6.5 : 1.5$ 时, 拉坦前列素和两种异构体杂质因其极性差异和与硅胶表面上硅羟基作用力不同的差异, 得到良好的分离, 纯化收率达到 81.6%. 拉坦前列素纯化前粗品 HPLC 谱图见图 1(A), 经正相液相色谱法纯化后所得纯品 HPLC 谱图见图 1(B).

可见, 纯化前粗品中两种异构体杂质保留时间分别为 33.073 和 41.342 min, 与拉坦前列素的相对保留时间分别为 0.92 和 1.15; 纯化后所得纯品经 HPLC 分析, 拉坦前列素含量 99.91%, 5,6-反式拉坦前列素未检出, 15(S)-拉坦前列素含量 0.09%. 且杂质与拉坦前列素相对保留时间一致, 见表 1 所示.

表 1 产物中拉坦前列素和异构体的相对保留时间和纯度

Table 1 Retention time and content of latanoprost and its isomers in product

产物成分	相对保留时间	纯度(面积归一化法)
拉坦前列素	1.00	99.91%
15(S)-拉坦前列素	0.92	0.09%
5,6-反式拉坦前列素	1.15	未检出

图 1 拉坦前列素粗品(A)和纯品(B)液相色谱图
Figure 1 HPLC of latanoprost crude (A) and purity (B)

2 结论

本研究以苯甲酰基科里内酯为原料, 通过 10 步反应完成拉坦前列素的合成, 用正相液相色谱法加以纯化, 产物用 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和 HRMS 进行了结构表征, 结果表明, 拉坦前列素与杂质得到良好的分离, 纯度达 99.91% 总收率为 19.2%. 与以往合成方法相比, 本研究方法原料易得, 合成步骤少, 副反应少, 产物纯度高, 收率高, 可大批量生产. 本研究为合成拉坦前列素提供了一种新方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

液相色谱仪(LC-2010AHT); 核磁共振仪(BRUKER AV400); 高分辨质谱(Waters Q-ToFMS/MS); 红外色谱仪(BRUKER Vertex 70 FTIR); 高压制备液相系统(ETN P1000; DAC-50; ETN UV200). 所用原料和试剂均为国

产, 反应溶剂均需无水干燥处理, 其中四氢呋喃采用钠/二苯甲酮体系干燥, 二氯甲烷、丙酮用氯化钙干燥处理。

3.2 实验方法

3.2.1 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-苯甲酰氧基-6-甲酰基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**1**)的合成

将 55.3 g (0.2 mol) 苯甲酰基科里内酯溶于 280 mL 二氯甲烷, 0~5 °C, 缓慢加入到 127.2 g (0.3 mol) Dess-Martin/650 mL 二氯甲烷悬浮液中, 室温反应 3 h. 加入 50 g 碳酸氢钠和 110 g 硫代硫酸钠/600 mL 水的溶液充分搅拌 30 min, 分液, 有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 得化合物 **1** 溶液. TLC R_f =0.8(乙酸乙酯); HRMS calcd for $C_{15}H_{14}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 297.0739, found 297.0742.

3.2.2 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-苯甲酰氧基-6-[3-氧代-5-苯基-(*E*)-1-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**2**)的合成

氮气保护下, 将 9.3 g (0.22 mol) 氯化锂加入 400 mL 四氢呋喃中, 降温至 -5 °C, 缓慢加入 52.7 g (0.21 mol) 2-氧代-4-苯丁基膦酸二甲酯/240 mL 四氢呋喃, 0 °C 下搅拌反应 1 h, 然后降温至 -10 °C, 缓慢加入化合物 **1**, 继续反应 1 h. 加入 1 mol 盐酸调 pH 至中性, 分液, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 用乙醚重结晶, 得白色粉末 65.2 g, 产率 80.5%. m.p. 117~118 °C, $[\alpha]_D^{20}$ -116.3 (c =1.0, CH_3CN), TLC R_f =0.7 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (dd, J =4.8, 15.6 Hz, 1H), 2.48 (d, J =16.8 Hz, 1H), 2.57~2.62 (m, 1H), 2.85~2.95 (m, 7H), 5.06~5.09 (m, 1H), 5.28 (dd, J =5.2, 11.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J =15.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J =7.8, 16 Hz, 1H), 7.17~7.20 (m, 3H), 7.27 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J =7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J =7.6 Hz, 2H); HRMS calcd for $C_{25}H_{24}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 427.1521, found 427.1526.

3.2.3 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-苯甲酰氧基-6-[3(*S*)-3-羟基-5-苯基-1(*E*)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**3**)的合成

氮气保护下, 将 60.7 g (0.15 mol) 化合物 **2** 加入 660 mL 四氢呋喃, 控温 -30 °C 下滴加 192.5 g (0.6 mol) (一)-二异松蒎基氯硼烷/390 mL 四氢呋喃溶液, 滴加完毕后控温反应 3 h. 加入 400 mL 甲醇和 200 mL 丙酮, 室温搅拌 1 h, 浓缩, 加入 1500 mL 二氯甲烷, 加入 5% 碳酸氢钠溶液 800 mL, 分液, 有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1], 接收组份, 浓缩至干, 用乙醚重结晶, 得白色粉末 45.3 g, 收率 74.3%. m.p. 79~81

°C, $[\alpha]_D^{20}$ -103.0 (c =1.0, CH_3CN), TLC R_f =0.5 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.76~1.87 (m, 2H), 2.20~2.26 (m, 1H), 2.50 (d, J =17.2 Hz, 1H), 2.57~2.87 (m, 7H), 4.13 (q, J =6 Hz, 1H), 5.03~5.07 (m, 1H), 5.25 (q, J =6 Hz, 1H), 5.57~5.71 (m, 2H), 7.13~7.16 (m, 2H), 7.19 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.24~7.28 (m, 2H), 7.43 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J =7.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J =7.2 Hz, 2H); HRMS calcd for $C_{25}H_{26}NaO_5$ $[M+Na]^+$ 429.1678, found 429.1677.

3.2.4 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-羟基-6-[3(*S*)-3-羟基-5-苯基-1(*E*)-戊烯基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**4**)的合成

将 44.7 g (0.11 mol) 化合物 **3** 加入 450 mL 甲醇中, 降温至 0 °C, 加入 9.1 g (0.066 mol) 碳酸钾, 然后室温反应 3 h. 加入用 1 mol 盐酸调 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 500 mL, 有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶柱层析(乙酸乙酯), 收集组份, 浓缩, 干燥, 得无色油状液体 29.4 g, 收率 88.5%. $[\alpha]_D^{20}$ -31.1 (c =1.0, CH_3CN), TLC R_f =0.1 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1]; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.83~1.94 (m, 4H), 2.46~2.74 (m, 7H), 3.94~3.97 (q, J =7.2 Hz, 1H), 4.05~4.15 (m, 2H), 4.88~4.91 (m, 1H), 5.57 (ddd, J =6.4, 15.6, 66.8 Hz, 2H), 7.18~7.21 (m, 3H), 7.27~7.31 (m, 2H); HRMS calcd for $C_{18}H_{23}O_4$ $[M+H]^+$ 303.1596, found 303.1599.

3.2.5 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-羟基-6-[3(*R*)-3-羟基-5-苯基-1(*E*)-戊基]-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**5**)的合成

将 27.2 g (0.09 mol) 化合物 **4** 溶于 600 mL 无水乙醇中, 加入 1.0 g (0.015 mol) 亚硝酸钠、1.6 g 钨/碳催化剂, 通入氢气, 于 5 MPa 下室温反应 5 h. 过滤, 浓缩, 加入 0.1 mol 盐酸 150 mL, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 400 mL, 合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得无色油状液体 23.3 g, 收率 85.2%. $[\alpha]_D^{20}$ -17.8 (c =1.0, CH_3CN), TLC R_f =0.5(乙酸乙酯); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.48~1.57 (m, 3H), 1.73~1.81 (m, 3H), 2.24~2.31 (m, 2H), 2.47~2.54 (m, 3H), 2.63~2.69 (m, 1H), 2.76~2.79 (m, 2H), 3.68 (br., 1H), 3.72 (q, J =8.0 Hz, 2H), 4.12 (q, J =8.0 Hz, 1H), 4.90~4.94 (m, 1H), 7.19 (d, J =8.0 Hz, 3H), 7.28 (t, J =8.0 Hz, 2H); HRMS calcd for $C_{18}H_{25}O_4$ $[M+H]^+$ 305.1753, found 305.1758.

3.2.6 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-7-羟基-6-[3(*R*)-3-羟基-(5-苯基-3-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊基]-7-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-酮(**6**)的合成

将 21.3 g (0.07 mol) 化合物 **5** 加入 500 mL 二氯甲烷中溶解, 加入 17.7 g (0.21 mol) 3,4-二氢吡喃/60 mL 四氢

呋喃, 降温至 0 °C, 加入 0.27 g (1.4 mmol) 对甲苯磺酸, 控温 0 °C 反应 3 h. 加入 5% 碳酸氢钠 300 mL 搅拌 1 h, 分液, 有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色油状液体 28.3 g, 收率 85.6%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 13.5$ ($c=1.0$, CH_3CN), TLC $R_{\text{f}}=0.8$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24~2.01 (m, 20H), 2.15~2.25 (m, 1H), 2.42~2.67 (m, 3H), 2.74~2.82 (m, 2H), 3.44~3.51 (m, 2H), 3.64~3.69 (m, 1H), 3.79~3.94 (m, 3H), 4.57~4.68 (m, 2H), 4.95~5.00 (m, 1H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.26~7.29 (m, 2H); IR (KBr) ν : 2941, 2867, 1774, 1603, 1496, 1454, 1353, 1200, 1175, 1133, 1076, 1024, 748, 701 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 495.2723, found 495.2727

3.2.7 (1*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-6-[3(*R*)-(5-苯基-3-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊基]-7-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基-2-氧杂双环[3.3.0]辛烷-3-醇(7)的合成

将 28.3 g (0.06 mol) 化合物 6 溶于 600 mL 四氢呋喃, 氮气保护下, 控温 -78 °C 缓慢滴加入 0.09 mol 二异丁基氯化铝/正己烷溶液(1.0 mol/L), 控温反应 1 h. 恢复到室温, 加入甲醇 200 mL, 搅拌 10 min, 浓缩, 0.1 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 加入水 300 mL, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 500 mL, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得无色油状液体 26.2 g, 收率 92.3%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 19.0$ ($c=1.0$, CH_3CN), TLC $R_{\text{f}}=0.6$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22~1.29 (m, 1H), 1.54~2.38 (m, 23H), 2.60~2.68 (m, 2H), 2.77~2.79 (m, 1H), 3.46~3.52 (m, 2H), 3.67~3.74 (m, 2H), 3.85~3.97 (m, 3H), 4.61~4.65 (m, 2H), 5.42~5.62 (m, 1H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.25~7.29 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3417, 2940, 2867, 1720, 1603, 1496, 1454, 1353, 1201, 1133, 1076, 1023, 746, 700 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 497.2879, found 497.2883.

3.2.8 (Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羟基-2-[3(*R*)-(5-苯基-3-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊基]-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)环戊基]-5-庚烯酸(8)的合成

将(4-羧基丁基)三苯基溴化磷 44.3 g (0.10 mol) 加入 500 mL 四氢呋喃中, 氩气保护下, 降温至 -15 °C, 加入 100 mL (0.2 mol) 六甲基二硅基胺基钠(2 mol/L), 搅拌反应 1 h, 加入 23.7 g (0.05 mol) 化合物 7/60 mL 四氢呋喃溶液, 反应 2 h. 加入冰 30 g, 搅拌 10 min, 用 1 mol/L 盐酸调 pH 至中性, 加入 600 mL 二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得产物. TLC $R_{\text{f}}=0.4$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯): V (冰乙酸)=10:5:0.5]; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{NaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$

581.3454, found 581.3459.

3.2.9 (Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羟基-2-[3(*R*)-(5-苯基-3-四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)戊基]-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)环戊基]-5-庚烯酸异丙酯(9)的合成

将化合物 8 溶于 1200 mL 丙酮, 0 °C 下, 滴加入 15.2 g (0.1 mol) DBU, 升到室温后, 加入 17.0 g (0.1 mol) 2-碘丙烷, 室温反应约 24 h. 将反应液浓缩, 加入 3% 柠檬酸调 pH 至中性, 加入 1000 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析, 用 V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1 洗脱, 接收主峰, 浓缩得无色油状液体 23.4 g, 收率 77.8%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 76.5$ ($c=1.0$, CH_3CN), TLC $R_{\text{f}}=1.0$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯): V (冰乙酸)=10:5:0.5]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.32~1.89 (m, 23H), 2.13~2.66 (m, 9H), 3.49~3.50 (m, 2H), 3.66~4.07 (m, 6H), 4.64~4.68 (m, 2H), 4.96~5.03 (m, 1H), 5.37~5.52 (m, 2H), 7.17~7.29 (m, 5H); IR (KBr) ν : 2927, 2869, 1730, 1455, 1376, 1111, 1023, 746, 700 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 623.3924, found 623.3922.

3.2.10 (Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二羟基-2-[3(*R*)-(3-羟基-5-苯基)戊基]环戊基]-5-庚烯酸异丙酯(10, latanoprost)的合成

将 18.0 g (0.03 mol) 化合物 9 加入 500 mL 甲醇, 加入 0.4 g (0.0015 mol) 对甲苯磺酸吡啶, 搅拌, 控温 50 °C 反应 4 h. 浓缩, 加入 5% 碳酸氢钠调 pH 至中性, 加入 500 mL 乙酸乙酯, 分液, 有机层用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得产物约 12.5 g. 硅胶柱层析用 V (正己烷): V (乙酸乙酯)=1:1 洗脱, 分段接收, 用液相色谱检测纯度[HPLC, 检测波长: 210 nm, 色谱柱: Waters SunFire Si (5 μm , 4.6 mm $\times$ 250 mm), 流动相: V (正己烷): V (异丙醇): V (乙腈)=93:6:1, 柱温 35 °C, 流速 1.0 mL/min, 下同], 合并纯度 95% 以上主峰, 浓缩, 得无色油状液体 10.9 g, 收率 84.7%.

3.2.11 拉坦前列素的纯化

将 10.9 g 粗品经高压制备液相系统(制备色谱柱 [DAC-50, Waters SunFire Si (10 μm , 50 mm $\times$ 650 mm); 波长 210nm, 流速 50 mL/min, 流动相: V (正己烷): V (异丙醇): V (乙腈)=92:6.5:1.5, 下同]多次上样, 接收主峰, 合并, 浓缩, 真空干燥, 得无色油状液体 8.9 g, 收率 81.6%. 纯度为 99.91%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35.0$ ($c=1.0$, CH_3CN), TLC $R_{\text{f}}=0.2$ [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=2:1]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.25~1.39 (m, 2H), 1.49~1.80 (m, 9H), 1.81~1.87 (m, 2H), 2.11~2.14 (m, 2H), 2.26~2.33 (m, 5H), 2.46

(brs, 1H), 2.65~2.71 (m, 1H), 2.76~2.80 (m, 1H), 3.66 (quint, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.94 (br, 1H), 4.16 (br, 1H), 5.00 (quint, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.36~5.49 (m, 2H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.26~7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.82, 24.91, 26.61, 26.90, 29.63, 32.10, 34.03, 35.79, 39.04, 42.49, 51.88, 52.88, 67.64, 71.29, 74.69, 78.78, 125.80, 128.38, 129.32, 129.58, 142.07, 173.47; IR (KBr) ν : 3397, 3085, 3062, 3025, 2933, 1729, 1496, 1455, 1109, 1031, 996, 747, 700 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 455.2773, found 455.2777.

References

- [1] Straus, D. S.; Christopher, K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185.
- [2] Allaj, V.; Guo, C.; Nie, D. *Cell Biosci.* **2013**, *8*, 1.
- [3] Selliah, R. D.; Hellberg, M. R.; Sharif, N. A.; McLaughlin, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4525.
- [4] Han, Z. B.; Chang, Y. P.; Luan, G. Y.; Li, J.; Wang, E. B. *Chem. J. Chin. Univ.* **2002**, *23*(9), 1660 (in Chinese).
(韩正波, 常雅萍, 栾国有, 李娟, 王恩波, 高等学校化学学报, **2002**, *23*(9), 1660.)
- [5] Liu, Z.-Y.; Han, W.-P. *Acta Chim. Sinica* **1981**, *39*(4), 424 (in Chinese).
(刘志煌, 韩卫平, 化学学报, **1981**, *39*(4), 424.)
- [6] Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Gre, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286.
- [7] Levkoeva, E. I.; Yakhontov, L. N. *Russ. Chem. Rev.* **1977**, *46*, 565.
- [8] Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1999**, *93*, 1533.
- [9] Ying, Y.; Lucitt, M. B.; Stubbe, J.; Yan, C.; Friis, U. G.; Hansen, P. B.; Jensen, B. L.; Smyth, E. M.; FitzGerald, G. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 7985.
- [10] Perrino, E.; Uliva, C.; Lanzi, C.; Soldato, P. D.; Masini, E.; Sparatore, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1639.
- [11] DeLong, M. A.; Amburgey, J.; Taylor, C.; Wos, J. A.; Soper, D. L.; Wang, Y. L.; Hicks, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1519.
- [12] Feng, Z. X.; Hellberg, M. R.; Sharif, N. A.; McLaughlin, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 576.
- [13] Allaire, C.; Dietrich, A.; Allmeier, H.; Grundmane, I.; Mazur, P. G.; Neshev, P.; Kahle, G. *Eur. J. Ophthalmol.* **2012**, *22*, 19.
- [14] Steigerwalt, R. D.; Vingolo, E. M.; Plateroti, P.; Nebbioso, M. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2012**, *16*, 1723.
- [15] Pacella, F.; Turchetti, P.; Santamaria, V.; Impallara, D.; Smaldone, G.; Brillante, C.; Librando, A.; Damiano, A.; Pecori, G. J.; Pacella, E. *Clin. Ophthalmol.* **2012**, *6*, 811.
- [16] Obadalova, I.; Pilarcik, T.; Slavikova, M.; Hajicek, J. *Chirality* **2005**, *17*, 109.
- [17] Sharif, N. A. *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids* **2008**, *78*, 199.
- [18] Klimko, P.; Hellberg, M.; McLaughlin, M.; Sharif, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3451.
- [19] Liljebriis, C.; Selen, G.; Resul, B.; Stjernschantz, J.; Hacksell, U. *J. Med. Chem.* **1996**, *38*, 289.
- [20] Liu, Z.-Y.; Wu, X.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **1981**, *1*, 104 (in Chinese).
(刘志煌, 吴向荣, 有机化学, **1981**, *1*, 104.)
- [21] Martynow, J. G.; Wik, J. J.; Szelejewski, W.; Achmatowicz, O.; Kutner, A.; Wisniewski, K.; Winiarski, J.; Zegrocka, S. O.; biewski, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 689.
- [22] Resul, B.; Stjernschantz, J.; No, K.; Liljebriis, C.; SelBn, G.; Astin, M.; Karlsson, M.; Bib, L. Z. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 243.

(Li, L.; Lu, Z.)