



Magerlein⁽⁴⁾等曾报道用 Corey 合成路线合成光学活性的 17-苯-18,19,20 失三碳 PG 衍生物,我们在合成 PGF_{2α} 简化路线的基础上⁽⁵⁾,合成了消旋 17-苯-18,19,20 失三碳 PGF_{2α} 甲酯(10 A)及其 15 差向异构体(10 B)。

首先将等克分子 1-溴-4-苯丁酮-(2) (1)与三苯磷在无水二氯甲烷中回流得(2),再经 2%氢氧化钾处理得磷叶立德(3),然后与关键中间体(4)氧化所得之醛(5)缩合,生成 α,β-不饱和酮(6),其红外光谱(5.9 及 6.15 μ)及核磁共振谱(δ 6.18, J 16 Hz)表明双键为反式,若用 2-酮-4-苯正丁基磷酸二乙酯(11)之钠盐与(5)缩合亦得(6),但(11)之分离提纯较为困难。

α,β-不饱和酮(6)用钠硼氢还原,生成 3'α-醇(7 A)及其差向异构体(7 B)之混合物,用硅胶柱色谱分离后,收率分别为 42%及 36%。3'α-醇(7 A)及(7 B)构型确定系根据 PG 类化合物一般规律,在硅胶薄层色谱(乙醚展开)的 R_f 值, R_f 值大者定为 3'α, R_f 值小者定为 3'β。

将 3'α-醇(7 A)用过量二异丁基铝氢于 -78°C 还原分子中 γ-内酯及联苯甲酸酯两基团,生成内半缩醛(8 A),然后(8 A)与溴化 5-三苯磷戊酸与二甲亚砷钠所成之 Wittig 试剂缩合,生成 17-苯-18,19,20-失三碳 PGF_{2α}(9 A)。

(9 A)用重氮甲烷乙醚-二氯甲烷溶液甲酯化得 17-苯-18,19,20-失三碳 PGF_{2α} 甲酯(10 A)。

按相同合成方法,将(7 B)经过中间体(8 B),(9 B)合成得 15-表-17-苯-18,19,20-失三

碳 PGF_{2α} 甲酯(10B)。

实 验 部 分

所有熔点均未校正, 红外光谱仪为 Perkin-Elmer 21 型, 核磁共振仪为 JNM C-60 型, WH-90 型及 XL-200 型, 质谱仪为 JMS-02-B 型。薄层色谱用青岛硅胶-G, 柱层色谱用青岛硅胶或 Merck 硅胶。

溴化 1-三苯磷-4-苯丁酮-(2) (2)

将 1-溴-4-苯丁酮-(2)(1) 3.4 g (0.015 mol) 溶于 110 ml 无水二氯甲烷, 加入三苯磷 4.48 g (0.017 mol); 回流 5 小时, 放置过夜, 减压蒸去二氯甲烷, 残余白色固体, 经二氯甲烷-苯重结晶, 得 6.6 g 白色粉末。mp: 193~196°C, 收率 90%, 红外光谱(KBr) μ : 5.85, 6.95, 9.0。核磁共振谱(60 MHz, CDCl₃+TMS), δ : 2.65~3.4 (m, -CH₂CH₂-), 5.8 (d, J 11, -CH₂P), 7.0 (s, -CH₂C₆H₅), 7.4~7.9 (m, (C₆H₅)₃P⁺)。

溴化 1-三苯磷-4-苯丁酮-(2) 之叶立德(3)

溴化 1-三苯磷-4-苯丁酮-(2)(2) 6.64 g (0.0135 mol) 溶于 100 ml 二氯甲烷, 搅拌下滴加 1 g 氢氧化钾于 50 ml 水之溶液, 继续搅拌 1 小时, 二氯甲烷溶液用盐水洗至中性, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得白色固体 5.21 g, 收率 94.5%, mp: 147~152°C (文献⁽⁶⁾ mp: 149~151°C)。红外光谱(KBr) μ : 6.5 (O=C-CH=P), 6.95, 9.0; 核磁共振谱(60 MHz, CDCl₃+TMS), δ : 2.65~3.3 (m, -CH₂CH₂-) 3.6~4.1 (br, O=CCH=P), 7.46 (s, -CH₂C₆H₅) 7.55~8.05 (m, -(C₆H₅)₃P)。质谱 m/e: 408 (M⁺, 19), 303 (M⁺-C₆H₅CH₂CH₂, 100), 275(44), 262(6)。

4 β -[3'-氧-5'-苯反戊烯-(1')]-5 α -[对联苯甲酰氧]-3, 3 α_β , 4, 5, 6, 6 α_β -六氢-2H-环戊[b]呋喃酮-(2) (6)

将由 1.06 g (3 m mol) 内酯醇(4) 经二甲亚砜, 二环己碳二亚胺, 及无水磷酸氧化所得的内酯醛(5)⁽⁶⁾ 于 80 ml 无水苯之溶液, 加叶立德(3) 1.35 g (3.3 m mol) 于 100 ml 无水苯之溶液, 在氮气流下回流 16 小时, 减压蒸去苯, 得棕色液体, 以少量无水乙醇处理, 析出固体物, 经丙酮-无水乙醇重结晶得 (6) 600 mg, 收率 42%, mp: 128~132°C, 红外光谱(KBr) μ : 5.65~5.68 (γ -内酯), 5.82 (ArCOR), 5.9, 6:15 (α , β 不饱和酮); 核磁共振谱

(60 MHz, CDCl₃+TMS) δ : 2.25~2.85 (m, 6 H), 2.9 (s, -CH₂CH₂-), 4.8~5.4 (m, 2

CO₂CH), 6.18 (d, J 16, C=C=CO), 6.60 (dd, J 16, 7 CH C=CCO), 7.14 (s, C₆H₅CH₂-),

7.25~8.0 (m, p-C₆H₅C₆H₄CO₂); 质谱 m/e: 282 (M⁺-C₆H₅C₆H₄CO₂H, 80), 223(9), 198(45), 191(2.2), 181 (C₆H₅C₆H₄CO⁺, 100), 177(9), 105(9), 91(16), 77(9)。

4 β [3' α -羟基-5'-苯反戊烯-(1')]-5 α -[对联苯甲酰氧]-3, 3 α_β , 4, 5, 6, 6 α_β -六氢-2H-环戊[b]呋喃酮-(2) (7A) 及其 3'-差向异构体(7B)

将 600 mg (1.25 mmol) (6) 溶于 30 ml 无水二氯甲烷及 100 ml 无水甲醇中, 冷至 -3°C, 加钠硼氢 86 mg (2.3 mmol), 反应 1 小时, 加冰醋酸使反应物 pH 为 6, 减压蒸干, 再溶于

二氯甲烷, 以5%醋酸及水分别洗二次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得600 mg粗产物, 以90g青岛硅胶柱色谱, 乙醚洗脱, 先后得(1)3' α -醇(7A)254 mg, 收率42%, 白色固体, 熔点138~141°C, (2)(7A)及其3'-差向异构体(7B)之混合物17.2 mg, (3)3' β -醇(7B)204.8 mg, 收率36%, 熔点52~58°C。(7A)红外光谱(KBr) μ : 2.95(-OH), 5.63, 5.7(γ -内酯), 5.82(ArC-O); 核磁共振谱(60 MHz, CDCl₃+TMS) δ : 1.05~2.05 (m, 6 H), 2.33 (s, OH), 2.45~3(m, -CH₂CH₂-), 3.9~4.3(m, C_{3'}-H), 4.85~5.45(m, 2C-OCH), 5.5~5.73(m, -CH=CH-), 7.16 (s, C₆H₅CH₂-), 7.3~8.15(m, p-C₆H₅C₆H₄CO₂-); 质谱 m/e: 284(20), 266(26), 198(24), 193(8), 181(100), 179(8), 91(20)。(7B) 质谱与(7A)的质谱相同。

γ -内半缩醛(8A)及(8B)

3' α -醇(7A)345 mg溶于少量无水乙二醇二甲醚, 加200 ml无水乙醚, 冷至-78°C, 在氮气下加予冷至-78°C的二异丁基铝氢无水甲苯溶液(50%W/W)34 g, 放置过夜, 用冰水破坏过量的二异丁基铝氢, 白色沉淀用乙醚多次提取, 无水硫酸钠干燥后, 以2 g硅胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇(100:2)洗脱除去对联苯甲醛, 再以100:5二氯甲烷-甲醇洗脱得 γ -内半缩醛(8A)120 mg, 收率80%, 为无色半固体物。

用相同方法将3' β -醇(7B)转变为 γ -内半缩醛(8B)

17-苯-18, 19, 20-失三碳 PGF_{2 α} (9A) 及 15-差向异构体(9B)

先将1.23 g(2.8 mmol)溴化5-三苯磷戊酸溶于7 ml干燥二甲亚砜中, 在氮气下滴加二甲亚砜钠盐之二甲亚砜溶液, 得红色透明液体, 再加 γ -内半缩醛(8A)140 mg(0.46 mmol)于5 ml无水二甲亚砜中之溶液, 于50°C及氮气流下搅拌反应3小时, 反应物用无水乙醚洗涤数次, 最后以冰块及乙醚处理, 残余物加1 N盐酸使pH为2, 用乙醚提取三次, 乙醚液用水、饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 除去溶液后得(9A)粗品284 mg, 以20 g Merck硅胶柱色谱, 以100:4乙醚-甲醇洗脱, 得(9A)之纯品140 mg, 收率77%, 无色固体, mp: 73~74°C。核磁共振谱(90 MHz, CDCl₃+TMS) δ : 1.5~2.85 (m, 16 H), 3.6~4.4 (m, 7 H), 5.3~5.65(m, 2-CH=CH-), 7.3 (s, C₆H₅CH₂-)。质谱 m/e: 370(M⁺-H₂O, 2.5), 352(15), 334(4), 298(26), 279(2), 261(5), 91(C₆H₅CH₂⁺, 100)。

17-苯-18, 19, 20-失三碳 PGF_{2 α} 甲酯(10A)及 15-差向异构体(10B)

按常法将(9A)与重氮甲烷之乙醚-二氯甲烷溶液反应, 粗品经硅胶柱色谱分离, 得17-苯-18, 19, 20-失三碳 PGF_{2 α} 甲酯(10A), 无色油状物。核磁共振谱(200 MHz, CDCl₃+TMS) δ : 1.58 (s, 3 OH), 2.66~2.78(m, C₁₇-H₂), 3.69(s, -CO₂CH₃), 3.90~4.04(m, C₉-H), 4.10~4.20 (m, C₁₅-H), 4.20~4.28(m, C₁₁~H), 5.34~5.74(m, 2-CH=CH-), 7.16~7.38(m, C₆H₅)。质谱 m/e: 402(M⁺, 2), 384(4), 366(10), 316(20), 312(100), 257(46)。同法合成得(10B), 无色油状物。核磁共振谱(200 MHz, CDCl₃+TMS) δ : 1.61 (s, 3 OH), 2.70~2.80 (m, C₁₇-H₂), 3.66 (s, -CO₂CH₃), 3.96~4.60 (m, C₉-H), 4.06~4.26(m, C₁₅-H及C₁₁-H), 5.30~5.72(m, 2-CH=CH-), 7.14~7.38 (m, C₆H₅CH₂-); 质谱 m/e: 402(M⁺, 3), 384(1.5), 366(43), 349 (5), 315 (12), 312 (9), 91 (100)。

参 考 文 献

1. Powell W S, et al: Interaction between PG analogs and a receptor in bovine corpora lutea, *Eur J Biochem* 59:271, 1975
2. Wiqvist N: PG analogs and uterotonic potency, a comparative study of seven compounds, *Prostaglandins* 9:255, 1975
3. Miller W L, et al: Biological activity of 17-phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandins, *Ibid* 9:9, 1975
4. Magerlein B J, et al: Synthesis of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandins II. PG₂ series, *Ibid* 9:5, 1975
5. 吴元盛等: 前列腺素的研究! 消旋前列腺素 F_{2α} 及其ω-乙基同系物的合成. *药化学报* 16:349, 1981
6. Sancaktar E A, et al: A study of the chemistry of Lithiotriphenylphosphine acetylmethylene *J Org Chem* 41:509, 1976

SYNTHESIS OF dl-17-PHENYL-18, 19, 20-TRINORPROSTAGLANDIN F_{2α} METHYL ESTER AND ITS 15-EPIMER

WU Yuan-liu, JIN Bi-yan, YANG Guang-zhong,
HU Jia-yu and WANG Zhi-rong

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of
Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT

d,l-17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin (PG) F_{2α} methyl ester (**10A**) and its 15-epimer (**10B**) were synthesized in an attempt to develop new PG congeners with better bioselectivities and higher potency in terminating pregnancy. Wittig-Horner reaction of aldehyde (**5**) with the ylide (**3**) of 4-phenyl-2-oxo-n-butyl-triphenylphosphonium bromide gave 42% yield of 1' 2'-unsaturated 3'-ketone (**6**). Reduction of (**6**) with sodium borohydride in absolute methanol at -3°C yielded a mixture of epimers, 3'α-alcohol (**7A**) and 3'β-alcohol (**7B**), which were separated by column chromatography on silica gel with diethyl ether as eluent to yield 42% (**7A**) and 36% (**7B**) respectively. Treatment of (**7A**) with an excess of di-isobutylaluminium hydride in ethylene glycol dimethylether and diethyl ether under nitrogen at -78°C afforded the intermediate lactol (**8A**) as colorless semisolid in 80% yield. Subjected to Wittig condensation with a 5-fold excess of Wittig reagent generated *in situ* from 4-carboxybutyl triphenylphosphonium bromide and dimethyl sodium in dimethylsulfoxide, (**8A**) was transformed to d,l-17-phenyl-18, 19, 20-trinor PGF_{2α} (**9A**) in yields of about 77%. Methylation of (**9A**) with ethereal diazomethane yielded the corresponding methyl ester (**10A**). By similar transformations, d,l-15-epi-17-phenyl-18, 19, 20-trinor PGF_{2α} methyl ester (**10B**) was obtained through intermediates (**8B**) and (**9B**).

Preliminary bioassays showed that (**9A**) exhibited activities more potent than that of d,l-15-methyl PGF_{2α} methyl ester in terminating early pregnancy in mice.

Key words Abortifacient; Luteolytic agent; Prostaglandin synthesis; 17-Phenyl-18, 19, 20-trinor PGF_{2α}