研究论文

卡前列甲酯的合成工艺优化

张啸岩[1,2]，吴雪松[2]，唐志玮[2]，斯卫东[3]，王寿鑫[3]，王宏博[2*]

（1. 上海工程技术大学化学化工学院，上海 201620；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，上海 201203；3. 浙江北生药业汉生制药有限公司，浙江东阳 322103）

摘要：对卡前列甲酯（**1**）的现有合成路线进行优化，以 4- 苯基苯甲酰 Corey 内酯（**2**）作为原料，经过 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（TEMPO）/NaClO 选择性氧化、Wittig-Horner 反应、格氏反应、内酯还原、Wittig 反应、成酯、脱 4- 苯基苯甲酰基共 7 步反应，用柱色谱分离手性异构体，得目标产物 **1**。总收率 10.53%，纯度 99.2%。优化后的路线，原料简单、易得，不易发生脱保护基和羟基消除反应，中间体杂质少，总收率提高 3.01%。另外，革除了前 5 步反应中的柱色谱纯化，首次报道了仅通过 2 次柱色谱实现手性异构体分离的纯化方法，大幅降低了分离纯化的成本。文章旨在为 **1** 和卡前列素氨丁三醇的工业化生产提供一定参考。

关键词：卡前列甲酯；子宫收缩药；中间体；合成

中图分类号：R984；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)04-0451-06

引用：张啸岩，吴雪松，唐志玮，等．卡前列甲酯的合成［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(4)：451-456．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.004

Synthesis Process Improvement of Carboprost Methylate

ZHANG Xiaoyan[1,2], WU Xuesong[2], TANG Zhiwei[2], SI Weidong[3], WANG Shouxin[3], WANG Hongbo[2*]

(*1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Zhejiang Beisheng Pharma Hansheng Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322103*)

ABSTRACT: The existing synthesis route of carboprost methylate (**1**) was optimized. A seven step synthetic route was designed using (－)-Corey lactone 4-phenylbenzoate (**2**) as the starting material, which involved selective oxidation of **2** with 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxide (TEMPO)/NaClO, followed by Wittig-Horner reaction, Grignard reaction, reduction, Wittig reaction, esterification, and deprotection of the 4-phenylbenzoyl group. The chiral isomers were then separated by column chromatography to yield the target compound **1**, with the total yield of 10.53% and the purity of 99.2%. The optimized route minimized the risk of protecting group loss and hydroxyl group elimination. Notably, the purification step by column chromatography in the initial five stages was eliminated. The chiral isomers were effectively purified with only two times of column chromatography first reported, which greatly reduced the cost of separation and purification. This paper aimed to provide some references for the industrial production of **1** and carboprost tromethamine.

Key Words: carboprost methylate; uterotonics; intermediate; synthesis

卡前列甲酯（carboprost methylate，**1**，图 1），化学名为（*Z*）-7-［(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5- 二羟基 -2-［(*E*)-(3*S*)-3- 甲基 -1- 辛烯 -3- 羟基］环戊基］庚 -5- 烯酸甲酯，由东北制药集团股份有限公司首次研发，为

收稿日期：2024-08-04

作者简介：张啸岩（1999—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成。

通信作者：王宏博（1979—），男，研究员，硕士生导师，从事药物合成工艺、新药开发的研究。

E-mail：whb6267707@126.com

国家一类新药，于 1993 年在中国上市，目前尚未有其他公司仿制。**1** 作为前列腺素衍生物，临床上主要用于收缩子宫，经常与米非司酮联合使用终止妊娠[1—2]，也可用于预防和治疗宫缩弛缓所引起的产后出血[3—4]。另外，**1** 也是子宫收缩药物卡前列素氨丁三醇的重要中间体。经水解、与氨丁三醇成盐，即可得到卡前列素氨丁三醇。

1 的化学结构如图 1 所示，由 2 条碳链（α 链和 ω 链）与含有 4 个手性中心的五元环连接构成[5]，

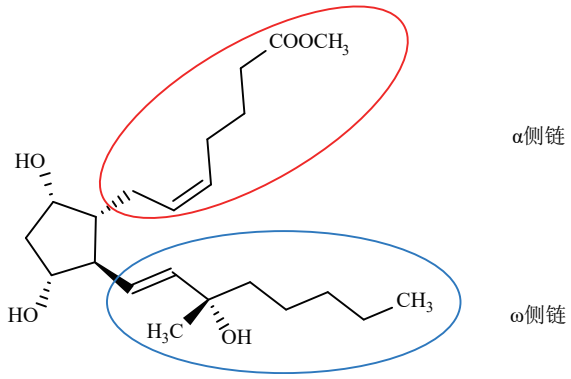


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

顺式双键的 α 链通过 Wittig 反应构建，反式双键的 ω 链通过 Wittig-Horner 反应构建。**1** 属于卡前列素药物，该类物质的价格昂贵[6]，**1** 原料药价格约为每 1 mg 100 元，因此降低合成成本是工艺优化的重点。目前，**1** 的现有合成路线较少，主要采用文献[7]首次报道的合成路线（图 2）。

以苯甲酰 Corey 内酯（**11**）为起始原料，**11** 经 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物（2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-1-oxide，TEMPO）氧化、Wittig-Horner 反应、格氏反应，得（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-六氢 -4-[（*E*）-3- 羟基 -3- 甲基 -1- 辛烯 -1- 基]-2- 氧代 -2*H*- 环戊烷并 [*b*] 呋喃 -5- 基 - 苯甲酸酯（**14**），成功构建 ω 侧链；**14** 经二异丁基氢化铝（DIBAL-H）还原，以及 Wittig 反应，得 7-[（3*R*,5*S*）-3,5- 二羟基 -2-[（*E*）-3- 羟基 -3- 甲基 -1- 辛烯] 环戊基] 庚 -5- 烯酸（**16**），成功构建 α 侧链。最后，**16** 经酯化后得 7-[（1*R*,2*R*,3*R*,5*S*）-3,5- 二羟基 -2-[（*E*）-3- 甲基 -1- 辛烯 -3- 羟基] 环戊基] 庚 -5- 烯酸甲酯（**10**），通过柱色谱将异构体分离，得目标产物 **1**[6]。总收率 7.52%（以 **11** 计），纯度 90%。

研究表明，该路线中起始原料 **11** 的苯甲酰基保

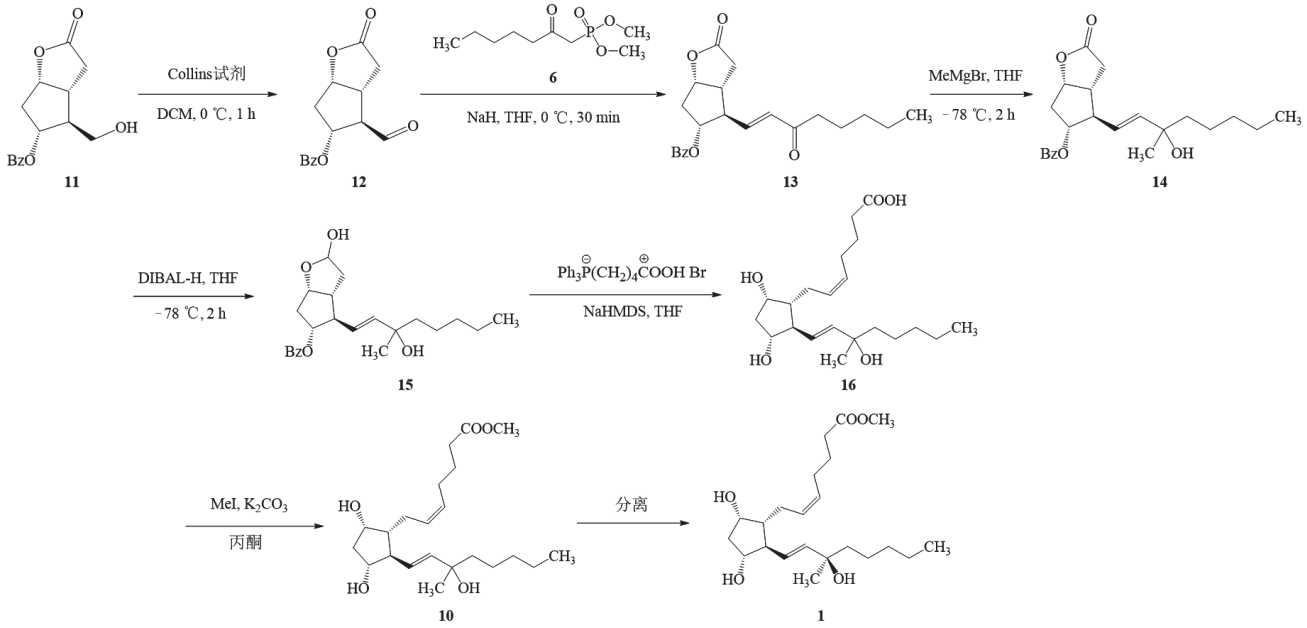


图 2　1 的文献合成路线

Fig.2　The Synthetic Route of **1** in the Literature

护基（BzO）不稳定，易发生脱保护基和羟基消除反应，导致中间体 **12** 和 **13** 的收率低，中间体杂质较多，后处理烦琐。此外，在工业生产中需采用高压制备液相色谱[8]实现 **1** 的手性分离和纯化，增加了生产成本。

本研究在现有路线[9—10]的基础上，对 **1** 的合成路线进行优化，具体如图 3 所示。以苯基苯甲酰 Corey 内酯（**2**）为起始原料，通过 Wittig 反应构建含有顺式双键的 α 侧链，通过 Wittig-Horner 反应构建含有顺式双键的 ω 侧链。

原料 **2** 在 TEMPO/NaClO 体系中，经氧化反应得（3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*）- 六氢 -4- 羟甲基 -2- 氧代 -2*H*- 环戊烷并［*b*］呋喃 -5- 基 -［1,1'- 联苯］-4- 甲酸酯（**3**）。**3** 在碱性条件下与（2- 氧代庚基）膦酸二甲酯（**4**）进行 Wittig-Horner 反应构建 ω 侧链，得（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）- 六氢 -2- 氧代 -［（1*E*）-3- 氧代 -1- 辛烯 -1- 基］-2*H*- 环戊烷并［*b*］呋喃 -5- 基 -［1,1'- 联苯］-4- 甲酸酯（**5**）。化合物 **5** 与甲基溴化镁经格氏反应，得（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）- 六氢 -4-［（*E*）-3- 羟基 -3- 甲基 -1- 辛烯 -1- 基］-2- 氧代 -2*H*- 环戊烷并［*b*］呋喃 -5- 基 -［1,1'- 联苯］-4- 甲酸酯（**6**），完成 ω 侧链的构建。

6 经 DIBAL-H 还原为半缩醛，得（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）- 六氢 -2- 羟基 -4-［（1*E*）-3- 氧代 -1- 辛烯 -1- 基］-2*H*- 环戊烷并［*b*］呋喃 -5- 基 -［1,1'- 联苯］-4- 甲酸酯（**7**）。**7** 与 4- 羧丁基三苯基溴化膦经 Wittig

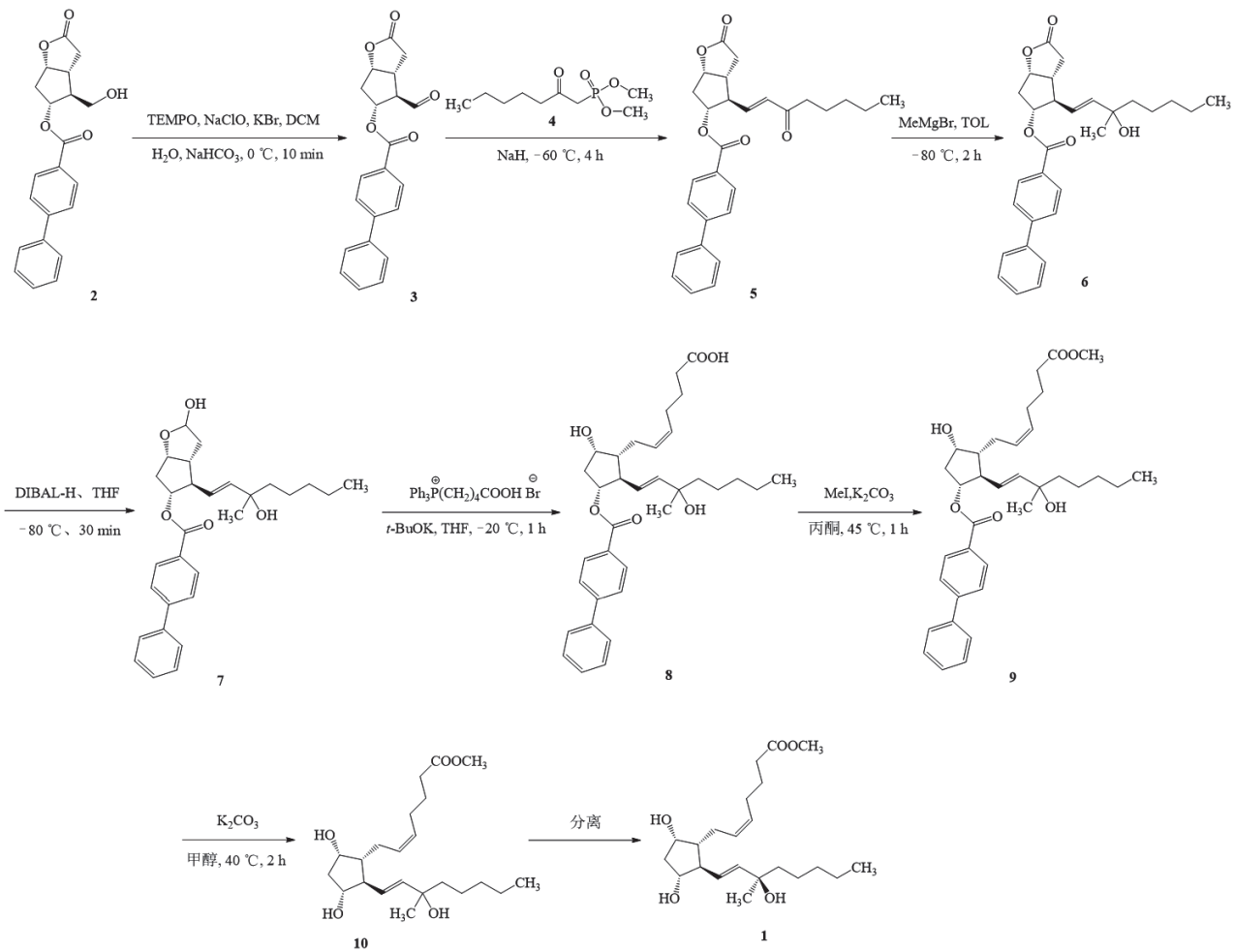


图 3　1 的改进合成路线

Fig.3　Improved Synthetic Route of **1**

反应，得 (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[[[1,1'- 联苯]-4- 羰基] 氧基]-5- 羟基 -2-[(*E*)-3- 甲基 -3- 羟基 -1- 辛烯] 环戊基] 庚 -5- 烯酸 (**8**)，完成 α 侧链的构建。

8 与碘甲烷成酯得 (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[[[1,1'- 联苯]-4- 羰基] 氧基]-5- 羟基 -2-[(*E*)-3- 甲基 -3- 羟基 -1- 辛烯] 环戊基] 庚 -5- 烯酸甲酯 (**9**)。**9** 在碱性条件下脱去苯基苯甲酰基保护基，得 (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5- 二羟基 -2-[(*E*)-3- 甲基 -3- 羟基 -1- 辛烯] 环戊基]-5- 庚酸甲酯 (**10**)。用硅基柱色谱对 **10** 进行分离，得目标产物 **1**。总收率 10.53%（以化合物 **2** 计），纯度 99.2%。

优化后的路线有以下优势。①原料 **2** 简单、易得，且价格与原料 **11** 基本相同，**2** 的苯基苯甲酰基不易发生脱保护和羟基消除反应，因此该路线的中间体杂质少，总收率提高。②在制备 **3** 至 **8** 时，无需柱色谱分离、纯化，反应条件温和。③中间体 **9** 经柱色谱纯化，除去 α 链上双键的反式异构体等杂质；然后，**9** 进一步反应得到化合物 **10**，**10** 再次经柱色谱纯化。为防止纯化过程中 **1** 在酸性硅胶上分解，可在洗脱剂中加入三乙胺。试验表明，以丙酮、二氯甲烷和三乙胺（体积比 4 ∶ 1 ∶ 0.05）的混合溶液为洗脱剂，对 **10** 进行硅胶柱色谱纯化，即可得到手性纯度较高的 **1**，比使用高压制备液相色谱更加经济、省时。

综上所述，本研究对 **1** 的合成路线进行优化，改用 **2** 为起始原料，并革除了前 5 步反应中的柱色谱纯化，首次报道仅需 2 次柱色谱实现手性异构体分离的纯化方法，大幅降低了分离和纯化的成本。为 **1** 和卡前列素氨丁三醇的工业化生产提供了一定参考。

实验部分

(3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)- 六氢 -4- 羟甲基 -2- 氧代 -2*H*- 环戊烷并 [*b*] 呋喃 -5- 基 -[1,1'- 联苯]-4- 甲酸酯 (3)

将化合物 **2**(20.0 g，57.08 mmol，上海西加生物科技有限公司）、溴化钾 (3.4 g，28.57 mmol)、碳酸氢钠 (4.6 g，54.75 mmol)、TEMPO(4.4 g，28.16 mmol)、二氯甲烷 (150 mL) 和水 (150 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，降至 0 ℃后滴加次氯酸钠 (45 mL)，滴加完毕后反应 10 min，TLC[展开剂：DCM 和甲醇（体积比 10 ∶ 1)] 跟踪反应。反应完毕后，加入 10%硫代硫酸钠溶液 (20 mL) 淬灭反应，水相用 DCM(20 mL) 萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩，得粉白色固体 (19.52 g)。加正己烷 (100 mL) 打浆 30 min，过滤，得白色固体 **3**(18.90 g，95.1%)。mp 54.2 ～ 57.9。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.97(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.59(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.38(dd, *J*=8.4、6.9 Hz, 2H), 7.29 ～ 7.34(m, 1H), 6.62(dd, *J*=15.8、7.3 Hz, 1H), 6.17(d, *J*=15.8 Hz, 1H), 5.27(q, *J*=5.4 Hz, 1H), 5.04(dd, *J*=6.3、4.3 Hz, 1H), 4.03(q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.78 ～ 2.89(m, 3H), 2.55(dt, *J*=15.6、6.5 Hz, 1H), 2.38 ～ 2.48(m, 3H), 2.25(ddd, *J*=15.5、4.9、1.9 Hz, 1H), 1.52(p, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.20(ddt, *J*=28.5、10.6、6.4 Hz, 6H), 0.80(t, *J*=6.9 Hz, 3H)。

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)- 六氢 -2- 氧代 -[(1*E*)-3- 氧代 -1- 辛烯 -1- 基]-2*H*- 环戊烷并 [*b*] 呋喃 -5- 基 -[1,1'- 联苯]-4- 甲酸酯 (5)

将 60%氢化钠 (3.1 g，77.11 mmol) 加至 250 mL 三口瓶中，氮气保护下加入无水 THF(20 mL)，降至 －60 ℃，滴加含 **4**(13.7 g，61.69 mmol) 的无水 THF(10 mL) 溶液，滴毕反应 30 min，后滴加含 **3**(18.00 g，51.41 mmol) 的无水 THF(80 mL) 溶液，滴毕，控温于 －60 ℃反应 4 h，TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1)] 跟踪反应。反应结束，将反应液缓慢倒入 0 ℃的饱和氯化铵溶液 (100 mL) 中淬灭，静置分层，水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得橙黄色油状物 **5**(21.1 g，87.43%)。纯度 75.15%[HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Pack Pro C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 A 为甲酸铵溶液 (pH 3)，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—30 min，A 10%—90%；30—31 min，A 90%—10%；31—38 min，A 10%)；检测波长 220 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 10 μL]。

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-4-[(*E*)-3-羟基-3-甲基-1-辛烯-1-基]-2-氧代-2*H*-环戊烷并[*b*]呋喃-5-基-[1,1'-联苯]-4-甲酸酯(6)

将**5**(10.0 g，19.69 mmol)和甲苯(50 mL)加至250 mL反应瓶中，溶清，氮气保护下降至 -90 ℃，滴加甲基溴化镁(51 mL)，滴毕反应2 h，TLC(展开剂：甲基叔丁基醚)跟踪反应。反应结束后，加入饱和氯化铵溶液(30 mL)淬灭，静置分层，水相用乙酸乙酯(30 mL)提取，有机相合并后经饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物**6**(7.4 g，71.47 %)。纯度88.73%(HPLC归一化法，条件同化合物**5**)。

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-六氢-2-羟基-4-[(1*E*)-3-氧代-1-辛烯-1-基]-2*H*-环戊烷并[*b*]呋喃-5-基-[1,1'-联苯]-4-甲酸酯(7)

将**6**(7.5 g，14.87 mmol)和无水THF(20 mL)加至100 mL反应瓶中，溶清，氮气保护下降至 -80 ℃，滴加DIBAL-H(1.5 mol/L，32 mL)，滴毕反应30 min，TLC(展开剂：甲基叔丁基醚)跟踪反应。反应结束，将反应液缓慢倒至0 ℃的饱和氯化铵溶液中(50 mL)淬灭，用布氏漏斗过滤，静置分层，水相用乙酸乙酯(20 mL)萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物**7**(3.4 g，45.33 %)。纯度94.85 %(HPLC归一化法，条件同化合物**5**)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07(dd, *J*=9.4、7.7 Hz, 2H), 7.57 ~ 7.68(m, 4H), 7.43 ~ 7.48(m, 1H), 7.39(dd, *J*=8.3、6.2 Hz, 1H), 5.71 ~ 5.77(m, 1H), 5.54 ~ 5.70(m, 1H), 4.56 ~ 4.82(m, 1H), 4.12(q, *J*=7.2 Hz, 1H), 3.77(dd, *J*=10.8、3.5 Hz, 1H), 2.55 ~ 2.67(m, 1H), 2.04(s, 1H), 1.38 ~ 1.53(m, 1H), 1.08 ~ 1.36(m, 4H), 0.73 ~ 0.96(m, 5H)；MS-ESI(*m/z*): 487.24$[M+Na]^+$。

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[[(1,1'-联苯)-4-羰基]氧基]-5-羟基-2-[(*E*)-3-甲基-3-羟基-1-辛烯]-环戊基]庚-5-烯酸(8)

将1 mol/L叔丁醇钾的无水THF溶液(20 mL)、4-羧丁基三苯基溴化膦(4.8 g，10.26 mmol)、无水THF(5 mL)加至100 mL反应瓶中，氮气保护下升至20 ℃，反应30 min，得Wittig试剂。降至 -20 ℃，加入含**7**(1.0 g，2.05 mmol)的无水THF(2 mL)溶液，反应1 h，TLC(条件同化合物**3**)跟踪反应。反应结束，加饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应，静置分层，水相用乙酸乙酯(10 mL)萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物**8**(1.4 g，76.19%)。纯度76.48%(HPLC归一化法，条件同化合物**5**)。

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-[[(1,1'-联苯)-4-羰基]氧基]-5-羟基-2-[(*E*)-3-甲基-3-羟基-1-辛烯]-环戊基]庚-5-烯酸甲酯(9)

将**8**(1.4 g，2.55 mmol)和丙酮(10 mL)加至50 mL反应瓶中，溶清，升至45 ℃，加入无水碳酸钾(1.0 g，7.09 mmol)和碘化钾(1.0 g，7.24 mmol)，反应1 h，TLC(条件同化合物**3**)跟踪反应。反应结束，加饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应，静置分层，水相用甲基叔丁基醚(10 mL)萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得淡黄色油状物**9**粗品(1.4 g，80.13%)，经硅胶柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷和甲醇(体积比20 ∶ 1)]分离、纯化，得黄色油状物**9**(1.1 g，73.72%)。纯度95.15 %(HPLC归一化法，条件同化合物**5**)。MS-ESI(*m/z*): 585.31$[M+Na]^+$。

卡前列甲酯(1)

将**9**(1.1 g，1.88 mmol)和甲醇(10 mL)加至50 mL反应瓶中，溶清，升至40 ℃，加入碳酸钾(0.55 g，3.9 mmol)，反应2 h，TLC(条件同化合物**3**)跟踪反应。反应结束，加入饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应，静置分层，水相用甲基叔丁基醚(10 mL)萃取，有机相合并后用饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物**10**粗品(0.77 g)。化合物**10**经硅胶柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷、丙酮和三乙胺(体积比4 ∶ 1 ∶ 0.05)]分离、纯化，得无色油状物**1**(0.42 g，56.94%)。纯度99.2%[HPLC归一化法：色谱柱

Water Symmetry C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 70 ∶ 30），等度洗脱；柱温 25 ℃；检测波长 202 nm；流速 1 mL/min；进样量 20 μL］。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.63 (d, *J*=15.5 Hz, 1H), 5.37 ～ 5.51 (m, 3H), 4.20 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.96 (dt, *J*=7.6、3.8 Hz, 2H), 2.32 (t, *J*=7.3 Hz, 5H), 2.13 (ddd, *J*=14.2、7.0、4.5 Hz, 4H), 1.65 ～ 1.73 (m, 4H), 1.47 ～ 1.57 (m, 4H), 1.24 ～ 1.31 (m, 16H), 0.88 (td, *J*=7.1、6.2、3.3 Hz, 6H)；MS-ESI (*m*/*z*): 405.26 $[M+Na]^+$。

参考文献：

［1］ 王　彤，胡　冰．米非司酮配伍前列腺素终止孕 10 ～ 16 周妊娠的临床研究［J］．中国医药指南，2019, **17**(22): 156-157.

［2］ 王　英．米非司酮配伍米索前列醇终止 8 ～ 16 周妊娠的临床研究［D］．杭州：浙江大学硕士学位论文，2012.

［3］ 刘三梅，胡美丽．卡前列甲酯栓与缩宫素联合治疗对剖宫产术后产妇血流动力学指标、产后出血发生率的影响［J］．黑龙江医药，2024, **37**(3): 597-599.

［4］ 周　华．卡前列素氨丁三醇联合卡前列甲酯栓治疗宫缩乏力性产后出血的临床效果及对凝血功能的影响［J］．妇儿健康导刊，2024, **3**(2):116-118.

［5］ 葛渊源，蔡正艳，周伟澄．前列腺素类药物全合成的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2013, **44**(7): 720-728.

［6］ ZHANG F H, ZENG J W, GAO M H, *et al*. Concise, scalable and enantioselective total synthesis of prostaglandins［J］. *Nat Chem*, 2021, **13**(7): 692-697.

［7］ YANKEE E W, AXEN U, BUNDY G L. Total synthesis of 15-methylprostaglandins［J］. *J Am Chem Soc*, 1974, **96**(18): 5865-5876.

［8］ BHIDE K S, PADHTE G A, PAINGANKAR M N. Method for the wittig reaction in thepreparation of carboprost: US, 20070521821［P］. 2010-02-18.

［9］ 鲁卓敏，谭凤瑰，张宏峰，等．一种卡前列素氨丁三醇及其中间体的制备方法：中国，115160202A［P］．2022-10-11.

［10］ 奇诺因药物和化学工厂私人有限公司．制备卡前列素及其氨丁三醇盐的方法：中国，108602769A［P］．2018-09-28.

