研究论文

曲伏前列素的合成

陈祥伟，苏专专，黄文战，甘春丽*
（哈尔滨医科大学药学院，药物化学与天然药物化学教研室，黑龙江哈尔滨 150081）

摘要：以苯甲酰 Corey 内酯（**1**）为起始物料，经过 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（TEMPO）/ 次氯酸钠选择性氧化、Wittig-Hornor 反应、手性还原、脱苯甲酰基、三乙基氯硅烷保护羟基、内酯还原、Wittig 反应、成酯、羟基保护与脱保护共 10 步反应，得到最终产物曲伏前列素（**13**），总收率 15.3%。终产物经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 MS 进行结构确证。该合成路线中使用乙醇 / 正己烷打浆法、甲基叔丁基醚重结晶和硅胶柱色谱等方法对各个中间体的分离纯化操作进行简化，原料易得、条件温和且可控，为国内曲伏前列素类仿制药的工业生产提供了参考。

关键词：曲伏前列素；苯甲酰 Corey 内酯；中间体；合成；Wittig 反应
中图分类号：R988.1；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)01-0042-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.004

Synthesis of Travoprost

CHEN Xiangwei, SU Zhuanzhuan, HUANG Wenzhan, GAN Chunli*
(*Dept. of Pharmaceutical Chemistry and Natural Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081*)

ABSTRACT: Travoprost(**13**) was obtained with benzoyl Corey lactone(**1**) as the starting material in a ten-step synthetic route, which consisted of selective oxidation in the presence of 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy(TEMPO)/sodium hypochlorite, Wittig-Hornor reaction, chiral reduction, debenzoylation, triethylchlorosilane protection of hydroxyl, lactone reduction, Wittig reaction, ester formation, hydroxyl protection and deprotection, with the total yield of 15.3%. The structure of the final product was confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR and MS. In this paper, the separation and purification processes of various intermediates were simplified by pulping with ethanol/*n*-hexane, recrystallization by methyl *tert*-butyl ether and separation by silica gel column chromatography. By the way, the synthetic route had the advantages of availability of raw materials, and mild and controllable reaction conditions, which could provide some references for the industrial production of travoprost generic drugs.

Key Words: travoprost; benzoyl Corey lactone; intermediate; synthesis; Wittig reaction

曲伏前列素（travoprost，**13**），化学名为（*Z*）-7-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3,5- 二羟基 -2-[(*R*,*E*)-3- 羟基 -4-[3-（三氟甲基）苯氧基]丁 -1- 烯基]环戊基]-5- 庚烯酸异丙酯，是一种人工合成的前列腺素（$PGF_{2\alpha}$）类似物，由美国爱尔康医药有限公司研发，于 2006 年经 FDA 批准上市，主要用于治疗高眼压症和原发性开角型青光眼[1]。

13 的化学结构如图 1 所示，由 2 条碳链（α 链和 ω 链）与含 4 个手性中心的五元环连接构成。因此，**13** 的合成难点就在于母核的构建，并且在侧链合成时需控制异构体的产生。

13 的现有合成路线（图 2）[2—4] 多是构建 Corey 内酯类化合物，如对苯基苯甲酰 Corey 内酯

收稿日期：2023-08-01
基金项目：黑龙江省高等教育本科教育教学改革研究重点委托项目（SJGZ20220079）、黑龙江省博士后科研启动金（21042220041）、哈尔滨医科大学药学院优秀青年人才基金（2019-YQ-04）
作者简介：陈祥伟（1996—），男，硕士研究生，专业方向：药物合成。
通信作者：甘春丽（1980—），女，副教授，硕士生导师，从事天然产物结构改造及活性评价的研究。
E-mail：chunligan@126.com

(**14**)、(3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-5-羟基-4-(羟甲基)六氢-2*H*-环戊二烯并[*b*]呋喃-2-酮(**24**)。

路线一[2—3]：以**14**作为底物通过Swern氧化、Wittig反应构建ω侧链。**14**经甲基噁唑硼烷(Me-CBS)和硼烷*N*,*N*-二胺基络合物(DEANB)还原烯酮、脱去对苯基苯甲酰基(PPB)、保护羟基、还原内酯得半缩醛，然后用六甲基二硅氮烷钠(NaHMDS)进行Wittig反应构建α侧链。最后通过酯化反应、脱保护反应合成**13**，总收率7.0%，纯度99.0%。

该路线存在以下不足：①起始物料**14**价格昂贵，成本较高；②涉及危险管制化学试剂，如草酰氯、氢化钠、NaHMDS等，存在安全隐患；③第3、4、9步反应均需要使用硅胶柱色谱纯化，最终产物需采用液相色谱纯化，不适合工业化放大。

路线二：ZHU等[4]通过化学酶促法合成**13**。以较为易得的7,7-二氯双环[3.2.0]庚-2-烯-6-酮(**22**)为起始物，利用Baeyer-Villiger单加氧酶(BVMO)催化氧化，得Corey内酯类中间体**24**，获得手性五元环。利用铜催化内酯五元环上

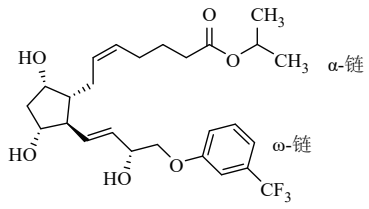


图1 13的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of **13**

的仲醇进行对苯基苯甲酰化，得到**14**，再用酮还原酶催化(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-[(对苯基苯甲酰基)-氧基]-4-[(1*E*)-3-氧代-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯-1-基]六氢-2*H*-环戊二烯并[*b*]呋喃-2-酮(**16**)的ω侧链烯酮，进行手性还原，得到(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-[(对苯基苯甲酰基)氧基]-4-[(1*E*,3*R*)-3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯-1-基]六氢-2*H*-环戊二烯并[*b*]呋喃-2-酮(**17**)。此路线也采用了Wittig反应和Horner-Wadsworth-Emmons反应来合成2条侧链，总收率4.7%。综上所述，该路线的关键中间体(3a*R*,6a*S*)-3,3-二氯-3,3a,6,6a-四氢-2*H*-环戊二烯并[*b*]呋喃-2-酮(**23**)

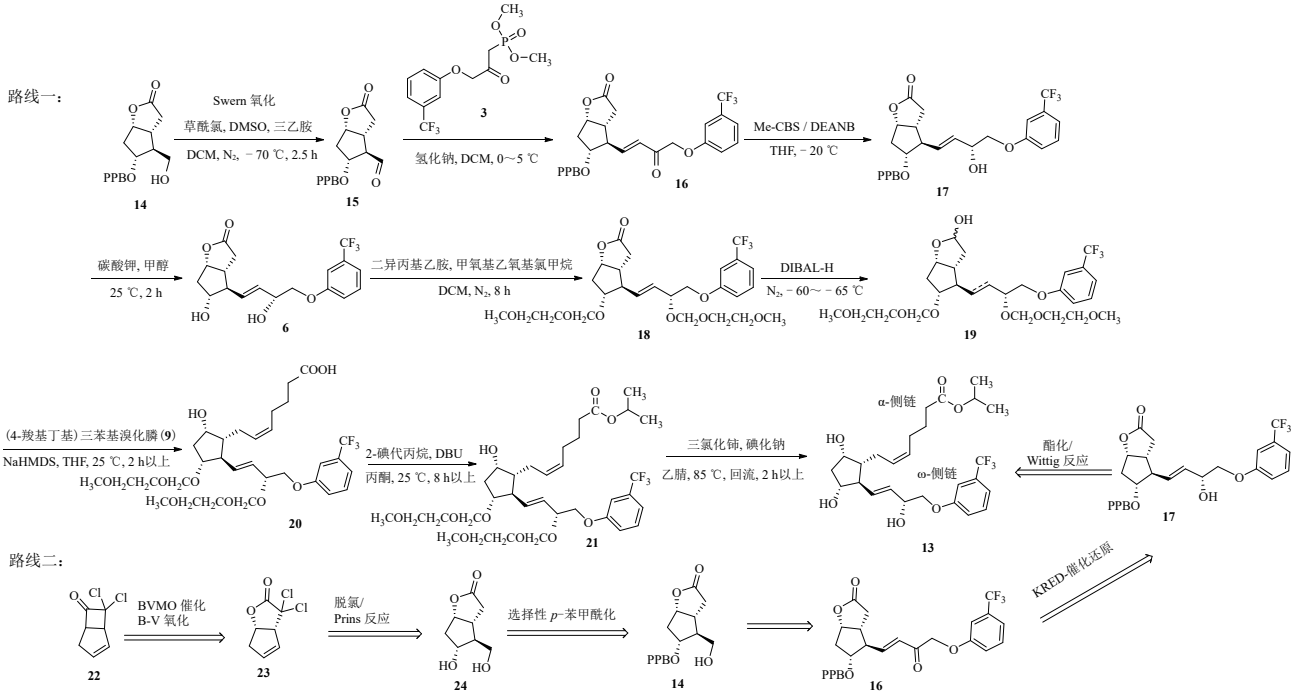


图2 13的现有合成路线

Fig.2 Existing Synthetic Routes of **13**

和 **17** 的合成涉及复杂的化学酶促反应，而此类反应需要多种生物酶试剂，且专业设备操作较难，收率低，不利于工业化生产。

本研究参考已有合成路线[2—4]，选择经济、易得的苯甲酰 Corey 内酯（**1**）作为起始物料，主要通过 Wittig 反应构建含有顺式双键的 α 侧链，以及 Wittig-Horner 反应来构建含有反式双键的 ω 侧链，如图 3 所示。

1 用 2,2,6,6- 四甲基哌啶氧化物（TEMPO）/ 次氯酸钠选择性氧化伯醇，得中间体（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-2- 羰基 -5-（苯甲酰氧基）-2*H*- 环戊烷并［*b*］呋喃 -4- 甲醛（**2**），在碱性条件下与［2- 羰基 -3-（3- 三氟甲基苯氧基）丙基］磷酸二甲酯（**3**）通过 Wittig-Horner 反应合成 ω 侧链，得到（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-（苯甲酰氧基）-4-［（1*E*）-3- 氧代 -4-［3-（三氟甲基）- 苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］- 呋喃 -2- 酮（**4**），本研究用乙醇 / 正己烷打浆纯化 **4** 的粗品，较文献[5]报道的乙醇、80 ℃重结晶更安全。后用手性还原剂（－）- 二异松蒎基氯硼烷［（－）-DIP-Cl］选择性还原 ω 侧链的羰基，得化合物（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-（苯甲酰氧基）-4-［（1*E*,3*R*）-3- 羟基 -4-［3-（三氟甲基）苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］- 六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 酮（**5**）。再用碳酸钾脱掉苯甲酰基，得到（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5- 羟基 -4-［（*R*,*E*）-3- 羟基 -4-（3- 三氟甲基）苯氧基 -1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 酮（**6**），用甲基叔丁基醚（MTBE）进行重结晶纯化。至此 4 步，已构建好 ω 链侧链。

紧接着构建 α 侧链。先用三乙基氯硅烷保护 **6** 的羟基，得到（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［（1*E*,3*R*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-（3- 三氟甲基）苯氧基 -1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 酮（**7**），后用二异丁基氢化铝（DIBAL-H）将内酯还原成半缩醛，得到（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［（*R*,*E*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［3-（三氟甲基）- 苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］- 呋喃 -2- 醇（**8**），与（4- 羧基丁基）三苯基溴化膦（**9**）通过 Wittig 反应，得到（*Z*）-7-［（1*R*,2*R*,3*R*,5*S*）-5- 羟基 -3-［（三乙基硅烷基）氧基］-2-［（1*E*,3*R*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［3-（三氟甲基）苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］环戊基］庚 -5- 烯酸（**10**），最后与 2- 碘代丙烷成酯，得到（*Z*）-7-［（1*R*,2*R*,3*R*,5*S*）-5- 羟基 -3-［（三乙基硅烷基）氧基］-2-［（1*E*,3*R*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［3-（三氟甲基）苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］环戊基］庚 -5- 烯酸异丙酯（**11**）。至

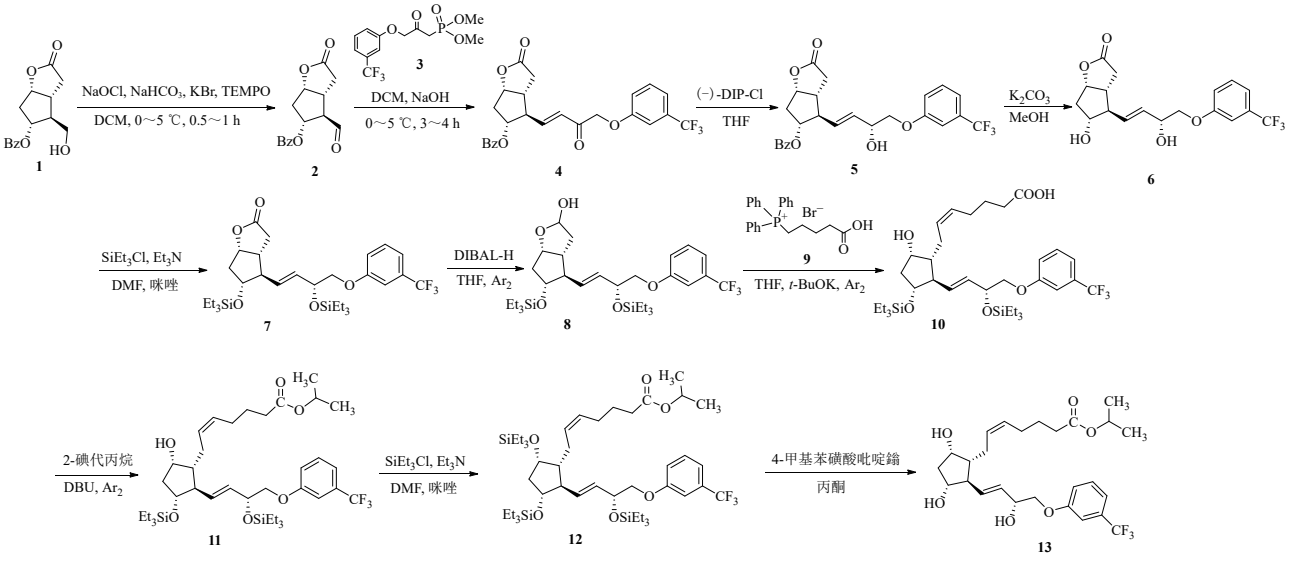


图 3　13 的改进合成路线

Fig.3　Improved Synthetic Route of **13**

此 α 侧链构建完成。

将中间体 **11** 的羟基再次保护后得到（*Z*）-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5- 二[（三乙基硅烷基）氧基]-2-[(*R*,*E*)-3-[（三乙基硅烷基）氧基]-4-[3-（三氟甲基）-苯氧基]-1- 丁烯 -1- 基] 环戊基] 庚 -5- 烯酸异丙酯（**12**），后经快速柱色谱纯化去除大部分极性大的杂质，再用 4- 甲基苯磺酸吡啶鎓脱去保护基团，可得最终产物 **13**。10 步反应总收率 15.3%，纯度 99.6%。

改进后的路线在分离纯化方法上有了显著提升：①中间体 **2** 的合成以及 **7** 至 **11** 这 4 步合成反应的产物不用纯化；②化合物 **13** 先通过硅胶柱色谱分离纯化，可得大部分产物，再经制备液相色谱去除少量交叉产品，比单纯使用制备液相色谱纯化省时、经济。

综上所述，改进后的路线简化了纯化方法，且原料经济、易得，反应条件温和，可为国内曲伏前列素类仿制药的工业生产提供技术参考。

实验部分

（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-（苯甲酰氧基）-4-[（1*E*）-3-氧代 -4-[3-（三氟甲基）苯氧基]-1- 丁烯 -1- 基]-六氢 -2*H*- 环戊二烯并 [*b*] 呋喃 -2- 酮（4）

将 **1**（11.05 g，40.00 mmol，哈尔滨浩克新材料有限公司）、溴化钾（0.48 g，4.03 mmol）和 TEMPO（0.13 g，0.83 mmol）加至 500 mL 三口反应瓶中，于 0 ～ 5 ℃条件下加入二氯甲烷（110 mL），搅拌至溶清，用 10% 碳酸氢钠溶液调至 pH 8 ～ 9。另取 10% 次氯酸钠溶液（80 mL，1.27 mol），加入碳酸氢钠（20.0 g），搅拌后取上清液（51 mL），滴加至上述反应液中，于 0 ～ 5 ℃搅拌反应 0.5 ～ 1 h，TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）］跟踪反应。反应毕加入水（100 mL），静置分层，用二氯甲烷（200 mL）萃取，分取有机相，即得含 **2** 溶液，备用。

将 **3**（15.70 g，48.00 mmol，哈尔滨浩克新材料有限公司）加至 1 000 mL 三口反应瓶中，加入二氯甲烷（100 mL）溶解，控温于 0 ～ 5 ℃，缓慢滴加 30% 氢氧化钠溶液（6.4 mL，48.00 mmol），滴毕，滴加上述含 **2** 溶液，反应 3 ～ 4 h，TLC（条件同上）跟踪反应。反应毕静置分层，有机相用饱和碳酸氢钠溶液（50 mL×3）和饱和氯化钠溶液（50 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到黄色油状粗品 **4**（16.70 g）。

打浆法纯化：粗品 **4** 用乙醇（5 mL）溶解后，于室温、搅拌条件下缓慢滴加正己烷（20 mL），有固体析出，抽滤，滤饼用乙醇和正己烷（体积比 1 ∶ 4）的混合液（5 mL×3）洗涤，于 50 ℃减压干燥后，得米黄色固体 **4**（14.80 g，76.8%）。mp 76.5 ～ 76.6 ℃。纯度 98.0%［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Pack Pro C_{18} 柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.3% 磷酸，B 为甲醇，梯度洗脱（0—8 min，A 95%—40%；8—16 min，A 40%—2%；16—18 min，A 2%；18—22 min，A 2%—95%；22—30 min，A 95 %）；检测波长 220 nm；柱温 30 ℃；流速 1 mL/min；进样量 10 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 7.91（d, *J*=7.3 Hz, 2H）, 7.51（t, *J*=7.4 Hz, 1H）, 7.38（t, *J*=7.7 Hz, 2H）, 7.32（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.18（d, *J*=7.2 Hz, 1H）, 7.04（t, *J*=2.0 Hz, 1H）, 6.96（dd, *J*=8.3、2.5 Hz, 1H）, 6.86（dd, *J*=15.7、7.8 Hz, 1H）, 6.48 ～ 6.56（m, 1H）, 5.27（q, *J*=5.6 Hz, 1H）, 5.03（t, *J*=5.3 Hz, 1H）, 4.65（s, 2H）, 2.88（q, *J*=5.7 Hz, 1H）, 2.76 ～ 2.85（m, 2H）, 2.56（dt, *J*=15.5、6.6 Hz, 1H）, 2.38 ～ 2.47（m, 1H）, 2.25（dd, *J*=16.1、4.2 Hz, 1H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 194.12, 175.59, 165.82, 157.75, 145.60, 133.56, 130.28, 129.67, 129.13, 128.58, 126.46, 118.63, 118.59, 118.55, 117.93, 111.72, 111.68, 83.04, 78.33,76.70, 72.23, 54.27, 42.70, 37.88, 34.81；HRMS（*m*/*z*）: 497.118 5 $[M+Na]^+$。

（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-（苯甲酰氧基）-4-[（1*E*,3*R*）-3- 羟基 -4-[3-（三氟甲基）苯氧基]-1- 丁烯 -1- 基] 六氢 -2*H*- 环戊二烯并 [*b*] 呋喃 -2- 酮（5）

在氩气保护下，于 －25 ～ －30 ℃将 **4**（5.00 g，10.54 mmol）和四氢呋喃（50 mL）加至 250 mL 三口反应瓶中，溶清，滴加（－）-DIP-Cl（18.6 mL，55.32 mmol），反应 3 h，TLC［展开剂：石油醚和

乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 3）］跟踪反应，甲醇淬灭。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用乙酸乙酯（200 mL）和纯水（50 mL）萃取；有机相合并，然后依次用水（50 mL×3）、饱和氯化钠溶液（50 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得黄色油状粗品 **5**，经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 2）］纯化，得无色油状物 **5**（3.76 g，83.3%）。纯度 95.6%［HPLC 归一化法条件同化合物 **4**，梯度洗脱（0—10 min，A 40%—36%；10—30 min，A 36%—35%；30—35 min，A 35%—5%；35—40 min，A 5%；40—45 min，A 5%—40%；45—60 min，A 40%）］。^{1}H NMR（600 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 7.99（dd, *J*=8.3、1.4 Hz, 2H）, 7.52 ～ 7.59（m, 1H）, 7.43（t, *J*=7.8 Hz, 2H）, 7.38（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.23（d, *J*=7.7 Hz, 1H）, 7.09（t, *J*=2.2 Hz, 1H）, 7.02（dd, *J*=8.3、2.6 Hz, 1H）, 5.78 ～ 5.87（m, 1H）, 5.74（dd, *J*=15.6、5.7 Hz, 1H）, 5.28（q, *J*=5.9 Hz, 1H）, 5.08（td, *J*=6.7、2.1 Hz, 1H）, 4.55（ddt, *J*=8.1、6.3、3.0 Hz, 1H）, 3.97（dd, *J*=9.2、3.4 Hz, 1H）, 3.84（dd, *J*=9.2、7.4 Hz, 1H）, 2.81 ～ 2.92（m, 2H）, 2.79（p, *J*=7.1 Hz, 1H）, 2.63（dt, *J*=15.4、6.7 Hz, 1H）, 2.48 ～ 2.57（m, 2H）, 2.27（ddd, *J*=15.3、5.5、2.1 Hz, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 176.0, 166.0, 158.4, 133.4, 131.3, 130.9, 130.1, 129.6, 129.4, 128.5, 125.2, 118.1, 118.0, 111.3, 111.3, 83.2, 78.8, 71.8, 70.3, 54.3, 42.7, 37.5, 34.9；HRMS（*m*/*z*）: 499.134 4［M+Na］$^+$。

（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5- 羟基 -4-［（*R*,*E*）-3- 羟基 -4-（3- 三氟甲基）苯氧基 -1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 酮（6）

将 **5**（4.75 g，10.00 mmol）和甲醇（48 mL）加至 250 mL 茄形瓶中，溶清后加入碳酸钾（0.69 g，5.00 mmol），于 25 ℃下搅拌反应 2 h，TLC（条件同化合物 **5**）跟踪反应。反应液用 1.5 mol/L 盐酸调至 pH 6 ～ 7，减压浓缩，用乙酸乙酯（200 mL）和纯水（50 mL）萃取；有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL×3）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，得米黄色固体粗品 **6**，用 MTBE 重结晶，得白色固体 **6**（2.82 g，75.8%）。纯度 99.0%（HPLC 归一化法条件同化合物 **4**）。mp 107.8 ～ 108.5 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 7.41（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 7.24（d, *J*=7.7 Hz, 1H）, 7.14（s, 1H）, 7.09（dd, *J*=8.4、2.6 Hz, 1H）, 5.74（t, *J*=5.5 Hz, 2H）, 4.94（q, *J*=4.3 Hz, 1H）, 4.51 ～ 4.62（m, 1H）, 4.12（d, *J*=7.2 Hz, 1H）, 4.04（dd, *J*=9.3、3.6 Hz, 2H）, 3.91（dd, *J*=9.4、7.5 Hz, 1H）, 2.66 ～ 2.76（m, 3H）, 2.40（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 2.00（ddd, *J*=14.9、7.1、2.8 Hz, 1H）；^{13}C NMR（150 MHz, $CHCl_3$-*d*）δ: 176.9, 158.5, 132.1, 131.9, 130.8, 124.8, 123.0, 118.1, 118.1, 111.4, 111.4, 82.7, 71.9, 70.2, 60.5, 56.3, 42.6, 40.0, 34.5；HRMS（*m*/*z*）: 395.108 2［M+Na］$^+$。

（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［（1*E*,3*R*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-（3- 三氟甲基）苯氧基 -1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 酮（7）

将 **6**（3.26 g，9.60 mmol）溶于 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺（DMF，33 mL）中，依次加入咪唑（2.62 g，36.00 mmol）和三乙胺（5.4 mL，38.40 mmol），于 0 ～ 5 ℃搅拌下加入三乙基氯硅烷（6.5 mL，38.40 mmol），反应 2 h。反应液用乙酸乙酯（150 mL）和水（50 mL）萃取；有机相合并后用水（30 mL×3）和饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得无色油状粗品 **7**（7.98 g），备用。

（3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*）-5-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［（*R*,*E*）-3-［（三乙基硅烷基）氧基］-4-［3-（三氟甲基）苯氧基］-1- 丁烯 -1- 基］六氢 -2*H*- 环戊二烯并［*b*］呋喃 -2- 醇（8）

将 **7**（7.80 g，9.40 mmol）溶于四氢呋喃（THF，78 mL）中，在氩气保护下降至 －80 ℃，滴加 DIBAL-H（19.4 mL，18.80 mmol），搅拌反应 2 h，甲醇淬灭。反应液用 2 mol/L 硫酸氢钠溶液调至 pH 3 ～ 4，用乙酸乙酯（200 mL）和纯水（50 mL）萃取，静置分层；有机相用水（30 mL×3）和饱和氯化钠溶液（30 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得淡黄色油状粗品 **8**（4.89 g），备用。

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羟基-3-[(三乙基硅烷基)氧基]-2-[(1*E*,3*R*)-3-[(三乙基硅烷基)氧基]-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯-1-基]-环戊基]庚-5-烯酸(10)

将**8**(4.74 g，9.10 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)中，备用。

将**9**(20.17 g，45.50 mmol，安徽泽升科技有限公司)、叔丁醇钾(10.21 g，90.99 mmol)加至250 mL三口反应瓶中，在氩气保护下加入四氢呋喃(60 mL)，室温搅拌至反应液变成砖红色后，降至-25 ℃，滴加上述含**8**的四氢呋喃溶液，搅拌反应2 h，用水淬灭。反应液用5%枸橼酸溶液调至pH 5后，用乙酸乙酯(200 mL)和纯水(50 mL)多次萃取；有机相合并后用饱和氯化钠溶液(30 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得白色油状粗品**10**(8.09 g)，备用。

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-5-羟基-3-[(三乙基硅烷基)氧基]-2-[(1*E*,3*R*)-3-[(三乙基硅烷基)氧基]-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯-1-基]-环戊基]庚-5-烯酸异丙酯(11)

将**10**(7.82 g，8.90 mmol)溶于丙酮(78 mL)中，在氩气保护下于25 ℃加入干燥的1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU，8.0 mL)，搅拌30 min后，加2-碘代丙烷(5.3 mL)，搅拌反应24 h。减压蒸除溶剂，剩余物用乙酸乙酯(50 mL)和3%枸橼酸溶液(20 mL)萃取，静置分层；有机相用5%碳酸氢钠溶液(10 mL×3)和饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到无色油状粗品**11**(8.17 g)，备用。

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-二[(三乙基硅烷基)氧基]-2-[(*R*,*E*)-3-[(三乙基硅烷基)氧基]-4-[3-(三氟甲基)苯氧基]-1-丁烯-1-基]环戊基]-庚-5-烯酸异丙酯(12)

将**11**(7.99 g，8.70 mmol)溶于DMF(80 mL)中，加入咪唑(2.37 g，34.81 mmol)和三乙胺(4.8 mL，34.53 mmol)，于0～5 ℃条件下加入三乙基氯硅烷(5.84 mL，34.78 mmol)，反应2 h后，加入乙酸乙酯(200 mL)和水(50 mL)，静置分层；有机相用水(30 mL×3)和饱和氯化钠溶液(30 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得淡黄色油状粗品**12**，经快速硅胶柱色谱[洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯(体积比8∶1)]分离，除去大部分杂质，得淡黄色油状物**12**(4.60 g)，备用。

曲伏前列素(13)

将**12**(4.50 g，4.33 mmol)溶于丙酮(45 mL)中，在氩气保护下加入4-甲基苯磺酸吡啶鎓(0.67 g，2.67 mmol)的水(6 mL)溶液，于25 ℃下搅拌反应3 h。反应液减压蒸除溶剂后，用乙酸乙酯(50 mL)和纯水(20 mL)萃取多次；有机相合并后用饱和氯化钠溶液(10 mL×3)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压蒸除溶剂，得到淡黄色油状粗品，经硅胶柱色谱[洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯(体积比1∶1)]和制备液相色谱[色谱柱YMC-Pack ODS-A柱(250 mm×10 mm，5 μm)；流动相 甲醇和水(体积比65∶35)；检测波长220 nm；柱温25 ℃；流速2 mL/min；进样量500 μL]分离纯化，得无色油状物**13**(1.21 g，31.5%)。纯度99.6%(HPLC归一化法条件同化合物**4**)。$[\alpha]_D^{20}$ +16.25°(*c* 1，CH_2Cl_2)[文献[6]：$[\alpha]_D^{20}$ +16.3°(*c* 1，CH_2Cl_2)]。^{1}H NMR(600 MHz，$CHCl_3$-*d*) δ: 7.39(t，*J*=8.0 Hz，1H)，7.22(m，1H)，7.15(t，*J*=2.1 Hz，1H)，7.09(dd，*J*=8.3、2.5 Hz，1H)，5.65～5.76(m，2H)，5.40(tdd，*J*=17.9、11.1、6.5 Hz，2H)，4.98(m，1H)，4.54(td，*J*=6.8、3.8 Hz，1H)，4.18(t，*J*=4.6 Hz，1H)，3.97～4.02(m，3H)，2.40(ddd，*J*=11.0、8.5、5.4 Hz，1H)，2.26(td，*J*=7.3、2.3 Hz，2H)，2.09(dtd，*J*=21.8、14.4、7.2 Hz，3H)，1.78(ddd，*J*=14.7、3.6、1.4 Hz，1H)，1.66(pd，*J*=7.1、2.9 Hz，2H)，1.54(tt，*J*=10.5、4.5 Hz，1H)，1.21(d，*J*=6.3 Hz，6H)；^{13}C NMR(150 MHz，$CHCl_3$-*d*) δ: 173.7，158.8，135.5，132.2，131.9，130.3，130.1，129.8，129.0～129.3(m)，124.1(d，*J*=272.4 Hz)，118.3，111.7，111.6，78.1，73.0，72.2，71.0，67.9，56.1，50.6，43.1，34.2，26.8，25.7，25.0，22.0；HRMS(*m*/*z*)：523.238 3[M+Na]$^+$。

(下转第95页)

种有关物质的定性及定量分析[J]. 药物分析杂志, 2015, **35**(5): 927-933.

[5] SUGA T, SHIMADA M, MAEKAWA M, *et al*. A rapid and simple UHPLC-UV method for quantitative determination of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in human serum, and its application in a non-small cell lung cancer patient [J]. *Chromatography*, 2017, **38**(3): 95-100.

[6] RODRIGUEZ J, CASTANEDA G, MUNOZ L, *et al*. Simultaneous determination of erlotinib and metabolites in human urine using capillary electrophoresis [J]. *Electrophoresis*, 2014, **35**(10): 1489-1495.

[7] SAITO M. History of supercritical fluid chromatography: Instrumental development [J]. *J Biosci Bioeng*, 2013, **115**(6): 590-599.

[8] 金 薇, 张少敏, 乐 健, 等. 超临界流体色谱法分离分析格列美脲中顺式异构体杂质[J]. 中国药学杂志, 2021, **56**(5): 411-416.

[9] ZHANG S, JIN W, YANG Y. Simultaneous identification and determination of eleven tyrosine kinase inhibitors by supercritical fluid chromatography- mass spectrometry [J]. *Anal Methods*, 2019, **11**: 2211-2222.

(上接第47页)

参考文献：

[1] 陈 璐，童荣生，吕 晶. 降眼压新药—曲伏前列素[J]. 中国药房, 2008, **19**(25): 3.

[2] Yonsung Fine Chemical Co., Ltd. Process for preparing prostaglandin derivatives: WO, 2010104344A2 [P]. 2010-09-16.

[3] ASWATHANARAYANAPPA C, SRINIVAS P V, SOUNDARARAJAN T G, *et al*. A novel process for the preparation of prostaglandins and intermediates thereof: WO, 2011055377A1 [P]. 2011-05-12.

[4] ZHU K J, JIANG M F, YE B J, *et al*. A unified strategy to prostaglandins: chemoenzymatic total synthesis of cloprostenol, bimatoprost, $PGF_{2\alpha}$, fluprostenol, and travoprost guided by biocatalytic retrosynthesis [J]. *Chem Sci*, 2021, **12**(30): 10362-10370.

[5] ALBERT M, BERGER A, DE SOUZA D, *et al*. Improved process for the production of prostaglandins and prostaglandin analogs: EP, 2143712A1 [P]. 2010-01-13.

[6] MAŁGORZATA K, CHODYŃSKI M, ANNA O, *et al*. A novel convergent synthesis of the potent antiglaucoma agent travoprost [J]. *Molecules*, 2017, **22**(2): 217.