

有机锌试剂 1, 4-加成反应合成 前列腺素 E₁ 甲酯的研究*

馬養民, 傅建熙

(西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 用反-1-碘-3-三甲硅氧基-1-辛烯制备的锌试剂与 2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮, 经 1, 4-加成反应合成了前列腺素 E₁ 甲酯, 这表明用有机锌试剂通过 1, 4-加成反应合成前列腺素 E 类化合物是可行的。对其加成反应条件的分析显示, 在 CuCN 作用下, 其加成反应产率可提高约 12%。

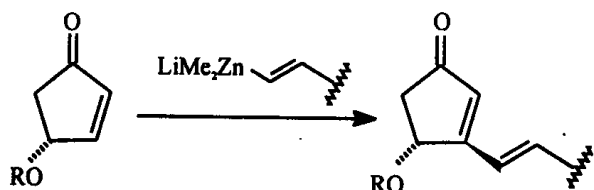
〔关键词〕 有机锌; 1, 4-加成反应; 前列腺素 E₁ 甲酯; 有机合成

[中图分类号] O 623 624

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2004)07-0114-03

采用 1, 4-加成反应合成前列腺素, 最初是用 ω 侧链的格氏试剂和锂铜试剂与环戊烯酮母体进行加成反应来实现的^[1, 2], 后来随着新型有机金属试剂的出现, 有机锡、有机铅也相继被用于前列腺素的合成, 并取得了令人满意的效果^[3-6]。用格氏试剂和锂铜有机金属试剂合成前列腺素时消耗 ω 侧链较多, 由于 ω 侧链难以制备, 用这种方法就显得很不经济。有机锡和有机铅试剂在 1, 4-加成合成前列腺素上均有较高的产率, 但有机锡试剂毒性高, 而有机铅试剂价格昂贵, 因此限制了其在生产中的应用。近十几年来, 有机锌作为亲电试剂在有机合成中已得到了广泛应用。科学家在研究有机锌试剂的亲电反应时, 有效地用有机锌试剂与 α, β 不饱和酮进行了 1, 4-加成反应^[6, 7]。Lipshutz^[8] 用有机锌试剂与 (R)-4-烷氧基-2-环戊烯酮进行 1, 4-加成反应, 得到了立体选择性产物, 其反应式为:



为了寻找合成前列腺素类化合物的更好方法, 本试验根据前人^[8]用有机锌试剂进行 1, 4-加成反应的经验, 利用 ω -侧链的锌试剂与取代的环戊烯酮中间体进行 1, 4-加成反应, 成功地合成了前列腺素 E_1 甲酯化合物, 现将结果报道如下。

1 试验部分

1.1 仪器与试剂

供试仪器为 EQU NOX55 红外光谱仪、NOVA-400 核磁共振仪和 HP5973 质谱仪。甲基锂和二甲基锌分别由 Mitsunaka 和 Nakarai 公司进口, 其余试剂均为国产分析纯。

1.2 用有机锌试剂制备前列腺素 E₁ 甲酯

1.2.1 2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮的制备 参照文献[1]的方法进行。

1.2.2 反-1-碘-3-三甲硅氧基-1-辛烯的制备 参照文献[2,9]的方法进行。

1.2.3 丁基锂的制备^[10] 在氮气保护下,向装有搅拌器、温度计和滴液漏斗的 250 mL 三口烧瓶中加入 100 mL 无水乙醚和 4.3 g (0.62 mol) 锂丝,将其冷却到 -15℃ 后,边搅拌边滴加 3 mL 由 3.4 g (27 mL, 0.25 mol) 溴代正丁烷和 50 mL 无水乙醚组成的混合溶液。反应液变混浊表明反应开始,同时锂浮于液面并出现光泽。保持反应液温度为 -15℃ ~ -10℃,在约 40 min 内将其余溴代正丁烷的乙醚溶液滴入。滴加完毕后,让反应液升温到 0~10℃,继续搅拌 2 h,停止反应。在氮气保护下过滤得正丁基锂溶液,用滴定法测定其浓度为 1.45 mol/L。

1.2.4 有机锌试剂的 1,4-加成反应 在氩气保护下,向 250 mL 三口烧瓶中加入 6.9 mL (10 mmol) 1.45 mol/L 的正丁基锂乙醚溶液和 15 mL 无水乙

* [收稿日期] 2003-10-20

马养民(1963-),男,陕西乾县人,副研究员,博士,主要从事有机合成和植物化学研究。

醚。搅拌的同时,用液氮和异丙醇冷却到 -80°C ,然后加入 1.16 g (1.5 mL , 10 mmol) 四甲基乙二胺,在此温度下搅拌 15 min ,再滴加 3.26 g (10 mmol) 反-1-碘-3-三甲硅氧基-1-辛烯的 8 mL 无水乙醚溶液,约 20 min 加完,搅拌 1.5 h 。再滴加 1.25 mol/L 的 Me_2Zn 正己烷溶液 8 mL (10 mmol),约 10 min 加完,继续搅拌 10 min ,然后再将 2.6 g (8 mmol) 2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮和 20 mL 无水四氢呋喃溶液慢慢加入,约需 1 h 加完,继续搅拌 1.5 h ,TLC检查。反应完成后,在 -80°C 加入 10 mL 饱和 NH_4Cl 水溶液(水:浓氨水(体积比)= $9:1$)终止反应。将反应混合物倒入 140 mL 饱和 NH_4Cl 水溶液(水:浓氨水(体积比)= $9:1$)中,用 250 mL 乙醚萃取,分出醚层,水相再用乙醚萃取2次($100\text{ mL} \times 2$),合并乙醚萃取液,用 NaCl 水溶液洗涤($100\text{ mL} \times 2$),无水硫酸钠干燥。除尽溶剂,用硅胶($0.15\sim 0.11\text{ mm}$)柱层析,分别用体积比 $95:5$, $9:1$ 和 $8:2$ 的石油醚:乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱,收集 $R_f=0.46$ (硅胶 GF_{254} ,展开剂为体积比 $=8:2$ 的石油醚:乙酸乙酯溶液)的组分得淡黄色液体 2.24 g ,产率为 53.44% 。经TLC和HPLC分析,其为单组分。

1.2.5 氰化亚铜作用下锌试剂的1,4-加成反应 在氩气保护下,向 250 mL 三口烧瓶中加入 6.9 mL (10 mmol) 1.45 mol/L 的正丁基锂乙醚溶液和 15 mL 无水乙醚,搅拌的同时用液氮和异丙醇冷却到 -80°C ,然后加入 1.16 g (1.5 mL , 10 mmol) 四甲基乙二胺,在此温度下搅拌 15 min ,再滴加 3.26 g (10 mmol) 反-1-碘-3-三甲硅氧基-1-辛烯的 8 mL 无水乙醚溶液,约 20 min 加完,搅拌 1.5 h ,即生成了反-3-三甲硅氧基-1-辛烯锂。氩气保护下,在另一个 250 mL 三口烧瓶中加入 45 mg CuCN (0.5 mmol)和 4 mL 无水四氢呋喃,将其冷却到 -80°C ,搅拌下,滴加 8.0 mL (10 mmol) Me_2Zn 的正己烷溶液(1.25 mol/L),加完后,再慢慢滴加浓度为 1.4 mol/L 的甲基锂乙醚溶液 10 mL (14 mmol),搅拌 10 min 。让反应液温度升高到 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$,继续搅拌 10 min ,当反应液变清亮后再冷却到 -80°C ,然后将上述制备好的烯基锂溶液慢慢加入。搅拌 10 min ,再加入 2.6 g (8 mmol) 2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮和 20 mL 干燥的四氢呋喃溶液,约需 1.5 h ,加完后,继续搅拌 1.5 h ,TLC检查。反应完成后,可得淡黄色液体 2.73 g ,产率 65.12% 。经TLC和HPLC分析,其为单组分。

1.2.6 水解反应 将 2.73 g (5.21 mmol)的上述加成产物溶于 24 mL 四氢呋喃中,置于 250 mL 三口烧瓶中,再加入 48 mL 冰乙酸、 10 mL 甲醇和 24 mL 水, $45\sim 50^{\circ}\text{C}$ 水解 6 h ,TLC检查,原料点消失,说明水解完全。将反应液倾入盛有 45 mL 氯仿的分液漏斗中,摇匀,分出氯仿层,水相用氯仿萃取3次,合并氯仿溶液,用水和 50 g/L NaHCO_3 水溶液各洗2次,再水洗2次,无水硫酸钠干燥。除尽溶剂,将残余物进行硅胶($0.15\sim 0.11\text{ mm}$)柱层析,分别用体积比 $9:1$, $8:2$ 和 $7:3$ 的石油醚:乙酸乙酯溶液进行梯度洗脱,收集 $R_f=0.30$ (硅胶 GF_{254} ,石油醚:乙酸乙酯体积比= $7:3$)的组分得 1.71 g 淡黄色液体,产率 89.19% 。经TLC和HPLC分析,其为单组分。

2 结果与讨论

ω -侧链的锌试剂与2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮进行1,4-加成反应的产物,同其格氏试剂与2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮进行1,4-加成反应制备的 PGE_1 甲酯的红外光谱图完全一致,说明利用锌试剂能够通过1,4-加成反应来制备前列腺素E类化合物。最初本试验按照有机锌试剂和 α,β -不饱和酮反应的条件,来让反-3-三甲硅氧基-1-辛烯锂在二甲基锌作用下和2-(6-甲氧羰己基)-4-(2-四氢吡喃氧基)-环戊-2-烯酮进行1,4-加成反应,得到的加成物产率和格氏试剂加成物产率相近。于是又在少量氰化亚铜存在下对这个锌试剂加成反应进行了试验,其产率得到了改善,提高了约 12% 。这可能是氰化亚铜先和烯基锂作用生成有机铜试剂,再转化成烯基锌试剂。有机铜试剂在烯基锂和烯基锌的转化过程中起了一个桥梁作用。其反应历程如图1所示。

为了确证锌试剂1,4-加成反应所制备的是前列腺素E₁甲酯,特进行了IR, $^1\text{H-NMR}$ 和EIMS分析。分析结果显示,IR(KBr压片): $3404.4(\nu_{\text{OH}})$, 1737.0 (酮羰基伸缩振动吸收), 1706.3 (酯羰基伸缩振动吸收), $1586.7(\nu_{\text{C}=\text{C}})$, $1175.3(\nu_{\text{C}-\text{O}})$, 973 (反式双键) cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (溶剂 CDCl_3 ,内标TMS) δ $0.89(3\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_3)$, $1.25\sim 1.65(21\text{H}, \text{m})$, $1.80(1\text{H}, \text{宽的单峰}, 15\text{位}-\text{OH})$, $2.0\sim 2.1(1\text{H}, \text{m}, 8\text{位碳H})$, $2.285\sim 2.322(2\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_2\text{COOMe})$, $3.242(1\text{H}, \text{s}, 11\text{位}-\text{OH})$, $3.62(3\text{H}, \text{s}, -\text{CO}_2\text{CH}_3)$, $4.099\sim 4.113(2\text{H}, 11\text{和}15\text{位}>\text{CH}-\text{O})$, $5.602\sim 5.614(2\text{H}, \text{m}, \text{烯氢})$ 。MS(m/z): $350(\text{M}-\text{H}_2\text{O})$, 319 , 301 , 279 , 247

(基峰), 208, 190。这些结果表明, 其波谱数据和前列腺素 E₁ 甲酯的结构完全一致。

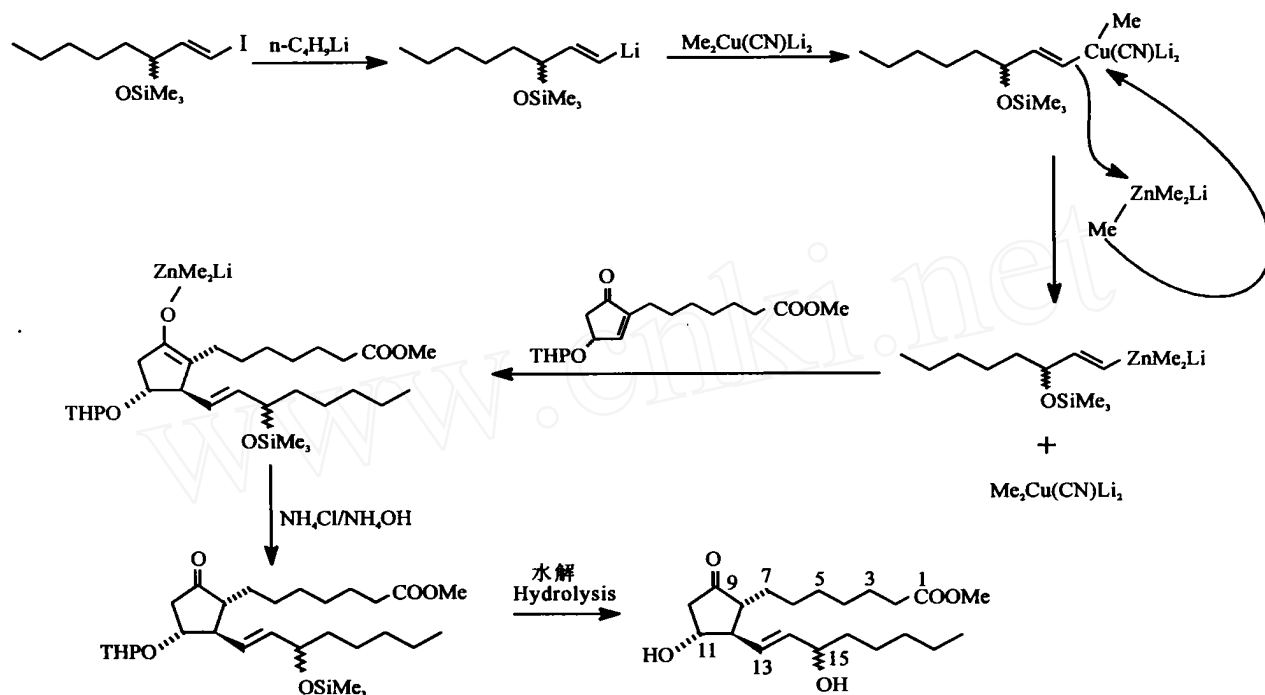


图 1 1,4-加成反应历程

Fig 1 The course of 1,4-addition reaction

[参考文献]

- [1] 前列腺素研究小组 外消旋前列腺素 E₁ 和 F_{1α} 甲酯的合成[J]. 化学学报, 1978, 36(2): 155- 158
- [2] Klugew A F, Untch K G, Fried J H. Synthesis of prostaglandin models and prostglandin by conjugate addition of a functionalized organocopper reagent[J]. J Am Chem Soc, 1972, 94(22): 7827- 7832
- [3] Behling J R, Babiak K A, Ng J S, et al In situ cuprate formation via transmetalation between vinylstannanes and higher order cyanocuprates[J]. J Am Chem Soc, 1988, 110(8): 2641- 2643
- [4] Yoshida Y, Ono N, Sato F, et al Radical addition reactions to allylstannanes having substituents at C-1. Highly efficient synthesis of enantiomerically pure α-alkylcyclopentenones, the key component for synthesis of prostaglandins by the two-component coupling process [J]. J Org Chem, 1994, 59(21): 6153- 6155
- [5] Lipshutz B H, Ellsworth E. Hydrozirconation-transmetalation. A mild, direct route to higher order vinylic cuprates from monosubstituted acetylenes[J]. J Am Chem Soc, 1990, 112(20): 7440- 7441
- [6] Lipshutz B H, Wood M R. Cyanocuprate-catalyzed 1,4-additions of vinylic zirconocenes using a zincate as an organolithium "shuttle". A new and potentially practical approach to 3-component couplings[J]. J Am Chem Soc, 1993, 115(26): 12625- 12626
- [7] Morrita Y, Suzuki M, Noyori R. An organozinc aid in alkylation and acylation of lithium enolates[J]. J Org Chem, 1989, 54(8): 1785- 1787.
- [8] Lipshutz B H, Wood M R. A practical, general three-component coupling approach to prostaglandin and non-prostaglandin-related skeletal[J]. J Am Chem Soc, 1994, 116(26): 11689- 11702
- [9] Chen S M, Grudzinskas C V. Prostaglandins and congeners 27. Synthesis of biologically active 16-halomethyl derivatives of 15-deoxy-16-hydroxyprostaglandin E₂[J]. J Org Chem, 1980, 45(12): 2278- 2282
- [10] 黄润秋, 王惠林, 周 嘉 有机中间体制备[M]. 北京: 化学工业出版社, 1997. 214

(下转第 122 页)

- [33] Kelly R W, Newnam J P. Estimation of gestational age in Merino ewes by ultrasound measurement of fetal head size[J]. Aust J Agri Res, 1989, 40: 1293- 1299
- [34] 李满玉, 陈兆英, 朱玉璋. 超声断层扫描对湖羊胚胎——胎儿发育的研究[J]. 中国兽医杂志, 2000, 26(1): 16- 18
- [35] Moreno J C, Chavez C S, Bickhard T K. Fetal heart rate and real-time ultrasonic fetometry for determination of fetal age in sheep[J]. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 1996, 103(11): 478- 480
- [36] 李跃民. 应用B 超诊断绵羊妊娠阶段[J]. 中国兽医杂志, 1994, 20(2): 20
- [37] 陈兆英, 论士春, 向建洲, 等. 超声断层扫描诊断绵羊早期妊娠的研究[J]. 中国兽医科技, 1996, 26(2): 12- 15
- [38] Coubrough C A, Castell M C. Fetal sex determination by ultrasonically locating the genital tubercle in ewes[J]. Theriogenology, 1998, 50: 263- 267.

Progress in research on detecting gestation in sheep using real-time B-mode ultrasonic scanner

ZHANG Yi-hua, DOU Zhong-ying

(College of Animal Science and Technology, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: The review discusses diagnosing pregnancy, determining fetal numbers, estimating gestational age, detecting fetal development and indentifying fetal sex as well as using real-time B-mode ultrasonic scanner to detect the uterus only in goats and sheep. It is shown that real-time B-mode ultrasonic scanning is the quickest, safest, clearest and most effective method of detecting gestation in goats and sheep at present. In addition, the results of transabdominal and transrectal scanning for detecting gestation in goats and sheep are compared and summed. It is shown that 50- 100 d after mating is the best time for transabdominal and 30- 50 d for transrectal.

Key words: real-time B-mode ultrasonic scanner; sheep; detecting gestation

(上接第 116 页)

Synthesis of prostaglandin E₁ derivatives by 1, 4-addition of an organozinc reagent

MA Yang-min, FU Jian-xi

(College of Life Sciences, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Preparation of prostaglandin E₁ methyl ester was accomplished by 1, 4-addition reaction of organozinc reagent made from 1-iodo-3-trimethysiloxy-1-octene with 2-(6-methoxycarbonylhexyl)-4-(2-tetrahydro-pyran-2-yl)-2-cyclopentenone. It indicates it is possible that prostaglandin E compounds could be synthesized with 1, 4-addition reaction of organozinc agent. Under catalysis of CuCN, the yield could increase 12% in the 1, 4-addition reaction.

Key words: organozinc; 1, 4-addition reaction; prostaglandin E₁ methyl ester; organic synthesis