前列腺素类化合物的高效不对称合成新方法

徐明华

南方科技大学化学系/深圳格拉布斯研究院, 深圳 518055

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

A new efficient method for asymmetric synthesis of prostaglandins

Ming-Hua Xu

Department of Chemistry and Shenzhen Grubbs Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2021-0497

前列腺素(prostaglandin, PG)是一类广泛存在于体内的自体活性物质,介导体内多种生理功能。1934年, von Euler^[1]首次发现了前列腺素,当时认为此物质可能是由前列腺所分泌,因此命名为前列腺素。1957年Bergström与Samuelsson^[2]分离出两种前列腺素纯品(PGF₁和PGF_{2α}),并在后续研究中阐明了前列腺素的结构和代谢过程。20世纪60年代出现前列腺素药物的研究高潮。1982年, Sune Bergström、Bengt Samuelsson和John Vane三位科学家因在前列腺素及有关生物活性物质的研究方面的卓越贡献共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

前列腺素在体内由花生四烯酸所合成,结构为由一个五元环和两条侧链构成的饱和脂肪酸,对内分泌、生殖、消化、血液、呼吸、心血管、泌尿和神经系统均有作用。目前,在世界范围内有超过20种前列腺素类上市药物。由于前列腺素类化合物独特的结构和广泛的生物活性,发展前列腺素的高效合成方法具有非常重要的意义。在过去的50多年间,前列腺素一直是合成化学家的重要目标分子。PGF_{2α}是前列腺素家族中最复杂的化合物,其核心结构为具有四个连续手性中心的环戊烷骨架和两个侧链(图1(a))。1964年, Corey等人^[3]首次实现了PGF_{2α}的全合成,随后,众多著名的有机化学家如Woodward、Stork、Noyori、Danishefsky、Aggarwal、Baran、Grubbs等也在前列腺素的合成方面做出了许多重要的研究工作。尽管前列腺素的合成取得了重要进展,已经开发了多条合成路线,但是,目前前列腺素类药物的工业合成仍然主要依赖Corey内酯(10)。Corey内酯可以从环戊二烯9出发经过9步合成得到,从Corey内酯出发仍需要多步反应才能够得到前列腺素,有些前列腺素分子甚至需要超过10步来合成(图1(b))。南方科技大学张绪穆、陈根强研究团队^[4]在前列腺素的合成研究中取得了突破性进展,开发了一种全新的简

洁、高效合成方法,以简单易得的β-酮酰胺11为原料,经4步反应可以构建关键中间体15,再仅需2步转化就可以高效合成PGF_{2α}(1),该成果于2021年5月27日在线发表于*Nature Chemistry*。

前列腺素不对称合成中的主要难点在于其核心环戊烷骨架中四个连续手性中心的精准构建以及两个侧链的高效引入。2000年,张绪穆课题组^[5,6]报道了首例铑催化的1,6-烯炔的环异构化反应,可以实现手性五元环化合物的高效构建,对于大多数底物,采用常见的2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP)作为手性配体,该反应就可以获得非常高的对映选择性。

他们设想以铑催化的不对称烯炔环异构化反应为关键步骤构建手性环戊烷骨架,进而实现前列腺素PGF_{2α}的不对称合成。对前列腺素PGF_{2α}进行了逆合成分析(图1(c)),发现目标化合物PGF_{2α}(1)可以通过关键中间体15,经过烯炔交叉复分解反应和Wittig反应合成得到,而关键中间体15则可以通过1,6-烯炔底物13的不对称环异构化反应再经还原得到,1,6-烯炔底物13可以通过化合物12和化合物18的锂盐加成反应合成得到,化合物12则可以通过简单易得的β-酮酰胺11的不对称氢化和现场硅基保护得到。

基于上述逆合成分析,他们以β-酮酰胺11为起始原料,对前列腺素PGF_{2α}的合成进行了探索(图2)。采用张绪穆课题组^[7]前期自主开发的f-amphox(L1)为手性配体,β-酮酰胺11在铱催化下羰基被对映选择性还原并以70%的收率和94% ee得到化合物12,12中的Weinreb酰胺在锂试剂作用下可以顺利转化为1,6-烯炔化合物13。以铑为催化剂以及(S)-BINAP为手性配体,1,6-烯炔化合物13发生不对称烯炔环异构化反应,能够以85%的收率、98%的对映选择性和>20/1的非对映选择性

(a) Representative examples of PGs and related drugs

(b) Corey's synthesis of $\text{PGF}_{2\alpha}$

(c) Retrosynthetic analysis of $\text{PGF}_{2\alpha}$

图1 (网络版彩色)前列腺素的结构及其合成方法

Figure 1 (Color online) Structure of prostaglandins and their synthetic methods

得到化合物14。化合物14经过还原后，通过后处理方式的改变可以选择性地得到关键中间体15或16。

关键中间体15在Hoveyda-Grubbs二代催化剂的作用下可以和手性醇中间体19发生交叉复分解反应顺利得到化合物17，化合物17再经过一步经典的Wittig反应就可以以15%的总收率顺利得到前列腺素 $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1)。采用类似的合成路线，拉坦前列素(latanoprost, 3)、卡波前列素(carboprost, 5)和氯前列烯醇(cloprostenol, 20)也能够分别以5.7%、23%以及19%的总

收率合成得到(图3(a))。值得一提的是，fluprostenol(21)可以以27%的总收率和23 g的规模合成得到(图3(b))。

张绪穆、陈根强研究团队设计了不同于Corey内酯的新的手性环戊烷中间体，发展了一个可以简洁、高效合成前列腺素类化合物的新方法。从简单易得的 β -酮酰胺出发，以他们课题组自主发展的铱催化的不对称酮还原和铑催化的不对称烯炔环异构化为关键步骤，仅4步反应就可以实现手性环戊烷中间体15和16的高效高选择性构建，再经两步反应就可

图 2 (网络版彩色) 前列腺素关键中间体15和16的高效不对称合成

Figure 2 (Color online) Efficient asymmetric synthesis of two key intermediates 15 and 16

(a) Completion of the total synthesis of $\text{PGF}_{2\alpha}$, latanoprost, carboprost, and cloprostenol

(b) Total synthesis of fluprostenol and travoprost

图 3 (网络版彩色) 前列腺素类化合物的最终合成

Figure 3 (Color online) Completion of the total synthesis of prostaglandins

以合成得到一系列前列腺素化合物; 而且通过关键中间体**16**, 能够以大于20 g的规模合成得到氟前列醇(fluoprostenol, **21**).

该研究极大地提高了前列腺素化合物的合成效率, 对前列腺素药物研究具有重要意义.

参考文献

- 1 v. Euler U S. Information of the pharmacological effects from native secretion and extracts of male accessorygander anderoid glands. Arch Exp Pathol Pharmacol, 1934, 175: 78–84
- 2 Bergström S, Sjövall J. The isolation of prostaglandin. Acta Chem Scand, 1957, 11: 1086
- 3 Corey E J, Weinshenker N M, Schaaf T K, et al. Stereo-controlled synthesis of dl-prostaglandins F_{2α} and E₂. J Am Chem Soc, 1969, 91: 5675–5677
- 4 Zhang F, Zeng J, Gao M G, et al. Concise, scalable and enantioselective total synthesis of prostaglandins. Nat Chem, 2021, 13: 692–697
- 5 Cao P, Wang B, Zhang X. Rh-catalyzed enyne cycloisomerization. J Am Chem Soc, 2000, 122: 6490–6491
- 6 Cao P, Zhang X. The first highly enantioselective Rh-catalyzed enyne cycloisomerization. Angew Chem Int Ed, 2000, 39: 4104–4106
- 7 Wu W, Liu S, Duan M, et al. Iridium catalysts with f-amphox ligands: Asymmetric hydrogenation of simple ketones. Org Lett, 2016, 18: 2938–2941