

重庆市自然科学基金面上项目自评估报告

一、项目概述

项目名称：Plakortide 家族相关过氧天然产物的不对称合成研究；**立项编号：**cstc2017jcyjAX0375；**项目负责人：**胡琳；**承担单位：**重庆大学药学院

Plakortide 家族及其相似结构的天然产物是一类有着显著生物活性的过氧化物分子（图 1）。它们通常表现出较强的抗疟、抗癌、抗病毒、抗真菌等作用，比如，天然产物 haterumadioxin B 对 P388 鼠细胞的 IC₅₀ 值达到 5.5 nM/mL。目前，这类过氧天然产物主要从海洋中分离得到，天然来源较有限，并且通常分离出的量较少，因而限制了这类化合物后续生物学活性的深入研究。鉴于此，开展这类过氧天然产物及类似物的人工合成将有助于克服这些不足。事实上，当前文献中关于 plakortide 家族及相似结构天然产物分子的合成研究极少，迄今为止仅有两例全合成报道，并且合成路线均较冗长 (>20 步)。因此，发展一条简洁高效的通用合成路线，特别是对称合成的路线，来实现这类化合物多样性的合成将具有重要的科学研究价值。

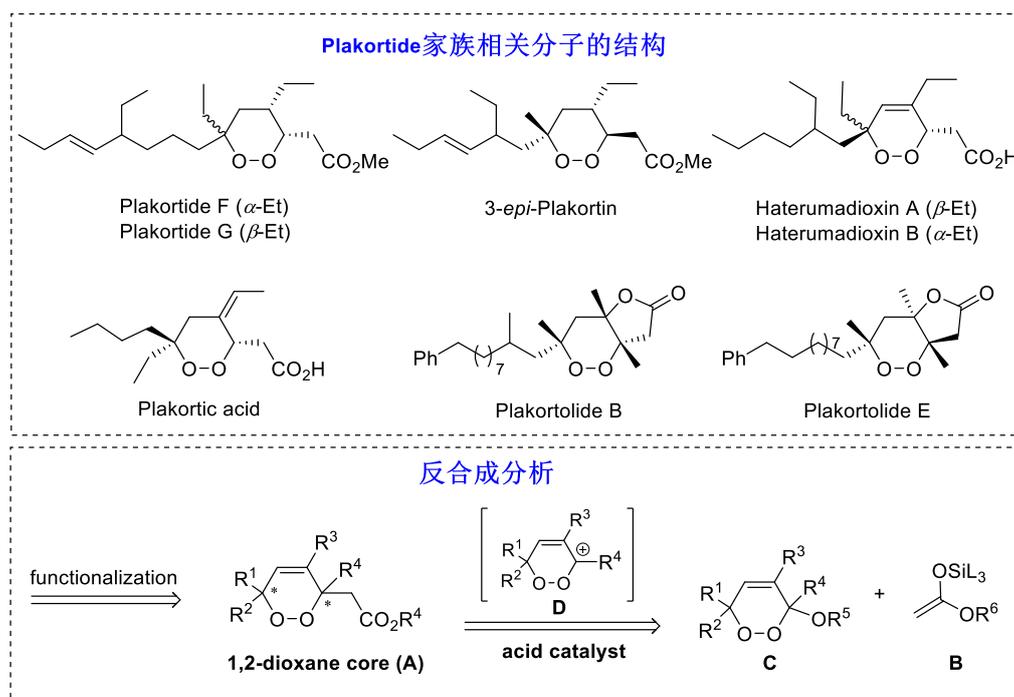


图 1. Plakortide 家族相关分子的结构及反合成分析

不难看出，plakortide 家族及相似结构的天然产物分子均含有一个多手性中心的 1,2-dioxane 六元环核心骨架，因此，如何高效构建手性 1,2-dioxane 环结构将是本项目研究需要解决的一个关键科学问题。我们认为环状过氧缩酮化合物 C 在强酸催化剂活化下，可形成高活性过氧碳正离子（peroxycarbenium）中间体 D（图 1）。如果催化剂为手性磷酸，该中间体则会与磷酸根形成手性离子对，引导硅基烯酮缩醛亲核试剂 B 与之发生不对称加成反应，从而实现 1,2-dioxane 核心骨架 A 的不对称合成。该策略可以一步高效地构建 1,2-dioxane 核心骨架，大大提高了合成效率；并且骨架上的 R¹、R²、R³、R⁴ 等基团可灵活替换，通过后续环内双键立体选择性的还原、内酯化等转化后，可用于 plakortide 家族相关分子及类似物的多样性不对称合成。

二、项目研究进程与主要工作

依照设计思路，项目主要围绕以下几个方面开展了探索性研究：（1）探索基于 Lewis 和 Brønsted 酸，包括手性 Lewis 酸和手性磷酸，催化硅基烯酮缩醛与环状过氧碳正离子中间体的加成和不对称加成反应，发展构建 1,2-dioxane 核心骨架的新方法；（2）运用新发展的反应合成目标天然产物及类似物，为后续生物学活性研究奠定基础。

（1）1,2-dioxane 核心骨架的合成新方法研究

为了验证基于环状过氧碳正离子中间体构建 1,2-dioxane 核心骨架设想的可行性，我们首先选择了苯基取代的环状过氧缩酮化合物 **3** 为模型底物来探索关键的加成反应。我们以易得的不饱和酮 **1** 为原料，通过光氧化反应引入过氧键得到半缩酮中间体 **2**，然后在对甲苯磺酸的催化下，化合物 **2** 分别与甲醇、异丙醇、三氟乙醇以及乙二醇单甲醚发生缩酮化反应，以两步较好的总产率制备得到了具有不同离去基团结构的六元环过氧缩酮底物 **3a-d**（图 2）。

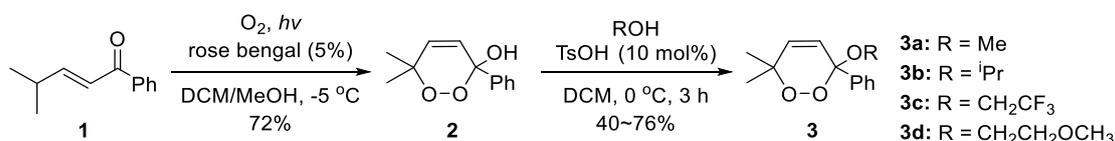
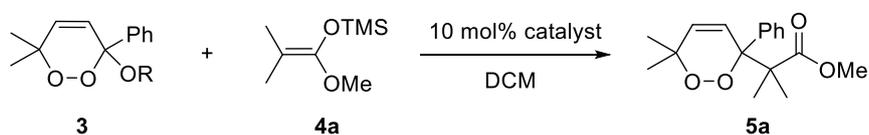


图 2. 化合物 **3** 的合成

随后，我们考查了过氧缩酮化合物 **3a-d** 在不同酸催化剂条件下与硅基烯酮

缩醛 **4a** 的加成反应。我们发现过氧缩酮中 OR 基团离去能力对反应有重要影响（表 1）。在 10 mol% 强 Lewis 酸三氟甲磺酸钪催化条件下，底物 **3a-c** 与 **4a** 基本不发生反应，反应转化率低（entry 1-3）。当使用配位能力较强的乙二醇单甲醚时，两个底物在室温下很快完全转化，反应能以 50% 左右的产率得到加成产物 **5a**；降低温度到 0 °C，能将产率提高到 74%（entry 4-6）。对其它 Lewis 酸进一步筛选后，发现还是三氟甲磺酸钪的反应结果最好表（entry 5-10）。另外，我们也尝试了不同 Bronsted 酸对该反应的影响，发现使用 10 mol% 催化量的三氟甲磺酸为催化剂时，反应也能顺利进行，以 56% 的产率得到产物 **5a**（entry 12）。这些实验结果表明，我们设计的基于过氧碳正离子的加成反应来构建 1,2-dioxane 核心骨架的方法是完全可行的。更重要的是，上述 Lewis 酸和 Bronsted 酸催化条件也为发展手性 Lewis 酸或 Bronsted 酸催化的不对称加成反应提供了实验基础与依据。

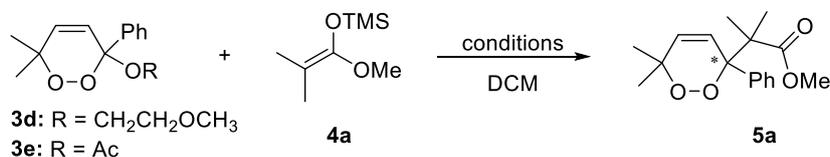


Entry	Substrate	Catalyst	Temperature	Time (h)	Yield (%)
1	3a	Sc(OTf) ₃	rt	12	< 10
2	3b	Sc(OTf) ₃	rt	12	< 10
3	3c	Sc(OTf) ₃	rt	12	< 10
4	3d	Sc(OTf) ₃	rt	3	50
5	3d	Sc(OTf) ₃	0 °C	16	74
6	3d	Sc(OTf) ₃	-20 °C	24	< 10
7	3d	Zn(OTf) ₂	0 °C	3	42
8	3d	Y(OTf) ₃	0 °C	3	47
9	3d	Cu(OTf) ₂	0 °C	12	23
10	3d	Cu(OAc) ₂	0 °C	24	< 10
11	3d	TsOH	0 °C	12	< 10
12	3d	CF ₃ CO ₂ H	0 °C	3	56

表 1. 过氧缩酮化合物 **3** 与 **4a** 之间的催化反应条件筛选

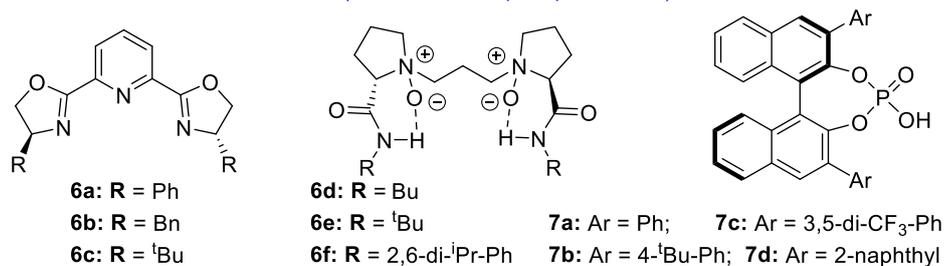
取得了上述研究进展后，我们进一步探索了不对称催化反应以用于手性 1,2-dioxane 核心骨架的合成。我们分别从手性 Lewis 酸和手性磷酸两大类催化着手研究。为此，我们首先合成了 PYBOX 和冯小明院士的双氮氧结构为代表的手

性配体化合物 **6a-f** (表 2)。同样, 在三氟甲磺酸钪催化下, 两类手性配体顺利催化了 **3d** 与 **4a** 之间的反应, 并能以良好的产率得到产物 **5a**。但遗憾地是, 尽管我们尝试了很多反应条件, 两种手性配体均未能实现反应的不对称诱导, 所得产物 **5a** 基本上为消旋化合物 (ee < 10%, entry 1-7)。



Condition A: (10 mol% Sc(OTf)₃, 10 mol% chiral ligand)

Condition B: (10 mol% chiral phosphoric acid)



Entry	Substrate	Conditions	T (°C)	Conversion (%)	ee (%)
1	3d	A, 6a	rt	100	<10
2	3d	A, 6b	rt	100	<10
3	3d	A, 6c	rt	100	<10
4	3d	A, 6d	rt	90	<10
5	3d	A, 6e	rt	90	<10
6	3d	A, 6f	rt	90	<10
7	3d	A, 6f	-20	90	<10
8	3d	B, 7a	rt	<10	--
9	3d	B, 7c	rt	<10	--
10	3e	B, 7a	rt	80	18
11	3e	B, 7b	rt	80	24
12	3e	B, 7c	rt	100	31
13	3e	B, 7d	rt	80	13
14	3e	B, 7c	0	90	35
15	3e	B, 7c	-20	<10	--

表 2. 手性 Lewis 酸和手性磷酸催化的不对称反应条件优化

由于手性 Lewis 酸的不对称催化未能成功, 我们随即转向了以手性磷酸为代表的 Bronsted 酸催化反应的研究。我们发现之前反应活性较好的过氧缩醛底物 **3d** 在弱酸性的手性磷酸下基本上不与 **4a** 发生反应 (entry 8-9)。当尝试离去能力较高的醋酸根底物 **3e** 时, 我们发现手性磷酸 **7a-d** 均能催化加成反应, 以较好的

产率得到产物 **5a**，更重要的是，手性磷酸催化剂对反应展现出了一定的不对称诱导效应 (entry 10-15)。我们继续筛选了一些其它手性磷酸催化剂，目前反应最高能获得 35% 的 ee 值。这些结果初步解决了本项目的一个关键科学问题，即手性磷酸确能活化过氧缩酮化合物形成手性过氧碳正离子对中间体，并引导硅基烯酮缩醛类亲核试剂进行不对称加成反应，生成 1,2-dioxane 核心骨架的手性 β -过氧基酯化合物。

(2) plakortide 家族天然产物类似物的合成

在初步实现第一个研究目标后，我们接着探索了反应的适用范围，合成一定数量的 plakortide 家族天然产物类似物。首先，在上述 Lewis 酸催化条件下，多种类型的硅基烯酮缩醛 **4a-f**，均能与过氧缩酮化合物 **3d** 顺利发生加成反应，得到不同取代基结构的 1,2-dioxane 产物 (图 3)，包括含有两个相邻手性中心，特别是两个相邻季碳手性中心的六元环过氧产物 **5a-d**。该 β -过氧基酯结构存在于大量过氧天然产物中。此外，该催化反应也可用于合成含 β -过氧基酮的六元环过氧产物 **5e**。值得一提的是，较低活性的烯丙基三甲基硅烷也能以 33% 产率实现加成反得到产物 **5f**。这写实验结果表明我们发展的反应可用于构建结构多样的 1,2-dioxane 核心骨架，实现了快捷构建 plakortide 家族天然产物类似物库的方法。

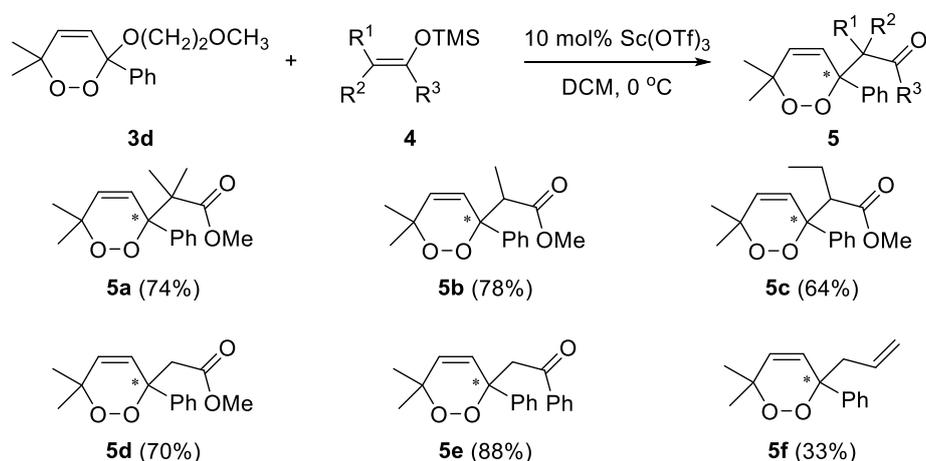


图 3. 结构多样的 1,2-dioxane 类似物的合成

随后，我们在上述手性磷酸催化的条件下，尝试合成一系列手性 1,2-dioxane 过氧化物 (图 4)。我们发现 2-甲基、2-苯基、2,2-二甲基取代的硅基烯酮缩醛亲核试剂同样均可与六元环的过氧缩醛发生不对称加成反应，从而可以合成得

到手性 **plakortide** 家族天然产物的类似物，这些产物目前最高可达 56% ee 值。另外，甲基取代的六元环过氧缩酮底物也能与硅基乙烯酮缩醛反应，合成得到的 2-烷基取代的手性 1,2-dioxane 化合物 **5g**。

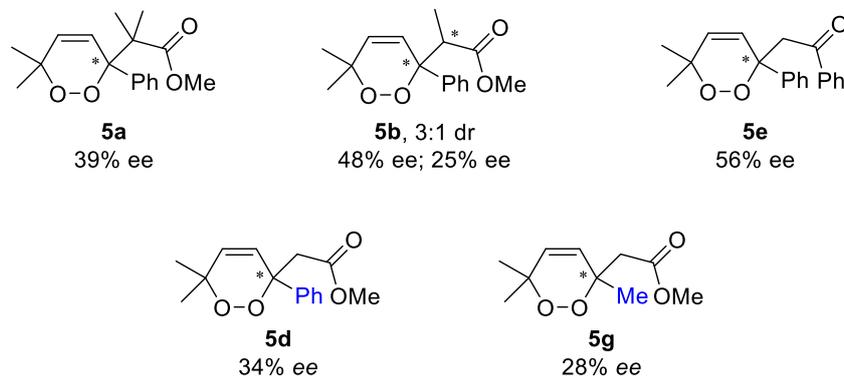


图 4. 手性 1,2-dioxane 类似物的合成

综上所述，本项目基本完成了预定的研究目标，实现了一步高效构建 **plakortide** 家族相关分子核心骨架的合成新方法。当然，项目研究中遇到了一些挑战性的难题还有待解决，比如 Lewis 酸这类催化剂的催化活性高，但我们目前还无法有效控制反应的立体选择性。另一方面，手性磷酸催化的条件虽然温和，但这类催化剂的活性较低，并且目前实现的反应 ee 值也不太高。这可能是由于手性磷酸的酸性偏低 ($\text{pK}_a \approx 4.0$, DMSO)，难以有效活化一些过氧缩醛底物，从而使影响了反应的产率和立体选择性。此外，手性磷酸的合成较繁琐，构建手性磷酸催化剂库较花费时间，影响了催化不对称过氧化反应的优化效率。项目研究还有待进一步发现更高效的手性磷酸酸催化剂，以提高各反应的转化率和 ee 值。

三、任务书指标完成情况及成效

本项目预定的研究目标包括：发展高效的合成方法实现 **plakortide** 家族相关过氧天然产物核心骨架 1,2-dioxane 的一步合成，并运用新发展的方法实现 1,2-dioxane 过氧天然产物及类似物的通用合成。项目执行期内，我们发展了基于过氧碳正离子活性中间体的催化不对称过氧化反应，发现手性磷酸可催化过氧缩酮类化合物与硅基烯酮缩醛类亲核试剂之间的加成反应，成功实现了一步高效合成 1,2-dioxane 核心骨架的催化不对称新方法。该方法具有较好的底物普适性，对六元环过氧缩酮及硅基烯酮缩醛两类化合物均有一定的结构变化容忍性，首次

制备了多类含有 1,2-dioxane 环的 β -过氧基羧酸酯、 β -过氧基酮类化合物，以及含有 α , β 双手性中心的 β -过氧基羧酸酯类化合物。特别是 α , β 为相邻季碳手性中心的化合物，这类 1,2-dioxane 类似物结构更加刚性，合成难度高，我们研究之前还未有任何成功的合成例子。重要的是，本项目合成得到的结构多样的 plakortide 家族天然产物分子的类似物具有潜在的药物化学应用价值，我们计划开展这些过氧化化合物的生物活性研究，以期发现具有独特治疗效果的先导物分子。

另外，本项目的重要考核指标是发表 SCI 研究论文 2 篇，申请发明专利 1 篇，培养高质量研究生 3 名。在本项目的资助下，我们已经发表了 2 篇 SCI 文章（1 篇一区自然指数期刊 *Organic Letters*；1 篇三区文章 *Asian Journal of Organic Chemistry*），另外还有 1 篇一区文章正在审稿；申请了 1 项发明专利（申请号：2019111819616）；培养了 2 名博士，4 名硕士，完成了项目任务书的考核要求。

四、项目创新点和取得的突破

过氧化化合物是一类含有高活性 O-O 化学键的分子，如何可靠地构建这类分子一直是合成化学中的难题。当前文献中有关手性过氧化化合物的合成方法学比较有限，已有方法主要是通过手性原料经多步转化得到，因而效率较低，且难以应用于复杂过氧天然产物的合成。特别是在合成上较理想的催化不对称的过氧化方法极少。本项目创新性地提出围绕亲电性的过氧碳正离子中间体来构建过氧键的合成策略，利用手性磷酸催化剂活化易得的缩酮化合物与多类型亲核试剂发生不对称加成反应，从而实现了手性过氧化化合物合成的新方法。该方法反应条件温和，解决了当前手性过氧化化合物合成中的一些难题。另外，本项目将合成方法学与天然产物的合成结合起来，实现了具有重要药物研究价值的 plakortide 家族天然产物结构类似物的首次合成。

五、需要重点说明的内容或其他需要说明的内容

需要特别指出的是，在项目的研究过程中，我们还偶然发现过氧化化合物新的合成用途。我们发现在温和的碱性条件下（如，KOH, Cs₂CO₃），过氧化化合物可与乙酰乙酯反应生成醚类化合物。传统方法中，醚类化合物中的 C-O 键主要是通过亲核性的氧原子与亲电性的碳原子之间反应构建。相反，我们新发现的反应则是利用亲核性的碳原子与亲电性的氧原子构建 C-O 键，因而在成键方式上与

传统方法有本质的不同，即我们新发现的反应为极性反转的方法构建 C-O 键。这种极性反转的成键方法能为醚类化合物的合成提供新颖的制备方法。

基于此，我们对本项目的研究内容作了适当拓展延伸。具体上，我们设计并合成了新型的双功能过氧化物试剂，使其同时具备亲电性碳和亲电性氧的反应活性。在 KOH 或 Cs₂CO₃ 的碱性条件下，含有四个原子单元的该双功能合成子可与一个碳单元的亲核试剂（如，β-羰基酯、1,3-二羰基化合物、氰基乙酸乙酯、β-羰基磷酸酯、β-羰基亚砷等）发生串联的 C-C 和 C-O 键生成反应，即形式上的 [4+1] 环加成反应，实现了一步高产率构建四氢呋喃化合物的通用合成新方法。该工作发表于 *Organic Letters* (2019, 21, 5679)。工作发表后，辉瑞制药公司研究人员评价该工作为“简单的操作，独到的合成策略 (*Synfacts*, 2019, 15, 988)”。近期，我们进一步发掘了类似新型试剂的合成应用价值 (*Asian J. Org. Chem.* 2020, 9, 197)。