贝壳杉烷型二萜合成进展

杜明军^a 雷晓光^{*,a,b}^(a) 天津大学药物科学与技术学院 天津 300072)^(b) 北京大学化学与分子工程学院 北京 100871)

摘要 贝壳杉烷型二萜,特别是对映-贝壳杉烷型二萜是萜类天然产物家族中的主要组成部分.这类分子通常表现出抗菌、抗肿瘤、抗疟、抗病毒等多种重要生物活性.在分子结构上,这类四环二萜分子可以通过分子内氧化反应,切断反应以及重排反应,展现出复杂多样性.因此,对这类分子的全合成研究始终是国内外合成化学家的重点研究方向.根据这类分子的不同结构类型,分类阐述了近期国内外学者对此类分子的全合成研究.

关键词 二萜;对映-贝壳杉烷;全合成

Advanced in the Synthesis of Kaurane Diterpenoids

Du, Mingjun^a Lei, Xiaoguang^{*,a,b}^(a) School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)^(b) College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Kaurane, especially *ent*-kaurane diterpenoids are integral parts of terpenoid natural products, and possess various bioactivities, including antibacterial, antitumor, antimalarial and antiviral activities. Additionally, as a result of intramolecular oxidations, cleavages and rearrangements, the tetracyclic *ent*-kaurane also shows attractive structural diversity. Hence, the total syntheses of *ent*-kauranes have evoked a great deal of interest in the synthetic community. This review presents the recent advances in the synthesis of *ent*-kaurane and kauranediterpenoids.

Keywords diterpenoids; *ent*-kaurane; total synthesis

二萜类天然产物是萜类天然产物家族中重要组成成员.2006年,孙汉董等^[1]对分离自唇形科香茶菜属植物中的二萜类分子进行了综述,文中主要对二萜类分子的分类和生物活性进行了阐述.二萜类分子具有多种多样的生物学活性,这些生物学活性主要包括抗菌活性^[2]、抗肿瘤活性^[3]、抗病毒活性^[4]等.对映-贝壳杉烷是二萜类分子中的重要组成成员,其生物合成途径是通过香叶基香叶基焦磷酸(*geranylgeranyl diphosphate*, GGPP)的酶催化环化反应实现的^[5].

植物中的四环二萜类的生物合成最早是在植物激素赤霉素(*Gibberellins*)的研究过程中逐渐被探索的.目前人们普遍接受的生源合成途径是一个由 GGPP 开始的酶催化的分步环化过程.首先,GGPP 通过柯巴合成酶(*copalyl synthase*)的环化作用形成双环柯巴焦磷酸(*copalyl diphosphate*, CPP);CPP 在贝壳杉烯合酶(*kaurane synthase B*)的作用的催化下通过碳正离子环

化过程形成叔碳碳正离子中间体.随后,双键与叔碳碳正离子加成,形成仲碳正离子的贝叶烷型中间体,该中间体进一步转化形成对映二萜分子的前体——对映贝壳杉烯(*ent*-kaurene) (Scheme 1).

这类分子从结构上主要可以分为 C-20 位未被氧化的贝壳杉烷(如 *phyllocladene*)、C-20 位被氧化的贝壳杉烷(如 *neotripterifordin*)、6,7-位断裂的对映-贝壳杉烷(如 *enmein* 和 *15-desoxyeffusin*)、8,9-位断裂的对映-贝壳杉烷(如 *rabdoubrosanin*)、8,15-位或 15,16-位断裂的对映-贝壳杉烷(如 *rubescensins U* 和 *rubescensin S*)、7,20-位环化的对映-贝壳杉烷(如 *xerophilusin F*)、对映-贝壳杉烷二聚体(如 *isodopharicin F*)、其他类型的对映-贝壳杉烷(如 *maoecrystal V*)等多种类别.由于这类分子在生物活性和结构上的多样性,对这类分子的全合成研究引起了国内外合成化学家的广泛关注(图 1).

* E-mail: xglei@pku.edu.cn

Received September 21, 2015; revised October 22, 2015; published online October 26, 2015.

图式 1 对映贝壳杉烯的生物合成途径
Scheme 1 Biosynthesis route of ent-kaurene

图 1 多种结构的对映-贝壳杉
Figure 1 Diversity on the structures of ent-kauranes

本文将会对贝壳杉烷型,特别是对映-贝壳杉烷型二萜分子的相关合成工作进行综述。由于目前分离得到的7,20-位环化的对映-贝壳杉烷分子只有 xerophilusin F,而且还没有对其的全合成报道,所以本文综述的主要类别包括: (1) C-20 位未被氧化的贝壳杉烷, (2) C-20 位被氧化的贝壳杉烷, (3) 6,7-位断裂的对映-贝壳杉烷, (4) 8,9-位断裂的对映-贝壳杉烷, (5) 8,15-位或 15,16-位断裂的对映-贝壳杉烷, (6) 其他类型的对映贝壳杉烷。

1 C-20 位未被氧化的贝壳杉烷

C-20 位未被氧化的贝壳杉烷约占已知的二萜类天然产物的三分之一,这一类分子具有以下特点: (1) C-20 位总是一个孤立的甲基, (2) C-15 位通常被酮羰基或羟基官能团化, (3) 只有 C-5 位和 C-9 位从来不被官能团化。

1.1 Turner 组对(±)-phyllocladene 的合成

1966 年, Turner 小组^[6]完成了对(±)-phyllocladene 的立体专一性的全合成,这一工作在二萜的立体合理性合成史上具有里程碑式的意义。他们以 Cornforth-

Robinson 酮 **1** 为起始原料,经过双甲基化反应、羰基还原反应和催化加氢等反应合成化合物 **2**,再通过 Wolff-Kishner 还原反应脱除 C-3 位羟基和去芳构化反应得到环酮化合物 **3**。接下来,在 C-8 位引入烯丙基侧链时,他们首先在 C-13 位引入一个呋喃醛取代基,烯丙基化反应发生在阻碍较小的一侧形成化合物 **4**,然后,臭氧解和 Dieckmann 环化反应实现 C-8 位手性翻转。化合物 **6** 经过 Reformatsky 加成反应和 β -消除反应生成烯烃混合物 **7**,环酮结构 **8** 通过选择性的加氢反应和 Claisen 缩合反应而获得,再经过羰基 α 位甲酰化反应和羰基还原反应等得到烯醛 **9**,最后经过 Wolff-Kishner 条件得到 (±)-phyllocladene。在此合成策略中,通过臭氧解和 Claisen 缩合反应实现 C-8 位四级中心的构建,并通过 Claisen 缩合反应实现对 D 环的构建(Scheme 2)。

1.2 Ireland 组对(±)-phyllocladene 的形式全合成

Ireland 小组^[7]于 1966 年完成了(±)-phyllocladene 的形式全合成。他们报道了一个相对于 Turner 的合成更

Reagents and conditions: (a) (1) *t*-BuOK/*t*-BuOH, MeI, 65%; (2) LAH, Et₂O, 67%; (3) H₂, Pd/C, AcOH, 81%. (b) (1) CrO₃; (2) HI; (3) N₂H₄/KOH; (4) H₂, Raney Ni; (5) CrO₃. (c) (1) HCO-C₄H₉O/KOH, MeOH, 91%; (2) CH₂=CHCH₂Br/*t*-BuOK, benzene, 87%. (d) (1) O₃, ethyl acetate; (2) CrO₃, AcOH; (3) CH₂N₂. (e) (1) *t*-BuOK/*t*-BuOH; (2) HCl(conc.), AcOH; (3) CH₂N₂, 34%. (f) (1) CH₃CO₂CH₂Br, Zn, benzene, 57%; (2) NaOMe/MeOH. (g) (1) PtO₂, AcOH; (2) NaOH, MeOH/H₂O; (3) Ba(OH)₂, heat, 50%. (h) (1) NaH, HCOOEt, benzene; (2) 2-ethyl-2-methyl-1,3-dioxolane, *p*-TsOH, 33%; (3) LAH, Et₂O, then HCl, 54%. (i) N₂H₄/KOH

图式 2 Turner 小组的(±)-phyllocladene 全合成工作

Scheme 2 Turner's synthesis of (±)-phyllocladene

为经济的合成路线。在这条路线中,从烯酮 10 这一在合成中经常使用的中间体出发,经过一步甲基化反应和一步羰基脱除反应合成化合物 11,实现 A/B 环相对立体构型的构建,进一步发生 Birch 还原反应获得烯酮 12。接下来的氢化还原可以生成化合物 13A 和 13B 两个具有不同手性的醇,比例为 4:1。经过 Claisen 重排反应和氧化反应将化合物 14 转化为化合物 15,再将 C 环中的环内双键切断,经过 Claisen 缩合反应得到 Turner 合成过程中使用的中间体 6。之后使用 Turner 的方法经过相应转化得到(±)-phyllocladene。这一合成路线的亮点在于通过分子内 Claisen 重排反应构建 C-8 位的四级碳中心。虽然得到相反的相对立体构型,但可以通过臭氧解和 Claisen 缩合反应实现手性的翻转(Scheme 3)。

1.3 Fetizon 组对(±)-phyllocladene 的合成

Fetizon 小组^[8]于 1975 年通过一条简短的路线完成了对(±)-phyllocladene 的合成。他们从很常用的三环烯酮 16 出发,经过与联烯发生光催化的[2+2]环加成反应,实现立体选择性和区域选择性地合成四环二萜化合物 17,在酸的催化下,化合物 17 重排为化合物 18,虽然这步反应只有 50%的收率,但大大缩短了合成路线。D 环上的羰基可以经过 Wolff-Kishner 还原反应除去,得到异扁枝烯 19。最后经过烯丙基溴化-还原反应得到目标分子(±)-phyllocladene。这一工作的最大新意在于通过[2+2]环加成反应引入 C-8 位的四级碳中心,开创了这一方法在 D 环构建上使用的先河(Scheme 4)。

1.4 Fetizon 组对(±)-hibaene 的合成

通过使用酮中间体 12, Fetizon 小组^[9]于 1978 年完成了对(±)-hibaene 的全合成。化合物 12 与乙酸乙烯基酯

通过光催化的环加成反应得到区域和立体选择性的乙酸环丁基酯 20。中间体化合物 21 经过羰基的 1,2-加成和脱水反应转化为化合物 22。接下来,化合物 22 与甲酸反应一个月得到双甲酸酯 23,再经过进一步还原得到二醇化合物 24。选择性地氧化六元环上的羟基得到酮醇化合物 25,酮醇化合物经过顺式消除反应和 Wolff-Kishner 还原反应得到目标分子(±)-hibaene (Scheme 5)。

1.5 Ireland 组对(±)-hibaene 的合成

Ireland 小组^[10]也曾于 1965 年完成了对(±)-hibaene 的合成。从已知的化合物 27 出发,通过与亚乙基 Wittig 试剂加成,得到烯炔化合物 28,并进一步转化为甲基酮 29。化合物 29 结构中的乙缩醛水解后经过 Aldol 环化反应、乙酰化反应和 Beckmann 重排反应转化为化合物 30。化合物 30 经过重氮化合物中间体 31 在桥头位置引入乙酰氧基得到化合物 32。接下来选择性地将对乙酰氧基转化为亚甲基并在酸作用下发生重排反应得到酮 34,最后经过硼氢化还原反应和消除反应获得天然产物(±)-hibaene。这一工作将 Aldol 环化反应应用到 D 环的构建中,具有很强的原创性(Scheme 6)。

1.6 Ireland 组对(±)-kaurene 的合成

Ireland 小组^[11]也于 1962 年完成了对(±)-kaurene 的全合成工作。他从已知的化合物 35 出发,首先对醛基进行保护得到乙缩醛 36,经过硼氢化氧化反应得到酮 37 和 38,比例为 1:1.6。具有 kaurene 骨架结构的二酮 39 可以由化合物 37 经过酸催化的关环反应及氧化反应而获得,经过选择性的亚甲基化反应及 Wolff-Kishner 还原反应得到目标天然产物(±)-kaurene。这一合成工作对

Reagents and conditions: (a) (1) *t*-BuOK/*t*-BuOH, MeI, 75%; (2) HSCH₂CH₂SH, BF₃·Et₂O; (3) Ni(R), EtOH, 90%. (b) (1) Li/ NH₃; (2) H₃O⁺, EtOH, 90%. (c) LAH, 76% of **13A** and 20% of **13B**. (d) CH₂=CHOC₂H₅, Hg(OAc)₂, 90%. (e) (1) heat, then Ag₂O, 76%. (f) (1) KMnO₄/ HIO₄; (2) SOCl₂; (3) CH₃OH, pyridine; (4) NaOMe, CH₂N₂, 19%

图式 3 Ireland 小组的(±)-phylloladene 形式全合成工作

Scheme 3 Ireland's formal total synthesis of (±)-phylloladene

Reagents and conditions: (a) allene, hv. (b) *p*-TsOH, 50%. (c) N₂H₄/KOH. (d) (1) NBS; (2) Zn/HOAc

图式 4 Fetizon 小组的(±)-phylloladene 全合成工作

Scheme 4 Fetizon's synthesis of (±)-phylloladene

Reagents and conditions: (a) CH₂=CHOAc, DCM, hv, 23%. (b) (1) HOCH₂CH₂OH/*p*-TsOH, benzene; (2) LAH, Et₂O; (3) 3 mol/L HCl, DCM. (c) (1) CH₃Li, Et₂O; (2) HCO₂H. (d) HCO₂H, 30 d. (e) LAH, Et₂O. (f) Ag₂CO₃, benzene. (g) *p*-TosOCOC₂H₅, benzene, then 200 °C. (h) N₂H₄·H₂O/ KOH, diethylene glycol

图式 5 Fetizon 小组的(±)-hibaene 合成工作

Scheme 5 Fetizon's synthesis of (±)-hibaene

D 环的构建也是采用 aldol 反应(Scheme 7)。

1.7 Masamune 组对(±)-kaurene 的合成

Masamune 小组^[12]也于 1964 年完成了对(±)-kaurene 的全合成工作。该路线从具有二环结构的酸 **41** 出发, 经过羰基溴化物 **42** 和苯酚结构化合物 **43** 等中间体, 进而发生环化去芳构化反应生成环化的二烯酮结构化合物 **44**, 再经还原后进行区域选择性的插碳反应及酯化反应转化为 α -羰基酯 **45**。在合成四环烯酮 **46** 过程

中使用了 Robinson 环化反应。接下来, 经过甲基化反应、催化加氢反应得到二酮结构化合物 **47**。选择性地保护环戊酮上羰基并发生 Wolff-Kishner 还原反应获得酯类化合物 **48** 后, 进一步将甲酯基团转化为甲基得到 **49**, 经过与 Ireland 相同的策略实现接下来的转化得到天然产物(±)-kaurene。这一策略中, 先通过具有 B/C 环的原料先构建 D 环, 最后实现对 A 环的构建, 与以往的合成策略具有很大的不同(Scheme 8)。

Reagents and conditions: (a) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{PPh}_3$, 98%. (b) B_2H_6 , H_2O_2 , 80%. (c) (1) HCl , acetone; (2) Ac_2O ; (3) H_2NOH , $p\text{-TsCl}$, heat, 82% overall. (d) N_2O_2 , HOAc/NaOAc , dioxane/ H_2O , 96%. (e) (1) OH^- , then CrO_3 ; (3) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, $\text{THF}/t\text{-BuOH}$, 74% overall. (f) 3 mol/L HCl/MeOH , 60%. (g) (1) NaBH_4 ; (2) $p\text{-TsCl}$, collidine, heat, 30%

图式 6 Ireland 小组的(±)-hibaene 合成工作

Scheme 6 Ireland's synthesis of (±)-hibaene

Reagents and conditions: (a) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $p\text{-TsOH}$. (b) (1) BH_3/THF ; (2) H_2O_2 , 26% of **37** and 42% of **38**. (c) (1) H_3O^+ ; (2) CrO_3 , 90%. (d) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, 81%. (e) $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$, 65%

图式 7 Ireland 小组的(±)-kaurene 合成工作

Scheme 7 Ireland's synthesis of (±)-kaurene

Reagents and conditions: (a) (1) $(\text{COCl})_2$; (2) CH_2N_2 ; (3) HBr . (b) (1) NaBH_4 ; (2) DHP/H^+ ; (3) H_2 , Pd/C . (c) (1) $t\text{-BuOK}$; (2) H_3O^+ ; (3) PhCOCl , the overall yield from **41** is 30%. (d) (1) H_2 , Pd/CaCO_3 ; (2) CO_2 , Ph_3CNa ; (3) CH_2N_2 . (e) (1) pent-1-en-3-one/ OH^- ; (2) DHP/H^+ . (f) (1) CH_3I , $t\text{-BuOK}$; (2) H_3O^+ ; (3) CrO_3 . (g) (1) H_2 , Pd/C , 60%; (2) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}^+$; (3) $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$. (h) (1) LAH ; (2) $\text{CrO}_3/\text{Pyridine}$; (3) $\text{N}_2\text{H}_4/\text{KOH}$

图式 8 Masamune 小组的(±)-kaurene 合成工作

Scheme 8 Masamune's synthesis of (±)-kaurene

1.8 Monti 组对(±)-stachenone 的合成

1979 年, Monti 小组^[13]通过以具有 C/D 二环结构 **50**

为起始原料, 逐步构建 B 环、A 环的策略实现了对(±)-stachenone 的全合成, 这一策略与以往的合成策略具有很大的区别。原料 **50** 经过格氏加成反应和酸催化的重

排反应转化为具有C,D二环结构的二酮**52**。在碱的作用下,二酮结构会发生环化反应引入B环。烯醇硅醚结构的化合物**54**经过Michael加成和aldol环化反应构建出A环合成具有四环骨架的酮**55**,最后还原烯醇结构并发生羰基 α 位甲基化反应,得到(±)-stachenone (Scheme 9)。

1.9 Mori 组对(±)-steviol methyl ester的合成

Mori 小组^[14]最早于1966年实现(±)-steviol methyl ester的全合成,他们以Bartrop和Day小组合成的三环烯酮酯**56**^[15]为起始原料,经过一系列转化包括Claisen重排、乙缩醛的形成、硼氢化氧化反应等,得到酮乙缩醛**57**,再经过乙缩醛结构的水解、aldol缩合反应、氧化反应等得到桥环二酮**58**。Zn/HCl还原化合物**58**

生成具有三元环的中间体**59**,三元环开环后生成[3,2,1]桥环化合物**60**和**61**。其中**60**经过Wittig反应转化为(±)-steviol methyl ester。虽然在文章中没有提及overbred中间体这一概念,但该合成是比较早的使用overbred中间体的工作(Scheme 10)。

1.10 Cook 组对(±)-steviol的形式合成

Cook和他的同事^[16]实现了(±)-steviol的形式合成。他们以化合物**62**为起始原料,这一三环结构可以由kaurenoic acid降解而获得。**62**经Na/NH₃还原偶联转化为二羟基酸结构并经过选择性氧化得到酮醇**63**。保护的**63**经过Wittig亚甲基化反应和去保护合成目标分子(±)-steviol (Scheme 11)。

Reagents and conditions: (a) RMgBr, 57%. (b) *p*-TsOH, AcOH. (c) NaOMe, MeOH, 90% in two steps. (d) (1) Na/ NH₃; (2) TMSCl. (e) CH₃Li, DME, 65% (recover yield). (f) Li/NH₃, then CH₃I, THF, 47%

图式9 Monti小组的(±)-stachenone合成工作

Scheme 9 Monti's synthesis of (±)-stachenone

Reagents and conditions: (a) (1) LiAl(*t*-BuO)₃H; (2) CH₂=CHOC₂H₅, Hg(OAc)₂; (3) heat; (4) HOCH₂CH₂OH, *p*-TsOH; (5) B₂H₆, H₂O₂, NaOH; (6) CrO₃. (b) (1) H₃O⁺; (2) CrO₃. (c) Zn/HCl. (d) Ph₃P=CH₂

图式10 Mori小组的(±)-steviol methyl ester合成工作

Scheme 10 Mori's synthesis of (±)-steviol methyl ester

Reagents and conditions: (a) (1) Na/NH₃; (2) CrO₃/Pyridine. (b) (1) TMSCl; (2) Ph₃P=CH₂; (3) H₃O⁺

图式 11 Cook 小组的(±)-steviol 形式合成工作

Scheme 11 Cook's formal synthesis of (±)-steviol

1.11 Ziegler 和 Kloek 组对(±)-steviol methyl ester 和(±)-isosteviol methyl ester 的合成

Ziegler 和 Kloek 组于 1977 年完成了对(±)-steviol methyl ester 和(±)-isosteviol methyl ester 的全合成^[17]. 他们从 Hagemann 酯 **64** 出发, 经过羰基 α 位烷基化反应和环化反应转化为已知的三环环酮 **65**, 通过 Wittig 反应转化而来的烯醇醚中间体再经过水解反应、烷基化反应和氧化反应合成芳香三环羧酸 **66**, 再经过 Birch 还原、脱羰基作用及甲酯化反应转化为去芳构化的三环羧酸甲酯 **67**, 再用臭氧降解并经过烯胺化水解反应合成烯醛 **68**, 在光环化条件下与丙二烯发生环化反应并发生还原磺酰化得到化合物 **69**, 再经过溶剂解作用得到(±)-steviol methyl ester, 甲磺酸化的 steviol methyl ester

70 在盐酸作用下发生重排反应得到(±)-isosteviol methyl ester (Scheme 12).

1.12 Snider 组对(±)-isosteviol 的合成

使用 Mn(OAc)₃·2H₂O 引发的自由基环化反应的方法合成五元到八元环系已经有报道^[18]. 1998 年, Snider 等^[19]以 Mn(OAc)₃·2H₂O 和 Cu(OAc)₂ 为氧化剂通过氧化环化反应完成了对(±)-isosteviol 的全合成. 氧化自由基环化反应前体 **71** 在 Mn(OAc)₃·2H₂O 和 Cu(OAc)₂ 作用下发生自由基环化反应转化为四环骨架结构化合物 **72**. 接下来, 还原 3 位羰基并在四氧化锇和高碘酸钠氧化条件下氧化切断亚甲基得到 D 环环酮结构化合物 **73**. 化合物 **73** 消除 3 位羟基后催化加氢后, 再经过氢化铝锂还原和 Jones 氧化得到目标产物(±)-isosteviol (Scheme 13).

Reagents and conditions: (a) (1) *t*-BuOK/*t*-BuOH, toluene, then *m*-methoxyphenethyl alcohol; (2) H₂SO₄, EtOH, 66% in two steps; (3) P₂O₅, MeSO₃H, 50%. (b) (1) NaH, DMSO, Ph₃P=CHOMe, 88%; (2) HCl (con.), THF, 95%; (3) *t*-BuOK, MeI, *t*-BuOK, 65%. (c) (1) CrO₃, acetone, 89%. (d) (1) Li/NH₃, (2) AcOH, then (HSCH₂)₂/BF₃, 78%; (3) Li/NH₃, THF, 87%. (e) (1) CH₂N₂, O₃, DCM/MeOH, Me₂S, then 10% HCl, 89%; (2) pyrrolidine, HOAc/H₂O, 40%. (f) Allene, hv, 42%. (g) (1) NaBH₄, EtOH, 90%; (2) MeSO₂Cl, pyridine, 93%; (3) H₂O/acetone, 2,6-lutidine, 21%. (h) MsCl. (h) 20% HCl, MeOH, 55%

图式 12 Ziegler 和 Kloek 小组的(±)-steviol methyl ester 和(±)-isosteviol methyl ester 合成工作

Scheme 12 Ziegler and Kloek's synthesis of (±)-steviol methyl ester and (±)-isosteviol methyl ester

Reagents and conditions: (a) (1) Mn(OAc)₃, Cu(OAc)₂, MeOH, 35%. (b) (1) NaBH₄, 99%; (2) OsO₄, NaIO₄, 93%. (c) (1) DEAD, Ph₃P, toluene, then H₂, Pd/C, 79%; (2) LAH, 98%; (3) Jones oxidation, 72%

图式 13 Snider 小组的(±)-isosteviol 合成工作

Scheme 13 Snider's synthesis of (±)-isosteviol

1.13 Baran 组对(±)-steviol 和(±)-isosteviol 的合成

Baran 小组^[20]于 2013 年完成了对(±)-steviol 和(±)-isosteviol 的全合成工作. 在对[3.2.1]双环体系的构建路线中, 主要依靠两个 overbred 中间体^[21]可控的断裂来实现的. Overbred 这一概念由 Hoffmann 与 2009 年正式确立, 所谓 overbred 中间体就是在合成设计中设计出来的具有一个或多个附加的碳-碳键必须在后续反应中切断的中间体.

该合成工作第一个挑战是立体和区域选择性的合成三环体系 **76**. 已有的方法如自由基介导的环化反应、C—H 活化反应、末端环氧引发的环化反应等不能很好地完成这一任务. 于是, Baran 课题组设计了一个特殊的环化前体 **75**, 对这一前体的设计出于以下几点考虑: (1) 环化反应应由 Lewis 酸引发得到正确的 *para* 区域选择性; (2) 环氧化物是内部的而非末端的; (3) *Z* 式的立体选择性.

由于对引入四级碳中心的多种尝试(包括: Cu, In,

Sn 介导的 1,4-加成反应、Sakurai 和 Keck 烯丙基化反应、分子内 sigmatropic 重排反应等)以失败告终, 他们战略性的通过[2+2]光环化反应得到 Overbred 环丁烷中间体 **78** 引入四级碳中心.

以 **74** 为起始原料, 经过开环氧环、环氧化手性翻转等多步转化得到环化前体 **75**, 在三氯化铁作用下发生环化反应, 高效地获得三环体系 **76**. **76** 经必要的转化后发生 Birch 还原并与丙二烯发生[2+2]光环加成反应生成 C-8 位为四级碳的环丁烷 **78** 后, 发生一锅反应构建[2.2.2]双环系统 **79**. **79** 发生还原环丙烷化反应后得到的环丙二醇结构可以通过 C(12)-C(13)切断或 C(12)-C(16)切断反应分别得到 **81** 和 **82**. 其中 **82** 可以经过 Wittig 反应和氧化反应转化为(±)-steviol. (±)-Steviol 可以在溴化氢作用下发生重排反应转化为(±)-isosteviol. **82** 也可以先在溴化氢作用下发生重排反应后再发生氧化反应得到(±)-isosteviol (Scheme 14).

Reagents and conditions: (a) (1) LiNEt₂; (2) [VO(acac)₂], *t*-BuOOH; (3) Ph₃P, CBr₄; (4) BnOH, *t*-BuONa, 51% overall. (b) FeCl₃ (2 equiv.), CH₂Cl₂, r.t., 3 h, 52%. (c) (1) DEAD (5 equiv.), PPh₃ (5 equiv.), THF, 70 °C, 5 h; (2) H₂, Pd/C (10 wt%; 10 mol%), EtOAc, r.t., 7 h; (3) Li/NH₃, then HCl, 67% overall. (d) allene, CH₂Cl₂, r.t., 450 W Hg lamp, pyrex, 12 h, 82%. (e) O₃, MeOH, -78 °C, 5 min; Me₂S, r.t., 30 min; AcOH/PPA (9 : 1), 110 °C, 12 h, 62%. (f) HCl (g), Ac₂O (solvent), act. Zn⁰ (60 equiv.), 0 °C, 45 min, 83%. (g) AcCl (3 mol/L in MeOH), 0~6 °C, 12 h (79% of **82** and 11% of **81**). (h) PPh₃ (6.6 equiv.), [RhCl(PPh₃)₃] (5 mol%), THF, *i*-PrOH; TMSCHN₂ (20 equiv.), 48 h, 63%. (i) (1) PDC (5 equiv.), DMF, r.t., 18 h; (2) NaClO₂ (6 equiv.), NaH₂PO₄ (10 equiv.), 2-methyl-2-butene (10 equiv.), THF/*t*-BuOH, 0 °C to r.t., 16 h, 78% overall. (j) HBr (48% aq.) Et₂O, r.t., 15 h, 90%. (k) (1) HBr (48% aq.) Et₂O, r.t., 18 h; (2) CrO₃ (10 equiv.), acetone, 0 °C to r.t., 3 h, 70% overall (acac=acetylacetonate, BRSM=based on recovered starting material, DEAD=diethyl azodicarboxylate, PPA=polyphosphoric acid, PDC=pyridinium dichromate, DMF=*N,N*-dimethylformamide, TMS=trimethylsilyl)

图式 14 Baran 小组的(±)-steviol 和(±)-isosteviol 合成工作

Scheme 14 Baran's synthesis of (±)-steviol and (±)-isosteviol

1.14 其他工作

还有其他一些漂亮工作^[22], 如 Kende 和 Sanfillipo^[23]对(±)-phyllocladene 的合成, Mori 和 Matsui 对(±)-kaurenoic acid 的合成^[24]和(±)-erythroxydiol 的合成^[25], Kametani 等^[26]对(±)-hibaol 的合成等, 在此就不予以一一展示(图 2)。

图 2 (±)-erythroxydiol, (±)-hibaol 和(±)-kaurenoic acid 的结构

Figure 2 Structures of (±)-erythroxydiol, (±)-hibaol and (±)-kaurenoic acid

2 C-20 位被氧化的对映-贝壳杉烷

与 C-20 位没有被氧化的对映-贝壳杉烷相反, C-20 位被氧化的对映-贝壳杉烷的 C-20 位通常是甲醛基、接氧次甲基或羰基, 这类分子分布同样分布广泛。

2.1 Corey 组对(±)-neotripterifordin 的合成

Neotripterifordin 提取自中国药用植物昆明山海棠^[27], 具有很好的抑制 HIV 复制的生物活性($EC_{50}=25$ nmol/L)^[28]。(±)-neotripterifordin 的结构最开始被定为 **92**, 如果这一结构是正确的, 那么, 综合五元环的拓扑结构、立体化学等多方面因素考虑, 对这一分子的合成将是一个非常有挑战性的工作。Corey 等^[29]完成了对其

对映选择性的全合成工作, 并将其结构由 **92** 修正为 **91**。

在 Corey 的合成工作中, 绝对立体构型由对映选择性的环氧化反应和环氧乙烷引发的阳离子-烯烃多环化反应的联合作用实现。经过 Birch 还原反应、光催化的 [2+2] 环加成反应、臭氧分解反应以及 Seyferth-Gilbert 同系化反应在 C-8 位立体选择性的引入炔丙基得到 **89**。**89** 经过自由基偶联反应得到四环体系 **90**。**90** 可以经过不同的转化途径得到 **91** 和 **92**, 将它们的氢谱、碳谱、质谱、旋光及薄层色谱信息与(±)-neotripterifordin 进行比对发现, **91** 与(±)-neotripterifordin 在各方面完全相同, 实现了对(±)-neotripterifordin 结构的修正(Scheme 15)。

3 C-6,7 位断裂的贝壳杉烷

这一类分子可以看作是 7,20-环氧-贝壳杉烷发生 C(6)—C(7)键氧化切断的产物。根据结构上的性质, 这类分子还可以被分为延命草素型(1,7-内酯型)和螺内酯型(7,20-内酯型)。从生源合成观点看, 如果在 C-1 位没有取代, 则氧化切断会得到 7,20-内酯型; 如果 C-1 位有一个处于直立键的羟基时, 将得到 1,7-内酯型。

3.1 Eiichi Fujita 组对(±)-enmein 的合成

Enmein 于 20 世纪 60 年代被分离自 *I. trichocarpa*^[30], 通过 X-ray 晶体学分析^[31]阐述了其结构为 6,7-位断裂的对映贝壳杉烷。Fujita 课题组^[32]于 1974 年完成了对(±)-enmein 的全合成工作。他们以化合物 **93** 为起始原料, 首先转化为中间体 **94**, 经过消除反应进一步转化为 C(6)—C(7)为双键的中间体 **95**。化合物 **95** 经过 C(6)—C(7)键的氧化切断并经过一系列转化得到 B 环切断的对映-贝壳杉烷衍生物 **96**, 酮-双内酯中间体 **96** 经过 C-3

Reagents and conditions: (a) $TiCl_4$ (1.2 equiv.), CH_2Cl_2 , $-94^\circ C$, 10 min, 86%. (b) (1) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 ; (2) H_2NNH_2 , K_2CO_3 , bis(ethylene glycol), $210^\circ C$; (3) OsO_4 (1.1 equiv.), $t-BuOH-H_2O$; (4) $NaIO_4$, dioxane- H_2O ; (5) H_2 (balloon), 10% Pd-C (cat.), AcOH (cat.), MeOH, 76% overall. (c) (1) Li, $NH_3(l)$, THF- $t-BuOH$; (2) HCl, MeOH; (3) allene, $h\nu$ (300~360 nm), hexane, $-30^\circ C$, 30 min, 54% overall. (d) (1) O_3 , $NaHCO_3$, MeOH, $-78^\circ C$; then Me_2S ; (2) DIBAL-H (2.0 equiv.), toluene, $-78^\circ C$, 66%. (e) $CH_3COC(N_2)PO(OMe)_2$, K_2CO_3 , MeOH, 94%. (f) (1) NaH, imidazole (cat.), THF, reflux, then CS_2 , then MeI; (2) $n-Bu_3SnH$, azoisobutyronitrile, toluene, $110^\circ C$, 10 min, 87% overall. (g) (1) *m*-CPBA, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 ; (2) $LiAlH_4$, Et_2O ; (3) HCl, THF- H_2O ; (4) Dess-Martin periodinane, 64% overall

图式 15 Corey 小组的(±)-neotripterifordin 合成工作

Scheme 15 Corey's synthesis of (±)-neotripterifordin

位和 C-6 位的立体选择性羟基引入以及对 D 环的修饰, 最终合成(±)-enmein. 在这一路线中, C-6 位羟基消除可以发生在 C-5,6 位和 C-6,7 位之间(1:2), C-6,7 位之间的双键的臭氧解反应产率只有 13% (Scheme 16).

3.2 Mander 组对(±)-15-desoxyeffusin 的合成

Effusin 是螺内酯型 6,7-位断裂的对映贝壳杉烷. Mander 等^[33]以已知的合成中间体 **98** 出发, 通过合成 **102** 再发生 C(6)—C(7)键的切断实现对(±)-15-desoxyeffusin 的合成. 在这一策略中, 作者先立体选择性的构建 B/C/D 环体系, 通过 C-10 位的手性经分子内 Micheal 加成反应和分子内卤原子取代反应分别控制 C-5 位和 C-4 位的手性(Scheme 17).

3.3 Reisman 组对(-)-maoecrystal Z 和(-)-trichorabdal A 的合成

Maoecrystal Z 分离自中国传统中药毛萼香茶菜^[34], 是 C-6,7 位断裂的对映-贝壳杉烷的重排产物, 在其紧凑的四环结构中结构包含了六个立体中心, 其中两个为四级碳中心. 2011 年, Reisman 小组^[35]完成了对(-)-maoecrystal Z 的首次全合成. 他们首先从(-)- γ -cyclogeraniol 出发, 经过对一级醇的保护和 *m*-CPBA 的环氧化作用得到环氧化物 **104**, 再通过 Ti^{III} 介导的还原偶联反应完成对中间体螺内酯化合物 **105** 的合成. 在这一过程中, 他们首先使用丙烯酸甲酯, 但是可能是因为 Lewis 酸介导的环氧重排反应产生大量丙烯醇副产物

Reagents and conditions: (a) (1) *p*-TsOH, MeOH; (2) dihydropyran, $CHCl_3$; (3) $SOCl_2$, pyridine; (4) $HOCH_2CH_2OH$, *p*-TsOH, toluene, 25% overall. (b) (1) O_3 , MeOH; (2) Jones reagent, acetone, 13% overall; (3) *t*-BuOK, Methyltriphenylphosphonium iodide, Et_2O , 80%; (4) 5% HCl, acetone, 47%; (5) Br_2 , AcOH, 85%; (6) 2,4,6-collidine, heat (in sealed tube), 68%; (7) DMSO, 170 °C, 15%; (8) $HOCH_2CH_2OH$, *p*-TsOH, toluene, 88%. (c) (1) 10% KOH (in MeOH), reflux, quantitative; (2) $BF_3 \cdot Et_2O$, $CHCl_3$, 72%; (3) 5% H_2SO_4 , acetone, 22%

图式 16 Eiichi Fujita 小组的(±)-enmein 合成工作

Scheme 16 Eiichi Fujita's synthesis of (±)-enmein

Reagents and conditions: (a) (1) $NaAl(OCH_2CH_2OMe)_2H_2$, toluene, 25 °C; (2) *p*-TsOH, PhH, 25 °C; (3) $(EtCO)_2O$, DMAP, pyridine, 25 °C, 54% overall. (b) (1) KH, DMF, -30 °C; (2) $NaB(CN)H_3$, MeOH, 30 °C; (3) TBDMSOTf, 2,6-lutidine, 1,2-Dichloroethane, 25 °C; (4) $Me_2CHCH(Me)_2BH_2$, diglyme, Me_3NO , 100 °C; (5) Ph_3P , CBr_4 , pyridine; (6) LDA, THF, -20 °C; (7) TBAF, THF, 25 °C; (8) $(PyH)_2Cr_2O_7$, CH_2Cl_2 , 25 °C, 27% overall. (c) (1) TBDMSOTf, TEA, 25 °C; (2) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 25 °C; (3) KOH, MeOH, 25 °C; (4) CH_2N_2 , Et_2O , 87% overall. (d) (1) $LiAlH_4$, THF, 25 °C; (2) Ac_2O , pyridine; (3) Me_2BBr , TEA, -78 °C; (4) $(PyH)_2Cr_2O_7$, CH_2Cl_2 , 25 °C; (5) *i*-AmOK, Methyltriphenylphosphonium bromide, toluene, 25 °C, 53%. (e) (1) TBAF, THF, 25 °C; (2) H_2IO_6 , Et_2O , 85%

图式 17 Mander 小组的(±)-15-desoxyeffusin 合成工作

Scheme 17 Mander's synthesis of (±)-15-desoxyeffusin

106. 通过对条件的筛选, 他们决定使用更为亲电的 2,2,2-三氟乙基丙烯酸酯, 从而以较高产率得到化合物 **105**. 化合物 **105** 经过与碘代物的烷基化反应形成化合物 **107**, 再经过硒化/氧化反应以及对端位双键的切断反应转化为醛 **109**. 在 SmI_2 作用下实现环化构建四环二醇中间体 **110**. 对二醇 **110** 的乙酰基保护和端位烯烃的臭氧化切断后与 Eschenmoser 盐反应得到乙酰 maoecrystal **Z**, 再通过选择性的脱除乙酰基得到终产物 (–)-maoecrystal **Z**. 在这一合成中, Ti^{III} 介导的环氧的还原偶联反应和 SmI_2 介导的还原串联环化反应是关键步骤 (Scheme 18).

2013 年, Reisman 等^[36]实现了 (–)-trichorabdal **A** 的首次全合成. 在以往的对 C-6,7 位断裂的对映-贝壳杉烷

的合成策略中, 都是先合成 A/B/C/D 环系完整的骨架结构后, 再对 C(6)—C(7)键进行切断得到对应的 C-6,7 位断裂的对映贝壳杉烷的骨架结构, Reisman 采用了不同的策略.

在对 (–)-trichorabdal **A** 的合成路线中, Reisman 使用了之前在合成 (–)-maoecrystal **Z** 时使用的中间体 **108**. 选择性的切断双硅基保护的 **108** 中比较容易接近的硅醚键并发生 Dess-Martin 氧化合成醛 **112**, 经过 SmI_2 介导的还原环化反应得到单一的非对映异构体 **113**, 保护裸露的二级醇后, 用 KHMDS 去质子化并用 TBSCl 捕获生成 Pd^{II} 介导的氧化环化反应前体 **115**. 经过对多种 $\text{Pd}(\text{II})$ 试剂、添加剂及溶剂的筛选, 以 56% 的产率实现这一转化得到重要中间体 **116** (Scheme 19).

Reagents and conditions: (a) (1) TBSCl, imid., CH_2Cl_2 ; (2) *m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 91% in two steps. (b) Cp_2TiCl_2 (1.6 equiv.), Zn^0 (1.5 equiv.), 2,4,6-collidine·HCl (3.0 equiv.), THF, 74%. (c) LiHMDS, THF/HMPA (V : V=4 : 1), 74%. (d) KHMDS, PhSeBr, then H_2O_2 , 81%. (e) (1) H_2SiF_6 , MeCN; (2) DMP, CH_2Cl_2 , 86% in two steps. (f) SmI_2 , LiBr, *t*-BuOH, THF, 54%. (g) (1) Ac_2O , TMSOTf, CH_2Cl_2 ; (2) O_3 , CH_2Cl_2 , then Et_3N ; (3) Et_3N , CH_2Cl_2 , Eschenmoser's salt, 59% overall. (h) 1 mol/L NaOH [$\text{V}(\text{MeOH})/\text{V}(\text{H}_2\text{O})=1/1$], 38%

图式 18 Reisman 小组的 (–)-maoecrystal **Z** 合成工作

Scheme 18 Reisman's synthesis of (–)-maoecrystal **Z**

Reagents and conditions: (a) (1) KHMDS, -78°C , PhSeBr, then H_2O_2 ; (2) DMP, CH_2Cl_2 , 77% in two steps. (b) SmI_2 , LiBr, *t*-BuOH, THF, 57%. (c) MOMCl, *n*- Bu_4NI , DIPEA, DMF, 91%. (d) KHMDS, TBSCl, DMPU, THF, 85%. (e) $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, AcOH, DMSO, air, 56%

图式 19 Reisman 组对中间体 **116** 的合成

Scheme 19 Reisman's synthesis of the intermediate **116**

116 的五元环外双键臭氧化切断后, 经过羰基 α -位亚甲基化反应、去保护反应、一级醇选择性的氧化反应得到目标天然产物(–)-trichorabdal A (Scheme 20).

Reagents and conditions: (a) O_3 , CH_2Cl_2 , then Ph_3P , 69%. (b) $Me_2NCH_2NMe_2$, Ac_2O , DMF, 82%. (c) (1) 6 mol/L HCl (aq.), dioxane; (2) TEMPO, $PhI(OAc)_2$, CH_2Cl_2 , 73% in two steps

图式 20 Reisman 对(–)-trichorabdal A 的合成
Scheme 20 Reisman's synthesis of (–)-trichorabdal A

同时, Reisman 也完成了对(–)-longikaurin E 的全合成(这一分子属于 C-20 位被氧化的对映-贝壳杉烷). 如果 **116** 先经过脱保护反应、选择性的一级醇氧化反应、二级醇的乙酰基保护反应生成 **119** 后, 经过 SmI_2 介导的频哪醇类型偶联反应可以获得单一非对映选择性的内半缩醛 **120**, 最后经过臭氧切断反应及羰基 α -位亚甲基化反应得到目标天然产物(–)-longikaurin E (Scheme 21).

Reagents and conditions: (a) (1) 6 mol/L HCl (aq.), dioxane; (2) TEMPO, $PhI(OAc)_2$; (3) Ac_2O , DMAP, 52% overall. (b) SmI_2 , THF, 55%. (c) O_3 , CH_2Cl_2 , then Ph_3P ; (2) $Me_2NCH_2NMe_2$, Ac_2O , DMF, 44% in two steps

图式 21 Reisman 对(–)-longikaurin E 的合成
Scheme 21 Reisman's synthesis of (–)-longikaurin E

该合成的关键步骤是 Pd^{II} 介导的氧化环化和 SmI_2 介导的频哪醇类型偶联反应.

4 C-8,9 位断裂的对映-贝壳杉烷

C-8,9 位断裂的对映-贝壳杉烷从生源上看, 是由

C-9 位具有羟基的对映-贝壳杉烷经过逆 Aldol 反应使得 C(7)–C(8) 键的断裂, 同时失去一分子水在 C-8,14 或 C-7,8 之间形成双键而得到的.

4.1 Paquette 对(–)-O-methylshikoccin 的合成

Paquette 发现, 二环[7.2.1]-dodecene 在结构上与 O-methylshikoccin 的 B/C 环非常相近, 并且 **122** 可以由 **121** 经过[3.3]sigmatropic 重排反应得到^[37], 他们将这一转化应用于 O-Methylshikoccin 的合成中^[38] (Eq. 1).

于是他们首先合成了具有化合物 **121** 骨架结构的 **127**. 在合成 **127** 的过程中, 首先实现了 A/B 环相对立体构型的控制. 从具有手性的 **123** 出发, 经过 Woodward 甲基化反应、立体选择性的还原反应、烯丙位氧化反应等一系列反应在 A 环上引入甲基和保护的羟基. 接下来是对螺环的构建. 通过对二酮的烷基化反应得到的化合物 **125** 发生环化反应及必要的官能团转化得到 **127**, 进一步在 230~240 $^{\circ}C$ 条件下发生 oxy-Cope 重排并经过 Dess-Martin 氧化反应和羰基 α -位亚甲基化反应得到(–)-O-methylshikoccin (Scheme 22).

5 其他类型的对映贝壳杉烷

5.1 杨震对(±)-maocrystal V 的合成

Maoecrystal V 于 2004 年由孙汉董院士等^[39]分离自中国传统中药 *Isodon eriocalyx*, 这一 C(19)二萜具有有对 Hela 细胞选择性抑制活性($IC_{50}=60$ nmol/L). Maoecrystal V 具有一个高度拥挤的五环骨架, 并且有六个立体中心, 其中有三个临近的四级碳立体中心. 它的这一结构是通过 X-ray 单晶衍射确定的. 由于其具有迷人的结构和卓越的生物活性, Maoecrystal V 受到合成化学家的广泛关注.

杨震课题组^[40]于 2010 年完成了对(±)-maocrystal V 的首次全合成. 他的课题组^[41]之前已经报道了通过氧化去芳构化反应和分子内 Diels-Alder 反应构建 maoecrystal V 的骨架结构, 通过这一反应可以一步引入两个相邻的四级碳立体中心同时构建一个三环刚性体系, 这一策略应用于 **134** 到 **136** 的转化这一过程中会产生 **135a** 和 **135b** 两个副产物. **134** 可以通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应由 **133** 转化而来. **133** 可以通过 **132** 发生金属催化的 O–H 键插入反应获得. 在对 β -酮酯 **129** 还原时发现, 得到的顺式二醇 **130a** 与反式二醇 **130b** 的比值为 1 : 6, 量少的顺式二醇恰恰是想要的.

Reagents and conditions: (a) PhSeH, SiO₂, 4 Å MS, CH₂Cl₂. (b) (1) LiBF₄, CH₃CN, H₂O; (2) H₂O₂, pyridine, EtOCH=CH₂, CH₂Cl₂, 51%. (c) (1) (*i*-Bu)₂AlH, THF; (2) MeI, Ag₂O, CaSO₄; (3) CH₂=CHMgBr, THF, 13% overall. (d) (1) 230~240 °C, DMF; (2) CsF, DMF, 210 °C, 65%. (e) (1) DMP, pyridine, CH₂Cl₂; (2) KHMDS, TMSCl, THF; (3) Me₂N⁺=CH₂⁻, DMF, NaOH; (4) MeI, ether; (5) K₂CO₃, H₂O, CH₂Cl₂; (6) DDQ, CH₂Cl₂, 55% overall

图式 22 Paquette 对(-)-O-methylshikoccin 的合成

Scheme 22 Paquette's synthesis of (-)-O-methylshikoccin

于是他们选择了分步的方法, 即先将 **129** 的羰基还原为羟基在对酯基进行还原, 他们发现使用(*n*-Bu)₄NBH₄ 在甲醇中进行还原可以得到单一构型的 **131a**, 对这一非对映立体选择性的解释为铵盐[(*n*-Bu)₄NBH₄]与 **129** 中苯环之间的阳离子- π 相互作用(Scheme 23).

在得到 **136** 后, 通过在 C-1 位引入溴原子并在

Bu₃SnH 作用下产生烯丙基自由基, 经 TEMPO 捕获并经过区域选择性地还原切断四甲基哌啶和乙酰氧基获得单一立体构型的 **137**. **137** 经过 Lindlar 催化的区域选择性的加氢反应和 Dess-Martin 氧化氧化得到 **138**, 最终在 DBU 作用下实现 C-16 位甲基手性的翻转得到 ($\pm$)-maoecrystal V. (Scheme 24).

Reagents and conditions: (a) LiAlH₄, THF, **130a** (12%) and **130b** (72%). (b) (Bu₄N)BH₄, MeOH, 65%. (c) LiAlH₄, THF, 88%. (d) (1) 2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, 82%; (2) TsN₃, DBU, 81%. (e) Rh₂(OAc)₄, PhH, 60%. (f) (1) *t*-BuOK, (HCHO)_n, THF, 95%; (2) TFA, CH₂Cl₂, 90%. (g) Pb(OAc)₄, AcOH, 0 °C, then toluene, 145 °C, **135a** (28%), **135b** (12%), **136** (36%)

图式 23 杨震对中间体 **136** 的合成

Scheme 23 Yang's synthesis of intermediate **136**

Reagents and conditions: (a) (1) NBS, $(\text{PhCO}_2)_2$, CCl_4 , reflux; (2) Bu_2SnH , TEMPO, PhH, reflux; (3) Zn, AcOH, THF, H_2O , 70°C ; (4) Sml_2 , THF, MeOH, r.t., 50% overall. (b) (1) Lindlar cat. MeOH, THF, r.t.; (2) DMP, CH_2Cl_2 , r.t., 81% in two steps. (c) DBU, toluene, 100°C , 48%

图式 24 杨震对(±)-maoecrystal V 的合成

Scheme 24 Zhen Yang's synthesis of (±)-maoecrystal V 的合成

5.2 Danishefsky 组对(±)-maoecrystal V 的合成

2012 年, Danishefsky 课题组^[42]完成了对(±)-maoecrystal V 的全合成. 在合成过程中, 他们发现, 通过 IMDA 过程得到的中间体 **143** 经过转化而来的四环中间体 **145** 的 C-5 位手性与 maoecrystal V 的 C-5 位的手性相反. 于是他们先对 1,2 位双键进行环氧化, 接下来氧化 4 位的羟基, 转化为化合物 **148**. 化合物 **148** 经过苯硫醇的共轭加成、 NaBH_4 还原、Raney-Ni 的脱硫作用、脱水及去乙酰基保护得到关键中间体 **150**. C-5 位正确手性的中间体 **151** 可以通过环氧化重排反应获得(Scheme 25). 拿到中间体 **151** 后, 关键就是在 A 环上引入 γ -二甲基- α,β -不饱和酮结构(Scheme 26).

5.3 Zakarian 组对(-)-maoecrystal V 的全合成

2014 年 Zakarian 组^[43]完成了对(-)-maoecrystal V 的对映选择性的全合成. 在他的合成工作中, Rh 催化的 C—H 官能团化是对映选择性控制的步骤, 得到 2,3-二氢苯并咪唑中间体 **160**. 在合成过程中, 他们尝试了不对称催化和使用手性助剂两种方法, 但最后还是选择了使用手性助剂. 其原因在于, 在后续合成中需要的多种官能团存在的情况下, 使用手性助剂具有更好的反应效果. 通过构建 Si 连接的二环环系而发生的 IMDA 反应确保了(+)-maoecrystal V 的绝对立体构型(Scheme 27).

Reagents and conditions: (a) LDA, -78°C , THF, 40%. (b) (1) DIBAL-H, -78°C , CH_2Cl_2 ; (2) MnO_2 , CH_2Cl_2 , r.t.; (3) pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C ; (4) TBSOTf, TEA, CH_2Cl_2 , 53% overall. (c) toluene, sealed tube, then TBAF, THF, 62%. (d) (1) H_2O_2 , NaOH, MeOH, 0°C ; (2) Mgl_2 , CH_2Cl_2 , 45°C ; (3) Bu_3SnH , AIBN, toluene, reflux, 48% overall. (e) (1) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , r.t.; (2) *p*-TsOH H_2O , CH_2Cl_2 , r.t., 65%. (f) (1) Ac_2O , pyridine, CH_2Cl_2 ; (2) NaBH_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 85%. (g) (1) MOMCl, *i*-Pr₂NEt; (2) K_2CO_3 , MeOH; (3) *m*-CPBA, 86% overall. (h) (1) DMP, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; (2) Ac_2O , pyridine, CH_2Cl_2 , 77% in two steps. (i) PhSH, Et₃N; then NaBH_4 , EtOH/ CH_2Cl_2 , 78%. (j) (1) Raney-Ni; (2) MsCl, DMAP; (3) K_2CO_3 , MeOH, 62% overall. (k) DMDO; then $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 82%

图式 25 Danishefsky 组对中间体 151 的合成

Scheme 25 Danishefsky's synthesis of intermediate 151

Reagents and conditions: (a) (1) Lombardo reagent, CH_2Cl_2 ; (2) CH_2I_2 , Zn/Ag , Et_2O . (b) (1) PCC, CH_2Cl_2 ; (2) H_2 , PtO_2 , AcOH . (c) Lombardo reagent, CH_2Cl_2 . (d) $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, benzene. (e) LDA, TMSCl, THF; then $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, CH_3CN . (f) (1) TFDO, CH_2Cl_2 ; (2) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2

图式 26 Danishefsky 组的(±)-maoecrystal V 合成工作

Scheme 26 Danishefsky's synthesis of (±)-maoecrystal V

Reagents and conditions: (a) (1) NaOH (aq.), MeOH; (2) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, Et_3N , toluene, 63%. (b) (1) TMSNHNH_2 , PhH; (2) Et_3N , CH_2Cl_2 , 63%. (c) 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 61%, 84% ee. (d) CH_3ONa , CH_3OH , 84%. (e) (1) LDA, THF; then Et_2Zn , BnOCH_2Cl , DMPU; (2) LiAlH_4 , THF, 80%, $dr > 30 : 1$. (f) CH_3MgBr , Et_2O , PhH, 91%. (g) (1) $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, NaHCO_3 , EtOH; (2) $\text{CH}_2=\text{CHSi}(\text{Me})_2\text{Cl}$, ImH, CH_2Cl_2 , 87% in two steps. (h) toluene, 110 °C, 97%. (i) Sml_2 , MeOH, THF, r.t., 85%. (j) (1) Bu_4NF , DMPU; (2) Im_2CO , THF; (3) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , DMF, about 40%. (k) $(\text{Me}_2\text{Si})_3\text{SiH}$, AIBN, PhH, 40%~55%. (l) (1) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$; (2) DMP, CH_2Cl_2 ; (3) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF; (4) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, CH_3I , THF, 50%, $dr = 7 : 1$. (m) (1) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$; (2) DMP, CH_2Cl_2 ; (3) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, 65%, $dr > 10 : 1$. (n) (1) 20 mol% Hoveyda-Grubbs II catalyst, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$; (2) DMP, CH_2Cl_2 , 88%

图式 27 Zakarian 组的(-)-maoecrystal V 合成工作

Scheme 27 Zakarian's synthesis of (-)-maoecrystal V

5.4 Thomson 组对(-)-maoecrystal V 的全合成

2014 年 Thomson 小组^[44]也完成了对(-)-maoe-

crystal V 的对映选择性的全合成。他们的合成是从 4,4-二甲基环己烯酮 **171** 开始, 经历 Baylis-Hillman 反应^[45]

和 Shapeless 不对称环氧化反应合成化合物 **172**。接下来对化合物 **172** 与化合物 **173** 反应后经环氧的还原转化为烯丙醇结构化合物 **174**。使用 TESCl 保护的化合物 **174** 在 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 的作用下生成 2,3-位的烯炔机构 **176**，同时也会生成少量的 1,2-位烯炔 **175**。**176** 去芳构化后的产物二烯酮 **177** 的 13,14-位双键还原后在 TMSCl 作用下形成烯醇醚 **179**，**179** 与硝基乙烯发生 Diels-Alder 反应形成环加成产物 **180**。经一系列转化得到 15-位是羰基的化合物 **181** 后，在 16-位引入甲基并发生脱硫反应得到化合物 **182**。经过烯丙基溴中间体的氧化，得到烯酮 **183**。最后，经过 C-20 位选择性氧化得到目标分子 (–)-maoecrystal V (Scheme 28)。

5.5 洪然组对(±)-cafestol 的合成

Cafestol 是二萜衍生物，洪然小组^[46]提出这一分子可能是通过对映-贝壳杉烯的 C-18 位和 C-19 位的甲基迁移反应及 A 环 C-3 位和 C-4 位并入呋喃环获得，并于近期完成了对其全合成工作。

他们课题组的合成策略是先通过 Aldehyde-Ene 引发的环化反应立体选择性的构建 A/B/C 三环体系 **186**，通过对反应条件的筛选，最终能以很好的选择性生成

186 (*cis/trans* < 1/20, *para/ortho* = 8/1, 分离产率 73%)。再经过 Birch 还原反应对 C 环去芳构化及 Luche 还原反应转化为烯丙醇 **188**。对于 C-8 位四级碳的引入使用的是 Eschenmoser-Claisen 重排反应，中性反应条件对此步反应是至关重要的，因为这样可以减少脱水副反应的发生。再经过碘介导的酯化反应和碱促进的消除反应得到双键迁移的内酯 **190**。**190** 经 DIBAL-H 还原为内半缩醛后经 SmI_2 介导的自由基环化反应得到二醇 **191** (Scheme 29)。

由于 C-14 位和 C-16 位羟基的不同化学环境，可以实现对 C-16 位的选择性氧化，进而通过 Wittig 成烯反应和 Barton-McCombie 自由基脱氧作用构建二环[3.2.1]辛烷 **193**。脱除 TBS 保护基团后氧化生成的环酮，在 LiHMDS 和 Vedejs 试剂($\text{MoO}_5(\text{py})(\text{HMPA})$)作用下发生羟基化反应转化为 **194**。在 C-4 位立体选择性引入炔基后通过 Akai^[47]发展的方法构建呋喃环。但在这一底物上，经过 Au 催化的呋喃环形成反应在复杂的底物上温和高效的引入敏感的呋喃环。通过使用 OsO_4 对 D 环环外双键进行双羟基化反应得到(±)-Cafestol (Scheme 30)。

Reagents and conditions: (a) (1) CH_2O , sodium dodecyl sulfate, DMAP, H_2O ; (2) (–)-diisopropyltartrate, $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, $t\text{-BuOOH}$, 4 Å MS, 53% in two steps, 94% ee. (b) (1) TiOH , **173**; (2) NaBH_4 ; (3) Ph_3P , I_2 , imidazole; (4) Zn , NH_4Cl , 61% overall. (c) (1) TESCl, imidazole; (2) $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, PMP; then TBAF, 52% of **176**. (d) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaHCO_3 , $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 95%. (e) Stryker's catalyst, PhSiH_3 , 92%. (f) LDA, TMSCl. (g) $\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$, BHT, PhH ; then HCl/THF , 55%. (h) (1) 1,2-ethanedithiol, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; then Zn/HCl ; (2) IBX, DMSO; 1 mol/L HCl , 78% in two steps. (i) (1) K_2CO_3 , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, DMF; (2) NaBH_4 , MeOH; then Raney Ni, 94%, $dr > 15 : 1$. (j) NBS, benzoylperoxide, CCl_4 , then AgBF_4 , DMSO, 73% (k) CrO_3/AcOH , CH_2Cl_2 , 28%

图式 28 Thomson 组的(–)-maoecrystal V 合成工作
Scheme 28 Thomson's synthesis of (–)-maoecrystal V

Reagents and conditions: (a) Me_3Al , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2 , 46% (*cis/trans* < 1/20, **186** : **185** > 20 : 1). (b) (1) Li , $\text{NH}_3(\text{l})$, THF , $t\text{-BuOH}$; (2) $\text{HCl}(\text{aq.})$, 78%. (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , 73% (*ds* = 9 : 1). (d) DMA , xylene , $160\text{ }^\circ\text{C}$, 72%. (e) (1) I_2 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; (2) DBU , THF ; (3) TBSOTf , 2,6-lutidine, DMF , 85% overall. (f) (1) $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 ; (2) Sml_2 , HMPA , $-40\text{ }^\circ\text{C}$; (3) $\text{HF}(\text{aq. } 40\%)$, CH_3CN , 75% overall

图式 29 洪然对中间体 192 的合成
Scheme 29 Hong's synthesis of intermediate 192

Reagents and conditions: (a) DMP , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 96% (based recover starting material) (b) (1) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$, $t\text{-BuOK}$, toluene ; (2) CS_2 , NaH , imidazole , MeI ; (3) Bu_3SnH , AIBN , toluene , 64% overall. (c) (1) TBAF , THF ; (2) DMP , NaHCO_3 , CH_2Cl_2 ; (3) LiHMDS , MoOPH , 67%. (d) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, THF , 96% (*ds* > 30 : 1). (e) Ph_3PAuCl , AgBF_4 , CH_2Cl_2 , 93%. (f) OsO_4 , pyridine , THF ; then Na_2SO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, 75%

图式 30 洪然组的(±)-Cafestol 合成工作
Scheme 30 Hong's synthesis of (±)-cafestol

6 总结与展望

综上所述, 对映-贝壳杉烷型二萜分子的合成方法多种多样, 很多优秀的方法学被发掘出来并应用到这类分子的合成中, 具有很强的原创性和启发性。随着分离技术和鉴定手段的长足发展, 越来越多的对映-贝壳杉烷型二萜分子被分离得到。这些分子中有很大大一部分的生物活性还不清楚, 只靠分离得到的样品相当有限, 很难满足生物学实验的需求, 因此, 发展经济、高效的全合成路线, 特别是通过一个中间体实现多个分子的集体全合成的课题摆在我们面前, 有待进一步研究。

References

- [1] Sun, H.-D.; Huang, S.-X.; H, Q.-B. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 673.
- [2] (a) Kubo, I.; Xu, Y.-L.; Shimizu, K. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 180.
(b) Kadota, S.; Basnet, P.; Ishii, E.; Tamura, T.; Namba, T. *Zentralbl. Bakteriell.* **1997**, *286*, 63.
- [3] Arai, T.; Koyama, Y.; Morita, T.; Kaji, H. *Chemotherapy (Tokyo)* **1961**, *9*, 403.
- [4] Hayashi, K.; Hayashi, T.; Sun, H.-D.; Takeda, Y. *Cancer Gene Ther.* **2000**, *7*, 45.
- [5] Bohlmann, J.; Meyer-Gauen, G.; Croteau, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 4126.
- [6] Turner, R. B.; Ganshirt, K. H.; Shaw, P. E.; Tauber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1776.
- [7] Church, R. F.; Ireland, T. E.; Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2526.
- [8] Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Lazare, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 282.
- [9] Duc, D. K. M.; Fetizon, M.; Lazare, S. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1207.
- [10] Ireland, R. E.; Mander, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *30*, 2627.
- [11] Bell, R. A.; Ireland, R. E.; Partyka, R. A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3741.
- [12] (a) Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 288.
(b) Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 289.
- [13] Monti, S. A.; Yang, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 897.
- [14] (a) Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 879.
(b) Mori, K.; Nakahara, Y.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *28*, 2411.
(c) Mori, K.; Nakahara, Y.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3217.
- [15] Barltrop, J. A.; Day, A. C. *J. Chem. Soc.* **1959**, 671.
- [16] Cook, I. F.; Knox, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *47*, 4091.
- [17] Ziegler, F. E.; Klock, J. A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 373.
- [18] Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- [19] Snider, B. B.; Kiselgof, J. Y.; Foxman, B. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7945.

- [20] Cherney, E. C.; Green, J. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9019.
- [21] Hoffmann, R. W. *Elements of Synthesis Planning*, Spring, Berlin, **2009**, pp. 106~117.
- [22] ApSimon, J. *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 8, John Wiley & Sons, Inc., Ottawa, **1992**, pp. 101~128.
- [23] Kende, A. S.; Sanfilippo, P. J. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 715.
- [24] (a) Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *2*, 175.
(b) Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3095.
- [25] Mori, K.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *37*, 3287.
- [26] Kametani, T.; Suzuki, K.; Nemoto, H.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1036.
- [27] Kashiwada, Y.; Nishizawa, M.; Yamagishi, T.; Tanaka, T.; Nanaka, G. L.; Cosentino, L. M.; Snider, J. V.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 392.
- [28] (a) Chen, K.; Shi, Q.; Fujioka, T.; Zhang, D.-C.; Hu, C.-Q.; Jin, J.-Q.; Kilkuskie, R. E.; Lee, K. H. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 88.
(b) Chen, K.; Shi, Q.; Fujioka, T.; Nakano, T.; Hu, C.-Q.; Jin, J.-Q.; Kilkuskie, R. E.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 1345.
- [29] Corey, E. J.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9929.
- [30] Arai, T.; Koyama, Y.; Morita, T.; Kaji, H. *Chemotherapy (Tokyo)* **1961**, *9*, 403.
- [31] Litake, Y.; Natsume, M. *Acta Crystallogr.* **1966**, *20*, 197.
- [32] Fujita, E.; Shibuya, M.; Nakamura, S.; Okada, Y.; Fujita, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 165.
- [33] Kenny, M. J.; Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3927.
- [34] Han, Q.-B.; Cheung, S.; Tai, J.; Qiao, C.-F.; Song, J.-Z.; Tso, T.-F.; Sun, H.-D.; Xu, H.-X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4727.
- [35] Cha, J. Y.; Yeoman, J. T. S.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964.
- [36] Yeoman, J. T. S.; Mak, V. W.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11764.
- [37] (a) Paquette, L. A.; Ladouceur, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4278.
(b) Ladouceur, G.; Paquette, L. A. *Synthesis* **1992**, 185.
- [38] Paquette, L. A.; Backhaus, D.; Braun, R.; Underiner, T. L.; Fuchs, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9662.
- [39] Li, S.-H.; Wang, J.; Niu, X.-M.; Shen, Y.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, H.-D.; Li, M.-L.; Tian, Q.-E.; Lu, Y.; Cao, P.; Zheng, Q.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327.
- [40] Gong, J.-X.; Lin, G.; Sun, W.-B.; Li, C.-C.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745.
- [41] Gong, J.-X.; Lin, G.; Li, C.-C.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4770.
- [42] Peng, F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18860.
- [43] Lu, P.; Mailyan, A.; Gu, Z.-H.; Guptill, D. M.; Wang, H.-B.; Davies, H. M. L.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17738.
- [44] Zheng, C.-W.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17750.
- [45] Porzelle, A.; Williams, C. M.; Schwartz, B. D.; Gentle, I. R. *Synlett* **2005**, 2923.
- [46] Zhu, L.-L.; Luo, J.-H.; Hong, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2162.
- [47] (a) Egi, M.; Azechi, K.; Akai, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5002.
(b) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624.

(Zhao, X.)