

仿生阳离子多烯环化

张祥¹, 徐允河¹, 罗德平^{1,2}

(1. 中国科学技术大学化学系, 安徽合肥 230026;
2. 新加坡南洋理工大学化学与生物化学系, 新加坡 637371)

摘要: 酶催化剂是功能强大的催化剂之一, 它们能够在体内温和的条件下催化各种生物反应。通常酶的催化功能表现在强的催化活性以及控制产物立体专一选择性方面, 比如酶在生物体系内催化阳离子引发的多烯环化反应来合成胆固醇, 用于制备各种萜类化合物和类固醇的过程。酶的这些特性吸引了化学家们强烈的研究兴趣, 发展了仿生化学来模拟生物化学的各种转化。本文简单介绍了目前仿生阳离子引发的多烯环化反应的研究成果; 总结了我们的课题组在过去几年里在这一领域研究的贡献。

关键词: 仿生化学; 阳离子; 萜烯; 不对称; 多烯环化反应

中图分类号: O621.3+3 **文献标识码:** A doi:10.3969/j.issn.0253-2778.2013.11.003

引用格式: Zhang Xiang, Xu Yunhe, Loh Teck-Peng. Bioinspired cationic polyene cyclization[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2013, 43(11): 877-888.

张祥, 徐允河, 罗德平. 仿生阳离子多烯环化[J]. 中国科学技术大学学报, 2013, 43(11): 877-888.

特
约
评
述

Bioinspired cationic polyene cyclization

ZHANG Xiang¹, XU Yunhe¹, Loh Teck-Peng^{1,2}

(1. Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;
2. Division of Chemistry and Biological Chemistry, School of Physical and Mathematical Sciences,
Nanyang Technological University, Singapore 637371)

Abstract: Enzyme is one of the most powerful catalysts. It can catalyse various biochemical reactions very effectively in vivo under very mild conditions. In most cases, it exhibits high catalytic activity and results in products with perfect optical purities. One of such processes is the enzyme-catalysed synthesis of cholesterol in the biological systems for the synthesis of various terpenoids or steroids via the cationic polyene cyclization reaction. Therefore, there has been a strong interest among chemists in developing

收稿日期: 2013-10-10; 修回日期: 2013-10-28

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(21202156), 安徽省自然科学基金(1308085QB37), 国家教育部博士点基金(20123402120019), 中国科学技术大学中组部“千人计划”启动经费资助。

作者简介: 张祥, 男, 1987年生, 博士生。研究方向: 路易斯酸催化的不对称分子间多烯环化反应。

E-mail: zhxiang@mail.ustc.edu.cn

通讯作者: 罗德平(Loh Teck-Peng), 男, 1962年出生于马来西亚, 马来西亚科学院院士, 中组部“千人计划”入选者。1989~1994年于美国哈佛大学师从诺贝尔化学奖 E. J. Corey 教授攻读博士学位, 毕业后加入新加坡国立大学历任讲师、副教授、教授(2004)。2005年2月, 加盟新加坡南洋理工大学并作为首任系主任负责化学与生物化学的筹建工作。研究兴趣涉及有机合成的各个领域, 包括绿色化学、不对称催化、新的有机合成方法学、生物质转化、有生物活性的天然产物分子的全合成。目前已经发表 200 多篇有重要影响力的论文, 其中在包括 JACS, ACIE 等 I 区期刊上发表 30 余篇论文, 发表的论文被引次数已经超过 5 000 次。E-mail: teckpeng@ustc.edu.cn



biomimetic versions of many of these biochemical transformations. This paper briefly describes the current research status of this field and our group's research contribution in this area.

Key words: biomimetic chemistry; cation; terpenes; asymmetric; polyene cyclization

0 引言

在生物体内神奇而复杂的质能转化过程中,酶扮演着极其重要的角色,生物体内几乎所有的生化反应都是在温和的条件下在水相中由酶催化进行的,酶的催化作用确保生命活动中各个生化体系能够有条不紊地运行^[1].例如,生物体内必需的胆固醇是通过环化酶催化鲨烯反应合成得到,在此过程中可以一步构建 4 个新的 C—C 化学键、生成具有 8 个手性中心的四环化合物,更为神奇的是环化酶可以确保从 128 个可能生成的异构体中有选择性地生成单一的目标产物^[2](如图 1).酶在生物体内所表现出的高活性和高效性特性引起了化学家们的兴趣,同时化学家们也注意到酶在催化过程中对反应物表现出高度的专一性,只能选择性地催化一种或是一类相同类型的反应,这也就限定了酶催化应用的单一性.受到生物体内酶催化反应的启迪,化学家们希望通过仿生化学来模拟酶的催化方式,同时突破酶单一催化的局限性.

1945 年 Bloch 和 Rittenberg 报道生物体内的胆固醇可以在实验室用角鲨烯作为原料合成得

到^[3],后来 Bloch 与 Woodward 以及苏黎世大学联合开展了“鲨烯-胆固醇”生物合成的研究项目^[4-7].他们早期的研究发现,酶催化多烯环化过程中会产生 2,3-环氧鲨烯,它可以作为合成胆固醇的中间体,同时他们还声称酶催化的多烯环化过程中存在着立体化学选择以及 1,2-氢原子和甲基迁移的现象^[8].

Bloch 等科学家的开创性的研究吸引了有机化学家们长达半个多世纪对仿生多烯环化反应研究领域的关注.酶催化的多烯环化反应从时间轴上可以分为 4 个阶段:首先,多烯化合物在环化酶的控制下在肽空腔内折叠成一定的构型;接下来由环氧开环产生亲电碳正离子;高活性的碳正离子中间体在环化过程中被环化酶肽空腔稳定;最后碳正离子中间体被亲核试剂捕捉或者失去正电荷而变得稳定.所以,设计非酶催化的仿生阳离子多烯环化反应需要构筑与酶催化反应类似的体系:①控制底物构型;②产生亲电试剂;③稳定中间体;④淬灭阳离子.设计研究高效的催化体系,在用于构筑多环化合物的同时可以有效地控制反应的化学、区域以及立体选择性和区分性,这一直被视为仿生多烯环化反应研

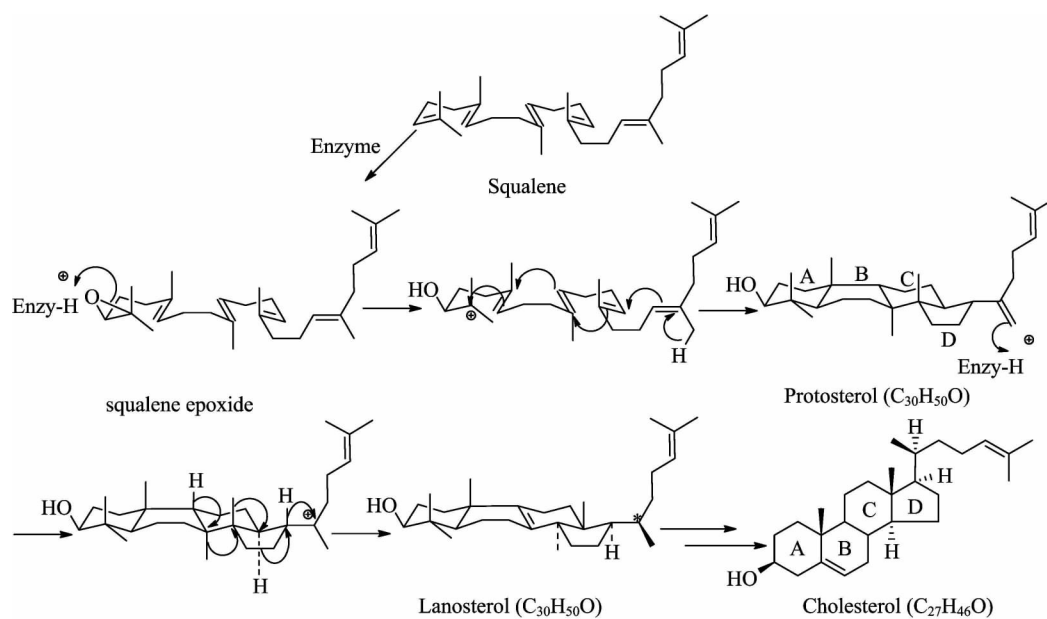


图 1 酶催化的鲨烯环化反应

Fig. 1. Enzyme-catalyzed cyclization of squalene

究的“圣杯”。

生物体外仿生多烯环化反应的研究最早应该归功于 Linstead, Stork 和 Eschenmoser^[9-13], 众所周知的 Stork-Eschenmoser 理论对于设计新的仿生多烯环化反应具有普遍的指导性意义. 虽然 Stork-Eschenmoser 理论不能完全排除在特殊反应条件下产生一些未能预测的结果, 但通常它能够很好地解释仿生多烯环化反应过程中所表现出的立体选择区分现象. 首先, 链状多烯化合物在溶液中折叠成“椅式”构型, 在反应条件下顺式烯烃将会环化成为 *Cis*-构型的十氢萘双环化合物; 而反式烯烃将会环化成为 *Trans*-构型的十氢萘双环化合物. 另外, 亲电试剂和亲核试剂与中心烯烃加成时往往也会选择处于平伏键位置, 以此来减小 1, 3-位取代基的轴向相互排斥作用 (如图 2)^[14-15].

1 阳离子引发非手性多烯环化反应

目前, 常被用作仿生多烯环化引发剂的主要有碳正离子、质子等阳离子以及自由基等. 其中, 研究环氧开环产生的碳正亲电试剂作为多烯环化反应的引发剂的主要有 van Tamelen^[16-22], Corey^[23-33], Overman^[34] 等课题组. 例如 Corey 等^[29] 报道利用路易斯酸催化环氧开环产生碳正离子引发多烯环化, 虽然产物产率较低, 但是一步可以得到四环萘化合物 (如图 3). 早在 Stork 和 Eschenmoser 时期质子就被认为是非常有效地促进发生多烯环化的引发剂, 同时路易斯酸也被发现可以引发多烯环化反应 (如图 4)^[9-13]. Johnson 课题组则第一次利用分子内缩醛产生的氧正离子作为多烯环化反应的引发剂合成五环萘化合物,

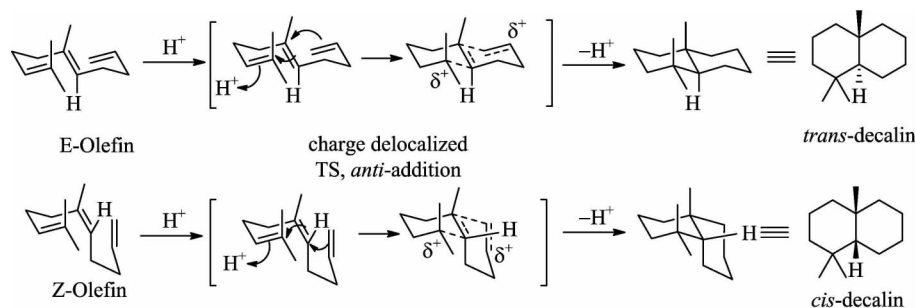


图 2 Stork-Eschenmoser 理论

Fig. 2 Stork-Eschenmoser principle

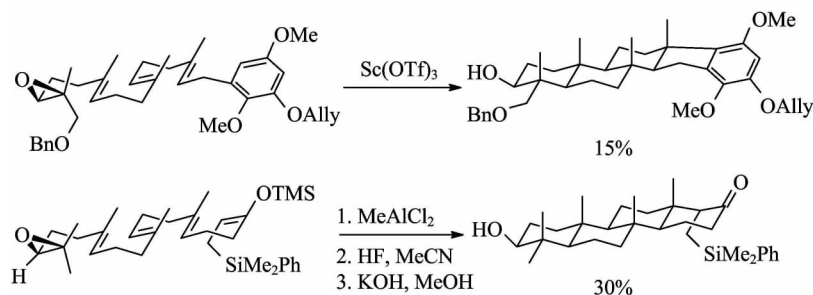


图 3 路易斯酸催化环氧开环引发的多烯环化反应

Fig. 3 Polyene cyclization initiated by epoxide ring opening catalyzed by Lewis acid

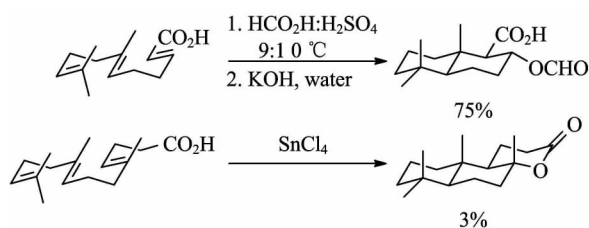


图 4 碳正离子引发的多烯环化反应

Fig. 4 Carbocation induced polyene cyclization

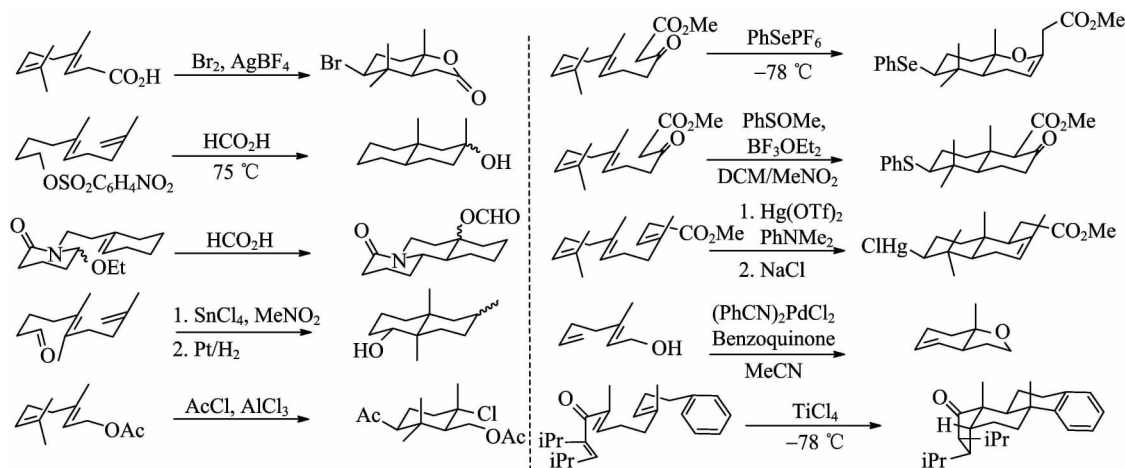


图 5 各种阳离子引发的多烯环化反应

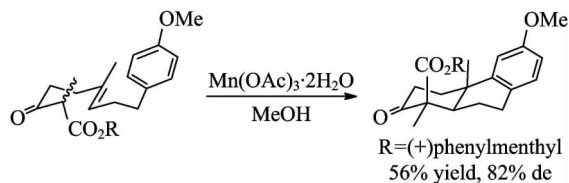
Fig. 5 Polyene cyclization initiated by versatile cations

另外他们还报道了分子内烯丙基醇产生阳离子引发环化反应的例子^[35-38]. 2007年 Gagné 课题组^[39]报道了 $(\text{PhCN})_2\text{PtCl}_2$ 催化的多烯环化反应,二取代的烯炔反应物可以高产率地被转化成并三环倍半萜衍生物.

随后的研究发现,其他的阳离子引发剂包括卤素,磺酸酯,羰基,酰亚胺正离子, Ac-AlCl_3 , PhSe^+ , PhS^+ , $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{Pd}(\text{II})$ 甚至是 Nazarov 环化反应的阳离子都可以用来引发多烯环化反应(如图 5)^[40-49].

2 自由基引发的非手性多烯环化反应

相对于阳离子仿生多烯环化反应的研究,早期有关自由基仿生多烯环化研究的发展则相对较慢.直到 1968 年, Breslow 等^[50]研究报道称氧自由基也可以作为多烯环化反应的引发剂,但是当初报道的反应产物的产率都比较低. 1985 年, Snider 等^[51]利用 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 生成 β -酮酯自由基引发多烯环化反应生成三环结构化合物,成功地将产物产率提高到 50% 以上(如图 6).

图 6 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 催化产生自由基引发的多烯环化反应Fig. 6 Polyene cyclization initiated by radical generated by $\text{Mn}(\text{OAc})_3$

3 阳离子引发的手性多烯环化反应

见证了上个世纪仿生多烯环化反应研究的快速

发展,现在越来越多的化学家们把注意力集中到提高多环产物生成的效率以及不对称选择性的研究上. Yamamoto 课题组^[52]在 1999 年率先报道了第一例不对称仿生多烯环化反应,研究发现 $\text{BINOL} \cdot \text{SnCl}_4$ 催化体系能够产生手性质子来诱导不对称仿生多烯环化反应发生,但是产物的立体选择性结果都比较差. 2004 年,同一课题组^[53]改进了路易斯酸协助的 Brønster 酸(LBA)催化体系,可以大大提高三环产物的对映选择性(如图 7). 最近,日本 Ishihara 课题组^[54]利用 $\text{BINOL} \cdot \text{FSO}_3\text{H}$ 组合催化体系(路易斯碱协助的 Brønster 酸催化体系, LBBA)可以获得具有高对映选择性的三环聚合产物,但是反应终止剂仅限于酚羟基团(如图 8). 在 Yamamoto 和 Ishihara 研究利用 Brønster 酸催化不对称多烯环化反应的同时,利用 π -阳离子引发不对称多烯环化反应的研究也得到了较好的发展. 2007 年,日本 Ishihara^[55]课题组报道了手性卤素诱导的 π -阳离子多烯环化,可以得到产率高达 52% 和对映选择性高达 99% 的并四环萜类化合物,但是此反应需要使用当量的手性亚磷酰胺(P-N)试剂,并且反应需要加入强的质子酸促进最终环化产物生成,反应底物的适应范围也比较狭窄. 2008 年 Gagné 课题组^[56]利用手性双齿膦配体与铂阳离子组合催化含醇羟基和酚羟基作为终止剂的多烯环化反应,得到相应产物的产率和 ee 值(对映体过量值)都比较高. 随后,同一课题组^[57]又报道了首例铂催化的烯炔作为终止剂的阳离子引发的多烯环化反应(如图 9).

2010 年,美国哈佛大学 Jacobsen 课题组^[58]利用手性硫脲作为催化剂实现了手性阳离子多烯环化

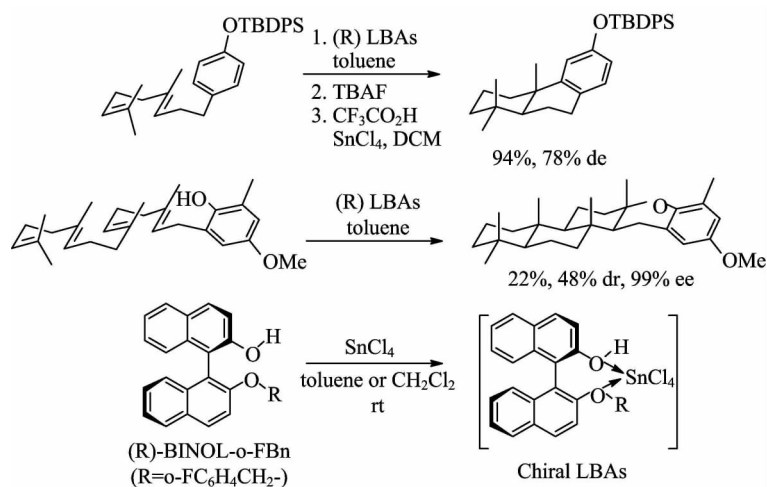
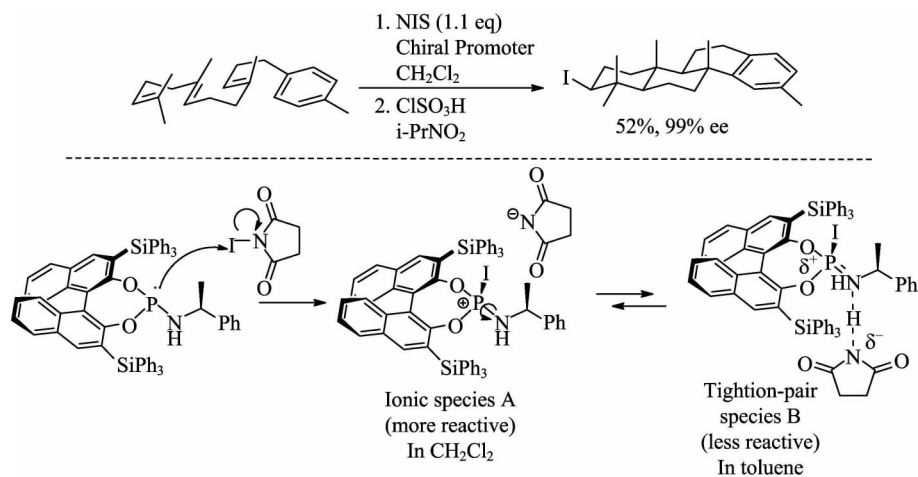
图 7 BINOL · SnCl₄ 催化体系产生手性质子引发多烯环化反应Fig. 7 Polyene cyclization initiated by chiral proton generated by BINOL · SnCl₄ system

图 8 手性碘正离子引发的多烯环化反应

Fig. 8 Chiral iodonium-induced polyene cyclization

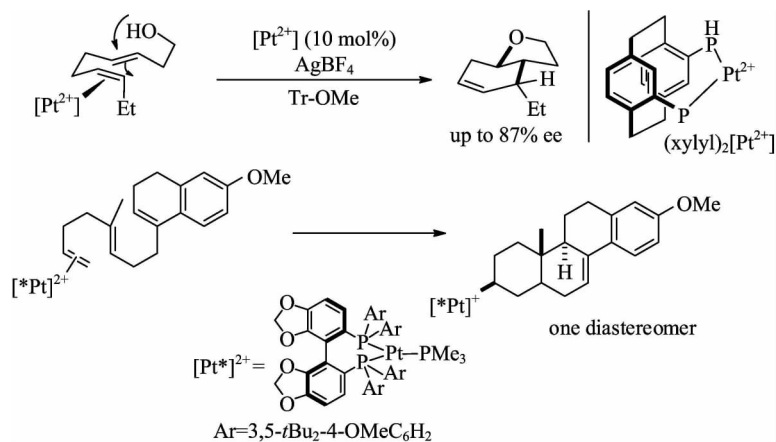


图 9 手性铂阳离子引发的多烯环化反应

Fig. 9 Pt²⁺-initiated asymmetric polyene cyclization

反应,研究发现产生的 π -阳离子越稳定越有利于提高环化产物的产率和对映选择性,但本反应终止剂也仅限于富电子的芳环基团(如图 10). Toste 课题组^[59]报道了利用 (R)-MeO-DTB-BIPHEP(AuCl)₂ 或者 (R)-MeO-DTBM-BIPHEP(AuCl)₂ 催化体系

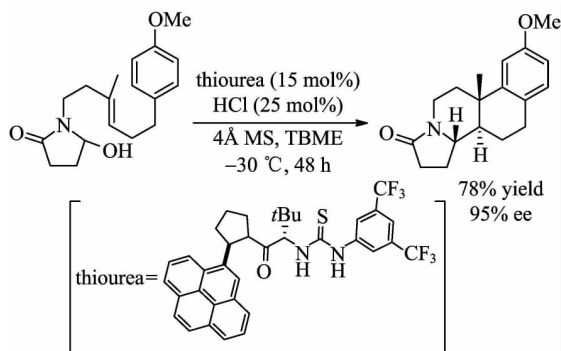


图 10 手性硫脲催化的不对称多烯环化反应

Fig. 10 Chiral thiourea-catalyzed asymmetric polyene cyclization

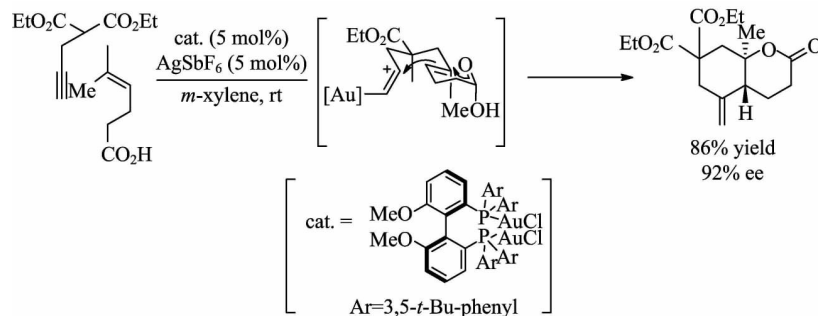


图 11 Au 催化的不对称多烯环化反应

Fig. 11 Au-catalyzed enantioselective polyene cyclization

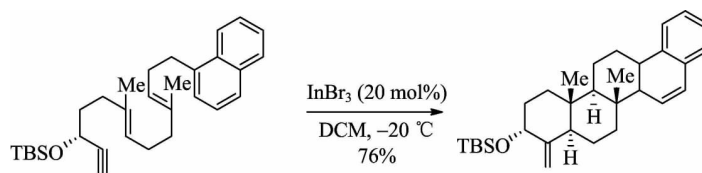


图 12 In(III) 催化的炔丙醇及其衍生物多烯环化反应

Fig. 12 In(III)-promoted polyene cyclization of propargylic alcohols and their derivative

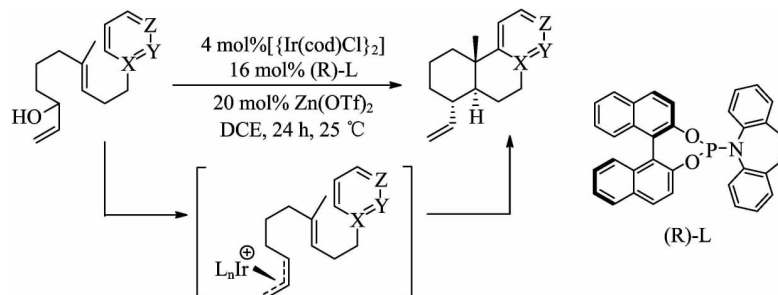


图 13 Ir 催化的不对称多烯环化反应

Fig. 13 Enantioselective polyene cyclization catalyzed by Iridium catalyst

诱导末端炔烃产生 π -阳离子引发多烯环化反应生成产率和 ee 值都较高的并双环以及三环结构产物,研究发现羧酸基、保护的胺基、酚羟基以及供电子基取代的苯环等都可以作为良好的环化反应终止剂(如图 11). 2011 年,Corey 课题组^[60]发现 InBr₃ 作为路易斯酸催化剂也可以顺利诱导末端炔烃产生 π -阳离子引发手性炔烯化合物发生多烯环化反应(如图 12). 2012 年,Carreira 以及合作者^[61]使用 [Ir(cod)-Cl]₂ 催化剂结合手性 P-N 配体催化烯丙基醇产生手性烯丙基阳离子来诱导多烯环化反应,反应中富电子苯基以及杂环被用作终止剂得到相应的具有高产率以及高 ee 值的并三环以及四环产物(如图 13).

4 自由基引发的手性多烯环化反应

随着仿生阳离子引发的不对称多烯环化反应研究的进展,自由基引发的不对称多烯环化的研究在

1997 年也取得了较大的突破, Demuth 等^[62]利用薄荷酮作为手性辅助剂、氢氧自由基作为引发剂实现了不对称自由基仿生多烯环化反应(如图 14). 2010 年, MacMillan 课题组^[63]利用手性单占据分子轨道有机催化剂(SOMO)催化含有末端醛基的多烯化合物产生手性自由基引发多烯环化反应, 得到具有较高产率和高手性选择性的并三环等多环甚至并七环产物. 研究还发现这一体系的终止剂不仅适应于各种取代基取代的苯基基团, 1,1-二取代苯乙烯基也可以作为有效的反应终止剂(如图 15).

5 关于本课题组手性阳离子引发的多烯环化反应的研究成果

我们课题组通过文献调研发现, 虽然萜类化合物具有重要的应用性并且在合成方法研究中也具有重要的地位, 但是目前有关仿生阳离子多烯环化的报道特别是分子间不对称多烯环化反应的研究还比较少. 因此, 在过去的几年时间里我们课题组一直致

力于仿生阳离子引发的不对称多烯环化反应的研究.

如前面文献研究中提到, 分子内缩醛引发的阳离子多烯环化反应早在 1966 年就被 Johnson 等报道^[35-38], 分子内手性缩醛引发的阳离子多烯环化反应随后也被报道. 在这些研究工作中都需预先修饰反应底物, 在底物分子上安装缩醛基团, 这就增加了合成路线的复杂性, 同时限制了反应底物的普适性. 2007 年, 我们课题组^[64]首例报道路易斯酸 SnCl_4 促进缩醛分子产生阳离子用以引发分子间多烯环化反应, 得到相应的具有较高产率和非对映异构选择性的并三环化合物. 另外, 当手性缩醛被应用于此反应时, 我们发现大部分产物对映选择性 ee 值超过 50% (如图 16). 随后, 这一方法被我们应用于 Antiochic 酸的全合成研究工作中, 在优化的反应条件下, Antiochic 酸分子骨架结构可以经由手性缩醛产生的阳离子引发的分子间多烯环化反应一步合成得到, 相应产物的产率和对映选择性 ee 值分别为

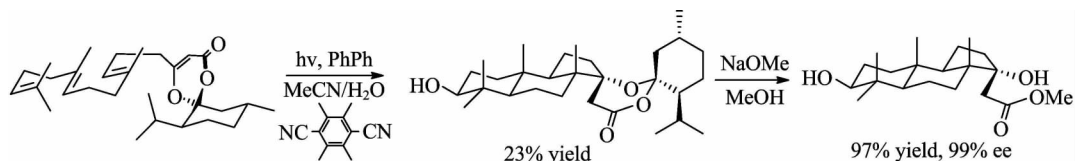


图 14 氢氧自由基引发的多烯环化反应

Fig. 14 Polyene cyclization initiated by hydroxyl radical

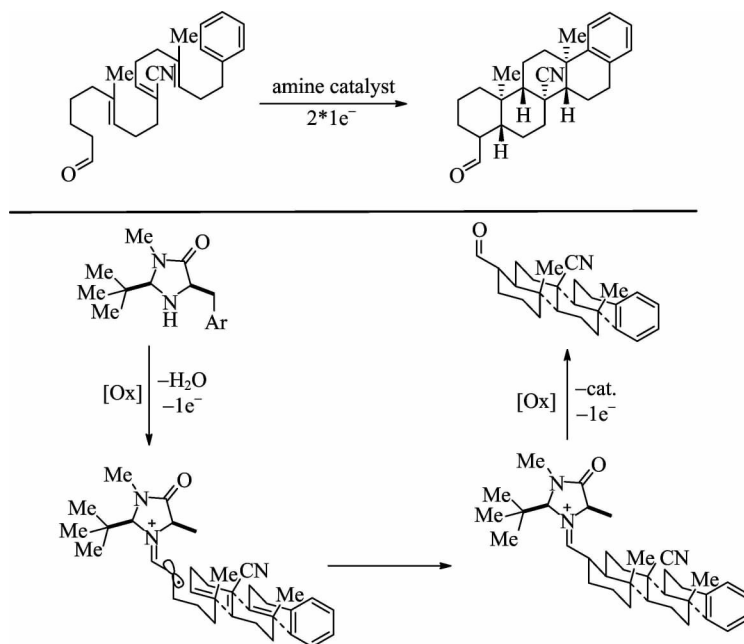


图 15 不对称有机小分子产生自由基引发的多烯环化反应

Fig. 15 Radical induced enantioselective polyene cyclization using organocatalysis

56%和 80%(如图 17)^[65].

在此研究基础上,2008 年我们课题组又报道了氮杂缩醛在路易斯酸 TiCl_4 的促进作用下产生羰基氧正离子引发的分子间不对称多烯环化反应. 通过研究发现,在路易斯酸 TiCl_4 的作用下,氮杂缩醛只能生成羰基氧正离子,而反应过程中没有发现亚胺正离子中间体以及相应的环化产物(如图 18)^[66].

由于手性多环萜类化合物的合成相对于并双环以及三环结构的化合物合成一直是较大的挑战,我们课题组在实现前面所提到的并三环手性化合物的合成后,在 SnCl_4 作用下利用甾体缩醛产生的手性羰基氧正离子引发多烯环化反应得到产率较高和具有较高手性选择性的并四环倍半萜衍生物(如图 19)^[67].

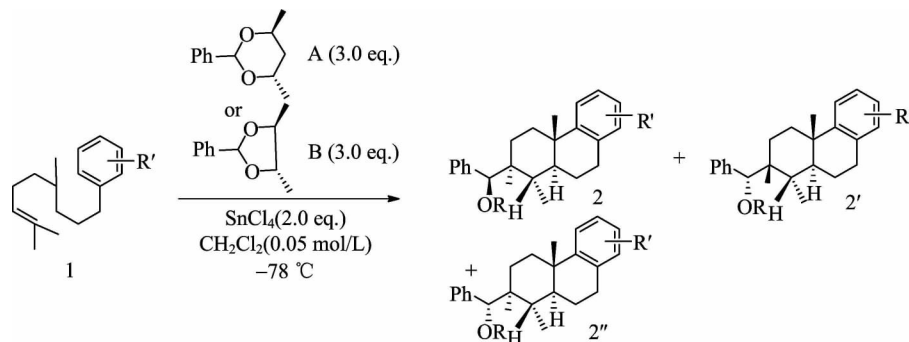


图 16 路易斯酸促进的手性缩醛引发的分子间不对称多烯环化反应

Fig. 16 Lewis acid promoted chiral acetal initiated intermolecular asymmetric polyene cyclization

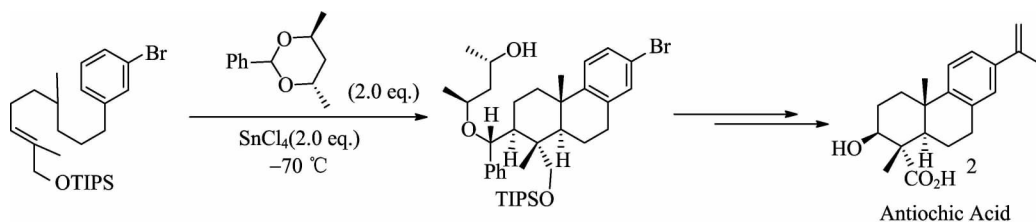


图 17 路易斯酸促进的手性缩醛引发的分子间不对称多烯环化反应在 Antiochic 酸全合成中的应用

Fig. 17 The application of Lewis acid promoted chiral acetal initiated intermolecular asymmetric polyene cyclization in total synthesis of Antiochic acid

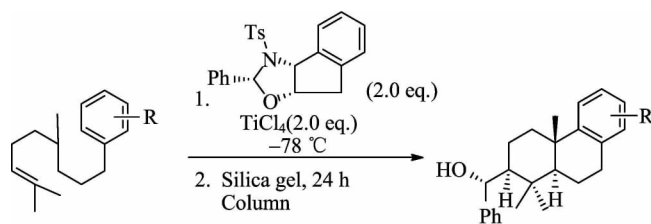


图 18 路易斯酸促进的手性氮杂缩醛引发的分子间不对称多烯环化反应

Fig. 18 Lewis acid promoted chiral N-acetal initiated intermolecular enantioselective polyene cyclization

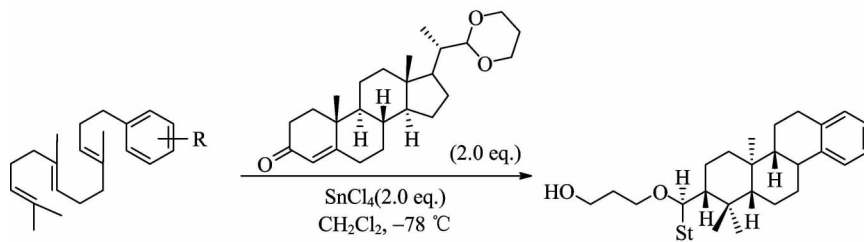


图 19 甾体缩醛- SnCl_4 体系促进的分子间多烯环化反应

Fig. 19 Intermolecular polyene cyclization promoted by steroidal acetal- SnCl_4

虽然仿生阳离子不对称多烯环化反应的研究已经慢慢进入人们的视线, 其中 Ishihara^[55], MacMillan^[63] 以及 Jacobsen^[58] 等课题组利用有机催化剂实现了这一目标, 而 Yamamoto^[52-53], Yang^[68-69], Corey^[23-33], Gagné^[39], 李卫东^[70-71] 等课题组以及我们课题组^[64-67] 则利用金属试剂来促进这一反应的完成, 但是目前所报道的研究结果只有少数几例中的目标产物可以获得很高的 ee 值. 2010 年, 我们课题组结合对 carbonyl-ene 不对称反应以及对多烯环化反应研究的兴趣^[72], 利用路易斯酸 Sc(OTf)₃ 与 Pybox 的催化体系实现多烯化合物分子内 carbonyl-ene 不对称反应, 加入过量的路易斯酸可以协助反应中间产物顺利转化为多烯环化产物. 并且我们发现, 如果多烯反应底物分子中含有富电子取代基例如吲哚或者咪喃, 反应可以一步得到多烯环化目标产物. 利用这一方法, 我们可以得到非常有用的具有高产率和 ee 值的并三环以及四环萜类化合物(如图 20)^[73].

6 结论

综上所述, 我们课题组利用手性缩醛以及氮杂缩醛产生的羰基氧正离子作为引发剂, 成功引发分子内不对称多烯环化反应, 可以制备具有高产率和立体选择性的相应并双环、三环以及多环萜类化合物. 另外, 我们还开发了分子内 carbonyl-ene 不对称反应引发的多烯环化反应, 这一方法大大提高了不对称多烯环化产物的产率以及对映选择性, 这一方法也为多烯环化反应中分子 C3 位置官能化提供了机会, 可以用来制备具有多官能团的萜类化合物. 我们课题组的研究为仿生阳离子引发的不对称多烯环化反应提供了新的方法, 拓展了这一领域的研究. 但是, 我们也认识到要通过仿生合成实现种类繁多的酶催化的多烯环化反应的研究还有很长的路要走, 许多酶催化的多烯环化反应模式对于仿生合成来讲还是巨大的挑战. 目前, 化学家在实验室真正能够模拟酶在人体内催化鲨烯生成胆固醇的反应还不能够

特约
评述

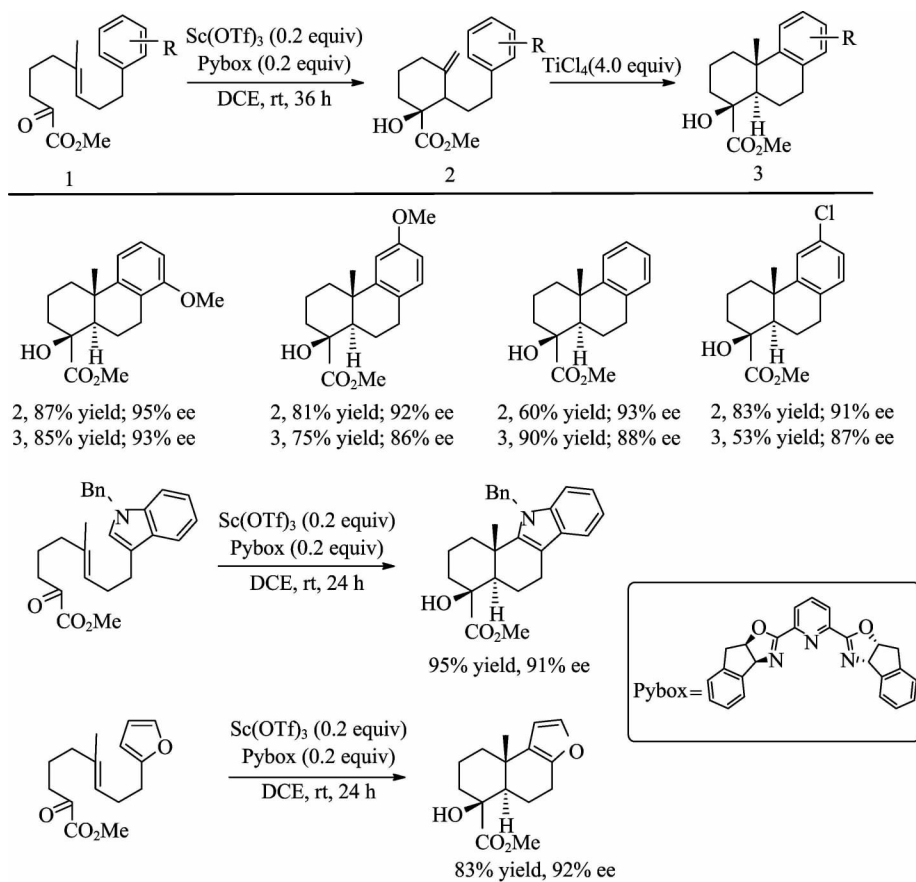


图 20 分子内不对称 carbonyl-ene 反应引发的多烯环化反应

Fig. 20 Cationic polyene cyclization initiated by intramolecular enantioselective carbonyl-ene reaction

实现;化学家模拟生化体系的 Chair-Chair-Chair 成环模式已经被广泛报道,但是模拟也存在于生化体系的 Chair-Boat-Chair 成环模式目前还没有文献报道;模拟生化系统在水相中的多烯环化反应的研究仍然是个挑战^[74];手性配体诱导的不对称多烯环化反应的例子也比较少;通过 Cascade 反应来诱导多烯环化反应的研究例子也鲜有报道.这就要求化学家们开发反应条件温和、反应高效、反应底物适应范围广泛的新的催化体系来满足制备各种有用萜类化合物的需求.

参考文献(References)

- [1] Grisham C M, Reginald H G. Biochemistry [M]. Philadelphia: Saunders College Pub, 1999: 426-427.
- [2] Thoma R, Schulz-Gasch T, D'Arcy B, et al. Insight into steroid scaffold formation from the structure of human oxidosqualene cyclase[J]. Nature 2004, 432: 118-122.
- [3] Bloch K, Rittenberg D. An estimation of acetic acid formation in the rat [J]. J Bio Chem, 1945, 159: 45-58.
- [4] Langdon R G, Bloch K. The biosynthesis of squalene and cholesterol 1 [J]. J Am Chem Soc, 1952, 74: 1 869-1 870.
- [5] Woodward R B, Bloch K. The cyclization of squalene in cholesterol synthesis [J]. J Am Chem Soc, 1953, 75: 2 023-2 024.
- [6] Stork G, Burgstahler A W. The stereochemistry of polyene cyclization [J]. J Am Chem Soc, 1955, 77: 5 068-5 077.
- [7] Eschenmoser A, Ruzicka L, Jeger O, et al. Eine stereochemische interpretation der biogenetischen isoprenregel bei den triterpenen [J]. Helv Chim Acta, 1955, 38: 1 890-1 904.
- [8] Wendt K U, Schulz G E, Corey E J, et al. Enzyme mechanisms for polycyclic triterpene formation [J]. Angew Chem Int Ed, 2000, 39: 2 812-2 833.
- [9] Hibbit D C, Linstead R P. Fused carbon Rings. Part VII. The preparation of cyclic hydrocarbons from unsaturated Tertiary alcohols. The synthesis of cis-9-Methyllochlin and decalin, and a proof of the presence of the angular methyl group [J]. J Chem Soc, 1936: 470-476.
- [10] Stork G, Conroy H. Elaboration of the 1-substituted 7, 8-dimethoxy-2-tetralones toward the 1, 3-alkyl hydrophenanthrene system of morphine [J]. J Am Chem Soc, 1951, 73: 4 748-4 751.
- [11] Stadler P A, Eschenmoser A, Schinz H, et al. Stereochemie der bicycloprenylsauren [J]. Helv Chim Acta, 1957, 40: 2 191-2 198.
- [12] Stadler P A, Nechvatal A, Frey A J, et al. Cyclisation der 7, 1, 1-Dimethyl-2-(trans), 6 (trans), 10-dodecatrien-und der 7, 11-Dimethyl-2 (cis), 6 (trans), 10-dodecatrien-säure [J]. Helv Chim Acta, 1957, 40: 1 373-1 409.
- [13] Gamboni G, Schinz H, Eschenmoser A. über den sterischen verlauf der säurekatalysierten cyclisation in der Terpenreihe. Cyclisation der cis - 7-Methyl-octadien- (2, 6)-säure-(1) [J]. Helv Chim Acta, 1954, 37: 964-971.
- [14] Wendt K U, Poralla K, Schulz G E. Structure and function of a squalene cyclase [J]. Science, 1997, 277: 1 811-1 815.
- [15] Abe I, Rohmer M, Prestwich G D. Enzymatic cyclization of squalene and oxidosqualene to sterols and triterpenes [J]. Chem Rev, 1993, 93: 2 189-2 206.
- [16] van Tamelen E E, Hwu, J R. Direct total synthesis of traditional sterols by tricyclization of polyunsaturated cyclohexene oxides [J]. J Am Chem Soc, 1983, 105: 2 490-2 491.
- [17] van Tamelen E E, Zawacky S R, Russell R K, et al. Biogenetic-type total synthesis of (. + -.)-aphidicolin [J]. J Am Chem Soc, 1983, 105: 142-143.
- [18] van Tamelen E E, Leiden T M. Direct sterol synthesis by the nonenzymic cyclization of an acarbocyclic monosubstituted epoxide [J]. J Am Chem Soc, 1982, 104: 2 061-2 062.
- [19] van Tamelen E E, Leiden T M. Biogenetic-type total synthesis of (. + -.)-triptonide and (. + -.)-triptolide [J]. J Am Chem Soc, 1982, 104: 1 785-1 786.
- [20] van Tamelen E E, Carlson J G, Russell R K, et al. Total synthesis of (. + -.)-maritimidol [J]. J Am Chem Soc, 1981, 103: 4 615-4 616.
- [21] van Tamelen E E, Loughhead D G. Stereoselective generation of a nonaromatic, 3, 5-dioxygenated steroidal system through tricyclization of polyene oxide [J]. J Am Chem Soc, 1980, 102: 869-870.
- [22] van Tamelen E E. Bioorganic chemistry: Total synthesis of tetra- and pentacyclic triterpenoids [J]. Acc Chem Res, 1975, 8: 152-158.
- [23] Huang A X, Xiong Z, Corey E J. An exceptionally short and simple enantioselective total synthesis of pentacyclic triterpenes of the β -amyrin family [J]. J Am Chem Soc, 1999, 121: 9 999-10 003.
- [24] Corey E J, Wood J H B. A new strategy for stereocontrol of cation-olefin cyclization. The first chemical emulation of the A/B-trans-9, 10-syn-folding

- pathway of steroid biosynthesis from 2,3-oxidosqualene [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118; 11 982-11 983.
- [25] Zhang J H, Corey E J. A simple enantioselective synthesis of serratenediol[J]. *Org Lett*, 2001, 123; 3 215-3 216.
- [26] Corey E J, Staas D D. Demonstration of a common concerted mechanistic pathway for the acid-catalyzed cyclization of 5,6-unsaturated oxiranes in chemical and enzymatic systems[J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120; 3 526-3 527.
- [27] Corey E J, Luo G L, Lin S Z. Exceptionally simple enantioselective syntheses of chiral hexa- and tetracyclic polyprenoids of sedimentary origin [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37; 1 126-1 128.
- [28] Corey E J, Liu K. Enantioselective total synthesis of the potent anti-HIV agent neotripterifordin. Reassignment of stereochemistry at C(16)[J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119; 9 929-9 930.
- [29] Corey E J, Luo G L, Lin S Z. A simple enantioselective synthesis of the biologically active tetracyclic marine sesterterpene scalarenedial[J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119; 9 927-9 928.
- [30] Corey E J, Lee J. Enantioselective total synthesis of oleanolic acid, erythrodiol, . beta.-amyrin, and other pentacyclic triterpenes from a common intermediate [J]. *J Am Chem Soc*, 1993, 115; 8 873-8 874.
- [31] Corey E J, Reid J G, Myers A G, et al. Simple synthetic route to the limonoid system[J]. *J Am Chem Soc*, 1987, 109; 918.
- [32] Corey E J, Tius M A, Das J. Total synthesis of (+ -)-aphidicolin[J]. *J Am Chem Soc*, 1980, 102; 1 742-1 744.
- [33] Corey E J, Burk R M. Direct comparison of oxygen transfer by iron bleomycin and zinc bleomycin [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28; 6 413-6 416.
- [34] Bogenstätter M, Limberg A, Overman L E, et al. Enantioselective total synthesis of the kinesin motor protein inhibitor adociasulfate 1[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121; 12 206-12 207.
- [35] Johnson W S, Kinnel R B. Stereospecific tricyclization of a polyolefinic acetal[J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88; 3 861-3 862.
- [36] Johnson W S. Nonenzymic biogenetic-like olefinic cyclizations[J]. *Acc Chem Res*, 1968, 1; 1-8.
- [37] Johnson W S. Biomimetic polyene cyclizations [J]. *Angew Chem Int Ed*, 1976, 15; 9-17.
- [38] Garst M E, Cheung Y F, Johnson W S. Biomimetic polyene cyclizations. Trapping of the resultant carbocation by an internal nucleophile[J]. *J Am Chem Soc*, 1979, 101; 4 404-4 406.
- [39] Mullen C A, Gagné M R. Regioselective oxidative cation-olefin cyclization of polyenes; Catalyst turnover via hydride abstraction[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129; 11 880.
- [40] Hoye T R, Kurth M J. Brominative cyclizations of geranyl derivatives [J]. *J Org Chem*, 1978, 43; 3 693-3 697.
- [41] Jonhson W S, Bailey D M, Owyang R, et al. Cationic cyclizations involving olefinic bonds. II. Solvolysis of 5-hexenyl and trans-5, 9-decadienyl p-nitrobenzenesulfonates[J]. *J Am Chem Soc*, 1964, 86; 1 959-1 966.
- [42] Schoemaker H E, Dikjink J, Speckamp W N. Biomimetic α -acylimmonium cyclisations of unactivated olefin[J]. *Tetrahedron*, 1978, 34; 163-172.
- [43] Ireland R E, Dawson M J, Bordner J, et al. Stereospecific synthesis and acid-catalyzed cyclization of 4,6-dimethyl-trans-5,9-decadienal [J]. *J Am Chem Soc*, 1975, 92; 2 568-2 570.
- [44] Kato T, Kumazawa S, Kabuto C, et al. Cyclization of polyenes XIV. Easy synthesis of A/B ring system of higher terpenoids [J]. *Tetrahedron Lett*, 1975, 16; 2 319-2 322.
- [45] Jackson W P, Ley S V, Whittle A J. Selenium-mediated cyclization reactions of alkenyl-substituted β -ketoesters[J]. *J Chem Soc, Chem Comm*, 1980, 23; 1 173-1 174.
- [46] Edstrom E, Livinghouse T. Formation of episulfonium ions from alkenes. Application to the synthesis of higher order carbocycles via episulfonium ion initiated polyene cyclizations [J]. *J Org Chem*, 1987, 52; 949-951.
- [47] Nishizawa M, Takenaka H, Hayashi Y. Chemical simulation of polycyclic diterpenoid biosynthesis using mercury (II) triflate/N,N-dimethylaniline complex; mechanistic aspects of a biomimetic olefin cyclization [J]. *J Org Chem*, 1986, 51; 806-813.
- [48] Koh J H, Mascarenhas C, Gagné M R. Pd (II)-catalyzed cyclogeneration of carbocations; Subsequent rearrangement and trapping under oxidative conditions [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60; 7 405-7 410.
- [49] Bender J A, Arif A M, West F G. Nazarov-initiated diastereoselective cascade polycyclization of aryltrienones[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121; 7 443-7 444.
- [50] Breslow R, Barrett E, Mohaosi E. Free radical additions to squalene[J]. *Tetrahedron Lett*, 1962, 3; 1 207-1 211.
- [51] Snider B B, Mohan R, Kates S A. Manganese (III)-based oxidative free-radical cyclization. Synthesis of

- (+)-podocarpic acid[J]. *J Org Chem*, 1985, 50: 3 659-3 661.
- [52] Ishihara K, Nakamura S, Yamamoto H. The first enantioselective biomimetic cyclization of polyprenoids [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 4 906-4 907.
- [53] Ishibashi H, Ishihara K, Yamamoto H. A new artificial cyclase for polyprenoids: Enantioselective total synthesis of (-)-chromazonarol, (+)-8-epi-puuphedione, and (-)-11-deoxytaondiol methyl ether [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 11 122-11 123.
- [54] Sakakura A, Sakuma M, Ishihara K. Chiral Lewis base-assisted brønsted acid (LBBA)-catalyzed enantioselective cyclization of 2-geranylphenols [J]. *Org Lett*, 2011, 13: 3 130-3 133.
- [55] Sakakura A, Ukai A, Ishihara K. Enantioselective halocyclization of polyprenoids induced by nucleophilic phosphoramidites[J]. *Nature*, 2007, 445: 900-903.
- [56] Mullen C A, Campbell A N, Gagné M R. Asymmetric oxidative cation/olefin cyclization of polyenes: Evidence for reversible cascade cyclization[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 6 011-6 014.
- [57] Sokol J G, Korapala C S, White P S, et al. Terminating platinum-initiated cation-olefin reactions with simple alkenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 5 658-5 661.
- [58] Knowles R R, Lin S, Jacobsen E N. Enantioselective thiourea-catalyzed cationic polycyclizations[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5 030-5 032.
- [59] Sethofer S G, Mayer T, Toste F D. Gold(I)-catalyzed enantioselective polycyclization reactions [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 8 276-8 277.
- [60] Surendra K, Qiu W W, Corey E J. A powerful new construction of complex chiral polycycles by an indium (III)-catalyzed cationic cascade[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 9 724-9 726.
- [61] Schafroth M A, Sarlah D, Krautwald S, et al. Iridium-catalyzed enantioselective polyene cyclization[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 20 276-20 278.
- [62] Heinemann C, Demuth M. Biomimetic cascade cyclizations of terpenoid polyalkenes via photoinduced electron transfer. Long-distance asymmetric induction by a chiral auxiliary[J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 1 129-1 130.
- [63] Rendler S, MacMillan D W C. Enantioselective polyene cyclization via organo-SOMO catalysis [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5 027-5 029.
- [64] Zhao Y J, Chng S S, Loh T P. Lewis acid-promoted intermolecular acetal-initiated cationic polyene cyclizations[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 492-493.
- [65] Zhao Y J, Loh T P. Asymmetric total synthesis of antiochic acid[J]. *Org Lett*, 2008, 10: 2 143-2 145.
- [66] Zhao Y J, Loh T P. Bioinspired polyene cyclization promoted by intermolecular chiral acetal-SnCl₄ or chiral N-Acetal-TiCl₄: Investigation of the mechanism and identification of the key intermediates[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 10 024-10 029.
- [67] Zhao Y J, Loh T P. Bio-inspired polyene cyclization: Synthesis of tetracyclic terpenoids promoted by steroidal acetal-SnCl₄[J]. *Chem Commun*, 2008, 11: 1 434-1 436.
- [68] Yang D, Ye X Y, Gu S, et al. Lanthanide triflates catalyze Mn(III)-based oxidative radical cyclization reactions. enantioselective synthesis of (-)-triptolide, (-)-triptonide, and (+)-triptophenolide [J]. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 5 579-5 580.
- [69] Yang D, Ye X Y, Xu M. Enantioselective total Synthesis of (-)-triptolide, (-)-triptonide, (+)-triptophenolide, and (+)-triptoquinonide [J]. *J Org Chem*, 2000, 65: 2 208-2 217.
- [70] Yang J H, Li W D. An efficient cationic cyclization approach for the construction of labdane diterpenoid decalin ring skeleton[J]. *Chin Chem Lett*, 2005, 16: 433-436.
- [71] Li W D, Yang J H. A novel synthesis of functionalized allylsilanes[J]. *Org Lett*, 2004, 6: 1 849-1 852.
- [72] Zhao J F, Tsui H Y, Wu P J, et al. Highly enantioselective carbonyl-ene reactions catalyzed by In(III)-PyBox complex[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 16 492-16 493.
- [73] Zhao Y J, Li B, Tan J S, et al. Enantioselective cationic polyene cyclization vs enantioselective intramolecular carbonyl-ene reaction[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 10 242-10 244.
- [74] Zhao J F, Zhao Y J, Loh T P. Indium tribromide-promoted arene-terminated epoxy olefin cyclization[J]. *Chem Commun*, 2008, 11: 1 353-1 355.