

• 研究论文 •

Hamigerans化合物三环碳骨架的合成

王红梅, 马爱军*

(五邑大学 药学与食品工程学院, 广东 江门 529020)

摘要: Hamigerans 天然产物是具有多种化学结构和显著生物活性的二萜类化合物。在结构上, 其大多数具有多取代溴代苯环和[6-6-5]或[6-7-5]三环碳骨架。此外, Hamigerans 还可表现出广泛的抗病毒及抗肿瘤等生物活性。以 2-氧代环戊烷甲酸甲酯和邻甲基苯硼酸为原料, 通过硅基保护反应、Suzuki 偶联反应、Kulincovinch 环丙烷化反应、Semipinacol 重排/Grob 碎裂化串联反应和分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应合成 Hamigerans 化合物的 [6-7-5] 三环碳骨架, 总收率为 27%。化合物 1~6 的结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HR-MS(ESI) 表征。该合成策略新颖, 原料简单易得, 路线简洁高效。

关键词: Hamigerans 化合物; 三环碳骨架; 合成; Kulincovinch 环丙烷化反应; Semipinacol 重排/Grob 碎裂化串联反应; 分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应

中图分类号: O62

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.24040

Synthesis of The Tricyclic Carbon Skeleton of Hamigerans Compounds

WANG Hongmei, MA Aijun*

(School of Pharmacy and Food Engineering, Wuyi University, Jiangmen 529020, China)

Abstract: Hamigerans natural products are diterpenoids with a variety of chemical structures and significant biological activities. Structurally, most of them have polysubstituted bromobenzene rings and [6-6-5] or [6-7-5] tricyclic carbon skeletons. In addition, hamigerans also exhibit a wide range of biological activities such as antiviral and antitumor. The [6-7-5] tricyclic carbon skeleton of hamigerans were synthesized from methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate and *o*-tolueneboronic acid by silyl-protection reaction, Suzuki coupling reaction, Kulincovinch cyclopropanation reaction, cascade semipinacol rearrangement/Grob fragmentation, and intramolecular Friedel-Crafts acylation reaction in 27% overall yield. The structures of compounds 1~6 was characterized and confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HR-MS(ESI). This synthetic strategy has the advantages of simple and easy availability of starting materials, novel, concise and efficient route.

Keywords: hamigerans compound; tricyclic carbon skeleton; synthesis; Kulincovinch reaction; cascade semipinacol rearrangement/Grob fragmentation; intramolecular Friedel-Crafts acylation

Hamigera tarangaensis 是 BERGQUIST 等^[1] 从新西兰北部海域采集的一种海绵。1995 年, 该

小组首次从该海绵的甲醇提取物中分离得到具有溴代环辛烷结构的天然产物。2000 年, CAMBIE

收稿日期: 2024-03-11; 修订日期: 2024-04-12。

基金项目: 广东省乡村振兴战略专项资金(“大专项+任务清单”)资助项目(江科[2021]183); 广东省教育厅“创新强校”工程重点领域专项项目(2023ZDZX2068); 五邑大学港澳联合研发基金资助项目(2021WGALH12)。

第一作者: 王红梅(1998-), 女, 汉族, 安徽淮北人, 硕士研究生, 主要从事有机合成研究。

通讯作者: 马爱军, 博士, 副教授, E-mail: maaajun@wyu.edu.cn。

小组^[2]首次从该海绵中分离得到 7 个 Hamigerans 化合物。随后 NORTHCOTE 小组^[3-5]陆续报道了多个 Hamigerans 的分离, 目前已有 37 个化合物被分离。从结构上看, 大多数 Hamigerans 都具有特征的 [6-6-5] (Hamigerane K) 或 [6-7-5] (Hamigerane H) 三环碳骨架 (图 1)。对该类天然产物进行活性测试发现^[6], Hamigerane K 和 Hamigerane H 具有抑制人类早幼粒细胞生长的作用, Hamigeran B 对疱疹和脊髓灰质炎病毒具有完全的抑制作用, 显示出较强的抗疱疹和病毒活性; Hamigeran D 对小鼠白血病细胞株 (P388) 有很强的抑制作用, 其半抑制浓度 (IC₅₀) 仅为 8.0 μM, 显示出很高的抗肿瘤活性; Hamigeran G 对酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 表现出抗真菌活性和对人体早幼粒白血病细胞 (HL-60) 有很强的抑制作用, 其 IC₅₀ 值仅为 2.5 μM, 显示出较强的细胞毒性 (图 2)。由于 Hamigerans 天然产物独特的化学结构和优异的生物活性, 引起了合成化学界的关注^[7-18]。

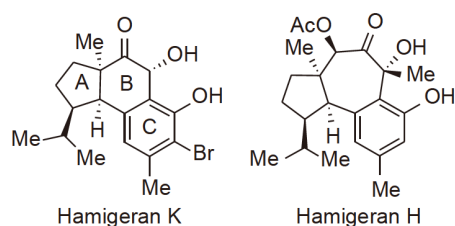


图 1 具有 [6-6-5] 或 [6-7-5] 三环碳骨架的代表性 Hamigerans 天然产物

Figure 1 Representative hamigerans natural products containing [6-6-5] or [6-7-5] tricyclic carbon skeleton

到目前为止, Hamigerans 天然产物的合成报道主要集中在具有 [6-6-5] 三环骨架的 Hamigeran B, 而更有挑战性的含有七元环的 Hamigerans 的全合成报道并不多。虽然高栓虎课题组^[16]首次系统合成出 Hamigerans 的 [6-6-5]、[6-7-5] 以及氮杂的

[6-7-5] 骨架; 周其林课题组^[17]也以较高的收率和克级生产的规模合成出 Hamigerans, 但是这些合成路线较长, 经济价值不高。因此, 提出一种快速集合式构建 Hamigerans 化合物分子库的方法, 并探究天然产物之间的仿生转化对促进药物前体的发现和筛选具有深远的意义。

本文报道了一种 Hamigerans 天然产物三环碳骨架的合成方法 (图 3), 即以 2-氧代环戊烷甲酸甲酯和邻甲基苯硼酸为起始原料, 首先 2-氧代环戊烷甲酸甲酯与三氟甲磺酸酐反应得到化合物 1; 化合物 1 和邻甲基苯硼酸在 [1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钨、乙酸钾、1, 4-二氧六环/水作为溶剂, 在无氧的条件下发生 Suzuki 偶联反应得到化合物 3^[19-22]; 随后化合物 3 再与钛酸四异丙酯、乙基溴化镁在四氢呋喃中发生 Kulinkovich 反应得到环丙醇 4^[23-24]; 化合物 4 在 *N*-溴代丁二酰亚胺作氧化剂条件下发生 Semipinacol 重排^[25-26]/Grob 碎裂化串联反应^[27-28]得到羧酸化合物 5; 最后在氮气条件下, 化合物 5 用草酰氯酰化, 以四氯化锡作为路易斯酸发生分子内傅克酰基化反应得到具有 [6-7-5] 三环碳骨架的 Hamigerans 化合物 6, 其结构经 ¹H NMR、¹³C NMR 和 HR-MS (ESI) 表征。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker AVANCE-500 型核磁共振仪 (CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标, 瑞士布鲁克公司); MR Hei-TecHeidolph 型磁力搅拌器 (德国海道夫公司); Thermo Fishor LCQ Fleet 型高分辨质谱仪 (美国赛默飞世尔科技); GM70 型全自动熔点仪 (上海卓光仪器科技有限公司)。

所用试剂均购自安耐吉科技有限公司和上海毕得医药科技股份有限公司, 均为分析纯。化合物 1 参考文献^[29-31]方法合成。

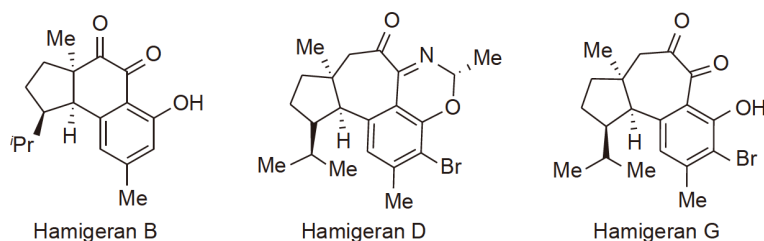


图 2 具有生物活性的代表性 Hamigerans 天然产物

Figure 2 Representative hamigerans natural products with biological activity

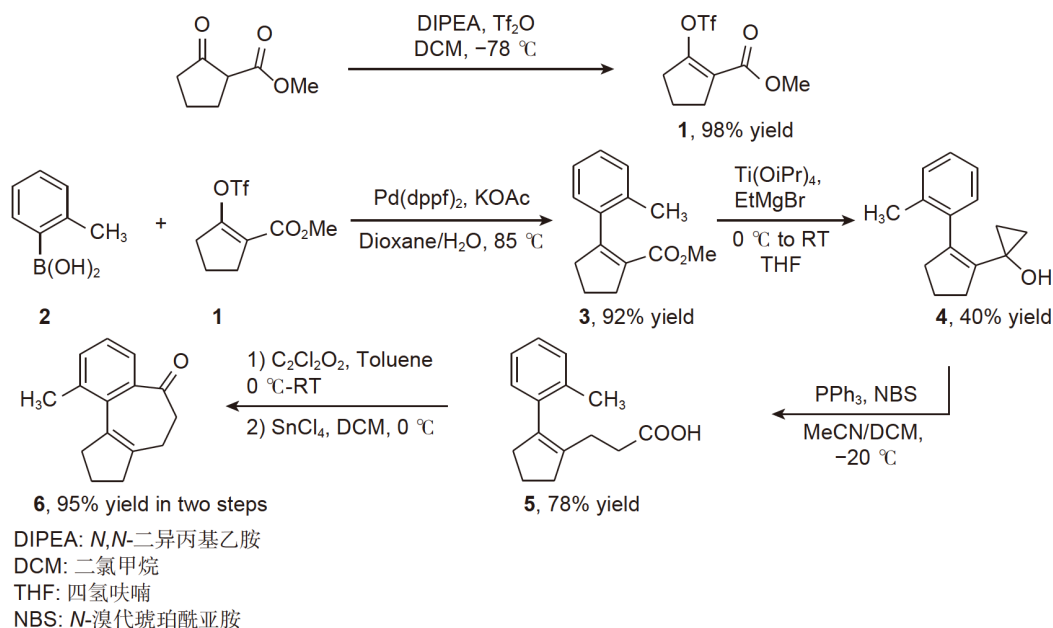


图3 具有[6-7-5]三环碳骨架的Hamigerans化合物6的合成路线

Figure 3 Synthetic route of Hamigerans compound 6 with [6-7-5] tricyclic carbon skeleton

1.2 合成

(1) 化合物1的合成

将2-氧代环戊烷甲酸甲酯5.000 g(35.20 mmol)置于干燥的200 mL圆底烧瓶中,抽真空并置换氮气3次约30 min,再在氮气气氛下加入干燥二氯甲烷(CH_2Cl_2 , 88 mL)溶液,搅拌状态下于 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 中加入 N,N -二异丙基乙胺12.30 mL(70.40 mmol)。15 min后,继续在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 中缓慢滴加三氟甲磺酸酐8.30 mL(49.30 mmol),30 min后,通过TLC监测(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=16:1, $V:V$)反应结束。随后于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下加水(15 mL)淬灭反应,二氯甲烷($3\times 30\text{ mL}$)萃取,合并有机相,用饱和食盐水($2\times 20\text{ mL}$)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,浓缩后快速经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:50, $V:V$)纯化得到无色透明油状液体化合物1, 9.459 g,收率98%。

(2) 化合物3的合成

在干燥的圆底烧瓶中一锅法加入化合物2 2.000 g(16.40 mmol)、化合物1 4.050 g(14.70 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯0.036 g(0.49 mmol)和乙酸钾4.830 g(49.20 mmol),抽真空并置换氮气3次约30 min,再在氮气气氛下加入干燥1,4-二氧六环(43 mL)溶液和超纯水(7 mL),提前10 min除氧,加完溶剂后将温度升至 $85\text{ }^\circ\text{C}$ 继续反应4 h(TLC检测,洗脱剂:聚乙烯(PE):乙酸

乙酯(EA)=16:1, $V:V$);随后加水(10 mL)淬灭反应,用乙酸乙酯($3\times 30\text{ mL}$)萃取水相后合并有机相,再用饱和食盐水($2\times 20\text{ mL}$)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩后经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:50, $V:V$)纯化得到无色透明油状液体化合物3 3.050 g,收率为92%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.31~7.03(m, 3H), 7.11~6.87(m, 1H), 3.55(s, 3H), 2.89~2.84(m, 2H), 2.79~2.75(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.10~1.98(m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ : 165.7, 156.2, 138.1, 134.4, 130.2, 129.7, 127.2, 126.6, 125.4, 51.1, 41.1, 33.9, 22.3, 19.5, 1.1; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\{[\text{M}+\text{Na}]^+\}$ 239.10482, found 239.1050。

(3) 化合物4的合成

将化合物3 2.990 g(14.80 mmol)置于干燥的100 mL圆底烧瓶中,抽真空并置换氮气3次约30 min,再在氮气气氛下分别加入干燥四氢呋喃溶液(THF, 59 mL),搅拌状态下于室温滴加钛酸四异丙酯4.80 mL(16.30 mmol)。10 min后在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 中逐滴滴加格式试剂乙基溴化镁59 mL(1.0 M, 4.00 mmol)。30 min后,将反应体系温度升至 $0\text{ }^\circ\text{C}$,反应4 h,通过TLC监测(洗脱剂:PE:EA=8:1, $V:V$)至反应结束。随后缓慢加入稀盐酸(3.0 M, 40 mL)溶液淬灭反应,用乙酸乙酯

(3×40 mL)萃取水相后,合并的有机相用饱和食盐水(2×15 mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩过滤后经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:30, $V:V$)纯化得到无色油状液体化合物 **4** 1.190 g, 收率 40%; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ : 7.22~7.12(m, 4H), 2.67~2.60(m, 2H), 2.49~2.42(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.02~1.92(m, 2H), 0.80~0.74(m, 2H), 0.68~0.64(m, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) δ : 139.0, 138.8, 136.8, 135.5, 129.9, 128.1, 127.0, 125.6, 77.3, 76.8, 54.7, 40.0, 34.8, 22.4, 19.7, 14.2, 14.2; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}\{[\text{M}+\text{Na}]^+\}$ 237.1255, found 237.1248。

(4) 化合物 **5** 的合成

将化合物 **4** 0.080 g(0.40 mmol)置于干燥的圆底烧瓶中,置换氮气3次,加入干燥二氯甲烷溶液(13 mL),随后将反应转移至 0 °C 下,缓慢滴加 *N*-溴代丁二酰亚胺的乙腈溶液(MeCN, 7 mL),继续在 0 °C 下反应 60 min, TLC 检测(洗脱剂: PE:EA=2:1, $V:V$)反应结束。反应结束后直接旋干溶剂,用乙醚(Et_2O , 10 mL)溶解后再用 20%(质量分数)氢氧化钠溶液(4 mL)碱化至 pH=12,再用乙醚(3×15 mL)萃取。将萃取得到的水相用 2 N 稀盐酸溶液(HCl, 6 mL)酸化至 pH=2,再继续用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取,无水硫酸钠干燥后过滤浓缩,硅胶柱快速层析(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:10, $V:V$)纯化得到黄色固体化合物 **5** 0.072 g, m.p.102 °C, 收率 78%; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ : 7.19~7.11(m, 3H), 7.00~6.98(m, 1H), 2.57(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.47(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.36(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.25(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.96(m, $J=7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) δ : 179.7, 138.6, 138.5, 136.6, 135.9, 130.0, 128.8, 126.9, 125.7, 38.6, 35.4, 32.7, 24.5, 22.7, 19.6; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\{[\text{M}+\text{Na}]^+\}$ 253.1204, found 253.1201。

(5) 化合物 **6** 的合成

在干燥的圆底烧瓶中加入化合物 **5** 0.027 g(0.11 mmol)并置换氮气3次,再加入干燥甲苯(Toluene, 6 mL),搅拌 5 min 后,在冰浴下滴加草酰氯 0.14 mL(1.10 mmol)。30 min 后将反应转移至室温下过夜,从反应体系中取几滴溶液加入留

样管中,加几滴稍过量的甲醇震荡 3 min 后取样用 TLC 监测(洗脱剂: PE:EA=30:1, $V:V$),监测到羧酸化合物 **5** 反应完全且生成酯化产物即生成酰氯产物。不用淬灭直接在 55 °C 下旋干甲苯,随后抽真空置换氮气后溶解于干燥二氯甲烷(6 mL)中,于 0 °C 下缓慢加入四氯化锡 0.28 mL(2.00 mmol),在 0 °C 下反应 60 min, TLC 监测(洗脱剂: PE:EA=30:1, $V:V$)至反应结束。之后在 0 °C 下用水(2 mL)淬灭,二氯甲烷(3×8 mL)萃取,无水硫酸钠干燥后过滤浓缩,经硅胶柱层析(洗脱剂:乙酸乙酯:石油醚=1:60, $V:V$)纯化得到无色油状液体化合物 **6** 0.023 g, 两步收率为 95%; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ : 7.75(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.08~7.03(m, 1H), 2.94~2.87(m, 2H), 2.87~2.84(m, 2H), 2.68~2.61(m, 2H), 2.51~2.45(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.00~1.90(m, 2H); ^{13}C NMR(126 MHz, CDCl_3) δ : 198.6, 144.7, 141.6, 136.4, 135.1, 133.4, 131.1, 128.0, 126.4, 41.4, 39.6, 37.3, 32.1, 30.7, 24.8, 21.6; HR-MS(ESI) m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}\{[\text{M}+\text{Na}]^+\}$ 235.1099, found 235.1095。

2 结果与讨论

2.1 合成化合物 **5** 的反应条件优化

为了提高合成收率,本文最初以化合物 **7** 作为模板底物对构筑羧酸化合物的反应条件进行优化(图 4)。主要考察了反应试剂、添加剂、溶剂及温度对羧酸化合物收率的影响,结果见表 1。本研究最初尝试只添加 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)作为引发剂,以二氯甲烷作溶剂,于 -40 °C 下反应,仅以 20%(物质的量分数,下同)的收率得到化合物 **5**(表 1, Entry 1)。随后,尝试了以 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)作为引发剂,发现没有生成化合物 **5**(表 1, Entry 2)。当加入三苯基膦时,收率提升至 36%

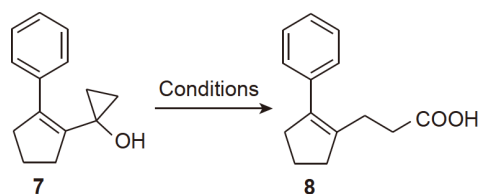


图 4 化合物 **8** 的合成路线

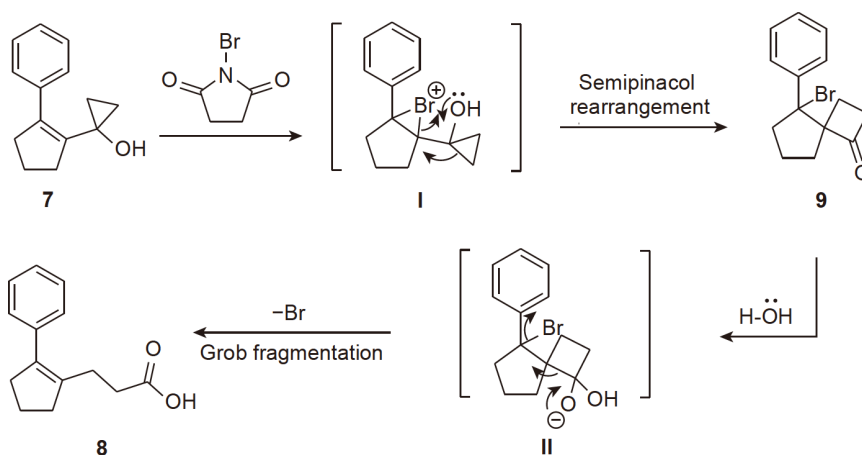
Figure 4 Synthetic route of compound **8**

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Reagen ^b	Additive	Solvent	T/°C	Yield/% ^e
1	NBS	—	DCM	-40	20
2	NCS	—	DCM	-40	0
3	NBS	PPh ₃ ^c	DCM	-40	36
4	NBS	PPh ₃ ^c	MeCN	-40	21
5	NBS	PPh ₃ ^c	MeCN/DCM	-40	48
6	NBS	B ^d	MeCN/DCM	-40	61
7	NBS	B ^d	MeCN/DCM	0	67
8	NBS	B ^d	MeCN/DCM	RT	47

^a0.2 mmol **7**; ^b2.5 eq.; ^c1.0 eq.; ^d2.5 eq.; ^eIsolated yield.

图 5 合成化合物 **8** 可能的反应机理Figure 5 Possible reaction mechanism of synthesis of compound **8**

(表 1, Entry 3)。对不同溶剂进行筛选时发现,当单独使用乙腈作为溶剂时,收率下降至 21%(表 1, Entry 4);当使用乙腈和二氯甲烷的混合溶剂时,收率提高至 48%(表 1, Entry 5)。对添加剂进行筛选发现,三(4-氯苯基)膦(化合物 B)可提升反应收率,且最优用量为 1.5 eq.,收率为 61%(表 1, Entry 6)。最后,调整反应温度,发现 0 °C 反应时收率最高,为 67%(表 1, Entry 7)。

2.2 合成化合物 **8** 可能的机理

本课题组推测该反应的过程及发生的机理如图 5 所示。首先,从 NBS 释放出的 Br⁺对烯丙醇底物 **7** 进行亲电加成,同时促使环丙基进行迁移形成环丁酮中间体 **9**,氢氧负离子对酮羰基加成形成半缩酮中间体 **II**,再以碎裂化方式脱除溴原子形成烯炔羧酸化合物 **8**。

3 结论

本文发展了一种 Hamigerans 化合物的[6-7-5]三环碳骨架的合成方法。以 2-氧代环戊烷甲酸甲酯和邻甲基苯硼酸为原料,经过硅基保护反应、Suzuki 偶联反应、Kulincovinch 环丙烷化反应、Semipinacol 重排/Grob 碎裂化反应以及分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应,以 27% 的总收率合成 Hamigerans 化合物的[6-7-5]三环碳骨架 **6**。该合成路线原料廉价易得,条件温和,后处理简单且收率高,可为合成 Hamigerans 天然产物提供参考。

参考文献

- [1] CAMBIE R C, LAL A R, KERNAN M R, *et al.* Chemistry of sponges, 17. a novel brominated benzocyclooctane derivative from *Hamigera taragensis*[J]. Journal of Natural Products, 1995, **58**(6):

- 940-942.
- [2] WELLINGTON K D, CAMBIE R C, RUTLEDGE P S, *et al.* Chemistry of sponges. 19. novel bioactive metabolites from *Hamigera tarangaensis*[J]. Journal of Natural Products, 2000, **63**(1): 79-85.
- [3] SINGH A J, DATTELBAUM J D, FIELD J J, *et al.* Structurally diverse hamigerans from the New Zealand marine sponge *Hamigera tarangaensis*: NMR-directed isolation, structure elucidation and antifungal activity[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2013, **11**(46): 8041-8051.
- [4] DATTELBAUM J D, SINGH A J, FIELD J J, *et al.* The nitrogenous hamigerans: Unusual amino acid-derivatized aromatic diterpenoid metabolites from the New Zealand marine sponge *Hamigera tarangaensis*[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2015, **80**(1): 304-312.
- [5] WOOLLY E F, SINGH A J, RUSSELL E R, *et al.* Hamigerans R and S: Nitrogenous diterpenoids from the New Zealand marine sponge *Hamigera tarangaensis*[J]. Natural Product Reports, 2018, **81**(2): 387-393.
- [6] LI R X, HAN R, GAO J M, *et al.* Synthesis and biological evaluation of diversified hamigeran B analogs as neuroinflammatory inhibitors and neurite outgrowth stimulators[J]. Marine Drugs, 2020, **18**(6): 306.
- [7] TROST B M, PISSOT-SOLDERMANN C, CHEN I, *et al.* An asymmetric synthesis of hamigeran B via a Pd asymmetric allylic alkylation for enantiodiscrimination[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, **126**(14): 4480-4481.
- [8] TROST B M, CRAWLEY M L. Asymmetric transition-metal-catalyzed allylic alkylations: Applications in total synthesis[J]. Chemical Reviews, 2003, **103**(8): 2921-2944.
- [9] CAI Z, HARMATA M. Studies directed toward the synthesis of hamigeran B: A catalytic oxidative cyclization[J]. Organic Letters, 2010, **12**(24): 5668-5670.
- [10] MADU C E, LOVELY C J. A pauson-khand approach to the Hamigerans[J]. Organic Letters, 2007, **9**(23): 4697-4700.
- [11] MIESCH L, WEISCH T, RIETSCH V, *et al.* Intramolecular alkynylogous mukaiyama Aldol reaction starting from bicyclic alkanones tethered to alkynyl esters: Formal total synthesis of ($\pm$)-Hamigeran B[J]. Chemistry-A European Journal, 2009, **15**(17): 4394-4401.
- [12] MUKHERJEE H, MCDUGAL N T, VIRGIL S C, *et al.* A catalytic, asymmetric formal synthesis of (+)-hamigeran B[J]. Organic Letters, 2011, **13**(5): 825-827.
- [13] BEHENNA D C, STOLTZ B M. The enantioselective tsuji allylation[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004, **126**(46): 15044-15045.
- [14] SPERRY J B, WRIGHT D L. Synthesis of the hamigeran skeleton through an electro-oxidative coupling reaction[J]. Tetrahedron Letters, 2005, **46**(3): 411-414.
- [15] ZHAN X Y, ZHANG H, WANG J Y, *et al.* Chemoselective hydrosilylation of the α,β -site double bond in α,β and $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketones catalyzed by macrosteric borane promoted by hexafluoro-2-propanol[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2020, **85**(10): 6578-6592.
- [16] LI X J, XUE D S, GAO S H, *et al.* Total synthesis of the Hamigerans[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2016, **55**(34): 9942-9946.
- [17] LIN H, XIE J H, ZHOU Q L, *et al.* Enantioselective approach to (–)-Hamigeran B and (–)-4-Bromohamigeran B via catalytic asymmetric hydrogenation of racemic ketone to assemble the chiral core framework[J]. Organic Letters, 2016, **18**(6): 1434-1437.
- [18] NICOLAOU K C, SNYDER S, MONTAGNON T, *et al.* The Diels-Alder reaction in total synthesis[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2002, **41**(10): 1668-1698.
- [19] WILSON J, MURRAY C, WATSON A J, *et al.* Cyrene as a bio-based solvent for the Suzuki-Miyaura cross-coupling[J]. Synlett, 2018, **29**(5): 650-654.
- [20] MOLANDER C R, BERNARDI C R. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium alkenyltrifluoroborates[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2002, **67**(24): 8424-8429.
- [21] AMATORE C, JUTAND A, LE D G. Kinetic data for the transmetalation/reductive elimination in Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura reactions: Unexpected triple role of hydroxide ions used as base [J]. Chemistry-A European Journal, 2011, **17**(8): 2492-2503.
- [22] CARROW B P, HARTWIG J F. Distinguishing between pathways for transmetalation in Suzuki-Miyaura reactions[J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, **133**(7): 2116-2119.
- [23] KULINKOVICH O G, SVIRIDOV S V, VASI-

- LEVSKII D A. Titanium(IV) isopropoxide-catalyzed formation of 1-substituted cyclopropanols in the reaction of ethylmagnesium bromide with methyl alkanecarboxylates[J]. *Synthesis*, 1991, **1991**(3): 234.
- [24] LAROCHE C, HAKAKAT D, BERTUS P, *et al.* Studies on the titanium-catalyzed cyclopropanation of nitriles[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2005, **3**(19): 3482-3487.
- [25] SONG Z L, FAN C A, TU Y Q, *et al.* Semipinacol rearrangement in natural product synthesis[J]. *Chemical Reviews*, 2011, **111**(11): 7523-7556.
- [26] TANINO K, ONUKI K, ASANO K, *et al.* Total synthesis of ingenol[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, **125**(6): 1498-1500.
- [27] PRANTZ K, MULZER J. Synthetic applications of the carbonyl generating Grob fragmentation[J]. *Chemical Reviews*, 2010, **110**(6): 3741-3766.
- [28] WENDER P A, BADHAM N F, CONWAY S P, *et al.* The pinene path to taxanes. 6. a concise stereocontrolled synthesis of taxol[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1997, **119**(11): 2757-2758.
- [29] MARTINEZ A G, VILAR E T, BARCINA J O, *et al.* Enantiospecific synthesis of substituted bicyclo [2.1.1] hexane-1-carboxylic acids and esters[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**(11): 2333-2334.
- [30] MARTINEZ A G, VILAR E T, HANACKE M, *et al.* Enantiospecific synthesis of 3-substituted alkylidene-cyclopentanes[J]. *Tetrahedron Letters*, 1992, **33**(5): 607-608.
- [31] MARTINEZ A G, VILAR E T, FRAILE A G, *et al.* A new entry to homochiral bridgehead 1-acyl and 1-hydroxyalkyl bicyclo [2.1.1] hexanes[J]. *Synlett*, 1994, **1994**(7): 563-564.