



胆酸类资源型化合物的反应及其在天然产物合成中的应用

李若曦, 李晓童, 吴晶晶*

教育部变革性分子前沿科学中心, 上海市手性药物分子工程重点实验室, 化学化工学院, 张江高等研究院, 上海交通大学, 上海 200240

*通讯作者, E-mail: wujingjingsjtu@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2024-11-29; 接受日期: 2025-01-08; 网络版发表日期: 2025-02-14

国家自然科学基金(编号: 22101173)资助项目

摘要 胆酸类资源型化合物是肝细胞代谢胆固醇的产物, 主要包括胆酸、鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸等成员, 是一类廉价易得的重要的甾体工业原料. 经过数十年研究, 研究者已经较为系统地了解胆酸化合物的化学反应性质与规律, 并实现了从胆酸化合物出发合成其他天然产物与功能性分子. 然而, 胆酸的反应与转化研究目前存在反应类型老旧、转化途径单一等缺陷, 特别是胆酸分子新型且高效的化学与生物转化方法依然有待深入研究. 因此, 我们系统总结了主要胆酸类分子的化学与生物转化及用于合成活性与功能性分子的研究进展, 希望以此为契机唤起不同行业的研究者对胆酸类资源的兴趣与重视, 共同拓展这一宝贵资源的应用前景.

关键词 胆酸, 化学降解, 骨架重排反应, C-H键官能团化, 天然产物合成

1 引言

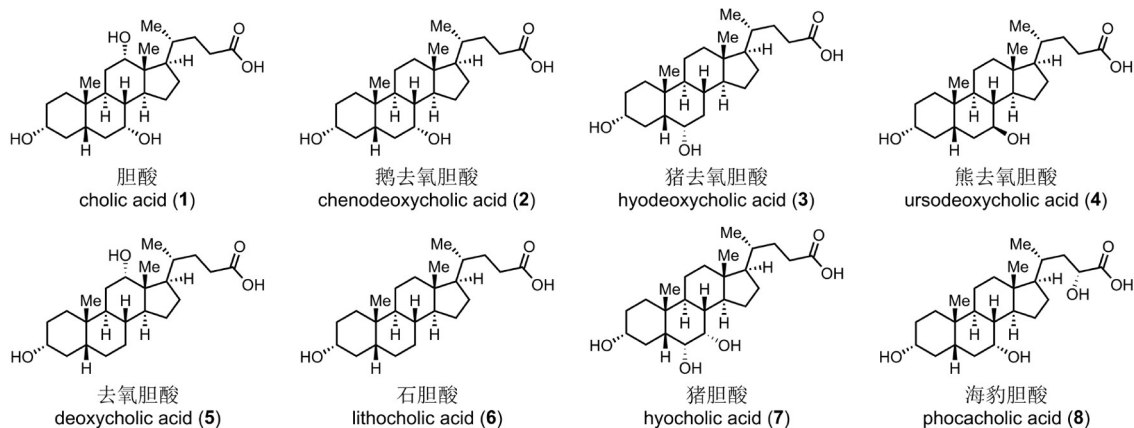
胆汁酸(bile acid)是胆汁的主要成分之一, 是胆固醇经肝脏中酶促反应生成的一类甾体脂肪酸的总称. 天然的胆汁酸通常具有完整的甾体环戊烷骈多氢菲骨架, 根据分子骨架碳数可分为 C_{27} 和 C_{24} 胆汁酸两个家族, 其以 C_{24} 胆汁酸为主^[1-3]. “胆酸”通常指 C_{24} 胆汁酸家族, 其主要成员包括胆酸(cholic acid, **1**)、鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, **2**)、猪去氧胆酸(hyodeoxycholic acid, **3**)、熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, **4**)、去氧胆酸(deoxycholic acid, **5**)、石胆酸(lithocholic acid, **6**)等^[1,3]. 这些化合物共同的结构特征包括顺式耦合的A/B环、C24位为羧基及环系与侧链上具有多羟

基取代(其中C3与C7位羟基多为 α 构型)等. 少量胆酸类天然产物具有反式耦合的A/B环, 这类胆酸在命名时会加上“allo”(中文名“别”)的前缀以示区分^[2](图1).

胆汁酸是肝细胞代谢胆固醇的产物. 根据图2所示胆酸生物合成的经典途径^[1,3], 在肝微粒体与胞质溶胶中胆固醇**13**首先经7 α -羟化酶(CYP7A1)催化氧化生成7 α -羟基胆固醇**14**, 再经酶HSD387催化下氧化C3位羟基同时双键移位得到 α,β -不饱和酮**15**. **15**在酶CYP8B1的催化下氧化C12位得到**16**, 再经酶AKR1D1与AKR1C4催化还原生成粪甾烷-3 α ,7 α ,12 α -三醇**18**. **18**经线粒体中CYP27A1酶催化氧化侧链生成27碳胆汁酸中间体**19**, 再经内质网中的胆汁酸-辅酶A合成酶(bile acid-CoA synthetase, BACS)等催化与辅酶A结合

引用格式: Li R, Li X, Wu J. Bile acid resource compounds: reactions and applications in natural product synthesis. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1035–1072, doi: 10.1360/SSC-2024-0272

A/B环为顺式稠合



A/B环为反式稠合

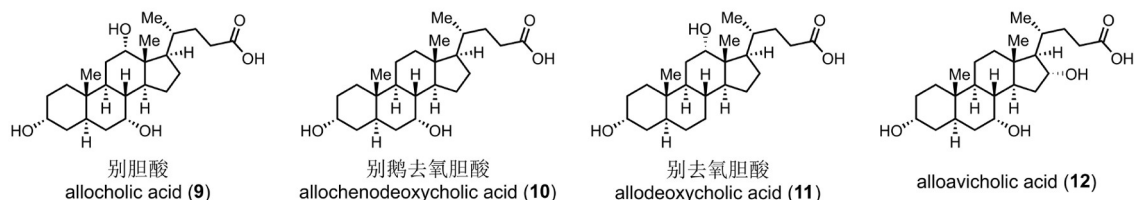


图1 代表性胆酸类天然产物及其结构

Figure 1 Representative natural cholic acids and corresponding structures.

成为 20 , 随后转入过氧化物酶体. 在进一步氧化修饰前, 20 中 25 位为 R 构型的异构体会先在酶催化下差向异构化为 S 构型. S 构型的 20 经酰基辅酶A氧化酶2 (acyl CoA oxidase 2, ACOX2)催化脱氢生成不饱和酸 21 , 再经D-双功能蛋白(DBP)催化的水和与氧化过程生成 β -酮酸衍生物 22 , 最后经脱羧反应生成胆酸-辅酶A复合物 23 , 进一步水解即可释放出胆酸. 如果 15 未经CYP8B1催化氧化, 那么上述过程最后生成的将是鹅去氧胆酸. 所以CYP8B1的表达水平将影响生物体总胆汁酸中胆酸与鹅去氧胆酸的比例^[4]. 上述经典途径可提供生物体所需胆汁酸量的90%, 此外胆固醇也可通过其他辅助生物合成途径转化为胆酸. 大部分脊椎动物体内产生两种初级胆汁酸. 其中一种通常是胆酸, 另一种根据不同物种可为鹅去氧胆酸、鼠胆酸、熊去氧胆酸、猪胆酸和猪去氧胆酸等. 在肠道菌群的作用下胆酸与鹅去氧胆酸可通过去除 7α -羟基分别得到去氧胆酸和石胆酸等次级胆汁酸^[1,3,5].

游离的胆汁酸(pK_a 5~6.5)在肠道环境中(pK_a 3~5)主要以难溶于水的羧酸形式存在, 难以被生物体吸收

利用. 肝细胞通过将胆汁酸-辅酶A复合物与牛磺酸(taurine)或甘氨酸(glycine)结合生成结合型胆汁酸. 结合型胆汁酸(pK_a 1~4)在肠道中以盐的形式存在, 水溶性增大, 更易于参与各种生理代谢过程^[2]. 胆汁盐在人体内最重要的功能是运输脂类物质. 胆汁酸是平面型两亲分子, 可通过乳化作用包裹脂肪和脂溶性维生素等形成混合胶束, 增加脂类在水中的溶解性, 促进食物中脂肪和脂溶性物质消化吸收^[6]. 此外, 胆汁酸还有促进肠道吸收钙离子、调节肠道菌群等重要的生理作用. 目前胆酸、猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸等已被我国批准用于临床治疗胆结石等疾病.

胆酸、甾体皂甙元与植物甾醇是重要的甾体类天然产物, 也是甾体药物工业的重要原料. 胆酸的主要来源为动物屠宰业. 例如, 每屠宰100万头猪可获得约50吨猪胆, 从中可提取7.5~10吨以猪去氧胆酸为主的总胆酸^[7]; 牛羊胆汁中固态物质约占11%, 其中60%是以结合形式存在的胆酸、去氧胆酸和鹅去氧胆酸(含量相对较少), 每屠宰100万头牛可获得约25吨结合型胆汁酸^[8]; 此外, 鸡鸭等家禽的胆汁也是鹅去氧胆酸的

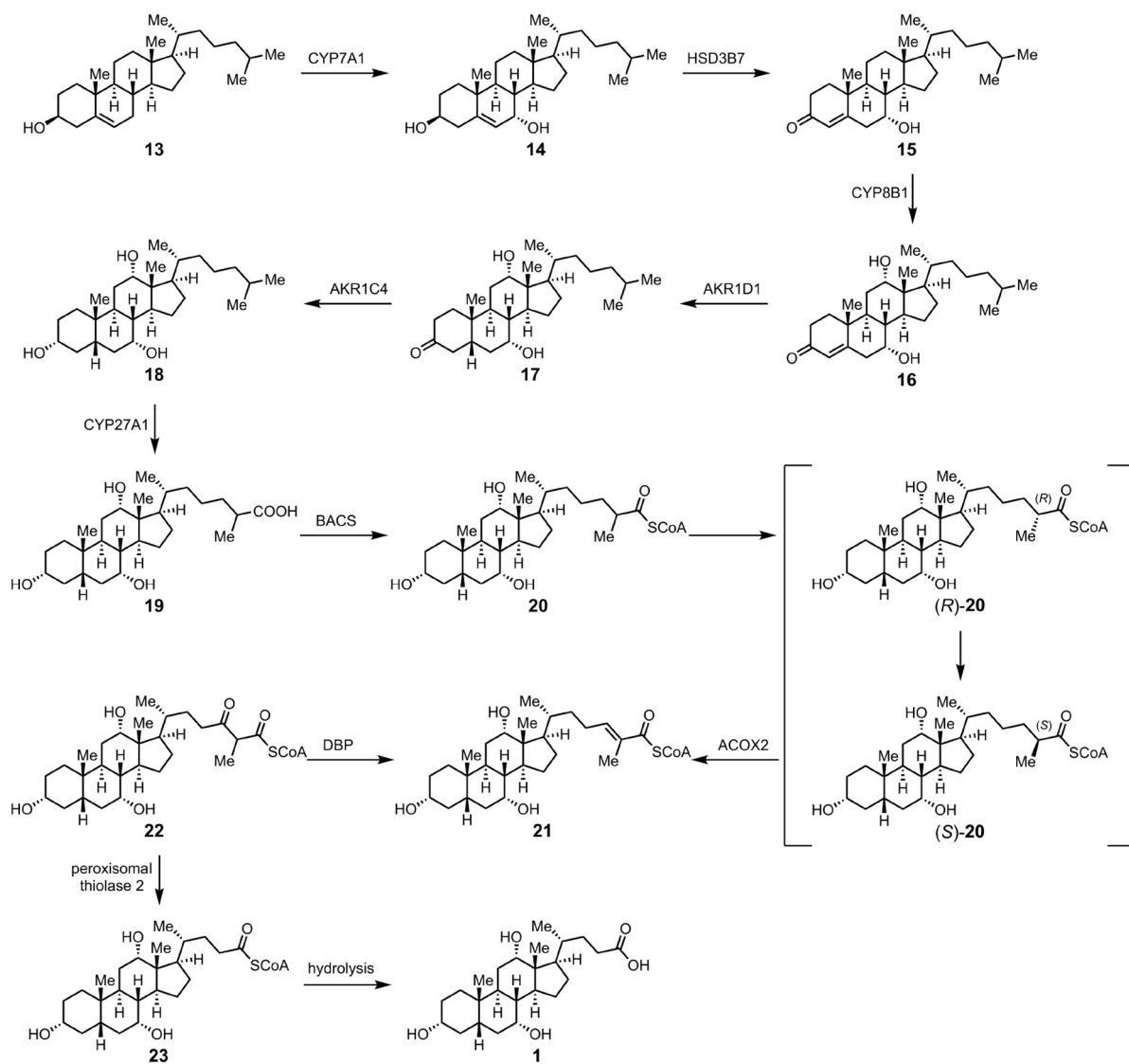


图 2 胆酸生物合成的经典途径

Figure 2 The classic pathway of biosynthesis of cholic acid.

重要来源。我国胆酸资源种类与来源丰富、年产量大且价格便宜，如胆酸、猪去氧胆酸和鹅去氧胆酸的年产量分别可达200、200和1000吨。如此丰富的胆酸资源促使合成化学家们探究从胆酸类分子合成其他具有重要生理活性的天然产物与功能性分子，如我国著名甾体化学家周维善先生曾研究从猪去氧胆酸合成6 α -甲基黄体酮、油菜甾醇内酯、维生素D3代谢物等活性甾体分子^[7]。然而与甾体皂甙元和植物甾醇相比，目前胆酸资源的开发与利用依然处在较为初级的水平。胆酸分子的反应性质与规律、胆酸分子新型且高效的化

学与生物转化途径依然是有待填补的研究空白。胆酸的化学反应研究已有数十年历史，其间不少研究者也总结了胆酸的化学与生物转化研究成果^[5,7,9,10]，但这些综述文章数量较少且存在发表时间较久和涉及转化类型有限等缺点。为了促进胆酸资源的深入研究，我们在前人的基础上重点综述了胆酸、去氧胆酸、猪去氧胆酸、鹅去氧胆酸等主要胆酸类分子的化学与生物转化及用于合成活性与功能性分子的研究进展，希望以此为契机唤起有机合成等不同行业的研究者对胆酸类资源的兴趣与重视，共同拓展这一宝贵资源的开发前景。

2 胆酸类化合物侧链上的反应与转化部分

侧链降解是通过胆酸类化合物合成其他重要甾体药物与天然产物分子的重要途径. 此外, 胆酸作为一类重要的天然羧酸底物也被用于各类新型合成方法学研究中.

2.1 胆酸类化合物侧链的降解

2.1.1 Barbier-Wieland降解法

胆酸侧链的降解最早可追溯至Barbier-Wieland降解反应. 该方法由Wieland和Barbier分别在1912年和1913年独立报道^[5]. 传统的Barbier-Wieland方法包括: (1) 苯基格氏试剂对胆酸甲酯的加成; (2) 在乙酸酐作用下消除生成1,1'-二苯基烯烃; (3) 三氧化铬氧化切断双键的步骤, 可以实现一个碳原子的降解. 研究者在此

基础上又发展出了一系列胆酸侧链降解的方法, 其中Meystre和Miesche等发展了一种更为高效的降解策略: 1,1'-二苯基烯烃中间体通过烯丙位自由基溴代及消除反应的得到共轭二烯产物, 再经氧化裂解便可以实现各类胆酸化合物降解为孕甾烷20-酮^[11,12](图3). 这类降解方法的主要问题是反应步骤较为繁琐且使用的苯基格氏试剂价格较贵.

2.1.2 Norrish-II型降解法

Norrish-II型裂解反应中具有 γ -氢的羰基化合物在光激发下可通过 γ -氢分子内转移生成1,4-双自由基, 随后经 β -裂解生成烯烃和烯醇产物. Fetizon等从Meystre-Miesche降解法中的1,1'-二苯基烯烃中间体出发经数步转化合成了 α -苯基苯甲酮, 并通过其Norrish-II型光消除反应成功获得 $\Delta^{20(22)}$ -甾烯化合物. 该烯烃再经臭

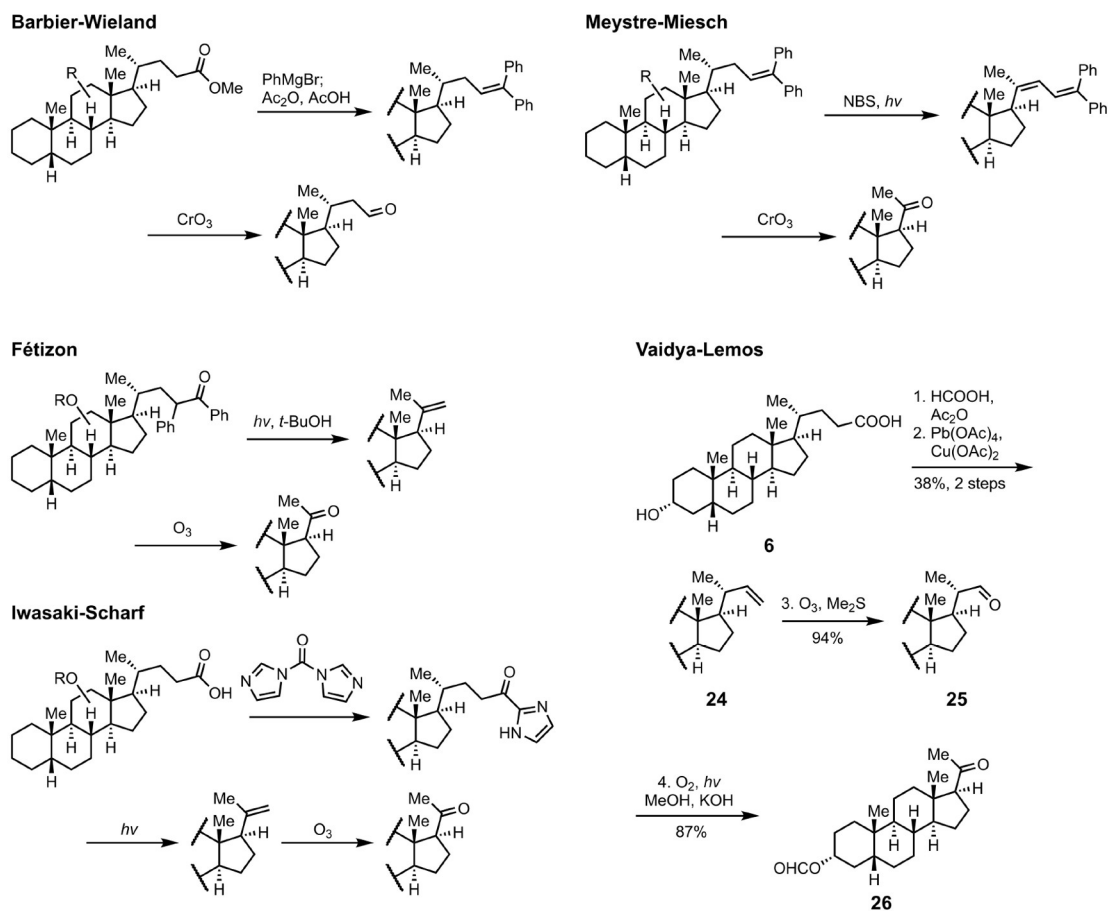


图3 降解胆酸侧链至C20酮

Figure 3 Degradation of side chain to C20 ketones.

氧裂解后便可以得到20-酮^[13]. Iwasaki也发展了利用咪唑类化合物进行光消除的方法. 在该法中胆酸与*N,N*-羰基咪唑(CDI)反应得到相应的酰基咪唑中间体, 该中间体在紫外光照射下可发生Norris-HII型光消除反应得到 $\Delta^{20(22)}$ -甾烯^[14](图3).

2.1.3 自由基脱羧降解法

Vaidya等利用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4\text{-Cu}(\text{OAc})_2$ 体系可以成功实现胆酸侧链脱羧裂解, 得到 Δ^{22} -甾烯化合物^[15]. 在此基础上, Lemos等制 Δ^{22} -甾烯 $\mathbf{24}$, 再经臭氧氧化裂解可得到甾醛 $\mathbf{25}$. 后者在 MeOH/KOH 中经光氧化得到20-酮 $\mathbf{26}$ ^[16](图3). 此外, Suarez等报道了 $\text{PhI}(\text{OAc})_2\text{-Cu}(\text{OAc})_2$ 体系也可实现脱羧消除生成 Δ^{22} -甾烯产物^[17].

近年来, 研究者们开发了数种可见光诱导的羧酸及其衍生物脱羧消除的新方法并用于天然产物的脱羧研究. 2018年傅尧等报道了一种钯催化的可见光诱导羧酸脱羧消除反应^[18], 同年, Glorius等也报道了有机

小分子光催化剂和 $\text{Cu}(\text{II})$ -配合物协同催化的脱羧消除反应^[19]. 这两种反应均可有效催化去氢胆酸*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯 $\mathbf{27}$ (*N*-hydroxyphthalimide ester, NHPI酯, 图4)脱羧消除生成烯烃 $\mathbf{28}$. 2018年, Ritter等通过钼催化剂和光催化剂协同作用直接实现了羧酸化合物的脱羧消除反应^[20]. 其中, 光催化剂诱导氧化脱羧反应生成自由基, 钼催化剂可诱导该自由基进一步脱氢消除成烯烃. 2019年, Larionov等报道了可见光诱导的吡啶/钼双催化脱羧消除反应体系^[21]. 该反应是由吡啶催化的O-H氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)和钼催化的C-H氢原子转移过程交叉实现. 以上反应体系均可实现胆酸直接脱羧消除成烯烃 $\mathbf{29}$ 的反应, 具有良好的底物适应性和官能团耐受性(图4). 总的来说, 与传统的脱羧消除方法相比, 这类可见光诱导的脱羧消除反应具有试剂毒性较低、反应条件温和、底物普适性好等优势, 但是光化学反应的规模化放大存在困难, 这在一定程度上限制了其在工业生产中的应用.

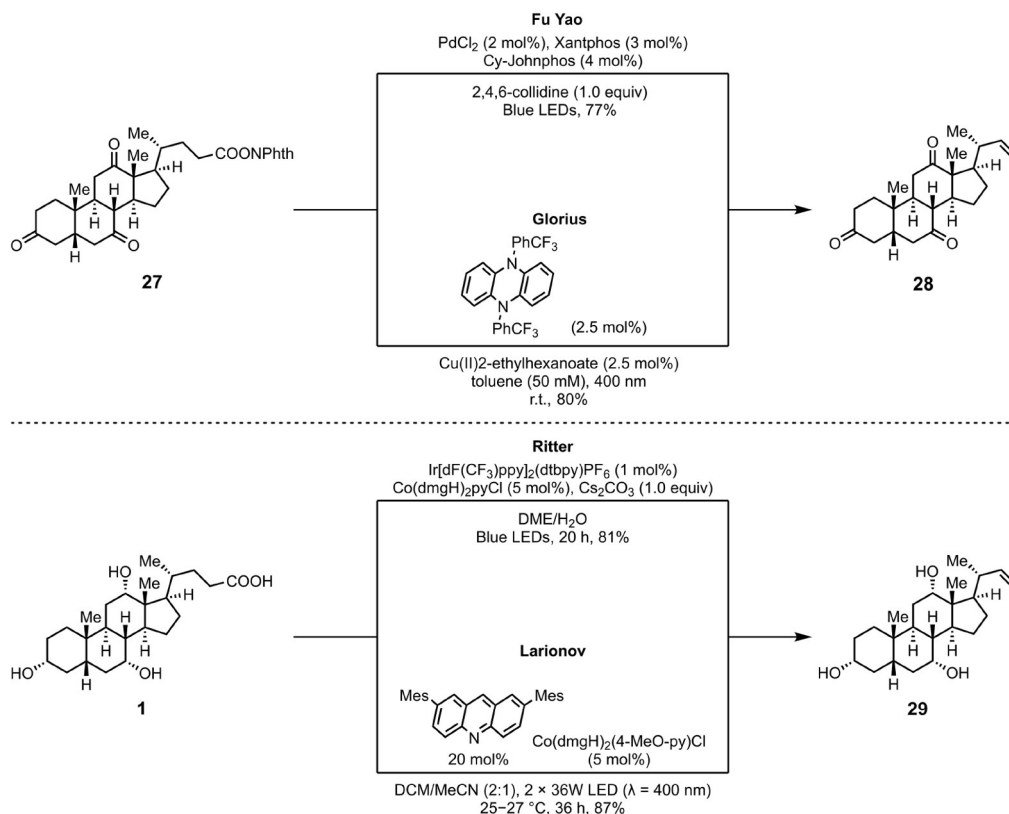


图4 新型光氧化还原脱羧降解

Figure 4 Novel photo-redox catalyzed decarboxylative elimination.

2.1.4 噁唑啉脱氢法

Barton等在胆酸侧链降解领域也做出了重要的贡献。1985年他们首先报道了利用苯亚硒酸酐氧化脱氢的降解策略^[22]。在该策略中,胆酸衍生物**30**首先在硼酸催化下与2-氨基-2-甲基-丙醇反应生成噁唑啉衍生物**31**,经3位羟基乙酰化保护后得到**32**,再经苯亚硒酸酐加热氧化脱氢得到**33**。**33**在光气的作用下生成二烯中间体**34**,再经臭氧化切断得到20-酮产物**35**(图5)。该策略中的光气可替换为三氯乙酰氯。该策略的总效率高,但需要消耗大量昂贵且毒性较高的苯亚硒酸酐。

2.1.5 空气氧化降解

鉴于苯亚硒酸的成本较高,Barton等在1987年报道了一种更适合工业化生产的降解方法^[23,24]。在该方法中,胆酸衍生物**36**首先与过量的氯化亚砷和吡啶反应生成23-氧硫酮酸酐氯,然后加入甲醇得到甲酯**37**。**37**在乙酸酐和浓硫酸的作用下分解为酮酸甲酯**38**。最终在醋酸铜、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)和2,2'-联吡啶的催化下**38**在空气中进行自动氧化反应,得到20-酮**35**,整个过程的总产率为71%。此方法成本低廉、效率高,且环境友好,适于工业化生产(图6)。

2.2 胆酸类化合物侧链的延长

胆酸侧链的增碳研究报道相对较少。传统的增碳

方法包括:(1) α -重氮甲酮的Arndt-Eistert增碳反应;(2) 将侧链羧基还原为醇再制成磺酸酯然后与丙二酸酯进行 S_N2 亲核取代反应^[5]。近年来,各类羧酸脱羧自由基反应的研究为胆酸的增碳提供了不少新方法,详见2.3节。

2.3 胆酸类化合物侧链的其他反应与转化

2.3.1 侧链的C-H键活化反应

基于24位官能团导向的C-H键活化为胆酸化合物修饰侧链提供了一种途径。1969年,Sarel等报道胆烷醇在四乙酸铅和碘单质的作用下经自由基1,5-氢原子转移(1,5-HAT)可生成环醚和21-碘代环醚^[25,26]。近年来不少研究者报道了新型自由基反应在胆酸侧链C-H键活化中的应用。2016年Rovis等报道了一种酰胺导向的自由基1,5-HAT/Giese加成串联反应^[27]。该反应可合成石胆酸分子20位延长碳链的产物**40**。2018年,左智伟等报道了 Ce^{IV} 介导的羟基配体到金属的电荷转移(ligand-to-metal charge transition, LMCT)/1,5-HAT串联反应并用该反应制得了石胆酸分子20位胺化的产物**42**^[28]。2021年Betley等报道了一种铁催化 α -重氮- β -酮酸酯原位产生 α -sp²碳自由基并进行1,5-HAT的串联反应^[29]。该反应可得到石胆酸侧链环化的烯醇醚产物**44**。2023年Sakhuj等利用Daugulis型 β -芳基化反应合成了一系列胆酸22位芳基化的产物,收率70%~90%^[30](图7)。

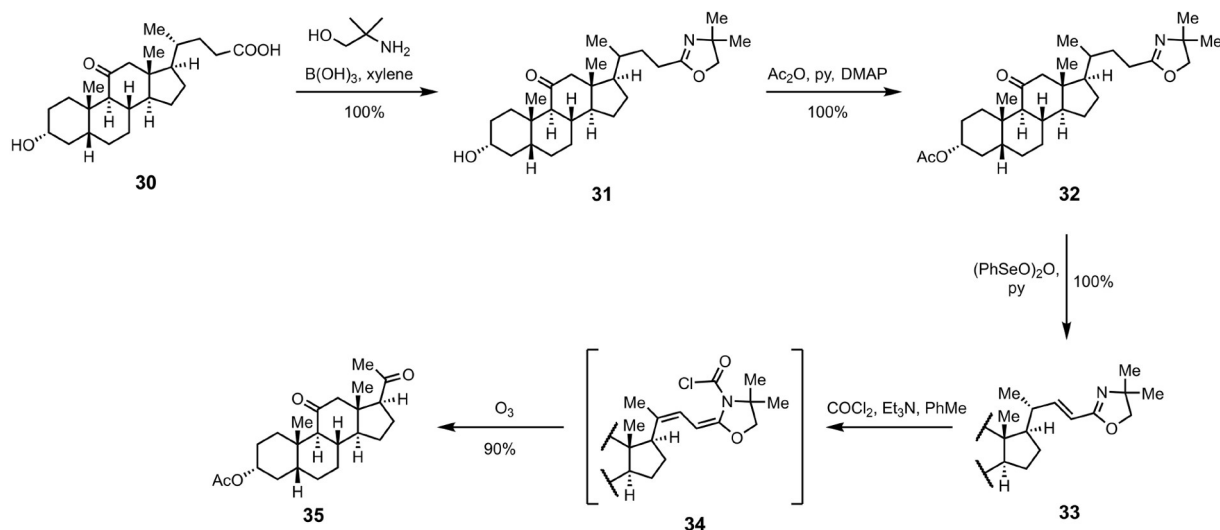


图5 噁唑啉脱氢法降解侧链

Figure 5 Dehydrogenation of oxazoline for side chain degradation.

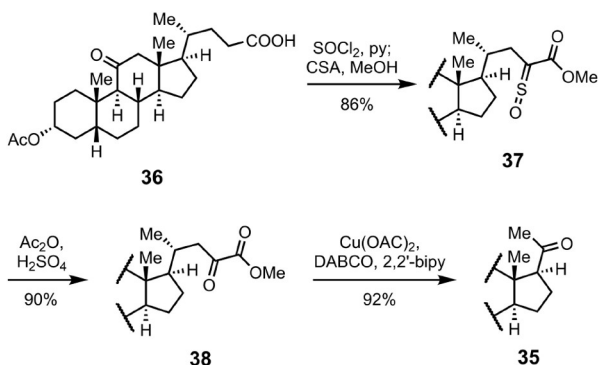


图 6 空气氧化降解侧链

Figure 6 Aerobic oxidation for side chain degradation.

2.3.2 侧链的脱羧自由基反应

各类有机羧酸的脱羧自由基反应是有机合成的研究重点之一。传统的自由基脱羧反应包括Barton自由基脱羧反应和Kolbe电催化脱羧反应等。例如, Samadi和Lizard等以胆酸为原料经Barton自由基脱羧反应生成降碳的自由基, 并与各种丁烯二酸酐反应生成Giese加成的产物^[31,32]。近年来不少研究者报道了可见光催化的新型氧化脱羧自由基反应并尝试将其拓展至胆酸类底物。如图8所示, 此类研究中羧酸首先在碱性条件(如碳酸铯)下脱质子生成相应的负离子, 然后在可见光诱导下经高价过渡金属离子介导的LMCT过程或吡啶盐等光催化剂的单电子氧化脱羧过程生成降碳自由基。该自由基可参与各种后续反应, 如在镍或铜试剂催化下与各种烯基或芳基卤代试剂进行偶联反应^[33,34]、与丙烯腈、烯基砜和香豆素等Michael受体发生Giese

加成反应^[35,36]、与各类有机或无机含硫试剂反应生成各类硫醚、亚砷、砷或磺酰胺产物^[37~41]及被2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)捕获成醚^[42]。此外, 还有脱羧烷基卤代^[43]、脱羧二氟甲基化^[44]和脱羧芳胺化^[45]等反应。吴杰等还报道了可见光催化的羧酸脱羧Giese加成/Norrish II型碎裂反应, 该反应可以将胆酸底物一步转化为 Δ^{23} -烯炔产物^[46](图8)。

除上述氧化脱羧反应, 羧酸还可通过相应的NHPI酯等氧化还原活性中间体发生还原脱羧反应生成降碳自由基。如图9所示, NHPI酯可被金属锌、Hantzsch酯、光催化剂或阴极还原等方式还原脱羧生成自由基然后参与各类反应, 包括C(sp³)-C(sp²/sp³)偶联^[47~50]、Giese加成^[51~54]、与硫代试剂加成反应^[55,56]、Minisci反应^[57]和环丙醇开环偶联^[58]等反应。Martin等也报道了胆酸NHPI活性酯脱羧后与¹³CO₂加成生成同位素标记的胆酸衍生物的研究^[59](图9)。

2.3.3 23位官能团化等其他反应

C23位作为24-酯基的 α 位是胆酸侧链修饰的主要位点之一。早期研究多利用C23位烯醇中间体进行甲基化、羟基化和卤代等反应, 这些反应产物的非对映选择性通常不高^[5]。近年来随着不对称催化的蓬勃发展, 也出现了部分利用手性配体非对映选择性修饰C23位的报道。如图10所示, Meggers等报道了一种从氮杂酯(azanyl ester)出发经金属氮宾1,3-迁移合成手性 α -氨基酸的方法。该方法用于胆酸底物可合成相应的23-氨基酸且非对映选择性较高^[60,61]。Kanai等报道了一种不对称酯-醛缩合反应, 基于该反应胆酸甲酯47

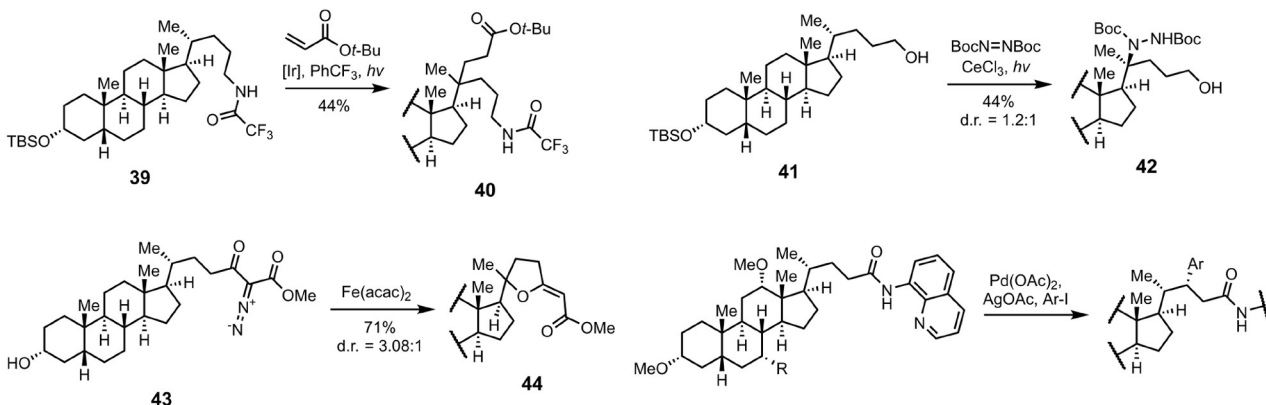


图 7 近年来胆酸侧链远程官能团化研究例子

Figure 7 Recent examples of remote functionalization in the side chain of cholic acid.

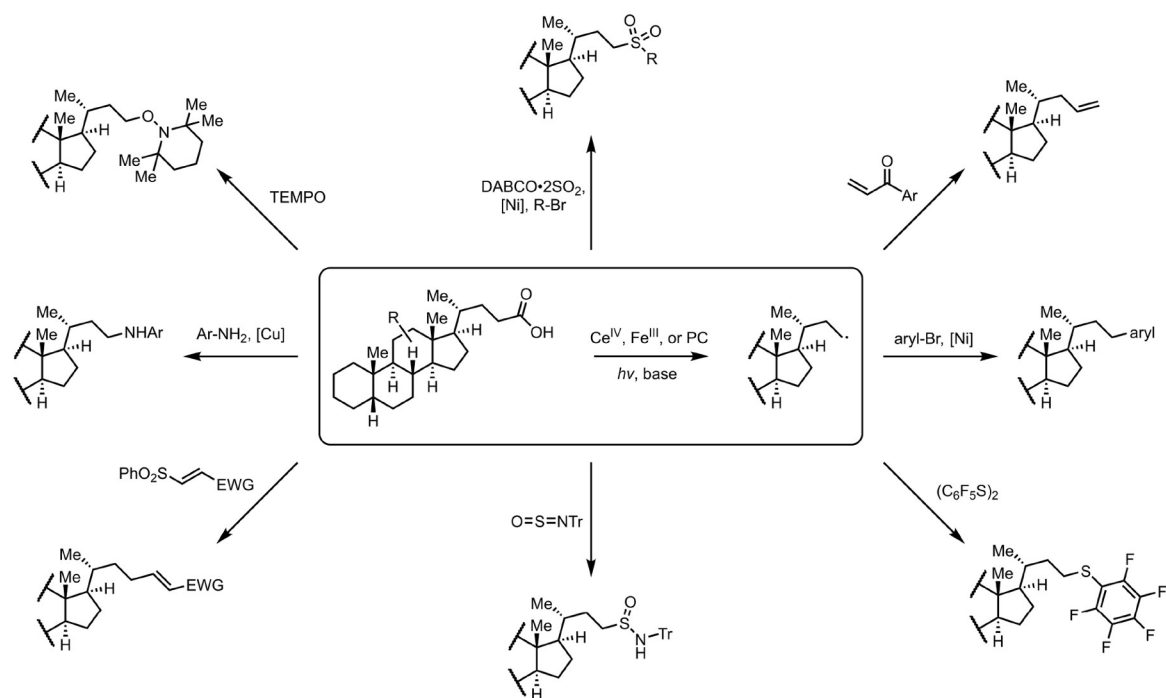


图 8 基于胆酸自由基氧化脱羧的新反应研究

Figure 8 Studies of novel methodologies based on the radical oxidative decarboxylation of cholic acid.

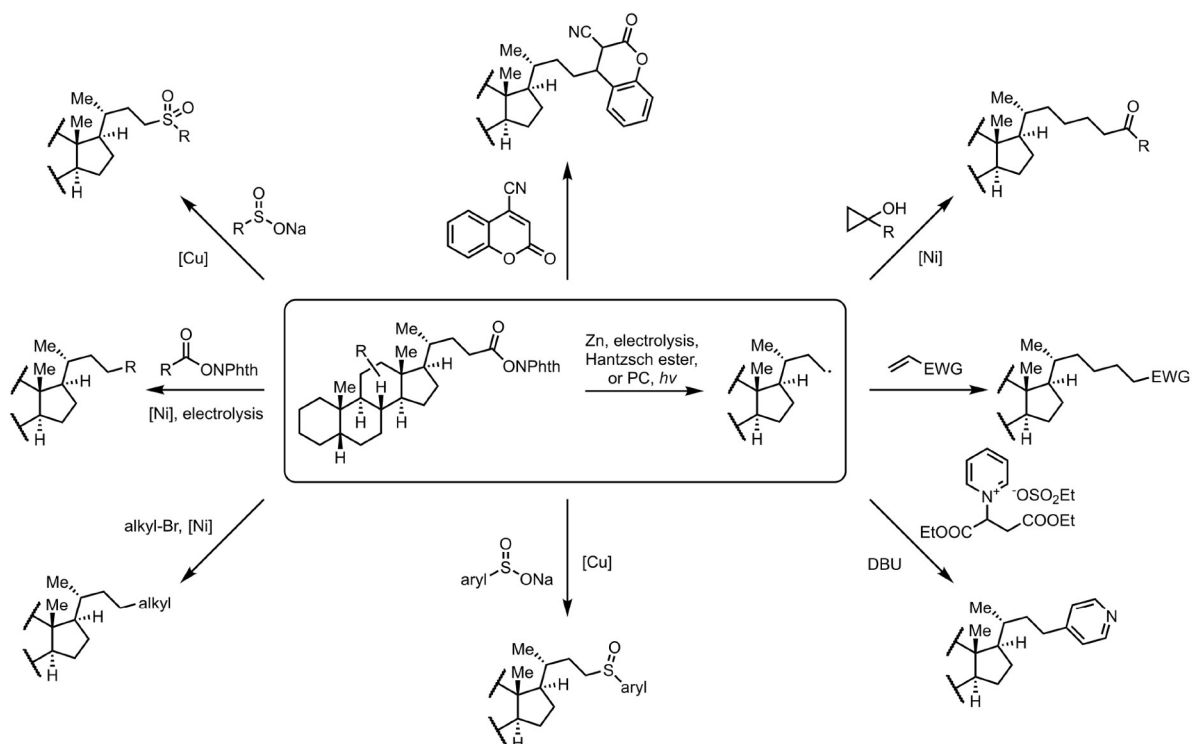


图 9 基于胆酸自由基还原脱羧的新反应研究

Figure 9 Studies of novel methodologies based on the radical reductive decarboxylation of cholic acid.

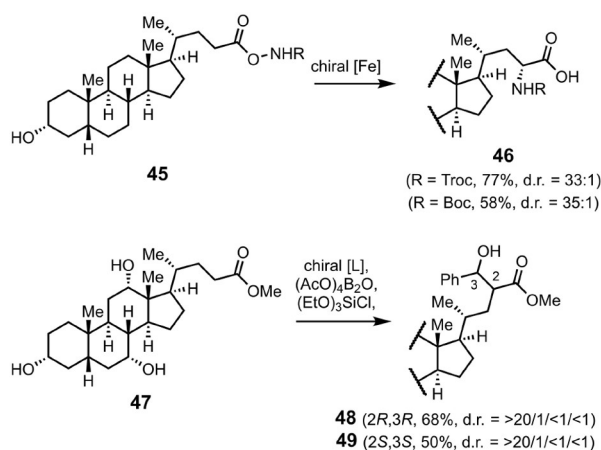


图 10 非对映选择性C23位官能团化

Figure 10 Diastereoselective functionalization at C23 position.

与苯甲醛缩合可得两种构型的产物**48**和**49**且非对映选择性较高^[62].

除上述反应, 胆酸类化合物也用于其他新反应研究. 董广彬等利用钼催化酰胺 α,β -脱氢反应制得石胆酸的 Δ^{22} -不饱和酰胺衍生物^[63]; 王兆彬等利用Kulinkovich反应将石胆酸的羧基转化为环丙烷衍生物^[64]; Tokuyama等利用Grubbs-II型催化剂及氧气将去氧胆酸的24-胺衍生物氧化为腈^[65]等. 此外还有不少研究者选择将胆酸首先转化为结构各异的衍生物再用于他们的新反应研究^[66~75], 本文将不再赘述.

3 胆酸类化合物环系上的反应与转化

胆酸类化合物的环系上通常具有多个羟基, 这为胆酸类化合物甾体骨架的化学修饰与改造提供了良好的切入口. 经过多年探索, 研究者根据胆酸类化合物的反应性质与规律提出了不少骨架选择性修饰的方法. 近年来对胆酸骨架的惰性C-H键活化研究也为胆酸修饰提供了新的研究方向.

3.1 环系上羟基的反应与转化

胆酸甾环上有三个羟基, 其中C3位的羟基处于平伏位, C7和C12位的羟基处于直立位. 因此C3位羟基在酰基化等反应中具有相对较高的活性. Wieland等报道胆酸甲酯三个羟基乙酰化反应的活性为3>7>12, 而三乙酰酯在盐酸甲醇溶液中也可以选择性水解3位乙酰

酯^[76]. Heusser等将胆酸甲酯与丁二酸酐反应以选择性酯化保护3位羟基^[77]. 近年来研究者也报道了诸多选择性制备胆酸3位羧酸酯的方法, 包括乙酸酯^[78,79]、丁酸酯^[80]、叔丁基甲酸酯和苯甲酸酯^[81]等. 研究者还报道利用酵母(如*Candida cylindracea*和*Candida antarctica*)脂肪酶可催化胆酸^[82~84]或去氧胆酸^[85]的C3位羟基选择性乙酰化反应.

羟基构型翻转是天然产物修饰的重要研究内容. 去氧胆酸可以选择性在C3位发生Mitsunobu反应得到构型翻转的酯^[86], 而胆酸也可以通过对甲苯磺酰化反应选择性地活化C3位羟基, 再经 S_N2 反应得到一系列C3位构型翻转的衍生物^[87]. 研究者还制备了胆酸的羟基糖苷化产物以研究它们在代谢过程中的作用^[88].

选择性氧化胆酸羟基为酮也是重要的研究课题. 根据胆酸分子的结构及氧化剂的反应机理, 胆酸选择性氧化有如下方法(图11).

(1) Oppenauer氧化^[89]、金属催化脱氢(如Pt和Raney Ni^[90])、 $\text{AgCO}_3/\text{celite}$ ^[91]、TEMPO催化氧化^[92]等方法可选择性氧化3位羟基. Hartwig报道了一种新型钌催化剂 $[\text{Ru}_2(\text{PET}_3)_6(\text{OTf})_3]\text{OTf}$ 用于二级醇的转移脱氢反应, 该催化剂选择性氧化胆酸的C3位羟基收率达到94%^[93]. 羟基类固醇脱氢酶(hydroxysteroid dehydrogenase, HSDH)可以实现甾体羟基的选择性氧化与还原. 例如, 细菌*Pseudomonas paucimobilis*的3 α -HSDH可以选择性氧化胆酸、去氧胆酸、鹅去氧胆酸、猪去氧胆酸和熊去氧胆酸3位的羟基^[94]. Carrea等也报道了利用细菌3 α -HSDH可选择性氧化胆酸和去氧胆酸3位的羟基^[95].

(2) 铬酸类氧化剂^[96]、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)^[97]、 NaBrO_3 /硝酸铈铵(CAN)^[98]、2-碘酰基苯甲酸(IBX)^[99]等体系可选择性氧化C7位羟基. 此外, 部分细菌(如*Bacteroides fragilis*和*Xanthomonas maltophilia*)的7 α -HSDH可选择性氧化胆酸和去氧胆酸7位的羟基^[100~103].

(3) C12位羟基因空间位阻作用较难选择性氧化. 不过胆酸酰胺**50**可与溴单质生成*N*-溴代酰胺, 再经远程活化作用实现选择性氧化12位羟基^[104](图11). Akamanchi等报道, IBX可选择性氧化胆酸的C7位羟基, 但对于胆酸7 α 异构体却优先氧化C12位羟基且收率可达90%^[99]. 此外, 也有利用细菌12 α -HSDH选择性氧化C12位羟基的报道^[105~107].

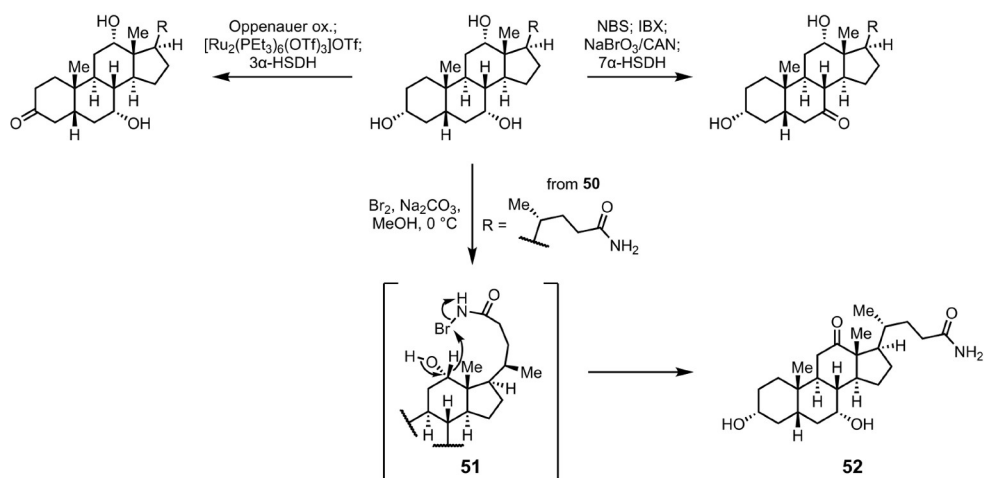


图 11 胆酸环上羟基的选择性氧化

Figure 11 Selective oxidation of ring hydroxyl groups in cholic acid.

(4) 对于猪去氧胆酸, 铬酸类氧化剂可选择性氧化6位羟基^[108]. 近年来, 张雷等报道NBS可以选择性氧化猪去氧胆酸3位羟基, 而IBX则选择性氧化6位羟基^[109].

胆酸分子骨架上羰基还原产物的立体构型受骨架和试剂的控制. 目前胆酸羰基选择性还原研究已取得长足进展, 已有数种化学或生物学方法见诸文献报道.

对于C3位羰基, Elliott等报道催化氢化可以制得β羟基^[110], 而Covey等报道大位阻的LiAlH(*Ot*-Bu)₃还原得到α羟基^[111]. 此外, 利用细菌与酵母的7α/β-HSDH催化加氢过程也可实现选择性的α/β还原^[94,95,112].

C7位羰基还原成β羟基是由鹅去氧胆酸制备熊去氧胆酸的关键步骤. 传统上这一转化是通过Meerwein-Ponndorf反应或活泼金属还原(Na、K等)实现的^[113,114]. 近年来, 研究者也报道了利用7α/β-HSDH的催化脱氢/加氢过程可实现鹅去氧胆酸7α羟基翻转为熊去氧胆酸7β羟基^[101,105,115-118](图12). 此外, Giordano等指出利用NaBH₄或Na₂S₂O₄也可将C7位羰基还原为α构型的羟基^[113].

C12位羰基受甾体骨架限制导致还原得到的羟基以β构型为主. Chang报道了用Raney Ni催化氢化胆酸羰基的研究. 对于7种C12位羰基底物, 产物的β/α构型比为1.5~5, C3位羰基还原产物的β/α构型比为0.2~0.55, C7位羰基还原产物的β/α构型比为0.28~0.45^[119].

猪去氧胆酸氧化C6羟基后可通过异构化作用转变为C_{5α}-H异构体. 对于猪去氧胆酸的C6位羰基, 使用

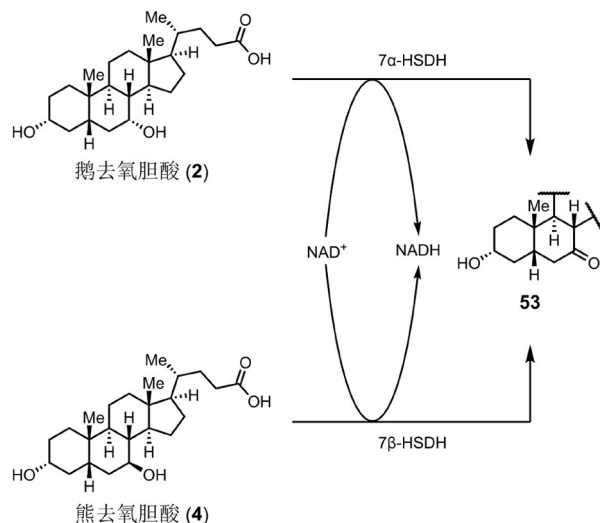


图 12 利用HSDs将鹅去氧胆酸转化为熊去氧胆酸

Figure 12 Conversion of chenodeoxycholic acid to ursodeoxycholic acid by HSDs.

NaBH₄/PdCl₂可将其还原为β羟基, 使用硼烷-叔丁胺复合物还原则得到α与β构型羟基混合物^[120,121]. 而对于5α-猪去氧胆酸的6位羰基, 使用Zn(BH₄)₂可将其还原为β-羟基, 使用Li/液氨体系还原则得到α-羟基产物^[120,122].

羰基经α,β-氧化脱氢生成共轭不饱和羰基物种是一类重要的反应. 胆酸3位羰基经IBX等试剂氧化脱氢后主要生成Δ⁴-3-酮类产物^[123], 进一步γ氧化后可得Δ⁴-3,6-二酮类产物^[124,125]. Δ⁴-3,6-二酮经NaBH₄/PdCl₂还

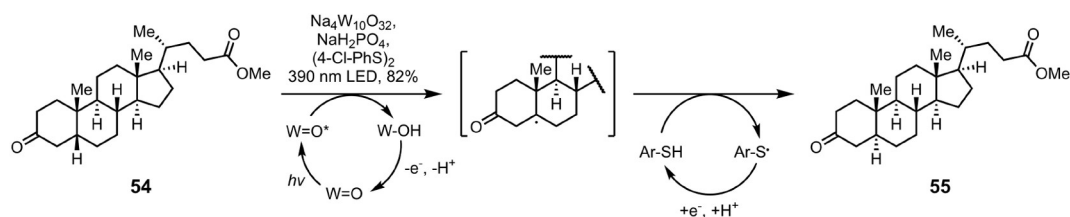


图 13 石胆酸C5位的构型翻转

Figure 13 Configuration inversion at 5 position of lithocholic acid.

原或Zn/HOAc-NaBH₄分步还原可得C5位为 α 构型的3 β ,6 β 二羟基化合物^[126,127].

3.2 环系的改造与重构

以胆酸为原料合成其他甾体天然产物通常需要将顺式A/B环翻转为反式耦合。A/B环的异构化通常利用6位羰基在强酸或强碱性下在5位烯醇化然后再质子化的过程得以实现^[122,128]。2022年Wendlandt等报道了一种利用自由基HAT策略实现高效翻转手性C-H键构型的方法^[129]。在该体系中,十钨酸根负离子被可见光激发后可通过HAT过程攫取胆酸骨架上的氢原子。受空间位阻与C-H键解离能的影响,胆酸的5 β 氢原子优先被攫取,然后生成平面型的碳自由基。该碳自由基可经攫取硫醇氢原子生成热力学上更稳定的5 α 构型产物。与传统的烯醇化翻转策略相比,该方法可以将石胆酸衍生物54快速翻转为5 α 产物55,具有条件温和、官能团容忍度高、节省反应步骤及不依赖C6位的羰基等优点(图13)。

甾体C12位羟基易于诱导C/D环发生骨架重排反应。根据甾体骨架结构与重排反应的立体电子效应,当

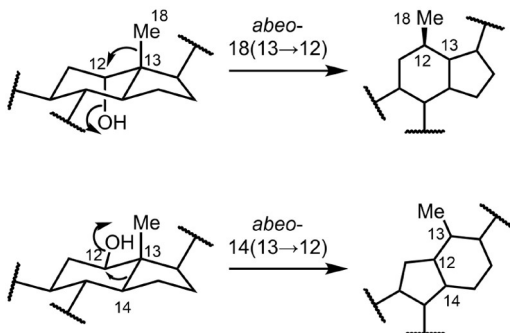


图 14 12位羟基构型与重排反应类型的联系

Figure 14 Relation between the configuration of the 12-hydroxyl group and the type of rearrangement.

C12位羟基及其衍生物为 α 构型时主要发生 $abeo$ -18(13 $\rightarrow$ 12)重排得到C/D环骨架不变而18甲基迁移的产物,而 β 构型底物主要发生 $abeo$ -14(13 $\rightarrow$ 12)重排得到具有C-nor-D-homo骨架的产物^[130](图14)。

具有C12羟基的胆酸类分子是研究此类重排反应的理想底物。Brieskorn和Shimizu等制备了去氧胆酸C12 α 磺酸酯56和59并在碱性或Zn(OAc)₂催化下得到一系列18甲基迁移的产物^[131,132]。Luxenburger等基于前人的方法制备了胆酸的18甲基迁移产物63和64^[133]。在后续转化研究中他们对重排产物进行深入修饰(如利用Simons-Smith试剂引入三元环)并初步研究了所得衍生物的生物活性^[134~136],其中发现具有7 α 羟基的 $\Delta^{13(14)}$ 衍生物65与Simons-Smith试剂作用可进一步重排生成螺环醚70^[134]。该重排反应之前并未见诸文献, Luxenburger等推测该重排反应中碘甲基锌试剂首先与7位羟基结合,随后 $\Delta^{13(14)}$ 双键进攻碘甲基,同时发生环系重排得到螺环骨架,再经环醚化与质子化脱除锌反应得到产物(图15)。

C-nor-D-homo骨架是一类典型的重排类甾体骨架,广泛存在于甾体类天然产物。具有12 β 羟基的胆酸类分子是制备C-nor-D-homo类甾体衍生物的重要原料。例如, Mitsuhashi和Harada从去氧胆酸出发合成了C12位胺衍生物71,再利用Wolff-Kishner反应制得具有C-nor-D-homo骨架的烯烃72,再经后续转化得到芳环衍生物74与12,13- $seco$ 衍生物76^[137]。Luxenburger等从12 β 羟基胆酸衍生物77出发经Wagner-Meerwein重排制备了C-nor-D-homo类产品78和79并用于后续结构修饰与生物活性研究^[130](图16)。

胆酸酮可通过Baeyer-Villiger氧化重排或Beckmann重排等方法获得扩环的内酯或内酰胺产物。其中,C7位羰基主要得到7,8- $seco$ 的内酯或内酰胺^[138~141],C12位羰基主要得到12,13- $seco$ 的内酯或内酰胺^[139~141],

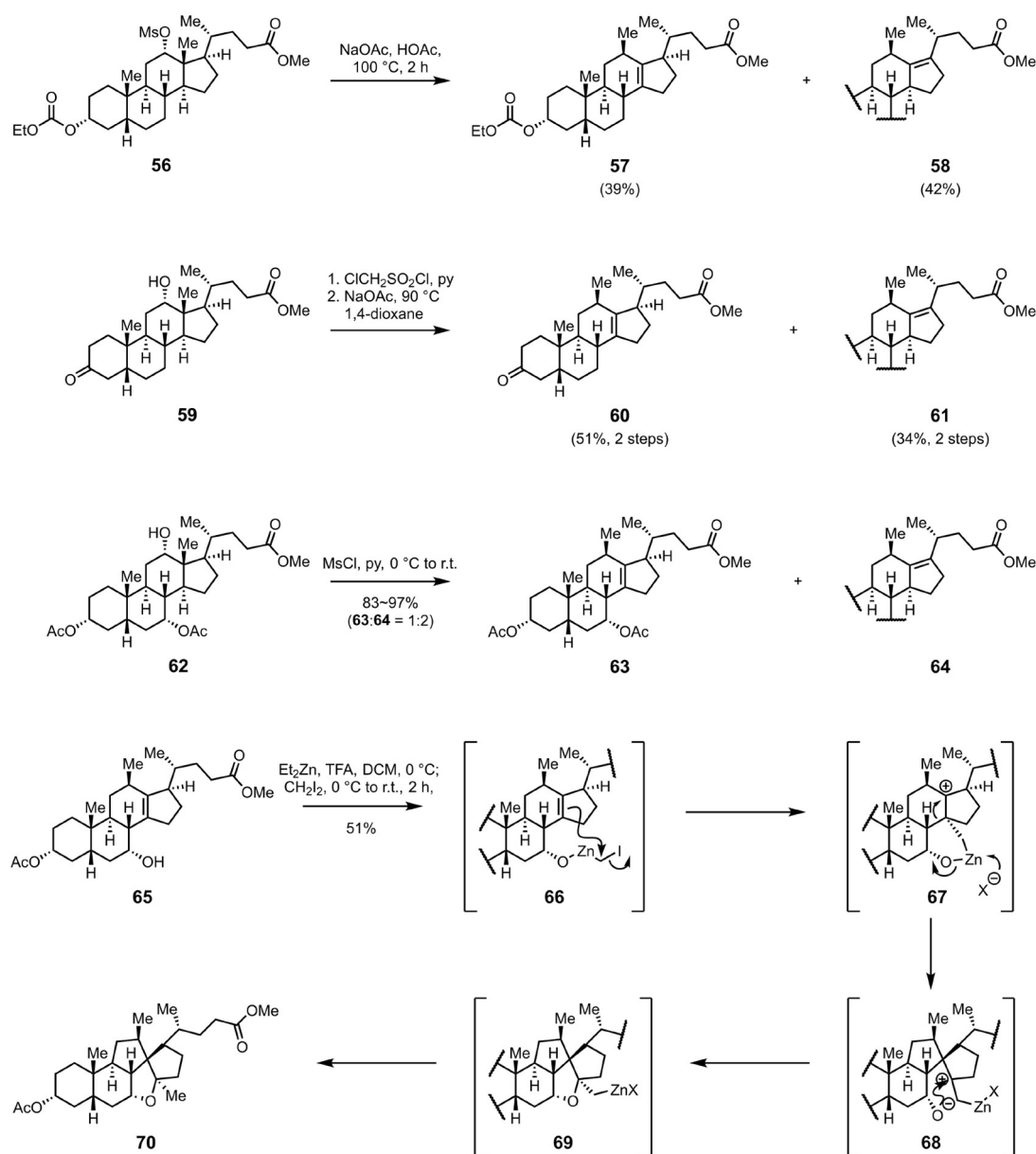
图 15 C12 α -羟基底物的骨架重排反应及后续转化

Figure 15 Skeletal rearrangements of 12-hydroxyl group and subsequent transformations.

C3位羰基主要得到2,3-*seco*的内酯或内酰胺^[142]。此外, Wengryniuk等报道去氧胆酸12 α -羟基底物**80**经 λ^3 -Iodane试剂**81**氧化后得到12,13-*seco*的环缩酮**82**^[143], Škorić等通过去氧胆酸C12位羰基底物**83**的Schmidt反应得到12,13-*seco*的四氮唑类衍生物**84**^[144](图17)。

引入新的环系也是胆酸骨架修饰的手段之一。例如, 在去氧胆酸并联邻异噁唑环所得衍生物对十二指

肠癌细胞具有一定的体外抑制作用^[145]。此外, 胆酸侧链与C/D环距离相对较近, 可通过跨环成环反应构建新的中环/大环化合物。Wieland等加热12-氧代胆烷酸钠至330 °C得到脱羧环合的产物**85**, 进一步氧化去甲基芳构化得到20-甲基胆蒎**86**^[146-148]。在高真空中加热去氧胆酸可得微量羧基与12位羟基环合的大环内酯副产物**87**^[149]。Ibrahim-Ouali等也制备了胆酸或降胆酸12

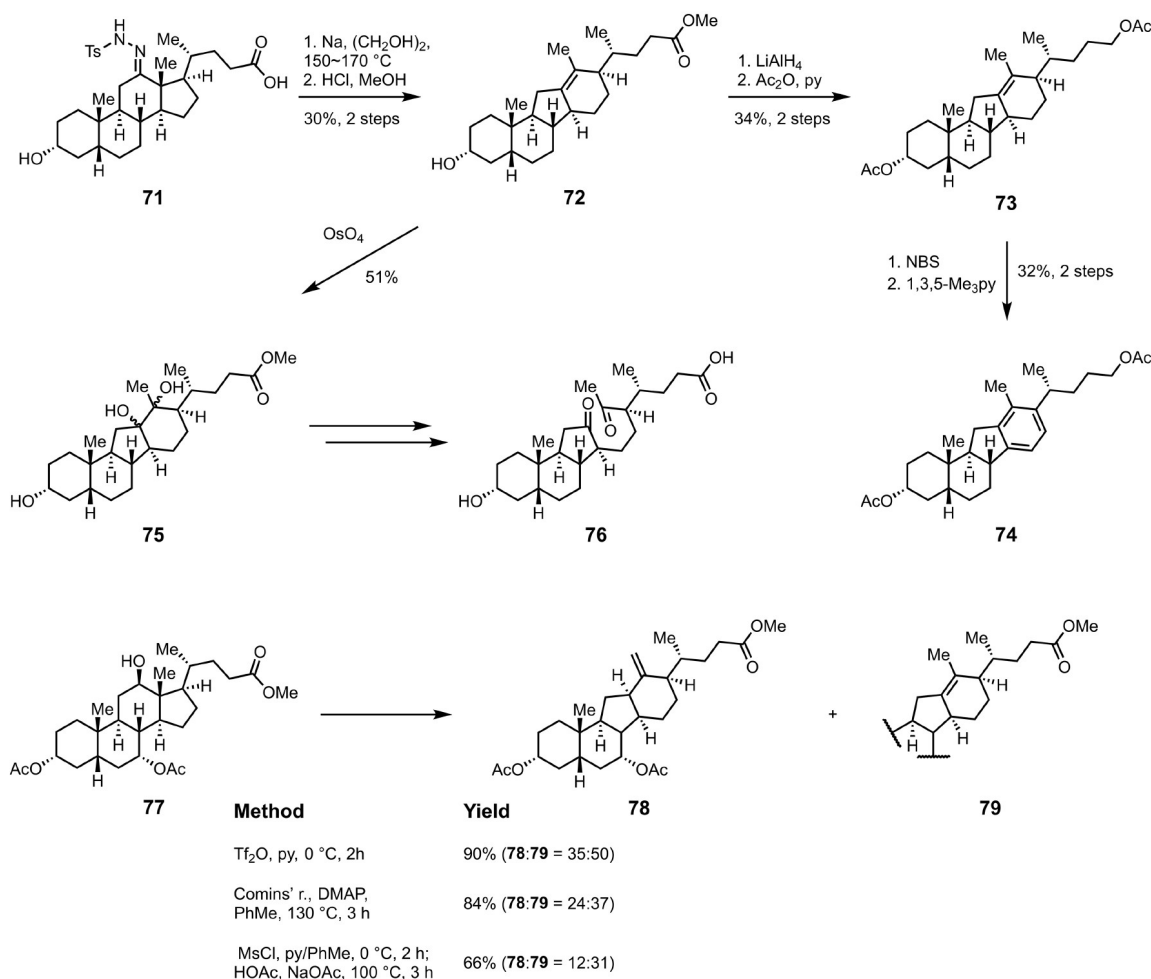


图 16 12β-羟基底物的骨架重排反应及后续转化

Figure 16 Skeletal rearrangements of the 12β-hydroxyl group and subsequent conversion.

位羟基与羧基跨环缩合的大环酯化产物^[150]，此外他们还从胆酸酮Baeyer-Villiger氧化产物(图17)出发，通过内酯开环、引入烯烃分子臂和烯烃复分解大环化反应合成了新型大环化合物，如从胆酸12,13-*seco*内酯合成⁸⁹，从7,8-*seco*内酯合成⁹⁰^[140](图18)。

3.3 胆酸化合物环系C-H键活化的研究

惰性C-H键活化是天然产物合成与修饰的重要研究内容。对于胆酸等各类甾体化合物，早期的C-H键活化方法多集中于底物本身官能团或引入导向基团辅助定向C-H键活化策略。近年来，基于底物与试剂控制的C-H键活化策略为甾体化合物选择性修饰提供了新的思路与方向。

3.3.1 导向控制的C-H键活化研究

Reese等开发的以各类碘代芳香酸酯为导向基团的C-H键修饰策略是早年间甾体C-H键活化研究的重要手段，该策略可选择性修饰甾体特定位点的C-H键^[151]。Maitra等从鹅去氧胆酸出发合成了7α-间碘苯甲酸酯⁹¹并利用Breslow远程官能团化策略活化17位得到氯化化合物⁹²，进一步碱性消除得到烯烃产物⁹³^[152](图19)。

胆酸侧链的活性物种也可导向活化D环的C-H键。Begue报道从胆烷酸制得的过氧胆烷酸⁹⁴在加热下发生脱羧反应生成C23位自由基，再经1,5-氢迁移过程生成C16位自由基，再经过酸氧化为羟基产物⁹⁵^[153]。杨丹等报道了一种原位生成过氧酮导向活化惰性C-H键

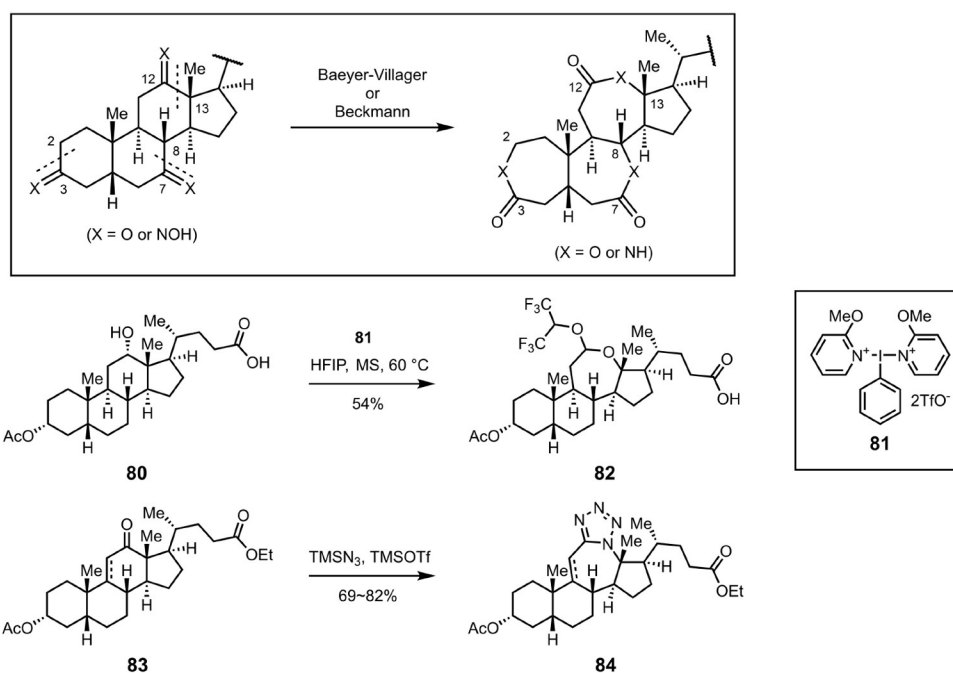


图 17 胆酸骨架的扩环反应

Figure 17 Ring enlargement of cholic acid skeletons.

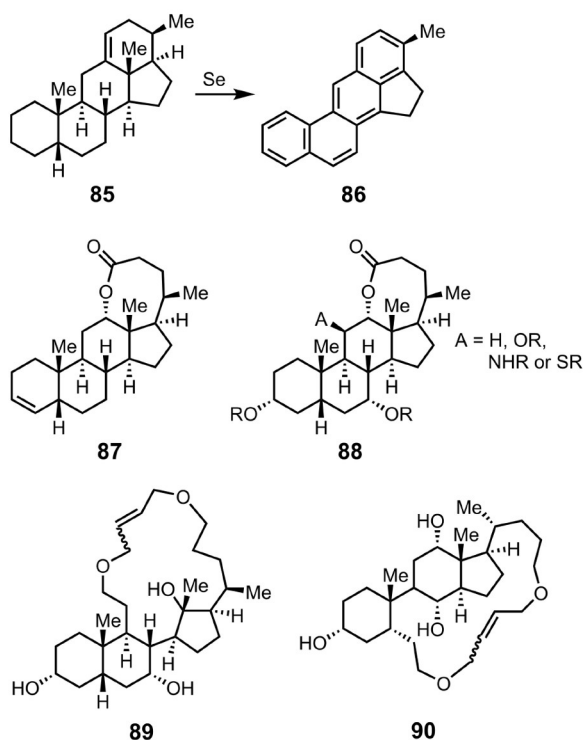


图 18 胆酸侧链与环系拼合的多环与大环衍生物

Figure 18 Polycyclic and macrocyclic derivatives via a combination of side chain and ring of cholic acid.

的策略, 其中三氟甲基酮的底物可用于胆酸侧链活化D环的研究且通过控制侧链的长度(96和98)可选择性活化C16(97)或C17位^[154,155](99, 图20)。

3.3.2 底物-试剂控制的C-H键活化研究

金属-卟啉配合物是惰性C-H键活化的重要催化剂。Breslow等报道了一种卟啉锰-β-环糊精催化剂100。高效液相色谱(HPLC)分析表明, 该催化剂用于催化氧化胆酸化合物101得到一系列产物, 包括C3位羟基化的102、C1位羟基化的103、C6位羟基化的104和C15位羟基化的105^[156,157](图21)。

Iida等制备了一种卟啉钌复合物106并用于各类甾体化合物的C-H键催化氧化研究, 包括胆酸(54和107)和去氧胆酸(115)的衍生物。实验结果表明, 胆酸类衍生物经该复合物催化氧化主要生成各种C5位β-羟基化的产物, 此外还包括少量C12/C15位氧化产物及C20位氧化的内酯产物^[158,159](图22)。

Iida等还制备了一种卟啉钨复合物118并用于各类甾体化合物的C-H键催化氧化研究, 包括胆酸(131)、去氧胆酸(123)、猪去氧胆酸(127)和胆酸(54和107)的衍生物。实验结果表明, 胆酸类衍生物经该复合物催

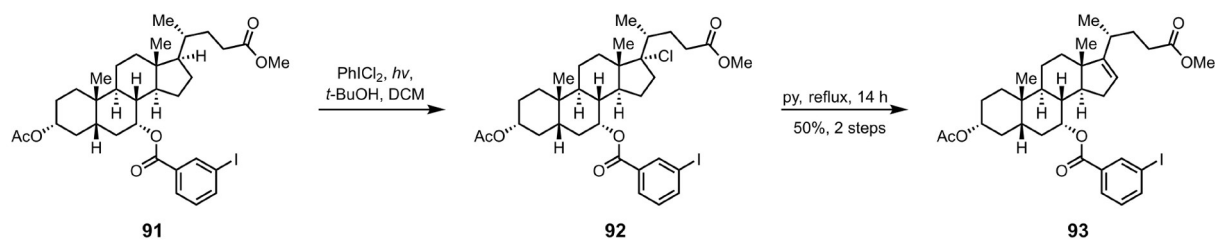


图 19 通过C7位活化鹅去氧胆酸C17位

Figure 19 Functionalization of 17 position via 7 position in chenodeoxycholic acid.

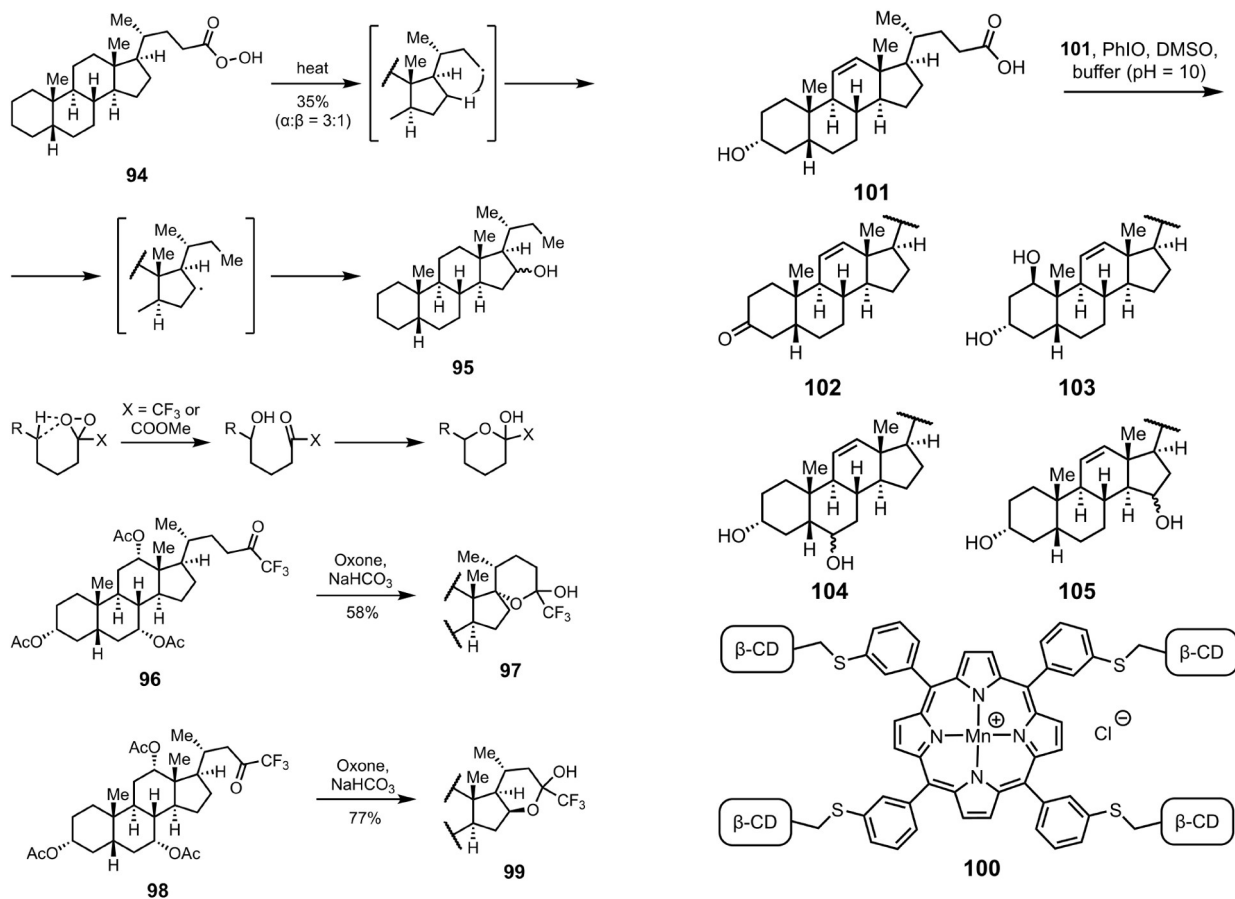


图 20 通过侧链活化胆酸D环

Figure 20 Functionalization of D ring via side chain in cholic acid.

图 21 锰-卟啉配合物催化的胆酸环系C-H键氧化

Figure 21 C-H bond oxidation in cholic acid ring catalyzed by manganese-porphyrin complex.

化氧化主要生成各种C5位β-羟基化的产物, 此外还包括少量C12位及D环氧化产物. 当C3位为羰基的**54**用于该氧化时主要得到A环切断的二酸**121**^[160,161](图23).

过氧丙酮(dimethyldioxirane, DMDO)和三氟过氧丙酮(methy(trifluoromethyl)dioxirane, TFDO)均可用于甾体及萜类化合物的惰性C-H键活化. Iida等报道了利

用DMDO氧化甾体化合物惰性C-H键的研究, 包括胆酸(**131**)、鹅去氧胆酸(**136**)、去氧胆酸(**123**)、石胆酸(**107**)海豹胆酸(**142**)和猪去氧胆酸(**127**)的衍生物, 如图24所示, DMDO氧化主要生成C5位β-羟基化的产物, 此外还有部分C12位与D环氧化的产物, 如**123**和**131**可生成C15-酮(**125**、**133**和**140**)和16-酮(**135**), 其他底物也

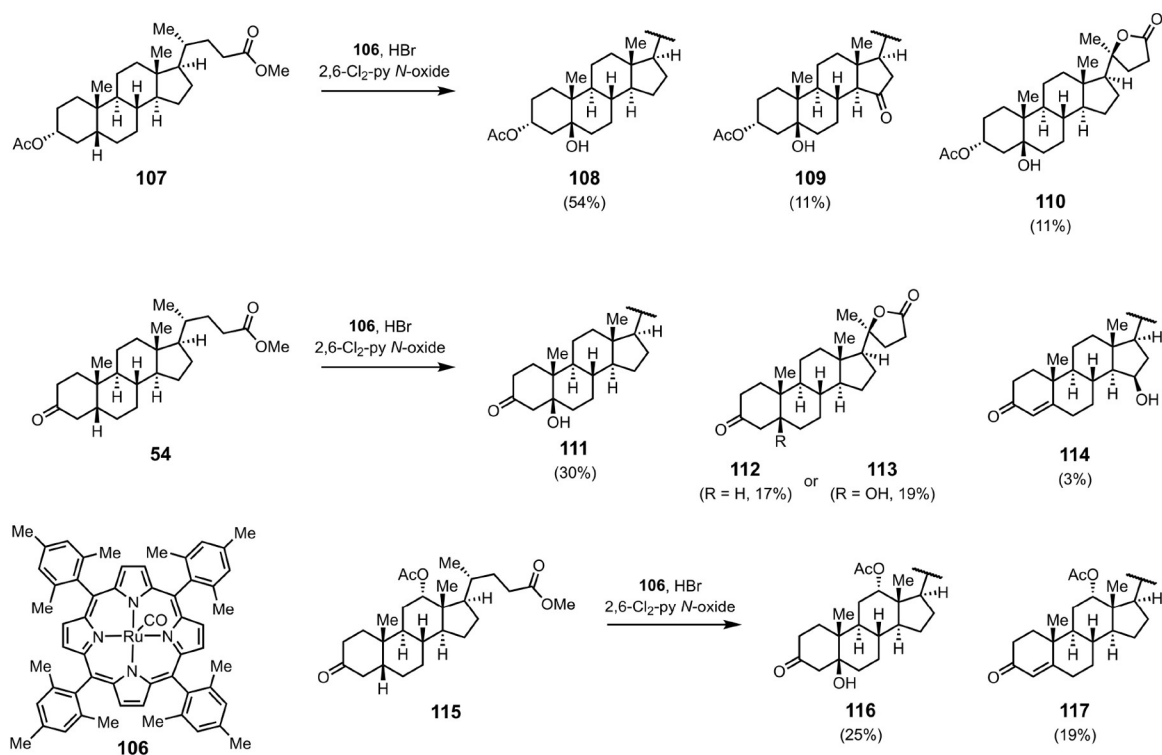


图 22 钌-卟啉配合物催化的胆酸环系C-H键氧化

Figure 22 C-H bond oxidation in cholic acid ring catalyzed by ruthenium-porphyrin complex.

可成C14位或C20位羟基化的产物^[162~164]。

除上述化学方法外,酶催化与合成生物学策略也能用于胆酸的惰性C-H键活化研究。例如,*Fusarium equiseti*可通过7 β -羟基化将石胆酸转化为熊去氧胆酸,*Helicostylum piriforme*可为石胆酸引入12 β 羟基,而*Cunninghamella blakesleeana*可氧化石胆酸为15 β 羟基的产物。此外,还有其他菌株可催化胆酸、鹅去氧胆酸、熊去氧胆酸等底物的C3/C7/C15位羟基化^[9]。1 β -羟基去氧胆酸作为生物标志物可用研究药物代性质。目前1 β -羟基去氧胆酸的化学合成通常以石胆酸等为原料,合成步骤繁琐、耗时较长。有鉴于此,Hayes等利用*Bacillus megaterium*菌株的P450氧化酶突变体MicroCYP0029从去氧胆酸一步合成1 β -羟基去氧胆酸并用于后续研究^[165,166]。

4 胆酸类化合物在天然产物合成中的应用

4.1 胆酸类化合物的相互转化与合成

胆酸、鹅去氧胆酸、去氧胆酸和熊去氧胆酸临床

上可用于治疗结石、胆汁淤积和原发性硬化性胆管炎等肝病病症。除从动物胆汁中分离提纯,去氧胆酸可通过胆酸选择性氧化7位羟基,随后Wolff-Kishner还原得到^[167],而熊去氧胆酸也可通过鹅去氧胆酸选择性氧化7位羟基与 α -还原得到^[168]。此外,前述微生物HSDH酶系也可用于熊去氧胆酸的合成(图14)。奥贝胆酸(6 α -乙基鹅去氧胆酸, obeticholic acid, **149**)是一种人工合成的新型胆酸化合物,用于治疗原发性胆汁性肝硬化(PCB),于2016年获美国FDA和欧盟批准上市。奥贝胆酸的临床优势在于可显著改善对熊去氧胆酸治疗应答不佳或不耐受的PBC患者的生化指标,延缓疾病进展,提高生存率。作为PBC的二线治疗药物,有望取代熊去氧胆酸的治疗地位^[169,170]。奥贝胆酸可通过鹅去氧胆酸或7-氧代石胆酸合成^[168,170,171]。例如,2012年Yu等报道了从鹅去氧胆酸合成奥贝胆酸的方法。如图25所示,首先用氯铬酸吡啶盐(PCC)选择性氧化鹅去氧胆酸C7位的羟基,再以2-四氢吡喃氧基(THP)保护C3位的羟基得到**146**。**146**首先经正丁基锂作用拔去侧链羧基上的活泼氢原子,再经LDA拔氢生成C5位的烯醇负离子,最

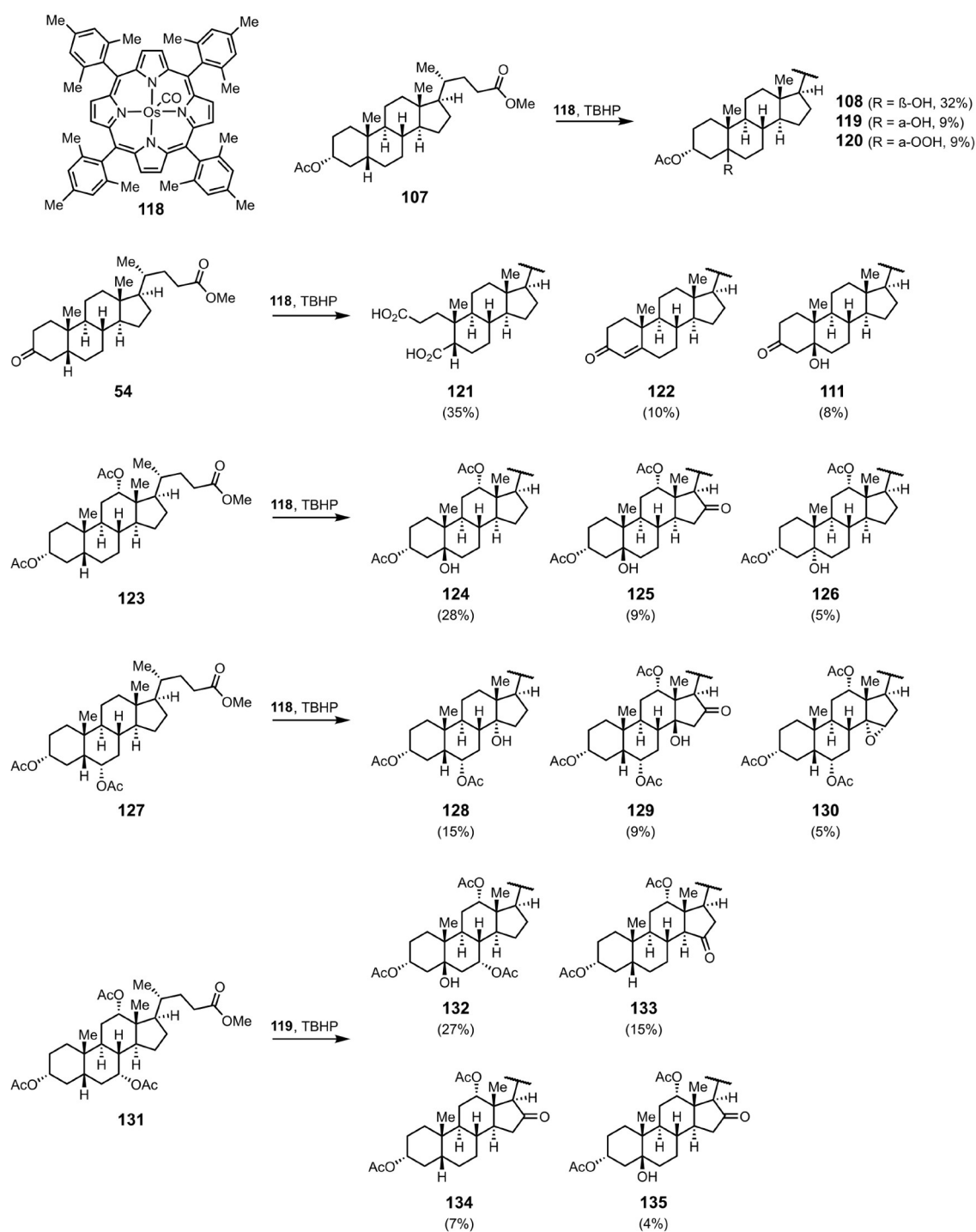


图 23 钽-卟啉配合物催化的胆酸环系C-H键氧化

Figure 23 C-H bond oxidation in cholic acid ring catalyzed by osmium-porphyrin complex.

后与碘乙烷发生亲核取代反应得到C6 α -乙基产物147, 最后经脱除THP保护基与还原C7位羰基得到奥贝胆

酸^[172](图25). 该合成路线历经5步反应, 总收率20%.

Avicholic acid (164)是研究者发现的第一种存在

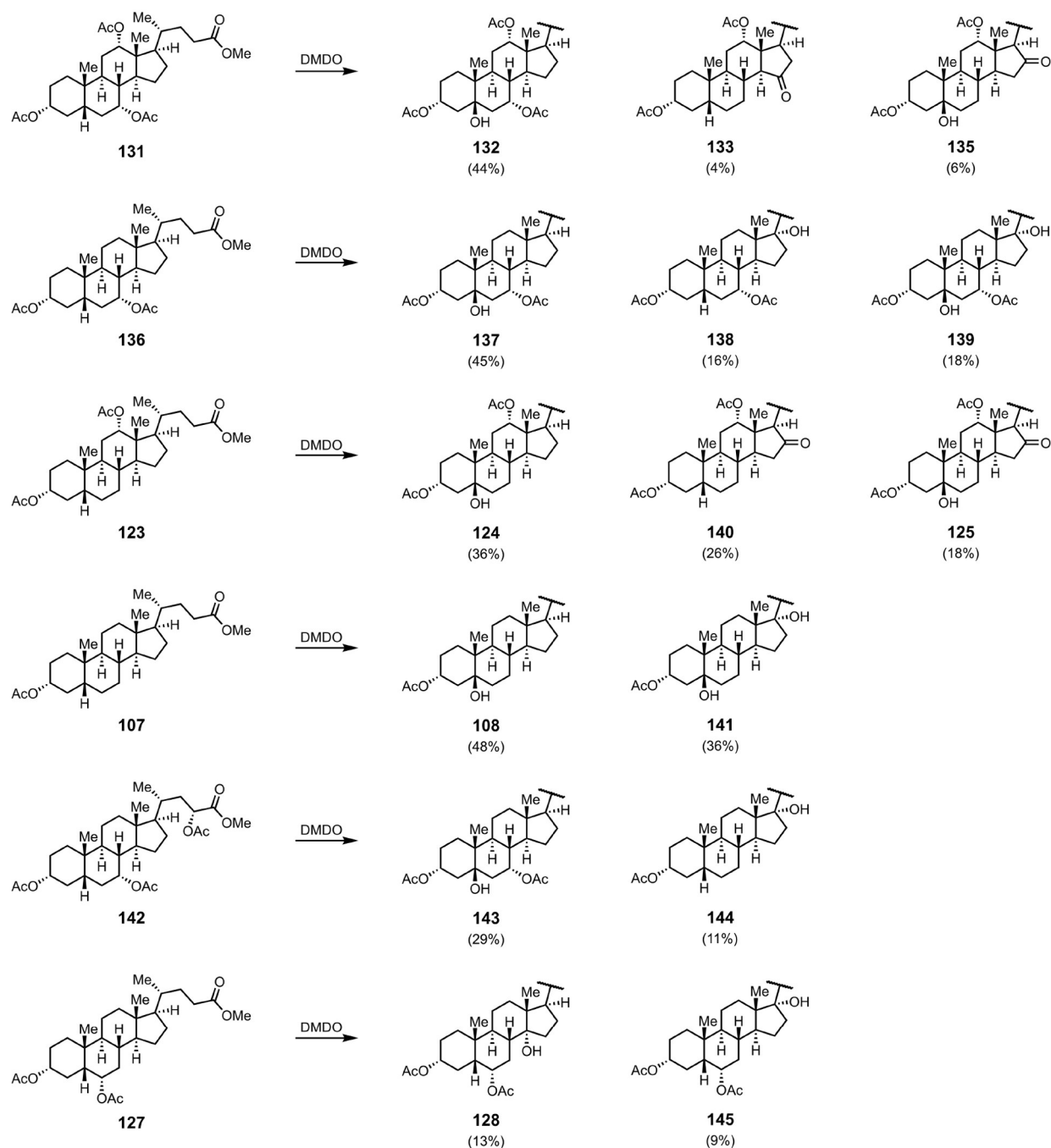
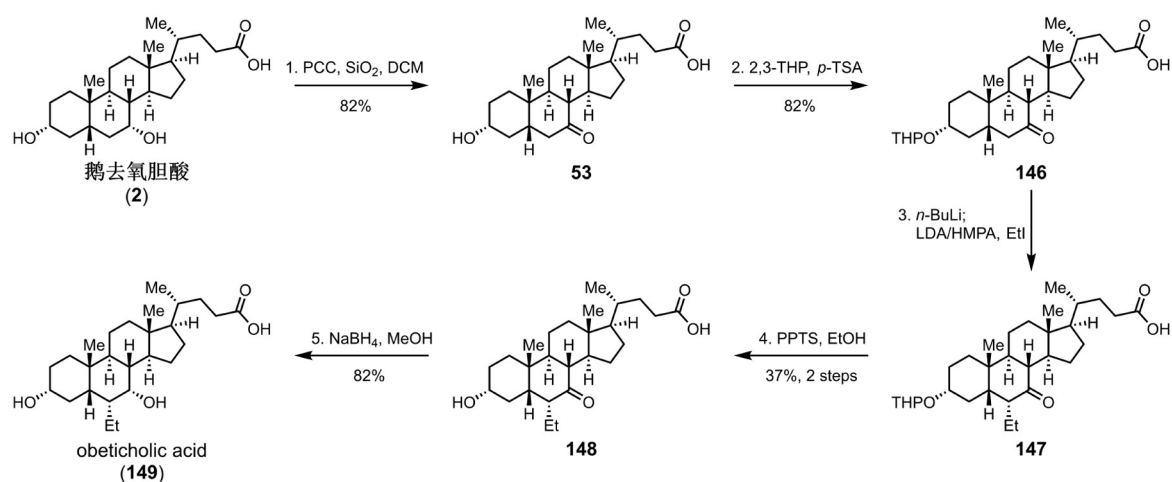
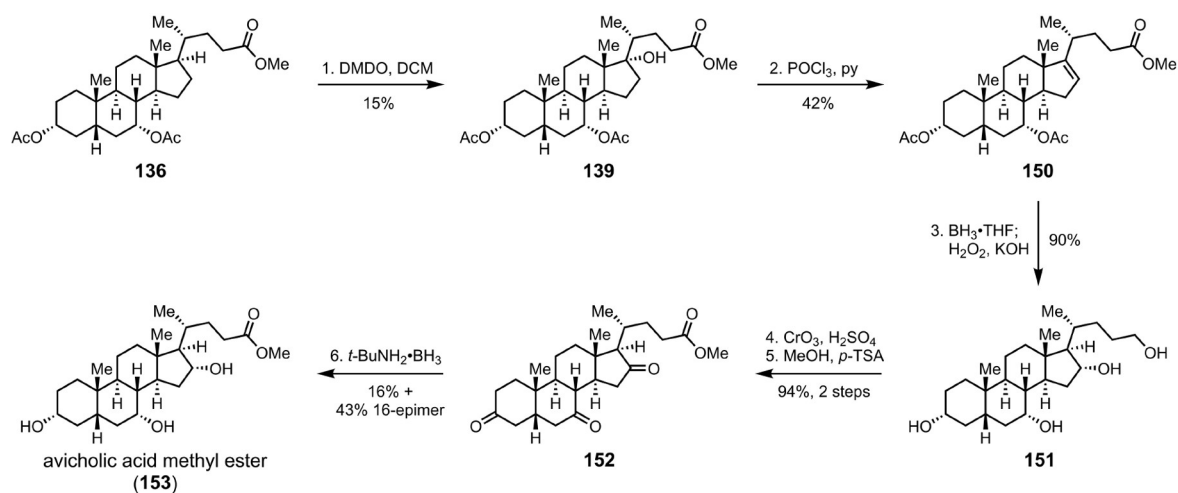


图 24 DMDO介导的胆酸环系C-H键氧化

Figure 24 C-H bond oxidation in cholic acid ring mediated by DMD.

于鸟类的初级胆汁酸, 具有少见的 16α 羟基结构^[173]. 从进化的角度来看, 与哺乳动物常见的 12α -羟基胆汁酸相比, 16α -羟基胆汁酸是相对原始的胆汁酸. Avicholic acid有望开发成为法尼醇X受体(FXR)、武田G蛋白偶

联受体5 (TGR5)等受体的激动剂用于治疗代谢疾病、炎症与神经退行性疾病. 2002年Iida等报道了avicholic acid甲酯(153, 图26)的合成^[163]. 他们从鹅去氧胆酸酯136出发, 首先通过DMDO氧化得到 17α 醇139, 再经消

图 25 Yu等合成奥贝胆酸的路线图^[172]Figure 25 Synthesis of obeticholic acid by Yu and co-workers ^[172].图 26 Iida等合成avicholic acid甲酯的路线图^[163]Figure 26 Synthesis of avicholic acid methyl ester by Iida and co-workers ^[163].

除反应与硼氢化氧化构建16 α 羟基. 最后经三步转化得到153. 他们的合成历经6步反应, 然而由于第一步DMDO氧化和最后一步羰基还原收率太低, 总收率仅为0.9%. 2004年Maitra等也报道了avicholic acid的合成工作^[152]. 与Iida等不同, 他们通过3.3节所述的Breslow远程官能团化策略活化策略从7 α -间碘苯甲酸酯91活化C17位得到氯代化合物92, 再经消除反应与硼氢化氧化构建16 α 羟基. 整条路线包括9步反应, 总收率9% (图27).

Pythocholic acid (164)是蟒蛇等蛇类动物的初级

胆汁酸, 也具有16 α 羟基结构^[174]. Maitra等也报道了pythocholic acid的合成工作, 并研究了其自聚集和与胆固醇相互作用等性质^[175]. 与avicholic acid的合成类似, 他们以胆酸为原料, 经过数步转化得到7 α -间碘苯甲酸酯158, 再利用Breslow远程官能团化策略活化C17位得到氯代产物159. 159经消除反应与硼氢化氧化构建16 α 羟基. 在后续转化中他们选择性氧化C7位羟基为酮163, 再经Wolff-Kishner还原得到pythocholic acid (10步反应, 总收率5%). 此外, 内酯162经水解与酸化可得16 α -羟基胆酸, 该化合物也是部分鸟类的初级胆汁

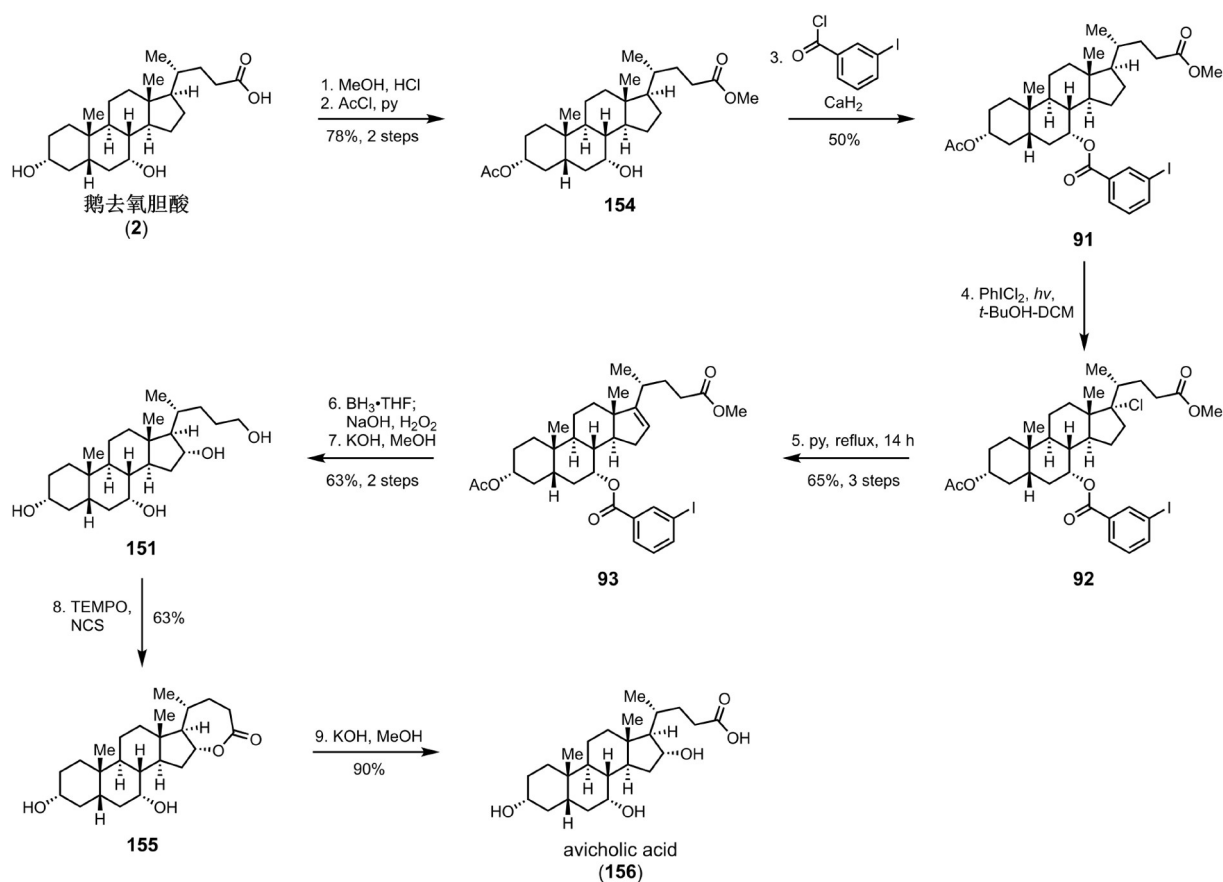
图 27 Maitra等合成avicholic acid的路线图^[152]

Figure 27 Synthesis of avicholic acid by Maitra and co-workers [152].

酸(图28). Maitra等随后合成了16-*epi*-pythocholic acid并初步研究了它的理化性质^[176].

4.2 甾体激素的合成

甾体激素括肾上腺皮质激素、性激素、孕激素等几类, 它们在调节动植物的生长、发育、代谢等方面发挥着重要作用. 各类天然与人工合成的甾体激素类药物在人类疾病治疗与维持生命健康方面影响深远. 猪去氧胆酸是合成甾体激素的重要原料, 包括孕烯醇酮(165)、黄体酮(166)、睾酮(167)、去氧皮质酮(168)和可的松等^[5](169, 图29). 1956年, Bharucha等报道了从猪去氧胆酸合成黄体酮^[177]. 他们首先用Barbier-Wieland方法降解猪去氧胆酸甲酯侧链得到C20酮产物并将其以乙二缩醛的方式保护起来得到172, 然后在碱性条件下加热C3位与C6位的对甲苯磺酸酯173得到 Δ^4 -3-羟基产物174, 最后通过Oppenauer氧化与脱除保

护基得到黄体酮(图30). 整条路线涉及9步反应. Yama-saki和Takeda等也用类似的方法从猪去氧胆酸合成黄体酮与去氧皮质酮醋酸酯^[178,179].

6 α -甲基黄体酮(179)的孕激素效力是黄体酮的150%^[180]. 黄鸣龙等从猪去氧胆酸甲酯出发经苯基格氏试剂加成与选择性氧化C6位羟基得到二醇175, 再经一锅法酸性条件下C5位异构化与侧链羟基消除反应和甲基格氏试剂加成得到二羟基产物176. 176经三步转化得到二烯177, 再经CrO₃氧化切断得到C20-酮产物178 (9步反应, 总收率9%). 178经后续转化可得6 α -甲基黄体酮^[181](图31).

可的松是著名的肾上腺皮质激素类药物, 主要用于治疗肾上腺皮质和垂体功能减退, 以及过敏性和炎症性疾病, 是激素类药物中产量最高的品种. Hench、Reichstein和Kendall因揭示可的松及其氢化物的药理作用, 推动了皮质激素类药物的研发而共享1950年诺

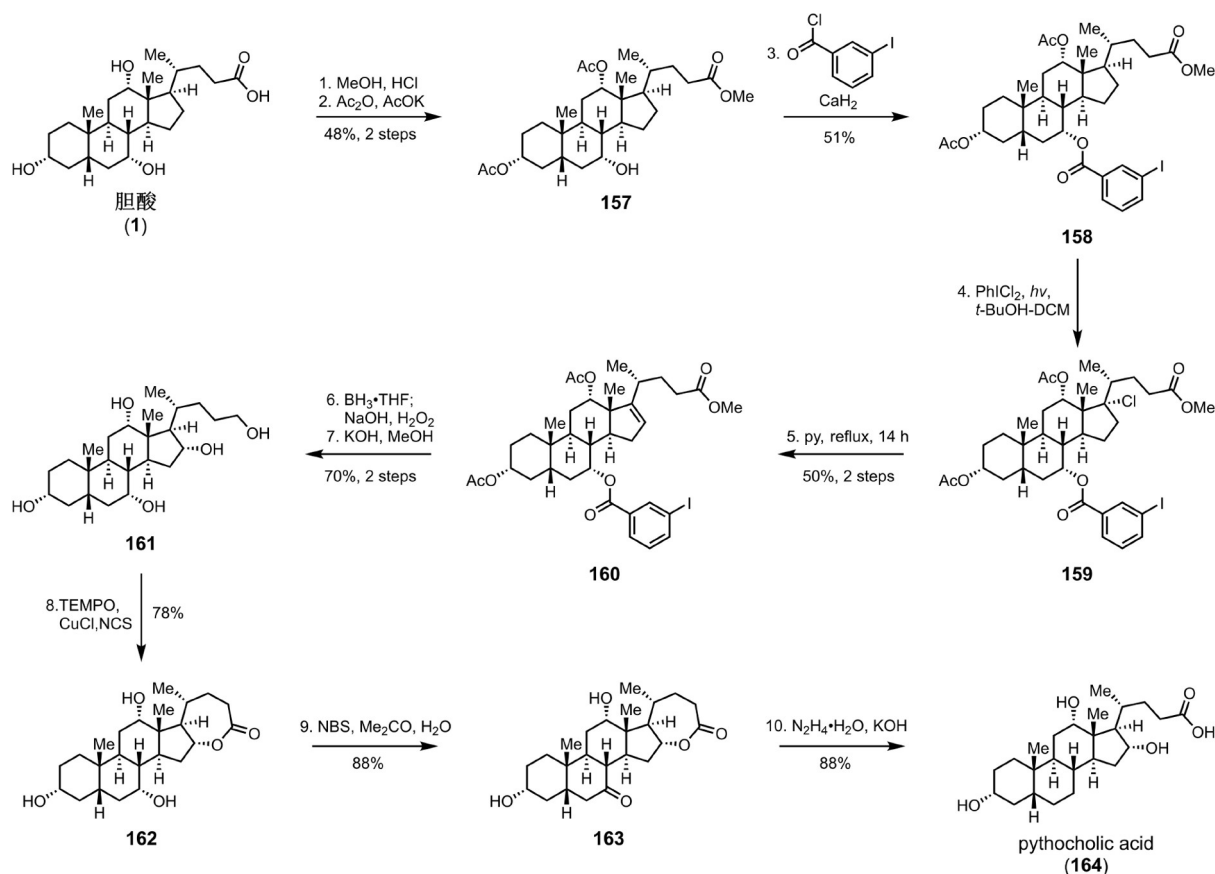
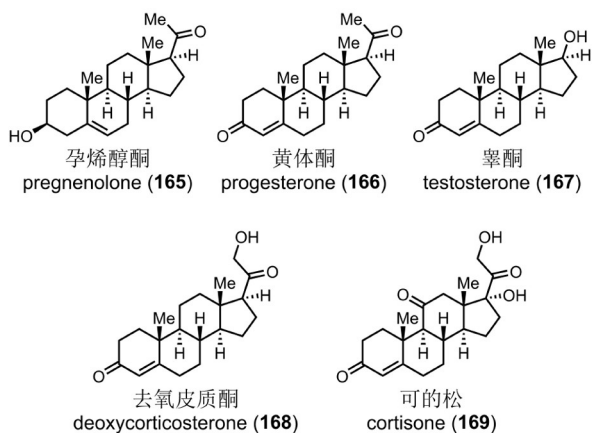
图 28 Maitra等合成pythocholic acid的路线图^[175]Figure 28 Synthesis of pythocholic acid by Maitra and co-workers ^[175].

图 29 由猪去氧胆酸合成的甾体激素分子

Figure 29 Steroid hormones synthesized from hyodeoxycholic acid.

贝尔生理学或医学奖^[182]。可的松最早由Merck公司的Lewis Sarett通过38步反应合成, 但该方法产率较低且

成本高昂。随后, 研究者发展了一种以脱氧胆酸为起始原料的新的合成策略, 该策略的关键步骤包括构建A环中 α,β -不饱和酮、引入C11位羰基以及可的松侧链。Kendall等实现了以去氧胆酸为原料的可的松合成^[183]。如图32所示, 去氧胆酸首先保护C3位羟基、C环氧化-还原与氯代及跨环S_N2'反应得到3 $\alpha,9\alpha$ -环醚185, 再引入C11位羰基与溴代反应得到187。187经Meystre-Miescher法降解侧链得到189。最后经构建17 α -羟基及 Δ^4 双键合成了醋酸可的松。

4.3 油菜甾醇内酯的合成

油菜甾醇内酯(brassinolide, 207)是一类具有高生理活性的植物生长激素, 最初由美国化学家Mandava等在油菜花粉中分离得到^[184]。该化合物除具备调节植物生长发育的作用外, 在植物对环境胁迫的防御中也有重要作用。在自然界中, 其量极低, 仅为千万分之一,

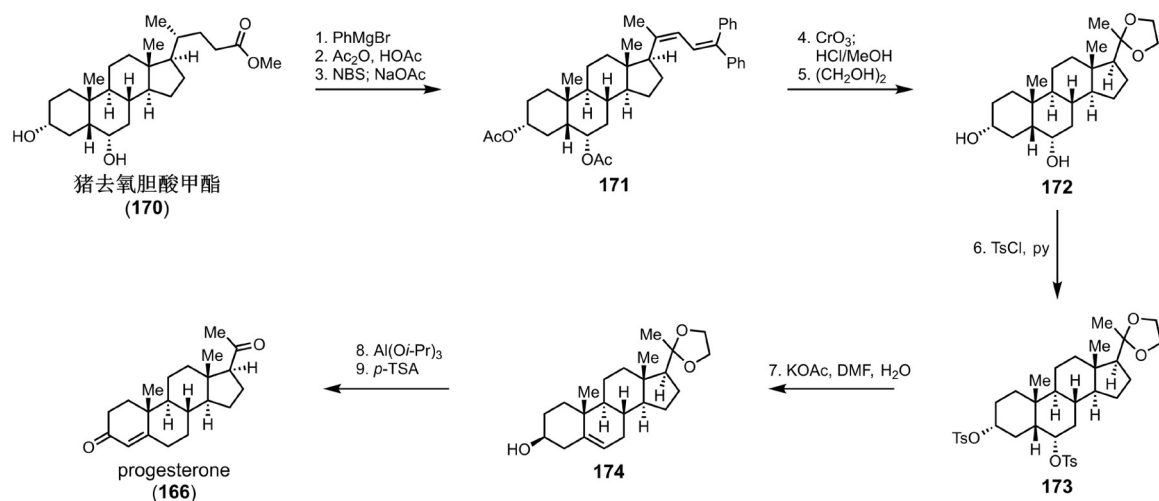


图 30 Bharucha等合成黄体酮的路线图^[177]

Figure 30 Synthesis of progesterone by Bharucha and co-workers [177].

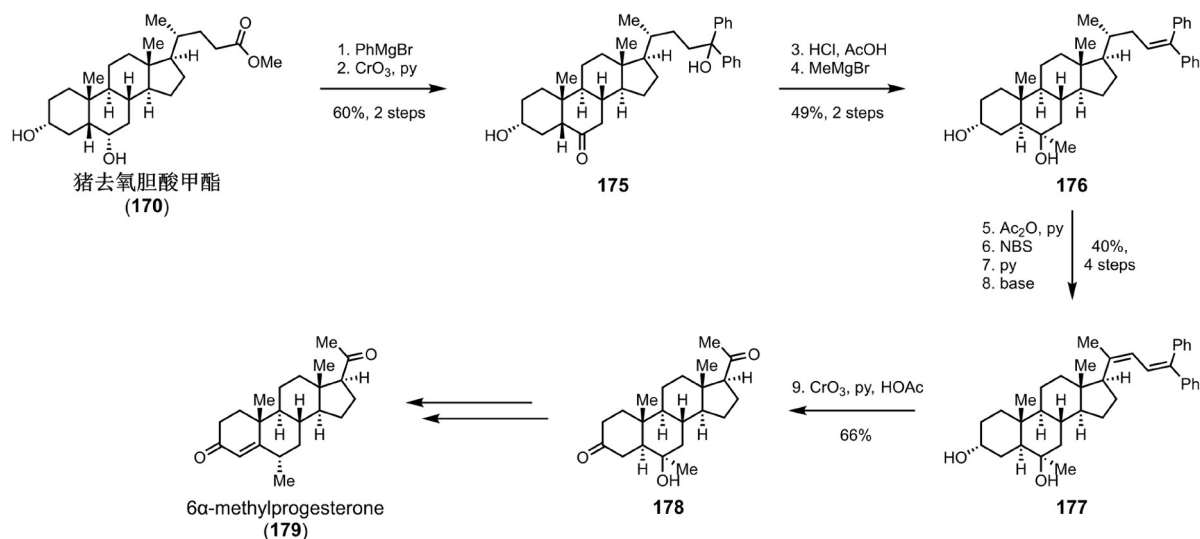


图 31 黄鸣龙等合成6α-黄体酮的路线图^[181]

Figure 31 Synthesis of 6α-methylprogesterone by Huang and co-workers [181].

远远不能满足化学研究者对油菜甾醇内酯深入研究和应用的需求, 因此, 人工合成途径的开发显得尤为关键. 在此领域内, 我国有机化学家周维善先生采用猪去氧胆酸作为起始原料, 对油菜甾醇内酯的合成进行了深入的研究. 在前期研究中他们重点研究了猪去氧胆酸分子环系的结构改造并成功构建了油菜甾醇内酯的A/B环结构单元, 同时研究了侧链的Sharpless不对称双羟化以及22-甾醛(猪去氧胆酸氧化降解产物)与各类

亲核试剂的反应, 包括炔基锂试剂、丁烯内酯负离子或呋喃负离子以及砷叶立德等^[185-193]. 基于上述研究, 他们利用猪去氧胆酸完整骨架合成油菜甾醇内酯^[194,195]. 如图33所示, 猪去氧胆酸甲酯经三步转化得到22-甾醛198, 然后与砷叶立德反应得到不饱和酮199, 再经环氧化与Horner-Wadsworth-Emmons反应得到200. 200经酸性条件下的环氧开环-内酯化反应与氧化还原操作得到内酯201, 再经羰基还原、保护邻二醇与

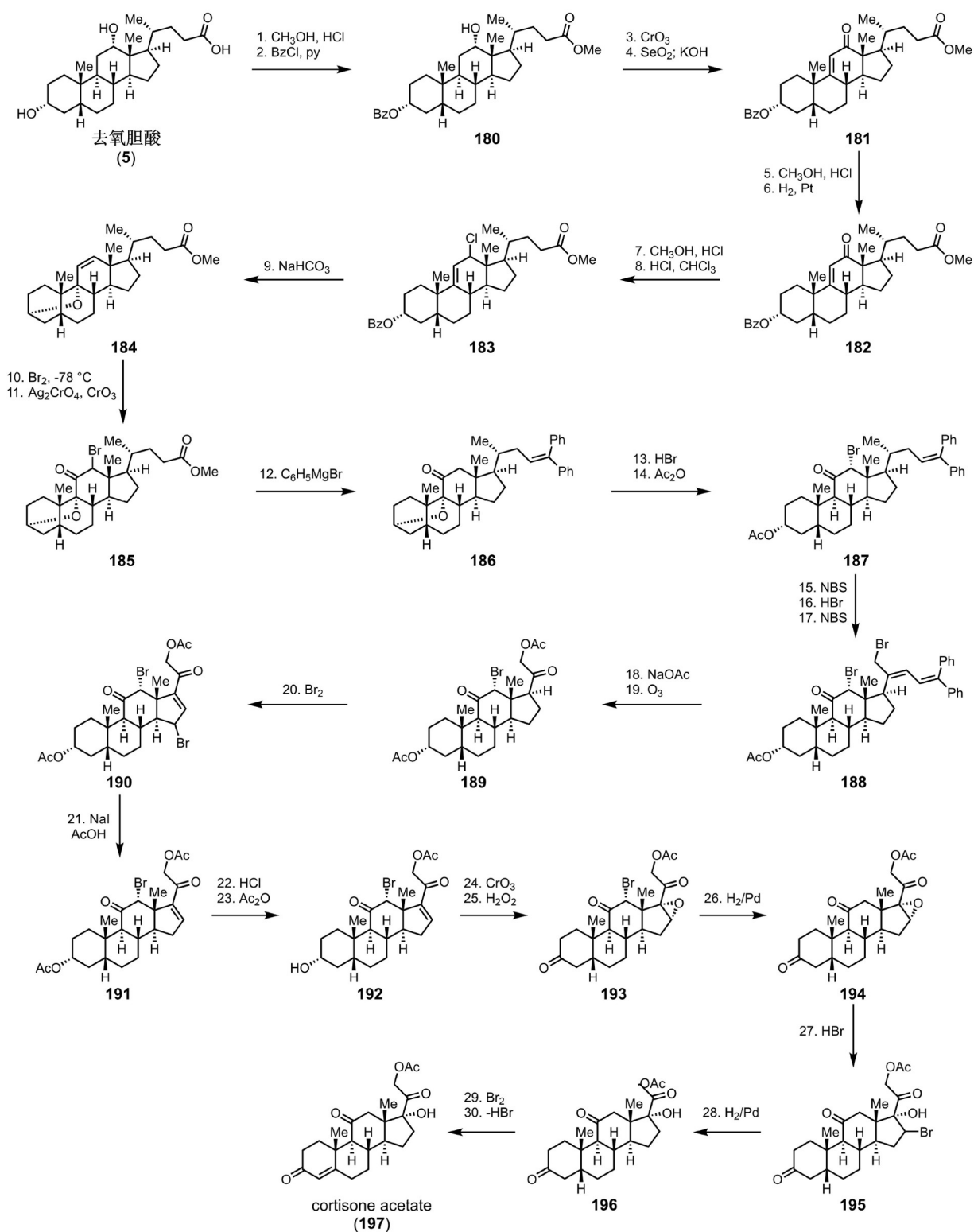
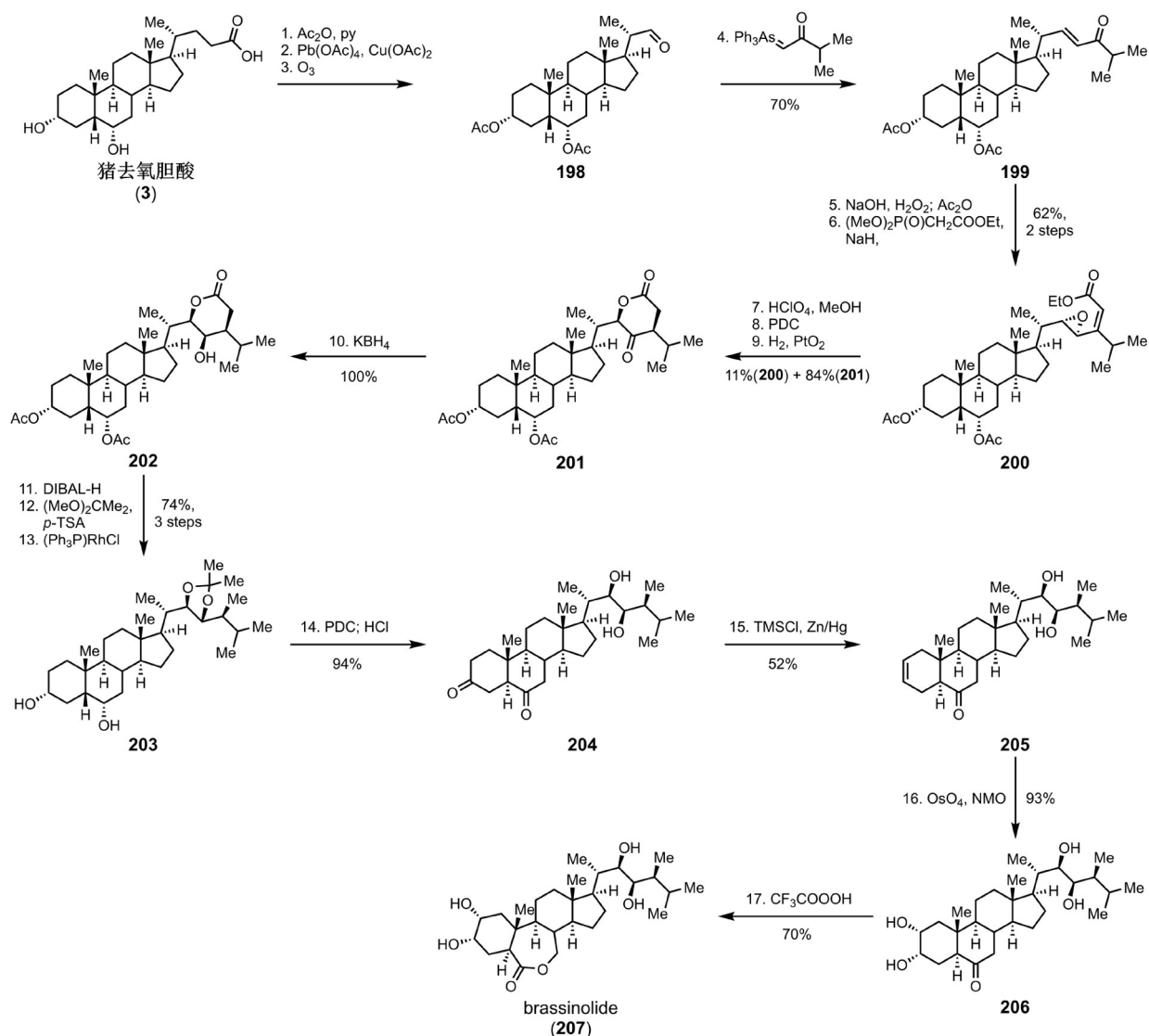
图 32 Kendall等合成可的松的路线图^[183]

Figure 32 Synthesis of cortisone acetate by Kendall and co-workers [183].

图 33 周维善等关于油菜甾醇内酯的合成^[194,195]Figure 33 Synthesis of brassinolide by Zhou and co-workers^[194,195].

Wilkinson脱羰基反应得到二醇**203**。**203**经重铬酸吡啶盐(PDC)氧化和酸性条件下翻转5位构型得到**204**，再经Clemmensen还原消除反应得到 Δ^2 -6-酮**205**。**205**双羟基化与Baeyer-Villiger反应最终合成油菜甾醇内酯(从**198**出发经17步反应, 总收率10%)。除此之外, 周维善等还以猪去氧胆酸为原料完成了香蒲甾醇、C26,27-双降油菜甾醇内酯以及28-高油菜甾醇内酯的合成。

4.4 海洋甾体天然产物的合成

角鲨胺(Squalamine, **216**)是一种分离自狗鲨(*Squa-*

lus acanthias)的3 β -氨基甾醇, 具有抑制各种革兰氏阳性和阴性菌及真菌增殖的活性^[196]。1994年Moriarty等报道了从猪去氧胆酸合成24 ζ -角鲨胺(24 ζ -squalamine)的研究^[197]。他们首先根据文献汇报将猪去氧胆酸转化为3 β -乙酰氧基-5-胆烯酸**208**。**208**经烷基镉试剂进攻酰氯引入侧链的异丙基, 再经还原与硅烷保护C24羟基得到**209**。**209**经烯丙基氧化与还原 $\Delta^{5(6)}$ 双键得到**210**, 再经一系列的转化生成**211**, 进一步还原胺化得到胺**212**。**212**经亲和取代反应引入多胺链得到**214**, 再经多步转化得到**215**, 最后通过磺酸化反应制得24 ζ -

squalamine(图34). 该路线从208出发历经17步反应, 总收率4%. 在随后的研究中他们确定了squalamine C24位羟基的构型是 R ^[198]. Pechulis等也利用类似的策略从3 β -羟基-5-胆烯酸合成24 ζ -squalamine^[199].

周维善等也报道了从鹅去氧胆酸合成squalamine的研究. 在第一代合成路线中^[200], 他们首先根据文献报道的方法将鹅去氧胆酸甲酯217经6步反应转化为中间体218. 218经依次保护C7位羟基、C3位羰基及还原甲酯得到219, 再经Swern氧化、Wittig反应引入异丙基及不对称Sharpless双羟基化反应得到二醇220. 220经选择性保护C24位羟基, C25-羟基消除与二亚胺氢化及脱除保护基得到222. 222经还原胺化接上多胺链得到224, 再经脱除Boc保护基及磺酸化反应制得squalamine(图35). 该路线从中间218出发需13步反应, 总收率16%. 在第二代合成路线中^[201], 217经选择性氧化C3位羟基与保护C7位羟基得到226, 经IBX脱氢与金属锂还原得到5 α -24-醛227, 再经不对称烷基锌试剂加成反应引入侧链的异丙基并构建24 R 羟基, 最后脱除MOM

保护基得到第一代合成的中间体222(图36). 该路线全长9步反应, 总收率为14%, 在保持总收率与第一代路线接近之下极大简化了合成步骤. 此外, 其他研究者还以猪去氧胆酸为原料合成了各种squalamine的类似物并用于生物活性研究^[196].

Orostanal (234)是一种分离自海绵(*Stelletta hiwa-saensis*)的甾醇类天然产物, 可诱导人急性早幼粒细胞白血病细胞凋亡, 具有癌症治疗的研究前景^[202]. 周维善等报道了从猪去氧胆酸合成orostanal的研究^[203,204]. 如图37所示, 猪去氧胆酸甲酯169首先经两部反应转化为229. 229经臭氧化与羟醛缩合反应可构建6/5/6/6分子骨架, 再经三步转化得到231. 231经Swern氧化、Roush不对称烯丙基化和二亚胺还原烯烃得到233, 再经Swern氧化、Takai-Lombardo烯基化和脱除保护基得到orostanal. 该路线从中间体229出发需12步反应, 总收率18%.

Solomonsterol A (238)和B (241)分离自海绵(*Theonella swinhoei*), 具有治疗炎症和先天免疫失调等疾病

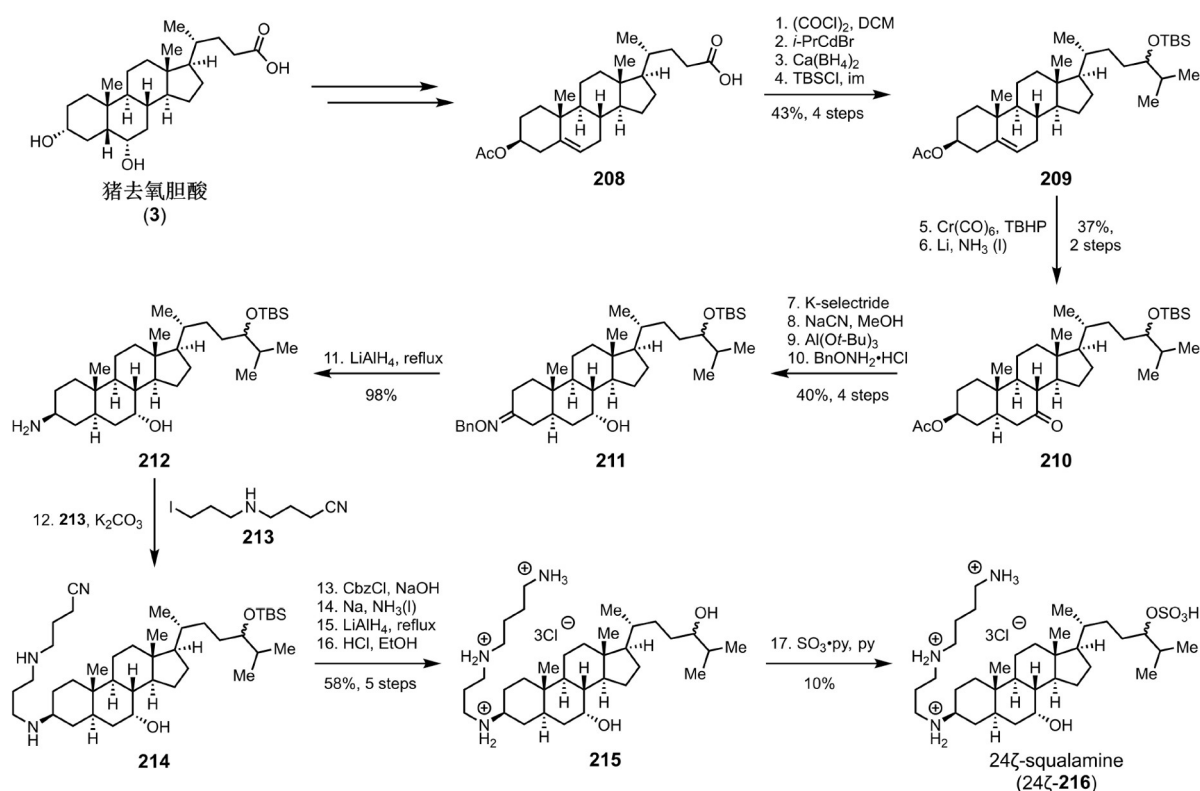
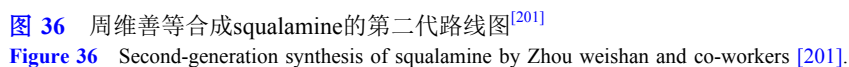
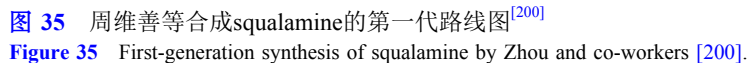


图 34 Moriarty等合成24 ζ -squalamine的路线图^[197]

Figure 34 Synthesis of 24 ζ -squalamine by Moriarty and co-workers [197].



的潜力^[205]. Zampella等报道了Solomonsterol A的合成工作^[206]. 如图38所示, 猪去氧胆酸经三步转化得到229. 229经催化氢化还原双键与羟基消除反应得到 Δ^2 烯炔235. 235经烯炔环氧化与水解开环得到反式二醇237,

再经酯基还原与硫酸化-成盐反应得到solomonsterol A. 该路线历经11步反应, 总收率31%. 在此基础上他们还是以猪去氧胆酸为原料, 通过羧基降碳氰化反应制得240, 再经与A类似的转化制得Solomonsterol B^[207].

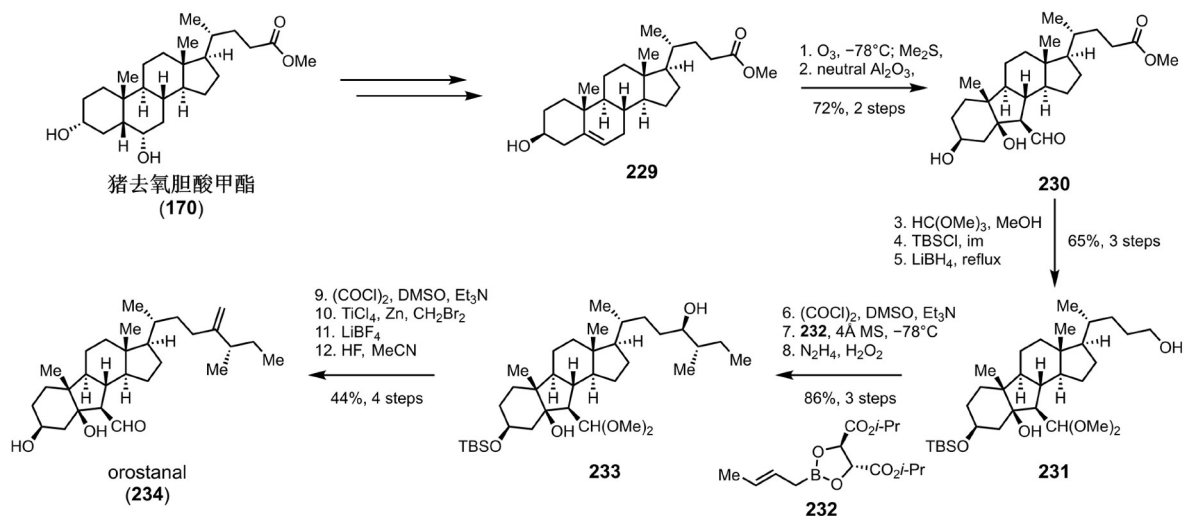


图 37 周维善等合成orostanal的路线图^[203,204]

Figure 37 Synthesis of orostanal by Zhou and co-workers ^[203,204].

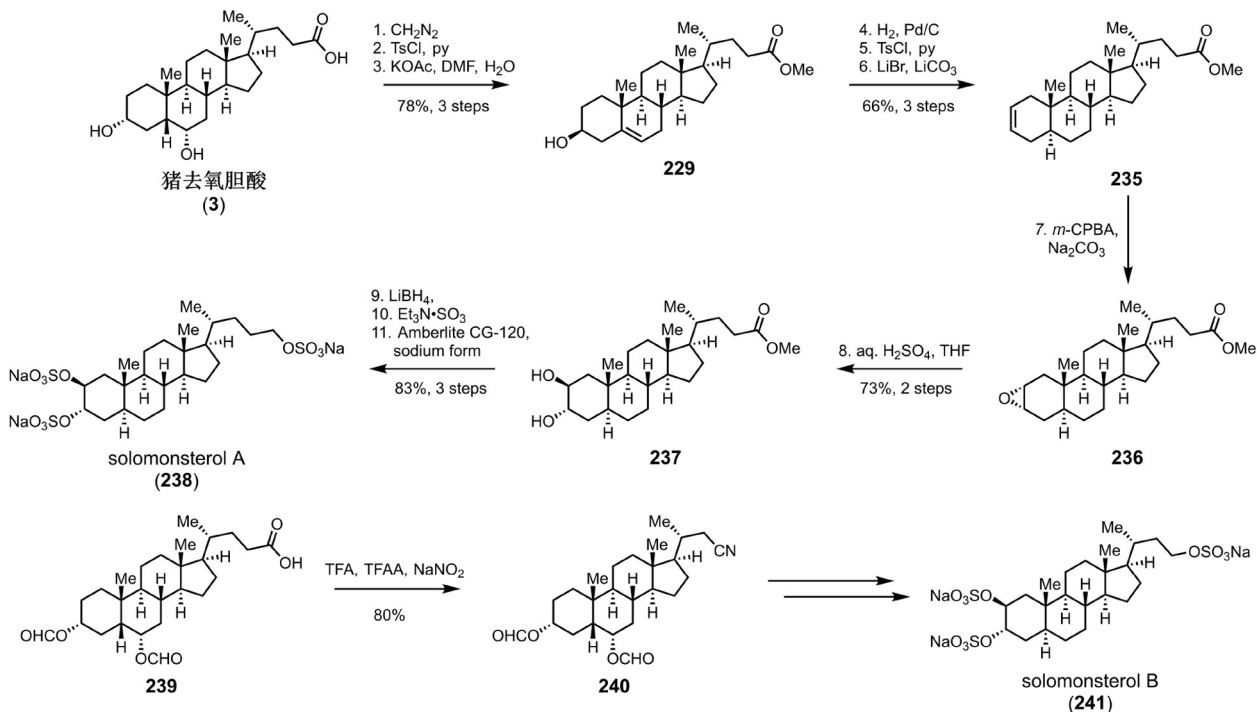


图 38 Zampella等关于solomonsterol A和B的合成^[206]

Figure 38 Synthesis of solomonsterols A and B by Zampella and co-workers ^[206].

4.5 线虫生长激素的合成

Dafachronic acid是一类胆固醇衍生的激素(图39), 在线虫的生长和发育过程中扮演着关键的调节角色^[208-210]. 2011年, Pellicciari等以猪去氧胆酸为原料合成了dafachronic acid^[211]. 如图40所示, 他们的合成步骤主要包括: 首先经过羟基保护、羧基还原以及羟基氧

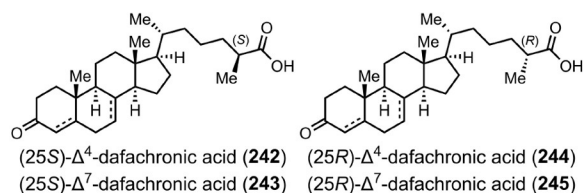


图 39 Dafachronic acid家族分子

Figure 39 Members of dafachronic acids.

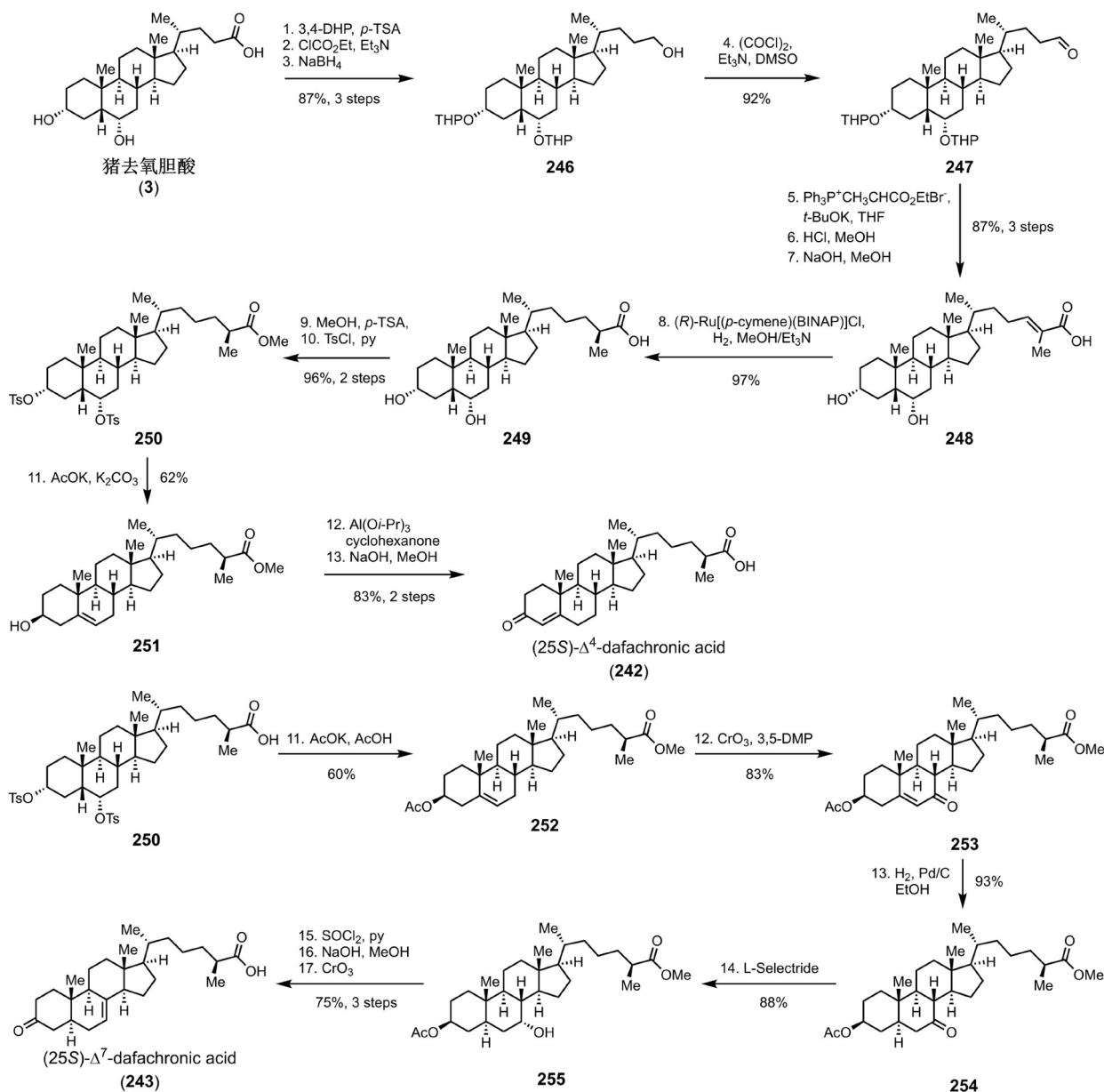


图 40 Pellicciari等合成dafachronic acid分子的路线图^[211]

Figure 40 Synthesis of dafachronic acids by Pellicciari and co-workers ^[211].

化三步转化将侧链羧酸转化为醛基(**247**), 随后经过关键的Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应以及催化不对称氢化反应构筑C25位手性甲基, 以优异的产率和非对映选择性得到化合物**249**. **249**经过后续转化得到关键中间体磺酸酯**250**, 随后该中间体经过后续的消除-水解与氧化得到两个目标分子. 最终他们以13步反应, 32%的总收率合成了(25*S*)- Δ^4 -dafachronic acid (**242**), 以17步反应, 23%总收率合成了(25*S*)- Δ^7 -dafachronic acid (**243**).

随后, Schroeder等也报道了dafachronic acid的合成^[212]. 他们同样采取Horner-Wadsworth-Emmons反应与不对称氢化反应联用的策略, 对关键的25手性甲基

进行构筑. 但是他们的合成路线明显缩短, 产率也有所提高, 合成分子(25*S*)- Δ^4 -dafachronic acid (**242**)的总路线包括6步反应, 总收率为32%, 合成分子 (25*S*)- Δ^7 -dafachronic acid (**243**)的总路线包括10步反应, 总收率为16%. 这得益于他们初始原料的选择. 另外, 值得注意的是, 在(25*S*)- Δ^7 -dafachronic acid的合成中, 初始原料5位的氢原子与产物中5位氢原子的构型是相反的, 对于这一问题, 他们采取了先IBX氧化构筑 Δ^4 双键, 随后经锂/液氨还原的解决方案(图41).

本课题组也展开了对dafachronic acid类分子的合成研究, 先后实现了从石胆酸合成(25*S*)- Δ^4 -dafachronic acid (**242**, 6步反应, 总收率为27%)和从猪去氧胆酸合

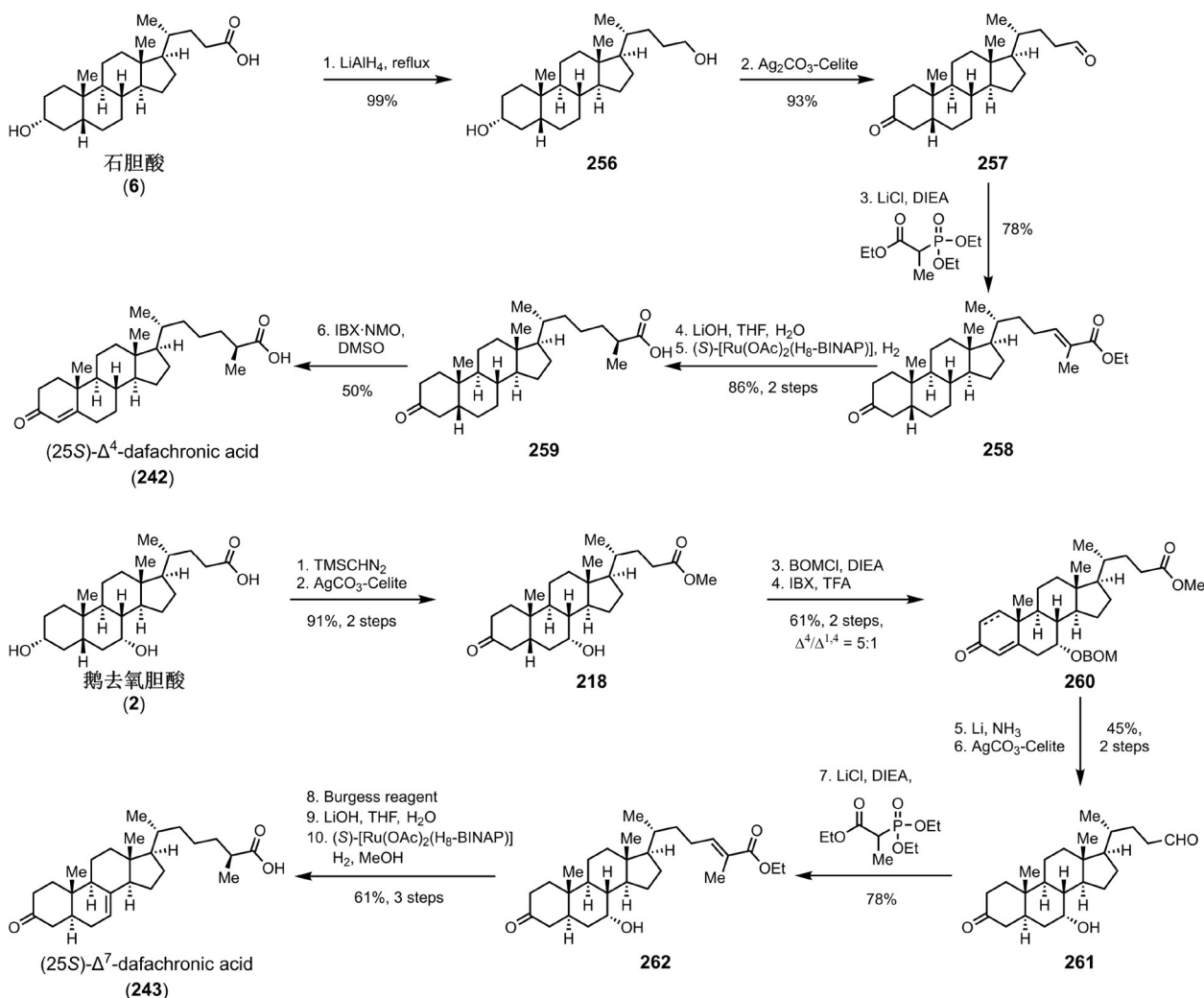


图 41 Schroeder等合成dafachronic acid分子的路线图^[212]

Figure 41 Synthesis of dafachronic acids by Schroeder and co-workers ^[212].

成boophilin等天然产物(**273**, 9步反应, 总收率为14%, 图42)的研究工作^[213]。我们采用可见光诱导的脱羧烯丙基化反应与不对称氢化反应联用的策略高效构建了C25位手性甲基, 且发展了一种温和高效、官能团容忍度高且适用性广的可见光诱导的脱羧烯丙基化反应, 有望用于多种复杂天然产物和药物分子的后期官能团化修饰。而且在合成(25*S*)- Δ^7 -dafachronic acid过程中, 我们采用了3.2节中的C-H键自由基HAT构型翻

转策略高效地实现了C5位构型的翻转, 使该分子的合成效率在目前已路线中达到最高。此外, 我们还通过合成boophilin分子的两种C25位差向异构体确定了其C25位的绝对构型为*R*型。

4.6 Veragranine A和B的合成

Veragranine A (**283**)和B (**285**)是由罗晓东等从中国传统中草药毛叶藜芦(*Veratrum grandiflorum*)中分

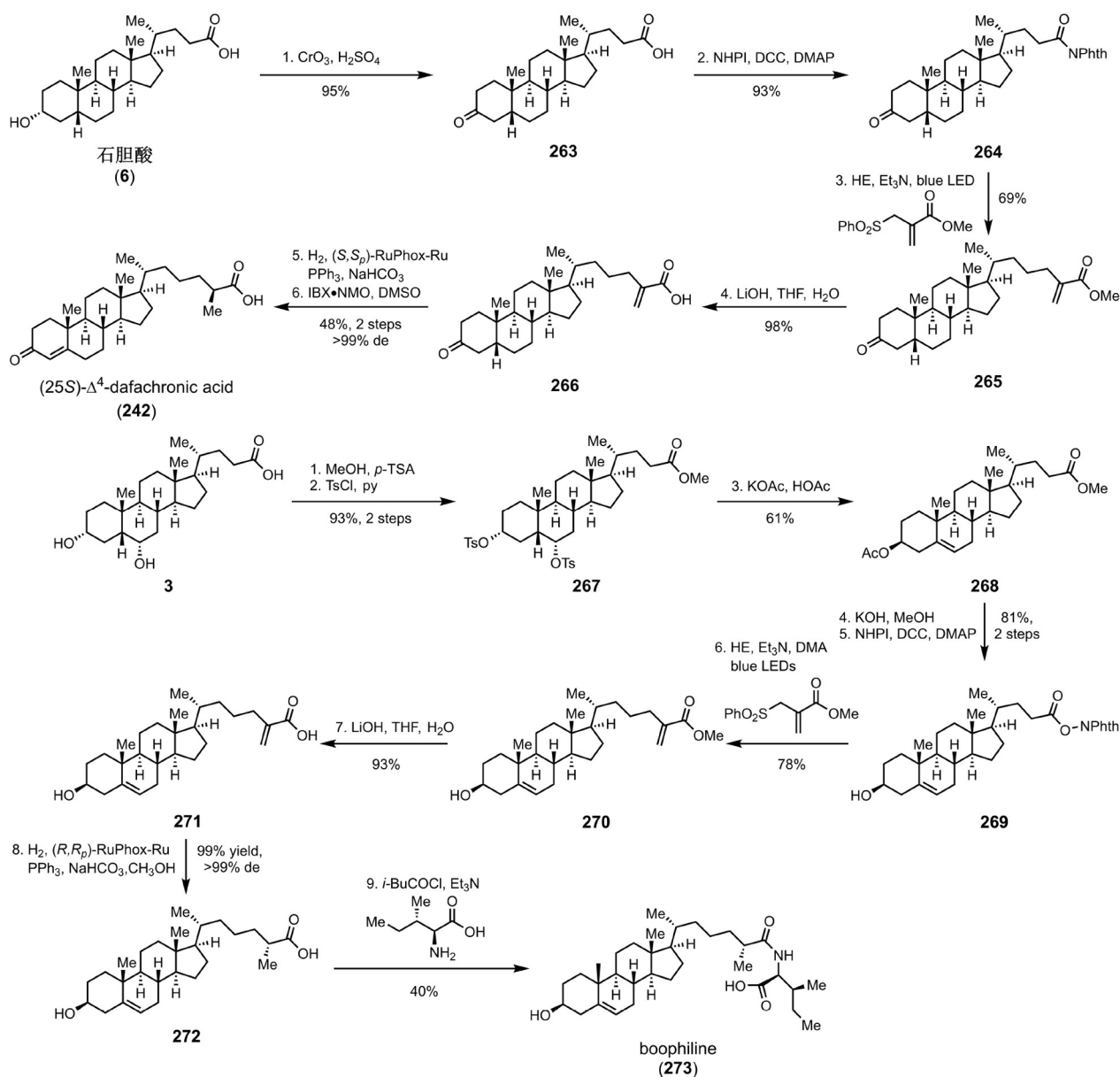


图 42 吴晶晶等合成(25*S*)- Δ^4 -dafachronic acid和boophilin的路线图^[213]

Figure 42 Synthesis of (25*S*)- Δ^4 -dafachronic acid and boophilin by Wu and co-workers ^[213].

离得到的两种甾体生物碱, 具有通过阻断N型钙离子通道($\text{Ca}_v2.2$), 缓解疼痛的活性, 具有开发成为新型镇痛药物的潜力^[214]. 然而, veragranine A和B的植物分离收率仅约为0.00004%, 因此有必要通过化学合成手段解决它们的来源问题. 2024年美国埃默里大学的代明骥等报道了从去氢表雄酮出发通过Schönecker-Baran C-H键氧化、Suzuki-Miyaura偶联和Minisci环化等反

应合成了veragranine A及其衍生物^[215]. 2024年, 本课题组也报道了veragranine A和B的合成工作^[216]. 如图43所示, 我们从去氧胆酸出发, 经过氧化脱羧与C3/C12位羟基的转化得到274, 再经吡啶锂试剂进攻C12位羰基得到275. 275经双键切断成羧酸、缩合反应与脱水反应得到NHPI活性酯277, 进而在还原脱羧的条件下产生C20位自由基, 随后与吡啶环发生Minisci反

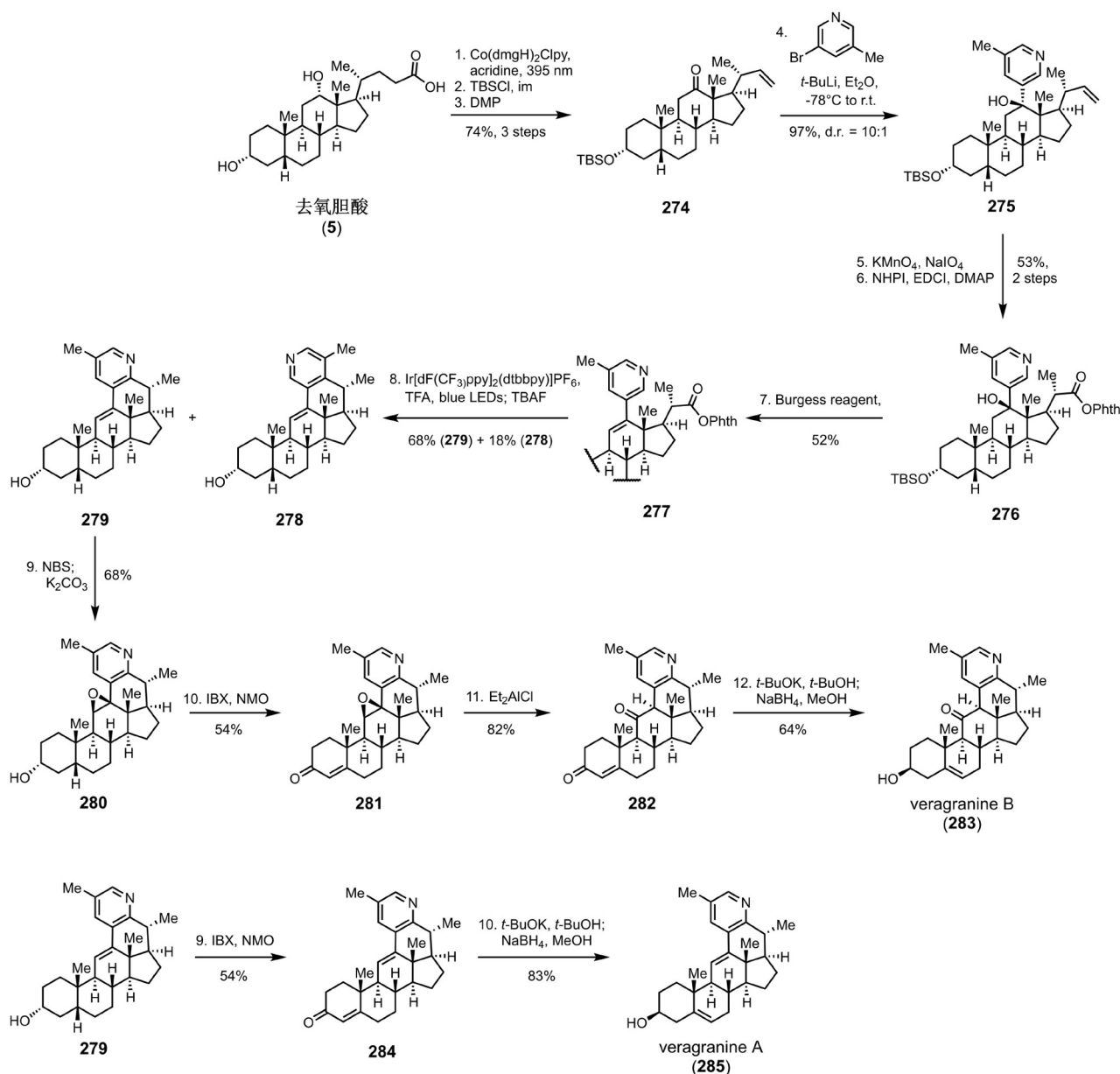


图 43 吴晶晶等合成veragranine A和B的路线图^[216]

Figure 43 Synthesis of veragranines A and B by Wu and co-workers^[216].

应得到吡啶邻位环化的主要产物**279**。**279**经环氧化、IBX氧化A/B环与环氧Meinwald重排得到二酮**282**, 最后经 α,β -不饱和酮去共轭化与还原得到veragranine B (12步反应, 总收率2.6%)。 **279**经IBX氧化A/B环和去共轭化、还原可得veragranine A (10步反应, 总收率6%)。

5 总结与展望

各类廉价易得的胆酸类天然产物是重要的甾体工业原料, 探索它们的化学性质与转化规律也是甾体化学的重要研究内容。经过数十年的探索, 研究者已经较为系统地了解胆酸类化合物的化学反应性质与规律, 包括胆酸侧链的降解与转化方法、环系上羟基的选择性氧化还原规律、分子骨架重排与向其他种类甾体骨架转化的方法等。基于上述规律与方法, 研究者完成了从胆酸化合物出发合成其他天然产物和功能性分

子的研究。其中, 我国的有机化学家做出了重要的贡献。例如, 黄鸣龙和周维善等老一辈化学家先后合成了甾体激素类分子、油菜甾醇内酯及其衍生物和数种海洋甾醇等。然而, 胆酸的反应与转化研究目前存在以下几个缺陷: (1) 受时代局限, 大部分反应的类型老旧, 转化步骤繁琐, 效率不高; (2) 骨架重排研究局限于转化为其他经典的甾体骨架, 缺乏多样性, 特别缺乏跃迁为其他萜类等天然产物骨架的报道; (3) 近年来不少研究者将新型合成方法学应用于胆酸类底物, 然而相关研究较为零散, 难成系统, 且部分新反应研究仍有待深入优化。上述缺陷极大地限制了胆酸资源的开发与应用前景。近年来惰性C-H键活化、有机光催化反应、生物合成与酶催化转化等新型合成方法学极大地促进了天然产物合成、修饰与转化研究。因此, 我们希望本综述能为有兴趣研究胆酸类化合物新反应与转化途径的研究者提供初步的参考, 从而推动胆酸资源的深度开发与利用。

参考文献

- Kuhajda K, Kandrac J, Kevresan S, Mikov M, Fawcett JP. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 31: 135–143
- Hofmann AF, Hagey LR, Krasowski MD. *J Lipid Res*, 2010, 51: 226–246
- Liu Z, You C. *Clinica Chim Acta*, 2025, 565: 120004
- Chiang JYL. *J Lipid Res*, 2009, 50: 1955–1966
- Kuhajda K, Kevresan S, Kandrac J, Fawcett JP, Mikov M. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 31: 179–235
- Hofmann AF. *Hepatology*, 2009, 49: 1403–1418
- Zhou WS, Wang ZQ. *Chin J Pharm*, 1991, 22: 30–36 (in Chinese) [周维善, 王锺麒. 中国医药工业杂志, 1991, 22: 30–36]
- Park RJ. *Steroids*, 1981, 38: 383–395
- Bortolini O, Medici A, Poli S. *Steroids*, 1997, 62: 564–577
- Sarenac TM, Mikov M. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 939
- Meystre C, Frey H, Wettstein A, Miescher K. *Helvetica Chim Acta*, 1944, 27: 1815–1824
- Meystre C, Wettstein A. *Helvetica Chim Acta*, 1947, 30: 1256–1262
- Fetizon M, Kakis FJ, Ignatiadou-Ragoussis V. *J Org Chem*, 1973, 38: 4308–4311
- Iwasaki S. *Helv Chim Acta*, 1976, 59: 2753–2764
- Vaidya AS, Dixit SM, Rao AS. *Tetrahedron Lett*, 1968, 9: 5173–5174
- Lemos TLG, McChesney JD. *J Nat Prod*, 1990, 53: 152–156
- Concepcion JI, Francisco CG, Freire R, Hernandez R, Salazar JA, Suarez E. *J Org Chem*, 1986, 51: 402–404
- Cheng WM, Shang R, Fu Y. *Nat Commun*, 2018, 9: 5215
- Tlahuext-Aca A, Candish L, Garza-Sanchez RA, Glorius F. *ACS Catal*, 2018, 8: 1715–1719
- Sun X, Chen J, Ritter T. *Nat Chem*, 2018, 10: 1229–1233
- Nguyen VT, Nguyen VD, Haug GC, Dang HT, Jin S, Li Z, Flores-Hansen C, Benavides BS, Arman HD, Larionov OV. *ACS Catal*, 2019, 9: 9485–9498
- Barton DHR, Motherwell WB, Wozniak J, Zard SZ. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1985, 1865

- 23 Barton DHR, Wozniak J, Zard SZ. *J Chem Soc Chem Commun*, 1987, 1383
- 24 Barton DHR, Wozniak J, Z. Zard S. *Tetrahedron*, 1989, 45: 3741–3754
- 25 Shalon Y, Yanuka Y, Sarel S. *Tetrahedron Lett*, 1969, 10: 957–960
- 26 Sarel S, Shalon Y, Yanuka Y. *Tetrahedron Lett*, 1969, 10: 961–966
- 27 Chu JCK, Rovis T. *Nature*, 2016, 539: 272–275
- 28 Hu A, Guo JJ, Pan H, Tang H, Gao Z, Zuo Z. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 1612–1616
- 29 Dong Y, Wrobel AT, Porter GJ, Kim JJ, Essman JZ, Zheng SL, Betley TA. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 7480–7489
- 30 Borade SA, Naharwal S, Bhambri H, Mandal SK, Bajaj K, Chitkara D, Sakhuja R. *Org Biomol Chem*, 2023, 21: 6719–6729
- 31 Samadi M, Nury T, Khalafi-Nezhad A, Lizard G. *Steroids*, 2017, 125: 124–130
- 32 Sassi K, Nury T, Zarrouk A, Sghaier R, Khalafi-Nezhad A, Vejux A, Samadi M, Aissa-Fennira FB, Lizard G. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 191: 105371
- 33 Yang K, Lu J, Li L, Luo S, Fu N. *Chem Eur J*, 2022, 28: e202202370
- 34 Lu J, Yao Y, Li L, Fu N. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 26774–26782
- 35 Kammer LM, Lipp B, Opatz T. *J Org Chem*, 2019, 84: 2379–2392
- 36 Dang HT, Haug GC, Nguyen VT, Vuong NTH, Nguyen VD, Arman HD, Larionov OV. *ACS Catal*, 2020, 10: 11448–11457
- 37 Na CG, Ravelli D, Alexanian EJ. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 44–49
- 38 Nguyen VD, Trevino R, Greco SG, Arman HD, Larionov OV. *ACS Catal*, 2022, 12: 8729–8739
- 39 Nguyen VT, Haug GC, Nguyen VD, Vuong NTH, Karki GB, Arman HD, Larionov OV. *Chem Sci*, 2022, 13: 4170–4179
- 40 Zubkov MO, Kosobokov MD, Levin VV, Dilman AD. *Org Lett*, 2022, 24: 2354–2358
- 41 Andrews JA, Kalepu J, Palmer CF, Poole DL, Christensen KE, Willis MC. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 21623–21629
- 42 Denkler LM, Aladahalli Shekar M, Ngan TSJ, Wylie L, Abdullin D, Engeser M, Schnakenburg G, Hett T, Pilz FH, Kirchner B, Schiemann O, Kielb P, Bunesco A. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202403292
- 43 Xu Y, Huang P, Jiang Y, Lv C, Li P, Wang J, Sun B, Jin C. *Green Chem*, 2023, 25: 8741–8747
- 44 Zeng X, Yan W, Zacate SB, Chao TH, Sun X, Cao Z, Bradford KGE, Paeth M, Tyndall SB, Yang K, Kuo TC, Cheng MJ, Liu W. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 11398–11403
- 45 Nguyen VT, Nguyen VD, Haug GC, Vuong NTH, Dang HT, Arman HD, Larionov OV. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 7921–7927
- 46 Zeng H, Yin R, Zhao Y, Ma JA, Wu J. *Nat Chem*, 2024, 16: 1822–1830
- 47 Brauer J, Quraishi E, Kammer LM, Opatz T. *Chem Eur J*, 2021, 27: 18168–18174
- 48 Kang K, Weix DJ. *Org Lett*, 2022, 24: 2853–2857
- 49 Palkowitz MD, Laudadio G, Kolb S, Choi J, Oderinde MS, Ewing TEH, Bolduc PN, Chen TY, Zhang H, Cheng PTW, Zhang B, Mandler MD, Blasczak VD, Richter JM, Collins MR, Schioldager RL, Bravo M, Dhar TGM, Vokits B, Zhu Y, Echeverria PG, Poss MA, Shaw SA, Clementson S, Petersen NN, Mykhailiuk PK, Baran PS. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 17709–17720
- 50 Zhang B, Gao Y, Hioki Y, Oderinde MS, Qiao JX, Rodriguez KX, Zhang HJ, Kawamata Y, Baran PS. *Nature*, 2022, 606: 313–318
- 51 Qin T, Malins LR, Edwards JT, Merchant RR, Novak AJE, Zhong JZ, Mills RB, Yan M, Yuan C, Eastgate MD, Baran PS. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 260–265
- 52 Patra T, Bellotti P, Strieth-Kalthoff F, Glorius F. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 3172–3177
- 53 Tripathi KN, Belal M, Singh RP. *J Org Chem*, 2020, 85: 1193–1201
- 54 Tordato ÉA, Gonçalves RO, Baldassari LL, Jiménez CA, Lüdtke DS, Paixão MW. *Org Lett*, 2024, 26: 5500–5505
- 55 He J, Chen G, Zhang B, Li Y, Chen JR, Xiao WJ, Liu F, Li C. *Chem*, 2020, 6: 1149–1159
- 56 He SH, Chen GL, Gong XY, Ao GZ, Liu F. *J Org Chem*, 2023, 88: 6671–6681
- 57 Zhang Z, He Q, Zhang X, Yang C. *Org Biomol Chem*, 2022, 20: 1969–1973
- 58 Mills LR, Zhou C, Fung E, Rousseaux SAL. *Org Lett*, 2019, 21: 8805–8809
- 59 Tortajada A, Duan Y, Sahoo B, Cong F, Toupalas G, Sallustrau A, Loreau O, Audisio D, Martin R. *ACS Catal*, 2019, 9: 5897–5901
- 60 Ye CX, Shen X, Chen S, Meggers E. *Nat Chem*, 2022, 14: 566–573
- 61 Zhou B, Ye CX, Meggers E. *Eur J Org Chem*, 2023, 26: e202300296
- 62 Fujita T, Yamane M, Sameera WMC, Mitsunuma H, Kanai M. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 24598–24604

- 63 Yang S, Fan H, Xie L, Dong G, Chen M. *Org Lett*, 2022, 24: 6460–6465
- 64 Ni J, Xia X, Zheng WF, Wang Z. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 7889–7900
- 65 Utsumi T, Noda K, Kawauchi D, Ueda H, Tokuyama H. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 3583–3588
- 66 Bera S, Hu X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 13854–13859
- 67 Birbaum L, Gillard L, Gérard H, Oulyadi H, Vincent G, Moreau X, De Paolis M, Chataigner I. *Chem Eur J*, 2019, 25: 13688–13693
- 68 Brito GA, Jung WO, Yoo M, Krische MJ. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 18803–18807
- 69 Jin S, Kim J, Kim D, Park JW, Chang S. *ACS Catal*, 2021, 11: 6590–6595
- 70 Xie Q, Dong G. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 14422–14427
- 71 Chen J, Wang H, Day CS, Martin R. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202212983
- 72 Dutta S, Erchinger JE, Schäfers F, Das A, Daniliuc CG, Glorius F. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202212136
- 73 Li Y, Yang J, Geng X, Tao P, Shen Y, Su Z, Zheng K. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202210755
- 74 Lu XY, Gao A, Ge MY, Xia ZJ, Liu QL, Tao TH, Sun XM. *J Org Chem*, 2022, 87: 4654–4669
- 75 Li R, Zhou F, Huang X, Zhao J, Zhang H. *J Org Chem*, 2023, 88: 739–744
- 76 Wieland H, Kapitel W. *Hoppe-Seyler's Z für Physiol Chem*, 1932, 212: 269–277
- 77 Heusser H, Wuthier H. *Helv Chim Acta*, 1947, 30: 2165–2167
- 78 Lin MH, RajanBabu TV. *Org Lett*, 2000, 2: 997–1000
- 79 del Amo V, Siracusa L, Markidis T, Baragaña B, Bhattarai KM, Galobardes M, Naredo G, Pérez-Payán MN, Davis AP. *Org Biomol Chem*, 2004, 2: 3320–3328
- 80 Mrózek L, Dvořáková L, Mandelová Z, Rárová L, Řezáčová A, Plaček L, Opatřilová R, Dohnal J, Paleta O, Král V, Drašar P, Jampílek J. *Steroids*, 2011, 76: 1082–1097
- 81 Concellón C, Martín J, Gallegos M, Fanjul-Mosteirín N, Costales A, Pendás ÁM, del Amo V. *Org Lett*, 2019, 21: 3994–3997
- 82 Riva S, Bovara R, Ottolina G, Secundo F, Carrea G. *J Org Chem*, 1989, 54: 3161–3164
- 83 Bertinotti A, Carrea G, Ottolina G, Riva S. *Tetrahedron*, 1994, 50: 13165–13172
- 84 Zígolo MA, García Liñares G, Baldessari A. *Steroids*, 2016, 107: 10–19
- 85 García Liñares G, Antonela Zígolo M, Simonetti L, Longhi SA, Baldessari A. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 4804–4814
- 86 Bose AK, Lal B. *Tetrahedron Lett*, 1973, 14: 3937–3940
- 87 Wolf GC, Foster EL, Blickenstaff RT. *J Org Chem*, 1973, 38: 1276–1279
- 88 Iida T, Shinohara T, Momose T, Tamura T, Matsumoto T, Nambara T, Chang FC. *Synthesis*, 1986, 1986: 998–1004
- 89 Négrel S, Brunel JM. *Tetrahedron*, 2021, 82: 131954
- 90 Shalon Y, Elliott WH. *Steroids*, 1976, 28: 655–667
- 91 Tohma M, Mahara R, Takeshita H, Kurosawa T, Ikegawa S, Nittono H. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33: 3071–3073
- 92 Burns AC, Sorensen PW, Hoyer TR. *Steroids*, 2011, 76: 291–300
- 93 Hill CK, Hartwig JF. *Nat Chem*, 2017, 9: 1213–1221
- 94 Bianchini E, Chinaglia N, Dean M, Giovannini PP, Medici A, Pedrini P, Poli S. *Tetrahedron*, 1999, 55: 1391–1398
- 95 Riva S, Bovara R, Zetta L, Pasta P, Ottolina G, Carrea G. *J Org Chem*, 1988, 53: 88–92
- 96 Stefela A, Kaspar M, Drastik M, Kronenberger T, Micuda S, Dracinsky M, Klepetarova B, Kudova E, Pavek P. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 713149
- 97 Yoshimura T, Mahara R, Kurosawa T, Ikegawa S, Tohma M. *Steroids*, 1993, 58: 52–58
- 98 Han YT, Yun H. *Org Prep Proced Int*, 2016, 48: 55–61
- 99 Dangate PS, Salunke CL, Akamanchi KG. *Steroids*, 2011, 76: 1397–1399
- 100 Riva S, Bovara R, Pasta P, Carrea G. *J Org Chem*, 1986, 51: 2902–2906
- 101 Bovara R, Canzi E, Carrea G, Pilotti A, Riva S. *J Org Chem*, 1993, 58: 499–501
- 102 Dean M, Fantin G, Fogagnolo M, Medici A, Pedrini P, Poli S. *Chem Lett*, 2003, 28: 693–694
- 103 Ferrandi EE, Monti D, Patel I, Kittl R, Haltrich D, Riva S, Ludwig R. *Adv Synth Catal*, 2012, 354: 2821–2828
- 104 Miljkovic D, Kuhajda K, Hranisavljevic J. *ChemInform*, 1996, 27: chin.199631177
- 105 Giovannini PP, Grandini A, Perrone D, Pedrini P, Fantin G, Fogagnolo M. *Steroids*, 2008, 73: 1385–1390

- 106 Deshcherevskaya NO, Lobastova TG, Kollerov VV, Kazantsev AV, Donova MV. *J Mol Catal B-Enzymatic*, 2016, 133: S157–S165
- 107 Tonin F, Alvarenga N, Ye JZ, Arends IWCE, Hanefeld U. *Adv Synth Catal*, 2019, 361: 2448–2455
- 108 Wendeborn S, Lachia M, Jung PMJ, Leipner J, Brocklehurst D, De Mesmaeker A, Gaus K, Mondière R. *Helv Chim Acta*, 2017, 100: e1600305
- 109 Liang YY, Huang H, Li Y, Du RK, Li J, Liu YH, Li S, Zhang L. *Steroids*, 2020, 157: 108594
- 110 Iqbal MN, Elliott WH. *Steroids*, 1989, 53: 413–425
- 111 Tochtrop GP, DeKoster GT, Cistola DP, Covey DF. *J Org Chem*, 2002, 67: 6764–6771
- 112 Zeng C, Xu S, Shen J, Zhao S, Xu X, Peng L. *Org Lett*, 2024, 26: 127–131
- 113 Castaldi G, Perdoncin G, Giordano C, Minisci F. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 2487–2490
- 114 Yu DD, Andrali SS, Li H, Lin M, Huang W, Forman BM. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24: 3986–3993
- 115 Pedrini P, Andreotti E, Guerrini A, Dean M, Fantin G, Giovannini PP. *Steroids*, 2006, 71: 189–198
- 116 Zheng MM, Wang RF, Li CX, Xu JH. *Process Biochem*, 2015, 50: 598–604
- 117 Chen X, Cui Y, Feng J, Wang Y, Liu X, Wu Q, Zhu D, Ma Y. *Adv Synth Catal*, 2019, 361: 2497–2504
- 118 Bertuletti S, Ferrandi EE, Marzorati S, Vanoni M, Riva S, Monti D. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 2474–2485
- 119 Chang FC. *Synth Commun*, 1981, 11: 875–879
- 120 Iida T, Momose T, Tamura T, Matsumoto T, Chang FC, Goto J, Nambara T. *J Lipid Res*, 1988, 29: 165–171
- 121 Iida T, Tazawa S, Ohshima Y, Niwa T, Goto J, Nambara T. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42: 1479–1484
- 122 Iida T, Tamaru T, Chang FC, Niwa T, Goto J, Nambara T. *Steroids*, 1993, 58: 362–369
- 123 Iida T, Omura K, Sakiyama R, Kodomari M. *Chem Phys Lipids*, 2014, 178: 45–51
- 124 Marwah P, Marwah A, Lardy HA, Miyamoto H, Chang C. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 5933–5947
- 125 McLaughlin EC, Choi H, Wang K, Chiou G, Doyle MP. *J Org Chem*, 2009, 74: 730–738
- 126 Cui J, Wang H, Huang Y, Xin Y, Zhou A. *Steroids*, 2009, 74: 1057–1060
- 127 Franco Cimino P, María Núñez G, Rosado-Abón A, Amesty Á, Estévez-Braun A, Díaz K, Luis Espinoza C, Iglesias-Arteaga MA. *Steroids*, 2023, 196: 109248
- 128 Herrera H, Carvajal R, Olea A, Espinoza L. *Molecules*, 2016, 21: 1139
- 129 Zhang YA, Palani V, Seim AE, Wang Y, Wang KJ, Wendlandt AE. *Science*, 2022, 378: 383–390
- 130 Luxenburger A, Clemmens H, Hastings C, Harris LD, Ure EM, Cameron SA, Aasly J, Bandmann O, Weymouth-Wilson A, Furneaux RH, Mortiboys H. *Biomolecules*, 2023, 13: 76
- 131 Brieskorn CH, Mosandl H. *Archiv der Pharmazie*, 1981, 314: 118–127
- 132 Shimizu T, Ohzeki T, Hiramoto K, Hori N, Nakata T. *Synthesis*, 1999, 1373–1385
- 133 Luxenburger A, Harris LD, Ure EM, Landaeta Aponte RA, Woolhouse AD, Cameron SA, Ling CD, Piltz RO, Lewis AR, Gainsford GJ, Weymouth-Wilson A, Furneaux RH. *ACS Omega*, 2021, 6: 25019–25039
- 134 Landaeta Aponte RA, Luxenburger A, Cameron SA, Weymouth-Wilson A, Furneaux RH, Harris LD, Compton BJ. *Molecules*, 2022, 27: 2364
- 135 Ure EM, Harris LD, Cameron SA, Weymouth-Wilson A, Furneaux RH, Pitman JL, Hinkley SF, Luxenburger A. *Org Biomol Chem*, 2022, 20: 3511–3527
- 136 Luxenburger A, Harris LD, Ure EM, Jiao W, Woolhouse AD, Cameron SA, Weymouth-Wilson A, Furneaux RH, Pitman JL, Hinkley SFR. *Eur J Med Chem*, 2023, 250: 115143
- 137 Mitsuhashi H, Harada S. *Tetrahedron*, 1966, 22: 1033–1037
- 138 Rivera DG, Pando O, Bosch R, Wessjohann LA. *J Org Chem*, 2008, 73: 6229–6238
- 139 Ibrahim-Ouali M, Zoubir J, Romero E. *Tetrahedron Lett*, 2011, 52: 7128–7131
- 140 Ibrahim-Ouali M, Romero E. *Steroids*, 2013, 78: 651–661
- 141 Abdu-Allah HHM, Chang TT, Li WS. *Steroids*, 2016, 112: 54–61
- 142 Rivera DG, Pando O, Suardiaz R, Coll F. *Steroids*, 2007, 72: 466–473
- 143 Walters JC, Tierno AF, Dubin AH, Wengryniuk SE. *Eur J Org Chem*, 2018, 2018: 1460–1464
- 144 Škorić DĐ, Klisurić OR, Jakimov DS, Sakač MN, Csanádi JJ. *Beilstein J Org Chem*, 2021, 17: 2611–2620
- 145 Popadyuk II, Markov AV, Salomatina OV, Logashenko EB, Shernyukov AV, Zenkova MA, Salakhutdinov NF. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23: 5022–5034

- 146 Wieland H, Schlichting O. *Hoppe-Seyler's Z für Physiol Chem*, 1926, 150: 267–275
- 147 Wieland H, Wiedersheim V. *Hoppe-Seyler's Z für Physiol Chem*, 1930, 186: 229–236
- 148 Wieland H, Dane E. *Hoppe-Seyler's Z für Physiol Chem*, 1933, 219: 240
- 149 Wieland H. *Hoppe-Seyler's Z für Physiol Chem*, 1925, 142: 191–208
- 150 Ibrahim-Ouali M, Khalil H. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51: 6948–6950
- 151 Reese PB. *Steroids*, 2001, 66: 481–497
- 152 Mukhopadhyay S, Maitra U. *Org Lett*, 2004, 6: 31–34
- 153 Bégué JP, Lefort D, Thac TD. *J Chem Soc Chem Commun*, 1981, 0: 1086–1087
- 154 Yang D, Wong MK, Wang XC, Tang YC. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 6611–6612
- 155 Wong MK, Chung NW, He L, Wang XC, Yan Z, Tang YC, Yang D. *J Org Chem*, 2003, 68: 6321–6328
- 156 Breslow R, Yang J, Yan J. *Tetrahedron*, 2002, 58: 653–659
- 157 Yang J, Gabriele B, Belvedere S, Huang Y, Breslow R. *J Org Chem*, 2002, 67: 5057–5067
- 158 Iida T, Ogawa S, Shiraishi K, Kakiyama G, Goto T, Mano N, Goto J. *Arkivoc*, 2003, 2003: 171–179
- 159 Ogawa S, Iida T, Goto T, Mano N, Goto J, Nambara T. *Org Biomol Chem*, 2004, 2: 1013–1018
- 160 Iida T, Ogawa S, Hosoi K, Makino M, Fujimoto Y, Goto T, Mano N, Goto J, Hofmann AF. *J Org Chem*, 2007, 72: 823–830
- 161 Ogawa S, Hosoi K, Iida T, Wakatsuki Y, Makino M, Fujimoto Y, Hofmann AF. *Eur J Org Chem*, 2007, 2007: 3555–3563
- 162 Iida T, Yamaguchi T, Nakamori R, Hikosaka M, Mano N, Goto J, Nambara T. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2001, 2229–2236
- 163 Iida T, Hikosaka M, Kakiyama G, Shiraishi K, Schteingart CD, Hagey LR, Ton-Nu HT, Hofmann AF, Mano N, Goto J, Nambara T. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50: 1327–1334
- 164 Kakiyama G, Iida T, Goto T, Mano N, Goto J, Nambara T. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52: 371–374
- 165 Hayes MA, Li XQ, Grönberg G, Diczfalusy U, Andersson TB. *Drug Metab Disposition*, 2016, 44: 1480–1489
- 166 Hayes MA, Roberts I, Grönberg G, Lv K, Lin B, Bergare J, Elmore CS. *Labelled Comp Radiopharmac*, 2017, 60: 221–229
- 167 Wang X, Hu Q, Ma X, Li G, Yan H, Liu Y. *Org Process Res Dev*, 2024, 28: 2770–2776
- 168 He XL, Wang LT, Gu XZ, Xiao JX, Qiu WW. *Steroids*, 2018, 140: 173–178
- 169 Xing M, Zhang X, Guan Y. *Basic Clin Med*, 2019, 39: 1494–1498 (in Chinese) [邢苗苗, 张晓燕, 管义飞. 基础医学与临床, 2019, 39: 1494–1498]
- 170 Feng N, Hu X. *Chem Res*, 2017, 28: 395–402 (in Chinese) [冯娜, 胡祥正. 化学研究, 2017, 28: 395–402]
- 171 Nagunuri GCL, Katangoor V, Surigilla V, Sajja E, Srinivasan TR, Mathad VT. *Org Process Res Dev*, 2022, 26: 3265–3275
- 172 Yu D, Mattern DL, Forman BM. *Steroids*, 2012, 77: 1335–1338
- 173 Hagey LR, Schteingart CD, Ton-Nu HT, Hofmann AF. *J Lipid Res*, 2002, 43: 685–690
- 174 Haslewood GAD, Wootton VM. *Biochem J*, 1951, 49: 67–71
- 175 Nonappa , Maitra U. *Eur J Org Chem*, 2007, 2007: 3331–3336
- 176 Nonappa , Maitra U. *Steroids*, 2010, 75: 506–512
- 177 Bharucha KR, Buckley GC, Cross CK, Rubin LJ, Ziegler P. *Can J Chem*, 1956, 34: 982–990
- 178 Yamasaki K, Ushizawa I. *Proc Jpn Acad*, 1956, 32: 611–614
- 179 Takeda KI, Kubota T, Kawanami JI. *J Biochem*, 1957, 44: 51–60
- 180 Bardin CW, Brown T, Isomaa VV, Jänne OA. *Pharmacol Ther*, 1983, 23: 443–459
- 181 Wu YL, Chow WZ, Hou CC, Huang ML. *Sci Sin*, 1965, 14: 1533 (in Chinese) [吴毓林, 周维善, 何巧娟, 黄鸣龙. 中国科学, 1965, 14: 1533]
- 182 Burns CM. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42: 1–14
- 183 Hems BA. *J Pharm Pharmacol*, 1953, 5: 409–437
- 184 Grove MD, Spencer GF, Rohwedder WK, Mandava N, Worley JF, Warthen Jr JD, Steffens GL, Flippen-Anderson JL, Cook Jr JC. *Nature*, 1979, 281: 216–217
- 185 Zhou WS, Tian WS. *Acta Chim Sin*, 1984, 42: 1173–1177 (in Chinese) [周维善, 田伟生. 化学学报, 1984, 42: 1173–1177]
- 186 Zhou WS, Tian WS. *Acta Chim Sin*, 1985, 43: 1060–1067 (in Chinese) [周维善, 田伟生. 化学学报, 1985, 43: 1060–1067]
- 187 Tian WS, Zhou WS. *Acta Chim Sin*, 1988, 46: 824–826 (in Chinese) [田伟生, 周维善. 化学学报, 1988, 46: 824–826]
- 188 Zhou WS, Jiang LZ, Tian WS, Zhao XY, Zheng H. *Acta Chim Sin*, 1988, 46: 1212–1218 (in Chinese) [周维善, 姜立中, 田伟生, 赵旭阳, 郑虎.

化学学报, 1988, 46: 1212–1218]

- 189 Tian WS, Zhou WS, Jiang B, Pan XF. *Acta Chim Sin*, 1989, 47: 1017–1021 (in Chinese) [田伟生, 周维善, 姜标, 潘鑫复. 化学学报, 1989, 47: 1017–1021]
- 190 Zhou WS, Zhou HQ, Wang ZQ. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1990, 2281
- 191 Zhou WS, Zhou HQ, Roussi G, Wang ZQ. *Synthesis*, 1990, 1990: 1073–1075
- 192 Zhou WS, Huang LF. *Tetrahedron*, 1992, 48: 1837–1852
- 193 Huang LF, Zhou WS. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1994, 3579
- 194 Zhou WS, Jiang B, Pan X. *J Chem Soc Chem Commun*, 1989, 612
- 195 Zhou WS, Jiang B, Pan XF. *Tetrahedron*, 1990, 46: 3173–3188
- 196 Mammari N, Salles E, Beaussart A, El-Kirat-Chatel S, Varbanov M. *Microorganisms*, 2022, 10: 1205
- 197 Moriarty RM, Tuladhar SM, Guo L, Wehrli S. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 8103–8106
- 198 Moriarty RM, Enache LA, Kinney WA, Allen CS, Canary JW, Tuladhar SM, Guo L. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 5139–5142
- 199 Pechulis AD, Bellevue Iii FH, Cioffi CL, Trapp SG, Fojtik JP, McKitty AA, Kinney WA, Frye LL. *J Org Chem*, 2002, 60: 5121–5126
- 200 Zhou XD, Cai F, Zhou WS. *Tetrahedron*, 2002, 58: 10293–10299
- 201 Zhang DH, Cai F, Zhou XD, Zhou WS. *Org Lett*, 2003, 5: 3257–3259
- 202 Miyamoto T, Kodama K, Aramaki Y, Higuchi R, Van Soest RWM. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6349–6351
- 203 Liu B, Zhou WS. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 4187–4189
- 204 Liu B, Zhou WS. *Tetrahedron*, 2003, 59: 3379–3384
- 205 Festa C, De Marino S, D'Auria MV, Bifulco G, Renga B, Fiorucci S, Petek S, Zampella A. *J Med Chem*, 2011, 54: 401–405
- 206 Sepe V, Ummarino R, D'Auria MV, Mencarelli A, D'Amore C, Renga B, Zampella A, Fiorucci S. *J Med Chem*, 2011, 54: 4590–4599
- 207 Sepe V, Ummarino R, D'Auria MV, Taglialatela-Scafati O, Marino SD, D'Amore C, Renga B, Chini MG, Bifulco G, Nakao Y, Fusetani N, Fiorucci S, Zampella A. *Mar Drugs*, 2012, 10: 2448–2466
- 208 Held JM, White MP, Fisher AL, Gibson BW, Lithgow GJ, Gill MS. *Aging Cell*, 2006, 5: 283–291
- 209 Rottiers V, Motola DL, Gerisch B, Cummins CL, Nishiwaki K, Mangelsdorf DJ, Antebi A. *Dev Cell*, 2006, 10: 473–482
- 210 Gerisch B, Rottiers V, Li D, Motola DL, Cummins CL, Lehrach H, Mangelsdorf DJ, Antebi A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5014–5019
- 211 Gioiello A, Sabbatini P, Rosatelli E, Macchiarulo A, Pellicciari R. *Tetrahedron*, 2011, 67: 1924–1929
- 212 Judkins JC, Mahanti P, Hoffman JB, Yim I, Antebi A, Schroeder FC. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 2110–2113
- 213 Li X, Zhang Y, Zhang Z, Wu J. *Org Chem Front*, 2024, 11: 3939–3945
- 214 Xie TZ, Luo L, Zhao YL, Li H, Xiang ML, Qin XJ, He YJ, Zhu YY, Dai Z, Wang ZJ, Wei X, Liu YP, Zhao LX, Lai R, Luo XD. *Org Lett*, 2022, 24: 467–471
- 215 Ma D, Duran P, Al-Ahmad R, Hestehave S, Joa M, Alsbiei O, Rodríguez-Palma EJ, Li Y, Wang S, Khanna R, Dai M. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 16698–16705
- 216 Shang ZH, Hu YH, Wu JJ. *ChemRxiv*, 2024, doi: 10.26434/chemrxiv-2024-pr2tr

Bile acid resource compounds: reactions and applications in natural product synthesis

Ruoxi Li, Xiaotong Li, Jingjing Wu*

Frontiers Science Center for Transformative Molecules, Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhangjiang Institute for Advanced Study, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

**Corresponding author (email: wujingjingsjtu@sjtu.edu.cn)*

Abstract: The bile acids family, including cholic acid, chenodeoxycholic acid, hyodeoxycholic acid and other members, are the products of cholesterol metabolism in liver cells. These cheap and abundantly available molecules are important raw materials for steroid industries. After decades of studies, researchers have systematically understood the chemical properties and reactions of bile acids and synthesized several natural products and functional molecules starting from them. However, researches on bile acids currently suffer from several drawbacks such as obsolete reaction types and tedious transformation pathways. Especially novel efficient chemical and biological transformations for bile acids still need to be studied in depth. Therefore, in this review we focus on the chemical and biological transformations of major bile acids, and their application in the synthesis of natural products and functional molecules. We hope that our review might arouse the attention of researchers in different areas and expand the innovative studies of these important resource compounds.

Keywords: bile acids, chemical degradation, skeleton rearrangement, C–H bond functionalization, natural product synthesis

doi: [10.1360/SSC-2024-0272](https://doi.org/10.1360/SSC-2024-0272)