

## 吗啡类生物碱的合成研究进展

李其林<sup>a,b</sup> 张洪彬<sup>\*,b</sup><sup>a</sup> 云南省地震局 昆明 650224)<sup>b</sup> 云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室 昆明 650091)

**摘要** 吗啡是从鸦片分离得到的天然产物。因吗啡及其类似物具有独特的结构和有效的生物活性, 合成化学家对其合成研究产生了高度的兴趣。按合成吗啡及其类似物的时间顺序分类, 对吗啡类生物碱的合成研究进展进行了综述。

**关键词** 吗啡; 吗啡类生物碱; 合成

## Research Progress on the Synthesis of Morphine Alkaloids

Li, Qilin<sup>a,b</sup> Zhang, Hongbin<sup>\*,b</sup><sup>a</sup> Earthquake Administration of Yunnan Province, Kunming 650224)<sup>b</sup> Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource Ministry of Education, Yunnan University, Kunming 650091)

**Abstract** The morphine alkaloids constitute a class of structurally related natural products isolated from opium poppy, *Papaver somniferum*. The synthesis of morphine and its derivatives has attracted the attention of many generations of synthetic chemists due to their highly challenging molecular architecture and biological activities. Progresses toward the synthesis of the morphine alkaloids are reviewed in terms of chronological order.

**Keywords** morphine; morphine alkaloids; synthesis

吗啡 **1** (Morphine) 是从鸦片分离得到的生物碱, 其重量约占鸦片重量的 14%~17%<sup>[1]</sup>, 是人们熟知的一种麻醉剂及镇痛药物, 但具有成瘾性。其他天然的吗啡类生物碱还包括可待因 **2** (Codeine)、蒂巴因 **3** (Thebaine) 和可待因酮 **4** (Codeinone) 等(图 1)。吗啡及其类似物独特的结构和生物活性引起了合成化学家高度的兴趣。天然的(-)-morphine 是具有 ABCDE 五个环稠合而成的复杂立体结构分子, 其含有一个五元二氢咪喃环、一个含氮的桥环、五个连续的手性中心, 其中一个是在季碳中心。吗啡被认为是合成化学家们心目中极具重要意义的合成目标。距盖茨第一次合成吗啡到今天的 60 多年里, 至少有 30 个研究组致力于吗啡及其类似物的全合成研究工作, 吗啡全合成的相关报道已有近 50 余篇, 关于吗啡合成的综述也有近 8 篇<sup>[2-9]</sup>。本文按合成的时间顺序分类综述了啡类生物碱的全合成研究进展。

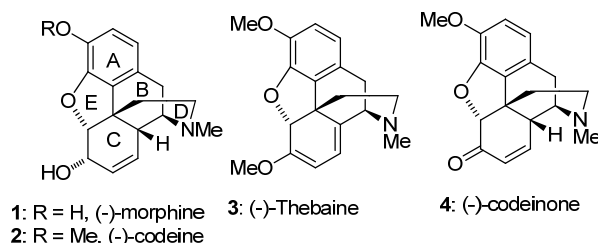


图 1 天然的啡类生物碱  
Figure 1 Natural opium alkaloids

## 1 吗啡类生物碱的合成

距离 1806 年吗啡首次从罂粟中成功分离出来到今天, 已经过去了两百多个年头。吗啡的首次全合成于 1952 年由 Gates 课题组完成, 在此之后, 每一个十年中均有关于吗啡的全合成文章发表。在众多吗啡的合成研究中, 涌现了相当大批的新的有效合成方法和新颖的合成策略。

\* Corresponding author. E-mail: zhanghb@ynu.edu.cn

Received January 28, 2017; revised March 22, 2017; published online April 13, 2017.

Project supported by the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT13095), and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20925205, 21332007).

长江学者和创新团队发展计划(No. IRT13095)、国家自然科学基金(Nos. 20925205, 21332007)资助项目。

### 1.1 Gates 研究组的合成方法

1952 年, 盖茨 (Gates) 对吗啡的<sup>[10,11]</sup>首次合成 (Scheme 1) 被视为全合成领域中的经典之作. 盖茨以化合物 **5** 作为起始原料经 9 步反应合成 Diels-Alder 反应的前体 **6**, 化合物 **6** 与丁二烯在加热条件下发生分子间的 Diels-Alder 反应形成化合物 **7**. 再经铜-铬催化加氢反应获得关键中间体 **8**, 但很遗憾 C(14) 位上氢的相对立体构型与天然产物相反. 关键中间体 **8** 经 Wolf-Kishner-黄鸣龙还原, N 上甲基化和 LiAlH<sub>4</sub> 还原酰胺得到化合物 **9**. 消旋的化合物 **9** 经酒石酸拆分得 C(9) 和 C(13) 立体构型与天然产物一致但 C(14) 与天然产物相反的中间体. 该中间体构型经天然 Codeine 的降解物得以证实, 这也进一步证实了 Robinson 对吗啡结构的推测<sup>[12]</sup>. 而后的合成步骤以天然 Codeine 的降解物为原料出发经区域选择性水合反应, 脱甲基反应和 Oppenauer 氧化反应得化合物 **10**. 之后经羰基  $\alpha$  位溴代和苯环溴代, 再与 2,4-二硝基苯肼反应成腙后水解得到化合物 **11**, 此时 C(14) 的立体构型翻转为热力学稳定的正确天然产物构型. 化合物 **11** 经双键氢化、溴代, 再与 2,4-二硝基苯肼反应构筑了二氢喹啉环, 水解腙得到  $\alpha,\beta$ -不饱和酮化合物, LiAlH<sub>4</sub> 还原羰基及苯基溴, 最终以 31 步 0.06% 的总

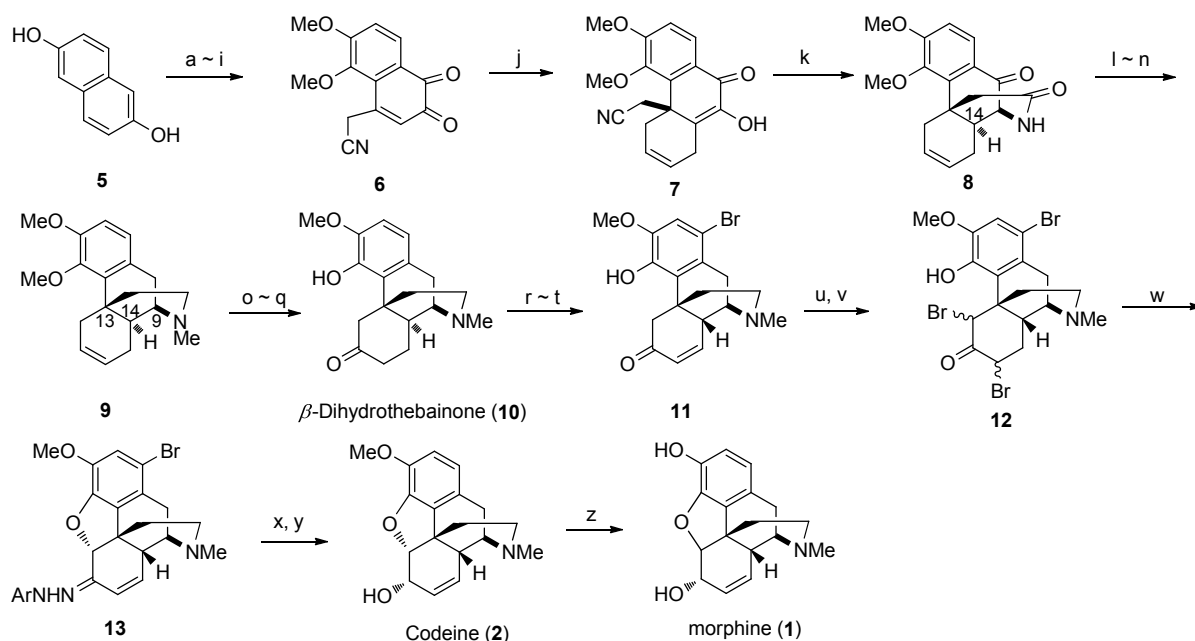
收率第一次合成天然产物吗啡, 用全合成的方式证明了吗啡的结构.

### 1.2 Ginsburg 研究组的合成方法

继 Gates 之后, 1954 年 Ginsburg 研究组<sup>[13]</sup>报道了合成吗啡的另一路线 (Scheme 2), 尽管只完成了吗啡的形式合成, 但为合成吗啡及其类似物提供了新的策略. 该路线在化合物 **16** 的基础上利用迈克尔加成反应及分子内的傅克酰基化反应为关键步骤合成化合物 **19**. 出其不意的是在将酮羰基选择性保护为缩酮后, 苯环上的甲氧基被切断, 直链上的乙酰基失去发生了亲核取代反应, 从而构建了含芳环季碳中心, 同时建立了吗啡的四环骨架结构得到化合物 **20**. 之后经保护、去保护和还原作用合成盖茨的中间体 **10** (dihydrothebainone).

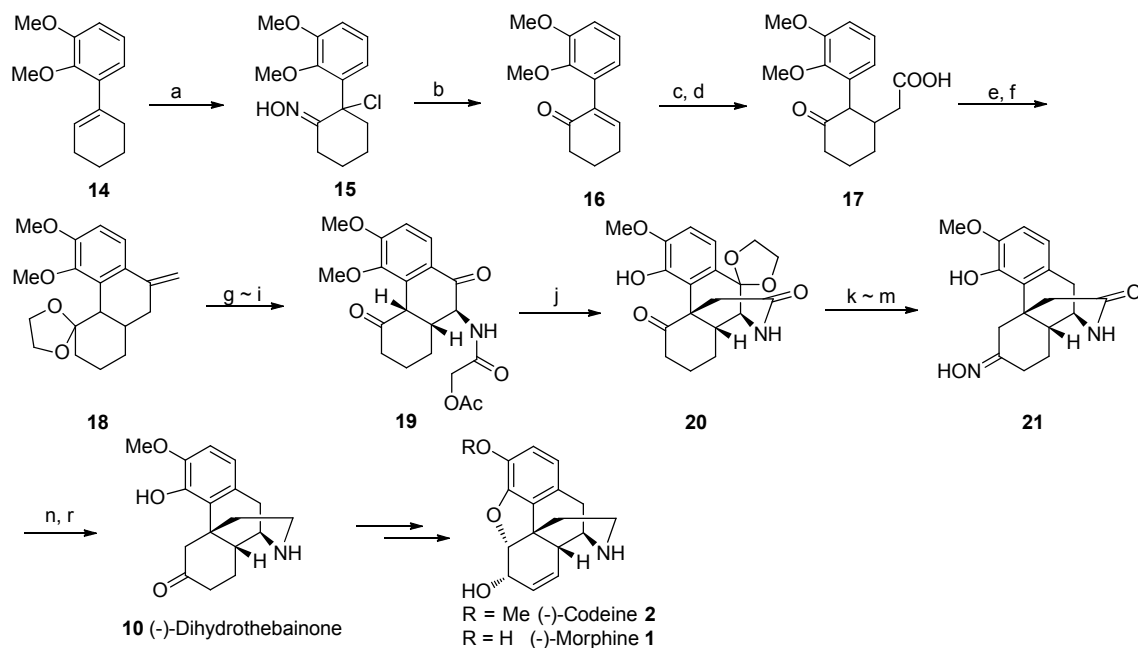
### 1.3 Barton、Szantay 和 White 研究组的合成方法

1964 年, Barton 课题小组<sup>[14]</sup> (Scheme 3) 从吗啡可能的生源途径<sup>[15]</sup> (图 2) 中 (*R*)-网脉碱 **25** 经邻对位苯酚的氧化自由基偶联反应生成沙罗泰里啉 **26** 的过程得到启发, 第一次利用化学方法模拟了这一生源合成途径, 尽管这个反应只有 0.02% 的收率. 之后 Szantay 和 White 等<sup>[16~18]</sup> (Scheme 3) 纷纷采用苯酚的氧化自由基偶联的策略对吗啡进行了合成.



Reagents and conditions: (a) BzCl, Py; NaNO<sub>2</sub>, HOAc; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C; (c) FeCl<sub>3</sub>; (d) SO<sub>2</sub>; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (e) KOH; NaNO<sub>2</sub>, HOAc; H<sub>2</sub>, Pd/C; (f) FeCl<sub>3</sub>; (g) EtOOCCH<sub>2</sub>CN, Et<sub>3</sub>N; (h) K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>; (i) KOH, 20% nine steps; (j) butadiene,  $\Delta$ ; (k) H<sub>2</sub>, Cu chromite; (l) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, KOH, DEG, 155 °C, 92%; (m) NaH, MeI; (n) LiAlH<sub>4</sub>, 87.5% two steps; (o) (+)-dibenzoyltartaric acid; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, 28%; (p) KOH, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,  $\Delta$ , 54%; (q) *t*-BuOK, Ph<sub>2</sub>CO, 89.6%; (r) Br<sub>2</sub>; (s) 2,4-DNPH; (t) HCl, H<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>CO; (u) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>; (v) Br<sub>2</sub>; (w) 2,4-DNPH; Py,  $\Delta$ ; (x) HCl, H<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>CO; (y) LiAlH<sub>4</sub>; (z) Py·HCl, 220 °C.

图式 1 Gates 研究组的合成方法  
Scheme 1 Synthesis by Gates's group



Reagents and conditions: (a) NOCl; (b) Py, D; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; (c) *t*-BuOK, CH<sub>2</sub>(COOBn)<sub>2</sub>; (d) H<sub>2</sub>, Pd/C; D; (e) HF; (f) TsOH, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; (g) NaOEt, *n*-AmONO; (h) H<sub>2</sub>, Pd/C, HCl, EtOH; (i) AcOCH<sub>2</sub>COCl, Py, CHCl<sub>3</sub>; (j) TsOH, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, PhMe, PhH, Δ; (k) NaOEt, *n*-AmONO; (l) HCl, H<sub>2</sub>O, EtOH, Δ; (m) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, DEG; 165 °C; (n) HCl, H<sub>2</sub>O, EtOH, Δ; (o) LiAlH<sub>4</sub>, THF; (p) HCHO, HCOOH; (q) *t*-BuOK, PhCO, PhH; (r) (+)-tartaric acid; NH<sub>4</sub>OH.

图式 2 Ginsburg 研究组的合成方法  
Scheme 2 Synthesis by Ginsburg's group

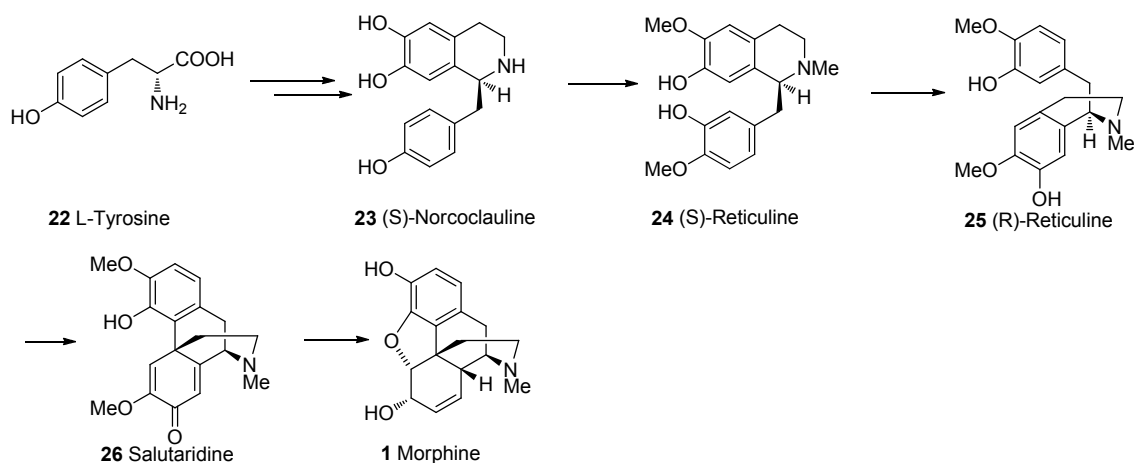
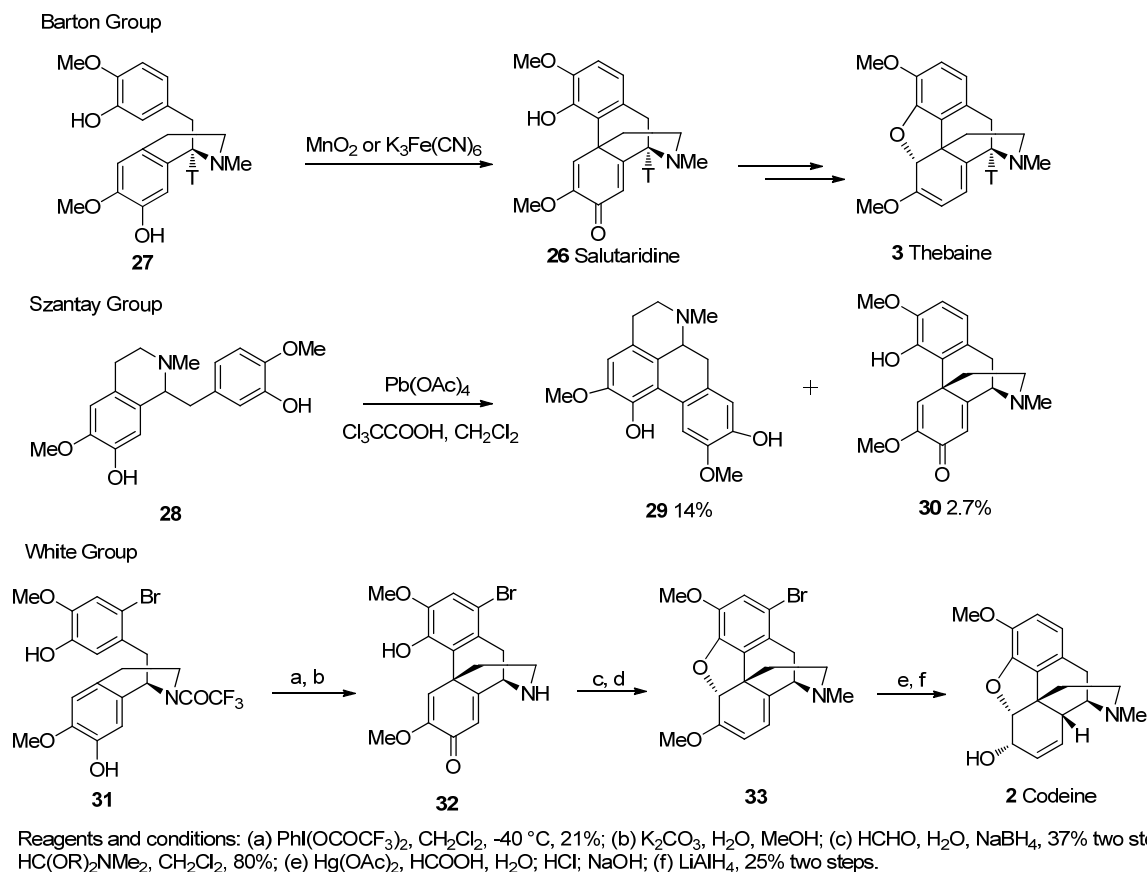


图 2 吗啡可能的生源途径  
Figure 2 Biosynthesis of morphine alkaloids

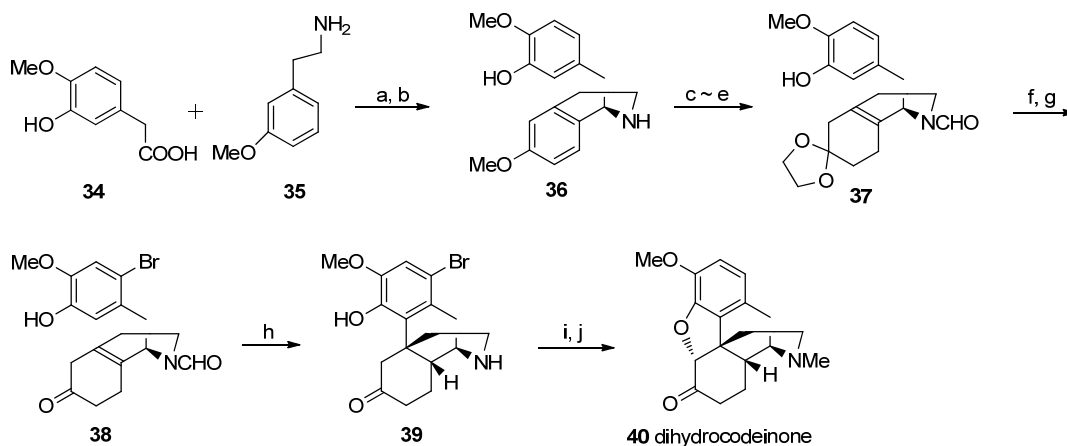
#### 1.4 Rice 研究组的合成方法

另外 Grewe, Beyerman, Rice 和 Schafer<sup>[19-23]</sup>等课题小组也对吗啡的仿生合成产生了浓厚的兴趣, 以 Grewe 环化为关键步骤来合成吗啡类生物碱(Scheme 3). 其中, Rice 课题小组在 1980 年完成的合成路线最具代表性. 从原料酸化化合物 **34** 和胺化合物 **35** 出发经过一步缩合成酰胺, 之后发生一步 Bischler-Napieralski 反应和氰基硼氢化钠还原得到化合物 **36**. 伯奇 Birch 还原和 N 上甲酰化得到化合物 **37**, 缩酮保护和芳香环溴代以占位的方

式保护芳环对位不会接受接下来的反应影响, 两步反应得到 Grewe 环化的前体 **38**, 在甲酸的作用下形成  $\beta,\gamma$ -不饱和酮之后在氢氟酸/氟化铵的条件下得到正离子促进的关环产物, 后经去甲酰化和还原胺化得到化合物 **39**, 随后经过一步羰基  $\alpha$  位溴代和苯酚去质子化作用关环构筑二氢咪喃环, 芳环上的溴原子在甲醛存在下加氢移除后得到二氢可待因酮 **40** (dihydrocodeinone). Rice 小组以 29.7% 的总收率共用 14 步最终完成了吗啡的形式全合成(Scheme 4).



图式 3 Barton、Szantay 和 White 研究组的合成方法  
 Scheme 3 Synthesis by Barton, Szantay and White's group



Reagents and conditions: (a)  $200^\circ\text{C}$ , 95%; (b)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\Delta$ ;  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{pH } 4 \sim 5$ , 86%; (c)  $\text{Li}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 90%; (d)  $\text{HCOOPh}$ ,  $\Delta$ , 94%; (e)  $\text{MsOH}$ ,  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{THF}$ , 100%; (f)  $N$ -bromoacetamide; (g)  $\text{HCOOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 88%; (h)  $\text{NH}_4\text{NF}\cdot\text{HF}$ ;  $\text{TfOH}$ , 60%; (i)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (j)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{HOAc}$ ;  $\text{HCHO}$ ,  $\text{NaOAc}$ , 92%.

图式 4 Rice 研究组的合成方法  
 Scheme 4 Synthesis by Rice's group

### 1.5 Evans 研究组的合成方法

1982 年, Evans 小组<sup>[24]</sup>合成吗啡类生物碱的路线是先利用芳基锂试剂与羰基反应合成化合物 43, 继而烯丙位上的氢去质子化后双键迁移与二溴代物发生亲核取代、烯胺烷基化得化合物 45. 烯胺质子化的亚胺在环

丙烷重氮甲烷的作用下发生环丙烷化后经二甲亚砷氧化开环得关键中间体化合物 48. 在路易斯酸催化下分子内傅克反应构筑了吗啡骨架的 B 环, 羟基磺酰化被还原脱除, 端烯被氧化切断得到 H 构型与 Gates 的中间体相反的化合物 50, 完成了吗啡的形式全合成(Scheme 5).

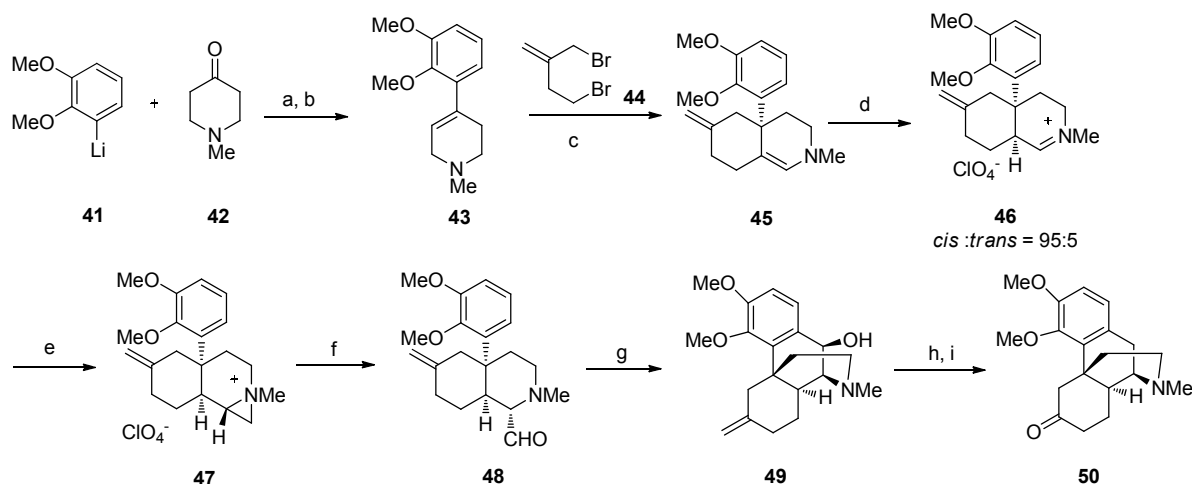
## 1.6 Rapport 研究组的合成方法

Rapport 研究组<sup>[25]</sup>于 1983 年试图合成吗啡,但在合成过程中遇到了许多立体化学的问题,导致最终合成只能止步于 Evans 的合成中间体.首先不饱和化合物 **51** 发生 Michael 加成反应和还原氰基酰胺化得到化合物 **52**,随后甲基化、选择性还原酰胺得到六氢吡啶-3-羧酸酯化合物 **53**.六氢吡啶-3-羧酸酯发生 Methylene-lactam 重排、烯丙位氧化和酯交换后得 Claisen 重排前体 **55**,化合物 **55** 继而 Claisen 重排、酯同系化、Michael 加成和脱羧后合成化合物 **57**.之后 Rapport 曾尝试利用亲核反

应关吗啡骨架 B 环,但因立体化学始终不对的问题,只能合成得到 Evans 的合成中间体(Scheme 6).

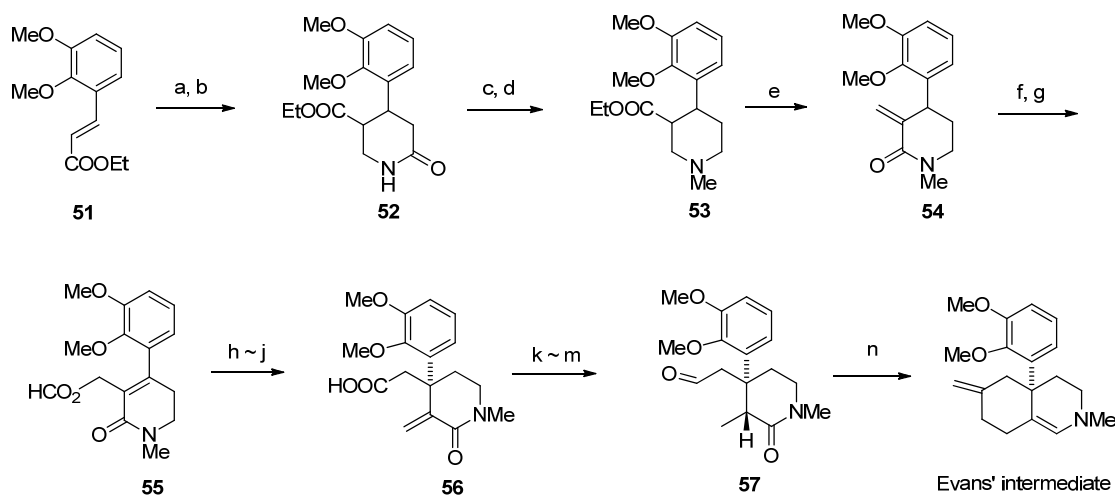
## 1.7 Schultz 研究组的合成方法

1985 年, Schultz 等<sup>[26]</sup>合成吗啡的亮点在于利用光反应合成吗啡骨架二氢呋喃 E 环的同时建立了正确立体构型的含芳环季碳中心.该路线首先合成得到环氧化合物 **59**,在碱性条件下苯酚对环氧开环并脱除成双键得到醚类化合物 **60**.之后在光反应条件下成功构筑了苯并呋喃环,后将羰基保护、还原酰胺脱除成双键,随后氰基被甲基锂亲核加成成甲基酮化合物 **65**.化合物



Reagents and conditions: (a) Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 45% ~ 50%; (b) TsOH, PhMe, Δ, 95%; (c) **44**, BuLi; NaI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN; (d) HCl 60%, two steps; (e) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%; (f) Me<sub>2</sub>SO, 23 °C, 100%; (g) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, PhMe, -10 °C, 80%; (h) MsCl, Et<sub>3</sub>N; LiBEt<sub>3</sub>H, 90%; (i) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, HOAc, THF, 90%.

图式 5 Evans 研究组的合成方法  
Scheme 5 Synthesis by Evans' group



Reagents and conditions: (a) EtOOCCH<sub>2</sub>CN, NaOEt, 93%; (b) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, HCl, EtOH; PhMe, Δ, 85%; (c) Me<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 82%; (d) HCHO, H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 94%; (e) NaOH; HOAc; Ac<sub>2</sub>O, Δ, 99%; (f) SeO<sub>2</sub>, PhCl, 100 °C, 55%; (g) HCOOH, 50% ~ 85%; (h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 90%; (i) MeC(OMe)<sub>3</sub>, pivalic acid, Δ, 70%; (j) NaOH; (k) Im<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>(COOBu)<sub>2</sub>; (l) NaOMe, MeOH, 98%; (m) CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; PhMe, Δ, 100%; (n) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, DIABLIH, THF.

图式 6 Rapport 研究组的合成方法  
Scheme 6 Synthesis by Rapport's group

65 发生傅克反应关吗啡骨架 B 环得到化合物 66, 随后脱苄基保护、上氧基和端烯被氧化切断合成化合物 67, 再经一系列官能团转化即可合成吗啡(Scheme 7)。

### 1.8 Fuchs 研究组的合成方法

1987 年, Fuchs 研究组<sup>[27]</sup>利用串联的分子内加成-烷基化反应作为合成吗啡的关键步骤。该合成路线先用 Mitsunobu 反应连接两个片段 68, 69 得到醚化合物 70, 脱除 TBS 保护基、随后将醇氧化成羰基、DIBAL-H 还原羰基得到构型翻转的环化反应前体 71。在丁基锂作用下发生锂交换随后发生分子内的加成-烷基化反应, 一步成功构建了吗啡的四环骨架和含芳环季碳中心。末端双键双羟化反应、氧化切断为醛基合成化合物 73, 还原胺化和保护胺基得到 74。经 Swern 氧化、烯醇甲醚化、再次保护由于上一步骤脱除保护基的胺基、消除成双键和 DDQ 氧化得到双稀产物 77, 随后脱除氮上的保护基, 发生氮杂的 1,6-加成反应得到混合物 78 和 79。化合物 78 可以经过双键异构化反应转化为 79, 之后 NaBH<sub>4</sub> 还原得到可待因, 去甲基化后合成得到吗啡(Scheme 8)。

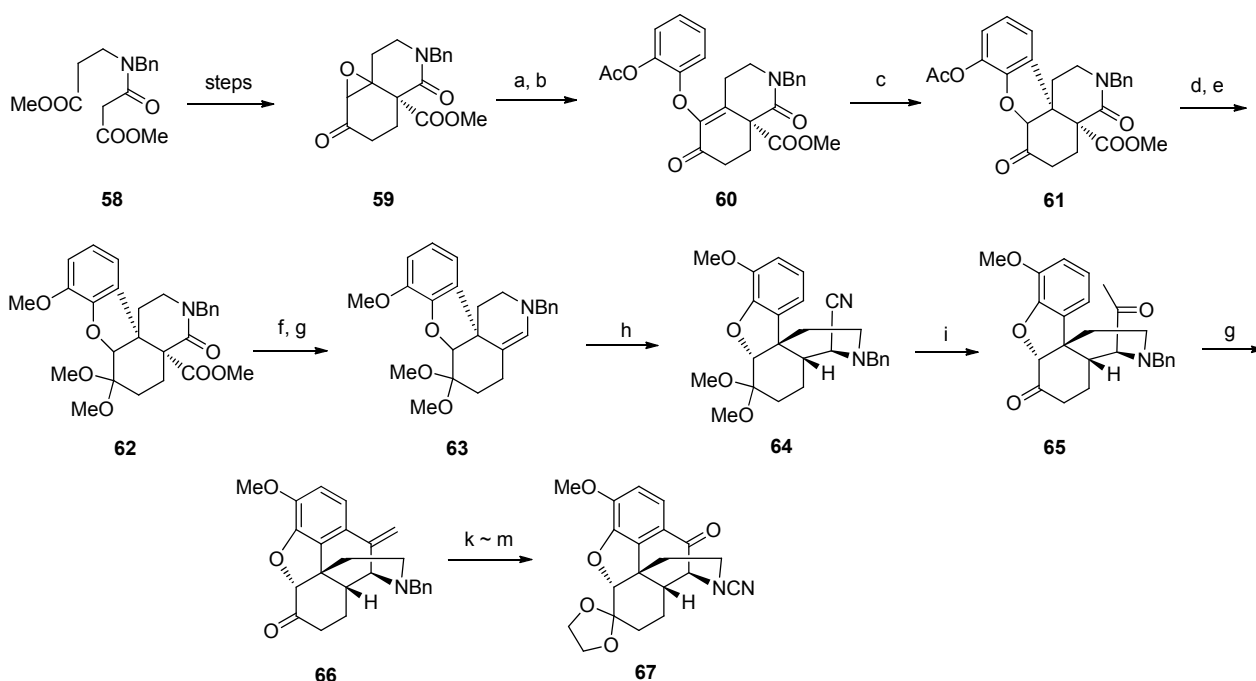
### 1.9 Tius 研究组的合成方法

1992 年, Tius 研究组<sup>[28]</sup>首次以 Diels-Alder 反应作为关键步骤合成吗啡类生物碱。其将对苯二酐化合物 80 与 81 发生分子间的 Diels-Alder 反应得到化合物 82。哌

基环氧化消除得到的氧负离子进攻亚胺离子、酸性条件下缩酮去保护、Davis 试剂氧化羰基  $\alpha$  位得羟基后还原消除成双键, Swern 氧化羟基得到 85。路易斯酸作用下芳环芳构化形成化合物 86。硒基加成氧化消除、NaBH<sub>4</sub> 立体选择性还原、甲基锂脱保护然后还原胺化、Dess-Martin 氧化烯丙醇得到 88, 锌粉还原断开胺缩酮并 Michael 加成环化、还原羰基并酸化得到化合物 90, 其后的合成采用 Gates 的合成路线(Scheme 9)。

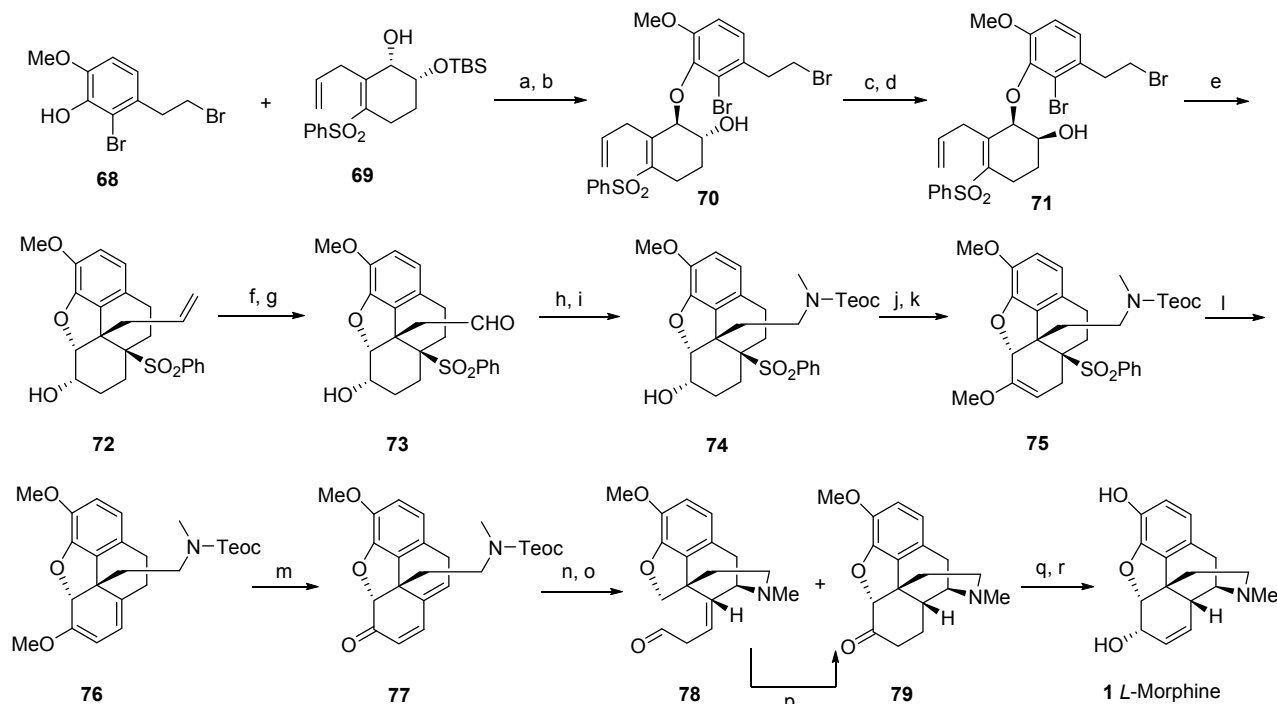
### 1.10 Parker 研究组的合成方法

1992 年, Parker 课题小组<sup>[29,30]</sup>以芳基溴的自由基环化反应作为关键步骤仅用 11 步就合成了消旋的二氢可待因, 完成了可待因和吗啡的形式全合成。在该合成路线中, 经 Birch 还原, 一系列官能团转化以及 CBS 催化的不对称还原后得到的化合物 91 经间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 的氧化后得到环氧化合物 92, 化合物 92 在路易斯酸的作用下环氧开环并用叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS) 保护基保护得到化合物 93, 化合物 93 和化合物 94 经一步 Mitsunobu 反应随后脱去硅基保护得到进行关键步骤自由基环化反应的前体 95。化合物 95 经自由基引发剂偶氮二异丁腈(AIBN)和 Bu<sub>3</sub>SnH 作用后经历一系列自由基环化/消除等过程一步构建了 ABCE 的吗啡环系统得到化合物 96, 化合物 96 在 Birch 还原的条件



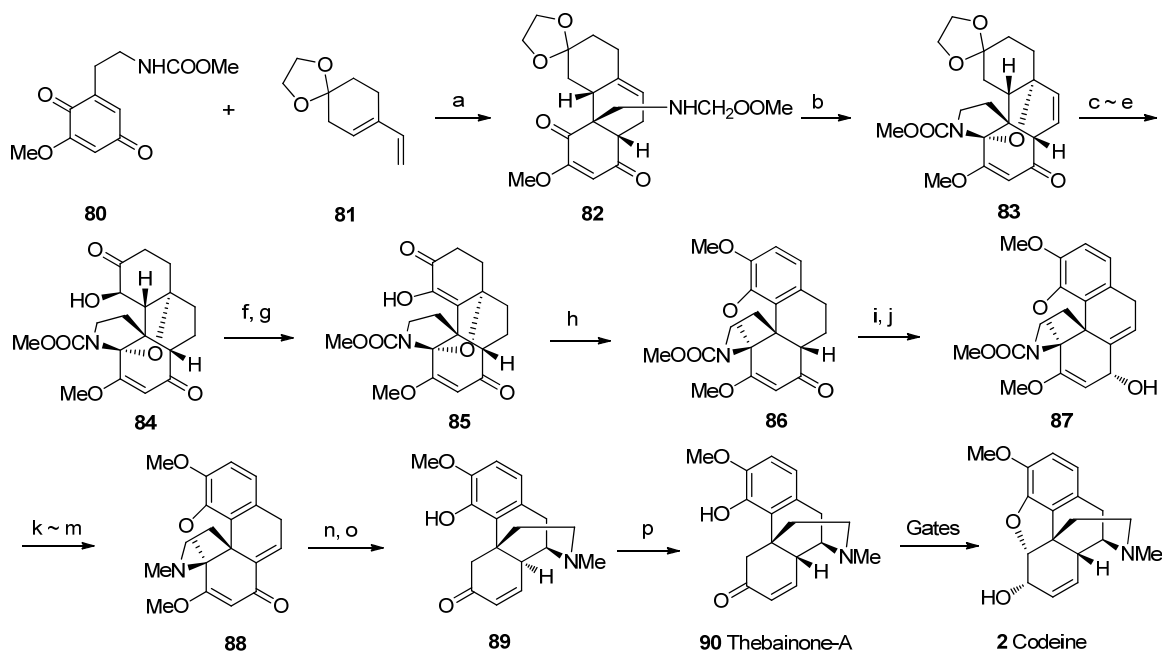
Reagents and conditions: (a) KH, THF, 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>OMe, 59%; (b) HOAc, H<sub>2</sub>O, THF/ $\Delta$ ; Ac<sub>2</sub>O, Py, 92%; (c) hv, PhH, HOAc, MeOH, 99%; (d) HC(OMe)<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  $\Delta$ , 74%; (e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI, Me<sub>2</sub>CO,  $\Delta$ , 96%; (f) NaH, EtSH, DMF, 90%; (g) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH, 98%; (h) HClO<sub>4</sub>, MeOH; KCN, 78%; (i) MeLi, 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 99%; (j) TfOH, 57%; (k) TsOH, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; (l) BrCN; (m) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, 74% three steps.

图式 7 Schultz 研究组的合成方法  
Scheme 7 Synthesis by Schultz's group



Reagents and conditions: (a) *n*-Bu<sub>3</sub>P/DEAD/THF, 85%; (b) 48% HF/CH<sub>3</sub>CN, 95%; (c) (CrO<sub>3</sub>/aq. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 0 °C; (d) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH/THF, -78 °C to 25 °C; (e) *n*-BuLi, THF, -78 °C; (f) cat. OsO<sub>4</sub>/NMO/aq. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO; (g) Pb(OAc)<sub>4</sub>/CHCl<sub>3</sub>, 85% two steps; (h) CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>•HCl/CH<sub>3</sub>•O H/NaBH<sub>3</sub>CN; (i) TeocCl/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aq. NaHCO<sub>3</sub>, 85% two steps; (j) Me<sub>2</sub>SO/TFAA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then (Et)<sub>3</sub>N, -78 °C to 20 °C, 95%; (k) (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>CH/CH<sub>3</sub>OH/TsOH, 65 °C, then (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>OCOC/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aq. NaHCO<sub>3</sub>, 80%; (l) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COK/THF, 85%; (m) DDQ/TsOH/CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, 40%; (n) CF<sub>3</sub>COOH, 90%; (o) CHCl<sub>3</sub>/aq. NaHCO<sub>3</sub>, 60%; (p) HCl/(Et)<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then 0.2 mol/L NaOH/CHCl<sub>3</sub>, 95%; (q) NaBH<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 95%; (r) BBr<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>

图式 8 Fuchs 研究组的合成方法  
Scheme 8 Synthesis by Fuchs's group



Reagents and conditions: (a) PhMe, 100 °C, 86%; (b) PhSeCl, MeOH; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, 80%; (c) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, THF, 90%; (d) (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NK, Davis oxazolidine, 70% ~ 88%; (e) H<sub>2</sub>, Pd/C, THF, 75%; (f) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>SO, -78 °C; (g) Et<sub>3</sub>N, 23 °C; (h) BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI, Me<sub>2</sub>CO, 56% three steps; (i) PhSeCl, EtOAc; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF, 70%; (j) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (k) MeLi, THF; (l) HCHO, NaBH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, MeCN, 54% three steps; (m) DMP, 75%; (n) Zn, NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O, EtOH, 73%; (o) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH; H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, 100%; (p) HOAc, 100 °C, 67%.

图式 9 Tius 研究组的合成方法  
Scheme 9 Synthesis by Tius's group

下氢胺化构筑了 D 环, 最后经 Swern 氧化以 75% *ee* 值得到二氢可待因酮 **40** [(-)-dihydrocodeinone]. 该路线共用 11 步, 总收率为 11.1% (Scheme 10).

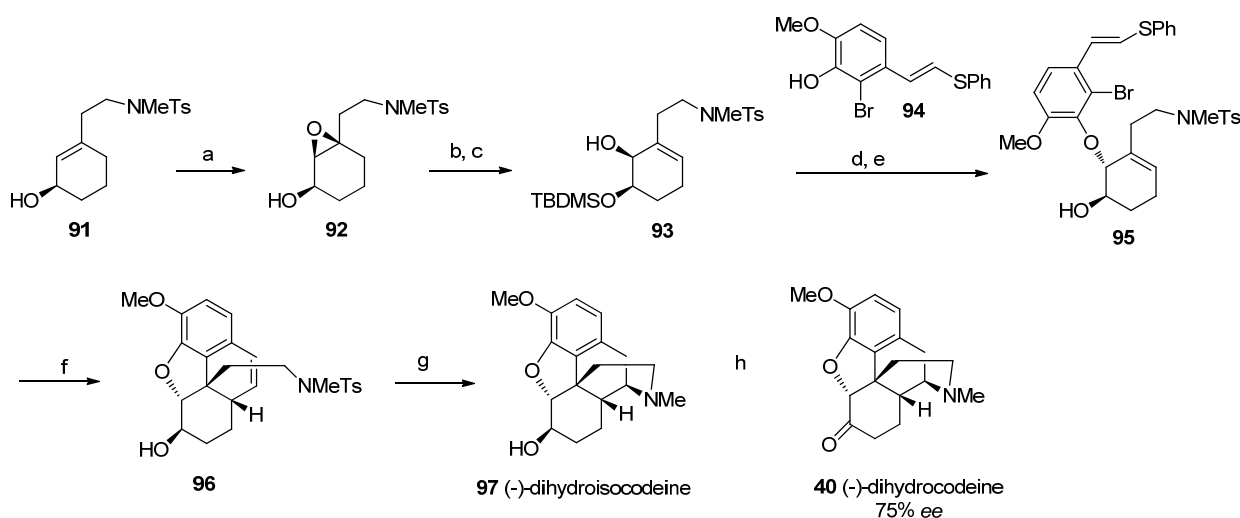
### 1.11 Overman 研究组的合成方法

Heck 反应至 1972 年被美国化学家理查德·赫克发现以来, 其无疑是受到最多合成化学家青睐的有效形成新 C—C 键的合成方法, 因此, Heck 反应在天然产物吗啡的全合成中也得到了广泛的运用. 在 1993 年, Overman 课题小组<sup>[31]</sup>通过一步钯催化的 Heck 反应快速地构建了天然产物吗啡中含芳环的季碳手性中心, 之后再经一步环氧开环构筑二氢喹啉环, 最终以 1.9% 的收率, 共

用 14 步合成二氢可待因酮(Dihydrocodeinone) (Scheme 11).

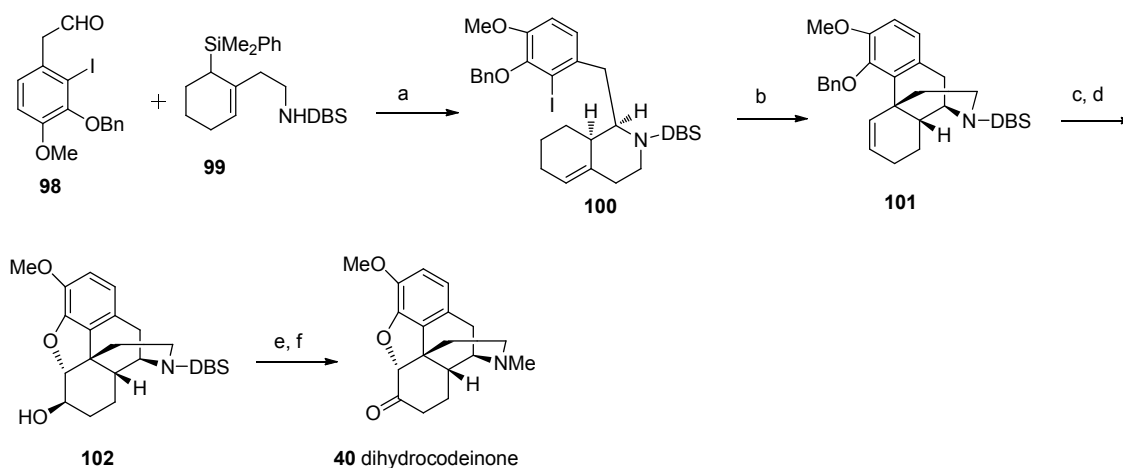
### 1.12 Mulzer 研究组的合成方法

1998 年, Mulzer 等<sup>[32]</sup>利用 Robinson 环化合成吗啡骨架 C 环得到化合物 **104**, 之后用格式试剂的 Michael 加成反应成功构筑含芳环的季碳手性中心, 再在羰基  $\alpha$  位上溴合成化合物 **105**. 分子内的亲核取代反应合成吗啡骨架 E 环得到化合物 **106**. 随后发生脱卤反应, 端烯硼氢化氧化, 取代反应等一系列转化合成二氢可待因酮 (Scheme 12).



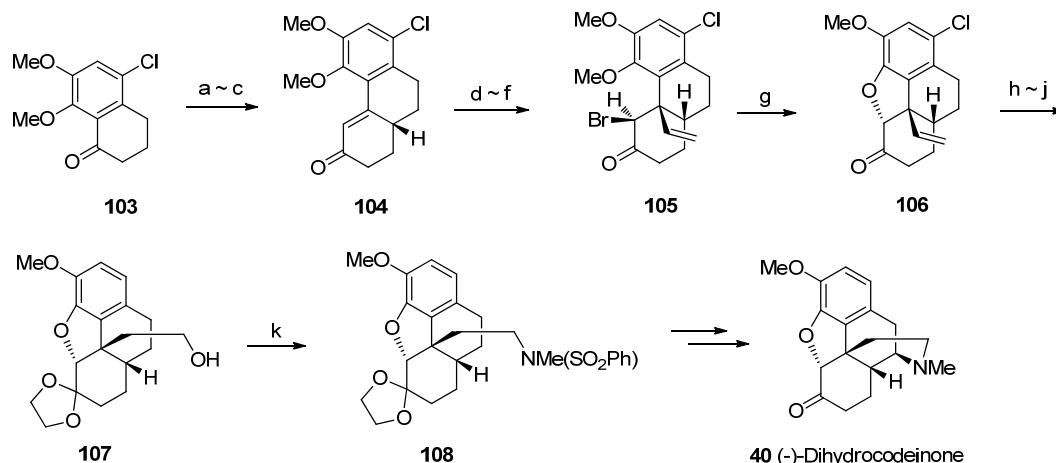
Reagents and conditions: (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86%; (b) Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub>, benzene; (c) TBDMSOTf, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61% two steps; (d) **94**, PBu<sub>3</sub>, DEAD, THF; (e) 10% HF/CH<sub>3</sub>CN, 65%; (f) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, benzene, 130 °C in a sealed tube, 30%; (g) Li/NH<sub>3</sub>, *t*-BuOH, THF, -10 °C, 80%; (h) Swern oxidation, 80%.

图式 10 Parker 研究组的合成方法  
Scheme 10 Synthesis by Parker's group



Reagents and conditions: (a) ZnI<sub>2</sub>, EtOH, 60 °C; (b) (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(OCOCF<sub>3</sub>), pentamethylpiperidine, PhMe, Δ, 60%; (c) BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, EtSH, 79%; (d) CSA, 3,5-(O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60%; (e) TRAP, NMO, 86%; (f) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, HCHO, 90%.

图式 11 Overman 研究组的合成方法  
Scheme 11 Synthesis by Overman's group

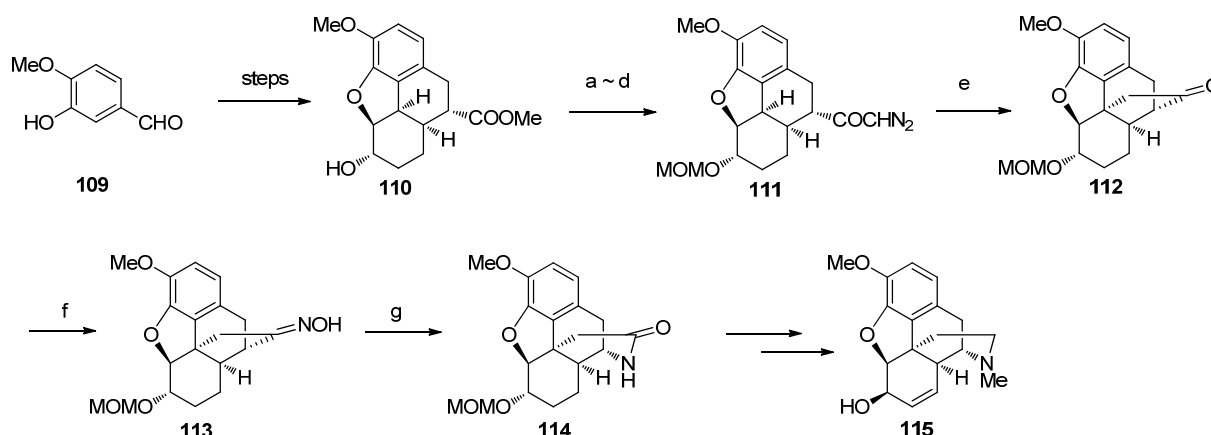


Reagents and conditions: (a) HCOOMe, NaOMe, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 95%; (b) MVK, Et<sub>3</sub>N, MeOH; (c) KOH, dioxane, H<sub>2</sub>O, 77% two steps; (d) (H<sub>2</sub>C=CH)<sub>2</sub>CuMgCl, THF, -78 ~ 0 °C; (e) TMSCl, Et<sub>3</sub>N, 0 ~ 25 °C; (f) NBS, THF, -78 °C, 84% three steps; (g) DMF, 140 °C, 100%; (h) TMSCl, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 92%; (i) BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, THF, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>, 70%; (j) Ra-Ni, MeOH, KOH, 98%; (k) PhSO<sub>2</sub>NHMe, ADPP, Bu<sub>3</sub>P, 81%.

图式 12 Mulzer 研究组的合成方法  
Scheme 12 Synthesis by Mulzer's group

### 1.13 White 研究组的合成方法

1999 年, White 小组<sup>[33]</sup>也设计了合成吗啡的路线, 虽然最终与天然产物构型相反, 但在该路线中充分看出其善用分子内反应合成天然产物的本领. 从异香兰素出发, 依次经 Stobbe 缩合、分子内 Friedel-Crafts 反应、Robinson 环化和分子内亲核取代反应构建了吗啡的 ABCE 四环骨架, 得到化合物 110. 保护羟基, 随后制成的酰氯和重氮甲烷反应得到卡宾前体 111, 在二价铈的作用下构筑了含芳环的季碳手性中心. 化合物 113 在发生贝克曼重排后合成了吗啡桥环 D 环, 再多次转化后得到了右旋的可待因, 因与天然产物构型恰好相反, 所以该合成是能算是一个形式合成(Scheme 13).

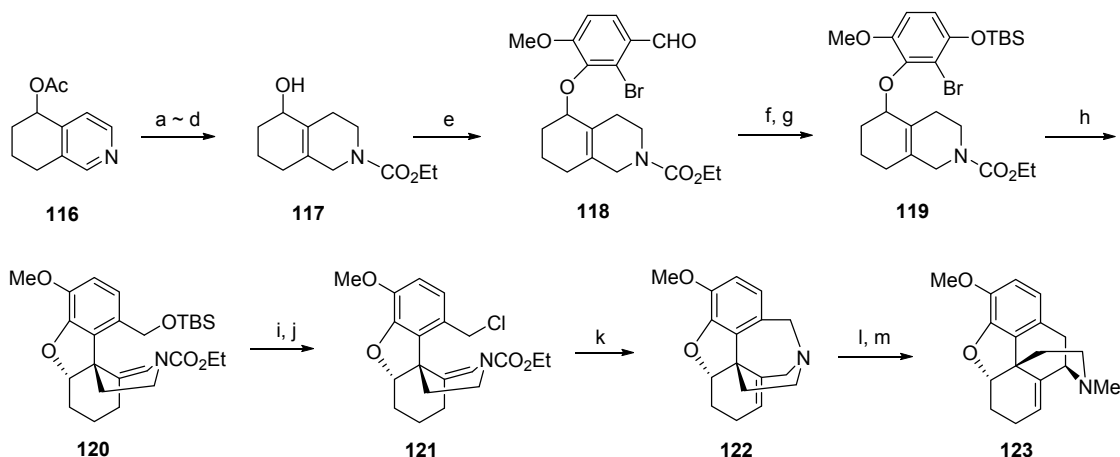


Reagents and conditions: (a) CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 80%; (b) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O, 99%; (c) (COCl)<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; (d) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 63% two steps; (e) Rh<sub>2</sub>(acam)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50%; (f) H<sub>2</sub>NOH·HCl, NaOAc, MeOH, 90%; (g) AcOH, r.t., 62%.

图式 13 White 研究组的合成方法  
Scheme 13 Synthesis by White's group

### 1.14 Cheng 研究组的合成方法

2000 年, Cheng 课题组<sup>[34]</sup>采用钌催化环化和 Stevens 重排作为关键步骤合成吗啡. 从四氧异喹啉衍生物 116 经甲基化、NaBH<sub>4</sub> 还原、甲酸乙酯保护氮、二级醇去保护得到醇 117, 随后经过 Mitsunobu 反应得到芳基酸 118. 还原苯甲醛并硅醚保护得到化合物 119, 发生分子内 Heck 反应构建吗啡骨架中二氢咪喃环, 得到化合物 120. 化合物 120 脱除硅基保护基并氯代得到化合物 121, 之后钌催化的环化反应得到 7 元环的产物 122. 苯基锂作用下的甲基季按盐产物发生 Stevens 重排得到最终产物 123. 该合成路线虽没最终合成吗啡, 但钌催化环化和 Stevens 重排合成吗啡骨架 B 环的过程确实十分新颖(Scheme 14).



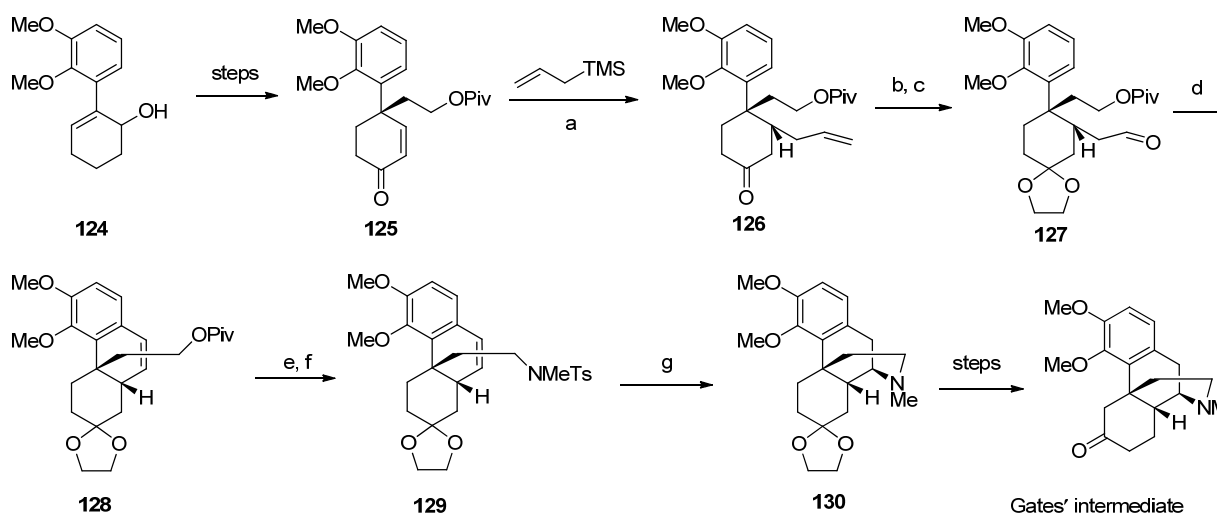
Reagents and conditions: (a) MeI, DCM, r.t.; (b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (c) ClCO<sub>2</sub>Et, KHCO<sub>3</sub>, DCE; (d) NaOH, MeOH, 73% four steps; (e) 2-bromoisovanillin, DEAD, Bu<sub>3</sub>P, THF, 85%; (f) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (g) TBSCl, imidazole, 85% two steps; (h) Pd(OAc)<sub>2</sub>•PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 67%; (i) TBAF, THF; (j) NCS, PPh<sub>3</sub>, 91% two steps; (k) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 59%; (l) MeI, DCM; (m) PhLi, Et<sub>2</sub>O, 83%.

图式 14 Cheng 研究组的合成方法  
Scheme 14 Synthesis by Cheng's group

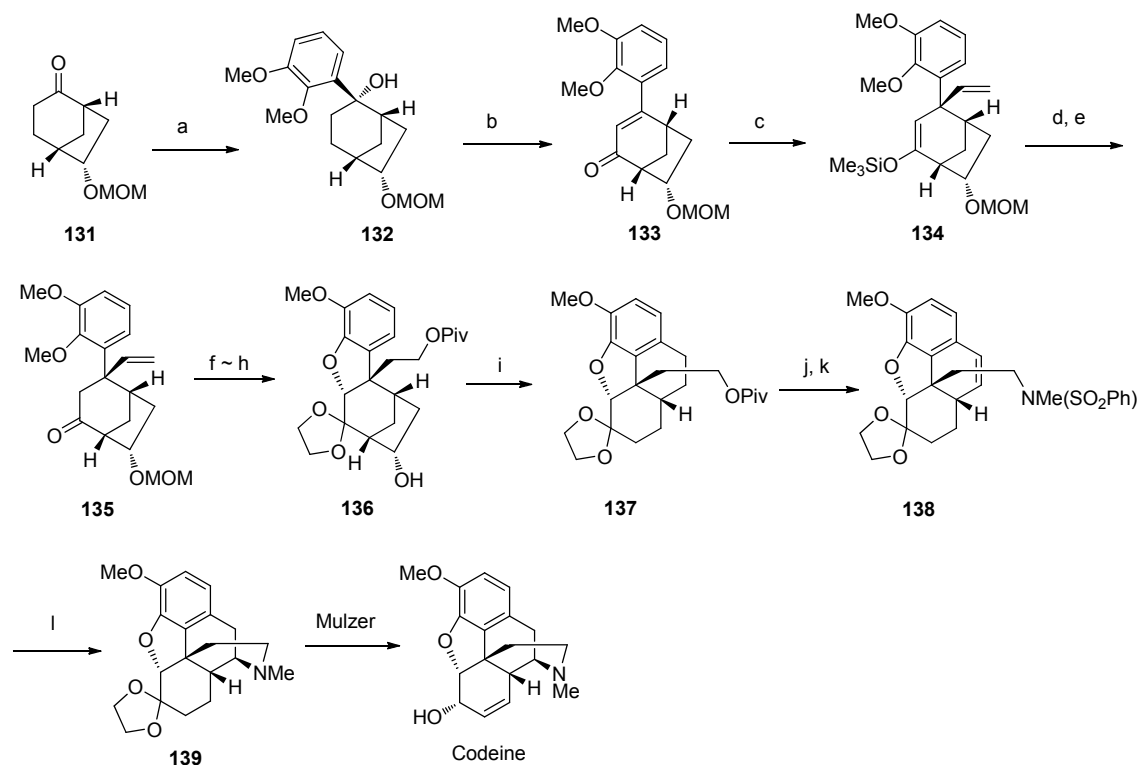
### 1.15 Ogasawara 研究组的合成方法

2000 年, Ogasawara 研究组<sup>[35]</sup>从化合物 **124** 出发通过自由基环化反应构筑了含芳环季碳手性中心, 随后经还原切断内酯、选择性保护伯醇和仲醇消除成双键得到化合物 **125**。化合物 **125** 在 Sakurai 条件下与烯丙基三甲基硅反应生成化合物 **126**。羰基乙二醇保护和氧化切断端烯成醛, 之后发生傅克反应构建吗啡骨架 B 环, 得到化合物 **128**。经还原去保护, Mitsunobu 条件下伯醇转化为化合物 **129**, 利用 Parker 路线中自由基环化合成吗啡桥环 D 环。整个路线从化合物 **124** 到 Gates 中间体共用 23 步, 总收率 0.8% (Scheme 15)。

Ogasawara 等<sup>[36]</sup>于 2001 年报道了其另一条合成吗啡的路线。该路线利用光学纯化合物 **131** 与醚锂试剂反应再经 PCC 氧化得到不饱和烯酮 **132**, 随后与乙稀基格式试剂发生 1, 4-加成、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)溴代、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中加热得到二氧苯并咪唑化合物, 用乙二醇保护羰基、硼氢化氧化、Piv 保护得到串联环化反应前体 **136**。化合物 **136** 在酸性条件下发生氧鎓离子促进的关键步骤逆 Aldol 反应构建吗啡环。还原除去保护基、Mitsunobu 反应、锂氧条件下环化得到化合物 **139**, 之后利用 Mulzer 的路线合成吗啡(Scheme 16)。



图式 15 Ogasawara 研究组的合成方法  
Scheme 15 Synthesis by Ogasawara's group



Reagents and conditions: (a) veratrole lithium; (b) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 81% two steps; (c)  $\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$ ,  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , HMPA, THF, 75%; (d) NBS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99%; (e) DMF,  $\Delta$ , 82%; (f)  $(\text{CH}_2\text{OSiMe}_3)_2$ ,  $\text{Me}_3\text{SiOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 71%; (g)  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ , then 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , NaOH, 72%; (h) PivCl, Py, 87%; (i) TsOH,  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ , PhH,  $\Delta$ , 85%; (j)  $\text{LiAlH}_4$ , 100%; (k)  $\text{PhSO}_2\text{NHMe}$ , ADDP,  $\text{Bu}_3\text{P}$ , THF, 78%; (l) Li,  $\text{NH}_3$ , *t*-BuOH, THF, 70%.

图式 16 Ogasawara 研究组的合成方法  
Scheme 16 Synthesis by Ogasawara's group

### 1.16 Taber 研究组的合成方法

2002 年, Taber 等<sup>[37]</sup>发表了啡的合成路线, 该路线中的消旋化合物酮 **140** 与 (*S,S*)-二苯基乙二醇反应得到非对映异构体 **142** 和 **143**, 这两种化合物可通过柱色谱分离开。化合物 **143** 通过苯位的亲核取代反应和缩酮水解得到化合物 **144**。随后经立体选择性的还原羰基、Mitsunobu 反应反转构型、还原叠氮化得到化合物 **146**, 引入烷基化得到关键中间体 **147**。经臭氧切断反应、碱性条件下发生分子内的烷基化和 Robinson 环化得到不饱和酮 **148**, 一举构建了吗啡骨架的 ABCD 环。后经还原和  $\text{BBr}_3$  脱除甲基生成二氢吗啡环产物 **149**。继而通过一系列转换得到啡(Scheme 17)。

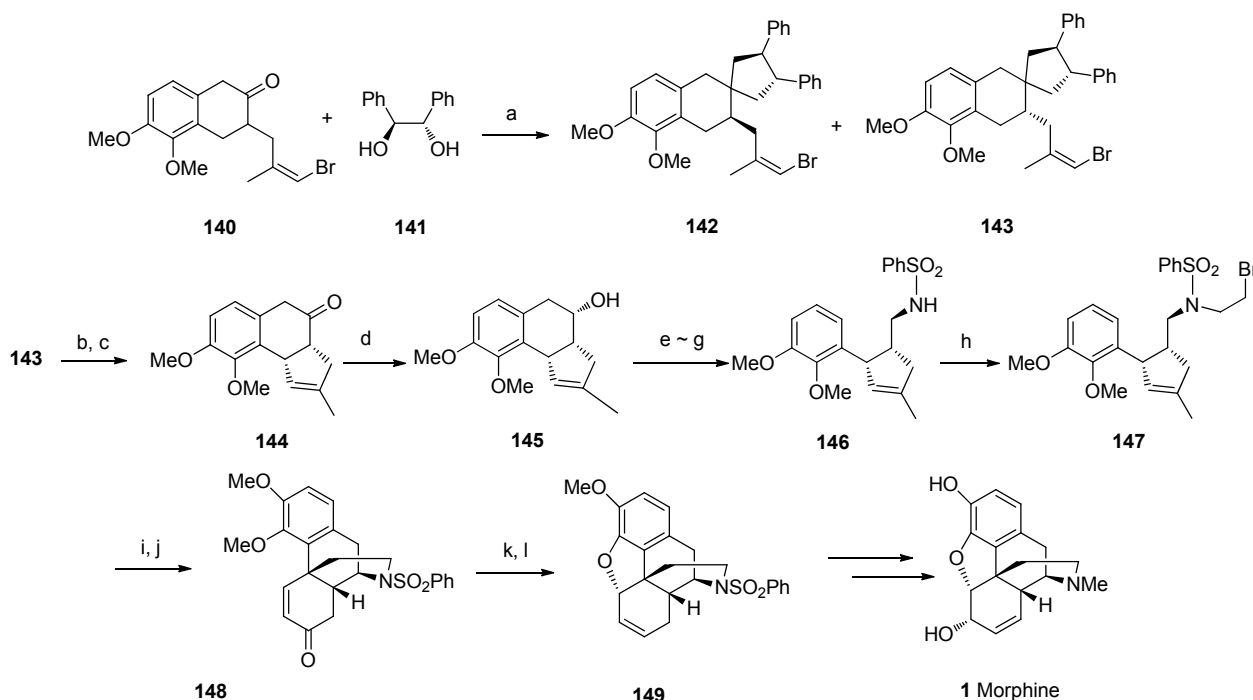
### 1.17 Trost 研究组的合成方法

2002 年, Trost 研究小组<sup>[38,39]</sup>报道了以钯催化的不对称烯丙基烷基化反应和 Heck 反应作为关键步骤不对称合成啡[(*-*)-Codeine]的方法, 方法简单, 有效。合成路线中首先通过一步钯催化的不对称烯丙基烷基化反应高效立体专一地合成了芳基醚化合物 **153**, 化合物 **153** 在醛基被保护后, 酯基还原成伯醇, 经 Mitsunobu 反应生成氨基, 脱保护释放醛基成化合物 **154**。化合物 **154** 在经第一次 Heck 反应后成功构建了 ACE 三环得到

化合物 **155**, 化合物 **155** 经 Corey-Fucos 烯化反应后生成烯基溴化合物 **156**。随后化合物 **156** 通过第二次 Heck 反应构筑了 B 环得到苯并二氢吗啡的骨架 **157**, 之后经一些简单氧化还原反应得到化合物 **160**, 化合物 **160** 经一步氢胺化反应构筑 D 环得到目标分子啡。该路线简洁高效仅用了 15 步, 总收率 6.8% (Scheme 18)。

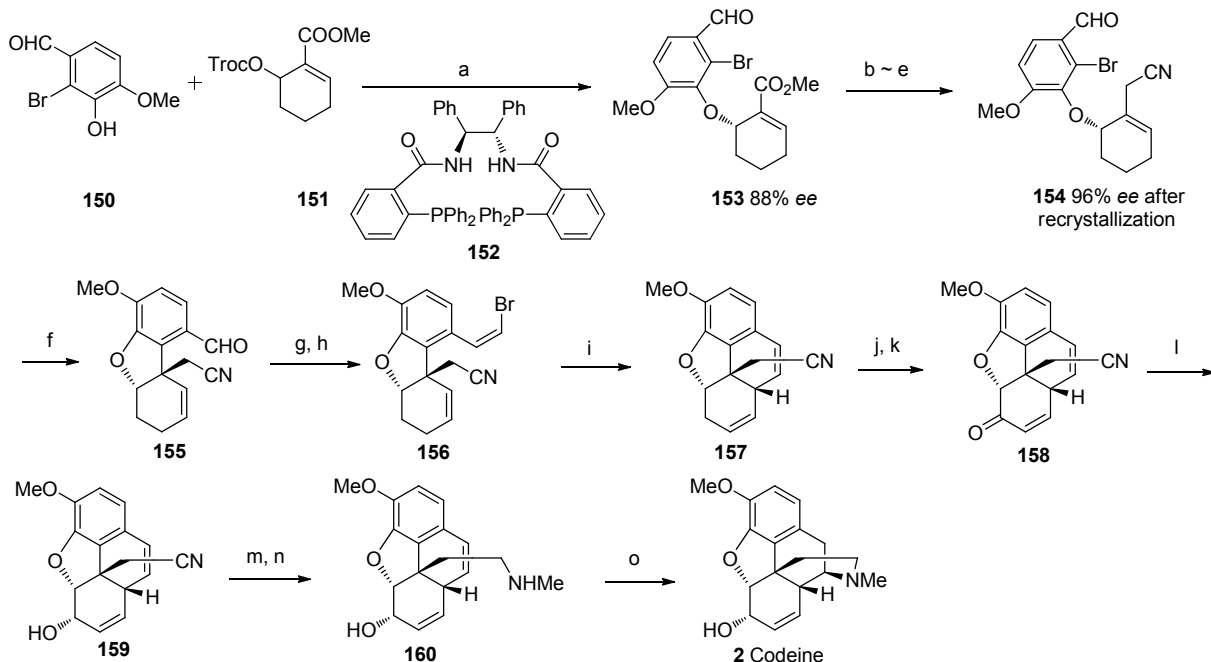
### 1.18 Fukuyama 研究组的合成方法

2006 年, Fukuyama 课题小组<sup>[40]</sup>同样利用分子内的 Heck 反应作为合成啡和啡的关键步骤。该路线先由碘代化合物 **162** 和环氧化合物 **163** 发生一步 Tsuji-Trost 反应形成醚键, 随后用 Mitsunobu 反应翻转仲醇的构型, 醇在与对硝基苯甲酸反应, 脱 TBS 保护, 伯醇转化为脍化合物 **167**。化合物 **167** 还原脱去苯酯保护、TBS 保护, 还原氨基再用氯甲酸甲酯保护氨基得关键步骤 Heck 反应的前体 **168**。化合物 **168** 经 Heck 反应一步成功高效地构筑了二氢吗啡环和含芳环的季碳手性中心, TBS 保护基脱除后得到单一构型的化合物 **169**, 随后化合物 **169** 经过一步 Mannich 反应构筑 B, C 两环完成了啡所有环系的建立, 之后经几步官能团的转化和修饰最终共用 25 步, 6.7% 的总收率完成了消旋啡 (*rac*-Morphine) 的全合成 (Scheme 19)。



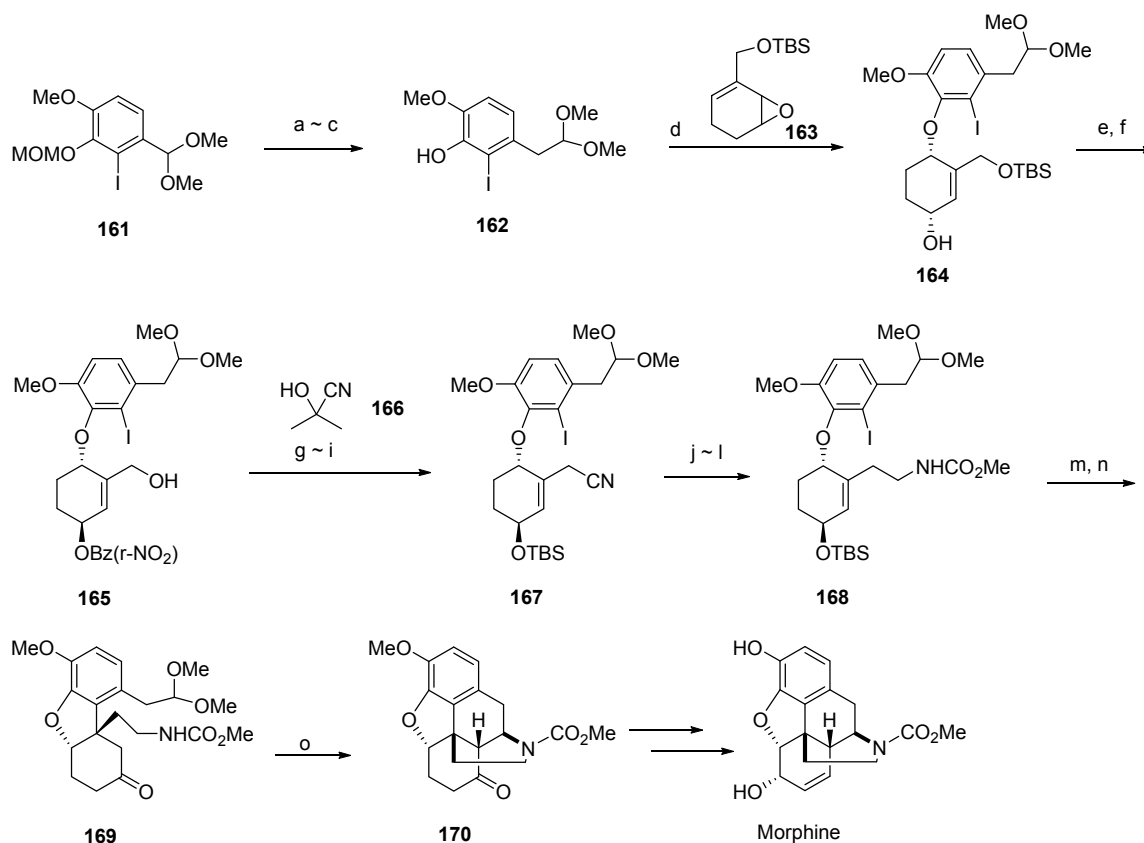
Reagents and conditions: (a) *p*-TSA, HC(OEt)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86%; (b) KHMDS, Et<sub>2</sub>O, 77%; (c) AcOH, H<sub>2</sub>O, reflux, 80%; (d) *L*-selectride, THF, 0 °C, 97%; (e) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, DEAD, Ph<sub>3</sub>P, THF; (f) LAH/EtOH, Et<sub>2</sub>O; (g) PhSO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80% three steps; (h) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, 1 mol/L NaOH, TBAB, toluene, reflux, 85%; (i) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, 85%; (j) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAB, toluene, reflux, 92%; (k) NaBH<sub>4</sub>, 92%; (l) BBr<sub>3</sub>, 70%.

图式 17 Taber 研究组的合成方法  
Scheme 17 Synthesis by Taber's group



Reagents and conditions: (a) [(*η*<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)PdCl]<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, **152**, 72%; (b) TsOH, CH(OMe)<sub>3</sub>, MeOH; (c) DIBALH, toluene; (d) acetonecyanohydrin, Ph<sub>3</sub>P, DIAD, Et<sub>2</sub>O; (e) TsOH, aq. THF, 65% four steps; (f) Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppp, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluene, 107 °C, 91%; (g) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (h) *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, toluene, 80%; (i) Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppp, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, toluene, 65%; (j) SeO<sub>2</sub>, 1,4-dioxane, 75 °C; (k) DMP, 58%; (l) DIBALH, THF/Et<sub>2</sub>O, 99%; (m) DIBALH, THF/Et<sub>2</sub>O; (n) NH<sub>4</sub>Br, MeNH<sub>2</sub>, MeOH, then NaBH<sub>4</sub>, 100%; (o) LDA, Tungsten bulb, THF, 57%.

图式 18 Trost 研究组的合成方法  
Scheme 18 Synthesis by Trost's group



Reagents and conditions: (a) AcOH, aq. THF; (b) MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl, NaHMDS, THF; (c) HCl, MeOH, 81% three steps; (d) **163**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, P(2-furyl)<sub>3</sub>, MeCN, 91%; (e) p-nitrobenzoic acid, PPh<sub>3</sub>, DEAD; (f) CSA, MeOH, 85% two steps; (g) **166**, PPh<sub>3</sub>, DEAD, toluene; (h) LiBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O-MeOH; (i) TBSCl, imidazole, DMF, 91% three steps; (j) DIBAL, DCM, -78.°C; (k) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (l) Cl<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 94% three steps; (m) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, P(o-tolyl)<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN; (n) TBAF, 87%; (o) HCl, MeOH, reflux, 94%.

图式 19 Fukuyama 研究组的合成方法  
Scheme 19 Synthesis by Fukuyama's group

### 1.19 Hudlicky 研究组的合成方法

2007 年, Hudlicky 研究小组<sup>[41]</sup>利用手性源化合物 **172** 作为反应原料, 通过 Mitsunobu 反应和 Heck 反应作为合成的关键步骤构建二氢喹啉以及含芳环季碳手性中心得到关键中间体 **178**, 而后再经过第二次的 Heck 反应成功构建 B 环得到化合物 **180**, 最后在醋酸汞的作用下关上 D 环. 该路线共用 15 步, 0.23% 的总收率完成了对映可待因(*ent*-Codeine)的全合成(Scheme 20).

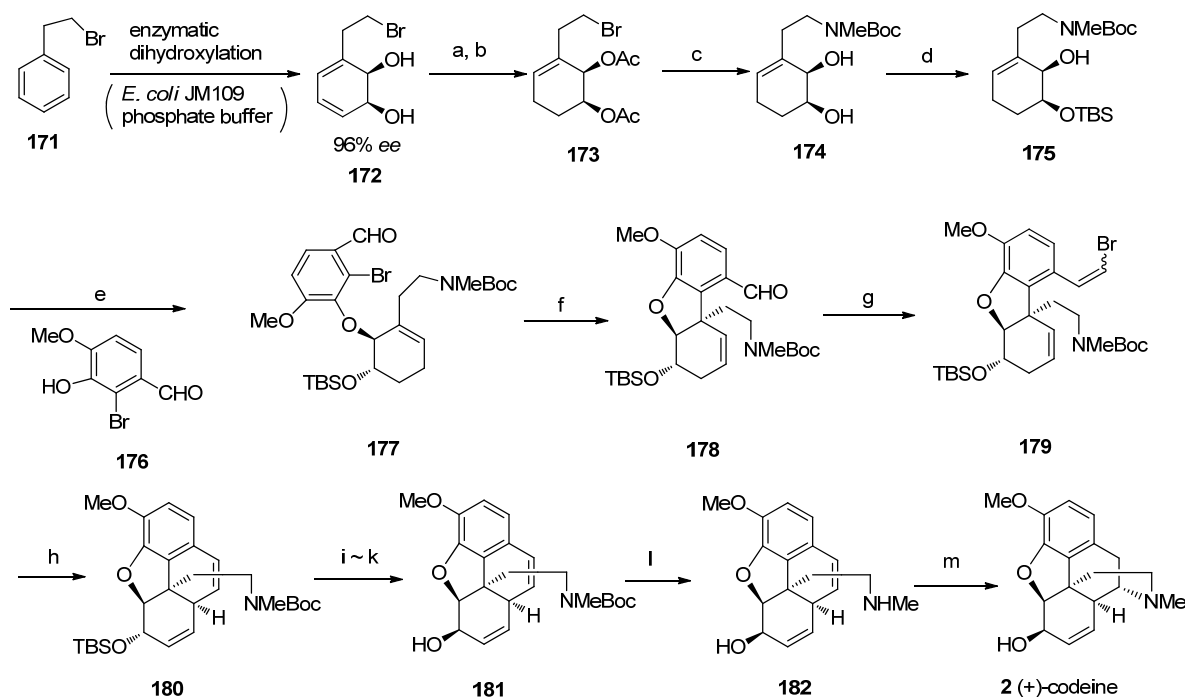
### 1.20 Chida 研究组的合成方法

2008 年, Chida 课题小组<sup>[42]</sup>报道了以一系列 Claisen 重排反应作为关键步骤的合成二氢可待因(Dihydrocodeine)的方法. 通过合成烯基三氟磺酸酯化合物 **189** 和硼酸化合物 **190** 发生 Suzuki 反应得到偶联产物, 并在二氯二氧基苯醌(DDQ)的作用下去除对甲氧基苄基(PMP)保护基得到化合物 **192**, 接着脱叔丁基二甲基硅基(TBS)的化合物 **193** 发生连续两次 Claisen 重排反应构筑了含芳基季碳并得到化合物 **194**, 化合物 **194** 经

*m*-CPBA 制备环氧后环氧开环构建二氢喹啉环, 而后还原酯基成醛发生傅克反应构筑 B 环, 再经 Birch 还原条件下构筑 D 环. 合成路线共用 24 步, 3.8% 的总收率完成了对映二氢可待因(*rac*-Dihydroisocodeine) (Scheme 21).

### 1.21 Guillou 研究组的合成方法

同年, Guillou 课题小组<sup>[43]</sup>利用内酯开环的 Michael 加成反应和 Eschenmoser-Claisen 重排反应作为关键步骤完成了可待因的全合成. 该合成路线首先通过一步酯化得到化合物 **201**, 化合物 **201** 经 Heck 反应形成内酯化合物 **202**, 化合物 **202** 再经氧化脱除双键形成  $\alpha,\beta$  不饱和酮化合物 **203**, 随后经过胺解, 还原酰胺得到化合物 **205**. 化合物 **205** 经一步 Eschenmoser-Claisen 重排反应建立了正确立体构型的 C(14). 接下来还原酰胺, 傅克反应构建 C 环, 再通过几步官能团转化经 Birch 还原条件下构筑 D 环, 最后以 17 步, 0.64% 的总收率完成了可待因的全合成(Scheme 22).



Reagents and conditions: (a)  $\text{KO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{K}$ ,  $\text{AcOH}/\text{MeOH}$ ; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 47%; (c)  $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{THF}$ , then  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 50%; (d)  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{imidazole}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (e) **176**,  $\text{Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{DIAD}$ ,  $\text{THF}$ , 55%; (f)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{dppf}$ ,  $\text{toluene}$ , 82%; (g)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}_2$ ,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{THF}$ , 49%; (h)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{dppp}$ ,  $\text{toluene}$ , 44%; (i)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ ; (j)  $\text{IBX}$ ,  $\text{DMF}$ ; (k)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , 72%; (l)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 88%; (m)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{THF}$ , then  $\text{LiAlH}_4$ , 18%.

图式 20 Hudlicky 研究组的合成方法

Scheme 20 Synthesis by Hudlicky's group

### 1.22 Stork 研究组的合成方法

2009 年 Stork 课题小组<sup>[44]</sup>以苯并咪喃的 DA 环化反应作为关键步骤一步构建了吗啡的 B 环和 C 环, 最终完成了吗啡的消旋合成. 合成路线从化合物 **208** 经多步反应得到化合物 **209**. 化合物 **209** 和端醛化合物在 Schwartz 试剂的作用下反应得到仲醇化合物, 再经三乙基硅醚(TES)保护得到 DA 反应前体化合物 **211**. 化合物 **211** 经过分子内的 DA 反应得到环化产物 **212 $\alpha$**  和 **212 $\beta$** , 其中 **212 $\alpha$**  为主要产物. 化合物 **212 $\alpha$**  和 **212 $\beta$**  经超氢(三乙基硼氢化锂)还原, Dess-Martin (DMP)氧化成醛进行 Wittig 反应得烯醇醚, 脱 TES 保护基, DMP 氧化成酮化合物 **213**, 化合物 **213** 被还原成醇化合物并和甲基磺酰氯反应生成甲基磺酸酯, 然后还原胺化成甲胺化合物 **215**. 最后 D 环的构筑由化合物 **215** 经过一步  $\text{S}_{\text{N}}2$  的取代反应得到, 之后再经一系列官能团转化得到可待因. 该路线历经 22 步, 以 2.0% 的总收率完成了消旋可待因 (*rac*-Codeine) 的全合成(Scheme 23).

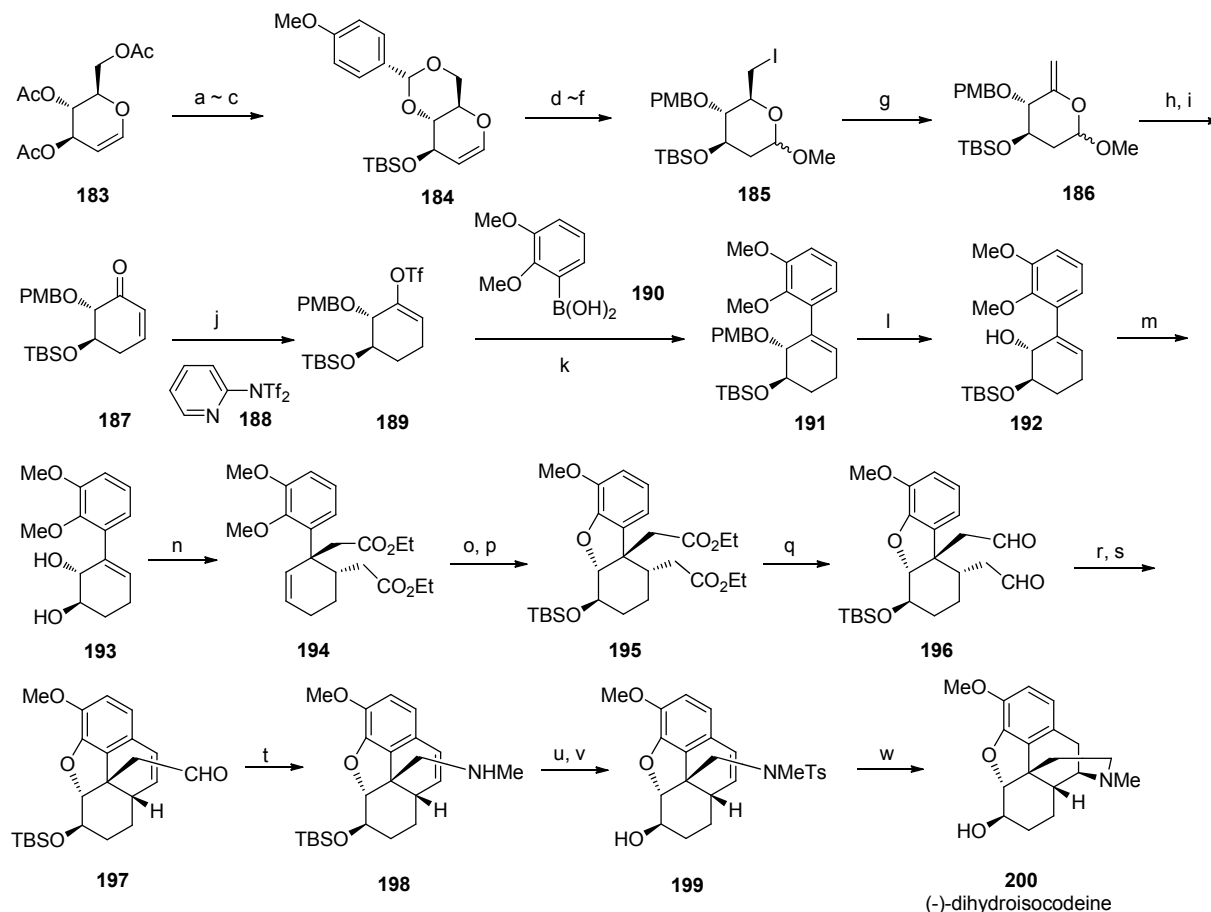
### 1.23 Magnus 研究组的合成方法

2009 年, Magnus 课题小组<sup>[45]</sup>以苯酚烷基化反应为关键步骤完成了可待因的消旋全合成. 该路线从芳基溴化合物 **217** 和硼酸化合物 **218** 出发经过一步 Suzuki 偶联

反应得到化合物 **219**, 化合物 **219** 转化为溴代乙缩醛化合物 **220**. 化合物 **220** 和  $\text{CsF}$  反应生成化合物 **221** 构筑了含芳环的手性季碳. 化合物 **221** 经 Henry 反应脱水 and 随后的 Michael 加成反应一步构建了吗啡的 ABC 三环得到化合物 **222**. 化合物 **222** 经还原硝基烯得到化合物 **223**. 化合物 **223** 经  $\text{LiAlH}_4$  还原成醇化合物 **224**, 化合物 **224** 在酸性条件下还原胺化关上 D 环, 与此同时二氢咪喃环经酚羟基进攻烯丙基正离子关环得到, 之后脱水得到双键化合物 **225**, 此时吗啡的五环体系已经全部建立. 接下来氮上受酰基保护得化合物 **226** 到目标分子可待因的转化过程皆与 Taber 等<sup>[37]</sup>在 2002 年发表的吗啡全合成路线相同. Magnus 课题小组的可待因消旋合成总收率为 20.1%, 总共用 13 步(Scheme 24).

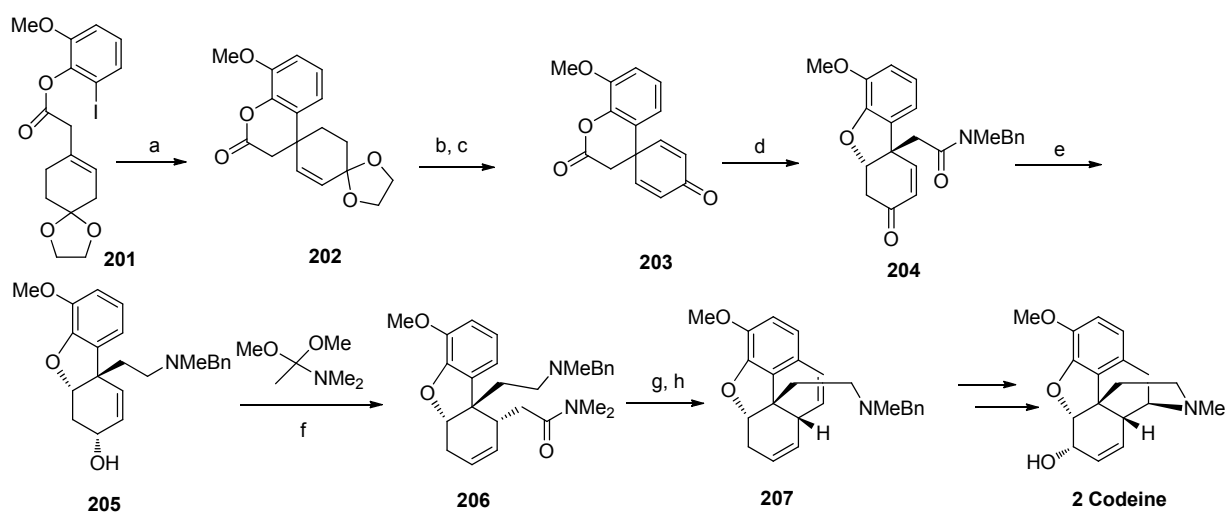
### 1.24 Metz 研究组的合成方法

2011 年, Metz 课题组<sup>[46]</sup>利用 1,3-偶极环加成作为关键步骤完成了可待因的消旋全合成. 该合成从商品化原料异香兰素出发, 通过酚羟基导向的苯环溴代, 甲基化作用和 Wittig 反应合成化合物 **228**. 化合物 **228** 经一步 Suzuki 偶联生成化合物 **230**, 化合物 **230** 通过三氟醋酸碘苯氧化苯酚随后脱去缩醛保护得到化合物 **231**, 化合物 **231** 和硝酮进行 1,3 偶极环加成反应, 之后经



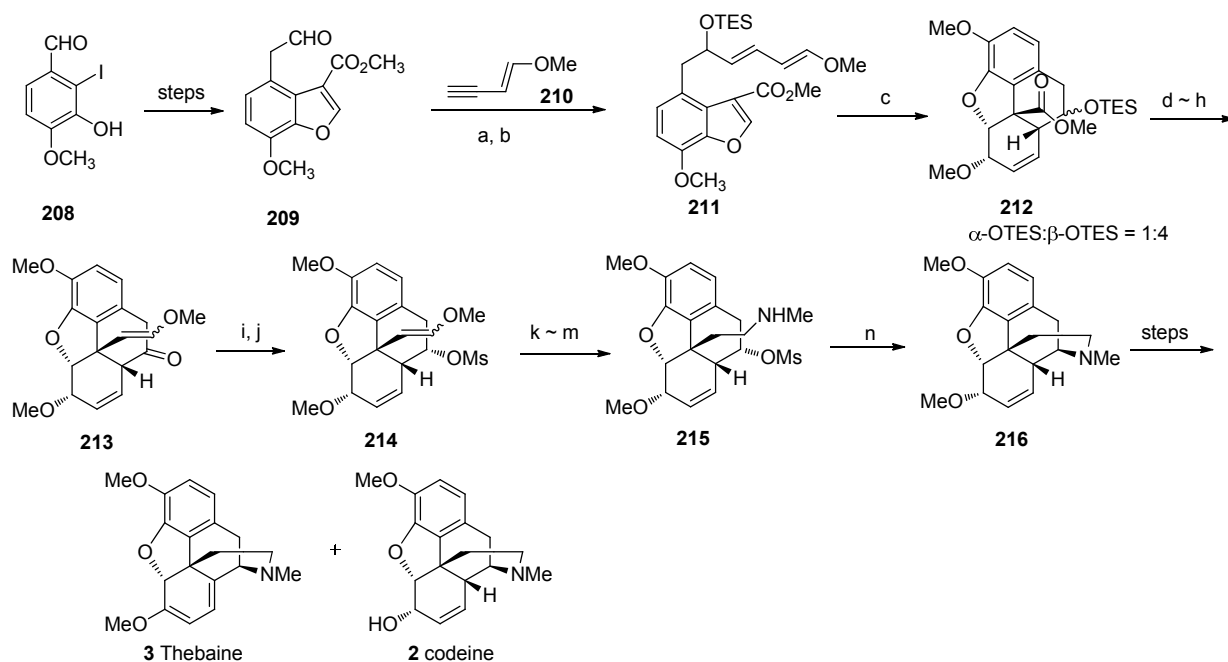
Reagents and conditions: (a) NaOMe, MeOH; (b) *p*-anisaldehyde, PPTS, DMF, 45% three steps; (c) TBSCl, imidazole, DMF, 45% three steps; (d) DIBAL, toluene; (e)  $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{HBr}$ , NaBr, MeOH/DME; (f)  $\text{I}_2$ , imidazole,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, 69% three steps; (g) *t*-BuOK, THF, 87%; (h)  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  (20 mol%), acetone/acetate buffer; (i) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 91% two steps; (j) *L*-Selectride, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then **188**, 89%; (k) **190**,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ /dioxane, quant.; (l) DDQ, aq.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 83%; (m) TBAF, THF, quant; (n) 2-nitrophenol,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$ ,  $140^\circ\text{C}$ , in a sealed tube; (o) *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (p) TBSCl, imidazole, DMF, 73%; (q) DIBAL-H (2 equiv.), toluene,  $-78^\circ\text{C}$ ; (r) Montmorillonite K-10,  $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2$ , r.t.; (s) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 75% three steps; (t)  $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{MeNH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{MS}_3\text{A}$ , THF, then  $\text{LiBH}_4$ ; (u) TBSCl, DMAP, pyridine; (v) TBAF, THF, 86% three steps; (w) Li, *t*-BuOH, liq.  $\text{NH}_3$ , THF, 92%.

图式 21 Chida 研究组的合成方法  
Scheme 21 Synthesis by Chida's group



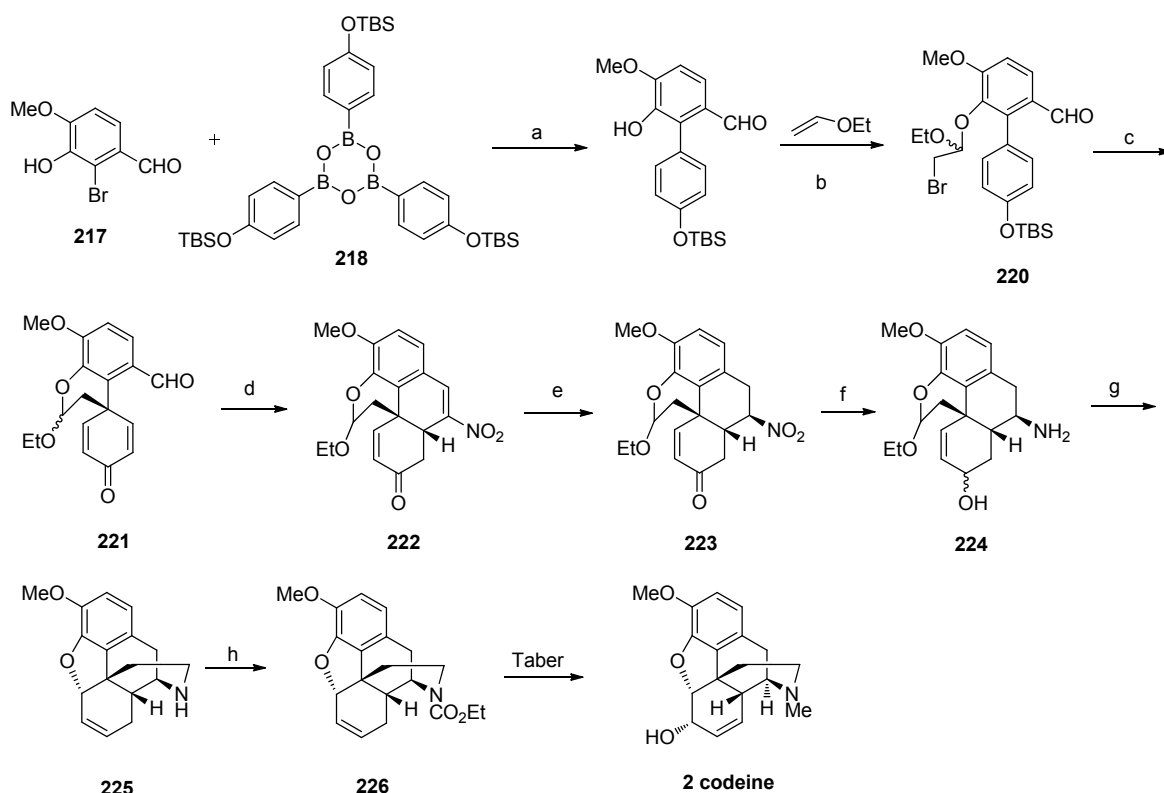
Reagents and conditions: (a)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF,  $140^\circ\text{C}$ , 67%; (b)  $\text{Ph}_3\text{CBF}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c)  $(\text{PhSeO})_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{PhCl}$ , 60%; (d)  $\text{NHMeBn}$ , THF; (e)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 77% two steps; (f) decaline,  $215^\circ\text{C}$ , 49%; (g)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{PhSiH}_3$ ; (h) *p*-TSA, toluene, 40%.

图式 22 Guillou 研究组的合成方法  
Scheme 22 Synthesis by Guillou's group



Reagents and conditions: (a) **210**, ZrCp<sub>2</sub>(H)Cl, AgOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) TESCl, imidazole, 95%; (c) Decalin, Et<sub>3</sub>N, 240 °C, 69%; (d) super-hydride, THF; (e) Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>Cl, KHMDS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF; (g) TBAF, THF; (h) Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 51% five steps; (i) *L*-Selectride, THF; (j) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 34% two steps; (k) aq. HCl, THF; (l) MeNH<sub>2</sub>·HCl, Et<sub>3</sub>N, Ti(*O*-i-Pr)<sub>4</sub>, MeOH; (m) NaBH<sub>4</sub>, 80% three steps; (n) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, benzene, 73%.

图式 23 Stork 研究组的合成方法  
Scheme 23 Synthesis by Stork's group



Reagents and conditions: (a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PCy<sub>3</sub>, BHT, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aq. dioxane, 80 °C, 99%; (b) Ethyl vinyl ether, Br<sub>2</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%; (c) CsF, DMF, 130 °C, 96%; (d) MeNO<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, reflux, 97%; (e) NaCNBH<sub>3</sub>, AcOH, THF, 88%; (f) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 72%; (g) 1 mol/L HCl, NaCNBH<sub>3</sub>, dioxane, 66%; (h) ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%.

图式 24 Magnus 研究组的合成方法  
Scheme 24 Synthesis by Magnus's group

*L*-selectride 还原成羟基, 羟基由 TBS 保护得到化合物 **232**, 化合物 **232** 经三氯化硼诱导的烯丙基重排, 随后溶剂二氯甲烷中的氯代反应和羟基取代反应得到化合物 **233**, 化合物 **233** 通过 Eschenmoser-Claisen 重排反应构建了含芳环的手性季碳得到化合物 **234**, 化合物 **234** 经还原成伯醇, 随后 Ts 保护成化合物 **235**. 化合物 **235** 在 Raney 镍的作用下自发地发生了分子内的烷基化反应得到桥环化合物 **236**. 化合物 **236** 在脱除 TBS 后, 三溴化硼的作用下醚键断裂, 新生的酚羟基进攻烯丙位构筑了二氢咪喃环, 随后再甲基化得到化合物 **237**. 化合物 **237** 最后经烯丙基迁移和 DMP 氧化得到可待因酮, 可待因酮通过硼氢化钠还原羰基得到目标分子可待因(Scheme 25).

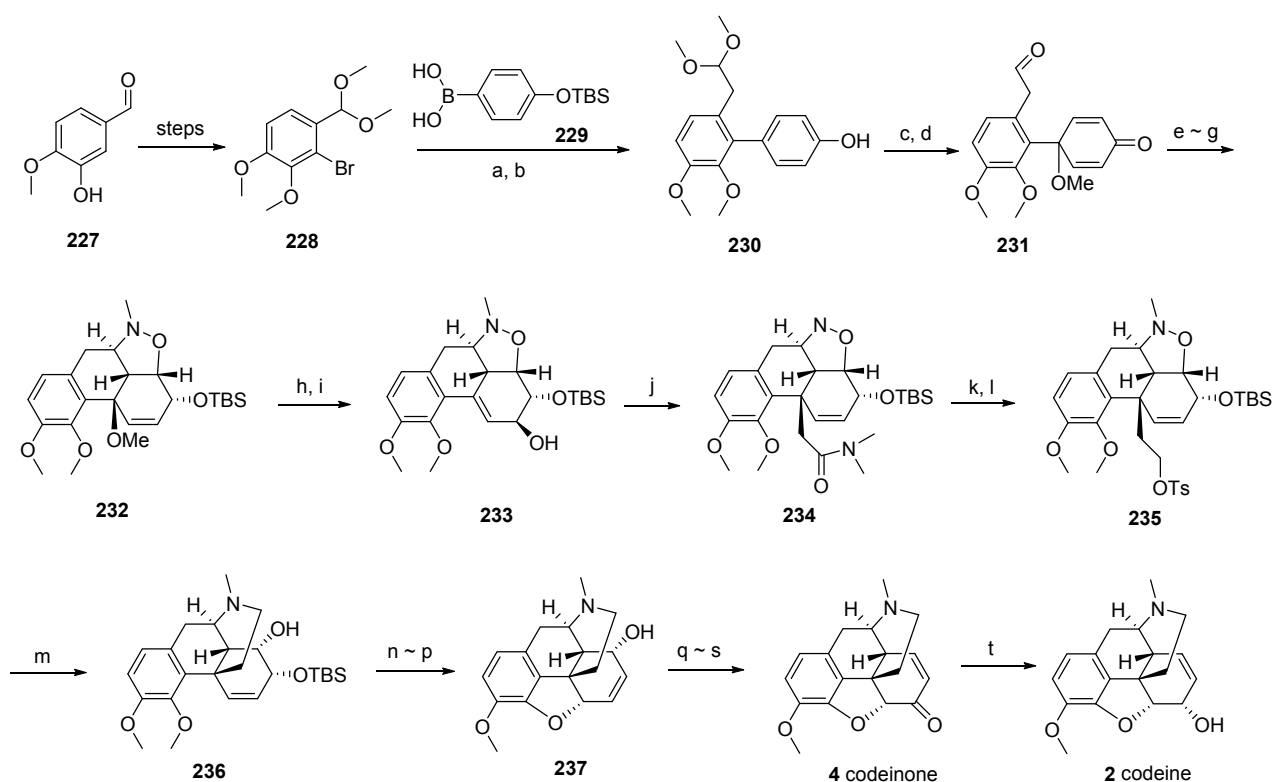
### 1.25 樊春安研究组的合成方法

2013 年樊春安课题组<sup>[47]</sup>设计了串联醇解/氧杂 Michael 加成反应和 SmI<sub>2</sub> 促进的自由基还原偶联/去硫化反应为关键步骤的合成路线合成了 Hudlicky 路线的

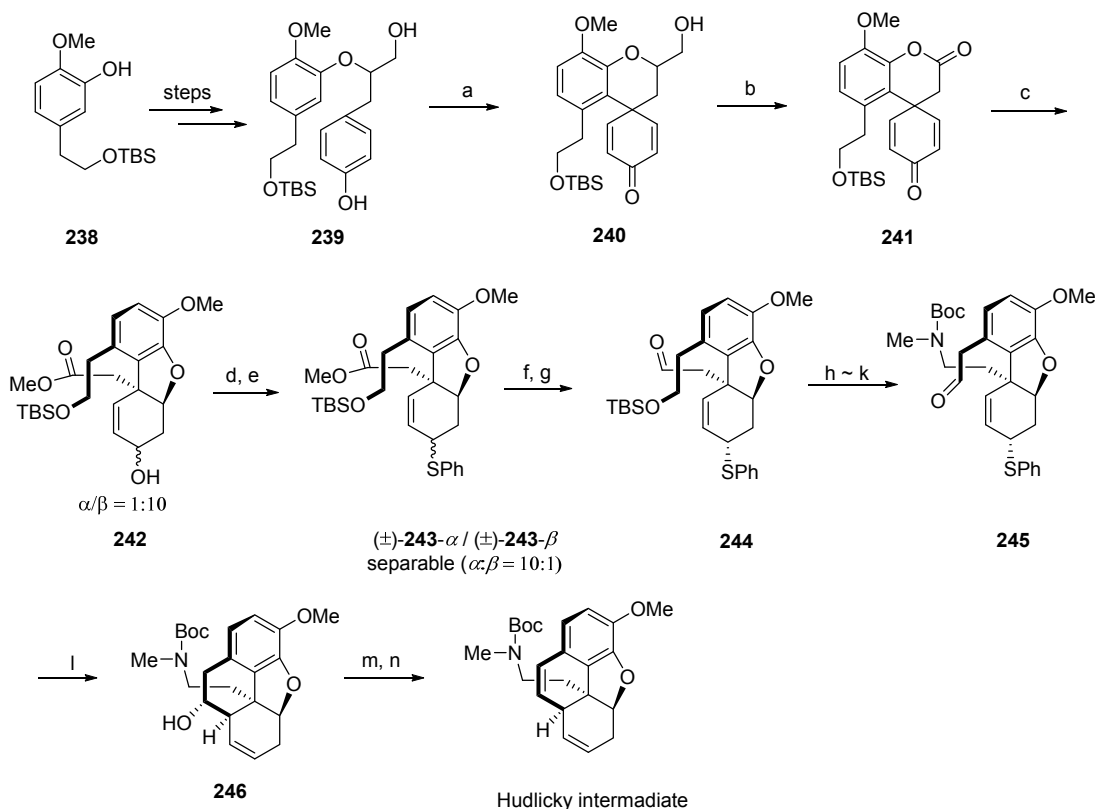
前体, 完成了吗啡的形式全合成. 该路线合成化合物 **239** 后经醋酸碘苯的氧化偶联得到化合物 **240**, 化合物 **240** 在氯铬酸吡啶(PCC)的氧化作用后得到内酯化合物 **241**, 内酯化合物 **241** 经一步串联醇解/氧杂 Michael 加成反应成功构建了吗啡的三环骨架, 随后经一步非立体选择性的还原后得到化合物 **242**, 化合物 **242** 经历苯硫酚的亲核取代反应后得到硫醚化合物 **243**, 硫醚化合物 **243** 经酯基的还原氧化得到化合物 **244**, 化合物 **244** 经还原胺化再上 Boc 保护基之后脱除 TBS 保护, DMP 氧化成醛得到化合物 **245**, 化合物 **245** 在经关键步骤 SmI<sub>2</sub> 促进的自由基还原偶联/去硫化反应后成功构建了吗啡的四环骨架 **246**. 化合物 **246** 在之后的官能团转化和修饰后得到 Hudlicky 路线的前体化合物, 完成了吗啡的形式全合成(Scheme 26).

### 1.26 Fukuyama 研究组的合成方法

2014 年 Fukuyama 课题组<sup>[48]</sup>以钯催化分子内溴苯的芳基偶联反应和分子内迈克尔加成反应作为关键步



图式 25 Metz 研究组的合成方法  
Scheme 25 Synthesis by Metz's group



Reagents and conditions: (a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , 85%; (b) PCC, 3Å MS, benzene, reflux, 38%; (c) MeOH,  $\text{NaN}_3$ , then  $\text{NaBH}_4$ , 0 °C, 82%; (d)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 to 0 °C; (e)  $\text{PhSH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ , DMF, 0 °C to r.t., 91% two steps; (f) DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 to 0 °C; (g) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to r.t., 84% two steps; (h)  $\text{MeNH}_2$ , MeOH, then  $\text{NaBH}_4$ ; (i)  $(\text{BOC})_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF, 76% two steps; (j)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF; (k) DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76% two steps; (l)  $\text{Sml}_2$ , HMPA, THF, -40 °C to r.t., 68%; (m)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; (n) DBU, PhMe, reflux, 94% two steps.

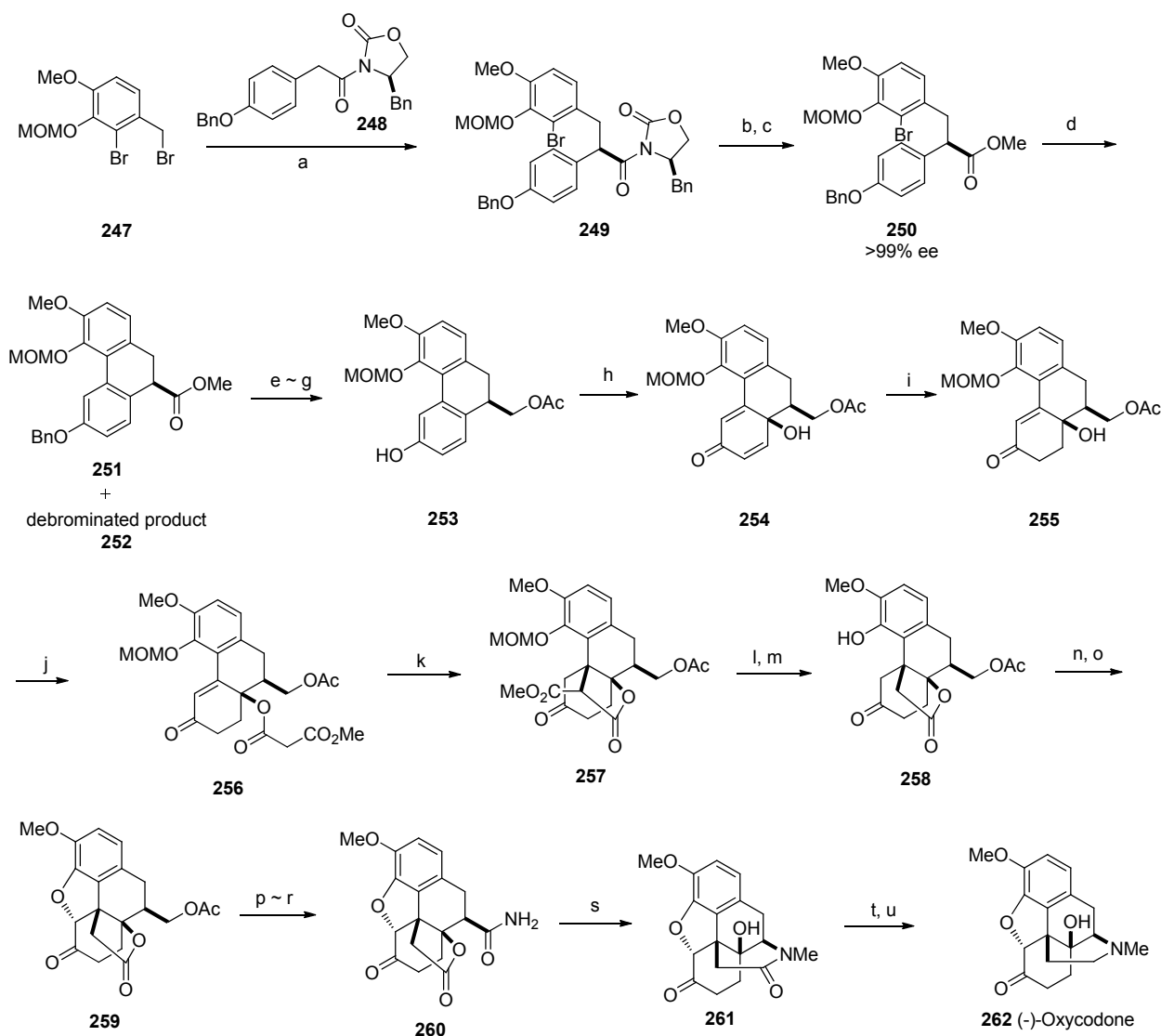
图式 26 樊春安研究组的合成方法

Scheme 26 Synthesis by Fan's group

骤合成了一个半合成类鸦片镇痛剂(一)-Oxycodone. 该合成路线利用化合物 247 和 248 在强碱的作用下制备化合物 249. 化合物 249 移去手性辅基后甲氧基化以高收率得到化合物 250. 化合物 250 经一步钯催化分子内溴苯的芳基偶联反应得到化合物 251 和少量二溴代的产物 252. 化合物 251 经还原、醋酸酯保护、脱出苯基得到化合物 253. 化合物 253 在醋酸碘苯氧化去芳化的作用下得到化合物 254. 化合物 254 经氢化反应和单酯单酰氯保护得到化合物 256. 化合物 256 在碳酸铯的作用下进行了分子内的迈克尔加成反应得到化合物 257. 化合物 257 脱酯和脱 MOM 保护基得到化合物 258. 化合物 258 在羰基  $\alpha$  位溴代后在碱性条件下环合构筑吗啡的二氢喹啉环结构得到化合物 259. 化合物 259 经脱保护缩合过程得到酰胺化合物 260. 酰胺化合物 260 经水解过程自发生成内酰胺化合物 261. 内酰胺化合物 261 经还原氧化等过程最终获得半合成类鸦片镇痛剂(一)-Oxycodone (Scheme 27).

### 1.27 Gaunt 研究组的合成方法

2014 年, Gaunt 研究小组<sup>[49]</sup>报道了以邻对位苯酚的氧化自由基偶联为策略立体专一性高效合成吗啡类生物碱衍生物的方法. 该方法以化合物 268 作为进行邻对位苯酚的氧化自由基偶联反应的前体, 在醋酸碘苯的作用下将化合物 268 氧化偶联生成一个中间体, 这个中间体并未进行纯化, 在 DBU 的作用下, 实现了去对称化的区域选择性 Michael 加成反应, 以一锅法 48% 的收率得到化合物 269. 随后化合物 269 经 Picnic 氧化成酸, Curtius 重排得到 Boc-保护的胺化合物 270. 之后脱除硅保护基, DBU 作用下甲磺酸酯脱双键得到烯醇醚化合物 271. 化合物 271 经 Luche 还原成醇, 在微波的酸性条件下烯醇醚键水解, 酚羟基进攻烯丙位的正离子构筑了二氢喹啉环, 与此同时 Boc-脱除的胺与醛形成亚胺, 亚胺还原胺化再经保护得到吗啡类生物碱衍生物 272. 本路线立体选择性地以 4.3% 的收率历经 18 步得到吗啡类生物碱衍生物 272 完成了吗啡的形式全合成(Scheme 28).



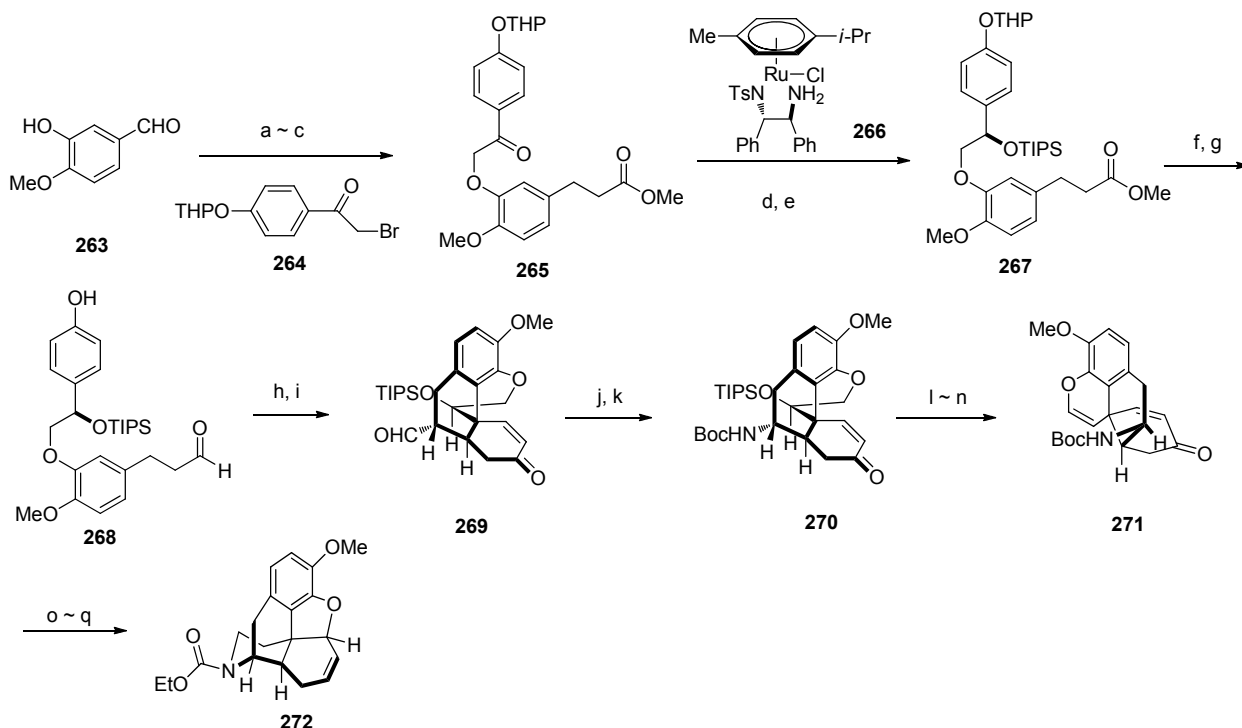
Reagents and conditions: (a) **248**, NaHMDS, THF, -78 to 0 °C, 88% (*dr* > 40:1); (b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq., LiOH aq., THF-H<sub>2</sub>O, 0 °C; (c) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 94% two steps; (d) Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 mol%), Ph<sub>3</sub>P (45 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 equiv.), PivOH (30 mol%), 1,4-dioxane, 100 °C, 98%, **14:15** = 13:1; (e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C; (f) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, r.t.; (g) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, r.t., 89% three steps; (h) PhI(OAc)<sub>2</sub>, HFIP-H<sub>2</sub>O, -20 °C, 69%; (i) H<sub>2</sub> (200 psi), RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, benzene, 50 °C, 86%; (j) Methyl 4-chloroacetoacetate, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to r.t.; (k) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 60 °C; (l) NaCl, H<sub>2</sub>O, DMSO, 120 °C; (m) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 80% four steps; (n) PyHBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOH, r.t.; (o) Et<sub>3</sub>N, Lil, MeCN, 60 °C, 60% two steps; (p) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, r.t., 71%; (q) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetone-H<sub>2</sub>O, 0 °C to r.t.; (r) DMTM, NH<sub>3</sub> aq, MeOH, r.t., 49% two steps; (s) PhI(OAc)<sub>2</sub>, MeCN-H<sub>2</sub>O, 40 °C, 78%; (t) BH<sub>3</sub>•THF, THF, reflux; MeOH, r.t.; AcOH, HCHO aq. NaBH(OAc)<sub>3</sub>; (u) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 46% two steps.

图式 27 Fukuyama 研究组的合成方法  
Scheme 27 Synthesis by Fukuyama's group

### 1.28 Hudlicky 研究组的合成方法

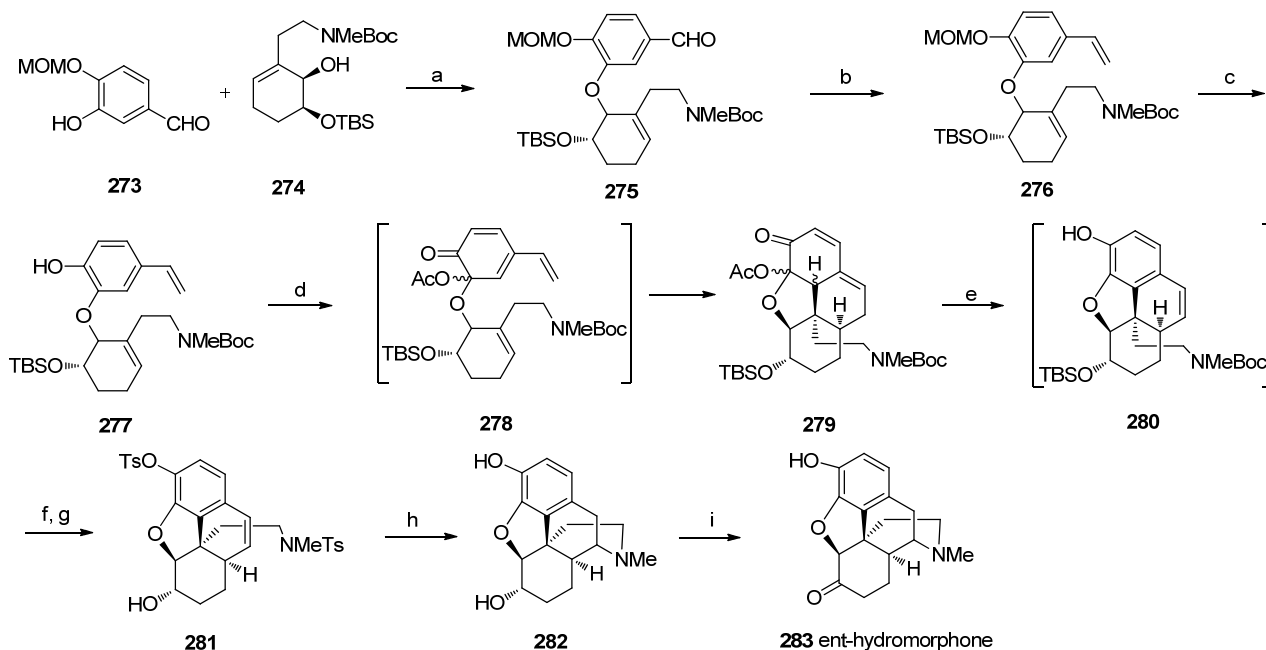
2014 年, Hudlicky 课题小组<sup>[50]</sup>报道了以氧化去芳化和分子内 DA 反应为关键步骤合成对映二氢吗啡酮 (*ent*-Hydromorphone) 的简短合成路线。路线首先利用 Mitsunobu 反应将化合物 **273** 和化合物 **274** 偶联形成化合物 **275**, 化合物 **275** 中的醛基进行一步 Wittig 反应转化为烯基官能团生成化合物 **276**, 化合物 **276** 在温和的条件下移除 MOM 保护基得到化合物 **277**, 化合物 **277** 通过关键步骤氧化去芳化和 DA 反应经去芳化的中间体

**278** 转化为化合物 **279**, 这样就成功构建了吗啡骨架中的 B 环。化合物 **279** 在三氟乙酸的作用下再次芳构化得到中间体化合物 **280**, 化合物 **280** 经 Ts 保护和 TBS 保护基脱出后得到胺化的前体化合物 **281**, 化合物 **281** 经 Birch 还原条件下胺化构筑 D 环得到化合物 **282**, 化合物 **282** 最后通过一步苯甲酮和叔丁醇钾的氧化得到对映二氢吗啡酮 (*ent*-Hydromorphone)。该合成路线用简短的 12 步就高效地合成了对映二氢吗啡酮 (*ent*-Hydromorphone) (Scheme 29)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{Ph}_3\text{PCHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH, r.t., DIBAL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (c) **264**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 89% three steps; (d) **266**,  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}/\text{DMF}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ; (e) TIPSOTf,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to r.t., 80% two steps; (f) DIBAL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (g) 3M HCl, THF, r.t., 94% two steps; (h)  $\text{Ph}(\text{OAc})_2$ , TFE,  $-40^\circ\text{C}$ ; (i) DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 48% two steps; (j)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 2-Methyl-2-butene,  $0^\circ\text{C}$  to r.t.; (k) DPPA,  $\text{NEt}_3$ ,  $t\text{BuOH}$ , 65 to  $85^\circ\text{C}$ , 53% two steps; (l) TBAF, THF, r.t.; (m) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (n) DBU, MeCN,  $85^\circ\text{C}$ , 72% three steps; (o)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $-78^\circ\text{C}$ ; (p) HCl, dioxane,  $80^\circ\text{C}$ ,  $\mu\text{W}$ ; (q)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{AcOH}/\text{DCE}$ , r.t., then  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , r.t., 35% four steps.

图式 28 Gaunt 研究组的合成方法  
Scheme 28 Synthesis by Gaunt's group



Reagents and conditions: (a) TMAD,  $\text{PBU}_3$ , 81% ~ 85%; (b)  $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ ,  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78$  to  $0^\circ\text{C}$ , then reflux, 82% ~ 88%; (c)  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 92%; (d)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , DCE, reflux, 50%; (e) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (f) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to r.t., 45% two steps; (g) TBAF, THF, r.t., 86%; (h) Li,  $t\text{-BuOH}$ ,  $\text{NH}_3(\text{liq})$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 93%; (i)  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{PhCOPh}$ ,  $\text{PhCH}_3/\text{DME}$ ,  $85^\circ\text{C}$ , 44%.

图式 29 Hudlicky 研究组的合成方法  
Scheme 29 Synthesis by Hudlicky's group

## 1.30 Opatz 研究组的合成方法

2014年, Opatz 课题组<sup>[51]</sup>是基于生源途径的启发来合成吗啡类生物碱的, 路线中利用 Noyori 不对称催化剂催化氢化反应实现了化合物 **286** 向化合物 **287** 的转化, 之后用 Grewe 环化反应作为合成的关键步骤从化合物 **290** 生成化合物 **291** 成功地构建了吗啡的 ABCD 四环骨架, 立体选择性地合成了二氢可待因[(-)-dihydrocodeine] (Scheme 30).

## 1.31 张洪彬研究组的合成方法

2015年, 本课题组<sup>[52]</sup>从商品化原料苯硼酸的衍生物出发, 首先一步 Suzuki 偶联反应合成化合物 **299**, 经分子内烷基化构建含芳基季碳中心化合物 **302**, 经选择性环氧化引入吗啡骨架 C 环官能团合成化合物 **305**, 继而串联环合反应构筑苯并二氢喹啉环得化合物 **306**, 利用 Pd 催化的分子内 C-H 烯基化反应构建吗啡 B 环, 确立了吗啡的基本骨架得化合物 **307**, 之后经一系列官能团化合成 **311**(Guillou 中间体), 共 14 步完成了天然产物可待因(±)-Codeine 的全合成(Scheme 31).

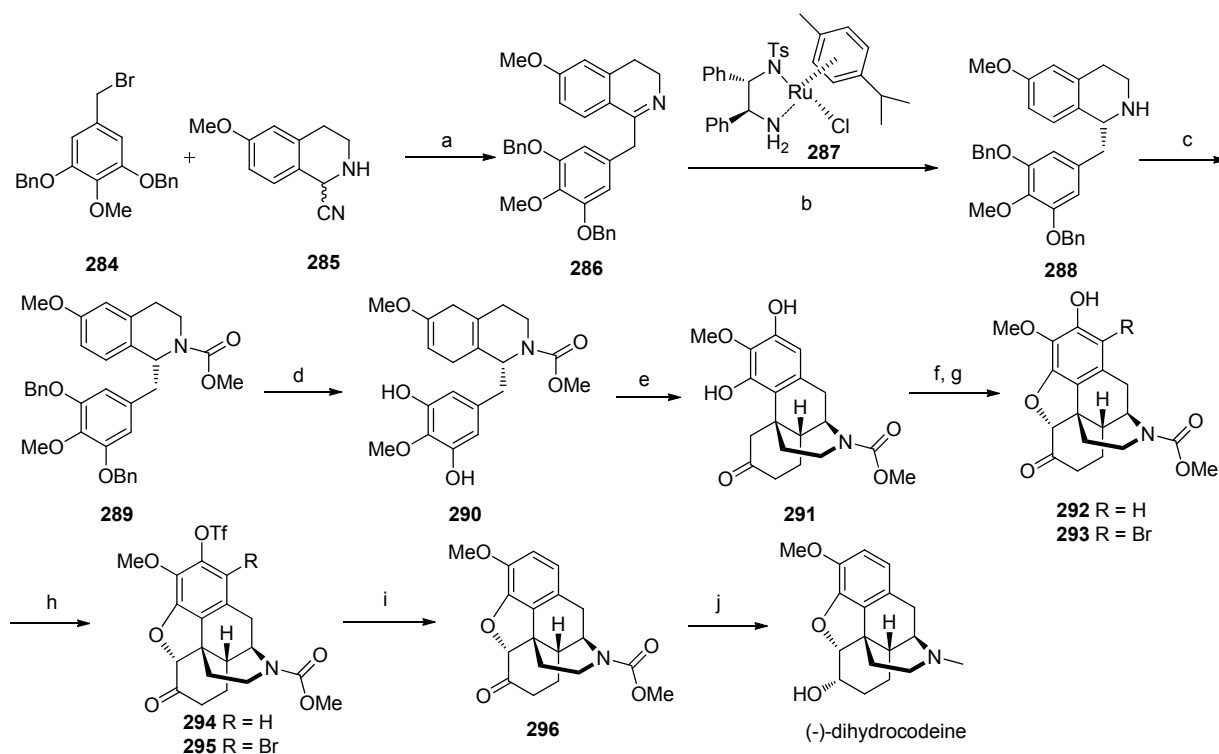
## 1.32 Smith 研究组的合成方法

2016年, Smith 课题组<sup>[53]</sup>报道了一条简短地、立体

选择性地合成吗啡的路线. 该路线从化合物 **312** 出发, 经苯酚烯基化和钌催化的  $sp^3$ - $sp^2$  偶联反应得化合物 **316**, 利用光环化反应立体选择性地构建了啡骨架中的苯并喹啉环化合物 **317**, 继而通过一系列烯炔-炔炔-烯炔的环化反应作为关键步骤高效地合成啡的基本骨架的 BC 两环得到化合物 **320**, 化合物 **320** 脱去 Boc 保护基经一步氮杂的 1,6 加成反应构筑啡骨架 D 环, 合成天然产物可待因, 最后一步去甲基化完成啡的消旋合成, 总收率 6.6% (Scheme 32).

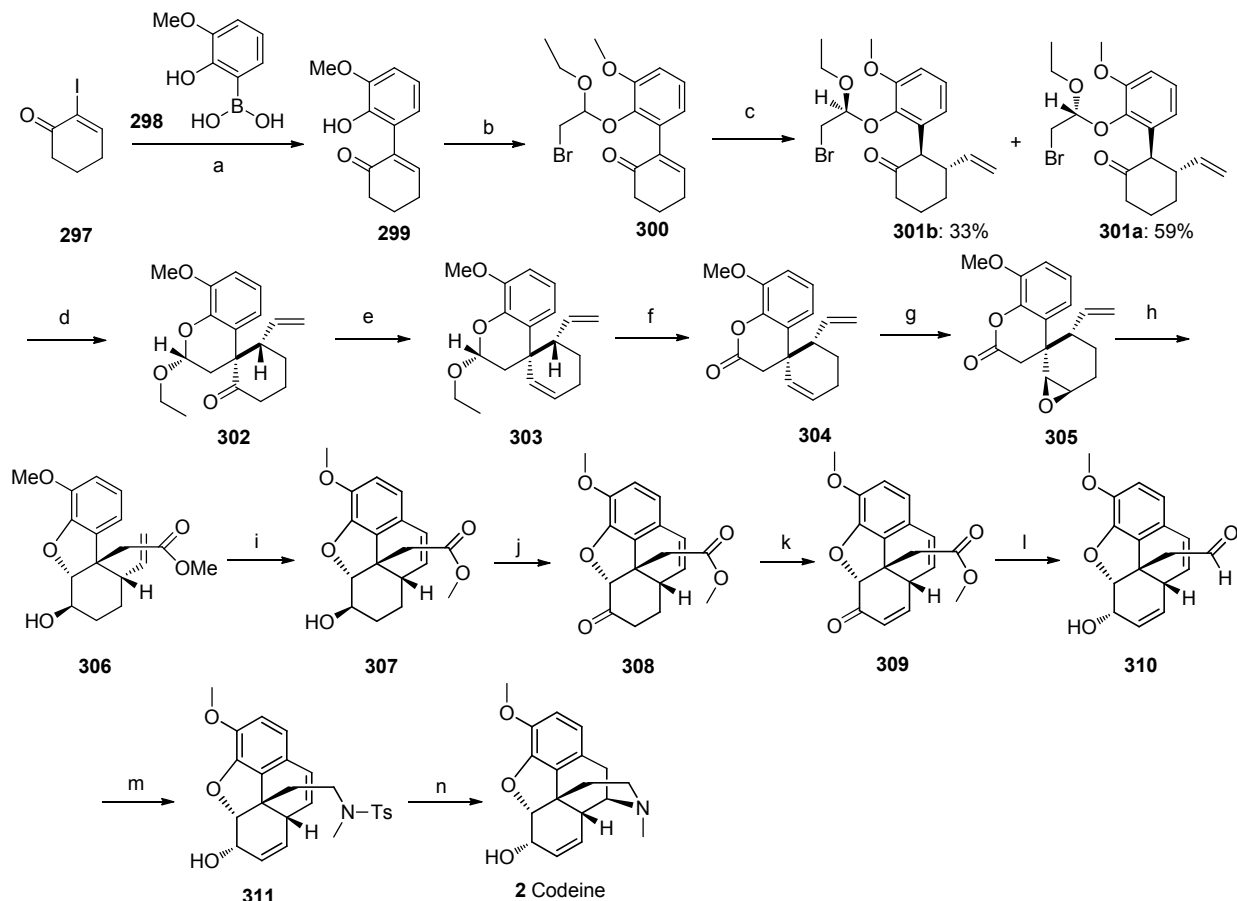
## 2 结语与展望

吗啡及其类生物碱的全合成, 长期以来受到了合成化学家们的关注和重视, 吗啡虽然不是一个庞大的目标分子, 但它拥有一个高度紧凑的五元环和五个连续的手性立体化学中心, 优秀的生物活性, 因而不论从合成的挑战性 & 药物化学的角度而言, 吗啡及其类似物都是非常好的合成目标. 为了构建啡骨架, 不同的合成路线及其在合成中发展出的不同合成方法学被运用, 在此把至今合成啡类生物碱的有关信息列成表格(Table 1), 其中不乏优秀的代表之作: 例如 Fukuyama、Magnus、Hudlicky 和 Metz 等工作, 这些工作及其使用的合成



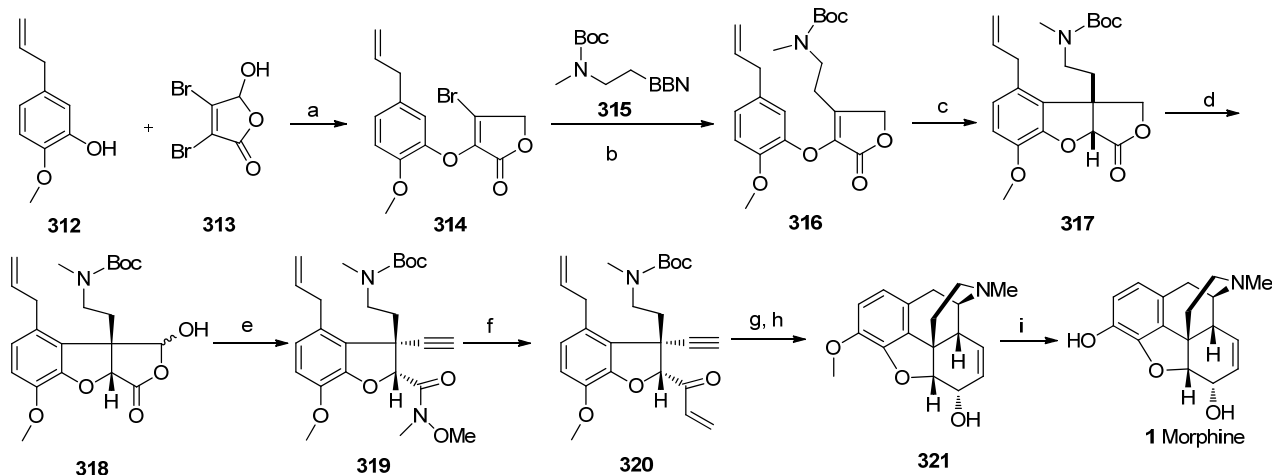
Reagents and conditions: (a) KHMDS, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to r.t.; (b) **287**,  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$  5:2, DMF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  68% two steps, 95% ee; (c)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , THF,  $\text{NEt}_3$ , quant; (d)  $\text{Li}/\text{NH}_3$ , *t*-BuOH,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; (e)  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ , reflux, 88% two steps; (f)  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ ; (g) 0.5 mol/L NaOH, 93% two steps; (h)  $\text{TF}_2\text{O}$ , pyridine,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 97%; (i) cat,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 80%; (j) DIBAL, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  to r.t., 81%.

图式 30 Opatz 研究组的合成方法  
Scheme 30 Synthesis by Opatz's group



Reagents and conditions: (a) **298**, 5% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxane/H<sub>2</sub>O, 100 °C, 89%; (b) Ethyl vinyl ether, Br<sub>2</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C ~ r.t., 98.6%; (c) Vinylmagnesium chloride, CuBr•Me<sub>2</sub>S, TMSCl, THF, -78 °C, 92%, **301a** : **301b** = 1.8 : 1; (d) NaH (powder, 95%), DMF, 0 °C, 95.4%; (e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, then Burgess reagent, benzene, 90 °C, 80%; (f) TsOH, r.t., 87%; (g) *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 81%; (h) NaOH, MeOH/THF, 50 °C, 99%; (i) PdCl<sub>2</sub> (10%), CuCl<sub>2</sub> (2 equiv.), THF, O<sub>2</sub>, reflux, 69%; (j) Dess-Martin periodate, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%; (k) TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Pd(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 60%; (l) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 73%; (m) MeNH<sub>2</sub>, MeOH, NaBH<sub>4</sub>; *p*-TsCl, DMAP, Pyridine, 80%; (n) Li, NH<sub>3</sub> (l), *t*-BuOH, THF, -78 °C, 60%.

图式 31 张洪彬研究组的合成方法  
Scheme 31 Synthesis by Zhang's group



Reagents and conditions: (a) **313**, then NaBH<sub>4</sub>, then aq. citric acid, 86%; (b) **315**, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 58%; (c) hv, 37%; (d) aq. KOH, then Na<sub>2</sub>RuO<sub>4</sub>; (e) Ohira-Bestmann reagent, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, then Me(MeO)NHHCl, NMM, DMTMM, 73% two steps; (f) Vinylmagnesium bromide, 87%; (g) Hoveyda-Grubbs cat.; (h) TFA, then aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, then NaBH<sub>4</sub>; 65% two steps; (i) BBr<sub>3</sub>, 86%.

图式 32 Smith 研究组的合成方法  
Scheme 32 Synthesis by Smith's group

表1 吗啡类生物碱的合成总结  
Table 1 Summary of syntheses of morphine alkaloids

Principle author	Year	Target	Steps	Overall yield/%
Gates	1952	Morphine	31	0.06
Ginsberg	1954	<i>rac</i> -Dihydrothebainone	21	8.9
Grewe	1967	<i>rac</i> -Dihydrothebainone	9	0.81
Rice	1980	Dihydrocodeinone	14	29.7
Evans	1982	<i>rac</i> -O-Me-thebainone A	12	16.7
White	1983	Codeine	8	1.8
Rapoport	1983	<i>rac</i> -Codeine	26	1.2
Fuchs	1987	<i>rac</i> -Codeine	23	1.3
Tius	1992	<i>rac</i> -Thebainone-A	24	1.1
Parker	1992	<i>rac</i> -Dihydrocodeineone	11	11.1
Overman	1993	Dihydrocodeinone	14	1.9
Mulzer	1998	Dihydrocodeinone	15	9.1
White	1999	<i>ent</i> -Morphine	28	3.0
Cheng	2000	<i>rac</i> -Desoxycodone-D	15	13.26
Ogasawara	2000	<i>rac</i> -3,4-Dimethoxy-6-morphinanone	29	0.25
Ogasawara	2001	Dihydrocodeinone ethylene ketal	21	1.5
Taber	2002	Morphine	27	0.51
Trost	2002	Codeine	15	6.8
Fukuyama	2006	<i>rac</i> -Morphine	25	6.7
Hudlicky	2007	<i>ent</i> -Codeine	15	0.23
Iorga/Guillou	2008	<i>rac</i> -Codeine	17	0.64
Chida	2008	<i>rac</i> -Dihydroisocodeine	24	3.8
Hudlicky	2009	Codeine	18	0.19
Magnus	2009	<i>rac</i> -Codeine	13	20.1
Stork	2009	<i>rac</i> -Codeine	22	2.0
Fukuyama	2010	Morphine	18	4.8
Metz	2011	<i>rac</i> -Codeine	20	2.8
Fukuyama	2014	(-)-Oxycodone	21	2.4
Hudlicky	2014	<i>ent</i> -Hydromorphone	12	4.8
Opatz	2014	(-)-dihydrocodeine	10	35
Zhang	2015	<i>rac</i> -Codeine	14	3.6
Smith	2016	<i>rac</i> -Morphine	10	6.6

方法和策略不管是对吗啡及其生物碱的全合成还是对整个有机合成化学的发展都起到了重要的意义。迄今为止,吗啡的全合成路线还不具备实用意义和生产价值,现今使用的吗啡仍需要从天然产物中获取,因此,现代有机合成家们还需要为寻找到一个更为简单,新颖和快速合成吗啡的方法继续努力。

## References

- [1] Herbert, R. B.; Venter, H.; Pos, S. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 317.  
 [2] Reed, J. W.; Hudlicky, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 674.  
 [3] Gum, A.; Stabile, M. In *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 18, Elsevier, Amsterdam, **1996**, pp. 43~154.  
 [4] Novak, B. H.; Hudlicky, T.; Reed, J. W.; Mulzer, J.; Trauner, D. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 343.  
 [5] Blakemore, P. R.; White, J. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1159.  
 [6] Zezula, J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 388.  
 [7] Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Schlecht, M. F. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Vol. 5, Ed.: Harmata, M., Elsevier, London, **2004**, pp. 353~389.  
 [8] Chida, N. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *299*, 1.  
 [9] Rinner, U.; Hudlicky, T. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *309*, 33.  
 [10] Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109.  
 [11] Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380.  
 [12] Gulland, J. M.; Robinson, R. *Mem. Proc. Manchester Lit. Philos. Soc.* **1925**, *69*, 79.  
 [13] Elad, D.; Ginsburg, D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3052.  
 [14] Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 35.  
 [15] Kutchan, T. M. *Alkaloids Chem. Biol.* **1998**, *50*, 257.  
 [16] Szantay, C.; Barczai, B. M.; Pechy, P.; Blasko, G.; Dornyei, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 594.  
 [17] White, J. D.; Caravatti, G.; Kline, T. B.; Edstrom, E.; Rice, K. C.; Brossi, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393.  
 [18] Schwartz, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2318.  
 [19] Grewe, R.; Friedriccsen, W. *Chem. Ber. Recl.* **1967**, *100*, 1550.  
 [20] Grewe, R.; Fischer, H.; Friedric, W. *Chem. Ber. Recl.* **1967**, *100*, 1.  
 [21] Rice, K. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3135.  
 [22] White, J. D.; Caravatti, G.; Kline, T. B.; Edstrom, E.; Rice, K. C.; Brossi, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393.  
 [23] Ludwig, W.; Schafer, H. *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1025.  
 [24] Evans, D. A.; Mitch, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 285.  
 [25] Moos, W. H.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 227.  
 [26] Schultz, A. D.; Lucci, R. D.; Napier, J. J.; Kinoshita, H.; Ravichan-

- dran, R.; Shannon, P.; Yee, Y. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 217.
- [27] Toth, J. E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 473.
- [28] Tius, M. A.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5959.
- [29] Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9688.
- [30] Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449.
- [31] Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028.
- [32] Trauner, D.; Bats, J. W.; Werner, A.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908.
- [33] White, J. D.; Hrcnciar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7871.
- [34] Liou, J. P.; Cheng, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 915.
- [35] Yamada, O.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2785.
- [36] Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094.
- [37] Taber, D. F.; Neubert, T. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416.
- [38] Trost, B. M.; Tang, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14542.
- [39] Trost, B. M.; Tang, W. P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14785.
- [40] Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5311.
- [41] Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859.
- [42] Tanimoto, H.; Saito, R.; Chida, N. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 358.
- [43] Varin, M.; Barre, E.; Iorga, B.; Guillou, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6606.
- [44] Stork, G.; Yamashita, A.; Adams, J.; Schulte, G. R.; Chesworth, R.; Miyazaki, Y.; Farmer, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402.
- [45] Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, B. P.; Lynch, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16045.
- [46] Erhard, T.; Ehrlich, G.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3892.
- [47] Li, J.; Liu, G. L.; Zhao, X. H.; Du, J. Y.; Qu, H.; Chu, W. D.; Ding, M.; Jin, C. Y.; Wei, M. X.; Fan, C. A. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 1105.
- [48] Kimishima, A.; Umihara, H.; Mizoguchi, A.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6244.
- [49] Tissot, M.; Phipps, R. J.; Lucas, C.; Leon, R. M.; Pace, R. D.; Ngouansavanh, T.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13498.
- [50] Arghese, V.; Hudlicky, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4355.
- [51] Geffe, M.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282.
- [52] Li, Q. L.; Zhang, H. B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16379.
- [53] Chu, S.; Mgnster, N.; Balan, T.; Smith, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14306.

(Zhao, X.)