Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng

Research
Next Ten Years: Create a Better Future—Perspective

天然产物仿生合成策略与进展

胡利军[a,b,c]，段之章[a,b,c]，王英[a,b,c,*]，叶文才[a,b,c,*]，车镇涛[d,*]

[a] State Key Laboratory of Bioactive Molecules and Druggability Assessment, Guangdong Basic Research Center of Excellence for Natural Bioactive Molecules and Discovery of Innovative Drugs, Jinan University, Guangzhou 510632, China
[b] Guangdong Province Key Laboratory of Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Guangdong-Hong Kong-Macau Joint Laboratory for Pharmacodynamic Constituents of TCM and New Drugs Research, Jinan University, Guangzhou 510632, China
[c] Center for Bioactive Natural Molecules and Innovative Drugs Research, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China
[d] Department of Pharmaceutical Science, Retzky College of Pharmacy, University of Illinois Chicago, Chicago, IL 60612, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 5 November 2024
Revised 6 December 2024
Accepted 12 December 2024
Available online 19 December 2024

关键词
天然产物
天然产物合成
仿生合成
仿生合成策略

摘要

天然产物以其独特的化学结构和多样的生物学功能，在化学、生命科学和医学领域中发挥着重要作用，它们不仅为新药发现提供了新颖的活性分子，还促进了药物研发策略的不断创新。天然产物仿生合成是基于仿生学原理，借鉴生物合成过程中的自然机制，设计并发展模拟生物合成过程的合成策略。作为一种重要的天然产物合成方法，仿生合成已广泛应用于具有重要生物活性和医学价值的结构复杂天然产物的合成，在化学、生物学、药学及相关领域受到了广泛关注，彰显了其跨学科的影响力。本文综述了天然产物仿生合成策略的最新进展、面临的挑战以及未来发展的前景，强调了仿生合成在融合化学合成和生物合成方面的独特性，以及在推动天然产物创新药物研发中的重要作用。

© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. 引言

天然产物具有复杂的化学结构和多样的生物学功能[1–2]。在化学、生命科学和医学领域中发挥着重要作用（图1）。天然产物不仅为创新药物研发提供了新颖的分子，还推动了药物研发策略的不断创新。源自天然产物的代表性重要药物包括吗啡、青蒿素、紫杉醇等[1]。然而，将天然产物转化为有效药物仍面临多重挑战，其中之一是难以获得足够量的天然化合物及其结构类似物，尤其是难以满足工业化规模的生产需求。另一个关键问题是天然产物资源并非取之不尽，其可持续供应往往受到自然资源和生长环境的不可预测变化的限制。为了应对这些问题，来自学术界和工业界的科学家们数百年来致力于开发合成方法，以实现天然产物的可持续供应[3–4]。天然产物合成为解决这些挑战提供了有效途径，不仅能够保障天然产物的持续供应，还能在保护生物多样性和自然资源的同时，促进生态环境的可持续发展。

天然产物合成包括化学合成和生物合成。化学合成主要是通过逆合成分析，合理解构目标分子，以指导合成策略的设计（图2）[5]。历史上，这种方法在许多结构复杂的天然产物合成中取得了显著的成效，并推动了化学合成学科的发展[6]。然而，化学合成仍面临诸多挑战，如依

* Corresponding authors.
E-mail addresses: wangying_cpu@163.com (Y. Wang), chywc@aliyun.com (W.-C. Ye), chect@uic.edu (C.-T. Che).

2095-8099/© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
英文原文：Engineering 2025, 44(1): 30–36
引用本文：Li-Jun Hu, Zhi-Zhang Duan, Ying Wang, Wen-Cai Ye, Chun-Tao Che. Strategies and Advances in the Biomimetic Synthesis of Natural Products. *Engineering*, https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.12.013

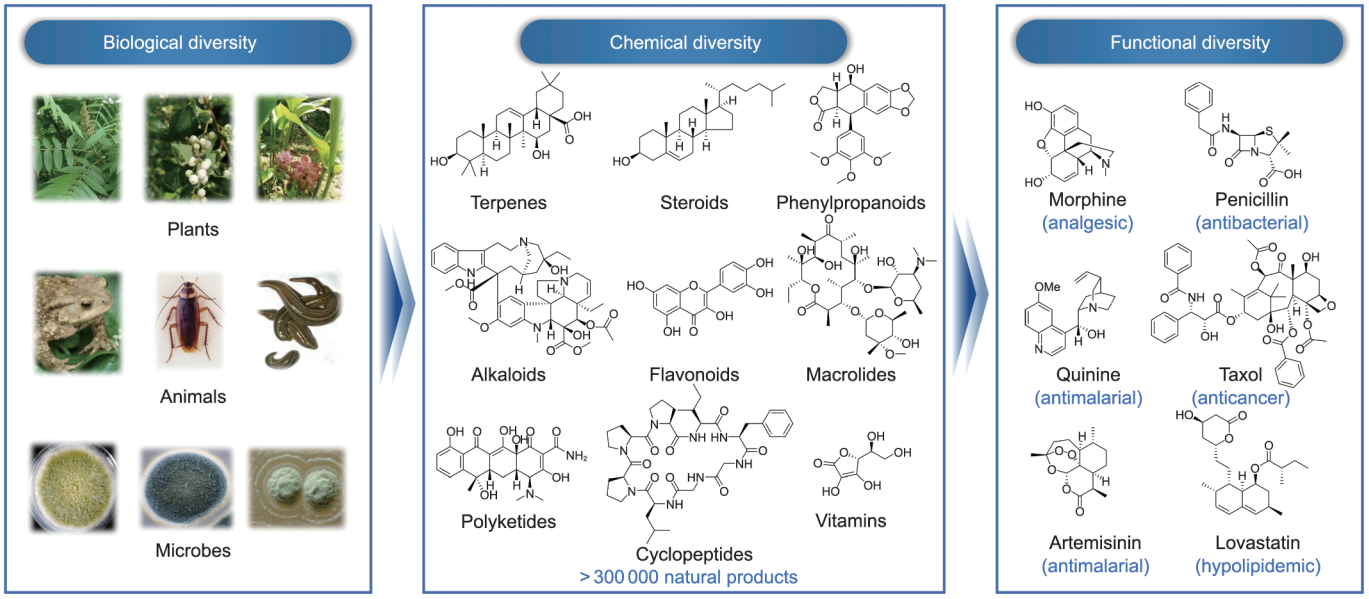

图1. 天然产物生物、化学成分及其功能的多样性。

赖昂贵或环境不友好的试剂、需要苛刻或危险的反应条件、立体选择性控制困难、合成路线冗长复杂、整体产率偏低，以及工业化生产难度大等问题[7]。生物合成是一种结合生物学、化学和工程学原理的跨学科策略，旨在通过操控细胞内的代谢途径和调控机制来合成目标代谢物（图2）[8]。近年来，随着天然产物生物合成途径的深入研究，以及新技术和新方法的快速发展，生物合成在天然产物合成中的地位日益凸显。基因组挖掘和生物工程技术在发现新型天然产物方面发挥了重要作用，而基因表达及其调控优化使得天然产物类似物的生物合成成为可能。然而，这一方法同样面临许多挑战。例如，在天然产物类似物的生物合成中，针对分子局部的化学修饰以及特定基团的引入或去除仍存在较大难度。此外，针对立体化学复杂的天然产物，生物合成常面临低效率、不明确的生物合成机制以及产率难以提高的挑战。

在天然产物合成研究史中，1917年Robinson [9]通过一步合成托品酮（tropinone）的里程碑事件，标志着仿生合成的诞生[10]。这一成就展现了化学合成与生物合成相结合的可能性，为后续通过设计一系列化学反应模拟生物合成途径奠定了基础。仿生合成是基于仿生学原理，借鉴生物合成过程中的自然机制，设计并实现模拟生物合成过程的合成策略（图2）[11]。该方法在化学合成中表现出

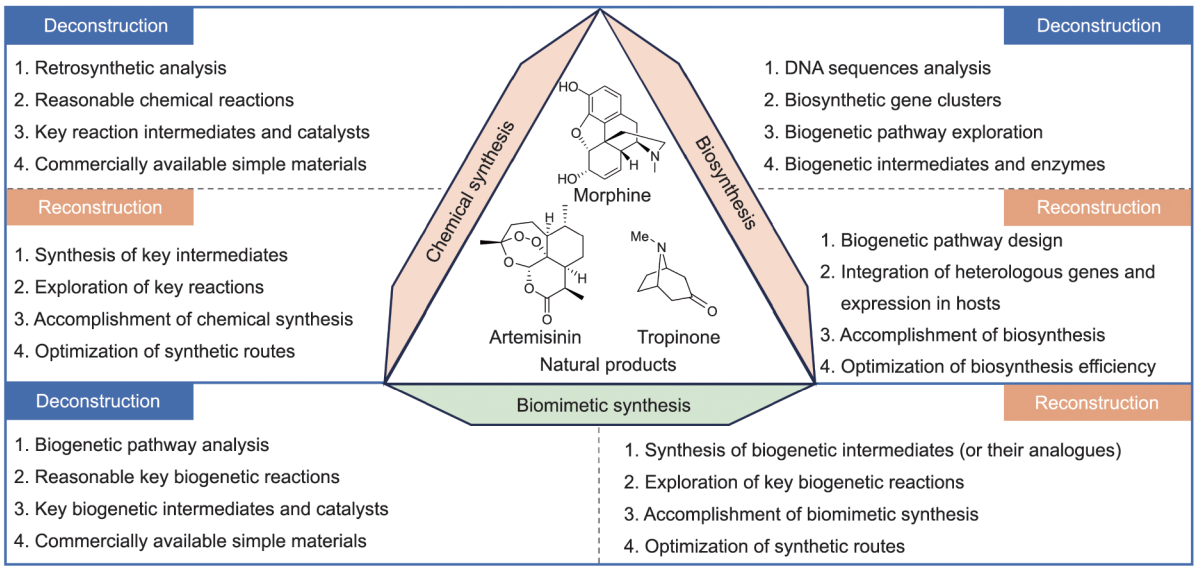

图2. 天然产物的化学合成、生物合成与仿生合成。

显著优势，尤其在合成结构复杂且具有重要生物学和医学价值的天然产物方面取得了显著成效[12–14]。通过模拟生物合成途径，将化学合成与生物合成进行有机融合，不仅推动了化学合成领域新策略和新方法的发展，还深化了对天然产物生物合成底层化学逻辑的理解。这对于揭示高等植物等复杂生物体中天然产物的生物合成机制、探索生命体进化过程中天然产物的生物合成途径具有重要意义。此外，仿生合成还为揭示天然产物的药用价值和生物学功能提供了新视角，促进了天然产物在生物学领域的深入探索。因此，天然产物仿生合成不仅在药物发现与研发中展现了巨大的创新潜力，还为化学、生物学、药学及相关学科的发展奠定了基础。本文讨论了天然产物仿生合成的最新进展、面临的挑战以及未来的发展趋势。

2. 天然产物仿生合成的策略与进展

天然产物的仿生合成历史可追溯到19世纪末。1891年，Claisen和Hori [15]通过乙酸和草酸分子的缩合反应合成了柠檬酸（citric acid）和乌头酸（aconitic acid），这一研究成为早期模拟生物合成途径的经典案例。1907年，Collie [16]提出乙酸是天然聚酮类化合物的基本合成单元，并利用缩合反应合成了吡喃酮类化合物，为现代天然产物的生物合成研究奠定了理论基础。然而，早期的研究仅关注个别化合物，缺乏系统性的指导原则。1917年，Robinson [9]根据推测的生物合成途径，通过Mannich反应，以甲胺、丁醛和乙酰乙酸钙为底物，一步合成了托品酮。该研究结果验证了他的生物合成假说，同时也展现了仿生合成的巨大潜力。随后，Robinson进一步根据生物碱的结构特征和可能的基本原料，提出了生源合成假说，从而确立了仿生合成的理论框架。1953年，该团队进一步总结了萜类与聚酮类化合物之间的结构特点和化学转化关系，为该类天然产物生物合成的底层化学逻辑奠定了基础[17]。此后，仿生合成逐渐发展成为一种高效的天然产物合成方法，并发展出了基于生物合成反应、生源关系、生物酶和生源砌块等系列仿生合成策略（图3）。

2.1. 基于生物合成反应的仿生合成策略

仿生多烯环化反应策略是天然产物化学合成与生物合成的重要交汇点。该策略模仿生物体通过协同且立体特异性的碳-碳键形成，利用多烯前体生成具有复杂多环骨架结构的萜类和甾体类天然化合物。20世纪50年代，Stork和Burgstahler [18]以及Eschenmoser等[19]提出了关于多烯环化的立体化学控制假说，并为萜类或甾体类天然产物的仿生合成提供了成功的案例。运用该策略，实现了孕酮（progesterone）和达玛烷二烯醇（dammaranedienol）的立体选择性合成[20–21]。这些研究不仅完成了一系列萜类和甾体类天然产物的高效合成，还对理解立体选择性控制生物合成机制产生了深远影响。在萜类生物碱领域，Heathcock [22]提出的一步仿生合成dihydro-*proto*-daphniphylline，展示了亚胺离子引发的多烯环化的高效合成策略。这些发现不仅为萜类和甾体类生物碱的生物合成研究开辟了新方向，也为仿生合成领域中级联反应的应用提供了新范式。近年来，多烯环化策略的应用范围不断扩展，其效率也随着系列新型手性试剂和催化剂的开发而显著提升，尤其是在对映选择性和区域选择性环化反应设计方面取得了重要进展[23–24]。

仿生氧化偶联策略旨在模仿生物合成中的氧化偶联反应，其核心在于通过氧化过程将两个或更多的苯酚或吲哚单元连接在一起[25]。例如，一些代表性药物分子，如吗啡

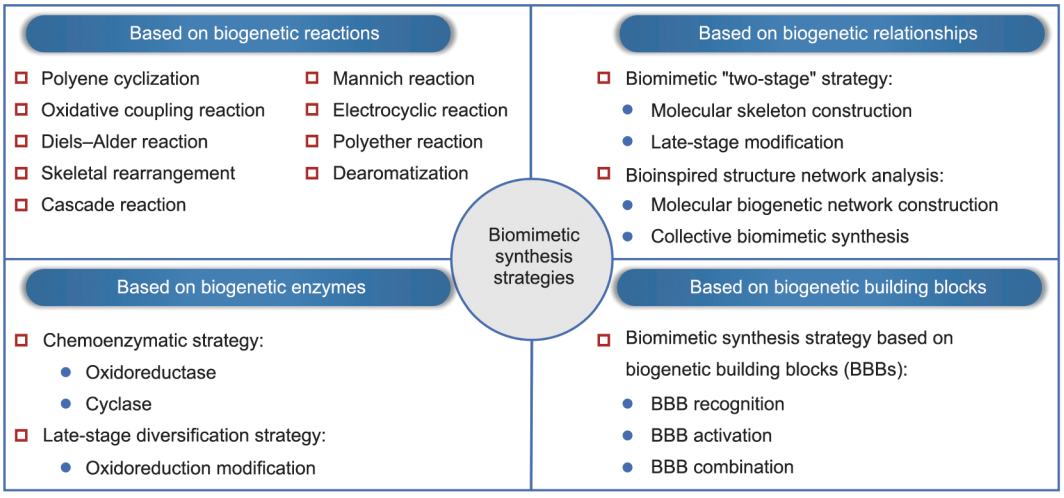

图3. 天然产物的仿生合成策略。

（morphine）和加兰他敏（galantamine）通过苯酚、苯氧基醚和苄基醚的氧化偶联进行合成。早在20世纪50年代，Barton团队[26]对苯酚类化合物的结构特征进行了系统总结，并提出了酚芳基自由基偶联位置选择性的基本反应规律。该仿生策略已广泛应用于酚类天然产物如carpanone、白藜芦醇四聚体（resveratrol tetramers）和peshawaraquinone [27–29]的合成，以及吲哚生物碱如voacalgine A、联吡啶（bipleiophylline）和spiroindimicins等化合物的高效构建[30–31]。

仿生Diels-Alder（DA）反应策略模拟了生物合成中的DA环加成过程[32]，其中双烯体和亲双烯体在温和条件下发生环化反应形成环己烯环。这类反应通常可在金属、酸或碱催化的条件下进行，以模拟自然界中的催化环境。例如，Sorensen等[33]提出具抗癌活性的聚酮类天然产物FR182877的生物合成可能通过连续的跨环DA反应进行，并基于这一假设成功实现了FR182877复杂多环结构的仿生合成。Shair等[34]则巧妙地利用分子间和分子内DA反应，高效完成了longithorone A的仿生合成。值得注意的是，生物合成化学家一直在探索天然产物生物合成过程中的DA酶，直到最近才有实验证据表明存在此类生物合成酶[35]。

仿生电环化反应策略常见于天然产物的生物合成过程。在仿生电环化反应中，一个共轭体系发生闭合环化反应形成环状化合物，通常涉及π电子的重排机制，从而生成新的环状结构。Nicolaou等[36–37]通过共轭多烯烃底物的电环化反应，成功实现了一系列土楠酸（endiandric acids）的仿生合成，为该类天然产物的生物合成假说提供了直接和可靠的证据。借助电环化反应底物的良好兼容性，Li等[38–39]针对含有多取代芳香结构单元的复杂天然产物，设计了一系列结构多样的6π共轭三烯底物，并高效地完成了虎皮楠生物碱daphenylline和azaphilone型聚酮化合物acremolactone B的仿生合成。

仿生聚醚反应策略是模拟生物合成过程生成聚醚类天然产物的合成策略[40–41]。这些聚醚类化合物通常具有多醚环状骨架结构，如brevetoxin B和maitotoxin等。Nakanishi等[42–43]提出，聚醚类天然产物可通过长链萜烯的环氧化反应再经过裂环和环化反应而生成。然而，对于合成化学家来说，违反Baldwin规则的6-endo环化反应一直是一个长期存在的难题。Jamison等[44]通过使用水作为介质，成功克服了这一难题，运用环氧开环环化的级联反应，成功合成了四氢呋喃环的四环聚环醚产物。最近，Qu等[45–46]开发了一种新的催化体系，用于分子内环氧开环环化反应，成功实现了环氧开环环化反应的选择性反转，从exo到endo，完成了海洋聚醚hemibrevetoxin B的7/7/6/6四环结构和brevenal的7/7/6/7/6五环结构的一步构建。以上研究结果为Nakanishi提出的生物合成假说[42–43]提供了新的实验证据。

仿生骨架重排策略是一种高效的骨架重构方法，旨在模仿生物合成过程，改变化合物的分子骨架结构[47–48]。骨架重排涉及分子内原子连接方式的改变，通常导致新环系、官能团或分子骨架的形成，进而改变分子的理化性质和生物活性。Baran等[49]通过甾体类四环框架中B环的扩环反应完成了皮质抑素A（cortistatin A）的仿生合成。通过骨架重排策略，Gui等[50–51]高效完成了9,11-降甾体类化合物pinnigorgiol B、pinnigorgiol E和gibbosterol A的仿生合成，展示了该策略在天然产物合成中的潜力。

去芳构化是一种受天然产物生物合成途径启发的有效合成策略，旨在将芳香化合物转化为非芳香化合物，通常生成结构更为复杂的天然化合物。通过模仿该生物合成过程，化学家们能够合成出结构复杂多样的天然产物。Trauner等[52–53]利用仿生去芳构化策略合成了santalin Y和preuisolactone A；Porco等[54–55]推动了去芳构化策略在合成多环多异戊烯基间苯三酚类天然产物的应用；最近，George等[56–57]利用去芳构化策略将简单的芳香前体转化为复杂的杂源萜类化合物，展示了该策略构建复杂天然产物的优势。

Tang等[58]采用了一种将仿生合成与理性设计相结合的天然产物合成策略。该策略的核心思想是模仿天然产物的生物合成过程，同时融合理性设计理念。通过对生物合成途径中的关键反应（尤其是高效的级联生源反应）进行深入分析，不仅提高了合成路线的有效性，还确保了实际合成过程的合理性，从而使复杂天然产物的合成更加精准和高效。运用该策略，该团队成功实现了一系列结构复杂多样的苍耳烷型倍半萜（xanthanolides）和asperchalasines类天然产物的仿生合成[58]。

2.2. 基于生源关系的仿生合成策略

仿生“两阶段法”策略是一种受到萜类和甾体类天然产物生物合成途径启发的合成策略。Fischbach和Clardy [59]提出，在萜类化合物的生物合成过程中包含两个阶段：第一阶段由环化酶催化环化，促使从无环前体形成复杂的碳环骨架；第二阶段是碳环骨架经过氧化、还原、重排等酶促反应后修饰，最终生成结构类型多样、官能团丰富的萜类和甾体类化合物。随后，该策略被广泛地应用于系列萜类和甾体类天然产物的仿生合成[60–62]，不仅为快速构建天然产物核心骨架提供了新途径，还深入展示了合成生物学中的氧化后修饰策略。

受天然产物生物合成途径启发，Deng等[63–64]提出了生源启发的结构网络分析策略，旨在通过研究一类或一个家族天然产物的生物合成途径，构建分子结构生源关系网络，进而揭示天然产物与其潜在生物合成中间体之间的相互联系。该策略能够从简单的前体出发，设计高效的合成路线，以实现结构复杂多样的生源相关天然产物的集群式合成。运用该策略，该团队成功实现了一系cytochalasans化合物的集群式仿生合成[63]。这些进展加深了我们对天然产物结构多样性和生源关系网络的理解。

2.3. 基于生物酶的仿生合成策略

化学酶法合成是一种现代的合成方式，有效地结合了化学合成的多样性和酶促反应的选择性[65]。代表性案例是具有显著抗肿瘤和抗菌活性的alchivemycin A的不对称合成[66]。近年来，越来越多的化学家致力于利用酶促催化的优势，完成复杂天然产物的全合成[67]。通过持续的探索和实践，合成化学家正在不断完善和应用这一技术，为高效且高立体选择性地合成复杂天然产物提供了新方向。

仿生合成的后期多样化修饰策略是借鉴天然产物生物合成中的结构修饰原理，旨在增加天然产物在后期合成阶段的化学多样性和生物活性多样性[68–69]。通过模拟酶催化的后修饰反应，可从单一天然产物前体快速生成取代基丰富、官能团多样的天然产物衍生物。这一策略不仅增加了天然产物的化学多样性，还促进了具有潜在价值新化合物的发现。例如，受生物合成途径启发的紫杉烷环系和侧链的化学修饰，已成功获得了系列具有改进疗效或降低毒性的紫杉烷衍生物。类似地，类固醇激素（如皮质醇和睾酮）的合成，通常涉及仿生后修饰，进而生成结构多样的类固醇类衍生物。通过人工模拟酶催化的氧化反应，可合成系列具有改变生物活性的类固醇衍生物。以上例子说明后期多样化修饰策略可以扩展应用于天然产物的结构修饰过程中[69]。

2.4. 基于生源砌块的仿生合成策略

生命体是天然的化学反应器，能够高效地利用有限的生源砌块合成结构复杂的天然产物。近期，Ye等[70–72]基于系统的植物化学成分研究、生物合成途径推测和生源砌块（BBB）分析，提出并实现了基于生源砌块的天然产物仿生合成新策略。该策略包括生源砌块识别、活化和组合，能够实现骨架结构多样、立体构型丰富的天然产物集群式合成，具有高效、简洁、原子经济、多样导向性的优势。运用该策略，该团队成功实现了一系列结构复杂的间苯三酚类天然产物的集群式仿生合成。由于天然产物大多由特定的生源砌块组合而成，该策略有望广泛应用于各种结构类型天然产物的合成研究。

3. 天然产物仿生合成的挑战

尽管天然产物的仿生合成展示了将化学合成和生物合成有机融合的合成优势，但其仍面临诸多挑战，主要包括以下几个方面：

3.1. 合成选择性

对于具有多手性中心和独特官能团的天然产物，需要复杂的合成技术和策略，以精准控制反应中的区域选择性、立体选择性和官能团兼容性。

3.2. 低产率和副反应

许多仿生合成反应面临产率低、副反应多或需要多步操作才能获得目标产物的问题，这些缺陷可能制约其工业化转化。

3.3. 起始原料的可得性

对于需要独特或昂贵生源前体的化学合成，开发能够利用商业易得的原料，同时保证高效性和选择性的合成路线，仍然存在挑战。

3.4. 从实验室规模到工业规模的过渡

在规模化仿生合成中，如要确保质量一致、高产率和成本效益，则要求具有强大的工艺优化能力。

解决这些挑战需要合成化学、生物合成、化学工程等专业的跨学科合作。目前，合成方法学、催化剂设计、计算建模、生物技术以及人工智能等领域的交叉融合，正在不断改善现状并克服这些难题，同时拓展了天然产物仿生合成的能力。

4. 天然产物仿生合成的应用前景

天然产物的仿生合成在可持续性、效率和创新方面具有广阔的应用前景，该策略为复杂天然产物及其衍生物的合成提供了有效途径。经历了一个世纪的演进，随着人们对生物合成机制的不断深入理解，天然产物仿生合成将处于快速发展的新纪元，跨学科的合作也将持续推动着这一领域的创新发展。

4.1. 复杂天然产物及其衍生物的集群式合成

深入探讨天然产物家族内在的结构和生源关系，为仿生合成的创新方法研究提供了新的契机。通过合成某类天然产物家族中所有生源相关的化合物，可以构建一个多样化的天然产物及其衍生物库。这种方法不仅加速了天然产物及其衍生物实体样品库的构建，还加深了我们对其多样化分子结构和生物功能的理解。

4.2. 化学合成与生物合成的融合

将化学合成与生物合成有机融合是推动该领域发展的关键。这一融合有助于深入理解天然产物的生物合成途径和机制，并可发展天然产物的高效仿生合成策略。通过揭示天然产物的生物合成途径和机制，研究人员可发现新的合成策略和方法，并提高天然产物的合成效率。

4.3. 新型仿生合成策略的开发

深入研究天然产物仿生合成的新策略和新方法至关重要，特别是高效、简洁合成策略和方法的开发。化学酶法合成和修饰等新策略融合了化学合成和生物合成的基本原理，相关研究将有助于解决天然产物及其衍生物的合成效率和可及性。

4.4. 大数据和深度学习技术的利用

大数据和深度学习技术的应用是推动天然产物仿生合成发展的重要手段。建立天然产物生物合成途径的人工智能预测和优化系统将有助于天然产物的合成设计。目前，已有研究[73–74]利用基于深度学习的预测模型BioNavi-NP和基于检索增强的双视图模型READRetro来预测天然产物生物合成途径。然而，在复杂天然产物的仿生合成中，提升准确性和效率仍然是一个挑战。此外，建立基于深度学习的天然产物生源砌块人工智能识别系统，将有助于精准指导天然产物的仿生合成研究。

综上，天然产物的仿生合成涉及多个学科领域，不仅支撑和拓宽了现代合成化学的研究范式，还将为合成化学、合成生物学、人工智能等领域的交叉融合提供了广阔的天地。从分子合成的仿生设计到生物合成假说的化学验证，再到仿生策略模拟自然和超越自然的化学演化，这一领域的快速发展不仅加深了我们对天然产物的理解和应用，也提供了与生命起源相关的化学探索途径。

致谢

本工作得到了国家重点研发计划项目（2023YFC3503902）、国家自然科学基金项目[82430108、82293681（82293680）和82321004]、广东省基础与应用基础研究基金项目（2022B1515120015和2024A1515030103）、广东省基础与应用基础研究重大项目（2023B0303000026）以及广州市科技计划项目（202102070001）的资助。

Compliance with ethics guidelines

Li-Jun Hu, Zhi-Zhang Duan, Ying Wang, Wen-Cai Ye, and ChunTao Che declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

[1] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. J Nat Prod 2020;83(3):770–803.
[2] Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov 2021;20(3):200–16.
[3] Liu XY, Qin Y. Industrial total synthesis of natural medicines. Nat Prod Rep 2023;40(11):1694–700.
[4] Helf MJ, Buntin K, Klančar A, Rust M, Petersen F, Pistorius D, et al. Scaling up for success: from bioactive natural products to new medicines. Nat Prod Rep. In press.
[5] Corey EJ, Cheng XM. Logic of chemical synthesis. New York City: Wiley; 1995.
[6] Nicolaou KC, Vourloumis D, Winssinger N, Baran PS. The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century. Angew Chem Int Ed 2000;39(1):44–122.
[7] Zhang F, Qu G, Sun Z, Ma J. From chemical synthesis to biosynthesis: trends toward total synthesis of natural products. Synth Biol J 2021;2(05):674–96.
[8] Tian DS, Zhang X, Cox RJ. Comparing total chemical synthesis and total biosynthesis routes to fungal specialized metabolites. Nat Prod Rep. In press.
[9] Robinson R. LXIII—a synthesis of tropinone. J Chem Soc Trans 1917; 111: 762–8.
[10] Medley JW, Movassaghi M. Robinson’s landmark synthesis of tropinone. Chem Commun 2013;49(92):10775.
[11] Poupon E, Nay B. Biomimetic organic synthesis. Weinheim: Wiley-VCH; 2011.
[12] Bulger PG, Bagal SK, Marquez R. Recent advances in biomimetic natural product synthesis. Nat Prod Rep 2008;25(2):254–97.
[13] Shakour N, Mohadeszadeh M, Iranshahi M. Biomimetic synthesis of biologically active natural products: an updated review. Mini Rev Med Chem 2024;24(1):3–25.
[14] China’s Discipline and Frontier Field Development Strategy Research (2021–2035) Project Team. Development strategy for China’s synthetic science 2035. Beijing: Science Press; 2023. Chinese.
[15] Claisen L, Hori E. Ueber eine synthese der aconitsäure. Ber Dtsch Chem Ges 1891;24(1):120–7. German.
[16] Collie JN. Derivatives of the multiple keten group. J Chem Soc Trans 1907;91: 1806–13.
[17] Robinson R. The structural relations of natural products. AIBS Bull 1955; 5(5):11.
[18] Stork G, Burgstahler AW. The stereochemistry of polyene cyclization. J Am Chem Soc 1955;77(19):5068–77.
[19] Eschenmoser A, Ruzicka L, Jeger O, Arigoni D. Zur kenntnis der triterpene. 190. mitteilung. eine stereochemische interpretation der biogenetischen isoprenregel bei den triterpenen. Helv Chim Acta 1955;38(7):1890–904. German.
[20] Johnson WS, Gravestock MB, McCarry BE. Acetylenic bond participation in biogenetic-like olefinic cyclizations. II. Synthesis of dl-progesterone. J Am Chem Soc 1971;93(17):4332–4.
[21] Corey EJ, Luo G, Lin LS. A simple enantioselective synthesis of the biologically active tetracyclic marine sesterterpene scalarenedial. J Am Chem Soc 1997;119(41):9927–8.
[22] Heathcock CH. The enchanting alkaloids of yuzuriha. Angew Chem Int Ed 1992;31(6):665–81.
[23] Luo N, Turberg M, Leutzsch M, Mitschke B, Brunen S, Wakchaure VN, et al.

The catalytic asymmetric polyene cyclization of homofarnesol to ambrox. Nature 2024;632(8026):795–801.
[24] Barrett AGM, Ma TK, Mies T. Recent developments in polyene cyclizations and their applications in natural product synthesis. Synthesis 2019;51(1):67–82.
[25] Carson MC, Kozlowski MC. Recent advances in oxidative phenol coupling for the total synthesis of natural products. Nat Prod Rep 2024;41(2):208–27.
[26] Barton DHR, Deflorin AM, Edwards OE. The synthesis of usnic acid. J Chem Soc 1956:530–4.
[27] Chapman OL, Engel MR, Springer JP, Clardy JC. Total synthesis of carpanone. J Am Chem Soc 1971;93(24):6696–8.
[28] Keylor MH, Matsuura BS, Griesser M, Chauvin JPR, Harding RA, Kirillova MS, et al. Synthesis of resveratrol tetramers via a stereoconvergent radical equilibrium. Science 2016;354(6317):1260–5.
[29] de Castro TV, Huang DM, Sumby CJ, Lawrence AL, George JH. A bioinspired, one-step total synthesis of peshawaraquinone. Chem Sci 2023;14(4):950–4.
[30] Zheng X, Li Y, Guan M, Guan M, Wang L, Wei S, et al. Biomimetic total synthesis of the spiroindimicin family of natural products. Angew Chem Int Ed 2022;61(38):e202208802.
[31] Lachkar D, Denizot N, Bernadat G, Ahamada K, Beniddir MA, Dumontet V, et al. Unified biomimetic assembly of voacalgine A and bipleiophylline via divergent oxidative couplings. Nat Chem 2017;9(8):793–8.
[32] Nicolaou KC, Snyder SA, Montagnon T, Vassilikogiannakis G. The Diels-Alder reaction in total synthesis. Angew Chem Int Ed 2002;41:1668–98.
[33] Vosburg DA, Vanderwal CD, Sorensen EJ. A synthesis of (+) -FR182877, featuring tandem transannular Diels-Alder reactions inspired by a postulated biogenesis. J Am Chem Soc 2002;124(17):4552–3.
[34] Layton ME, Morales CA, Shair MD. Biomimetic synthesis of (−)-longithorone A. J Am Chem Soc 2002;124(5):773–5.
[35] Gao L, Ding Q, Lei X. Hunting for the intermolecular Diels-Alderase. Acc Chem Res 2024;57(15):2166–83.
[36] Nicolaou KC, Zipkin RE, Petasis NA. The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. 3. “Biomimetic” approach to endiandric acids A–G. Synthesis of precursors. J Am Chem Soc 1982;104(20):5558–60.
[37] Nicolaou KC, Petasis NA, Zipkin RE. The endiandric acid cascade. Electrocyclizations in organic synthesis. 4. “Biomimetic” approach to endiandric acids A–G. Total synthesis and thermal studies. J Am Chem Soc 1982;104(20):5560–2.
[38] Lu Z, Li Y, Deng J, Li A. Total synthesis of the *Daphniphyllum* alkaloid daphenylline. Nat Chem 2013;5(8):679–84.
[39] Ba M, He F, Ren L, Whittingham WG, Yang P, Li A. Scalable total synthesis of acremolactone B. Angew Chem Int Ed 2024;63(29):e202314800.
[40] Inoue M. Convergent strategies for syntheses of trans-fused polycyclic ethers. Chem Rev 2005;105(12):4379–405.
[41] Nakata T. Total synthesis of marine polycyclic ethers. Chem Rev 2005;105(12): 4314–47.
[42] Nakanishi K. The chemistry of brevetoxins: a review. Toxicon 1985; 23(3): 473–9.
[43] Lee MS, Qin G, Nakanishi K, Zagorski MG. Biosynthetic studies of brevetoxins, potent neurotoxins produced by the dinoflagellate *Gymnodinium breve*. J Am Chem Soc 1989;111(16):6234–41.
[44] Vilotijevic I, Jamison TF. Epoxide-opening cascades promoted by water. Science 2007;317(5842):1189–92.
[45] Li FX, Ren SJ, Li PF, Yang P, Qu J. An endo-selective epoxide-opening cascade for the fast assembly of the polycyclic core structure of marine ladder polyethers. Angew Chem Int Ed 2020;59:18473–8.
[46] Xiao JX, Li FX, Ren SJ, Qu J. Studies on the biomimetic synthesis of marine ladder polyethers via endo-selective epoxide-to-epoxonium ring-opening cascades. Angew Chem Int Ed 2024;63(30):e202403597.
[47] Yokoshima S. Synthesis of polycyclic natural products through skeletal rearrangement. Synlett 2020;31(20):1967–75.
[48] Xie J, Dong G. Cyclopropylcarbinyl cation chemistry in synthetic method development and natural product synthesis: cyclopropane formation and skeletal rearrangement. Org Chem Front 2023;10(9):2346–58.
[49] Shenvi RA, Guerrero CA, Shi J, Li CC, Baran PS. Synthesis of (+)-cortistatin A. J Am Chem Soc 2008;130(23):7241–3.
[50] Li X, Zhang Z, Fan H, Miao Y, Tian H, Gu Y, et al. Concise synthesis of 9, 11-secosteroids pinnigorgiols B and E. J Am Chem Soc 2021;143(13):4886–90.
[51] Ning Y, Wang Y, Gui J. Bioinspired two-phase synthesis of gibbosterol A. J Am Chem Soc Au 2024;4(2):635–41.
[52] Strych S, Journot G, Pemberton RP, Wang SC, Tantillo DJ, Trauner D. Biomimetic total synthesis of santalin Y. Angew Chem Int Ed 2015; 54(17): 5079–83.
[53] Zhang H, Novak AJE, Jamieson CS, Xue XS, Chen S, Trauner D, et al. Computational exploration of the mechanism of critical steps in the biomimetic synthesis of preuisolactone A, and discovery of new ambimodal (5 + 2)/(4 + 2) cycloadditions. J Am Chem Soc 2021;143(17):6601–8.
[54] Qi C, Qin T, Suzuki D, Porco JA. Total synthesis and stereochemical assignment of (±)-sorbiterrin A. J Am Chem Soc 2014;136(9):3374–7.
[55] Wen S, Boyce JH, Kandappa SK, Sivaguru J, Porco JA. Regiodivergent photocyclization of dearomatized acylphloroglucinols: asymmetric syntheses of (−)-nemorosone and (−)-6-epi-garcimultiflorone A. J Am Chem Soc 2019; 141(28):11315–21.
[56] Lam HC, Pepper HP, Sumby CJ, George JH. Biomimetic total synthesis of (±)-verrubenzospirolactone. Angew Chem Int Ed 2017;56(29):8532–5.
[57] Franov LJ, Hart JD, Pullella GA, Sumby CJ, George JH. Bioinspired total synthesis of erectones A and B, and the revised structure of hyperelodione D. Angew Chem Int Ed 2022;61(19):e202200420.
[58] Bao R, Zhang H, Tang Y. Biomimetic synthesis of natural products: a journey to learn, to mimic, and to be better. Acc Chem Res 2021;54(19):3720–33.
[59] Fischbach MA, Clardy J. One pathway, many products. Nat Chem Biol 2007; 3(7):353–5.
[60] Chen K, Baran PS. Total synthesis of eudesmane terpenes by site-selective C–H oxidations. Nature 2009;459(7248):824–8.
[61] Wilde NC, Isomura M, Mendoza A, Baran PS. Two-phase synthesis of (−)-taxuyunnanine D. J Am Chem Soc 2014;136(13):4909–12.
[62] Kawamura S, Chu H, Felding J, Baran PS. Nineteen-step total synthesis of (+)-phorbol. Nature 2016;532(7597):90–3.
[63] Long X, Ding Y, Deng J. Total synthesis of asperchalasines A, D, E, and H. Angew Chem Int Ed 2018;57(43):14221–4.
[64] Long X, Wu H, Ding Y, Qu C, Deng J. Biosynthetically inspired divergent syntheses of merocytochalasans. Chem 2021;7(1):212–23.
[65] Chakrabarty S, Romero EO, Pyser JB, Yazarians JA, Narayan ARH. Chemoenzymatic total synthesis of natural products. Acc Chem Res 2021;54(6): 1374–84.
[66] Dong H, Guo N, Hu D, Hong B, Liao D, Zhu HJ, et al. Chemoenzymatic total synthesis of alchivemycin A. Nat Synth 2024;3(9):1124–33.
[67] Li J, Li F, King-Smith E, Renata H. Merging chemoenzymatic and radical-based retrosynthetic logic for rapid and modular synthesis of oxidized meroterpenoids. Nat Chem 2020;12(2):173–9.
[68] Hong B, Luo T, Lei X. Late-stage diversification of natural products. ACS Cent Sci 2020;6(5):622–35.
[69] Castellino NJ, Montgomery AP, Danon JJ, Kassiou M. Late-stage functionalization for improving drug-like molecular properties. Chem Rev 2023;123(13):8127–53.
[70] DengLM,HuLJ,BaiYTZ,WangJ,QinGQ,SongQY,etal.RhodomentosonesAandB: two pairs of enantiomeric phloroglucinol trimers from *Rhodomyrtus tomentosa* andtheirasymmetricbiomimetic synthesis.OrgLett2021;23(11):4499–504.
[71] Deng LM, Hu LJ, Tang W, Liu JX, Huang XJ, Li YY, et al. A biomimetic synthesis-enabled stereochemical assignment of rhodotomentones A and B, two unusual caryophyllene-derived meroterpenoids from *Rhodomyrtus tomentosa*. Org Chem Front 2021;8(20):5728–35.
[72] Wang J, Song J, Zhong D, Duan Z, Peng Z, Tang W, et al. Biomimetic synthesis of an antiviral cinnamoylphloroglucinol collection from *Cleistocalyx operculatus*: a synthetic strategy based on biogenetic building blocks. Angew Chem Int Ed 2023;62(50):e202312568.
[73] Zheng S, Zeng T, Li C, Chen B, Coley CW, Yang Y, et al. Deep learning driven biosynthetic pathways navigation for natural products with BioNavi-NP. Nat Commun 2022;13(1):3342.
[74] Kim T, Lee S, Kwak Y, Choi M, Park J, Hwang SJ, et al. READRetro: natural product biosynthesis predicting with retrieval-augmented dual-view retrosynthesis. New Phytol 2024;243(6):2512–27.