4-羟基-2-吡啶酮类化合物的合成研究进展

赵圣印* 黄婧 程健 刘宝硕 陈晨

(东华大学化学化工与生物工程学院 上海 201620)

摘要 4-羟基-2-吡啶酮是天然生物碱结构母核, 同时也是一类重要的医药中间体, 该类衍生物具有抗真菌、抗菌和抗肿瘤等多种生物活性. 因此, 其合成得到了广泛的研究和关注. 综述了近年来 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的合成方法及其研究进展.

关键词 4-羟基-2-吡啶酮; 合成; 研究进展

Progress in the Synthesis of 4-Hydroxy-2-pyridone Derivatives

Zhao, Shengyin* Huang, Jing Cheng, Jian Liu, Baoshuo Chen, Chen

(College of Chemistry, Chemical Engineering & Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract 4-Hydroxy-2-pyridones are embedded as common structural units of many natural products, which exhibited good or excellent biological activities such as antifungal, antibacterial, and cytotoxic activity and so on. The class of compounds has stimulated a great deal of interest on synthetic chemists due to their structural novelty, molecular diversity, and promising biological activities. In this paper, the recent progress in the synthesis of 4-hydroxy-2-pyridones has been reviewed.

Keywords 4-hydroxy-2-pyridone; synthesis; research progress

4-羟基-2-吡啶酮类化合物是从植物和动物等内生菌的发酵液中提取分离得到的一类新型天然生物碱^[1,2], 如 Tenellin (1), Funiculosin (2) 和冬青生菌素 H (Ilicicolin H, 3) 等^[3,4], 同时也是一类重要的药物及其合成中间体, 如抗真菌药环吡酮胺 (Ciclopirox, 4)^[5]、抗肿瘤药吉莫斯特 (Gimeracil, 5)^[6] 等 (Scheme 1), 都含有 4-羟基-2-吡啶酮的结构母核. 生物活性研究表明, 4-羟基-2-吡啶酮类化合物具有抗真菌、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等多种生物活性^[1,2], 其研究一直是天然产物化学和有机合成化学的研究热点之一. 近年来发展了一系列有效地构建 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的合成方法. 本文对近年 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的合成进行了总结和概述, 为进一步深入研究提供资料.

1 4-羟基-2-吡啶酮的化学结构

4-羟基-2-吡啶酮的结构为含 N 的六元杂环, 其中 2-位以双键与氧原子相连, 4-位连有羟基, 因此存在互变异构体. 朱龙观等对 2,4-二羟基吡啶的各种异构体分别

在气相和溶液中进行理论计算, 探讨了各异构体的相对稳定性, 以及溶剂对其互变异构性质的影响. 研究结果显示, 该化合物在气相时以 2,4-二醇式 7 为优势结构, 然而由于溶剂的极化作用, 导致其在溶液中表现出 2-酮-4-醇式结构 6^[7-9] (Eq. 1). 而对于苯与 4-羟基-2-吡啶酮的并环化合物即 4-羟基-2-喹啉酮类化合物, 主要以 2,4-二羟基喹啉为主要存在形式^[10,11].

2 4-羟基-2-吡啶酮的合成研究进展

目前, 文献报道的 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的合成方法主要分为两种, 一种方法是以吡啶及其衍生物为原料合成 4-羟基-2-吡啶酮, 而后以此为母核合成其衍生物; 另一种方法是在合成中构建 4-羟基-2-吡啶酮环. 由于 4-羟基-2-吡啶酮类化合物通常在 3,5-位连接复杂的侧链, 用 4-羟基-2-吡啶酮为原料难以实现转换, 所以在合成中以构建 4-羟基-2-吡啶酮者居多.

2.1 以吡啶及其衍生物为原料合成 4-羟基-2-吡啶酮

闻轲等^[12-14]报道以吡啶为起始原料经 H₂O₂ 氧化、

* E-mail: syzhao8@dhu.edu.cn

Received September 19, 2011; revised November 20, 2011; published online December 2, 2011.

Project supported by the Shanghai Municipal Natural Science Foundation of China (No. 10ZR1400700), and the National Natural Science Foundation of China (No. 21072029).

上海市自然科学基金 (No. 10ZR1400700) 和国家自然科学基金 (No. 21072029) 资助项目.

Scheme 1

硝酸硝化得到 4-硝基吡啶-*N*-氧化物 **10**, 与苄醇反应、在醋酐下回流生成 4-苄氧基-2-吡啶酮(**12**), 最后在 Pd/C 作用下催化氢化脱苄基制得 4-羟基-2-吡啶酮(**13**) (Scheme 2), 总收率 15%. 用该方法也可以合成 4-甲氧基-2-吡啶酮类化合物^[15].

Scheme 2

2008 年, Vegi 等^[16]发展了一条合成新型人糜蛋白酶

(chymase)抑制剂 SPF32629A (**20**)的合成方法, 该方法以 4-苄氧基吡啶-*N*-氧化物 **11** 为原料, 经三甲基硅氰进行氰基化, 格氏反应和间氯过氧化苯甲酸氧化得到化合物 **16**, 三步收率为 59%, 而后在乙酸酐存在下制得 2-吡啶酮 **17**, 该步收率 40%, 经还原、酰化和 Pd/C 作用下催化氢化脱苄基成功制得 SPF32629A (**20**) (Scheme 3), 三步收率为 78%.

Scheme 3

2007 年, Conreaux 等^[17]报道了 4-甲氧基-2-吡啶酮(**21**)先用溴进行溴代, 而后再 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)碘代, 得到 3-溴-5-碘-4-甲氧基-2-吡啶酮(**23**), 收率分别为 87%和 95%. **23** 经 Pd 催化的偶联反应得到化合物 **24** (Scheme 4). 选取 3-溴-5-对甲氧基苯基-4-甲氧基-2-吡啶酮(**25**)与三甲基硅基乙炔反应, 而后制得 3-乙酰基吡啶酮类化合物 **28** (Scheme 5). 两步收率分别为 96%和 72%. 2009 年, 该小组^[18]又报道了使用该方法策略, 合成了呋喃[3,2-*c*]吡啶酮类化合物. 该法适合于合成 3 或 5 位为芳基取代的 4-羟基-2-吡啶酮类化合物.

2006 年, Filipski 等^[19]发展了 CuI 催化、8-羟基喹啉为配体, 将芳卤与 2-吡啶酮经 C—N 偶联反应合成 2-吡啶酮类化合物, 发展了一条 *N*-芳基取代-2-吡啶酮类化合物的合成方法. 如将化合物 **29** 与 4-甲氧基-2-吡啶酮(**30**)反应生成化合物 **31** (Eq. 2), 收率 74%.

Scheme 4

Scheme 5

2.2 以吡喃酮为中间体合成 4-羟基-2-吡啶酮

2009 年, Demuner 等^[20]以脱水醋酸(**32**)为原料, 在硫酸作用下得到化合物(**33**), 收率 86%, 而后在氨水中反应 6 h, 以 80%收率得到 6-甲基-4-羟基-2-吡啶酮(**34**) (Scheme 6). 由于吡喃酮类化合物较难合成, 因此, 该法文献报道较少.

2.3 以巴豆酸乙酯衍生物为原料合成 4-羟基-2-吡啶酮

1991 年, Dannhardt 等^[21]报道将取代的 3-氨基巴豆酸乙酯(**35**)与取代的丙二酸二乙酯(**36**)缩合得到 3-苯基-4-羟基-2-吡啶酮-5-羧酸乙酯(**37**), 收率 50%, 而后经

Scheme 6

NaOH 水解、加热脱羧得到 3-苯基-4-羟基-2-吡啶酮(**39**) (Scheme 7), 并测定了其抗菌活性, 如该类化合物对 *Mycobacterium tuberculosis* 的 MIC(最低抑菌浓度)为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Scheme 7

2003 年, DeShong 等^[22]报道了由乙酰乙酸乙酯(**40**) 在氨水条件下生成化合物 **41**, 收率 93%, 而后与丙二酸二乙酯缩合得到 4-羟基-2-吡啶酮-3-羧酸乙酯类化合物 **42** (Scheme 8), 收率 69%.

Scheme 8

2009年, Sheibani 等^[23]报道由烯氨基酮**43**与氯甲酰基苯乙烯酮(**44**)反应, 一步制备 5-乙酰基-4-羟基-2-吡啶酮(**45**) (Eq. 3), 收率在 88%~96%之间.

Nguyen 等^[24]以 3-氨基巴豆酸乙酯(**46**)为原料与丙二酸二(2,4,6-三氯苯)酯(**47**)在乙二醇二甲醚作用下缩合得到 4-羟基-2-吡啶酮-5-羧酸甲酯或 4-羟基-5-氰基-2-吡啶酮(**48**) (Eq. 4), 收率为 75%.

由于 3-氨基巴豆酸酯较易合成, 原料价廉易得, 反应收率高, 因此, 以 3-氨基巴豆酸衍生物为原料已成为合成 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的重要合成方法之一.

2.4 用环合方法构建 4-羟基-2-吡啶酮

由于 4-羟基-2-吡啶酮类化合物通常 3 和 5-位连接复杂的侧链, 用 4-羟基-2-吡啶酮为原料难以实现转换. 因此, 通过环合方法构建 4-羟基-2-吡啶酮已成为该类化合物的有效合成方法.

2.4.1 通过氨基环合生成 4-羟基-2-吡啶酮

2004 年, Rubinov 等^[25~27]报道将丙二酸亚异丙酯(**49**)制得的化合物**50**直接与取代的氨基反应得到 4-羟基-2-吡啶酮-3-羧酸(**52**), 而后以二乙二醇二甲醚为溶剂, 在 160 °C 下脱羧得到 6-取代-4-羟基-2-吡啶酮类化合物**53** (Scheme 9), 收率 86%~90%.

2011 年, Platts 等^[28]报道以 3-氧代戊二酸乙酯(**54**)为原料, 与原甲酸三乙酯反应, 而后与 NH_3 环合得到 4-羟基-2-吡啶酮-5-羧酸乙酯(**55**) (Eq. 5), 收率 61%.

李绮云等^[29]以 3-甲基-2-丁烯酸甲酯(**56**)和环己基甲酰氯(**57**)为原料在 AlCl_3 作用下发生反应得到**58**和**59**, 在盐酸羟胺作用下环合制得抗真菌药环吡酮胺**4** (Scheme 10), 总收率 56%.

Scheme 9

Scheme 10

2.4.2 通过分子内加成反应环合生成 4-羟基-2-吡啶酮

Mittelbach 等^[30]报道以化合物**60**为原料与 N,N -二甲基甲酰胺缩二甲醚反应, 得到化合物**62**, 经醋酸环合得到化合物**63** (Scheme 11), 收率 52%.

Yano 等^[31]报道, 丙二腈(**64**)与原乙酸三甲酯(**65**)缩合成化合物**60**, 而后与二甲基甲酰胺缩二甲醚反应, 得到化合物**66**, 在醋酸条件下环合生成 3-氰基-4-甲氧基-2-吡啶酮(**63**) (Scheme 12), 经氯气氯代、 HBr 下水解得到吉莫斯特(**5**), 总收率 65%. 而后, 曾昭钧和田志高等^[32,33]分别作了合成工艺改进, 总收率达 65%.

Scheme 11

Scheme 12

2005 年, Conreaux 等^[34]发展了以化合物 68 与原乙酸三甲酯反应, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺缩二甲醇作用下得到 70, 以 AcOH 为溶剂发生环合反应, 以 90% 收率得到 3-苯磺酰基-4-羟基-2-吡啶酮(71), 最后经 CH₃I 甲基化, 在 Na₂S₂O₄ 作用下脱去 72 中苯磺酰基, 制得 4-甲氧基-1-甲基-2-吡啶酮(73) (Scheme 13), 两步收率分别为 99% 和 93%。

Scheme 13

上述合成方法, 反应经典, 收率较高, 以发展成为合成 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的有效的合成方法之一。

2.4.3 通过分子内缩合反应形成 4-羟基-2-吡啶酮环

2006 年, Irlapati 等^[35]报道, 由丙炔酸甲酯(74)为原料, 与二甲胺加成、与苄基羟胺反应、还原得到化合物 78, 三步收率 68%, 与双乙烯酮 79 加成、水解得到 81 (Scheme 14), 两步收率 80%, 与羰基二咪唑(CDI)、NaH 作用下环合、四醋酸铅氧化得到 3-乙酰基-4-羟基-2-吡啶酮(83), 两步收率分别为 86% 和 25%。

Scheme 14

2007 年, Ukrainets 等^[36]发展了一条合成 4-羟基-2-吡啶酮的方法, 该方法以 4-甲基环己酮(84)为原料, 与草酸二乙酯缩合, 而后脱去 CO 得到 86, 与异丙胺反应后, 再与丙二酸乙酯单酰氯反应, 得到化合物 88, 最后在乙醇钠作用下环合得到 4-羟基-2-吡啶酮(89) (Scheme 15), 总收率 64%。

2006 年, Renoux 等^[37]发展了用苯乙腈(90)与丙二酰氯(91)为原料合成 5-苯基-4-羟基-2-吡啶酮的方法, 首先苯乙腈与丙二酰氯反应生成 6-氯-4-羟基-2-吡啶酮(92), 经 Pd/C 催化氢化脱氯得到 4-羟基-5-苯基-2-吡啶酮(93) (Scheme 16), 收率 54%。该方法已成为制备 5-苯基取代的 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的常用方法。

1986 年, Rigby 等^[38]报道了由丙烯酸衍生物与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)反应生成酰基叠氮, 而后经 Curtius 重排生成异氰酸酯 94, 94 与丙二酸二乙酯(95)反应合成化合物 96, 在二苯醚加热下环合得到 5-位取代的 4-羟基-2-吡啶酮类化合物 97 (Scheme 17), 收率 41%~58%。

Miyagawa 等^[39]利用该方法为关键步骤, 将化合物 98 在二苯醚中环合得到 99 (Eq. 6), 进而合成天然生物碱 Citridone, 该步收率为 66%。由于该法原料易得, 步骤简单, 已成为合成 4-羟基-2-吡啶酮类化合物的主要方法之一。

Scheme 15

Scheme 16

Scheme 17

2.4.5 其它合成方法

2009年, Palillero 等^[40]发展了 4-羟基-2-吡啶酮类化

合物的合成方法, 将胺与丙烯酸甲酯反应得到化合物 **102**, 而后与溴乙酰溴、二甲硫醚反应得到化合物 **104**, 在 KOH 碱性条件下环合得到 **105**, 经 Pd/C 催化氢化得到哌啶-2,4-二酮类化合物 **106**, 收率 65%. 在溴作用下则得到 3-甲基-4-羟基-2-吡啶酮类化合物 **107** (Scheme 18), 收率 52%, 并对反应机理进行了探讨. 其反应机理为溴先与化合物 **105** 中双键进行加成, 而后以 NEt₃ 为碱, 异构化得到化合物 **107** (Scheme 19). 相对于其它合成方法, 该法的缺点是合成路线较长.

Scheme 18

Scheme 19

2009年, Shin等^[41]报道了取代脒类化合物 **111** 与溴乙酸乙酯(**112**)和丙炔酸酯发生经 Tandem Blaise 反应一步合成 5-位是酯基的 2-吡啶酮类化合物, 给出 17 个实例, 收率在 35%~98%之间. 该反应机理为锌与溴乙酸乙酯反应生成 Reformsky 试剂, 与脒加成得到 Blaise 反应中间体 **115**, 而后与丙炔酸酯发生亲电加成反应生成 2-吡啶酮类化合物 **120** (Scheme 20).

Scheme 20

2010年, Jones等^[42]报道以 Boc 保护的 β -丙氨酸酯 **122** 为起始原料, 经 DIBAL-H 还原、成脒得到 **123**, 两步收率 70%. 而后与 NCS 氯代得到 **124**, 收率 70%. 再与烯胺类化合物反应, 生成物 **125**, 然后环合得到 **126**, 两步收率分别为 53%和 60%. 在 Pd/C 催化氢化下开环、重氮化, 最终得到 3-酰基-4-羟基-2-吡啶酮. 如 R^1 为 H 原子时, 与次氯酸叔丁酯反应, 在 Pd/C 催化氢化下开环, 得到化合物 **127**, 经重氮化反应得到 3-酰基-4-羟基-2-吡啶酮 **129** (Scheme 21), 两步收率分别为 50%和 30%. 该方法可合成 1,4-位无取代基的 4-羟基-2-吡啶酮类化合物.

Scheme 21

2009年, Huang等^[43]报道了固相合成 4-羟基-2-吡啶酮类化合物, 将树脂连接的 3-氨基硒醚 **130** 与丙二酸酯单羧酸反应得到化合物 **131**, 在叔丁醇钾作用下缩合得到 **132**, 用 H_2O_2 氧化裂解得到 3-羧基-4-羟基-2-吡啶酮 **133** (Scheme 22), 收率 43%~63%.

Scheme 22

2.5 以构建 4-羟基-2-吡啶酮环为关键步骤的全合成

由于 4-羟基-2-吡啶酮环为一类天然生物碱的结构母核, 详见文献[2], 因此其合成方法中如何构建 4-羟基-2-吡啶酮环成为结构研究热点.

1985年, Williams等^[44]首次报道了消旋 Tenellin 的

合成, 该小组以苄基保护的4-羟基苯乙酸甲酯(**134**)为原料, 利用咪唑前体的分子内 C-酰化反应, 以 91% 收率构建了二氢吡啶酮化合物 **136**, 而后经四氯苯醌氧化得到化合物 **137** (Scheme 23), 再经樟脑磺酸脱水等一系列反应合成了消旋 Tenellin.

Scheme 23

2005 年, Williams 小组^[45,46]从溴代醚 **138** 出发, 经 12 步反应合成了侧链片段 **139**, 而后与 Fmoc 保护的氮

Scheme 24

基醛化合物 **140** 发生 Claisen 缩合和氧化反应合成了化合物 **141**, 两步反应收率分别为 71% 和 89%. 在 DBU 作用下发生环合, 以 92% 收率成功地合成了 4-羟基-2-吡啶酮环 **142**, 进而合成 (+)-Sambutoxin (**144**) (Scheme 24). 化合物 **144** 经核磁共振氢谱测定 C(7) 和 C(11) 偶合常数 J 为 10.2 和 9.9 Hz, 确定了侧链吡喃环 2 位和 6 位处于顺势构型.

2005 年, 该小组又报道将 2,4-二吡啶酮化合物 **145** 发生氧化和氟化氢吡啶盐脱 TBS 保护, 成功地合成了 (+)-Apiosporamide (**146**) (Eq. 7).

3 苯及杂环并吡啶酮类化合物的合成

该类化合物主要包括苯环、噻吩等与 4-羟基-2-吡啶酮类化合物并环形成的化合物, 如 2,4-二羟基喹啉等化合物. 目前该类化合物已成为抗肿瘤、抗病毒和抗菌等药物分子的结构母核.

2008 年, Zhang 等^[47]报道了苯胺(**147**)在三氯氧磷和二氯化锌存在下与丙二酸环合反应 36 h 后得到 4-羟基喹啉-2-酮(**149**), 收率 60%. 2010 年, Gao 等^[48]用丙二酸亚异丙酯与苯胺环合得到 4-羟基喹啉-2-酮(**149**) (Eq. 8), 收率 63%.

2005 年, Dittmer 等^[49]报道了邻氨基苯甲酸甲酯衍生物(**150**)与 2-溴乙酰溴反应得到化合物 **152**, 而后在铈化钠的作用下环合得到 4-羟基喹啉-2-酮 **153** (Scheme 25), 收率 55%~88%.

Scheme 25

2009年, Kobayashi等^[50]发展了以 *N*-苯基乙酰胺类化合物 **154**, 以三氟甲磺酸酐为缩合剂进行环合, 制得 3-甲酰化的喹啉酮类化合物 **155** (Eq. 9), 收率 60%~82%.

2007年, Zhao等^[51]报道苯乙酮与氰乙酸乙酯、硫和吗啉反应, 得到 2-氨基噻吩-3-甲酸乙酯(**156**), 收率 20%~45%, 而后与氰乙酸、五氯化磷反应制得化合物 (**158**), 收率 90%, 而后在 NaH 条件下环合得到化合物 (**159**) (Scheme 26), 收率 80%.

Scheme 26

4 结论与展望

4-羟基-2-吡啶酮是天然生物碱结构母核, 也是一类重要的医药中间体, 该类衍生物具有抗真菌、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等多种生物活性. 自从 20 世纪 70 年代, Tenellin 和冬青生菌素 H 等一系列生物碱相继被分离出来, 同时也发展了构建 4-羟基-2-吡啶酮的新的有效的合成方法. 由于 4-羟基-2-吡啶酮类化合物 3,5-位连接复杂的侧链, 用 4-羟基-2-吡啶酮为原料难以实现转换, 所以在合成中构建 4-羟基-2-吡啶酮者居多. 近年来发展了一系列 4-羟基-2-吡啶酮的合成方法, 丰富了有机化学的研究内容. 随着 2-吡啶酮类化合物的生物活性深入研究, 4-羟基-2-吡啶酮的合成及其结构修饰研究, 将步入崭新的历史时期, 4-羟基-2-吡啶酮类生物碱的研究将具有广阔的前景.

References

- [1] Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168.
- [2] Tang, Y.; Li, J.; Zhao, S. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 9 (in Chinese). (唐玉敏, 李晶, 赵圣印, 有机化学, **2011**, *31*, 9.)
- [3] Rotsaert, F. A. J.; Ding, M. G.; Trumpower, B. L. *Biochim. Biophys. Acta* **2008**, *1777*, 211.
- [4] Wat, C. K.; McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Wright, J. L. C.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1997**, *55*, 4090.
- [5] Subissi, A.; Monti, D.; Togni, G.; Mailland, F. *Drugs* **2010**, *70*, 2133.
- [6] Schöffski, P. *Anticancer Drugs* **2004**, *15*, 85.
- [7] Zou, J.; Zhu, L. G.; Yu, Q. S.; Lin, R. S. *Chemistry* **1999**, (13), 99132 (in Chinese). (邹建卫, 朱龙观, 俞庆森, 林瑞森, 化学通报, **1999**, (13), 99132.)
- [8] Bodor, N.; Dewar, M. J. S.; Harget, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2929.
- [9] Schlegel, H. B. *Int. J. Quantum Chem.* **1982**, *22*, 1041.

- [10] Ruano, J.; Pedregal, C.; Rodriguez, J. H. *Heterocycles* **1991**, *32*, 2151.
- [11] Hebanowska, E.; Tempczyk, A.; Lobocho, L.; Szafraniek, J. *J. Mol. Struct.* **1986**, *147*, 351.
- [12] Lin, Z. G.; Wen, R.; Zhang, J. G.; Miao, Y. P. *Chin. J. Med. Chem.* **2003**, *13*, 267 (in Chinese).
(林志刚, 闻韧, 张建革, 缪宇平, 中国药物化学杂志, **2003**, *13*, 267).
- [13] Shone, R. L.; Coker, V. M.; Moormann, A. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 389.
- [14] Sieburth, S. M.; Lin, C. H.; Rucando, D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 950.
- [15] Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204.
- [16] Vegi, S. R.; Boovannahalli, S. K.; Sharma, A. P.; Mukkanti, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6297.
- [17] Conreux, D.; Bossharth, E.; Monteiro, N.; Delaunay, T.; Desbordes, P.; Vors, J. P.; Balme, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 271.
- [18] Conreux, D.; Delaunay, T.; Desbordes, P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3299.
- [19] Filipski, K. J.; Kohrt, J. T.; Casimiro-Garcia, A.; Huis, C. A. V.; Dudley, D. A.; Cody, W. L.; Bigge, C. F.; Desiraju, S.; Sun, S.; Mati, S. N.; Jaber, M. R.; Edmunds, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7677.
- [20] Demuner, A. J.; Valente, V. M. M.; Barbosa, L. C. A.; Rath, A. H.; Donohoe, J. J. *Molecules* **2009**, *14*, 4973.
- [21] Dannhardt, G.; Meindl, W.; Schober, B. D.; Kappe, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 599.
- [22] McElroy, W. T.; DeShong, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4779.
- [23] Abaszadeh, M.; Sheibani, H.; Saidi, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 96.
- [24] Guillemont, J.; Benjihad, A.; Oumouch, S.; Decrane, L.; Palandjian, P.; Vernier, D.; Queguiner, L.; Andries, K.; Bethune, M.; Hertogs, K.; Grierson, D. S.; Nguyen, C. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7473.
- [25] Hausler, J.; Monatsh, C. *Monatsh. Chem.* **1982**, *113*, 1213.
- [26] Lokot, I. P.; Pashkovski, F. S.; Lakhvich, F. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4783.
- [27] Rubinov, D. B.; Zheldakova, T. A.; Rubinova, I. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1329.
- [28] Platts, M. Y.; Barber, C. G.; Chiva, J. Y.; Eastwood, R. L.; Fenwick, D. R.; Paradowski, K. A.; Blakemore, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 512.
- [29] Li, J. Y.; Sun, H. Y.; Pang, J. R. *Chin. J. Med. Chem.* **1995**, *5*, 52 (in Chinese).
- (李绮云, 孙洪远, 庞景茹, 中国药物化学杂志, **1995**, *5*, 52.)
- [30] Mittelbach, M.; Kastner, G.; Junek, H. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 481.
- [31] Yano, S.; Ohno, T.; Ogawa, K. *Heterocycles* **1993**, *36*, 145.
- [32] Hao, L. H.; Zhou, J.; Sun, Y. L.; Wang, Y. Q.; Zeng, Z. J. *J. Shenyang Pharm. Univ.* **2005**, *22*, 420 (in Chinese).
(郝玲花, 周洁, 孙延龙, 王友奇, 曾昭均, 沈阳药科大学学报, **2005**, *22*, 420.)
- [33] Tian, Z. G.; Liu, F.; Liu, A. C.; Tan, Z. Y.; Zhang, L. *Chem. Reag.* **2008**, *30*, 939 (in Chinese).
(田志高, 刘芳, 刘安昌, 谭珍友, 张良, 化学试剂, **2008**, *30*, 939.)
- [34] Conreux, D.; Bossharth, E.; Monteiro, N.; Desbordes, P.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7917.
- [35] Irlapati, N.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Pritchard, G. J.; Cowley, A. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4603.
- [36] Ukrainets, I. V.; Kolesink, E. V.; Sidorenko, L. V.; Gorokhova, O. V.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 326.
- [37] Brondel, N.; Renoux, B.; Gesson, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9305.
- [38] Rigby, J. H.; Burkhardt, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1374.
- [39] Miyagawa, T.; Nagai, K.; Yamada, A.; Sugihara, Y.; Fukuda, T.; Fukuda, T.; Uchida, R.; Tomoda, H.; Omura, S.; Nagamitsu, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1158.
- [40] Palillero, A.; Teran, J. L.; Gnecco, D.; Juarez, J. R.; Orea, M. L.; Castro, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4208.
- [41] Chun, Y. S.; Ryu, K. Y.; Ko, Y. O.; Hong, J. Y.; Hong, J.; Shin, H.; Lee, S. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 7556.
- [42] Jones, R. C. F.; Choudhury, A. K.; Iley, J. N.; Loizou, G.; Lumley, C.; McKee, V. *Synlett* **2010**, 654.
- [43] Xu, J. F.; Huang, X. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 938.
- [44] Williams, D. R.; Bremmer, M. L.; Brown, D. L.; D'Autuono, J. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 2807.
- [45] Williams, D. R.; Turske, R. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3217.
- [46] Williams, D. R.; Kammler, D. C.; Donnell, A. F.; Goundry, W. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6715.
- [47] Zhang, S. L.; Huang, Z. S.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Gu, L. Q. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4403.
- [48] Gao, W. T.; Hou, W. D.; Zheng, M. R.; Tang, L. J. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 732.
- [49] Dittmer, D. C.; Li, Q.; Avilov, D. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4682.
- [50] Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6665.
- [51] Zhao, G.; Iyengar, R. R.; Judd, A. S.; Cool, B.; Chiou, W.; Kifle, L.; Frevert, E.; Sham, H.; Kym, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3254.

(Lu, Y.)