吡喃异黄酮 Barbigerone 及其类似物的简便合成

杨佑喆^{a,b} 王超^a 孙健^{*,a,b}^(a) 中国科学院成都生物研究所 成都 610041)^(b) 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 报道一种以间苯二酚为起始原料, 通过傅-克酰基化、成吡喃环、羟醛缩合、氧化-重排-关环等五步反应, 简洁、高效地合成天然吡喃异黄酮 Barbigerone 及其类似物的方法. 该方法不仅原料易得、价格低廉、操作简单、条件温和, 而且可得高达 24%~30% 的总收率.

关键词 间苯二酚; 吡喃异黄酮; 合成; Barbigerone; 类似物

A Concise Synthesis of Barbigerone and Structural Analogues

Yang, Youzhe^{a,b} Wang, Chao^a Sun, Jian^{*,a,b}^(a) Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Science, Chengdu 610041)^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract A concise and highly efficient protocol for the synthesis of barbigerone and its structural analogues is reported. Resorcinol was converted to the final products via Friedel-Crafts reaction, pyranoid ring formation, aldol reaction, and oxidation-rearrangement-cyclization with 24%~30% overall yields.

Keywords resorcinol; pyranisoflavones; synthesis; barbigerone; analogues

异黄酮(Isoflavones)是一类重要的黄酮类化合物, 在高等植物的化学成分中比较常见, 尤其在豆科、芸香科植物中含量较多^[1]. 异黄酮类化合物具有多种生物(药理)活性, 如抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、内分泌调节和心脑血管保护等, 也是许多中草药的重要有效成分之一^[2]. 此外异黄酮类化合物性质温和、毒性较低, 在慢性疾病的预防与治疗方面, 有很多特有的优势, 因此引起了人们的广泛重视. 流行病学研究表明, 长期食用富含异黄酮类化合物的水果、蔬菜等食物, 可降低心血管疾病的发病率和死亡率. 体外、体内实验证明, 异黄酮类化合物对肿瘤的预防和治疗有比较明显的效果, 对肿瘤的发生、转移、浸润等过程都有一定的抑制作用^[3].

Barbigerone (Scheme 1, **1a**)是一种天然存在的含有吡喃环的异黄酮类化合物, 首次从植物 *Tephrosia barbigeria* 的种子中提取、分离得到^[4]. 前期的研究表明, Barbigerone 具有一定的抗疟原虫^[5]、抗氧化^[6]等活性. 近期 Li 等^[7a]研究发现, Barbigerone 能较好地抑制小鼠肺癌细胞的生长(LL/2 细胞系, IC₅₀=0.92±0.05 μmol/L).

进一步的机理研究显示, Barbigerone 可通过增加细胞色素 C 的释放, 激活 caspase-3, caspase-9, 从而诱导肿瘤细胞凋亡. Barbigerone 的抗肿瘤活性还与它能引起细胞 Bcl-2 的下调及其相关蛋白 Bax 的上调, 以及降低磷酸化 p42/44 蛋白激酶(p42/44 MAPK)和磷酸化 Akt 的水平有关.

由于 Barbigerone 独特的生物活性, 对该化合物的研究受到越来越多的关注^[7b,7c]. 但是 Barbigerone 在植物中的含量极低, 通过天然产物提取、分离纯化的方法, 几乎不可能实现大量制备^[4,8], 因此利用化学方法合成 Barbigerone 及其衍生物显得十分必要. 可是到目前为止, 关于该化合物的合成方法报道很少^[9], 且合成路线较长, 过程相对复杂, 总收率低于 4%. 因此, 寻找一种简便、高效的方法, 用于 Barbigerone 及其类似物的合成就显得尤为重要, 也可为这类化合物的构效关系研究和进一步活性机理研究提供足够的样品. 在此, 我们报道一种合成 Barbigerone 及其类似物的简便、高效的方法, 合成路线如 Scheme 1 所示.

* E-mail: sunjian@cib.ac.cn

Received September 7, 2012; revised October 8, 2012; published online October 12, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20972152).

国家自然科学基金(No. 20972152)资助项目.

Scheme 1

1 结果与讨论

1.1 合成

Barbigerone 及其类似物的合成策略主要基于以下两点: 其一, 在构建异黄酮母核结构之前构建吡喃环, 避免保护基的使用, 缩短合成路线; 其二, 优化关键的氧化-重排反应, 大幅提高反应效率, 以期获得更好的总收率。

如 Scheme 1 所示, 从间苯二酚(2)开始, 经 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ 催化的傅-克酰基化, 制备了 2,4-二羟基苯乙酮(3), 产率 79%。化合物 3 在 3-甲基吡啶(3-picoline)的催化下, 与 1,1-二乙氧基-3-甲基-2-丁烯(4)反应, 关环得到苯并吡喃化合物 5^[10,12], 产率 65%。碱性条件下, 苯并吡喃化合物 5 与甲氧基取代的苯甲醛 6a~6e 发生羟醛缩合, 得到查尔酮中间体 7a~7e, 收率 67%~81%。以三水硝酸铈[TTN]为氧化剂^[11], 查尔酮 7a~7e 经氧化-重排反应生成关键中间体 8a~8e。经处理后, 缩醛中间体 8a~8e 粗品直接溶于甲醇, 加入适量 1 mol/L HCl, 回流过夜,

利用重结晶或柱层析分离手段, 即得到目标化合物 Barbigerone (1a)及其类似物 1b~1e, 收率 64%~78%。从间苯二酚(2)开始计算, 经 5 步合成反应的总收率为 24%~30%(表 1)。

1.2 讨论

对间苯二酚(2)进行傅-克酰基化合成 2,4-二羟基苯乙酮(3), 先后考察了两种不同的路易斯酸催化体系。相比之下, 三氟化硼乙醚体系比无水三氯化铝体系更易于操作和处理。

2,4-二羟基苯乙酮(3)与化合物 4 反应生成苯并吡喃化合物时, 理论上会有两种产物生成^[12], 即角型产物 5 和线型产物 5', 如图 1 所示。其过程为类似于傅-克烷基化的环化反应。但是由于 2,4-二羟基苯乙酮(3)中 2,4-位羟基的影响, 3-位碳原子比 5-位碳原子更具富电性, 有利于发生亲核反应, 因此生成的产物以 3-位环化产物 5 为主, 仅能得到少量 5-位环化产物 5', 且异构体 5 和 5' 能够通过柱层析的方法分离。

表 1 Barbigerone (1a)及其类似物 1b~1e 的合成收率
 Table 1 Yields of Barbigerone (1a) and analogues 1b~1e

Compd. 1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield ^a /%(Yield ^b /%)
1a (Barbigerone)	OMe	H	OMe	OMe	H	27 (76)
1b	H	OMe	H	H	H	28 (78)
1c	H	OMe	OMe	H	H	24 (64)
1d	OMe	H	H	OMe	H	28 (69)
1e	H	OMe	OMe	OMe	H	30 (71)

^a 五步反应总收率; ^b 氧化-重排-关环收率。

图1 第二步成吡喃环理论产物

Figure 1 Theoretical products of pyranoid ring closure

对查尔酮中间体 **7a**~**7e** 进行氧化-重排合成关键中间体 **8a**~**8e**, 首先考察了非金属氧化剂二乙酸碘苯(DIB)和羟基对甲苯磺酰基碘苯(HTIB), 但是发现反应结果都很差, 室温下基本无产物生成, 而加热至 60 °C 时, 反应变得杂乱, 目标产物分离十分困难. 随后改用金属氧化剂三水硝酸铈, 发现氧化-重排反应在室温下能较好地完成, 原料完全转化, 且无明显杂质生成, 仔细处理后所得粗品不用纯化, 可直接用于下一步反应, 避免了纯化过程中缩醛 **8** 的分解, 进一步提高了反应总收率.

2 结论

通过对合成路线的设计和反应条件的优化, 发展了一种由间苯二酚为起始原料, 经五步反应, 得到目标化合物吡喃异黄酮 Barbigerone 及其类似物的简便合成方法, 其总收率可达 24%~30%.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 X-4 型数字显微熔点仪测定, 温度计未经校正. 核磁共振氢谱和碳谱采用 Bruker-600 MHz 或 Bruker-300 MHz 核磁共振仪测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标. 质谱采用 BioTof Q 型质谱仪测定.

所用试剂均为市售化学纯或分析纯, 其余重要中间体按相应文献合成.

3.2 实验方法

3.2.1 2,4-二羟基苯乙酮(**3**)的合成

在 N₂ 氛围下, 将 1.1 g (10 mmol, 1 equiv.) 间苯二酚(**2**)加入到 100 mL 体积的圆底烧瓶中, 接着加入 1.04 mL (11 mmol, 1.1 equiv.) 的乙酸酐, 搅拌均匀, 再加入 4.3 mL (35 mmol, 3.5 equiv.) 三氟化硼乙醚溶液, 升温至 60 °C, 搅拌 0.5 h 后降至室温, 反应 24~48 h, 直至间苯二酚消耗完全. 以上混合物倒入大量冷水中, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并, 无水硫酸镁干燥, 减压抽去溶剂, 粗品用正己烷重结晶, 得到浅淡黄色固体粉末 **3**, 1.20 g, 产率 79%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.56 (s, 3H), 5.57 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.63 (d,

$J=9.0$ Hz, 1H), 12.67 (s, 1H).

3.2.2 2,2-二甲基-5-羟基-6-乙酰基-2H-1-苯并吡喃(**5**)的合成

在 N₂ 氛围下, 将 1.2 g (7.9 mmol, 1 equiv.) **3** 和 2.5 g (15.7 mmol, 2 equiv.) **4** 加入到 24 mL 干燥的二甲苯溶剂中, 搅拌均匀后, 加入催化量的 3-甲基吡啶, 于 130 °C 下回流过夜, 直至原料 **3** 反应完全. 降至室温, 减压抽去溶剂, 经柱层析后得到 1.10 g 产物 **5**, 浅亮绿色固体粉末 **5**, 产率 65%(文献值^[12]: 产率 57.4%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.45 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 5.58 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 12.96 (s, 1H).

3.2.3 吡喃查尔酮(*E*)-2',4',5'-三甲氧基-3,4-(2,2-二甲基吡喃)-2-羟基查尔酮(**7a**)的合成

在 N₂ 氛围下, 将 218 mg (1 mmol, 1 equiv.) **5** 加入到 10 mL 甲醇中, 于冰水混合物中冷却后, 加入 4 mL 40% 的氢氧化钠溶液, 接着搅拌 0.5 h. 再将 235.2 mg (1.2 mmol, 1.2 equiv.) 2,4,5-三甲氧基苯甲醛(**6a**)加入到上述混合溶液中, 搅拌, 慢慢升至室温, 反应 24~48 h, 直至原料 **5** 基本反应完全. 上述溶液中和后, 倒入大量的冰水混合物中, 有黄色不溶固体析出, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并, 无水硫酸镁干燥, 减压抽去溶剂后粗品用甲醇重结晶, 得到 273 mg 纯化的产物 **7a**, 黄色固体粉末, 产率 69%(文献值^[13]: 产率 73%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.59 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.77 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.51 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 13.91 (s, 1H).

查尔酮 **7b**~**7e** 均按查尔酮 **7a** 的方法合成.

(*E*)-3'-甲氧基-3,4-(2,2-二甲基吡喃)-2-羟基查尔酮(**7b**): 黄色固体粉末, 产率 69%(文献值^[14]: 产率 81%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.60 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 13.67 (s, 1H).

(*E*)-3',4'-二甲氧基-3,4-(2,2-二甲基吡喃)-2-羟基查尔酮(**7c**): 黄色固体粉末, 产率 73%(文献值^[14]: 产率 83%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.59 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=$

15.4 Hz, 1H), 13.79 (s, 1H).

(*E*)-2',5'-二甲氧基-3,4-(2,2-二甲基吡喃)-2-羟基查尔酮(**7d**):黄色固体粉末, 产率 77%. m.p. 114~115 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.60 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.38 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.93~6.97 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 28.4, 55.9, 56.2, 77.8, 108.2, 109.4, 112.5, 114.1, 114.2, 116.0, 117.3, 121.3, 124.5, 128.1, 130.8, 139.7, 153.5, 153.6, 159.7, 161.0, 192.5; ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₂O₅ (M+H)⁺ 367.1540, found 367.1533.

(*E*)-3',4',5'-三甲氧基-3,4-(2,2-二甲基吡喃)-2-羟基查尔酮(**7e**):黄色固体粉末, 产率 81%(文献值^[14]: 产率 78%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.47 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 5.60 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.37 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.41 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 13.72 (s, 1H).

3.2.4 化合物 **1a**~**1e** 的合成

Barbigerone (**1a**): 将 120 mg (0.3 mmol, 1 equiv.)查尔酮 **7a** 加入到二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中(*V*:*V*=1:6), 搅拌几分钟, 接着小心加入 200 mg (0.45 mmol, 1.5 equiv.) TTN, 室温搅拌, TLC 监测直至 **7a** 反应完全为止. 将适量的饱和 NaHSO₃ 溶液加入到上述溶液中, 搅拌 0.5 h, 减压抽去大部分溶剂, 加入 4~6 倍体积的水, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并, 干燥, 减压除去溶剂, 得到粗品中间体 **8a**. 再将 **8a** 溶于适量的甲醇, 加入 3 mL 1 mol/L HCl, 回流搅拌过夜. 反应完全后, 冷却至室温, 中和, 减压抽去部分溶剂, 加入大量的水, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并, 干燥, 减压除去溶剂. 经柱层析, 得到目标化合物 **1a**, 白色固体粉末, 产率 76%(文献值^[8]: 产率<4%). m.p. 154~155 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.49 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.71 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.7 Hz, 1H).

异黄酮目标化合物 **1b**~**1e** 均按 **1a** 方法合成.

3'-甲氧基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-异黄酮(**1b**): 乳白色固体粉末, 产率 78%. m.p. 128~130 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.51 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 5.73 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H),

8.07 (d, *J*=12.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 28.2, 55.3, 77.8, 109.2, 114.0, 114.6, 114.9, 115.3, 118.4, 121.2, 125.0, 126.7, 129.4, 130.3, 133.3, 152.3, 152.4, 157.4, 159.6, 175.6; ESI-HRMS calcd for C₂₁H₁₈O₄ (M+H)⁺ 335.1278, found 335.1285.

3',4'-二甲氧基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-异黄酮(**1c**): 白色固体粉末, 产率 64%(文献值^[15]: 产率 19%). m.p. 159~161 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.50 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.72 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=6.0 Hz, 1H).

2',5'-二甲氧基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-异黄酮(**1d**): 乳白色固体粉末, 产率 68%. m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.50 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.72 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 28.1, 29.7, 55.8, 56.6, 77.6, 109.3, 112.7, 114.7, 115.1, 115.1, 117.5, 118.5, 121.8, 122.1, 126.8, 130.2, 151.8, 152.4, 153.5, 153.7, 157.2, 175.4; ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₀O₅ (M+H)⁺ 365.1384, found 365.1397.

3',4',5'-三甲氧基-7,8-(2,2-二甲基吡喃)-异黄酮(**1e**): 亮白色固体粉末, 产率 71%. m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.51 (s, 6H), 3.89 (s, 9H), 5.74 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.81 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 28.2, 56.2, 60.9, 77.8, 106.4, 109.2, 114.8, 115.4, 118.3, 125.0, 126.7, 127.4, 130.4, 138.2, 152.2, 152.3, 153.2, 157.4, 175.7; ESI-HRMS calcd for C₂₃H₂₃O₆ (M+H)⁺ 395.1489, found 395.1498.

References

- [1] Martens, S.; Mithofer, A. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2399.
- [2] (a) Aquila, S.; Giner, R. M.; Recio, M. C.; Spagazzini, E. D.; Rios, J. L. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *121*, 333.
(b) Lee, Y. S.; Lim, S. S.; Shin, K. H.; Kim, Y. S.; Ohuchi, K.; Jung, S. H. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 1028.
(c) Kanwal, Q.; Hussain, I.; Latif, S. H.; Javaid, A. *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 1907.
(d) Edziri, H.; Mastouri, M.; Mahjoub, M. A.; Mighri, Z.; Mahjoub, A.; Verschaeve, L. *Molecules* **2012**, *17*, 7284.
(e) Casano, G.; Dumetre, A.; Pannecouque, C.; Hutter, S.; Azas, N.; Robin, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6012.
(f) Hodgson, J. M.; Croft, K. D. *Mol. Aspects Med.* **2010**, *31*, 495.
- [3] (a) Cazarolli, L. H.; Zanatta, L.; Alberton, E. H.; Figueiredo, M. S.; Folador, P.; Damazio, R. G.; Pizzolatti, M. G.; Silva F. R. *Mini-*

- Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1429.
- (b) Xiao, Z. P.; Peng, Z. Y.; Peng, M. J.; Yan, W. B.; Ouyang, Y. Z.; Zhu, H. L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 169.
- [4] Vilain, C. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 988.
- [5] Yenesew, A.; Derese, S.; Midiwo, J. O.; Oketch-Rabah, H. A.; Lisgarten, J.; Palmer, R.; Heydenreich, M.; Peter, M. G.; Akala, H.; Wangui, J.; Liyala, P.; Waters, N. C. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 773.
- [6] Wangenstein, H.; Miron, A.; Alamgir, M.; Rajia, S.; Samuelsen, A. B.; Malterud, K. E. *Fitoterapia* **2006**, *77*, 290.
- [7] (a) Li, Z. G.; Zhao, Y. L.; Wu, X. H.; Ye, H. Y.; Peng, A. H.; Cao, Z. X.; Mao, Y. Q.; Zheng, Y. Z.; Jiang, P. D.; Zhao, X.; Chen, L. J.; Wei, Y. Q. *Cell. Physiol. Biochem.* **2009**, *24*, 95.
(b) Li, X. X.; Wang, X. W.; Ye, H. Y.; Peng, A. H.; Chen, L. J. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2012**, *70*, 425.
(c) Ye, H. Y.; Fu, A. F.; Wu, W. S.; Li, Y. F.; Wang, G. C.; Tang, M. H.; Li, S. C.; He, S. C.; Zhong, S. J.; Lai, H. J.; Yang, J. H.; Xiang, M. L.; Peng, A. H.; Chen, L. J. *Fitoterapia* **2012**, *83*, 1402.
- [8] (a) Villain, C. *Pharmazie* **1983**, *38*, 876.
(b) Yenesew, A.; Midiwo, J. O.; Waterman, P. G. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 295.
(c) Ito, C.; Itoigawa, M.; Kojima, N.; Tokuda, H.; Hirata, T.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1125.
- (d) Ye, H. Y.; Zhong, S. J.; Li, Y. F.; Tang, M. H.; Peng, A. H.; Hu, J.; Shi, J.; He, S. C.; Wu, W. S.; Chen, L. J. *J. Sep. Sci.* **2010**, *33*, 1010.
- [9] Pathak, V. P.; Saini, T. R.; Khanna, R. N. *Indian J. Chem.* **1984**, *23B*, 89.
- [10] Khupse, R. S.; Erhardt, P. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5007.
- [11] (a) Khupse, R. S.; Erhardt, P. W. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 275.
(b) Khupse, R. S.; Sarver, J. G.; Trendel, J. A.; Bearss, N. R.; Reese, M. D.; Wiese, T. E.; Boue, S. M.; Burow, M. E.; Cleveland, T. E.; Bhatnagar, D.; Erhardt, P. W. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3506.
(c) Horie, T.; Kawamura, Y.; Sakai, C.; Akita, A.; Kuramoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 753.
(d) Horie, T.; Kawamura, Y.; Sakai, C.; Akita, A.; Sasagawa, M.; Yamada, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1987.
- [12] Zhou, T.; Shi, Q.; Lee, K. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4382.
- [13] Lee, Y. R.; Wang, X.; Xia, L. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1420.
- [14] Peng, F.; Wang, G. C.; Li, X. X.; Cao, D.; Yang, Z.; Ma, L.; Ye, H. Y.; Liang, X. L.; Ran, Y.; Chen, J. Y.; Qiu, J. X.; Xie, C. F.; Deng, C. Y.; Xiang, M. L.; Peng, A. H.; Wei, Y. Q.; Chen, L. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 272.
- [15] Vilain, C.; Jadot, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86*, 237.

(Qin, X.)