格尔德霉素 C(11)~C(21)片段的合成

李永强 严睿 卞传才 张智 刘迪 俞晓明*

(天然药物活性物质与功能国家重点实验室 中国医学科学院药物研究所 北京 100050)

摘要 以 *D*-三乙酰葡萄糖烯为最初原料, 经三步反应合成了已知内酯化合物 **5**。以羰基 α 位亚甲基化、底物诱导的不对称催化氢化反应为关键步骤, 构建了关键的 C(14)位手性中心。最终, 经 10 步反应、以 24% 的总产率合成了苯醌安莎霉素类天然产物格尔德霉素(Geldanamycin)的 C(11)~C(21)片段。

关键词 格尔德霉素; 手性 γ -丁内酯; 不对称合成

Practical Synthesis of the C(11)~C(21) Fragment of Geldanamycin

Li, Yongqiang Yan, Rui Bian, Chuancan Zhang, Zhi Liu, Di Yu, Xiaoming*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicine, Institute of Materia Medica, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050)

Abstract The C(11)~C(21) fragment of benzoquinone ansamycin geldanamycin was synthesized in 10 steps and 24% overall yield from known lactone **5**, which was prepared from tri-*O*-acetyl-*D*-glucal in 3 steps. The key steps included an α -methylenation of lactone **5**, followed by a substance induced facial selective hydrogenation.

Keywords geldanamycin; chiral γ -lactone; asymmetric synthesis

格尔德霉素(Geldanamycin, GD, **1**, 图 1)是一个从吸水链霉菌 *S. hygroscopicus* 发酵液中分离得到的苯醌安莎霉素类(Benzoquinone ansamycin)天然产物^[1]。该化合物的分子骨架由一个芳香性的醌和一条含有多个手性中心及碳碳双键的安莎链拼合而成, 结构比较复杂。研究表明 GD 具有很强的热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90)抑制活性^[2]。Hsp90 是当前广受关注的抗肿瘤药物作用靶点之一^[3], GD 在药物研究中的价值也得到了广泛认可^[4]。并且现已有多个类似物进入临床研究, 如 17-AAG 和 17-DMAG 等。

鉴于 GD 在化学和药学两方面共同存在的研究价值, 多个课题组对该化合物的全合成进行了研究。Andrus^[5]和 Panek^[6]等先后报道了该化合物的全合成, Bach 等^[7]则完成了形式全合成工作。这些研究表明目标分子中手性中心比较集中的 C(10)~C(15)片段的构建是全合成的关键, 尤其是 C(14)位手性中心的构建。我们最近完成了 GD 的生物合成前体 Reblastatin(图 1)的全合

图 1 Geldanamycin 和 Reblastatin 的结构

Figure 1 Structure of geldanamycin and reblastatin

成^[8], 其 C(11)~C(21)片段的构建方法如 Scheme 1 所示。与其他的报道相比, 我们强调以廉价手性源物质(chiral pool)为起始原料, 采用成熟可靠且易放大的化学手段实现该家族天然产物的多样化合成以研究其构效关系。同时, 避免涉及昂贵的原料、不易得的试剂以及要求严

* E-mail: mingxyu@imm.ac.cn

Received May 29, 2014; revised June 5, 2014; published online June 16, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21272279).

国家自然科学基金(No. 21272279)资助项目。

Scheme 1

格的反应条件, 如 Panek 所使用的手性硅试剂及 Bach 在构建 C(14)位手性中心时所采用的高压氢化(8.0 MPa).

在后续的工作中, 我们认识到上述以底物诱导的不对称烷基化为关键步骤的合成方法有其不足之处. 例如, 在中间体 **3** 中, C(12), C(14)位取代基以 1,3-反式排布于内酯环上. 故其在热力学上是不稳定的, 在后续的内酯还原过程中存在异构化的风险. 同时, 此路线无法用于合成含有 C(15)位手性甲氧基的苯酞安莎霉素类天然产物, 如 Herbimycin 等^[9]. 为此, 本工作报道一种改进的合成策略, 用以合成 GD 的 C(11)~C(21)构建片段.

1 结果与讨论

首先以 *D*-三乙酰葡萄糖烯为原料, 制备了已知手性内酯化合物 **5**^[10]. 该方法简单易行, 单批制备量可达 20 g. 化合物 **5** 经缩丙酮保护可得化合物 **6**. 再以 HCOOEt/NaH 进行 α -甲酰化, 得相应钠盐 **7**; **7** 不经纯化, 直接与多聚甲醛作用, 以 71% 的产率得到化合物 **8**. 再经 Pd/C 催化的常压氢化, 以定量的产率制备了化合物 **9** (Scheme 2). 在化合物 **8** 中, 具有较大立体位阻的 C(12) 位取代基处于内酯环面下, 催化剂从面上接近双键, 生成面下的 C-14 位甲基. 通过以上步骤, 以一种简便的方法, 立体选择性地引入了 C-14 位的手性中心. 同时, 由于 C-14 位甲基与 C-12 位取代基处于 1,3-顺式, 不存在异构化风险.

Scheme 2

以三甲基铝为促进剂, 化合物 **9** 与 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐发生酯胺交换反应, 生成开环产物 **10**; 该化合物直接以 NaH/MeI 处理得相应的甲醚 **11**.

为了引入芳环片段, 首先以正丁基锂作碱, 将已知化合物 **12** 转化为相应的取代苯基锂^[6,7], 然后与 Weinreb 酰胺 **11** 反应, 以 84% 的产率得到芳香酮 **13**. 2 equiv. 的四氢铝锂将酮 **13** 中 C15 羰基还原为醇羟基(1:1 差向异构体混合物); 该混合物不经分离, 以三氟化硼乙醚络合物为催化剂、三乙基硅烷为还原剂, 脱除 C(15)-OH 生成化合物 **14**, 缩丙酮保护基也在酸性条件下一并脱除. 最后, 二醇 **14** 与高碘酸钠作用, 以 95% 的产率合成了 GD 关键构建片段 **15** (Scheme 3).

Scheme 3

通过以上工作, 以可由市售 *D*-三乙酰葡萄糖烯制备的已知内酯 **5** 为原料, 通过 10 步反应, 以 24% 的总产率合成了 GD 的 C(11)~C(21)片段. 此外, 芳香酮 **13** 的

不对称还原, 还为其他 C-15 位含有甲氧基取代的苯醌安莎霉素类天然产物(如 Herximycin A)的全合成提供了一种简便的合成相应构建片段的方法。

2 结论

介绍了一种 Geldanamycin 的 C(11)~C(21)构建片段的简捷合成方法。以底物诱导的不对称氢化反应高效地构建了具有挑战性的 C-14 位手性中心。利用 Weinreb 酮合成-去羰基化策略完成芳环部分与 C(11)~C(15)通用安莎链的连接。由已知化合物 **5** 始, 经 10 步反应, 以 24% 的总产率合成了目标化合物。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

化合物 NMR 数据分别由 Varian 300, 400M 和 Bruker 500, 600M 仪器测定, TMS 作为内标。高分辨质谱以 LC-ESI-JMS T100CS 仪器测定。红外数据由 Thermo-Nicolet 5700 测定。柱层析使用山东青岛海洋化工厂生产的 200~300 目柱层析硅胶。实验中所用原料均为商品试剂, 未经进一步纯化。

3.2 实验方法

3.2.1 (S)-5-[4-(R)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷基]-二氢呋喃-2-酮(**6**)的合成

将二醇 **5** (20 g, 137 mmol)溶于 250 mL 丙酮中, 依次向其中加入 2,2-二甲氧基丙烷(118 mL, 960 mmol)和对甲苯磺酸吡啶盐(3.4 g, 13.7 mmol), 室温反应过夜后, TLC 监测原料反应完全。直接减压旋蒸除去溶剂, 粗品快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=12:1$)得到 24.2 g 无色油状物 **6**, 产率 95%。[α]_D²⁰ +5.48 (c 0.67, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.45~4.37 (m, 1H), 4.20~4.10 (m, 2H), 3.91~3.83 (m, 1H), 2.67~2.45 (m, 2H), 2.42~2.30 (m, 1H), 2.24~2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 176.7, 110.1, 79.9, 76.6, 66.7, 27.9, 26.6, 24.9, 23.9; IR (neat) ν : 2988, 2893, 1780, 1181, 1059 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₅O₄ [M+H]⁺ 187.0965, found 187.0969.

3.2.2 (S)-5-[4-(R)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷基]-3-亚甲基二氢呋喃-2-酮(**8**)的合成

在氩气氛下, 将氢化钠(60% in oil, 7.55 g, 189 mmol)混悬于 190 mL 无水乙醚中, 向其中滴入无水乙醇(0.59 mL, 10 mmol), 室温搅拌 5 min。将化合物 **6** (23.4 g, 126 mmol)和甲酸乙酯(11.17 g, 151 mmol)溶于 60 mL 无水乙醚, 并将其缓慢滴入反应瓶中。反应自发放热, 滴加过程中保持反应液微弱回流。加毕, 室温搅拌 1 h,

TLC 检测原料消耗完全。过滤, 用无水乙醚(75 mL $\times$ 2)洗涤。将所得转移至封管内, 向其中加入多聚甲醛(12 g, 400 mmol)和 120 mL 无水四氢呋喃。70 °C 下反应过夜, TLC 监测反应完全, 向反应液中加入稀盐酸(pH=5, 200 mL)以淬灭反应, 用适量硅藻土助滤以除去不溶物。滤液用乙酸乙酯(200 mL $\times$ 4)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 粗品快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=4:1$)得到 17.4 g 白色固体 **8**, 产率 71%。[α]_D²⁰ +12.00 (c 2.04, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.25 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.46~4.36 (m, 1H), 4.17~4.03 (m, 2H), 3.95~3.87 (m, 1H), 3.06 (ddt, $J=17.4, 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.98~2.84 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 169.8, 133.6, 122.7, 110.1, 76.7, 76.7, 66.6, 29.8, 26.5, 24.9; IR (neat) ν : 2994, 2920, 1761, 1263, 852 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₅O₄ [M+H]⁺ 199.0965, found 199.0966.

3.2.3 (3S,5S)-5-[4-(R)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷基]-3-甲基二氢呋喃-2-酮(**9**)的合成

将化合物 **8** (17.1 g, 86 mmol)溶于 300 mL 乙酸乙酯中, 向其中加入 Pd/C (1.71 g), 反应液在室温及 101 kPa 的氢气氛围下搅拌 24 h。用适量硅藻土助滤以除去 Pd/C。减压旋蒸除去溶剂, 即得 17.3 g 白色固体 **9**, 产率 100%。[α]_D²⁰ +2.39 (c 1.8, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 4.30~4.23 (m, 1H), 4.18~4.06 (m, 2H), 3.96~3.87 (m, 1H), 2.75~2.51 (m, 2H), 1.82~1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 178.9, 110.0, 77.8, 67.0, 35.1, 33.8, 26.7, 25.1, 15.3; IR (neat) ν : 2986, 2889, 1770, 1379, 1262, 1042, 842 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₇O₄ [M+H]⁺ 201.1121, found 201.1122.

3.2.4 (2S,4S)-4-[4-(R)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷基]-N,4-二甲氧基-N,2-二甲基丁酰胺(**11**)的合成

在氩气氛下, 将 (MeO)MeNH $\cdot$ HCl (3.4 g, 35.0 mmol)混悬于 30 mL 无水四氢呋喃中。0 °C 电磁搅拌下, 向反应瓶中缓慢滴入三甲基铝溶液(AlMe₃, 1 mol $\cdot$ L⁻¹ in heptanes, 35.0 mL, 35.0 mmol), 搅拌 0.5 h 后, 向反应瓶中加入化合物 **9** (2 g, 10 mmol)的无水四氢呋喃溶液(20 mL), 反应 2 h 后, TLC 监测原料反应完全。缓慢滴加饱和酒石酸钾钠溶液(75 mL), 剧烈搅拌 2 h 至得澄清的两相溶液。分液, 水相用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。所得有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 所得粗品直接用于下步反应。

在氩气氛下, 将上述粗品溶于无水 THF-DMF 混合溶剂中($V:V=7:3$, 30 mL), 0 °C 电磁搅拌下, 依次加

入碘甲烷(1.87 mL, 30 mmol)、氢化钠(60% in oil, 1.19 g, 30 mmol), 加毕, 将反应液升至室温. 继续搅拌 2 h 后, TLC 检测原料反应完全. 将反应瓶置于冰水浴中, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液(20 mL)以淬灭反应. 用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取反应液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 粗品经快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=15:1$)得 2.23 g 无色油状物 **11**, 两步反应总产率 80%. $[\alpha]_D^{20} +15.6$ (c 1.12, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.10~3.97 (m, 2H), 3.89~3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.36 (td, $J=8.1$, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.16~3.04 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J=15.0$, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J=14.1$, 7.2, 4.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 177.9, 109.1, 79.2, 78.4, 66.0, 61.4, 58.8, 35.3, 32.3, 31.7, 26.4, 25.3, 17.4; IR (neat) ν : 3577, 3504, 3310, 2984, 2937, 2827, 1663, 1461, 1381, 856 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1805, found 276.1808.

3.2.5 (2*S*,4*S*)-1-(3,6-二异丙氧基-2-甲氧基苯基)-4-[4-(*R*)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷基]-4-甲氧基-2-甲基-1-丁酮(**13**)的合成

向干燥的三颈瓶中加入化合物 **12** (815 mg, 3.64 mmol), 氩气洗气三次后, 加入 10 mL 无水四氢呋喃. 将反应瓶置于冰水浴中, 向其中滴加正丁基锂溶液(2.5 mol $\cdot\text{L}^{-1}$ in Hexane, 1.45 mL, 3.63 mmol), 所得亮黄色溶液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 0.5 h 后, 将反应瓶放入干冰-丙酮浴中. 将 Weinreb 酰胺 **11** (500 mg, 1.81 mmol) 的无水四氢呋喃溶液(5 mL)滴入反应瓶, 期间维持反应温度不高于 -70°C . 加毕, 继续搅拌 3 h, TLC 检测化合物 **11** 反应完全. -78°C 下, 向瓶中加入饱和氯化铵溶液(20 mL)以淬灭反应, 自然升至室温. 乙醚(40 mL $\times$ 3)萃取反应液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 粗品快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=30:1$)得到 669 mg 无色油状物 **13**, 产率 84%. $[\alpha]_D^{20} +1.7$ (c 0.41, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.42 (dq, $J=11.7$, 6.0 Hz, 2H), 4.05~4.13 (m, 1H), 3.99 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.91~3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.49~3.39 (ovlp m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.24~3.11 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J=13.8$, 9.3, 3.9 Hz, 1H), 1.55~1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36~1.24 (m, 15H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 207.9, 148.8, 147.9, 144.5, 127.6, 118.2, 109.0, 108.6, 78.4, 78.3, 72.1, 70.9, 65.6, 61.6, 59.0, 43.5, 33.2, 26.3, 25.3, 22.2, 22.0, 15.0; IR (neat) ν : 3389, 2977, 2935, 2827, 1702, 1586, 1476, 1374, 1258, 1113, 857

cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.2690, found 439.2711.

3.2.6 (2*R*,3*S*,5*R*)-6-(3,6-二异丙氧基-2-甲氧基苯基)-3-甲氧基-5-甲基-1,2-己二醇(**14**)的合成

在氩气氛下, 将化合物 **13** (550 mg, 1.26 mmol) 溶于 10 mL 无水四氢呋喃溶液中. 向其中分批加入四氢铝锂(143 mg, 3.76 mmol), 室温搅拌 2 h 后, TLC 检测原料反应完全. 将反应瓶置于冰水浴中, 向其中缓慢滴加饱和酒石酸钾钠溶液(15 mL), 剧烈搅拌 2 h 可得澄清的两相溶液. 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压旋蒸除去溶剂, 粗品直接用于下步反应.

在氩气氛下, 将上述粗品溶于 25 mL 无水二氯甲烷中. 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向瓶中依次加入三乙基硅烷(1.6 mL, 10 mmol)和三氟化硼乙醚(0.32 mL, 2.51 mmol), 反应 1 h 后, TLC 检测原料反应完全. 向反应瓶中加入饱和碳酸氢钠溶液(15 mL)以淬灭反应. 二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取反应液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 粗品快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=2:1$)得到 270 mg 无色油状物 **14**, 两步反应总产率 56%. $[\alpha]_D^{20} +1.3$ (c 0.78, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.42 (tt, $J=12.0$, 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79~3.71 (m, 2H), 3.69~3.62 (m, 1H), 3.53~3.44 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.64~2.54 (m, 3H), 2.49 (dd, $J=12.4$, 8.4 Hz, 1H), 2.02~1.92 (m, 1H), 1.71~1.60 (m, 1H), 1.36~1.29 (m, 12H), 1.29~1.24 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 150.8, 150.1, 144.4, 124.9, 114.7, 107.6, 82.2, 72.6, 71.6, 70.0, 63.3, 60.3, 58.3, 37.9, 31.5, 30.2, 22.3, 22.2, 20.2; IR (neat) ν : 3421, 2974, 2931, 1729, 1589, 1478, 1251, 1119, 980, 796 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.2404, found 407.2421.

3.2.7 (2*S*,4*R*)-5-(3,6-二异丙氧基-2-甲氧基苯基)-2-甲氧基-4-甲基戊醛(**15**)的合成

将二醇 **14** (190 mg, 0.49 mmol) 溶于丙酮/水混合溶剂中(丙酮 4 mL, 水 2 mL), 向其中加入高碘酸钠(212 mg, 0.99 mmol), 室温下搅拌 2 h, TLC 检测原料反应完全. 向反应瓶中加入 10 mL 水以溶解固体, 二氯甲烷(15 mL $\times$ 3)萃取反应液. 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 浓缩, 粗品快速柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=50:1$)得到 165 mg 无色油状物 **15**, 产率 96%. $[\alpha]_D^{20} -58.2$ (c 0.83, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.62 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.47~4.36 (m, 2H), 3.82 (s,

3H), 3.67 (ddd, $J=9.6, 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.63~2.51 (m, 2H), 2.14~2.02 (m, 1H), 1.65 (ddd, $J=14.4, 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.50~1.40 (m, 1H), 1.34~1.28 (m, 12H), 0.91 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 204.1, 150.9, 150.1, 144.4, 124.6, 114.8, 107.5, 84.4, 71.6, 69.9, 60.3, 58.1, 36.6, 31.6, 29.8, 22.3, 22.3, 22.2, 19.5; IR (neat) ν : 2975, 2931, 1735, 1589, 1479, 1252, 1119, 1059, 980, 793 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.2323, found 353.2338.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6**, **8**, **9**, **11**, **13**, **14** 和 **15** 的图谱. 这些材料可以免费从本刊网站上下载(<http://sioc-journal.cn/>).

References

- [1] DeBoer, C.; Meulman, P.; Wnuk, R.; Peterson, D. *J. Antibiot.* **1970**, 23, 442.
- [2] Whitesell, L.; Mimnaugh, E. G.; De Costa, B.; Myers, C. E.; Neckers, L. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1994**, 91, 8324.
- [3] Garcia-Carbonero, R.; Carnero, A.; Paz-Ares, L. *Lancet Oncol.* **2013**, 14, e358.
- [4] (a) Franke, J.; Eichner, S.; Zeilinger, C.; Kirschning, A. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1299.
(b) Kitson, R. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5117.
(c) Kim, T.; Keum, G.; Pae, A. N. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2013**, 23, 919.
- [5] Andrus, M. B.; Meredith, E. L.; Hicken, E. J.; Simmons, B. L.; Glancey, R. R.; Ma, W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8162.
- [6] Qin, H.-L.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2477.
- [7] (a) Horneff, T.; Bach, T. *Synlett* **2008**, 2969.
(b) Hampel, T.; Neubauer, T.; van Leeuwen, T.; Bach, T. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 10382.
- [8] Bian, C.; Yan, R.; Yu, X. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2982.
- [9] (a) Nakata, M.; Osumi, T.; Ueno, A.; Kimura, T.; Tamai, T.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6015.
(b) Canova, S.; Bellosta, V.; Bigot, A.; Mailliet, P.; Mignani, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 145.
(c) Carter, K. D.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 55.
- [10] Lee, J.; Lewin, N. E.; Acs, P.; Blumberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1560.

(Zhao, C.)