白藜芦醇、白皮杉醇和赤松素的合成

张静静^{a,b} 姚明^{*,b} 李立^{a,b} 桑大永^b
熊航行^{*,a,b} 刘生鹏^{*,a}(^a 武汉工程大学化工与制药学院 武汉 430205)(^b 荆楚理工学院化工与药学院 荆门 448000)

摘要 研究了白藜芦醇、赤松素和白皮杉醇的一种简便合成方法. 二苯乙烯类化合物在铝和碘的作用下实现双键顺反异构和芳甲醚甲基的脱除, 实现白藜芦醇、赤松素和白皮杉醇的高效合成, 反应的总收率分别为 68%, 78% 和 56%. 反应溶剂过滤后可以再次使用. 通过量子化学计算和控制实验认为碘自由基可能是脱甲基过程中导致双键顺反异构的关键因素.

关键词 白藜芦醇; 二苯乙烯; 脱甲基; Wittig 反应; 顺反异构

Synthesis of Resveratrol, Piceatannol and Pinosylvin

Zhang, Jingjing^{a,b} Yao, Ming^{*,b} Li, Li^{a,b} Sang, Dayong^b
Xiong, Hangxing^{*,a,b} Liu, Shengpeng^{*,a}(^a School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205)(^b College of Chemical Engineering and Pharmacy, Jingchu University of Technology, Jingmen 448000)

Abstract A convenient method for the practical synthesis of resveratrol, piceatannol and pinosylvin is described. Resveratrol, pinosylvin and piceatannol can be achieved through a simultaneous demethylation and isomerization process from stilbenes with the aid of aluminum and iodine. The overall yields of the reaction were 68%, 78% and 56% (based on aromatic aldehyde). The solvent of the reaction can be reused after filtered. At the same time, quantum chemical calculations and control experiments show that iodine radical may be the key factor leading to *cis-trans* isomerization of double bond in the process of demethylation.

Keywords resveratrol; stilbene; demethylation; Wittig reaction; *cis-trans* isomerisation

多羟基二苯乙烯类天然产物具有显著的抗氧化、抗肿瘤和抗炎等生理活性^[1], 如苯烯莫德可作为治疗过敏性皮炎、湿疹的药物^[2]; 白藜芦醇可作为食品、保健品和化妆品的重要功能性添加剂^[3]. 这类天然产物在植物中的含量较低, 从它们的天然来源难以大量获得. 化学合成方法可以快速大量制备此类天然产物及其类似物, 常见的合成方法有 Perkin 反应、Heck 反应、Wittig 及 Wittig-Horner 反应、Suzuki 偶联反应、Knoevenagel 反应等^[4].

Resveratrol, Piceatannol 和 Pinosylvin 是三种典型的多羟基二苯乙烯类天然产物, 结构如图 1 所示. 关于这类天然产物的合成最常用的方法是 Wittig 和 Wittig-

Horner 反应, 具体过程是采用甲基保护的醛或酮与磷叶立德或亚膦酸酯反应形成甲基保护的多羟基二苯乙烯, 再脱掉甲基实现天然产物的合成. 采用 Wittig 或 Wittig-Horner 反应实现 Resveratrol 的合成, 有较多文献报道^[5], 通过 Wittig 或 Wittig-Horner 反应得到甲基保护的多羟基二苯乙烯(绝大部分情况下, 该产物含有顺式和反式两种构型), 再通过碘或者二苯硫醚等促进的异构反应得到单一反式构型产物, 最后脱掉甲基得到目标产物. 如 Scheme 1 所示, 已知的合成方法在应用中存在一些局限, 一是需要两步化学反应实现从 Wittig 或者 Wittig-Horner 反应产物到目标产物的转化; 二是脱甲基常用试剂为 AlI_3 或者 BBr_3 (AlI_3 只能现制现用, 不易保存; BBr_3

* Corresponding authors. E-mail: yaomingcep@jcut.edu.cn; 731990153@qq.com; liuabss@163.com

Received August 9, 2019; revised October 8, 2019; published online December 2, 2019.

Project supported by the Science Technology Foundation for Creative Research Group of Hubei Department of Education (No. T201719).

湖北省高校优秀中青年科技创新团队(No. T201719)资助项目.

脱甲基反应需要在低温下进行, 反应条件苛刻). 目前报道比较高效的方法是邹永等报道的可以通过碘化铝实现脱甲基和双键顺反异构, 但碘化铝需提前制备, 操作复杂^[7b]. 因此开发更简便更高效地合成多羟基取代的二苯乙烯类天然产物的方法具有重要的意义.

图1 白藜芦醇、白皮杉醇和赤松素的化学结构

Figure 1 Chemical structures of Resveratrol, Piceatannol and Pinosylvin

图式1 脱甲基方法合成反式多羟基取代二苯乙烯类天然产物

Scheme 1 Synthesis of trans-polyhydroxylated stilbenes via demethylation

图式2 白藜芦醇、白皮杉醇和赤松素的合成路线

Scheme 2 Synthetic route toward resveratrol, piceatannol and pinosylvin

在本课题组前期报道的碘化铝脱甲基工作基础上^[6], 我们进一步报道了以单质铝和单质碘为顺反异构和脱甲基试剂, 一锅反应实现甲基保护的多羟基二苯乙烯类化合物的顺反异构和脱甲基, 绿色高效地实现了 Resveratrol, Piceatannol 和 Pinosylvin 的合成. 在理论计算和控制实验的基础上, 提出了一种更加合理的脱甲基异构化反应机理.

1 结果与讨论

白藜芦醇、白皮杉醇和赤松素的合成路线如 Scheme 2 所示. 以 3,5-二甲氧基苄醇为原料, 经三溴化磷溴代后再与三苯基膦反应形成磷叶立德 **3**. 化合物 **3** 在氢氧化锂的作用下, 与三种不同的醛通过 Wittig 反应形成对应的甲基保护的多羟基二苯乙烯 **4a~4c**, 为顺反异构混合物, *Z/E* 比值大于 1. 化合物 **4a~4c** 在铝和碘的作用下完成甲基的脱除和顺反异构得到白藜芦醇 **5a**、白皮杉醇 **5c** 和赤松素 **5b**.

1.1 脱甲基异构化反应优化

在进行铝和碘脱甲基的过程中, 首先进行白藜芦醇的合成研究, 得到最优化条件后再进行白皮杉醇和赤松素的合成, 研究结果如表 1 所示. 脱除化合物 **4a** 的甲基时, 先制备 AlI_3 , 再将 **4a** 的乙腈溶液加入并在 82 °C 反应至原料消失, 柱层析分离得到的产物为顺反异构混合物, 顺反比值为 1 : 4, 与文献^[7a]报道的单一反式构型产物不一致 (Entry 1). 将反应溶剂由含水量 $\leq 0.01\%$ 的 HPLC 级乙腈变为文献^[7b]使用的市售分析纯乙腈 (含水量 $\leq 0.3\%$), 反应的收率降低, 同时分离得到的产物仍为顺反异构混合物, 顺反比值为 1 : 8 (Entry 2). 直接以碘化铝作为脱甲基试剂无法直接得到单一反式构型的目标产物. 我们尝试在含水量 $\leq 0.01\%$ 的 HPLC 级乙

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Substrate	Ether-cleaving reagent ^b	Temperature/°C	Product	Yield/%
1	4a	AlI ₃ (3.3)	82	5a	65 ^c
2	4a	AlI ₃ (3.3)	82	5a	62 ^d
3	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 5.4 I ₂)	75	5a	81
4	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 5.4 I ₂)	75	5a	66 ^e
5	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 5.4 I ₂)	82	5a	62
6	4a	Al, I ₂ (3.9 Al, 5.85 I ₂)	75	5a	82
7	4a	Al, I ₂ (3.3 Al, 4.95 I ₂)	75	5a	73
8	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 5.4 I ₂)	75	5a	80 ^e
9	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 3.6 I ₂)	75	5a	42
10	4a	Al, I ₂ (3.6 Al, 7.2 I ₂)	75	5a	— ^f
11	4a	Al, I ₂ (7.2 Al, 3.6 I ₂)	75	5a	56
12	4b	Al, I ₂ (2.4 Al, 3.6 I ₂)	75	5b	87
13	4c	Al, I ₂ (4.8 Al, 7.2 I ₂)	75	5c	68

^a Unless noted otherwise, the acetonitrile used in demethylation is HPLC grade. The water content of the acetonitrile is less than 0.01%. ^b Demethylation reagent and its dosage. ^c The obtained product was a mixture of two isomers in a ratio of 1:4. ^d Acetonitrile is a commercially available analytical reagent with a water content of ≤0.3%. The obtained product was a mixture of two isomers in a ratio of 1:8 (*cis-5a/trans-5a*). ^e The yield is the average yield of the two reactions. ^f After reacted at 75 °C for 7 h, the reaction could only provide the starting material and unknown polymer. ^g Acetonitrile is a commercially available analytical reagent with a water content of ≤0.3%. The obtained product was a single isomer of *trans-5a*.

腈中将铝、碘(铝和碘的摩尔用量比为 3.6 : 5.4)和 **4a** 混合, 再加热到 75 °C 反应 7 h, 柱层析分离可以得到单一反式构型的化合物 **5a**, 反应的收率为 81 (Entry 3). 反应的粗产物进行核磁分析, 未发现顺式构型的产物. 在这一反应体系中, 铝和碘既作为顺反异构试剂促进双键从顺式到反式的转变, 又通过二者之间的反应形成 AlI₃ 实现甲基的脱除. 将反应的溶剂调整为市售分析纯乙腈, 反应的收率明显降低, 但目标产物 **5a** 仍为单一反式构型产物(Entry 4), 说明溶剂中的水对反应的收率有较大的影响, 对产物的异构体比例无影响. 将反应的温度升至 82 °C, 反应的收率明显降低(Entry 5). 在不改变单质铝和碘的摩尔用量比时, 将脱甲基试剂用量降低, 反应的收率降低; 脱甲基试剂的用量增高, 反应收率变化不大(Entries 6, 7). 化合物 **4a** 的脱甲基完成后将反应液冷却, 过滤所得滤液作为溶剂参与下一批次的脱甲基反应, 也可以得到目标产物, 两次反应的平均收率可以达到 80% (Entry 8), 说明反应的溶剂乙腈可以通过简单的过滤后重复使用. 改变脱甲基试剂中单质铝和碘的摩尔用量比例, 反应的收率降低(Entries 9, 11), 特别是当增大碘单质的用量时(Entry 10), 未能分离得到目标产物 **5a**. 因此, 由化合物 **4a** 脱甲基形成化合物 **5a** 的最优化条件为: 乙腈作为溶剂, 铝、碘和 **4a** 的摩尔当量比为 3.6 : 5.4 : 1, 反应温度为 75 °C, 反应 7 h. 在最优化条件的基础上, 对化合物 **4b** 和 **4c** 进行脱甲基, 可以得到化合物 **5b**(赤松素)和 **5c**(白皮杉醇), 反应的收率分别为 87%和 68% (Entries 12, 13).

1.2 脱甲基异构化反应机理研究

以白藜芦醇的合成为例, 化合物 **4a** 在碘化铝的作

用下脱甲基的同时发生双键的顺反异构. 邹永等^[7]认为双键异构的原因如下: 一是 AlI₃ 在脱甲基的同时, 对双键发生亲电加成再消除反应, 形成反式构型双键; 二是高温可以促使双键发生由顺式到反式的构型转变.

在合成白藜芦醇时, 首先以 AlI₃ 作为脱甲基试剂, 但反应只得到 1 : 4 的顺反异构体混合物, 即使将反应温度设置为 82 °C, 仍未能得到单一反式构型的白藜芦醇. 结合已报道的单质碘和二苯基硫醚促进的双键顺反异构研究^[8], 推测出导致双键翻转的原因可能是由于碘的存在, 碘在加热下形成的碘自由基. 碘自由基与双键的作用可能通过两种途径, 如 Scheme 3 所示. 论文主要讨论路径 A, 碘自由基进攻双键, 形成的新自由基中间体 **7**, 在 AlI₃ 的作用下完成甲基的脱除形成中间体 **8**, 再通过旋转形成更稳定的自由基中间体 **9**, 反式消除得到中间体 **10**, 水解得到反式构型的白藜芦醇(path A). 另外一种路径 B, 则主要通过碘自由基与双键形成 π 络合物, 再通过脱甲基、构型旋转和碘自由基脱除得到中间体 **10**, 最后形成反式构型的白藜芦醇(path B). 而在 AlI₃ 脱甲基过程中发生的双键顺反异构, 则可能是由于碘负离子被氧化为碘单质, 后者在加热下形成的碘自由基促进双键顺反异构.

为了进一步验证反应机理的合理性, 我们进行了自由基捕获实验的研究和理论计算. 如 Scheme 4 所示, 我们首先以化合物 **4a** 为原料, 向反应体系中加入 10% 碘, 室温反应 30 min, 可以得到全反式的 **4a**(条件 c). 而当在反应体系中加入 1 equiv. 的 Tempol 时(条件 d), 顺反异构被完全抑制, 实验结果表明在碘促进的双键顺反异构中, 碘自由基可能是关键因素. 在此基础上以化合物

图式 3 脱甲基异构化反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism for demethylation/isomerisation process

4a 为原料, 在反应体系中加入自由基捕获剂时, 反应的收率和目标产物的顺反异构体的比例有所改变. 当加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(Tempo)时, 反应的收率为 82%, 但是目标产物 **5a** 为 1 : 4 的顺反异构体混合物; 当加入 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)时, 产物 **5a** 为单一反式构型产物, 反应的收率为 70%. 加入 BHT 时, 酚可能与脱甲基试剂中的铝盐反应的速度更快, 导致其无法起到捕获自由基的作用. 加入 Tempo 可以影响目标产物的异构体比例, 证实自由基在双键顺反中发挥关键作用, 进一步将 Tempo 的用量增加至 6 或 10 equiv. 时, 脱甲基反应被完全抑制, 未能得到目标产物 **5a**.

(a) 3.6 equiv. Al, 5.4 equiv. I_2 , CH_3CN , 75 °C
1.0 equiv. Temp.	82%, Z:E = 1:5, 5a
(b) 3.6 equiv. Al, 5.4 equiv. I_2 , CH_3CN , 75 °C
1.0 equiv. BHT	70%, only E, 5a
(c) 10% I_2 , CH_3CN , r.t., 30 min	E only, 4a
(d) 10% I_2 , 1.0 equiv. Temp., CH_3CN , r.t.	Z:E = 1.1:1, 4a

图式 4 控制实验

Scheme 4 Control experiments

理论计算中, 使用 Gaussian 16 (Revision B.01) 软件对上述两种反应机理在 $\omega B97XD/def2-SVP/IEFPCM$ 水平上进行了初步的量子化学计算, 对脱甲基异构化反应机理中的路径 A 进行计算. 计算结果表明, AlI_3 与双键的相互作用较弱, 不足以使 π 键断裂发生亲电加成, 因此反应通过邹永等人提出的机理^[7]进行的可能性较低, 而本文文中的双键异构步骤从吉布斯自由能变来看是更合理的, 如图 2 所示, 相关计算结果见辅助材料.

2 结论

以 3,5-二甲氧基苄醇为原料合成磷叶立德 **3**, 与苯甲醛、对甲氧基苯甲醛和 3,4-二甲氧基苯甲醛反应得到甲基保护的多羟基二苯乙烯(**4a~4c**). 化合物 **4a~4c** 在铝和碘的作用下完成甲基的脱除和双键的顺反异构, 实现白藜芦醇、白皮杉醇和赤松素的合成. 该合成方法可以一锅反应实现双键的顺反异构和苯甲醚的甲基脱除, 也避免了三碘化铝的现制现用, 反应操作更加简单, 同时将反应溶剂过滤后得到的滤液可以再作为脱甲基反应的溶剂使用. 通过理论计算和自由基捕获实验, 本文认为在铝和碘促进的脱甲基异构化反应过程中, 碘自由基可能是导致双键顺反异构的关键因素.

图2 双键顺反异构化历程的自由能示意图

Figure 2 Free energy profile for the cis-trans isomerization of double bond

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振波谱仪: Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振仪; 熔点仪: YRT-3 型熔点仪; 柱层析硅胶: 200~300 目(青岛海洋)。除乙腈为 HPLC 级溶剂(含水量 $\leq 0.01\%$), 其它实验所用试剂和原料均为分析纯。势能计算软件采用 Gaussian 16, Revision B.01, 势能面扫描的计算方为 ω B97XD 泛函, def2-SVP 基组。优化单点结构和计算吉布斯自由能变时, 加入了 IEFPCM 溶剂模型, 设定溶剂为乙腈, 温度为 350 K。

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 4a~4c 的合成

在 100 mL 的圆底烧瓶中加入叶立德 **3** (12 mmol) 和 40 mL 异丙醇, 搅拌下加入氢氧化锂(16 mmol), 加完后反应 15 min, 再加入芳香醛(11 mmol), 加热至 60 °C 反应至醛消耗完全(TLC 监测)。加入 40 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯(80 mL $\times 3$)萃取。有机相先用饱和氯化钠洗, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到油状物, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:20]^[9]。

1,3-二甲氧基-5-(4-甲氧基苯乙烯基)苯 (**4a**)^[9]: 2.498 g, 产率 84%。Z : E=1.1 : 1, 无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 M Hz) δ : 7.45 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J =16 Hz, 1H), 6.929~6.891 (m, 3H), 6.77 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J =2.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J =12 Hz, 1H), 6.462~6.437 (m, 3H), 6.38 (t, J =6.4 Hz, 1H), 6.346~6.285 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 6H)。

1,3-二甲氧基-5-苯乙烯基苯 (**4b**)^[9]: 2.379 g, 产率 90%。Z : E=2 : 1.7, 无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 M Hz) δ : 7.522~7.503 (m, 2H), 7.380~7.342 (m, 2H), 7.288~7.186 (m, 6H), 7.12 (dd, J =16 Hz, 2H), 6.68 (d, J =2.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.411~6.399 (m, 3H), 6.344~6.290 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 6H)。

4-(3,5-二甲氧基苯乙烯基)-1,2-二甲氧基苯 (**4c**)^[9]: 2.709 g, 产率 82%。Z : E=1.1 : 1, 无色油状物。¹H NMR (CDCl₃, 400 M Hz) δ : 7.056~7.015 (m, 3H), 6.91 (d, J =16.4 Hz, 1H), 6.871~6.832 (m, 3H), 6.75 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J =2.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J =12.4 Hz, 1H), 6.486~6.456 (m, 3H), 6.38 (t, J =6.4 Hz, 1H), 6.32 (t, J =6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)。

3.2.2 化合物 5a~5c 的合成

在 250 mL 圆底烧瓶中, 零度下依次向反应瓶中加入乙腈(150 mL), 铝(15 mmol), 碘(21.6 mmol)和化合物 **4a~4c** (4 mmol), 加完后升温至 75 °C 反应 7 h, 冷却至室温。将反应烧瓶置于冰浴下, 加入 20 mL 2 mol/L HCl 溶液, 搅拌 0.5 h, 过滤除去铝粉, 乙酸乙酯(50 mL $\times 3$)萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到的粗产物用硅胶柱层析分离[洗脱剂: V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1.50 : 1.26~260]^[10]。

白藜芦醇(**5a**): 739.5 mg, 产率 81%。白色固体, m.p. 257~259 °C (lit.^[10b] m.p. 259~260 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 9.58 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.94 (d, J =16 Hz, 1H), 6.82 (d, J =16 Hz, 1H),

6.76 (m, 2H), 6.40 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.14 (t, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 M Hz) δ : 159.0, 157.7, 139.7, 128.5, 128.3, 128.3, 126.1, 116.0, 104.8, 102.2.

赤松素(**5b**): 738.6 mg, 产率 87%. 黄色固体, m.p. 152~154 °C (lit.^[10b] m.p. 149~151 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.28 (s, 2H), 7.58 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.38~7.34 (m, 1H), 7.27~7.24 (m, 2H), 7.09~7.01 (m, 2H), 6.45 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 6.17 (t, $J=2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 159.0, 139.2, 137.5, 129.4, 129.1, 128.3, 128.0, 126.9, 105.2, 102.8. ^1H NMR (400 M Hz, acetone- d_6) δ : 8.26 (s, 2H), 7.60~7.58 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=16.8, 16.8$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 6.33 (t, $J=2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 M Hz, acetone- d_6) δ : 158.7, 139.5, 137.5, 128.9, 128.6, 128.3, 127.5, 126.5, 105.2, 102.3.

白皮杉醇(**5c**): 664.3 mg, 产率 68%. 白色固体, m.p. 233~235 °C (lit.^[10a] m.p. 231~234 °C); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.20~8.97 (m, 4H), 6.95 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.10 (t, $J=2.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 158.6, 145.6, 145.5, 139.4, 128.7, 128.4, 125.6, 118.7, 115.8, 113.4, 104.4, 101.8.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **4a~4c** 和 **5a~5c** 的核磁共振谱图; 反应机理的量子化计算结果. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Filippis, B. D.; Ammazalorso, A.; Amoroso, R.; Giampietro, L. *Drug Dev. Res.* **2019**, *80*, 285.
(b) Keylor, M. H.; Matsuura, B. S.; Stephenson, C. R. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8976.
(c) Si, J.-Y. *Nat. Prod. Res. Dev.* **1994**, *6*, 71 (in Chinese).
(斯建勇, 天然产物研究与开发, **1994**, *6*, 71.)
- Chen, G. H.; Webster, J. M.; Li, J. X.; Hu, K. J.; Zhu, J. *WO 042231*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 45986.]
- (a) Quideau, S.; Deffieux, D.; Pouysegu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6824.
(b) Gao, H.; Zheng, X.; Qi, Y.; Wang S.; Wan C.; Rao, G.; Mao, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 648 (in Chinese).
(高慧, 郑喜, 祁燕, 王斯, 万春平, 饶高雄, 毛泽伟, 有机化学, **2018**, *38*, 648.)
- (a) Becker, K. B. *Synthesis* **1983**, 341.
(b) Zhao, S.; Yu, Y.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1851.
(c) Khan, Z. A.; Iqbal, A.; Shahzad, S. A. *Mol. Diversity* **2017**, *21*, 483.
- (a) Li, Q.; Shah, Z.; Qu, J. Kang, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 296.
(b) Srivastava, V. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 693.
(c) Zou, Y.; Huang, Q.; Huang, T.; Ni, Q.; Zhang, E.; Xu, T.; Yuan, M.; Li, J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6867.
(d) Gray, E. E.; Rabenold, L. E.; Goess, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6177.
(e) Sun, H.-Y.; Xiao, C.-F.; Cai, Y.-C.; Chen, Y.; Wei, W.; Liu, X.-K.; Lv, Z.-L.; Zou, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1492.
(f) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *34*, 6034.
(g) Dong, D. J.; Li, H. H.; Tian, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5018.
(h) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3070.
(i) McNulty, J.; Das, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *24*, 4031.
(j) Roberti, M.; Pizzirani, D.; Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Bonora, C.; Buscemi, F.; Grimaudo, S.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3546.
(k) Ali, M. A.; Kondo, K.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1130.
- (a) Tian, J.; Yue, H.; Yang, P.; Sang, D. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 38.
(b) Sang, D.; Tian, J.; Tu, X.; He, Z.; Yao, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 704.
(c) Sang, D.; Tu, X.; Tian, J.; He, Z.; Yao, M. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10103.
(d) Sang, D.; Yao, M.; Tian, J.; Chen, X.; Zhan, H.; You, L. *Synlett* **2017**, *28*, 138.
- (a) Li, G.; Zou, Y.; Zhang, X. *J. Chem. Res.* **2007**, 657.
(b) Sun, H.; Xiao, C.; Wei, W.; Chen, Y.; Lu, Z.; Zou, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 1574 (in Chinese).
(孙洪宜, 肖春芬, 魏文, 陈煜, 吕泽良, 邹永, 有机化学, **2010**, *30*, 1574.)
- (a) van Rossum, A. J. G.; de Bruin, A. H. M.; Nivard, R. J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 1036.
(b) Giacomelli, G.; Lardicci, L.; Saba, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 314.
(c) Ali, M. A.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2842.
(d) Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135.
(e) Hepprele, S. S.; Li, Q.; East, A. L. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10975.
(f) Deshpande, P. B.; Kumar, S.; Palanisamy, U.; Andrew, G. *US 6844471*, **2005**.
(g) Li, Q.; Shah, Z.; Qu, J.; Kang, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 296.
(h) Settle, A. E.; Berstis, L.; Zhang, S.; Rorrer, N. A.; Hu, H.; Richards, R. M.; Beckham, G. T.; Crowley, M. F.; Vardon, D. R. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 1768.
- (a) Das, M.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 336.
(b) Simoni, D.; Roberti, M.; Invidiata, F. P.; Aiello, E.; Aiello, S.; Marchetti, P.; Baruchello, R.; Eleopra, M.; Cristina, A. D.; Grimaudo, S.; Gebbia, N.; Crosta, L.; Dieli, F.; Tolomeo, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *16*, 3245.
(c) Zaki, M. A.; Balachandran, P.; Khan, S.; Wang, M.; Mohammed, R.; Hetta, M. H.; Pasco, D. S.; Muhammad, I. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 679.
(d) Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Ciammaichella, A.; Viglianti, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4644.
- (a) Sun, H.-Y.; Xiao, C.-F.; Cai, Y.-C.; Chen, Y.; Wei, W.; Liu, X.-K.; Lv, Z.-L.; Zou, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1492.
(b) Jayatilake, G. S.; Jayasuriya, H.; Lee, E. S.; Koonchanok, N. M.; Geahlen, R. L.; Ashendel, C. L.; McLaughlin, J. L.; Chang, C. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1805.
(c) Uzura, S.; Sekine-Suzuki, E.; Nakanishi, I.; Sonoda, M.; Tanimori, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3886.

(Lu, Y.)