

鸟巢烷二萜关键中间体的合成

李若馨 韩锐 高锦明*

(西北农林科技大学化学与药学院 陕西省天然产物化学生物学重点实验室 陕西杨陵 712100)

摘要 开发了一种鸟巢烷型二萜类天然产物关键二环[5/6]中间体的合成策略, 该策略涉及亲核取代反应、自由基关环反应、Johnson-Claisen 重排和格氏加成等一系列反应, 并对反应条件进行优化. 该路线具有高效、简洁的优点, 在此类天然产物的全合成中有较大的应用潜力.

关键词 鸟巢烷型二萜; 天然产物; 亲核取代; Claisen 重排

Synthesis of Key Intermediate of Cyathane Diterpenes

Li, Ruoxin Han, Rui Gao, Jinming*

(Shanxi Key Laboratory of Natural Products Chemistry and Biology, College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract A synthetic plan of bicyclo[5/6] key intermediate of cyathane is reported. All the involved reactions, such as nucleophilic substitution reaction, radical ring-closing reaction, Johnson-Claisen rearrangement and Grignard addition, were optimized for higher yields. The procedure provides a simple and efficient method for the synthesis of bicyclo-key intermediate of cyathane. It is expected to have wide applications in the synthesis of cyathane.

Keywords cyathane diterpenes; natural product; nucleophilic substitution; Claisen rearrangement

鸟巢烷二萜类天然产物最早是由 Ayer 等^[1]于 1972 年首次从鸟巢烷菌 *Cyathus helenae* 的代谢产物中分离得到. 此类化合物具有较强的抗菌、消炎、抗肿瘤及神经营养活性, 在治疗中枢神经组织退行性疾病中具有潜在的价值^[2-9]. 此类天然产物的基本骨架中含有 20 个碳原子, 并且具有 5/6/7 三环结构及两个连续季碳中心的独特结构(图 1), 引起众多合成化学家的兴趣. 自从 Katherine 课题组^[10]于 2000 年首次合成出(±)-sarcodonin G 后, Philips^[11]、Danishefsky^[12]、Masahisa^[13]、Stoltz^[14]、杨震^[15]、韩福社^[16]等课题组相继合成出不同类型的鸟巢烷二萜天然产物.

我们课题组^[17]之前从真菌中分离得到一系列鸟巢烷二萜天然产物, 并对其神经营养及抗神经炎活性进行研究. 为了进一步对其结构活性进行细致研究, 我们希望发展一条高效的合成路线, 得到大量天然产物的同时构建类似物分子库, 为后续化学生物学研究提供物质基础.

在鸟巢烷二萜骨架 1, 由于其具有两个连续季碳中心, 且两个角甲基处于反式位置, 给合成者带来巨大的

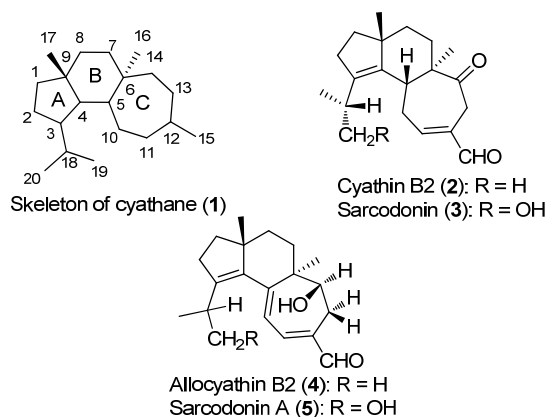


图 1 鸟巢烷型二萜类天然产物的结构

Figure 1 Skeleton and structure of cyathane class terpenes

挑战, 也引起了我们对合成该类天然产物的兴趣.

1 结果与讨论

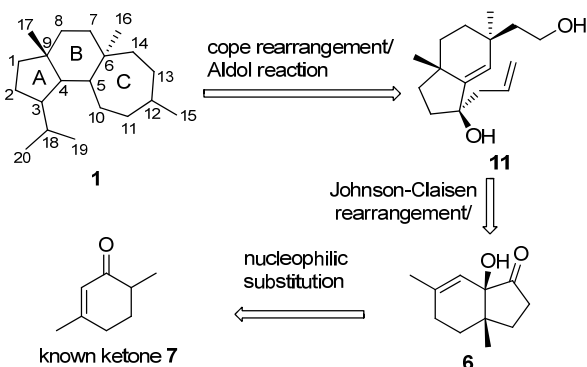
1.1 逆合成分析

通过文献调研我们提出了如下逆合成分析(Scheme

* Corresponding author. E-mail: jinminggao@nwsuaf.edu.cn

Received December 25, 2019; revised April 9, 2020; published online April 23, 2020.

1). 鸟巢烷二萜的核心骨架 **1** 可以由中间体 **11** 经过 Cope 重排和 Aldol 反应构建得到. 关键二环中间体 **11** 的可由醇酮中间体 **6** 经过 Johnson-Claisen 重排构建. 醇酮中间体 **6** 可以由已知的丁烯酮 **7** 通过发生亲核取代进而环化得到.

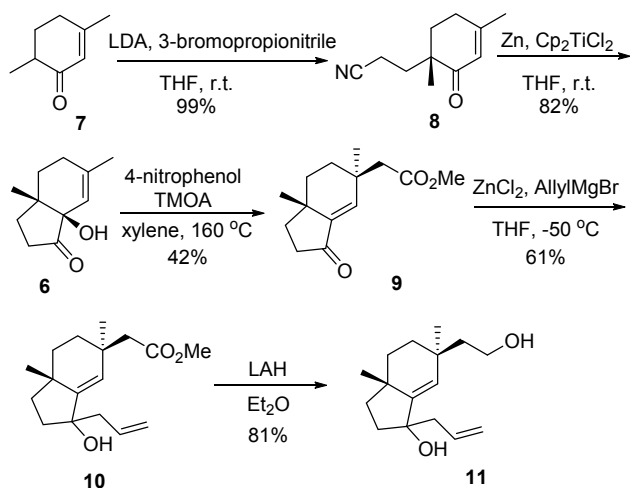


图式 1 鸟巢烷二萜骨架(**1**)的逆合成分析

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of skeleton of cyathane (**1**)

1.2 合成路线

首先以烯酮 **7**^[18] 为起始底物, 进行亲核取代反应^[19], 得到氰基化合物 **8**. 随后通过自由基环化反应一步构建出羟基位于 β 面的二环醇酮中间体 **6**^[20]. 由于随后的 Johnson-Claisen 重排反应发生在 β 面, 因此重排得到两个角甲基处于反式的产物 **9**^[21]. 对重排产物酯 **9** 进行格氏加成, 得到加成产物 **10**. 使用 LiAlH_4 还原化合物 **10**, 得到酯还原的产物醇 **11**.



图式 2 关键中间体 **11** 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of the key intermediate **11**

1.3 反应条件的优化

在整个合成中, 亲核取代反应、自由基环化反应和 Johnson-Claisen 重排等反应产率较低, 因此对合成路线中的一系列反应进行条件优化.

1.3.1 亲核取代反应的条件优化

为了以较高产率得到化合物 **8**, 对反应条件进行了优化, 结果如表 1 所示. 化合物 **7** 为 0.2 mmol 时, 加入叔丁醇钾(20 mol%)为碱, 丙烯腈(1.5 equiv.)为亲电试剂, 在叔丁醇四氢呋喃的混合溶液[$V(\text{四氢呋喃}) : V(t\text{-BuOH}) = 10 : 1$]中室温反应 12 h, 以 8% 的收率得到目标产物 **8**. 在此基础上, 筛选了碱如氢氧化钾、三乙胺、叔丁醇钠、氢化钠和二异丙基氨基锂(LDA)等. 结果表明, 只有氢化钠(表 1, Entry 6)未得到目标产物, 其他几组(表 1, Entries 2~5)均得到目标产物 **8**. 其中氢氧化钾的效果最好, 分离收率可达到 22%. 选定氢氧化钾为最优碱后, 提高丙烯腈的用量至 5 equiv. 时, 收率可以达到 36%(表 1, Entry 7). 而升高反应温度, 化合物 **8** 的收率会降低(表 1, Entry 8), 推测其原因是高温条件下底物分解. 进一步, 将亲电试剂更换为 3-溴丙腈时, 使用了氢氧化钾、氢化钠、LDA、双甲基硅基氨基钠和双甲基硅基氨基锂等碱(表 1, Entries 9~14), 均可得到产物 **8**, 其中 LDA 的效果最好, 收率可达到 99%(表 1, Entry 13), 将反应扩大至 10 mmol 时, 副产物增多, 收率降至 56%. 综上所述, 最优条件为: 以 1.5 equiv. LDA 为碱, 以 3-溴丙腈为亲电试剂, 在四氢呋喃(THF)中, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应 16 h.

表 1 亲核取代反应的条件优化

Table 1 Optimization of nucleophilic substitution reaction

Entry	Base (x/equiv.)	$T/^{\circ}\text{C}$	Solvent ($V : V$)	Yield ^a /%
1	$t\text{-BuOK}$ (0.2)	r.t.	THF/ $t\text{-BuOH}$ (10 : 1)	8
2	$t\text{-BuONa}$ (0.2)	r.t.	THF/ $t\text{-BuOH}$ (10 : 1)	21
3 ^c	KOH (0.2)	r.t.	$t\text{-BuOH}$	22
4	Et_3N (0.2)	r.t.	EtOH	14
5	LDA (0.2)	$-78 \sim 0$	THF	5
6	NaH (0.2)	r.t.	THF	NR ^b
7 ^d	KOH (0.2)	r.t.	$t\text{-BuOH}$	36
8 ^d	KOH (0.2)	60	$t\text{-BuOH}$	13
9	NaH (1.4)	0~r.t.	THF	32
10	LDA (2.0)	$-78 \sim 0$	THF	33
11	NaHMDS (1.4)	0~r.t.	THF	36
12	LiHMDS (1.4)	0~r.t.	THF	39
13 ^e	LDA (1.4)	-78	THF	99

^a Isolated yield. ^b NR=no reaction. ^c Acrylonitrile is 1.5 equiv. ^d Acrylonitrile is 5.0 equiv. ^e 3-Bromopropionitrile is 3.0 equiv.

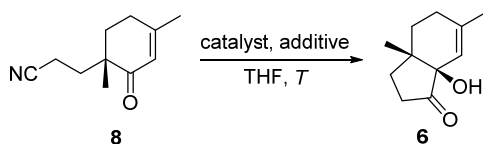
1.3.2 自由基环化反应的条件优化

研究开始使用二碘化钐(SmI_2)为催化剂时并未得到自由基环化产物(表 2, Entry 5). 将催化剂更换为二氯二茂钛(Cp_2TiCl_2 , 0.3 equiv.), 三甲基氯硅烷(TMSCl)、Zn

和 $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ 为添加剂时(表 2, Entry 1), 以 30% 收率得到环化产物醇酮 **6**。随后更换添加剂为三甲基溴硅烷(TMSBr), Zn 和 苄基三乙基氯化铵(TEBA)时并未得到目标产物(表 2, Entry 6)。改变催化剂的量, 当 Cp_2TiCl_2 的量为 0.3 equiv. 时, 产率最高(表 2, Entry 3)。其中使用硼酸进后处理(表 2, Entry 2)的收率比使用盐酸进行后处理(表 2, Entry 3)的收率更高, 可提升至 82%。综上所述, 得出最优条件为: 以 Cp_2TiCl_2 (0.3 equiv.) 为催化剂, TMSCl 、 Zn 和 $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ 为添加剂时, 在四氢呋喃中室温反应 24 h, 硼酸乙醇后处理反应, 收率可达到 82%。

表 2 自由基环化反应的条件优化

Table 2 Optimization of radical ring-closing reaction



Entry	Catalyst (x/equiv.)	Additive	$T/^\circ\text{C}$	Yield ^a /%
1	Cp_2TiCl_2 (0.1)	TMSCl , Zn , $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	r.t.	34
2	Cp_2TiCl_2 (0.3)	TMSCl , Zn , $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	r.t.	82 ^b
3	Cp_2TiCl_2 (0.3)	TMSCl , Zn , $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	50	63 ^c
4	Cp_2TiCl_2 (0.5)	TMSCl , Zn , $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$	r.t.	36
5	SmI_2 (1.0)	—	r.t.	NR ^d
6	Cp_2TiCl_2 (0.1)	TMSBr , Zn , TEBA	r.t.	NR ^d

^a Isolated yield. ^b Quenched by H_3BO_3 . ^c Quenched by HCl . ^d NR=no reaction.

1.3.3 Johnson-Claisen 重排反应的条件优化

以苯甲酸为催化剂, 二甲苯为溶剂, 在 160°C 下进行尝试, 反应能顺利进行, 但仅能以 10% 收率得到重排产物酯 **9**(表 3, Entry 1)。考虑到酸性强弱对此反应的影响, 筛选有机酸 2-硝基苯酚、苯甲酸、对硝基苯甲酸、吡啶合对甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸、特戊酸、丙酸、乙酸以及无机酸 HCl 后, 发现使用 4-硝基苯酚的收率最高(表 3, Entry 5), 而使用三氟甲烷磺酸、盐酸、特戊酸、对硝基苯甲酸和乙酸均未得到重排产物(表 3, Entries 6~10)。随后对反应温度(表 3, Entries 11, 12)以及反应浓度(表 3, Entries 13~17)进行筛选, 最终得到最佳反应条件为: 4-硝基苯酚为催化剂, 在二甲苯中以 0.1 mol/L 的反应浓度于 160°C 反应 36 h(每隔 12 h 补加 0.5 equiv. 4-硝基苯酚, 促进反应进行), 收率为 42%(表 3, Entry 15)。

1.3.4 Grignard 加成反应的条件优化

以乙醚为溶剂, 在 -78°C 直接滴加烯丙基溴化镁(表 4, Entry 1), 以 30% 的收率得到格氏加成产物 **10**。随后添加 0.5 equiv. 的 Lewis 酸氯化锌, 产率增高至 40%(表 4, Entry 2)。提高氯化锌的使用量, 更换反应溶剂, 升高反应温度, 收率都有所提高(表 4, Entries 3~5)。综上所述, 得出最优条件为: 以 1.2 equiv. 氯化锌为催化剂, 在四氢呋喃中 -50°C 反应 3 h。

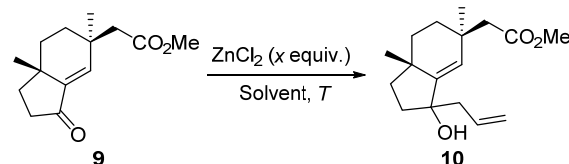
表 3 Johnson-Claisen 重排反应条件优化
Table 3 Optimization of Johnson-Claisen rearrangement

Entry	Acid	$T/^\circ\text{C}$	$c/(\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	Yield ^a /%
1	Benzoic acid	160	0.2	10
2	EtCOOH	160	0.2	10
3	$\text{Py}\cdot p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$	180	0.2	10
4	2-Nitrophenol	160	0.2	33
5	4-Nitrophenol	160	0.2	36
6	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	160	0.2	NR
7	Pivalic acid	160	0.2	NR
8	4-Nitrobenzoic acid	160	0.2	NR
9	HCl	160	0.2	NR
10	CH_3COOH	160	0.2	NR
11	4-Nitrophenol	140	0.2	23
12	4-Nitrophenol	180	0.2	34
13	4-Nitrophenol	160	1	34
14	4-Nitrophenol	160	0.5	17
15	4-Nitrophenol	160	0.1	42
16	4-Nitrophenol	160	0.05	26
17	4-Nitrophenol	160	0.02	26

^a Isolated yield. NR=no reaction.

表 4 Grignard 加成反应的条件优化

Table 4 Optimization of Grignard addition



Entry	x/equiv.	Solvent	$T/^\circ\text{C}$	Yield ^a /%
1	—	Et_2O	-78	30
2	0.5	Et_2O	-78	40
3	1.2	Et_2O	-78	50
4	1.2	THF	-78	51
5	1.2	THF	-50	61

^a Isolated yield.

2 结论

通过条件优化提高亲核取代反应、自由基环反应和 Johnson-Claisen 重排等一系列反应的产率, 在未使用保护基的情况下, 发展了一条简洁高效的制备鸟巢烷二萜关键二环中间体的方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 由 Bruker AMX-500 型核磁共振仪测定。高分辨质谱(HRMS)数据由 AB SCIEX LC-

30A Tiptle TOF5600⁺ (ESI)型质谱仪测定。

除非特别说明,实验所用试剂均来源于商业途径,未经进一步处理直接使用,反应均在氩气保护的无水无氧条件下进行。无水乙醚和四氢呋喃以金属钠作为干燥剂,在氩气保护下蒸馏制取。快速柱层析在硅胶 H 或 Silicycle P60 硅胶上进行,所用石油醚为沸程 60~90 °C 馏分。薄层层析(TLC)在烟台江友硅胶板 HSGF 254 上进行,用高锰酸钾 NaHCO₃ 水溶液或者磷钼酸的乙醇溶液加热显色。

3.2 实验方法

3.2.1 3-(1,4-二甲基-2-羰基环己-3-烯-1-基)丙腈(8)的制备

在氩气保护下,将 3,6-二甲基环己-2-烯酮(7, 25 mg, 0.2 mmol)溶于 THF (0.5 mL)中。反应温度降至-78 °C 后,将二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液(0.14 mL, 0.28 mmol, 2 mol/L)逐滴加入反应液后搅拌 5 h。将 3-溴丙腈(50 μ L, 0.6 mmol)加至反应液后于-78 °C 继续反应 16 h。反应结束后加入饱和氯化铵水溶液(0.5 mL)淬灭反应,加入 1 mL 水充分搅拌,分离有机相,用乙酸乙酯(2 mL $\times$ 3)萃取水相,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到 35 mg(产率 99%)黄色油状物(R_f =0.3, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.66 (s, 1H), 2.30~2.17 (m, 4H), 1.83 (d, $J=7.5$ Hz, 5H), 1.78~1.69 (m, 2H), 0.99 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 202.05, 161.22, 125.01, 120.13, 77.57, 77.32, 77.06, 42.60, 33.18, 32.65, 27.92, 24.01, 21.54, 12.42; HRMS calcd for C₁₁H₁₆NO [M+H]⁺ 178.1226, found 178.1198。

3.2.2 7a-羟基-3a,6-二甲基-2,3,3a,4,5,7a-六氢-1H-茚-1-酮(6)的制备

在氩气保护下,将二氯二茂钛(0.75 g, 3 mmol)、三乙胺盐酸盐(2.75 g, 20 mmol)和锌粉(0.79 g, 12 mmol)溶于 THF (25 mL)中,室温搅拌 5 min 后,溶液颜色由暗红色逐渐变为蓝绿色。将化合物 8 (1.77 g, 10 mmol)和 TMSCl 加入反应液后室温继续反应 24 h。反应结束后加入硼酸的乙醇水溶液(0.25 mol/L, 40 mL, 10 mmol)继续搅拌 24 h。加入 50 mL 乙酸乙酯稀释反应,分离有机相,用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取水相,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到 1.48 g(产率 82%)黄色油状物(R_f =0.3, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.04~5.03 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.39~2.21 (m, 2H), 2.17~2.01 (m, 2H), 1.86~1.91 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.69~1.63 (m, 1H), 1.62~1.60 (m, 1H), 1.44~1.49

(m, 1H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 219.28, 141.91, 119.38, 79.75, 77.28, 77.25, 77.03, 76.77, 39.78, 31.48, 28.80, 27.51, 26.01, 23.76, 22.20; HRMS calcd for C₁₁H₁₆O₂Na [M+Na]⁺ 203.1043, found 203.1014。

3.2.3 甲基-2-(5,7a-二甲基-3-羰基-2,3,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-5-基)乙酸酯(9)的制备

在氩气保护下,将化合物 6 (0.18 g, 1 mmol)、4-硝基苯酚(0.15 g, 1.1 mmol)和原乙酸三甲酯(0.65 mL, 5 mmol)溶于二甲苯(10 mL)中,160 °C 搅拌 36 h,每隔 12 h 补加 4-硝基苯酚(0.07 g, 0.5 mmol)和原乙酸三甲酯(0.3 mL, 2.5 mmol)。反应结束后浓缩,柱层析纯化得到 0.1 g(产率 42%)褐色油状物(R_f =0.4, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.38 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.55~2.41 (m, 3H), 2.31 (dd, $J=18.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.06~1.96 (m, 2H), 1.85~1.81 (m, 1H), 1.63~1.48 (m, 3H), 1.13 (d, $J=2.4$ Hz, 6H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 207.40, 171.46, 144.01, 137.37, 77.32, 77.07, 76.81, 51.42, 46.22, 38.95, 36.10, 35.85, 34.00, 31.18, 26.81, 24.51; HRMS calcd for C₁₄H₂₀O₃Na [M+Na]⁺ 237.1485, found 237.1457。

3.2.4 甲基-2-(3-烯丙基-3-羟基-5,7a-二甲基-2,3,5,6,7,7a-六氢-1H-茚-5-基)乙酸酯(10)的制备

在氩气保护下,将化合物 9 (0.35 g, 1.5 mmol)和无水氯化锌(0.24 g, 1.8 mmol)溶于 THF (6 mL)中,反应温度降至-50 °C。将烯丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(1 mol/L, 1.8 mL, 1.8 mmol)逐滴加入反应液中,继续搅拌 3 h。反应结束后加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭反应,加入 10 mL 水充分搅拌,分离有机相,用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取水相,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到 0.25 g(产率 61%)淡黄色油状物(R_f =0.8, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:2$)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.83~5.75 (m, 1H), 5.48 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.19~5.06 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.53 (dd, $J=13.5, 7.8$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=3.8$ Hz, 3H), 2.04~1.91 (m, 3H), 1.78~1.63 (m, 7H), 1.52 (dt, $J=13.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.37 (td, $J=13.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 172.30, 151.31, 149.20, 134.69, 134.62, 134.24, 134.08, 129.24, 126.62, 118.67, 118.05, 117.98, 79.15, 79.04, 77.33, 77.08, 76.82, 74.94, 51.30, 50.25, 47.46, 45.93, 45.67, 45.63, 45.13, 41.22, 41.17, 39.11, 38.77, 36.67, 36.51, 36.36, 35.30, 34.42, 34.16, 32.16, 31.42, 30.44, 27.79, 25.54, 25.15; HRMS calcd for C₁₇H₂₆O₃Na [M+Na]⁺ 301.1774, found 301.1729。

3.2.5 1-烯丙基-6-(2-羟基乙基)-3a,6-二甲基-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-茚-1-醇(**11**)的制备

在氩气保护下,将四氢铝锂(0.42 g, 11 mmol)溶于乙醚(25 mL)中,反应温度降至 0 °C. 将化合物 **10** (2.78 g, 10 mmol)溶于乙醚(5 mL)后,逐滴加至四氢铝锂的乙醚溶液中,继续搅拌 4 h 后,升至室温搅拌 2 h. 反应结束后加冰水(20 mL)淬灭反应,分离有机相,用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取水相,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析纯化得到淡 2.1 g(产率 81%)黄色油状物($R_f=0.3$, 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=1:2$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.75~5.73 (m, 1H), 5.36 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 5.13~5.05 (m, 2H), 3.70 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.46 (dd, $J=13.5$, 7.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J=13.5$, 6.6 Hz, 1H), 2.02~1.87 (m, 3H), 1.79 (td, $J=14.2$, 3.5 Hz, 2H), 1.70~1.57 (m, 4H), 1.36~1.27 (m, 2H), 1.17~1.08 (m, 4H), 0.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ : 150.86, 134.53, 128.02, 118.27, 79.08, 77.31, 77.05, 76.80, 59.86, 45.59, 41.16, 38.81, 36.73, 34.87, 34.25, 31.04, 28.61, 25.69; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 273.1825, found 273.1777.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6**, **8**, **9**, **11** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Ayer, W. A.; Taube, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 19, 1917.
- [2] Rosenberg, S. *Rep. Med. Chem.* **1992**, 27, 41.
- [3] Carswell, S. *Exp. Neurol.* **1993**, 124, 36.
- [4] Bigge, C. F.; Boxer, P. A. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, 29, 13.
- [5] Riaz, S. S. *Prog. Neurobiol.* **1996**, 49, 125.
- [6] Conner, J. M.; Tuszyński, M. H. *Ment. Retard Dev. Dis.* **1998**, 4, 212.
- [7] Dijkhuizen, P. A.; Verhaagen, J. *Neurosci. Res. Commun.* **1999**, 24,

- 1.
- [8] Enquist, J. A. Jr.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, 453, 1228.
- [9] Wei, J.; Cuo, W. H.; Wang, D. C.; Zhang, Q.; Li, D.; Gao, J. M. *Sci. Rep.* **2018**, 7, 1.
- [10] Edward, P.; Michael, G.; Katherine, C. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1407.
- [11] Matthew, P.; Phillips, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5334.
- [12] Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13514.
- [13] (a) Hideaki, W.; Masashi, T.; Akinori, U.; Masahisa, N. *Org. Lett.* **2000**, 9, 359.
(b) Hideaki, W.; Masashi, T.; Masahisa, N. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **2008**, 66, 1116.
(c) Hideaki, W.; Masashi, T.; Akinori, U.; Masahisa, N. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1537.
(d) Yu, K.; Masahisa, N. *Antibio* **2014**, 67, 483.
(e) Masahisa, N. *Chem. Rec.* **2014**, 14, 641.
(f) Masahisa, N. *Kagaku (Kyoto, Jpn.)* **2016**, 71, 44.
- [14] (a) Enquist, J. A.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 9957.
(b) Kim, K. E.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5720.
- [15] Chang, Y. Y.; Shi, L. L.; Huang, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2876.
- [16] (a) Wu, G. J.; Zhang, Y. H.; Tan, D. X.; Han, F. S. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2148.
(b) Wu, G. J.; Zhang, Y. H.; Tan, D. X.; Han, F. S. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3223.
- [17] (a) Wei, J.; Yin, X.; Cao, C. Y.; Kou, R. W.; Xu, Y. Z.; Gao, J. M. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 2175.
(b) Bai, R.; Zhang, C. C.; Yin, X.; Wei, J.; Gao, J. M. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 783.
(c) Wei, J. H. *Ph.D. Dissertation*, Northeastern A&F University, Yangling, **2017** (in Chinese).
(魏景, 博士论文, 西北农林科技大学, 杨陵, **2017**.)
- [18] Chong, B. D.; Ji, Y. I.; Oh, S. S.; Yang, J. D.; Baik, W.; Koo, S. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 9323.
- [19] Atsuki, O.; Kaoru, I.; Masaki, O.; Hiroshi, T.; Satoshi, O.; Tohru, N. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8195.
- [20] (a) Jan, S.; Markus, F.; Plamen, B.; Georg, F.; Urs, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8661.
(b) Jahn, U. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 121.
(c) Streuff, J. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 5507.
(d) Gansauer, A.; Piester, F.; Huth, I.; Lauterbach, T. *Synthesis* **2008**, 3509.
(e) Gansauer, A.; Justicia, J.; Fan, C. A.; Worgull, D.; Piester, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25.
- [21] Ryo, K.; Kazuya, A.; Arata, Y.; Tomoo, N. *Synlett* **2012**, 23, 397.

(Zhao, C.)