

淫羊藿素的合成

牟关敏^a 蒲文臣^b 周敏^b 刘燕^b 杨海君^{*,a} 王淳^{*,b}^(a) 西南科技大学材料学院 绵阳 621010^(b) 中国科学院成都生物研究所 成都 610041

摘要 淫羊藿素是淫羊藿苷的苷元, 具有抗骨质疏松和调节雌激素等多种生物活性. 以间苯三酚为原料, 经 Houben-Hoesch 反应、一锅法 Algar-Flynn-Oyamada 反应和铈促异戊烯基重排等 8 步反应实现了淫羊藿素的合成, 总收率 4.2%. 中间体及最终产物的结构均通过 NMR 和 HRMS 进行了表征.

关键词 淫羊藿素; 黄酮醇; 异戊烯基; Algar-Flynn-Oyamada

Synthesis of Icaritin

Mu, Guanmin^a Pu, Wenchen^b Zhou, Min^b Liu, Yan^b
Yang, Haijun^{*,a} Wang, Chun^{*,b}^(a) School of Materials and Science Engineering, Southwest University of Science and Technology, Mianyang 621010^(b) Natural Products Center, Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041

Abstract Icaritin, the aglycone of icariin, has many pharmacological and biological activities, such as antiosteoporosis activity and estrogen regulation. The synthesis of caritin via an eight-step strategy including Houben-Hoesch acylation, one-pot Algar-Flynn-Oyamada reaction and europium-promoted prenylation *etc.*, from anhydrous phloroglucin is reported in this paper. All the compounds were characterized by NMR and HRMS spectra.

Keywords icaritin; flavonols; isopentyl alkenyl; Algar-Flynn-Oyamada

黄酮醇类化合物普遍存在于植物中, 因其具有广泛而有效的生物活性而倍受人们关注^[1]. 作为其中重要的一员, 淫羊藿素具有抗肿瘤^[2]、抗癌细胞增殖^[3]、抗骨质疏松^[4]、调节雌激素^[5]、调节神经系统^[6]等生物活性. 虽然可以通过水解淫羊藿苷来获取淫羊藿素^[7], 但淫羊藿苷在自然界含量较低, 且分离纯化较为复杂, 所以以合成的方式得到淫羊藿素是药物研究和工业生产的首选策略. 但目前关于淫羊藿素合成的报道还很少^[8], 步骤较长, 总收率较低, 其中黄酮醇骨架的构建和异戊烯基的引入至为关键. 实现前者主要有三种方法: (1)经典的查尔酮 Algar-Flynn-Oyamada (AFO) 关环法^[9]; (2)利用分子内羟醛缩和反应^[10]; (3)首先合成黄酮, 然后再转变成黄酮醇^[11]. 如图 1 所示.

而异戊烯基的引入则主要通过碱催化的苯酚与异戊烯基溴的反应^[12]、芳香有机锂试剂与异戊烯基溴的反

应^[13]、路易斯酸催化下的苯酚与异戊烯醇的反应^[14]、芳香硼酸化合物(或芳香三氟化硼钾盐)与异戊烯基溴的 Suzuki 偶联反应^[15]、铈催化下的连续二烯与芳香底物的反应^[16]、苯酚的 Mitsunobu 反应-Claisen 重排-烯烃复分解三步反应^[17]等方法来完成. 虽然方法较多, 但这些办法还存在操作复杂、催化剂昂贵和副产物多等缺点. 因此, 设计和研究一条成本低廉、操作简单、收率良好的淫羊藿素合成路线具有十分重要的意义. 本文报道了如图 2 所示的合成路线. 该路线以廉价的间苯三酚为原料, 通过乙酰化、AFO 反应、醚化和异戊烯基重排等 8 步操作简单、成本低廉的反应得到淫羊藿素. 其中, 一锅法 AFO 反应^[9d]使得制备黄酮醇方法由两步变为一步. 而铈化合物催化的异戊烯基化反应^[12c]则改善了引入异戊烯基的产率. 所有中间体及最终产物的结构均经 NMR 和 HRMS 得到了证实.

* E-mail: yanghai_1976@163.com

Received March 12, 2013; revised April 14, 2013; published online April 17, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20932007).

国家自然科学基金(No. 20932007)资助项目.

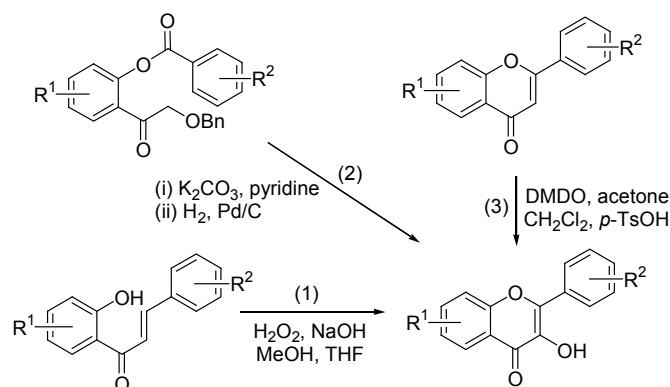


图1 黄酮醇骨架的构建

Figure 1 Construction of flavonol skeleton

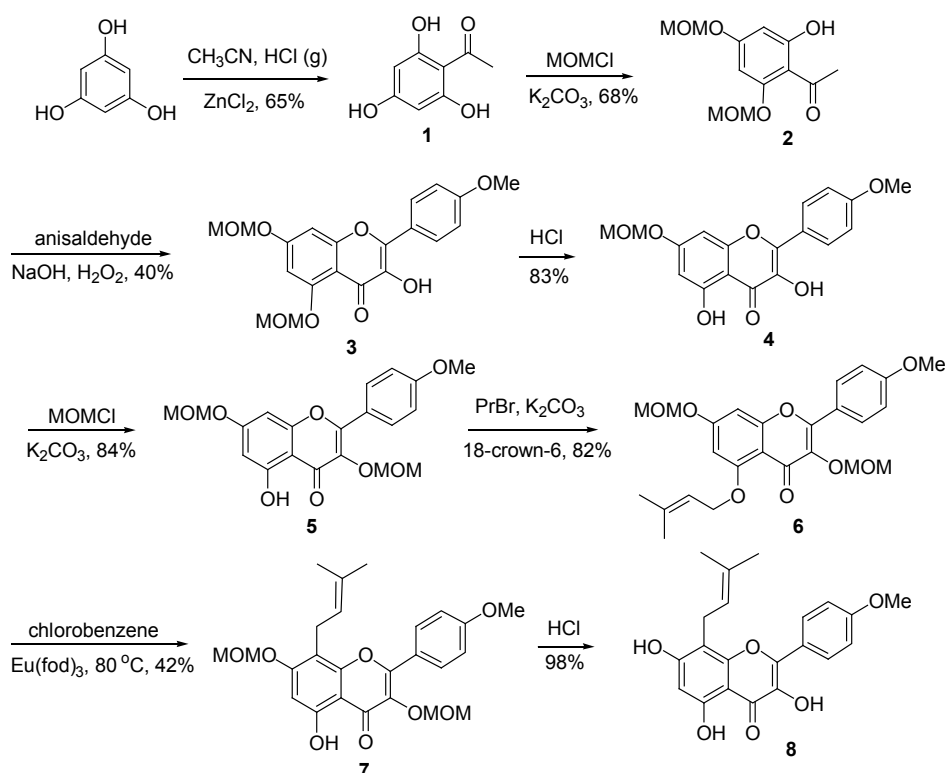


图2 淫羊藿素的合成路线

Figure 2 Synthesis of icaritin

1 结果与讨论

以乙腈为乙酰基供体, 无水间苯三酚在无水氯化锌和氯化氢气体的作用下, 经 Houben-Hoesch 反应, 得到乙酰化产物化合物 **1**, 产率 65%。化合物 **1** 经甲氧甲基醚保护之后得到的化合物 **2** 与茴香醛一起, 在氢氧化钠和双氧水的辅助下, 通过一锅法直接合成了 5,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-4'-甲氧基黄酮醇(**3**)。该策略既省去了分离查尔酮的步骤如图 3 所示, 产率也提高到 40%。

但是产率仍不理想, 这与 AFO 反应的副反应有关。查尔酮在碱与双氧水作用下形成了环氧中间体, 该中间

体的酚羟基负离子既可能发生亲核 α -进攻, 也可能 β -进攻。发生 β -进攻的最终产物即是黄酮醇产物, 而橙酮产物则在发生 α -进攻之后生成^[18]。由于还没有合适的条件可以将亲核进攻控制在 β -位, 因此, 橙酮副产物将很难避免(图 4)。

化合物 **3** 在经过脱除 5-位保护基和引入 3-位甲氧甲基之后, 得到了化合物 **5**。化合物 **5** 又在碳酸钾和冠醚的作用下, 与异戊烯基溴生成了 *O*-异戊烯基化产物(化合物 **6**), 产率 82%。以 3,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-5-异戊烯基-4'-甲氧基黄酮醇(**6**)为原料, 有两种方法可以将异戊烯基从黄酮醇的 5-位重排到 8-位上(图 5): (1)化合物 **6**

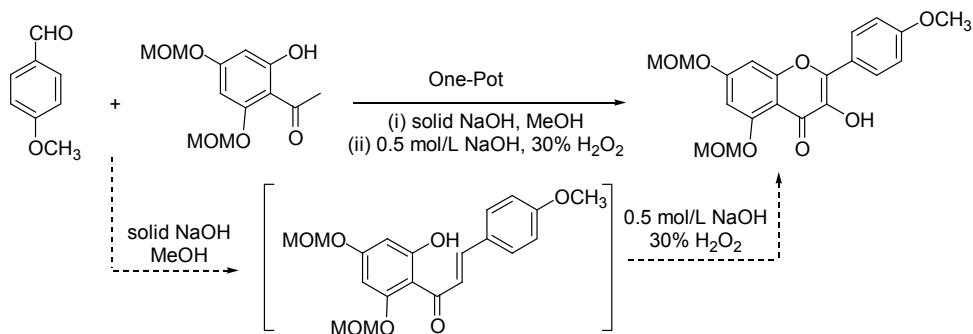


图3 一锅法 AFO 反应制备化合物 3
Figure 3 Synthesis of compound 3 via one-pot AFO reaction

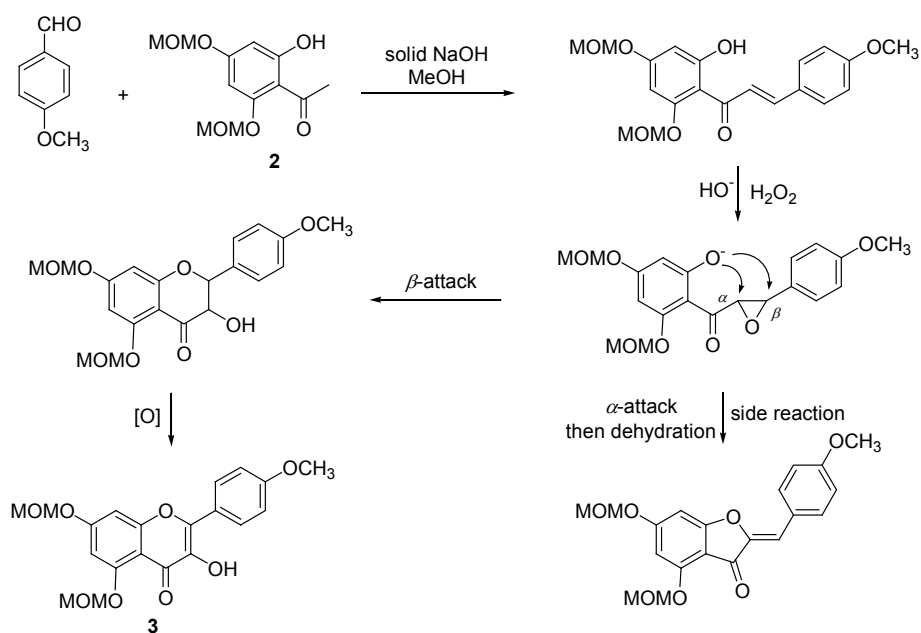


图4 黄酮醇与橙酮的形成
Figure 4 Formation of flavonol and aurone

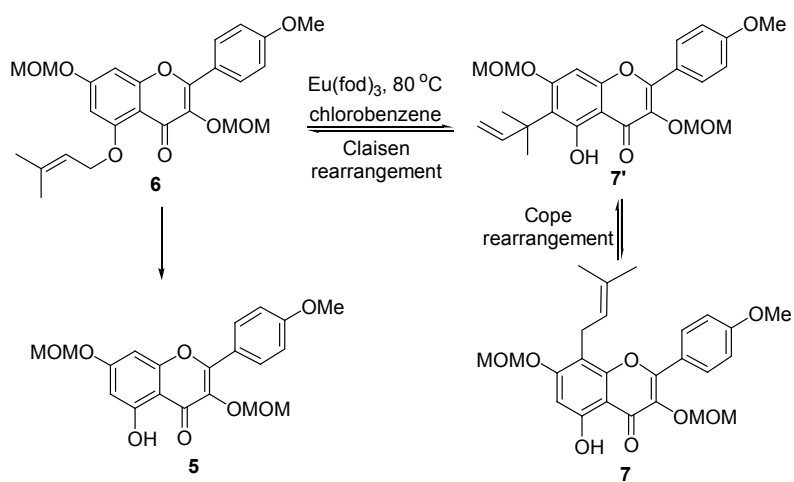


图5 异戊烯基的重排
Figure 5 Rearrangement of prenyl

在 *N,N*-二乙基苯胺中加热到 217 °C, 反应 3 h, 收率不 到 30%; (2) 化合物 6 在氯苯中加入催化剂三-(6,6,7,7,

8,8,8-七氟-2,2-二甲基-3,5-辛二酮)铈, 反应温度 80 °C 并过夜, 收率 42%。相比较而言, 虽然方法(2)催化剂成本较高, 但温度更低, 收率更高。然而, 42%的反应产率依旧不佳。反应得到了化合物 **5**, **6**, **7** 和 **7'** 四个化合物如图 5 所示。其中, 化合物 **5** 是去异戊烯基产物, 是异戊烯基直接从化合物 **6** 中被解离出来所致。化合物 **7'** 是化合物 **6** 经 Claisen 重排^[19]得到的, 而化合物 **7** 的生成则是由于化合物 **7'** 发生了 Cope 重排^[20]的结果。我们认为在该反应条件下, 化合物 **6**, **7** 和 **7'** 之间存在着平衡, 现有研究基础上难以避免非目标产物的生成。相关优化工作还在进一步研究当中。

之后, 化合物 **7** 在盐酸作用下, 脱除 3-位和 7-位的两个保护基, 以 98%的产率得到了最终产物淫羊藿素(**8**)。至此, 我们成功完成一条以间苯三酚为原料, 历经八步反应的淫羊藿素合成路线。在路线中, 黄酮醇骨架的构建和异戊烯基重排是影响最终收率的关键步骤, 而这两步反应产率的提高则是今后进一步优化的突破点所在。

2 结论

本文以间苯三酚为原料, 经 Houben-Hoesch 反应、AFO 反应和异戊烯基重排等步骤实现了淫羊藿素的合成, 总收率达 4.2%。发现一锅法 AFO 反应不仅缩短了反应步骤, 还能以较高的产率得到目标中间体; 另外, 铈化合物也被证实利于异戊烯基的重排反应。该合成路线对于获取淫羊藿素及其衍生物, 进行生物活性研究具有重要的意义。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

质谱采用 Bruker Daltonics Bio-TOF-Q III 型质谱仪 (ESIMS) 测定; 核磁共振波谱使用 Bruker Avance 600 型核磁共振仪测定(四甲基硅烷 TMS 为内标)。所有试剂为国产市售分析纯, 无水溶剂按标准方法处理。

3.2 实验方法

3.2.1 2,4,6-三羟基苯乙酮(**1**)的合成

向 250 mL 三口烧瓶中分别加入间苯三酚(12.6 g, 0.1 mol)、乙腈(6.15 g, 0.15 mol)和无水乙醚(50 mL), 冰浴冷却至 0~5 °C, 随后加入经熔融处理的无水氯化锌(2.27 g, 0.02 mol)。向反应瓶中通入干燥的氯化氢气体, 持续 2 h。再将反应瓶置于冰柜中冷却 24 h, 再通氯化氢 2 h 冷却 72 h, 过滤反应液。滤饼用无水乙醚(50 mL×2)洗涤之后, 溶于热水之中(350 mL), 回流 2 h 静置, 析出橘黄色固体, 抽滤, 用甲醇: 水(*V*: *V*=1: 1)结晶, 得浅黄色针状晶体 **2**^[21] 10.9 g, 产率 65%。¹H NMR (600

MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.18 (s, 2H, OH), 10.31 (s, 1H, OH), 5.78 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 22.61, 164.85, 164.38, 104.14, 94.63, 32.41; HRMS (ESI) calcd for C₈H₉O₄ (*M* + *H*)⁺ 168.0417, found 168.0659.

3.2.2 2,4-二-*O*-(甲氧基甲基)-6-羟基苯乙酮(**2**)的制备

向 250 mL 两口烧瓶中加入化合物 **1** 5.04 g, 30 mmol)、无水碳酸钾(20.8 g, 210 mmol)、氯甲基甲醚(6.23 g, 75 mmol)和无水丙酮(100 mL), 回流搅拌 3 h 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液蒸干, 经硅胶柱色谱分离[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1: 1]之后, 得到化合物 **2**^[22] 5.2 g, 产率 68%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 13.66 (s, 1H, OH), 6.17 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 203.14, 166.76, 163.44, 160.36, 106.87, 97.07, 94.48, 93.97, 93.97, 56.63, 56.34, 32.88; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₆O₆Na (*M* + Na)⁺ 279.0839, found 279.0841.

3.2.3 5,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-4'-甲氧基黄酮醇(**3**)的制备

向 50 L 圆底烧瓶中加入化合物 **2** (256 mg, 1 mmol)、茴香醛(136 mg, 1 mmol)、氢氧化钠(120 mg, 3 mmol)和甲醇(3 mL)回流 3 h 直至溶液变成橙色。反应液冷却至室温之后, 加入氢氧化钠溶液(0.5 mol/L, 6 mL)和过氧化氢(30%, 0.5 mL), 室温反应 3 h 将反应液倾入冰水中, 并用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机层, 旋蒸除去溶剂后经硅胶柱色谱分离[*V*(石油醚): *V*(丙酮)=1: 1]得到化合物 **3** (157 mg), 产率 40%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.18 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H, OH), 7.03 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇O₇ (*M* + *H*)⁺ 345.0969, found 345.0960.

3.2.4 7-*O*-(甲氧基甲基)-4'-甲氧基黄酮醇(**4**)的制备

向 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **3** (360 mg)、甲醇(10 mL)和盐酸溶液(2 mol/L, 3 mL), 于 40 °C 下搅拌反应 3 h。过滤反应液, 滤饼经水洗之后, 得到化合物 **4** (264 mg), 产率 83%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 11.71 (s, 1H, OH), 8.18 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H, OH), 6.48 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 175.48, 163.38, 161.42, 160.98, 156.84, 146.15, 135.95, 129.67, 123.36, 123.37, 114.31, 104.77, 99.73, 94.51, 94.47, 56.53, 56.65, 55.62; HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₇O₇ (*M* + *H*)⁺ 345.0969,

found 345.0960.

3.2.5 3,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-4'-甲氧基黄酮醇(5)的制备

在 50 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **4** (268 mg, 0.78 mmol)、干燥二氯甲烷(10 mL)、二异丙基乙胺(350 μ L, 2.0 mmol), 随后加入氯甲基甲醚(86 μ L, 1.1 mmol). 反应混合物于室温下搅拌 12 h 之后, 加入盐酸溶液(0.5 N, 5 mL). 分出二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷(5 mL $\times$ 2)萃取, 合并二氯甲烷, 蒸干后经硅胶柱色谱分离 [*V*(石油醚): *V*(丙酮)=5:1] 得到化合物 **5** 255 mg, 产率 84%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 12.55 (s, 1H, OH), 8.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 178.73, 163.09, 162.09, 161.82, 157.24, 156.87, 135.48, 130.85, 123.05, 114.03, 106.80, 99.87, 97.90, 94.26, 94.06, 57.86, 56.55, 55.58; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_8$ ($M+H$) $^+$ 389.1231, found 389.1228.

3.2.6 3,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-5-*O*-异戊烯基-4'-甲氧基黄酮醇(6)的制备

于 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **5** (420 mg, 1.08 mmol)、无水碳酸钾(390 mg, 3 mmol)和无水丙酮(10 mL), 然后加入少量 18-冠-6, 最后加入异戊烯基溴(360 μ L, 3 mmol), 室温搅拌 12 h. 经过滤之后, 滤液蒸干, 得到的产物经硅胶柱色谱分离 [*V*(石油醚): *V*(丙酮)=5:1] 得到化合物 **6** (406 mg), 产率 82%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.03~8.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.99~6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.57 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.69 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 173.68, 161.22, 161.09, 160.32, 158.62, 153.70, 137.61, 137.48, 130.40, 123.37, 119.53, 113.67, 110.36, 98.06, 97.73, 95.33, 94.36, 66.63, 57.53, 56.39, 55.35, 25.77, 18.40; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_8$ ($M+H$) $^+$ 457.1857, found 457.1859.

3.2.7 3,7-二-*O*-(甲氧基甲基)-8-异戊烯基-4'-甲氧基黄酮醇(7)的制备

于 25 mL 两口瓶中加入化合物 **6** (160 mg, 0.35 mmol)和 $\text{Eu}(\text{fod})_3$ [三(6,6,7,7,8,8,8-七氟-2,2-二甲基-3,5-辛二酮)铕, 20 mg, 0.02 mmol]和氯苯(5 mL), 反应液在氮气保护下和 80 $^\circ\text{C}$ 中搅拌 36 h, 溶液蒸干后经硅胶柱色谱分离 [*V*(石油醚): *V*(丙酮)=5:1] 得到化合物 **7** (67 mg), 产率 42%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 12.56 (s,

1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.20 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 178.89, 161.57, 160.21, 160.05, 156.96, 153.67, 135.06, 131.87, 130.70, 123.29, 122.32, 113.86, 108.51, 106.28, 97.76, 97.52, 94.33, 57.71, 56.30, 55.41, 25.73, 21.87, 17.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_8$ ($M+H$) $^+$ 457.1857, found 457.1847.

3.2.8 淫羊藿素(8)的制备

在 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **7** (80 mg, 0.18 mmol)、甲醇(5 mL)和盐酸(3 mol/L, 1 mL), 反应液于氮气保护下搅拌回流 1 h. 浓缩除去甲醇, 粗产品经过滤和水洗之后, 得到的固体即为化合物 **8** (64 mg), 产率 98%. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.35 (s, 1H, OH), 10.78 (s, 1H, OH), 9.43 (s, 1H, OH), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.16 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 176.29, 161.32, 160.56, 158.37, 153.60, 146.27, 135.97, 131.12, 129.25, 123.63, 122.54, 114.15, 105.74, 103.14, 97.90, 55.45, 25.49, 21.26, 17.88; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ ($M+\text{Na}$) $^+$ 391.1152, found 391.1148.

References

- [1] Deshpande, S. R.; Mathur, H. H.; Trivedi, G. K. *Synthesis* **1983**, 835.
- [2] Tong, J.-S.; Zhang, Q.-H.; Huang, X. *PLoS One* **2011**, 6(3), 1.
- [3] Guo, Y. M.; Zhang, X. T.; Meng, J. *Eur. J. Pharm.* **2011**, 658, 114.
- [4] Zhang, G.; Qin, L.; Sheng, H.; Wang, X.-L.; Wang, Y.-X.; Yeung, D. K.; Griffith, J. F.; Yao, X.-S.; Xie, X.-H.; Li, Z.-R.; Lee, K. M.; Leung, K. S. *Bone* **2009**, 44, 345.
- [5] Wang, Z.-Q.; Wang, H.-H.; Wu, J.-Y. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, 179, 375.
- [6] Zhu, D.-Y.; Zhang, X.-N.; Du, R. *J. Zhejiang Univ.* **2007**, 36, 217 (in Chinese).
(朱丹雁, 张翔南, 杜悦, *浙江大学学报*, **2007**, 36, 217.)
- [7] (a) Jia, D.-S.; Jia, X.-B.; Xue, J.; Shi, F.; Sun, E.; Chen, L.-L.; Zhang, Z.-H. *China J. Chin. Mater. Med.* **2010**, 35, 857 (in Chinese).
(贾东升, 贾晓斌, 薛璟, 施峰, 孙娥, 陈玲玲, 张振海, *中国中药杂志*, **2010**, 35, 857).
(b) Yi, P.; Yu, P.; Li, Z.-Q.; Wang, Y.-Q. *J. Chin. Med. Mater.* **2010**, 33, 1804 (in Chinese).
(易鹏, 于沛, 李泽清, 王玉强, *中药材*, **2010**, 33, 1804).
(c) Zhu, J.-Y.; Li, X.-L. *Study Trace Elem. Health* **2010**, 27, 49 (in Chinese).
(祝江业, 李晓龙, *微量元素与健康研究*, **2010**, 27, 49).
- [8] Li, Y.-L. *CN 101205223*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, 149, 176086].
- [9] (a) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G.; Hartley, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2079.
(b) Li, Z.-T.; Ngojeh, G.; DeWitt, P.; Zheng, Z.; Chen, M.; Lainhart, B.; Li, V.; Felipo, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 7243.

- (c) Pandurangan, N.; Bose, C.; Banerji, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5328.
- (d) Gunduz, S.; Goren, A. C.; Ozturk, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1576.
- [10] (a) Hiroko, T.; Michelle, M. S.; Thomas, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(50), 9735.
- (b) Chen, L.-L.; Li, J.; Luo, C.; Liu, H.; Xu, W.-J.; Chen, G.; Liew, O. W.; Zhu, W. L.; Puah, C. M.; Shen, X.; Jiang, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8295.
- [11] (a) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1097.
- (b) Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2647.
- [12] (a) Uto, Y.; Hirata, A.; Fujita, T.; Takubo, S.; Nagasawa, H.; Hori, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2355.
- (b) Yang, J.-H.; Jiang, S.-Z.; Zhao, Y.-M.; Li, Y.-F.; Ji, C.-B.; Liu, W.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1062.
- (c) Al-Maharik, N.; Botting, N. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4177.
- [13] (a) Maiti, A.; Cuendet, M.; Croy, V. L.; Endringer, D. C.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2799.
- (b) Park, B. H.; Lee, H. J.; Lee, Y. R. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 644.
- [14] Narender, T.; Reddy, K. P.; Shweta; Srivastava, K.; Mishra, D. K.; Puri, S. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*(26), 5369.
- [15] Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Schmalz, H.; Podesta, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3964.
- [16] Zhang, Y. J.; Skucas, E.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*(18), 4248.
- [17] Poerwono, H.; Sasaki, S.; Hattori, Y.; Higashiyama, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2086.
- [18] Bennett, M.; Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7163.
- [19] Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.
- [20] (a) Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 441.
- (b) Rhoads, S. J.; Raulins, N. R. *Org. React.* **1975**, *22*, 1.
- (c) Wilson, S. R. *Org. React.* **1993**, *43*, 93.
- [21] Sagreraa, G.; Seoane, G. *Synthesis* **2010**, 2776.
- [22] Vogel, S.; Heilmann, J. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1237.

(Lu, Y.)