

含未保护羟基 2-吡咯烷酮衍生物的直接还原氰基化: *N*-甲基-2-别-Bulgecinine 的立体选择性合成高燕娇[†] 肖振华[†] 刘良先* 黄培强*

(福建省化学生物学重点实验室 能源材料化学协同创新中心 厦门大学化学化工学院化学系 厦门 361005)

摘要 报道手性合成砌块(4*S*,5*R*)-*N*-苄基-4-苄氧基-5-羟甲基-2-吡咯烷酮(**3a**)的直接还原氰基化及产物的立体化学与转化研究. 含未保护羟基的内酰胺用 LiAlH₄/KCN 体系直接还原氰基化, 生成比例为 69 : 31 的 2,5-反式/顺式非对映立体异构体. 与文献类似结果对比显示, 氰基负离子对 5-羟甲基- Δ -1-吡咯啉鎓中间体的加成主要受立体电子效应和 C(5)位取代基(羟甲基)与进攻试剂间烯丙型 1,3-位阻控制. 该混合物在碱性条件下水解, 生成比例为 10 : 90 的 2,5-反式/2,5-顺式-bulgecinine 衍生物. 这一结果表明氰基水解反应伴随着在 C(2)位发生了有合成价值的串联差向异构化. 由此建立了立体选择性地合成 2,5-顺式(-)-*N*-甲基-2-别-bulgecinine 的简便方法.

关键词 酰胺; 腈类化合物; 亚胺鎓离子; 立体选择性合成; 差向异构化

Direct Reductive Cyanation of A 2-Pyrrolidinone Chiral Building Block Bearing An Unprotected Hydroxyl Group: A Stereoselective Synthesis of *N*-Methyl-2-*epi*-bulgecinineGao, Yanjiao[†] Xiao, Zhenhua[†] Liu, Liangxian* Huang, Peiqiang*

(Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Collaborative Innovation Centre of Chemistry for Energy Materials, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

Abstract The direct reductive cyanation of *N*-benzyl-4-benzyloxy-5-hydroxymethyl-2-pyrrolidinone (**3a**), a lactam bearing a free hydroxyl group, has been achieved with the LiAlH₄/KCN combination. The reaction afforded 2,5-*trans*-2-cyano-5-hydroxymethyl-4-benzyloxy-pyrrolidine (**5a**) and its *cis*-diastereomer **5b** in a ratio of 69 : 31 with a combined yield of 63%. The observed 2,5-*trans*-stereoselectivity is suggested to be resulted from both stereoelectronic effect and allylic 1,3-strain between the hydroxymethyl group at C(5) and the incoming cyanide anion on the presumed Δ -1 pyrrolinium ion intermediate. The subsequent hydrolysis of the cyano group of the diastereomeric mixture **5a/5b** (*trans* : *cis* = 69 : 31) under basic conditions afforded the corresponding 5-hydroxymethyl-4-benzyloxyproline with 2,5-*cis*-diastereomer as the major diastereomer (*trans* : *cis* = 10 : 90). This result implies that a synthetically useful epimerization at C(2) has occurred concomitantly. This unexpected result afforded a concise and highly stereoselective synthesis of 2,5-*cis*-(-)-*N*-methyl-2-*epi*-bulgecinine.

Keywords amides; nitriles; iminium ion; stereoselective synthesis; epimerization

α -氰胺是一类多用途的复合官能团^[1], 其多样的化学已在 Husson 著名的氰基调控构型方法学中全面展示^[2]. 此外, α -氰胺结构单元存在于许多药物和活性天然产物及其类似物中^[3](图 1), 例如, 沙格列汀(Saxagliptin, **D-1**)和地格列汀甲苯磺酸盐(Denagliptin tosylate, **D-2**)均为四型二肽酶(DPP IV)抑制剂, 前者作

为高效地治疗二型糖尿病的药物于 2009 年获批准上市^[4], 后者正在被开发为治疗二型糖尿病的药物^[5]. 化合物 **D-3** 是一种苯并二氮杂萘受体拮抗剂^[3]. Lahadinine A (**N-1**)^[6]和 Cyanosafracin B (**N-2**)均为天然产物, 后者被用作合成抗癌药 Ecteinascidin 743 工业生产的原料^[7]. DX-52-1 (**N-3**)表现出显著的抗肿瘤活性^[1b].

* Corresponding authors. E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn, lxliu@xmu.edu.cn

Received March 13, 2017; revised April 1, 2017; published online April 10, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21332007) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University of Ministry of Education.

国家自然科学基金(No. 21332007)和教育部长江学者和创新团队发展计划资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work.).

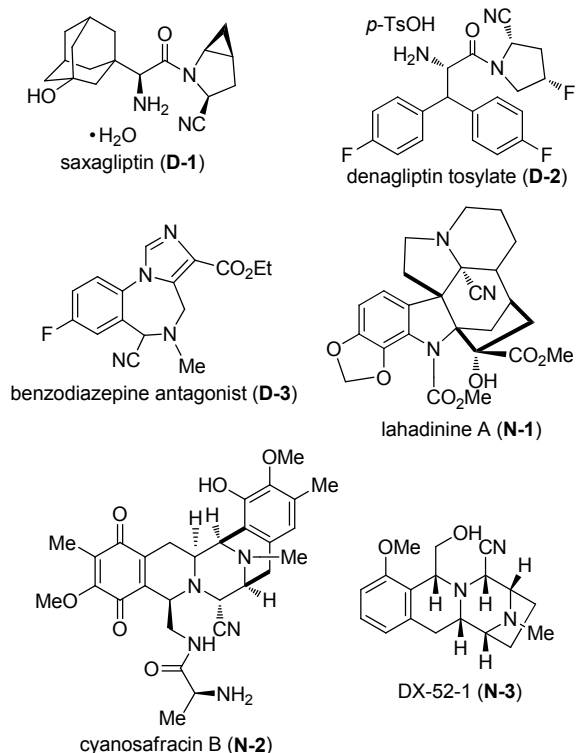


图1 含 α -氰胺复合官能团的代表性药物和天然产物

Figure 1 Representative drugs and natural products containing α -aminonitrile functional group

传统上, α -氰胺结构单元可通过 Strecker 反应制备,包括氰基对亚胺或亚胺鎓的加成或胺、醛、氰化钾的三组分缩合^[8].从胺出发经 C—H 官能化引入 α -氰基的方法最近也引起了关注^[9].另一对药物和天然产物合成有重要意义的方法是酰胺的还原氰基化.然而,由于酰胺的高稳定性,这一反应往往难以控制,因而不具有普适性^[10].随着近年对温和条件下酰胺直接转化^[11]的重视, Movassaghi^[12], Charette^[13], Bélanger^[14], 王彦广^[15], 姚祝军^[16], Maulide^[17], Chida/Sato^[18], Pace^[19], Dixon^[20]和本课题组^[21]等研究小组报道了许多有应用价值的酰胺直接还原官能化的方法.新近, Dixon 小组^[3]报道了酰胺经铱催化直接还原氰基化的普适性方法.这促使我们报道本实验室在这方面取得的一些结果.

1 结果与讨论

多年前,我们在本实验室发展的两个手性合成砌块 **1** 和 **2**^[22](图2)的基础上,发展了一种间接的区域和立体选择性还原烷基化方法^[23].结合我们对于生物碱合成的兴趣^[24]以及 Rapoport 等^[25]报道的 **4** 的衍生物可被用作手性合成砌块,我们认为化合物 **5** 或许可用于 (-)-bulgecinine (**6**) 的合成.特种氨基酸 (-)-bulgecinine (**6**) 是天然抗生素糖肽 bulgecins A, B, C 的共同组成部分^[26].因此, (-)-bulgecinine (**6**) 及其类似物和立体异构

体的全合成吸引了诸多研究组的兴趣^[27,25c].

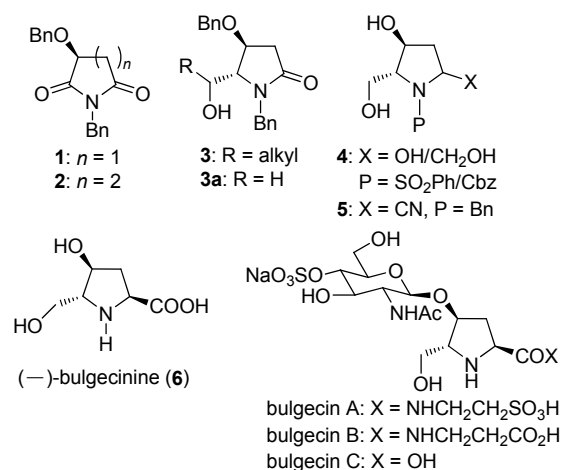
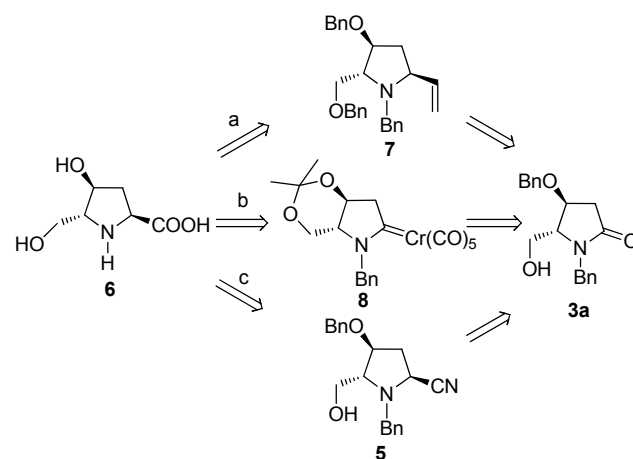


图2 本文涉及的手性合成砌块与 bulgecins 的结构

Figure 2 Structures of the chiral building blocks discussed in this paper and those of bulgecins

我们设计了三条把内酰胺 **3a** 还原羧基化合成 **6** 的路径.路线 a 是基于 Fowler 及其合作者^[28]报道的内酰胺直接还原芳基化方法,以乙烯基作为羧基的等效体.路线 b 是利用 Dötc 等^[29]发展的 Fischer 型氨基卡宾络合物 **8**,经光诱导引入甲氧羰基.路线 c 是以比较传统但普适性并不高的酰胺直接还原氰基化方法为基础^[10](Scheme 1).

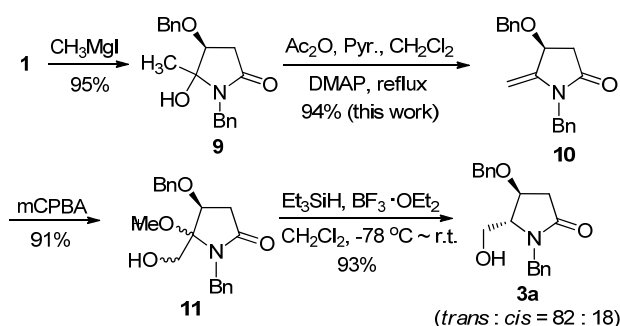


图式1 (-)-Bulgecinine (**6**)的逆合成分析

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of (-)-bulgecinine (**6**)

我们首先对本实验室先前报道的把手性合成砌块 **1** 转化为 **3a** 的四步反应^[23]中产率低于 90% 的 **9** 的脱水反应进行优化.通过把反应物浓度从 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 提高到 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$,同时把 4-二甲氨基吡啶(DMAP)的用量从 0.005 mol% 增加到 0.5 mol%,反应时间可缩短到 12 h,而产率则从 74% 提高到 94%.这样, **1** 转化为 **3a** 的总产

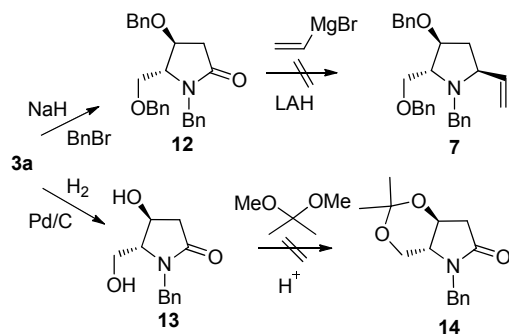
率提高到 75.6% (Scheme 2).



图式 2 手性合成砌块 **3a** 的改良合成

Scheme 2 An improved synthesis of the chiral building block **3a**

我们先探索路线 a, **3a** 经 NaH 去质子化, 然后与苄溴作用, 得到全保护的吡咯烷酮 **12** (Scheme 3). 然而, 参照 Fowler 等^[28]的条件进行 **12** 的直接还原乙炔基化(乙烯基锂, LiAlH₄ 还原)未能得到 **7**. 在不同的温度下进行反应时, 薄层色谱(TLC)跟踪反应均显示产物很复杂, 于是放弃这条路线. 接着我们试探路线 b, 遗憾的是在进行 **3a** 的 *O*-去苄基化后, 试图用丙酮对所生成的二醇 **13** 进行保护未获成功. 这一结果出乎意料, 因为 Rapoport 等^[25]小组报道类似的吡咯烷并环体系可顺利形成双环丙酮叉缩醛. 未能生成化合物 **14** 的原因可归因于化合物 **13** 中 2-吡咯烷酮与吡咯烷构象柔性不同, 前者表现出一定的刚性, 不利于缩醛环系的形成.

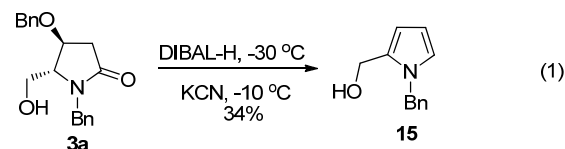


图式 3 手性合成砌块 **3a** 的未成功转化

Scheme 3 Unsuccessful transformations of chiral building block **3a**

鉴于许多含 α -酰胺复合官能团的药物和天然产物为环状结构^[3](图 1), 以及 **5** 可望被转化为 **6**, 我们转而研究 **3a** 的还原氰基化反应. 常用的酰胺还原氰基化方法一般涉及多步反应, 即首先转化为酰胺的活化形式, 然后进行部分还原和氰基取代^[1b,30]. 有一些用 LiAlH₂(OEt)₂, DIBAL-H, LiAlH₄ 还原氰基化的例子, 但却限于无官能团或仅含稳定官能团的底物, 且收率受底物的结构影响大^[10]. 例如, Larchevêque 小组^[10f]成功地用

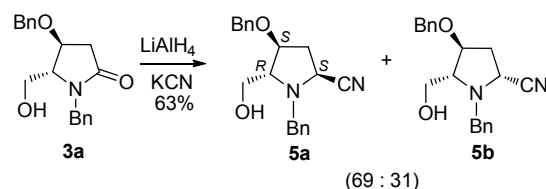
DIBAL-H/KCN 体系进行 3-硅氧基 2-吡咯烷酮的还原氰基化. 遗憾的是, 当采用其反应条件对 **3a** 进行还原氰基化时, 我们只以 34% 的收率得到副产物吡咯衍生物 **15** (Eq. 1).



本实验室^[10g]在 2004 年报道过 3-羟基-2-吡咯烷酮用 LiAlH₄/KCN 体系还原氰基化. 这一方法的优点是羟基无需保护. 按照当时优化的条件来进行 **3a** 的还原氰基化时, 发现虽有产物生成, 但产率极低, 只有 3%, 回收得到大量原料(56%). 通过调整反应温度, 延长反应时间, 加大还原剂 LiAlH₄ 用量, 最终摸索出合适的反应条件(表 1). 在优化条件下, 以 63% 的产率得到还原氰基化产物 **5a** 和 **5b**. 其比例通过对其混合物进行 HPLC 分析确定为 69 : 31[色谱条件为: 色谱柱 Shim-Pack VP-ODS (150 mm × 4.6 mm), 洗脱剂为 V(CH₃CN)/V(H₂O) = 55/45, 流速为 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_1 (**5a**) = 7.6 min, t_2 (**5b**) = 8.1 min].

表 1 **3a** 直接还原氰基化的反应条件筛选

Table 1 Screening of reaction conditions for the direct reductive cyanation of **3a**



序号	温度/°C	LiAlH ₄ /equiv.	反应时间	产率 ^a /%	原料回收率 ^a /%
1	-35	1.5	20 min	3	56
2	-15	1.5	1 h	31	6
3	-15	1.5	3 h	33	2
4	-17	1.5	3 h	38	16
5	-18	1.5	3 h	38	25
6	-19	1.5	3 h	39	37
7	-20	1.5	3 h	49	22
8	-20	4	4 h	63	0

^a 分离产率.

由表 1 可知: (1)温度太低(-35 °C)时, 反应较慢, 若反应时间短, 则绝大部分原料剩余, 产率很低. (2)在 -15 °C 下反应较快, 但若反应时间短, 则有部分原料剩余; 延长反应时间虽可使绝大部分原料转化, 但产率依然不高. (3)在 -20 °C 下反应时反应速度中等, 辅以过量的氢化锂铝, 可将绝大部分原料转化为产物, 产率较好.

所得到的非对映异构体 **5a** 和 **5b** 不但对酸和碱不稳定, 而且室温下自发相互转化。其中, 次要异构体 **5b** 在柱层析分离纯化时总有杂质伴随, 无法得到纯品。主要异构体 **5a** 在冰箱中放置 6 d 后发生了差向异构化。

非对映立体异构体 **5a** 和 **5b** 的立体化学系通过核磁共振确定。化合物 **5a** 中氢的归属由 ^1H - ^1H 相关关系(图 3)确定。从 ^1H - ^1H COSY 谱中可以看出, H(3 α) (δ 2.14)与 H₂ (δ 3.84), H(4) (δ 4.09)有较强的偶合关系(相关峰), 而 H(3 β)与 H(2), H(4)均没有明显的偶合(相关峰), 由此确定 H(3 α)与 H(2), H(4)处于顺式的位置, 即 C(2)位的氰基与 C(5)位的羟甲基为反式取向, C(2)的构型为 *S*。NOESY 实验的结果进一步证实了这一推论(图 4): H(3 α)与 H(2), H(4)间有显著的 NOE 相关峰, 而 H(3 β)与 H(2), H(4)均没有观察到明显的 NOE 相关。

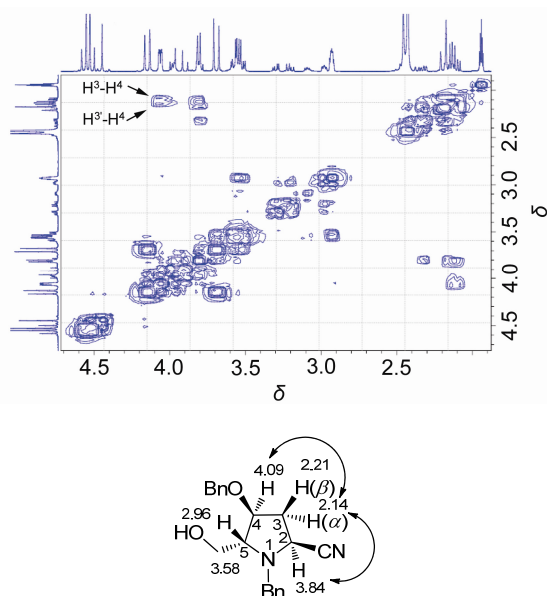


图 3 化合物 **5a** 的 ^1H - ^1H 相关 COSY 谱图(局部)
Figure 3 ^1H - ^1H COSY spectrum (in part) of compound **5a**

有趣的是, 内酰胺 **3a** 还原氰基化的立体化学结果 (**5a/5b**: 2,5-反式: 顺式=69:31)分别与 Terashima^[1b]和 Tanaka^[30]等相关反应的结果高度吻合(**L-2**: 2,5-反式: 顺式=69:31; **L-4**: 2,5-反式: 顺式=70:30, Scheme 4)。三个体系吡咯烷环上的取代基各不相同(**3a**, **L-1** 和 **L-3**), 但 2,5-反式立体选择性的结果高度一致, 表明: (1) 三个反应都经历亚胺鎓中间体; (2) 反应均受立体电子控制^[31]; (3) 氰基负离子对亚胺鎓离子的进攻主要受 *N*- α -碳上而非 β -碳上的取代基控制。参考 Tanaka 的立体化学模型^[30], 我们提出 **3a** 经 LiAlH_4 部分还原后形成的亚胺鎓中间体存在 **A**, **B** 两种可能的构象(Scheme 5)。氰基负离子的进攻受立体电子控制, 在构象 **A** 从 β -面进攻有利, 而在构象 **B** 易从 α -面进行。与 Tanaka 不同的是,

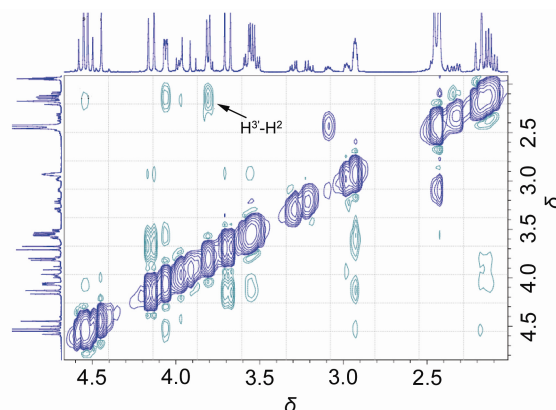
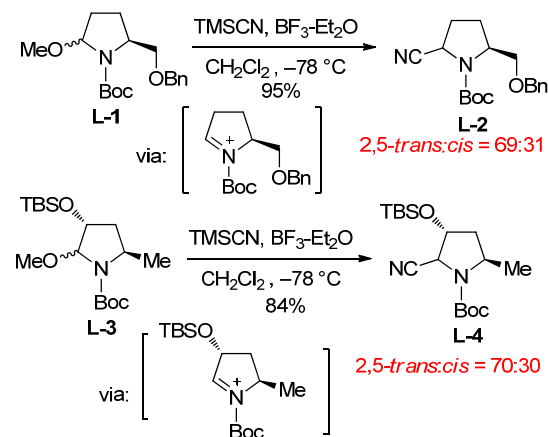


图 4 化合物 **5a** 的 NOESY 谱图(局部)
Figure 4 NOESY spectrum (in part) of compound **5a**

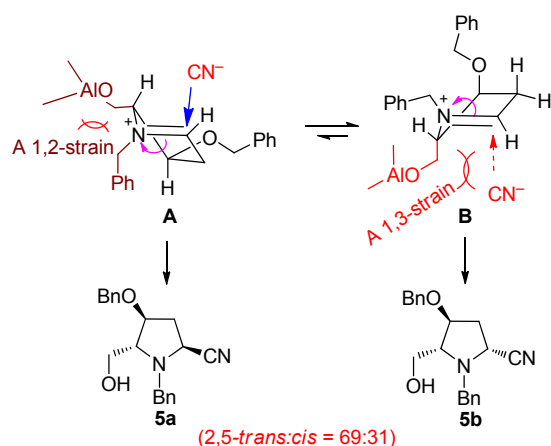


图式 4 Terashima 和 Tanaka 报道的经由亚胺鎓中间体的 2,5-反式-立体选择性氰基加成反应

Scheme 4 Terashima and Tanaka's stereoselective addition reactions of cyanide anion to iminium ion intermediates

立体选择性主要受烯丙型 1,3-位阻(allylic 1,3-strain)^[32]控制。即构象 **A** 虽然存在烯丙型 1,2-位阻(allylic 1,2-strain)较构象 **B** 不利, 然而由于在构象 **B**, 进攻试剂(氰基负离子)与 C(5)位羟甲基存在显著的烯丙型 1,3-位阻(allylic 1,3-strain)^[32], 因而反应性较低。净结果是氰基负离子从构象 **A** 的 β -面进攻占优, 因而 2,5-反式立体异构体 **5a** 为主产物, 但 2,5-反式/2,5-顺式立体异构体的比例只有 69:31。

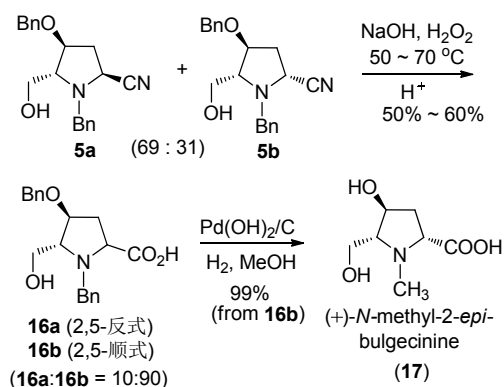
接下来, 我们研究 **5a/5b** 向(-)-bulgecinine 的转化。首先是氰基的水解。由于在酸性条件下水解只得到 16% 的部分水解的 2,5-顺式酰胺(参见辅助材料), 我们转而尝试在碱性条件下水解。可喜的是, 把还原氰基化所得



图式 5 氰基负离子对亚胺鎓中间体加成的构象分析

Scheme 5 Conformation analysis of the cyanide anion addition to iminium ion intermediate

的异构体混合物(2,5-反式:2,5-顺式=69:31)与NaOH/H₂O₂^[33]在50~70 °C下反应,然后酸化,以50%~60%的收率得到*N,O*-二苄基-2-别-bulgecinine (**16b**)与*N,O*-二苄基-bulgecinine (**16a**),比例为90:10 (Scheme 6).



图式 6 (+)-*N*-甲基-2-别-bulgecinine 的立体选择性合成

Scheme 6 Stereoselective synthesis of (+)-*N*-methyl-2-*epi*-bulgecinine

值得注意的是,主要异构体的结构经单晶X射线衍射分析确证为2,5-顺式-**16b**(图5,CCDC 1537394)^[34]。次要异构体经二维核磁共振确定为2,5-反式-**16a**。在¹H-¹H COSY上可以看出H(3 α)(δ 2.70)与H(2)(δ 3.98),H(4)(δ 4.26)有较强的偶合关系(相关峰),而H(3 β)与H(2)有较弱的偶合(相关峰),与H(4)没有明显的偶合(相关峰),由此确定H(3 α)与H(2),H(4)处于顺式的位置,即C(2)位的羧基与C(5)位的羟甲基处于*trans*相对位置,C(2)的构型为*S*。NOESY实验的结果进一步证实了这一推论(图6):H(3 α)与H(2),H(4)间有显著的NOE相关峰,而H(3 β)与H(4)间有一弱相关峰,与H₂则没有相关。这一结果表明在反应过程中发生了串联C(2)位差向异构

化^[35]。得益于这一有用的差向异构化,可从非对映立体异构体混合物**5a/5b**(2,5-*trans*:2,5-*cis*=69:31)直接高立体选择性地得到(+)-2-别-bulgecinine 衍生物**16b**(2,5-*trans*:2,5-*cis*=10:90)。 α -氰胺高立体选择性差向异构化的运用文献已有记载^[36]。

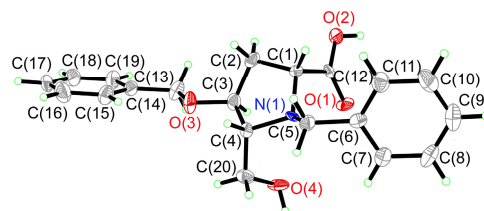


图 5 化合物**16b**的单晶X射线衍射图

Figure 5 Single crystal X-ray diffraction structure of compound **16b**

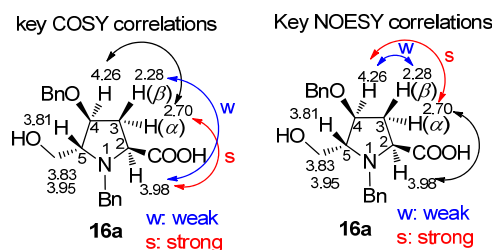


图 6 确定化合物**16a**C(2)位立体化学的¹H-¹H COSY 和 NOESY 谱中的关键相关关系

Scheme 6 Key correlations shown in ¹H-¹H COSY and NOESY spectra for the assignment of stereochemistry at C(2) of compound **16a**

经多次重结晶得到的2,5-顺式异构体**16b**在甲醇中,Pd(OH)₂或Pd/C催化下氢解意外得到*N,O*-去苄基化-*N*-甲基化产物**17**(*N*-甲基-2-别-bulgecinine)。关于这一反应我们在前文已报道^[37]。正是基于这一意外发现,我们发展了一种高效、高化学选择性的串联*N,O*-去苄基化-*N*-烷基化方法,其中醇为烷基化试剂^[37]。

2 结论

改良了手性合成砌块**3a**的合成,并确定了其直接还原氰基化的条件。值得一提的是,含未保护羟基内酰胺的直接还原氰基化文献中只有个别例子,且不存在芳构化问题。本法能够有效避免芳构化,而且取得与相关体系同样的1,3-不对称诱导效果,表明反应条件温和。结合文献结果总结出的5-取代或4,5-二取代-2-吡咯烷酮还原氰基化的立体化学规律,对相关体系可望有预测价值。由于 α -氰胺结构单元存在于许多药物和活性天然产物中,因此,本法的建立对寻找新的活性分子具有意义。随后的串联氰基水解-差向异构化提供了高立体选择性地合成2,5-顺式(+)-*N*-甲基-2-别-bulgecinine (**17**)的有效方法。化合物**17**所具有的2,4-反式、2,5-顺式立体

化学特征与另一天然特种氨基酸 3-羟基-5-甲基-脯氨酸一致^[30]。此外,通过对 **16b** 的钨碳催化氢解去苄基化反应的研究,发现了一个“绿色”的以醇为烷基化试剂的串联^[38]*N,O*-去苄基化-*N*-烷基化反应。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

旋光用 Perkin-Elmer 341 型旋光仪测定;核磁共振氢谱和碳谱用 Bruker 公司 AvanceII-400 型核磁共振仪(400 MHz/100 MHz)测定,化学位移以 Me₄Si 为内标。红外谱图由 Nicolet Avatar 360 型 FT-IR 测定(KBr 盐片);质谱由 Bruker 公司的 Dalton ESquire 3000 plus LC-MS 测定;高分辨质谱由 Finnigan 公司 Mat-LCQ 型质谱仪测定;元素分析由 Vario RL 型元素分析仪测定;熔点由 Yanaco MP-500 型熔点仪测定(温度未校正)。柱色谱采用 300~400 目硅胶(烟台江友硅胶开发有限公司);洗脱剂采用乙酸乙酯和 60~90 °C 石油醚;所用其他溶剂均用标准方法纯化后使用。

3.2 实验方法

3.2.1 (4*S*,5*R*)-*N*-苄基-4-苄氧基-5-苄氧基甲基-2-吡咯烷酮(**12**)的合成

将 **3a** (50 mg, 0.16 mmol)溶于四氢呋喃(0.60 mL)中,然后在 -20 °C 下向体系中缓慢加入 NaH (7.7 mg, 分散在矿物油中含量 60%, 0.19 mmol)的四氢呋喃(0.80 mL)溶液。在 -20 °C 下继续搅拌 30 min,再往反应体系中加入 BnBr (0.03 mL, 0.24 mmol)并在此温度下搅拌 25 h,然后向体系中加入饱和的氯化铵溶液,并加水稀释。乙酸乙酯萃取,合并有机相。用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗产物通过硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:2]分离纯化得 52 mg 无色油状物 **12**,产率 81%。[α]_D²⁰ +27.9 (*c* 1.16, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.50 (dd, *J*=1.9, 17.3 Hz, 1H, H-3), 2.80 (dd, *J*=6.6, 17.3 Hz, 1H, H-3), 3.38 (dd, *J*=4.1, 10.1 Hz, 1H, H-6), 3.42 (dd, *J*=3.6, 10.1 Hz, 1H, H-6, overlapped with another H-6), 3.61 (ddd, *J*=1.6, 3.6, 4.1 Hz, 1H, H-5), 4.05 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.08 (ddd, *J*=1.7, 1.9, 6.6 Hz, 1H, H-4), 4.33 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.38 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.40 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.46 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.92 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 7.18~7.37 (m, 15H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 37.7, 44.3, 63.3, 67.8, 70.5, 73.2, 74.5, 127.3, 127.49, 127.50, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 136.4, 137.43, 137.44, 173.3; IR (film) ν : 3088, 3062, 3029, 2860, 1691, 1495, 1453, 1355, 1304, 1258, 1095, 1067, 1027 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*:

424 (M+Na)⁺. Anal. calcd for C₂₆H₂₇NO₃: C 77.78, H 6.78, N 3.49; found C 77.77, H 6.30, N 3.51.

3.2.2 (4*S*,5*R*)-*N*-苄基-4-羟基-5-羟甲基-2-吡咯烷酮(**13**)的合成

将 **3a** (953 mg, 3.06 mmol)的 95%乙醇(31 mL)溶液与 10% Pd/C (974 mg)混合后,反应体系置换为氢气氛,室温反应 24 h。通过硅藻土滤除钨碳,滤液减压浓缩。粗产物通过硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=15:1]分离纯化得 553 mg 无色油状化合物 **13**,产率 82%。[α]_D²⁰ +29.2 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.29 (dd, *J*=2.2, 17.4 Hz, 1H, H-3), 2.77 (dd, *J*=6.6, 17.4 Hz, 1H, H-3), 3.30~3.40 (m, 1H, H-5), 3.51~3.62 (m, 2H, H-6), 3.76 (dd, *J*=5.2, 6.2 Hz, 1H, OH, D₂O exchangeable), 3.95 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, OH, D₂O exchangeable), 4.06 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.28~4.34 (m, 1H, H-4), 4.85 (d, *J*=15.3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 7.18~7.31 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 40.7, 44.3, 59.7, 67.5, 67.9, 127.7 (3C), 128.8 (2C), 135.9, 174.5; IR (film) ν : 3373, 2926, 1665, 1451, 1357, 1296, 1253, 1167, 1079 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 244 (M+Na⁺).

3.2.3 *N*-苄基-1*H*-2-吡咯甲醇(**15**)的合成

在 30 °C 下向 **3a** (94 mg, 0.30 mmol)的四氢呋喃(0.60 mL)溶液中缓慢加入二异丁基氢化铝(DIBAL-H) (1 mol·L⁻¹正己烷溶液, 0.60 mL, 0.60 mmol)。继续反应 30 min 后,升温至 -15 °C,加入甲醇(0.30 mL),随后在 1 min 之内加入 KCN (78 mg, 1.2 mmol)的水溶液(0.30 mL)。升至室温,剧烈搅拌 1 h 后,加入乙酸乙酯和水。水相用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。粗产物通过硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:9]分离纯化得 33 mg 白色固体 **15**,产率 34%。m.p. 59~61 °C (EtOAc/PE); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (s, 1H, OH, D₂O exchangeable), 4.50 (s, 2H, NCH₂Ph), 5.20 (s, 2H, H-6), 6.12 (dd, *J*=2.6, 3.5 Hz, 1H, H-4), 6.17 (dd, *J*=1.8, 3.5 Hz, 1H, H-3), 6.71 (dd, *J*=1.8, 2.6 Hz, 1H, H-5), 7.03~7.10 (m, 2H, ArH), 7.22~7.35 (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 50.5, 56.8, 107.3, 109.4, 123.3, 126.5, 127.5, 128.7, 131.8, 138.3; IR (film) ν : 3369, 3088, 3059, 3029, 2919, 2849, 2370, 2345, 1599, 1495, 1453, 1357, 1300, 1072 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 210 (M+Na)⁺; HRMS calcd for C₁₂H₁₃NO 187.0992, found 187.0999.

3.2.4 (2*S*,4*S*,5*R*)-2-氟基-*N*-苄基-4-苄氧基-5-羟甲基吡咯烷(**5a**)和(2*R*,4*S*,5*R*)-2-氟基-*N*-苄基-4-苄氧基-5-羟甲基吡咯烷(**5b**)的合成

在 -20 °C 下向 **3a** (47 mg, 0.15 mmol)的四氢呋喃

(0.30 mL)溶液中缓慢加入氢化锂铝(LAH) (22.8 mg, 0.60 mmol)的四氢呋喃(0.8 mL)悬浊液。反应3 h后, 缓慢加入乙醇(0.20 mL)。然后迅速加入 KCN (39 mg, 0.60 mmol)的水溶液(0.15 mL)。缓慢升至室温, 剧烈搅拌 1 h。然后加入乙酸乙酯和水。水相用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物通过硅胶柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=1:6]分离纯化得 31 mg 黄色油状物 **5a** 和 **5b** (**5a**:**5b**=69:31), 产率为63%。其非对映异构体比例通过 HPLC 分析确定, 分析条件 Shim-Pack VP-ODS 柱(150 mm×4.6 mm) [V(CH₃CN)/V(H₂O)=55/45, 1.0 mL/min, λ=254 nm]; *t*₁=7.6 min (69%), *t*₂=8.1 min (31%)。

5a: [α]_D²⁰ -62.9 (*c* 1.70, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ : 2.08~2.22 (m, 2H, H-3), 2.79 (br s, 1H, OH, D₂O exchangeable), 2.91~2.96 (m, 1H, H-5), 3.51~3.62 (m, 2H, H-6), 3.70 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.81 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, H-2), 4.05~4.09 (m, 1H, H-4), 4.15 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.52 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.57 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 7.27~7.43 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) δ : 35.9, 52.9, 55.4, 62.3, 71.4, 72.0, 81.8, 118.9, 128.47, 128.49, 128.7, 129.3, 129.5, 129.8, 139.2, 139.8; IR (film) ν : 3438, 3088, 3059, 3029, 2918, 2872, 2225, 1453, 1382, 1084, 1028 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 345 (M+Na⁺). Anal. calcd for C₁₂H₁₆O₅: C 74.51, H 6.88, N 8.69; found C 74.31, H 6.48, N 8.41.

3.2.5 (2*S*,4*S*,5*R*)-*N*-苄基-4-苄氧基-5-羟甲基脯氨酸 (**16a**)和(2*R*,4*S*,5*R*)-*N*-苄基-4-苄氧基-5-羟甲基脯氨酸 (**16b**)的合成

向 **5a** 和 **5b** 的混合物(50 mg, 0.16 mmol, *dr*=61:39)的四氢呋喃(1.0 mL)溶液中缓慢加入 3 mol·L⁻¹ NaOH (aq.)溶液(1.1 mL)和 30% H₂O₂ 溶液(1.0 mL)。反应混合物升温至 50 °C 加热 2 h, 60 °C 加热 6 h, 70 °C 下加热 15 h。冷却至 0 °C, 加入 6 mol·L⁻¹ HCl 溶液直至 pH 达到 2~3。CH₂CH₂ 萃取(5 mL×10)。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物通过硅胶柱层析[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=10:1]分离纯化获得 3.2 mg 白色固体化合物 **16a**, 产率 6%; 及 28.6 mg 无色针状晶体 **16b**, 产率 54%。

16a: m.p. 177~179 °C (EtOAc/MeOH); [α]_D²⁰ -6.0 (*c* 0.42, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 2.28 (ddd, *J*=2.2, 4.2, 14.0 Hz, 1H, H-3), 2.69 (ddd, *J*=5.9, 10.1, 14.0 Hz, 1H, H-3), 3.78~3.82 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, *J*=3.6, 12.7 Hz, 1H, H-6, overlapped with H-5),

3.94 (dd, *J*=3.4, 12.7 Hz, 1H, H-6, overlapped with H-2), 3.98 (dd, *J*=4.2, 10.1 Hz, 1H, H-2), 4.25 (ddd, *J*=2.2, 2.3, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.36 (d, *J*=13.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.47 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.55 (d, *J*=11.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.56 (d, *J*=13.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 7.23~7.55 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 35.5, 54.5, 59.0, 67.6, 71.0, 72.1, 80.9, 128.8, 128.9, 129.4, 130.1, 130.2, 130.9, 134.0, 139.1, 174.1; IR (film) ν : 3386, 2921, 2851, 1598, 1383, 1312, 1121, 1034 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 364 (M+Na⁺); HRMS calcd for C₂₀H₂₄NO₄ [M+H]⁺ 342.1700, found 342.1700.

16b^[37]: m.p. 200~202 °C (EtOAc/MeOH); [α]_D²⁰ +71.5 (*c* 0.88, 0.1 mol·L⁻¹ NaOH in MeOH); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.90 (ddd, *J*=5.0, 10.2, 12.8 Hz, 1H, H-3), 2.12 (ddd, *J*=1.0, 6.6, 12.8 Hz, 1H, H-3), 2.93~2.99 (m, 1H, H-5), 3.04 (dd, *J*=8.0, 10.7 Hz, 1H, H-6), 3.15 (dd, *J*=4.1, 10.7 Hz, 1H, H-6), 3.55 (dd, *J*=6.6, 10.2 Hz, 1H, H-2), 3.75 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.88~3.93 (m, 1H, H-4), 3.95 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, NCH₂Ph), 4.44 (t, *J*=11.8 Hz, 2H, OCH₂Ph), 7.22~7.37 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 34.4, 57.7, 62.1, 64.2, 69.3, 70.8, 80.1, 126.9, 127.2, 127.3, 128.0, 128.1, 129.1, 138.2, 138.6, 174.5; IR (film) ν : 3370, 2984, 2922, 2851, 1593, 1384, 1317, 1118, 1035 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 364 (M+Na⁺); HRMS calcd for C₂₀H₂₄NO₄ [M+H]⁺ 342.1700, found 342.1700. Anal. calcd for C₂₀H₂₃NO₄: C 70.36, H 6.79, N 4.10; found C 70.01, H 6.59, N 3.80.

3.2.6 (2*R*,4*S*,5*R*)-*N*-甲基-4-羟基-5-羟甲基-脯氨酸 (*N*-甲基-2-别-bulgecinine, **17**)的合成

将 **16b** (16 mg, 0.047 mmol)的无水乙醇(5 mL)溶液和 20% Pd(OH)₂/C (50 mg)混合, 反应体系置换为氢气氛, 在室温下反应 15 h。通过硅藻土滤除钯碳, 滤液减压浓缩得 8.1 mg 无色油状化合物 **17**, 产率 99%。 [α]_D²⁰ +55.2 (*c* 0.63, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 2.40 (ddd, *J*=5.9, 8.3, 13.9 Hz, 1H, H-3), 2.49 (ddd, *J*=5.0, 8.6, 13.9 Hz, 1H, H-3), 3.13 (s, 3H, NCH₃), 3.55 (app. dd, *J*=4.8, 9.2 Hz, 1H, H-5), 3.92 (dd, *J*=5.1, 12.9 Hz, 1H, H-6), 4.03 (dd, *J*=4.0, 12.9 Hz, 1H, H-6), 4.25 (t, *J*=8.5 Hz, 1H, H-2), 4.39 (app. dd, *J*=5.3, 10.6 Hz, 1H, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ : 36.5, 42.4, 56.7, 69.9, 70.2, 76.3, 172.7; IR (film) ν : 3317, 1629, 1383, 1334, 1093, 1023 cm⁻¹; MS (ESI) *m/z*: 198 (M+Na⁺); HRMS calcd for C₇H₁₄NO₄ [M+H]⁺ 176.0917, found 176.0937.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a** 发生差

向异构化的 ^1H NMR 谱图及其局部放大图; 化合物 **5a**, **16a** 和 **18** 的 ^1H - ^1H COSY 和 NOESY 谱; 化合物 **16b** 的单晶 X 射线晶体衍射图与数据; 非对映异构体 **5a** 和 **5b** 混合物的 HPLC 色谱图; **5a/5b** 在酸性条件下水解实验步骤及所得产物 2,5-顺式-5-羟甲基脯氨酸酰胺(**18**)的鉴定数据; 新化合物 **5a**, **12**, **13**, **15**, **16a**, **16b**, **17**, **18** 的核磁共振氢谱和碳谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Otto, N.; Opatz, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13064.
(b) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221.
- [2] Husson, H. P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383.
- [3] Fuentes de Arriba, Á. L.; Lenci, E.; Sonawane, M.; Formery, O.; Dixon, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3655.
- [4] Savage, S. A.; Jones, G. S.; Kolotuchin, S.; Ramrattan, S. A.; Vu, T.; Waltermire, R. E. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1169.
- [5] Patterson, D. E.; Powers, J. D.; LeBlanc, M.; Sharkey, T.; Boehler, E.; Irdam, E.; Osterhout, M. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 900.
- [6] Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597.
- [7] Xu, S.-H.; Wang, G.; Zhu, J.-J.; Shen, C.; Yang, Z.-Z.; Yu, J.; Li, Z.; Lin, T.-H.; Sun, X.; Zhang, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 975.
- [8] (a) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947.
(b) Cai, X.-H.; Xie, B. *ARKIVOC* **2014**, part 1, 205.
(c) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Synthesis* **2015**, *47*, 1210.
- [9] (a) Ping, Y.; Ding, Q.; Peng, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5989.
(b) Libendi, S. S.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 351.
- [10] (a) Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1324.
(b) Langenskiöld, T.; Lounasmaa, M. *Heterocycles* **1983**, *20*, 671.
(c) Connolly, P. J.; Heathcock, H. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4135.
(d) Diez, A.; Castells, J.; Forn, P.; Rubiralta, M.; Grierson, D. S.; Husson, H. P.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6585.
(e) Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Kitahara, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K.; Uno, J. *Heterocycles* **1996**, *42*, 195.
(f) Durand, J. O.; Larchevêque, M.; Petit, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5743.
(g) Huang, P.-Q.; Huang, H.-Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1377.
(h) Matsubara, R.; Kawai, N.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3814.
(i) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485.
(j) Xia, Q.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1597.
(k) Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17565.
(l) Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369.
(m) Yanagita, Y.; Nakamura, H.; Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 678.
(n) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Xia, X.-E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2861.
(o) Anderson, B. K.; Livinghouse, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9847.
- [11] (a) Li, X.-J.; Sun, Y.; Zhang, L.; Peng, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2530 (in Chinese).
(李晓明, 孙艳, 张磊, 彭勃, 有机化学, **2016**, *36*, 2530.)
(b) Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4421.
(c) Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697.
(d) Sato, T.; Chida, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3147.
- [12] (a) White, K. L.; Mewald, M.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7403.
(b) Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341.
(c) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254.
- [13] (a) Régner, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10348.
(b) Cyr, P.; Régner, S.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3386.
(c) Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228.
- [14] (a) Boudreault, J.; Lévesque, F.; Bélanger, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9247.
(b) Romanens, A.; Bélanger, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 322.
(c) Bélanger, G.; Gauthier, L.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431.
- [15] (a) Wang, J.; He, Z.-X.; Chen, X.-P.; Song, W.-Z.; Lu, P.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1208.
(b) Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526.
- [16] (a) Xu, M.; Xu, K.; Wang, S. Z.; Yao, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4675.
(b) Xi, J.; Dong, Q.-L.; Liu, G.-S.; Wang, S.; Chen, L.; Yao, Z.-J. *Synlett* **2010**, 1674.
(c) Dong, Q.-L.; Liu, G.-S.; Zhou, H.-B.; Chen, L.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1636.
- [17] (a) Tona, V.; de la Torre, A.; Padmanaban, M.; Ruider, S.; González, L.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8348.
(b) Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13856.
(c) Peng, B.; Geerdink, D.; Farès, C.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.
- [18] (a) Katahara, S.; Kobayashi, S.; Fujita, K.; Matsumoto, T.; Sato, T.; Chida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5246.
(b) Nakajima, M.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1696.
(c) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 512.
- [19] (a) Pace, V.; de la Vega-Hernández, K.; Urban, E.; Langer, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2750.
(b) Pace, V.; Pelosi, A.; Antermite, D.; Rosati, O.; Curini, M.; Holzer, W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2639.
(c) Pace, V.; Castoldi, L.; Mamuye, A. D.; Holzer, W. *Synthesis* **2014**, *46*, 2897.
- [20] Gregory, A. W.; Chambers, A.; Hawkins, A.; Jakubec, P.; Dixon, D. *J. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 111.
- [21] (a) Huang, P.-Q.; Ou, W.; Han, F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11967.
(b) Huang, P.-Q.; Lang, Q.-W.; Hu, X.-N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10227.
(c) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Geng, H.; Ye, J.-L. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 28801.
(d) Lang, Q.-W.; Hu, X.-N.; Huang, P.-Q. *Sci. China, Chem.* **2016**, *59*, 1638.
(e) Zheng, J.-F.; Xie, Z.-Q.; Chen, X.-J.; Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 705 (in Chinese).
(郑剑峰, 谢志强, 陈欣健, 黄培强, 化学学报, **2015**, *73*, 705.)
(f) Wang, A.-E.; Chang, Z.; Liu, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *24*, 1055.
- [22] Huang, P.-Q. *Synlett* **2006**, 1133.
- [23] Zhou, X.; Zhang, P.-Y.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 5.
- [24] (a) Guo, L.-D.; Huang, X.-Z.; Luo, S.-P.; Cao, W.-S.; Ruan, Y.-P.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4064.
(b) Huang, P.-Q.; Mao, Z.-Y.; Geng, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 315 (in Chinese).
(黄培强, 茅中一, 耿辉, 有机化学, **2016**, *36*, 315.)
(c) Mao, Z.-Y.; Geng, H.; Zhang, T.-T.; Ruan, Y.-P.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 24.
- [25] (a) Hart, B. P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2050.
(b) Hart, B. P.; Verma, S. K.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 187.

- (c) Khalaf, J. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 387.
- [26] Shinagawa, S.; Kashara, F.; Wada, Y.; Harada, S.; Asai, M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3465.
- [27] (a) Show, K.; Upadhyay, P. K.; Kumar, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1234.
(b) Das, B.; Kumar, D. N. *Synlett* **2011**, 1285.
(c) Best, D.; Wang, C.; Weymouth-Wilson, A. C.; Clarkson, R. A.; Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Miyauchi, S.; Kato, A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 311.
(d) Evano, G.; Couty, F.; Toumi, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1175.
(e) Chandrasekhar, S.; Chandrasekhar, G.; Vijeender, K.; Sarma, G. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2864.
(f) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607.
(g) Chavan, S. P.; Praveen, C.; Sharma, P.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 439.
(h) Chavan, S. P.; Praveen, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 421.
- [28] Hwang, Y. C.; Chu, M.; Flower, F. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3885.
- [29] Klumpe, M.; Dötz, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3683.
- [30] Tanaka, K.; Sawanishi, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029.
- [31] Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon, New York, **1983**.
- [32] Hoffmann, H. R. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [33] Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Chen, B. C.; Kumar, A.; Haque, M. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6148.
- [34] Crystallographic data for **16b** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication number CCDC 1537394.
- [35] (a) Wang, D.; Crowe, W. E. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 238.
(b) Ren, R.-G.; Ma, J.-Y.; Mao, Z.-Y.; Liu, Y.-W.; Wei, B.-G. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1209.
- [36] Sakurai, R.; Suzuki, S.; Hashimoto, J.; Baba, M.; Itoh, O.; Uchida, A.; Hattori, T.; Miyano, S.; Yamaura, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2241.
- [37] Xu, C.-P.; Xiao, Z.-H.; Zhuo, B.-Q.; Wang, Y.-H.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7834.
- [38] (a) Hong, B.-C.; Raja, A.; Sheth, V. M. *Synthesis* **2015**, *47*, 3257.
(b) Wang, F.-J.; Lu, A.-L.; Huang, D.-F.; Su, Y.-P.; Xia, X.-W.; Xu, Y.-L.; Wang, K.-H.; Hu, Y.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1046 (in Chinese).
(王凤娇, 陆爱玲, 黄丹凤, 苏瀛鹏, 夏晓文, 徐艳丽, 王克虎, 胡雨来, 有机化学, **2015**, *35*, 1046.)
(c) Niu, S.-X.; Tang, Z.-C.; Wang, T.-L.; You, Q.-D.; Xiang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2150 (in Chinese).
(牛绍雄, 唐智超, 刘畅, 王天麟, 尤启冬, 向华, 有机化学, **2015**, *35*, 2150.)
(d) Li, G.-C.; Yang, A.-M.; Mao Z.-Y.; Zhou, Z.; Wei, B.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2157 (in Chinese).
(李国成, 杨爱梅, 毛卓亚, 周祝, 魏邦国, 有机化学, **2015**, *35*, 2157.)
(e) Yu, K.; Gao, B.-L.; Ding, H.-F. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 410 (in Chinese).
(余宽, 高北岭, 丁寒锋, 化学学报, **2015**, *73*, 410.)
(f) He, L.; Gu, M.-D.; Wang, D.-X.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1018 (in Chinese).
(何玲, 顾梦迪, 王德先, 赵亮, 王梅祥, 化学学报, **2015**, *73*, 1018.)

(Zhao, C.)