6-取代-3-氨基雌激素的高效合成

谢先涛^a 景羽^b 许胜^{*,a} 丁凯^{*,c}(^a 华东理工大学化学系 上海 200237)(^b 上海师范大学资源化学实验室 上海 200234)(^c 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

摘要 3-氨基雌激素是潜在的雌激素药物, 传统的合成方法以雌酚酮为原料, 难以进行多样性导向的快速合成. 以 19-羟基雄甾-4-烯-3,7-二酮为原料, 利用串联的 retro-aldol 芳构化/分子内亲核加成高效合成了 6-取代-3-氨基雌激素. 该方法试剂易得, 操作简单, 可一步反应同时导入两个取代基.

关键词 雌激素; 烯胺化; 芳构化; 分子内亲核加成

Efficient Synthesis of 6-Substitued-3-aminoestrogens

Xie, Xiantao^a Jin, Yu^b Xu, Sheng^{*,a} Ding, Kai^{*,c}(^a Department of Chemistry, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)(^b Laboratory of Resource Chemistry, Shanghai Normal University, Shanghai 200234)(^c CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract 3-Aminoestrogens are promising estrogen drugs. Traditional synthesis of the estrogens used estrone as a raw material, however, was not suitable for diversity-oriented synthesis. Herein, an efficient synthesis of 6-substitued-3-aminoestrogens from easily available 19-hydroxy-androst-4-ene-3,17-dione via a tandem retro-aldol aromatization/intermolecular nucleophilic addition is presented. The method featured easily available reagents, simple operation and introduction of two substituents in one step.

Keywords estrogen; enamination; aromatization; intramolecular nucleophilic addition

甾体雌激素类药物具有广泛的生理活性和药用价值, 长期吸引了药物化学家以其为基础进行药物设计. 大多数雌激素药物 A 环为芳香化的六元碳环, 3 位上有一个酚羟基. 3-氨基雌激素是它们的生物电子等排体, 作为潜在的甾体雌激素药物已被用于治疗前列腺癌、乳腺癌的研究^[1]. 从易得的起始原料高效、快速、结构多样性地合成这类化合物是深入进行药物化学研究的前提. 目前 3-氨基雌激素合成一般都使用雌酚酮作为原料 (Scheme 1)^[2]. 如通过分子内的 Smiles 反应^[2a~2d]或使用钯催化 C—N 偶联反应^[2e~2g]导入 3 位的氨基. 但这些方法存在产率低、路线长、底物适用面较窄的问题, 难以快速构建化合物库.

使用具有 4-烯-3-酮结构的甾体化合物为原料, 通

过烯胺化后再芳构化的策略也可合成 3-氨基雌激素 (Scheme 2), 20 世纪 50~60 年代就有相关例子报道^[3]. 该策略中使用的起始物比雌酚酮容易衍生化, 非常适合多样性合成, 但由于原料未商品化, 合成困难, 限制了这一策略的应用.

19-羟基-4-烯-3,17-二酮雄甾是一种商品化的甾体中间体, 我们发展了以此化合物为原料, 通过 retro-aldol 后期芳构化策略合成甾体雌激素的一种方法^[4]. 由于 A 环的 4-烯-3-酮结构非常容易衍生化, 可快速合成结构多样性的甾体雌激素. 最近, 我们使用原甲酸酯作为烯醇化试剂, 一步合成了 3 位醚化的雌激素^[4b]. 设想如果在芳构化前发生烯胺化, 有可能一步获得 3 位胺化的雌激素 (Scheme 3).

* Corresponding authors. E-mail: xusheng@ecust.edu.cn; dingkai@mail.sioc.ac.cn

Received October 4, 2016; revised November 8, 2016; published online November 22, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20902098, U1362111).

国家自然科学基金(Nos. 20902098, U1362111)资助项目.

图式 1 从雌酚酮合成 3-氨基雌激素

Scheme 1 Synthesis of 3-aminoestrogens from estrone

图式 2 从 4-烯-3-酮甾体合成 3-氨基雌激素

Scheme 2 Synthesis of 3-aminoestrogens from 4-en-3-one steroids

图式 3 由 19-羟基甾体化合物合成 3-氨基雌激素

Scheme 3 Synthesis of 3-aminoestrogens from 19-hydroxy steroid

1 结果与讨论

我们按先前报道的方法合成了底物二烯酮 **2**^[4]。在一些常规的烯胺化条件下^[3]测试了伯胺与二烯酮 **2** 的反应, 但是遗憾的是产物为雌酚酮 **1**。显然, 小位阻的伯胺进攻 19 位酯基而不是 3 位羰基, 导致在烯胺化前直接发生了 retro-aldol 芳构化反应。改用位阻较大的仲胺, 当用甲醇作溶剂时, 获得了少量胺化物 **3**, 但主产物仍是雌酚酮 **1**(表 1, Entry 1)。使用更为稳定的酯基保护 19 位羟基时, 反应明显变慢, 胺化物 **3** 的产率没有明显提高, 仍有大量雌酚酮形成(Entry 2)。我们猜想甲醇在碱性条件下形成小位阻的亲核试剂, 导致在烯胺化前发生芳构化, 改用无亲核能力的惰性溶剂有可能避免这一问题。苯和二氧六环作溶剂时, 反应速度明显变慢, 但对反应选择性没有太大影响(Entries 3, 4)。意外的是, 使用

二甲基亚砜(DMSO)为溶剂时, 主要形成一个未知产物(Entry 5), 核磁分析显示是一对异构体的混合物, 分子的 A 环发生了芳构化, 且具有吡咯烷的结构, 但是仍然存在一个甲基酮结构。尽管这对异构体无法通过柱层析分离, 通过重结晶幸运地获得了其中一个异构体的纯品 **4a**, 通过单晶衍射(图 1), 确认为 6 位连接一个乙酰基的 3-氨基产物。此异构体在室温中性条件下稳定, 可长期保存而不发生差向异构化。进一步的研究发现, 使用大位阻的醇为溶剂, 也可以得到这一产物, 而且反应速度更快(Entries 6, 7)。经过反应优化, 以 70% 的产率获得 6-乙酰基-3-氨基雌酮(**4**, Entry 8)。也尝试使用其他一些仲胺, 如二乙胺、甲基苯胺、二烯丙基胺等, 但在此条件下仅回收原料, 说明胺的位阻对反应至关重要, 太小会直接生成雌酚酮, 太大又无法发生烯胺化反应。

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	吡咯烷/equiv.	溶剂	温度/℃	时间/h	产率/%			转化率 ^b /%
					1	3	4	
1	2	MeOH	60	4	60	26	—	100
2	2 ^c	MeOH	60	20	24	31	—	98
3	2	Benzene	80	16	21	25	—	50
4	2	Dioxane	100	12	—	8	7	40
5	2	DMSO	100	12	—	8	44	55
6	2	EtOH	80	7	8	14	29	95
7	16	<i>i</i> -PrOH	80	16	—	10	63	100
8	4	<i>i</i> -PrOH	100	25	—	—	70	100

^a 原料(0.5 mmol), 溶剂(5 mL); ^b 分离收率; ^c 19 位羟基保护基为三甲基乙酰基(Piv).

图 1 化合物 4a 的晶体结构(6- α -异构体)Figure 1 Crystal structure of compound 4a (6- α -isomer)

以上结果说明,除了前面假设的协同的 retro-aldol 芳构化机理^[4],在有竞争性反应存在下,芳构化也可分步进行.可能的机理如下,在惰性溶剂中,3 位羰基与胺反应形成烯胺^[5a],然后发生分子内的亲核加成,导致 19 位酯基保护基转移到 6 位^[5b],同时发生芳构化反应.这个分子内的加成反应是立体专一性的,但是由于芳环和羰基共同的活化作用,6 位极易发生异构化,在过量碱的存在下,最终得到异构体的混合物(Scheme 4).

在甾体的 6 位导入取代基,可显著改变甾体药物的活性.常见的 6 位取代的甾体药物有抗癌药 exemestane (依西美坦)和避孕药 megestrol (甲地孕酮).合成可通过 Vilsmeier 反应或 Mannich 反应在 C-6 位引入次甲基,再进一步转化获得^[6].但这些方法一般多用于甲基的导入,通用性不强.上述方法如果具有普适性,对反应底物 19 位保护基进行简单的替换就可以导入各种结构的 6 位取代基,对这些取代基进行简单的衍生化就可快速建立一个 3-氨基-6 取代的雌激素库.为此我们合成了一系列 19 位不同酯基保护的底物,考察了反应的普适性(表 2).

图式 4 合成 3-氨基 6-乙酰雌激素的机理

Scheme 4 Proposed mechanism of synthesis of 3-amino-6-acetyl-estrogens

乙酰基非常容易脱除,主要得到雌酚酮(Entry 1). 其它的脂肪酯基获得的结果与乙酰基类似(Entries 3~8),形成了对应的 C-6 取代产物,且产率接近.当取代基为特戊酰基时(Entry 9),反应 22 h 仍未转化完全,且无 6-取代产物形成,可能由于位阻过大,难以发生分子内亲核取代所致.当保护基是烯基酯时(Entries 10, 11),原料完全消失,但是没有分离得到目标产物,只获得少量无法鉴别的混合物,可能是由于丙烯酸酯引发的副反应所致.保护基是碳酸酯时(Entry 12),反应也可顺利发生,得到 6 位增加一个碳原子的产物.使用芳基酯保护基时(Entries 13, 14),同样获得了目标产物,但是由于芳基对羰基的钝化作用,反应进行较慢,且产率较低.

表 2 反应底物拓展^a
Table 2 Scope of the substrates

Entry	Compd.	R	t/h	Yield ^b /% (Conv./%)
1	1a	Ac	8	70
2	1b	CHO	20	—
3	1c	C ₂ H ₅ CO	22	52
4	1d	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO	22	50
5	1e	(CH ₃) ₂ CHCO	22	51
6	1f	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	22	59
7	1g	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO	22	52
8	1h	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	22	59
9	1i	Piv	22	0 (41)
10	1j	CH ₂ =CHCO	22	—
11	1k	PhCH=CHCO	22	—
12	1l	MeOCO	7	48
13	1m	Bz	32	40
14	1n	1-Naphthoyl	22	25 (87)

^a Substrate (0.5 mmol), pyrrolidine (2 mmol), *i*-PrOH (5 mL), 100 °C; ^b isolated yield.

2 结论

提供了一种以 19-羟基甾体化合物为原料, 通过后期芳构化策略高效合成 6-酰基-3-氨基雌激素的方法。该方法操作简单, 原料易得, 一步可在 3 位引入氨基和 6 位引入酰基。值得一提的是, 简单改变 19 位的保护基团就可以快速地合成多种 6 位取代的产物, 为这类具有生理活性的甾体化合物的多样化合成提供了有效的途径。以此工作为基础, 后继的衍生化和生物活性测试正在进行中。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 由 Bruker-AM 400 型或 Bruker-AM 300 型核磁共振仪测定, 若无特别注明, 均以 CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标; ESI-LRMS 采用美国 Agilent 1100LCMSD SL 液相色谱-质谱联用仪和 Agilent 1200/G6100A 液质联用仪测定; ESI-HRMS 使用 Bruker Daltonics FTMS-7 质谱仪进行测定。

原料 19-羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮由浙江仙琚制药有限公司提供。1,4-二烯-3 酮化合物 1a~1o 按文献[4]报道的方法合成。试剂均经纯化。薄层色谱(TLC)采

用 GF254 高效板, 显色剂为紫外灯照射、碘缸显色或 10% 磷钼酸乙醇溶液; 柱层析用硅胶 H (200~300 目) 作为固定相。

3.2 取代-3-氨基雌酮酮 3, 4a~4o 的合成

0.5 mmol 化合物溶于 5 mL 无水溶剂中, 氩气保护下, 加入无水吡咯烷(1.7 mL, 2 mmol), 100 °C 搅拌, 薄层色谱(TLC)监测反应, 反应结束后减压除去溶剂, 剩余物直接柱层析分离得到产品。

3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(3): m.p. 162~163 °C; [α]_D²⁵ +55.6 (*c* 0.5, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.26 (t, *J*=6.4 Hz, 4H), 2.89 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 221.3, 146.3, 137.0, 126.8, 126.0, 111.8, 109.8, 77.3, 77.0, 76.7, 50.4, 48.1, 47.7, 43.9, 38.7, 35.9, 31.6, 29.9, 26.8, 26.0, 25.4, 21.6, 13.9; ESI-HRMS calcd for C₂₂H₃₀NO 324.2322, found 324.2320.

6-乙酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4a): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.21 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.20 (d, *J*=2.2 Hz, 0.3H), 6.17 (d, *J*=2.0 Hz, 0.7H), 3.93 (t, *J*=8.5 Hz, 0.7H), 3.86 (d, *J*=5.6 Hz, 0.3H), 3.24~3.21 (m, 4H), 0.90 (s, 0.9H), 0.88 (s, 2.1H); ESI-HRMS calcd for C₂₄H₃₂NO₂ 366.2428, found 366.2420.

4a: 6- α -异构体, 无色晶体. m.p. 157~158 °C; [α]_D²⁵ +222.5 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.21 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.16 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 3.92 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.23 (t, *J*=6.5 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 220.6, 211.0, 146.5, 133.4, 127.0, 126.4, 111.2, 111.1, 77.4, 77.0, 76.7, 55.5, 50.3, 48.0, 47.7, 43.0, 37.4, 35.8, 31.3, 29.7, 26.0, 25.8, 25.4, 21.6, 13.7.

6-丙酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4c): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.20 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.19 (d, *J*=2.4 Hz, 0.3H), 6.14 (d, *J*=2.3 Hz, 0.7H), 3.96 (t, *J*=8.5 Hz, 0.7H), 3.87 (d, *J*=6.6 Hz, 0.3H), 3.31~3.14 (m, 4H), 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 0.9H), 1.01 (t, *J*=7.3 Hz, 2.1H), 0.90 (s, 0.9H), 0.88 (s, 2.1H); ESI-HRMS calcd for C₂₅H₃₄NO₂ 380.2584, found 380.2582.

6-丁酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4d): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1H), 6.17 (d, $J=2.2$ Hz, 0.3H), 6.15 (d, $J=2.1$ Hz, 0.7H), 3.95 (t, $J=8.3$ Hz, 0.7H), 3.87 (d, $J=6.4$ Hz, 0.3H), 3.30 ~ 3.15 (m, 4H), 0.93 ~ 0.83 (m, 6H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 394.2741, found 394.2737.

6-异丁酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4e): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=8.5$, 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, $J=2.1$ Hz, 0.7H), 6.13 (d, $J=2.2$ Hz, 0.3H), 4.09~4.04 (m, 1H), 3.30~3.13 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.16 (d, $J=6.9$ Hz, 0.9H), 1.15 (dd, $J=9.9$, 6.8 Hz, 2H), 1.07 (dd, $J=12.5$, 6.8 Hz, 4H), 1.05 (d, $J=6.7$ Hz, 2.1H), 0.90 (s, 0.9H), 0.88 (s, 2.1H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 394.2741, found 394.2740.

6-戊酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4f): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=8.5$, 2.2 Hz, 1H), 6.17 (d, $J=2.4$ Hz, 0.3H), 6.14 (d, $J=2.3$ Hz, 0.7H), 3.95 (t, $J=8.4$ Hz, 0.7H), 3.87 (d, $J=6.5$ Hz, 0.3H), 3.31 ~ 3.14 (m, 4H), 0.96 ~ 0.80 (m, 6H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 408.2897, found 408.2894.

6-异戊酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4g): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1H), 6.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J=8.3$ Hz, 0.7H), 3.78 (d, $J=6.4$ Hz, 0.3H), 3.33~3.07 (m, 4H), 0.88~0.70 (m, 9H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ 408.2897, found 408.2893.

6-癸酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4h): 3 : 7 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, $J=2.3$ Hz, 0.3H), 6.14 (d, $J=2.3$ Hz, 0.7H), 3.95 (t, $J=8.4$ Hz, 0.7H), 3.87 (d, $J=6.4$ Hz, 0.3H), 3.31~3.15 (m, 4H), 1.33~1.13 (m, 12H), 0.94~0.82 (m, 6H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{NO}_2$ 478.3880, found 478.3668.

6-甲氧酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4i): 1 : 1 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.55~6.44 (m, 2H), 6.36 (s, 0.5H), 4.00 (dd, $J=10.8$, 7.0 Hz, 0.5H), 3.89 (d, $J=6.4$ Hz, 0.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.71 (s, 1.5H), 3.32~3.15 (m, 4H), 0.92 (s, 1.5H), 0.88 (s, 1.5H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ 382.2377, found 382.2370.

6-苯甲酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4m): 1 : 2 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10~8.01 (m, 0.66H), 7.90 (d, $J=7.3$ Hz, 1.33H), 7.62 (t, $J=7.4$ Hz, 0.33H), 7.53 (dt, $J=7.3$, 2.4 Hz, 1.33H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1.33H), 7.25~7.19 (m, 1H), 6.49 (td, $J=8.4$, 2.5 Hz, 1H), 6.13 (d, $J=2.2$ Hz, 0.66H), 6.08 (d, $J=2.4$ Hz, 0.33H), 4.92 (d, $J=7.0$ Hz, 0.33H), 4.79 (dd, $J=10.6$, 7.0 Hz, 0.66H), 3.20~3.05 (m, 4H), 0.91 (s, 2.0H), 0.89 (s, 1.0H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ 428.2584, found 428.2577.

6-萘甲酰基-3-四氢吡咯基-1,3,5(10)-三烯-17-酮-雌甾(4n): 1 : 1 混合物, 浅绿色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41~8.30 (m, 0.5H), 8.23~8.14 (m, 0.5H), 7.97 (dd, $J=8.2$, 2.5 Hz, 1H), 7.93~7.85 (m, 1H), 7.74 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.61~7.43 (m, 3H), 7.25~7.19 (m, 1H), 6.53 (dd, $J=8.6$, 2.5 Hz, 0.5H), 6.48 (dd, $J=8.6$, 2.4 Hz, 0.5H), 6.29~6.20 (m, 1H), 4.89 (dd, $J=10.6$, 7.2 Hz, 0.5H), 4.75 (d, $J=6.9$ Hz, 0.5H), 3.23~2.96 (m, 4H), 0.88 (s, 1.5H), 0.81 (s, 1.5H); ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ 478.2735, found 478.2741.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 3, 4a~4n 的核磁共振图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Singh, S. M.; Gauthier, S.; Labrie, F. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7 (2), 211.
(b) Labrie, F.; Belanger, A.; Cusan, L.; Labrie, C.; Simard, J.; LuuThe, V.; Diamond, P.; Gomez, J. L.; Candas, B. *Endocr.-Relat. Cancer* **1996**, 3, 243.
- [2] (a) Njar, V. C. O. *Synthesis* **2000**, 2019.
(b) Weidner, J. J.; Weintraub, P. M.; Schnettler, R. A.; Peet, N. P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6303.
(c) Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R., *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I* **1990**, 767.
(d) Scherrer, R. A.; Beatty, H. R. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1681.
(e) Schon, U.; Messinger, J.; Buchholz, M.; Reinecker, U.; Thole, H.; Prabhu, M. K. S.; Konda, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7111.
(f) Zhang, X. Q.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3071.
(g) Radu, I. I.; Poirier, D.; Provencher, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7617.
- [3] (a) Alvarez, F. S.; Ruiz, A. B. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2047.
(b) Gold, A. M.; Schwenk, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2198.
- [4] (a) Jing, Y.; Xu, C.-G.; Ding, K.; Lin, J.-R.; Jin, R.-H.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3242.
(b) Zheng, D.-Q.; Jing, Y.; Zheng, B.-Y.; Ye, Y.-F.; Xu, S.; Tian, W.-S.; Ma, H.-Y.; Ding, K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2164.
(c) Yue, T.; Li, H.-P.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4850.
- [5] (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. In *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed., Springer, New York, **2007**, pp. 653~653.

- (b) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. In *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed., Springer, New York, **2007**, pp. 46~55.
- [6] (a) Burn, D.; Cooley, G.; Davies, M. T.; Ducker, J. W.; Ellis, B.; Feather, P.; Hiscock, A. K.; Kirk, D. N.; Leftwick, A. P.; Petrow, V.; Williamson, D. M. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 597.
- (b) Liisberg, S.; Godtfredsen, W. O.; Vangedal, S. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 149.
- (c) Fried, J. H.; Arth, G. E.; Sarett, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1235.

(Zhao, C.)