箭毒蛙生物碱 Batrachotoxin 的不对称全合成新策略初探——官能化的 CD 环的不对称合成

王小刚 黄培强*

(厦门大学化学化工学院化学系 福建省化学生物学重点实验室 福建厦门 361005)

摘要 在已报道的 800 多种箭毒蛙素生物碱中, batrachotoxin 因其极强的心脏和神经毒活性和复杂的分子结构引起了多学科的广泛关注. 设计了一条与已报道的三条 batrachotoxinin A 的全合成路线不同的 A 环与 CDE 环通过 Diels-Alder 反应构建 B 环和整个分子中五环骨架的新策略. 由于 A 环片段为已知化合物, CDE 骨架的构筑成为本策略的关键. 通过对这一策略即官能化的 CD 环的构筑的初步探索, 首先合成了 2-烯丙基-1,3-环戊二酮, 然后与 1-己烯-3-酮发生 Michael 加成反应得三羰基化合物. 接着着重探索了基于该底物的 Hajos-Wiechert 型反应, 以 75% 的产率和 81% 的 *ee* 值合成了烯丙基取代的 CD 环. 后者经七步进行官能化, 转化为 CDE 骨架的前体.

关键词 Batrachotoxin; Hajos-Wiechert 反应; 生物碱; 合成策略; 不对称合成; Tsuji-Trost 反应; 迈克尔加成; 臭氧氧化

Exploratory Studies on a New Strategy for the Asymmetric Total Synthesis of the Arrow Poison-Frog Alkaloid Batrachotoxin: Asymmetric Synthesis of a Functionalized CD Ring

Wang, Xiaogang Huang, Peiqiang*

(Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005)

Abstract Among the more than 800 alkaloids isolated from skins of arrow poison-frog, batrachotoxin had attracted the most widespread attention of scientists from several fields, due to its potent cardio and nerve toxicities and challenging structure. A new strategy, which is different from all the previous total syntheses (one racemic and two enantioselective), is disclosed. This strategy features the formation of the CDE skeleton and then the ABCDE core of batrachotoxin by a key Diels-Alder reaction between A ring and CDE framework. Because A ring segment is a known compound, the first key of synthesis resides in the construction of the CDE framework. Thus, in addition to the new synthetic strategy, the synthesis of a functionalized CD ring system is developed. The synthesis started from the preparation of 2-allylcyclopentane-1,3-dione and its Michael addition with hex-1-en-3-one. The Hajos-Wiechert-type reaction of the adduct was investigated under optimized conditions using *L*-phenylalanine as an organocatalyst and *D*-camphorsulfonic acid (*D*-CSA) as an additive, the desired Robinson annulation proceeded smoothly to give the desired cyclization product in 75% yield and 81% *ee*. The latter was converted into a functionalized CD skeleton that bears all elements for elaborating to CDE framework in seven steps.

Keywords batrachotoxin; Hajos-Wiechert reaction; alkaloids; synthetic strategy; asymmetric synthesis; Tsuji-Trost reaction; Michael addition; ozonolysis

箭毒蛙毒素(一)-batrachotoxin [(一)-BTX (1), 图 1] 是 20 世纪 60 年代从哥伦比亚北部雨林箭毒蛙(*Phyllomedusa aurotaenia*)的皮肤中提取到的甾体类生物碱^[1], 后

来在巴布亚新几内亚 *Pitohui* 鸟的羽毛中也被发现^[2]. (一)-BTX 是目前已知毒性最强的非肽类神经毒素之一, 其 LD₅₀ 仅为 2 μg/kg. 除了其极强的毒性之外, 它还是

* Corresponding author. E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

Received July 7, 2020; revised August 2, 2020; published online August 11, 2020.

Dedicated to the 40th anniversary of Chinese Journal of Organic Chemistry.

Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2017YFA0207302), the National Natural Science Foundation of China (No. 21672176), and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT) of the Ministry of Education.

国家重点研发计划(No. 2017YFA0207302)、国家自然科学基金(No. 21672176)和教育部长江学者和创新团队发展计划(PCSIRT)资助项目.

一种非常重要的钠离子通道(Na_vs)特异性激活剂, 对研究细胞离子通道的结构和功能具有重要价值^[3]. 在分离(−)-BTX 的同时还得到(−)-batrachotoxinin A [(−)-BTX-A, **2**]和(−)-homobatrachotoxin (**3**]. (−)-BTX 与(−)-BTX-A 具有相同的骨架结构, (−)-BTX 的 C-20 位为羟基的吡咯甲酸酯, 而(−)-BTX-A C-20 位是一个游离的羟基. 后者的毒性要低 1000 倍, 可以通过酯化反应转化为(−)-BTX. (−)-BTX 以及(−)-BTX-A 的分子结构包括绝对和相对立体化学, 系通过单晶 X 射线衍射法以及化学转化得到确定^[4].

图 1 (−)-BTX, homoBTX 及(−)-BTX-A 的结构

Figure 1 Structures of (−)-BTX, homoBTX and (−)-BTX-A

(−)-BTX 所表现的出色而重要生理活性, 使之极具生物、医药、毒理研究价值. 然而其在自然界中的含量极低, 无法满足生物、生化和药化研究的需要. 加上

该分子具有挑战性的复杂结构, 已成为全合成的重要目标分子. 近几十年来, 诸多课题组对此开展了合成研究^[5-9]. 然而除了 Imhof 小组^[6]于 1972 年从 11α -乙酰氧基孕酮出发实现了其半合成外, 迄今仅有三个小组完成其全合成. 1998 年, Kishi 课题组^[7]从(±)-Wieland-Miesher 酮(**4**)出发, 通过分子内 Diels-Alder 反应和氧杂 Michael 加成等反应, 首次完成了 BTX-A 外消旋体(±)-**2**的全合成(Scheme 1, a). 2016 年, Du Bois 课题组^[8]从(+)-Hajos-Parrish 酮(**7**, 也称 Hajos-Wiechert 酮)出发, 通过自由基串联环化等方法, 首次完成了(−)-BTX (**1**)及其对映体的不对称全合成(Scheme 1, b). 最近, 罗陀平课题组^[9]同样从(+)-Hajos-Parrish 酮(**7**)出发, 通过光氧化还原偶联和去对称化等关键反应, 完成了(−)-BTX-A (**2**)的不对称全合成(Scheme 1, c). 此外, 2018 年, Inoue 小组^[5a]也从(±)-Wieland-Miesher 酮(**4**)出发, 通过桥头自由基偶联及 Pd/Ni 催化的 Ullmann 反应等关键反应, 实现了 BTX 四环核心骨架的构筑.

基于本课题组对箭毒蛙生物碱^[10a-10b]、生物活性复杂天然产物^[10c-10h]全合成以及相关高效合成方法学^[11]的兴趣, 我们开展了 BTX 的全合成研究. 本文将报道 batrachotoxin 不对称全合成的一种新策略及合成探索的初步结果, 即官能化的 CD 环的构筑.

图式 1 已报道(±)-BTX-A 和(−)-BTX-A 全合成路线的主要特征

Scheme 1 Key features of the reported total syntheses of (±)-BTX-A and (−)-BTX-A

1 结果与讨论

结构上, (–)-BTXs 为甾体生物碱, 以高氧代甾体四环为核心骨架, 包含一个分子内的 3 β -半缩酮亚结构和一个氮杂氧杂七元桥环, 由此构成该天然产物的六环结构. 如 Scheme 1 所示, 上述 Kishi、Du Bois 和罗陀平小组的全合成均以 AB 环为出发点, 依次引入 D 环和 C 环, 即采用 AB+D+C 的合成策略. 其他研究组的合成研究大多集中于 ABC 环的构筑^[5]. 我们对 (–)-BTX (1) 进行的逆合成分析见 Scheme 2, 采用的是以 A 环与 CDE 环通过 Diels-Alder 反应构筑 B 环的汇聚合成策略. 由于亲双烯体 A 环 13 为已知化合物^[12], 因此, 研究的重点是双烯 CDE 骨架 14 的构筑. 14 可由 15 经脱氢生成. 而后者有望通过对 C 环共轭烯酮的分子内氧杂共轭加成构造氮杂氧杂七元桥环. 在 Kishi 的全合成中^[7], 该七元桥环系通过对 D 环共轭烯酮的分子内氧杂共轭加成构筑. CD 环 16 中官能化的角甲基可由烯丙基转化而得. 最后, Hajos-Wiechert 酮类似物 17 计划由三酮 18 通过 Hajos-Wiechert 型反应^[13] (Hajos-Wiechert 反应亦称

Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反应) 合成^[14].

合成始于商品化试剂 1,3-环戊二酮 19. 首先依 Williams 等^[15]报道的步骤, 在 [Pd(Allyl)Cl]₂ 催化下与烯丙基醋酸酯进行 Tsuji-Trost 烯丙基化^[16], 以 87% 的产率得到 2-烯丙基 1,3-环戊二酮(20)^[17]. 随后, 20 与 1-己烯-3-酮(21)在 NEt₃ 作用下进行 Michael 加成反应^[18]. 当按文献方法以乙酸乙酯为溶剂, 顺利得到了三羰基化合物 18, 但产率仅为 37%. 反应产率太低可归因于化合物 20 在乙酸乙酯中溶解性较差. 将溶剂换成四氢呋喃后产率提高到 81% (Scheme 1).

接下来, 重点研究了三酮 18 的 Hajos-Wiechert 型反应^[13], 即有机小分子催化的分子内的去对称化以构筑含手性季碳的 CD 片段 17. 经典的 Hajos-Wiechert 环化反应底物在 *L*-脯氨酸催化下可以获得较高的产率(71%)和对映选择性(99.5% *ee*)^[14c]. 对非经典底物 18 的反应, 需要重新筛选催化剂及反应条件, 这方面已有许多报道^[13]. 参照 Ando 等^[13b-13c]的方法, 以 *L*-苯丙氨酸为有机手性催化剂, *D*-10-樟脑磺酸(*D*-CSA)作添加剂, 在乙腈

图式 2 (–)-Batrachotoxin (1) 的逆合成分析
Scheme 2 Retrosynthetic analysis of (–)-batrachotoxin (1)

图式 3 化合物 24 的不对称合成
Scheme 3 Asymmetric synthesis of compound 24

中反应, 仅以 53% 的产率和 64% 的 *ee* 值得到环化产物 (+)-**17**. 为此, 对反应的溶剂进行了筛选. 以 *D*-10-樟脑磺酸为添加剂, 分别在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、1,4-二氧六环、甲苯和二甲基亚砜中反应. 实验结果表明, 溶剂对反应的影响较大(表 1). 其中, 以 DMF 作溶剂, 产率为 83%, 但 *ee* 值只有 73%(表 1, Entry 2). 而在 1,4-二氧六环和甲苯中反应, 产率和 *ee* 值均不理想(*ee* 值分别为 63% 和 53%, 表 1, Entries 3, 4). 以二甲基亚砜为溶剂, 可以获得较高的产率和 *ee* 值(表 1, Entry 5, 产率 75%, *ee* 值为 81%). 还探索了对甲苯磺酸(*p*-TSA)和对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)作为添加剂对反应的影响. 结果显示, 反应产率分别下降 13% 和 14%, 对 *ee* 值基本没有影响(表 1, Entries 6, 7). 将催化剂 *L*-苯丙氨酸的用量从 100 mol% 降为 30 mol%, *ee* 值随之降为 15% (Entry 8). 最终确定了以二甲亚砜作溶剂, *D*-10-樟脑磺酸作添加剂的最佳反应条件(表 1, Entry 5). 在该条件下, 以 75% 的产率和 81% 的 *ee* 合成了烯丙基化的 CD 环. 通过后续化合物 **24** 的衍生化及与已知化合物比对, 推定化合物 **17** 季碳中心的绝对构型为 *R*.

表 1 *L*-苯丙氨酸催化的 **18** 的 Hajos-Wiechert 型反应的探索^a
Table 1 Investigation on the *L*-phenylalanine-catalyzed Hajos-Wiechert-type reaction of **18**

Entry	Additive	Solvent	Temp./°C	Time	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	<i>D</i> -CSA	MeCN	30~70	7 d	53	64
2	<i>D</i> -CSA	DMF	50	24 h	83	73
3	<i>D</i> -CSA	1,4-dioxane	50	7 d	51	63
4	<i>D</i> -CSA	Toluene	50	7 d	45	53
5	<i>D</i> -CSA	DMSO	50	24 h	75	81
6	<i>p</i> -TSA	DMSO	50	24 h	61	81
7	PPTS	DMSO	50	24 h	62	81
8 ^d	<i>D</i> -CSA	DMSO	50	24 h	—	15

^a Reaction condition: To a solution of the compound **18** (1.0 mmol) in solvent (2 mL) was added successively *L*-Phe (1.0 mmol, 1.0 equiv.) and additive (0.5 mmol, 0.5 equiv.). The reaction was monitored by TLC until the compound **18** consumed completely. ^b Isolated yield; ^c The *ee* value was detected by chiral HPLC; ^d *L*-Phe (0.3 mmol, 0.3 equiv.).

在合成了光学活性的 CD 环(+)-**17** 后, 接着研究了其向 CDE 环的转化. 首先是末端烯烃双键的迁移. 根据 Benn 等^[19]报道的方法, 烯丙基化合物 **17** 在三氯化钨水合物催化下, 几乎定量地被转化为内烯烃 **22**. 根据烯烃双键上邻位两个氢之间偶合常数($J=15.5$ Hz), 确定了其构型为 *E* 型. 随后, 化合物 **22** 在 -40 °C 下经硼氢化钠(0.5 equiv.)还原, 选择性地将饱和酮羰基还原^[20], 高

产率、高立体选择性地得到单一构型的化合物 **23** (95%). 在 $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 催化下 **23** 与异丁烯反应^[21], 以 94% 的产率得到叔丁基保护的产物 **24**. 化合物 **24** 的相对和绝对立体化学通过与从已知化合物^[22]转化得到的化合物的比旋光、 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱数据比对确定.

接下来, 探索了化合物 **24** 中非共轭烯烃双键的选择性氧化切除. 遗憾的是, 尝试多种氧化方法(*m*-CPBA/ NaIO_4 ^[23], $\text{OsO}_4/\text{NMO}/\text{NaIO}_4$ ^[24], $\text{K}_2\text{OsO}_4/\text{NMO}$, $\text{RuCl}_3\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{NaIO}_4$ ^[25])均未获成功. 推测可能是相邻季碳位阻的影响导致反应无法进行. 随后, 尝试了臭氧化断裂双键的方法. 然而, 当按照常规的臭氧解操作^[26], 以反应液呈淡蓝色作为反应终止的标志, 没有分离到预期的产物 **25**. 我们推测, 可能化合物 **24** 中的共轭烯烃双键也被氧化^[27]. 为避免过度氧化, 通过加入显色剂(油溶紫)来控制臭氧化反应的时间, 以选择性地氧化非共轭双键, 实验结果见表 2. 当通入臭氧 100 和 150 s 时, 分别以 38% 和 47% 的产率得到目标产物 **25**, 并回收 61% 和 50% 的原料(表 1, Entries 1, 2). 将反应时间延长至 200 s 时, 产率提高到 68%(表 1, Entry 3). 而当反应时间为 250 s 时, 原料全部转化, 产率达到 82%(表 1, Entry 4). 继续延长反应时间, 产率开始降低(71%, 表 1, Entry 5). 由此, 确定烯烃 **24** 臭氧化反应的时间是 250 s.

表 2 臭氧化反应时间的探索
Table 2 Investigation on reaction time of the ozonolysis

Entry	Time/s	Yield ^a /%	Recovery ^a /%
1	100	38	61
2	150	47	50
3	200	68	10
4	250	82	0
5	300	71	0

^a isolated yield.

得到化合物 **25** 后, **25** 与 *O*-TBS 保护的乙醇胺 **26** 经还原胺化[$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$]得化合物 **27**. 后者经乙酰化(AcCl/NEt_3)得酰胺 **28**, 两步总产率 77%. 化合物 **28** 在四丁基氟化铵作用下顺利脱除 TBS 保护基, 以 85% 的产率生成 CDE 环前体 **16** (Scheme 4).

最后, 对化合物 **16** 分子内氧杂 Michael 加成反应以构建 E 环的条件进行初步探索. 遗憾的是, 尝试了多种碱性[1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)、 NaH 、*t*-BuOK]及酸性条件(Ti_2NH)^[28], 均未得到期望的环化产物 **29**.

图式 3 (一)-BTX 官能化的 CD 片段 16 的合成

Scheme 3 Synthesis of functionalized CD segment 16 of (一)-BTX

2 结论

设计了(一)-batrachotoxin (**1**)的不对称全合成新策略: A 环与 CDE 环通过 Diels-Alder 反应构建 B 环和整个分子中的五环骨架,并探索了 CDE 骨架的构筑. 从 1,3-环戊二酮出发,经 *L*-苯丙氨酸催化的 Hajos-Wiechert 型反应,以 81% 的 *ee* 合成了 Hajos-Wiechert 酮类似物 **17**. 随后通过臭氧氧化及还原胺化等七步反应合成了(一)-BTX 分子中官能化的 CD 环,即 CDE 骨架的前体 **16**. 进一步的工作正在进行中,结果将另文报道.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

旋光用 Perkin-Elmer 341 型旋光仪测定; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱用 Bruker 公司 AvanceII-400/500 型核磁共振仪(400 MHz/100 MHz、500 MHz/125 MHz)测定,以 Me_4Si 为内标测定. 红外谱图由 Nicolet Avatar 360 型 FT-IR 仪测定(KBr 盐片涂膜); 高分辨质谱由 Finnigan 公司 Mat-LCQ 型质谱仪测定; 熔点由 Yanaco MP-500 型熔点仪测定(温度计未校正). 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石油醚(b.p. 60~90 °C); *ee* 值由 Agilent 1260 型高效液相色谱测定; 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 2-烯丙基-2-(3-氧己基)环戊烷-1,3-二酮(**18**)的合成

将 $[\text{PdCl}(\text{Allyl})]_2$ (91.5 mg, 0.25 mmol) 和 1,2-双(二苯

基膦)乙烷(400 mg, 1.0 mmol)溶于无水四氢呋喃(THF) (25 mL)中,然后依次加入 1,3-环戊二酮(1.47 g, 15.0 mmol)、烯丙基醋酸酯(1.00 g, 10.0 mmol)、*N,O*-双三甲基硅基乙酰胺(BSA, 3.05 g, 15.0 mmol)和醋酸钠(34.0 mg, 0.25 mmol). 混合物在氮气保护下加热回流反应 18 h 后,减压蒸馏除去溶剂. 残留物重新溶于二氯甲烷(50 mL),并用盐酸(1.0 mol/L, 15 mL)洗涤. 水相用二氯甲烷萃取(15 mL $\times$ 2). 合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得 1.20 g 淡黄色粗产物 2-烯丙基-1,3-环戊二酮(**20**),产率 87%. 该粗产物不经纯化直接用于下一步反应.

将化合物 **20** (1.10 g, 7.96 mmol) 和 1-己烯-3-酮 **21** (1.16 mL, 9.95 mmol) 溶于 THF (50 mL) 中,然后加入三乙胺(1.66 mL, 11.9 mmol). 混合物在室温下反应 24 h. 待原料反应完全后,减压蒸馏除去大部分溶剂. 加入 20 mL 二氯甲烷稀释,用 10 mL 水洗. 水相用二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3). 合并有机相,用 2 mL 饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:10] 分离得到 1.52 g 2-烯丙基-2-(3-氧己基)环戊烷-1,3-二酮(**18**),产率 81%. 无色液体. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.63~5.51 (m, 1H), 5.12~5.02 (m, 2H), 2.86~2.74 (m, 2H), 2.70~2.58 (m, 2H), 2.40 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.33 (t, *J*=6.6 Hz, 4H), 1.90 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.59~1.49 (m, 2H), 0.88 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 215.7 (2C), 210.2, 131.1, 120.0, 59.3, 44.7, 39.4, 36.5, 35.7 (2C), 27.0, 17.1, 13.6; IR (film) ν_{max} : 2962, 2933, 2875, 1721, 1417, 993, 924 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ [*M*+*Na*] $^+$ 259.1305, found 259.1309.

3.2.2 (R)-7a-烯丙基-4-乙基-2,3,7,7a-四氢-1*H*-茚-1,5(6*H*)-二酮(**17**)的合成

将化合物 **18** (1.76 g, 7.45 mmol) 溶于无水二甲基亚砜(DMSO) (15 mL) 中,然后加入 *L*-苯丙氨酸(1.23 g, 7.45 mmol) 和 *D*-10-樟脑磺酸(0.87 g, 3.72 mmol). 混合物在 50 °C 下搅拌 24 h 后,加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水稀释,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3). 合并有机相,用 2 mL 饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯):*V*(石油醚)=1:10] 分离得 1.22 g 化合物 **17**, 产率 75%. 淡黄色油状液体. 产物对映体过量(*ee*)通过手性 HPLC (Chiralcel AS-H) 测定, *ee* 值为 81% [色谱条件为: *V*(hexane):*V*(IPA)=99:1, 1.0 mL/min, λ =254 nm]. 保留时间分别为: $t_{\text{R}}(\text{minor})$ =18.2 min, $t_{\text{R}}(\text{major})$ =20.4 min. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +234.9 (*c* 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.78~5.62 (m, 1H), 5.19~5.02 (m, 2H), 2.96~2.85 (m, 1H), 2.85~2.72 (m, 1H), 2.72~2.60 (m,

1H), 2.57~2.33 (m, 5H), 2.31~2.21 (m, 2H), 2.16 (ddd, $J=13.7, 5.5, 1.8$ Hz, 1H), 1.73 (ddd, $J=13.7, 13.7, 5.8$ Hz, 1H), 0.94 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 216.5, 197.1, 161.4, 136.5, 131.9, 119.2, 52.4, 39.4, 35.7, 32.4, 26.5, 24.3, 18.5, 13.4; IR (film) ν_{max} : 2964, 2932, 2872, 1743, 1663, 1447, 1358, 1159, 1119, 919 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.1199, found 241.1196.

3.2.3 (R,E)-4-乙基-7a-(丙烯基)-2,3,7,7a-四氢-1H-茚-1,5(6H)-二酮(22)的合成

将化合物 **17** (1.91 g, 8.76 mmol)溶于乙醇(35 mL)中, 加入 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.12 g, 0.44 mmol), 反应液成棕色. 加热回流反应 1 h 后, 补加 $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.12 g, 0.44 mmol), 继续回流反应 1 h. 降至室温, 减压蒸馏除去溶剂. 将浓缩液直接用硅胶柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:10]分离得 1.90 g 化合物 **22**, 产率 99%. 淡黄色油状液体. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66.9$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.48 (dq, $J=15.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.22 (dq, $J=15.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.94~2.81 (m, 1H), 2.78~2.63 (m, 2H), 2.40~2.25 (m, 5H), 2.08 (ddd, $J=13.2, 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 1.77 (ddd, $J=5.7, 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J=6.5, 1.5$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 214.5, 197.8, 159.0, 137.7, 130.0, 128.2, 56.5, 35.5, 32.9, 28.9, 24.1, 18.4, 17.9, 13.6; IR (film) ν_{max} : 2963, 2933, 2872, 1746, 1714, 1667, 1449, 1349, 1155, 1119, 974 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 241.1199, found 241.1196.

3.2.4 (1S,7aR)-4-乙基-1-羟基-7a-(E)-丙烯基-1,2,3,6,7,7a-六氢-5H-茚-5-酮(23)的合成

将化合物 **22** (7.21 g, 33 mmol)溶于甲醇(132 mL)中, 在 -40 $^{\circ}\text{C}$ 下分批加入 NaBH_4 (0.63 g, 16.5 mmol). 加完后在该温度下继续反应 1 h. 待原料反应完全后, 依次加入 2 mL 丙酮和饱和碳酸氢钠(10 mL)淬灭反应. 减压蒸馏除去溶剂, 然后加入 100 mL 二氯甲烷和 50 mL 水溶解. 水相用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用 5 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:2]分离得 6.88 g 化合物 **23**, 产率 95%. 粘稠液体. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +100.5$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.55 (dq, $J=15.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.30 (dq, $J=15.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=11.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.78 (br s, 1H), 2.52~2.31 (m, 3H), 2.28~2.08 (m, 4H), 2.03~1.94 (m, 1H), 1.79~1.65 (m, 5H), 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.24, 163.91, 136.89, 128.54, 127.76, 80.65, 51.89, 33.62, 32.26, 29.83, 24.99,

18.71, 18.31, 13.09; IR (film) ν_{max} : 3424, 2931, 2870, 1644, 1448, 1352, 1258, 1103, 977 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 243.1356, found 243.1357.

3.2.5 (1S,7aR)-1-(叔丁氧基)-4-乙基-7a-[(E)-丙烯基]-1,2,3,6,7,7a-六氢-5H-茚-5-酮(24)的合成

将化合物 **23** (5.79 g, 26.3 mmol)溶于异丁烯的二氯甲烷溶液(2.0 mol/L, 132 mL)中, 然后加入磷酸(0.88 g, 8.95 mmol). 氮气保护后, 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下滴加三氯化硼乙醚(1.10 mL, 8.95 mmol). 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 h 后在室温下继续反应 18 h. 待原料反应完全后, 在冰浴下加入氨水(20 mL)淬灭反应. 水相用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用 2 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:10]分离得 6.85 g 化合物 **24**, 产率 94%. 淡黄色蜡状固体产物. m.p. $81\sim 83$ $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +55.8$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.56 (dq, $J=15.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.16 (dq, $J=15.8, 6.5$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=10.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.45~2.24 (m, 3 H), 2.24~2.05 (m, 3H), 1.94 (ddd, $J=12.7, 5.0, 2.2$ Hz, 1H), 1.84~1.75 (m, 1H), 1.69~1.57 (m, 5H), 1.14 (s, 9H), 0.91 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.9, 163.0, 136.4, 128.8, 126.6, 79.9, 72.9, 51.2, 33.4, 32.4, 29.9, 28.4 (3C), 24.9, 18.5, 18.0, 13.0; IR (film) ν_{max} : 2970, 2871, 1667, 1453, 1362, 1191, 1105, 977, 907 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.1982, found 299.1985.

3.2.6 (3S,3aR)-3-(叔丁氧基)-7-乙基-6-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢-3aH-茚-3a-甲醛(25)的合成

于 25 mL Schlenk 管中将化合物 **24** (250 mg, 0.90 mmol)溶于 16 mL 二氯甲烷中, 然后加入油溶紫(1.0 mg). 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌后通入臭氧 250 s. 加入 PPh_3 (285 mg, 1.09 mmol), 在室温下搅拌 2 h 后. 减压蒸馏除去溶剂, 所得残留物过硅胶柱纯化 [V (乙酸乙酯): V (石油醚)=1:10], 得 196 mg 化合物 **25**, 产率 82%. 白色固体. m.p. $98\sim 100$ $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +84.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.78 (s, 1H), 3.90 (dd, $J=10.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.81~2.66 (m, 2H), 2.59~2.47 (m, 1H), 2.41 (ddd, $J=17.8, 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.35~2.12 (m, 4H), 1.94~1.75 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 0.59 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 201.7, 197.2, 157.5, 138.1, 81.1, 74.0, 60.8, 34.0, 31.4, 28.3 (3C), 28.0, 26.3, 19.0, 12.9; IR (film) ν_{max} : 2971, 2932, 2873, 1709, 1654, 1463, 1349, 1257, 1194, 1088, 797 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 287.1618, found

287.1621.

3.2.7 化合物 **28** 的合成

将化合物 **25** (594 mg, 2.25 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL), 然后依次加入化合物 **26** (1.18 g, 6.74 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.43 g, 6.74 mmol). 室温下搅拌 12 h 后, 在冰浴下加入 5 mL 饱和碳酸氢钠淬灭反应. 加入 15 mL 二氯甲烷稀释, 水相用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用 2 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得淡黄色油状液体. 将粗产物溶于 20 mL 干燥的二氯甲烷中, 在冰浴下依次加入三乙胺 (1.60 mL, 11.2 mmol) 和乙酰氯 (0.48 mL, 6.74 mmol). 加完后在室温下反应 4 h. 待原料反应完后, 在冰浴下加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应. 水相用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用 2 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1:5] 分离得 0.81 g 化合物 **28**, 两步总产率 77%. 淡黄色油状液体. $[\alpha]_D^{20} +26.3$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.00~3.52 (m, 5H), 3.51~3.31 (m, 2H), 2.78~2.06 (m, 8H), 1.99 (s, 3H), 1.95~1.63 (m, 2H), 1.19 (s, 9H, minor), 1.16 (s, 9H, major), 0.92 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H, major), 0.86 (s, 9H, minor), 0.03 (s, 6H, major), 0.00 (s, 6H, minor); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.3 (major), 197.4 (minor), 172.0 (major), 171.7 (minor), 162.9, 137.1 (minor), 136.5 (major), 81.8 (major), 80.7 (minor), 73.8 (minor), 73.3 (major), 61.2, 52.5 (major), 51.1 (minor), 49.6 (minor), 49.0 (major), 48.7 (minor), 47.8 (major), 33.6 (major), 33.4 (minor), 32.8 (major), 32.5 (minor), 30.3 (major), 30.2 (minor), 28.7 (minor), 28.6 (major), 26.3 (minor), 26.2 (major), 25.9 (minor), 25.8 (major), 22.0 (minor), 21.9 (major), 19.0 (major), 18.9 (minor), 18.15 (major), 18.10 (minor), 12.4 (major), 12.3 (minor), -5.5; IR (film) ν_{max} : 2959, 2930, 2858, 1659, 1463, 1362, 1257, 1193, 1104, 927, 836, 778 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 488.3167, found 488.3165.

3.2.8 CDE 环前体 **16** 的合成

将化合物 **28** (751 mg, 1.61 mmol) 溶于 THF (8 mL) 中, 在冰浴下滴加四丁基氟化铵的 THF 溶液 (1.0 mol/L, 3.20 mL, 3.20 mmol). 加完后在室温下反应 4 h. 加入饱和 NaHCO_3 淬灭反应. 减压蒸馏除去溶剂, 然后加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (20 mL) 溶解, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3). 合并有机相, 用 2 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩. 粗产物用硅胶柱层析 [V (乙酸乙酯): V (石油醚) = 1:5] 分离得 482 mg 化合物 **16**, 产率 85%. 淡黄色油状液体. $[\alpha]_D^{20} +51.8$ (c 1.0,

CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93~3.63 (m, 4H), 3.62~3.32 (m, 4H), 2.72~2.06 (m, 8H), 2.01 (s, 3H), 1.94~1.60 (m, 2H), 1.18 (s, 9H, minor), 1.16 (s, 9H, major), 0.92 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, minor), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, major); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 198.4 (major), 197.5 (minor), 173.7 (minor), 172.8 (major), 163.2 (major), 162.8 (minor), 137.3 (minor), 136.5 (major), 81.7 (major), 80.6 (minor), 74.0 (minor), 73.4 (major), 61.2 (minor), 60.0 (major), 52.7, 50.5 (major), 50.1 (minor), 48.9 (major), 48.6 (minor), 47.5, 33.6 (major), 33.3 (minor), 32.7 (major), 32.5 (minor), 30.3 (major), 30.2 (minor), 28.64 (minor), 28.60 (major), 26.4 (minor), 26.1 (major), 21.9, 19.0 (major), 18.9 (minor), 12.3; IR (film) ν_{max} : 3452, 2971, 2932, 2873, 1644, 1420, 1363, 1258, 1193, 1088, 753 cm^{-1} ; HRMS-ESI calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 374.2302, found 374.2297.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **24** 绝对和相对立体化学的确定, 化合物 **16**~**18**, **22**~**25**, **28** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 碳谱以及化合物 **17** 的手性 HPLC 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Märki, F.; Witkop, B. *Experientia* **1963**, *19*, 329.
(b) Daly, J. W.; Witkop, B.; Bommer, P.; Biemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 124.
- [2] Dumbacher, J. P.; Beehler, B. M.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Daly, J. W. *Science* **1992**, *258*, 799.
- [3] (a) Linford, N. J.; Cantrell, A. R.; Qu, Y.; Scheuer, T.; Catterall, W. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 13947.
(b) Li, H.-L.; Hadid, D.; Ragsdale, D. S. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 905.
(c) Wang, S.-Y.; Mitchell, J.; Tikhonov, D. B.; Zhorov, B. S.; Wang, G. K. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 788.
(d) Du, Y.; Garden, D. P.; Wang, L.; Zhorov, B. S.; Dong, K. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 13151.
(e) Toma, T.; Logan, M. M.; Menard, F.; Devlin, A. S.; Du Bois, J. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, *7*, 1463.
(f) Ayvazyan, N. M.; O'Leary, V. B.; Dolly, J. O.; Ovsepian, S. V. *Drug Discovery Today* **2019**, *24*, 1968.
- [4] (a) Tokuyama, T.; Daly, J.; Witkop, B.; Karle, I. L.; Karle, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1917.
(b) Tokuyama, T.; Daly, J.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3931.
- [5] (a) Sakata, K.; Wang, Y.-H.; Urabe, D.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 130.
(b) Sloan Devlin, A.; Du Bois, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1059.
(c) Lacroux, P.; Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Raza, A. R. *Synlett* **2005**, 2767.
(d) Trudeau, S.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 832.
(e) Sultan, A.; Raza, A. R.; Khan, K. M. *J. Chem. Soc. Pak.* **2013**, *35*, 1369.
(f) Kurosu, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8929.
(g) Grinstainer, T. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8337.
(h) Grinstainer, T. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8333.

- (i) Hudson, P.; Paireadeau, G.; Parsons, P. J.; Jahans, A. W.; Drew, M. G. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7295.
- (j) Magnus, P.; Leapheart, T.; Walker, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1185.
- (k) Keana, J. F. W.; Schumaker, R. R. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3840.
- (l) Schumaker, R. R.; Keana, J. F. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 622.
- [6] (a) Imhof, R.; Gössinger, E.; Graf, W.; Berner, H.; Berner-Fenz, L.; Wehrli, H. *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1151.
(b) Imhof, R.; Gössinger, E.; Graf, W.; Berner-Fenz, L.; Berner, H.; Schaufelberger, R.; Wehrli, H. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 139.
- [7] Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Grinstein, T. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6627.
- [8] Logan, M. M.; Toma, T.; Thomas-Tran, R.; Du Bois, J. *Science* **2016**, 354, 865.
- [9] Guo, Y.-L.; Guo, Z.-X.; Lu, J.-T.; Fang, R.-T.; Chen, S.-C.; Luo, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 3675.
- [10] (a) Deng, H.-Q.; Qian, X.-Y.; Li, Y.-X.; Zheng, J.-F.; Xie, L.-F.; Huang, P.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 258.
(b) Liu, X.-K.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Ma, J.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1275.
(c) Yang, R.-F.; Huang, P.-Q. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 10319.
(d) Huang, P.-Q.; Huang, S.-Y.; Gao, L.-H.; Mao, Z.-Y.; Chang, Z.; Wang, A.-E. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4576.
(e) 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.
(f) Geng, H.; Huang, P.-Q. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 523.
(g) Huang, P.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2461 (in Chinese).
(黄培强, 有机化学, **2018**, 38, 2461.)
(h) Liu, Z.-J.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5627.
- [11] (a) Liu, Y.-P.; Zhu, C.-J.; Yu, C.-C.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7169.
(b) Xu, Z.; Wang, X.-G.; Wei, Y.-H.; Ji, K.-L.; Zheng, J.-F.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7587.
(c) Wang, S.-R.; Huang, P.-Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 887.
(d) Wu, D.-P.; He, Q.; Chen, D.-H.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 315.
(e) Ye, J.-L.; Zhu, Y.-N.; Geng, H.; Huang, P.-Q. *Sci. China: Chem.* **2018**, 61, 687.
(f) Ou, W.; Han, F.; Hu, X.-N.; Chen, H.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 11354.
- [12] Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C.-F.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6996.
- [13] (a) Hagiwara, H.; Uda, J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308.
(b) Hagiwara, H.; Sakai, H.; Uchiyama, T.; Ito, Y.; Morita, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 583.
(c) Sakai, H.; Hagiwara, H.; Ito, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2965.
(d) Przędziecka, A.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1589.
(e) Shigehisa, H.; Mizutani, T.; Tosaki, S. Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5057.
(f) Zhang, X.-M.; Wang, M.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Jiang, Y.-J.; Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M. *Synlett* **2008**, 2831.
- [14] (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *DE 2102623*, **1971**.
(b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
(c) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
For an essay, see: (d) Barbas III, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 42.
- [15] Ruprah, P. K.; Cros, J. P.; Pease, J. E.; Whittingham, W. G.; Williams, J. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3145.
- [16] (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387.
(b) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292.
For a review, see: (c) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1173.
- [17] Schmiedel, V. M.; Hong, Y. J.; Lentz, D.; Tantillo, D. J.; Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 2419.
- [18] Peixoto, P. A.; Jean, A.; Maddaluno, J.; De Paolis, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6971.
- [19] (a) Hanselmann, R.; Benn, M. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 945.
(b) Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4745.
- [20] Brady, T. P.; Kim, S. H.; Wen, K.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 739.
- [21] Hajos, Z. G.; Mitcheli, R. A.; Parrish, D. R.; Oliveto, E. P. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3008.
- [22] (a) Zeng, C.; Zheng, C.; Zhao, J.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5846.
(b) Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4745.
- [23] (a) Schroeter, M.; Weyerstahl, P. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1535.
(b) Sridhar, Y.; Srihari, P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4640.
- [24] (a) Takikawa, H.; Hosoe, A.; Ueda, K.; Sasaki, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, 68, 1961.
(b) Butera, J.; Bagli, J.; Doubleday, W.; Humber, L.; Treasurywala, A.; Loughney, D.; Sestanj, K.; Millen, J.; Sredy, J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 757.
- [25] Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- [26] Hanselmann, R.; Benn, M. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 945.
- [27] Letort, A.; Long, D.-L.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 12318.
- [28] Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141.

(Cheng, F.)