

3-羟基哌啶氮 α -碳负离子的形成及 α -羟烷化反应

郑啸*, 陈果, 阮源萍*, 黄培强

厦门大学化学化工学院化学系; 化学生物学福建省重点实验室, 厦门 361005

*通讯作者, E-mail: zxiao@xmu.edu.cn, ypruan@xmu.edu.cn

收稿日期: 2009-07-23; 接受日期: 2009-08-02

摘要 合成了(S)-3-羟基哌啶苯硫醚化合物**6**作为3-羟基哌啶氮 α -碳负离子手性合成子(B)的合成等效体. 化合物**6**经羟基去质子现场保护、萘锂(LN)还原锂化形成手性哌啶醇双负离子中间体**B**. 双负离子**B**可被质子淬灭得到还原产物**2a**; 而与羰基化合物反应则得到 α -羟烷化产物**12~17**和少量还原产物**2a**. 该反应具有很高的环上2,3-位非对映立体选择性; 与非对称的羰基化合物反应产生新手性中心的立体选择性从50:50到77:23.

关键词

苯硫醚

氮 α 位碳负离子

还原锂化

α -羟烷化

非对映立体选择性

1 引言

2/6取代的3-羟基哌啶是许多具有生物活性的天然产物、药物及候选药物的关键结构单元^[1~4]. 在许多有价值的合成方法中^[5~10], 利用L-谷氨酸作为手性源的方法受到了很大的关注^[11~24]. 在哌啶环C-2和C-6位取代基的引入方面, 基于亚胺鎓和酰亚胺鎓离子中间体的方法已得到广泛应用^[25~33], 但在方法学上互补^[34~43], 经3-羟基哌啶氮 α 位极性翻转形成碳负离子中间体的方法鲜见报道^[44~46], 而对其低级同系物, 3-羟基吡咯烷氮 α 位锂化的研究已有一些报道^[34~43, 47~55]. Gallagher等人于2004年首次报道了以硫醚化合物**1**作为手性3-羟基哌啶氮 α 位(6-)碳负离子**A**的合成等效体, 进而与卤代烃或酰卤发生取代反应的方法^[45]. 然而该方法却无法应用于与羰基化合物的 α -羟烷化反应^[45]. 综合文献报道, 3-羟基哌啶氮 α 位(2-)碳负离子**B**的形成与反应仍旧是具有挑战性的工作. 如图1所示, 由N-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶**2**氮 α 位直接去质子化形成碳负离子**B**的尝试已被证明无法得到所期望的区域选择性^[44, 45]. 而羟基保护的

N-叔丁氧羰基-3-甲氧基哌啶**2b**氮 α 位直接去质子化则形成 β -消除的产物**3**^[34~43]. 本课题组前期研究已建立了通过萘锂(LN)还原锂化吡咯烷酮硫醚化合物**4**的方法^[50], 近期这一方法已被推广至3-二苄基氨基-2-哌啶酮苯硫醚化合物**5**^[46], 但由**5**还原锂化形成的氮 α 位碳负离子**D**只能与不含 α 氢的醛反应. 这促使我们对手性哌啶氮 α 位(2-)碳负离子**B**^[50~55]和3-二苄基氨基-2-哌啶酮氮 α 位碳负离子**D**^[46]进行深入研究. 本文报道以苯硫醚化合物**6**作为手性哌啶氮 α 位(C-2)碳负离子**B**的合成等效体, 通过苯硫醚还原锂化, 进而首次得到了与羰基化合物反应的 α -羟烷化产物.

2 结果与讨论

我们首先合成手性哌啶氮 α 位(2-)碳负离子**B**的合成等效体苯硫醚化合物**6**. 如图2所示, 手性3-羟基哌啶苯硫醚化合物**6**由已知化合物3-叔丁基二甲基硅醚-2-哌啶酮**7**经四步反应得到^[56]. 内酰胺**7**先与二碳酸二叔丁酯[(Boc₂)O]反应, 再脱去硅基保护得到酰亚胺化合物**9**. 在-20的冰盐浴中用硼氢化钠还原酰亚胺**9**以几乎定量的产率得到环内还原的氮杂半

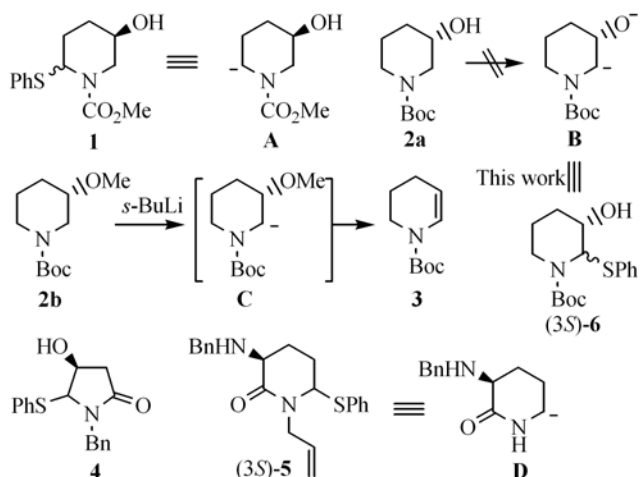


图1 形成3位杂原子取代的哌啶氮 α 位碳负离子的已知方法

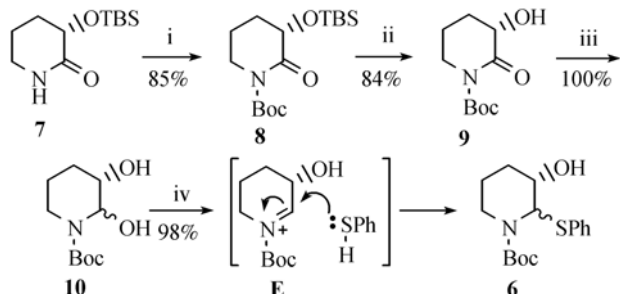


图2 手性3-羟基哌啶苯硫醚化合物6的合成

实验条件: i. (Boc)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 85%; ii. TBAF, THF, 0 , 84%; iii. NaBH₄, MeOH, -20 , 100%; iv. PhSH, PPTS, CH₂Cl₂, 98%.

缩醛 10, 非对映立体选择性为 52:48. 氮杂半缩醛 10 在对甲苯磺酸 (*p*-TsOH) 的催化下, 经酰亚胺中间体系^[25-33], 与苯硫酚反应得到苯硫醚化合物 6, 产率只有 35%. 当采用酸性更弱的对甲苯磺酸吡啶盐 (PPTS) 作为催化剂, 苯硫醚 6 的产率提高到 98%. 通过高效液相色谱分析确定其非对映立体选择性比例为 52:48.

在大量制备苯硫醚化合物 6 之后, 我们着手研究其还原锂化反应^[45,46,50]. 在认真考察 Gallagher 等人的工作基础上(苯硫醚 1 还原锂化 2 分钟), 结合本课题组已有的经验, 我们认为哌啶氮 α 位碳负离子和羰基化合物反应的关键在于苯硫醚化合物还原锂化的程度. 为了确保苯硫醚化合物还原锂化完全, 苯硫醚 6 在用等摩尔量的正丁基锂去3位羟基质子现场保护后, 加入4摩尔量的萘锂进行还原锂化, 然后反应30分钟(图3). 为证明手性哌啶双负离子 B 的产生, 首先用甲

醇淬灭双负离子 B, 以 73% 的产率得到了还原产物叔丁氧羰基保护胺基的(*S*)-3-羟基哌啶 2a. 当以氘代甲醇淬灭双负离子 B, 则以 70% 的产率得到氘代的还原产物 11^[13]. 该反应的非对映立体选择性由于氮上叔丁氧羰基保护造成旋转异构而难以确定.

接着, 我们研究了手性哌啶氮 α 位(2-)碳负离子 B 与羰基化合物的反应. 如图 3, 表 1 所示, 3-羟基哌啶苯硫醚化合物 6 在正丁基锂(1.0 摩尔量)和萘锂(4.0 摩尔量, 反应 30 分钟)的依次作用下产生手性哌啶醇双负离子 B; 进而与丙酮(3.0 摩尔量)反应, 顺利得到了单一的 α -羟烷化的产物 13, 产率 28%. 还原产物 2a 的收率为 24% (表 1, 项 3). 苯硫醚 6 与环戊酮和环己酮的反应中也得到了类似的结果(表 1, 项 4,5). 这表明: (1) 原位产生的手性哌啶醇双负离子 B 可以与羰基化合物反应; (2) α -羟烷化反应在哌啶 2 位可得到很高的非对映立体选择性. 这在手性哌啶双负离子 B 与醛的反应中也得到了验证. 譬如当亲电试剂为正丁醛时产物为两差向异构体的混合物, 高效液相检测其非对映立体选择性为 77:23(表 1, 项 6). 同样, 异丁醛为亲电试剂得到非对映立体选择性为 43:57 的一对差向异构体混合物(表 1, 项 7).

由于产物 15 和 16 都是柱层析无法分离的一对差向异构体的混合物, 加之氨基用叔丁氧羰基保护带来的旋转异构现象, 导致 15 和 16 的核磁氢谱和碳谱都极为复杂, 使得无法通过诸如 NOE 等核磁技术来确定它们的立体化学. 但是, 通过比较对称的酮作为亲电试剂只得到单一非对映立体异构体和醛作为亲电试剂得到两个非对映立体异构体, 我们可以推断

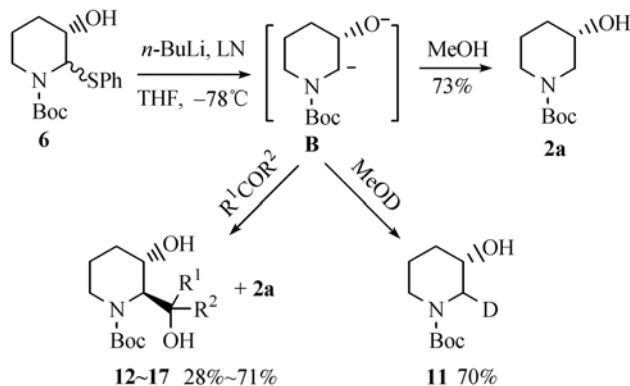


图3 手性哌啶醇双负离子 B 的形成及反应

表 1 3-羟基哌啶苯硫醚 6 与亲电试剂的“一瓶”反应结果

项目	亲电试剂	产物 (% 产率 ^{a)} , 非对映 立体选择性)	副产物 2a (% 收率 ^{a)})
1	MeOH	2a (73)	
2	MeOD	11 (70) ^{b)}	
3	MeCOMe	12 (28, 单一非对映 立体异构体)	24
4	(CH ₂) ₄ CO	13 (41, 单一非对映 立体异构体)	20
5	(CH ₂) ₅ CO	14 (34, 单一非对映 立体异构体)	32
6	<i>n</i> -PrCHO	15 (55, 77:23) ^{b)}	25
7	<i>i</i> -PrCHO	16 (52, 43:57) ^{b)}	10
8	PhCHO	17 (71, 50:50) ^{b)}	5

a) 分离产率; b) 非对映异构体总产率; 非对映立体选择性通过高效液相色谱确定

该反应在哌啶 2 位可得到很高的非对映立体选择性, 15 和 16 是由于 C'-1 位新产生的手性中心而得到一对差向异构体的混合物. 从表 1 中可以看出 α -羟烷基化反应的产率并不理想, 同时有还原产物 2a 产生. 这可能是由于手性哌啶双负离子 B 易于夺取羰基化合物 α 位酸性氢的缘故. 事实上, 当用没有 α 氢的苯甲醛作为亲电试剂时, 以较高的产率得到了产物 17 (产率 71%, 为等比例差向异构体的混合物), 同时还原产物 2a (收率 5%) 明显减少 (表 1, 项 8).

3 实验部分

3.1 检测手段及试剂

熔点测试采用 Yanaco MP-500 微量熔点测定仪 (温度未校正). 红外光谱测试采用 Nicolet Avatar 360 FT-IR 红外仪 (KBr 盐片). 核磁氢谱测试采用 Bruker Avance DPX 400 MHz 核磁共振仪, 以 CDCl₃ 为溶剂, 四甲基硅烷作为内标. 化学位移单位 δ (ppm) 以四甲基硅烷内标峰为零点. 质谱测试采用 Bruker Dalton Esquire 3000 plus 液-质联用仪 (直接进样) 或 ABI 3200Q trap liquid 液-质联用仪. 旋光测试采用 Perkin-Elmer 341 自动旋光仪或 Rudolph Autopol IV 自动旋光仪. 柱层析采用 300~400 目的硅胶. 四氢呋喃通过金属钠回流干燥, 重蒸后使用. 二氯甲烷通过五氧化二磷回流干燥, 重蒸后使用.

3.2 手性 3-羟基哌啶苯硫醚化合物 6 的合成

(*S*)-1-叔丁氧羰基-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-哌啶酮 (8) 在氮气氛保护, 0 °C 下, 将叔丁酯甲酸酐 (Boc)₂O (0.97 mL, 4.21 mmol) 加入内酰胺 7^[56] (482 mg, 2.1 mmol) 和三乙胺 (0.64 mL, 4.62 mmol) 的无水二氯甲烷 (11 mL) 溶液中. 反应在室温下搅拌 96 h, 然后降温至 0 °C 加水 (5 mL) 淬灭. 分出有机相, 水相再以乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取; 合并有机相以饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 以无水硫酸钠干燥. 有机相过滤, 减压蒸除溶剂后, 浓缩物通过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:15), 得到淡黄色油状产物 8 (590 mg, 产率: 85%). [α]_D²⁰ -18.7 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) ν : 2953, 2931, 2886, 2856, 1776, 1721, 1295, 1252, 1150 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.08 (s, 3 H, SiCH₃), 0.14 (s, 3 H, SiCH₃), 0.86 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.46 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.72~1.88 (m, 2 H, H-5), 1.90~1.99 (m, 1 H, H-4), 2.00~2.11 (m, 1 H, H-4), 3.57~3.68 (m, 2 H, H-6), 4.16 (dd, *J* = 4.6, 6.6 Hz, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : -5.6, -4.7, 18.2, 19.8, 25.7 (3C), 27.9 (3C), 30.4, 45.5, 71.4, 82.6, 152.6, 171.9 ppm; MS (ESI) *m/z* (%): 352 (M+Na⁺, 100), 368 (M+K⁺, 58).

(*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基-2-哌啶酮 (9) 在氮气氛保护, 0 °C 下, 将四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1 mol/L, 1.2 mL, 1.2 mmol) 加入化合物 8 (265 mg, 0.81 mmol) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液中. 反应在 0 °C 搅拌 1 h, 然后加水 (5 mL) 淬灭. 水相再以乙酸乙酯 (4 × 10 mL) 萃取; 合并有机相以饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 以无水硫酸钠干燥. 有机相过滤, 减压蒸除溶剂后, 浓缩物通过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:2), 得到无色油状产物 9 (146 mg, 产率: 84%). [α]_D²⁰ +5.2 (c 0.5, CHCl₃); IR (film) ν : 3435, 2955, 2929, 2856, 1760, 1724, 1471, 1390, 1368, 1254, 1152, 1074, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.53 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.64~1.72 (m, 1 H, H-4), 1.88~1.95 (m, 2 H, H-5), 2.32~2.40 (m, 1 H, H-4), 3.57~3.64 (m, 1 H, H-6), 3.77~3.83 (m, 1 H, H-6), 4.13 (dd, *J* = 7.17, 11.52 Hz, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.0, 27.9, 28.0 (3C), 45.2, 69.2, 83.7, 151.9, 174.5 ppm; MS (ESI) *m/z* (%): 238 (M+Na⁺, 100).

(2*S*/*R*,3*S*)-1-叔丁氧羰基-2,3-二羟基哌啶 (10)

将化合物 **9** (53 mg, 0.25 mmol) 溶解在甲醇 (1.3 mL) 中, -20°C 下一次性加入固体硼氢化 (23 mg, 0.62 mmol). 反应剧烈搅拌 30 min, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (1 mL) 和食盐水 (1 mL) 淬灭. 水相以乙酸乙酯 (5 \times 4 mL) 萃取; 合并有机相以饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 以无水硫酸钠干燥. 有机相过滤, 减压蒸除溶剂后, 浓缩物通过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:2), 得到白色固体产物 **10** (53 mg, 非对映立体选择性通过核磁氢谱分析为 1.09:1, 产率: 100%). m.p. 137~139 (EtOAc/MeOH 3:1); IR (KBr) ν : 3370, 3262, 2967, 2949, 2930, 2899, 2883, 1674, 1412, 1384, 1367, 1269, 1252, 1171, 1149, 1047 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 差向异构体混合物) δ : 1.33~1.40 (m, 1 H, H-5), 1.46 (s, 9 H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.59~1.65 (m, 1 H, H-4), 1.75~1.94 (m, 2 H, H-4, H-5), 2.98~3.08 (m, 1 H, H-3), 3.72~3.83 (m, 2 H, H-6), 5.46 (s, 1 H, H-2) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.4, 24.7, 27.3 (3C), 37.9, 66.7, 77.5, 79.9, 155.9 ppm; MS (ESI) m/z (%): 240 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

(3*S*,4*R*/*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基-2-苯巯基哌啶 (**6**) 在氮气氛围保护下, 将苯硫酚 (0.08 mL, 0.73 mmol) 加入化合物 **10** (64 mg, 0.29 mmol) 和 PPTS (3 mg, 5% wt) 的无水二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液. 反应在室温搅拌 12 h, 直接减压除去溶剂. 浓缩物通过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:5), 得到白色固体产物 **6** (89 mg, 产率: 98%, 高效液相色谱显示为两差向异构体混合物, 比例为 48:52). 非对映立体选择性通过高效液相色谱确定 [采用 Shim-pack VP-ODS (150 \times 4.6) (甲醇/水 70:30, 1.0 mL/min, λ = 215 nm): t_1] 3.7 min (48%), t_2] 4.7 min (52%)]. 差向异构体混合物: m.p. 84~87 (EtOAc/P.E. 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54.4 (c 1.1, CHCl_3); IR (KBr) ν : 3439, 3058, 2976, 2940, 2866, 1697, 1677, 1406, 1366, 1274, 1250, 1171, 1144 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02~1.35 (m, 9 H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.42~1.60 (m, 2 H, H-5), 1.60~2.05 (m, 3 H, OH, H-4), 3.01~3.31 (m, 1 H, H-6), 3.78~3.92 (br s, 1 H, H-3), 3.96~4.13 (m, 1 H, H-6), 5.58~6.05 (m, 1 H, H-2), 7.21~7.60 (m, 5 H, Ph) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 19.0, 23.4, 23.9, 26.3, 27.7 (3C), 28.0, 30.0, 38.0, 69.5 (2C), 74.0, 80.6, 80.8 (2C), 128.4, 129.6 (3C), 134.1, 134.7 (2C), 134.8, 153.2, 154.5 ppm; MS (ESI)

m/z (%): 332 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 348 ($\text{M}+\text{K}^+$, 47). Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$: C 62.11, H 7.49, N 4.53; found: C 62.18, H 7.77, N 4.51.

3.3 以手性 3-羟基哌啶苯硫醚化合物 **6** 的 α -羟烷化反应

在氮气氛围保护下, 将苯硫醚化合物 **6** (0.63 mmol) 溶解在无水的四氢呋喃 (3 mL) 中降温至 -78°C . 依次加入正丁基锂 (2.5 mol/L solution in *n*-hexane, 0.63 mmol) 和新制备的萘锂 (1.0 mol/L solution in THF, 2.52 mmol); 搅拌 30 min 后加入亲电试剂 (3.15 mmol). 反应在 -78°C 搅拌 1 h, 然后升温至 0°C , 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应. 水相以乙酸乙酯 (3 \times 5 mL) 萃取; 合并有机相以饱和食盐水 (3 mL) 洗涤, 以无水硫酸钠干燥. 有机相过滤, 减压蒸除溶剂后, 浓缩物通过柱层析分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 = 1:3), 分别得到还原产物 **2a**, 氘代还原产物 **11** 以及 α -羟烷化产物 **12~17**.

(3*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶 (**2a**) 亲电试剂: MeOH; 产物: **2a** (产率: 73%), 无色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+7.7$ (c 2.1, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ $+17.0$ (c 1.2, EtOH) {文献值: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+23.0$ (c 0.65, EtOH)^[57], $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ $+23.5$ (c 1.46, EtOH)^[58]}; IR (film) ν : 3434, 2976, 2933, 2860, 1694, 1670, 1427, 1366, 1174, 1149, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (m, 10 H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$, H-5), 1.50~1.56 (m, 1 H, H-5), 1.72~1.83 (m, 1 H, H-4), 1.84~1.97 (m, 1 H, H-4), 2.97~3.18 (m, 2 H, H-2), 3.46~3.62 (br s, 1 H, H-3), 3.67~3.80 (m, 2 H, H-6) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.5, 28.4 (3C), 32.5, 43.6 (m), 50.6 (m), 66.1, 79.7, 155.2 ppm; MS (ESI) m/z (%): 224 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 240 ($\text{M}+\text{K}^+$, 17).

(3*S*)-1-叔丁氧羰基-3-羟基-2-氘代哌啶 (**11**) 亲电试剂: MeOD; 产物: **11** (产率: 70%). 无色油状物. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $+8.2$ (c 1.1, CHCl_3); IR (film) ν : 3435, 2976, 2933, 2860, 1693, 1670, 1427, 1366, 1271, 1252, 1157, 1069 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 差向异构体混合物) δ : 1.39~1.58 (m, 11 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, H-5), 1.70~1.93 (m, 3 H, H-4, OH), 3.03~3.19 (m, 1 H, H-2), 3.45~3.58 (br s, 1 H, H-3), 3.67~3.77 (m, 2 H, H-6) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.3, 28.2 (3C), 32.4, 43.3 (m), 50.1 (m), 65.8, 79.5, 155.0 ppm; MS (ESI) m/z (%): 203 ($\text{M}+\text{H}^+$, 21), 225 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

(2*S*,3*S*)-1-叔丁氧羰基-2-(2'-羟基丙基)-3-羟基哌啶 (**12**) 亲电试剂: 丙酮; 产物: **12** (产率: 28%), 还原产物: **2a** (收率: 24%)。通过高效液相色谱及核磁共振氢谱和碳谱分析确定化合物**2**单一非对映立体异构体。高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 × 4.6) (甲醇/水 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1 4.1 min (100%)。 **12**: 无色油状物。 $[\alpha]_D^{20} -12.6$ (c 1.9, CHCl₃); IR (film) ν : 3390, 2976, 2934, 2867, 1693, 1666, 1421, 1368, 1273, 1151, 1069 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.34 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.46 (s, 9 H, COC(CH₃)₃), 1.74~1.82 (m, 2 H, H-5), 1.83~1.94 (m, 1 H, H-4), 1.96~2.03 (m, 1 H, H-4), 2.95~3.06 (m, 2 H, H-2, OH), 3.58 (s, 1 H, OH), 3.67~3.74 (m, 1 H, H-6), 3.80~3.92 (br s, 1 H, H-6), 4.33~4.42 (br s, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.8, 22.6, 28.4 (3C), 30.1, 30.7, 50.8, 66.2, 72.7, 79.8, 80.3, 157.3 ppm; MS (ESI) m/z (%): 260 (M+H⁺, 29), 282 (M+Na⁺, 100). HRMS calcd for [C₁₃H₂₅NO₄+Na⁺]: 282.1681, found: 282.1688.

(2*S*,3*S*)-1-叔丁氧羰基-2-(1'-羟基环戊基)-3-羟基哌啶 (**13**) 亲电试剂: 环戊酮; 产物: **13** (产率: 41%), 还原产物: **2a** (收率: 20%)。通过高效液相色谱及核磁共振氢谱和碳谱分析确定化合物**13**为单一非对映立体异构体。高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 × 4.6) (甲醇/水 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1 3.3 min (100%)。 **13**: 无色油状物。 $[\alpha]_D^{20} -5.5$ (c 1.3, CHCl₃); IR (film) ν : 3428, 2966, 2934, 2872, 1665, 1422, 1366, 1273, 1254, 1155, 1064, 1005 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.36~1.50 (m, 9 H, C(CH₃)₃), 1.51~1.66 (m, 4 H, H-3', H-4'), 1.67~1.75 (m, 3 H, H-5, OH), 1.76~2.03 (m, 6 H, H-4, H-2', H-5'), 2.73~2.89 (br s, 1 H, H-2), 2.90~3.04 (br s, 1 H, H-6), 3.76~3.89 (br s, 1 H, H-6), 3.96~4.10 (br s, 1 H, OH), 4.29 (s, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.8, 23.8, 24.0, 28.3(3C), 31.8, 38.6, 39.9, 68.6, 80.2, 83.7, 156.5 ppm; MS (ESI) m/z (%): 308 (M+Na⁺, 100), 324 (M+K⁺, 33). HRMS calcd for [C₁₅H₂₇NO₄+Na⁺]: 308.1838, found: 308.1841.

(2*S*,3*S*)-1-叔丁氧羰基-2-(1'-羟基环己基)-3-羟基哌啶 (**14**) 亲电试剂: 环己酮; 产物: **14** (产率 34%); 还原产物: **2a** (收率: 32%)。通过高效液相色谱及核磁共振氢谱和碳谱分析确定化合物**14**为单一非对映立

体异构体。高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 × 4.6) (甲醇/水 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1 3.7 min (100%)。 **14**: 无色油状物。 $[\alpha]_D^{20} -12.1$ (c 2.2, CHCl₃); IR (film) ν : 3399, 2933, 2859, 1682, 1664, 1450, 1418, 1366, 1253, 1154, 1071 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.23~1.26 (m, 2 H, cyclohexyl), 1.41~1.62 (m, 17 H, C(CH₃)₃, cyclohexyl), 1.71~1.84 (m, 2 H, H-5), 1.86~2.04 (m, 2 H, H-4), 2.91~3.04 (br s, 1 H, H-2), 3.12~3.21 (br s, 1 H, H-6), 3.52 (s, 1 H, OH), 3.85~3.92 (br s, 1 H, H-6), 4.38 (s, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.7, 21.6 (2C), 22.1, 25.6, 28.4 (3C), 31.3, 35.2 (2C), 36.3, 66.8, 73.5, 80.2, 157.6 ppm; MS (ESI) m/z (%): 300 (M+H⁺, 100).

(2*R*,3*S*,1'*R/S*)-1-叔丁氧羰基-2-(1'-羟基丁基)-3-羟基哌啶 (**15**) 亲电试剂: 正丁醛; 产物: **15** (产率: 55%); 还原产物: **2a** (收率: 25%)。通过高效液相色谱分析确定化合物**15**为一对非对映立体异构体混合物 (非对映立体选择性比例: 77:23)。高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 × 4.6) (甲醇/水 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1 4.1 min (23%), t_2 5.4 min (77%)。通过柱层析分离得到部分无色油状主要非对映立体异构体。 $[\alpha]_D^{20} +16.4$ (c 1.7, CHCl₃); IR (film) ν : 3413, 2957, 2930, 2871, 1694, 1674, 1417, 1366, 1257, 1153, 1096, 1031 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 主要非对映立体异构体) δ : 0.95 (s, 3 H, CH₃), 1.35~1.42 (m, 2 H, H-3'), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.50~1.64 (m, 3 H, H-4, H-2'), 1.63~1.84 (m, 2 H, H-5), 1.84~1.96 (m, 1 H, H-4), 3.04~3.12 (m, 1 H, H-6), 3.51~3.67 (m, 2 H, H-6, H-2), 3.99 (br s, 2 H, OH, H-1'), 4.10 (m, 1 H, H-3) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 14.1, 18.2, 19.2, 24.1, 28.4 (3C), 30.7, 35.5, 37.1, 69.8, 79.8, 80.1, 151.2 ppm; MS (ESI) m/z (%): 296 (M+Na⁺, 100). HRMS calcd for [C₁₄H₂₇NO₄+Na⁺]: 296.1838, found: 296.1840.

(2*S*,3*S*,1'*R/S*)-1-叔丁氧羰基-2-(1'-羟基-2'-甲基丙基)-3-羟基哌啶 (**16**) 亲电试剂: 异丁醛; 产物: **16** (产率: 52%), 还原产物: **2a** (收率: 10%)。通过高效液相色谱分析确定化合物**16**为一对非对映立体异构体混合物 (非对映立体选择性比例: 43:57)。高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 × 4.6) (甲醇/

水 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1) 3.7 min (57%), t_2) 5.5 min (43%). 通过柱层析分离得到部分无色油状主要非对映立体异构体. $[\alpha]_D^{20} +19.2$ (c 1.2, CHCl_3); IR (film) ν : 3419, 2965, 2933, 2873, 1682, 1666, 1471, 1418, 1366, 1271, 1253, 1158, 1063, 1000 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 主要非对映立体异构体) δ : 0.89~0.95 (m, 3 H, CH_3), 0.95~1.04 (m, 3 H, CH_3), 1.45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60~1.79 (m, 3 H, H-2', H-5), 1.81~1.99 (m, 2 H, H-4), 2.95~3.14 (m, 1 H, H-2), 3.17~3.32 (m, 1 H, H-6), 3.48 (br s, 1 H, OH), 3.56~3.78 (m, 1 H, H-6), 3.83~3.94 (m, 1 H, H-1'), 4.04 (s, 1 H, OH), 4.11~4.28 (m, 1 H, H-3) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , data of the diastereomeric mixture) δ : 13.6, 19.4, 23.5, 27.6(3C), 28.1, 30.7, 54.1, 69.4, 72.2, 79.4, 154.2 ppm; MS (ESI) m/z (%): 274 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 296 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 36). HRMS calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_4+\text{H}^+]$: 296.1838, found: 296.1842.

(2*S*,3*S*,1'*R*/*S*)-1-叔丁氧羰基-2-(1'-羟基苄基)-3-羟基哌啶 (**17**) 亲电试剂: 苯甲醛; 产物: **17** (产率: 71%); 还原产物: **2a** (收率: 5%). 通过高效液相色谱分析确定化合物 **17** 为一对非对映立体异构体混合物 (非对映立体选择性比例: 50:50). 高效液相色谱分析采用: Shim-pack VP-ODS (150 \times 4.6) ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 60:40, 1.0 mL/min, $\lambda=215$ nm): t_1) 4.9 min (50%), t_2) 8.7 min (31%), t_3) 9.7 min (19%). 通过柱层析分离得到其中一个无色油状非对映立体异构体. $[\alpha]_D^{20} -12.3$ (c 0.9, CHCl_3); IR (film) ν : 3401, 3062, 3029, 2975,

2931, 2864, 1666, 1453, 1423, 1366, 1273, 1252, 1155, 1064, 988 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 纯化的一个非对映立体异构体) δ : 1.02~1.40 (m, 9 H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.40~1.56 (m, 2 H, H-5), 1.65~1.88 (m, 2 H, OH, H-4), 1.89~2.10 (m, 1 H, H-4), 3.31 (m, 1 H, H-2), 3.75~3.95 (m, 2 H, H-6), 4.25~4.38 (m, 1 H, H-3), 5.17~5.28 (m, 1 H, H-1'), 7.20~7.41 (m, 5 H, Ph) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 23.7, 27.9, 28.1, 28.4, 28.9, 29.4, 29.9, 38.9, 57.8, 69.3, 72.0, 73.2, 79.7, 79.8, 126.8, 127.0, 127.5, 128.0, 128.1, 128.3, 142.7, 154.1 ppm; MS (ESI) m/z (%): 330 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

4 结论

本文通过内酰胺化合物**7**, 经四步反应合成了苯硫醚化合物**6**. 该化合物被证明可作为新的手性3-羟基哌啶氮 α 位碳负离子合成子(**B**)的合成等效体. 苯硫醚化合物**6**经3-羟基去质子化现场保护和萘锂还原锂化, 形成手性哌啶醇双负离子**B**. 该负离子与不同的碳基化合物反应首次实现了3-羟基哌啶氮 α -羟烷化. 该反应在环上C-2位具有很高的反式非对映立体选择性, 而以醛为亲电试剂时所形成的新手性中心的立体选择性差. 现今有机小分子催化反应研究领域快速、蓬勃发展^[59-65]; 脯氨酸类衍生物作为有机小分子催化剂或是手性配体在有机化学中得以广泛应用. 根据本文所建立的方法合成的手性2-取代-3-羟基哌啶化合物将有可能作为新的有机小分子催化剂而应用于不对称合成研究.

致谢 感谢赵玉芬教授在质谱仪(Bruker Dalton Esquire 3000 plus LC-MS apparatus)使用上所提供的便利, 本工作得到国家自然科学基金(批准号: 20832005)资助, 特此一并致谢.

参考文献

- Rubiralta M, Giralt E, Diez A. Piperidines Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidines and Its Derivatives. Amsterdam: Elsevier, 1991
- Schneider M. "Pyridine And Piperidine Alkaloids: An Update" in Alkaloids: Chemical and Biochemical Perspectives. Pelletier S W, ed. Oxford: Elsevier Science, 1996. 155—299
- Watson A. A, Fleet G W J, Asano N, Molyneux R J, Nash R J. Polyhydroxylated alkaloids-natural occurrence and therapeutic applications. Phytochemistry, 2001, 56(3): 265—295
- Afarinkia K, Bahar A. Recent advances in the chemistry of azapyranose sugars. Tetrahedron: Asymmetry, 2005, 16(7): 1239—1287
- Ciufolini M A, Hermann C. W, Dong Q, Shimizu T, Swaminathan S, Xi N. Nitrogen heterocycles from furans: The aza-achmatowicz reaction. Synlett, 1998: 105—114
- Zhou W S, Lu Z H, Xu Y M, Liao L X, Wang Z M. Synthesis of optically active-furfuryl amine derivatives and application to the

- asymmetric syntheses. *Tetrahedron*, 1999, 55(41): 11959—11983
- 7 Laschat S, Dickner T. Stereoselective synthesis of piperidines. *Synthesis*, 2000: 1781—1813
 - 8 Toyooka N, Nemoto H. Application of chiral building blocks to the synthesis of drugs. *Drugs Fut*, 2002, 27(2): 143—158
 - 9 Weintraub P M, Sabol J S, Kane J M, Borchering D R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines. *Tetrahedron*, 2003, 59(17), 2953—2989
 - 10 Enders D, Nolte B, Runsink J. Asymmetric synthesis of 2-substituted piperidin-3-ols. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13(6), 587—593
 - 11 Winkler J D, Hershberger P M, Springer J P. A stereoselective synthesis of the azaspirodecane ring system of (–)-histrionicotoxin from (+)-glutamic acid. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27(43): 5177—5180
 - 12 Kotsuki H, Kusumi T, Inoue M, Ushio Y, Ochi M. Synthesis of solenopsin B via stereoselective reduction of Bicyclic N,O-ketals. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32(33): 4159—4162
 - 13 Ko K Y, Lee K I, Kim W L. Synthesis of 5-oxo-L-pipecolic acid derivatives by rhodium(II) acetate catalyzed cyclization of diazoketones. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33(44): 6651—6652
 - 14 Kadota I, Kawada M, Muramatsu Y, Yamamoto Y. Total synthesis of (+)-desoxoprosopinine via the intramolecular reaction of α -aminoallyl-tannane. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(42): 7469—7470
 - 15 Ducrot P, Thal C. A short diastereoselective synthesis of 1-aminoindolo-[2,3-a]quinolizidines via an N-acyliminium ion cyclisation. *Tetrahedron Lett*. 1999, 40(51), 9037—9040
 - 16 Kadleč íková K, Dalla V, Marchalín Š, Decroix B, Baran P. Diastereoselective synthesis of new polyhydroxylated indolizidines from (l)-glutamic acid. *Tetrahedron*, 2005, 61(20): 4743—4754.
 - 17 Huang P Q, Liu L X, Wei B G, Ruan Y P. Asymmetric synthesis of (+)-L-733, 060 and (+)-CP-99, 994 based on a new chiral 3-piperidinol synthon. *Org Lett*, 2003, 5(11): 1927—1929
 - 18 Huang P Q, Wei B G, Ruan Y P. Asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids (+)-febrifugine and (+)-isofebrifugine. *Synlett*, 2003: 1663—1667
 - 19 Liu L X, Ruan Y P, Guo Z Q, Huang P Q. A general approach to (5S,6R)-6-alkyl-5-benzyloxy-2-piperidinones: Application to the asymmetric syntheses of neurokinin substance P receptor antagonist(-)-L-733,061 and (-)-deoxocassine. *J Org Chem*, 2004, 69(18): 6001—6009
 - 20 Ruan Y P, Wei B G, Xu X Q, Liu G, Yu D S, Liu L X, Huang P Q. Detailed studies on the enantioselective synthesis and HPLC enantioseparation of N-protected 3-hydroxyglutarimides. *Chirality*, 2005, 17(9): 595—599
 - 21 Wei B G, Chen J, Huang P Q. A new approach for the asymmetric syntheses of 2-epi-deoxoprosopinine and azasugar derivatives. *Tetrahedron*, 2006, 62(1): 190—198
 - 22 Feng C G, Chen J, Ye J L, Ruan Y P, Zheng X, Huang P Q. Syntheses of enantio-enriched chiral building blocks from L-glutamic acid. *Tetrahedron*, 2006, 62(31): 7459—7465
 - 23 Liu G, Meng J, Feng C G, Huang P Q. Asymmetric syntheses of (-)-epi-pseudoconhydrine and (-)-5-hydroxy-sedamine based on a cis-diastereoselective 1,4-asymmetric induction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19(11): 1297—1303.
 - 24 Liu L X, Peng Q L, Huang P Q. A new approach for the asymmetric synthesis of (2S,3S)-3-hydroxypipercolic acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19(10): 1200—1203
 - 25 Zaugg H E. α -Amidoalkylation at carbon: Recent advances - Part I and Part II. *Synthesis*, 1984: 85-110 and 181-212
 - 26 Speckamp W N, Hiemstra H. Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates. *Tetrahedron*, 1985, 41(20): 4367—4416
 - 27 Speckamp W N, Moolenaar M J. New Developments in the chemistry of N-acyliminium ions and related intermediates. *Tetrahedron*, 2000, 56(24): 3817—3856
 - 28 Bur S K, Martin S F. Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility. *Tetrahedron*, 2001, 57(16): 3221—3242
 - 29 Marson C M. Synthesis via N-acyliminium cyclisations of N-heterocyclic ring systems related to alkaloids. *Arkivoc*, 2001, part I: 1-16 (at www.arkat-usa.org)
 - 30 Maryanoff B E, Zhang H C, Cohen J H, Turchi I J, Maryanoff C A. Cyclizations of N-acyliminium ions. *Chem Rev*, 2004, 104(3): 1431—1628
 - 31 Royer J, Bonin M, Micouin L. Chiral heterocycles by iminium ion cyclization. *Chem Rev*, 2004, 104(5): 2311—2352
 - 32 Yazici A, Pyne S G. Intermolecular addition reactions of N-acyliminium ions (Part I). *Synthesis*, 2009: 339—368
 - 33 *ibid.* Intermolecular addition reactions of N-acyliminium ions (Part II). *Synthesis*, 2009: 513—541.
 - 34 Cohen T, Bhupathy M. Organoalkali compounds by radical anion induced reductive metalation of phenyl thioethers. *Acc Chem Res*, 1989, 22(4): 152—161
 - 35 Gant T G, Meyers A I. The chemistry of 2-oxazolines (1985 – present). *Tetrahedron*, 1994, 50(8): 2297—2360
 - 36 Beak P, Basu A, Gallagher D J, Park Y S, Thayumanavan S. Regioselective, diastereoselective, and enantioselective lithiation- substituted

- tion sequences: reaction pathways and synthetic applications. *Acc Chem Res*, 1996, 29(11): 552—560
- 37 Yus M. Arene-catalysed lithiation reactions. *Chem Soc Rev*, 1996, 25(3): 155—161
- 38 Cohen T. The production of cyclopropanes from organosulfur compounds and a novel cyclopropane ring expansion. *Pure & Appl Chem*, 1996, 68(4): 913—917
- 39 Gawley R E. Chiral, nonracemic, 2-lithiopiperidines and -pyrrolidines: Remarkably stable “carbanions” with considerable synthetic potential. *Curr Org Chem*, 1997, 1(1): 71—94
- 40 Kessar S V, Singh P. Lewis acid complexation of tertiary amines and related compounds: A strategy for α -deprotonation and stereo-control. *Chem Rev*, 1997, 97(3): 721—738
- 41 Katritzky A, Qi M. The generation and reactions of non-stabilized α -aminocarbanions. *Tetrahedron*, 1998, 54(12): 2647—2668
- 42 Husson H P, Royer J. Chiral non-racemic N-cyanomethyloxazolidines: the pivotal system of the CN(R,S) method. *Chem Soc Rev*, 1999, 28(6): 383—394
- 43 Rassu G, Zanardi F, Battistini L, Casiraghi G. The synthetic utility of furan-, pyrrole- and thiophene-based 2-silyloxy dienes. *Chem Soc Rev*, 2000, 29(2): 109—118
- 44 Beak P, Lee W K. Alpha-Lithioamine synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from Boc derivatives of cyclic amines. *J Org Chem*, 1993, 58(5): 1109—1117
- 45 Bartels M, Zapico J, Gallagher T. C(6)-alkylation of 3-hydroxypiperidine via reductive and homolytic cleavage of N,S-acetals. *Synlett*, 2004: 2636—2638.
- 46 Chen W, Zheng X, Ruan Y P, Huang P-Q. Facile syntheses of three ahp-type building blocks with complementary reactivities. *Heterocycles*, 2009, 79: 681—693
- 47 Sunose M, Peakman T M, Charmant J P H, Gallagher T, Macdonald S J F. Regioselective directed lithiation of N-Boc 3-hydroxypyrrolidine Synthesis of 2-substituted 4-hydroxypyrrolidines. *Chem Commun*, 1998, (16): 1723—1724
- 48 Pandey G, Chakrabarti D. Corrigendum. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39(46): 8371
- 49 Williams R M, Cao J, Tsujishima H. Asymmetric, stereocontrolled total synthesis of paraherquamide A. *Angew Chem Int Ed*. 2000, 39(14): 2540—2544.
- 50 Huang P Q, Zheng X, Wang S L, Ye J L, Jin L R, Chen Z. A new approach to (S)-4-hydroxy-2-pyrrolidinone and its 3-substituted analogues. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10(17): 3309—3317
- 51 Huang P Q, Wu T J, Ruan Y P. A flexible approach to (S)-5-alkyl tetramic acid derivatives: Application to the asymmetric synthesis of (+)-preussin and protected (3S,4S)-AHPPA. *Org Lett*, 2003, 5(23): 4341—4344
- 52 Huang P Q, Deng J. A flexible approach for the asymmetric synthesis of N-protected (R)-5-alkyl tetramates and (R)-5-alkyl tetramic acid derivatives. *Synlett*, 2004: 247—250
- 53 Wu T J, Huang P Q. A concise approach to (+)-1-epi-castanospermine. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(2): 383—386
- 54 Zhou X, Liu W J, Ye J L, Huang P Q. Complementary stereocontrolled approaches to 2-pyrrolidinones bearing a vicinal amino diol subunit with three continuous chiral centers: A formal asymmetric synthesis of (-)-detoxinine. *J Org Chem*, 2007, 72(23): 8904—8909
- 55 Huang P Q. Asymmetric synthesis of hydroxylated pyrrolidines, piperidines and related bioactive compounds: From N-acyliminium chemistry to N-alpha-carbanion chemistry *Synlett*, 2006: 1133—1149
- 56 Huang P Q, Chen G, Zheng X. A new synthesis of alkaloid (S)-3- hydroxypiperidin-2-one and its O-TBS protected derivative. *J Heterocyclic Chem*, 2007, 44(2): 499—501
- 57 Reddy M S, Narender M, Rao K R. A new asymmetric synthetic route to substituted piperidines. *Tetrahedron*, 2007, 63(2): 331—336
- 58 Amat M, Llor N, Huguet M, Molins E, Espinosa E, Bosch J. Unprecedented oxidation of a phenylglycinol-derived 2-pyridone: enantioselective synthesis of polyhydroxypiperidines. *Org Lett*, 2001, 3(21): 3257—3260
- 59 Erkkila A, Majander I, Pihko P M. Iminium catalysis. *Chem Rev*, 2007, 107(12): 5416—5470
- 60 Mukherjee S, Yang J W, Hoffmann S, List B. Asymmetric enamine catalysis. *Chem Rev*, 2007, 107(12): 5471—5569
- 61 Pellissier H. Asymmetric organocatalysis. *Tetrahedron*, 2007, 63(38): 9267—9331
- 62 Notz W, Tanaka F, Barbas C F, III enamine-based organocatalysis with proline and diamines: The development of direct catalytic asymmetric aldol, mannich, michael, and diels-alder reactions. *Acc Chem Res*, 2004, 37(8): 580—591
- 63 Dalko P I, Moisan L. In the golden age of organocatalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(39): 5138—5175
- 64 List B. Asymmetric aminocatalysis. *Synlett*, 2001: 1675—1686
- 65 Berkessel A, Gröger H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Application in Asymmetric Synthesis*. Weinheim: Wiley- VCH, 2005

Generation and α -hydroxyalkylation of a Novel 3-piperidinol N - α -carbanion intermediate

ZHENG Xiao^{*}, CHEN Guo, RUAN YuanPing^{*} & HUANG PeiQiang

Department of Chemistry and Key Laboratory for Chemical Biology of Fujian Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen 361005, China

Abstract: The (*S*)-sulfide **6** was synthesized as a synthetic equivalent of novel 3-piperidinol N - α -carbanion **B**, via deprotonation and lithium naphthelide (LN)-mediated reductive lithiation. The reaction of the 3-piperidinol N - α -carbanion intermediate **B** with carbonyl compounds gave, besides some reduced product **2a**, the desired α -hydroxyalkylation products **12**~**17** with excellent 2,3-diastereoselectivity. The reductive α -hydroxyalkylation with unsymmetric carbonyl compounds led to only 50:50 to 77:23 diastereoselectivities at the C-1' carbinol center.

Keywords: sulfide, N - α -carbanion, lithium-naphthelide, reductive lithiation, carbonyl compounds, α -hydroxyalkylation, diastereoselectivity