

文章编号: 1674-2869(2018)05-0506-05

# 偕二氟亚甲基苦马豆素类似物的设计与合成

张敏华<sup>1</sup>, 李学辉<sup>2</sup>, 陈晨<sup>1</sup>, 蒋信义<sup>1</sup>, 左玲玲<sup>2</sup>, 徐军<sup>\*1</sup>

1. 雅本化学股份有限公司, 江苏 太仓 215433;

2. 沪东医院皮肤科, 上海 浦东 201363

**摘要:**通过在天然苦马豆素的C8位引入二氟亚甲基并进行扩环改造,设计出了偕二氟亚甲基苦马豆素类似物1和2。在目标分子的合成中,经由*R*-叔丁基亚磺酰亚胺与二氟溴乙酸乙酯锌试剂的Reformatskii反应以及在叔丁醇钾作用下的氨基分子内亲核取代等反应构建了哌啶环,随后通过Grubbs二代催化剂催化下的烯烃关环复分解反应构建了目标分子的母环结构。结果表明:该合成路线具有氟修饰位点可控、较高的非对映选择性、高效构建双环的特点。所设计的分子具有潜在的抗肿瘤活性,并能为苦马豆素构效关系的研究提供帮助。

**关键词:**苦马豆素;偕二氟亚甲基;Reformatskii反应;关环复分解反应

中图分类号:O62 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.05.006

## Design and Synthesis of Gem-Difluoromethylenated Analogues of Swainonine

ZHANG Minhua<sup>1</sup>, LI Xuehui<sup>2</sup>, CHEN Chen<sup>1</sup>, JIANG Xinyi<sup>1</sup>, ZUO Lingling<sup>2</sup>, XU Jun<sup>1\*</sup>

1. ABA Chemicals Corporation, Taicang 215433, China;

2. Dermatological department, Hudong hospital, Shanghai 201363, China

**Abstract:** The gem-difluoromethylenated Swainonine analogues No.1 and No.2 were designed via a introduction of difluoromethylene group into the structure of Swainonine. The piperidine ring was synthesized through Reformatskii reaction between zinc bromodifluoroacetate with (*R*)-*t*-butyl sulfonimide and intermolecular S<sub>N</sub>2-amine replacement in the presence of potassium *t*-butylate. Then, the mother structure of the target molecules was constructed via ring-closing metathesis reaction of the resulting diene catalyzed by Grubbs' II catalyst. The synthetic route had the characteristics of controllable fluorine modified-sites, relatively high diastereoselectivity and efficient construction of double rings. The designed molecule has potential anti-tumor activity and could be helpful for the research of study structure-activity relationship of swainonine.

**Keywords:** swainonine; gem-difluoromethylene; reformatskii addition; ring-closing metathesis (RCM)

苦马豆素是澳大利亚学者 Colegate<sup>[1]</sup>首先从灰苦马豆中分离得到的一种纯毒素。我国学者曹光荣等<sup>[2]</sup>亦从黄花棘豆中分离得到,并证实了其对 $\alpha$ -甘露糖苷酶有很强的抑制作用。顾柏群等<sup>[3]</sup>进一步证实在茎直黄芪、变异黄芪中也含有苦马豆素。苦马豆素作为高效的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂,

不仅具有抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>,还具有抵抗病毒传染包括抑制 HIV-1 的效果<sup>[5]</sup>。因此,苦马豆素吸引了众多有机合成化学家和药物化学家的兴趣,已经有三十多条合成路线被报道<sup>[6-7]</sup>,但对其构效关系的研究报道较少<sup>[8]</sup>。

然而,Tyler小组对与苦马豆素结构[图1(a)]相

收稿日期:2018-04-04

基金项目:江苏省自然科学基金青年基金(BK2012221)

作者简介:张敏华,学士。E-mail:zhang\_mh@abachem.com

\*通讯作者:徐军,博士,技术总监。E-mail:xu\_j@abachem.com

引文格式:张敏华,李学辉,陈晨,等.偕二氟亚甲基苦马豆素类似物的设计与合成[J].武汉工程大学学报,2018,40(5):506-510.

似的栗精胺的构效关系做了大量系统的研究工作。该小组在1995、1997年分别对栗精胺的C-8<sup>[9]</sup>、C-1和C-7位<sup>[10]</sup>羟基进行修饰后发现:栗精胺分子结构[图1(b)]中的C-1位羟基及其构型是影响其生物活性的关键位点,其手性是糖苷酶对氮糖识别的关键。该羟基的缺失会导致活性的丧失。而C-7位和C-8位的羟基对于生理活性的影响不是很大,对它们的改造虽会使分子的生物活性略有降低,但却能够提高分子对不同糖苷酶的抑制选择性。因此,将栗精胺C-7位和C-8位的羟基改造为其它基团或改变其手性,就可能寻找出选择性抑制不同类型糖苷酶的氮糖。

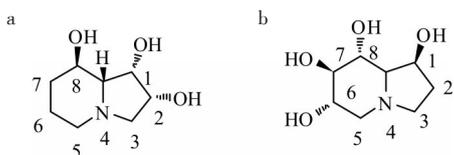


图1 (a)苦马豆素结构,(b)栗精胺结构

Fig. 1 Structures of (a) swainsonine, (b) castanospermine

对天然产物进行含氟改造是研究天然产物构效关系的重要手段之一。同时,将氟原子或含氟基团选择性地引入有机分子能显著改变原有分子的生理活性,可获得更多具有潜在生物活性的分子<sup>[11-12]</sup>。

鉴于此,对苦马豆素进行含氟及扩环改造,设计出了苦马豆素类似物1和2。其中,化合物1分子结构中保留了不饱和和双键,在构象上可能会体

现出和五元环类似的半椅式结构,这对研究苦马豆素的构效关系颇具意义(图2)。

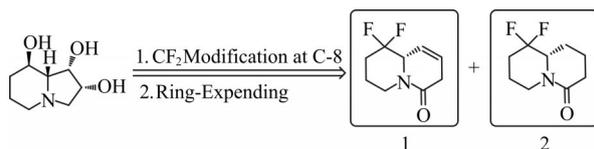


图2 目标分子的设计

Fig. 2 Design of target molecules

关环复分解反应被认为是构建苦马豆素六元环最有效的方法<sup>[13-14]</sup>。通过分析目标分子的结构,六元环可以通过RCM反应来构建。关环前体3的五元环可以通过化合物4分子内亲核取代反应来形成,化合物4则可以通过关键中间体5'经过一系列转化得到,中间体5'的手性中心可以通过*R*-叔丁基亚磺酰胺的手性诱导产生<sup>[15]</sup>(图3)。

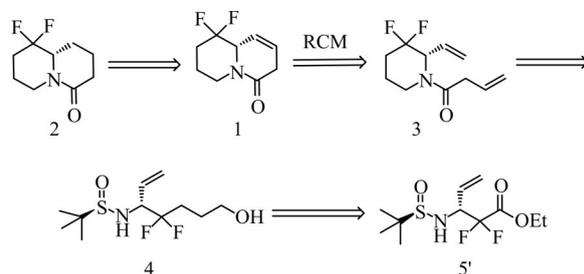


图3 目标分子的逆合成分析

Fig. 3 Retrosynthetic analysis of target molecules

因此,对所设计的目标分子采用如下的合成路线(见图4)。

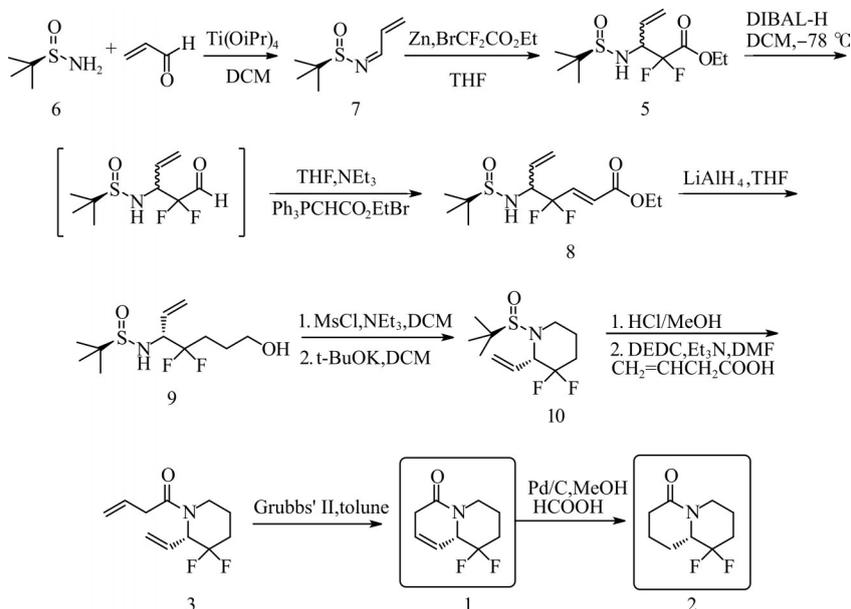


图4 目标分子的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of target molecules

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

所用试剂均为国产市售分析纯。其中 Grubbs' II 催化剂(上海泰坦科技股份有限公司); 乙酸乙酯三苯基溴磷盐为实验室自制。

Bruker AM-400 核磁共振仪; Perkin-Elmer 241 型自动旋光仪; 温度计未校正。

### 1.2 化合物7的合成

将 43.2 g *R*-叔丁基亚磺酰胺溶于 120 mL 二氯甲烷中, 依次加入丙烯醛 20.4 g、钛酸四异丙酯 336.4 g, 室温过夜。将上述反应液倒入 200 mL 冰水中, 搅拌分散析出固体, 硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗滤饼。分液, 合并有机相。无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂, 柱层析分离 [ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 6:1$ ] 得化合物 748 g (产率 85%)<sup>[15]</sup>。

### 1.3 化合物5的合成

将 38.4 g 活化过的锌粉悬浮于干燥的 THF (145 mL) 中, 加热至回流。缓慢滴加 30 g 化合物 7 和 76.8 mL 二氟溴乙酸乙酯的 THF (48 mL) 溶液 (反应比较剧烈, 滴加要慢)。滴完后保温 1 h, 恢复至室温。加入饱和氯化铵溶液淬灭, 分液, 有机相饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂, 柱层析分离 [ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 2:1$ ] 得到化合物 638.0 g (dr. = 2.4:1, 产率 71%)<sup>[16]</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.97–5.89 (m, 0.35H), 5.81–5.72 (m, 0.65H), 4.42–4.26 (m, 3H), 3.79 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.65H), 3.48 (d,  $J = 9.6$  Hz, 0.35H), 1.33 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H) 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.9 (t,  $J = 31.1$  Hz), 162.6 (t,  $J = 31.9$  Hz), 130.2 (dd,  $J = 3.1$  Hz, 1.5 Hz), 129.3 (t,  $J = 3.8$  Hz), 123.0, 122.0, 113.9 (t,  $J = 255.8$  Hz), 113.8 (t,  $J = 255.8$  Hz), 63.4, 63.1, 61.5 (dd,  $J = 27.3$  Hz, 24.3 Hz), 60.6 (t,  $J = 24.1$  Hz), 56.8, 56.4, 22.4, 22.3, 13.9, 13.8; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -110.7 (dd,  $J = 262.8$  Hz, 7.9F, 0.3F), -113.5 (dd,  $J = 261.7$  Hz, 12.4 Hz, 0.7F), -114.9 (dd,  $J = 260.2$  Hz, 12.4 Hz, 0.7F), -118.5 (dd,  $J = 261.3$  Hz, 16.2 Hz, 0.3F)。

### 1.4 化合物8的合成

将 24 g 化合物 7 溶于 360 mL 二氯甲烷中, -78 °C 下滴加 225 mL DIBAL-H (1.0 M in hexane)。滴毕, 保温 2 h。经点板跟踪, 发现还有部分原料, 补加 DIBAL-H 40 mL, 反应 1 h。滴加饱和柠

檬酸溶液淬灭反应。分液, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。旋除溶剂后, 将残留物溶于 360 mL 四氢呋喃中, 加入 23.4 mL 三乙胺及 36.8 g Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>EtBr<sup>-</sup>, 室温反应过夜。反应液经硅藻土过滤后旋干, 粗产品经柱层析分离 [ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 6:1$ ], 得化合物 812.6 g (产率: 48% (两步))。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.79–6.69 (m, 1H), 6.27–6.22 (m, 1H), 5.65–5.40 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 3H), 3.66 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.16 (s, 9H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -105.8 (dm,  $J = 247.8$  Hz, 1F), -108.1 (dt,  $J = 151.2$  Hz, 11.3 Hz, 0.8F), -108.5 (dt,  $J = 249.3$  Hz, 12.0 Hz, 0.2F)

### 1.5 化合物9的合成

将 2.5 g LiAlH<sub>4</sub> 悬浮于干燥的四氢呋喃 (25 mL) 中, 在 0 °C 下滴加 10 g 化合物 8 的四氢呋喃 (75 mL) 溶液。滴毕, 恢复到室温反应 2 h。将体系降至 0 °C, 缓慢加入饱和氯化铵溶液。粗产品经柱层析分离 [ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 3:1$ ], 得化合物 96.27 g (产率: 72%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.81–5.72 (m, 1H), 5.47–5.40 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 1H), 3.73–3.72 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 2H), 2.14–1.94 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.22 (s, 9H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -101.5 (dm,  $J = 246.7$  Hz, 1F), -109.0 (dm,  $J = 245.2$  Hz, 1F)。

### 1.6 化合物10的合成

将 6 g 化合物 9 溶于 60 mL 二氯甲烷中, 0 °C 下加入 8.7 mL 三乙胺、130 mg DMAP, 滴加 2.4 mL 甲磺酰氯, 恢复至室温反应 3 h 后加水淬灭反应。二氯甲烷萃取, 有机相饱和盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 过滤。将母液移至反应瓶中, 降温至 0 °C, 加入 3.75 g 叔丁醇钾, 保温反应 3 h。加水淬灭反应, 有机相经 1 mol/L HCl, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。粗产品经柱层析分离 [ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 8:1$ ], 得化合物 103.7 g (产率: 66%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.91–5.73 (m, 1H), 5.57–5.38 (m, 2H), 3.96–3.88 (m, 1H), 3.24–3.20 (m, 0.4H), 3.14–3.11 (m, 1.2H), 2.91–2.84 (m, 0.4H), 2.05–1.62 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  129.9 (dd,  $J = 6.1$  Hz, 2.3 Hz), 128.6 (t,  $J = 4.5$  Hz), 121.6, 121.2, 120.3 (t,  $J = 245.9$  Hz), 119.9 (dd,  $J = 248.8$  Hz, 242.9 Hz), 66.6

(dd,  $J = 28.1$  Hz, 25.0 Hz), 65.6 (t,  $J = 27.3$  Hz), 59.2, 58.7, 39.5, 37.7, 30.1 (dd,  $J = 46.3$  Hz, 23.6 Hz), 29.9 (dd,  $J = 82.7$  Hz, 36.4 Hz), 23.1 (t,  $J = 4.5$  Hz), 22.9, 22.7, 22.2 (t,  $J = 4.6$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.1 (m, 0.75F), -100.9 (dm,  $J = 239.9$  Hz, 0.64F), -105.9 (d,  $J = 239.5$  Hz, 0.61F)。

### 1.7 化合物3的合成

将2 g 化合物10溶于20 mL 甲醇中,在0 °C下加入28 mL 饱和HCl/MeOH溶液,恢复至室温反应2 h,旋除溶剂。将所得油状物溶于150 mL DMF中,在0 °C下往体系中加入6.7 g 三乙胺、3.9 g 氰基磷酸二乙酯和2.1 g 3-丁烯酸。恢复至室温反应过夜。加质量分数10%  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液淬灭反应,二氯甲烷萃取3次,有机相饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。粗产品经柱层析分离[ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 8:1$ ],得化合物31.12 g(产率:65%(两步)<sup>[17]</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98–5.88 (m, 1H), 5.84–5.73 (m, 1H), 5.55 (s, 0.5H), 5.39 (dd,  $J = 34.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 5.27–5.10 (m, 3H), 4.57 (t,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 13.2$  Hz, 0.4 H), 3.19–3.06 (m, 2.5H), 2.70–2.67 (m, 0.6H), 2.06 (s, 1H), 1.80–1.71 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0, 170.3, 131.0, 128.8, 128.7, 119.9, 119.4, 118.2, 118.1, 121.7 (d,  $J = 244.4$  Hz), 121.6 (d,  $J = 243.7$  Hz), 61.1 (t,  $J = 28.8$  Hz), 56.1 (t,  $J = 28.9$  Hz), 40.5, 39.0, 38.2, 36.0, 29.6, 29.4, 29.1, 22.6, 21.6 (d,  $J = 7.8$  Hz), 17.7, 14.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -100.3 (dm,  $J = 241.0$  Hz, 0.54F), -101.2 (0.46F), -101.4 (0.46F), -101.6 (d,  $J = 177.1$  Hz, 0.54F)。

### 1.8 化合物1的合成

将260 mg 化合物3溶于60 mL 甲苯中,加入130 mg Grubbs' II 催化剂,加入回流反应过夜。冷至室温,旋干,直接柱层析分离[ $m(\text{PE}):m(\text{EA}) = 1:1$ ],得化合物1 170 mg(产率75%)<sup>[18]</sup>。

$[\alpha]_D^{20} = -115.4^\circ$  (c 0.51,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.99–5.94 (m, 1H), 5.84–5.81 (m, 1H), 4.89–4.84 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 2.98–2.95 (m, 2H), 2.54–2.47 (m, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 1.96–1.70 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.5, 126.4, 118.9 (dd,  $J = 248.3$  Hz, 245.2 Hz), 116.6 (t,  $J = 2.3$  Hz), 61.7 (dd,  $J = 30.4$  Hz, 26.6 Hz), 32.8 (dd,  $J = 25.1$  Hz, 21.3 Hz), 31.5, 31.1, 21.6 (d,  $J = 79.1$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR

(376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -104.4 (d,  $J = 238.0$  Hz, 1F), -106.2 (dm,  $J = 239.9$  Hz, 1F);  $m/z$  210.1 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ), 188.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); HRMS (high resolution mass spectrum, 高分辨质谱),  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$ : 计算 187.080 9; 测试: 187.081 9。

### 1.9 化合物2的合成

将50 mg 化合物1溶于8 mL 甲醇中,加入0.8 g  $m(\text{Pd/C})$  (质量分数10%, 包含质量分数50%的水)、甲酸2 mL, 密闭反应48 h后过滤,旋干直接柱层析[ $m(\text{MeOH}):m(\text{DCM}) = 1:15$ ],得化合物2为36 mg(产率70%)。

$[\alpha]_D^{20} = -35.4^\circ$  (c 0.35,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.81–4.76 (m, 1H), 3.44 (dt,  $J = 23.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.45–2.19 (m, 4H), 2.01–1.58 (m, 7H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -104.9 (d,  $J = 238.4$  Hz, 1F), -116.9 (dm,  $J = 239.5$  Hz, 1F);  $m/z$  190.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); HRMS,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}$ : 计算 189.096 5; 测试: 189.103 9。

## 2 结果与讨论

根据合成分析,首先由*R*-叔丁基亚磺酰胺6与丙烯醛反应制备了*R*-叔丁基亚磺酰亚胺7。随后,*R*-叔丁基亚磺酰亚胺与现场生成的二氟溴乙酸乙酯锌试剂发生 Reformatskii 加成反应生成酯5。淬灭反应后,体系经氟谱检测,非对映异构体质量比例约为2.4:1,两者不能通过柱层析分离。

Reformatskii 加成反应主产物的构型可以通过如下六员过渡态来推导<sup>[19]</sup>,化合物5'是加成反应的主产物,其构型也恰巧是我们所需要的(见图5)。

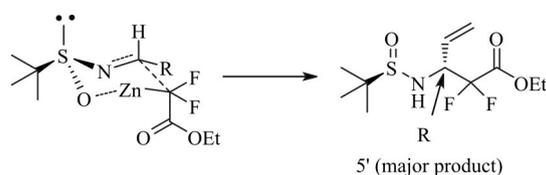


图5 化合物5'的构型

Fig. 5 Configuration of compound 5'

随后,对六元哌啶环进行构建。从化合物5'出发,DIBAL-H 还原其结构中的a,b-不饱和酯基,所得的醛直接进行 Wittig 反应得到a,b-不饱和酯8。两个非对映体混合物不能通过柱层析加以分离。 $\text{LiAlH}_4$ 还原8中的a,b-不饱和酯基,得到不能直接地通过柱层析加以分离非对映体的伯醇9。将伯醇9的伯羟基上Ms,所得到的化合物直接在叔丁醇钾的作用下发生分子内亲核取代反应,得到化合物10,从而成功构建了哌啶环。并且,化合

物10可以方便地与另一个异构体通过柱层析加以分离。

化合物10在盐酸甲醇溶液中脱除亚磺酰基后与3-烯丁酸反应,得到关环前体3。化合物3在Grubbs二代催化剂的催化下顺利关环生成了化合物1。氢化还原1的双键后,得到了化合物2。

### 3 结 语

通过 Reformatskii 加成反应和 RCM 等反应得到了苦马豆素的偕二氟亚甲基类似物,将通过后续的抗肿瘤活性测试来研究苦马豆素的构效关系,并期望得到更多生物活性物质。

#### 参考文献:

- [1] COLEGATE S M, DORLING P R, HUXTABLE C R. A spectroscopic investigation of swainsonine: an  $\alpha$ -mannosidase inhibitor isolated from *Swainsona canescens* [J]. *Australian Journal of Chemistry*, 1979 (32): 2257-2264.
- [2] 曹光荣, 段得贤, 赵效文, 等. 黄花棘豆有毒成分的分离与鉴定 [J]. *西北农林科技大学学报(自然科学版)*, 1989, 17(3): 1-8.
- [3] 顾百群, 薛登民, 曹光荣. 山羊甘肃棘豆中毒病理学观察 [J]. *畜牧兽医杂志*, 1991 (3): 9-11.
- [4] 邹恒琴, 徐峰, 张忠义, 等. 一种具有前景的抗癌药苦马豆素的研究进展 [J]. *中草药*, 1997, 28(7): 437-439.
- [5] GOSS P E, BATTISTE J, FEMANDES B, et al. Phase I: study of swainsonine in patients with advanced malignancies [J]. *Cancer Research*, 1994, 54: 1450-1457.
- [6] PRASAD S S, SENTHILKUMAR S, BASKARAN S, et al. Iminosugar C-nitromethyl glycosides and divergent synthesis of bicyclic iminosugars [J]. *Organic Letters*, 2017, 19: 4403-4406.
- [7] SI C M, MAO Z Y, LIN G Q, et al. Divergent method to trans-5-hydroxy-6-alkynyl/alkenyl-2-piperidinones: syntheses of (-)-epiquinamide and (+)-swainsonine [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2015, 80: 5824-5833.
- [8] JONCOUR A, DESROY N, HECKMANN B, et al. Discovery, structure-activity relationship, and binding mode of an imidazo[1,2-a]pyridine series of autotaxin inhibitors [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 60: 7371-7392.
- [9] FURNEAUX R H, GAINSFORD G J, TYLER P C, et al. The chemistry of castanospermine, part IV<sup>1</sup>: synthetic modifications at C-8 [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51: 12611-12630.
- [10] FURNEAUX R H, GAINSFORD G J, TYLER P C, et al. The chemistry of castanospermine, part V: synthetic modifications at C-1 and C-7 [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53: 245-246.
- [11] O'HAGAN. Understanding organofluorine chemistry: an introduction to the C-F bond [J]. *Chemical Society Reviews*, 2008, 39(21): 308-319.
- [12] KIRSCH P. Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications [J]. *Fhembiochem*, 2010, 6(4): 763-770.
- [13] DECHAMPS I, PARDO D G, COSSY J. Enantioselective ring expansion of prolinol derivatives: two formal syntheses of (-)-Swainsonine [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63: 9082-9091.
- [14] AU C W G, PYNE S G. Asymmetric synthesis of anti-1, 2-amino alcohols via the borono-mannich reaction: a formal synthesis of (-)-swainsonine [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71: 7097-7099.
- [15] COGAN D A, LIU G C, ELLMAN J. Asymmetric synthesis of chiral amines by highly diastereoselective 1, 2-additions of organometallic reagents to *N*-tert-butanesulfinyl imines [J]. *Tetrahedron*, 1999, 55: 8883-8904.
- [16] STAAS D D, SAVAGE K L, HOMNICK C F, et al. Asymmetric synthesis of  $\alpha, \alpha$ -difluoro- $\beta$ -amino acid derivatives from enantiomerically pure *N*-tert-butylsulfinimines [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67: 8276-8279.
- [17] HANESSIAN S, MA J G, WANG W G. Total synthesis of bafilomycin A1 relying on iterative 1, 2-induction in acyclic precursors [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, 123: 10200-10206.
- [18] MARTÍN R, MURRUZZU C, PERICÀS M A, et al. General approach to glycosidase inhibitors: enantioselective synthesis of deoxy-manno-jirimycin and swainsonine [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70: 2325-2328.
- [19] DEWAR M J S, MERZ K M Jr. The Reformatskii reaction [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1987, 109: 6553-6554.